

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

劇薬、処方箋医薬品

ミルタザピンOD錠 15mg「DSEP」

ミルタザピンOD錠 30mg「DSEP」

MIRTAZAPINE OD TABLETS「DSEP」

ミルタザピン口腔内崩壊錠

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 口腔内崩壊錠 |
| 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 | ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」：1錠中ミルタザピン 15mg を含有 ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」：1錠中ミルタザピン 30mg を含有 |
| 一般名 | 和名：ミルタザピン（JAN） 洋名：Mirtazapine（JAN、INN） |
| 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：ジェイドルフ製薬株式会社 販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php |

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。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

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

- ② IF 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]

- ① IF 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 IF 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 IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 9 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 9 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 11. 力 価 | 10 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 10 |
| 1. 販売名 | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報 | 10 |
| (1) 和 名 | 2 | 14. その他 | 10 |
| (2) 洋 名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 11 |
| (3) 名称の由来 | 2 | 1. 効能又は効果 | 11 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 11 |
| (1) 和 名 (命名法) | 2 | 3. 臨床成績 | 11 |
| (2) 洋 名 (命名法) | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 11 |
| (3) ステム | 2 | (2) 臨床効果 | 11 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 11 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | (4) 探索的試験 | 11 |
| 5. 化学名 (命名法) | 2 | (5) 検証的試験 | 11 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 11 |
| 7. CAS登録番号 | 2 | 2) 比較試験 | 11 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 3) 安全性試験 | 11 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 4) 患者・病態別試験 | 11 |
| (1) 外観・性状 | 3 | (6) 治療的使用 | 11 |
| (2) 溶解性 | 3 | 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) | 11 |
| (3) 吸湿性 | 3 | 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 | 12 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 3 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 |
| (6) 分配係数 | 3 | 2. 薬理作用 | 13 |
| (7) その他の主な示性値 | 3 | (1) 作用部位・作用機序 | 13 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 13 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 13 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 14 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 14 |
| 1. 剤 形 | 4 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 14 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 4 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 14 |
| (2) 製剤の物性 | 4 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 14 |
| (3) 識別コード | 4 | (4) 中毒域 | 17 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等 | 4 | (5) 食事・併用薬の影響 | 17 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | (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 | 17 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 17 |
| (2) 添加物 | 4 | (1) 解析方法 | 17 |
| (3) その他 | 4 | (2) 吸収速度定数 | 17 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 | (3) バイオアベイラビリティ | 17 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 4 | (4) 消失速度定数 | 17 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 | (5) クリアランス | 17 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 6 | | |
| 7. 溶出性 | 6 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 9 | | |

| | | | |
|--|----|---|----|
| (6) 分布容積..... | 18 | 16. その他..... | 26 |
| (7) 血漿蛋白結合率..... | 18 | | |
| 3. 吸 収..... | 18 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 27 |
| 4. 分 布..... | 18 | 1. 薬理試験..... | 27 |
| (1) 血液－脳関門通過性..... | 18 | (1) 薬効薬理試験..... | 27 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性..... | 18 | (2) 副次的薬理試験..... | 27 |
| (3) 乳汁への移行性..... | 18 | (3) 安全性薬理試験..... | 27 |
| (4) 髄液への移行性..... | 18 | (4) その他の薬理試験..... | 27 |
| (5) その他の組織への移行性..... | 18 | 2. 毒性試験..... | 27 |
| 5. 代 謝..... | 18 | (1) 単回投与毒性試験..... | 27 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路..... | 18 | (2) 反復投与毒性試験..... | 27 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種..... | 18 | (3) 生殖発生毒性試験..... | 27 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合..... | 18 | (4) その他の特殊毒性..... | 27 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率..... | 18 | X. 管理的事項に関する項目 | 28 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ..... | 18 | 1. 規制区分..... | 28 |
| 6. 排 泄..... | 18 | 2. 有効期間又は使用期限..... | 28 |
| (1) 排泄部位及び経路..... | 18 | 3. 貯法・保存条件..... | 28 |
| (2) 排泄率..... | 18 | 4. 薬剤取扱い上の注意点..... | 28 |
| (3) 排泄速度..... | 19 | (1) 薬局での取扱い上の留意点について..... | 28 |
| 7. トランスポーターに関する情報..... | 19 | (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）..... | 28 |
| 8. 透析等による除去率..... | 19 | (3) 調剤時の留意点について..... | 28 |
| VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 20 | 5. 承認条件等..... | 28 |
| 1. 警告内容とその理由..... | 20 | 6. 包 装..... | 28 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）..... | 20 | 7. 容器の材質..... | 28 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..... | 20 | 8. 同一成分・同効薬..... | 28 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..... | 20 | 9. 国際誕生年月日..... | 29 |
| 5. 慎重投与内容とその理由..... | 20 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... | 29 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... | 21 | 11. 薬価基準収載年月日..... | 29 |
| 7. 相互作用..... | 21 | 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..... | 29 |
| (1) 併用禁忌とその理由..... | 21 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... | 29 |
| (2) 併用注意とその理由..... | 22 | 14. 再審査期間..... | 29 |
| 8. 副作用..... | 23 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... | 29 |
| (1) 副作用の概要..... | 23 | 16. 各種コード..... | 29 |
| (2) 重大な副作用と初期症状..... | 23 | 17. 保険給付上の注意..... | 29 |
| (3) その他の副作用..... | 24 | XI. 文 献 | 30 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧..... | 24 | 1. 引用文献..... | 30 |
| (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..... | 24 | 2. その他の参考文献..... | 30 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法..... | 24 | XII. 参考資料 | 31 |
| 9. 高齢者への投与..... | 24 | 1. 主な外国での発売状況..... | 31 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... | 25 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 31 |
| 11. 小児等への投与..... | 25 | XIII. 備 考 | 32 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 25 | その他の関連資料..... | 32 |
| 13. 過量投与..... | 25 | | |
| 14. 適用上の注意..... | 25 | | |
| 15. その他の注意..... | 26 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピンは、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（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA）というカテゴリーに分類された最初の抗うつ剤で、本邦では 2009 年 9 月に上市されている。

ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」及びミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」は、ジェイドルフ製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月に承認を取得し、2018 年 12 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ミルタザピンは、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（NaSSA）に分類される抗うつ剤である。
- (2) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。また、製剤規格として、口腔内崩壊錠（OD 錠 15mg、OD 錠 30mg）の 2 製剤がある。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。
- (4) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (5) 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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」

ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」

(2)洋名

MIRTAZAPINE OD TABLETS 15mg 「DSEP」

MIRTAZAPINE OD TABLETS 30mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ミルタザピン (JAN)

(2)洋名(命名法)

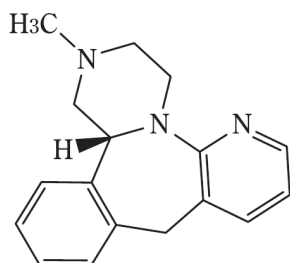
Mirtazapine (JAN)

mirtazapine (INN)

(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：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 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：TW-6745 (ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」)

TW-6746 (ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」)

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、エタノール（99.5）又は酢酸（100）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

エタノール（99.5）溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）



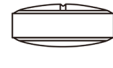


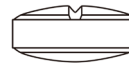
4. 有効成分の定量法

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

| 販売名 | 有効成分 | 剤形 | 色 | 外形 | | |
|---------------------------|--------------------|-----------------|----|--|---|---|
| | | | | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) |
| ミルタザピン OD錠 15mg 「DSEP」 | 1錠中 ミルタザピン 15mg | 口腔内崩壊錠 | 黄色 |  |  |  |
| | | | | 8.0 | 3.3 | 170 |
| ミルタザピン OD錠 30mg 「DSEP」 | 1錠中 ミルタザピン 30mg | 口腔内崩壊錠 (割線入) | 黄色 |  |  |  |
| | | | | 10.0 | 4.3 | 340 |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ミルタザピン OD錠 15mg 「DSEP」 : ミルタザピン OD15 DSEP

ミルタザピン OD錠 30mg 「DSEP」 : ミルタザピン OD30 DSEP

(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 OD錠 15mg 「DSEP」 : 1錠中にミルタザピン 15mg を含有

ミルタザピン OD錠 30mg 「DSEP」 : 1錠中にミルタザピン 30mg を含有

(2) 添加物

D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、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、黄色三二酸化鉄、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、ステアリン酸マグネシウム、その他 3 成分

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速条件化での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年）の結果、ミルタザピン OD錠 15mg 「DSEP」、及びミルタザピン OD錠 30mg 「DSEP」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。

加速試験：ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」、ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」

PTP 包装

| 試験項目〔規格値〕 | | 40±1℃、75±5%RH | | | |
|--|-----------|---------------|-----------|----------|----------|
| | | 開始時 | 1 ヶ月後 | 3 ヶ月後 | 6 ヶ月後 |
| 性状〔微黄色～淡黄色の素錠〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 確認試験（薄層クロマトグラフィー） | | 適 | / | / | 適 |
| 純度試験 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 製剤均一性試験〔判定値 15.0%以下〕 | | 適 | / | / | 適 |
| 崩壊試験〔60 秒以内〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 溶出試験〔水、50rpm、30 分間、70%以上〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 定量〔95.0～105.0%〕※ ¹ （平均含有率（%）±C.V.） | OD 錠 15mg | 100.1±0.8 | 100.6±0.7 | 99.6±0.4 | 99.8±0.6 |
| | OD 錠 30mg | 99.4±0.6 | 99.0±0.9 | 99.7±0.8 | 99.7±0.8 |

バラ包装：OD 錠 15mg

| 試験項目〔規格値〕 | | 40±1℃、75±5%RH | | | |
|---|--|---------------|-----------|----------|-----------|
| | | 開始時 | 1 ヶ月後 | 3 ヶ月後 | 6 ヶ月後 |
| 性状〔微黄色～淡黄色の素錠〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 確認試験（薄層クロマトグラフィー） | | 適 | / | / | 適 |
| 純度試験 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 製剤均一性試験〔判定値 15.0%以下〕 | | 適 | / | / | 適 |
| 崩壊試験〔60 秒以内〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 溶出試験〔水、50rpm、30 分間、70%以上〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 定量〔95.0～105.0%〕※ ¹ （平均含有率（%）±C.V.） | | 100.1±0.8 | 101.3±0.8 | 99.7±0.3 | 100.4±0.6 |

※1：3Lot の平均値

(2)長期保存試験

長期保存試験：ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」、ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」

PTP 包装

| 試験項目〔規格値〕 | | 25±1℃、60±5%RH | | | | |
|----------------------------------|-----------|---------------|-------|-------|--------|-------|
| | | 開始時 | 6 ヶ月後 | 1 年後 | 18 ヶ月後 | 2 年後 |
| 性状〔黄色の口腔内崩壊錠〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 確認試験（薄層クロマトグラフィー） | | 適 | / | 適 | / | 適 |
| 純度試験 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕 | | 適 | / | 適 | / | 適 |
| 崩壊試験〔60 秒以内〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 溶出試験〔水、50rpm、30 分間、70%以上〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 定量（%）〔95.0～105.0%〕※ ¹ | OD 錠 15mg | 100.1 | 100.5 | 100.0 | 100.1 | 100.3 |
| | OD 錠 30mg | 99.4 | 99.7 | 99.3 | 99.0 | 99.8 |

※1：3Lot の平均値

IV. 製剤に関する項目

バラ包装：OD錠 15mg

| 試験項目〔規格値〕 | 25±1℃、60±5%RH | | | | |
|--------------------------|---------------|-------|------|-------|-------|
| | 開始時 | 3ヵ月後 | 6ヵ月後 | 9ヵ月後 | 1年後 |
| 性状〔黄色の口腔内崩壊錠〕 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 確認試験（薄層クロマトグラフィー） | 適 | ／ | 適 | ／ | 適 |
| 純度試験 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕 | 適 | ／ | 適 | ／ | 適 |
| 崩壊試験〔60秒以内〕 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 溶出試験〔水、50rpm、30分間、70%以上〕 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 |
| 定量（%）〔95.0～105.0%〕※1 | 100.1 | 100.8 | 99.7 | 100.5 | 100.1 |

※1：3Lotの平均値

(3)無包装状態での安定性¹⁾

ミルタザピン OD錠 15mg「DSEP」及びミルタザピン OD錠 30mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、崩壊試験、溶出試験、定量、硬度）を行った。

| | 結 果 | |
|--------|----------------|----------------|
| | OD錠 15mg「DSEP」 | OD錠 30mg「DSEP」 |
| 温度〔※1〕 | 変化なし | 変化なし |
| 湿度〔※2〕 | 硬度やや低下 | 硬度やや低下 |
| 光〔※3〕 | 変化なし | 変化なし |

※1 温度条件：40℃、3ヵ月

※2 湿度条件：25℃、75%RH、3ヵ月

※3 光条件：25℃、3000Lux、総照射量 120 万 Lux・hr

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

(1)ミルタザピン OD錠 15mg「DSEP」

「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）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液
pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液
水 精製水

回転数：50rpm

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】：

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。

【pH6.8、50rpm】：

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 f_2 関数の値が 42 以上である。

【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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 f_2 関数の値は 42 以上である。

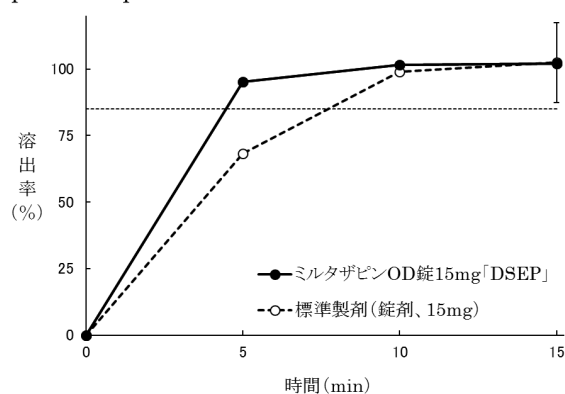
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

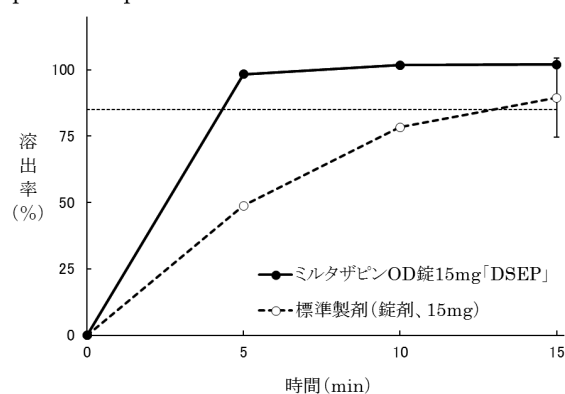
| 試験条件 | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 | 判定基準 (ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」の溶出条件) |
|-------|----------|-------------------------|----------------|---------|----------|----|--|
| | | ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤、15mg) | 差 (絶対値) | f_2 関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 102.1 | 102.4 | 0.3 | 適 | $\geq 85\%$ 又は $\pm 15\%$ |
| | pH5.0 | 15 | 102.0 | 89.5 | 12.5 | | |
| | pH6.8 | 10 | 93.8 | 59.0 | 34.8 | 適 | $\pm 15\%$ 又は f_2 関数 ≥ 42 |
| | | 30 | 100.2 | 89.4 | 6.4 | | |
| | 水 | 10 | 65.8 | 35.5 | 30.3 | 適 | |
| | | 90 | 95.7 | 84.4 | 11.3 | | |

(溶出曲線)

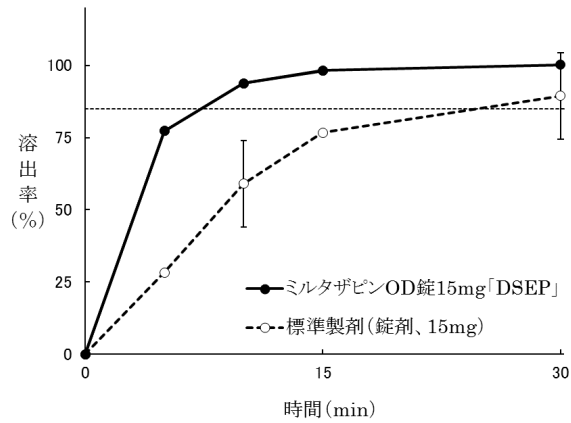
pH1.2/50rpm



pH5.0/50rpm

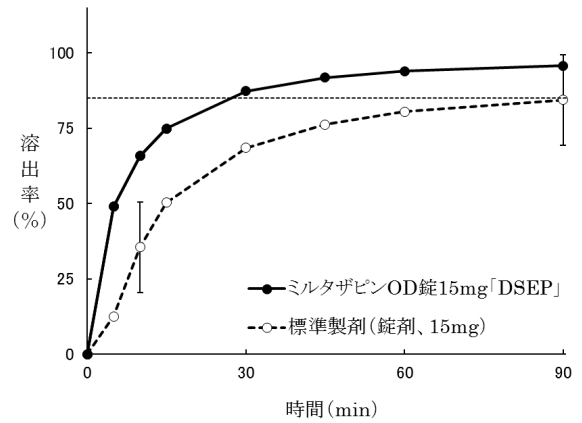


pH6.8/50rpm



f2 関数 ≥ 42

水/50rpm



f2 関数 ≥ 42

(2)ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」

「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）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液： pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液
 pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
 pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液
 水 精製水

回転数：50rpm

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

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±15%の範囲にある。

【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】：

標準製剤が15～30分以内に平均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。

【水、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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。

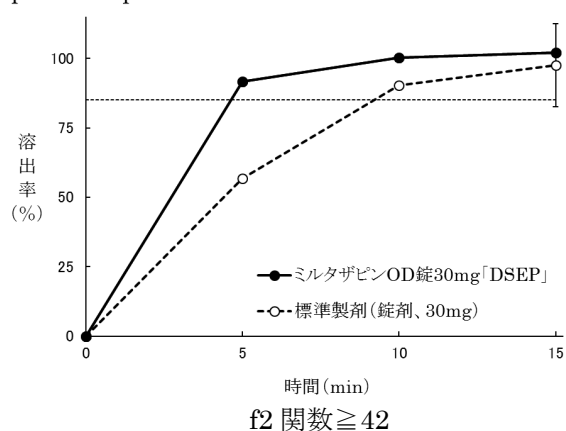
試験結果：pH1.2及びpH5.0の溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。しかし、pH6.8及び水の溶出試験条件においては、類似性の判定基準を満たさなかった。この原因は、標準製剤と試験製剤の剤形の違いにあると推察した。ただし、試験製剤と標準製剤の平均溶出率の溶出率の間に「著しい差」はなく、健康成人志願者を対象とした生物学的同等性試験の実施は可能であると判断した。

溶出挙動における類似性（ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」 及び標準製剤の平均溶出率の比較）

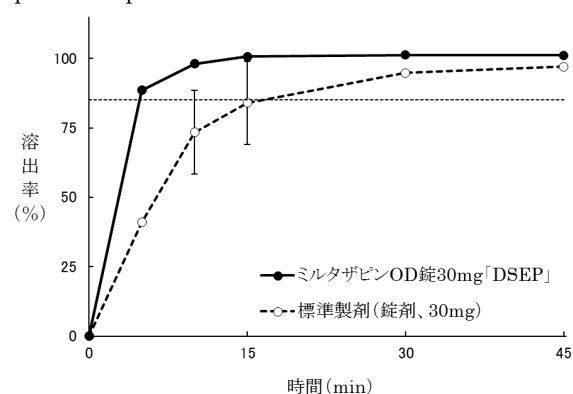
| 試験条件 | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 | 判定基準 (ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」 の溶出条件) |
|-------|----------|-------------------------|----------------|---------|-------|----|---|
| | | ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤、15mg) | 差 (絶対値) | f2 関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 102.0 | 97.6 | 4.4 | 適 | ≥85% 又は ±15% |
| | pH5.0 | 10 | 98.1 | 73.4 | 24.7 | | |
| | | 15 | 100.7 | 84.0 | 16.7 | | |
| | pH6.8 | 15 | 97.9 | 67.7 | 30.2 | 不適 | ±15% 又は f2 関数 ≥ 42 |
| | | 30 | 100.3 | 85.5 | 14.8 | | |
| | 水 | 10 | 62.8 | 33.7 | 29.1 | 不適 | |
| 240 | | 97.2 | 85.0 | 12.2 | | | |

(溶出曲線)

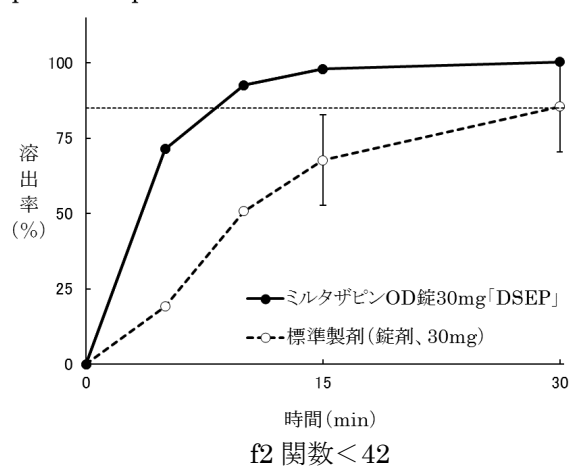
pH1.2/50rpm



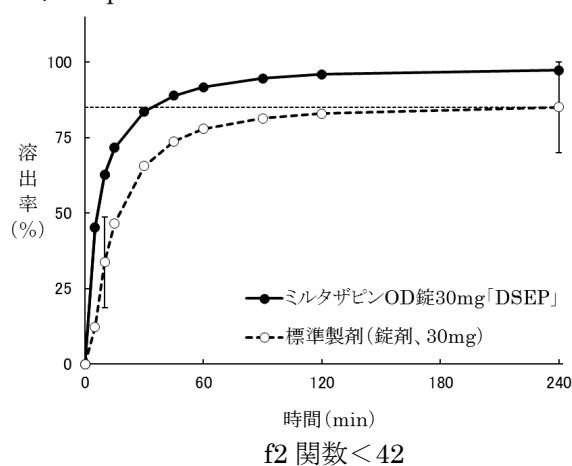
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



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

IV. 製剤に関する項目

11.力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

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歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること（「小児等への投与」の項参照）。

2. 用法及び用量

通常、成人にはミルタザピンとして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
該当資料なし

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³⁾

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⁴⁾

健康成人男子 1錠投与時

| | 水で服用した場合 | 水なしで服用した場合 |
|------------------------|----------------|----------------|
| ミルタザピン OD錠 15mg 「DSEP」 | 1.00 時間 (n=24) | 1.82 時間 (n=31) |
| ミルタザピン OD錠 30mg 「DSEP」 | 1.46 時間 (n=24) | 1.79 時間 (n=32) |

(3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁴⁾

1) ミルタザピン OD錠 15mg 「DSEP」

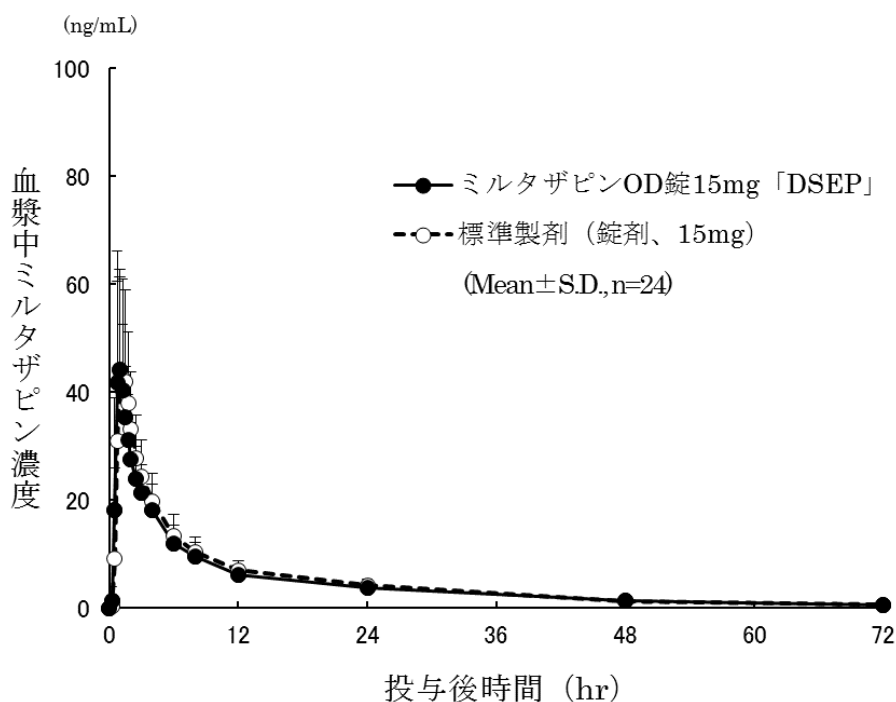
i) 水で服用した場合

ミルタザピン OD錠 15mg 「DSEP」と各標準製剤（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時単回経口投与（水 150mL で服用）しての血漿中ミルタザピン濃度を測定した。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)～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

| | AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ミルタザピン OD錠 15mg「DSEP」 | 328.3±85.3 | 49.31±18.62 | 1.00±0.26 | 17.73±4.03 |
| 標準製剤（錠剤、15mg） | 354.9±90.9 | 54.83±23.20 | 1.31±0.56 | 16.76±3.12 |

(Mean±S.D., n=24)



血漿中ミルタザピン濃度推移

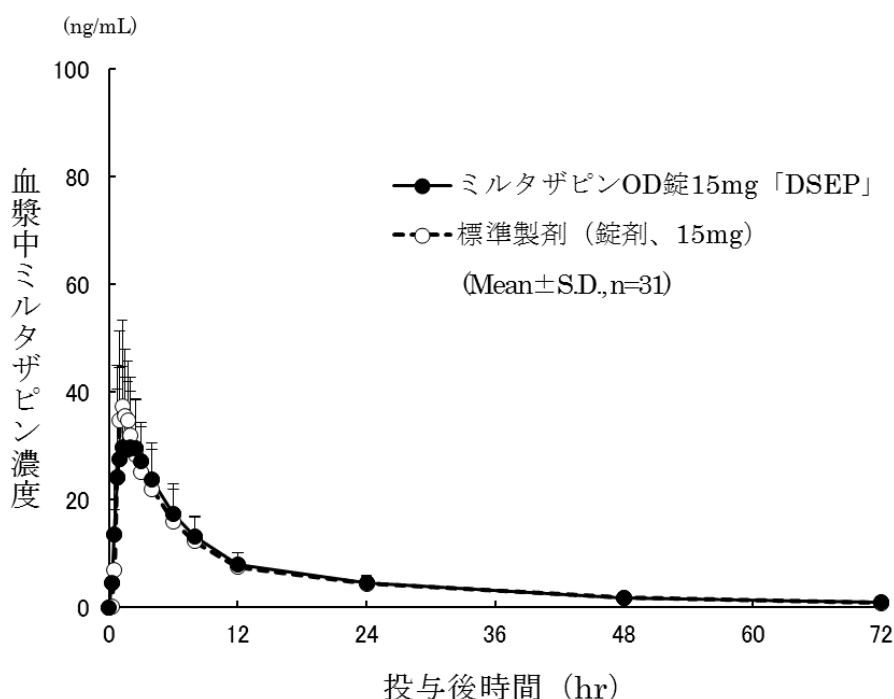
ii) 水なしで服用した場合

ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」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時単回経口投与（水なしで服用、標準製剤は水 150mL で服用）しての血漿中ミルタザピン濃度を測定した。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

| | AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」 | 394.2±94.0 | 40.31±11.26 | 1.82±1.07 | 19.98±5.26 |
| 標準製剤（錠剤、15mg） | 382.8±125.2 | 46.25±16.00 | 1.29±0.39 | 19.85±4.65 |

(Mean±S.D., n=31)



血漿中ミルタザピン濃度推移

2) ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」

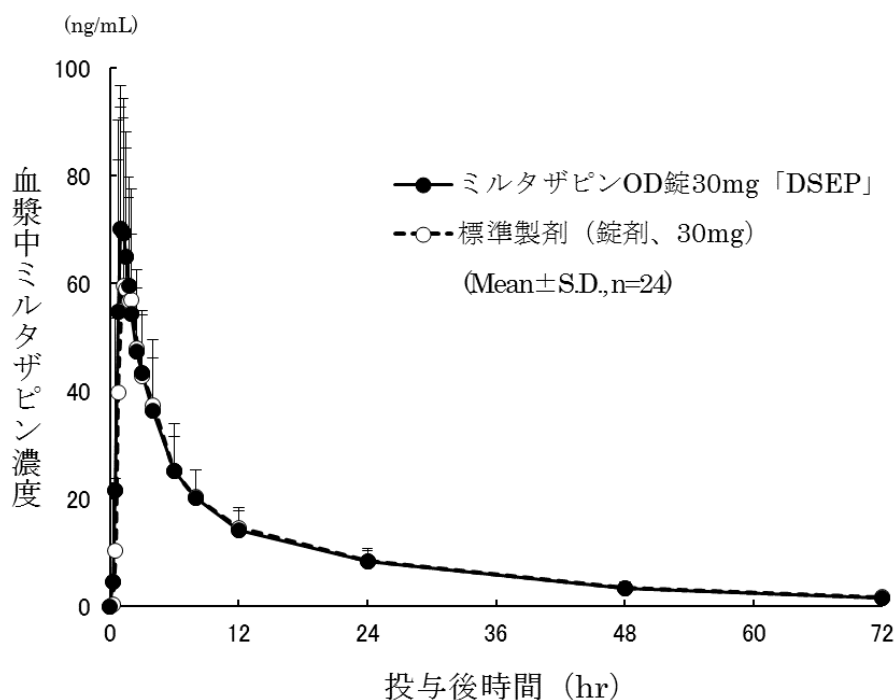
i) 水で服用した場合

ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」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時単回経口投与（水 150mL で服用）しての血漿中ミルタザピン濃度を測定した。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

| | AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」 | 691±153 | 85.28±27.14 | 1.46±1.18 | 20.14±3.70 |
| 標準製剤（錠剤、30mg） | 686±170 | 80.86±29.96 | 1.65±0.93 | 20.49±3.76 |

(Mean±S.D., n=24)



血漿中ミルタザピン濃度推移

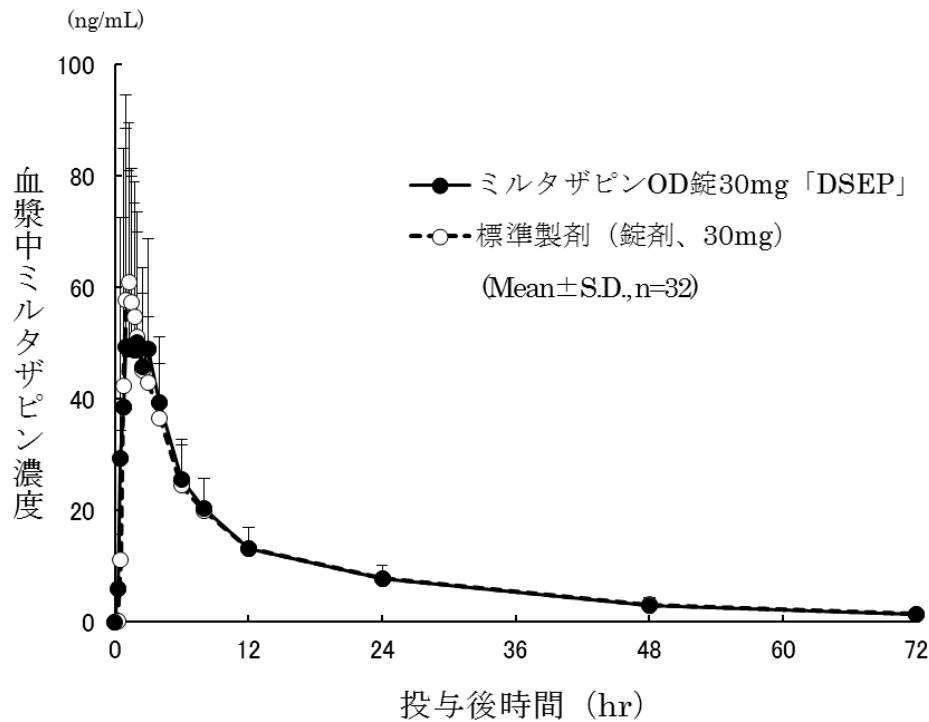
ii) 水なしで服用した場合

ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」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時単回経口投与 (水なしで服用、標準製剤は水 150mL で服用) しての血漿中ミルタザピン濃度を測定した。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)~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

| | AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」 | 651±191 | 79.94±34.09 | 1.79±1.02 | 19.27±3.96 |
| 標準製剤 (錠剤、30mg) | 647±186 | 78.57±31.73 | 1.53±0.86 | 19.13±3.94 |

(Mean±S.D., n=32)



血漿中ミルタザピン濃度推移

(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

(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⁴⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

| | 水で服用した場合 | 水なしで服用した場合 |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」 | 0.041±0.008 (n=24) | 0.037±0.009 (n=31) |
| ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」 | 0.036±0.006 (n=24) | 0.038±0.008 (n=32) |

(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

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.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

該当資料なし

<参考>

「VIII.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

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。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「VII.5.(1).代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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

＜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 歳の双極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 歳未満の双極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. 用法及び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

1. 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

2. 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

3. 相互作用

1)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

| 3. 相互作用 | | |
|--|---|---|
| 2)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。 |
| 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

4. 副作用

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

4. 副作用

1) 重大な副作用（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。
- (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

| | |
|--|---|
| 4. 副作用 | |
| 2) 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、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 |
| 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、白血球增多、好酸球增多、好中球增多、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、ALP 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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

| |
|---|
| 5. 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

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- 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

7. 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^注）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。

注) 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

8. 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樞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

9. 適用上の注意

- 1) **薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- 2) **服用時：**
 - (1) 本剤は舌の上の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

10. 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

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

<参考・動物>

「VIII.15.その他の注意(3)」の項を参照

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

使用期限：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（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「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

ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」：（PTP） 100 錠、500 錠
（バラ） 300 錠

ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」：（PTP） 100 錠

7. 容器の材質

P T P包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔、乾燥機能付き脱酸素剤

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

バラ包装：ガラス（ボトル）、ブリキ（キャップ）、乾燥機能付き脱酸素剤

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リフレックス錠 15mg、リフレックス錠 30mg（Meiji Seika ファルマ株式会社）

レメロン錠 15mg、レメロン錠 30mg（MSD 株式会社）

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、セルトラリン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩等

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

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|-------------------------|------------|------------------|
| ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」 | 2018年8月15日 | 23000AMX00726000 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」 | 2018年8月15日 | 23000AMX00727000 |

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

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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 OD 錠 15mg 「DSEP」 | 126502601 | 1179051F3021 | 622650201 |
| ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」 | 126503301 | 1179051F4028 | 622650301 |

17. 保険給付上の注意

本剤は保険給付上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料（安定性）
- 2) 社内資料（溶出性）
- 3) 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 廣川書店 2013；506-507
- 4) 社内資料（生物学的同等性）

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。

(1) 粉碎後の安定性試験

ミルタザピン OD錠 30mg「DSEP」の粉碎した製剤について、曝光下で保存し、安定性試験〔外観、定量〕を行った。（なお、OD錠 15mg と OD錠 30mg は、有効成分及び添加物の組成比が等しく、OD錠 30mg の試験成績をご参照ください。）

保存条件：1000Lux、25℃/60%RH、プラスチックシャーレ（ラップで覆った）

| 試験項目 | 開始時 | 1ヵ月後 | 3ヵ月後 [※] |
|-------|-------|-------|-------------------|
| 外観 | 黄色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 定量（%） | 102.0 | 101.7 | 101.2 |

※：3ヵ月後の時点で累計約 120 万 Lux・hr

注)

- ・ 本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・ 製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・ 製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

ミルタザピン OD錠 15mg「DSEP」及び OD錠 30mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

- (1) 崩壊懸濁試験… 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。注入器に室温水及び 55±1℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ注入器を横にした状態で 5 分間放置する。5 分後に注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- (2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブを洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 材料

製 剤 名：ミルタザピン OD錠 15mg「DSEP」及び OD錠 30mg「DSEP」
 使用器具：ニプロカテーテル用シリンジ（50mL サイズ）、経管栄養チューブ（8Fr.）
 使用した水：水道水

4. 試験結果

ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」及び OD 錠 30mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5分以内に崩壊・懸濁した。

また、通過性試験においても 8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

| (1) 崩壊懸濁試験 | | | | (2) 通過性試験 |
|------------|-----|-----------|-----|-----------------|
| 室温水 | | 水 (約 55℃) | | 通過サイズ |
| 5分 | 10分 | 5分 | 10分 | |
| ○ | | ○ | | 経管栄養チューブ (8Fr.) |

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ミルタザピン OD 錠 「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601