

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

劇薬
処方箋医薬品^注ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤
ミルタザピン錠
ミルタザピン錠15mg [JG]
ミルタザピン錠30mg [JG]
Mirtazapine Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^注 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 15mg：1 錠中 ミルタザピン 15mg を含有 錠 30mg：1 錠中 ミルタザピン 30mg を含有
一般名	和名：ミルタザピン 洋名：Mirtazapine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2018年 12月 14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 1 月改訂の添付文書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。

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを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いただきたい。I Fは
日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正
使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性
及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オ
ブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承
認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うこ
とは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自ら
がI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得ら
れる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは
薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	12
3. 製品の製剤学的特性	1	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	12
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	12
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	12
6. RMPの概要	1	12. その他	12
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	13
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	13
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	13
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	13
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	13
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	13
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	13
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	13
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1)有効性検証試験	14
III. 有効成分に関する項目	3	2)安全性試験	14
1. 物理化学的性質	3	(5)患者・病態別試験	15
(1)外観・性状	3	(6)治療的使用	15
(2)溶解性	3	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	15
(3)吸湿性	3	2)承認条件として実施予定の内容又は実 施した調査・試験の概要	15
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(7)その他	15
(5)酸塩基解離定数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(6)分配係数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
(7)その他の主な示性値	3	2. 薬理作用	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(1)作用部位・作用機序	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	16
IV. 製剤に関する項目	4	(3)作用発現時間・持続時間	16
1. 剤形	4	VII. 薬物動態に関する項目	17
(1)剤形の区別	4	1. 血中濃度の推移	17
(2)製剤の外観及び性状	4	(1)治療上有効な血中濃度	17
(3)識別コード	4	(2)臨床試験で確認された血中濃度	17
(4)製剤の物性	4	(3)中毒域	18
(5)その他	4	(4)食事・併用薬の影響	18
2. 製剤の組成	4	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	4	(1)解析方法	20
(2)電解質等の濃度	5	(2)吸収速度定数	20
(3)熱量	5	(3)消失速度定数	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4)クリアランス	20	(1)臨床使用に基づく情報	29
(5)分布容積	20	(2)非臨床試験に基づく情報	29
(6)その他	20		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20	IX. 非臨床試験に関する項目	30
(1)解析方法	20	1. 薬理試験	30
(2)パラメータ変動要因	21	(1)薬効薬理試験	30
4. 吸収	21	(2)安全性薬理試験	30
5. 分布	21	(3)その他の薬理試験	30
(1)血液－脳関門通過性	21	2. 毒性試験	30
(2)血液－胎盤関門通過性	21	(1)単回投与毒性試験	30
(3)乳汁への移行性	21	(2)反復投与毒性試験	30
(4)髄液への移行性	21	(3)遺伝毒性試験	30
(5)その他の組織への移行性	21	(4)がん原性試験	30
(6)血漿蛋白結合率	21	(5)生殖発生毒性試験	30
6. 代謝	21	(6)局所刺激性試験	30
(1)代謝部位及び代謝経路	21	(7)その他の特殊毒性	30
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	21	X. 管理的事項に関する項目	31
(3)初回通過効果の有無及びその割合	21	1. 規制区分	31
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	21	2. 有効期間	31
7. 排泄	22	3. 包装状態での貯法	31
8. トランスポーターに関する情報	22	4. 取扱い上の注意	31
9. 透析等による除去率	22	5. 患者向け資材	31
10. 特定の背景を有する患者	22	6. 同一成分・同効薬	31
11. その他	22	7. 国際誕生年月日	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
1. 警告内容とその理由	23	9. 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	32
2. 禁忌内容とその理由	23	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23	11. 再審査期間	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23	12. 投薬期間制限に関する情報	32
5. 重要な基本的注意とその理由	23	13. 各種コード	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24	14. 保険給付上の注意	32
(1)合併症・既往歴等のある患者	24	X I. 文献	33
(2)腎機能障害患者	24	1. 引用文献	33
(3)肝機能障害患者	24	2. その他の参考文献	34
(4)生殖能を有する者	24	X II. 参考資料	35
(5)妊婦	24	1. 主な外国での発売状況	35
(6)授乳婦	25	2. 海外における臨床支援情報	35
(7)小児等	25	X III. 備考	36
(8)高齢者	25	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	36
7. 相互作用	25	(1)粉碎	36
(1)併用禁忌とその理由	25	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
(2)併用注意とその理由	26	2. その他の関連資料	38
8. 副作用	27		
(1)重大な副作用と初期症状	27		
(2)その他の副作用	27		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28		
10. 過量投与	28		
11. 適用上の注意	29		
12. その他の注意	29		

略語表

略語	略語内容
5-HT	セロトニン (5-Hydroxytryptamine)
ANCOVA	共分散分析 (Analysis of covariance)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC ₀₋₂₄	投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)
AUC ₀₋₄₈	投与 48 時間後までの AUC (AUC from zero to 48 hours)
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC (AUC from zero to infinity)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
Cmax	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CK	クレアチンキナーゼ (Creatine kinase)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-Glutamyl transpeptidase)
HAM-D	ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale)
INR	国際標準比 (International normalized ratio)
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO	モノアミン酸化酵素 (Monoamine Oxidase)
OC	Observed Cases
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
Tmax	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ミルタザピンを有効成分とするノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤である。長生堂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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月に承認を得て、2018 年 12 月発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤で、うつ病・うつ状態に対し効果が認められている。（〔V.1.効能又は効果〕の項参照）
- (2) 1 日 1 回投与で効果が得られる。（〔V.3.用法及び用量〕の項参照）
- (3) 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.（1）重大な副作用と初期症状〕の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、錠剤本体に成分名、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（〔IV.1.（2）製剤の外観及び性状〕の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミルタザピン錠 15mg 「JG」

ミルタザピン錠 30mg 「JG」

(2) 洋名

Mirtazapine Tablets 15mg “JG”

Mirtazapine Tablets 30mg “JG”

(3) 名称の由来

一般的名称+剤形+含量+「JG」

〔「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)

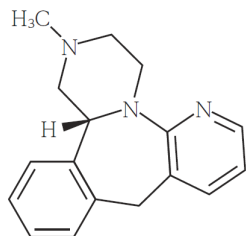
(2) 洋名 (命名法)

Mirtazapine (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m)

三環系抗うつ薬：-apine

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) 又は本質

(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

なし

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶解度 (37℃) : pH1.2 : 21.17mg/mL、pH3.0 : 8.111mg/mL、
pH4.0 : 6.046mg/mL、pH5.0 : 3.276mg/mL、
pH6.8 : 0.4405mg/mL、水 : 0.1679mg/mL

(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

旋光性 : 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、定量法

有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

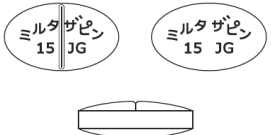
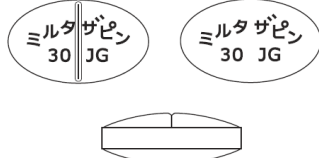
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

〔1. (2) 製剤の外観及び性状〕の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ミルタザピン錠 15mg 「JG」	ミルタザピン錠 30mg 「JG」
色調・剤形		黄色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠
外形			
大きさ	長径	10.4mm	12.7mm
	短径	6.1mm	7.5mm
	厚さ	3.4mm	4.7mm
重量		154mg	306mg

(3) 識別コード

錠 15mg

錠剤本体：ミルタザピン 15 JG

錠 30mg

錠剤本体：ミルタザピン 30 JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

錠 15mg：1錠中 ミルタザピン 15mg 含有

錠 30mg：1錠中 ミルタザピン 30mg 含有

添加剤

錠 15mg	錠 30mg
乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

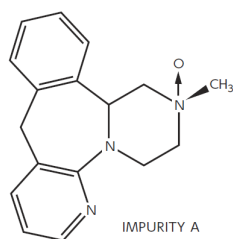
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

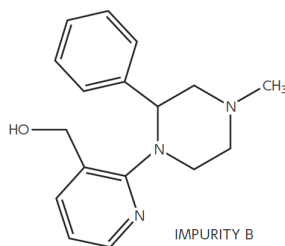
4. 力価

該当しない

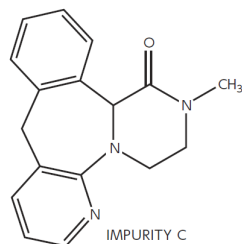
5. 混入する可能性のある夾雑物



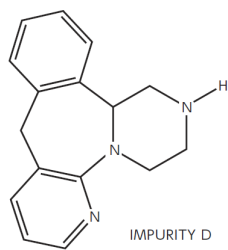
(14b*RS*)-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-*c*]
[2]benzazepine 2-oxide



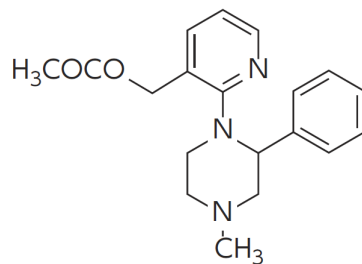
[2-[(2*RS*)-4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl]pyridin-3-yl]methanol



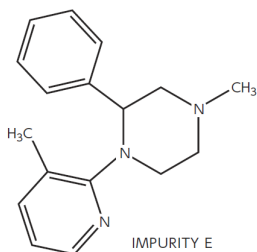
(14b*RS*)-2-methyl-3,4,10,14b-tetrahydropyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-*c*]
[2]benzazepin-1(2*H*)-one



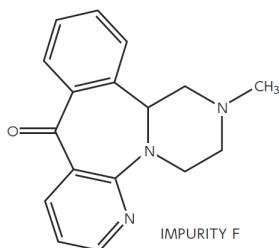
(14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine



[2-(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]methyl acetate



(2*RS*)-4-methyl-1-(3-methylpyridin-2-yl)-2-phenylpiperazine



(14b*RS*)-2-methyl-1,3,4,14b-tetrahydropyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepin-10(2*H*)-one

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

錠 15mg¹⁾

加速試験（40℃、 相対湿度 75%、 6 ヶ月）の結果、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。

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験（1）	適合	適合	適合	適合
確認試験（2）	適合	-	-	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験（%）	1.7 ~ 3.1	-	-	1.4 ~ 2.9
溶出性（%）	87 ~ 97	90 ~ 97	80 ~ 100	79 [※] ~ 101
含量（%）	99.2	99.2	99.0	99.7

含量均一性、溶出性：最小値～最大値

※ 12 個中 10 個以上が規格を満たしたため適合

包装形態：バラ包装（ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ）

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験（1）	適合	適合	適合	適合
確認試験（2）	適合	-	-	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験（%）	1.7 ~ 3.1	-	-	1.4 ~ 3.1
溶出性（%）	87 ~ 97	86 ~ 100	86 ~ 97	85 ~ 99
含量（%）	99.2	98.9	99.5	98.7

含量均一性、溶出性：最小値～最大値

錠 30mg²⁾

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験（1）	適合	適合	適合	適合
確認試験（2）	適合	-	-	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験（%）	0.5 ~ 1.9	-	-	1.2 ~ 3.6
溶出性（%）	90 ~ 100	91 ~ 99	87 ~ 102	88 ~ 98
含量（%）	99.1	99.4	98.7	100.2

含量均一性、溶出性：最小値～最大値

(2) 無包装状態での安定性試験

錠 15mg³⁾

保存条件

- ① 温度：40±2℃ 3 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度：25±2℃/75±5%RH 3 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③ 光：120 万 lux・hr（2000lux） 25±2℃/60±5%RH〔シャーレ+ラップ〕

	性状	含量	硬度	溶出性	純度	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎

錠 30mg⁴⁾

保存条件

- ① 温度：40±2℃ 3 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度：25±2℃/75±5%RH 3 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③ 光：120 万 lux・hr（2000lux） 25±2℃/60±5%RH〔シャーレ+ラップ〕

	性状	含量	硬度	溶出性	純度	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎

「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（社）日本病院薬剤師会学術第 5 小委員会）の評価分類基準に準じる（一部改変）。

◎：全ての試験項目で変化を認めない

(性状：外観上の変化をほとんど認めない。含量：含量低下が3%未満。硬度：硬度変化が30%未満。溶出性：規格値内。純度：規格値内。)

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認める

(性状：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：含量低下が3%以上で、規格値内。硬度：硬度変化が30%以上で、硬度が2kgf以上。)

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認める

(性状：形状変化や著しい変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：硬度変化が30%以上で、硬度が2kgf未満。溶出性：規格値外。純度：規格値外。)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 溶出規格

錠 15mg

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 pH6.8(溶出試験第2液)

結果：30分間 80%以上

錠 30mg

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 pH6.8(溶出試験第2液)

結果：45分間 80%以上

(2) 生物学的同等性試験における溶出試験結果

錠 15mg⁵⁾

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に従い、ミルタザピン錠30mg「JG」を標準製剤として溶出挙動の同等性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

試験法	試験液/回転数
パドル法	①pH1.2/50rpm
	②pH5.0/50rpm
	③pH6.8/50rpm
	④水/50rpm

[判定基準]

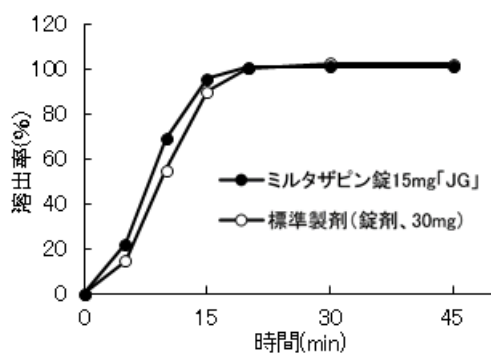
a) 平均溶出率

- ①②：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 $\pm 10\%$ の範囲にある。
- ③：標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f 2 関数の値が 50 以上である。
- ④：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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f 2 関数の値は 50 以上である。

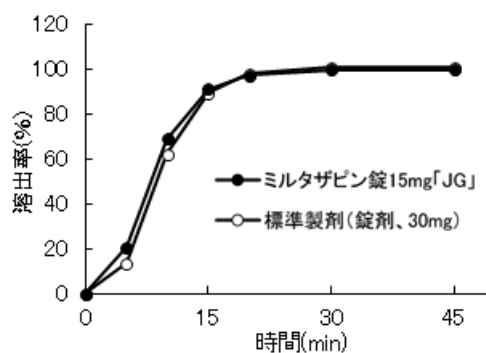
b) 個々の溶出率

- ①②③④：最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

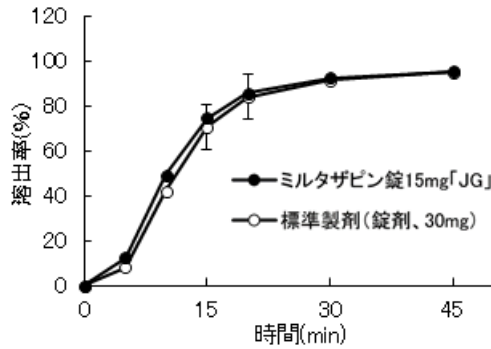
①pH1.2、50rpm



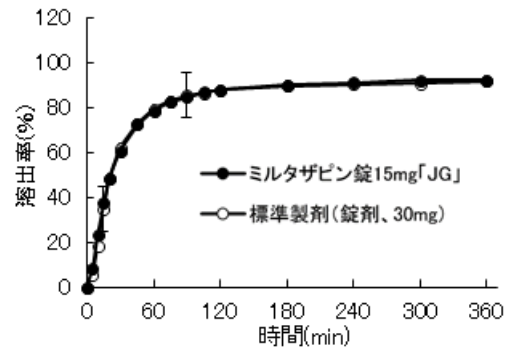
②pH5.0、50rpm



③pH6.8、50rpm



④ 水、50rpm

錠 30mg⁶⁾

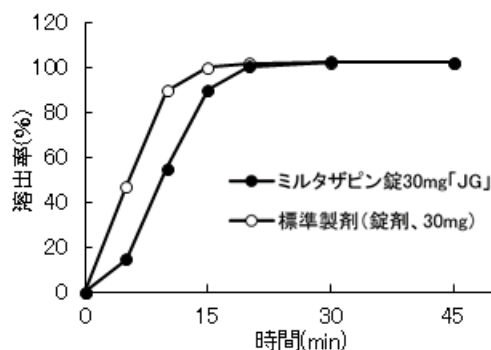
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従い、レメロン錠 30mg を標準製剤として溶出挙動の類似性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断された。

試験法	試験液/回転数
パドル法	①pH1.2/50rpm
	②pH5.0/50rpm
	③pH6.8/50rpm
	④水/50rpm

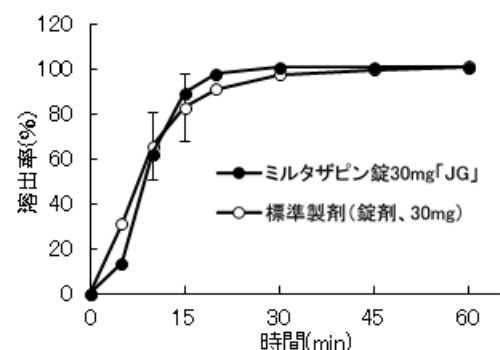
[判定基準]

- ①：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。
- ②③：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。
- ④：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。

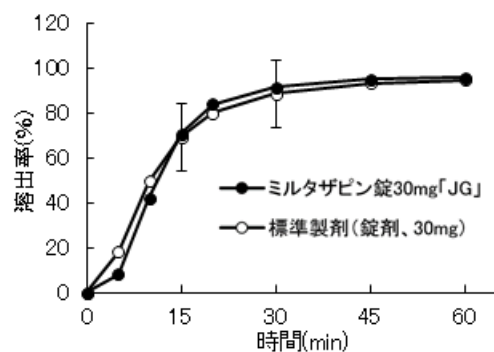
①pH1.2、50rpm



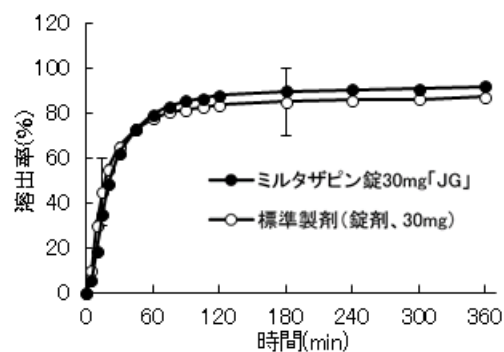
②pH5.0、50rpm



③ pH6.8、50rpm



④ 水、50rpm



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<p>22. 包装</p> <p>〈ミルタザピン錠 15mg 「JG」〉</p> <p>100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]</p> <p>200 錠 [瓶、バラ]</p> <p>〈ミルタザピン錠 30mg 「JG」〉</p> <p>100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]</p>

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

錠 15mg

PTP：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）、紙箱

バラ：ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製キャップ、紙箱

錠 30mg

PTP：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 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。

(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

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべてのミルタザピン投与群で初期用量は15mg/日とし、30mg/日群及び45mg/日群は2週目に30mgへ強制増量、45mg/日群は3週目に45mgへ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持し

た。ミルタザピン 15mg/日群及び 30mg/日群の、投与終了（中止）時の HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量（LOCF）はプラセボ群に比較して有意に大きかった。なお、ミルタザピン 45mg/日群での効果は、30mg/日群を上回るものではなかった^{7,8)}。

表 1 HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与終了（中止）時の変化量（LOCF）

投与群	n	HAM-D 変化量 ¹⁾	差 ²⁾
プラセボ群	70	-10.4 (7.5)	—
15mg/日群	65	-13.3 (6.8) *	-2.8 (-5.3 ~ -0.4)
30mg/日群	66	-13.8 (6.9) *	-3.4 (-5.8 ~ -1.0)
45mg/日群	69	-11.9 (7.6)	-1.6 (-4.2 ~ 0.9)

1) 平均値（標準偏差）、* : p < 0.05 プラセボ群に対して有意差あり（ANCOVA）

2) プラセボ群に対する最小 2 乗平均の差の推定値及びその 95%信頼区間

副作用発現頻度は、ミルタザピン 15mg/日群で 85.5%（59/69 例）、30mg/日群で 80.0%（56/70 例）、45mg/日群で 80.3%（57/71 例）及びプラセボ群で 67.1%（47/70 例）であった。最も多かった副作用は傾眠で、ミルタザピン 15mg/日群で 44.9%（31/69 例）、30mg/日群で 54.3%（38/70 例）、45mg/日群で 42.3%（30/71 例）及びプラセボ群で 30.0%（21/70 例）であった^{7,8)}。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.2 国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験において、ミルタザピン投与群（15 ~ 45mg/日）の投与終了（中止）時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量は -13.8 ± 7.3 （n=95）であった。一方、フルボキサミンマレイン酸塩群（50 ~ 150mg/日）では -11.7 ± 8.1 （n=98）であり、変化量の差とその 95%信頼区間は -2.20 （ $-4.35 \sim -0.04$ ）であった（p=0.0462）⁹⁾。

副作用発現頻度は、ミルタザピン投与群で 78.1%（75/96 例）及びフルボキサミンマレイン酸塩群で 68.4%（67/98 例）であった。最も多かった副作用は傾眠で、ミルタザピン投与群で 43.8%（42/96 例）及びフルボキサミンマレイン酸塩群で 21.4%（21/98 例）であった⁹⁾。

2) 安全性試験

17.1.3 国内第Ⅱ相長期投与試験

うつ病患者を対象とした 52 週間投与（15 ~ 45mg/日）により、HAM-D 合計スコア（17 項目）は、投与開始前の 10.2 ± 6.5 （n=107）から投与開始 6 週では、 6.9 ± 5.1 となった（OC）。投与 6 週後以降、投与 52 週後（ 4.0 ± 5.2 ）まで 7 未満で安定して推移し、ミルタザピンの長期投与での効果が確認された。また、ミルタザピン 30mg/日から 45mg/日への増量により改善した症例も認められた^{10~12)}。

表 2 HAM-D 合計スコア (17 項目) (OC)

観察時点	投与開始前	投与 6 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
n	107	100	97	83	71
HAM-D 合計スコア ¹⁾	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)

1) 平均値 (標準偏差)

副作用発現頻度は、79.8% (87/109 例) であった。最も多かった副作用は傾眠 42.2% (46/109 例) であった¹⁰⁾。

(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

該当しない

(7) その他

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

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ミルタザピンは中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン自己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。ミルタザピンは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。ミルタザピンのS (+) 鏡像異性体は α_2 受容体と5-HT₂ 受容体を主に阻害し、R (-) 鏡像異性体は5-HT₃ 受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、 α_2 受容体及び5-HT₂ 受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった^{13~15)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗うつ作用

18.2.1 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した¹³⁾。

18.2.2 ラットを用いたDRL72オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた¹⁶⁾。

18.2.3 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した¹⁷⁾。

18.2.4 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた¹⁸⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15 又は 30mg を単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ 31.7、32.7 時間であった^{19, 20)}。

表 1 健康成人における単回経口投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	n	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	半減期 (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後 1.5 時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び Cmax はこれらの用量の範囲で用量相関性を示した。45mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。

各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった²¹⁾。

表 2 健康成人における反復投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

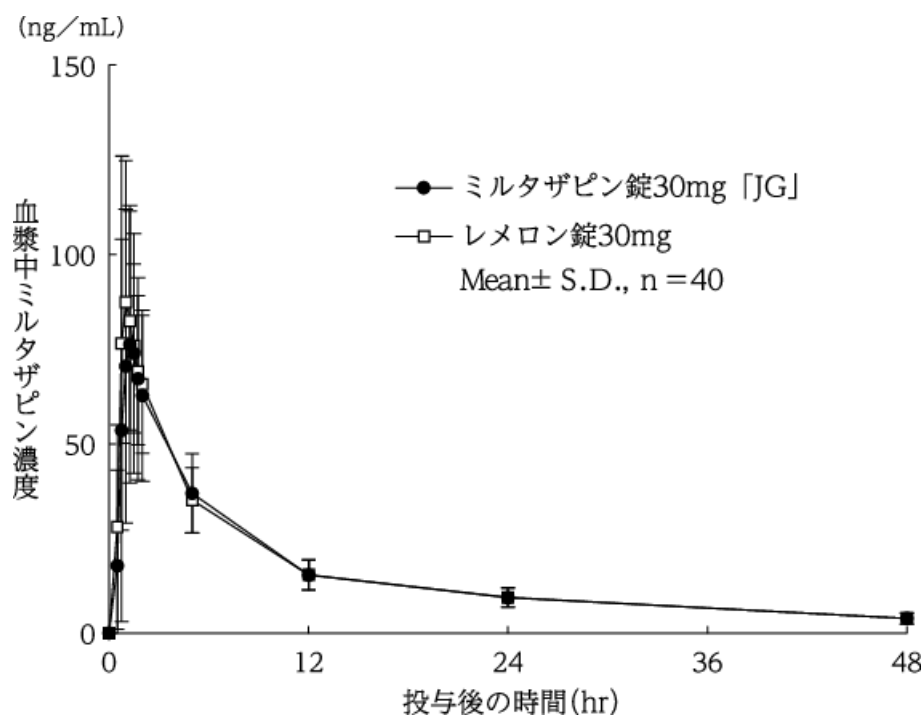
用量 (mg/日)	n	Tmax* (h)	Cmax (ng/mL)	半減期 (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
15	9	1.5 (0.75 ~ 3)	43.4±9.44	—	393±84.6
30	9	1.5 (0.75 ~ 3)	83.2±27.5	—	778±178
45	9	1.5 (0.75 ~ 3)	146±49.8	23.2±6.06	1147±288

平均値±標準偏差、*中央値（最小値～最大値）

生物学的同等性試験

錠 30mg

ミルタザピン錠 30mg 「JG」とレメロン錠 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）健康成人男子に空腹時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、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ 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²²⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピン錠 30mg 「JG」	740.215±172.107	93.607±38.170	1.58±1.06	18.24±3.01
レメロン錠 30mg	755.533±157.228	102.381±35.421	1.29±0.93	18.30±3.39

(Mean±S.D., n=40)

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。

錠 15mg

ミルタザピン錠 15mg 「JG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日：薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ミルタザピン錠 30mg 「JG」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔Ⅷ.7.相互作用〕の項参照

16.2.1 食事の影響

健康成人にミルタザピン 15mg を絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時には Tmax がわずかに遅延した（絶食時 1.6 時間、高脂肪食摂取時 2.4 時間）が、Cmax、AUC_{0-∞}及び半減期には食事の影響は認められなかった²³⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30mg をケトコナゾール^{注1)} (CYP3A4 阻害薬) 1 日 2 回 200mg の 7 日間反復経口投与の投与 3 日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 42% 及び 52% 増加した²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

注 1) 経口剤国内未発売

16.7.2 カルバマゼピン

健康成人男性にカルバマゼピン (CYP3A4 誘導薬) 1 日 2 回 400mg を 21 日間反復経口投与後ミルタザピン 30mg を 7 日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン 30mg を 7 日間反復経口投与後カルバマゼピン 1 日 2 回 400mg を 21 日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンの AUC₀₋₂₄ はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約 60% 減少した。一方、カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 フェニトイン

健康成人男性にミルタザピン 1 日 1 回 15mg を 2 日間反復経口投与し、続けて 1 日 1 回 30mg を 5 日間反復経口投与後、ミルタザピン 1 日 1 回 30mg 及びフェニトイン (CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200mg を 10 日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンの Cmax 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 30% 及び 46% 減少した。一方、フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 シメチジン

健康成人男性 12 例にシメチジン (CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等の阻害薬) 1 日 2 回 800mg を 5 日間反復経口投与後ミルタザピン 1 日 1 回 30mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンの Cmax 及び AUC_{0-∞} は単独投与時と比べてそれぞれ 24% 及び 64% 増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方、シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 ジアゼパム

健康成人男性及び女性にミルタザピン 15mg とジアゼパム 15mg を併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方、ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.6 エタノール

健康成人男性 6 例にミルタザピン 1 日 1 回 30mg を 7 日間反復経口投与後、8 日目にミルタザピン 15mg 単回経口投与後 30 分にエタノール 60g を単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUC はエタノール単独投与時と比較し低かった²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.7 パロキセチン

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1 日 1 回 30mg とパロキセチン (CYP2D6 阻害薬) 1 日 1 回 40mg を 9 日間反復経口投与したところ、ミルタザピンの AUC₀₋₂₄ は単独投与時と比べ 18% 増加した。一方、パロキセチンの Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は併用により影響を受けなかった²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2、11.1.1 参照]

16.7.8 炭酸リチウム

健康成人男性にミルタザピン 30mg の単回経口投与を単独又は炭酸リチウム 1 日 1 回 600mg の反復経口投与の 10 日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった²⁶⁾ (外国人データ)。[10.2、11.1.1 参照]

16.7.9 ワルファリン

プロトロンビン時間が 1.4 ~ 2.0INR となるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性 16 例にミルタザピン 1 日 1 回 30mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン時間はワルファリン単独投与時と比較し、わずかではあるが有意に延長した (ワルファリン単独投与時 : 1.6±0.1INR、ミルタザピン併用時 : 1.8±0.3INR)²⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.10 アミトリプチリン

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1 日 1 回 30mg の 9 日間反復経口投与とアミトリプチリン 1 日 1 回 75mg を 9 日間反復経口投与を併用したところ、併用により男性ではミルタザピンの Cmax は 36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方、併用により女性ではアミトリプチリンの Cmax 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 23%及び 13%減少したが、男性では Cmax が 23%増加した²⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.11 リスペリドン

統合失調症患者^{注 2)} にミルタザピン 1 日 1 回 30mg の反復経口投与とリスペリドン 1 日 2 回 1 ~ 3mg の反復経口投与 (いずれも 1 週間以上) を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった²⁷⁾ (外国人データ)。

注 2) 本剤の承認効能は「うつ病・うつ状態」である。

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) 消失速度定数

錠 30mg

健康成人男子空腹時単回経口投与 (1 錠、n=40)

kel (hr⁻¹) : 0.039070±0.006745

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(3) 乳汁への移行性

〔Ⅷ.6. (6) 授乳婦〕の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ミルタザピンのヒト血漿蛋白への結合率は、0.01～10 μ g/mLの濃度範囲で平均85%であった²⁸⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

ミルタザピンは広範に代謝され、その主要代謝経路は、8位の水酸化、N-2位の脱メチル化、N-2位の酸化及びグルクロン酸抱合による第4級アミン化であると推定された。8位水酸化にはCYP2D6及びCYP1A2が主に関与し、N-2位脱メチル化及びN-2位酸化には主にCYP3A4、またCYP1A2も関与しているものと考えられた。〔10.参照〕また、ミルタザピンのCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4に対する阻害作用は弱いものと考えられた^{29, 30)} (*in vitro*、外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

〔6. (1) 代謝部位及び代謝経路〕の項参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に [¹⁴C] で標識したミルタザピン 20mg を投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80 ~ 94% が尿及び糞中に排泄され（尿中に約 75%、糞中に約 15%）、そのほとんどは代謝物であった。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の 5% 以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった³⁰⁾（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン 15mg を単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群（クレアチニンクリアランス値が 40mL/min 未満）における $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ 54% 及び 116% 増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった³¹⁾（外国人データ）。[9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン 15mg を単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約 40% 長かった。また、 $AUC_{0-\infty}$ は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で 57% 高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で 33% 低かった³²⁾（外国人データ）。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者の血漿中濃度

ミルタザピン 20mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC_{0-24} は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった（男性：1.8 倍、女性：1.1 倍）³³⁾（外国人データ）。[9.8 参照]

16.6.4 男女における血漿中濃度

ミルタザピン 20mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC_{0-24} は、男性に比べ女性で高かった（非高齢者：2.0 倍、高齢者：1.2 倍）。また、半減期は男性に比べて女性で有意に長かった（非高齢者：1.6 倍、高齢者：1.3 倍）³³⁾（外国人データ）。

11. その他

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

設定されていない

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〕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〕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（torsades 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³⁴⁾。

(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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (torsades 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

設定されていない

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

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。

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³⁵⁾。[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¹³⁾。[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〕の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

(1) 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

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

・患者様用指導箋：有り

「ミルタザピン錠「JG」服用される患者さま、ご家族の方へ」

日本ジェネリック医療関係者向けホームページ：製品情報ページ〔患者さま向け指導箋〕参照

<https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/>

6. 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、レメロン[®]錠 15mg、レメロン[®]錠 30mg

同効薬：フルボキサミンマレイン酸塩、ミアンセリン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミルタザピン錠 15mg「JG」	2018年8月15日	23000AMX00774000	2018年12月14日	2018年12月14日
ミルタザピン錠 30mg「JG」	2018年8月15日	23000AMX00773000	2018年12月14日	2018年12月14日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 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(9桁)番号	レセプト電算 コード
ミルタザピン錠 15mg 「JG」	1179051F1053	1179051F1053	126644301	622664401
ミルタザピン錠 30mg 「JG」	1179051F2050	1179051F2050	126645001	622664501

14. 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) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 15mg 「JG」 の加速試験)
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 30mg 「JG」 の加速試験)
- 3) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 15mg 「JG」 の無包装状態での安定性試験)
- 4) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 30mg 「JG」 の無包装状態での安定性試験)
- 5) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 15mg 「JG」 の生物学的同等性試験 (溶出試験))
- 6) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 30mg 「JG」 の溶出試験)
- 7) 木下 利彦. 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 289-306.
- 8) プラセボ対照用量検討試験 (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 2.7.6.28)
- 9) 村崎 光邦ほか. 臨床精神薬理. 2010 ; 13 : 339-55.
- 10) 木下 利彦. 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 503-20.
- 11) 長期投与試験 (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 2.7.6.57)
- 12) 本剤の用法・用量について (レメロン錠・リフレックス錠 : 2009年7月7日承認、審査報告書)
- 13) 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)
- 14) Haddjeri N, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 861-71.
- 15) ミルタザピンの薬理作用上の特徴と抗うつ作用 (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 2.6.2.6)
- 16) Andrews JS, et al. Drug Dev Res. 1994 ; 32 : 58-66.
- 17) O' Connor WT, et al. Neuropharmacology. 1986 ; 25 : 267-70.
- 18) Nowakowska E, et al. Pol J Pharmacol. 1999 ; 51 : 463-9.
- 19) 大谷 義夫ほか. 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 5365-77.
- 20) 単回投与試験 (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 2.7.6.4)
- 21) 反復投与試験 (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 2.5.3.1、2.7.2.2)
- 22) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (ミルタザピン錠 30mg 「JG」 の生物学的同等性試験)
- 23) 食事の影響試験 (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 2.7.1.2)
- 24) 薬物相互作用 (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 2.7.2.2)
- 25) Spaans E, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2002 ; 58 : 423-9.
- 26) Sitsen JM, et al. J Psychopharmacol. 2000 ; 14 : 172-6.
- 27) Loonen AJ, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 1999 ; 10 : 51-7.
- 28) 血漿タンパクとの結合 (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 2.7.2.2)
- 29) Dahl M.-L., et al. Clin Drug Invest. 1997 ; 13 : 37-46.
- 30) マスバランス試験 (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 2.7.2.2、2.7.6.9)
- 31) Bengtsson F, et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 1998 ; 13 : 357-65.

- 32)肝機能低下の影響 (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 2.7.2.2)
- 33)Timmer C.J., et al. Human psychopharmacology. 1996 ; 11 : 497-509.
- 34)Kristensen JH, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007 ; 63 : 322-7.
- 35)Ruigt GSF, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1990 ; 38 : 551-4.

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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) 粉砕

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、4週〔遮光・気密容器〕

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4週〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：120万lx・hr〔シャーレ+ラップ〕※

※2000lx/hr 25±2℃/60±5%RH

2. 試験項目

性状、純度試験、定量試験

3. 試験結果

錠 15mg

試験項目		性状	純度試験	定量試験 (%) [残存率 (%)]
製剤の規格 (参考) (粉砕前の状態)		(1)	(2)	(3)
試験開始時		黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	適合	99.8 [100]
①温度	4週	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	適合	99.0 [99.2]
②湿度	4週	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	適合	98.2 [98.4]
③光	30万lx・hr	黄色のフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	不適合	97.8 [98.0]
	60万lx・hr	黄色のフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	—※	96.7 [96.9]
	120万lx・hr	黄色のフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	—※	94.7 [94.9]

※30万lx・hrにおいて規格外となったことから以降の試験は中止した。

(1) 黄色のフィルムコーティング錠

(2) 個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 1.0%以下

(3) 表示量の 95.0 ~ 105.0%

錠 30mg

試験項目		性状	純度試験	定量試験 (%) [残存率 (%)]
製剤の規格 (参考) (粉碎前の状態)		(1)	(2)	(3)
試験開始時		黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	適合	99.4 [100]
①温度	4 週	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	適合	100.5 [101.1]
②湿度	4 週	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	適合	99.0 [99.6]
③光	30 万 lx·hr	黄赤色のフィルムコーティング片を含む淡黄白色の粉末	不適合	96.2 [96.8]
	60 万 lx·hr	黄赤色のフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	—※	93.4 [94.0]
	120 万 lx·hr	黄赤色のフィルムコーティング片を含む黄白色の粉末	—※	92.4 [93.0]

※30 万 lx·hr において規格外となったことから以降の試験は中止した。

(1) 黄赤色のフィルムコーティング錠

(2) 個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 1.0%以下

(3) 表示量の 95.0 ~ 105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤1個を入れ、約55℃の温湯20mLを吸い取り5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを90度で15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して上記と同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より2～3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。チューブサイズは8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.、と通過するまで変更する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ミルタザピン錠 15mg 「JG」	錠剤を破壊後、5分以内に崩壊・懸濁した。
ミルタザピン錠 30mg 「JG」	錠剤を破壊後、5分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ミルタザピン錠 15mg 「JG」	8Fr.のチューブを通過した。
ミルタザピン錠 30mg 「JG」	8Fr.のチューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

Memo

