

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/30mg 「トーワ」

MIRTAZAPINE TABLETS 15 mg /
30 mg “TOWA”
《ミルタザピン錠》

ミルタザピン OD 錠
15mg/30mg 「トーワ」

MIRTAZAPINE OD TABLETS 15 mg /
30 mg “TOWA”
《ミルタザピン口腔内崩壊錠》

| | | | | |
|--------------------------|---|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 製 品 名 | ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」 | ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」 | ミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」 | ミルタザピン OD 錠 30mg 「トーワ」 |
| 剤 形 | フィルムコーティング錠 | | 口腔内崩壊錠 | |
| 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 | 1 錠中 ミルタザピ ン 15mg 含有 | 1 錠中 ミルタザピ ン 30mg 含有 | 1 錠中 ミルタザピ ン 15mg 含有 | 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 | 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：東和薬品株式会社 | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | 電話番号： FAX： | | | |
| 問 い 合 わ せ 窓 口 | 東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/ | | | |

本 IF は 2021 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

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

目 次

| | | | |
|-----------------------------|----|----------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 38 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 38 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 38 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 38 |
| 1. 販売名 | 3 | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 38 |
| 2. 一般名 | 3 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 38 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 39 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 | 7. 相互作用 | 39 |
| 5. 化学名(命名法) | 4 | 8. 副作用 | 41 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 9. 高齢者への投与 | 43 |
| 7. CAS登録番号 | 4 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 43 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 11. 小児等への投与 | 43 |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 43 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 13. 過量投与 | 43 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 14. 適用上の注意 | 44 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 15. その他の注意 | 44 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 16. その他 | 44 |
| 1. 剤形 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 45 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 1. 薬理試験 | 45 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 8 | 2. 毒性試験 | 45 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | X. 管理的事項に関する項目 | 46 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 14 | 1. 規制区分 | 46 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 15 | 2. 有効期間又は使用期限 | 46 |
| 7. 溶出性 | 16 | 3. 貯法・保存条件 | 46 |
| 8. 生物学的試験法 | 24 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 46 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 24 | 5. 承認条件等 | 46 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 24 | 6. 包装 | 47 |
| 11. 力価 | 24 | 7. 容器の材質 | 47 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 24 | 8. 同一成分・同効薬 | 47 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 25 | 9. 国際誕生年月日 | 48 |
| 14. その他 | 25 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 48 |
| V. 治療に関する項目 | 26 | 11. 薬価基準収載年月日 | 48 |
| 1. 効能・効果 | 26 | 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 48 |
| 2. 用法・用量 | 26 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 48 |
| 3. 臨床成績 | 26 | 14. 再審査期間 | 48 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 28 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 48 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 28 | 16. 各種コード | 49 |
| 2. 薬理作用 | 28 | 17. 保険給付上の注意 | 49 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 29 | XI. 文 献 | 50 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 29 | 1. 引用文献 | 50 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 35 | 2. その他の参考文献 | 50 |
| 3. 吸収 | 36 | XII. 参考資料 | 51 |
| 4. 分布 | 36 | 1. 主な外国での発売状況 | 51 |
| 5. 代謝 | 36 | 2. 海外における臨床支援情報 | 51 |
| 6. 排泄 | 37 | XIII. 備 考 | 52 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 37 | その他の関連資料 | 52 |
| 8. 透析等による除去率 | 37 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピン錠及びミルタザピン口腔内崩壊錠はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤であり、本邦では2009年に上市されている。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、ミルタザピン錠 15mg「トーワ」及びミルタザピン錠 30mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 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実施し、2018 年 8 月にそれぞれ承認を取得、2018 年 12 月に発売した。

また、ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」及びミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月にそれぞれ承認を取得、2018 年 12 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ミルタザピン錠 15mg/30mg「トーワ」及びミルタザピン OD 錠 15mg/30mg「トーワ」は、うつ病・うつ状態に対して、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ことにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、体重増加、倦怠感、傾眠、浮動性めまい、頭痛、便秘、口渇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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、心室頻拍があらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

製剤学的特性

ミルタザピン錠 15mg/30mg「トーワ」

・錠剤両面に製品名と含量を印字

ミルタザピン OD 錠 15mg/30mg「トーワ」

- ・ OD 錠を剤形追加
- ・ RACTAB 技術（東和独自の OD 錠製造技術）を採用したペパーミント風味の OD 錠
- ・ 錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・ OD 錠 30mg に割線を付与。分割後の錠剤に「ミルタザ 30」の表示が残る

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ミルタザピン錠 15mg 「トーフ」
ミルタザピン錠 30mg 「トーフ」
ミルタザピン OD 錠 15mg 「トーフ」
ミルタザピン OD 錠 30mg 「トーフ」

(2) 洋 名

MIRTAZAPINE TABLETS 15mg “TOWA”
MIRTAZAPINE TABLETS 30mg “TOWA”
MIRTAZAPINE OD TABLETS 15mg “TOWA”
MIRTAZAPINE OD TABLETS 30mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

ミルタザピン(JAN)

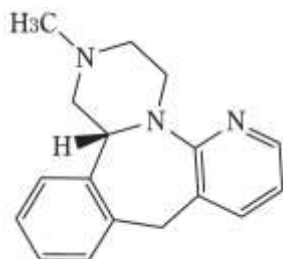
(2) 洋 名(命名法)

Mirtazapine (JAN)

(3) ステム

tricyclic compounds : -pin(e)

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：C₁₇H₁₉N₃

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

該当資料なし

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

| 溶 媒 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 | 溶 解 性 |
|--------------|-------------------|----------|
| メタノール | 1mL 以上 10mL 未満 | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 1mL 以上 10mL 未満 | 溶けやすい |
| 水 | 10000mL 以上 | 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)






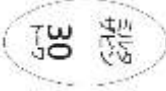



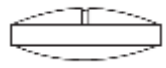


4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 製品名 | | ミルタザピン錠 15mg「トーワ」 | ミルタザピン錠 30mg「トーワ」 | ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 |
|----------|----|---|---|---|---|
| 剤形の区別 | | フィルムコーティング錠 | | 口腔内崩壊錠 | |
| 性状 | | 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 | 黄色の 口腔内崩壊錠 | 黄色の割線入り の口腔内崩壊錠 |
| 本体 表示 | 表 | ミルタザピン 15 トーワ | ミルタザピン 30 トーワ | ミルタザ 15 | ミルタザ 30 |
| | 裏 | | | ミルタザピン 15 OD トーワ | ミルタザピン 30 OD トーワ |
| 外形 | 表 |  |  |  |  |
| | 裏 |  |  |  |  |
| | 側面 |  |  |  |  |
| 錠径(mm) | | 10.1/6.1 (長径/短径) | 13.1/7.1 (長径/短径) | 8.0 | 10.0 |
| 厚さ(mm) | | 3.5 | 4.4 | 3.3 | 4.3 |
| 質量(mg) | | 155 | 308 | 170 | 340 |

注意：錠 15mg、錠 30mg、OD 錠 15mg は割線入り製剤ではない。

(2) 製剤の物性

| 製品名 | ミルタザピン錠 15mg「トーワ」 | ミルタザピン錠 30mg「トーワ」 | ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 |
|-----|----------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 硬度 | 67N(6.8kg 重) | 100N(10.2kg 重) | 53N(5.4kg 重) | 79N(8.1kg 重) |
| 摩損度 | / | | 0.02% | 0.09% |

(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
該当しない

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「トーフ」

1 錠中 ミルタザピン 15mg を含有する。

ミルタザピン錠 30mg「トーフ」

1 錠中 ミルタザピン 30mg を含有する。

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーフ」

1 錠中 ミルタザピン 15mg を含有する。

ミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」

1 錠中 ミルタザピン 30mg を含有する。

(2) 添加物

ミルタザピン錠 15mg/30mg「トーフ」

| 使用目的 | 添加物 |
|---------|---------------------------|
| 賦形剤 | 乳糖水和物 |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 崩壊剤 | トウモロコシデンプン |
| 流動化剤 | 軽質無水ケイ酸 |
| 滑沢剤 | ステアリン酸 Mg |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン |
| 着色剤 | 黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄(30mg のみ) |

ミルタザピン OD 錠 15mg/30mg「トーフ」

| 使用目的 | 添加物 |
|------|----------------------------|
| 賦形剤 | D-マンニトール |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 崩壊剤 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸 |
| 着色剤 | 黄色三二酸化鉄 |
| 甘味剤 | アスパルテーム |
| 香料 | 香料 |
| 滑沢剤 | ステアリン酸 Mg |

その他 3 成分

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し、紙箱に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|------------------------|------------|
| 性状 | 黄色のだ円形の フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 78~103 | 93~99 |
| 含量(%) | 99.2~100.6 | 99.4~100.6 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れ、紙箱に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|------------------------|------------|
| 性状 | 黄色のだ円形の フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 78~103 | 92~100 |
| 含量(%) | 99.2~100.6 | 99.9~101.4 |

ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し、紙箱に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|-------------------------|------------|
| 性状 | 黄赤色のだ円形の フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 81~94 | 86~98 |
| 含量(%) | 99.4~100.7 | 99.7~101.7 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れ、紙箱に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|-------------------------|------------|
| 性状 | 黄赤色のだ円形の フィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 81~94 | 89~99 |
| 含量(%) | 99.4~100.7 | 99.4~101.3 |

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」及びミルタザピン錠 30mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

ミルタザピン OD錠 15mg 「トーワ」³⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6箇月 |
|---------|------------|------------|
| 性状 | 黄色の口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 13~24 | 14~19 |
| 溶出率(%) | 84.1~89.1 | 86.6~90.8 |
| 含量(%) | 98.7~101.1 | 98.8~100.8 |

包装形態：ガラス瓶に入れた製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6箇月 |
|---------|------------|------------|
| 性状 | 黄色の口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 13~24 | 15~19 |
| 溶出率(%) | 84.1~89.1 | 86.4~92.3 |
| 含量(%) | 98.7~101.1 | 99.1~101.1 |

ミルタザピン OD錠 30mg「トーフ」⁴⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6箇月 |
|---------|--------------------|------------|
| 性状 | 黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 16~30 | 15~26 |
| 溶出率(%) | 86.6~94.3 | 88.2~94.1 |
| 含量(%) | 98.3~100.3 | 98.4~100.9 |

包装形態：ガラス瓶に入れた製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6箇月 |
|---------|--------------------|------------|
| 性状 | 黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 16~30 | 18~26 |
| 溶出率(%) | 86.6~94.3 | 85.4~94.8 |
| 含量(%) | 98.3~100.3 | 99.2~101.0 |

(2) 長期保存試験

ミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 5年6箇月 |
|---------|------------|------------|
| 性状 | 黄色の口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 13~24 | 16~21 |
| 溶出率(%) | 84.1~89.1 | 87.9~93.0 |
| 含量(%) | 98.7~101.1 | 99.7~101.7 |

包装形態：ガラス瓶に入れた製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 5年6箇月 |
|---------|------------|------------|
| 性状 | 黄色の口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 13~24 | 16~22 |
| 溶出率(%) | 84.1~89.1 | 87.9~92.5 |
| 含量(%) | 98.7~101.1 | 99.0~101.7 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、ミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」は通常の商品流通下において5年間安定であることが確認された。

ミルタザピン OD 錠 30mg 「トーフ」⁶⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 2 年 |
|---------|--------------------|------------|
| 性状 | 黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 16~30 | 18~25 |
| 溶出率(%) | 86.6~94.3 | 85.6~93.5 |
| 含量(%) | 98.3~100.3 | 99.1~100.4 |

包装形態：ガラス瓶に入れた製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 2 年 |
|---------|--------------------|------------|
| 性状 | 黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(秒) | 16~30 | 17~26 |
| 溶出率(%) | 86.6~94.3 | 84.1~94.6 |
| 含量(%) | 98.3~100.3 | 99.1~101.9 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、2 年)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ミルタザピン OD 錠 30mg 「トーフ」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。

(3) 無包装状態における安定性

ミルタザピン錠 15mg 「トーフ」⁷⁾

| 試験項目 | 開始時 | 温度 (40℃、3 箇月) | 湿度 (25℃、75%RH、3 箇月) | 光 (120 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|--------------------|
| 外観 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 含量 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 硬度 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 類縁物質 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |

注)「(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」に準じて試験を実施した。

ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」⁸⁾

| 試験項目 | 開始時 | 温度 (40℃、3 箇月) | 湿度 (25℃、75%RH、3 箇月) | 光 (120 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|--------------------|
| 外観 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 含量 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 硬度 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 類縁物質 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |

注)「(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」に準じて試験を実施した。

ミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」⁹⁾

| 試験項目 | 開始時 | 温度 (40℃、3 箇月) | 湿度 (25℃、75%RH、3 箇月) | 光 (120 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|------------------------|--------------------|
| 外観 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 含量 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 硬度 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 崩壊性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |

注)「(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」に準じて試験を実施した。

ミルタザピン OD 錠 30mg 「トーワ」¹⁰⁾

| 試験項目 | 開始時 | 温度 (40℃、3 箇月) | 湿度* (25℃、75%RH、3 箇月) | 光 (120 万 lx・hr) |
|------|------|------------------|-------------------------|--------------------|
| 外観 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 含量 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 硬度 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 崩壊性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |

*錠厚：4.3mm→4.5mm (1 箇月、3 箇月)

注)「(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」に準じて試験を実施した。

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)

服薬補助ゼリーとの配合変化

ミルタザピン錠 15mg/OD 錠 15mg 「トーワ」

■目的

ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」及びミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」及びミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1)外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2)におい：においを確認

3)定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

ミルタザピン OD 錠 15mg 「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

■結果

| 試験製剤 | 服薬補助ゼリー (メーカー名) | 測定項目 | 測定時点 | | |
|-------------------------|--------------------|---------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | | | 配合前 | 配合直後 | 3時間後 |
| ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」 | らくらく服薬ゼリー (龍角散) | 外観 | 試験製剤： 黄色のだ円形のフィルムコーティング錠 | 微黄白色のゼリーに黄色の錠剤が包まれている | 微黄白色のゼリーに一部崩壊した黄色の錠剤が包まれている |
| | | におい | | レモン様のにおい | 同左 |
| | | 含量 (%) | 試験製剤：99.9 | 99.1 | 99.1 |
| | | 残存率 (%) | | 100.0 | 100.0 |
| ミルタザピンOD錠 15mg 「トーワ」 | らくらく服薬ゼリー (龍角散) | 外観 | 試験製剤： 黄色の口腔内崩壊錠 | 微黄白色のゼリーに錠剤が包まれている | 微黄白色のゼリーに膨潤した錠剤が包まれている |
| | | におい | | レモン様のにおい | 同左 |
| | | 含量 (%) | 試験製剤：101.0 | 97.6 | 98.6 |
| | | 残存率 (%) | | 100.0 | 101.0 |

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

ミルタザピン錠 15mg/30mg「トーワ」¹¹⁾¹²⁾

ミルタザピン錠 15mg「トーワ」及びミルタザピン錠 30mg「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規格：45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

ミルタザピン OD 錠 15mg/30mg「トーワ」¹³⁾¹⁴⁾

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」及びミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規格：30 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする (OD 錠 15mg)。

45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする (OD 錠 30mg)。

(2) 生物学的同等性試験

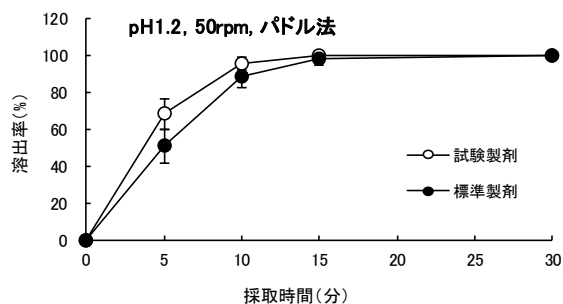
ミルタザピン錠 15mg「トーワ」¹⁵⁾

ミルタザピン錠 15mg「トーワ」について、「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 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたミルタザピン錠 30mg「トーワ」を標準剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

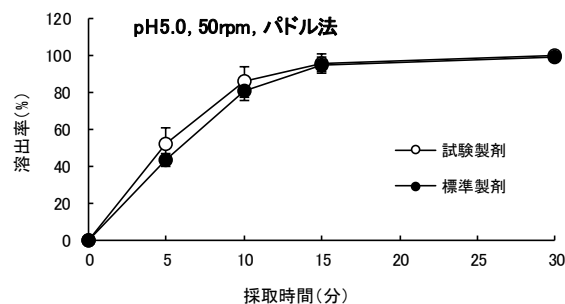
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験剤 : ミルタザピン錠15mg「トーワ」

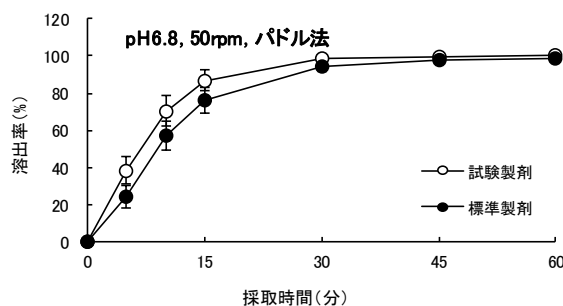
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準剤 : ミルタザピン錠30mg「トーワ」



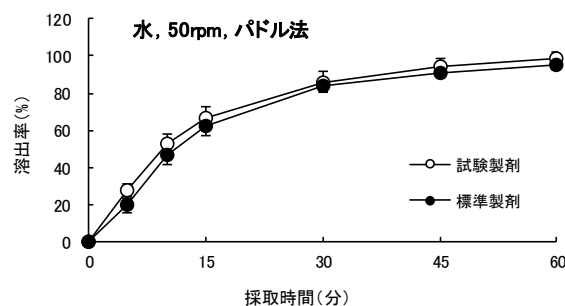
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 |
|-------|---|------|------|------|-------|
| 試験剤 | 0 | 68.5 | 95.8 | 99.9 | 100.2 |
| 標準偏差 | 0 | 8.1 | 3.4 | 0.7 | 0.7 |
| 標準剤 | 0 | 51.1 | 88.5 | 98.1 | 100.2 |
| 標準偏差 | 0 | 9.1 | 6.1 | 3.4 | 1.1 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 |
|-------|---|------|------|------|-------|
| 試験剤 | 0 | 52.1 | 85.9 | 96.2 | 100.4 |
| 標準偏差 | 0 | 8.8 | 8.3 | 4.5 | 1.0 |
| 標準剤 | 0 | 43.8 | 81.4 | 95.0 | 99.3 |
| 標準偏差 | 0 | 3.6 | 5.7 | 4.0 | 0.9 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|-------|
| 試験剤 | 0 | 38.5 | 70.5 | 86.9 | 98.3 | 99.5 | 100.1 |
| 標準偏差 | 0 | 7.4 | 8.1 | 5.7 | 2.1 | 1.2 | 1.1 |
| 標準剤 | 0 | 24.2 | 57.2 | 76.3 | 94.5 | 97.8 | 98.8 |
| 標準偏差 | 0 | 6.1 | 7.8 | 6.8 | 3.0 | 1.5 | 1.0 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|
| 試験剤 | 0 | 27.7 | 52.6 | 67.0 | 86.1 | 94.3 | 98.8 |
| 標準偏差 | 0 | 3.9 | 5.3 | 5.8 | 5.3 | 4.5 | 3.7 |
| 標準剤 | 0 | 20.0 | 46.7 | 62.3 | 84.1 | 91.0 | 95.1 |
| 標準偏差 | 0 | 4.5 | 4.9 | 4.8 | 2.5 | 3.1 | 2.7 |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均 溶出率 の差 (%) | f2 値 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|--------------|--------|-------------|----------|----------|------------------------|----------------------|----------|-----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験 製剤 | 標準 製剤 | | | | |
| 50 | pH 1.2 | 15 | 99.9 | 98.1 | 58.8 | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 適 | |
| | pH 5.0 | 15 | 96.2 | 95.0 | | | | |
| | pH 6.8 | 15 | 86.9 | 76.3 | | | | |
| | | 30 | 98.3 | 94.5 | | | | |
| | | 45 | 99.5 | 97.8 | | | | |
| | 水 | 10 | 52.6 | 46.7 | | | | 5.9 |
| 30 | | 86.1 | 84.1 | 2.0 | | | | |

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

| 試験条件 | | | (a) 最小値～ 最大値 (%) | (b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%) | (a)が(b)を 超えた数 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|--------------|--------|-----------------|------------------------|----------------------------|------------------|---|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取 時間 (分) | | | | | |
| 50 | pH 1.2 | 15 | 98.9～100.8 | 84.9～114.9 | 0 | 最終比較時点における 個々の溶出率につい て、試験製剤の平均溶 出率±15%の範囲を 超えるものが12個中1 個以下で、±25%の範 囲を超えるものがない | 適 |
| | pH 5.0 | 15 | 87.9～100.2 | 81.2～111.2 | 0 | | 適 |
| | pH 6.8 | 15 | 73.8～94.9 | 71.9～101.9 | 0 | | 適 |
| | 水 | 30 | 73.5～92.5 | 71.1～101.1 | 0 | | 適 |

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ミルタザピン錠 15mg「トーワ」と、標準製剤(ミルタザピン錠 30mg「トーワ」)は、
生物学的に同等であるとみなされた。

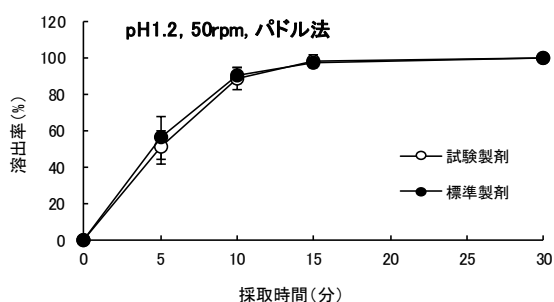
ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」¹⁶⁾

ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」について、「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 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い溶出試験を行った。

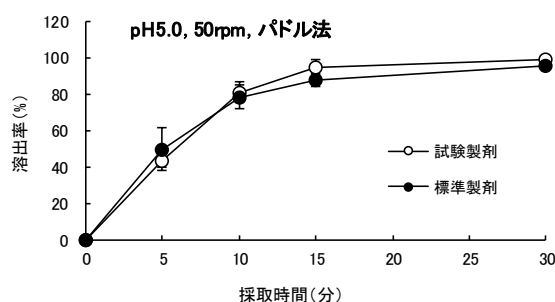
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ミルタザピン錠30mg「トーワ」

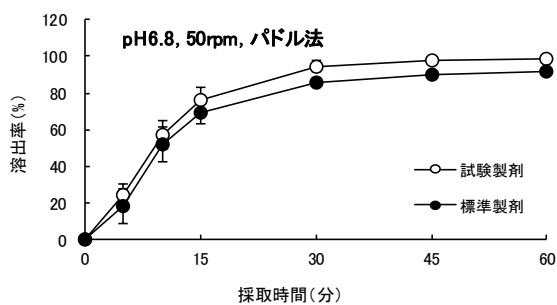
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、30mg



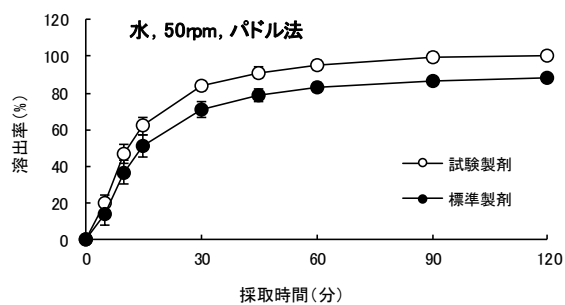
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 |
|-------|---|------|------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 51.1 | 88.5 | 98.1 | 100.2 |
| 標準偏差 | 0 | 9.1 | 6.1 | 3.4 | 1.1 |
| 標準製剤 | 0 | 56.3 | 90.8 | 98.0 | 100.6 |
| 標準偏差 | 0 | 11.8 | 4.3 | 2.5 | 1.7 |



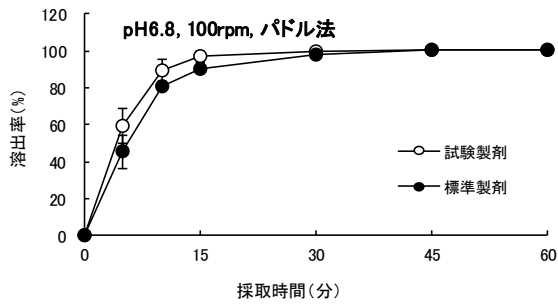
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 |
|-------|---|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 43.8 | 81.4 | 95.0 | 99.3 |
| 標準偏差 | 0 | 3.6 | 5.7 | 4.0 | 0.9 |
| 標準製剤 | 0 | 50.1 | 78.9 | 88.2 | 95.7 |
| 標準偏差 | 0 | 11.8 | 6.9 | 3.3 | 1.0 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 24.2 | 57.2 | 76.3 | 94.5 | 97.8 | 98.8 |
| 標準偏差 | 0 | 6.1 | 7.8 | 6.8 | 3.0 | 1.5 | 1.0 |
| 標準製剤 | 0 | 18.1 | 52.3 | 69.3 | 86.1 | 89.9 | 91.3 |
| 標準偏差 | 0 | 9.4 | 9.4 | 6.1 | 2.4 | 1.6 | 1.3 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 20.0 | 46.7 | 62.3 | 84.1 | 91.0 | 95.1 | 99.4 | 100.6 |
| 標準偏差 | 0 | 4.5 | 4.9 | 4.8 | 2.5 | 3.1 | 2.7 | 2.4 | 2.2 |
| 標準製剤 | 0 | 13.7 | 36.9 | 51.2 | 70.9 | 78.8 | 83.2 | 86.7 | 88.6 |
| 標準偏差 | 0 | 5.8 | 6.8 | 5.7 | 4.1 | 3.2 | 2.3 | 1.7 | 1.7 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 59.6 | 89.1 | 96.7 | 100.0 | 100.1 | 100.3 |
| 標準偏差 | 0 | 9.3 | 6.2 | 2.7 | 0.6 | 0.5 | 0.6 |
| 標準製剤 | 0 | 45.5 | 80.6 | 90.2 | 98.2 | 100.5 | 100.9 |
| 標準偏差 | 0 | 8.9 | 2.6 | 2.0 | 1.7 | 1.8 | 1.7 |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均溶出率の差(%) | 類似性の判定基準 | 判定 |
|-----------|--------|----------|----------|------|------------|-------------------|-----------------|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験製剤 | 標準製剤 | | | |
| 50 | pH 1.2 | 15 | 98.1 | 98.0 | | 15分以内に平均85%以上溶出 | 適 |
| | pH 5.0 | 15 | 95.0 | 88.2 | | | 適 |
| | pH 6.8 | 10 | 57.2 | 52.3 | 4.9 | 標準製剤の平均溶出率の±15%以内 | 適 |
| | | 30 | 94.5 | 86.1 | 8.4 | | 適 |
| | 水 | 10 | 46.7 | 36.9 | 9.8 | | 適 |
| 90 | | 99.4 | 86.7 | 12.7 | 適 | | |
| 100 | pH 6.8 | 15 | 96.7 | 90.2 | | | 15分以内に平均85%以上溶出 |

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

ミルタザピンOD錠 15mg「トーワ」¹⁷⁾

ミルタザピンOD錠 15mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(いずれも、平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

(注) 標準製剤は普通錠である。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

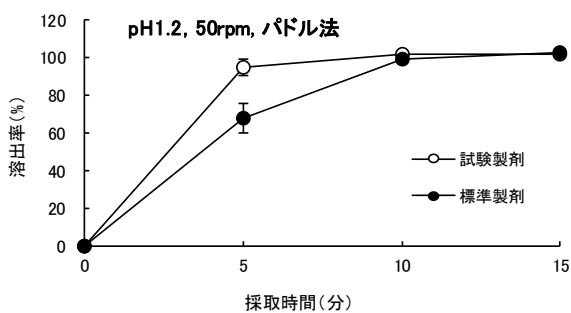
回転数 : 50rpm

試験製剤 : ミルタザピンOD錠15mg「トーワ」

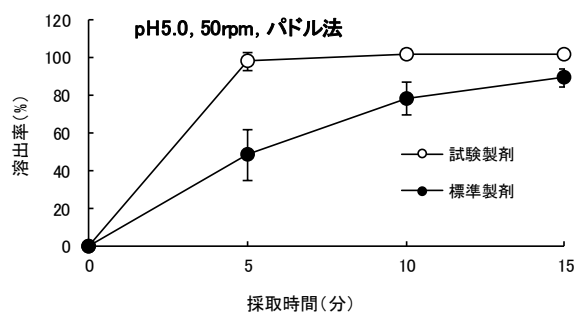
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

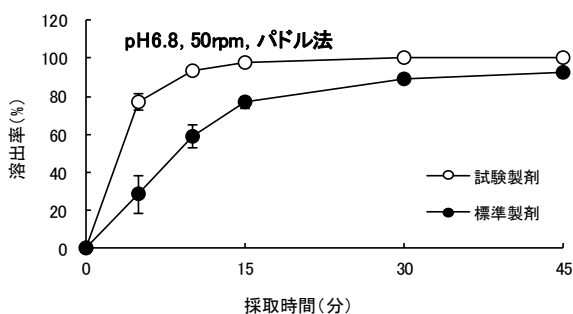
標準製剤 : 錠剤、15mg



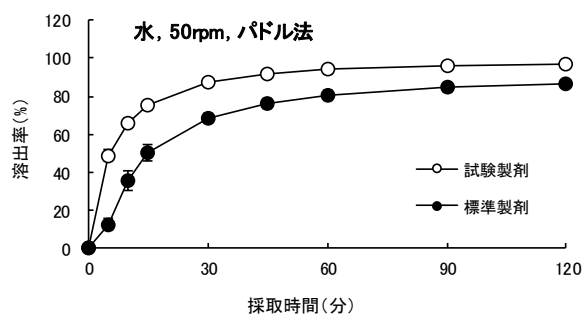
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 95.1 | 101.6 | 102.1 |
| 標準偏差 | 0 | 4.5 | 1.3 | 1.2 |
| 標準製剤 | 0 | 68.2 | 98.9 | 102.4 |
| 標準偏差 | 0 | 7.7 | 2.5 | 1.4 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 98.3 | 101.7 | 102.0 |
| 標準偏差 | 0 | 4.8 | 2.6 | 1.7 |
| 標準製剤 | 0 | 48.8 | 78.3 | 89.5 |
| 標準偏差 | 0 | 13.4 | 8.9 | 5.0 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 77.3 | 93.8 | 98.1 | 100.2 | 100.4 |
| 標準偏差 | 0 | 4.2 | 1.2 | 0.6 | 0.7 | 0.6 |
| 標準製剤 | 0 | 28.3 | 59.0 | 76.7 | 89.4 | 92.4 |
| 標準偏差 | 0 | 10.2 | 6.2 | 3.0 | 1.9 | 2.2 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 49.0 | 65.8 | 74.9 | 87.3 | 91.8 | 93.9 | 95.7 | 96.7 |
| 標準偏差 | 0 | 3.2 | 2.2 | 1.9 | 1.7 | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 1.6 |
| 標準製剤 | 0 | 12.6 | 35.5 | 50.3 | 68.5 | 76.2 | 80.5 | 84.4 | 86.4 |
| 標準偏差 | 0 | 2.8 | 4.9 | 4.2 | 2.8 | 2.4 | 2.3 | 2.0 | 1.9 |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | f2 値 | 類似性の判定基準 | 判定 | |
|--------------|-------|-------------|----------|----------|------|-----------------------|-------------|---|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験 製剤 | 標準 製剤 | | | | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 102.1 | 102.4 | | 15 分以内に平均 85% 以上溶出 | 適 | |
| | pH5.0 | 15 | 102.0 | 89.5 | | | 適 | |
| | pH6.8 | | 15 | 98.1 | 76.7 | 41.7 | f2 値が 42 以上 | 適 |
| | | | 30 | 100.2 | 89.4 | | | |
| | | | 45 | 100.4 | 92.4 | | | |
| | 水 | | 30 | 87.3 | 68.5 | 42.9 | | 適 |
| | | | 60 | 93.9 | 80.5 | | | |
| | | | 90 | 95.7 | 84.4 | | | |
| | | | 120 | 96.7 | 86.4 | | | |

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

ミルタザピン OD錠 30mg「トーワ」¹⁸⁾

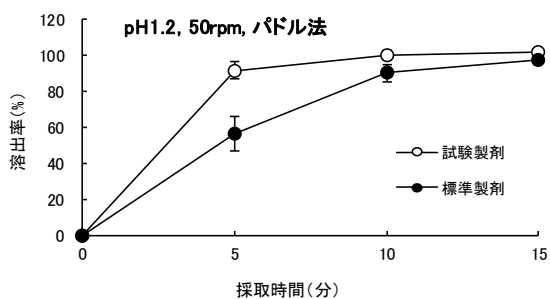
ミルタザピン OD錠 30mg「トーワ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(いずれも、平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

(注) 標準製剤は普通錠である。

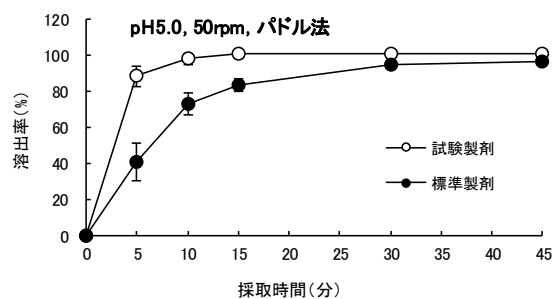
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : ミルタザピンOD錠30mg「トーワ」

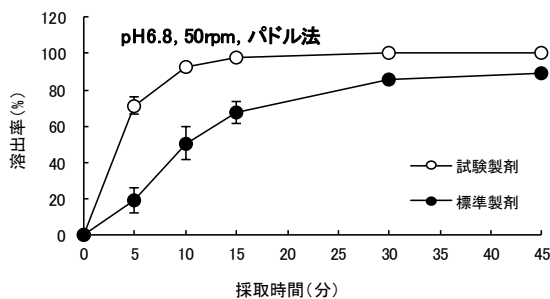
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、30mg



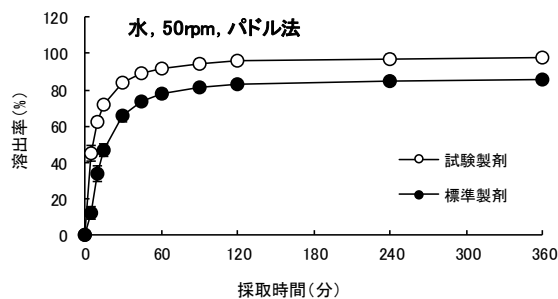
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 91.7 | 100.3 | 102.0 |
| 標準偏差 | 0 | 4.8 | 2.9 | 1.5 |
| 標準製剤 | 0 | 56.8 | 90.3 | 97.6 |
| 標準偏差 | 0 | 9.7 | 5.0 | 3.0 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
|-------|---|------|------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 88.6 | 98.1 | 100.7 | 101.2 | 101.1 |
| 標準偏差 | 0 | 5.9 | 3.0 | 1.9 | 1.8 | 2.0 |
| 標準製剤 | 0 | 41.0 | 73.4 | 84.0 | 94.8 | 97.1 |
| 標準偏差 | 0 | 10.2 | 6.3 | 3.5 | 1.6 | 1.3 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 71.4 | 92.5 | 97.9 | 100.3 | 100.7 |
| 標準偏差 | 0 | 4.7 | 2.2 | 1.7 | 1.7 | 1.5 |
| 標準製剤 | 0 | 19.2 | 50.7 | 67.7 | 85.5 | 89.5 |
| 標準偏差 | 0 | 7.2 | 8.7 | 6.2 | 2.0 | 1.4 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 240 | 360 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 45.3 | 62.8 | 71.6 | 83.6 | 88.8 | 91.7 | 94.6 | 95.9 | 97.2 | 97.7 |
| 標準偏差 | 0 | 4.2 | 1.9 | 1.4 | 1.7 | 1.7 | 1.9 | 2.0 | 1.8 | 1.9 | 1.8 |
| 標準製剤 | 0 | 12.2 | 33.7 | 46.6 | 65.5 | 73.7 | 77.9 | 81.3 | 82.9 | 85.0 | 86.0 |
| 標準偏差 | 0 | 3.4 | 4.2 | 3.6 | 3.0 | 2.5 | 2.2 | 1.8 | 1.7 | 1.8 | 1.7 |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均 溶出率 の差(%) | f2 値 | 類似性の 判定基準 | 判定 |
|--------------|--------|-------------|----------|----------|--------------------|------|---------------------------|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験 製剤 | 標準 製剤 | | | | |
| 50 | pH 1.2 | 15 | 102.0 | 97.6 | | | 15 分以内に平 均 85%以上溶 出 | 適 |
| | | 15 | 100.7 | 84.0 | | | | |
| | pH 5.0 | 30 | 101.2 | 94.8 | | 48.7 | f2 値が 42 以上 | 適 |
| | | 45 | 101.1 | 97.1 | | | | |
| | pH 6.8 | 15 | 97.9 | 67.7 | 30.2 | | 標準製剤の平 均溶出率の± 15%以内 | 不適 |
| | | 30 | 100.3 | 85.5 | 14.8 | | | |
| | 水 | 15 | 71.6 | 46.6 | 25.0 | | | 不適 |
| | | 240 | 97.2 | 85.0 | 12.2 | | | |

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、標準製剤及び試験製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、ミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

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

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

N-Oxide 体、1-keto 体、10-keto 体

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・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・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¹⁹⁾

中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。

5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT₁ 受容体が活性化される。

(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

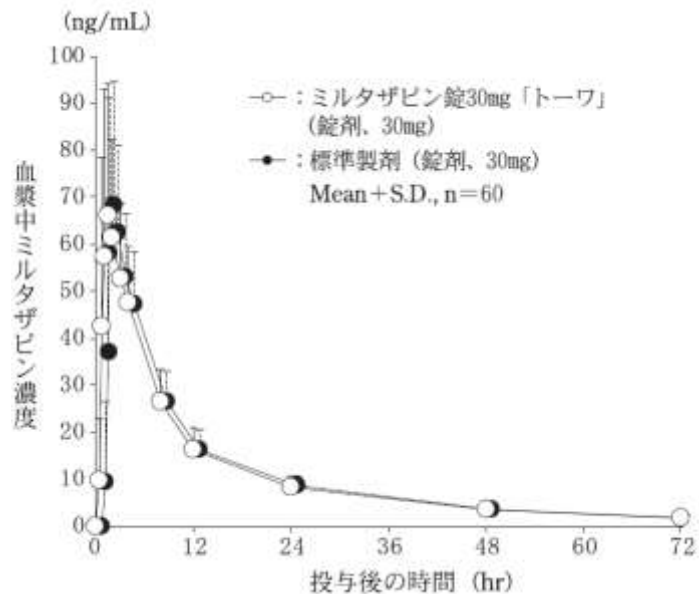
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) ミルタザピン錠 30 mg 「トーワ」²⁰⁾

ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」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(n=60)に絶食単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、C_{max})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。



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₇₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ミルタザピン錠30mg 「トーワ」 (錠剤, 30mg) | 771.03±209.77 | 78.19±27.19 | 1.7±1.0 | 19.1±3.6 |
| 標準製剤 (錠剤, 30mg) | 777.84±195.44 | 78.35±25.92 | 1.8±1.2 | 19.3±3.9 |

(Mean±S. D., n=60)

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。

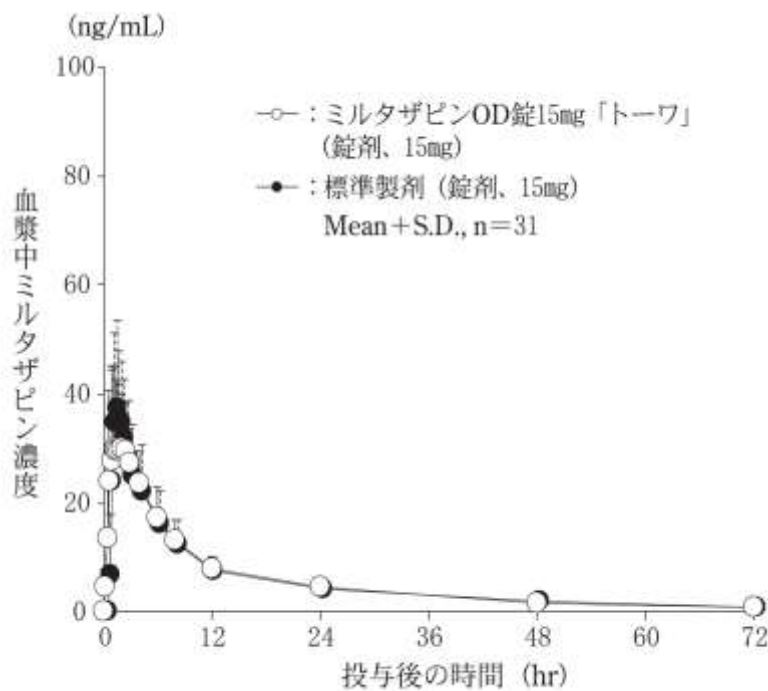
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

| パラメータ | AUC ₇₂ | Cmax |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 平均値の差 | log(0.9858) | log(0.9895) |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(0.9546)~log(1.0180) | log(0.9101)~log(1.0757) |

2) ミルタザピン OD錠 15mg 「トーワ」²¹⁾

ミルタザピン OD錠 15mg 「トーワ」と標準製剤（普通錠）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（水なしで服用（n=31）及び水で服用（n=24））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。その結果、いずれもlog(0.80)~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。

(1) 水なしで服用（標準製剤は水で服用）



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------|--------------------------|
| | AUC ₇₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ミルタザピンOD錠 15mg 「トーワ」 (錠剤、15mg) | 394.2 ± 94.0 | 40.30972 ± 11.25501 | 1.823 ± 1.071 | 19.98 ± 5.26 |
| 標準製剤 (錠剤、15mg) | 382.8 ± 125.2 | 46.25463 ± 15.99803 | 1.290 ± 0.393 | 19.85 ± 4.65 |

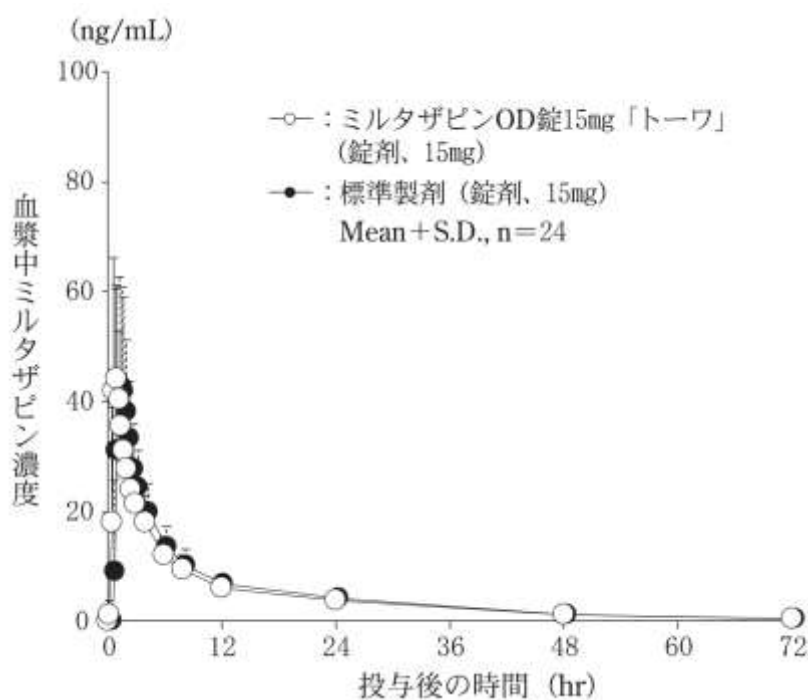
(Mean ± S. D., n=31)

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

| | | |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| パラメータ | AUC ₇₂ | Cmax |
| 平均値の差 | log(1.0555) | log(0.8930) |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(1.0043)~log(1.1094) | log(0.8153)~log(0.9781) |

(2) 水で服用



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------|--------------------------|
| | AUC ₇₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ミルタザピンOD錠 15mg「トーフ」 (錠剤, 15mg) | 328.3 ± 85.3 | 49.30598 ± 18.62269 | 1.000 ± 0.255 | 17.73 ± 4.03 |
| 標準製剤 (錠剤, 15mg) | 354.9 ± 90.9 | 54.83238 ± 23.19778 | 1.313 ± 0.558 | 16.76 ± 3.12 |

(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。

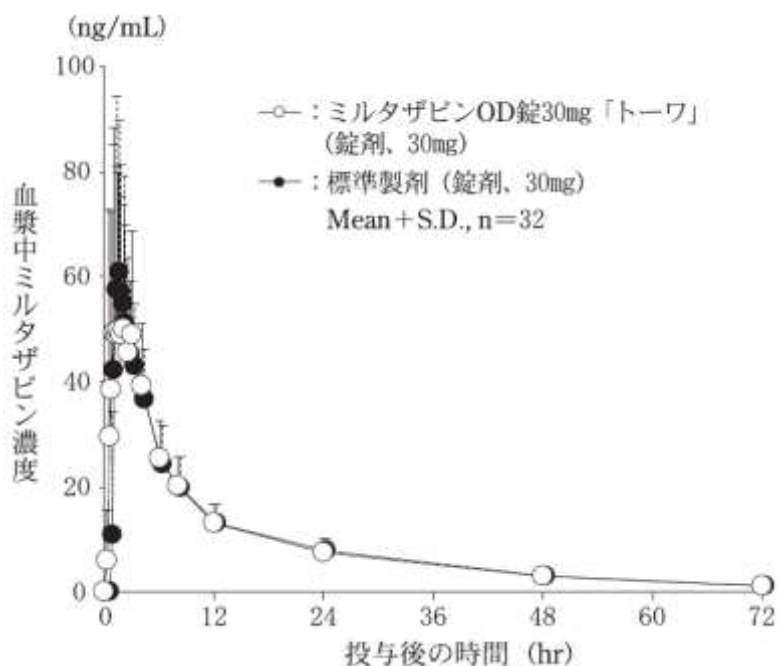
両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

| | | |
|---------------|-------------------------|-------------------------|
| パラメータ | AUC ₇₂ | Cmax |
| 平均値の差 | log(0.9282) | log(0.9107) |
| 平均値の差の90%信頼区間 | log(0.8783)~log(0.9810) | log(0.8026)~log(1.0333) |

3) ミルタザピン OD錠 30mg 「トーワ」²²⁾

ミルタザピン OD錠 30mg 「トーワ」と標準製剤（普通錠）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（水なしで服用（n=32）及び水で服用（n=24））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。その結果、いずれもlog(0.80)~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。

(1) 水なしで服用（標準製剤は水で服用）



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|
| | AUC ₇₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ミルタザピンOD錠 30mg「トーワ」 (錠剤, 30mg) | 651 ± 191 | 79.94 ± 34.09 | 1.789 ± 1.022 | 19.27 ± 3.96 |
| 標準製剤 (錠剤, 30mg) | 647 ± 186 | 78.57 ± 31.73 | 1.531 ± 0.861 | 19.13 ± 3.94 |

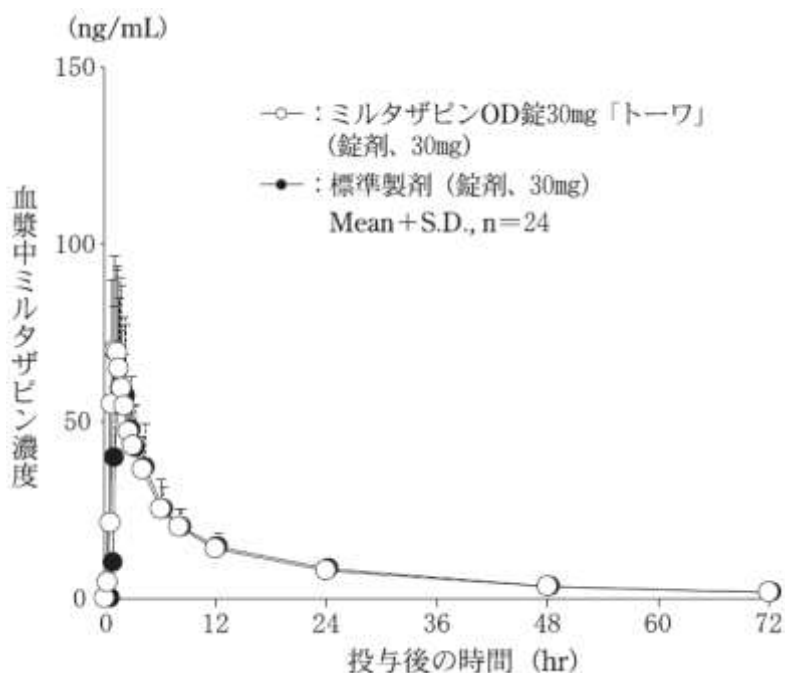
(Mean ± S. D., n = 32)

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

| | | |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| パラメータ | AUC ₇₂ | Cmax |
| 平均値の差 | log(1.0069) | log(1.0086) |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(0.9770)~log(1.0377) | log(0.9162)~log(1.1104) |

(2) 水で服用



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|
| | AUC ₇₂ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ミルタザピンOD錠 30mg「トーフ」 (錠剤、30mg) | 691 ± 153 | 85.28 ± 27.14 | 1.458 ± 1.183 | 20.14 ± 3.70 |
| 標準製剤 (錠剤、30mg) | 686 ± 170 | 80.86 ± 29.96 | 1.646 ± 0.929 | 20.49 ± 3.76 |

(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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

| パラメータ | AUC ₇₂ | Cmax |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 平均値の差 | log(1.0122) | log(1.0791) |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(0.9714)~log(1.0547) | log(0.9353)~log(1.2450) |

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

ミルタザピン錠 30mg「トーワ」²⁰⁾

kel : 0.0375±0.0072hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」²¹⁾

1) 水なしで服用

kel : 0.03695±0.00926hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

2) 水で服用

kel : 0.04078±0.00801hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」²²⁾

1) 水なしで服用

kel : 0.03752±0.00800hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

2) 水で服用

kel : 0.03550±0.00627hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

(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 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)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

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し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・効果に関連する使用上の注意とその理由

【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)

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【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。

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

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。 |
| 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。 |

| | | |
|---|---|----------------------------|
| <p>セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 レ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・ジョンズ・ワート) 含有食品</p> | <p>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。</p> | <p>セロトニン作用が増強するおそれがある。</p> |
| <p>ワルファリン</p> | <p>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。</p> | <p>機序不明</p> |

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。 | |
| | 頻度不明 |
| 全身症状 | 体重増加、けん怠感、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 |
| 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、そう痒症、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、A1-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）】

- 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[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 100 mg/kg/日を経口投与（ヒトに 45 mg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) 授乳中の女性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

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
該当しない

13. 過量投与

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

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。]

ミルタザピン OD錠 15mg/30mg「トーフ」のみ

適用上の注意

服用時：

- (1) 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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：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

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

ミルタザピン錠 15mg/30mg・OD錠 30mg 「トーワ」

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

ミルタザピンOD錠 15mg 「トーワ」

使用期限：5年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

| 製品名 | 包装形態 | 内容量(重量、容量又は個数等) |
|--------------------------|--------|-----------------|
| ミルタザピン錠 15mg「トーフ」 | PTP 包装 | 100 錠、500 錠 |
| | バラ包装 | 100 錠 |
| ミルタザピン錠 30mg「トーフ」 | PTP 包装 | 100 錠 |
| | バラ包装 | 100 錠 |
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーフ」 | PTP 包装 | 100 錠、500 錠 |
| | バラ包装 | 300 錠 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」 | PTP 包装 | 100 錠 |
| | バラ包装 | 300 錠 |

7. 容器の材質

| 製品名 | 包装形態 | 材質 |
|---------------------------|--------|---|
| ミルタザピン錠 15mg「トーフ」 | PTP 包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔 |
| | バラ包装 | 瓶 : ポリエチレン |
| | | 蓋 : ポリプロピレン |
| ミルタザピン錠 30mg「トーフ」 | PTP 包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔 |
| | バラ包装 | 瓶 : ポリエチレン |
| | | 蓋 : ポリプロピレン |
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーフ」 | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | | ピロー(乾燥機能付き : アルミニウム・ポリエチレン 脱酸素剤入り) ラミネート |
| | バラ包装 | 瓶 : ガラス |
| 蓋(乾燥機能付き : ブリキ 脱酸素剤入り) | | |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」 | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | | ピロー(乾燥機能付き : アルミニウム・ポリエチレン 脱酸素剤入り) ラミネート |
| | バラ包装 | 瓶 : ガラス |
| | | 蓋(乾燥機能付き : ブリキ 脱酸素剤入り) |

8. 同一成分・同効薬

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

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
キシチン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩

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

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 備考 |
|-----------------------|-----------------|------------------|----|
| ミルタザピン錠 15mg「トーワ」 | 2018 年 8 月 15 日 | 23000AMX00682000 | |
| ミルタザピン錠 30mg「トーワ」 | 2018 年 8 月 15 日 | 23000AMX00683000 | |
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | 2018 年 8 月 15 日 | 23000AMX00728000 | |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 | 2018 年 8 月 15 日 | 23000AMX00729000 | |

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名 | 薬価基準収載年月日 | 備考 |
|-----------------------|------------------|----|
| ミルタザピン錠 15mg「トーワ」 | 2018 年 12 月 14 日 | |
| ミルタザピン錠 30mg「トーワ」 | 2018 年 12 月 14 日 | |
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | 2018 年 12 月 14 日 | |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 | 2018 年 12 月 14 日 | |

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 製品名 | HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| ミルタザピン錠 15mg「トーワ」 | 126575001 | 1179051F1142 | 622657501 |
| ミルタザピン錠 30mg「トーワ」 | 126576701 | 1179051F2149 | 622657601 |
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | 126577401 | 1179051F3056 | 622657701 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 | 126578101 | 1179051F4052 | 622657801 |

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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 15mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 30mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 15mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 30mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 15mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 30mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 15mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 30mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 15mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 30mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 15mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 30mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 15mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 30mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 15mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 30mg)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 15mg)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 30mg)
- 19) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 506, 2013
- 20) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 30mg)
- 21) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(OD 錠 15mg)
- 22) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(OD 錠 30mg)
- 23) 東和薬品株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 24) 東和薬品株式会社 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
- 25) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製) (OD 錠 15mg/30mg)
- 26) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(タカゾノ製) (OD 錠 15mg/30mg)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎²³⁾

ミルタザピン錠 15mg「トーワ」

ミルタザピン錠 15mg「トーワ」は、ミルタザピン錠 30mg「トーワ」と素錠部の有効成分及び添加物の組成比が等しいことから、粉碎後の安定性につきましてはミルタザピン錠 30mg「トーワ」の結果をご参照ください。

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」は、ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」と有効成分及び添加物の組成比が等しいことから、粉碎後の安定性につきましてはミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」の結果をご参照ください。

ミルタザピン錠 30mg/OD 錠 30mg「トーワ」

■ 試験製剤

ミルタザピン錠 30mg「トーワ」

ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」

■ 方法

◇ 検体作製方法

ミルタザピン錠 30mg「トーワ」

試験製剤 60 錠をとり、錠剤粉碎机（ラボミルサープラス LM-PLUS）で粉碎する。（n=1）

ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」

試験製剤 40 錠をとり、錠剤粉碎机（LAB MILL OML-1）で粉碎する。（n=1）

◇ 保存条件

- ・ 散光

条件：25℃・60%RH, 1000 lx 散光下 (3 ヶ月後の時点で累計約 120 万 lx・hr 以上) , 検体の層の厚さは 3 mm 以下とする.

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う.

ミルタザピン錠 30mg「トーワ」のみ

- ・ 遮光

条件：25℃・60%RH, 遮光, 検体の層の厚さは 3 mm 以下とする.

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆い, さらにアルミ箔で覆う.

◇ 試験項目及び試験方法

- ・ 試験項目：外観, 含量 (残存率 [粉碎直後の含量を 100%として算出])
- ・ 試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる. (n=3)
粉碎後の製剤に吸湿による重量変動が認められたため, 重量変動分補正した.

■ 結果

| 製品名 | 保存条件 | 試験項目 | 粉碎直後 | 1 ヶ月後 | 3 ヶ月後 | |
|----------------------|--------------------------|---------------|---------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| ミルタザピン錠 30mg「トーワ」 | 散光 | 外観 | 白色の粉末* | 表層：微黄白色の粉末* 内層：白色の粉末* | 表層：淡黄白色の粉末* 内層：白色の粉末* | |
| | | 含量(%)(残存率(%)) | 99.7 (100) | 100.2 (100.5) | 98.1 (98.4) | |
| | 遮光 | 外観 | 白色の粉末* | 白色の粉末* | 白色の粉末* | |
| | | 含量(%)(残存率(%)) | 99.7 (100) | 100.7 (101.0) | 100.5 (100.8) | |
| | ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 | 散光 | 外観 | 黄色の粉末 | 黄色の粉末 | 黄色の粉末 |
| | | | 含量(%)(残存率(%)) | 102.0 (100) | 101.7 (99.7) | 101.2 (99.2) |

*：黄赤色のフィルム片が混在

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性²⁴⁾

■ 試験製剤

ミルタザピン錠 15mg「トーワ」

ミルタザピン錠 30mg「トーワ」

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」

ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」

■ 方法

ミルタザピン錠 15mg/30mg「トーワ」

- ①ディスペンサー（ニプロ製シリンジ）のピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ②55℃に設定したお湯をディスペンサー口から 20mL 吸い取り、5 分間放置する。
- ③ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④崩壊していることが確認されれば⑤の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑤の手順へ進む。
- ⑤ディスペンサーをチューブの注入端に取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこみ、チューブサイズ 8 フレンチによる通過性及び残留物の有無を観察した。

ミルタザピン OD 錠 15mg/30mg「トーワ」

- ①注入器（ニプロカテーテル用シリンジ）のピストン部を抜き取り、注入器内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。
- ②水浴を用いて 55 ± 1℃に設定したお湯あるいは室温水を注入器口から約 20mL 吸い取り、キャップ（ニプロカテーテル用シリンジとセットで同封）で閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。
- ③注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は⑤の操作へ進む。
- ⑤錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
- ⑥注入器からキャップを取り外し、8Fr のチューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL を注入器で注入し、洗いこむ。
- ⑨洗いこみ後の注入器、チューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。

⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■ 試験器具・機器

ミルタザピン錠 15mg/30mg「トーワ」

ニプロ(株)製 シリンジ ロック (針なし、中口) 20mL サイズ

(株)イズモヘルス製 ザヘルス ロートネラトンカテーテル (8 フレンチ 長さ : 33cm)

ミルタザピン OD 錠 15mg/30mg「トーワ」

日本コヴィディエン (株) 製 ニューエンテラルフィーディングチューブ

(8 及び 12 フレンチ(Fr)長さ : 120cm)

ニプロ (株) 製 ニプロカテーテル用シリンジ 50mL サイズ

Baxa 社製 経口用ストップコック付三方活栓

テルモ製 サフィードコネクター100

堀場製作所製 pH メーター LAQUA F72

■ 結果

| 製品名 | 試験項目 | 結果 | |
|--------------------------|--------|--|--------|
| | | 水(約 55℃) | 室温水 |
| ミルタザピン錠 15mg 「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した | |
| | 通過性 | 8Fr チューブ : 抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる) | |
| | 残存 | ほとんどなし | |
| ミルタザピン錠 30mg 「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した | |
| | 通過性 | 8Fr チューブ : 抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる) | |
| | 残存 | ほとんどなし | |
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した | |
| | 通過性 | 8Fr チューブ : 抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる) | |
| | 残存 | ほとんどなし | |
| | 崩壊後 pH | pH 8.2 | pH 8.1 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 | 崩壊性 | 5分で崩壊した | |
| | 通過性 | 8Fr チューブ : 抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる) | |
| | 残存 | ほとんどなし | |
| | 崩壊後 pH | pH 8.1 | pH 8.0 |

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

自動分包機落下試験

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II)²⁵⁾

検 体：ミルタザピン OD 錠 15mg「トーフ」及びミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」を
Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷
のかかりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーフ」 | 1 包あたり 1 錠包装 | | 1 包あたり 5 錠包装 | |
|--------------------------|--------------|--------|--------------|--------|
| | 最下段 | 最上段 | 最下段 | 最上段 |
| Initial | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 |
| 25℃75%RH・7日間 | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」 | 1 包あたり 1 錠包装 | | 1 包あたり 5 錠包装 | |
| | 最下段 | 最上段 | 最下段 | 最上段 |
| Initial | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 |
| 25℃75%RH・7日間 | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 | 0/50 包 |

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

ミルタザピン OD 錠 15mg「トーフ」及びミルタザピン OD 錠 30mg「トーフ」は加湿の有無に関
わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

2) タカゾノ製 全自動錠剤分包機(ESER 128HS-GP)²⁶⁾

検 体：ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」及びミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」を
Initial(開封直後)及び加湿条件(25°C75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：

- ①排出試験；錠剤カセットからの錠剤の排出状況と錠剤品質への影響を確認するため、錠剤カセットの動作確認用の自動排出装置を用い、各検体を 5000 錠連続で錠剤カセットから排出した。
- ②分包試験；分包機で自動分包を実施することによる錠剤品質への影響及び分包機内の状況を確認するため、各検体を充填した錠剤カセット分包機の最上段に装着し、1 包あたり 1 錠または 5 錠で分包した(各 50 包)。

結果：

- ①排出試験；5000 錠連続排出テストにおいて、全ての検体で品質に影響を及ぼす錠剤の割れ・欠けは確認されなかった。
- ②分包試験；最上段からの試験において、全ての検体で品質に影響を及ぼす錠剤の割れ・欠けは確認されなかった。

| | | |
|--------------------------|--------------|--------------|
| ミルタザピン OD 錠 15mg「トーワ」 | 1 包あたり 1 錠包装 | 1 包あたり 5 錠包装 |
| | 最上段 | 最上段 |
| Initial | 0 / 50 包 | 0 / 50 包 |
| 25°C75%RH・7日間 | 0 / 50 包 | 0 / 50 包 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg「トーワ」 | 1 包あたり 1 錠包装 | 1 包あたり 5 錠包装 |
| | 最上段 | 最上段 |
| Initial | 0 / 50 包 | 0 / 50 包 |
| 25°C75%RH・7日間 | 0 / 50 包 | 0 / 50 包 |

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数 / 分包数)

各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号