

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)

ミルナシプラン塩酸塩錠

ミルナシプラン 塩酸塩錠 **12.5mg**「AMEL」

ミルナシプラン 塩酸塩錠 **15mg**「AMEL」

ミルナシプラン 塩酸塩錠 **25mg**「AMEL」

ミルナシプラン 塩酸塩錠 **50mg**「AMEL」

Milnacipran Hydrochloride Tablets 「AMEL」

剤形	錠12.5mg、錠15mg、錠50mg：フィルムコーティング錠 錠25mg：割線入りフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠12.5mg：1錠中、ミルナシプラン塩酸塩12.5mgを含有する。 錠15mg：1錠中、ミルナシプラン塩酸塩15mgを含有する。 錠25mg：1錠中、ミルナシプラン塩酸塩25mgを含有する。 錠50mg：1錠中、ミルナシプラン塩酸塩50mgを含有する。
一般名	和名：ミルナシプラン塩酸塩（JAN） 洋名：Milnacipran Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 錠12.5mg、錠50mg：2010年1月15日 錠15mg、錠25mg：2008年3月14日 薬価基準収載年月日 錠12.5mg、錠50mg：2010年5月28日 錠15mg、錠25mg：2008年7月4日 販売開始年月日 錠12.5mg、錠50mg：2010年5月28日 錠15mg、錠25mg：2008年7月4日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	22
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	22
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	22
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	25
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	26
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	30
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	30
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	31
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	31
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	32
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	32
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	32
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	5. 重要な基本的注意とその理由	32
9. 溶出性	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
10. 容器・包装	21	7. 相互作用	35
11. 別途提供される資材類	21	8. 副作用	36
12. その他	21	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
V. 治療に関する項目	22	10. 過量投与	38
1. 効能又は効果	22	11. 適用上の注意	38
2. 効能又は効果に関連する注意	22	12. その他の注意	38

IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験.....	39
2. 毒性試験.....	39
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分.....	40
2. 有効期間.....	40
3. 包装状態での貯法.....	40
4. 取扱い上の注意.....	40
5. 患者向け資材.....	40
6. 同一成分・同効薬.....	40
7. 国際誕生年月日.....	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	41
11. 再審査期間.....	41
12. 投薬期間制限に関する情報.....	41
13. 各種コード.....	41
14. 保険給付上の注意.....	41
X I . 文献	42
1. 引用文献.....	42
2. その他の参考文献.....	42
X II . 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
X III . 備考	44
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	44
2. その他の関連資料.....	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」、錠 15mg 「アメル」、錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施した。

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」、錠 25mg 「アメル」は平成 20 年 3 月に承認を取得して同年 7 月に上市し、ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」は平成 22 年 1 月に承認を取得して同年 5 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤のうつ病・うつ状態に対する作用機序は、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込みの特異的な阻害であると考えられている。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)、セロトニン症候群、痙攣、白血球減少、重篤な皮膚障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、肝機能障害、黄疸、高血圧クリーゼがあらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg 「アメル」

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg 「アメル」

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg 「アメル」

(2) 洋名

Milnacipran Hydrochloride Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ミルナシبران塩酸塩」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ミルナシبران塩酸塩(JAN)

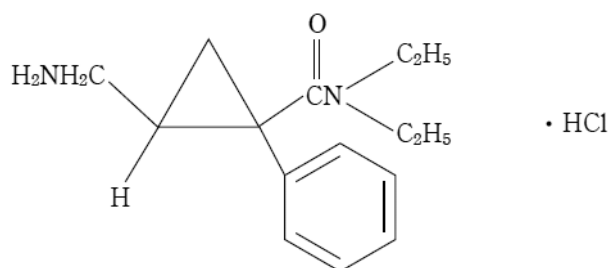
(2) 洋名(命名法)

Milnacipran Hydrochloride(JAN), Milnacipran (INN)

(3) ステム(s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$

分子量 : 282.81

5. 化学名(命名法)又は本質

(±)-*cis*-2-Aminomethyl-*N,N*-diethyl-1-phenylcyclopropane-carboxamide monohydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水 エタノール(99.5) <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい
アセトニトリル	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 170℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

(3)塩化物の定性反応(2)

有効成分の定量法：液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ミルナシブラン 塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」	フィルムコー ティング錠	  	KW673
	白色～帯黄白 色	直径：約 6.2mm 厚さ：約 2.7mm 質量：約 80.0mg	
ミルナシブラン 塩酸塩錠 15mg 「アメル」	フィルムコー ティング錠	  	KW671
	淡黄色	直径：約 6.2mm 厚さ：約 2.7mm 質量：約 80.0mg	
ミルナシブラン 塩酸塩錠 25mg 「アメル」	割線入りフィ ルムコーティ ング錠	  	KW672
	白色～帯黄白 色	直径：約 6.2mm 厚さ：約 2.8mm 質量：約 80.0mg	
ミルナシブラン 塩酸塩錠 50mg 「アメル」	フィルムコー ティング錠	  	KW675 /50
	白色～帯黄白 色	直径：約 7.7mm 厚さ：約 3.5mm 質量：約 158.0mg	

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

ミルナシブラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」

硬度：39.2 N(4.0 kg)以上

ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」、錠 25mg 「アメル」

硬度：29.4 N(3.0 kg)以上

ミルナシブラン塩酸塩錠 50mg 「アメル」

硬度：49 N(5.0 kg)以上

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ミルナシブラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」	ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」
有効成分	1錠中、ミルナシブラン塩酸塩 12.5mg を含有する。	1錠中、ミルナシブラン塩酸塩 15mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ	D-マンニトール、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

販売名	ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	ミルナシブラン塩酸塩錠 50mg 「アメル」
有効成分	1錠中、ミルナシブラン塩酸塩 25mg を含有する。	1錠中、ミルナシブラン塩酸塩 50mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性¹⁾

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋 バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

(2) 無包装下での安定性²⁾

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30 日目にわずかに淡黄色に変化した(規格外)
25℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

(3) 分割品の安定性

ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25°C75%RH、90日)、温度(40°C、90日)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1°C、75±5%RH、遮光)

包装形態	試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
ポリエチレン袋	性状	白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
	定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	99.3	100.1	100.5	99.4
グラシン紙分包	性状	白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
	定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	99.3	100.1	100.6	99.1

※1.3回の平均値(%)

温度(40±1°C、遮光、アルミ袋)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	99.3	100.7	100.3	99.3

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性³⁾

(1) 溶出挙動における同等性

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)に基づき、ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」(試験製剤)及びミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

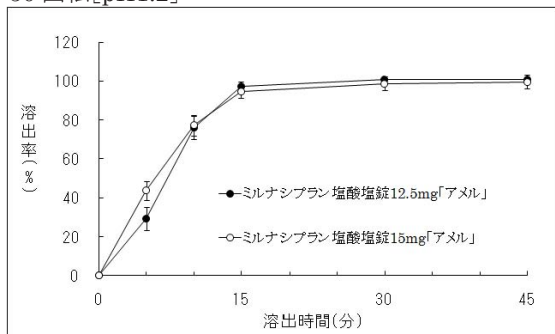
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
100	pH1.2	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

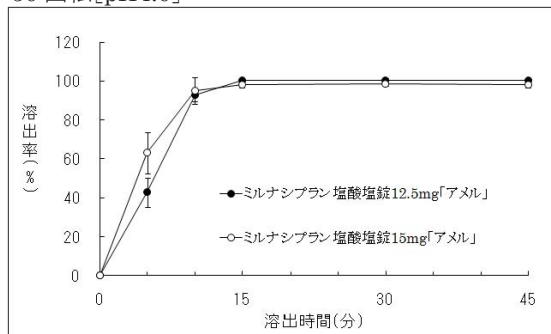
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

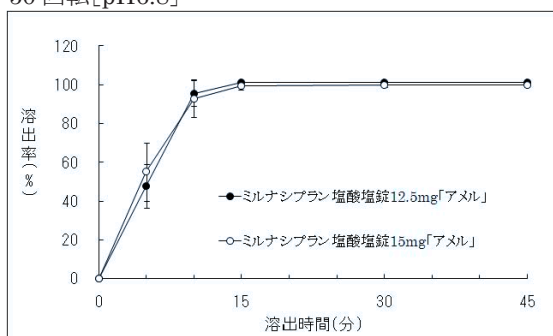
50 回転 [pH1.2]



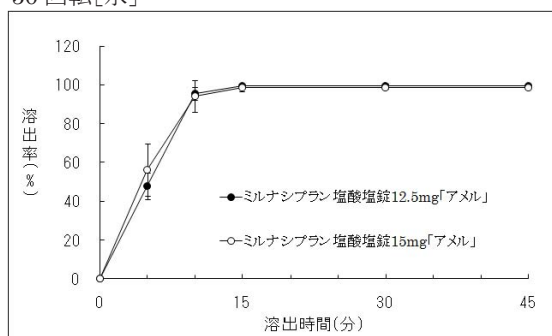
50 回転 [pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

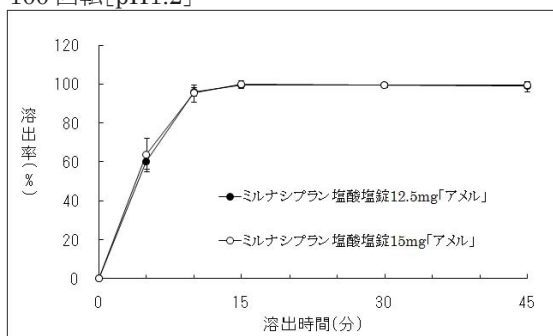


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	94.6	97.3	適合
		pH4.0	85%以上	15分	98.2	100.5	適合
		pH6.8	85%以上	15分	99.4	101.1	適合
		水	85%以上	15分	98.7	99.5	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	100.0	99.7	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	97.3	97.3	0.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		99.3	+2.0		
		99.1	+1.8		
		96.9	-0.4		
		100.2	+2.9		
		98.5	+1.2		
		96.9	-0.4		
		96.0	-1.3		
		97.3	0.0		
		96.8	-0.5		
		90.9	-6.4		
		98.6	+1.3		

50rpm、pH4.0

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	100.5	100.0	-0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		100.2	-0.3		
		101.5	+1.0		
		100.7	+0.2		
		99.9	-0.6		
		100.9	+0.4		
		100.0	-0.5		
		100.5	0.0		
		100.3	-0.2		
		101.6	+1.1		
		99.0	-1.5		
		101.1	+0.6		

50rpm、pH6.8

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	101.1	100.9	-0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		101.3	+0.2		
		100.8	-0.3		
		101.0	-0.1		
		101.5	+0.4		
		100.4	-0.7		
		101.3	+0.2		
		101.3	+0.2		
		100.3	-0.8		
		100.8	-0.3		
		102.0	+0.9		
		101.5	+0.4		

50rpm、水

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	99.5	98.9	-0.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		98.6	-0.9		
		99.6	+0.1		
		100.4	+0.9		
		101.8	+2.3		
		100.3	+0.8		
		98.4	-1.1		
		97.8	-1.7		
		99.7	+0.2		
		98.5	-1.0		
		98.9	-0.6		
		101.3	+1.8		

100rpm、pH1.2

判定 時点 (分)	試験製剤		差 (%)	判定基準 (%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	99.7	98.4	-1.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		98.2	-1.5		
		101.0	+1.3		
		99.7	0.0		
		100.1	+0.4		
		99.3	-0.4		
		100.8	+1.1		
		101.4	+1.7		
		99.7	0.0		
		100.3	+0.6		
		99.2	-0.5		
		98.7	-1.0		

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日付 医薬審発第786号)」に基づき、ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」及びトレドミン錠 15mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第1液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
100	pH1.2	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

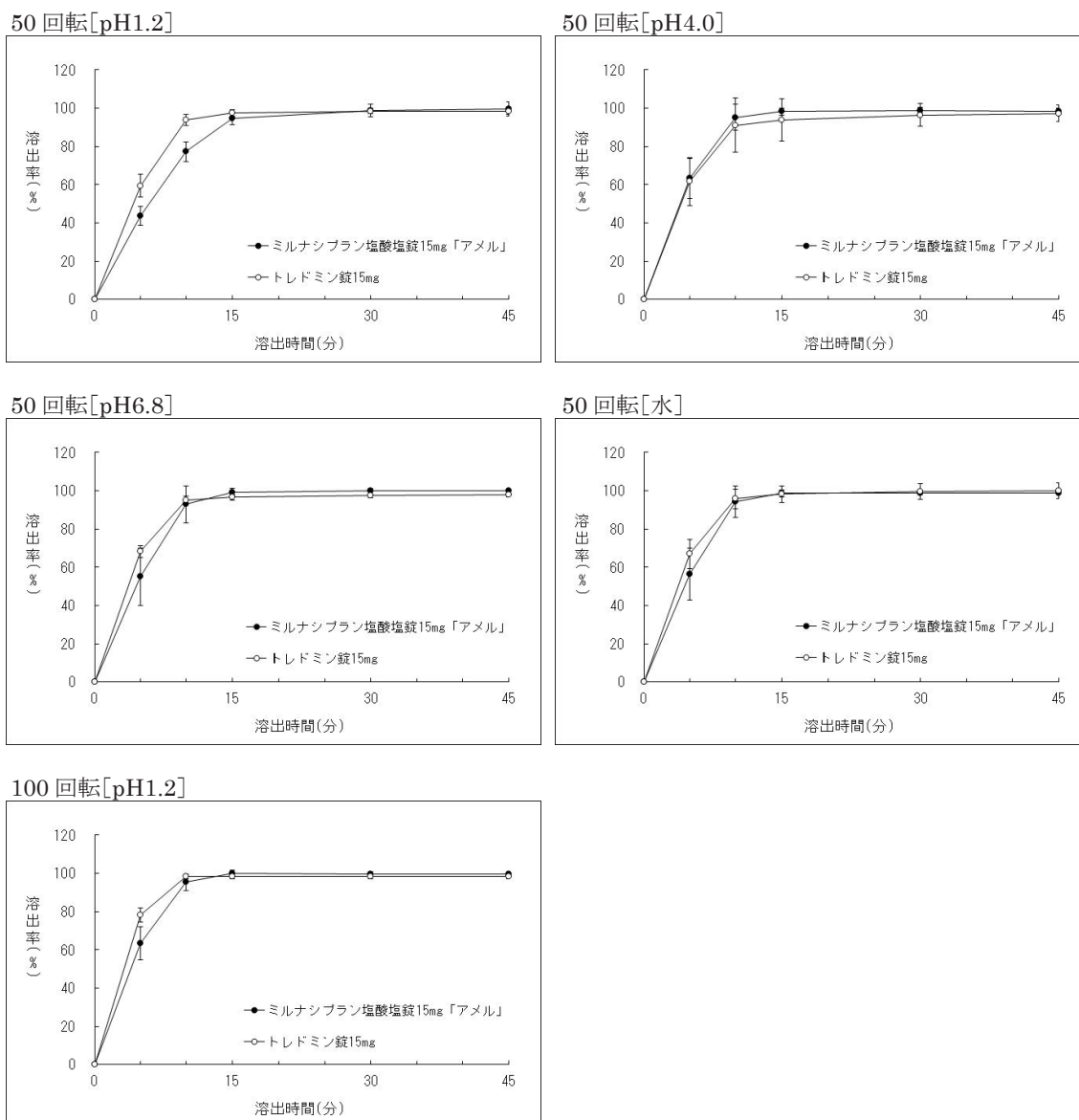


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	97.7	94.6	適合
		pH4.0	85%以上	15分	93.9	98.2	適合
		pH6.8	85%以上	15分	96.7	99.4	適合
		水	85%以上	15分	98.3	98.7	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	98.4	100.0	適合

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日付 医薬審発第786号)」に基づき、ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」及びトレドミン錠 25mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第1液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP13) 崩壊試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH3.0 pH6.8 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
100	pH3.0	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

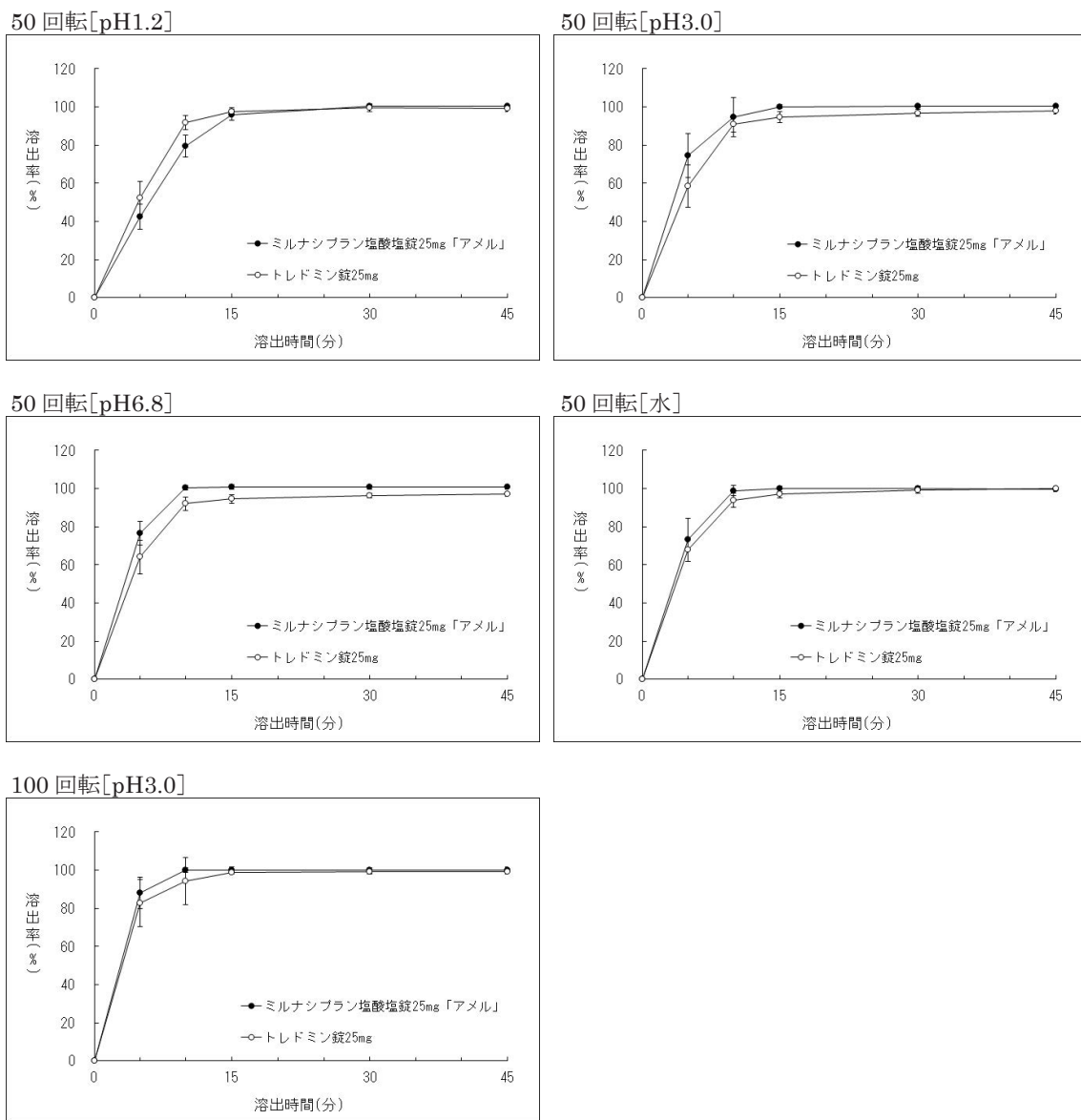


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	97.7	96.0	適合
		pH3.0	85%以上	15分	94.7	100.2	適合
		pH6.8	85%以上	15分	94.5	100.8	適合
		水	85%以上	15分	97.3	100.0	適合
	100	pH3.0	85%以上	15分	98.9	100.1	適合

ミルナシプリン塩酸塩錠 50mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)に基づき、ミルナシプリン塩酸塩錠 50mg 「アメル」及びミルナシプリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転	
試験液	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

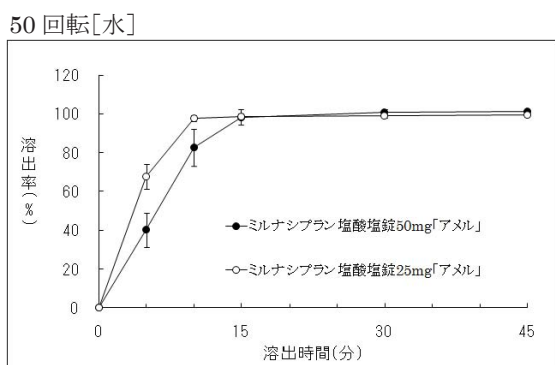


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	水	85%以上	15分	98.9	98.3	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、水

判定時点(分)	試験製剤		差(%)	判定基準(%)	判定
	平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
15	98.3	98.0	-0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適
		99.7	+1.4		
		100.9	+2.6		
		94.6	-3.7		
		100.8	+2.5		
		99.5	+1.2		
		98.8	+0.5		
		86.7	-11.6		
		100.6	+2.3		
		100.8	+2.5		
		99.9	+1.6		
99.4	+1.1				

(2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたミルナシプラン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
12.5 mg	50 rpm	水	15分	80%以上
15 mg	50 rpm	水	15分	80%以上
25 mg	50 rpm	水	15分	80%以上
50 mg	50 rpm	水	15分	80%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

〈ミルナシبران塩酸塩錠 15mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]、500 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ミルナシبران塩酸塩錠 25mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]、500 錠[10 錠(PTP)×50]、500 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ミルナシبران塩酸塩錠 50mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：錠 12.5mg、錠 15mg、錠 25mg 31×83(mm)

錠 50mg 35×88(mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

[8.1-8.4、9.1.6、9.1.7、15.1.1 参照]

5.2 本剤の有効性は、四環系抗うつ薬(ミアンセリン塩酸塩)と同等と判断されているものの、三環系抗うつ薬(イミプラミン塩酸塩)との非劣性は検証されていないため、投与に際しては、リスクとベネフィットを勘案すること。[17.1.1 参照]

5.3 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.2 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験

イミプラミン塩酸塩⁴⁾及びミアンセリン塩酸塩⁵⁾を対照とした二重盲検比較試験における有効性は下表のとおりであり、同等とみなしうる臨床的に許容できる改善率の差を10%とすると、本剤(ミルナシبران塩酸塩)はイミプラミン塩酸塩と同等と判断できなかったが、ミアンセリン塩酸塩とは同等と判断された。

薬剤名	ミルナシبران塩酸塩群	イミプラミン塩酸塩群	ミルナシبران塩酸塩群	ミアンセリン塩酸塩群
投与量(開始用量→最高用量)	50mg/日→150mg/日 ^{注)}	50mg/日→150mg/日	50mg/日→100mg/日	30mg/日→60mg/日
全般改善度における「中等度改善以上」の改善率(症例数)	58.1% (36/62)	56.3% (36/64)	48% (40/83)	39% (37/95)
改善率の差の90%信頼区間	-14.3%~17.9%		-3.0%~21.5%	

各試験における副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況は下表のとおりであった。

薬剤名	ミルナシبران塩酸塩群	イミプラミン塩酸塩群	ミルナシبران塩酸塩群	ミアンセリン塩酸塩群
副作用発現率(症例数)	41.9% (26/62)	50.8% (33/65)	32.5% (27/83)	43.2% (41/95)
臨床検査値異常変動発現率(症例数)	12.7% (7/55)	10.2% (6/59)	8.9% (5/56)	23.6% (17/72)

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシبران塩酸塩として1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2~3回に分けて食後に経口投与する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミプラミン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤のうつ病・うつ状態に対する作用機序は、以下の試験結果^{6,7)}よりセロトニン及びノルアドレナリン再取り込みの特異的な阻害であると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ラット脳内セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み部位に親和性を示し、セロトニン及びノルアドレナリンの取り込みをともに阻害した(*in vitro*)。

2) ラット脳内の細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を有意に増加させた(10、30 mg/kg、p.o.)。

3) 各種神経伝達物質受容体に対してほとんど親和性を示さず、またモノアミン酸化酵素活性にも影響は認められなかった(*in vitro*)。

4) 抗うつ作用

ラット及びマウス強制水泳試験において、有意な不動時間短縮作用が認められた⁶⁾(30 mg/kg、p.o.)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「アメル」、錠 25mg「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「アメル」、錠 25mg「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「アメル」	12 例(1 群 6 例)
	ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「アメル」	19 例(1 群 9、10 例)
投与条件	<p>ミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にミルナシプリン塩酸塩として 15 mg 含有するミルナシプリン塩酸塩錠 15mg「アメル」1 錠又はトレドミン錠 15mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食とした。 (注)本剤の承認された用法は、食後投与である。</p> <p>ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にミルナシプリン塩酸塩として 25 mg 含有するミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「アメル」1 錠又はトレドミン錠 25mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食とした。 (注)本剤の承認された用法は、食後投与である。</p>	
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、9、12、24 及び 36 時間後の 13 時点とした。採血量は 1 回につき 5 mL とした。	
分析法	LC/MS/MS 法	

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「アメル」

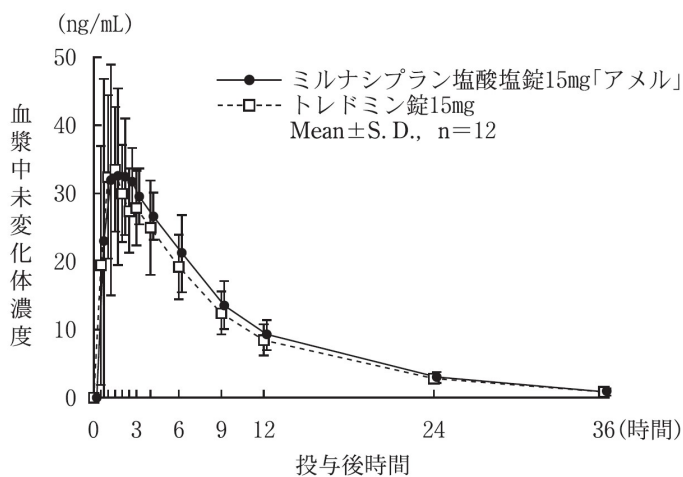
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→36) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「アメル」	343.5±64.2	40.5±12.2	1.4±1.0	7.3±0.7
トレドミン錠 15mg	316.8±54.8	38.8±7.5	1.8±1.7	7.4±0.8

(Mean±S.D.,n=12)

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→36)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.079)$	$\log(1.020)$
90%信頼区間	$\log(1.044) \sim \log(1.115)$	$\log(0.952) \sim \log(1.093)$



なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」

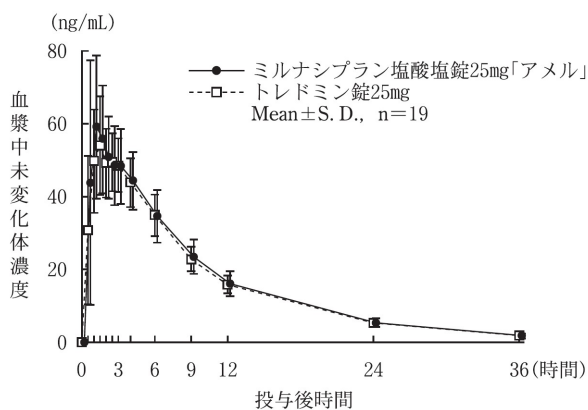
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→36) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	585.2±96.8	66.8±20.5	1.7±1.4	7.6±0.8
トレドミン錠 25mg	568.2±64.8	61.1±9.5	1.8±0.8	7.6±0.8

(Mean±S.D.,n=19)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→36)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.019)$	$\log(1.059)$
90%信頼区間	$\log(0.983) \sim \log(1.055)$	$\log(0.967) \sim \log(1.158)$



なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

空腹時に服用すると嘔気、嘔吐が強く出現するおそれがあるので、空腹時の服用は避けさせること。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ラットに経口投与した実験で、胎児への移行(胎児中濃度は母体血液中濃度と同程度)が報告されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：ラット)

ラットに経口投与した実験で、乳汁への移行(乳汁中濃度は血漿中濃度の3倍)が報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者(n = 8)にミルナシプラン塩酸塩 50mg を空腹時^{注)}単回経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人(n = 6)に比し高く推移し、AUC 及び $T_{1/2\beta}$ などの薬物動態パラメータに有意な差が認められた⁹⁾(外国人データ)。

対象	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
腎機能障害患者	1.9±0.6	190.0±21.8	15.0±2.4*	3,102±430*
健康成人	1.9±0.4	146.7±10.7	8.3±0.9	1,363±142

Mean±S.E. * : P < 0.05 (t 検定)

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者(n = 11)にミルナシプラン塩酸塩 50mg を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人(n = 6)に比し有意な差は認められなかったが、Cmax の上昇、AUC の増加、 $T_{1/2\beta}$ の延長が認められた¹⁰⁾(外国人データ)。

対象	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
肝機能障害患者	2.7±1.4	170±60	10.0±3.1	1,902±688
健康成人	2.0±0.9	135±18	8.3±1.7	1,360±296

Mean±S.D.

(3) 高齢者

健康高齢者男子(66～76歳、n = 8)にミルナシプラン塩酸塩 15mg を食後単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度(AUC)は健康成人男子(n = 8)に比し、有意な増加が認められた。薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹¹⁾。

対象	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
健康高齢者	3.0±1.2	45.1±11.4	9.2±1.7	455.2±97.6*
健康成人	2.4±0.5	39.3±8.1	7.8±1.1	344.7±49.5

Mean±S.D. * : P < 0.05 (t 検定)

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、ミルナシプラン塩酸塩として1日25mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日25mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後に経口投与する。」である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者[10.1 参照]

2.3 尿閉(前立腺疾患等)のある患者[本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1、8.2-8.4、9.1.6、9.1.7、15.1.1 参照]

8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.6-9.1.9 参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.6、9.1.7、15.1.1 参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.6-9.1.9、15.1.1 参照]

- 8.5 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。
- 8.6 高血圧クリーゼ、血圧上昇があらわれることがあるので、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。
[9.1.4、11.1.8 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 排尿困難のある患者

本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 心疾患のある患者

定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

血圧上昇、頻脈等があらわれ、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 高血圧のある患者

定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

高血圧クリーゼがあらわれることがある。[8.6、11.1.8 参照]

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。[11.1.3 参照]

9.1.6 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.7、15.1.1 参照]

9.1.7 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.6、15.1.1 参照]

9.1.8 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.9 参照]

9.1.9 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.8 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与量を減じて使用すること。外国における腎機能障害患者での体内薬物動態試験で、高い血中濃度が持続する傾向が認められている。[16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットに経口投与した実験で、胎児への移行(胎児中濃度は母体血液中濃度と同程度)が報告されている。

9.5.2 動物における周産期及び授乳期投与試験で、死産児の増加等が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットに経口投与した実験で、乳汁への移行(乳汁中濃度は血漿中濃度の3倍)が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害(DSM-IV^{注)}における分類)患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.3 参照]

注) DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会)の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では、血中濃度が上昇し、薬物の消失が遅延する傾向が認められている。

また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されている。[11.1.6、16.6.3 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフピー) ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ) [2.2 参照]	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることが報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤に切り替えるときは2～3日間の間隔をおくことが望ましい。	主にモノアミン酸化酵素阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられている。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	他の抗うつ剤で相互に作用を増強することが報告されている。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	相互に作用を増強するおそれがある。	機序は不明。
降圧剤 クロニジン等	降圧剤の作用を減弱する可能性があるため、観察を十分に行うこと。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によるものと考えられる。
炭酸リチウム [11.1.2 参照]	他の抗うつ剤で併用によりセロトニン症候群があらわれることが報告されている。	機序は不明。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩等	他の抗うつ剤で併用により高血圧、冠動脈収縮があらわれることが報告されている。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりセロトニン作用が増強するおそれがある。
リスデキサメフェタミンメシル酸塩 [11.1.2 参照]	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりセロトニン作用が増強するおそれがある。
メチルチオニウム塩化物水和物(メチレンブルー) [11.1.2 参照]	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの静脈内投与との併用により起立性低血圧、頻脈があらわれたとの報告がある。	機序は不明。
アドレナリン ノルアドレナリン	これらの薬剤(特に注射剤)との併用により、心血管作用(血圧上昇等)を増強するおそれがある。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりアドレナリン作用が増強するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる悪性症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

11.1.2 セロトニン症候群(頻度不明)

激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2 参照]

11.1.3 痙攣(0.1%未満)

[9.1.5 参照]

11.1.4 白血球減少(頻度不明)

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.5 重篤な皮膚障害(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) (頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取制限等の適切な処置を行うこと。[9.8 参照]

11.1.7 肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 高血圧クリーゼ(頻度不明)

血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。[8.6、9.1.4 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		起立性低血圧、頻脈、動悸、血圧上昇		血圧低下、上室性頻拍
精神神経系		眠気、めまい、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、振戦、視調節障害、躁転、焦躁感、知覚減退(しびれ感等)、不眠、頭がボーッとする、筋緊張亢進、アカシジア・口部ジスキネジア・パーキンソン様症状等の錐体外路障害、不安	幻覚、せん妄、被注察感、聴覚過敏、自生思考	
過敏症		発疹、そう痒感		
消化器	悪心・嘔吐、便秘	口渇、腹痛、腹部膨満感、胸やけ、味覚異常、舌異常、食欲不振、食欲亢進、口内炎、下痢	飲水量増加	
肝臓		AST、ALT、 γ -GTPの上昇		
泌尿器		排尿障害、頻尿、尿蛋白陽性	尿失禁	
その他		倦怠感、発汗、熱感、発熱、悪寒、冷感、耳鳴、息苦しい、性機能異常(勃起力減退、射精障害、精巣痛、精液漏等)、トリグリセライドの上昇	鼻閉、関節痛、浮腫、CK上昇、脱力感、胸痛	脱毛

注) 発現頻度は使用成績調査の結果を含む

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

外国において、本剤 800 mg ~ 1 g で、嘔吐、呼吸困難(無呼吸期)、頻脈がみられている。
1.9 ~ 2.8 g を他の薬剤(特にベンゾジアゼピン系薬剤)と併用した場合、傾眠、高炭酸血症、意識障害がみられている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。できるだけ速やかに活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤服用時の注意

空腹時に服用すると嘔気、嘔吐が強く出現するおそれがあるので、空腹時の服用は避けさせること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.6、9.1.7 参照]

15.1.2 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ミルナシプラン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

PTP包装はアルミピロー開封後、バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材：ミルナシプラン塩酸塩錠「アメル」服用時の注意～病気と薬の理解のために～

(参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：トレドミン錠 12.5mg・錠 15mg・錠 25mg・錠 50mg

同効薬 : イミプラミン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩 等

7. 国際誕生年月日

1996年12月6日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミルナシブラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」	2010年1月15日	22200AMX00108	2010年5月28日	2010年5月28日
ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」	2008年3月14日	22000AMX00924	2008年7月4日	2008年7月4日
ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	2008年3月14日	22000AMX00985	2008年7月4日	2008年7月4日
ミルナシブラン塩酸塩錠 50mg 「アメル」	2010年1月15日	22200AMX00109	2010年5月28日	2010年5月28日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ミルナシブラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」	1179040F3015	1179040F3031	119803401	621980301
ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」	1179040F1012	1179040F1080	118485301	620008086
ミルナシブラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	1179040F2086	1179040F2086	118486001	620008096
ミルナシブラン塩酸塩錠 50mg 「アメル」	1179040F4011	1179040F4062	119804101	621980401

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 2) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 4) 松原良次, 他：臨床医薬. 1995 ; 11 (4) : 819-842 (D-002828)
- 5) 遠藤俊吉, 他：臨床評価. 1995 ; 23 (1) : 39-64 (D-002829)
- 6) 北村佳久, 他：神経精神薬理. 1995 ; 17 (1) : 25-34 (D-002830)
- 7) Mochizuki D. et al. : Psychopharmacology. 2002 ; 162 : 323-332 (PMID : 12122491)
(D-002831)
- 8) 前田彰, 他：新薬と臨床. 2008 ; 57 (6) : 952-969
- 9) Puozzo, C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1998 ; 23 (2) :
280-286 (PMID : 9725494) (D-002825)
- 10) Puozzo, C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1998 ; 23 (2) :
273-279 (PMID : 9725493) (D-002826)
- 11) 中道昇, 他：臨床医薬. 1995 ; 11 (Suppl.3) : 133-143 (D-002827)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ミルナシブラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{*1}	適合	適合	適合	適合
定量法 ^{*2}	95.0～105.0%	99.9	96.5	98.5	98.0

※1. 規格値：個々 0.2%以下、合計 0.5%以下

※2. 3回の平均値(%)

ミルナシブラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	100.0	97.9	96.3	97.0

※1. 3回の平均値(%)

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	99.3	98.5	96.7	97.5

※1.3回の平均値(%)

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25℃、75%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	98.8	96.2	97.8	98.2

※1.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg 「アメル」：破壊後、水(約55°C)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg 「アメル」：水(約55°C)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「アメル」：水(約55°C)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg 「アメル」：破壊後、水(約55°C)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし