

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

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OD錠15mg 「ニプロ」**  
**ミルタザピンOD錠30mg 「ニプロ」**  
*MIRTAZAPINE OD TABLETS*

剤形	錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）
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 OD 錠 15mg 「ニプロ」 1 錠中 ミルタザピン 15mg ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」 1 錠中 ミルタザピン 30mg
一般名	和名：ミルタザピン（JAN） 洋名：Mirtazapine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日：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：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX: 050-3535-8939 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nipro.co.jp/">https://www.nipro.co.jp/</a>

本 I F は 2023 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和63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「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. I Fとは

I F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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、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。

### 【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。  
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。  
③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。  
④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。  
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。  
②上記以外の医薬品については，「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。  
③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては，PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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，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，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる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。

また製薬企業は，I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 ..... 2
7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
3. 有効成分の確認試験法 ..... 3
4. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 6
7. 溶出性 ..... 6
8. 生物学的試験法 ..... 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 10
11. 力価 ..... 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 11
14. その他 ..... 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 12
2. 用法及び用量 ..... 12
3. 臨床成績 ..... 12

## 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 ..... 14
2. 薬理作用 ..... 14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 15
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 17
3. 吸収 ..... 18
4. 分布 ..... 18
5. 代謝 ..... 18
6. 排泄 ..... 18
7. トランスポーターに関する情報 ..... 18
8. 透析等による除去率 ..... 19

## 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 ..... 20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 20
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び  
処置方法 ..... 21
7. 相互作用 ..... 21
8. 副作用 ..... 23
9. 高齢者への投与 ..... 25
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ..... 25
11. 小児等への投与 ..... 26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 26
13. 過量投与 ..... 26
14. 適用上の注意 ..... 26
15. その他の注意 ..... 26
16. その他 ..... 27

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 28
2. 毒性試験 ..... 28

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		
1. 規制区分	29	
2. 有効期間又は使用期限	29	
3. 貯法・保存条件	29	
4. 薬剤取扱い上の注意点	29	
5. 承認条件等	29	
6. 包装	29	
7. 容器の材質	29	
8. 同一成分・同効薬	30	
9. 国際誕生年月日	30	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30	
11. 薬価基準収載年月日	30	
12. 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	30	
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	30	
		14. 再審査期間
		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
		16. 各種コード
		17. 保険給付上の注意
		30
		30
		30
		31
		<b>XI. 文献</b>
		1. 引用文献
		2. その他の参考文献
		32
		32
		<b>XII. 参考資料</b>
		1. 主な外国での発売状況
		2. 海外における臨床支援情報
		33
		33
		<b>XIII. 備考</b>
		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
		2. その他の関連資料
		34
		36

---

## 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・セロトニン作動性抗うつ薬であり、本邦では2009年に上市されている。

1錠中にミルタザピンをそれぞれ15mg、30mg含有するミルタザピンOD錠15mg「ニプロ」、同OD錠30mg「ニプロ」は、ニプロ㈱が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号(平成26年11月21日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験及び長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2018年8月に承認を取得、2018年12月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ミルタザピンは中枢シナプス前 $\alpha_2$ 自己受容体およびセロトニン神経に存在するシナプス前ヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、ノルアドレナリンおよびセロトニン遊離を増加させる。ノルアドレナリンはシナプス後 $\alpha_1$ 受容体を介してセロトニンの遊離を増加させる。さらに、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、H<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示す。<sup>1)</sup>
- 抗うつ薬の中で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)に分類されている。
- 本剤は識別性を考慮し、当社普通錠とは形状が異なる。
- 錠剤には一般名、OD、含量、屋号をインクジェット印字している。また、30mg錠には片面に割線があり、分割錠においても一般名、OD、含量を確認可能である。
- 臨床的には、うつ病・うつ状態に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、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(頻度不明)。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名 : ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」  
ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」

(2) 洋 名 : MIRTAZAPINE OD TABLETS

(3) 名称の由来 : 有効成分であるミルタザピンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

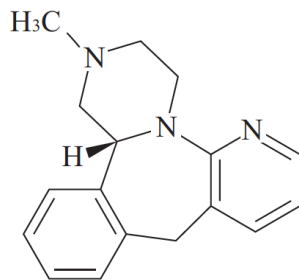
### 2. 一般名

(1) 和 名 (命名法) : ミルタザピン (JAN)

(2) 洋 名 (命名法) : Mirtazapine (JAN)

(3) ステム : 三環系抗うつ薬 : -apine

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

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

分子量 : 265.35

### 5. 化学名 (命名法)

(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

該当資料なし

### 7. CAS 登録番号

85650-52-8 (ミルタザピン)

---

### 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

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名		ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」	ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」
外形			
形状		淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある (口腔内崩壊錠)	淡黄色の割線入り素錠で、わずかに斑点を含むことがある (口腔内崩壊錠)
大きさ	直径 (mm)	8.0	10.0
	厚さ (mm)	3.4	4.6
	重量 (mg)	170	340
本体表示		ミルタザピン OD 15 ニプロ	ミルタザ OD 30 ミルタザ OD 30/ミルタザピン OD 30 ニプロ

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」 1 錠中 ミルタザピン 15mg

ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」 1 錠中 ミルタザピン 30mg

#### (2) 添加物

D-マンニトール、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±2℃、75±5%RH

①ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」<sup>2)</sup>

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、アルミピロー）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合
溶出試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	100.1～ 100.9	99.7～ 100.7	99.2～ 100.9	97.8～ 100.2

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、乾燥剤入り）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
崩壊試験	適 合	適 合	適 合	適 合
溶出試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	100.1～ 100.9	99.5～ 100.9	98.7～ 100.7	99.1～ 100.0

(n=3)

②ミルタザピン OD錠 30mg 「ニプロ」<sup>3)</sup>

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、アルミピロー）

項目及び規格	試験開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（淡黄色の割線入り素錠で、わずかに斑点を含むことがある）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	98.0～ 100.1	97.9～ 99.9	98.9～ 99.8	98.8～ 100.1

(n=3)

長期保存試験

試験条件：25±2℃、60±5%RH

③ミルタザピン OD錠 15mg 「ニプロ」<sup>2)</sup>

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、アルミピロー）

項目及び規格	試験開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後	18カ月後	24カ月後
性状（淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.1 ～ 100.9	98.4 ～ 101.1	99.5 ～ 101.1	99.1 ～ 100.5	98.1 ～ 99.7	99.2 ～ 99.9	100.2 ～ 101.1

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、乾燥剤入り）

項目及び規格	試験 開始時	3カ 月後	6カ 月後	9カ 月後	12カ 月後	18カ 月後	24カ 月後
性状（淡黄色の素錠 で、わずかに斑点を含 むことがある）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.1 ～	98.4 ～	99.5 ～	97.7 ～	98.2 ～	98.7 ～	99.2 ～
	100.9	100.4	100.9	99.4	99.8	101.7	100.2

(n=3)

④ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」<sup>3)</sup>

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、アルミピロー）

項目及び規格	試験 開始時	3カ 月後	6カ 月後	9カ 月後	12カ 月後	18カ 月後	24カ 月後
性状（淡黄色の割線入 り素錠で、わずかに斑 点を含むことがある）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	98.0 ～	97.2 ～	98.3 ～	97.4 ～	96.8 ～	99.3 ～	99.7 ～
	100.1	99.5	99.0	99.5	98.9	100.4	99.9

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、2 年）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、硬度、崩壊性、溶出性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①ミルタザピン OD錠 15mg 「ニプロ」<sup>4)</sup>

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3カ月	変化なし
光	120万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

②ミルタザピン OD錠 30mg 「ニプロ」<sup>5)</sup>

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3カ月	変化なし
光	120万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

①ミルタザピン OD錠 15mg 「ニプロ」<sup>6)</sup>

溶出挙動における同等性

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」及び「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12年2月14日医薬審第64号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」）

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液  
pH3.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液  
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液  
水

回転数 : 50rpm

判定基準 : 溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1)平均溶出率

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 :

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

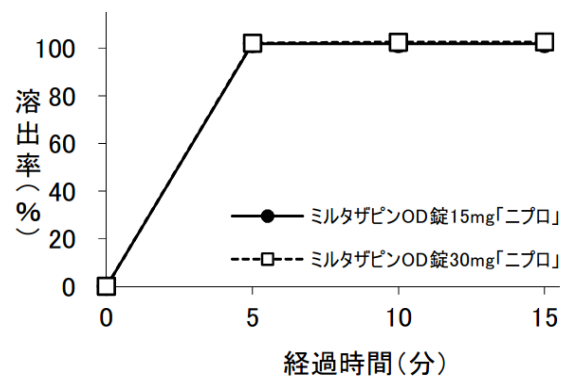
(2)個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

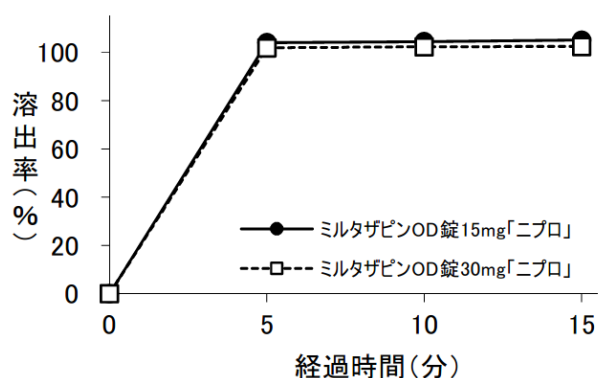
標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってミルタザピン OD 錠 15mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

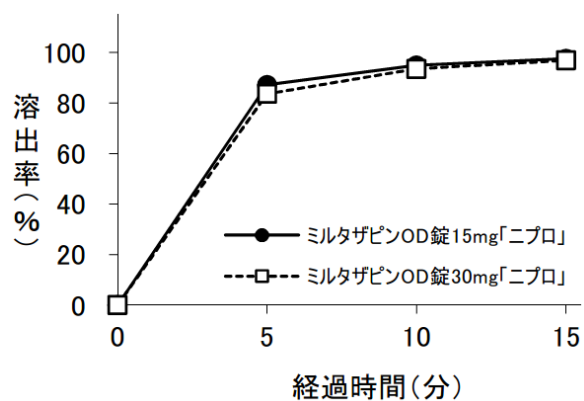
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean $\pm$ S. D.、n=12)



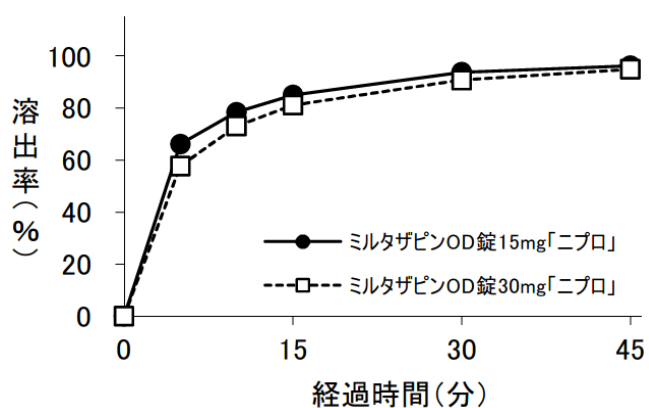
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



②ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」<sup>7)</sup>

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 :  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液  
pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液  
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液  
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、6.8 及び水  
回転数 100rpm の場合 pH6.8

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

②標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合 :

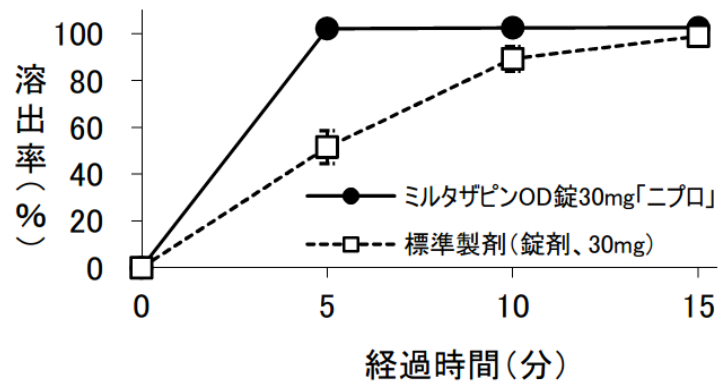
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 42 以上である。

③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 :

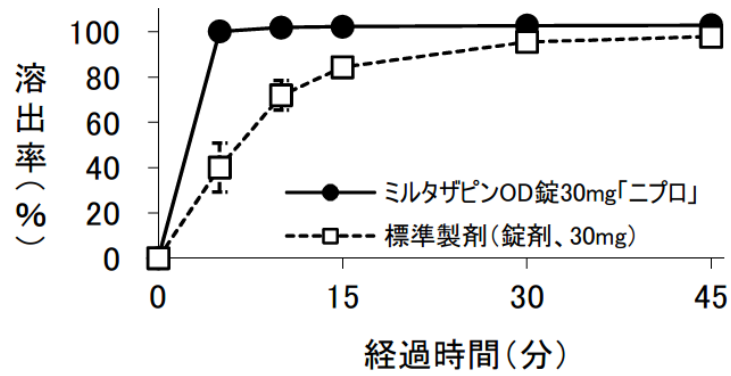
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値は 42 以上である。

試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってミルタザピン OD 錠 30mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、pH1.2 試験液 (50rpm)、pH5.0 試験液 (50rpm) 及び pH6.8 試験液 (100rpm) で標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、pH6.8 試験液 (50rpm) 及び水 (50rpm) では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

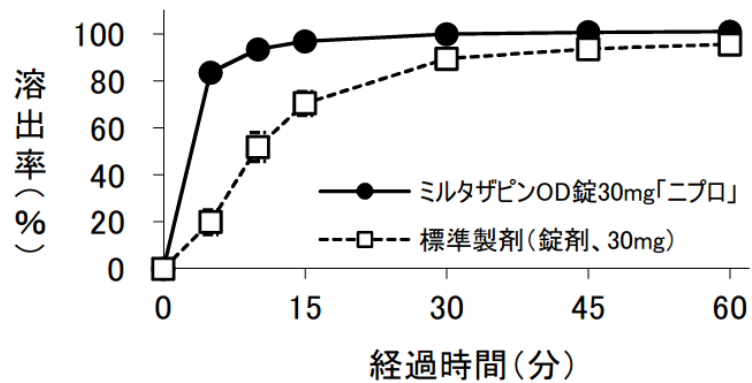
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



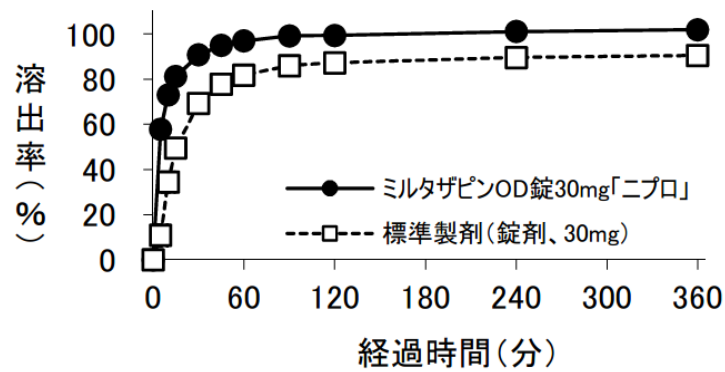
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



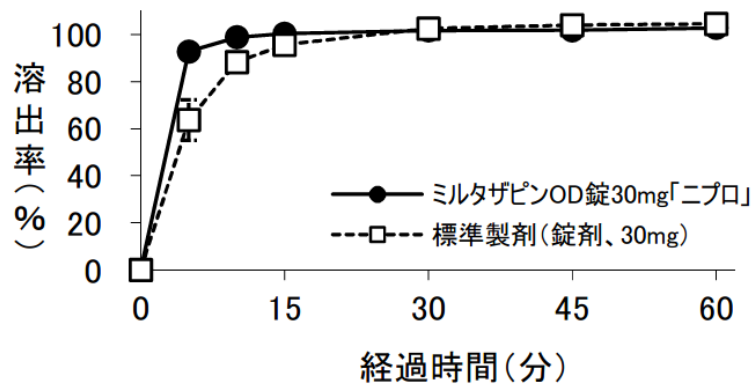
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

#### 14. 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

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「その他の注意」の項参照）
2. 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プラセボ対照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。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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「小児等への投与」の項参照）

### 2. 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。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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。
2. 本剤は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「適用上の注意」の項参照）

### 3. 臨床成績

#### （1）臨床データパッケージ

該当資料なし

#### （2）臨床効果

該当資料なし

#### （3）臨床薬理試験

該当資料なし

#### （4）探索的試験

該当資料なし

#### （5）検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

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

抗うつ剤（デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物 他）

### 2. 薬理作用

#### （1）作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

中枢シナプス前 $\alpha_2$ 自己受容体およびセロトニン神経に存在するシナプス前ヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、ノルアドレナリンおよびセロトニン遊離を増加させる。ノルアドレナリンはシナプス後 $\alpha_1$ 受容体を介してセロトニンの遊離を増加させる。さらに、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、H<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示す。

#### （2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### （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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>7)</sup>

健康成人男子に、ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」を 1 錠（ミルタザピンとして 30mg、水あり投与 n=40、水なし投与 n=40）絶食時に経口投与した時の T<sub>max</sub> はそれぞれ約 1.18 時間及び 2.33 時間であった。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

##### ①ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」<sup>6)</sup>

（「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 OD 錠 15mg 「ニプロ」は、ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」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。

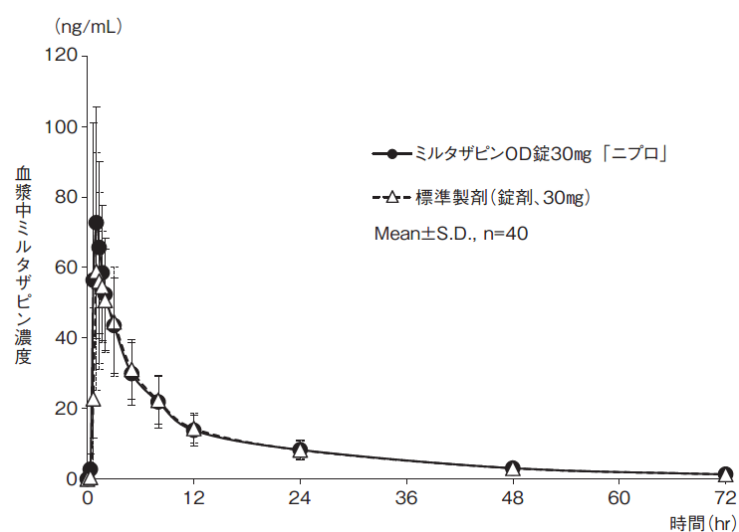
「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

##### ②ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」<sup>7)</sup>

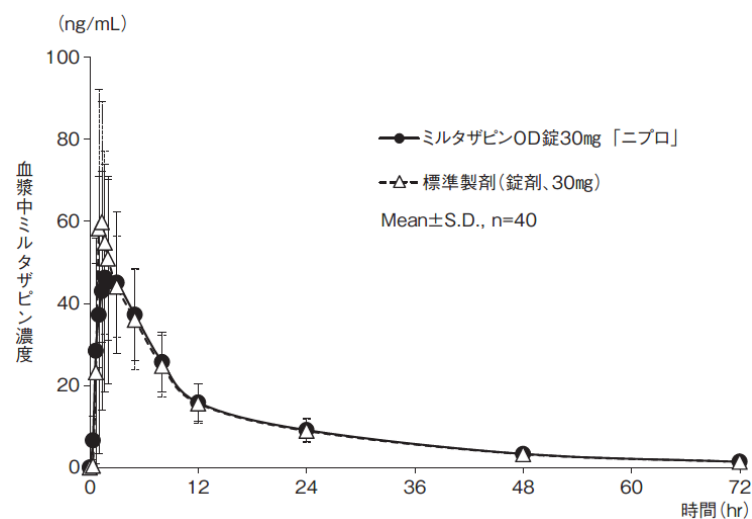
（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号）」）

ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ 1 錠（ミルタザピンとして 30mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中ミルタザピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC<sub>0-72hr</sub>、C<sub>max</sub>）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) 水あり投与 (n=40)



(2) 水なし投与 (n=40)



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>0→72hr</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
水あり投与	ミルタザピン OD錠30mg 「ニプロ」	685.49 ± 220.04	84.48 ± 33.63	1.1834 ± 0.5440	17.59 ± 3.58
	標準製剤 (錠剤、30mg)	672.10 ± 186.18	73.44 ± 26.98	1.4750 ± 0.6619	17.33 ± 3.31
水なし投与	ミルタザピン OD錠30mg 「ニプロ」	722.95 ± 195.42	67.33 ± 22.97	2.3334 ± 1.3959	17.46 ± 3.79
	標準製剤* (錠剤、30mg)	723.46 ± 198.55	75.50 ± 28.18	2.0083 ± 1.4092	17.48 ± 3.81

\* 標準製剤は水と共に服用

(Mean ± S. D., n=40)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	OD錠30mg [30mg×1錠]	
	水あり投与 (n=40)	水なし投与 (n=40)
kel (/hr)	0.0411±0.0089	0.0415±0.0090

(Mean±S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>8)</sup>

85%

3. 吸収

該当資料なし

4. 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に移行することが報告されている。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
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（「相互作用」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肝機能障害のある患者 [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。]
- 2) 腎機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下する可能性がある。]
- 3) 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。]
- 4) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- 5) 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。]
- 6) 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。]
- 7) 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。]
- 8) 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) QT 延長又はその既往歴のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、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 points を含む）を起こすおそれがある。]
- 10) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者 [本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。]
- 11) 排尿困難のある患者 [本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。]
- 12) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 13) 小児（「小児等への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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) 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。（「その他の注意」の項参照）
- 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。

## 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

#### 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
<b>MAO 阻害剤</b> ・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）	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

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
<b>CYP3A4 阻害剤</b> ・ 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	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。
<b>CYP3A4 誘導剤</b> ・ カルバマゼピン ・ フェニトイン ・ リファンピシン 等	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。
<b>シメチジン</b>	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。
<b>鎮静剤</b> ・ ベンゾジアゼピン系 薬剤 等	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。
<b>アルコール（飲酒）</b>	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>セロトニン作用薬</b> ・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 ・リネゾリド ・メチルチオニウム塩化物水和物（メレンブロー） ・炭酸リチウム 等 <b>セイヨウオトギリソウ</b> （St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	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。
<b>ワルファリン</b>	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

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

##### (1) セロトニン症候群

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、自律神経不安定等のセロトニン症候群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。（「相互作用」の項参照）

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。

##### (2) 無顆粒球症、好中球減少症

無顆粒球症、好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。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。

**(3) 痙攣**

痙攣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、適切な処置を行うこと。

**(4) 肝機能障害、黄疸**

AST (GOT)、ALT (GPT) 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し、適切な処置を行うこと。(「慎重投与内容とその理由」の項参照)

**(5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)**

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。

**(6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑**

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑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。

**(7) QT 延長、心室頻拍**

QT 延長、心室頻拍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し、適切な処置を行うこと。

**(3) その他の副作用**

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感、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、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、口渇、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

種類\頻度	頻度不明
感 覚 器	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -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 (CPK) 上昇
そ の 他	過食、食欲亢進、コレステロール上昇、食欲不振

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]
- 2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[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。]

11. 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。
- 2) 海外で実施された 7～17 歳のうつ病性障害（DSM-IV\*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。  
\*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)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### 1) 徴候、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枢神経系の抑制が報告されている。

### 2) 処置

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。

## 14. 適用上の注意

### 1) 薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 2) 服用時

(1) 本剤は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 15. その他の注意

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、ミルタザピン製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。

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。

3) 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。また、健康成人においても、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。

## 16. その他

該当しない

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験  
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (4) 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) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし  
〈参考〉  
「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照。
- (4) 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 OD 錠 15mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
有効成分：ミルタザピン 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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）

（「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」の項を参照。）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

#### （3）調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」：100 錠（PTP、バラ）  
500 錠（PTP）

ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」：100 錠（PTP）

### 7. 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装：ポリエチレン瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リフレックス錠 15mg・同錠 30mg (Meiji Seika ファルマ)、レメロン錠 15mg・同錠 30mg (MSD) 他

同効薬：デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018年8月15日

承認番号：ミルタザピンOD錠15mg「ニプロ」：23000AMX00779000

：ミルタザピンOD錠30mg「ニプロ」：23000AMX00780000

11. 薬価基準収載年月日

2018年12月14日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 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 (YJコード)	レセプト 電算コード
ミルタザピン OD 錠 15mg「ニプロ」	126664101	1179051F3013 (1179051F3064)	622666401
ミルタザピン OD 錠 30mg「ニプロ」	126665801	1179051F4010 (1179051F4060)	622666501

## 17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 田中千賀子 他編集：NEW 薬理学、改訂第7版：p. 294、南江堂
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速、長期保存）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速、長期保存）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 8) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（下）、第12版：p. 2525（2013）  
廣川書店
- 9) ニプロ(株)社内資料：安定性（粉碎後の安定性）試験
- 10) ニプロ(株)社内資料：安定性（粉碎後の安定性）試験
- 11) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験
- 12) ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 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

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]
- 2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[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。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2025 年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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。

(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

試験項目：外観、含量 残存率 (%)

①ミルタザピン OD 錠 15mg「ニプロ」<sup>9)</sup>

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
湿度	75±5%RH /25±2℃	外観	淡黄色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	遮光・ ポリセロ ファン紙	含量/ 残存率 (%)	98.6/ 100.0	97.7/ 99.1	98.1/ 99.5	96.2/ 97.6

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	7.2 万 lx・hr	16.8 万 lx・hr	33.6 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr ポリセロ ファン紙	外観	淡黄色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量/ 残存率 (%)	98.6 /100.0	—	—	—	92.7 (規格外) /94.0	89.0 (規格外) /90.3
			98.6 /100.0	97.9 / 99.3	95.7 / 97.1	94.9 (規格外) /96.2	—	—

②ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」<sup>10)</sup>

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
湿度	75±5%RH /25±2℃	外観	淡黄色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	遮光・ ポリセロ ファン紙	含量/ 残存率 (%)	99.6/ 100.0	96.6/ 97.0	95.8/ 96.2	95.0/ 95.4

保存条件 保存形態		試験 項目	開始時	7.2 万 lx・hr	16.8 万 lx・hr	33.6 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr ポリセロ ファン紙	外観	淡黄色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量/ 残存率 (%)	99.6 /100.0	—	—	—	91.1 (規格外) /91.5	90.1 (規格外) /90.5
			98.5 /100.0	97.6 / 99.1	96.2 / 97.7	94.4 (規格外) / 95.8	—	—

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル (8Fr. チューブ) の注入端より、約 2~3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30 cm の高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。繰り返し数は 1 回とした。

試験条件:

【水 (約 55°C)】

錠剤 1 個を約 55°Cの温湯 20mL に入れ、5 分間放置後に攪拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：投与可能。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外。

判定方法:

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 2：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 3：投与直前にコーティング破壊を行えば使用可能。

条 1：条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条 2：条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能。

条 3：条件付通過。

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない。

試験結果

①ミルタザピン OD 錠 15mg 「ニプロ」<sup>11)</sup>

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	水 (約 55°C)	5 分	横転後、崩壊・懸濁した。 8Fr. チューブを通過した。	○	適 1
		10 分	－	－	

②ミルタザピン OD 錠 30mg 「ニプロ」<sup>12)</sup>

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	水 (約 55°C)	5 分	横転後、崩壊・懸濁した。 8Fr. チューブを通過した。	○	適 1
		10 分	－	－	

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版 (株)じほう」、「簡易懸濁法 マニュアル (株)じほう」に準じて実施。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

**ニフ.ロ株式会社**

大阪府摂津市千里丘新町3番26号