

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)

ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」

Milnacipran Hydrochloride

剤形	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 含有 錠 15mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 15mg 含有 錠 25mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 25mg 含有 錠 50mg：1錠中ミルナシプラン塩酸塩 50mg 含有			
一般名	和名：ミルナシプラン塩酸塩 洋名：Milnacipran Hydrochloride			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		承認年月日	薬価基準収載	発売年月日
	錠 12.5mg	2010年 1月 15日	2010年 5月 28日	2010年 5月 28日
	錠 15mg	2008年 3月 14日	2008年 7月 4日	2008年 7月 4日
	錠 25mg	2008年 3月 14日	2008年 7月 4日	2008年 7月 4日
	錠 50mg	2010年 1月 15日	2010年 5月 28日	2010年 5月 28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本IFは2019年12月改訂（第10版）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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ホームページ（<http://www.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式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、今後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	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用.....	19
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 販売名.....	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	20
2. 一般名.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	22
3. 構造式又は示性式.....	2	3. 吸収.....	22
4. 分子式及び分子量.....	2	4. 分布.....	22
5. 化学名（命名法）.....	2	5. 代謝.....	22
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	2	6. 排泄.....	23
7. CAS登録番号.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	23
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率.....	23
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由.....	24
3. 有効成分の確認試験法.....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	24
4. 有効成分の定量法.....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形.....	4	5. 慎重投与内容とその理由.....	24
2. 製剤の組成.....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	4	7. 相互作用.....	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用.....	26
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与.....	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	28
7. 溶出性.....	11	11. 小児等への投与.....	28
8. 生物学的試験法	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16	13. 過量投与.....	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	14. 適用上の注意.....	29
11. 力価.....	16	15. その他の注意.....	29
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	16	16. その他.....	29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	16	IX. 非臨床試験に関する項目	30
14. その他.....	16	1. 薬理試験.....	30
V. 治療に関する項目	17	2. 毒性試験.....	30
1. 効能又は効果.....	17	X. 管理的事項に関する項目	31
2. 用法及び用量.....	17	1. 規制区分.....	31
3. 臨床成績	17	2. 有効期間又は使用期限	31
		3. 貯法・保存条件	31

4. 薬剤取扱い上の注意点.....	31
5. 承認条件等.....	31
6. 包装.....	31
7. 容器の材質.....	31
8. 同一成分・同効薬.....	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
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.....	32
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
14. 再審査期間.....	32
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード.....	32
17. 保険給付上の注意.....	32
X I. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献.....	33
X II. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況.....	33
2. 海外における臨床支援情報	33
X III. 備考	34
付表 1—1	40
付表 1—2	41
付表 1—3	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ミルナシプラン塩酸塩を有効成分とするセロトニン・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錠 15mg「日医工」」及び「ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2008年3月14日に承認を取得、2008年7月4日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

その後、規格揃えのため、2010年1月15日、「ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」」及び「ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」」の承認を取得、2010年5月28日から販売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ミルナシプラン塩酸塩を有効成分とするセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）である。
- (2) 重大な副作用（頻度不明）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、高血圧クリーゼが報告されている。

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「日医工」

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「日医工」

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「日医工」

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg「日医工」

(2) 洋名

Milnacipran Hydrochloride

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミルナシبران塩酸塩 (JAN)

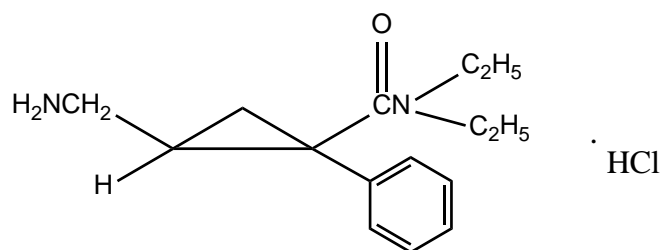
(2) 洋名 (命名法)

Milnacipran Hydrochloride (JAN)

(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 : C₁₅H₂₂N₂O · HCl

分子量 : 282.81

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : 塩酸ミルナシبران

7. CAS 登録番号

92623-85-3

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）及び*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。

(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°C（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

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

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品のエタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応(2)を呈する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

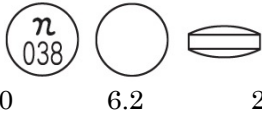
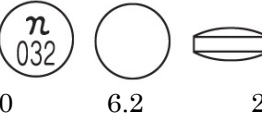
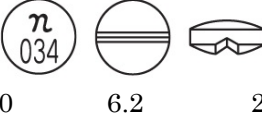
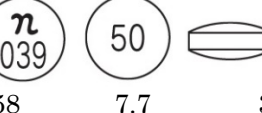
検出器：紫外吸光光度計

移動相：トリエチルアミン，リン酸二水素カリウム，水，リン酸，アセトニトリル混液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状 質量(mg) 直径(mm) 厚さ(mm)	本体コード 包装コード
ミルナシプラン塩酸 塩錠 12.5mg「日医工」	白色～帯黄白色の フィルムコーティング錠	 80 6.2 2.7	本体： n 038 包装： n 038
ミルナシプラン塩酸 塩錠 15mg「日医工」	淡黄色の フィルムコーティング錠	 80 6.2 2.7	本体： n 032 包装： n 032
ミルナシプラン塩酸 塩錠 25mg「日医工」	白色～帯黄白色の 割線入りの フィルムコーティング錠	 80 6.2 2.8	本体： n 034 包装： n 034
ミルナシプラン塩酸 塩錠 50mg「日医工」	白色～帯黄白色の フィルムコーティング錠	 158 7.7 3.4	本体： n 039 50 包装： n 039

(2) 製剤の物性

(「IV - 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV - 1.(1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(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

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「日医工」：1 錠中ミルナシプラン塩酸塩 12.5mg 含有

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」：1 錠中ミルナシプラン塩酸塩 15mg 含有

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」：1 錠中ミルナシプラン塩酸塩 25mg 含有

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」：1 錠中ミルナシプラン塩酸塩 50mg 含有

(2) 添加物

D - マンニトール, 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, (錠 15mg のみ) 黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当記載事項なし

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¹⁾

(1) 加速試験

本品につき加速試験(40℃, 75%RH, 6 ヶ月)を行った結果, ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」, ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」, ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」及びミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態: PTP 包装]

測定項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠>	08A1-011-A1 08A1-021-A1 08A1-031-A1	適合	同左	同左	同左
確認試験 (呈色反応, 沈殿反応, 紫外可視吸光度測定法)	08A1-011-A1 08A1-021-A1 08A1-031-A1	適合	同左	同左	同左
製剤均一性 (含量均一性試験) (%) <15.0%以下>	08A1-011-A1 08A1-021-A1 08A1-031-A1	1.4~2.6 1.9~2.6 1.9~2.4	—	—	2.4~2.6 1.7~2.4 1.9~2.7
溶出性 (%) <15 分, 85%以上>	08A1-011-A1 08A1-021-A1 08A1-031-A1	86.8~103.2 88.1~104.1 87.7~102.5	85.9~100.9 80.3 ^{※2} ~103.7 74.0 ^{※2} ~100.7	95.4~101.0 88.3~104.8 82.5 ^{※3} ~103.9	80.7 ^{※3} ~102.0 93.8~102.8 90.9~100.7
含量 (%) ^{※1} <95.0~105.0%>	08A1-011-A1 08A1-021-A1 08A1-031-A1	100.4 100.4 100.0	100.2 99.7 99.3	100.7 101.2 100.2	102.0 101.7 101.0

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 10/12 錠が適合のため適合判定 ※3: 11/12 錠が適合のため適合判定

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態: PTP 包装]

測定項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <淡黄色のフィルム コーティング錠>	05D1-011-A1 05D1-021-A1 05D1-031-A1	適合	同左	同左	同左
確認試験 (呈色反応, 沈殿反応, 紫外可視吸光度測定法)	05D1-011-A1 05D1-021-A1 05D1-031-A1	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <15 分, 80%以上>	05D1-011-A1 05D1-021-A1 05D1-031-A1	96.1~101.3 96.7~104.8 100.4~105.2	95.6~ 99.8 95.7~101.4 96.8~ 99.9	91.7~100.1 95.3~101.3 94.3~101.6	97.3~102.1 91.8~104.3 99.4~103.3
含量 (%) [※] <95.0~105.0%>	05D1-011-A1 05D1-021-A1 05D1-031-A1	98.0 100.1 98.6	98.3 97.4 99.4	98.7 99.9 99.0	97.9 99.6 98.7

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠＞	05D2-011-A1 05D2-021-A1 05D2-031-A1	適合	同左	同左	同左
確認試験 (呈色反応, 沈殿反応, 紫外可視吸光度測定法)	05D2-011-A1 05D2-021-A1 05D2-031-A1	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜15 分, 80%以上＞	05D2-011-A1 05D2-021-A1 05D2-031-A1	95.7～103.5 99.3～104.4 99.6～104.0	95.3～101.3 98.0～100.8 98.1～101.1	93.9～100.5 97.9～101.0 98.2～102.6	96.1～101.4 99.1～101.5 100.1～102.5
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	05D2-011-A1 05D2-021-A1 05D2-031-A1	98.3 98.2 100.1	98.4 100.2 101.3	98.1 98.7 100.3	98.6 98.9 100.0

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態：バラ包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠＞	05D2-011-P3 05D2-021-P2 05D2-031-P2	適合	同左	同左	同左
確認試験 (呈色反応, 沈殿反応, 紫外可視吸光度測定法)	05D2-011-P3 05D2-021-P2 05D2-031-P2	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜15 分, 80%以上＞	05D2-011-P3 05D2-021-P2 05D2-031-P2	95.7～103.5 99.3～104.4 99.6～104.0	91.5～100.8 96.2～ 99.6 96.1～100.2	95.5～101.2 98.0～101.8 98.6～101.5	95.8～102.3 99.0～101.8 99.8～102.7
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	05D2-011-P3 05D2-021-P2 05D2-031-P2	98.3 98.2 100.1	97.8 99.5 100.0	97.1 97.8 99.5	97.9 98.9 99.3

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠＞	08A2-011-A1 08A2-021-A1 08A2-031-A1	適合	同左	同左	同左
確認試験 (呈色反応, 沈殿反応, 紫外可視吸光度測定法)	08A2-011-A1 08A2-021-A1 08A2-031-A1	適合	同左	同左	同左
製剤均一性 (含量均一性試験) (%) ＜15.0%以下＞	08A2-011-A1 08A2-021-A1 08A2-031-A1	1.2～3.1 1.4～2.9 2.4～4.1	—	—	2.1～3.4 1.0～3.4 2.2～3.6
溶出性 (%) ＜15 分, 85%以上＞	08A2-011-A1 08A2-021-A1 08A2-031-A1	100.9～106.4 92.8～103.8 89.1～103.9	86.2～101.6 93.5～102.3 83.7 ^{*3} ～101.9	79.5 ^{*3} ～102.1 84.4 ^{*3} ～103.2 87.6～100.3	75.0 ^{*3} ～103.2 85.6～99.0 80.0 ^{*2} ～102.3
含量 (%) ※ ₁ ＜95.0～105.0%＞	08A2-011-A1 08A2-021-A1 08A2-031-A1	99.2 99.6 98.8	99.9 99.5 99.1	99.6 98.5 98.6	99.1 99.4 98.5

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：10/12 錠が適合のため適合判定 ※3：11/12 錠が適合のため適合判定

(2) 無包装の安定性試験

本資料は、本剤に関して承認を受けた品質に関する情報ではありません。
 また、本資料は本剤の安定性に関する資料であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。
 本剤を無包装状態で使用する場合は、医療機関の先生方の判断と責任において行っていただきますようお願いいたします。

試験期間：2009/12/24～2010/4/7

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 ＜白色～帯黄白色の フィルムコーティング錠＞	9001	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	9001	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分, 85%以上＞	9001	98.6～100.3	97.0～100.7	96.7～98.4	101.2～103.2
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	9001	99.8～100.2	99.4～99.7	99.1～99.3	99.2～99.9
(参考値) 硬度 (kg) n=10	9001	9.2～10.1	9.2～10.2	9.1～10.6	9.2～10.4

※1：各々の類縁物質 0.2%以下，総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 ＜白色～帯黄白色の フィルムコーティング錠＞	9001	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	9001	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分, 85%以上＞	9001	98.6～100.3	97.4～99.3	97.5～100.0	99.2～102.2
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	9001	99.8～100.2	99.6～100.4	99.3～100.0	99.3～99.4
(参考値) 硬度 (kg) n=10	9001	9.2～10.1	4.9～5.4	4.5～5.0	5.0～5.5

※1：各々の類縁物質 0.2%以下，総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」 無包装 25℃, 曝光 [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60万 Lx・hr
性状 ＜白色～帯黄白色の フィルムコーティング錠＞	9001	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	9001	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜15分, 85%以上＞	9001	98.6～100.3	97.0～99.7
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	9001	99.8～100.2	99.4～100.2
(参考値) 硬度 (kg) n=10	9001	9.2～10.1	9.2～10.1

※1：各々の類縁物質 0.2%以下，総類縁物質 0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2007/8/27～2007/12/6

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <淡黄色のフィルム コーティング錠>	7002	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 85%以上>	7002	92.1～101.1	100.4～103.2	99.0～101.2	96.4～98.7
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	7002	100.0～100.1	97.7～99.2	97.1～97.7	97.2～97.5
(参考値) 硬度 (kg)	7002	7.0～7.9	6.9～8.9	7.3～8.4	7.9～8.6

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <淡黄色のフィルム コーティング錠>	7002	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠	淡黄色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 85%以上>	7002	92.1～101.1	91.9～101.4	98.3～101.6	93.4～97.3
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	7002	100.0～100.1	98.6～99.3	97.1～97.4	95.9～97.7
(参考値) 硬度 (kg)	7002	7.0～7.9	4.0～5.0	3.8～4.5	5.9～6.6

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」 無包装 25℃, 曝光 [1000Lx, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60万 Lx・hr
性状 <淡黄色のフィルム コーティング錠>	7002	淡黄色の フィルムコート錠	淡黄色の フィルムコート錠
溶出性 (%) <15分, 85%以上>	7002	92.1～101.1	96.8～98.3
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	7002	100.0～100.1	97.3～98.5
(参考値) 硬度 (kg)	7002	7.0～7.9	7.5～8.8

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2007/8/27～2007/12/6

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <白色～帯黄白色の割線入り フィルムコーティング錠>	7002	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 80%以上>	7002	98.4～100.5	99.1～101.3	100.9～102.1	96.0～98.1
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	7002	99.1～99.5	99.2～99.8	97.6～97.9	97.7～98.5
(参考値) 硬度 (kg)	7002	7.6～8.5	7.2～8.8	7.5～8.4	7.3～8.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <白色～帯黄白色の割線入り フィルムコーティング錠>	7002	白色のフィルム コーティング錠	わずかに淡黄色に 変化した。	わずかに淡黄色に 変化した。	わずかに淡黄色に 変化した。
溶出性 (%) <15分, 80%以上>	7002	98.4～100.5	98.8～100.1	100.0～101.1	94.9～97.9
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	7002	99.1～99.5	99.0～99.9	97.2～97.8	98.0～98.5
(参考値) 硬度 (kg)	7002	7.6～8.5	4.1～5.0	5.0～5.4	7.0～7.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」 無包装 25℃, 曝光 [1000Lx, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60万 Lx・hr
性状 <白色～帯黄白色の割線入り フィルムコーティング錠>	7002	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 80%以上>	7002	98.4～100.5	94.2～97.3
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	7002	99.1～99.5	98.4～99.4
(参考値) 硬度 (kg)	7002	7.6～8.5	7.5～8.5

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2009/12/24～2010/4/6

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠>	9002	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 85%以上>	9002	90.7～102.7	99.3～102.7	96.3～102.6	98.8～101.3
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	9002	98.7～98.9	97.2～99.2	100.5～101.5	99.9～100.6
(参考値) 硬度 (kg)	9002	11.8～13.1	11.6～12.6	11.6～12.6	11.7～13.0

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠>	9002	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 85%以上>	9002	90.7～102.7	99.3～104.7	98.6～100.6	95.8～101.3
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	9002	98.7～98.9	97.3～99.0	99.4～100.8	99.8～100.0
(参考値) 硬度 (kg)	9002	11.8～13.1	7.5～8.4	7.0～7.4	7.1～8.2

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」 無包装 25℃, 曝光 [気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60万 Lx・hr
性状 <白色～帯黄白色のフィルム コーティング錠>	9002	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) <15分, 85%以上>	9002	90.7～102.7	102.6～105.8
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	9002	98.7～98.9	98.7～99.3
(参考値) 硬度 (kg)	9002	11.8～13.1	11.5～12.8

※：表示量に対する含有率 (%)

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）

該当しない

7. 溶出性

（1）溶出規格

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」及びミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」は、日本薬局方外医薬品規格第 3 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。

（試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、50rpm で試験を行う）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
15mg	15 分	80%以上
25mg	15 分	80%以上

（2）溶出試験²⁾

＜ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」＞

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 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

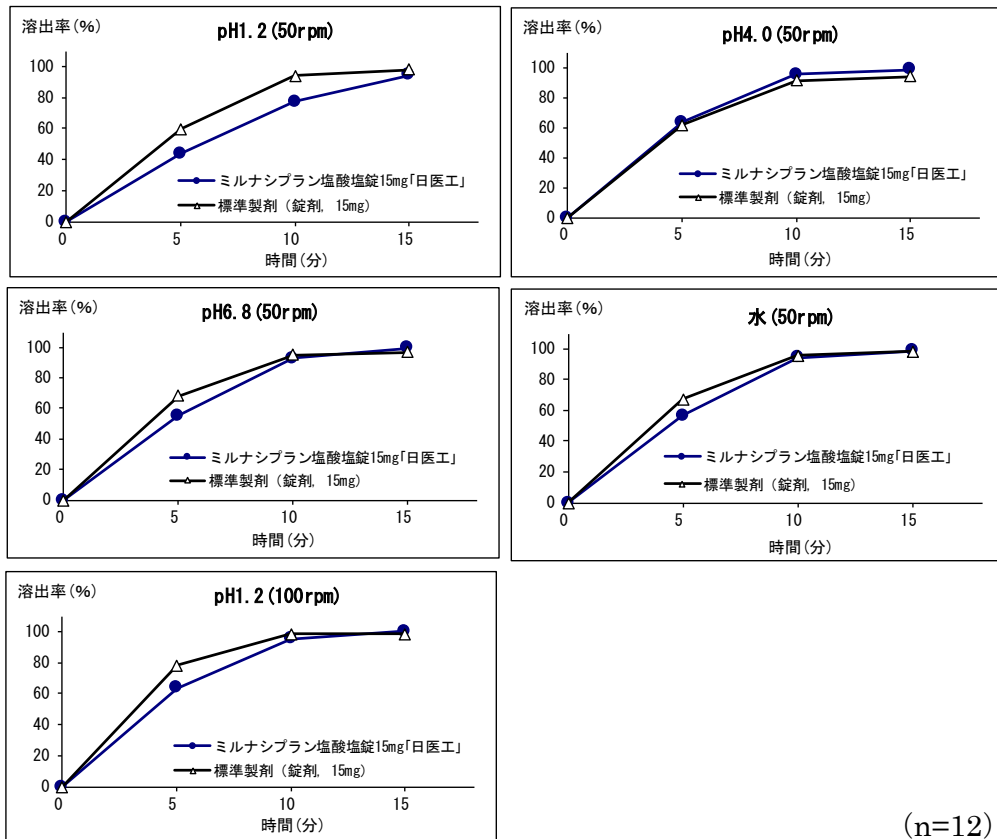
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水），100rpm（pH1.2）

[判定]

- ・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH4.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「日医工」>

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 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

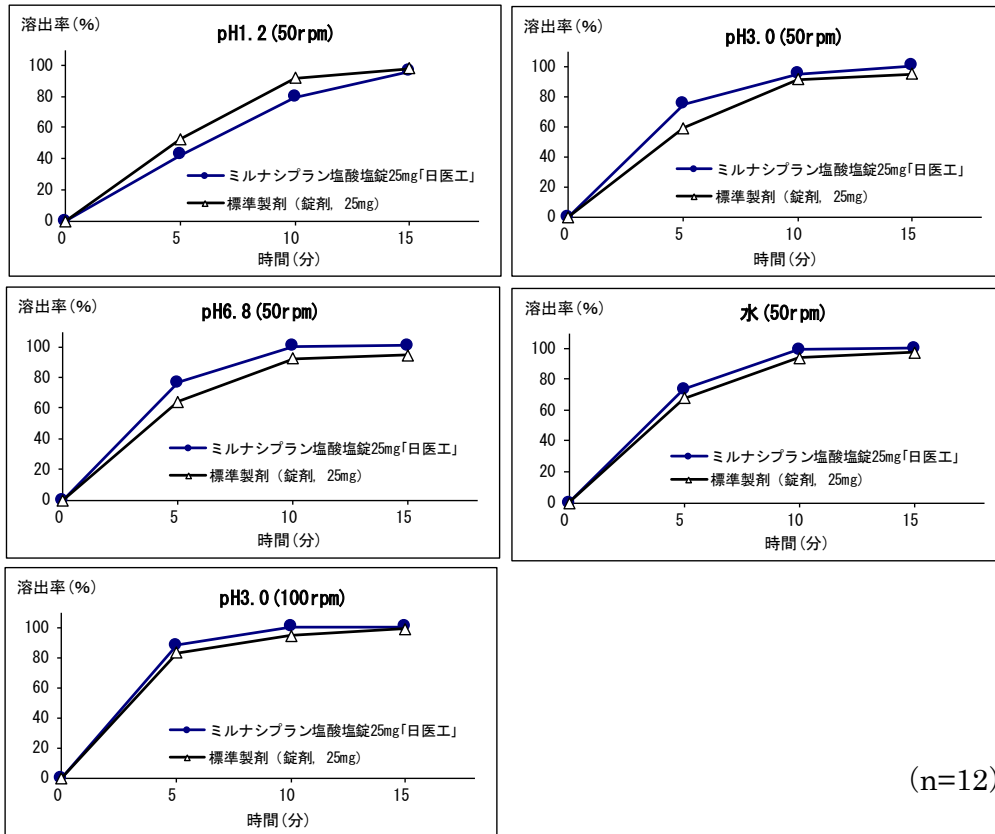
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH3.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH3.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(3) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等試験³⁾

<ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg「日医工」>

ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg「日医工」は、「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)に基づき、ミルナシبران塩酸塩錠 15mg「日医工」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。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

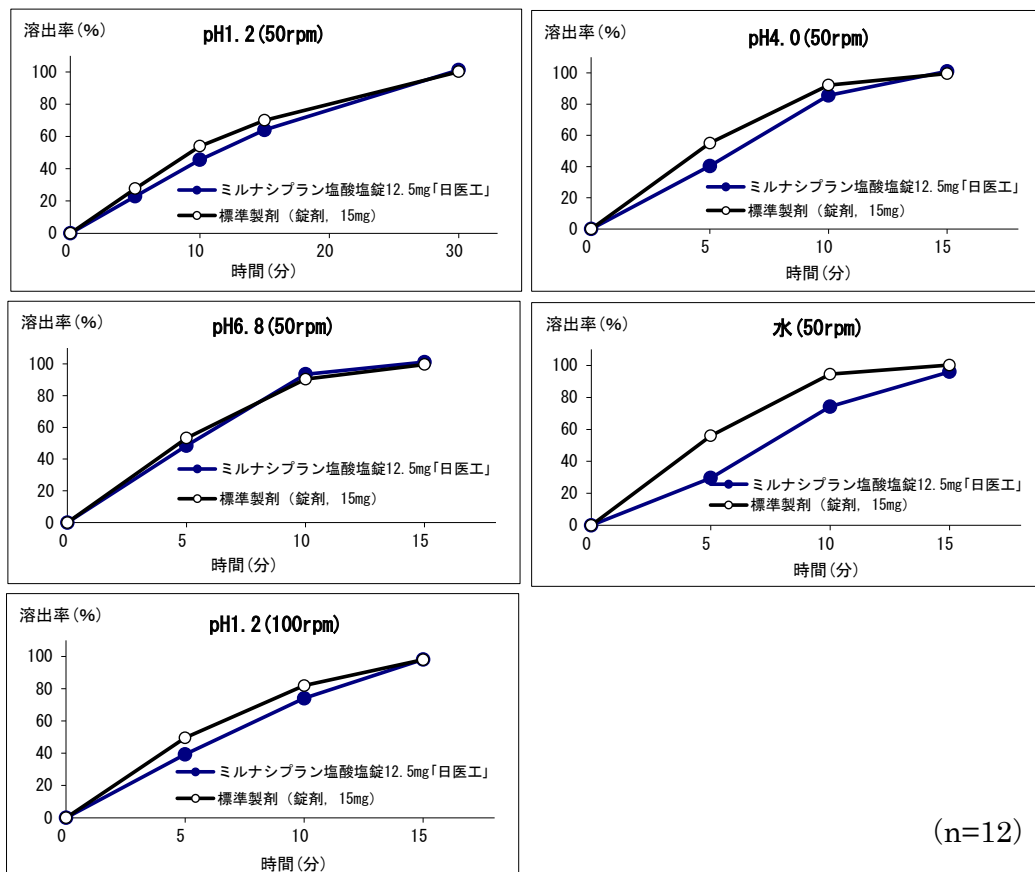
[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。

- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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、本品の溶出挙動を標準製剤 (ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」) と比較した結果、全ての試験液において「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」の溶出挙動の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<ミルナシبران塩酸塩錠 50mg「日医工」>

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg「日医工」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 薬食審査発第 1124004 号)に基づき、ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「日医工」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。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

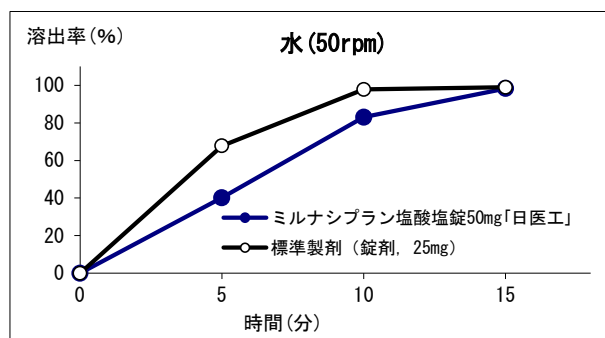
回転数及び試験液：50rpm（水）

[判定]

- ・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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、本品の溶出挙動を標準製剤（ミルナシبران塩酸塩錠 25mg「日医工」）と比較した結果、水の試験液において「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」の溶出挙動の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

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) 呈色反応

本品の水溶液にニンヒドリン試液を滴加し加熱するとき、液は青紫色を呈する。

(2) 沈殿反応

本品の水溶液にドラーゲンドルフ試液を加えるとき、だいたい色の沈殿を生じる。

(3) 紫外可視吸光度測定法

本品を粉末とし、エタノールを加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 259～263nm, 264～268nm 及び 270～274nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：リン酸二水素カリウム，水，リン酸，アセトニトリル混液

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

該当しない

14. その他

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・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

該当資料なし

(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. 薬理的に関連の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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。

再取り込みを阻害することで神経伝達を促進できるのは、シナプスからの伝達物質のクリアランスを遅らせ、シナプスにおける伝達物質の残存期間を長くすることによると推定される。

(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

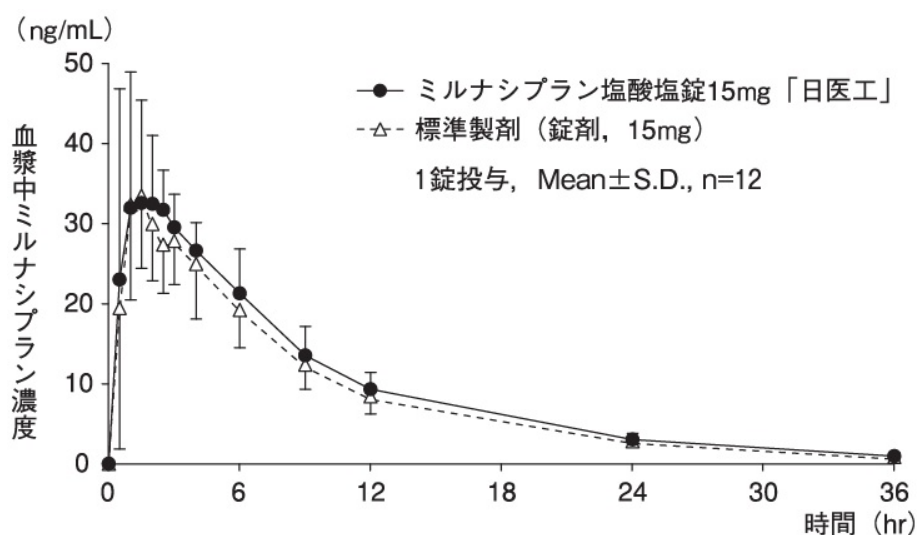
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

<ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」>

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18年11月24日薬食審査発第1124004号)

ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ミルナシプラン塩酸塩として15mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ミルナシプラン濃度を測定し、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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。(注意:本剤の承認用法は食後投与である。)



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」	343.5±64.2	40.487±12.230	1.417±0.973	7.30±0.65
標準製剤 (錠剤, 15mg)	316.8±54.8	38.805± 7.540	1.833±1.670	7.43±0.83

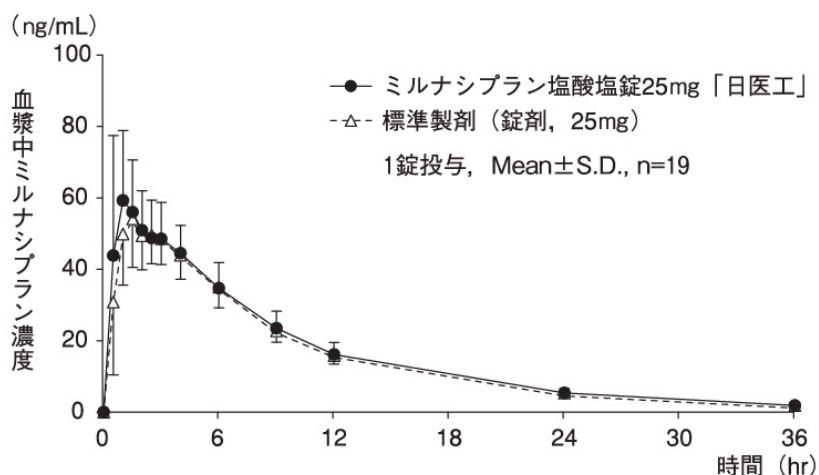
(1錠投与, Mean±S.D., n=12)

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。

<ミルナシプラン塩酸塩錠25mg「日医工」>

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18年11月24日薬食審査発第1124004号）

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ミルナシプラン塩酸塩として 25mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ミルナシプラン濃度を測定し、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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。（注意：本剤の承認用法は食後投与である。）



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」	585.2±96.8	66.755±20.531	1.658±1.415	7.61±0.81
標準製剤 (錠剤, 25mg)	568.2±64.8	61.068± 9.517	1.789±0.769	7.62±0.78

(1錠投与, Mean±S.D., n=19)

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ - 7. 相互作用」の項参照)

(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

該当資料なし

(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

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(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

該当資料なし

(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

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

該当記載事項なし

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. 治療に関する項目」を参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

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 [高血圧クリ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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
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。
リスデキサメフ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（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。
- 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。

続き

- 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) **高血圧クリーゼ** : 高血圧クリー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

	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) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ - GTP 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

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 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。
- 3) 過敏症 (発疹, そう痒感) 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）

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、更には穿孔を起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

該当記載事項なし

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

該当資料なし

(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

製 剤	ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」 ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」 ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」 ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」	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. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存，湿気を避けて保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」，「貯法・保存条件」の項参照）

（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）

くすりのしおり：有，患者向け医薬品ガイド：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目を参照）

（3）調剤時の留意点について

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目を参照）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」	100錠（10錠×10）	—
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」	100錠（10錠×10）	—
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」	100錠（10錠×10）	500錠
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」	100錠（10錠×10）	—

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔

バラ：ポリエチレン瓶，ポリプロピレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トレドミン錠 12.5mg，トレドミン錠 15mg，トレドミン錠 25mg，

トレドミン錠 50mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」	2010年 1月 15日	22200AMX00121000
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」	2008年 3月 14日	22000AMX00987000
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」	2008年 3月 14日	22000AMX00986000
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」	2010年 1月 15日	22200AMX00122000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載日
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」	2010年 5月 28日
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」	2008年 7月 4日
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」	2008年 7月 4日
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」	2010年 5月 28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. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

（「Ⅷ - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ミルナシプラン塩酸塩錠 12.5mg「日医工」	1179040F3058	621986801	119868301
ミルナシプラン塩酸塩錠 15mg「日医工」	1179040F1128	620008095	118460001
ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg「日医工」	1179040F2124	620008105	118461701
ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg「日医工」	1179040F4070	621986901	119869001

17. 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) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験 ; 錠 15mg, 錠 25mg)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 錠 12.5mg, 錠 50mg)
- 4) グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 薬物治療の基礎と臨床 第 12 版 496, 廣川書店 2013
- 5) 前田 彰 他 : 新薬と臨床, 57(6), 952 (2008) (錠 15mg, 錠 25mg)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

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) 粉碎

粉碎物の安定性試験

ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

試験実施期間：2010/1/27～2010/4/7

- 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・グラシンラミネート紙]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 日	60 日	90 日
性状	9001	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	9001	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	9001	99.8～100.2	95.6～97.8	97.6～99.0	97.2～99.1
(参考値) 重量変化 (%)	9001	—	+0.15	+0.97	+0.54

※1：各々の類縁物質 0.2%以下，類縁物質総量 0.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2007/9/10～2007/12/6

- 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・グラシンラミネート紙]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 日	60 日	90 日
性状	7002	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	7002	100.0～100.1	97.5～98.2	95.8～96.5	96.7～97.4
(参考値) 重量変化 (%)	7002	—	+0.44	+0.39	+0.09

※：表示量に対する含有率 (%)

ミルナシプラン塩酸塩錠 25mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2007/9/10～2007/12/6

- 粉砕物 25°C・75%RH [遮光・グラシンラミネート紙]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状	7002	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	7002	99.1～99.5	98.2～98.9	96.5～96.8	97.4～97.7
(参考値) 重量変化 (%)	7002	—	+0.46	+0.42	+0.06

※：表示量に対する含有率 (%)

ミルナシプラン塩酸塩錠 50mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2010/1/27～2010/4/6

- 粉砕物 25°C・75%RH [遮光・グラシンラミネート紙]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状	9002	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	9002	98.7～98.9	95.8～96.8	96.2～99.1	97.7～98.7
(参考値) 重量変化 (%)	9002	—	+0.18	+0.75	+0.47

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ミルナシبران塩酸塩錠 12.5mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルナシبران 塩酸塩錠 12.5mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株)じほう）」に準じて実施しました。

ミルナシبران塩酸塩錠 15mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2008/6/30

ロット番号：8001

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルナシبران 塩酸塩錠 15mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて実施しました。

ミルナシبران塩酸塩錠 25mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2008/6/30

ロット番号：8001

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルナシبران 塩酸塩錠 25mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて実施しました。

ミルナシبران塩酸塩錠 50mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルナシبران 塩酸塩錠 50mg 「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

なし

付表 1—1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される