2024年11月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号 871179

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「明治」
ミルタザピン錠30mg「明治」

MIRTAZAPINE Tablets「MEIJI」

剤形	錠剤（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)] 注）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「明治」：1錠中ミルタザピン15mg ミルタザピン錠30mg「明治」：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・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：大蔵製薬株式会社 販売元：Meiji Seikaファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社　くすり相談室 TEL（0120）093-396、（03）3273-3539　FAX（03）3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2021年1月改訂（第5版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

２．IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

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

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

たっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 1
3．製品の製剤学的特性 1
4．適正使用に関して周知すべき特性..... 1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項.... 1
(1)承認条件 1
(2)流通・使用上の制限事項..... 1
6．ＲＭＰの概要 1

Ⅱ．名称に関する項目 2
1．販売名 2
(1)和名 2
(2)洋名 2
(3)名称の由来 2
2．一般名 2
(1)和名（命名法） 2
(2)洋名（命名法） 2
(3)ステム（stem） 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）又は本質..... 2
6．慣用名、別名、略号、記号番号..... 2

Ⅲ．有効成分に関する項目 3
1．物理化学的性質 3
(1)外観・性状 3
(2)溶解性 3
(3)吸湿性 3
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 3
(5)酸塩基解離定数 3
(6)分配係数 3
(7)その他の主な示性値 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、定量法..... 3

Ⅳ．製剤に関する項目 4
1．剤形 4
(1)剤形の区別 4
(2)製剤の外観及び性状 4
(3)識別コード 4
(4)製剤の物性 4
(5)その他 4
2．製剤の組成 4
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 4
(2)電解質等の濃度 5
(3)熱量 5
3．添付溶解液の組成及び容量..... 5
4．力価 5
5．混入する可能性のある夾雑物..... 5
6．製剤の各種条件下における安定性..... 5
7．調製法及び溶解後の安定性..... 6
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）.... 6
9．溶出性..... 6
10．容器・包装..... 10
(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..... 10
(2)包装..... 10
(3)予備容量..... 10
(4)容器の材質..... 10
11．別途提供される資材類..... 10
12．その他..... 10

Ⅴ．治療に関する項目..... 11
1．効能又は効果..... 11
2．効能又は効果に関連する注意..... 11
3．用法及び用量..... 11
(1)用法及び用量の解説..... 11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 11
4．用法及び用量に関連する注意..... 11
5．臨床成績..... 11
(1)臨床データパッケージ..... 11
(2)臨床薬理試験..... 12
(3)用量反応探索試験..... 12
(4)検証的試験..... 15
(5)患者・病態別試験..... 19
(6)治療的使用..... 20
(7)その他..... 20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目..... 21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群. 21
2．薬理作用..... 21
(1)作用部位・作用機序..... 21
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 21
(3)作用発現時間・持続時間..... 23

Ⅶ．薬物動態に関する項目..... 24
1．血中濃度の推移..... 24
(1)治療上有効な血中濃度..... 24
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 24
(3)中毒域..... 26
(4)食事・併用薬の影響..... 26
2．薬物速度論的パラメータ..... 27
(1)解析方法..... 27
(2)吸収速度定数..... 27
(3)消失速度定数..... 27
(4)クリアランス..... 27
(5)分布容積..... 28
(6)その他..... 28
3．母集団（ポピュレーション）解析..... 28
(1)解析方法..... 28
(2)パラメータ変動要因..... 28

４．吸収 28
５．分布 28
(1)血液－脳関門通過性 28
(2)血液－胎盤関門通過性 28
(3)乳汁への移行性 28
(4)髄液への移行性 28
(5)その他の組織への移行性..... 28
(6)血漿蛋白結合率 28
６．代謝 28
(1)代謝部位及び代謝経路 28
(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 28
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 29
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 29
７．排泄 29
８．トランスポーターに関する情報..... 29
９．透析等による除去率 29
10．特定の背景を有する患者..... 29
11．その他 29

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目... 30
１．警告内容とその理由 30
２．禁忌内容とその理由 30
３．効能又は効果に関連する注意とその理由. 30
４．用法及び用量に関連する注意とその理由. 30
５．重要な基本的注意とその理由..... 30
６．特定の背景を有する患者に関する注意... 30
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 30
(2)腎機能障害患者 31
(3)肝機能障害患者 31
(4)生殖能を有する者 31
(5)妊婦 31
(6)授乳婦 31
(7)小児等 31
(8)高齢者 32
７．相互作用 32
(1)併用禁忌とその理由 32
(2)併用注意とその理由 32
８．副作用 33
(1)重大な副作用と初期症状..... 33
(2)その他の副作用 34
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 35
10．過量投与 35
11．適用上の注意 35
12．その他の注意 35
(1)臨床使用に基づく情報 35
(2)非臨床試験に基づく情報..... 35

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 36
１．薬理試験 36
(1)薬効薬理試験 36
(2)安全性薬理試験 36
(3)その他の薬理試験 36
２．毒性試験..... 36
(1)単回投与毒性試験..... 36
(2)反復投与毒性試験..... 36
(3)遺伝毒性試験..... 36
(4)がん原性試験..... 36
(5)生殖発生毒性試験..... 36
(6)局所刺激性試験..... 36
(7)その他の特殊毒性..... 36

Ⅹ．管理的事項に関する項目..... 37
１．規制区分..... 37
２．有効期間..... 37
３．包装状態での貯法..... 37
４．取扱い上の注意..... 37
５．患者向け資材..... 37
６．同一成分・同効薬..... 37
７．国際誕生年月日..... 37
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..... 37
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..... 37
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 37
11．再審査期間..... 37
12．投薬期間制限に関する情報..... 37
13．各種コード..... 38
14．保険給付上の注意..... 38

Ⅺ．文献..... 39
１．引用文献..... 39
２．その他の参考文献..... 39

Ⅻ．参考資料..... 40
１．主な外国での発売状況..... 40
２．海外における臨床支援情報..... 40

XIII．備考 44
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..... 44
(1)粉砕..... 44
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性..... 45
２．その他の関連資料..... 47

略語表

略語	略語内容
5-HT	5-Hydroxytryptamine：セロトニン
ALT	Alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	0時間から24時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
CGI	Clinical Global Impression：臨床における全般的印象（評価尺度）
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクロムP450
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition：米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル第4版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision：米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第4版
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression/Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression：ハミルトンうつ病評価尺度
INR	International normalized ratio：国際標準比
LOCF	Last Observation Carried Forward：LOCF法（欠測値を直前のデータで補完する方法）
MAO	Mono-Amine Oxidase：モノアミン酸化酵素
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant：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
PTP	Press Through Package
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

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）に分類される抗うつ薬である。中枢のα_2アドレナリン受容体に対して拮抗作用を示し、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。また、5-HT_2及び5-HT_3受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に5-HT_1受容体が刺激される。

ミルタザピン錠15mg「明治」及びミルタザピン錠30mg「明治」は、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき、大蔵製薬株式会社が後発医薬品として申請し、2018年8月に製造販売承認を取得し、同年12月に発売に至った。

２．製品の治療学的特性

(1)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）に分類される。（「Ⅵ.1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群」の項参照）

(2)1日1回就寝前投与の抗うつ薬である。（「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照）

(3)ラット海馬ノルアドレナリン及びセロトニン遊離に及ぼす影響を検討したところ、ミルタザピン錠「明治」はそれぞれの遊離を促進させることが確認された。（「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(4)ラットに単回経口投与（臨床最大用量の 30 倍に相当）したときの安全性を評価している。（「Ⅸ.2.(1)単回投与毒性試験」の項参照）

(5)副作用

重大な副作用として、セロトニン症候群、無顆粒球症、好中球減少症、痙攣、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH)、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、QT延長、心室頻拍があらわれることがある。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

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

(2024年11月現在)

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「明治」
ミルタザピン錠30mg「明治」

(2)洋名

MIRTAZAPINE Tablets「MEIJI」

(3)名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「明治」

２．一般名

(1)和名（命名法）

ミルタザピン（JAN）

(2)洋名（命名法）

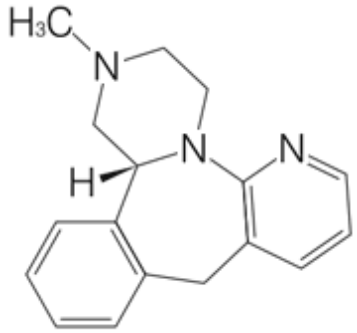
Mirtazapine（JAN）

(3)ステム（stem）[1)]

Tricyclic compounds：-pin(e)

３．構造式又は示性式

化学構造式：



及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{19}N_3$
分子量：265.35

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

ミルタザピンは白色～乳白色の結晶又は粉末である。

(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）、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

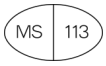
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

ミルタザピン錠 15mg「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠）
ミルタザピン錠 30mg「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
ミルタザピン錠 15mg「明治」	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			長径：10 短径： 6	3.5	154
ミルタザピン錠 30mg「明治」	フィルムコーティング錠	黄赤色			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			長径：13 短径： 7	4.6	306

注：本剤の割線様形状は承認を受けた割線ではない。

(3) 識別コード

販売名	識別コード（薬物本体）	PTP シート	
		表	裏
ミルタザピン錠 15mg「明治」	MS112	meiji MS112	－
ミルタザピン錠 30mg「明治」	MS113	meiji MS113	－

(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	有効成分（1 錠中）	添加剤
ミルタザピン錠 15mg「明治」	ミルタザピン 15mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄
ミルタザピン錠 30mg「明治」	ミルタザピン 30mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、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

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

ミルタザピン錠 15mg「明治」

(1)加速試験 [2)]

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃、75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内
	バラ包装(ポリエチレン製容器入り)		

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性、含量

(2)苛酷試験 [3)]

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	判定基準の範囲内 硬度の低下は認められなかった。
30℃、75%RH	褐色ガラス瓶（開栓）		判定基準の範囲内 硬度の低下（114.7→56.5N）が認められた。
D65 ランプ 1000lux 温湿度 成り行き 曝光	シャーレ（開放）	120 万 lux･hr （50 日）	判定基準の範囲内 硬度の低下（114.7→70.1N）が認められた。 退色が認められたが、黄色の範疇であった。
	PTP 包装		判定基準の範囲内 硬度の低下（114.7→72.3N）が認められた。
通常の環境下*	シャーレ（開放）	3 ヵ月	判定基準の範囲内 硬度の低下（114.7→75.4N）が認められた。

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、含量、硬度（参考値）、外観（参考値）

*照度：247～317lux、温度：18～28℃、湿度：33～97%R.H.

ミルタザピン錠 30mg「明治」

(1)加速試験 [4)]

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃、75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性、含量

(2)苛酷試験[3)]

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃	褐色ガラス瓶 （密栓）	3ヵ月	判定基準の範囲内 硬度の低下は認められなかった。
30℃、75%RH	褐色ガラス瓶 （開栓）		判定基準の範囲内 硬度の低下（123.6→64.1N）が認められた。
D65ランプ 1000lux 温湿度 成り行き 曝光	シャーレ（開放）	120万lux･hr （50日）	判定基準の範囲内 硬度の低下（123.6→72.3N）が認められた。 退色が認められたが、黄赤色の範疇であった。
	PTP包装		判定基準の範囲内 硬度の低下（123.6→68.1N）が認められた。
通常の環境下*	シャーレ（開放）	3ヵ月	判定基準の範囲内 硬度の低下（123.6→79.8N）が認められた。

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、含量、硬度（参考値）、外観（参考値）
*照度：247～317lux、温度：18～28℃、湿度：33～97%R.H.

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）

該当しない

9．溶出性

＜溶出挙動における同等性＞
ミルタザピン錠15mg「明治」[5)]
・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改訂について（別紙1）
（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）
・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（別紙2）
（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法パドル法
試験条件
試験液量：900mL
温度：37±0.5℃
試験液：①pH1.2（日局溶出試験第1液）
②pH5.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験第2液）
④水
回転数：毎分50回転※1（試験液①～④）
試験回数：12ベッセル
※1：最も溶出の遅い試験液（pH6.8）において、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均溶出率が85%を超えていたことから、ガイドラインに従い100回転での試験を省略した。

判定基準
＜平均溶出率＞
①pH1.2（毎分50回転）、②pH5.0（毎分50回転）、③pH6.8（毎分50回転）
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。
④水（毎分50回転）

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%以上となるとき、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溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

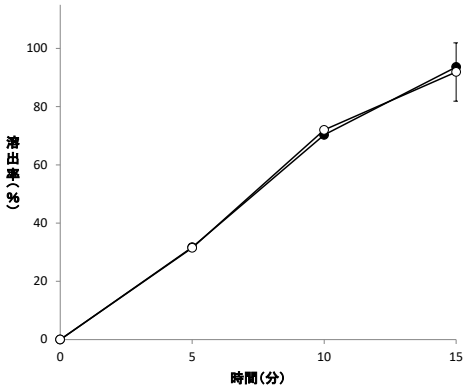
＜個々の溶出率＞

①pH1.2（毎分 50 回転）、②pH5.0（毎分 50 回転）、③pH6.8（毎分 50 回転）、④水（毎分 50 回転）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±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。

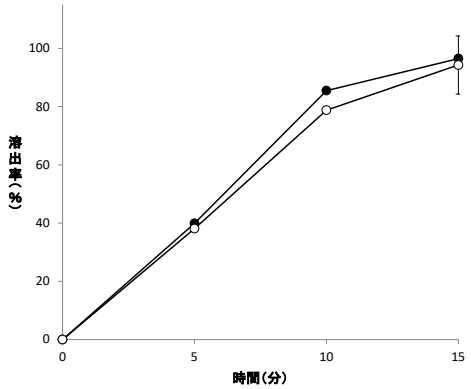
試験結果

ミルタザピン錠 15 mg「明治」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 30 mg「明治」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。

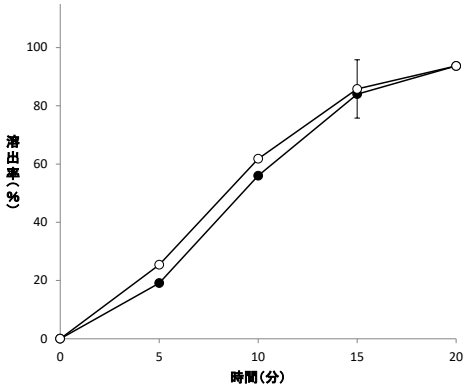
試験液①pH1.2、毎分50回転



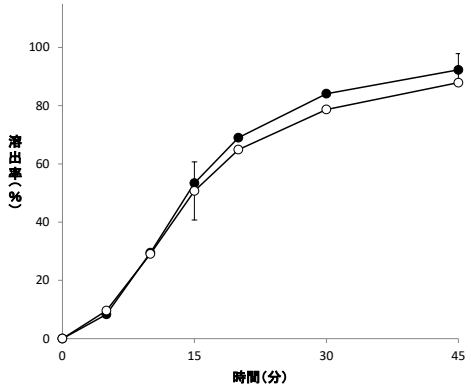
試験液②pH5.0、毎分50回転



試験液③pH6.8、毎分50回転



試験液④水、毎分50回転



—●—：試験製剤（ミルタザピン錠 15mg「明治」）

—○—：標準製剤（ミルタザピン錠 30mg「明治」）

I：平均溶出率の同等性判定基準範囲

n=12

図 ミルタザピン錠 15mg「明治」の溶出挙動における同等性

表 ミルタザピン錠 15mg「明治」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）		判定*
回転数	試験液		標準製剤 ミルタザピン錠 30mg「明治」	試験製剤 ミルタザピン錠 15mg「明治」	
50 回転	pH1.2	15 分	91.9	93.6	適合
	pH5.0	15 分	94.3	96.5	適合
	pH6.8	15 分	85.8	84.0	適合
	水	15 分	50.7	53.4	適合
		45 分	87.9	92.3	

＊：それぞれの試験条件における判定基準は、P6 を参照　　(n=12)

（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時点	溶出率							判定*
回転数	試験液		個々の溶出率（%）						平均溶出率(%) ±S.D.	
50 回転	pH1.2	15 分	85.3,	93.7,	89.4,	97.3,	85.4,	90.0	93.6±5.5	適合
			98.8,	90.9,	101.3,	94.4,	100.2,	96.7		
	pH5.0	15 分	98.4,	99.4,	99.0,	97.2,	98.2,	86.0	96.5±4.0	適合
			96.0,	95.7,	100.8,	95.8,	99.2,	92.8		
	pH6.8	15 分	70.5,	78.6,	85.5,	93.0,	82.3,	77.7	84.0±7.3	適合
			92.8,	93.9,	81.9,	79.6,	81.7,	90.2		
	水	45 分	91.5,	92.3,	91.4,	92.5,	93.9,	93.1	92.3±0.9	適合
			91.4,	93.7,	92.0,	91.9,	92.7,	91.0		

＊：それぞれの試験条件における判定基準は、P6 を参照　　(n=12)

＜溶出挙動における類似性＞
ミルタザピン錠 30mg「明治」[6)]
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（別紙 1）
(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法：日本薬局方溶出試験法パドル法
試験条件
試験液量：900mL
温度：37±0.5℃
試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）
②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）
④水
回転数：毎分 50 回転[※1]（試験液①～④）
試験回数：12 ベッセル
※1：最も溶出の遅い試験液（pH6.8）において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均溶出率が 85%を超えていたことから、ガイドラインに従い 100 回転での試験を省略した。

判定基準
＜平均溶出率＞
①pH1.2（毎分 50 回転）、②pH5.0（毎分 50 回転）
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。
③pH6.8（毎分 50 回転）
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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

④水（毎分 50 回転）

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%以上となるとき、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±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

試験結果

ミルタザピン錠 30 mg「明治」は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において類似性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は類似していると判定された。

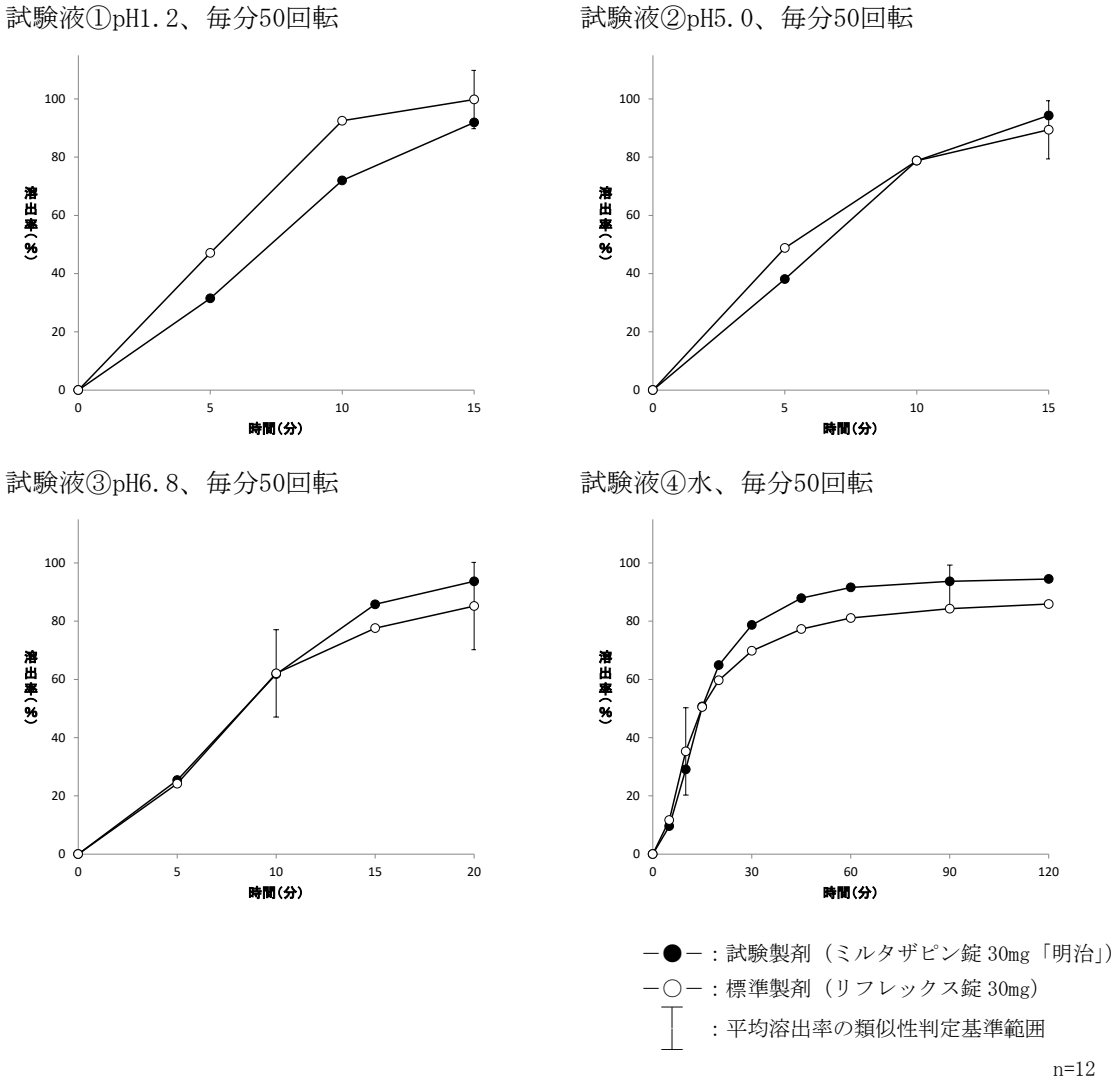


図 ミルタザピン錠 30mg「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表 ミルタザピン錠 30mg「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）		判定*
回転数	試験液		標準製剤 リフレックス錠 30mg	試験製剤 ミルタザピン錠 30mg「明治」	
50 回転	pH1.2	15 分	99.8	91.9	適合
	pH5.0	15 分	89.4	94.3	適合
	pH6.8	15 分	62.1	61.8	適合
		20 分	85.2	93.7	
	水	15 分	35.3	29.1	適合
		45 分	84.3	93.7	

＊：それぞれの試験条件における判定基準は、P8 を参照　　(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「明治」〉

PTP 包装　100 錠（10 錠×10）　500 錠（10 錠×50）　1000 錠（10 錠×100）

バラ包装（ボトル入）　500 錠

〈ミルタザピン錠 30mg「明治」〉

PTP 包装　100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンド：ポリプロピレン

箱：紙

バラ包装（15mg 錠のみ）

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

パッキン：ポリエチレン

箱：紙

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

＜用量反応試験等の概要＞

「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」の項を参照

＜副作用等による減量・中止規定＞

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。

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。

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。

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

本剤での臨床試験は実施していない。

申請資料概要及び公表論文等に基づいた電子添文に記載の臨床試験は以下の通りである。

試験区分	試験番号	対象	概要
国内第Ⅱ相プラセボ対照用量検討試験	001 試験	大うつ病性障害患者 281 例	プラセボ群に対するミルタザピンの優越性を検証すると共に、用量反応関係を推定
国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験	9902 試験	大うつ病性障害患者 203 例 （ミルタザピン群 101 例、フルボキサミンマレイン酸塩群 102 例）	フルボキサミンに対するミルタザピンの非劣性を検証
国内第Ⅱ相長期投与試験	002 試験	大うつ病性障害患者 109 例	ミルタザピンの長期投与による安全性及び有効性をオープン試験にて検討

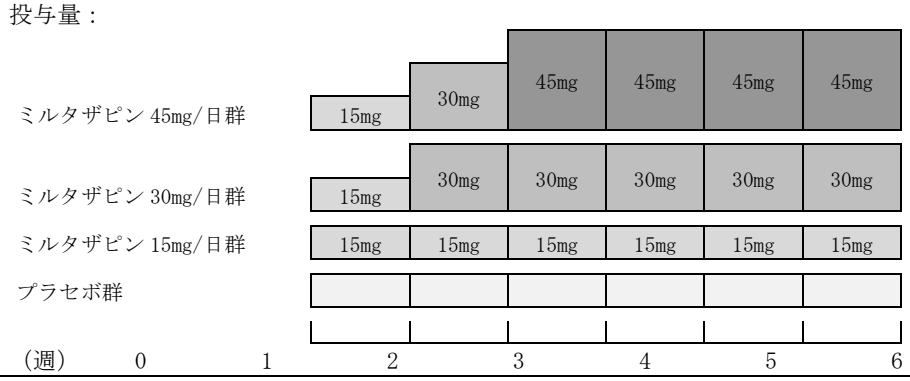
(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1）国内第Ⅱ相プラセボ対照用量検討試験（001 試験）[7,8]

目的	＜主要目的＞ うつ病及びうつ状態の患者を対象に、ミルタザピンの有効性について、プラセボ群に対するミルタザピン30mg/日群の優越性を検証するとともに、プラセボ群、ミルタザピン15mg/日群、30mg/日群及び45mg/日群の用量反応関係を推定する。 ＜副次目的＞ ミルタザピンの安全性について、ミルタザピン 15mg/日群、30mg/日群、45mg/日群及びプラセボ群における有害事象の発現率を比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	大うつ病性障害患者 有効性解析症例数：270 例 安全性解析症例数：280 例
登録基準	DSM-IV-TR分類の大うつ病性障害、単一エピソード（296.21～296.24）及び大うつ病性障害、反復性（296.31～296.34）の診断基準に合致する患者の内、以下の選択基準を満たし、自由意思により被験者本人から文書同意取得可能な患者を組み入れた。 ＜選択基準＞ （1）投与開始前の HAM-D 合計スコア（17 項目）が 18 以上の患者。 （2）同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者とし、性別は問わない。 （3）入院・外来の別は問わない。 （4）本治験の目的、方法、意義等について十分な説明を受け、本人の自由意思により文書同意取得可能な患者。
除外基準	＜除外基準＞ （1）脳の器質的障害、統合失調症及びその他の精神病性障害、双極性障害及びこれらの既往のある患者。 （2）DSM-IV-TR の分類で人格障害、精神遅滞と診断された患者。 （3）今回のうつ病相において、前治療薬・前治療法（支持的精神療法を除く）の効果が認められている患者。 （4）治験開始前 2 週間（14 日）以内に気分安定薬（炭酸リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン）を服薬した患者。 （5）今回のエピソードに対しミルタザピンによる治療歴がある患者。 （6）ミルタザピンに対し過敏症の既往のある患者。 （7）てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往のある患者。 （8）薬物治療中でコントロール不良の肝・腎疾患、循環器、呼吸器及び脳血管系疾患、又は他の臨床的に重大な進行性の身体的疾患の合併症を有する患者。 （9）過去に電気けいれん療法を行った患者。 （10）治験開始前 2 週間（14 日）以内にモノアミン酸化酵素阻害剤を服薬した患者。 （11）糖尿病に対して治療中の患者。 （12）妊娠中、授乳中及び治験中に妊娠を希望する患者。 （13）自殺の可能性の高い（HAM-D 項目「11」の自殺スコアが 3 以上）患者。 （14）治験開始前 6 ヶ月（180 日）以内にアルコール又は物質乱用（DSM-IV-TR による）があった患者。 （15）治験開始前 3 ヶ月（90 日）以内に他の治験に参加した患者。 （16）その他治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>治験薬、投与量及び投与方法
被験薬：ミルタザピン 15mg 錠、対照薬：プラセボ錠
投与方法：1 日 1 回、就寝前に経口投与。最初の 1 週間は、1 回 1 錠、2 週目は 1 回 2 錠、3 週目以降は 1 回 3 錠を経口投与した。有害事象発現等により 2 週目以降増量できない場合及び 3 周目以降投与量を維持できない場合は投与を中止した。
投与量：
 
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>6週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性の評価＞
1）主要評価項目
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: Last Observation Carried Forward）
〔HAM-D合計スコア（17項目）変化量〕＝〔投与終了（中止）時のHAM-D合計スコア（17項目）〕－〔投与開始前のHAM-D合計スコア（17項目）〕
2）副次評価項目
（1）HAM-D反応率：
投与開始前HAM-D合計スコア（17項目）が投与終了（中止）時に50%以上減少した被験者の割合
（2）HAM-D寛解率：
投与終了（中止）時のHAM-D合計スコア（17項目）が7以下となった被験者の割合
（3）CGIの改善率：
投与終了（中止）時のCGIが「非常に良くなった」、「良くなった」と評価された被験者の割合
＜安全性の評価＞
有害事象の発現率</td></tr>
</table>

結果

＜有効性の評価＞

1) 主要評価項目

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: Last Observation Carried Forward）は、プラセボ群に比較して大きかった（p<0.05、ANCOVA）。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。

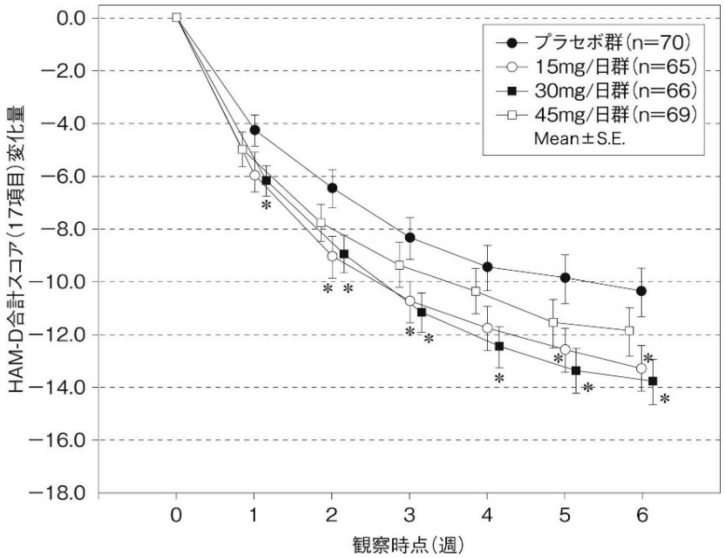


図　HAM-D合計スコア（17項目）変化量の推移（LOCF）

＊：p＜0.05（ANCOVA）

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	症例数	HAM-D変化量[注1)]	差[注2)]（95%信頼区間）
プラセボ群	70	-10.4（7.5）	—
15mg/日群	65	-13.3（6.8）＊	-2.8（-5.3～-0.4）
30mg/日群	66	-13.8（6.9）＊	-3.4（-5.8～-1.0）
45mg/日群	69	-11.9（7.6）	-1.6（-4.2～ 0.9）

注1）：Mean（S.D.）
注2）：プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値
＊：p＜0.05　プラセボ群に対して有意差あり（ANCOVA）

＜補足＞

45mg/日群の投与終了（中止）時のHAM-D合計スコア（17項目）の変化量が15mg/日群及び30mg/日群と比べ小さくなった要因は、投与期間7日以内(すべての投与群で15mg/日投与）での早期中止例が偶発的に45mg/日群に多かったことによる早期中止例の影響と考えられた。

本試験における投与期間が7日以下の早期中止例は、プラセボ群3例、15mg/日群2例、30mg/日群2例、45mg/日群6例と、45mg/日群が他の群と比較して多かった。これらを除いた集団において、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）を集計した結果、投与6週後の変化量（LOCF）はプラセボ群と比較して、本剤のいずれの投与群においても減少が認められた（P<0.05、ANCOVA）（図）。

結果

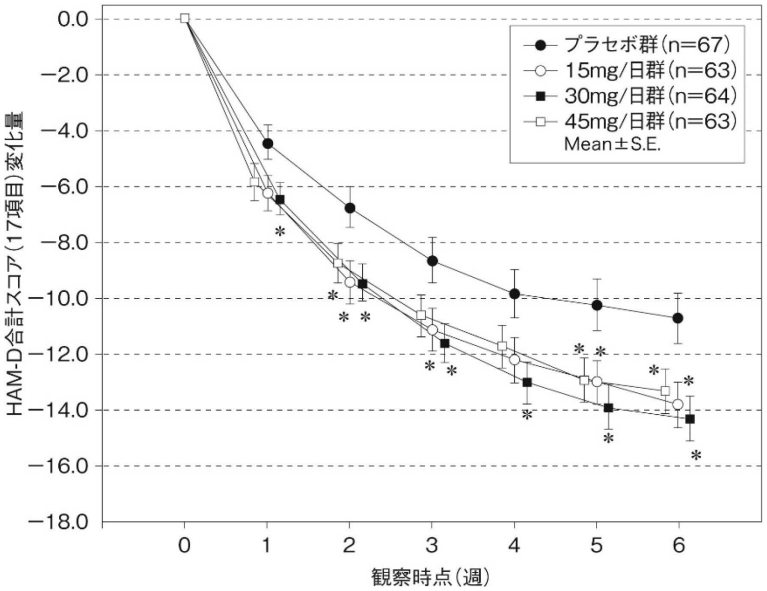


図　HAM-D合計スコア（17項目）変化量の推移（LOCF）
（LOCF、投与期間7日以下の中止例を除外）
＊：p＜0.05（ANCOVA）

表　HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与終了（中止）時の変化量
（LOCF、投与期間 7 日以下の中止例を除外）

投与群	症例数	HAM-D 変化量[注1)]	差[注2)]（95%信頼区間）
プラセボ群	67	-10.4（7.5）	—
15mg/日群	63	-13.3（6.5）＊	-2.8（-5.3～-0.4）
30mg/日群	64	-14.3（6.4）＊	-3.5（-5.8～-1.1）
45mg/日群	63	-13.3（6.3）	-2.7（-5.1～ 0.3）

注1）：Mean（S.D.）
注2）：プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値
＊：p＜0.05　プラセボ群に対して有意差あり（ANCOVA）

2）副次評価項目
CGI*改善率
本剤の投与終了（中止）時のCGI改善率は、15mg/日群で70.8%（46/65例）、30mg/日群で69.7%（46/66例）、45mg/日群で62.3%（43/69例）、プラセボ群で54.3%（38/70例）であった。CGIの改善は週を追って上昇し、6週後におけるCGIの改善が「やや良くなった」以上と評価された症例の割合は88.0%であった。

*：CGIは、医師により7段階の評価（1:非常に良くなった、2：良くなった、3：やや良くなった、4:変化なし、5：やや悪くなった、6:悪くなった、7:非常に悪くなった）で判定された。

＜安全性の評価＞
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（9902 試験）[9)]

目的	ミルタザピンのうつ病に対する有効性及び安全性をフルボキサミンを対照薬として比較検討する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、フレキシブル投与法、フルボキサミン対照、多施設共同、群間比較試験
対象	大うつ病性障害患者 有効性解析症例数：193 例 （ミルタザピン群 95 例、フルボキサミンマレイン酸塩群 98 例）

	安全性解析症例数：194 例 （ミルタザピン群 96 例、フルボキサミンマレイン酸塩群 98 例）
登録基準	＜選択基準＞ (1) スクリーニング時に 20 歳以上 75 歳以下の患者。 (2) DSM-IV の大うつ病エピソードに該当する（DSM-IV：296.2x もしくは 296.3x）患者。 (3) スクリーニング時及びベースライン時の HAM-D 合計スコア（17 項目）が 18 以上の患者。 (4) 今回のうつ病エピソードが 2 週間以上 12 ヶ月未満継続している患者。 (5) 本治験の被験者となることについて本人の自由意思による文書同意が取得できる患者。
除外基準	＜除外基準＞ (1) スクリーニング時又はベースライン時に入院しているか入院を要する患者。 (2) 妊婦、授乳中および治験中に妊娠を望む患者。 (3) 治験中に医師の指導による避妊を実施せず、妊娠の可能性がある患者。 (4) 自殺を犯す危険性のある患者（HAM-D 項目「11」の自殺項目が 3 以上）。 (5) 双極性障害、精神分裂病または精神病性症状、分裂病型人格障害、境界性人格障害、器質性の精神障害の既往がある患者もしくは現在罹患している患者。 (6) 不安障害（DSM-IV による）、摂食障害、産後うつ、てんかんを有する患者、けいれん発作の既往歴もしくは過去にてんかん、けいれん発作で抗痙攣薬治療を受けた患者、過去 6 ヶ月以内にアルコールまたは物質乱用（DSM-IV による）があった患者。 (7) 薬物治療中でコントロール不良の肝・腎疾患、循環器、呼吸器、脳血管系疾患、または他の重篤で進行性の身体的疾患の合併症のある患者。 (8) スクリーニング時に身体検査、心電図、検査値等の検査結果から判断してあらたに薬物治療を必要とするような異常が認められた患者。 (9) 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者。 (10) 本治験開始前に以下に示された期間内にそれぞれの薬剤を服用した（治療を受けた）患者。 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤　3 週間 リチウム　3 週間 神経遮断薬（デポ製剤）　3 ヶ月 その他の向精神薬*　2 週間 （向精神薬：催眠鎮静剤･抗不安剤、抗てんかん薬、興奮剤･覚醒剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、その他の中枢神経用剤） 電気けいれん療法　3 ヶ月 他の治験薬　3 ヶ月 *：ベースラインの 14 日前から用量変更のないベンゾジアゼピン系薬剤は除く。 (11) Body Mass Index が 30 kg/m^{2}を超過しているか、あるいは 18 kg/m^{2}未満の患者（Body Mass Index=体重（kg）÷身長（m）の二乗）。 (12) ミルタザピン、フルボキサミンに対してアレルギーまたは過敏症の既往歴のある患者。 (13) 今回のエピソードに対してミルタザピンもしくはフルボキサミンによる治療歴がある患者。 (14) テルフェナジン、アステミゾール、ワルファリン、テオフィリン、シサプリドによる治療を必要とする患者。 (15) 排尿障害に対して治療中の患者。
試験方法	被験薬：ミルタザピン 15mg 錠、対照薬：フルボキサミンマレイン酸塩 25mg 錠 各々の実薬に対して識別不能のプラセボ錠剤 治療開始 1 週目は下記の通り投与する。 1）1 週目 ミルタザピン群：朝にフルボキサミンプラセボを 1 錠服用し、夜（21 時ごろ）にフルボキサミンプラセボ 1 錠とミルタザピン実薬（ミルタザピン 15mg を含有する錠剤）1 錠を服用する。 フルボキサミンマレイン酸塩群：朝にフルボキサミン実薬（フルボキサミンマレイン酸塩 25mg を含有する錠剤）を 1 錠服用し、夜（21 時ごろ）にミルタザピンプラセボ 1 錠とフルボキサミン実薬 1 錠を服用する。 投与量は減量できない。 2）2 週目 治療開始 1 週間後に、薬物の十分な効果（ベースラインと比較して HAM-D 総スコア［17 項目］の 20%以上減少）がなく、忍容性に問題なければ、1 日量をミルタザピン群は 30mg、フルボキサミンマレイン酸塩群は 100mg に増量する。従って、

試験方法	増量を行わない場合は1週目と同様である。増量する場合は以下の通り投与する。 ミルタザピン群：朝にフルボキサミンプラセボを2錠服用し、夜（21時ごろ）にフルボキサミンプラセボ2錠とミルタザピン実薬（ミルタザピン15mgを含有する錠剤）2錠を服用する。 フルボキサミンマレイン酸塩群：朝にフルボキサミン実薬（フルボキサミンマレイン酸塩25mgを含有する錠剤）を2錠服用し、夜（21時ごろ）にミルタザピンプラセボ2錠とフルボキサミン実薬2錠を服用する。 投与量は開始用量より減量することはできない。 3）3週目以降 治療開始2週間後に、忍容性が十分にあり、有効性が十分（ベースラインと比較してHAM-D総スコア［17項目］の20%以上減少）でない場合は、投与量を増量する。増量する場合は、2週目の投与量にミルタザピン群は15mg/日、フルボキサミンマレイン酸塩群は50mg/日を追加する。治療開始3、4、5週間後にも同様の評価を行い増量するか否かを決定する。ただし、最大投与量はミルタザピン群で45mg/日、フルボキサミンマレイン酸塩群で150mg/日とする。最大量を投与する場合は以下の通り投与する。 ミルタザピン群：朝にフルボキサミンプラセボを3錠服用し、夜（21時ごろ）にフルボキサミンプラセボ3錠とミルタザピン実薬（ミルタザピン15mgを含有する錠剤）3錠を服用する。 フルボキサミンマレイン酸塩群：朝にフルボキサミン実薬（マレイン酸フルボキサミン25mgを含有する錠剤）を3錠服用し、夜（21時ごろ）にミルタザピンプラセボ3錠とフルボキサミン実薬3錠を服用する。 忍容性に問題がある場合は、投与量を減量できるが、開始用量より減量することはできない。
投与期間	6週間
評価項目	＜有効性の評価＞ 1）主要評価項目 ・HAM-D合計スコア：ベースラインから最終観察時の絶対変化（ANOVA、信頼区間法による片側2.5%の非劣性）を用いる。 2）副次評価項目 ・HAM-D反応例数（HAM-D反応例：ベースライン以後の評価における（再計算された）HAM-D合計スコア（17項目）が、ベースライン時の値と比べ少なくとも50%減少した被験者）：Cochran-Mantel-Haenszel検定 ・CGI反応例数（CGI反応例：ベースライン以後の評価におけるCGI変動スコアが‘ほとんど改善した’もしくは‘非常に改善した’である被験者）：Cochran-Mantel-Haenszel検定 ・HAM-D寛解例数（HAM-D寛解例：ベースライン以後の評価における（再計算された）HAM-D合計スコア（17項目）が、7以下である被験者）：Cochran-Mantel-Haenszel検定 ・6つのHAM-D項目［抑うつ気分、仕事と活動、一般的な身体症状、罪業感、精神的不安、精神運動抑制］の計として算出されたHAM-D Bech メランコリー因子のベースラインからの絶対変化量：ANOVA ・HAM-D項目‘抑うつ気分’のベースラインからの絶対変化量：Wilcoxon検定 ・重症度（global impression of severity）（CGI項目［1］）のベースラインからの絶対変化量：Wilcoxon検定 ・改善度（global impression of change）（CGI項目［2］）：Wilcoxon検定 ・有効率の評価が望めないため早期に中止した被験者の数（CRF最終観察に従う）：Fisherの正確検定
結果	＜安全性の評価＞ 有害事象、臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び体重、心電図（ECG）

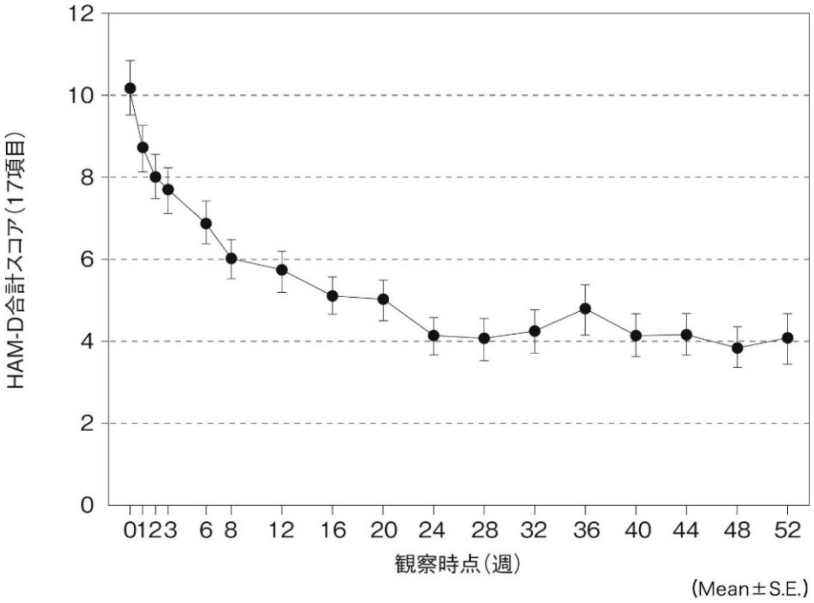
<table>
<tr><td>結果</td><td>＜有効性の評価＞
1）主要評価項目
ミルタザピン群（15～45mg/日）の投与終了（中止）時におけるHAM-D合計スコア（17項目）の投与開始前からの変化量（LOCF）は-13.8±7.3（n＝95）であった。一方、フルボキサミンマレイン酸塩群（50～150mg/日）では-11.7±8.1（n＝98）であり、変化量の差とその95%信頼区間は-2.20（-4.35～-0.04）であった（p＝0.0462）。
HAM-D合計スコア（17項目）の投与終了（中止）時の変化量（LOCF）
<table>
<tr><th>投与群</th><th>症例数</th><th>HAM-D変化量注1)</th><th>差注2)（95%信頼区間）</th></tr>
<tr><td>ミルタザピン群</td><td>95</td><td>-13.8（7.3）＊</td><td rowspan="2">-2.20（-4.35～-0.04）</td></tr>
<tr><td>フルボキサミンマレイン酸塩群</td><td>98</td><td>-11.7（8.1）</td></tr>
</table>
注1）：Mean（S.D.）
注2）：フルボキサミンマレイン酸塩群に対する最小2乗平均の差の推定値
＊：p＜0.05　フルボキサミンマレイン酸塩群に対して有意差あり（ANOVA）

＜安全性の評価＞
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。</td></tr>
</table>

2）安全性試験

国内第Ⅱ相長期投与試験（002試験）[10、11]

<table>
<tr><td>目的</td><td>うつ病及びうつ状態の患者を対象に、ミルタザピンの長期投与による安全性（有害事象の発現率）及び有効性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、オープン試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>ミルタザピンのうつ病及びうつ状態の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（以下DBT）の被験者となった患者
有効性解析症例数：107例
安全性解析症例数：109例</td></tr>
<tr><td>登録基準</td><td>＜選択基準＞
（1）DBT終了時（6週後）において、CGIが「やや良くなった」以上と評価された患者。
（2）同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満の患者とし、性別は問わない。
（3）入院・外来の別は問わない。
（4）本治験の目的、方法、意義等について十分な説明を受け、本人の自由意思により文書同意取得可能な患者。</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>＜除外基準＞
（1）DBT終了時（6週後）において、症状・所見の程度が重度等臨床的に問題となる副作用を認めた患者。
（2）脳の器質的障害、統合失調症及びその他の精神病性障害、双極性障害及びこれらの既往のある患者。
（3）DSM-IV-TRの分類で人格障害、精神遅滞と診断された患者。
（4）ミルタザピンに対し過敏症の既往のある患者。
（5）てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往のある患者。
（6）薬物治療中でコントロール不良の肝･腎疾患、循環器、呼吸器及び脳血管系疾患、又は他の臨床的に重大な進行性の身体的疾患の合併症を有する患者。
（7）過去に電気けいれん療法を行った患者。
（8）治験開始前2週間（14日）以内にモノアミン酸化酵素阻害剤を服薬した患者。
（9）糖尿病に対して治療中の患者。
（10）妊娠中、授乳中及び治験中に妊娠を希望する患者。
（11）自殺の可能性の高い（HAM-D項目「11」の自殺スコアが4）患者。
（12）治験開始前6ヶ月（180日）以内にアルコール又は物質乱用（DSM-IV-TRによる）があった患者。
（13）治験開始前3ヶ月（90日）以内にDBT以外の治験に参加した患者。
（14）その他治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>治験薬：ミルタザピン15mg錠
投与量及び投与方法:1日1回､就寝前に経口投与する。最初の1週間は1回1錠(15mg)</td></tr>
</table>

	を投与し、2週目以降は忍容性に問題がない事を確認した上で増量可能とするが、1回に増量できる範囲は1錠（15mg）とする。なお、試験期間中の投与量は、被験者の症状に応じ1回1錠（15mg）～1回3錠（45mg）の幅で適宜増減できるものとする。
投与期間	52週間
評価項目	＜有効性の評価＞ 1）HAM-D合計スコア（17項目） 2）CGI ＜安全性の評価＞ 有害事象の発現率
結果	＜有効性の評価＞ 1）HAM-D合計スコア（17項目） 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:Observed Cases）。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の維持が確認された。なお、本剤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。  図　各観察時点のHAM-D合計スコア（17項目）の推移（OC） 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 症例数 / 107 / 100 / 97 / 83 / 71 HAM-D合計スコア注1) / 10.2（6.5） / 6.9（5.1） / 5.7（4.9） / 4.1（4.1） / 4.0（5.2） 注1）：Mean（S.D.） 2）CGI 投与6週後以降「やや良くなった」以上のCGIの割合は60%以上で安定して維持し、投与52週後における「やや良くなった」以上のCGIの割合は66.4%であった。 ＜安全性の評価＞ 副作用発現頻度は、79.8%（87/109例）であった。主な副作用は傾眠42.2%（46/109例）、口渇16.5%（18例/109例）、体重増加13.8%（15例/109例）、倦怠感10.1%（11例/109例）、γ-GTP増加9.2%（10例/109例）、ALT（GPT）増加8.3%（9例/109例）、便秘6.4%（7例/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．薬理学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α_2アドレナリン受容体に対して拮抗作用を示し、セロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは 5-HT_2及び 5-HT_3受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT_1受容体が刺激される。ミルタザピンの S（＋）鏡像異性体はα_2受容体と 5-HT_2受容体を主に阻害し、R(－)鏡像異性体は 5-HT_3受容体を主に阻害する[12,13]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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[12]。

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[14]。

③反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した[15]。

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[16]。

2) ミルタザピン錠「明治」のラット脳内ノルアドレナリン並びにセロトニン遊離に及ぼす影響[17]

ミルタザピン錠「明治」及び標準製剤を磨砕・懸濁し、ミルタザピンとして20mg/kgの用量でラットに経口投与した。

①ラット海馬のノルアドレナリン遊離に及ぼす影響

ミルタザピン錠「明治」及び標準製剤は、投与20分後からノルアドレナリン遊離量を増加させ、溶媒群と比較してその増加は投与180分後まで持続した。ミルタザピン錠「明治」群では投与前値に比べて最大3.3倍、標準製剤群では最大4.1倍にまでノルアドレナリン遊離量が増加した。

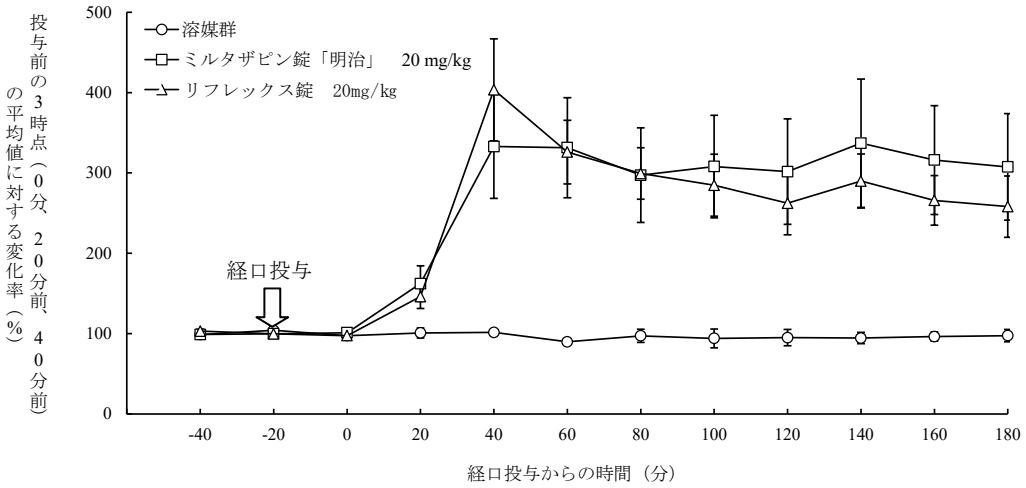
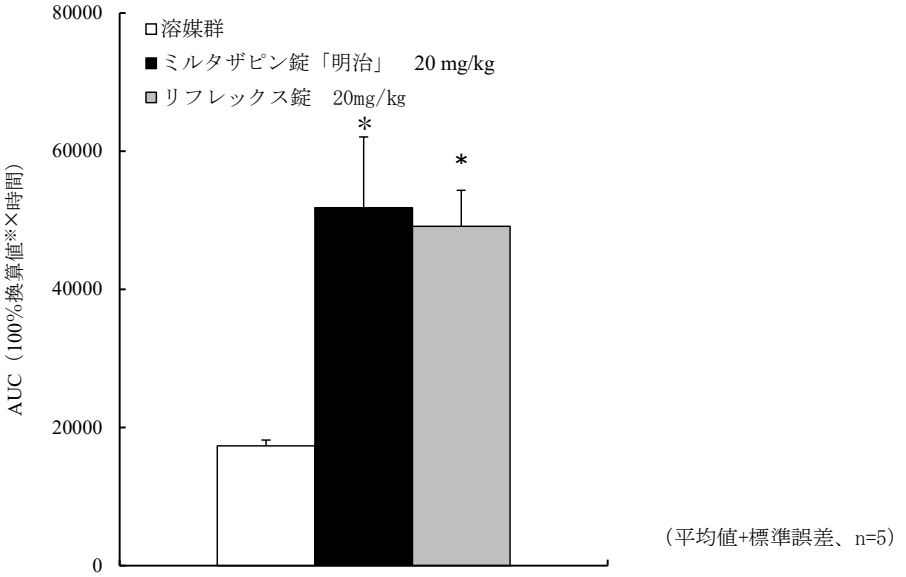


図　ノルアドレナリン遊離量の経時変化

（平均値±標準誤差、n=5）

投与 0～180 分間のノルアドレナリン遊離量の AUC は、ミルタザピン錠「明治」群では溶媒群の 3.0 倍、標準製剤群では 2.8 倍に増加し、いずれも溶媒群に比べて有意な増加が認められた（ミルタザピン錠「明治」群、p=0.0060、標準製剤群、p=0.0102；Dunnett 検定）。
なお、ミルタザピン錠「明治」群と標準製剤群との間に有意差は認められなかった（t 検定）。



※投与前の 3 時点（0 分、20 分前、40 分前）の平均値を 100%として換算し算出

図　投与後 0～180 分間のノルアドレナリン遊離量の AUC

②ラット海馬のセロトニン遊離に及ぼす影響
ミルタザピン錠「明治」及び標準製剤は、投与 20 分後からセロトニン遊離量を増加させ、溶媒群と比較してその増加は投与 180 分後まで持続した。ミルタザピン錠「明治」群では投与前値に比べて最大 2.1 倍、標準製剤群では最大 1.8 倍にまでセロトニン遊離量が増加した。

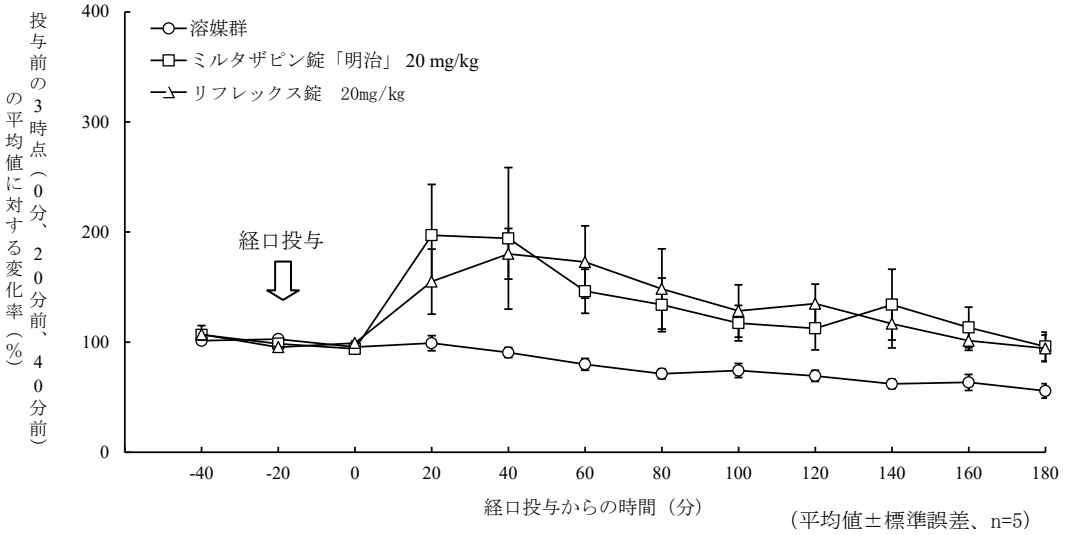
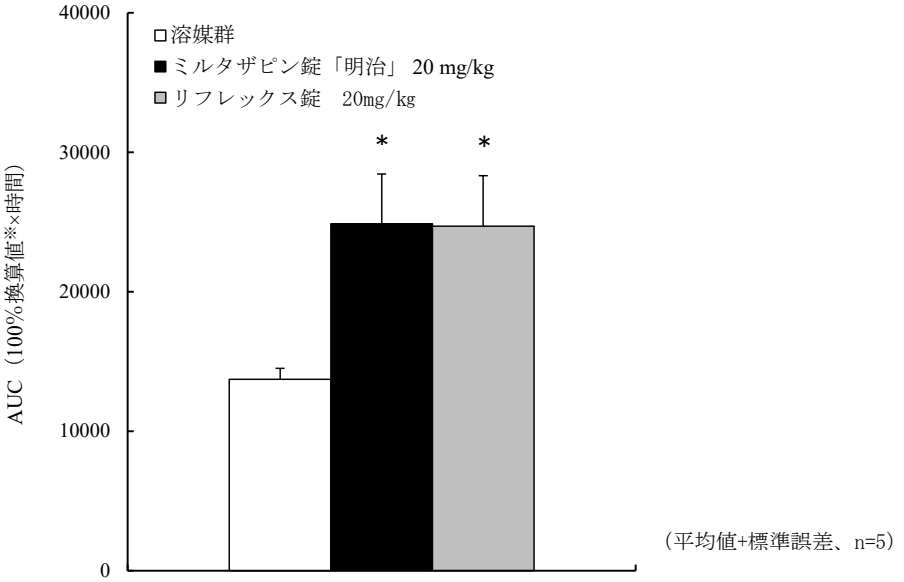


図　セロトニン遊離量の経時変化

投与 0～180 分間のセロトニン遊離量の AUC は、ミルタザピン錠「明治」群、標準製剤群ともに溶媒群の 1.8 倍に増加し、いずれも溶媒群に比べて有意な増加が認められた（ミルタザピン錠「明治」群、p=0.0380、標準製剤群、p=0.0412；Dunnett 検定）。
なお、ミルタザピン錠「明治」群と標準製剤群との間に有意差は認められなかった（t 検定）。



※投与前の 3 時点（0 分、20 分前、40 分前）の平均値を 100%として換算し算出

図　投与後 0～180 分間のセロトニン遊離量の AUC

(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[18,19]。

表　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)	$AUC_{0-\infty}$ (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、AUC_{0-24}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[20]。

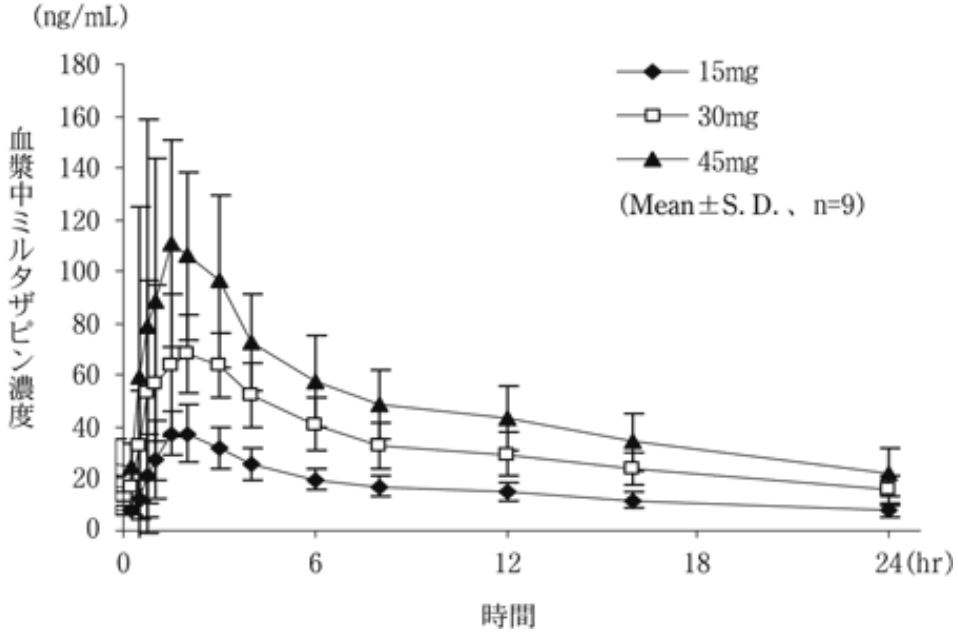


図　健康成人における反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表　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「明治」[21)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について

（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）

ミルタザピン錠 30mg「明治」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[21)]。

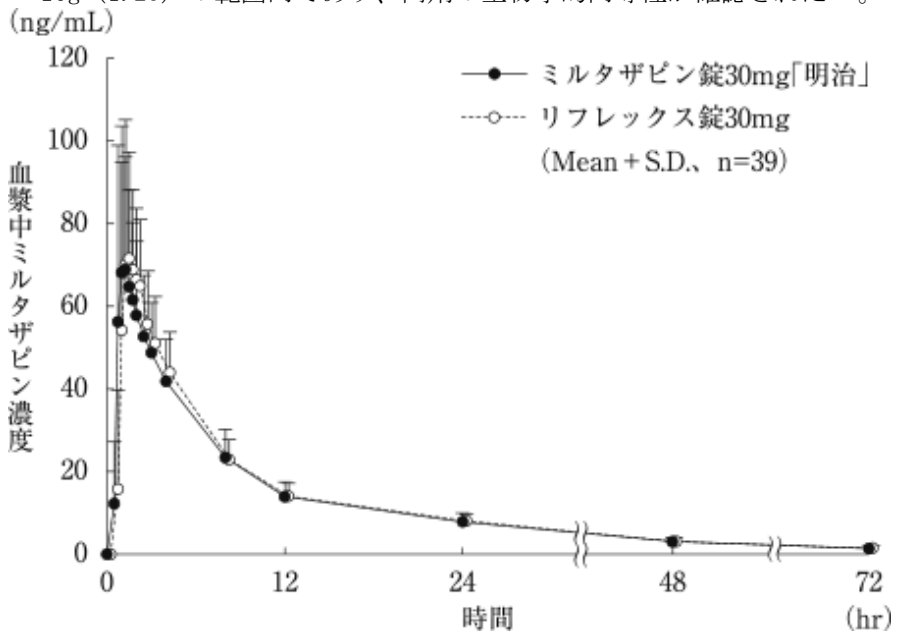


図　30mg 錠投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表　薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ミルタザピン錠 30mg「明治」	39	711.0±160.6	85.1±30.7	1.6±1.3	18.6±3.2
リフレックス錠 30mg	39	734.1±153.7	89.1±27.9	1.3±0.4	18.9±3.3

Mean±S.D.

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「明治」[5)]

ミルタザピン錠 15mg「明治」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 日付、薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、ミルタザピン錠 30mg「明治」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.9.溶出性」の項参照）

(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}、$AUC_{0-\infty}$及び半減期には食事の影響は認められなかった[22]（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 Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 42%及び 52%増加した[23]（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[23]（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 Cmax 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[24]（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 Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$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[23]（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[23]（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[23]（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 AUC_{0-24} は単独投与時と比べ 18%増加した。一方、パロキセチンの Cmax 及び AUC_{0-24} は併用により影響を受けなかった[23]（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[25]（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）[23]（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 Cmax 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 Cmax 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 23%及び 13%減少したが、男性では Cmax が 23%増加した[23]（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[26]（外国人データ）。
注 2）本剤の承認効能は「うつ病・うつ状態」である。

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数[21)]
k_{e1} (hr^{-1})：0.0382±0.00621（30 mg単回経口投与時）

(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
＜参考：ラット＞
「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性
ヒト乳汁中へ移行することが報告されている[27]。
「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01～10μg/mL の濃度範囲で平均 85%であった[28]（*in vitro*）。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[29]
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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率[30]
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（*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［^{14}C］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[29]（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[31]（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、$AUC_{0-\infty}$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[32]（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）[33]（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）[33]（外国人データ）。

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者［10.1、11.1.1 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意
8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照］
8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照］
8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。［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（torsade 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[27)]。

(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 歳の大うつ病性障害（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

10.相互作用

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

(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。
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	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。

	ある。	
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・相乘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

11.副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。［2.2、10.1、10.2、16.7.7、16.7.8 参照］異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症（いずれも頻度不明）

感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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

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

11.1.7 **QT 延長、心室頻拍**（いずれも頻度不明）
［9.1.7、10.2 参照］

(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
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枢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[34)]。[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[12)]。[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 [35)]

ミルタザピン錠「明治」をミルタザピンとして 30 mg/kg(臨床最大用量の 30 倍に相当)の投与用量で雄性ラット(SD 系、6 週齢、1 群 3 匹)に単回経口投与し、毒性変化について評価した。その結果、死亡は認められなかった。一般状態では投与直後～投与 1 時間まで自発運動低下が認められたが、投与 3 時間後では全例回復した。これは薬理作用に基づく変化と考えられた。8 日目に実施した剖検においても変化は認められず、毒性的な変化は認められなかった。

(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「明治」　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　ミルタザピン錠 30mg「明治」　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

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：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：リフレックス®錠 15 mg・30 mg、レメロン®錠 15 mg・30 mg
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、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

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 15 mg「明治」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00673000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
ミルタザピン錠 30mg「明治」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00674000	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ミルタザピン錠 15 mg「明治」	1179051F1207	1179051F1207	126678801	622667801
ミルタザピン錠 30mg「明治」	1179051F2203	1179051F2203	126679501	622667901

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI．文献

１．引用文献

1)The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
2)ミルタザピン錠15mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000866】
3)ミルタザピン錠15mg・30 mg「明治」の無包装及びPTP 包装の安定性に関する資料（社内資料）【D000861】
4)ミルタザピン錠30mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000869】
5)ミルタザピン錠15mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（社内資料）【D000863】
6)ミルタザピン錠30mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（社内資料）【D000868】
7)木下利彦：臨床精神薬理.2009；12（2）：289-306
8)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）
9)村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2010；13（2）：339-355
10)木下利彦：臨床精神薬理. 2009；12（3）：503-520
11)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）
12)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）
13)Haddjeri, N., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996；277（2）：861-871（PMID:8627568）
14)Andrews, J. S., et al.：Drug Dev. Res. 1994；32（2）：58-66
15)O’ Connor, W. T., et al.：Neuropharmacology. 1986；25（3）：267-270（PMID:3703175）
16)Nowakowska, E., et al.：Pol. J. Pharmacol. 1999；51（6）：463-469（PMID:10817523）
17)大山昌代ほか：診療と新薬55：713-717、2018
18)大谷義夫ほか：基礎と臨床. 1990；24（10）：5365-5377
19)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）
20)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）
21)ミルタザピン錠30mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）【D000871】
22)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）
23)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）
24)Spaans, E., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002；58：423-429（PMID:12242602）
25)Sitsen, J. M. A., et al.：J. Psychopharmacol. 2000；14（2）：172-176 （PMID:10890312）
26)Loonen, A. J. M., et al.：Eur. Neuropsychopharmacol. 1999；10：51-57（PMID:10647097）
27)Kristensen, J. H., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2007；63（3）：322-327（PMID:16970569）
28)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）
29)マスバランス試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）
30)Dahl, M.-L., et al.：Clin. Drug Invest. 1997；13（1）：37-46
31)Bengtsson, F., et al.：Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998；13：357-365
32)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）
33)Timmer, C. J., et al.：Human psychopharmacology. 1996；11：497-509
34)Ruigt, G. S. F., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990；38（6）：551-554（PMID:2373128）
35)ミルタザピン錠「明治」の雄性ラットを用いた単回経口投与毒性試験に関する資料（社内資料）【D000859】

２．その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである。（2024年10月時点）

国名	販売名
米国	Remeron、Remeron SolTab ほか
英国	Zispin SolTab ほか

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

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）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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45 mg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。

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[27]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 11 月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antidepressants during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1-844-405-6185 or visiting online at https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/. Risk Summary Prolonged experience with mirtazapine in pregnant women, based on published observational studies and postmarketing reports, has not reliably identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks associated with untreated depression in pregnancy *(see Clinical Considerations).* In animal reproduction studies, oral administration of mirtazapine to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis revealed no evidence of teratogenic effects up to 20 and 17 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg, respectively, based on mg/m^2 body surface area. However, in rats, there was an increase in postimplantation loss at 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. Oral administration of mirtazapine to pregnant rats during pregnancy and lactation resulted in an increase in

pup deaths and a decrease in pup birth weights at doses 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area *(see Data).*

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Women who discontinue antidepressants during pregnancy are more likely to experience a relapse of major depression than women who continue antidepressants. This finding is from a prospective, longitudinal study that followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.

Data

Animal Data

Mirtazapine was administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses of 2.5, 15, and 100 mg/kg/day and 2.5, 10, and 40 mg/kg/day, respectively, which are up to 20 and 17 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg based on mg/m^2 body surface area, respectively. No evidence of teratogenic effects was observed. However, in rats, there was an increase in postimplantation loss in dams treated with mirtazapine at 100 mg/kg/day which is 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. Oral administration of mirtazapine at doses of 2.5, 15, and 100 mg/kg/day to pregnant rats during pregnancy and lactation resulted in an increase in pup deaths during the first 3 days of lactation and a decrease in pup birth weights at 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. The cause of these deaths is not known. The no effect dose level is 3 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area.

8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature report the presence of mirtazapine in human milk at low levels with relative infant doses for mirtazapine ranging between 0.6 and 2.8% of the maternal weight-adjusted dose *(see Data)*. No adverse effects on the breastfed infant have been reported in most cases of maternal use of mirtazapine. There are no data on the effects of mirtazapine on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother' s clinical need for mirtazapine and any potential adverse effects on the breastfed infant from mirtazapine or from the underlying maternal condition.

	Data In a published pooled analysis of 8 breastfeeding mother-infant pairs, the mean (min, max) total relative infant doses for mirtazapine and its desmethyl metabolite were 1.5% (0.6%, 2.8%) and 0.4% (0.1%, 0.7%) of the maternal weight-adjusted dose (median (min, max) dose of 38 mg (30 mg, 120 mg), respectively). No adverse drug effects were reported for any of the infants.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3*

*2024年10月アクセス：https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)
Category B3

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

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

小児等に関する記載
本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国SPCとは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
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歳の大うつ病性障害（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）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年11月)	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of REMERON/REMERONSolTab have not been established in pediatric patients with MDD. Two placebo-controlled trials in 258 pediatric patients with MDD have been conducted with REMERON, and the data were insufficient to establish the safety and effectiveness of REMERON/REMERONSolTab in pediatric patients with MDD. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*. In an 8-week-long clinical trial in pediatric patients receiving doses between 15 to 45 mg per day, 49% of REMERON-treated patients had a weight gain of at least 7%, compared to 5.7% of placebo-treated patients. The mean increase in weight was 4 kg (2 kg SD) for REMERON-treated patients versus 1 kg (2 kg SD) for placebo-treated patients *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

英国の SPC （2022 年 9 月）	**4.2 Posology and method of administration** Posology *Paediatric population* Zispin SolTab should not be used in children and adolescents under the age of 18 years as efficacy was not demonstrated in two short-term clinical trials (see section 5.1) and because of safety concerns (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). **4.4 Special warnings and precautions for use** Paediatric population Zispin SolTab should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

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

ミルタザピン錠15mg・30mg「明治」の粉砕後の安定性は、以下のとおりであった。

ミルタザピン錠15mg「明治」の粉砕後の安定性

保存条件		保存形態	項目	保存期間		
				開始時	0.5ヵ月	1ヵ月
光	室内散乱光	シャーレ開放	外観	＊1	変化なし	変化なし
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。		
			溶出性(%)	96.0	96.6	93.3
			含量(%)	100.25	100.65	100.64
30℃・75%R.H.			外観	＊1	変化なし	変化なし
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。		
			溶出性(%)	96.0	96.7	97.1
			含量(%)	100.25	100.95	100.38

＊1：黄色のフィルムが混在する白色の粉末

保存条件		保存形態	項目	保存期間		
				開始時	約13日 30万lux･hr	約25日 60万lux･hr
光	1000lux D65ランプ	シャーレ開放	外観	＊1	＊2	＊2
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。		
			溶出性(%)	96.0	95.9	96.3
			含量(%)	100.25	100.33	99.95

＊1：黄色のフィルムが混在する白色の粉末
＊2：光照射面についてのみ、黄変した

保存条件		保存形態	項目	保存期間		
				開始時	1ヵ月	3ヵ月
光	室内散乱光	シャーレ開放	性状・外観	＊1	＊1	＊1
			類縁物質(%)	開始時から増加はみられなかった。		
			溶出性(%)	98	95	93
			含量(%)	99.2	96.7	95.5
30℃･75%R.H.	遮光	シャーレ開放	性状・外観	＊1	＊1	＊1
			類縁物質(%)	開始時から増加はみられなかった。		
			溶出性(%)	98	95	93
			含量(%)	99.2	96.4	95.3

＊1：白色の粉末で一部に黄色のフィルムコーティング成分を認めた。

ミルタザピン錠30mg「明治」の粉砕後の安定性

保存条件		保存形態	項目	保存期間		
				開始時	0.5ヵ月	1ヵ月
光	室内散乱光	シャーレ開放	外観	＊1	変化なし	変化なし
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。		
			溶出性(%)	87.4	91.8	90.4
			含量(%)	99.32	101.15	100.56
30℃・75%R.H.			外観	＊1	変化なし	変化なし
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。		
			溶出性(%)	87.4	92.8	92.8
			含量(%)	99.32	100.37	100.49

＊1：黄赤色のフィルムが混在する白色の粉末

保存条件		保存形態	項目	保存期間		
				開始時	約13日 30万lux･hr	約25日 60万lux･hr
光	1000lux D65ランプ	シャーレ開放	外観	＊1	＊2	＊2
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。		
			溶出性(%)	87.4	90.6	91.5
			含量(%)	99.32	100.73	100.57

＊1：黄赤色のフィルムが混在する白色の粉末
＊2：光照射面についてのみ、黄変した

保存条件		保存形態	項目	保存期間		
				開始時	1ヵ月	3ヵ月
光	室内散乱光	シャーレ開放	性状・外観	＊1	＊1	＊1
			類縁物質(%)	開始時から増加はみられなかった。		
			溶出性(%)	96	94	92
			含量(%)	100.1	97.5	96.1
30℃･75%R.H.	遮光	シャーレ開放	性状・外観	＊1	＊1	＊1
			類縁物質(%)	開始時から増加はみられなかった。		
			溶出性(%)	96	95	92
			含量(%)	100.1	97.4	96.4

＊1：白色の粉末で一部に赤黄色のフィルムコーティング成分を認めた。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管投与チューブの通過性

「内服薬経管投与ハンドブック(第3版)；株式会社じほう」を参考に、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）について、以下の試験方法で実施した。

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

ディスペンサー内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の栓をして、5分間放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行うこととした。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊（シートの上から錠剤を乳棒で数回叩く）してから、ディスペンサー内に入れて同様に操作を行うこととした。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、サイズ 8Fr.のチューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入後、適量の水（20mL 程度）を注入してチューブ内を洗った。サイズ 8Fr.のチューブを通過した場合、再度懸濁液を調製し、18Fr.ガストロボタンフィーディングチューブについても同様の操作を行い、通過性を観察することとした。懸濁液を注入後、適量の水を注入してチューブ内及びガストロボタン内を洗うこととした。

【試験結果】

ミルタザピン錠 15mg・30mg「明治」

試験	チューブの種類	結果
崩壊懸濁試験		5分間放置しディスペンサーを横転したところ、懸濁はしたが一部崩壊せずに形が残っていた。さらに5分間放置し同様の操作を行ったところ、崩壊・懸濁した。
通過性試験	8Fr.チューブ 18Fr.ガストロボタン フィーディングチューブ	いずれもチューブの閉塞等は見られなかった。適量の水を注入し、チューブ内及びガストロボタン内を洗ったところ、薬剤の残存は認められなかった。

2）懸濁後の安定性

懸濁後の安定性ついて、以下の試験方法で実施した。

【試験方法】

錠剤 1 個を 55℃のお湯 20mL を加え、10 分間自然放置後、振り混ぜて得られた懸濁液について、溶液中における本製剤の安定性（含量）を検証した。

【試験結果】

含量（対表示量%）			
ミルタザピン錠15mg「明治」		ミルタザピン錠30mg「明治」	
55℃の温湯	精製水	55℃の温湯	精製水
100.18	101.22	100.22	99.98

２．その他の関連資料

ミルタザピン錠「明治」をお飲みになる患者様とそのご家族へ（表面）

meiji

ミルタザピン錠「明治」をお飲みになる患者様とそのご家族へ

うつ病治療の基本は、「十分な休養」と「薬の服用」です。
うつ病は、良くなったり、悪くなったりを繰り返しながら、徐々に良くなっていく病気ですので、焦らずにじっくりと治療を受けましょう。
また、治療にはご家族や周りの方のサポートもかかせません。
もし、病状に変化があったと感じた場合には、ご家族にも相談をしましょう。

服用前に確認して下さい

- この薬は一緒に飲んではいけない薬や、一緒に飲むときには医師の指導が必要な薬があります。
  現在、他の薬を飲んでいる方は必ず主治医にお申し出下さい。

この薬の飲み方について

- コップ1杯程度の水またはぬるま湯で飲んで下さい。
- この薬は少なめの量から始め、徐々に治療に適切な量まで増やしていきます。
  飲み始めの時期に、眠気や倦怠感が見られる場合があります。
  服薬の継続でおさまる場合もありますが、我慢できない時は、主治医にお申し出下さい。
- 急に飲む量を減らしたり、使用を中止したりすると、「不安になる」、「興奮しやすい」、「ふらつき」、「頭痛」、「吐き気」などの症状があらわれることがあります。ご自身の判断で飲むのをやめないで下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社

MEMO

MEMO

製造販売元
大蔵製薬株式会社
京都府宇治市槙島町十ー65-1

販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

IFMR020109