

**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 「EE」  
ミルタザピン錠 30mg 「EE」  
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 <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：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
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：2018年 8月 15日 薬価基準収載：2018年 12月 14日 販売開始：2018年 12月 14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：エルメッド株式会社 販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2023年11月改訂（第1版）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。

# 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—

(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、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（<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。

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	16
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	16
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>17</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	20
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	20
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	4. 吸収.....	20
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	20
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	21
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	21
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	21
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	22
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. その他.....	22
1. 物理化学的性質.....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>23</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	23
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	23
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	23
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	23
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	25
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	27
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	30
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	10. 過量投与.....	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	33
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	33
10. 容器・包装.....	12	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>34</b>
11. 別途提供される資材類.....	12	1. 薬理試験.....	34
12. その他.....	12	2. 毒性試験.....	34
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>35</b>
1. 効能又は効果.....	13	1. 規制区分.....	35
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13	2. 有効期間.....	35
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	35
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13	4. 取扱い上の注意点.....	35
5. 臨床成績.....	13	5. 患者向け資材.....	35

## 略語表

6.	同一成分・同効薬.....	35
7.	国際誕生年月日 .....	35
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.....	35
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.....	35
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	35
11.	再審査期間 .....	35
12.	投薬期間制限に関する情報.....	35
13.	各種コード .....	36
14.	保険給付上の注意 .....	36
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>37</b>
1.	引用文献 .....	37
2.	その他の参考文献.....	37
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>38</b>
1.	主な外国での発売状況.....	38
2.	海外における臨床支援情報 .....	39
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>40</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	40
2.	その他の関連資料.....	44

略語	略語内容
<b>HPLC</b>	高速液体クロマトグラフィー
<b>AUC</b>	血中濃度-時間曲線下面積
<b>C<sub>max</sub></b>	最高血中濃度
<b>T<sub>max</sub></b>	最高血中濃度到達時間
<b>t<sub>1/2</sub></b>	消失半減期
<b>S.D.</b>	標準偏差
<b>Ccr</b>	クレアチニンクリアランス

## I. 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。

「ミルタザピン錠 15mg「EE」」及び「ミルタザピン錠 30mg「EE」」は、エルメッド エーザイ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2018年8月15日に承認を取得し、2018年12月14日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2019年4月1日にエルメッド エーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。
- (2) 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. (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

- (1) 識別性を高めるため、錠剤両面に成分名、含量、屋号を印字した。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (3) 100錠包装の個装箱は、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した切り取りタグ付きである。

### 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 「EE」

ミルタザピン錠 30mg 「EE」

#### (2) 洋名

Mirtazapine Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミルタザピン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

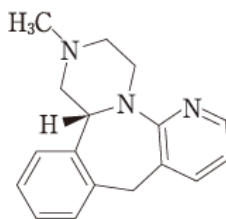
Mirtazapine (JAN)

#### (3) ステム (stem)

三環系抗うつ薬: -pine

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



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

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

メタノール又はエタノール（99.5）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

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ミルタザピン錠 15mg「EE」	ミルタザピン錠 30mg「EE」
剤形		だ円形のフィルムコーティング錠	
色調		黄色	黄赤色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		約 10.1×6.1	約 13.1×7.1
厚さ (mm)		約 3.5	約 4.4
質量 (mg)		約 155	約 308
本体表示		ミルタザピン 15 EE	ミルタザピン 30 EE

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (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

販売名	ミルタザピン錠 15mg「EE」	ミルタザピン錠 30mg「EE」
有効成分	1錠中 ミルタザピン 15mg	1錠中 ミルタザピン 30mg
添加剤	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)] (3ロット)

試験項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) n=3 <15.0%以下>	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=18 <45 分、75%以上>	78~103	85~97	88~100	93~99
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	99.2~100.6	100.1~101.4	99.3~101.1	99.4~100.6

※1：個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バラ包装)] (3ロット)

試験項目 <規格>	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) n=3 <15.0%以下>	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=18 <45 分、75%以上>	78~103	89~95	93~100	92~100
含量 (%) ※2 n=3 <95.0~105.0%>	99.2~100.6	99.5~101.5	98.8~100.6	99.9~101.4

※1：個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP包装)] (3ロット)

試験項目 ＜規格＞	保存期間			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠＞	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) n=3 ＜15.0%以下＞	適合	—	—	適合
溶出性 (%) n=18 ＜45分、75%以上＞	81~94	80~93	81~100	86~98
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0~105.0%＞	99.4~100.7	99.3~101.9	99.5~101.4	99.7~101.7

※1：個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装状態の安定性

試験期間：2018/2/22～2018/8/28

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=7 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	4003801	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分、75%以上>	4003801	91～98	94～97	92～100	98～99
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4003801	99.7	100.0	99.8	99.0
(参考値) 硬度 (N) n=5	4003801	66.7	66.7	70.6	63.1

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 無包装無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=7 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	4003801	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分、75%以上>	4003801	91～98	81～95	61～93※3	80～92
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4003801	99.7	100.4	100.2	99.1
(参考値) 硬度 (N) n=5	4003801	66.7	38.6	36.6	35.5

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：11/12 錠適合のため、規格に適合した。

◇ミルタザピン錠 15mg 「EE」 無包装 25℃・45%RH・曝光量 [D65 ランプ (2500Lx)、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=7 <黄色のだ円形のフィルムコーティング錠>	4003801	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <45 分、75%以上>	4003801	91～98	88～96	91～101	94～98
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4003801	99.7	100.7	101.1	100.9
(参考値) 硬度 (N) n=5	4003801	66.7	55.1	58.2	53.2

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2018/2/22～2018/8/28

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=4 ＜黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠＞	4110702	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 ＜※1＞	4110702	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜45 分、75%以上＞	4110702	91～94	86～97	93～99	90～99
含量 (%) ※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	4110702	99.3	99.4	100.4	99.4
(参考値) 硬度 (N) n=5	4110702	99.6	102.7	96.1	100.2

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=4 ＜黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠＞	4110702	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 ＜※1＞	4110702	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜45 分、75%以上＞	4110702	91～94	87～93	84～88	60～95※3
含量 (%) ※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	4110702	99.3	100.4	100.7	100.6
(参考値) 硬度 (N) n=5	4110702	99.6	67.4	61.1	61.6

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：10/12 錠適合のため、規格に適合した。

◇ミルタザピン錠 30mg 「EE」 無包装 25℃・45%RH・曝光量 [D65 ランプ (2500Lx)、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=4 ＜黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠＞	4110702	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=1 ＜※1＞	4110702	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 ＜45 分、75%以上＞	4110702	91～94	86～94	82～98	91～95
含量 (%) ※2 n=1 ＜95.0～105.0%＞	4110702	99.3	100.9	100.4	100.3
(参考値) 硬度 n=5	4110702	99.6	84.5	74.2	87.6

※1：①個々の類縁物質：0.1%以下 ②総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

## 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）

該当しない

## 9. 溶出性

### （1）溶出試験<sup>2)</sup>

<ミルタザピン錠 30mg 「EE」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日  
薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

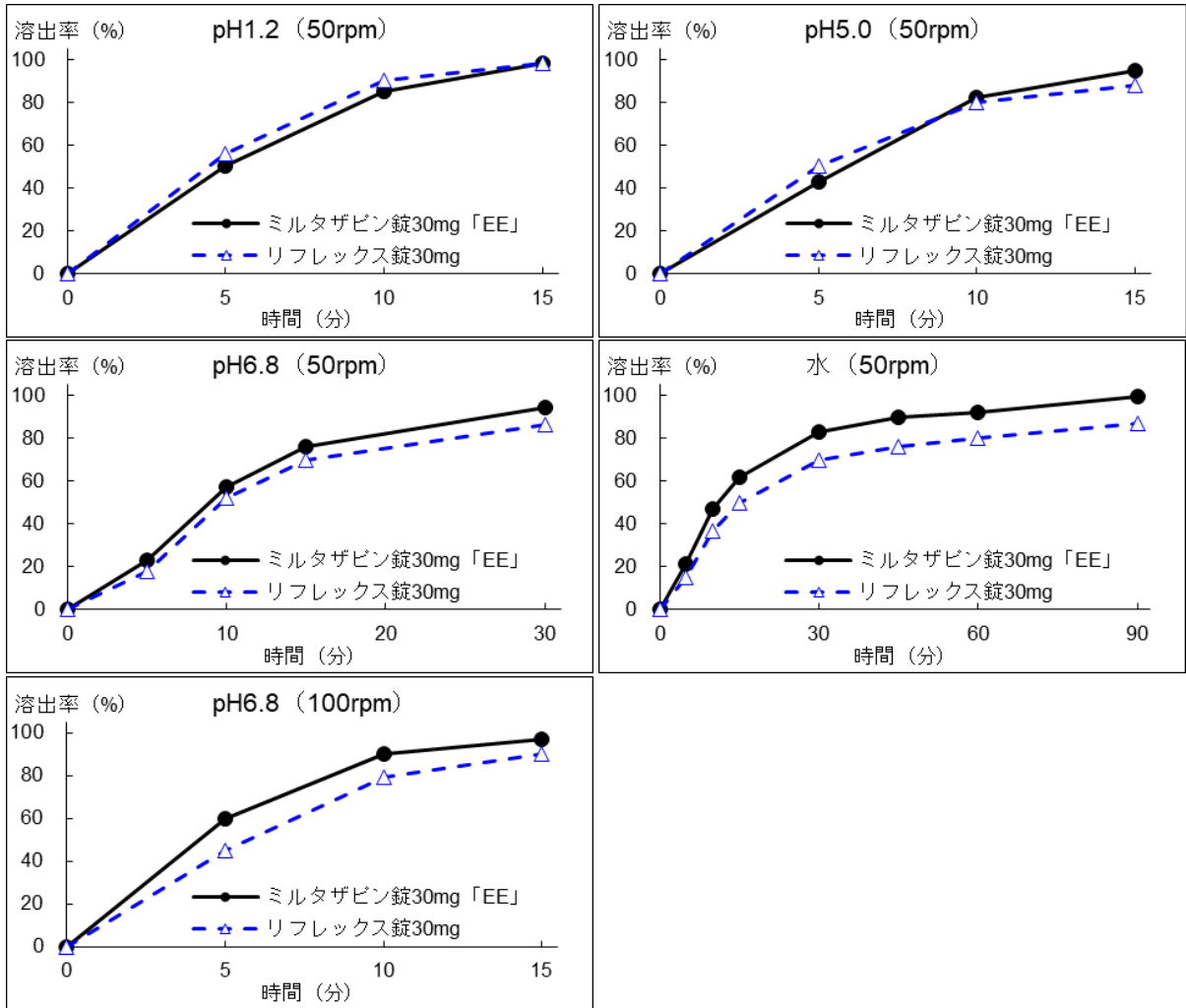
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品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。
- ・ pH6.8（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（リフレックス錠 30mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(2) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

<ミルタザピン錠 15mg 「EE」>

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

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

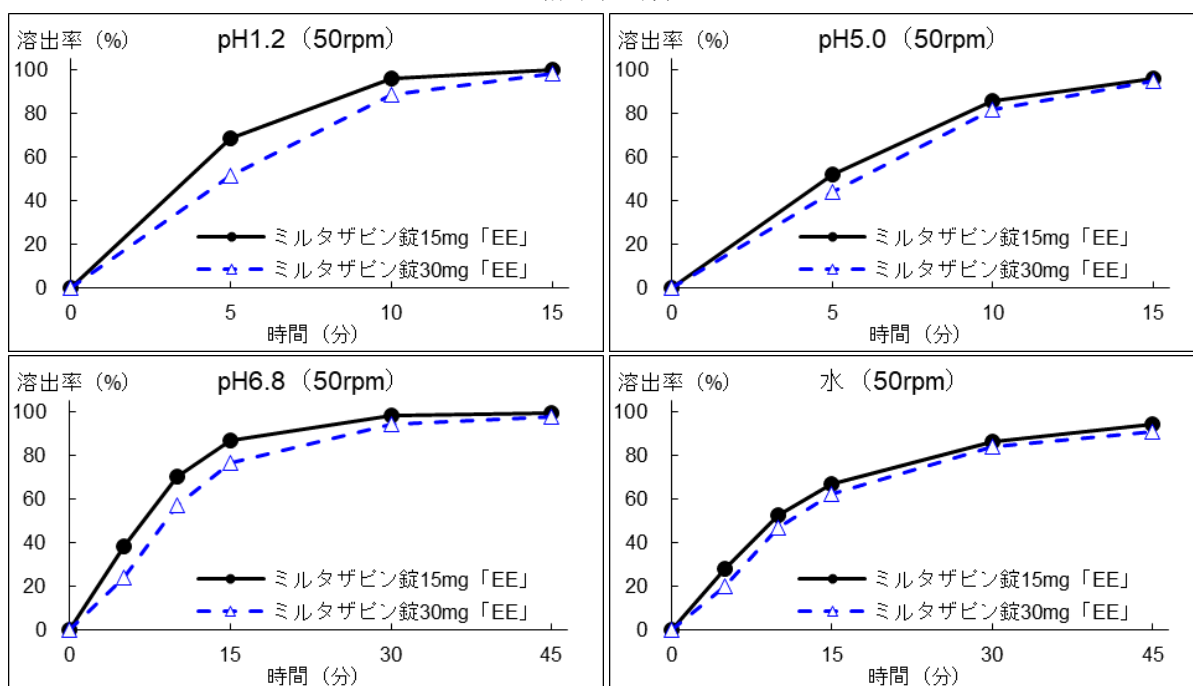
[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水（50rpm）では、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（45 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準剤（ミルタザピン錠 30mg 「EE」）と比較した結果、全ての条件において「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。



(溶出曲線)



## 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

#### <ミルタザピン錠 15mg 「EE」>

100錠 [10錠×10 ; PTP]

100錠 [プラスチックボトル ; バラ]

#### <ミルタザピン錠 30mg 「EE」>

100錠 [10錠×10 ; PTP]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP包装	バラ包装
PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔	ボトル : ポリエチレン キャップ : ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

**5.1** 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

**5.2** 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.1、9.7.2 参照]

5.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成25年3月29日発出）による改訂

本剤の海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象とした2つのプラセボ対照臨床試験の有効性解析の結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、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を注意喚起するために追記した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

(解説)

個々の患者の状態を観察しながら投与量を増減することが必要であるので、その旨を注意喚起するために他の抗うつ剤の使用上の注意を参考に記載した。

### 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

##### 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>4)、5)</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>注1)</sup>	差 <sup>注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)

注 1) Mean (S.D.)、\* : p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)

注 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。

#### (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  $-13.8 \pm 7.3$  (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  $-2.20$  ( $-4.35 \sim -0.04$ ) であった (p=0.0462)<sup>6)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 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、本剤投与群で 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>7) -9)</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。

#### (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**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

NaSSA（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤）

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

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 0) -1 2)</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 0)</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>1 3)</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>1 4)</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>1 5)</sup>。

#### (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<sup>16)、17)</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	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (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 C<sub>max</sub> 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>18)、19)</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	T <sub>max</sub> * (hr)	C <sub>max</sub> (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.

### 16.1.3 生物学的同等性試験

<ミルタザピン錠 30mg 「EE」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

ミルタザピン錠 30mg 「EE」とリフレックス錠 30mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ミルタザピンとして 30mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ミルタザピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。

表 3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	771.0±209.8	78.2±27.2	1.7±1.0	19.1±3.6
リフレックス錠 30mg	777.8±195.4	78.4±25.9	1.8±1.2	19.3±3.9

(1 錠投与, Mean±S.D., n=60)

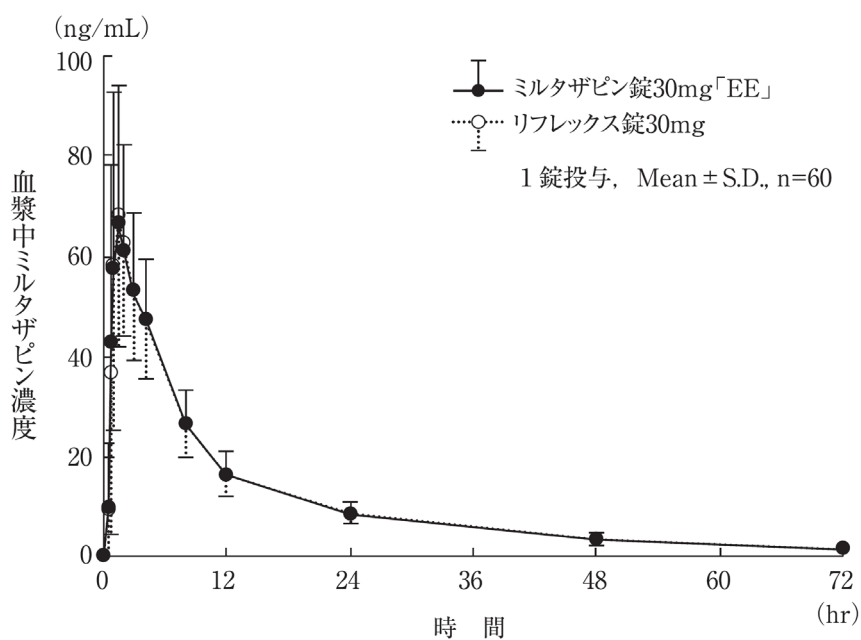


図 1 血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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 15mg 「EE」>

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）

ミルタザピン錠 15mg 「EE」は、ミルタザピン錠 30mg 「EE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>3)</sup>。

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

###### 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  $T_{max}$  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、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び半減期には食事の影響は認められなかった<sup>2 1)</sup>（外国人データ）。

##### 2) 併用薬の影響

###### 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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 42% 及び 52% 増加した<sup>2 2)</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  $AUC_{0-24}$  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<sup>2 2)</sup>（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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  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<sup>2 3)</sup>（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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  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>2 2)</sup>（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<sup>2 2)</sup>（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<sup>2 2)</sup>（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  $AUC_{0-24}$  は単独投与時と比べ 18% 増加した。一方、パロキセチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は併用により影響を受けなかった<sup>2 2)</sup>（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<sup>2,4)</sup> (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)<sup>2,2)</sup> (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 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>2,2)</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>2,5)</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. 相互作用」の項参照)

## 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

該当資料なし

### (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

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (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

#### 16.3.1 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>26)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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>27)、28)</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

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]

### (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

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>28)、29)</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

### 16.6.1 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>30)</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>31)</sup>（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）<sup>32)</sup>（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）<sup>32)</sup>（外国人データ）。

## 11. その他

該当しない

## 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]

（解説）

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

2.2 MAO 阻害剤（モノアミン酸化酵素阻害剤）と他の抗うつ剤を併用している患者、並びに抗うつ剤の服用中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の服用を開始した患者において、MAO 阻害剤との相互作用（脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達の過剰亢進）によると考えられる重篤で時に致死的な有害事象の発現が報告されている。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には本剤の投与は避けること。

### 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に注意すること。[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。

（解説）

- 8.1 承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなく、自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告はなかった。海外で実施された臨床試験の解析から、プラセボ群と比べ、本剤投与により自殺に関連する有害事象の発現リスクが顕著に高まることはなかった。しかしながら、うつ病は、自殺衝動思考、自傷、自殺（自殺関連の事象）などのリスク増大と関連づけられる。
- また、抗うつ剤による治療は、特に治療の初期段階及び服用量変更時には綿密な観察を行いながら治療を進める必要がある。このため、本剤の投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 8.2 承認時までの国内臨床試験で基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の報告はなかったが、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、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すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 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。特に治療の初期段階には限られた日数分のみ処方するようにすること。これは、経口抗うつ剤共通の注意事項である。
- 8.4 患者の家族等に、自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、症状の悪化がみられないか、自殺行為又は思考がないか、患者の行動に異常な変化がないかなど観察する必要があることを知らせること。もしこれらの症状が認められた場合には、直ちに医師の助言を求めるよう、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導し、自殺傾向の早期発見をお願いすること。また、興奮、攻撃性、易刺激性等の変化や基礎疾患の悪化に対する注意についても、自殺の注意と併せて患者の家族等に知らせること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 8.5 自動車運転及び機械操作に対する影響に関して海外で実施された臨床試験では、本剤が自動車の運転や機械操作に対して与える影響は軽微から中等度と考えられた。しかし、眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないように注意を喚起すること。
- 8.6 離脱症状の評価を目的とした臨床試験は実施していない。承認時までの国内臨床試験では、一般に離脱症状及び反跳現象が疑われる事象として、悪心、不安、不眠が本剤の投与終了（中止）後に認められたが、本剤投与により特定の離脱症状が発現する傾向は認められなかった。
- 海外の市販後データでは、本剤が投与されたと推察される症例に、薬剤離脱症候群、離脱症候群及び新生児薬物離脱症候群が報告されており、主な症状は、浮動性めまい、激越、不安、頭痛、吐気であったが、ほとんどの症状は軽度で自然治癒していた。これらの症状は離脱症状として報告されているものの、原疾患に関連した症状であるとも考えられる。しかしながら、突然中止することにより離脱症状が起こる可能性は否定できないので、本剤の投与を中止する場合には患者の状態を観察しながら徐々に減量するなど慎重に行うこと。

## 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。

#### (解説)

9.1.1 承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなく、自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告はなかった。海外で実施された臨床試験の解析から、本剤投与により、プラセボ群と比べて自殺に関連する有害事象の発現リスクが顕著に高まることはなかった。しかし、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では、他の患者に比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことが知られているので注意深く観察し、慎重に投与すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。

9.1.2 一般に、躁うつ病のうつ期の治療では、躁期に転換することがある。承認時までの国内臨床試験で自殺企図の報告はなかったが、躁病、軽躁の副作用が報告されている。従って、躁うつ病患者へ本剤を投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。

9.1.3 一般に、統合失調症又は他の精神疾患患者に抗うつ剤を投与すると、精神症状が悪化し、偏執的な考えが強くなるおそれがある。脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者には、慎重に投与すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者には、精神症状を増悪させることがあるので、慎重に投与すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。

9.1.5 マウスを用いた電撃誘発痙攣増強作用の検討<sup>1 0)</sup>では 4.6 及び 10mg/kg で電気刺激によるマウスの痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22 及び 46mg/kg で軽度な増強作用がみられた。本剤投与後に痙攣が発現した例が認められていることから、他の抗うつ剤の記載を参考に記載した。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に本剤を投与する際には、痙攣発作を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

9.1.6 本剤は三環系抗うつ剤（以下、TCA）と比較し、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体阻害作用が弱いいため、心血管系に対する有害作用は低いものと考えられる。海外で実施された臨床試験においても TCA 群と比較して本剤による起立性低血圧の発現率は有意に低かった。しかしながら、海外で実施された臨床試験で起立性低血圧の発現が認められたこと、非臨床試験<sup>3 3)</sup>において本剤の高

用量で心血管系に対して作用が認められること、海外で低血圧の副作用が報告されていることから、他の抗うつ剤の記載を参考に記載した。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に本剤を投与する際には、症状を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

9.1.7 2012年12月、ニュージーランドの規制当局 MEDSAFE (Medicines and Medical Devices Safety Authority) は、ニュージーランドで承認されている全ての抗うつ薬は、QT延長/torsades de pointes のリスクとある程度関連していると結論づけた。この報告を受けて、本剤の企業中核データシート (CCDS) <sup>注)</sup> が更新され、本邦においても注意喚起を行うこととした。

注) 企業中核データシート (CCDS) は Company Core Data Sheet の略で企業中核安全性情報とも言われ、各国の添付文書作成の基となる文書です。

9.1.8 承認時までの国内臨床試験では緑内障又は眼内圧亢進の報告はなかった。また、海外の市販後の臨床使用経験からは本剤投与との関連性を示唆する報告はないが、本剤にはノルアドレナリン放出を促進する作用があるので、緑内障又は眼内圧亢進のある患者には、慎重に投与すること。

9.1.9 承認時までの国内臨床試験で排尿困難の副作用が認められたが、海外の市販後の臨床使用経験からは本剤投与との関連性を示唆する報告はない。しかし、本剤にはノルアドレナリン放出を促進する作用があるので、前立腺肥大症のような排尿困難のある患者には、慎重に投与すること。

## (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]

(解説)

海外で実施された臨床試験において、本剤 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 (Ccr 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。腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、クリアランスの低下を考慮して慎重に投与すること。

## (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]

(解説)

海外で実施された臨床試験において、本剤 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% 延長した。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% 低下した。肝機能障害のある患者では、肝機能障害を悪化させる可能性が否定できないこと、クリアランスが低下することから慎重に投与すること。

## (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>3,4)</sup>。

(解説)

海外で実施された臨床試験において、8人の授乳婦に対してミルタザピンを平均38mg(30～120mg)、1日1回、平均32日間(6～129日)投与後の乳汁中血中濃度比(M/P ratio)は1.1であった<sup>3,4)</sup>。従って、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けるようにすること。

## (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<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]

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)

(解説)

9.7.1 承認までの国内臨床試験では、小児等を対象とした試験は実施されておらず、小児等に対する本剤の有効性、安全性は確立していないことから記載した。

9.7.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成25年3月29日発出)による改訂本剤の海外で実施された7～17歳の双うつ病性障害患者を対象とした2つのプラセボ対照臨床試験の有効性解析の結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、18歳未満の双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。

## (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]

(解説)

本剤は主に肝において代謝される。外国人高齢者及び非高齢者を対象に本剤の薬物動態を検討した臨床試験では、非高齢者よりも高齢者においてAUCの増加及び消失半減期が長くなる傾向がみられた。これは、加齢による肝クリアランスの低下によるものと考えられた(「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)。したがって、高齢者ではクリアランスの低下により血中濃度が上昇し、副作用などがあらわれやすくなる可能性があるため、患者の症状を注意深く観察し、慎重に投与することが必要である。

## 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]

(解説)

本剤は多くの肝薬物代謝酵素の関与により代謝される。

8のヒトCYP分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)を用いて、ミルタザピンの代謝物の生成速度を検討した結果、8-ヒドロキシ体の生成に関する酵素活性はCYP2D6が最も高く、次にCYP1A2が高い活性を示した。N-脱メチル体の生成に関する酵素活性はCYP1A2が最も高く、N-酸化体ではCYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4



が高い酵素活性を示した。ヒト肝ミクロソームにおける N-脱メチル体及び N-酸化体の生成と CYP3A 酵素活性の間で良好な相関を示したことから、本剤の代謝には主に CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 が関与すると考えられた。

### (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。

(解説)

本剤と MAO 阻害剤（モノアミン酸化酵素阻害剤）の相互作用に関するヒトでのデータは得られていないが、MAO 阻害剤と他の抗うつ剤を併用している患者、並びに抗うつ剤の服用中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の服用を開始した患者において、MAO 阻害剤との相互作用（脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達の過剰亢進）によると考えられる重篤で時に致死的な有害事象の発現が報告されている。セロトニン症候群を引き起こす可能性があるため、MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には本剤の投与は避けること。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て投与すること。

### (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

- ・ CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本剤の薬物動態が影響を受けるため注意が必要である。
- ・ CYP3A4 誘導剤であるカルバマゼピン又はフェニトインとの併用による薬物相互作用試験の結果、安全性プロファイルの顕著な変化を認めず、血漿中ミルタザピン濃度は低下した。従って、カルバマゼピンやフェニトイン等の CYP3A4 誘導剤と併用する場合には本剤の効果が減弱する可能性が考えられることから注意が必要である。
- ・ 併用により安全性プロファイルの顕著な変化を認めなかったが、シメチジンなどの CYP 阻害剤と併用する場合は、本剤の薬物動態が影響を受け、血中濃度の上昇が認められる可能性があるため注意が必要である。
- ・ ベンゾジアゼピン系薬剤のジアゼパムとの併用により心理測定検査で相加的な相互作用がみられ、精神運動機能及び学習獲得能力の減退がみられたので、鎮静剤の鎮静作用を増強するおそれがあり、本剤と鎮静剤を併用する場合には注意が必要である。
- ・ アルコールと併用すると、双方の鎮静作用が増強される可能性があるため、本剤の投与期間中はアルコール飲料の摂取を避けさせることが望ましい。
- ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、SSRI）、L-トリプトファン含有製剤、トリプタン系薬剤、トラマドール、リネゾリド、炭酸リチウム等のセロトニン作用薬やセイヨウオトギリソウ含有食品と本剤を併用する場合は、セロトニン作用が増強され、セロトニン症候群を発現するおそれがある。また、海外の市販後データから、本剤を SSRI やトラマドールと併用して治療した

患者で、非常に稀にセロトニン症候群の発現が認められている。これらの薬剤や食品と併用が必要な場合には、セロトニンの過剰刺激により発現する徴候を慎重に観察し、十分に注意して投与すること。

- ・本剤とワルファリンの併用時にプロトロンビン時間が増加したとの報告があるので、INR のモニタリングを行うことが望ましいと考えられる。

## 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]

#### (解説)

11.1.1 承認時までの国内臨床試験においてはセロトニン症候群の発現は認められなかったが、海外の市販後データでは、セロトニン症候群が報告されている。特にセロトニン作用薬との併用時にセロトニン症候群が発現する可能性が高いと考えられるので、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。(「VIII.7. (2) 併用注意とその理由」参照)

11.1.2 承認時までの国内臨床試験においては無顆粒球症及び好中球減少症の発現は認められなかったが海外で実施された臨床試験では 3 例に好中球減少症の発現が認められた。本剤による無顆粒球症及び好中球減少症の発現リスクはそれ程高くないと考えられるが、本剤投与後には、無顆粒球症の初期症状である発熱、悪寒、咽頭痛等の感染症状に注意し、必要に応じて血液検査を実施すること。また、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 マウスを用いた電撃誘発痙攣増強作用の検討では 4.6 及び 10 mg/kg で電気刺激によるマウスの痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22 及び 46 mg/kg で軽度な増強作用がみられた<sup>10)</sup>。承認時までの国内臨床試験で認められた非重篤の痙攣、海外で実施された臨床試験で認められた大発作痙攣はそれぞれ 1 例であり、本剤投与により痙攣あるいは大発作痙攣の発現

リスクが高まる可能性は低いと考えられる。しかしながら、本剤投与後に痙攣が発現した例が認められているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うようにすること。

11.1.4 承認時までの国内臨床試験でみられた AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の変動は、ほとんどの症例において、投与 6 週間までに消失がみられ、投与中に回復もしくは消失がみられる一過性の変動と考えられた。変動の多くは投与 2 週間までの初期に発現すると考えられ、その変動の程度も多くは軽度であったが、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うようにすること。なお、黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。

11.1.5 承認時までの国内臨床試験及び海外で実施された臨床試験においては抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の発現は認められなかったが、海外の市販後データでは、SIADH によると思われる低ナトリウム血症が報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うようにすること。

11.1.6 本剤の企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet、米国シェリング・プラウ社 (現 Merck&Co.,Inc.,Whitehouse Station,N.J.,U.S.A.)) に記載がある\*) ことから追記した。いずれも国内での発現例は入手してないが、今後発現する可能性も考えられることから注意喚起が必要と考える。

\*) A.Belkahlia,D.et al.,ALLERGY:64、1554-1561、2009

## (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%)、 $\gamma$ -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	

(解説)

原則として承認時までの国内臨床試験で 2 例以上認められた副作用及び臨床検査値異常を頻度別に記載した。また、承認時までの国内臨床試験では認められなかったものの、海外において報告され、特に注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

\*) 自主改訂 (攻撃性、唾液分泌亢進)

本剤の企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet、米国シェリング・プラウ社 (現 Merck&Co.,Inc.,Whitehouse Station,N.J.,U.S.A.)) に記載されたことから追記した。

なお、「攻撃性」については、従来は「重要な基本的注意」に記載していたが、今般 CCDS の副作用の項に「攻撃性」が記載されたことから、「その他の副作用」に追記した。

## 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。

(解説)

現在のデータからは、本剤単独での過量投与时にみられる症状は軽度であり、主な症状として頻脈及び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。市販後データによれば、1 日用量をはるかに超える用量で、特に他の薬剤と併用した場合には死亡等の重篤な事態が生じるおそれがある。従って、本剤の過量投与の場合には、対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

## 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<sup>3,5)</sup>。[8.5 参照]

(解説)

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、25 歳から 64 歳、65 歳以上で自殺傾向のリスクが異なった。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く、25 歳以上の患者におけるリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはリスクが減少した。

米国食品医薬品局 (FDA) より全ての抗うつ剤製造会社に対し、2004 年 10 月に抗うつ剤治療における小児及び青年期 (18 歳未満) での自殺に関する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。その後、FDA より 2007 年 5 月に抗うつ剤による若年成人 (18 歳から 24 歳) の自殺念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。国内においても、2007 年 10 月に厚生労働省から改訂指示が出され、「その他の注意」の項の記載が抗うつ剤で共通の記載になった。

### (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>3)</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」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

製 剤	ミルタザピン錠 15mg 「EE」 ミルタザピン錠 30mg 「EE」	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
有効成分	ミルタザピン	劇薬

### 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. 取扱い上の注意点

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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

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

### 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 「EE」	2018年 8月15日	23000AMX00679000	2018年 12月14日	2018年 12月14日
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	2018年 8月15日	23000AMX00678000	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	レセプト電算処理 システム用コード
ミルタザピン錠 15mg「EE」	1179051F1010	1179051F1045	126524802	622652401
ミルタザピン錠 30mg「EE」	1179051F2017	1179051F2041	126526202	622652601

**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) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 15 mg）
- 4) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (2) : 289-306
- 5) 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）
- 6) 村崎光邦 他：臨床精神薬理. 2010 ; 13 (2) : 339-355
- 7) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (3) : 503-520
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) Haddjeri N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277 (2) : 861-871 (PMID:8627568)
- 12) 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）
- 13) Andrews J. S., et al. : Drug Dev. Res. 1994 ; 32 (2) : 58-66
- 14) O'Connor W. T., et al. : Neuropharmacology. 1986 ; 25 (3) : 267-270 (PMID:3703175)
- 15) Nowakowska E., et al. : Pol. J. Pharmacol. 1999 ; 51 (6) : 463-469 (PMID:10817523)
- 16) 大谷義夫 他：基礎と臨床. 1990 ; 24 (10) : 5365-5377
- 17) 日本人単回投与試験（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）
- 18) 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 2.7.2.2）
- 19) 吸収（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）
- 20) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 30mg）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) Spaans E., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 58 : 423-429 (PMID:12242602)
- 24) Sitsen J. M. A., et al. : J. Psychopharmacol. 2000 ; 14 (2) : 172-176 (PMID:10890312)
- 25) Loonen A. J. M., et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 1999 ; 10 : 51-57 (PMID:10647097)
- 26) 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）
- 27) Dahl M.-L., et al. : Clin. Drug Invest. 1997 ; 13 (1) : 37-46
- 28) 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）
- 29) 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 2.7.6.9）
- 30) Bengtsson F., et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998 ; 13 : 357-365
- 31) 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）
- 32) Timmer C. J., et al. : Human psychopharmacology. 1996 ; 11 : 497-509
- 33) Ward N. ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (8) : 1709-1720
- 34) Kristensen J. H., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2007 ; 63 (3) : 322-327 (PMID:16970569)
- 35) Ruigt G. S. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990 ; 38 (6) : 551-554 (PMID:2373128)

### 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
うつ病・うつ状態	通常、成人にはミルタザピンとして1日15 mgを初期用量とし、15～30 mg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45 mg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15 mgずつ行うこと。

<DailyMed (USA)、2024年2月検索>

国名	米国
会社名	Organon LLC
販売名	REMERON- mirtazapine tablet, film coated REMERONSOLTAB- mirtazapine tablet, orally disintegrating
剤形・規格	tablet, film coated : 15 mg ,30 mg、tablet, orally disintegrating : 45 mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> REMERON/REMERONSolTab are indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD) in adults.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>2.1 Recommended Dosage</b> The recommended starting dose of REMERON/REMERONSolTab is 15 mg once daily, administered orally, preferably in the evening prior to sleep. If patients do not have an adequate response to the initial 15 mg dose, increase the dose up to a maximum of 45 mg per day. Dose changes should not be made in intervals of less than 1 to 2 weeks to allow sufficient time for evaluation of response to a given dose. <b>2.2 Administration of REMERONSolTab</b> The tablet should remain in the blister pack until the patient is ready to take it. The patient or caregiver should use dry hands to open the blister. As soon as the blister is opened, the tablet should be removed and placed on the patient's tongue. Use REMERONSolTab immediately after removal from its blister; once removed, it cannot be stored. The whole tablet should be placed on the tongue and allowed to disintegrate without chewing or crushing. Do not attempt to split the tablet. The tablet will disintegrate in saliva so that it can be swallowed. <b>2.3 Screen for Bipolar Disorder Prior to Starting REMERON/REMERONSolTab</b> Prior to initiating treatment with REMERON/REMERONSolTab or another antidepressant, screen patients for a personal or family history of bipolar disorder, mania, or hypomania. <b>2.4 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor Antidepressant</b> At least 14 days must elapse between discontinuation of a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) antidepressant and initiation of REMERON/REMERONSolTab. In addition, at least 14 days must elapse after stopping REMERON/REMERONSolTab before starting an MAOI antidepressant. <b>2.5 Dosage Modifications Due to Drug Interactions</b> <u>Strong CYP3A Inducers</u> An increase in dosage of REMERON/REMERONSolTab may be needed with concomitant strong	

CYP3A inducer (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin) use. Conversely, a decrease in dosage of REMERON/REMERONSolTab may be needed if the CYP3A inducer is discontinued.

#### Strong CYP3A Inhibitors

A decrease in dosage of REMERON/REMERONSolTab may be needed with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, clarithromycin). Conversely, an increase in dosage of REMERON/REMERONSolTab may be needed if the CYP3A4 inhibitor is discontinued.

#### Cimetidine

A decrease in dosage of REMERON/REMERONSolTab may be needed with concomitant use of cimetidine. Conversely, an increase in dosage of REMERON/REMERONSolTab may be needed if cimetidine is discontinued.

#### 2.6 Discontinuation of REMERON/REMERONSolTab Treatment

Adverse reactions may occur upon discontinuation or dose reduction of REMERON/REMERONSolTab. Gradually reduce the dosage of REMERON/REMERONSolTab rather than stopping abruptly whenever possible.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	mirtazapine	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

### 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

##### 粉砕物の安定性試験

##### ミルタザピン錠 15mg 「EE」

粉砕物の安定性を 40℃、25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤をミキサーミルで粉砕した。

試験実施期間：2018/4/26～2018/8/29

#### ● 粉砕物 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4003801	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4003801	99.1	100.1	98.8	101.3

※1：① 個々の類縁物質：0.1%以下、② 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4003801	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4003801	99.1	99.4	100.3	100.0

※1：① 個々の類縁物質：0.1%以下、② 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 曝光 [D65 光源 (2500Lx)、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		試験開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=1	4003801	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末	黄色のフィルム コーティング片を 含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4003801	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0~105.0%>	4003801	99.1	99.2	100.1	99.2

※1 : ① 個々の類縁物質 : 0.1%以下、② 総類縁物質 : 0.5%以下      ※2 : 表示量に対する含有率 (%)

### ミルタザピン錠 30mg 「EE」

粉碎物の安定性を 40℃、25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件において、性状は黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤をミキサーミルで粉碎した。

試験実施期間：2018/4/26～2018/8/29

#### ● 粉碎物 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4110702	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4110702	100.6	100.3	99.4	100.2

※1：① 個々の類縁物質：0.1%以下、② 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	7 日	14 日	30 日
性状 n=1	4110702	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4110702	100.6	99.3	99.3	98.9

※1：① 個々の類縁物質：0.1%以下、② 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉碎物 曝光 [D65 光源 (2500Lx)、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		試験開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=1	4110702	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	黄赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=1 <※1>	4110702	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	4110702	100.6	99.4	100.0	98.1

※1：① 個々の類縁物質：0.1%以下、② 総類縁物質：0.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ミルタザピン錠 15mg 「EE」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：4003801

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルタザピン錠 15mg 「EE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。



## ミルタザピン錠 30mg 「EE」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：4110702

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミルタザピン錠 30mg 「EE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

患者向け資料

ミルタザピン錠「EE」を服用される方とご家族の方へ

### ミルタザピン錠「EE」

を服用される方とご家族の方へ

このお薬は、抑うつ気分や不安などの症状に使用されるお薬です。

**服用する前に必ずお読みください**

- 7~17歳のうつ病の方がこのお薬を服用した場合、有効性が確認できなかったという報告があります。  
18歳未満のうつ病の方やそのご家族の方はこのお薬の使用について主治医と十分に相談してください。

**飲み方について**

- 主治医または薬剤師の指示どおりに服用してください。  
このお薬は自己判断でお薬をやめたり、減らしたりすると、**些細な**ことでも心配になる、イライラ、あせりなどの症状があらわれることがあります。
- 飲み忘れに気づいても、決して2回分を一度に服用しないでください。