

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2013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بران塩酸塩錠 12.5mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「サワイ」

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg「サワイ」

MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE

ミルナシبران塩酸塩錠

剤形	錠12.5mg/錠15mg/錠25mg：フィルムコーティング錠 錠50mg：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بران塩酸塩12.5mg含有 錠15mg：1錠中ミルナシبران塩酸塩15mg含有 錠25mg：1錠中ミルナシبران塩酸塩25mg含有 錠50mg：1錠中ミルナシبران塩酸塩50mg含有
一般名	和名：ミルナシبران塩酸塩 洋名：Milnacipran Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年1月15日(錠12.5mg) 2008年3月13日(錠15mg/錠25mg) 2009年7月13日(錠50mg) 薬価基準収載年月日：2010年5月28日(錠12.5mg) 2008年7月4日(錠15mg/錠25mg) 2009年11月13日(錠50mg) 発売年月日：2010年5月28日(錠12.5mg) 2008年7月4日(錠15mg/錠25mg) 2009年11月13日(錠50mg)
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	25
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	26
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	29
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	29
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	30
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	30
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	30
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	30
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	1. 規制区分	32
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 有効期間又は使用期限	32
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	32
8. 生物学的試験法	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	5. 承認条件等	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	6. 包装	33
11. 力価	15	7. 容器の材質	34
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	8. 同一成分・同効薬	34
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	9. 国際誕生年月日	34
14. その他	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
V. 治療に関する項目	16	11. 薬価基準収載年月日	34
1. 効能又は効果	16	12. 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	34
2. 用法及び用量	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
3. 臨床成績	16	14. 再審査期間	35
VI. 薬効薬理に関する項目	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	16. 各種コード	35
2. 薬理作用	18	17. 保険給付上の注意	35
VII. 薬物動態に関する項目	19	XI. 文献	36
1. 血中濃度の推移・測定法	19	1. 引用文献	36
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の参考文献	36
3. 吸収	22	XII. 参考資料	37
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	37
5. 代謝	23	2. 海外における臨床支援情報	37
6. 排泄	23	XIII. 備考	37
7. トランスポーターに関する情報	24	その他の関連資料	37
8. 透析等による除去率	24		

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/錠15mg/錠25mg/錠50mg「サワイ」は、ミルナシプラン塩酸塩を含有するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)である。

ミルナシプラン塩酸塩は、国内初のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)で、うつ病・うつ状態に用いる抗うつ剤である。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	錠12.5mg	錠15mg/錠25mg	錠50mg
承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号		
承認	2010年1月	2008年3月	2009年7月
上市	2010年5月	2008年7月	2009年11月

ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg/錠50mg「サワイ」は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 識別性を考慮し、錠剤本体に識別コードを印字している[錠15mg/錠25mg]。
- 2) 分割性を考慮した割線入りフィルムコーティング錠である[錠50mg]。
- 3) セロトニンとノルアドレナリントランスポーターに特異的に作用して再取り込みを阻害する。²⁾
- 4) 各種神経伝達物質受容体への親和性が低い。²⁾
- 5) 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、高血圧クレーゼが報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」

ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」

ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」

ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」

2) 洋名

MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ミルナシプラン塩酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

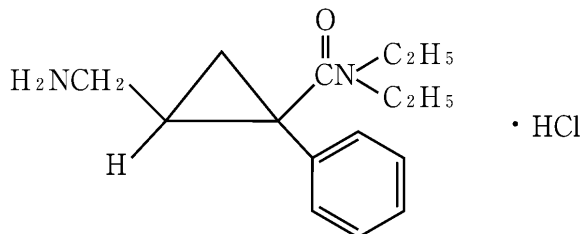
Milnacipran Hydrochloride (JAN)

Milnacipran (INN)

3) ステム

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)
(±)-*cis*-2-Aminomethyl-*N,N*-diethyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide
monohydrochloride(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS登録番号
101152-94-7 [Milnacipran Hydrochloride]
92623-85-3 [Milnacipran]

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

水、エタノール(99.5)又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくい。

溶解度(37°C)³⁾ : pH1.2 : 681mg/mL、pH4.0 : 705mg/mL、pH6.8 : 669mg/mL、水 : 625mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量 : 1.0%以下(0.5g、105°C、4時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約170°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

pKa=9.7(滴定法)³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

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

水³⁾ : 37°C、3時間は安定である。

液性(pH)³⁾ : pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37°C、3時間は安定である。

3. 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

3) 塩化物の定性反応













4. 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、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
ミルナシプラン 塩酸塩錠12.5mg 「サワイ」	フィルム コーティング 錠	 5.1	 約53	 2.3	うすい赤橙色
ミルナシプラン 塩酸塩錠15mg 「サワイ」	フィルム コーティング 錠	 6.1	 約105	 2.5	淡黄色
ミルナシプラン 塩酸塩錠25mg 「サワイ」	フィルム コーティング 錠	 6.1	 約105	 2.7	白色～微黄白色
ミルナシプラン 塩酸塩錠50mg 「サワイ」	割線入り フィルムコー ティング錠	 7.1	 約131	 3.1	淡紅色

2) 製剤の物性

●ミルナシプラン塩酸塩錠15mg/錠25mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg/錠50mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

●ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」：SW 57

●ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」：SW ML15

●ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」：SW ML25

●ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」：SW ML50

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」：1錠中にミルナシプラン塩酸塩12.5mgを含有する。
- ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」：1錠中にミルナシプラン塩酸塩15mgを含有する。
- ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」：1錠中にミルナシプラン塩酸塩25mgを含有する。
- ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」：1錠中にミルナシプラン塩酸塩50mgを含有する。

2) 添加物

●ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

●ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

●ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

●ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、ヒプロメロース、リン酸水素Caを含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

●ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」⁴⁾

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	うすい赤橙色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.9	101.1

※：表示量に対する含有率(%)

2)無包装下の安定性

ミルナシプリン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3ヵ月)
性状	うすい赤橙色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.4	7.3	6.9	6.5	5.7
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.6	100.4	99.9	100.8

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ミルナシプリン塩酸塩錠15mg「サワイ」⁵⁾

1)PTP包装品の安定性(加速試験)

ミルナシプリン塩酸塩錠15mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.2	100.3

※：表示量に対する含有率(%)

2)無包装下の安定性

ミルナシプリン塩酸塩錠15mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3 ヶ月)
性 状	淡黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	9.7	10.6	9.4	10.4	9.4
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.6	100.1	100.4	100.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」⁶⁾

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したのものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.2	100.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度、光及び室温散光下の条件下で含量低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3 ヶ月)
性 状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	8.8	9.4	9.3	9.4	9.0
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	97.1	96.8	96.9	96.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」⁷⁾

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したのものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	淡紅色の割線入りフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.6	100.6

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3ヵ月)
性状	淡紅色の割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	11.0	11.3	9.9	10.3	10.5
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	99.8	99.8	99.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」⁸⁾

通知等	「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 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH6.8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」(2錠)	
標準製剤	ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」	

IV. 製剤に関する項目

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH4. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

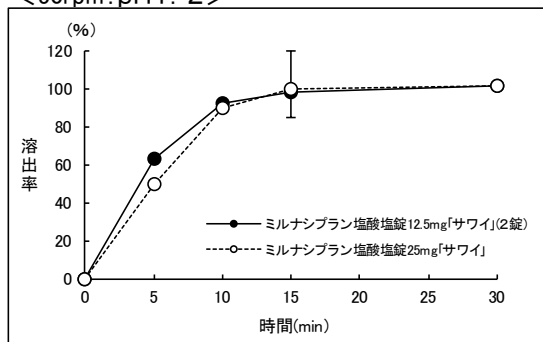
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

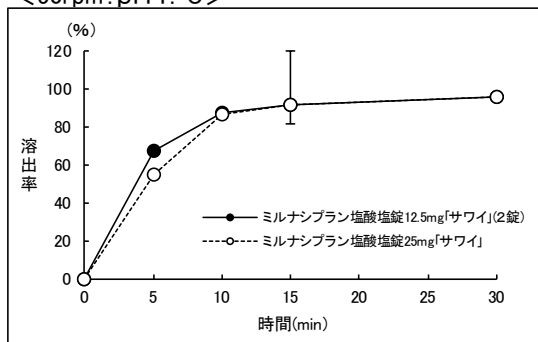
本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

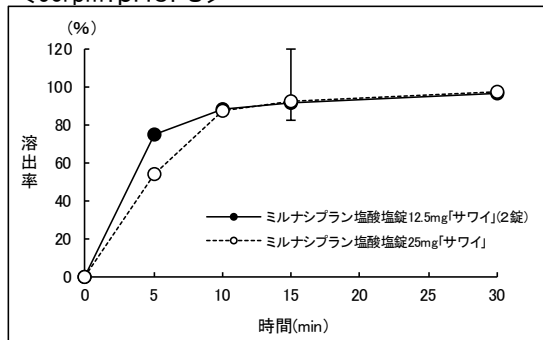
<50rpm:pH1. 2>



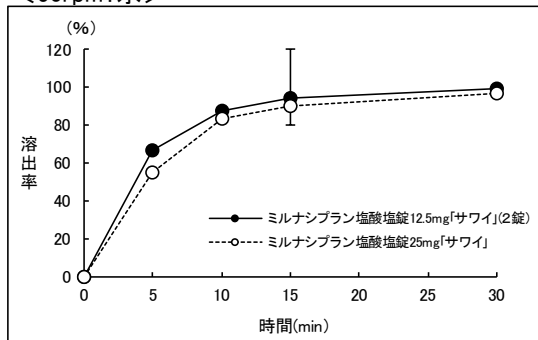
<50rpm:pH4. 0>



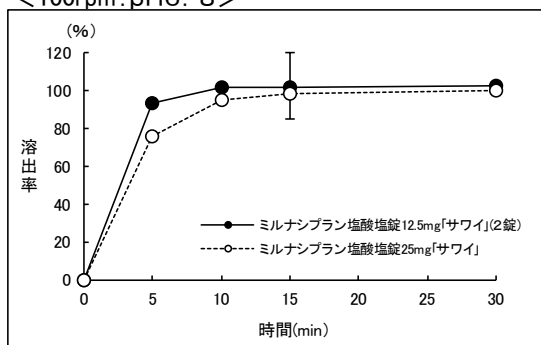
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH6.8>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」^{9,10)}

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成13年5月31日 医薬審発第786号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm (pH1.2)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

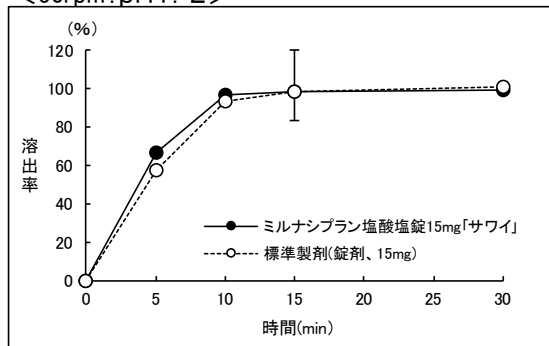
<100rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

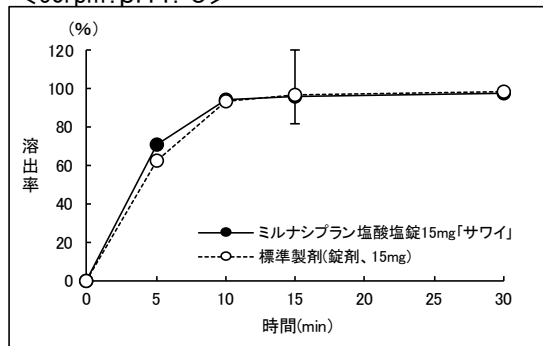
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

<50rpm:pH1.2>

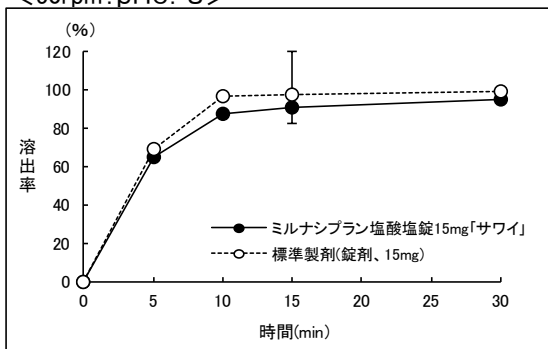


<50rpm:pH4.0>

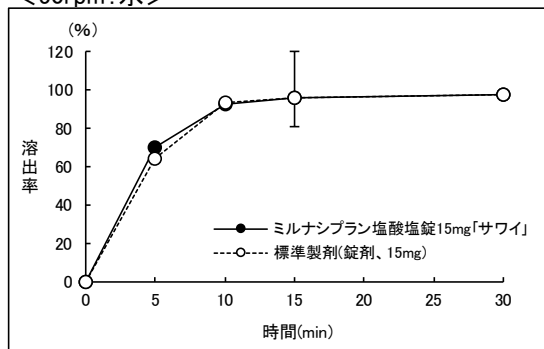


IV. 製剤に関する項目

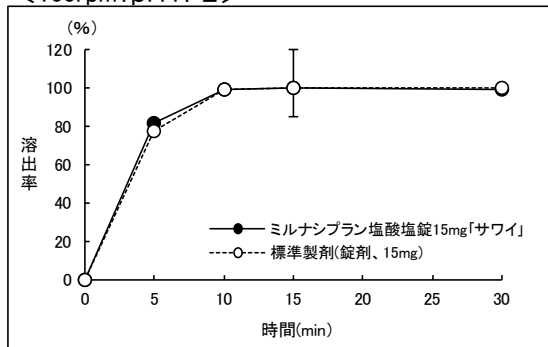
<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH1. 2>



(I : 判定基準の適合範囲)

●ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」^{9,11)}

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成13年5月31日 医薬審発第786号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、3. 0、6. 8、水)、100rpm (pH3. 0)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

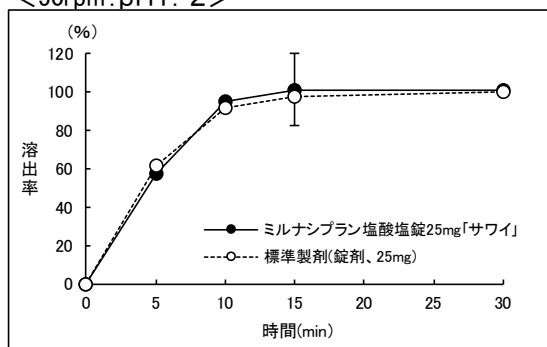
<100rpm : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

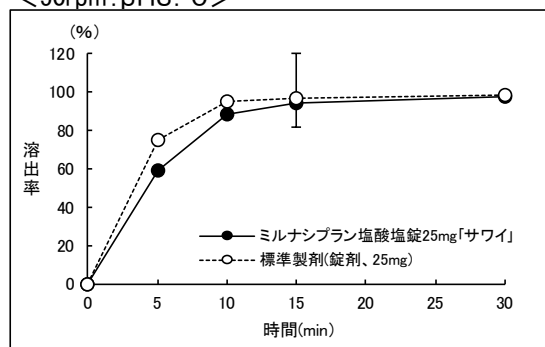
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

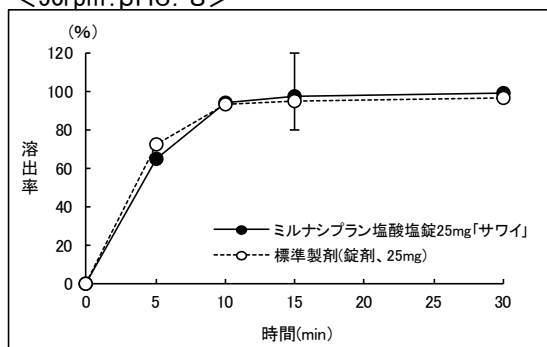
<50rpm:pH1. 2>



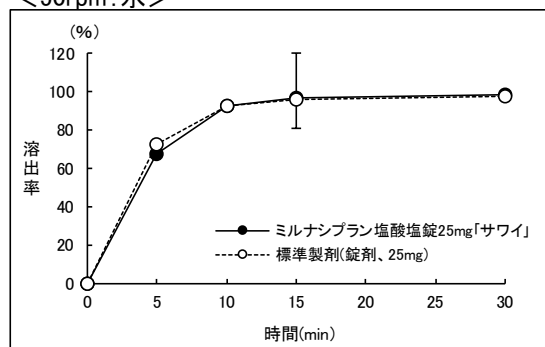
<50rpm:pH3. 0>



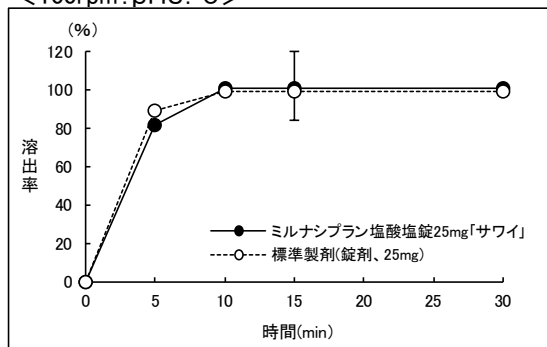
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH3. 0>



(I : 判定基準の適合範囲)

●ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」¹²⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 「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 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1. 2、4. 0、6. 8、水)、100rpm(pH6. 8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ミルナシبران塩酸塩錠50mg「サワイ」	
標準製剤	ミルナシبران塩酸塩錠25mg「サワイ」(2錠)	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

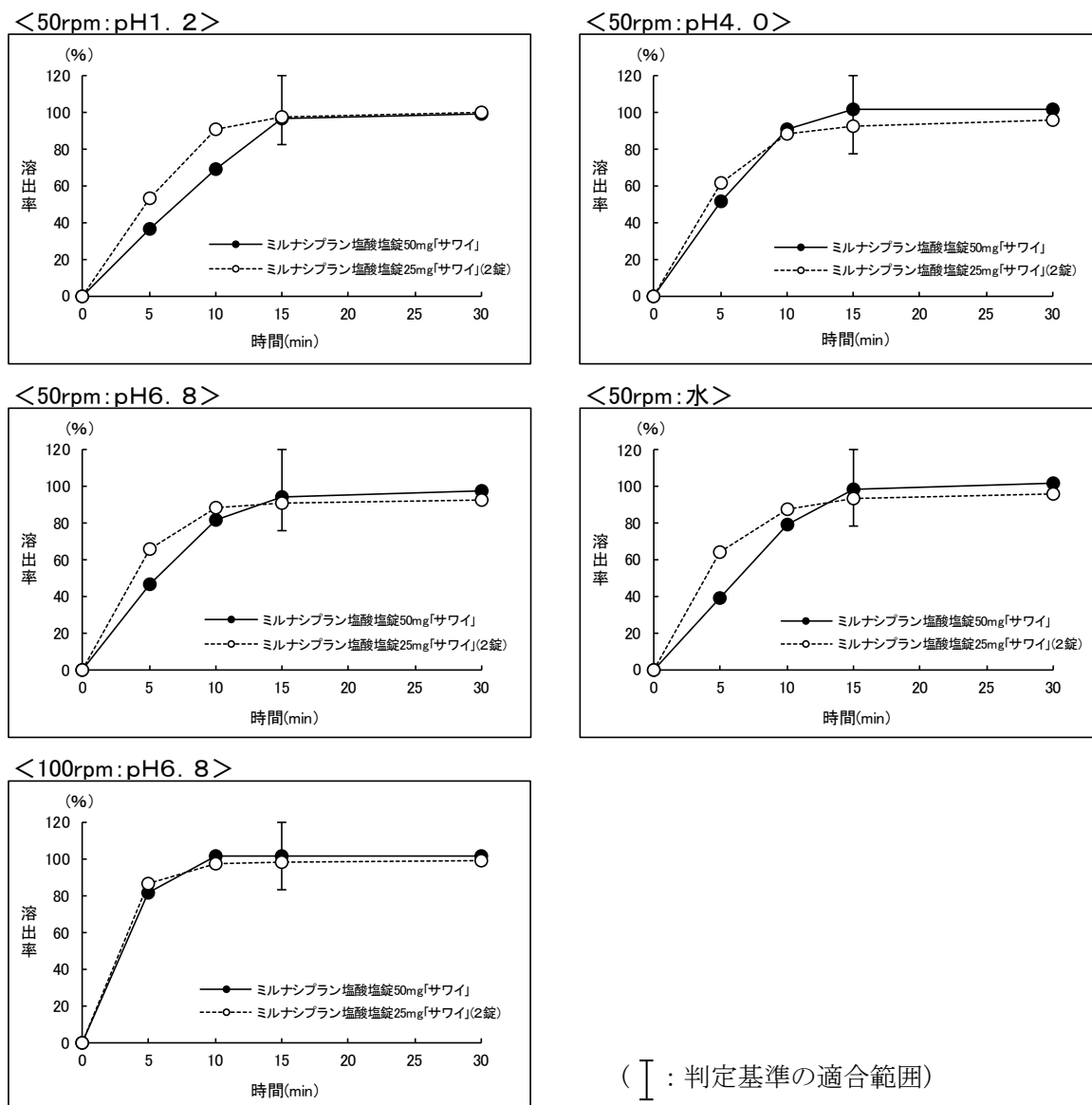
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<100rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法
1) ニンヒドリン試液による呈色反応
2) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応
3) 紫外可視吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー
11. 力価
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし
14. 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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 3) 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患者を対象としたプラセボ対照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。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。(「小児等への投与」の項参照)

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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.....

パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン等

2. 薬理作用.....

1) 作用部位・作用機序

神経終末のセロトニン及びノルアドレナリン再取り込み部位に選択的に結合し、これらモノアミンの再取り込みを阻害することで、抗うつ作用を示すと考えられる。なお、神経伝達物質受容体に対する親和性はほとんどないとされている。

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. - 1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞

●ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」⁸⁾

ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」は、「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、ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。(IV. -7. 参照)

●ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」^{9,13)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成13年5月31日 医薬審査第786号
採血時点	0、0.5、1、2、3、4、6、9、12、24hr
休薬期間	9日間
測定方法	LC/MS法

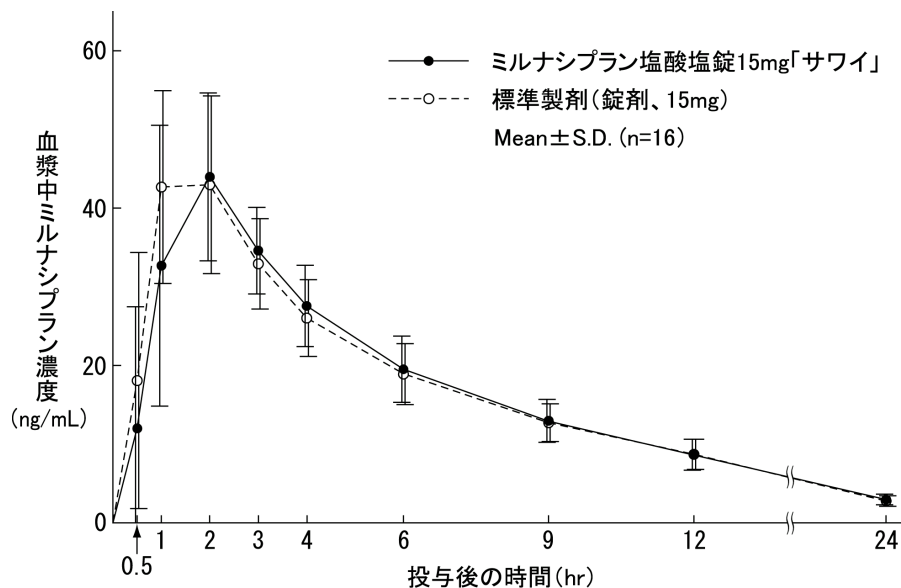
ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルナシプラン塩酸塩として15mg)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルナシプラン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「サワイ」	47.17 ± 9.71	1.8 ± 0.5	7.2 ± 0.5	321.32 ± 49.81
標準製剤(錠剤、15mg)	47.72 ± 11.16	1.5 ± 0.6	7.0 ± 0.8	324.04 ± 55.96

(Mean ± S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



●ミルナシプリン塩酸塩錠25mg「サワイ」^{9,14)}

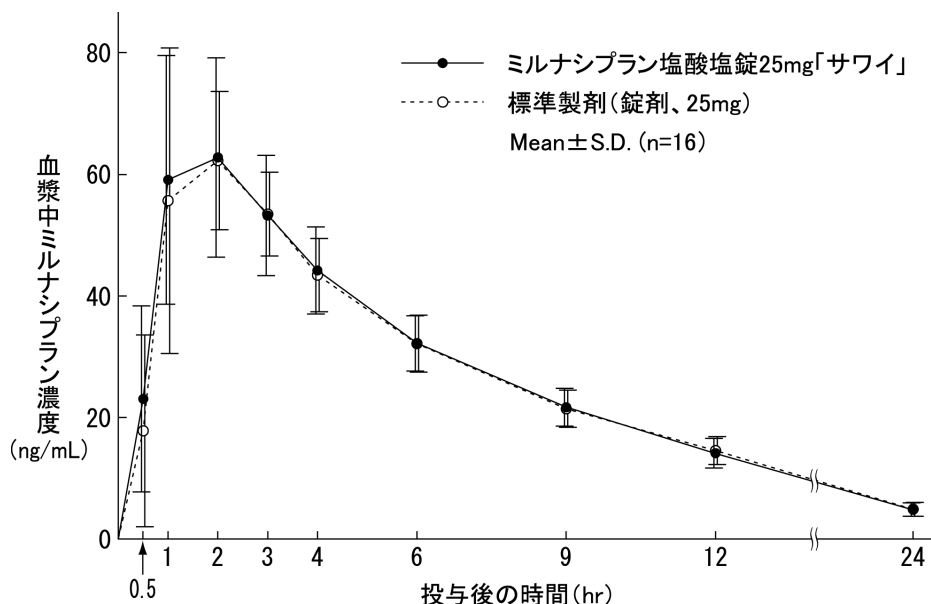
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成13年5月31日 医薬審発第786号
採血時点	0、0.5、1、2、3、4、6、9、12、24hr
休薬期間	8日間
測定方法	LC/MS法

ミルナシプリン塩酸塩錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルナシプリン塩酸塩として25mg)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルナシプリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ミルナシプリン塩酸塩錠 25mg「サワイ」	70.33 ± 13.59	1.6 ± 0.7	7.0 ± 0.7	518.84 ± 72.78
標準製剤(錠剤、25mg)	70.34 ± 13.38	1.8 ± 0.8	7.1 ± 0.8	514.87 ± 59.40

(Mean ± S.D.)



●ミルナシプリン塩酸塩錠50mg「サワイ」¹⁵⁾

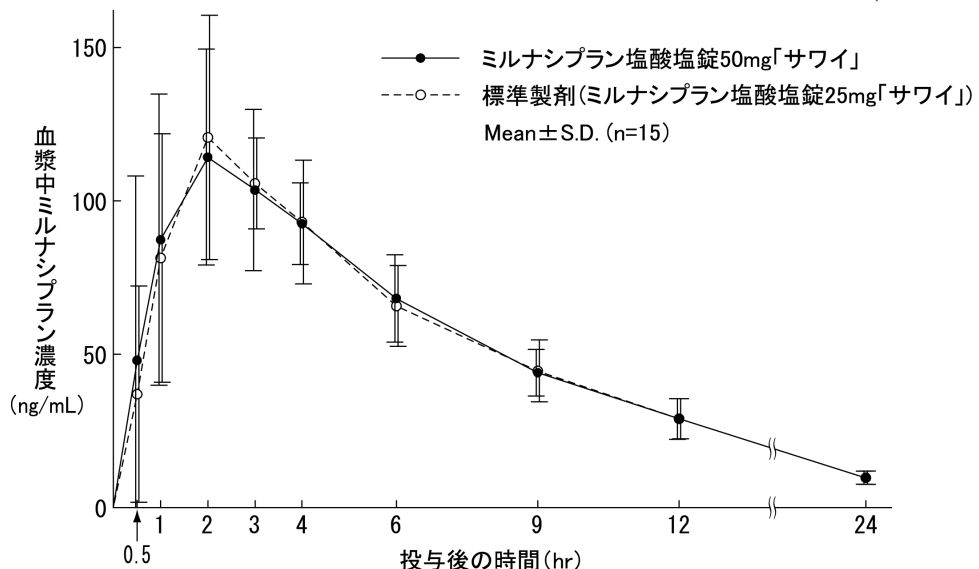
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.5、1、2、3、4、6、9、12、24hr
休薬期間	6日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ミルナシプリン塩酸塩錠50mg「サワイ」
標準製剤	ミルナシプリン塩酸塩錠25mg「サワイ」(2錠)

ミルナシプリン塩酸塩錠50mg「サワイ」1錠と標準製剤としてミルナシプリン塩酸塩錠25mg「サワイ」2錠(それぞれミルナシプリン塩酸塩として50mg)を健康成人男子に食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルナシプリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

	製剤投与量 (ミルナシプリン 塩酸塩として)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ミルナシプリン 塩酸塩錠50mg 「サワイ」	1錠(50mg)	134.55 ±20.95	1.9 ±0.9	7.0 ±0.7	1024.50 ±147.84
標準製剤 (ミルナシプリン塩酸 塩錠25mg「サワイ」)	2錠(50mg)	131.97 ±27.74	2.1 ±0.8	7.0 ±0.6	1019.75 ±161.65

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

VII. 薬物動態に関する項目

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

4) 消失速度定数

●ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルナシプラン塩酸塩として15mg)食後単回経口投与した場合の消失速度定数^{9,13)}

$$0.096 \pm 0.006 \text{hr}^{-1}$$

●ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルナシプラン塩酸塩として25mg)食後単回経口投与した場合の消失速度定数^{9,14)}

$$0.100 \pm 0.011 \text{hr}^{-1}$$

●ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルナシプラン塩酸塩として50mg)食後単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁵⁾

$$0.099 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}$$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

＜参考＞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

＜参考＞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

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

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……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

- 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**
- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 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(「相互作用」の項参照)
 - 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使用上の注意とその理由……………
V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

5. 慎重投与内容とその理由……………

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
- 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。]
 - 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。]
 - 3) 心疾患のある患者[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。]
 - 4) 高血圧のある患者[高血圧クレーゼがあらわれることがある。]
 - 5) 肝障害のある患者[高い血中濃度が持続するおそれがある。]
 - 6) 腎障害のある患者[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ので、投与量を減じて使用すること。]
 - 7) 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。]
 - 8) 躁うつ病患者[躁転、自殺企図があらわれることがある。]
 - 9) 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。]
 - 10) 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。]
 - 11) 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。]
 - 12) 小児(「小児等への投与」の項参照)
 - 13) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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) 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。
- 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。特に、高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

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)	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

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 可能性があるので、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と考えられ る。
炭酸リチウム	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。
リスデキサンプェタミン メシル酸塩	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)	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。
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.....

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 重大な副作用(頻度不明)
- (1) 悪性症候群(Syndrome malin) : 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。
 - (2) セロトニン症候群 : セロトニン症候群があらわれることがあるので、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。
 - (3) 痙攣 : 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) **白血球減少**：白血球減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **重篤な皮膚障害**：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ので、観察を十分に行い、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。
- (6) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**：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。
- (7) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) **高血圧クライゼ**：高血圧クライゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

2) その他の副作用	
	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 ^{注1)}	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 ^{注2)}	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 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、 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(CPK)上昇、脱力感、胸痛、脱毛

注1)このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬など適切な処置を行うこと。
 注2)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注3)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。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (5) 重篤な皮膚障害：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ので、観察を十分に行い、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。

2) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注2)}	発疹、そう痒感

注2)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

高齢者での体内薬物動態試験で、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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ので、注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。]
- 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。
- 3) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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。]

11. 小児等への投与

- 1) 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 2) 本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。
- 3) 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★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。
★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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- 1) 徴候、症状：外国において、本剤800mg～1gで、嘔吐、呼吸困難(無呼吸期)、頻脈がみられている。1.9～2.8g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。
- 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胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

- 1) 薬剤交付時：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報告されている)
- 2) 服用時：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。

15. その他の注意

- 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。
- 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。

16. その他

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」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) 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) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) 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

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

! ご家族の方へ

死にたいという気持ちになる、興奮しやすい、攻撃的になる、ちょっとした刺激で気持ちの変調を来すなどの患者さんの行動の変化やうつ症状などのもととある病気の症状が悪化するといった患者さんの状態に変化がみられた場合には、医師に連絡してください。

**ミルナシプラン塩酸塩錠「サワイ」を
服用される患者さんとそのご家族の方へ**

! 自動車運転に関する注意点

自動車の運転などが必要な場合は、必ず医師に相談してください。

- このお薬は自動車運転に影響を及ぼすめまいや眠気などの症状をおこすことがあります。
- 飲み始めてすぐの時期や、他のお薬から変更となった時、用量を変更した時は、めまいや眠気などがおこりやすいとされています。そのため、医師に一定期間運転を控えるよう指導された場合は、自動車の運転は行わないでください。
- めまいや眠気、睡眠不足等の体調不良を自覚した場合は、絶対に運転を行わないでください。

! 飲みはじめる前の注意点

この薬の類薬において、18歳以下の大うつ病性障害のある人に有効性が確認できなかったという報告があります。18歳未満の大うつ病性障害のある人は、医師と十分に相談してください。

GU188101PV02

2016年11月03

！ 飲み方の注意点

1 医師または薬剤師から指示されたとおりに飲んでください。

2 食後にコップ1杯程度の水またはぬるま湯でかまずに飲んでください。

3 飲み忘れた場合、決して2回分を一度に飲まないでください。
気がついた時に、できるだけ早く1回分を飲んでください。ただし、次の飲む時間が近い場合は1回とばして、次の時間に1回分を飲んでください。

3 次のような攻撃的な態度や行動をとったりすることがあります。これらの症状があらわれた場合は、医師に相談してください。

●不安になる ●いらいらする ●あせる
●興奮しやすい ●発作的にパニック状態になる
●ちょっとした刺激で気持ちや体の変調を来す
●敵意を持つ ●攻撃的になる ●衝動的に行動する
●じっとしていることができない など

！ 服用時の注意点

1 このお薬は、効果があらわれるまでしばらくの間飲み続けることが必要です。
すぐに効かないからと勝手にお薬をやめたり、減らしたりしないように注意してください。

2 うつ病やうつ状態の人は症状として死んでしまいたいと感じることがあります。このお薬を飲んでいる間（特に飲みはじめや、飲む量を変更した時）に、不安感が強くなり死にたいと思うなど症状が悪くなることがあります。
このような症状があらわれた場合は、医師に相談してください。

4 病状に変化があったと感じた場合には、ご家族の方にも伝えるようにしてください。

5 このお薬には一緒に飲んではいけないお薬と一緒に飲む時には注意すべきお薬があります。そのため、他のお薬を使用している場合や、新たに使用する場合は、必ず医師または薬剤師に相談してください。

！ 中止時の注意点

このお薬は中止する際には、時間をかけて、少しずつ量を減らしていきますので、医師の指示どおりに使用してください。体調がよくなったと自分の判断で量を減らしたり、やめてしまうと病気が悪化することがあります。

注) 当説明書は変更・改訂される場合があります。

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」
PTP：100錠(10錠×10)
- ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」
PTP：100錠(10錠×10)
- ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」
PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
- ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」
PTP：100錠(10錠×10)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

- ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム
- ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム
- ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム
- ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分：トレドミン錠12.5mg/錠15mg/錠25mg/錠50mg
同効薬：パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2010年1月15日、承認番号：22200AMX00119000
- ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2008年3月13日、承認番号：22000AMX00844000
- ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2008年3月13日、承認番号：22000AMX00848000
- ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2009年7月13日、承認番号：22100AMX01873000

11. 薬価基準収載年月日

- ミルナシプラン塩酸塩錠12.5mg「サワイ」：2010年5月28日
- ミルナシプラン塩酸塩錠15mg「サワイ」：2008年7月4日
- ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「サワイ」：2008年7月4日
- ミルナシプラン塩酸塩錠50mg「サワイ」：2009年11月13日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間……………
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード……………

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「サワイ」	119934501	1179040F3015	621993401
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「サワイ」	118684001	1179040F1012	620008090
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「サワイ」	118689501	1179040F2094	620008100
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「サワイ」	119651101	1179040F4011	621965101

17. 保険給付上の注意……………
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 1911-1913.
- 2) 田中千賀子他編, NEW 薬理学, 改訂第5版, 南江堂, 2007, p. 307.
- 3) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 24, 薬事日報社, 2005, p. 156.
- 4)~7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 9) 坂田之訓他, 診療と新薬, 45(5), 493(2008).
- 10)~12) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 13)~15) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

