

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 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

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 ミルタザピン OD錠 30mg「DSEP」：1錠中ミルタザピン 30mg
一般名	和名：ミルタザピン（JAN） 洋名：Mirtazapine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日：2018 年 12 月 14 日 発売年月日：2018 年 12 月 14 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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 2024 年 12 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

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、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	17
1. 開発の経緯	1	3. 吸 収	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 分 布	18
II. 名称に関する項目	2	5. 代 謝	18
1. 販売名	2	6. 排 泄	18
2. 一般名	2	7. トランスポーターに関する情報	19
3. 構造式又は示性式	2	8. 透析等による除去率	19
4. 分子式及び分子量	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
5. 化学名（命名法）	2	1. 警告内容とその理由	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 禁忌内容とその理由	20
7. CAS登録番号	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
III. 有効成分に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
1. 物理化学的性質	3	5. 重要な基本的注意とその理由	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
3. 有効成分の確認試験法	3	7. 相互作用	22
4. 有効成分の定量法	3	8. 副作用	24
IV. 製剤に関する項目	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
1. 剤 形	4	10. 過量投与	26
2. 製剤の組成	4	11. 適用上の注意	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	12. その他の注意	26
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	1. 薬理試験	27
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	2. 毒性試験	27
7. 溶出性	7	X. 管理的事項に関する項目	28
8. 生物学的試験法	10	1. 規制区分	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	2. 有効期間又は使用期限	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	3. 貯法・保存条件	28
11. 力 価	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	5. 承認条件等	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10	6. 包 装	28
14. その他	10	7. 容器の材質	28
V. 治療に関する項目	11	8. 同一成分・同効薬	28
1. 効能又は効果	11	9. 国際誕生年月日	29
2. 効能又は効果に関連する注意	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
3. 用法及び用量	11	11. 薬価基準収載年月日	29
4. 用法及び用量に関連する注意	11	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
5. 臨床成績	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	29
VI. 薬効薬理に関する項目	13	14. 再審査期間	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
2. 薬理作用	13	16. 各種コード	29
VII. 薬物動態に関する項目	14	17. 保険給付上の注意	29
1. 血中濃度の推移・測定法	14		

XI. 文 献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
XII. 参考資料	31
1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

XIII. 備 考	32
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	32
2 その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピン製剤は、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 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、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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月に承認を取得、2018 年 12 月より販売を開始した。

なお、本剤は後発医薬品として、東和薬品株式会社、ジェイドルフ製薬株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得ている。

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（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : 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）

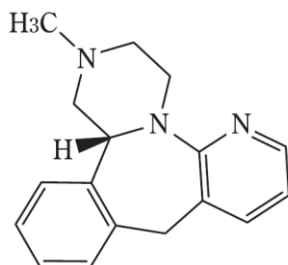
Mirtazapine（JAN）

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）

(14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-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

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

注意：OD 錠 15mg は割線入り製剤ではない。

(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

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

(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⁾

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 ヶ月）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それぞれ 5 年間安定であることが確認された。

(1) 加速試験

PTP 包装：ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」、ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」

試験項目〔規格値〕		40℃、75%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔※1〕		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〔※2〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕* （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

※1：（OD 錠 15mg）黄色の口腔内崩壊錠、（OD 錠 30mg）黄色の割線入りの口腔内崩壊錠

※2：（OD 錠 15mg）水、50rpm、30 分、70%以上、（OD 錠 30mg）水、50rpm、45 分、75%以上

バラ包装：ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」

試験項目〔規格値〕		40℃、75%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔黄色の口腔内崩壊錠〕		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、70%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕*（平均含有率（%）±C.V.）		100.1±0.8	101.3±0.8	99.7±0.3	100.4±0.6

*：3Lot の平均値

(2) 長期保存試験

PTP 包装：ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」、ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」

試験項目〔規格値〕		25℃、60%RH							
		開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後	48 ヶ月後	60 ヶ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験（薄層クロマトグラフィー）		適		適		適			適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以内〕		適		適		適			適
崩壊試験〔60 秒以内〕		適	適	適	適	適	適	適	適
溶出試験〔※2〕		適	適	適	適	適	適	適	適
定量（%） 〔95.0～105.0%〕*	OD 錠 15mg	100.1	100.5	100.0	100.1	100.3	100.8	99.8	100.5
	OD 錠 30mg	99.4	99.7	99.3	99.0	99.8	99.8	99.8	99.6

※1：（OD 錠 15mg）黄色の口腔内崩壊錠、（OD 錠 30mg）黄色の割線入りの口腔内崩壊錠

※2：（OD 錠 15mg）水、50rpm、30 分、70%以上、（OD 錠 30mg）水、50rpm、45 分、75%以上

バラ包装：ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」

試験項目〔規格値〕	25℃、60%RH								
	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	48ヵ月後	60ヵ月後	66ヵ月後
性状〔黄色の口腔内崩壊錠〕	適	適	適	適	適	適	適	適	適
確認試験（薄層クロマトグラフィー）	適		適		適				適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以内〕	適		適		適				適
崩壊試験〔60秒以内〕	適	適	適	適	適	適	適	適	適
溶出試験〔水、50rpm、30分、70%以上〕	適	適	適	適	適	適	適	適	適
定量（%）〔95.0～105.0%〕*	100.1	100.8	99.7	100.5	100.1	100.2	100.3	100.5	100.5

*：3Lotの平均値

(3)無包装状態での安定性

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」

「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

標準製剤：錠剤、15mg

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±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±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。

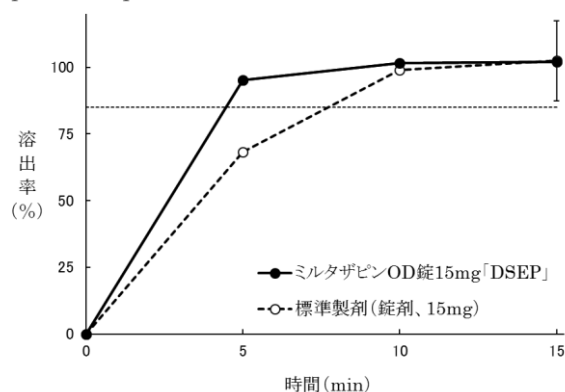
試験結果：すべての溶出試験条件において、ガイドラインの判定基準に適合した。

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）

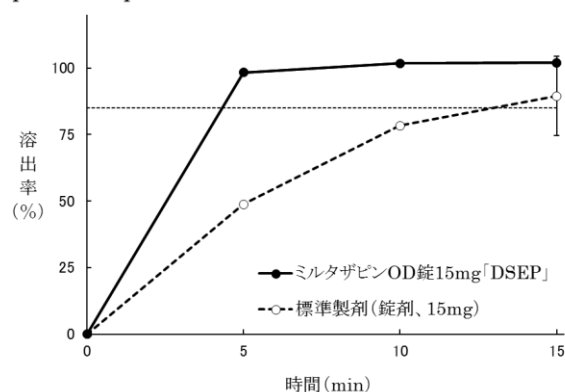
試験条件		溶出 時間 (分)	平均溶出率（％）				判定	判定基準 (ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」の溶出条件)
			ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、15mg)	差 (絶対値)	f2 関数		
50rpm	pH1.2	15	102.1	102.4	0.3		適	≧85％又は±15％
	pH5.0	15	102.0	89.5	12.5			
	pH6.8	10	93.8	59.0	34.8	41.7	適	±15％又は f2 関数≧42
		30	100.2	89.4	6.4			
	水	10	65.8	35.5	30.3	42.9	適	
		90	95.7	84.4	11.3			

(溶出曲線)

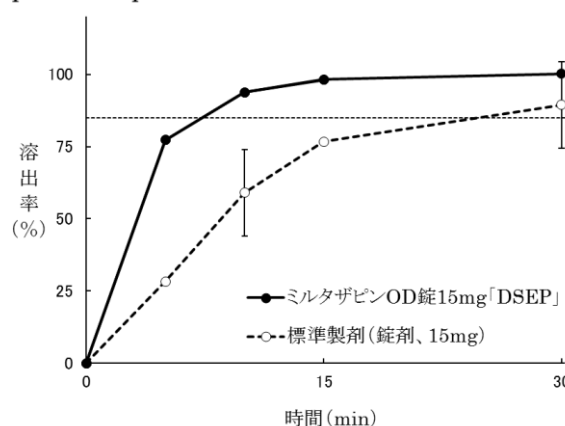
pH1.2/50rpm



pH5.0/50rpm

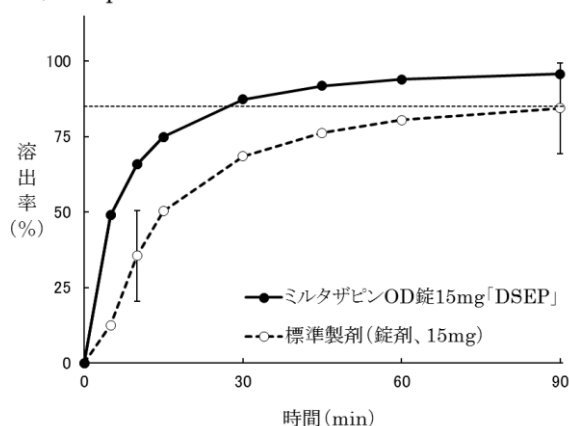


pH6.8/50rpm



f2 関数 ≥ 42

水/50rpm



f2 関数 ≥ 42

(2)ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」

「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

標準製剤：錠剤、30mg

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 $\pm 15\%$ 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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

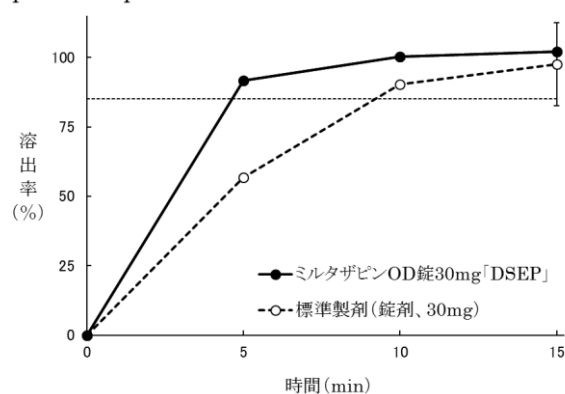
試験結果：pH1.2 及び pH5.0 の溶出試験条件において、ガイドラインの判定基準に適合した。しかし、pH6.8 及び水の溶出試験条件においては、類似性の判定基準を満たさなかった。この原因は、標準製剤と試験製剤の剤形の違いにあると推察した。ただし、試験製剤と標準製剤の平均溶出率の溶出率の間に「著しい差」はなく、健康成人志願者を対象とした生物学的同等性試験の実施は可能であると判断した。

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）

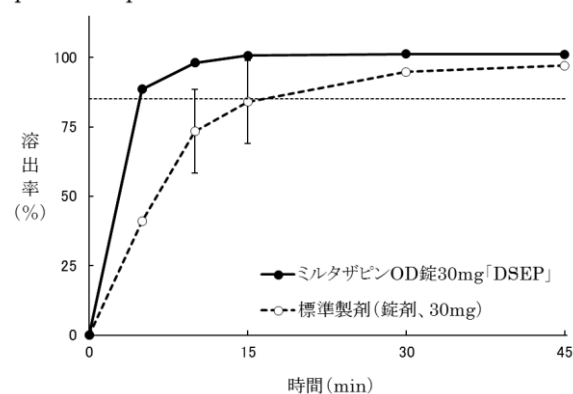
試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)				判定	判定基準 (ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」の溶出条件)
			ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、15mg)	差 (絶対値)	f2 関数		
50rpm	pH1.2	15	102.0	97.6	4.4		適	≧85%又は±15%
	pH5.0	10	98.1	73.4	24.7	48.7	適	
		15	100.7	84.0	16.7			
	pH6.8	15	97.9	67.7	30.2		不適	±15%又は f2 関数≧42
		30	100.3	85.5	14.8			
	水	10	62.8	33.7	29.1			
		240	97.2	85.0	12.2			

(溶出曲線)

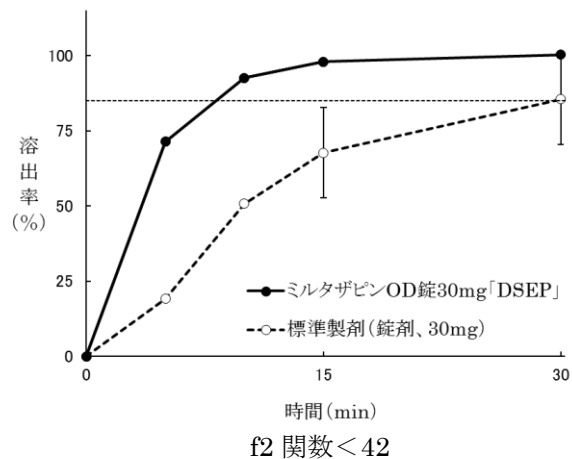
pH1.2/50rpm



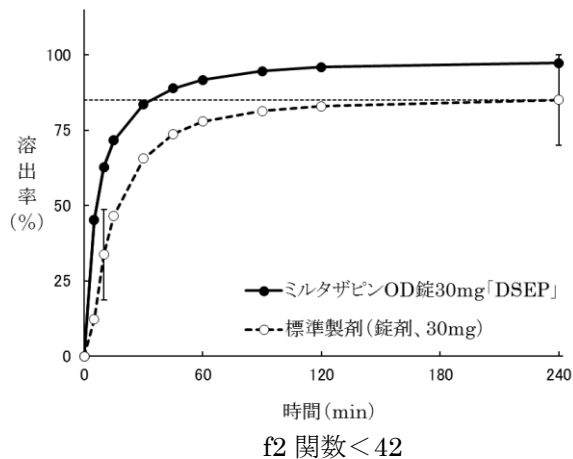
pH5.0/50rpm



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

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

5.2 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。[9.7.1、9.7.2 参照]

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)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（一般使用成績調査・特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

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」

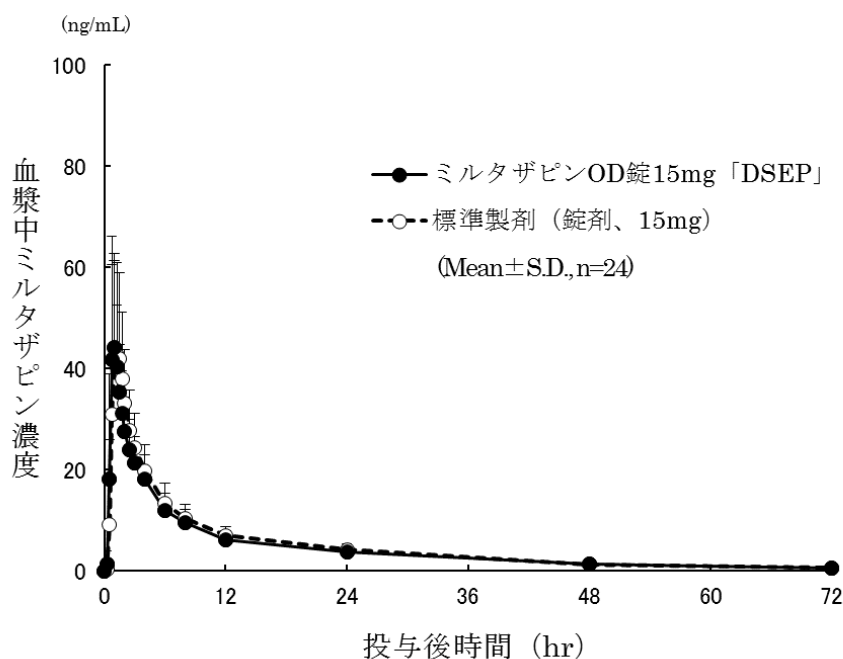
i) 水で服用した場合

ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」と標準製剤（リフレックス錠 15mg）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
リフレックス錠 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

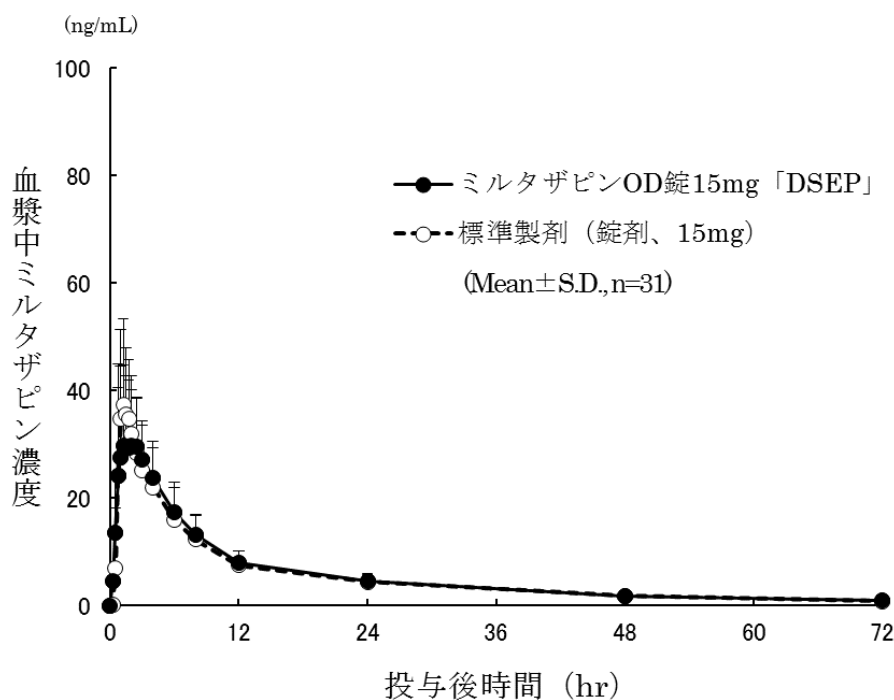
ii) 水なしで服用した場合（リフレックス錠 15mg は水で服用）

ミルタザピン OD 錠 15mg「DSEP」と標準製剤（リフレックス錠 15mg）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、リフレックス錠は水 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
リフレックス錠 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」

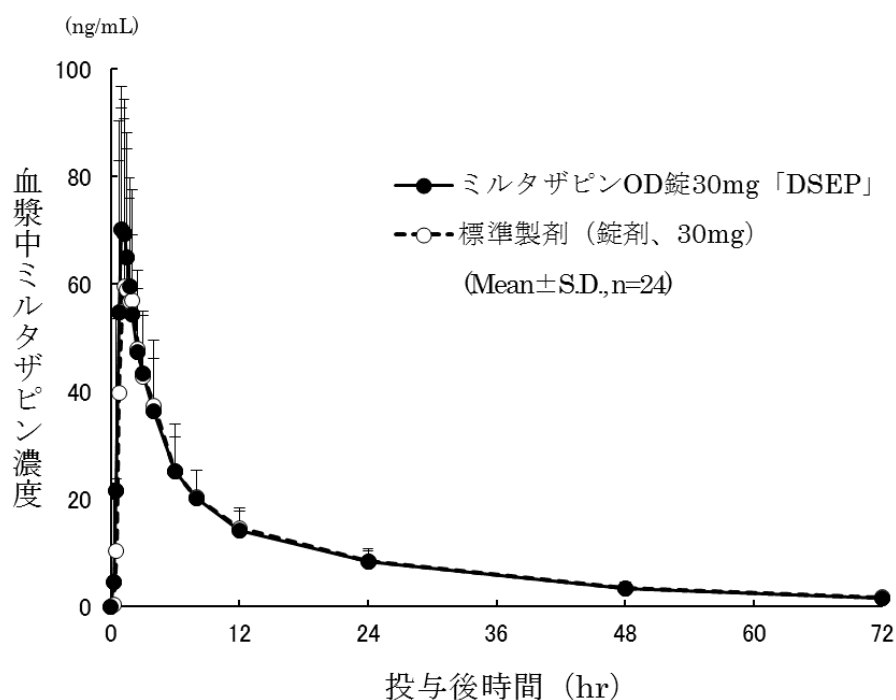
i) 水で服用した場合

ミルタザピン OD 錠 30mg「DSEP」と標準製剤（リフレックス錠 30mg）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
リフレックス錠 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

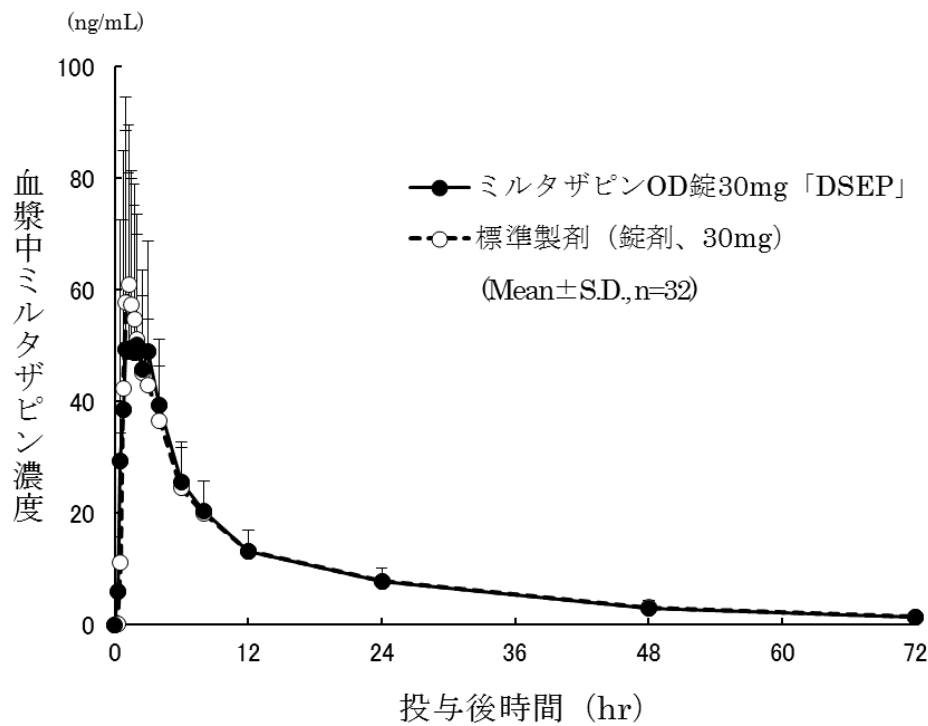
ii) 水なしで服用した場合（リフレックス錠 30mg は水で服用）

ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」と標準製剤（リフレックス錠 30mg）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、リフレックス錠 30mg 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 $\pm$ 191	79.94 $\pm$ 34.09	1.79 $\pm$ 1.02	19.27 $\pm$ 3.96
リフレックス錠 30mg	647 $\pm$ 186	78.57 $\pm$ 31.73	1.53 $\pm$ 0.86	19.13 $\pm$ 3.94

(Mean $\pm$ 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（ラット）＞「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞「Ⅷ.6.(6)授乳婦」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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 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 [10.1、11.1.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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並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。[5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

8.2 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。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照]

8.3 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。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

8.4 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。[5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照]

8.5 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。[15.1.3、15.2 参照]

8.6 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。〔5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1 参照〕

9.1.2 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。〔5.1、8.1-8.4、9.1.1、15.1.1 参照〕

9.1.3 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。〔8.2、8.4、9.1.4 参照〕

9.1.4 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。〔8.2、8.4、9.1.3 参照〕

9.1.5 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。

9.1.6 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。

9.1.7 QT 延長又はその既往歴のある患者、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（torsade de pointes を含む）を起こすおそれがある。〔10.2、11.1.7 参照〕

9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。

9.1.9 排尿困難のある患者

症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下する可能性がある。〔16.6.1 参照〕

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。〔11.1.4、16.6.2 参照〕

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続若しくは中止又は本剤投与の継続若しくは中止を検討すること。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⁵⁾。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。 [5.2 参照]

9.7.2 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。 [5.2 参照]

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）

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.3 参照]

7. 相互作用

10. 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。 [16.4 参照]

(1)併用禁忌とその理由

10.1 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） [2.2、11.1.1参照]	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

10.2. 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 [16.7.1参照]	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 [16.7.2、16.7.3参照]	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 [16.7.4参照]	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 ジアゼパム [16.7.5参照]	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） [16.7.6参照]	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 トラマドール塩酸塩 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 [11.1.1、16.7.7、16.7.8参照]	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。
ワルファリンカリウム [16.7.9参照]	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
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7 参照]	QT 延長、心室頻拍（torsade de pointes を含む）を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

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。〔2.2、10.1、10.2、16.7.7、16.7.8 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。

11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症（いずれも頻度不明）

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。

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT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。〔9.3 参照〕

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.7 QT 延長、心室頻拍（いずれも頻度不明）

〔9.1.7、10.2 参照〕

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感 (15.2%)	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(50.0%)、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(12.7%)、口渇 (20.6%)	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 上昇、ALT 上 昇(12.4%)、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上 昇	
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	尿閉、排尿困難
生殖器			不正子宮出血	持続勃起症
骨格筋・ 結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部 痛、四肢不快感	CK 上昇
その他		過食、食欲亢 進、コレステロ ール上昇	食欲不振	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のに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。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、本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。

[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

15.1.2 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。

15.1.3 健康成人において、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⁶⁾。[8.5 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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⁷⁾。[8.5 参照]

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＞「Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報」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

有効期間：5 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.5.重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.11.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（オルガノン株式会社）

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	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号		レセプト電算 処理システム用 コード
ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」	1179051F3021	1179051F3021	1265026010101	(PTP) 100 錠 (10 錠×10)	622650201
			1265026010102	(PTP) 500 錠 (10 錠×50)	
			1265026010201	(瓶：バラ) 300 錠	
ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」	1179051F4028	1179051F4028	1265033010101	(PTP) 100 錠 (10 錠×10)	622650301

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ミルタザピン OD 錠 15mg 「DSEP」	(PTP) 100 錠	04987081782444	14987081188359	24987081188356
	(PTP) 500 錠	04987081782444	14987081188366	24987081188363
	(バラ) 300 錠	04987081782451	14987081188373	24987081188370
ミルタザピン OD 錠 30mg 「DSEP」	(PTP) 100 錠	04987081782468	14987081188403	24987081188400

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）5) Kristensen JH, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63(3) : 322-327
- 6) Ruigt GSF, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1990 ; 38(6) : 551-554
- 7) 薬理試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.6.2.2）

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、有効成分及び添加剤の組成比が等しく、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 ヶ月後	3 ヶ月後※
外観	黄色の粉末	変化なし	変化なし
定量（％）	102.0	101.7	101.2

※：3 ヶ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とご家族の方へ

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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601