

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

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤
ミルタザピン錠15mg「杏林」
ミルタザピン錠30mg「杏林」
 MIRTAZAPINE Tablets “KYORIN”
 （ミルタザピン錠）

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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ミルタザピン錠 15mg「杏林」：1錠中、ミルタザピン 15mg 含有 ミルタザピン錠 30mg「杏林」：1錠中、ミルタザピン 30mg 含有
一 般 名	和名：ミルタザピン(JAN) 洋名：Mirtazapine(JAN)
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：2018年 8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発 売 年 月 日：2018年12月14日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社 販 売 元：杏林製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	キョーリンリメディオ株式会社 学術部 TEL：0120-960189 FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時（日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.kyorin-rmd.com/

本 IF は 2021 年 1 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/>にてご確認下さい。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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新たな I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 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、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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 判、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。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。
- ② I F 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「I F 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。

【I Fの作成】

- ① I F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。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

【I Fの発行】

- ① 「I F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、「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、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薬剤師等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、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、I F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

I F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。I F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、I F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

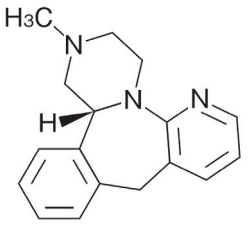
I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	17
1. 開発の経緯	1	3. 吸収	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 分布	18
II. 名称に関する項目	2	5. 代謝	18
1. 販売名	2	6. 排泄	19
2. 一般名	2	7. トランスポーターに関する情報	19
3. 構造式又は示性式	2	8. 透析等による除去率	19
4. 分子式及び分子量	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
5. 化学名(命名法)	2	1. 警告内容とその理由	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
7. CAS登録番号	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
III. 有効成分に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
1. 物理化学的性質	3	5. 慎重投与内容とその理由	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
3. 有効成分の確認試験法	3	7. 相互作用	22
4. 有効成分の定量法	3	8. 副作用	24
IV. 製剤に関する項目	4	9. 高齢者への投与	26
1. 剤形	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
2. 製剤の組成	4	11. 小児等への投与	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
4. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁾	5	13. 過量投与	26
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	14. 適用上の注意	26
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	15. その他の注意	27
7. 溶出性 ⁴⁾	8	16. その他	27
8. 生物学的試験法	12	IX. 非臨床試験に関する項目	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	1. 薬理試験	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	2. 毒性試験	28
11. 力価	12	X. 管理的事項に関する項目	29
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	1. 規制区分	29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	2. 有効期間又は使用期限	29
14. その他	12	3. 貯法・保存条件	29
V. 治療に関する項目	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
1. 効能又は効果	13	5. 承認条件等	29
2. 用法及び用量	13	6. 包装	30
3. 臨床成績	13	7. 容器の材質	30
VI. 薬効薬理に関する項目	15	8. 同一成分・同効薬	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15	9. 国際誕生年月日	30
2. 薬理作用	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
VII. 薬物動態に関する項目	16	11. 薬価基準収載年月日	30
1. 血中濃度の推移・測定法	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	30
		13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30

14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
XI. 文献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
XII. 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
XIII. 備考	34
1. その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	本剤は、後発医薬品として薬生審査発 0311 第 3 号（平成 28 年 3 月 11 日）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行い承認申請し、2018 年 8 月に承認を取得、2018 年 12 月発売に至った。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	重大な副作用として、セロトニン症候群、無顆粒球症、好中球減少症、痙攣、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、QT 延長、心室頻拍が報告されている。 （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。）

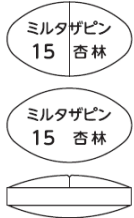
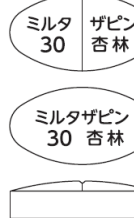
II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ミルタザピン錠 15mg「杏林」 ミルタザピン錠 30mg「杏林」
(2) 洋名	MIRTAZAPINE Tablets 15mg “KYORIN” MIRTAZAPINE Tablets 30mg “KYORIN”
(3) 名称の由来	成分の一般名に由来する。
2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	ミルタザピン(JAN)
(2) 洋名（命名法）	Mirtazapine(JAN)
(3) ステム	三環系化合物：-pin(e)
3. 構造式又は示性式	 <p>及び鏡像異性体</p>
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₇ H ₁₉ N ₃ 分子量：265.35
5. 化学名（命名法）	(14 <i>bRS</i>)-1, 2, 3, 4, 10, 14 <i>b</i> -Hexahydro-2-methylpyrazino[2, 1- <i>a</i>]pyrido [2, 3- <i>c</i>][2]benzazepine (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	特になし
7. CAS 登録番号	85650-52-8 (ラセミ体)

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～乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	該当資料なし
(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	該当資料なし
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	赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
4. 有効成分の定量法	電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸で滴定）

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	ミルタザピン錠 15mg「杏林」	ミルタザピン錠 30mg「杏林」
	剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
	色調	黄色	黄赤色
	外観		
	本体表示	ミルタザピン 15 杏林	ミルタザピン 30 杏林
	長径(mm)	10.1	13.1
	短径(mm)	6.1	7.1
	厚さ(mm)	3.5	4.2
	重量(mg)	154	306
	注意：15mg 錠、30mg 錠ともに割線入りフィルムコーティング錠ではない。		
(2) 製剤の物性	該当資料なし		
(3) 識別コード	該当しない		
(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	ミルタザピン錠 15mg「杏林」：1 錠中、ミルタザピン 15mg 含有 ミルタザピン錠 30mg「杏林」：1 錠中、ミルタザピン 30mg 含有		
(2) 添加物	ミルタザピン錠 15mg「杏林」： トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ ミルタザピン錠 30mg「杏林」： トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄		
(3) その他	特になし		

IV. 製剤に関する項目

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⁾

【加速試験】

〔ミルタザピン錠 15mg「杏林」〕

<保存条件>

40±2℃、75±5%RH

<試験検体>

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔)、紙箱

バラ包装品：ポリエチレン容器、ポリプロピレン製キャップ、紙箱

<試験項目及び規格>

試験項目	規 格
性状	黄色のフィルムコーティング錠
確認試験 (HPLC)	試料溶液及び標準溶液から得たミルタザピンのピークの保持時間は一致する。また、保持時間の一致したそれぞれのピークの紫外吸収スペクトル（測定波長 210～400nm）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吸収を認める。
純度試験	個々の類縁物質：0.2%以下 類縁物質の合計：1.0%以下
製剤均一性	含量均一性試験を行うとき、適合する。 判定値：15.0%以下
溶出性	溶出試験第 2 液/900mL/パドル法/毎分 50 回転/45 分間 /80%以上
定量法	含量：95.0～105.0%

<試験結果>

PTP 包装品

試験項目	開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適	適	適	適
定量(含量)	99.38%	100.83%	100.52%	100.40%

(1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値)

IV. 製剤に関する項目

バラ包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適	適	適	適
定量(含量)	99.45%	99.82%	99.81%	99.78%

(1ロット n=3 の 3 ロットの平均値)

〔ミルタザピン錠 30mg「杏林」〕

<保存条件>

40±1℃、75±5%RH

<試験検体>

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔)、
紙箱

<試験項目及び規格>

試験項目	規 格
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 289~293nm に吸収の極大を示す。
純度試験	個々の類縁物質：0.2%以下 類縁物質の合計：1.0%以下
製剤均一性	含量均一性試験を行うとき、適合する。 判定値：15.0%以下
溶出性	水/900mL/パドル法/毎分 50 回転/60 分間/75%以上
定量法	含量：95.0~105.0%

<試験結果>

PTP 包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適	適	適	適
溶出性	適	適	適	適
定量(含量)	99.13%	99.04%	99.11%	99.62%

(1ロット n=3 の 3 ロットの平均値)

IV. 製剤に関する項目

【無包装状態での安定性】

〔ミルタザピン錠 15mg「杏林」〕²⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	溶出性	含量	硬度
温度 40℃、3 ヶ月、褐色 ガラス瓶(密栓)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 75%RH、25℃、3 ヶ 月、褐色ガラス瓶 (開放)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) ^{※1}
光 曝光量 120 万 lx・ hr、成り行き温度・ 湿度、シャーレ(パ ラフィルムでシー ル)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〔規格〕性状：黄色のフィルムコーティング錠、純度試験：個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質の合計：1.0%以下、溶出性：45 分間 80%以上、含量：95.0～105.0%、硬度：参考値

※1 6.68kgf (開始時) →4.51kgf (1 ヶ月)、4.27kgf (2 ヶ月)、4.10kgf (3 ヶ月)

〔ミルタザピン錠 30mg「杏林」〕³⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	溶出性	含量	硬度
温度苛酷条件下 40℃、3 ヶ月、褐色 ガラス瓶(密栓)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度苛酷条件下 75%RH、30℃、3 ヶ 月、褐色ガラス瓶 (開放)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) ^{※1}
蛍光灯下 曝光量 120 万 lx・ hr、成り行き温度・ 湿度、シャーレ(開 放)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) ^{※2}
通常的环境下 成り行き温度・湿 度、室内散乱光、シ ャーレ(開放)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) ^{※3}

〔規格〕性状：黄赤色のフィルムコーティング錠、純度試験：個々の類縁物質：0.2%以下、類縁物質の合計：1.0%以下、溶出性：60 分間 75%以上、含量：95.0～105.0%、硬度：参考値

※1 123.6N (開始時) →64.1N (1 ヶ月)、70.7N (2 ヶ月)、75.5N (3 ヶ月)

※2 123.6N (開始時) →77.4N (60 万 lx・hr)、72.3N (120 万 lx・hr)

※3 123.6N (開始時) →82.2N (1 ヶ月)、81.7N (2 ヶ月)、79.8N (3 ヶ月)

IV. 製剤に関する項目

<参考>評価基準

分類	性状	溶出性 純度試験	定量法(含量)	硬度
変化なし	外観の変化を、 ほとんど認め ない場合	規格値内 の場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場 合
変化あり (規格内)	わずかな色調 変化(退色等) 等を認めるが、 品質上、規格を 満たしている 場合	/	含量低下が 3%以上で、規 格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、 硬度が2.0kgf (19.6N)以上の 場合
変化あり (規格外)	形状変化や著 しい色調変化 等を認め、規格 を逸脱してい る場合	規格値外 の場合	規格値外 の場合	硬度変化が 30%以上で、 硬度が2.0kgf (19.6N)未満の 場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価しました。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。

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⁴⁾

【溶出挙動における類似性】

〔ミルタザピン錠15mg「杏林」〕

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った。

<試験方法>

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液：以下の試験液 900mL

試験液の温度：37±0.5℃

試験液		回転数
pH1.2	溶出試験第1液	50回転/分
pH5.0	薄めたMcIlvaineの緩衝液	50回転/分
pH6.8	溶出試験第2液	50回転/分
水	水	50回転/分
pH6.8	溶出試験第2液	100回転/分

IV. 製剤に関する項目

<判定基準>

○標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にある。

(pH1.2/50rpm 及び pH6.8/100rpm)

○標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

(pH5.0/50rpm)

○標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

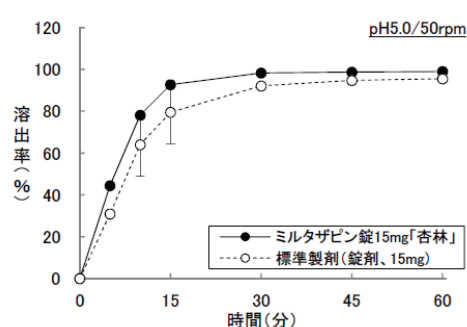
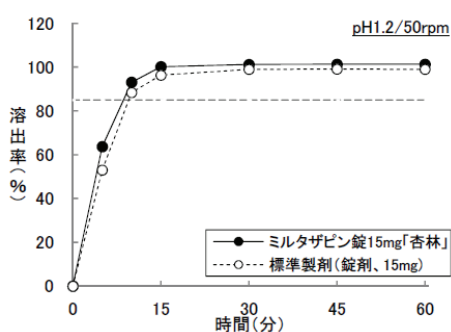
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

(pH6.8/50rpm 及び水/50rpm)

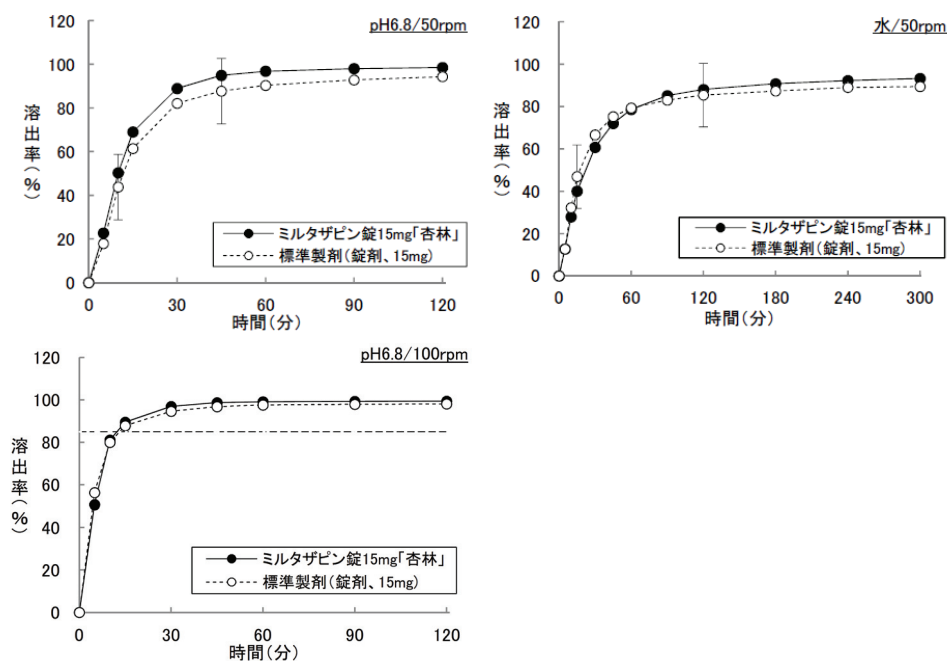
<結 果>

溶出条件	判定 時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定
		ミルタザピン 錠 15mg「杏林」	標準製剤 (錠剤、15mg)	差	
pH1.2/50rpm	15	100.2	96.3	3.9	適合
pH5.0/50rpm	10	78.1	64.0	14.1	適合
	15	92.7	79.5	13.2	
pH6.8/50rpm	10	50.3	43.8	6.5	適合
	45	94.9	87.7	7.2	
水/50rpm	15	40.0	46.9	-6.9	適合
	120	88.0	85.4	2.6	
pH6.8/100rpm	15	89.5	87.8	1.7	適合

2製剤の平均溶出率を比較した図 (判定点及び範囲)



IV. 製剤に関する項目



以上の結果、すべての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインに示された溶出挙動の類似性の判定基準に適合することから、ミルタザピン錠15mg「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。

〔ミルタザピン錠 30mg「杏林」〕

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号）に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った。

<試験方法>

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液：以下の試験液 900mL

試験液の温度： $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液		回転数
pH1.2	溶出試験第1液	50回転/分
pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	50回転/分
pH6.8	溶出試験第2液	50回転/分
水	水	50回転/分

<判定基準>

○標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

(pH1.2/50rpm、pH5.0/50rpm)

IV. 製剤に関する項目

○標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

(pH6.8/50rpm)

○標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

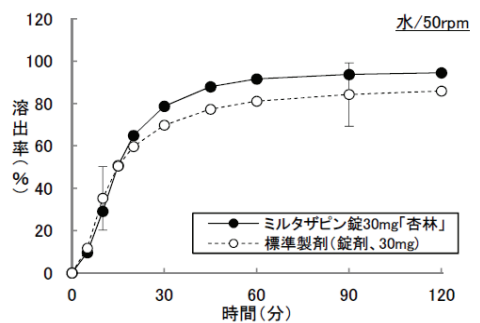
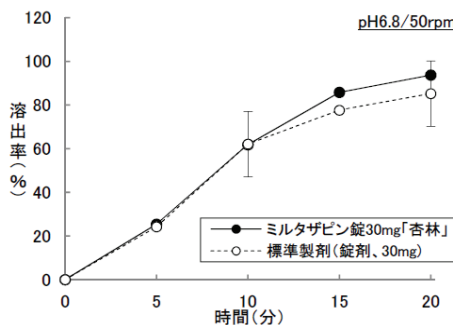
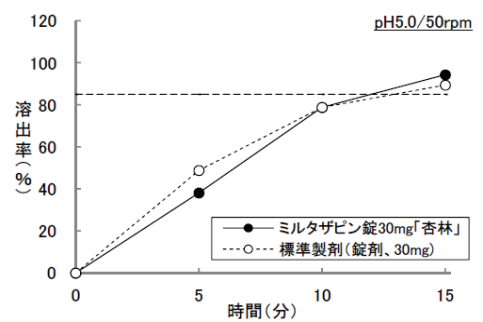
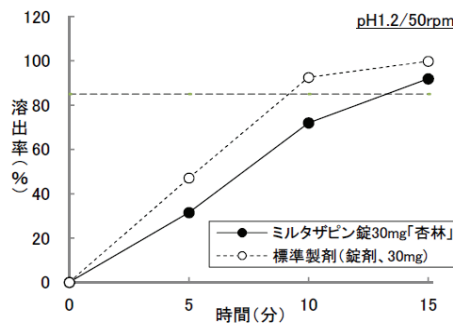
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

(水/50rpm)

<結 果>

溶出条件	判定 時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定
		ミルタザピン 錠 30mg「杏林」	標準製剤 (錠剤、30mg)	差	
pH1.2/50rpm	15	91.9	99.8	-7.9	適合
pH5.0/50rpm	15	94.3	89.4	4.9	適合
pH6.8/50rpm	10	61.8	62.1	-0.3	適合
	20	93.7	85.2	8.5	
水/50rpm	10	29.1	35.3	-6.2	適合
	90	93.7	84.3	9.4	

2製剤の平均溶出率を比較した図（判定点及び範囲）



IV. 製剤に関する項目

	<p>以上の結果、すべての溶出試験条件において同等性試験ガイドランに示された溶出挙動の類似性の判定基準に適合することから、ミルタザピン錠 30mg「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。</p>
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	ミルタザピン錠 15mg「杏林」： 液体クロマトグラフィーと紫外吸収スペクトルを組み合わせた方法 ミルタザピン錠 30mg「杏林」： 紫外可視吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の定量法	ミルタザピン錠 15mg「杏林」：液体クロマトグラフィー ミルタザピン錠 30mg「杏林」：液体クロマトグラフィー
11. カ価	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	特になし
14. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	うつ病・うつ状態
	<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none">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。（「その他の注意」の項参照）2. 海外で実施された7～17歳の双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歳未満の双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	<p>通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。</p>
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

V. 治療に関する項目

(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	NaSSA（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤）に関連する化合物はなし。
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序 ⁵⁾	ミルタザピンは、四環系抗うつ薬（ミアンセリンやセチプチリン）に類似した構造および薬理学的特性をもち、強力な抗うつ作用および鎮静作用を有する。中枢シナプス前 α_2 自己受容体およびセロトニン神経に存在するシナプス前ヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、ノルアドレナリンおよびセロトニン遊離を増加させる。ノルアドレナリンはシナプス後 α_1 受容体を介してセロトニンの遊離を増加させる。さらに、5-HT _{2A} 、5-HT _{2C} 、5-HT ₃ およびH ₁ 受容体拮抗作用を示す。
(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. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法(3)臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】

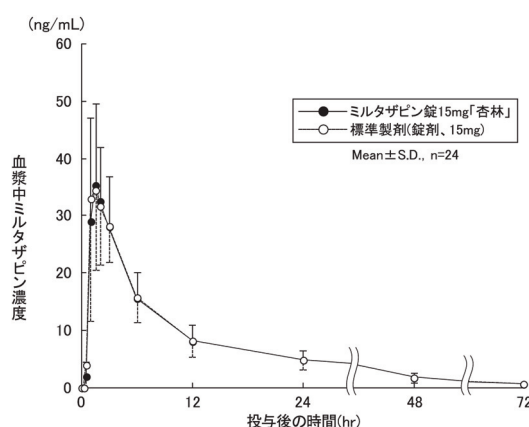
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号）に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

〔ミルタザピン錠 15mg「杏林」〕^{6),7)}

ミルタザピン錠 15mg「杏林」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ミルタザピンとして15mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピン錠 15mg「杏林」	398.3 ± 121.2	42.7 ± 12.6	1.7 ± 0.7	19.0 ± 3.9
標準製剤 (錠剤、15mg)	403.2 ± 115.6	44.2 ± 14.3	1.7 ± 0.8	19.0 ± 3.8

(Mean ± S. D., n=24)



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。

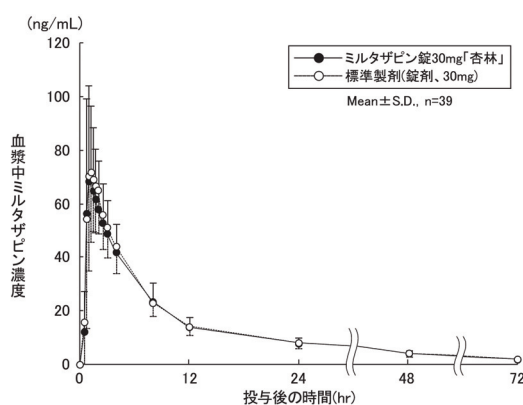
VII. 薬物動態に関する項目

〔ミルタザピン錠 30mg「杏林」〕⁶⁾

ミルタザピン錠 30mg「杏林」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ミルタザピンとして 30mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピン錠 30mg「杏林」	711.0 ± 160.6	85.1 ± 30.7	1.6 ± 1.3	18.6 ± 3.2
標準製剤 (錠剤、30mg)	734.1 ± 153.7	89.1 ± 27.9	1.3 ± 0.4	18.9 ± 3.3

(Mean ± S. D., n=39)



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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用の項を参照

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)の項を参照
(3) 乳汁への移行性	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)の項を参照
(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. MAO阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）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. 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、1. 効能又は効果<効能・効果に関連する使用上の注意>の項を参照
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	V. 治療に関する項目、2. 用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。] (2) 腎機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下する可能性がある。] (3) 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。] (4) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。] (5) 脳の器質的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。] (6) 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。] (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 [痙攣発作を起こすことがある。] (8) 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。] (9) QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者 [QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）を起こすおそれがある。] (10) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者 [本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。]

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

(11) 排尿困難のある患者 [本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。]

(12) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(13) 小児（「小児等への投与」の項参照）

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、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。（「その他の注意」の項参照）
- (6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

(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
MAO 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）	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後 MAO 阻害剤に切り替える場合は、2 週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

(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
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール等） エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等）の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	
アルコール（飲酒）	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール リネゾリド メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー） 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比(INR)をモニターすることが望ましい。	機序不明

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

重大な副作用（頻度不明）

- 1) 不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等の**セロトニン症候群**があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認めら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) **無顆粒球症、好中球減少症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。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) **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) AST(GOT)、ALT(GPT)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。（「慎重投与」の項参照）
- 5) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**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、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**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。
- 7) **QT 延長、心室頻拍**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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

分類	副作用（頻度不明）
全身症状	体重増加、倦怠感、異常感、末梢性浮腫、胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少、疲労

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

内分泌	高プロラクチン血症、乳汁漏出症、女性化乳房
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害、注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病、激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚、せん妄、攻撃性、健忘
消化器	便秘、口渇、上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満、腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻、口腔浮腫、唾液分泌亢進
循環器	動悸、血圧上昇、心拍数増加、起立性低血圧、低血圧
呼吸器	しゃっくり
血液	ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少、再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚	紅斑、多汗症、痒痒症、発疹、水疱
感覚器	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇
泌尿器	頻尿、尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿閉、排尿困難
生殖器	不正子宮出血、持続勃起症
骨格筋・結合組織	関節痛、筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感、CK (CPK) 上昇
その他	過食、食欲亢進、コレステロール上昇、食欲不振

(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）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 100mg/kg/日を経口投与（ヒトに 45mg を投与したときの全身曝露量(AUC)の約2倍に相当）すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている⁸⁾。]

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）
- (2) 海外で実施された7～17歳の双うつ病性障害（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

徴候、症状：主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。
処置：対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、ミルタザピン製剤を含む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。
- (3) ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある⁹⁾。

16. その他

特になし

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	ミルタザピン錠 15mg「杏林」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
	ミルタザピン錠 30mg「杏林」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	ミルタザピン	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（安定性試験結果に基づく¹⁾）

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照
くすりのしおり：有り
患者用指導箋：

ミルタザピン錠「杏林」
を服用される患者さんとご家族の方へ

ご使用前の注意

- 7～17歳の大うつ病性障害のある人がこの薬を飲んだ場合、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。
- 他の医師を受診する場合や、薬局などで他の薬を購入する場合は、必ずこの薬を飲んでいないことを医師または薬剤師に伝えてください。

飲み方の注意

① うつ病やうつ状態の人は死んでしまいたいと感じることがあります。この薬を飲んでいて、特に飲みはじめや飲む量を減らした時に、不安感が強くなり死にたいと思うなど症状が悪くなる場合がありますので、このような症状があらわれた場合には、医師に相談してください。

② この薬は、体調がよくなったと自己判断して使用を中止したり、量を減らしたりすると、些細なことでも心配になる、いらいら、あせりなどの症状があらわれることがあります。指示どおりに飲み続けることが重要です。

ご使用中の注意

- 眠気、めまいなどの症状があらわれることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作は行わないようにしてください。

※必ず裏面もご確認ください。

服用後に何か異変を感じたときには、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

ご家族の方へ

ご家族の方は、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なる病気の症状が悪化する危険性について医師から十分に理解できるまで説明を受け、患者さんの状態の変化について観察し、変化がみられた場合には、医師に連絡してください。また、患者さんご自身も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。

服用後に何か異変を感じたときには、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

病医院・薬局名

キョーリフメディア株式会社

1818A

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="480 264 911 360">ミルタザピン錠 15mg「杏林」</td> <td data-bbox="911 264 1434 360">PTP：100錠、500錠 バラ：500錠</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 360 911 409">ミルタザピン錠 30mg「杏林」</td> <td data-bbox="911 360 1434 409">PTP：100錠</td> </tr> </table>	ミルタザピン錠 15mg「杏林」	PTP：100錠、500錠 バラ：500錠	ミルタザピン錠 30mg「杏林」	PTP：100錠					
ミルタザピン錠 15mg「杏林」	PTP：100錠、500錠 バラ：500錠									
ミルタザピン錠 30mg「杏林」	PTP：100錠									
7. 容器の材質	<p>[PTP包装品] PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔 箱：紙</p> <p>[バラ包装品] 容器：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン 箱：紙</p>									
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：リフレックス錠 15mg/30mg、レメロン錠 15mg/30mg</p> <p>同効薬：アミトリプチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、ミルナシブラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩</p>									
9. 国際誕生年月日	1994年9月1日									
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 1167 799 1216">販売名</th> <th data-bbox="799 1167 1114 1216">製造販売承認年月日</th> <th data-bbox="1114 1167 1434 1216">承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 1216 799 1312">ミルタザピン錠 15mg「杏林」</td> <td data-bbox="799 1216 1114 1312">2018年8月15日</td> <td data-bbox="1114 1216 1434 1312">23000AMX00653000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1312 799 1406">ミルタザピン錠 30mg「杏林」</td> <td data-bbox="799 1312 1114 1406">2018年8月15日</td> <td data-bbox="1114 1312 1434 1406">23000AMX00675000</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	ミルタザピン錠 15mg「杏林」	2018年8月15日	23000AMX00653000	ミルタザピン錠 30mg「杏林」	2018年8月15日	23000AMX00675000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号								
ミルタザピン錠 15mg「杏林」	2018年8月15日	23000AMX00653000								
ミルタザピン錠 30mg「杏林」	2018年8月15日	23000AMX00675000								
11. 薬価基準収載年月日	2018年12月14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									

X. 管理的事項に関する項目

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

販売名	HOT(9桁)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
ミルタザピン錠 15mg「杏林」	126618401	1179051F1010	622661801
ミルタザピン錠 30mg「杏林」	126619101	1179051F2017	622661901

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	<ol style="list-style-type: none">1) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ミルタザピン錠 15mg「杏林」・30mg「杏林」の安定性試験に関する資料2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ミルタザピン錠 15mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性試験）3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ミルタザピン錠 30mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性試験）4) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ミルタザピン錠 15mg「杏林」・30mg「杏林」の溶出性に関する資料5) 田中千賀子 他編：NEW 薬理学 改訂第7版，南江堂，294(2017)6) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ミルタザピン錠 15mg「杏林」・30mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料7) 高野和彦ほか：診療と新薬 55(10)765～775(2018)8) Kristensen, J. H., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 63(3), 322(2007)9) Ruigt, G. S. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 38(6), 551(1990)
2. その他の参考文献	該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|-----------------|--------|
| 1. 主な外国での発売状況 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし