

## 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 「EE」**  
**ミルタザピン錠 30mg 「EE」**  
**Mirtazapine tab.15mg 「EE」**  
**Mirtazapine tab.30mg 「EE」**

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 15mg：1錠中ミルタザピン 15.0mg 含有 錠 30mg：1錠中ミルタザピン 30.0mg 含有
一般名	和名：ミルタザピン 洋名：Mirtazapine
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：2018年8月15日 薬価基準収載：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：エルメッド株式会社 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 <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2021年1月改訂（第7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

<https://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（<https://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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	13
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	13
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	14
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	14
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	15
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	15
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	15
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	16
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	16
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	16
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	16
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	17
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 .....	17
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） ..	17
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 .....	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	17
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	17
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 ..	18
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	7. 相互作用 .....	18
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	19
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	9. 高齢者への投与 .....	21
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	21
7. 溶出性 .....	8	11. 小児等への投与 .....	21
8. 生物学的試験法 .....	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	11	13. 過量投与 .....	21
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	11	14. 適用上の注意 .....	22
11. 力価 .....	11	15. その他の注意 .....	22
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	11	16. その他 .....	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	11	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	23
14. その他 .....	11	1. 薬理試験 .....	23
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	12	2. 毒性試験 .....	23
1. 効能又は効果 .....	12	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	24
2. 用法及び用量 .....	12	1. 規制区分 .....	24
3. 臨床成績 .....	12		

2.	有効期間又は使用期限	24
3.	貯法・保存条件	24
4.	薬剤取扱い上の注意点	24
5.	承認条件等	24
6.	包装	24
7.	容器の材質	24
8.	同一成分・同効薬	24
9.	国際誕生年月日	24
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	24
11.	薬価基準収載年月日	24
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	25
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	25
14.	再審査期間	25
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16.	各種コード	25
17.	保険給付上の注意	25
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>26</b>
1.	引用文献	26
2.	その他の参考文献	26
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>26</b>
1.	主な外国での発売状況	26
2.	海外における臨床支援情報	26
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>27</b>
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	27
2.	その他の関連資料	31

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はミルタザピンを有効成分とするノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤である。

「ミルタザピン錠 15mg「EE」」及び「ミルタザピン錠 30mg「EE」」は、エルメッド エーザイ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、2018年8月15日に承認を取得し、2018年12月14日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2019年4月1日にエルメッド エーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売することとなった。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)本剤はミルタザピンを有効成分とするノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤である。
- (2) 識別性を高めるため、錠剤両面に成分名、含量、屋号を印字した。
- (3) PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (4) 100錠包装の個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1データバーを記載した切り取りタグ付きである。
- (5) 重大な副作用(頻度不明)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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミルタザピン錠 15mg 「EE」

ミルタザピン錠 30mg 「EE」

#### (2) 洋名

Mirtazapine tab.15mg 「EE」

Mirtazapine tab.30mg 「EE」

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミルタザピン (JAN)

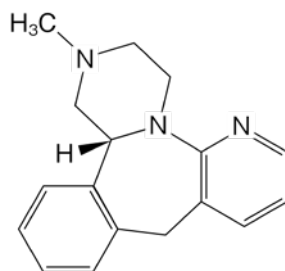
#### (2) 洋名 (命名法)

Mirtazapine (JAN)

#### (3) ステム

三環系抗うつ薬: -pine

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>

分子量: 265.35

### 5. 化学名 (命名法)

(14*bRS*)-1,2,3,4,10,14*b*-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][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

メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

##### (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。

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法



本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。



#### 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「EE」	ミルタザピン錠 30mg「EE」
色調・剤形	黄色のだ円形の フィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形の フィルムコーティング錠
外形		
長径 (mm)	約 10.1	約 13.1
短径 (mm)	約 6.1	約 7.1
厚さ (mm)	約 3.5	約 4.4
質量 (mg)	約 155	約 308
識別コード	ミルタザピン 15 EE	ミルタザピン 30 EE

###### (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

販売名	ミルタザピン錠 15mg「EE」	ミルタザピン錠 30mg「EE」
有効成分	1錠中ミルタザピン 15.0mg	1錠中ミルタザピン 30.0mg
添加物	黄色三二酸化鉄, 軽質無水ケイ酸, 酸化チタン, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, マクロゴール 6000	黄色三二酸化鉄, 軽質無水ケイ酸, 酸化チタン, 三二酸化鉄, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, マクロゴール 6000

###### (2) 添加物

(「IV - 2.(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

###### (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<sup>1)</sup>

##### (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, ミルタザピン錠 15mg 「EE」 及びミルタザピン錠 30mg 「EE」 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。

##### ◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)] (3 ロット)

測定項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	適合	—	—	適合
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	78~103	85~97	88~100	93~99
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	99.2~100.6	100.1~101.4	99.3~101.1	99.4~100.6

※1: 個々の類縁物質: 0.1%以下, 総類縁物質: 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

##### ◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 加速試験 [最終包装形態 (バラ包装)] (3 ロット)

測定項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	適合	—	—	適合
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	78~103	89~95	93~100	92~100
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	99.2~100.6	99.5~101.5	98.8~100.6	99.9~101.4

※1: 個々の類縁物質: 0.1%以下, 総類縁物質: 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

##### ◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)] (3 ロット)

測定項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠>	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) <※1>	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) <15.0%以下>	適合	—	—	適合
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	81~94	80~93	81~100	86~98
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	99.4~100.7	99.3~101.9	99.5~101.4	99.7~101.7

※1: 個々の類縁物質: 0.1%以下, 総類縁物質: 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装の安定性試験

試験期間：2018/2/22～2018/8/28

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 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	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=7 <黄色のだ円形のフィルム コーティング錠>	4003801	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠
純度試験 n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分, 75%以上>	4003801	91~98	94~97	92~100	98~99
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4003801	99.7	100.0	99.8	99.0
(参考値) 硬度 (N) n=5	4003801	66.7	66.7	70.6	63.1

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 無包装無包装 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	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=7 <黄色のだ円形のフィルム コーティング錠>	4003801	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠
純度試験 n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分, 75%以上>	4003801	91~98	81~95	61~93※3	80~92
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4003801	99.7	100.4	100.2	99.1
(参考値) 硬度 (N) n=5	4003801	66.7	38.6	36.6	35.5

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：11/12 錠適合のため、規格に適合した。

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 無包装 25℃・45%RH・曝光量 [D65 ランプ (2500Lx), 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=7 <黄色のだ円形のフィルム コーティング錠>	4003801	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠	黄色のだ円形のフ ィルムコーティン グ錠
純度試験 n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分, 75%以上>	4003801	91~98	88~96	91~101	94~98
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4003801	99.7	100.7	101.1	100.9
(参考値) 硬度 (N) n=5	4003801	66.7	55.1	58.2	53.2

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2018/2/22～2018/8/28

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 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	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=4 <黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠>	4110702	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分, 75%以上>	4110702	91～94	86～97	93～99	90～99
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4110702	99.3	99.4	100.4	99.4
(参考値) 硬度 (N) n=5	4110702	99.6	102.7	96.1	100.2

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 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	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=4 <黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠>	4110702	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分, 75%以上>	4110702	91～94	87～93	84～88	60～95※3
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4110702	99.3	100.4	100.7	100.6
(参考値) 硬度 (N) n=5	4110702	99.6	67.4	61.1	61.6

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：10/12 錠適合のため、規格に適合した。

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 無包装 25℃・45%RH・曝光量 [D65 ランプ (2500Lx), 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=4 <黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠>	4110702	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分, 75%以上>	4110702	91～94	86～94	82～98	91～95
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4110702	99.3	100.9	100.4	100.3
(参考値) 硬度 n=5	4110702	99.6	84.5	74.2	87.6

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：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（物理化学的変化）

該当しない

## 7. 溶出性

### （1）溶出試験<sup>2)</sup>

<ミルタザピン錠 30mg「EE」>

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24年2月29日  
薬食審査発0229第10号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

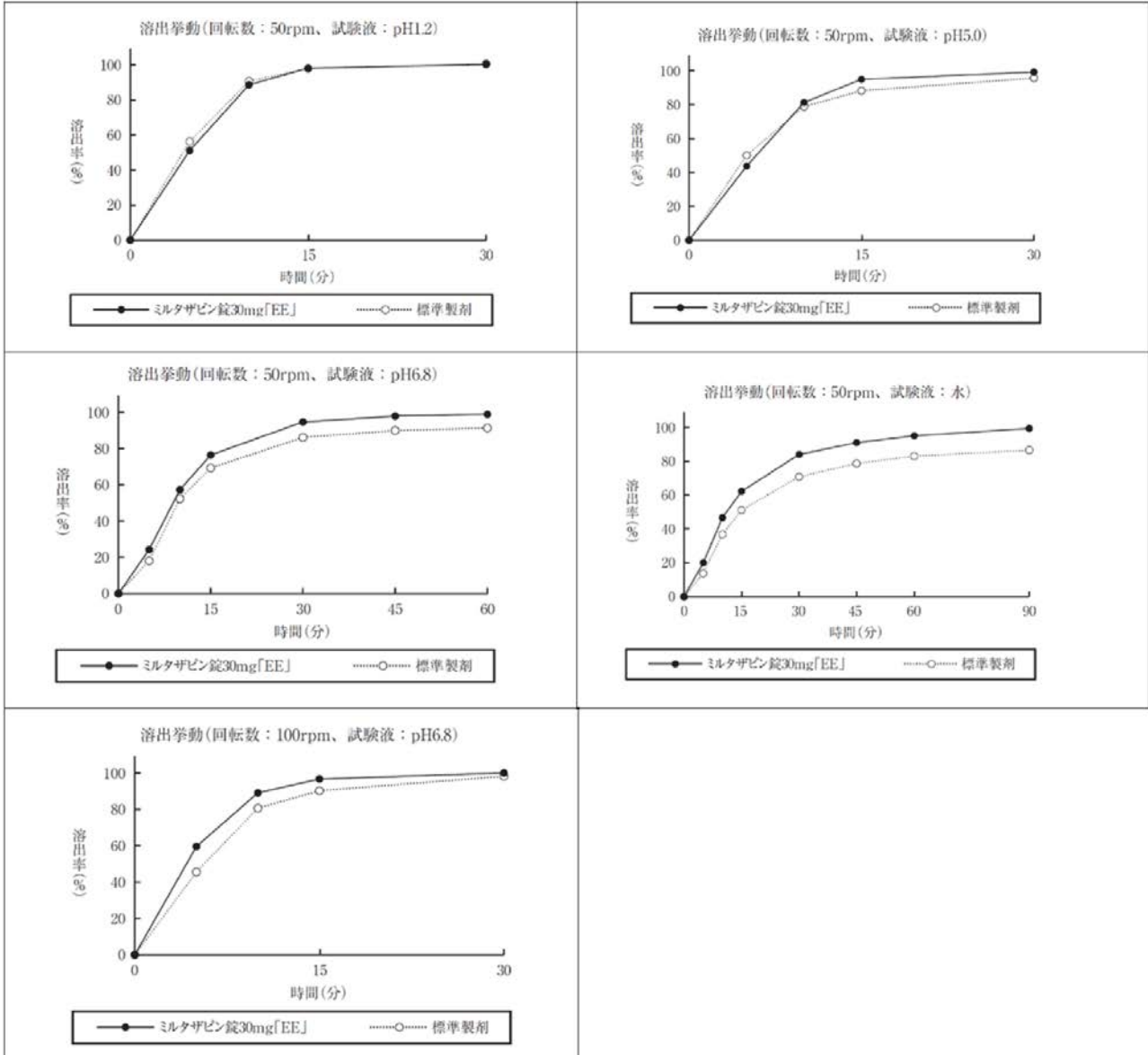
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH6.8）

[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。
- ・ pH5.0（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、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の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±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の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±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（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)



## (2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

<ミルタザピン錠 15mg 「EE」>

ミルタザピン錠 15mg 「EE」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24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、ミルタザピン錠 30mg 「EE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、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

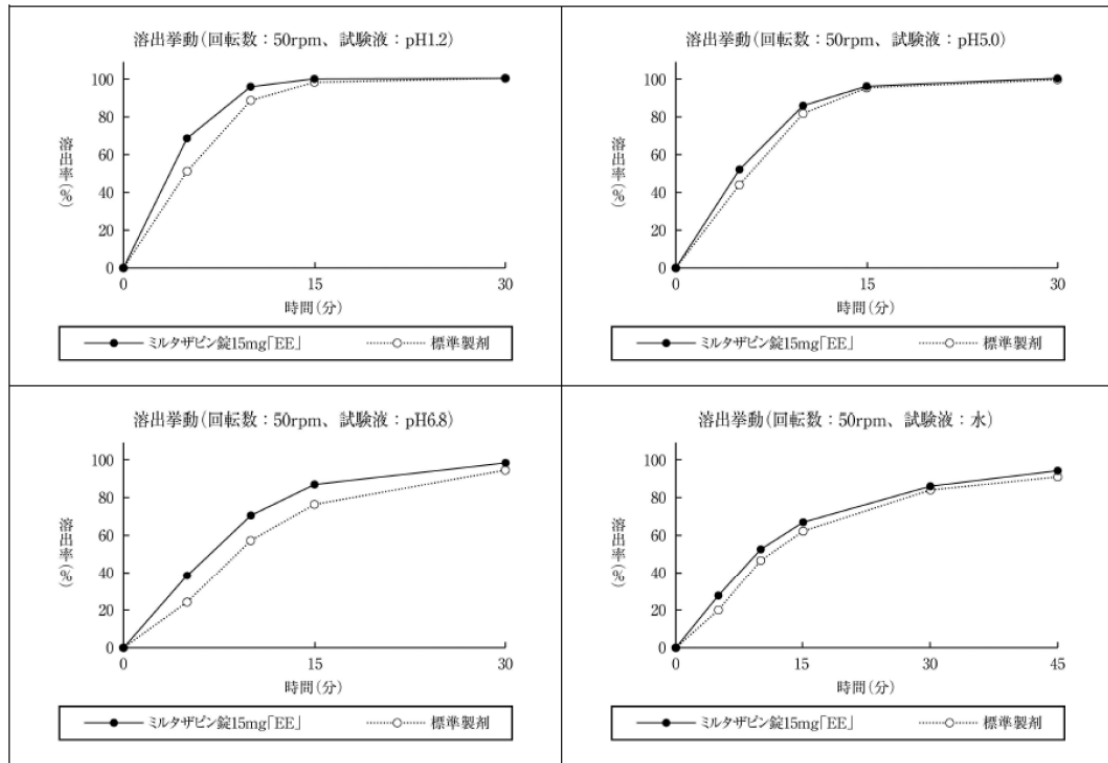
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

[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。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。
- ・ pH5.0 (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±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。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 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±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±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、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 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±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (45 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。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤 (ミルタザピン錠 30mg 「EE」) と比較した結果、全ての条件において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得たスポットと色調及び  $R_f$  値が等しい。

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

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

#### <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。[「その他の注意」の項参照]
- (2) 海外で実施された7～17歳の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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

### 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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

ミルタザピンはヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を強く遮断する。ミルタザピンの 5-HT<sub>2A</sub> 受容体, 5-HT<sub>2C</sub> 受容体, および 5-HT<sub>3</sub> 受容体への親和性は高いが, ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体への親和性と比べると低い。

#### (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

<ミルタザピン錠 15mg 「EE」><sup>3)</sup>

ミルタザピン錠 15mg 「EE」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 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ミルタザピン錠 30mg 「EE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

<ミルタザピン錠 30mg 「EE」><sup>5)</sup>

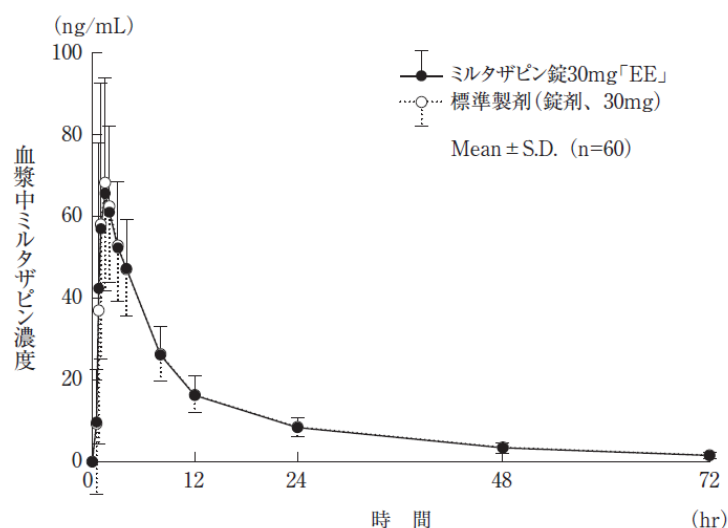
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

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

[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	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	771.0±209.8	78.2±27.2	1.7±1.0	19.1±3.6
標準製剤 (錠剤, 30mg)	777.8±195.4	78.4±25.9	1.8±1.2	19.3±3.9

(1 錠投与, Mean±S.D., n=60)



30mg1 錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

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

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。

### (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」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」を参照）

### 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) 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。]
- (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]

## 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。

## 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。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシシ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら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運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
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

## 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 (以下、全て頻度不明)

- 1) **セロトニン症候群**：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。



続き

- 2) **無顆粒球症, 好中球減少症** : 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** : 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) **肝機能障害, 黄疸** : 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) **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** : 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** : 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

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。

	頻度不明
<b>全身症状</b>	疲労, 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
<b>内分泌</b>	高プロラクチン血症, 乳汁漏出症, 女性化乳房
<b>精神神経系</b>	激越, 錯乱, 運動過多, ミオクローヌス, 失神, 幻覚, 精神運動の不穩 (運動過剰症), 嗜眠, 口の錯感覚, せん妄, 攻撃性, 健忘, 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
<b>消化器</b>	口腔浮腫, 唾液分泌亢進, 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
<b>循環器</b>	起立性低血圧, 低血圧, 動悸, 血圧上昇, 心拍数増加
<b>呼吸器</b>	しゃっくり
<b>血液</b>	再生不良性貧血, 顆粒球減少, 血小板減少症, 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
<b>皮膚</b>	水疱, 紅斑, 多汗症, そう痒症, 発疹
<b>感覚器</b>	視調節障害, 眼瞼浮腫, 視覚障害
<b>肝臓</b>	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, Al - P 上昇, LDH 上昇, ビリルビン上昇
<b>泌尿器</b>	尿閉, 排尿困難, 頻尿, 尿糖陽性, 尿蛋白陽性
<b>生殖器</b>	不正子宮出血, 持続勃起症
<b>骨格筋・結合組織</b>	CK (CPK) 上昇, 関節痛, 筋肉痛, 筋力低下, 背部痛, 四肢不快感
<b>その他</b>	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

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**：皮膚（紅斑，多汗症，そう痒症，発疹，水疱）症状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。

### 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。]

### 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 歳の双相性障害（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

該当記載事項なし

### 13. 過量投与

- (1) **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。
- (2) **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。)

#### 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。

#### 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	ミルタザピン錠 15mg 「EE」 ミルタザピン錠 30mg 「EE」	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	ミルタザピン	劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱又はラベル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

### 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」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)

患者向医薬品ガイド: 有, くすりのしおり: 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

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
ミルタザピン錠 15mg 「EE」	100 錠 (10 錠×10)	100 錠
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	100 錠 (10 錠×10)	—

### 7. 容器の材質

PTP 包装: ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔

バラ包装: ポリエチレンボトル, ポリプロピレンキャップ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分: レメロン錠 15mg/30mg, リフレックス錠 15mg/30mg

### 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	製造承認年月日	承認番号
ミルタザピン錠 15mg 「EE」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00679000
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00678000

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ミルタザピン錠 15mg 「EE」	2018 年 12 月 14 日
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	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

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

**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
ミルタザピン錠 15mg 「EE」	1179051F1045	622652401	126524802
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	1179051F2041	622652601	126526202

**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。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) エルメッド株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) エルメッド株式会社 社内資料：溶出試験（錠 30mg）
- 3) エルメッド株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠 15mg）
- 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 507, 廣川書店, 2013
- 5) エルメッド株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠 30mg）

### **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) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### ミルタザピン錠 15mg 「EE」

粉砕物の安定性を 40℃, 25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤をミキサーミルで粉砕した。

試験実施期間：2018/4/26～2018/8/29

#### ● 粉砕物 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	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4003801	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4003801	99.1	100.1	98.8	101.3

※1：① 個々の類縁物質：0.1%以下，② 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)



● 粉砕物 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	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4003801	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4003801	99.1	99.4	100.3	100.0

※1 : ① 個々の類縁物質 : 0.1%以下, ② 総類縁物質 : 0.5%以下 ※2 : 表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 曝光 [D65 光源(2500Lx), 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		試験開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=1	4003801	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4003801	99.1	99.2	100.1	99.2

※1 : ① 個々の類縁物質 : 0.1%以下, ② 総類縁物質 : 0.5%以下 ※2 : 表示量に対する含有率 (%)

### ミルタザピン錠 30mg 「EE」

粉砕物の安定性を 40℃, 25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件において, 性状は黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり, 純度及び含量は規格内であった。

検体作成: 試験製剤をミキサーミルで粉砕した。

試験実施期間: 2018/4/26~2018/8/29

#### ● 粉砕物 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	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4110702	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4110702	100.6	100.3	99.4	100.2

※1: ① 個々の類縁物質: 0.1%以下, ② 総類縁物質: 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉砕物 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	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4110702	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4110702	100.6	99.3	99.3	98.9

※1: ① 個々の類縁物質: 0.1%以下, ② 総類縁物質: 0.5%以下 ※2: 表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉砕物 曝光 [D65 光源 (2500Lx), 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		試験開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=1	4110702	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4110702	100.6	99.4	100.0	98.1

※1: ① 個々の類縁物質: 0.1%以下, ② 総類縁物質: 0.5%以下 ※2: 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の通過性

### ミルタザピン錠 15mg 「EE」

#### 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。

ロット番号：4003801

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルタザピン錠 15mg 「EE」	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。

## ミルタザピン錠 30mg 「EE」

### 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。

ロット番号：4110702

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	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。

## 2. その他の関連資料

なし