

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
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ミルタザピン錠

ミルタザピン錠15mg「ケミファ」

ミルタザピン錠30mg「ケミファ」

Mirtazapine Tablets 15mg・30mg “Chemiphar”

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 「ケミファ」：1錠中ミルタザピン 15.0mg ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」：1錠中ミルタザピン 30.0mg
一般名	和名：ミルタザピン（JAN） 英名：Mirtazapine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年 8月 15日 薬価基準収載年月日：2018年 12月 14日 販売開始年月日：2018年 12月 14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225/FAX.03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/

本 IF は 2021 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	17
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	17
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	18
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	19
6. RMPの概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	19
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	21
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	22
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	10. 過量投与	24
III. 有効成分に関する項目	3	11. 適用上の注意	24
1. 物理化学的性質	3	12. その他の注意	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	26
3. 有効成分の確認試験法，定量法	3	1. 薬理試験	26
IV. 製剤に関する項目	4	2. 毒性試験	26
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	27
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	2. 有効期間	27
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	6. 同一成分・同効薬	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	7. 国際誕生年月日	27
9. 溶出性	6	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	27
10. 容器・包装	8	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	27
11. 別途提供される資材類	8	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	27
12. その他	8	11. 再審査期間	27
V. 治療に関する項目	9	12. 投薬期間制限に関する情報	27
1. 効能又は効果	9	13. 各種コード	28
2. 効能又は効果に関連する注意	9	14. 保険給付上の注意	28
3. 用法及び用量	9	XI. 文献	29
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 引用文献	29
5. 臨床成績	9	2. その他の参考文献	29
VI. 薬効薬理に関する項目	12	XII. 参考資料	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	1. 主な外国での発売状況	30
2. 薬理作用	12	2. 海外における臨床支援情報	30
VII. 薬物動態に関する項目	13	XIII. 備考	31
1. 血中濃度の推移	13	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	31
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の関連資料	31
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16		
4. 吸収	16		
5. 分布	16		
6. 代謝	17		
7. 排泄	17		
8. トランスポーターに関する情報	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピン錠はノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA）であり、本邦では2009年9月に上市されている。

ミルタザピン錠 15mg「ケミファ」及びミルタザピン錠 30mg「ケミファ」は、後発医薬品として開発し、2018年8月に承認を取得し、同年12月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) うつ病・うつ状態に適応を有している。
- (2) 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（12頁参照）。
- (3) 重大な副作用（22頁参照）として、セロトニン症候群、無顆粒球症、好中球減少症、痙攣、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、QT延長、心室頻拍があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 識別性を向上させるため、錠剤両面に「ミルタザピン」、「規格」をインクジェットでカナ印字している。
- (2) PTPシート表面には、薬剤の判別を容易にするため、1錠単位で製品名、規格を表記し、PTPシート裏面には、視認性向上のため、2錠単位で製品名、規格を大きく表記している。
- (3) 外箱には、利便性向上のため、切り取りタグを施している。

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
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 「ケミファ」

ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」

(2) 洋名

Mirtazapine Tablets 15mg・30mg “Chemiphar”

(3) 名称の由来

「有効成分」+「剤形」+「含量」+「屋号」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミルタザピン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

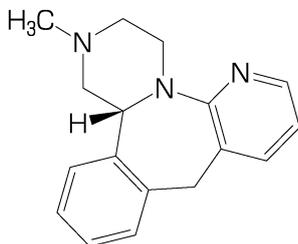
Mirtazapine（JAN）

(3) ステム

-apine tricyclic compounds

3. 構造式又は示性式

構造式：



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
(IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当しない

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

メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、融点、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

吸光度(1%, 1cm) (294nm): 202~222 (10mg, エタノール(99.5), 500mL)

比旋光度(20度, D線): -2~+2° (脱水物に換算したもの 0.25g, エタノール(99.5)、25mL、100mm)

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

赤外線吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

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

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	表	裏	側面	性状
ミルタザピン錠 15mg 「ケミファ」				黄色のフィルムコーティング錠 本剤の割線様形状は承認を受けた 割線ではない 長径：10.1mm 短径：6.1mm 厚さ：3.2mm 重量：154.0mg
	長径：10.1mm 短径：6.1mm 厚さ：3.2mm 重量：154.0mg			
ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」				黄赤色のフィルムコーティング錠 本剤の割線様形状は承認を受けた 割線ではない 長径：13.1mm 短径：7.1mm 厚さ：4.2mm 重量：306.0mg
	長径：13.1mm 短径：7.1mm 厚さ：4.2mm 重量：306.0mg			

(3) 識別コード

	ミルタザピン錠 15mg 「ケミファ」	ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」
識別コード	ミルタザピン 15 ケミファ	ミルタザピン 30 ケミファ
記載場所	錠剤	

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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 「ケミファ」	ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」
有効成分 (1錠中)	ミルタザピン 15.0mg	ミルタザピン 30.0mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、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	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、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. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質（報告が必要な閾値を超えるものはなし）

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾²⁾

(1) ミルタザピン錠 15mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±1°C 75±5%RH	6 ヶ月	PTP 包装 バラ包装	規格内
無包装 安定性試験	40±2°C	3 ヶ月	遮光・気密容器 (ガラス瓶)	規格内
	30±2°C 75±5%RH	3 ヶ月	遮光・開放	硬度低下 (規格内)
	総照度 120 万 lx・hr	—	開放	硬度低下 (規格内) 光照射面のみ退色 (規格内)
	成り行き温・湿度	3 ヶ月	室内散乱光・開放	硬度低下 (規格内)
PTP 包装品 安定性試験	総照度 120 万 lx・hr	—	PTP 包装	硬度低下 (規格内)

測定項目

性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法（加速試験）

性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、硬度（無包装・PTP 包装品安定性試験）

(2) ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±1°C、 75±5%RH	6 ヶ月	PTP 包装	規格内
無包装 安定性試験	40±2°C	3 ヶ月	遮光・気密容器 (ガラス瓶)	規格内
	30±2°C 75±5%RH	3 ヶ月	遮光・開放	硬度低下 (規格内)
	総照度 120 万 lx・hr	—	開放	硬度低下 (規格内) 光照射面のみ退色 (規格内)
	成り行き温・湿度	3 ヶ月	室内散乱光・開放	硬度低下 (規格内)
PTP 包装品 安定性試験	総照度 120 万 lx・hr	—	PTP 包装	硬度低下 (規格内)

測定項目

性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法（加速試験）

性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、硬度（無包装・PTP 包装品安定性試験）

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³⁾

溶出挙動における類似性

1) ミルタザピン錠 15mg「ケミファ」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の「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」に従い、標準製剤（ミルタザピン錠 30mg「ケミファ」）との溶出挙動の比較を行った。

（方法） 日局溶出試験法 パドル法

試験条件：回転数 50rpm

試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

判定基準：

①平均溶出率

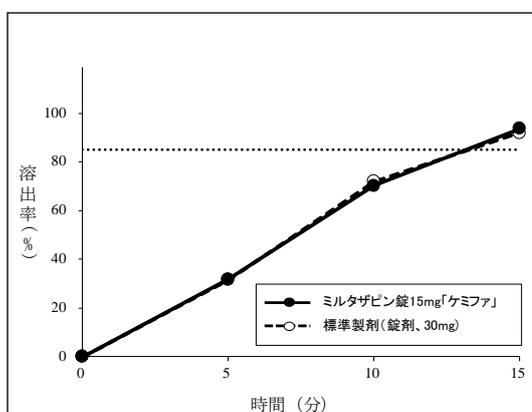
パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判定基準
50rpm	pH1.2	15 分以内に平均 85%以上溶出し た。	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上 溶出するか、又は 15 分における試験製 剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出 率±10%の範囲にある。
	pH5.0		
	pH6.8		
	水	30 分以内に平均 85%以上溶出せ ず、規定された試 験時間において 平均 85%以上溶 出した。	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試 験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均 溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

②個々の溶出率

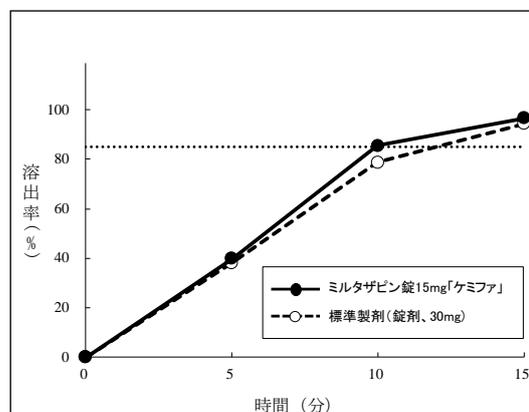
パドル 回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	

（結果） 全ての試験条件で判定基準（同等性）に適合し、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

pH1.2（50rpm）における溶出曲線

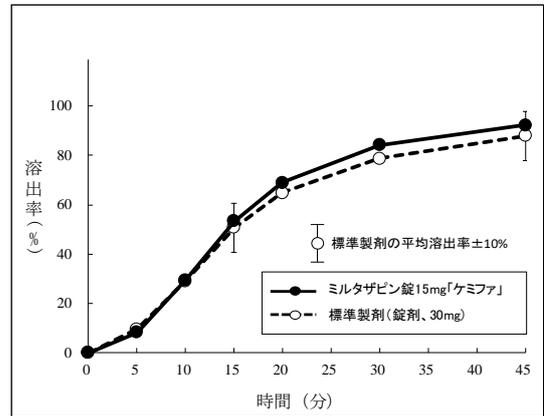
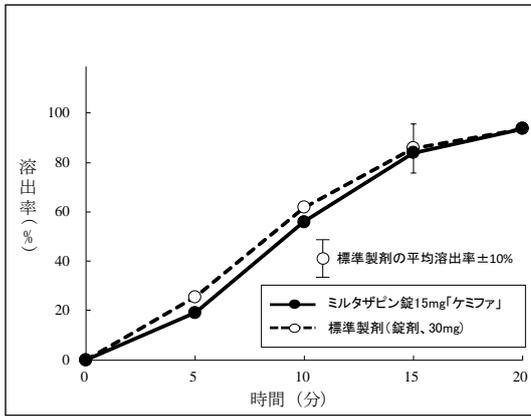


pH5.0（50rpm）における溶出曲線



pH6.8（50rpm）における溶出曲線

水（50rpm）における溶出曲線



2) ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に従い、標準製剤（リフレックス錠 30mg）との溶出挙動の比較を行った。

（方法）日局溶出試験法 パドル法

試験条件：回転数 50rpm

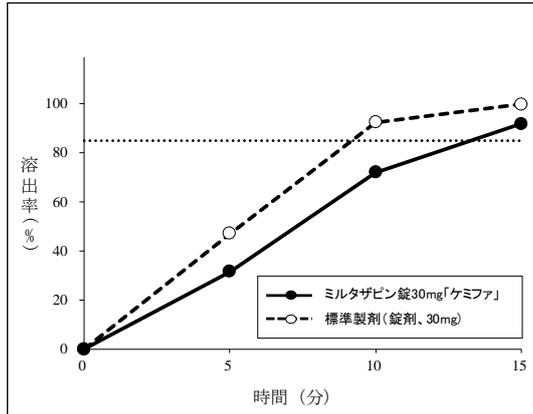
試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

判定基準：

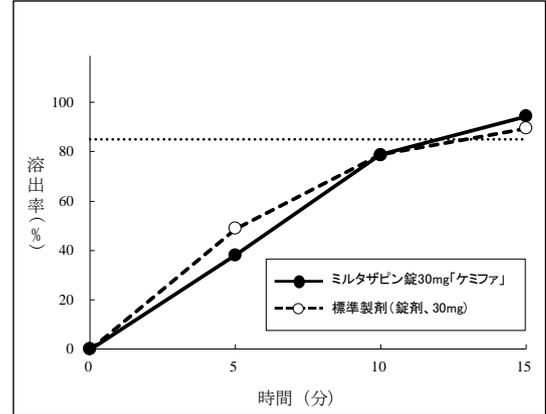
パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判定基準
50rpm	pH1.2	15 分以内に平均 85%以上溶出した。	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0		
	pH6.8	15～30 分以内に平均 85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	水	30 分以内に平均 85%以上溶出せず、 規定された試験時間 において平均 85%以上 溶出した。	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

（結果）全ての試験条件で判定基準（類似性）に適合し、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

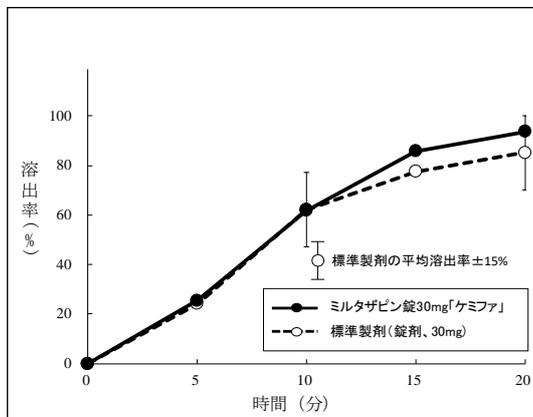
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



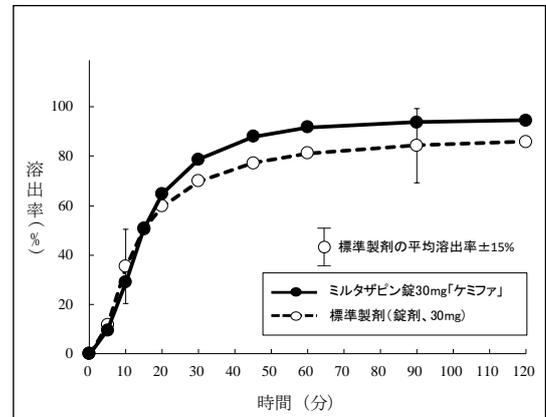
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



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 「ケミファ」: 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
300 錠 [ポリエチレン瓶、バラ]
ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」: 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

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

[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

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

[9.7.1、9.7.2 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

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。すべての本剤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。本剤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、本剤45mg/日群での効果は、30mg/日群を上回るものではなかった^{4,5)}。

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

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

1) 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

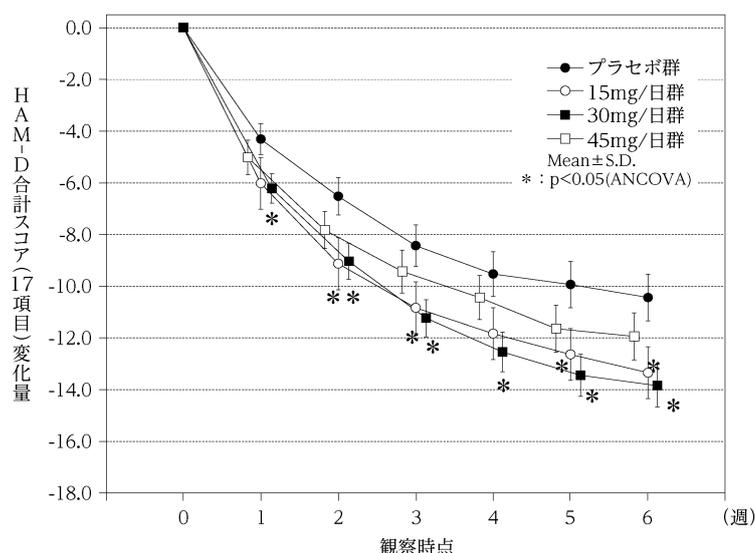


図 HAM-D 合計スコア (17 項目) 変化量の推移 (LOCF)

副作用発現頻度は、本剤 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、本剤 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、本剤投与群 (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 (LOCF) 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) ⁸⁾。

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

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、本剤の長期投与での効果が確認された ^{6,7)}。

表 2 HAM-D 合計スコア (17 項目) (OC)

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

1) 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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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^{9,10}。

(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⁹⁾。
- 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¹¹⁾。
- ③ 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した¹²⁾。
- 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¹³⁾。

(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

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^{14,15)}。

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

用量 (mg)	n	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{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 を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後 1.5 時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び Cmax はこれらの用量の範囲で用量相関性を示した。45mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。

各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった¹⁶⁾。

表 2 健康成人における反復投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	tmax* (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{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.

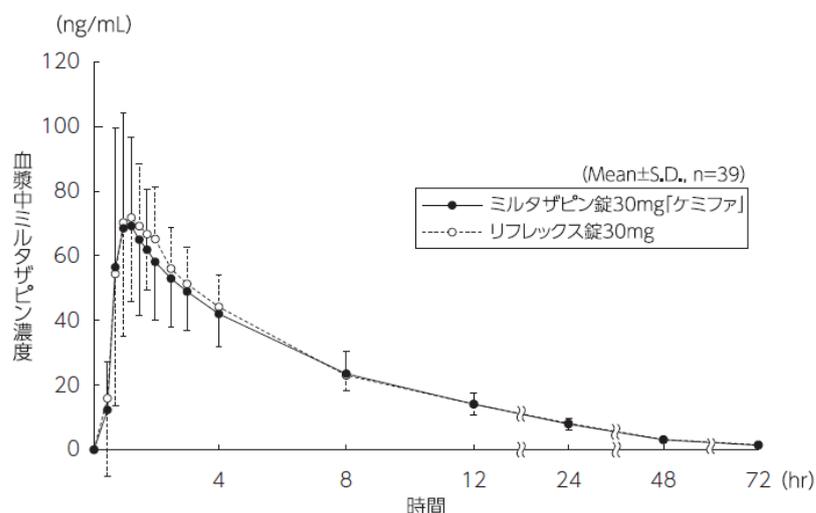
3) 生物学的同等性試験

ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」

ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」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）健康成人男子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、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」	711.0425 ±160.5995	85.1488 ±30.6981	1.56±1.30	18.6±3.22
リフレックス錠 30mg	734.0934 ±153.7158	89.1147 ±27.8741	1.27±0.446	18.9±3.30

(Mean±S.D., n=39)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ミルタザピン錠 15mg 「ケミファ」

ミルタザピン錠 15mg 「ケミファ」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」に基づき、ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁷⁾。

(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¹⁸⁾（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-∞}はそれぞれ 42%及び 52%増加した¹⁹⁾(外国人データ)。

[10.2 参照]

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 AUC₀₋₂₄ はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約 60%減少した。一方、カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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 AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 30% 及び 46% 減少した。一方、フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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-∞} は単独投与時と比べてそれぞれ 24% 及び 63% 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¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2、11.1.1 参照]

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²¹⁾ (外国人データ)。[10.2、11.1.1 参照]

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)¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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¹⁹⁾ (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²²⁾ (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¹⁷⁾

0.0382±0.00621/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

動物及びヒトで乳汁中への移行が報告されている。

(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

本剤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²³⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は広範に代謝され、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^{24,25)} (*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。

(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化、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄経路

尿中、糞便中

(2) 排泄率

健康成人に [¹⁴C] で標識した本剤 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²⁵⁾ (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 $AUC_{0-\infty}$ 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²⁶⁾ (外国人データ)。[9.2 参照]

(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²⁷⁾ (外国人データ)。[9.3 参照]

(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)²⁸⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

(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）²⁸⁾（外国人データ）。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1、11.1.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

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

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

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

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

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

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

9.1.2 躁うつ病患者

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

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.4 参照]

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.3 参照]

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすことがある。

9.1.6 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.7 QT 延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者

QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）を起こすおそれがある。[10.2、11.1.7 参照]

9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。

9.1.9 排尿困難のある患者

症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[11.1.4、16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠及び授乳期のラットに 100mg/kg/日を経口投与（ヒトに 45mg を投与したときの全身曝露量（AUC）の約 2 倍に相当）すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続若しくは中止又は本剤投与の継続若しくは中止を検討すること。動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている²⁹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

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

9.7.2 海外で実施された 7～17 歳の双うつ病性障害 (DSM-IV^{注)} における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。
[5.2 参照]

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール等) エリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等 [16.7.2、16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン [16.7.4 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等) の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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・ジョンズ・ワート) 含有食品 [11.1.1、16.7.7、16.7.8 参照]	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリンカリウム [16.7.9 参照]	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) をモニターすることが望ましい。	機序不明
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7 参照]	QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>11.1.3 痙攣（頻度不明）</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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）</p> <p>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]</p>
--

(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

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇 (12.4%)、 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³⁰⁾。
[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⁹⁾。
[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 「ケミファ」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミルタザピン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品：リフレックス錠 15mg、リフレックス錠 30mg、レメロン錠 15mg、
レメロン錠 30mg

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

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

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 「ケミファ」	2018年 8月15日	23000AMX00669000	2018年 12月14日	2018年 12月14日
ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」	2018年 8月15日	23000AMX00670000	2018年 12月14日	2018年 12月14日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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「ケミファ」	1179051F1010	1179051F1118	126476001	622647601
ミルタザピン錠 30mg「ケミファ」	1179051F2017	1179051F2114	126477701	622647701

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) 日本ケミファ株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
- 2) 日本ケミファ株式会社：無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 3) 日本ケミファ株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
- 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、CTD2.7.6.28）
- 6) 木下 利彦. 臨床精神薬理. 2009; 12(3): 503-20.
- 7) 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、CTD2.7.6.57）
- 8) 村崎 光邦ほか. 臨床精神薬理. 2010; 13(2): 339-355.
- 9) 薬理試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2）
- 10) Haddjeri N, et al. J Pharmacol Exp Ther.1996; 277(2): 861-871.
- 11) Andrews JS, et al. Drug Dev Res. 1994; 32(2):58-66.
- 12) O'Connor WT, et al. Neuropharmacology.1986; 25(3): 267-270.
- 13) Nowakowska E, et al. Pol J Pharmacol. 1999;51(6): 463-469.
- 14) 大谷 義夫ほか. 基礎と臨床. 1990; 24(10): 5365-5377.
- 15) 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、CTD2.7.2.2）
- 16) 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、CTD2.7.2.2）
- 17) 日本ケミファ株式会社：生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 18) 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、CTD2.7.1.2）
- 19) 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、CTD2.7.2.2）
- 20) Spaans E, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58: 423-429.
- 21) Sitsen JM, et al. J Psychopharmacol. 2000; 14(2):172-176.
- 22) Loonen AJ, et al. Eur Neuropsychopharmacol.1999; 10: 51-57.
- 23) 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、CTD2.7.2.2）
- 24) Dahl M.-L., et al. Clin Drug Invest. 1997; 13(1):37-46.
- 25) 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、CTD2.7.2.2）
- 26) Bengtsson F, et al. Hum PsychopharmacolClin Exp. 1998; 13: 357-365.
- 27) 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、CTD2.7.2.2）
- 28) Timmer C.J., et al. Human psychopharmacology. 1996; 11: 497-509.
- 29) Kristensen JH, et al. Br J Clin Pharmacol.2007; 63 (3) : 322-327.
- 30) Ruigt GSF, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1990;38 (6) : 551-554.
- 31) 日本ケミファ株式会社：粉碎後の安定性に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当しない

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) 粉砕

粉砕後の安定性³¹⁾

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ミルタザピン錠 15mg 「ケミファ」	成り行き温・湿度	1ヵ月	室内散乱光・開放	規格内
	30±2℃ 75±5%RH	1ヵ月	遮光・開放	規格内
	総照度 60万lx・hr	約25日	開放	類縁物質増加 (規格内) 光照射面のみ黄変
ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」	成り行き温・湿度	1ヵ月	室内散乱光・開放	規格内
	30±2℃ 75±5%RH	1ヵ月	遮光・開放	規格内
	総照度 60万lx・hr	約25日	開放	類縁物質増加 (規格内) 光照射面のみ黄変

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：日本ケミファ株式会社 くすり相談室

TEL. 0120-47-9321 03-3863-1225/FAX.03-3861-9567

受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く）

2. その他の関連資料

