

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「VTRS」
ミルタザピン錠30mg「VTRS」
MIRTAZAPINE Tablets 15mg・30mg [VTRS]

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ミルタザピン錠 15mg「VTRS」 1錠中 ミルタザピン 15mg 含有 ミルタザピン錠 30mg「VTRS」 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、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年3月18日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2022年12月9日（販売名変更による） 発売年月日：2018年12月14日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ダイト株式会社 販売元：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 医療関係者向けホームページ https://www.viatris-e-channel.com/

本IFは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には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I Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを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		8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)……………	11
1. 開発の経緯……………	1	9. 溶出性……………	11
2. 製品の治療学的特性……………	1	10. 容器・包装……………	14
3. 製品の製剤学的特性……………	1	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報……………	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………	2	(2)包装……………	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………	2	(3)予備容量……………	14
(1)承認条件……………	2	(4)容器の材質……………	14
(2)流通・使用上の制限事項……………	2	11. 別途提供される資材類……………	14
6. RMPの概要……………	2	12. その他……………	15
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名……………	3	1. 効能又は効果……………	16
(1)和名……………	3	2. 効能又は効果に関連する注意……………	16
(2)洋名……………	3	3. 用法及び用量……………	16
(3)名称の由来……………	3	(1)用法及び用量の解説……………	16
2. 一般名……………	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……………	16
(1)和名(命名法)……………	3	4. 用法及び用量に関連する注意……………	16
(2)洋名(命名法)……………	3	5. 臨床成績……………	16
(3)ステム……………	3	(1)臨床データパッケージ……………	16
3. 構造式又は示性式……………	3	(2)臨床薬理試験……………	16
4. 分子式及び分子量……………	3	(3)用量反応探索試験……………	16
5. 化学名(命名法)又は本質……………	3	(4)検証的試験……………	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………	3	1)有効性検証試験……………	17
III. 有効成分に関する項目		2)安全性試験……………	18
1. 物理化学的性質……………	4	(5)患者・病態別試験……………	18
(1)外観・性状……………	4	(6)治療の使用……………	18
(2)溶解性……………	4	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	18
(3)吸湿性……………	4	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……………	18
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点……………	4	(7)その他……………	18
(5)酸塩基解離定数……………	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(6)分配係数……………	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………	19
(7)その他の主な示性値……………	4	2. 薬理作用……………	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………	4	(1)作用部位・作用機序……………	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………	4	(2)薬効を裏付ける試験成績……………	19
IV. 製剤に関する項目		(3)作用発現時間・持続時間……………	19
1. 剤形……………	5	VII. 薬物動態に関する項目	
(1)剤形の区別……………	5	1. 血中濃度の推移……………	20
(2)製剤の外観及び性状……………	5	(1)治療上有効な血中濃度……………	20
(3)識別コード……………	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度……………	20
(4)製剤の物性……………	5	(3)中毒域……………	21
(5)その他……………	5	(4)食事・併用薬の影響……………	21
2. 製剤の組成……………	6	2. 薬物速度論的パラメータ……………	23
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤……………	6	(1)解析方法……………	23
(2)電解質等の濃度……………	6	(2)吸収速度定数……………	23
(3)熱量……………	6	(3)消失速度定数……………	23
3. 添付溶解液の組成及び容量……………	6	(4)クリアランス……………	24
4. 力価……………	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物……………	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性……………	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性……………	11		

(5) 分布容積	24	IX. 非臨床試験に関する項目	1. 薬理試験	34
(6) その他	24		(1) 薬効薬理試験	34
3. 母集団(ポピュレーション)解析	24		(2) 安全性薬理試験	34
(1) 解析方法	23		(3) その他の薬理試験	34
(2) パラメータ変動要因	24		2. 毒性試験	34
4. 吸収	24		(1) 単回投与毒性試験	34
5. 分布	24		(2) 反復投与毒性試験	34
(1) 血液-脳関門通過性	24		(3) 遺伝毒性試験	34
(2) 血液-胎盤関門通過性	24		(4) がん原性試験	34
(3) 乳汁への移行性	24		(5) 生殖発生毒性試験	34
(4) 髄液への移行性	24		(6) 局所刺激性試験	34
(5) その他の組織への移行性	24	(7) その他の特殊毒性	34	
(6) 血漿蛋白結合率	24	X. 管理的事項に関する項目	1. 規制区分	35
6. 代謝	25		2. 有効期間	35
(1) 代謝部位及び代謝経路	25		3. 包装状態での貯法	35
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、 寄与率	25		4. 取扱い上の注意	35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25		5. 患者向け資材	35
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	25		6. 同一成分・同効薬	35
7. 排泄	25		7. 国際誕生年月日	35
8. トランスポーターに関する情報	25		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. 透析等による除去率	25		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	36
10. 特定の背景を有する患者	25		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	36
11. その他	26		11. 再審査期間	36
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目			12. 投薬期間制限に関する情報	36
1. 警告内容とその理由	27		13. 各種コード	36
2. 禁忌内容とその理由	27		14. 保険給付上の注意	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27	XI. 文献	1. 引用文献	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27		2. その他の参考文献	38
5. 重要な基本的注意とその理由	27	XII. 参考資料	1. 主な外国での発売状況	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28		2. 海外における臨床支援情報	39
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28	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	40
(2) 腎機能障害患者	28		(1) 粉碎	40
(3) 肝機能障害患者	28		(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	41
(4) 生殖能を有する者	28	2. その他の関連資料	42	
(5) 妊婦	28			
(6) 授乳婦	29			
(7) 小児等	29			
(8) 高齢者	29			
7. 相互作用	29			
(1) 併用禁忌とその理由	29			
(2) 併用注意とその理由	29			
8. 副作用	30			
(1) 重大な副作用と初期症状	30			
(2) その他の副作用	31			
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32			
10. 過量投与	32			
11. 適用上の注意	32			
12. その他の注意	32			
(1) 臨床使用に基づく情報	32			
(2) 非臨床試験に基づく情報	33			

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピンは、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）というカテゴリーに分類される¹⁾。三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤など、既存の抗うつ剤とは異なる作用機序を有する抗うつ剤である。

ミルタザピン錠 15mg・30mg「ファイザー」は、ダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2018 年 8 月に承認を得た製剤である。

その後、2022 年 3 月に販売会社変更に伴う販売名変更の承認を得て、2022 年 12 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1) ミルタザピンは中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは 5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT₁ 受容体が活性化される。

ミルタザピンの S (+) 鏡像異性体は α_2 受容体と 5-HT₂受容体を主に阻害し、R (-) 鏡像異性体は 5-HT₃受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、 α_2 受容体及び 5-HT₂受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった^{1~3)}。

(2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、ミルタザピン錠の重体な副作用として、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。

3. 製品の製剤学的特性

(1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{4~6)}。

(2) 小函に製品情報カードの機能を持たせ、変動情報を組み込んだ GS-1 コードを付加している。

(3) PTP 包装の小函の開封口に、「開封済」表示を採用。

(4) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、下の規格（低用量）がある場合、記載含量の下に▼を配置している。

(5) PTP シートは、ピッチ印刷の採用により 1 錠単位で成分名、含量、GS-1 コードを表示し、識別性を高める工夫を行っている。

(6) 錠剤の両面に、「成分名（カタカナ）」や会社名などを印字することにより識別性を高めている。

* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体です。

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
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・30mg「V T R S」

(2) 洋名

MIRTAZAPINE Tablets 15mg・30mg [V T R S]

(3) 名称の由来

有効成分であるミルタザピンに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミルタザピン (JAN)

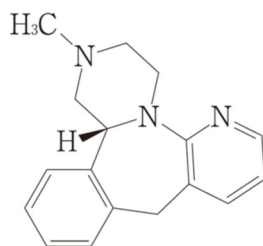
(2) 洋名 (命名法)

Mirtazapine (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

三環系化合物：-pin(e)

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CAS 登録番号：85650-52-8 (ラセミ体)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール（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

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）

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

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 「V T R S」	ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」
剤形		だ円形のフィルムコーティング錠	だ円形のフィルムコーティング錠
色		黄色	黄赤色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ		長径 10.1mm 短径 6.1mm 厚さ 3.5mm 重量 155mg	長径 13.1mm 短径 7.1mm 厚さ 4.4mm 重量 308mg

(3) 識別コード

ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」：－

ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」：－

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミルタザピン錠 15mg「VTR S」	ミルタザピン錠 30mg「VTR S」
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

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験 7.8)

<ミルタザピン錠 15mg「VTR S」>

試験条件：40±2°C、75±5%RH

①PTP包装（紙箱）

項及び規格			開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（黄色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.01~0.02	0.02	0.03~0.04	0.06~0.07
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.04~0.06	0.07	0.08~0.10	0.10~0.12
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			78~103	85~97	88~100	93~99
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.2~100.6	100.1~101.4	99.3~101.1	99.4~100.6

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

②ポリエチレン製容器包装（ポリプロピレン製キャップ、紙箱）

項及び規格			開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（黄色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.01~0.02	0.02	0.03~0.04	0.06~0.07
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.04~0.06	0.06~0.08	0.09~0.11	0.11~0.13
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			78~103	89~95	93~100	92~100
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.2~100.6	99.5~101.5	98.8~100.6	99.9~101.4

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

<ミルタザピン錠 30mg「VTR S」>

試験条件：40±2°C、75±5%RH

①PTP包装（紙箱）

項及び規格			開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.02	0.03	0.02~0.04	0.03
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.04~0.05	0.04~0.06	0.06~0.07	0.07~0.08
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			81~94	80~93	81~100	86~98
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.4~100.7	99.3~101.9	99.5~101.4	99.7~101.7

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

②ポリエチレン製容器包装（ポリプロピレン製キャップ、紙箱）

項及び規格			開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状（黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.02	0.02~0.03	0.02	0.02~0.03
	総類縁物質	0.5%以下	0.04~0.05	0.04~0.05	0.06~0.07	0.07~0.09
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			81~94	81~93	86~95	89~99
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.4~100.7	98.5~99.9	99.2~100.7	99.4~101.3

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ミルタザピン錠15mg「VTRS」及びミルタザピン錠30mg「VTRS」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験^{9,10)}

<ミルタザピン錠15mg「VTRS」>

試験条件：25℃±2℃、60%RH±5%RH

①PTP包装（紙箱）

項及び規格			開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状（黄色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.0	0.0	0.0~0.1	0.0~0.1
	総類縁物質	0.5%以下	0.0~0.1	0.0~0.1	0.1	0.1
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			95~102	98~101	94~98	94~98
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.5~101.4	99.4~102.5	100.3~103.0	99.9~102.4

3ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

②ポリエチレン製容器包装（ポリプロピレン製キャップ、紙箱）

項及び規格			開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状（黄色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.0	0.0	0.0~0.1	0.0~0.1
	総類縁物質	0.5%以下	0.0	0.0	0.1	0.1
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			92~100	92~101	90~95	91~96
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.0~101.2	98.9~101.0	99.3~101.9	99.8~100.8

3ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

<ミルタザピン錠 30mg「VTR S」>

試験条件：25±2℃、60±5%RH

①PTP包装（紙箱）

項及び規格			開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状（黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.0	0.0	0.0	0.1
	総類縁物質	0.5%以下	0.0	0.0	0.1	0.1
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			92~100	91~96	87~96	90~95
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.4~100.8	97.9~99.1	98.6~100.7	100.1~101.9

3ロット n=1

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

②ポリエチレン製容器包装（ポリプロピレン製キャップ、紙箱）

項及び規格			開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状（黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠）			適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 （薄層クロマトグラフィー）			適合	—	—	適合
純度試験 （類縁物質）	個々の最大類縁物質	0.1%以下	0.0	0.0	0.0	0.1
	総類縁物質	0.5%以下	0.0	0.0	0.1	0.1
製剤均一性試験*			適合	—	—	適合
溶出試験**（%） （45分間の溶出率は75%以上）			94~100	88~95	90~94	91~93
定量試験（%）（95.0~105.0%）			99.1~99.5	99.5~99.9	98.6~98.7	101.2~101.5

2ロット n=1

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

長期保存試験（25℃、相対湿度60%、36ヵ月）の結果、ミルタザピン錠15mg「VTR S」及びミルタザピン錠30mg「VTR S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態の安定性試験^{11,12)}

<ミルタザピン錠 15mg「VTR S」>

①温度に対する安定性試験 [40℃±2℃・75%RH±5%RH]

試験項目	測定時期				
	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
性状	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	
含量(%) [残存率(%)]	99.7 [100.0]	100.0 [100.3]	99.8 [100.1]	99.0 [99.3]	
溶出性(%) [最小-最大(%)]	96 [91-98]	96 [94-97]	98 [92-100]	99 [98-99]	
純度試験 （類縁物質）	個々の類縁物質	0.1%以下	0.02	0.02	0.03
	総類縁物質	0.5%以下	0.03	0.05	0.06
硬度(N)	66.7	66.7	70.6	63.1	

②湿度に対する安定性試験 [25°C±2°C・75%RH±5%RH]

試験項目	測定時期			
	開始時	1か月	2か月	3か月
性状	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
含量(%) [残存率(%)]	99.7 [100.0]	100.4 [100.7]	100.2 [100.5]	99.1 [99.4]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	96 [91-98]	92 [81-95]	87 ^{注)} [61-93]	88 [80-92]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質	0.1%以下	0.02	0.03
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.03	0.05
硬度(N)	66.7	38.6	36.6	35.5

注)2か月の溶出性;11個/12個の試料の個々の溶出率が規定する値であった。

③光に対する安定性試験 [2500lx、25°C±2°C・45%RH±5%RH]

試験項目	測定時期			
	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	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
含量(%) [残存率(%)]	99.7 [100.0]	100.7 [101.0]	101.1 [101.4]	100.9 [101.2]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	96 [91-98]	93 [88-96]	97 [91-101]	96 [94-98]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質	0.1%以下	0.02	0.03
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.03	0.08
硬度(N)	66.7	55.1	58.2	53.2

<ミルタザピン錠 30mg「VTR S」>

①温度に対する安定性試験 [40°C±2°C・75%RH±5%RH]

試験項目	測定時期			
	開始時	1か月	2か月	3か月
性状	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
含量(%) [残存率(%)]	99.3 [100.0]	99.4 [100.1]	100.4 [101.1]	99.4 [100.1]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	92 [91-94]	93 [86-97]	96 [93-99]	95 [90-99]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質	0.1%以下	0.02	0.03
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.03	0.07
硬度(N)	99.6	102.7	96.1	100.2

②湿度に対する安定性試験 [25°C±2°C・75%RH±5%RH]

試験項目	測定時期			
	開始時	1か月	2か月	3か月
性状	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
含量(%) [残存率(%)]	99.3 [100.0]	100.4 [101.1]	100.7 [101.4]	100.6 [101.3]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	92 [91-94]	89 [87-93]	86 [84-88]	84 ^{注)} [60-95]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質	0.1%以下	0.02	0.02
	総類縁物質質量	0.5%以下	0.03	0.05
硬度(N)	99.6	67.4	61.1	61.6

注)3か月の溶出性;10個/12個の試料の個々の溶出率が規定する値であった。

③光に対する安定性試験 [2500lx、25°C±2°C・45%RH±5%RH]

試験項目	測定時期			
	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	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
含量(%) [残存率(%)]	99.3 [100.0]	100.9 [101.6]	100.4 [101.1]	100.3 [101.0]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	92 [91-94]	91 [86-94]	94 [82-98]	94 [91-95]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質	0.1%以下	0.02	0.02
	総類縁物質	0.5%以下	0.03	0.05
硬度(N)	99.6	84.5	74.2	87.6

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動^{13,14)}

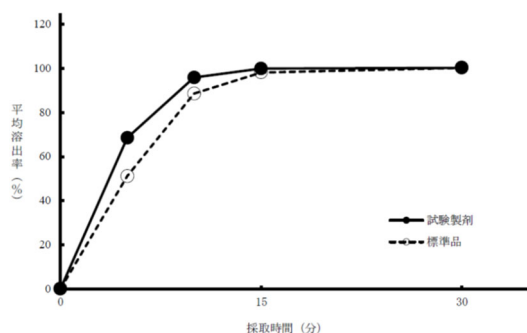
<ミルタザピン錠 15mg「VTR S」>

「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日一部改正 薬食審査発0229第10号）に基づき、ミルタザピン錠 30mg「VTR S」を標準品としてミルタザピン錠 15mg「VTR S」の溶出試験を実施した結果、いずれの試験液においても溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

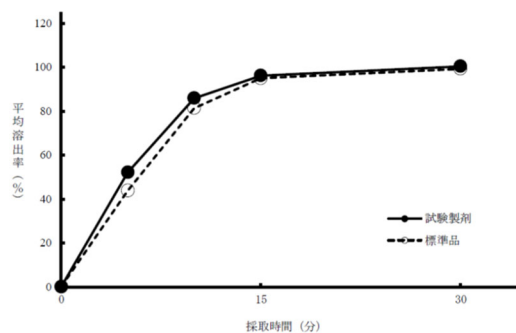
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液） pH5.0（薄めたMcIlvaine緩衝液） pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液） 水	900mL	50rpm

n=12

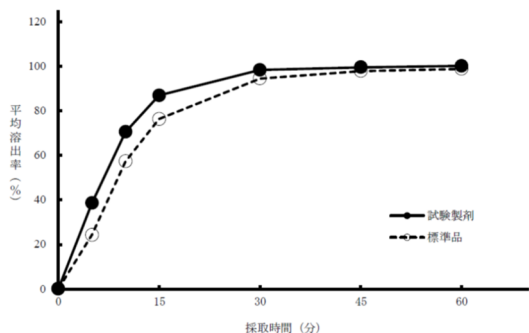
pH1.2 (50rpm)



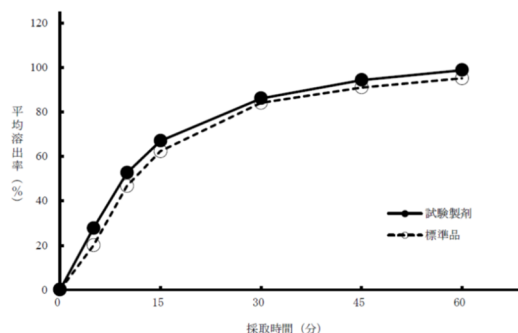
pH5.0 (50rpm)



pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)					
		5分	10分	15分	30分	45分	60分
pH1.2 50rpm	ミルタザピン錠 15mg 「VTRS」	68.5 ± 8.1	95.8 ± 3.4	99.9 ± 0.7	100.2 ± 0.7	—	—
	標準品	51.1 ± 9.1	88.5 ± 6.1	98.1 ± 3.4	100.2 ± 1.1	—	—
pH5.0 50rpm	ミルタザピン錠 15mg 「VTRS」	52.1 ± 8.8	85.9 ± 8.3	96.2 ± 4.5	100.4 ± 1.0	—	—
	標準品	43.8 ± 3.6	81.4 ± 5.7	95.0 ± 4.0	99.3 ± 0.9	—	—
pH6.8 50rpm	ミルタザピン錠 15mg 「VTRS」	38.5 ± 7.4	70.5 ± 8.1	86.9 ± 5.7	98.3 ± 2.1	99.5 ± 1.2	100.1 ± 1.1
	標準品	24.2 ± 6.1	57.2 ± 7.8	76.3 ± 6.8	94.5 ± 3.0	97.8 ± 1.5	98.8 ± 1.0
水 50rpm	ミルタザピン錠 15mg 「VTRS」	27.7 ± 3.9	52.6 ± 5.3	67.0 ± 5.8	86.1 ± 5.3	94.3 ± 4.5	98.8 ± 3.7
	標準品	20.0 ± 4.5	46.7 ± 4.9	62.3 ± 4.8	84.1 ± 2.5	91.0 ± 3.1	95.1 ± 2.7

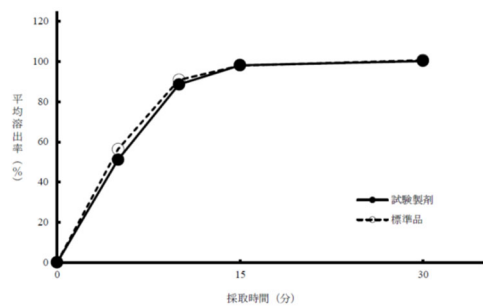
<ミルタザピン錠 30mg 「VTRS」>

ミルタザピン錠 30mg 「VTRS」と標準品 (30mg) の溶出試験を実施した結果、ミルタザピン錠 30mg 「VTRS」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「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 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号) の溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

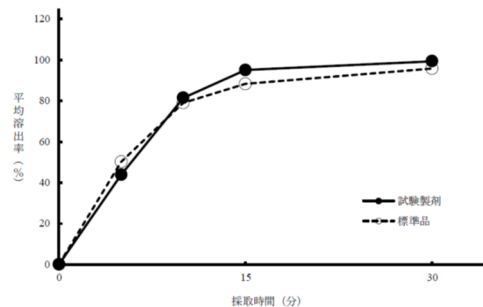
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第 1 液) pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液) 水	900mL	50rpm
	pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液)	900mL	100rpm

n=12

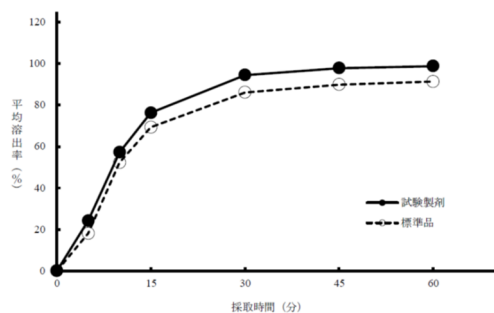
pH1.2 (50rpm)



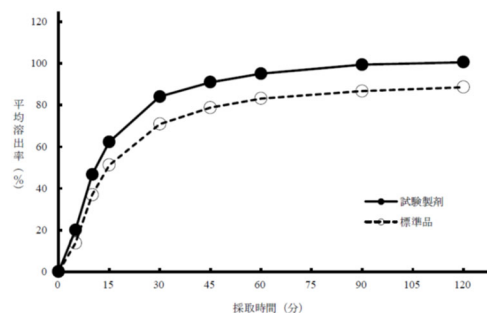
pH5.0 (50rpm)



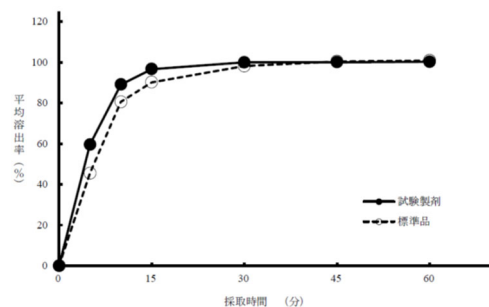
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH6.8 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)							
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
pH1.2 50rpm	ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」	51.1 ± 9.1	88.5 ± 6.1	98.1 ± 3.4	100.2 ± 1.1	—	—	—	—
	標準品	56.3 ± 11.8	90.8 ± 4.3	98.0 ± 2.5	100.6 ± 1.7	—	—	—	—
pH5.0 50rpm	ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」	43.8 ± 3.6	81.4 ± 5.7	95.0 ± 4.0	99.3 ± 0.9	—	—	—	—
	標準品	50.1 ± 11.8	78.9 ± 6.9	88.2 ± 3.3	95.7 ± 1.0	—	—	—	—

試験条件	薬剤	溶出率 (%)							
		5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
pH6.8 50rpm	ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」	24.2 ± 6.1	57.2 ± 7.8	76.3 ± 6.8	94.5 ± 3.0	97.8 ± 1.5	98.8 ± 1.0	—	—
	標準品	18.1 ± 9.4	52.3 ± 9.4	69.3 ± 6.1	86.1 ± 2.4	89.9 ± 1.6	91.3 ± 1.3	—	—
水 50rpm	ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」	20.0 ± 4.5	46.7 ± 4.9	62.3 ± 4.8	84.1 ± 2.5	91.0 ± 3.1	95.1 ± 2.7	99.4 ± 2.4	100.6 ± 2.2
	標準品	13.7 ± 5.8	36.9 ± 6.8	51.2 ± 5.7	70.9 ± 4.1	78.8 ± 3.2	83.2 ± 2.3	86.7 ± 1.7	88.6 ± 1.7
pH6.8 100rpm	ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」	59.6 ± 9.3	89.1 ± 6.2	96.7 ± 2.7	100.0 ± 0.6	100.1 ± 0.5	100.3 ± 0.6	—	—
	標準品	45.5 ± 8.9	80.6 ± 2.6	90.2 ± 2.0	98.2 ± 1.7	100.5 ± 1.8	100.9 ± 1.7	—	—

平均値±SD n=12

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 「V T R S」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

100錠 [バラ]

ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ミルタザピン錠 15mg・錠 30mg 「V T R S」:

PTP シート: ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ボトル (バラ): ボトルーポリエチレン、キャップーポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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調節すること。

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

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^{15,16)}。

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

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

1) 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

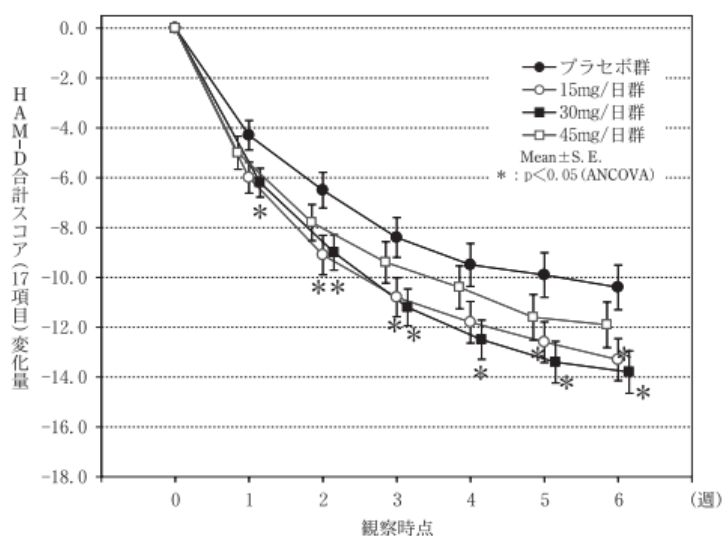


図 HAM-D 合計スコア (17 項目) 変化量の推移 (LOCF)

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

国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験

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

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

国内第Ⅱ相長期投与試験

うつ病患者を対象とした 52 週間投与 (15~45mg/日) により、HAM-D 合計スコア (17 項目) は、投与開始前の 10.2 ± 6.5 (n=107) から投与開始 6 週では、 6.9 ± 5.1 となった (OC)。投与 6 週後以降、投与 52 週後 (4.0 ± 5.2) まで 7 未満で安定して推移し、ミルタザピンの長期投与での効果が確認された。また、ミルタザピン 30mg/日から 45mg/日への増量により改善した症例も認められた¹⁸⁻²⁰⁾

表 HAM-D 合計スコア (17 項目) (OC)

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

1) 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

該当しない

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）に関連する化合物はなし。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミルタザピンは中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは5-HT₂及び5-HT₃受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に5-HT₁受容体が活性化される。

ミルタザピンのS (+) 鏡像異性体は α_2 受容体と5-HT₂受容体を主に阻害し、R (-) 鏡像異性体は5-HT₃受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、 α_2 受容体及び5-HT₂受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった¹⁻³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗うつ作用

- ①隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した¹⁾
- 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²¹⁾。
- ③反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した²²⁾。
- 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²³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

概要資料なし

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

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^{24,25)}。

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 _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (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.

2) 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後 1.5 時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} 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^{26,27)}。

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 _{max} * (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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.

3) 生物学的同等性試験

<ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」>

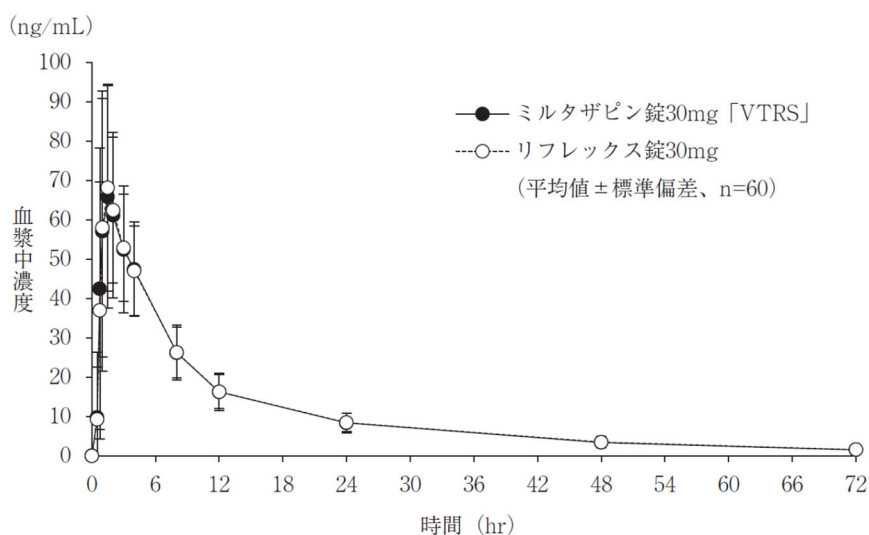
ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁸⁾。

<ミルタザピン錠 30mg 「VTR S」>

健康成人男子にミルタザピン錠 30mg 「VTR S」とリフレックス錠 30mg のそれぞれ 1 錠（ミルタザピンとして 30mg）を、絶食時単回経口投与して血漿中ミルタザピン未変化体濃度を測定し、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) ~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（クロスオーバー法）²⁹⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ミルタザピン錠 30mg 「VTR S」	771.03±209.77	78.19±27.19	1.7±1.0	19.1±3.6
リフレックス錠 30mg	777.84±195.44	78.35±25.92	1.8±1.2	19.3±3.9

平均±標準偏差 (n=60)



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。

(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

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-∞}及び半減期には食事の影響は認められなかった³⁰⁾（外国人データ）

2) 併用薬の影響

①ケトコナゾール

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30mg をケトコナゾール^{注1)} (CYP3A4 阻害薬) 1 日 2 回 200mg の 7 日間反復経口投与の投与 3 日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 42% 及び 52% 増加した³¹⁾ (外国人データ)。

注 1) 経口剤国内未発売

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³¹⁾ (外国人データ)。

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³²⁾ (外国人データ)

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³¹⁾ (外国人データ)。

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³¹⁾ (外国人データ)。

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³¹⁾ (外国人データ)。

⑦パロキセチン

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1 日 1 回 30mg とパロキセチン (CYP2D6 阻害薬) 1 日 1 回 40mg を 9 日間反復経口投与したところ、ミルタザピンの AUC₀₋₂₄ は単独投与時と比べ 18% 増加した。一方、パロキセチンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は併用により影響を受けなかった³¹⁾ (外国人データ)。

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³³⁾ (外国人データ)。

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)³¹⁾ (外国人データ)。

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_{max} 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_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 23% 及び 13% 減少したが、男性では C_{max} が 23% 増加した³¹⁾ (外国人データ)。

⑪リスペリドン

統合失調症患者^{注2)}にミルタザピン 1 日 1 回 30mg の反復経口投与とリスペリドン 1 日 2 回 1~3mg の反復経口投与 (いずれも 1 週間以上) を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった³⁴⁾ (外国人データ)。

注 2) 本剤の承認効能は「うつ病・うつ状態」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数²⁹⁾

ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」: 0.0375 ± 0.0072 (/hr)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

ミルタザピンのヒト血漿蛋白への結合率は、0.01～10 μ g/mL の濃度範囲で平均 85%であった³⁵⁾ (*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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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。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^{36,37)} (*in vitro*、外国人データ)。

(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¹⁴Cで標識したミルタザピン20mgを投与したとき、投与後168時間までに投与した放射能の80~94%が尿及び糞中に排泄され（尿中に約75%、糞中に約15%）、そのほとんどは代謝物であった。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の5%以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった^{38,39)}（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

(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-∞}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⁴⁰⁾（外国人データ）。

(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-∞}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⁴¹⁾（外国人データ）。

(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）⁴²⁾（外国人データ）。

(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）⁴²⁾（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. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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／精神運動不穩、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照]

8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[15.1.3、15.2 参照]

8.6 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1 参照]

9.1.2 躁うつ病患者

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

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.4 参照]

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が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⁴³⁾。

(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 歳のうつ病性障害 (DSM-IV^{注)} における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2 参照]

注) DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.2、11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後 MAO 阻害剤に切り替える場合は、2 週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール等) エリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン	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	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。

リファンピシン等 [16.7.2、16.7.3 参照]	が増強される可能性がある。	
シメチジン [16.7.4 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等) の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等 ジアゼパム [16.7.5 参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール (飲酒) [16.7.6 参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニウム塩化物水和物 (メチレンブルー) 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [11.1.1、16.7.7、16.7.8 参照]	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリンカリウム [16.7.9 参照]	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) をモニターすることが望ましい。	機序不明
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7 参照]	QT 延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む) を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

8. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群 (頻度不明)

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。[2.2、10.1、10.2、16.7.7、16.7.8 参照] 異常が認められた場合には投与を中止

し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症（いずれも頻度不明）

感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3 参照]

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

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

11.1.7 QT 延長、心室頻拍（いずれも頻度不明）

[9.1.7、10.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類\頻度	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、ミオクロヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚、せん妄、攻撃性、健忘
消化器	便秘 (12.7%)、口渇 (20.6%)	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	口腔浮腫、唾液分泌亢進
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼	

			浮腫、視覚障害	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇 (12.4%)、 γ -GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	尿閉、排尿困難
生殖器			不正子宮出血	持続勃起症
骨格筋・結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	CK 上昇
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中樞神経系の抑制が報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

15.1.2 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

15.1.3 健康成人において、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある⁴⁴⁾。[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¹⁾。[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・錠 30mg「V T R S」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミルタザピン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：リフレックス錠 15mg・錠 30mg (Meiji Seika ファルマ株式会社)、レメロン錠 15mg・30mg (MSD 株式会社)

同 効 薬：アミトリプチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1994年9月1日

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「V T R S」	2022年3月18日 (販売名変更による)	30400AMX00169000	2023年12月9日 (旧販売名：2017 年6月16日)	2023年12月9日 (旧販売名：2017 年6月16日)
ミルタザピン錠 30mg「V T R S」		30400AMX00170000		

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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算処理 システム用コード
ミルタザピン錠 15mg「VTR S」	126488303	1179051F1010	1179051F1215	統一名： 622716000 個別： 622648803
ミルタザピン錠 30mg「VTR S」	126489003	1179051F2017	1179051F2211	統一名： 622716100 個別： 622648903

14. 保険給付上の注意

本剤は、保健診療上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 薬理試験 (リフレックス錠 : 2009年7月7日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 2) Haddjeri N, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277 (2) : 861-871
- 3) ミルタザピンの薬理作用上の特徴と抗うつ作用 (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)
- 4) 中野 泰志ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (1) —明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」 : 第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集 : 25, 2009
- 5) 新井 哲也ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2) —低視力状態での可視性の比較—」 : 第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集 : 29, 2009
- 6) 新井 哲也ほか : 「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発 (2) —低視力状態での可視性の比較—」 : 第 35 回感覚代行シンポジウム講演論文集 : 29, 2009
- 7) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」)
- 8) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験) (ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」)
- 9) 社内資料 : 安定性試験 (長期保存試験) (ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」)
- 10) 社内資料 : 安定性試験 (長期保存試験) (ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」)
- 11) 社内資料 : 無包装状態の安定性試験 (ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」)
- 12) 社内資料 : 無包装状態の安定性試験 (ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」)
- 13) 社内資料 : 安定性試験 (溶出試験) (ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」)
- 14) 社内資料 : 安定性試験 (溶出試験) (ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」)
- 15) 木下利彦 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 (2) : 289-306
- 16) プラセボ対照用量検討試験 (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)
- 17) 村崎光邦ほか : 臨床精神薬理. 2010 ; 13 (2) : 339-355
- 18) 木下利彦 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 (3) : 503-520
- 19) 長期投与試験 (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)
- 20) 本剤の用法・用量について (リフレックス錠 : 2009年7月7日承認、審査報告書)
- 21) Andrews JS, et al. : Drug Dev. Res. 1994 ; 32 (2) : 58-66
- 22) O' Connor WT, et al. : Neuropharmacology. 1986 ; 25 (3) : 267-270
- 23) Nowakowska E, et al. : Pol. J. Pharmacol. 1999 ; 51 (6) : 463-469
- 24) 大谷義夫ほか : 基礎と臨床. 1990 ; 24 (10) : 5365-5377
- 25) 日本人単回投与試験 (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)
- 26) 反復投与試験 (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) 吸収 (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)
- 28) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」)
- 29) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」)
- 30) 食事の影響試験 (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)
- 31) 薬物相互作用 (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) Spaans E, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 58 : 423-429
- 33) Sitsen JMA, et al. : J. Psychopharmacol. 2000 ; 14 (2) : 172-176
- 34) Loonen AJM, et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 1999 ; 10 : 51-57
- 35) 血漿タンパクとの結合 (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)
- 36) Dahl ML, et al. : Clin. Drug Invest. 1997 ; 13 (1) : 37-46
- 37) 代謝 (リフレックス錠 : 2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 38) マスバランス試験 (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)
- 39) マスバランス試験 (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)
- 40) Bengtsson F, et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998 ; 13 : 357-365
- 41) 肝機能低下の影響 (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)
- 42) Timmer CJ, et al. : Human psychopharmacology. 1996 ; 11 : 497-509
- 43) Kristensen JH, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2007 ; 63 (3) : 322-327
- 44) Ruigt GSF, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990 ; 38 (6) : 551-554

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について(その 3)」

(令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

<ミルタザピン錠 15mg「VTR S」>

①温度に対する安定性試験 [40°C±2°C・75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7日後	14日後	30日後
外観	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
含量(%) [残存率(%)]	99.1 [100.0]	100.1 [101.0]	98.8 [99.7]	101.3 [102.2]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.1%以下	0.02	0.02	0.02
	総類縁物質 0.5%以下	0.03	0.03	0.04

②湿度に対する安定性試験 [25°C±2°C、75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7日後	14日後	30日後
外観	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉
含量(%) [残存率(%)]	99.1 [100.0]	99.4 [100.3]	100.3 [101.2]	100.0 [100.9]
純度試験 (類縁物)	個々の類縁物質 0.1%以下	0.02	0.02	0.02
	総類縁物質 0.5%以下	0.03	0.04	0.04

③光に対する安定性試験 [2500lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
外観	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
含量(%) [残存率(%)]	99.1 [100.0]	99.2 [100.1]	100.1 [101.0]	99.2 [100.1]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.1%以下	0.02	0.03	0.06
	総類縁物質 0.5%以下	0.03	0.13	0.22

<ミルタザピン錠 30mg「V T R S」>

①温度に対する安定性試験 [40°C±2°C・75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7日後	14日後	30日後
外観	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
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	100.3 [99.7]	99.4 [98.8]	100.2 [99.6]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.1%以下 総類縁物質質量 0.5%以下	0.02 0.04	0.02 0.04	0.02 0.04

②湿度に対する安定性試験 [25°C±2°C、75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7日後	14日後	30日後
外観	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
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	99.3 [98.7]	99.3 [98.7]	98.9 [98.3]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.1%以下 総類縁物質質量 0.5%以下	0.02 0.04	0.02 0.04	0.02 0.06

③光に対する安定性試験 [2500lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
外観	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
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	99.4 [98.8]	100.0 [99.4]	98.1 [97.5]
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.1%以下 総類縁物質質量 0.5%以下	0.02 0.04	0.03 0.12	0.06 0.20

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

①崩壊懸濁試験

「内服薬経管投与ハンドブック第3版※」に準じ、ディスペンサー内に本品1錠および55°Cの温湯20mLを入れ、5分間自然放置した後、ディスペンサーを90度で15往復横転させ、崩壊・懸濁の状態を観察した。5分後に崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様な操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察した。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を乳棒で15回叩き破壊し、同様に試験を行った。

②通過性試験

「内服薬経管投与ハンドブック第3版※」に準じ、崩壊懸濁法で得られた懸濁液を、経管チューブの注入端より2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。チューブサイズ8フレンチ(8Fr.)による通過性を観察した。薬剤注入後、適量の水で洗浄し、薬剤の残存を確認した。

③試験結果

	簡易懸濁法		通過性試験
	水 (約 55℃)		通過サイズ
	5分	10分	
ミルタザピン錠 15mg 「V T R S」	○	—	8Fr.
ミルタザピン錠 30mg 「V T R S」	○	—	8Fr.

○：完全に崩壊し、良好な懸濁状態を示した

<参考文献>

※藤島 一郎監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版 P41-50、じほう、2015

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ダイト株式会社
〒939-8567 富山県富山市八日町326番地

販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

