

## 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

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「サワイ」

ミルタザピン錠 30mg「サワイ」

ミルタザピン口腔内崩壊錠

ミルタザピンOD錠 15mg「サワイ」

ミルタザピンOD錠 30mg「サワイ」

MIRTAZAPINE Tablets, OD Tablets [SAWAI]

剤形	錠15mg/錠30mg：フィルムコーティング錠 OD錠15mg/OD錠30mg：素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 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/OD錠15mg：1錠中ミルタザピン15mg含有 錠30mg/OD錠30mg：1錠中ミルタザピン30mg含有
一般名	和名：ミルタザピン(JAN) 洋名：Mirtazapine(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 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	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： <a href="https://med.sawai.co.jp/">https://med.sawai.co.jp/</a>

本IFは2023年10月改訂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。

## 医薬品インタビューフォーム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)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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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(<http://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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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。

(2020年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	37
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	39
1. 販売名	3	8. 副作用	40
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	42
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	42
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	44
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	44
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	45
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	45
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	45
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	45
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	45
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	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	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	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	46
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	15	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	46
9. 溶出性	15	11. 再審査期間	46
10. 容器・包装	19	12. 投薬期間制限に関する情報	46
11. 別途提供される資材類	20	13. 各種コード	46
12. その他	20	14. 保険給付上の注意	46
V. 治療に関する項目	22	XI. 文献	47
1. 効能又は効果	22	1. 引用文献	47
2. 効能又は効果に関連する注意	22	2. その他の参考文献	48
3. 用法及び用量	22	XII. 参考資料	49
4. 用法及び用量に関連する注意	22	1. 主な外国での発売状況	49
5. 臨床成績	22	2. 海外における臨床支援情報	49
VI. 薬効薬理に関する項目	25	XIII. 備考	50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	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	50
2. 薬理作用	25	2. その他の関連資料	52
VII. 薬物動態に関する項目	26		
1. 血中濃度の推移	26		
2. 薬物速度論的パラメータ	33		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	34		
4. 吸収	34		
5. 分布	34		
6. 代謝	35		
7. 排泄	35		
8. トランスポーターに関する情報	35		
9. 透析等による除去率	35		
10. 特定の背景を有する患者	35		
11. その他	36		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ミルタザピン錠15mg/錠30mg/OD錠15mg/OD錠30mg「サワイ」は、ミルタザピンを含有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。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2018年8月
上市	2018年12月

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は「うつ病・うつ状態」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) 本剤の用法は、「1日1回就寝前投与」である。(V. -3. 参照)
- 3) ミルタザピンは中枢のシナプス前 $\alpha_2$ 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-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>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-HT<sub>1</sub>受容体が活性化される。ミルタザピンのS(+)鏡像異性体は $\alpha_2$ 受容体と5-HT<sub>2</sub>受容体を主に阻害し、R(-)鏡像異性体は5-HT<sub>3</sub>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、 $\alpha_2$ 受容体及び5-HT<sub>2</sub>受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった<sup>1~3)</sup>。(VI. -2. 参照)
- 4) 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。(VIII. -8. 参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 錠剤に成分名と含量を両面印字している。(IV. -1. 参照)
- 2) 楕円錠である(錠剤径10.1×5.9mm[錠15mg]、12.6×7.4mm[錠30mg]、10.1×5.9mm[OD錠15mg]、12.6×7.3mm[OD錠30mg])。(IV. -1. 参照)
- 3) メントール様芳香のOD錠で、添加剤由来の甘みを有する。[OD錠](IV. -1. 参照)
- 4) PTPシートのGS1コードは、複数カ所に記載している(裏面)。
- 5) バラ包装を用意している。[OD錠15mg/錠15mg](IV. -10. 参照)
- 6) 廃棄時に押しつぶせる(クラッシュ機能付)個装箱である。[PTP100錠]
- 7) 個装箱はWカード仕様(2枚の切り取り両面カード)で、使用期限の管理あるいは調剤棚カードとして利用可能である。1枚目表面に変動情報付GS1コードを記載している。
- 8) 個装箱は「開封済」であることがわかるデザインである。

I. 概要に関する項目

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、最適使用ガイドライン等	有無
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

(2024年2月1日時点)

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「サワイ」

ミルタザピン錠30mg「サワイ」

ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」

ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」

## 2) 洋名

MIRTAZAPINE Tablets, OD Tablets [SAWAI]

## 3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

## 2. 一般名 .....

## 1) 和名(命名法)

ミルタザピン(JAN)

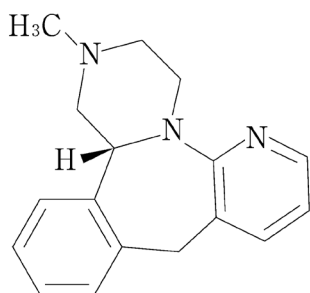
## 2) 洋名(命名法)

Mirtazapine (JAN、INN)

## 3) ステム(stem)

-pine : 三環系抗うつ薬

## 3. 構造式又は示性式 .....



及び鏡像異性体

## 4. 分子式及び分子量 .....

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

分子量 : 265.35

## 5. 化学名(命名法)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)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....  
特になし



---

### 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～乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。
  - 2) 溶解性  
酢酸(100)、エタノール(99.5)又はメタノールに溶けやすく、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、定量法……………
  - <確認試験法>
    - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
  - <定量法>  
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

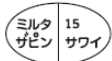
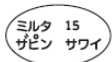

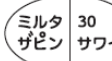
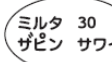




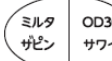
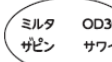

1. 剤形

1) 剤形の区別

ミルタザピン錠15mg/錠30mg「サワイ」：フィルムコーティング錠

ミルタザピンOD錠15mg/OD錠30mg「サワイ」：素錠(口腔内崩壊錠)

2) 製剤の外観及び性状

品名	ミルタザピン錠15mg「サワイ」※	ミルタザピン錠30mg「サワイ」※	ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」※	ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」※
外形	  	  	  	  
性状	黄色	黄赤色	黄色	黄赤色
直径(mm)	10.1×5.9	12.6×7.4	10.1×5.9	12.6×7.3
厚さ(mm)	3.5	4.6	3.6	4.9
重量(mg)	約153	約285	約150	約300

※本剤の割線様形状は承認を受けた割線ではない。

ミルタザピンOD錠15mg/OD錠30mg「サワイ」は、メントール様の芳香、添加剤由来の甘みを有する。

3) 識別コード

●ミルタザピン錠15mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)、PTPシート

表示内容：ミルタザピン 15 サワイ

●ミルタザピン錠30mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)、PTPシート

表示内容：ミルタザピン 30 サワイ

●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)、PTPシート

表示内容：ミルタザピン OD15 サワイ

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)、PTPシート

表示内容：ミルタザピン OD30 サワイ

4) 製剤の物性

●ミルタザピン錠15mg/錠30mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

## ●ミルタザピンOD錠15mg/OD錠30mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

摩損度：日本薬局方 参考情報 錠剤の摩損度試験法により試験を行う。(25rpm、4分間)  
0.18% (OD錠15mg)、0.18% (OD錠30mg)

## 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

品名	ミルタザピン錠15mg「サワイ」	ミルタザピン錠30mg「サワイ」	ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」	ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	ミルタザピン			
	15mg	30mg	15mg	30mg
添加剤	カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000		エチルセルロース、結晶セルロース、三二酸化鉄、スクラロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、没食子酸プロピル、D-マンニトール、l-メントール、香料	

## 2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## 3) 熱量

該当資料なし

## 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

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## ●ミルタザピン錠15mg「サワイ」

1) 加速試験<sup>4)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

その結果、規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.3	100.9

※：表示量に対する含有率(%)

バラ： [本体]ポリエチレン瓶  
[キャップ]ポリプロピレン

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.3	101.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験<sup>5)</sup>

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、温度の条件で硬度上昇、光の条件で硬度低下が観察された。

	イニシャル	温度(40°C・遮光)		湿度 (25°C75%RH・遮光3 ヶ月)
		1 ヶ月	3 ヶ月	
性状	黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)※ <sup>1</sup>	9.4/9.0	10.4/9.8	12.2/9.9	7.9/7.4
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※ <sup>2</sup>	100.0	100.1	100.9	100.5

	イニシャル	光		室温 (25°C60%RH・遮光3 ヶ月)
		総照射量 60万lx・hr	総照射量 120万lx・hr	
性状	黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)※ <sup>1</sup>	9.4/9.0	9.1/6.7	8.8/6.1	11.1/9.1
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※ <sup>2</sup>	100.0	100.0	100.3	101.1

※<sup>1</sup>：長径/短径

※<sup>2</sup>：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

3) 分割後の安定性試験(参考)<sup>6)</sup>

本製剤を分割後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、光の条件で性状変化が観察された。

保存条件	イニシャル	室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)	光	
			総照射量 60万lx・hr	総照射量 120万lx・hr
性状	表面	黄色	変化なし	変化なし
	分割面	白色	変化なし	黄白色
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	101.9	101.1	101.3

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

注意：ミルタザピン錠15mg「サワイ」は割線入りフィルムコーティング錠ではない。

## ●ミルタザピン錠30mg「サワイ」

1) 加速試験<sup>7)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	100.8	100.6

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験<sup>8)</sup>

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、光の条件で硬度低下が観察された。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH・遮光3ヵ月)
性状	黄赤色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>*1</sup>	11.5/10.0	13.5/10.7	9.4/7.9
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>*2</sup>	100.0	99.7	100.3

IV. 製剤に関する項目

	イニシャル	光		室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)
		総照射量 60万lx・hr	総照射量 120万lx・hr	
性状	黄赤色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	11.5/10.0	12.9/7.8	12.5/6.9	12.8/9.8
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	100.1	100.1	100.0

※1：長径/短径

※2：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

3) 分割後の安定性試験(参考)<sup>9)</sup>

本製剤を分割後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、光の条件で性状変化が観察された。

保存条件	イニシャル	室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)	光	
			総照射量 60万lx・hr	総照射量 120万lx・hr
性状	表面	黄赤色	変化なし	変化なし
	分割面	白色	変化なし	黄白色
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※</sup>	100.0	100.9	99.7	99.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

注意：ミルタザピン錠30mg「サワイ」は割線入りフィルムコーティング錠ではない。

●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」

1) 加速試験<sup>10)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験 <sup>※</sup>	100.2	99.4

※：表示量に対する含有率(%)

## IV. 製剤に関する項目

バラ： [本体]ポリエチレン瓶  
[キャップ]ポリプロピレン

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.2	99.8

※：表示量に対する含有率(%)

2)長期保存試験<sup>10)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋

	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.2	99.8

※：表示量に対する含有率(%)

バラ： [本体]ポリエチレン瓶  
[キャップ]ポリプロピレン

	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.2	99.6

※：表示量に対する含有率(%)

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3) 無包装下の安定性試験<sup>1)</sup>

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、湿度の条件で硬度低下が観察された。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光3ヵ月)	湿度(25°C75%RH・遮光)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	5.9/4.8	6.4/5.0	3.4/2.8	3.3/2.8
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	100.0	99.2	100.4

	イニシャル	光(総照射量120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	5.9/4.8	5.7/4.5	5.5/4.1	5.5/4.1
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	99.7	100.3	100.3

※1：長径/短径

※2：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

##### 4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>12)</sup>

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	室温 (25°C60%RH・遮光6ヵ月)	
		1ヵ月	3ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	5.9/4.8	5.3/3.8	5.3/3.8
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	100.5	100.5

※1：長径/短径

※2：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

##### 5) 分割後の安定性試験(参考)<sup>13)</sup>

本製剤を分割後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、以下の結果が得られた。



IV. 製剤に関する項目

保存条件		イニシャル	室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月)	光 (総照射量120万lx・hr)
性状	表面	黄色	変化なし	変化なし
	分割面	黄色	変化なし	変化なし
純度試験		問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※		100.0	99.8	100.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

注意：ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」は割線入り素錠ではない。

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」

1) 加速試験<sup>14)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋

	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄赤色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.1	97.6

※：表示量に対する含有率(%)

2) 長期保存試験<sup>14)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。

その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋

	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	黄赤色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.1	97.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験<sup>15)</sup>

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件で硬度低下が観察された。

IV. 製剤に関する項目

	イニシャル	温度 (40°C・遮光3ヵ月)	湿度(25°C75%RH・遮光)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	黄赤色の口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	7.2/5.1	8.5/5.3	4.5/3.2	4.2/2.6
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	99.9	99.5	99.9

	イニシャル	光 (総照射量120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月)
		変化なし	
性状	黄赤色の口腔内崩壊錠	変化なし	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	7.2/5.1	7.0/4.2	6.5/4.1
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	99.9	100.1

※1：長径/短径

※2：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>16)</sup>

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	室温 (25°C60%RH・遮光6ヵ月)
性状	黄赤色の口腔内崩壊錠	変化なし
硬度(kg) <sup>※1</sup>	7.2/5.1	6.3/3.7
純度試験	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※2</sup>	100.0	100.6

※1：長径/短径

※2：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

5) 分割後の安定性試験(参考)<sup>17)</sup>

本製剤を分割後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月)	光 (総照射量120万lx・hr)
		変化なし	
性状	表面	黄赤色	変化なし
	分割面	黄赤色	変化なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 <sup>※</sup>	100.0	100.3	99.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

注意：ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」は割線入り素錠ではない。

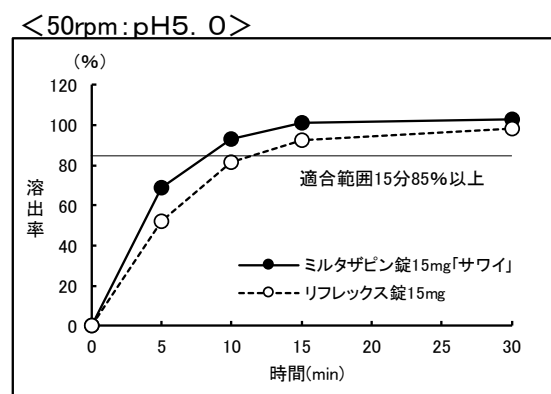
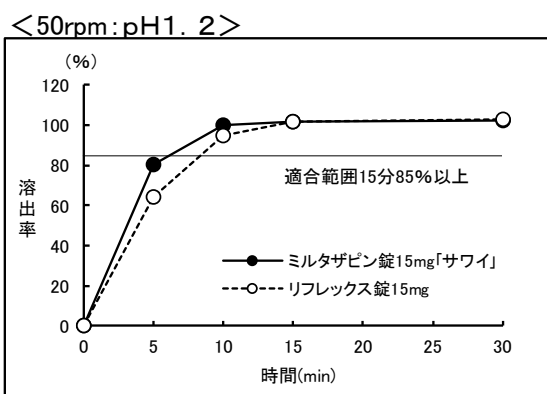
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....  
 該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) .....  
 該当資料なし

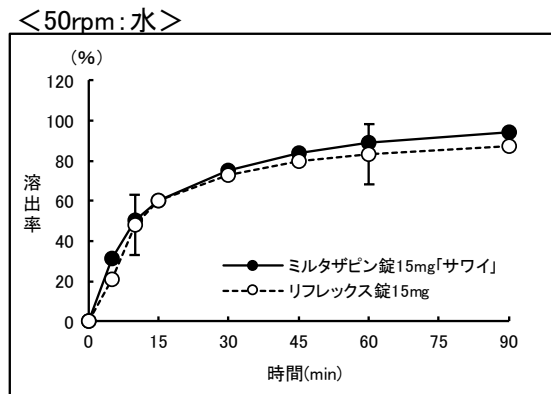
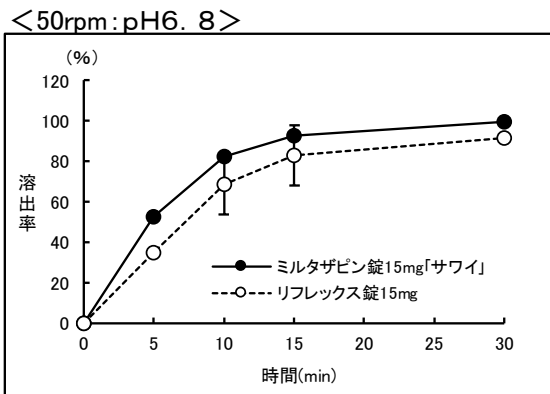
9. 溶出性 .....  
 <溶出挙動における同等性及び類似性>

●ミルタザピン錠15mg「サワイ」<sup>18)</sup>

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ミルタザピン錠15mg「サワイ」	
標準製剤	リフレックス錠15mg	
結果及び考察	<50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、 試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40%(10分)及び85%(60分)付近の2時点において、 試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	



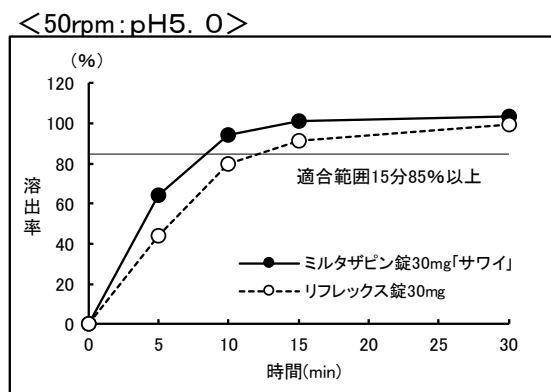
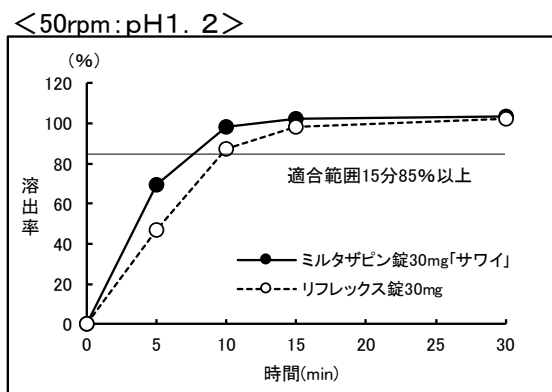
IV. 製剤に関する項目

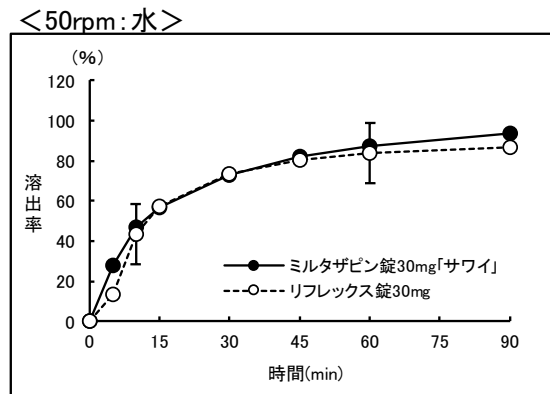
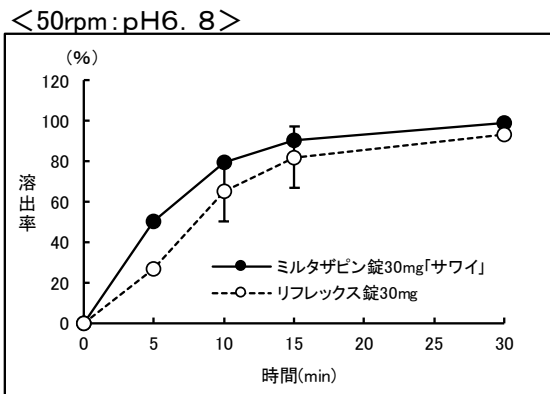


( [ ] : 判定基準の適合範囲)

●ミルタザピン錠30mg「サワイ」<sup>19)</sup>

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ミルタザピン錠30mg「サワイ」	
標準製剤	リフレックス錠30mg	
結果及び考察	<p>&lt;50rpm : pH1. 2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH5. 0&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH6. 8&gt; 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt; 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>	



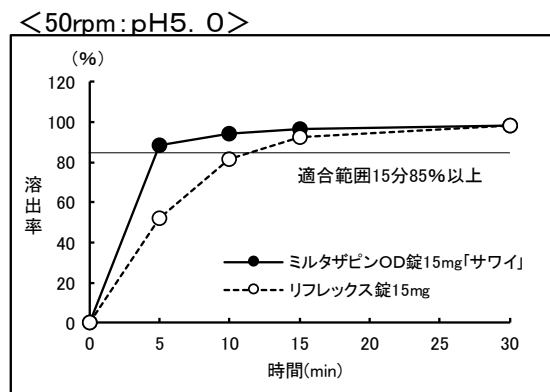
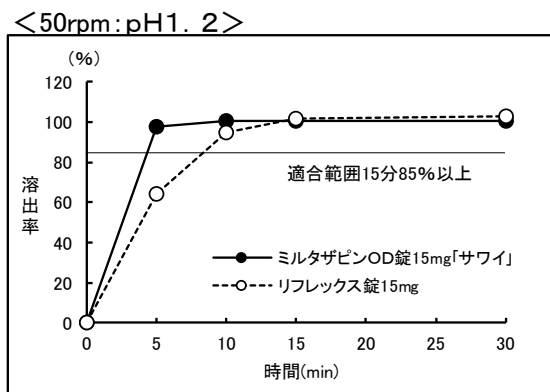


( I ) : 判定基準の適合範囲

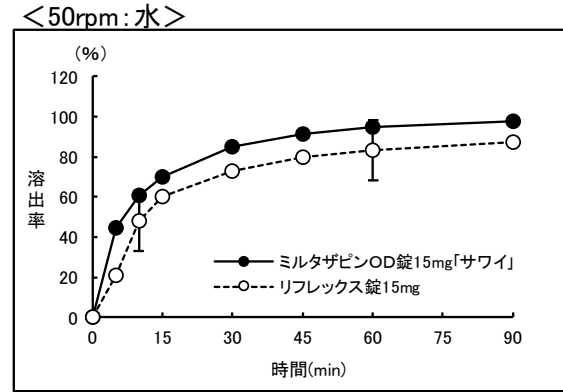
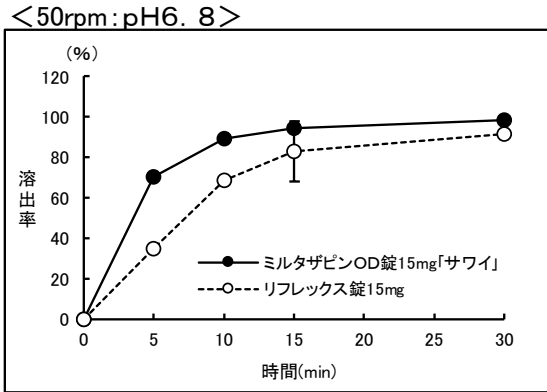
●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」<sup>20)</sup>

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」	
標準製剤	リフレックス錠15mg	
結果及び考察	<p>&lt;50rpm : pH1. 2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH5. 0&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH6. 8&gt; 標準製剤の平均溶出率が60% (15分*) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt; 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>	

※：比較時点が15分未満となったため、比較時点をも15分として溶出挙動の評価を行った。



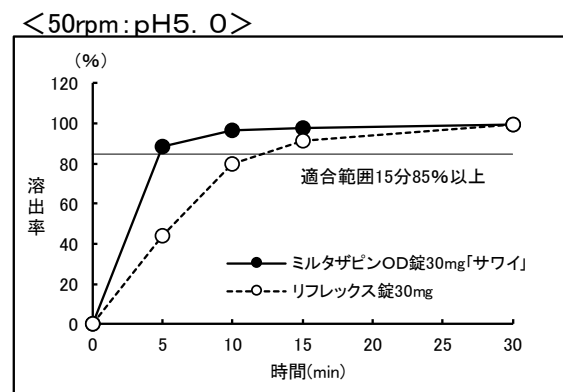
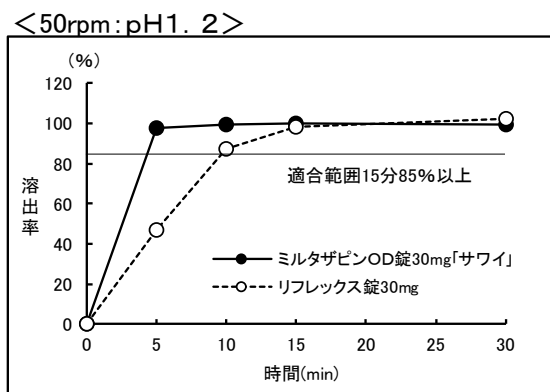
IV. 製剤に関する項目

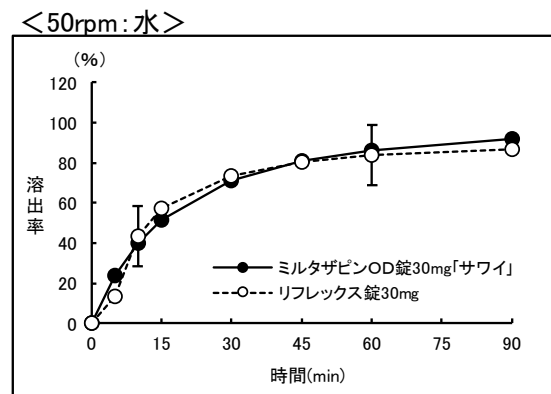
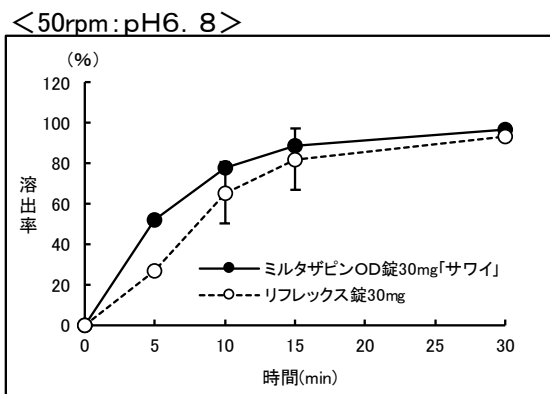


( [ ] : 判定基準の適合範囲)

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」<sup>21)</sup>

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、5. 0、6. 8、水)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」	
標準製剤	リフレックス錠30mg	
結果及び考察	<p>&lt;50rpm : pH1. 2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH5. 0&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm : pH6. 8&gt; 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt; 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>	





( [ ] : 判定基準の適合範囲)

## 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

該当資料なし

### 2) 包装

#### 22. 包装

<ミルタザピン錠15mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

バラ : 200錠

<ミルタザピン錠30mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

<ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

バラ : 200錠

<ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

### 3) 予備容量

該当しない

### 4) 容器の材質

#### ●ミルタザピン錠15mg「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

バラ : [本体]ポリエチレン瓶

[キャップ]ポリプロピレン

#### ●ミルタザピン錠30mg「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

#### ●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミ袋

バラ : [本体]ポリエチレン瓶

[キャップ]ポリプロピレン

IV. 製剤に関する項目

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

<自動分包機錠剤落下試験>

●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」<sup>22)</sup>

湯山製作所製自動分包機による試験

試験機器： I. YS-TR-330FDS II (ユヤマ)  
II. YS-TR-152FDXIII (ユヤマ)

試験方法： 本剤の無包装品について、最上段のカセットから錠剤を落下させ、それぞれ1錠ずつ50包に分包した。

試験結果

	イニシャル	25°C60%RH 2週間保存品	25°C75%RH 2週間保存品
試験機器 I	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。
試験機器 II	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。

<参考：加湿による錠剤サイズの変化>

イニシャル		25°C60%RH 2週間保存品		25°C75%RH 2週間保存品	
厚さ(mm)	硬度(kg)*	厚さ(mm)	硬度(kg)*	厚さ(mm)	硬度(kg)*
3.55	6.3	3.62	5.3	3.71	3.4

\*：長径方向を測定

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」<sup>23)</sup>

湯山製作所製自動分包機による試験

試験機器： I. YS-TR-330FDS II (ユヤマ)  
II. YS-TR-152FDXIII (ユヤマ)

試験方法： 本剤の無包装品について、最上段のカセットから錠剤を落下させ、それぞれ1錠ずつ50包に分包した。

試験結果

	イニシャル	25°C60%RH 2週間保存品	25°C75%RH 2週間保存品
試験機器 I	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかったが、50錠中7錠で削れ <sup>*</sup> が認められた。
試験機器 II	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかったが、50錠中6錠で削れ <sup>*</sup> が認められた。

※最下段のカセットから錠剤を落下させた場合も、錠剤に削れが認められた。



#### IV. 製剤に関する項目

カセットの高さに関わらず発生していたことから、錠剤の厚さや硬度の変化に由来した削れと推察される。

<参考：加湿による錠剤サイズの変化>

イニシャル		25°C60%RH 2週間保存品		25°C75%RH 2週間保存品	
厚さ (mm)	硬度 (kg) *	厚さ (mm)	硬度 (kg) *	厚さ (mm)	硬度 (kg) *
4.94	7.8	5.02	6.3	5.16	3.8

\*：長径方向を測定

---

## 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

## 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<sup>24,25)</sup>。

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 <sup>1)</sup>	差 <sup>2)</sup>
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) Mean(S.D.)、\* :  $p < 0.05$  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。

## 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 $-13.8 \pm 7.3$  (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 $-11.7 \pm 8.1$  (n=98)であり、変化量の差とその95%信頼区間は $-2.20$  (-4.35~-0.04)であった( $p=0.0462$ )<sup>26)</sup>。

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。

## (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 $10.2 \pm 6.5$  (n=107)から投与開始6週では、 $6.9 \pm 5.1$ となった(OC)。投与6週後以降、投与52週後( $4.0 \pm 5.2$ )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<sup>27~29)</sup>。

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 <sup>1)</sup>	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)

1) Mean(S.D.)

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。

## V. 治療に関する項目

### 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

ノルアドレナリン作動性 セロトニン作動性：ミルタザピン以外の化合物はない<sup>30)</sup>

### 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 $\alpha_2$ 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-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>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-HT<sub>1</sub>受容体が活性化される。ミルタザピンのS(+)鏡像異性体は $\alpha_2$ 受容体と5-HT<sub>2</sub>受容体を主に阻害し、R(-)鏡像異性体は5-HT<sub>3</sub>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、 $\alpha_2$ 受容体及び5-HT<sub>2</sub>受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった<sup>1~3)</sup>。

#### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>31)</sup>。

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<sup>32)</sup>。

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<sup>33)</sup>。

#### 3) 作用発現時間・持続時間

V. -5. -4) 参照

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<sup>34,35)</sup>。

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 (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/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

Mean±S. D.

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、AUC<sub>0-24</sub>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<sup>36)</sup>。

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* (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/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

\* 中央値(最小値~最大値)

Mean±S. D.

<生物学的同等性試験>

●ミルタザピン錠15mg「サワイ」<sup>37,38)</sup>

通知等	「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
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、3、4、6、8、12、24、48、72hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ミルタザピン錠15mg「サワイ」
標準製剤	リフレックス錠15mg

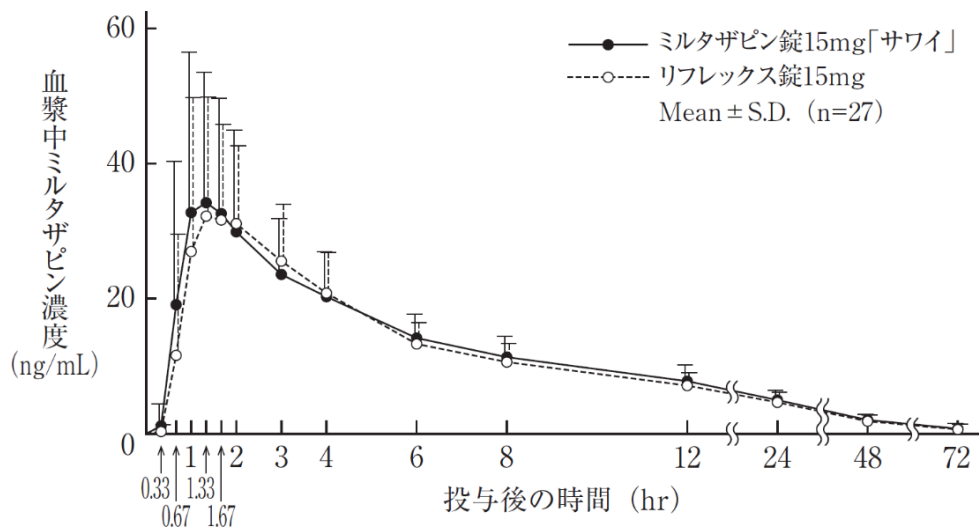
VII. 薬物動態に関する項目

ミルタザピン錠15mg「サワイ」とリフレックス錠15mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルタザピンとして15mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、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<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)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。なお、解析対象は肝代謝酵素CYP2D6の遺伝子型がPM(Poor Metabolizer)の被験者を除く集団とした。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)
ミルタザピン錠 15mg「サワイ」	46.1±15.8	1.9±1.6	20.1±4.0	385.9±107.1
リフレックス錠 15mg	43.9±14.0	1.8±0.8	19.6±4.2	363.2±112.0

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC <sub>0-72hr</sub>	log(1.07)	log(1.01)～log(1.13)
C <sub>max</sub>	log(1.03)	log(0.91)～log(1.18)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>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。

●ミルタザピン錠30mg「サワイ」<sup>37, 39)</sup>

通知等	「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
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、3、4、6、8、12、24、48、72hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ミルタザピン錠30mg「サワイ」
標準製剤	リフレックス錠30mg

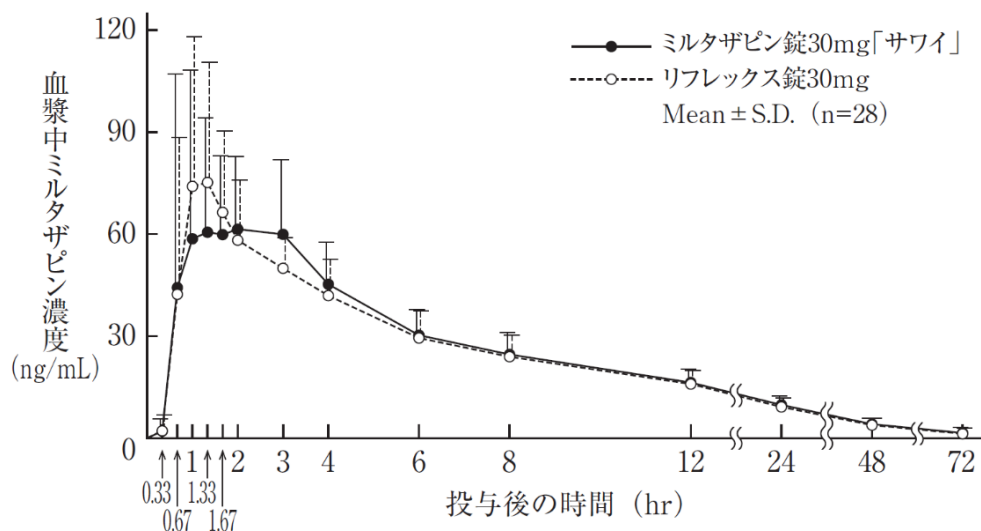
ミルタザピン錠30mg「サワイ」とリフレックス錠30mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルタザピンとして30mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルタザピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。なお、解析対象は肝代謝酵素CYP2D6の遺伝子型がPM(Poor Metabolizer)の被験者を除く集団とした。

VII. 薬物動態に関する項目

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)
ミルタザピン錠 30mg「サワイ」	96.1±42.8	1.7±0.9	20.5±5.7	798.3±212.7
リフレックス錠 30mg	96.5±32.7	1.6±0.9	20.0±5.9	770.6±205.2

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC <sub>0-72hr</sub>	log(1.04)	log(0.99)~log(1.08)
Cmax	log(0.98)	log(0.86)~log(1.11)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、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。

●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」<sup>40, 41)</sup>

通知等	「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
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、3、4、6、8、12、24、48、72hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
標準製剤	リフレックス錠15mg

ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」(水なし又は水で服用)とリフレックス錠15mg(水で服用)を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルタザピンとして15mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、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<sub>t</sub>、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。なお、解析対象は肝代謝酵素CYP2D6の遺伝子多型がPM(Poor Metabolizer)の被験者を除く集団とした。



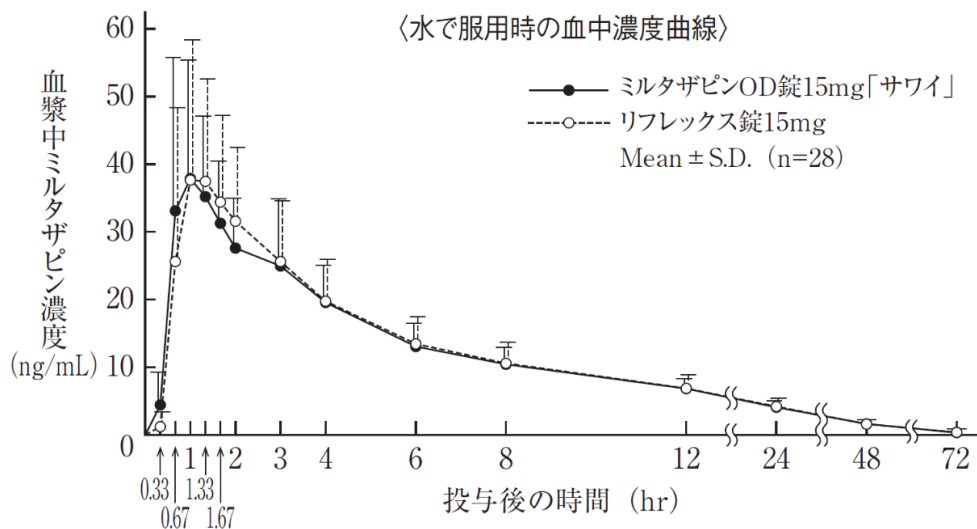
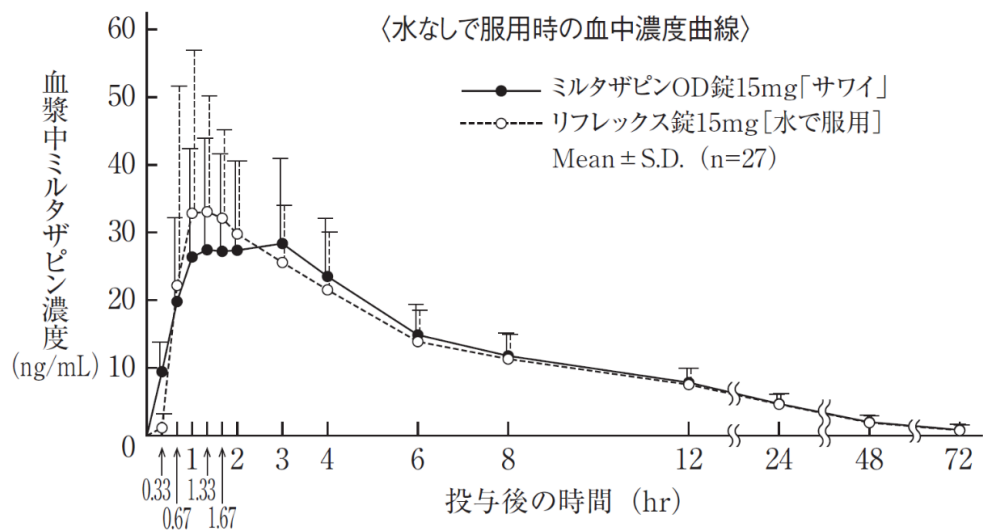
VII. 薬物動態に関する項目

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)
※ 水なし	ミルタザピンOD錠 15mg「サワイ」	40.6 ± 11.6	2.1 ± 1.2	20.9 ± 6.3	387.7 ± 116.4
	リフレックス錠15mg	46.7 ± 20.5	1.7 ± 0.9	20.5 ± 5.9	376.5 ± 129.4
水あり	ミルタザピンOD錠 15mg「サワイ」	45.4 ± 14.6	1.2 ± 0.6	18.7 ± 4.1	348.3 ± 80.2
	リフレックス錠15mg	48.9 ± 12.9	1.4 ± 0.8	18.3 ± 3.1	353.5 ± 95.3

※リフレックス錠15mgは水で服用

(Mean ± S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC <sub>0-72hr</sub>	log(1.04)	log(1.00)～log(1.08)
	Cmax	log(0.90)	log(0.82)～log(0.99)
水あり	AUC <sub>0-72hr</sub>	log(1.00)	log(0.96)～log(1.03)
	Cmax	log(0.92)	log(0.82)～log(1.03)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、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。

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」<sup>40, 42)</sup>

通知等	「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
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、3、4、6、8、12、24、48、72hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
標準製剤	リフレックス錠30mg

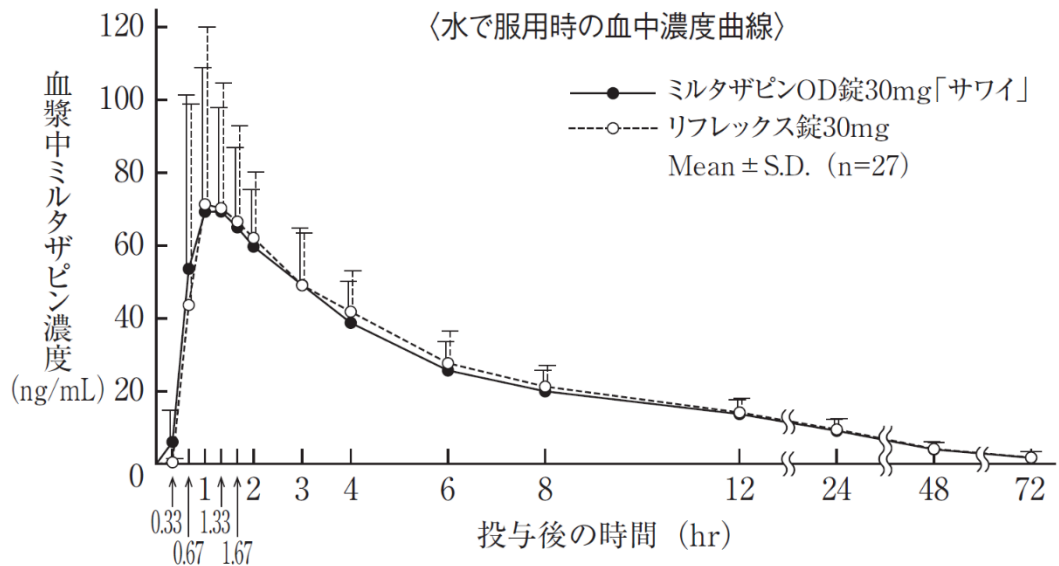
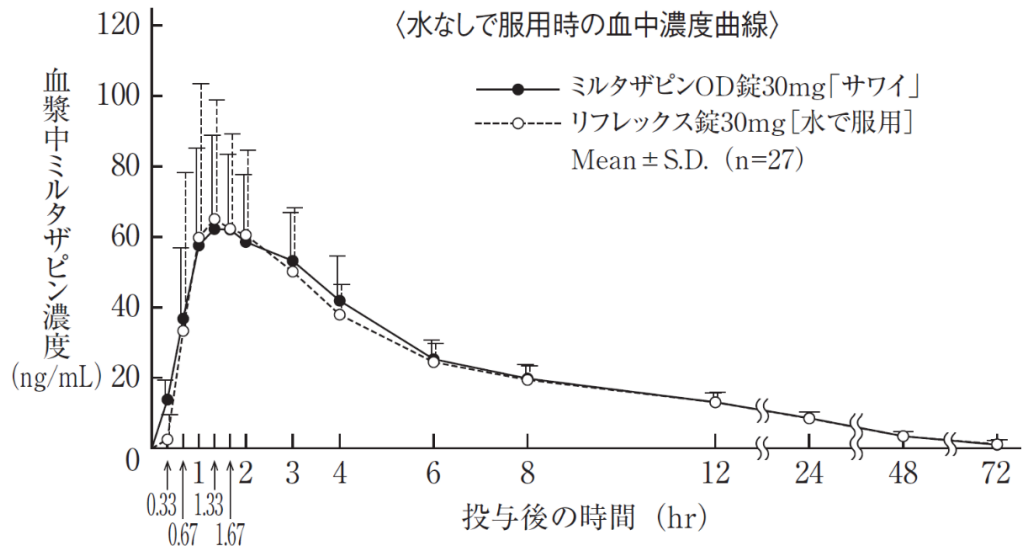
ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」(水なし又は水で服用)とリフレックス錠30mg(水で服用)を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミルタザピンとして30mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミルタザピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>t</sub>、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。なお、解析対象は肝代謝酵素CYP2D6の遺伝子多型がPM(Poor Metabolizer)の被験者を除く集団とした。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)
※水なし	ミルタザピンOD錠 30mg「サワイ」	80.0±17.5	1.8±0.8	19.8±4.6	693.1±136.3
	リフレックス錠30mg	91.7±31.3	1.7±0.9	20.1±4.4	680.4±151.5
水あり	ミルタザピンOD錠 30mg「サワイ」	89.9±31.7	1.6±0.9	22.2±5.0	733.5±231.1
	リフレックス錠30mg	97.1±36.9	1.7±1.2	22.2±4.8	758.8±209.6

※リフレックス錠30mgは水で服用

(Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC <sub>0-72hr</sub>	log(1.02)	log(0.99) ~ log(1.05)
	Cmax	log(0.91)	log(0.81) ~ log(1.02)
水あり	AUC <sub>0-72hr</sub>	log(0.95)	log(0.92) ~ log(0.99)
	Cmax	log(0.93)	log(0.81) ~ log(1.07)

血漿中濃度ならびにAUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>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。

### 3) 中毒域

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4) 食事・併用薬の影響

#### 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T<sub>max</sub>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、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及び半減期には食事の影響は認められなかった<sup>43)</sup>(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<sup>注1)</sup>(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C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ42%及び52%増加した<sup>44)</sup>(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AUC<sub>0-24</sub>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<sup>44)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 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C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>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<sup>45)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 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C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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<sup>44)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 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<sup>44)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 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<sup>44)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

##### 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AUC<sub>0-24</sub>は単独投与時と比べ18%増加した。一方、パロキセチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は併用により影響を受けなかった<sup>44)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2、11.1.1参照]</sup>

**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<sup>46)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2、11.1.1参照]</sup>

**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)<sup>44)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

**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C<sub>max</sub>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C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではC<sub>max</sub>が23%増加した<sup>44)</sup>(外国人データ)。

**16.7.11 リスペリドン**

統合失調症患者<sup>注2)</sup>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<sup>47)</sup>(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。

## VIII. -7. 参照

## 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

- ミルタザピン錠15mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルタザピンとして15mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>37,38)</sup>

$$0.036 \pm 0.007 \text{hr}^{-1}$$

- ミルタザピン錠30mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルタザピンとして30mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>37,39)</sup>

$$0.037 \pm 0.011 \text{hr}^{-1}$$

- ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルタザピンとして15mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>40,41)</sup>

$$[\text{水なし}]0.038 \pm 0.007 \text{hr}^{-1}、[\text{水あり}]0.038 \pm 0.007 \text{hr}^{-1}$$

- ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミルタザピンとして30mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>40,42)</sup>

$$[\text{水なし}]0.037 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}、[\text{水あり}]0.033 \pm 0.009 \text{hr}^{-1}$$

## 4) クリアランス

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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 .....

VII. - 1. -4) 参照

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

VIII. - 6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. - 6. -6) 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

16.3.1 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  $\mu$ g/mLの濃度範囲で平均85%であった<sup>48)</sup> (*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<sup>49, 50)</sup> (*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

VII. -6. -1) 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<sup>14</sup>C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<sup>50)</sup> (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<sup>51)</sup> (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<sup>52)</sup> (外国人データ)。[9.3参照]

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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)<sup>53)</sup>(外国人データ)。<sup>[9.8参照]</sup>

### 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)<sup>53)</sup>(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. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………  
V. -4. 参照

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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<sup>54)</sup>。

7) 小児等

<p>9.7 小児等</p> <p>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]</p> <p>9.7.2 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害(DSM-IV<sup>注)</sup>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]</p> <p>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)</p>
---

8) 高齢者

<p>9.8 高齢者</p> <p>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]</p>
--

7. 相互作用

<p>10. 相互作用</p> <p>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]</p>
---

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
<p>MAO阻害剤</p> <p>セレギリン塩酸塩(エフピー)</p> <p>ラサギリンメシル酸塩(アジレクト)</p> <p>サフィナミドメシル酸塩(エクフィナ)</p> <p>[2.2、11.1.1参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

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
<p>CYP3A4阻害剤</p> <p>HIVプロテアーゼ阻害剤</p> <p>アゾール系抗真菌薬(ケトコナゾール等)</p> <p>エリスロマイシン等</p> <p>[16.7.1参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>CYP3A4誘導剤</p> <p>カルバマゼピン</p> <p>フェニトイン</p> <p>リファンピシン等</p> <p>[16.7.2、16.7.3参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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(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

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 セロトニン症候群(頻度不明)</b> 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。</p> <p><b>11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症(いずれも頻度不明)</b> 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。</p> <p><b>11.1.3 痙攣(頻度不明)</b></p> <p><b>11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)</b> 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]</p> <p><b>11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)</b> 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。</p> <p><b>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)</b></p> <p><b>11.1.7 QT延長、心室頻拍(いずれも頻度不明)</b> [9.1.7、10.2参照]</p>
--

## 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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%)、 $\gamma$ -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 .....

<p>13. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

11. 適用上の注意 .....

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>&lt;製剤共通&gt;</p> <p>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。</p> <p>&lt;OD錠&gt;</p> <p>14.1.2 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。</p> <p>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。</p>
---

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<sup>55)</sup>。[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<sup>1)</sup>。[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) 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  
VIII. -6. -5) 参照
  - 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

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

## 2. 有効期間

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

## 20. 取扱い上の注意

<OD錠>

開封後は湿気を避けて保存すること。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分：リフレックス錠15mg/錠30mg

レメロン錠15mg/錠30mg

同効薬：ノルアドレナリン作動性 セロトニン作動性

ミルタザピン以外の化合物はない<sup>30)</sup>

## 7. 国際誕生年月日

該当しない

## 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

## ●ミルタザピン錠15mg「サワイ」

製品名	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「サワイ」	2018年8月15日	23000AMX00724000	2018年12月14日	2018年12月14日

X. 管理的事項に関する項目

●ミルタザピン錠30mg「サワイ」

製品名	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 30mg「サワイ」	2018年8月15日	23000AMX00725000	2018年12月14日	2018年12月14日

●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」

製品名	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OD錠 15mg「サワイ」	2018年8月15日	23000AMX00730000	2018年12月14日	2018年12月14日

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」

製品名	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OD錠 30mg「サワイ」	2018年8月15日	23000AMX00731000	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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード .....

製品名	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番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミルタザピン錠 15mg「サワイ」	1179051F1126	1179051F1126	126560601	622656001
ミルタザピン錠 30mg「サワイ」	1179051F2122	1179051F2122	126561301	622656101
ミルタザピンOD錠 15mg「サワイ」	1179051F3048	1179051F3048	126558301	622655801
ミルタザピンOD錠 30mg「サワイ」	1179051F4044	1179051F4044	126559001	622655901

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。

---

**XI . 文 献**


---

1. 引用文献
- 1) 薬理試験(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.6.2.2)
  - 2) Haddjeri, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996 ; 277(2) : 861-871
  - 3) 作用機序(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.6.2.6)
  - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
  - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
  - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
  - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
  - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
  - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
  - 10) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
  - 11) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
  - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
  - 13) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
  - 14) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
  - 15) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
  - 16) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
  - 17) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
  - 18) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
  - 19) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
  - 20) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
  - 21) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
  - 22) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
  - 23) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
  - 24) 木下利彦：臨床精神薬理，2009；12(2)：289-306
  - 25) 国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.6.28)
  - 26) 村崎光邦他：臨床精神薬理，2010；13(2)：339-355
  - 27) 木下利彦：臨床精神薬理，2009；12(3)：503-520
  - 28) 国内第Ⅱ相長期投与試験①(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.6.57)
  - 29) 国内第Ⅱ相長期投与試験②(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、審査報告書)
  - 30) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/2/1 アクセス)
  - 31) Andrews, J. S. et al. : Drug Dev. Res., 1994 ; 32(2) : 58-66
  - 32) O' Connor, W. T. et al. : Neuropharmacology, 1986 ; 25(3) : 267-270
  - 33) Nowakowska, E. et al. : Pol. J. Pharmacol., 1999 ; 51(6) : 463-469
  - 34) 大谷義夫他：基礎と臨床，1990；24(10)：5365-5377
  - 35) 単回投与(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.6.4)
  - 36) 反復投与試験(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.5.3.1, 2.7.2.2)

## X I. 文献

- 37) 吉原達也他：診療と新薬，2018；55(10)：728-737
- 38) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
- 39) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
- 40) 米納誠他：診療と新薬，2018；55(10)：738-752
- 41) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
- 42) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
- 43) 食事の影響試験(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 44) 薬物相互作用(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 45) Spaans, E. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2002 ; 58 : 423-429
- 46) Sitsen, J. M. A. et al. : J. Psychopharmacol., 2000 ; 14(2) : 172-176
- 47) Loonen, A. J. M. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 1999 ; 10 : 51-57
- 48) 血漿タンパクとの結合(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 49) Dahl, M.-L. et al. : Clin. Drug Invest., 1997 ; 13(1) : 37-46
- 50) マスバランス試験(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.9)
- 51) Bengtsson, F. et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 1998 ; 13 : 357-365
- 52) 肝機能低下の影響(リフレックス錠/レメロン錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 53) Timmer, C. J. et al. : Human psychopharmacology, 1996 ; 11 : 497-509
- 54) Kristensen, J. H. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2007 ; 63(3) : 322-327
- 55) Ruigt, G. S. F. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1990 ; 38(6) : 551-554
- 56) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
- 57) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
- 58) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
- 59) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」
- 60) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁性及びチューブ通過性試験] ミルタザピン錠15mg「サワイ」
- 61) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁性及びチューブ通過性試験] ミルタザピン錠30mg「サワイ」
- 62) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁性及びチューブ通過性試験] ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」
- 63) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁性及びチューブ通過性試験] ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」

## 2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

---

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況 .....
  
  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

##### <粉碎後の安定性試験>

##### ●ミルタザピン錠15mg「サワイ」<sup>56)</sup>

本製剤を粉碎後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄色のフィルム片を含む帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	100.9	99.4	98.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

##### ●ミルタザピン錠30mg「サワイ」<sup>57)</sup>

本製剤を粉碎後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄赤色のフィルム片を含むごくうすい赤色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	100.1	99.3	98.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

##### ●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」<sup>58)</sup>

本製剤を粉碎後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	101.3	98.8	98.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」<sup>59)</sup>

本製剤を粉碎後、下記条件で保存し、安定性試験を行った。  
その結果、以下の結果が得られた。

	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄赤色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	100.1	98.4	98.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁性及びチューブ通過性試験>

●ミルタザピン錠15mg「サワイ」<sup>60)</sup>

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。  
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は10分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となったが、錠剤の一部がわずかに残った
チューブ通過性	通過した

●ミルタザピン錠30mg「サワイ」<sup>61)</sup>

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。  
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は10分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となったが、錠剤の一部がわずかに残った
チューブ通過性	通過した

●ミルタザピンOD錠15mg「サワイ」<sup>62)</sup>

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。  
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

## 結果

懸濁状態	錠剤は約1分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

### ●ミルタザピンOD錠30mg「サワイ」<sup>63)</sup>

#### 試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。  
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

## 結果

懸濁状態	錠剤は約1分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

## 2. その他の関連資料 .....

### 患者向け資料

- ・こころの日 うつ病のサインを見逃していませんか？
- ・ミルタザピン錠・OD錠「サワイ」を服用される患者さんご家族の方へ
- ・自動車運転等はしないでください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照









