2024 年 1 月改訂(第 14 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「アメル」
ミルタザピン錠 30mg「アメル」

ミルタザピン口腔内崩壊錠

ミルタザピン OD錠 15mg「アメル」
ミルタザピン OD錠 30mg「アメル」

Mirtazapine Tablets「AMEL」、Mirtazapine OD Tablets「AMEL」

剤　　形	錠 15mg：フィルムコーティング錠 錠 30mg：割線入りフィルムコーティング錠 OD 錠 15mg：素錠 OD 錠 30mg：割線入り素錠
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	錠 15mg：1 錠中、ミルタザピン 15mg を含有する。 錠 30mg：1 錠中、ミルタザピン 30mg を含有する。 OD 錠 15mg：1 錠中、ミルタザピン 15mg を含有する。 OD 錠 30mg：1 錠中、ミルタザピン 30mg を含有する。
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・ 薬価基準収載年月日・ 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：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社　お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル)　FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2024 年 1 月改訂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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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
6. ＲＭＰの概要……2

Ⅱ. 名称に関する項目……3
1. 販売名……3
2. 一般名……3
3. 構造式又は示性式……3
4. 分子式及び分子量……4
5. 化学名（命名法）又は本質……4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……4

Ⅲ. 有効成分に関する項目……5
1. 物理化学的性質……5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……5
3. 有効成分の確認試験法、定量法……5

Ⅳ. 製剤に関する項目……6
1. 剤　形……6
2. 製剤の組成……7
3. 添付溶解液の組成及び容量……7
4. 力価……7
5. 混入する可能性のある夾雑物……7
6. 製剤の各種条件下における安定性……8
7. 調製法及び溶解後の安定性……11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……11
9. 溶出性……11
10. 容器・包装……21
11. 別途提供される資材類……22
12. その他……22

Ⅴ. 治療に関する項目……23
1. 効能又は効果……23
2. 効能又は効果に関連する注意……23
3. 用法及び用量……23
4. 用法及び用量に関連する注意……23
5. 臨床成績……23

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目……26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……26
2. 薬理作用……26

Ⅶ. 薬物動態に関する項目……27
1. 血中濃度の推移……27
2. 薬物速度論的パラメータ……32
3. 母集団（ポピュレーション）解析……32
4. 吸収……33
5. 分布……33
6. 代謝……33
7. 排泄……34
8. トランスポーターに関する情報……34
9. 透析等による除去率……34
10. 特定の背景を有する患者……34
11. その他……34

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……35
1. 警告内容とその理由……35
2. 禁忌内容とその理由……35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……35
5. 重要な基本的注意とその理由……35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……36
7. 相互作用……37
8. 副作用……39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……41
10. 過量投与……41
11. 適用上の注意……41
12. その他の注意……42

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……43
1. 薬理試験……43
2. 毒性試験……43

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……44
1. 規制区分……44
2. 有効期間……44
3. 包装状態での貯法……44
4. 取扱い上の注意……44
5. 患者向け資材……44
6. 同一成分・同効薬……44
7. 国際誕生年月日……44
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……45
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……45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……45
11. 再審査期間……45
12. 投薬期間制限に関する情報……45
13. 各種コード……45
14. 保険給付上の注意……45

ⅩⅠ. 文献……46
1. 引用文献……46
2. その他の参考文献……47

ⅩⅡ. 参考資料……48
1. 主な外国での発売状況……48
2. 海外における臨床支援情報……48

ⅩⅢ. 備考……49
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……49
2. その他の関連資料……52

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピン錠 15mg「アメル」、錠 30mg「アメル」、OD 錠 15mg「アメル」、OD 錠 30mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日　薬食発 1121 第 2 号」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 30 年 8 月に承認を取得して、同年 12 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

1) ミルタザピンは中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは 5-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-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。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-HT_2 受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった[1～3]。（「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照）

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

3. 製品の製剤学的特性

1) 新剤形として OD 錠を開発した。

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「アメル」
ミルタザピン錠 30mg「アメル」
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

(2) 洋名

Mirtazapine Tablets「AMEL」
Mirtazapine OD Tablets「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ミルタザピン」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ミルタザピン(JAN)

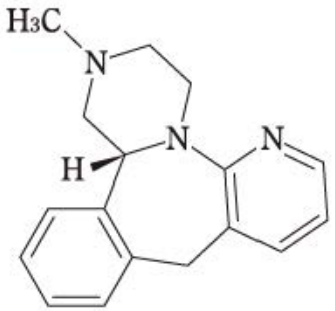
(2) 洋名(命名法)

Mirtazapine (JAN)

(3) ステム(ｓｔｅｍ)

三環形化合物：-pin(e)

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{19}N_3$

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

白色～乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶　媒	日局表現
メタノール エタノール(99.5)	溶けやすい
水	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

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
有効成分の定量法　　：電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL ＝ 13.27 mg $C_{17}H_{19}N_3$)

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、錠 30mg「アメル」: フィルムコーティング錠
ミルタザピン OD 錠 15mg、OD 錠 30mg「アメル」: 素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ミルタザピン錠 15mg「アメル」	フィルムコーティング錠		ミルタザピン 15 アメル
	黄色	短径：約　6.2mm 長径：約　10.2mm 厚さ：約　3.6mm 質量：約　154.5mg	
ミルタザピン錠 30mg「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠		ミルタザピン 30 アメル
	黄赤色	短径：約　6.2mm 長径：約　10.1mm 厚さ：約　3.6mm 質量：約　154.5mg	
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」	素錠		ミルタザピン 15 OD アメル
	淡黄色で、わずかに斑点を含むことがある	直径：約　8.1mm 厚さ：約　3.4mm 質量：約　170.0mg	
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	割線入り素錠		ミルタザピン 30 OD アメル
	淡黄色で、わずかに斑点を含むことがある	直径：約　10.1mm 厚さ：約　4.6mm 質量：約　340.0mg	

(3) 識別コード

Ⅳ. 1 .(2) 参照
錠剤本体に表示。

(4) 製剤の物性

硬度
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」: 25.0 N 以上
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」: 32.8 N 以上

(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「アメル」	ミルタザピン錠 30mg「アメル」
有効成分	1 錠中、ミルタザピン 15mg を含有する。	1 錠中、ミルタザピン 30mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、カルナウバロウ

販売名	ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」	ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」
有効成分	1 錠中、ミルタザピン 15mg を含有する。	1 錠中、ミルタザピン 30mg を含有する。
添加剤	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	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

(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

(1) 長期保存試験での安定性 [4)]

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」、ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、60±5%RH	PTP 包装、バラ包装	24 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内
25±2℃、60±5%RH	PTP 包装	24 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔、アルミニウム袋
　バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

(2) 加速試験での安定性 [5)]

ミルタザピン錠 15mg「アメル」、ミルタザピン錠 30mg「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装、バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※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：ポリエチレン瓶、乾燥剤

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」、ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装、バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内
40±2℃、75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔、アルミニウム袋
　バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

(3) 無包装下の安定性 [6)]

ミルタザピン錠 15mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、75±5%RH（湿度）	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃、75±5%RH（温度）	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25±2°C、60±5%RH、120 万 lx・hr（光）	気密容器	1000 lx、50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	開放		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内(60 万 lx・hr でわずかに退色)

ミルタザピン錠 30mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、75±5%RH（湿度）	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃、75±5%RH（温度）	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25±2°C、60±5%RH、120 万 lx・hr（光）	気密容器	1000 lx、50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	開放		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、75±5%RH（湿度）	遮光・開放	90 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃（温度）	遮光・気密容器	90 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2°C、60±5%RH、120 万 lx・hr（光）	気密容器	1000 lx、50 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
	開放		性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、75±5%RH（湿度）	遮光・開放	90 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃（温度）	遮光・気密容器	90 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2°C、60±5%RH、120 万 lx・hr（光）	気密容器	1000 lx、50 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
	開放		性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内

(4)分割品の安定性

ミルタザピン錠 30mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

1) 湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	黄赤色の割線入りフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠の分割品で、分割面は淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	100.7	104.0	102.4	101.5

※3 回の平均値(%)

2) 光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、開放)

試験項目	錠剤の規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	黄赤色の割線入りフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠の分割品で、分割面は淡黄色	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	100.7	99.8	101.1

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値(%)

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

1) 湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
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	淡黄色の素錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊性	補助盤なしで 60 秒以内に崩壊※1	12 ～ 15	12 ～ 14	10 ～ 12	12 ～ 13
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	99.0	100.3	100.8	99.7

※1. 最小値～最大値(秒)

※2. 3 回の平均値(%)

2）光（25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、開放）

試験項目	錠剤の規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
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	淡黄色の素錠の分割品	変化なし	変化なし
崩壊性	補助盤なしで 60 秒以内に崩壊※2	12 ～ 15	12 ～ 14	13 ～ 15
定量法※3	95.0 ～ 105.0%	99.0	100.4	100.1

※1. 1000 lx、50 日間
※2. 最小値～最大値（秒）
※3. 3 回の平均値（%）

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 [7)]

(1) 溶出挙動における類似性

ミルタザピン錠 15mg「アメル」

「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」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 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、ミルタザピン錠 15mg「アメル」（試験製剤）及びミルタザピン錠 30mg「アメル」（標準製剤）の溶出挙動の同等性を評価した。

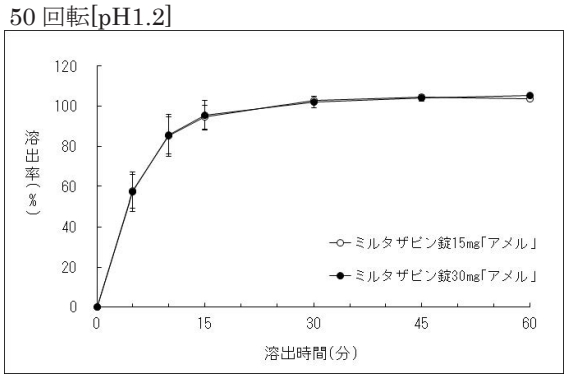
試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

	回 転 数	試 験 液	判　定
判定基準	50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0	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±10%の範囲にある。
		pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当 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。
		水	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±10%の範囲にある。
	100	pH5.0	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

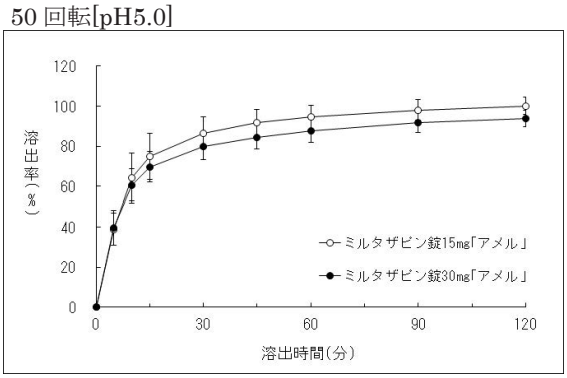
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

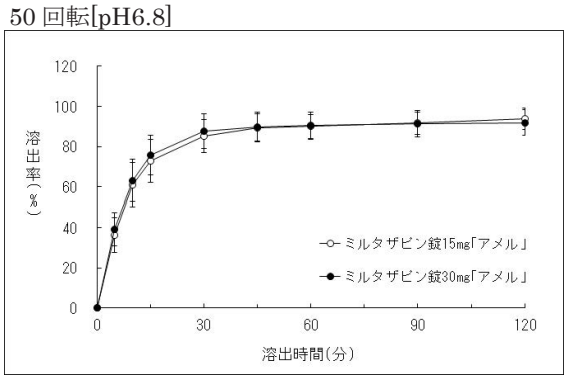
50 回転[pH1.2]



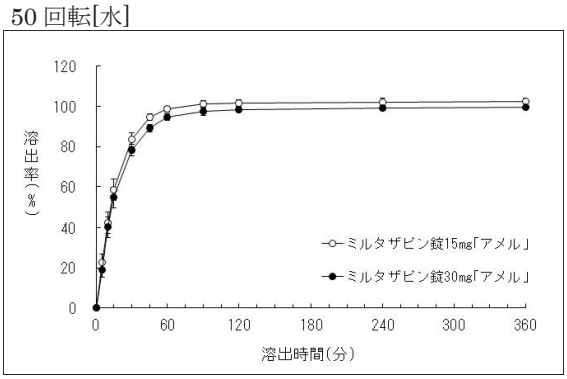
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH5.0]

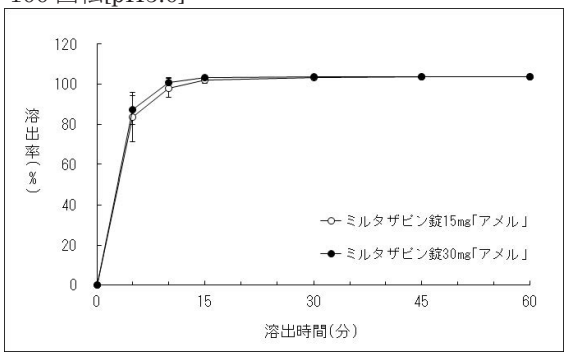


表 1. 溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	95.5	94.6	適合
		pH5.0	40%付近	5 分	39.6	38.8	適合
			85%付近	45 分	84.5	91.8	適合
		pH6.8	60%付近	10 分	63.2	61.1	適合
			85%付近	30 分	87.7	85.1	適合
		水	40%付近	10 分	40.2	42.4	適合
			85%付近	45 分	89.2	94.8	適合
	100	pH5.0	85%以上	15 分	103.5	102.1	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定（個々の溶出率）

回転数(rpm)	試験液	判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
			平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			
50	pH1.2	15 分	94.6	82.6 91.3 101.3 88.7 99.1 97.1 99.3 96.6 98.9 97.8 86.5 96.3	−12.0 −3.3 6.7 −5.9 4.5 2.5 4.7 2.0 4.3 3.2 −8.1 1.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	pH5.0	45 分	91.8	84.7 97.0 82.9 93.6 91.8 97.6 91.2 78.3 95.0 98.1 99.6 91.3	−7.1 5.2 −8.9 1.8 0.0 5.8 −0.6 −13.5 3.2 6.3 7.8 −0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合

50	pH6.8	30 分	85.1	69.7 87.6 85.2 96.8 76.1 72.4 89.4 89.1 85.6 92.4 86.8 90.3	−15.4 2.5 0.1 11.7 −9.0 −12.7 4.3 4.0 0.5 7.3 1.7 5.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	水	45 分	94.8	91.0 95.0 95.5 95.9 94.5 92.4 96.9 96.6 94.1 95.7 94.7 94.9	−3.8 0.2 0.7 1.1 −0.3 −2.4 2.1 1.8 −0.7 0.9 −0.1 0.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
100	pH5.0	15 分	102.1	101.2 103.1 97.9 101.2 103.4 103.0 103.2 104.2 101.8 103.9 100.3 102.1	−0.9 1.0 −4.2 −0.9 1.3 0.9 1.1 2.1 −0.3 1.8 −1.8 0.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合

ミルタザピン錠 30mg「アメル」

「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）」に基づき、ミルタザピン錠 30mg「アメル」及びリフレックス錠 30mg の溶出挙動の類似性を評価した。

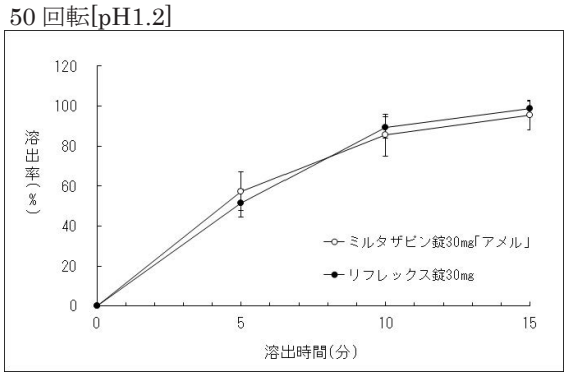
試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

	回 転 数	試 験 液	判　定
判定基準	50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0	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。
		pH6.8	
		水	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。
	100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

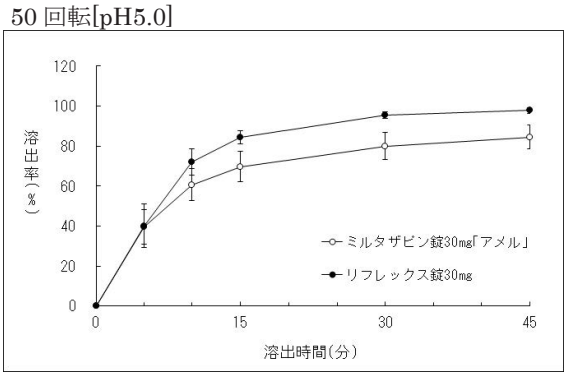
下記の通り、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

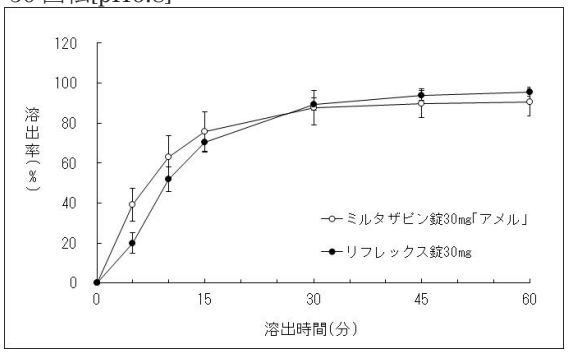
50 回転[pH1.2]



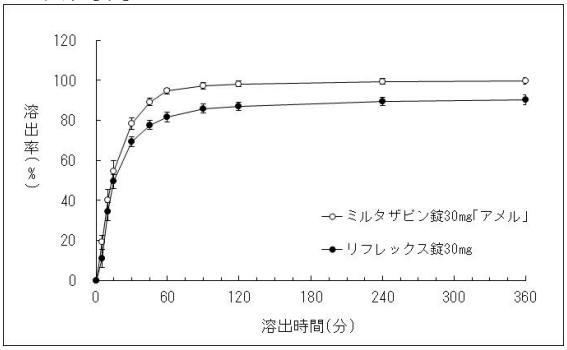
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

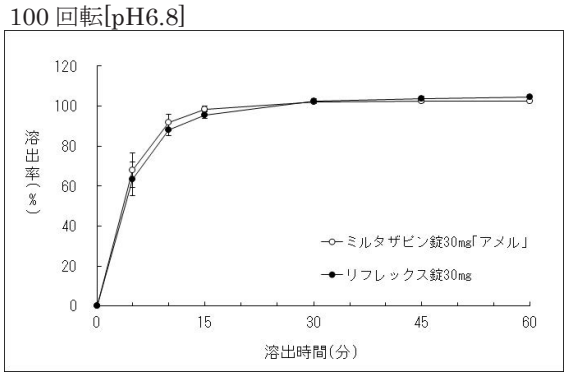


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	98.9	95.5	適合
		pH5.0	60%付近	10 分	71.9	60.7	適合
			85%付近	15 分	84.3	69.7	
		pH6.8	60%付近	10 分	51.9	63.2	適合
			85%付近	30 分	89.5	87.7	
		水	40%付近	10 分	34.4	40.2	適合
			85%付近	90 分	85.9	97.4	
	100	pH6.8	85%以上	15 分	95.6	98.5	適合

<u>ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」</u>

「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」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 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」(試験製剤)及びミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

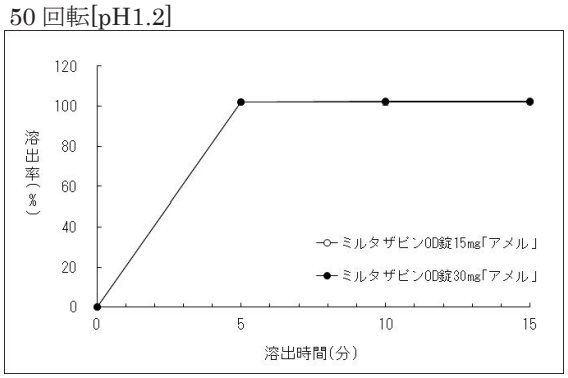
試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

	回 転 数	試 験 液	判　定
判定基準	50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH3.0	
		pH6.8	
		水	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±10%の範囲にある。

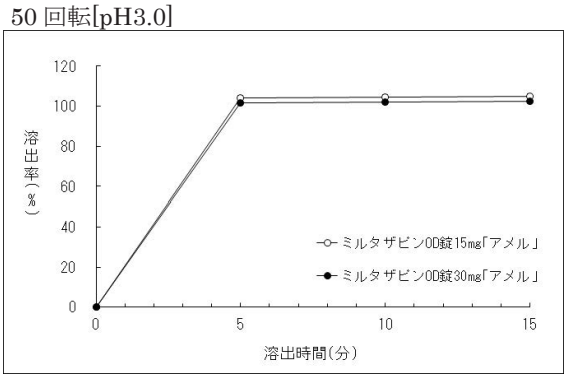
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

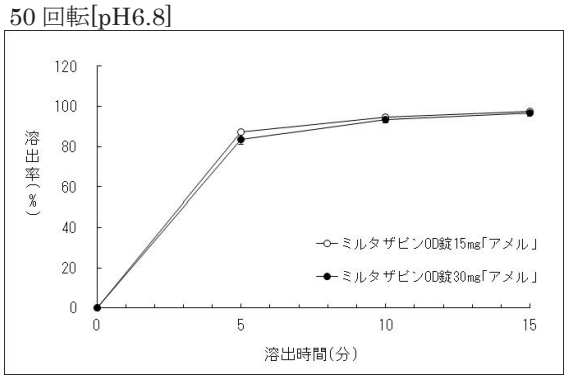
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

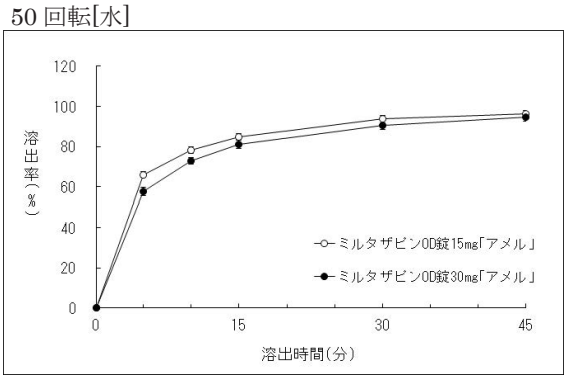


表 1. 溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	102.6	101.9	適合
		pH3.0	85%以上	15 分	102.4	105.0	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	96.9	97.5	適合
		水	60%付近	5 分	57.7	66.1	適合
			85%付近	15 分	81.1	85.0	

表 2. 溶出挙動の同等性判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
			平均 溶出率(%)	個々の 溶出率(%)			
50	pH1.2	15 分	101.9	101.1 101.6 102.9 101.7 102.8 104.2 102.3 102.0 100.9 101.1 103.0 99.7	−0.8 −0.3 1.0 −0.2 0.9 2.3 0.4 0.1 −1.0 −0.8 1.1 −2.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	pH3.0	15 分	105.0	103.8 105.9 106.0 104.6 106.0 104.3 106.6 105.1 106.0 101.3 104.8 105.3	−1.2 0.9 1.0 −0.4 1.0 −0.7 1.6 0.1 1.0 −3.7 −0.2 0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	pH6.8	15 分	97.5	97.9 97.0 96.4 97.7 96.7 97.7 97.0 98.3 97.1 98.7 98.5 96.9	0.4 −0.5 −1.1 0.2 −0.8 0.2 −0.5 0.8 −0.4 1.2 1.0 −0.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
50	水	15 分	85.0	86.9 84.4 85.3 85.5 84.8 85.7 83.6 84.0 84.1 83.4 88.2 83.8	1.9 −0.6 0.3 0.5 −0.2 0.7 −1.4 −1.0 −0.9 −1.6 3.2 −1.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

「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)」に基づき、ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」及びリフレックス錠 30mg の溶出挙動の類似性を評価した。

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	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

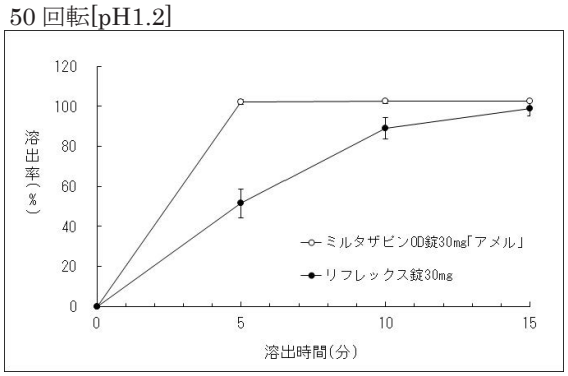
	回 転 数	試 験 液	判　定
判定基準	50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0	f_2 関数の値が 42 以上である。
		pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果の通り、両剤の溶出挙動の類似性を評価した結果、試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と pH6.8（50 回転）及び水において類似でなかったが、pH1.2、pH5.0 及び pH6.8（100 回転）において類似であった。

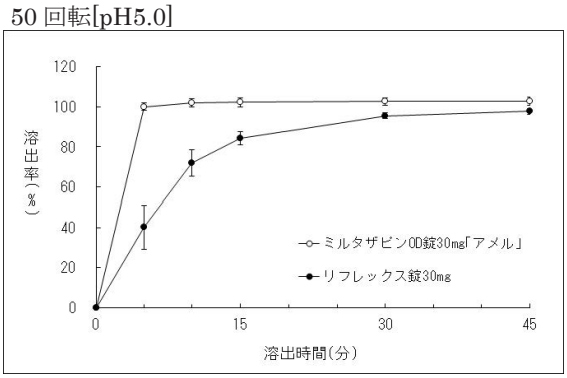
類似性が得られなかった原因として、標準製剤との剤型が異なることが挙げられる。pH1.2、pH5.0 及び pH6.8（100 回転）においては、速やかに溶出し、標準製剤との溶出挙動が類似であったことから、ヒトでの生物学的同等性試験において同等の結果が得られている。

図. 溶出曲線(n=12；mean±S.D.)

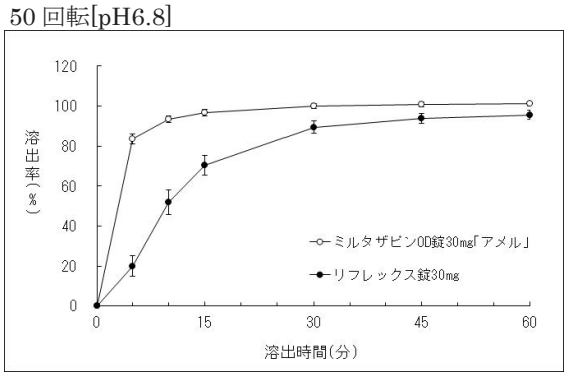
50 回転[pH1.2]



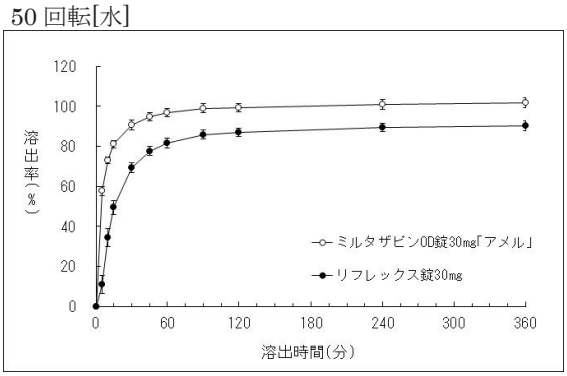
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

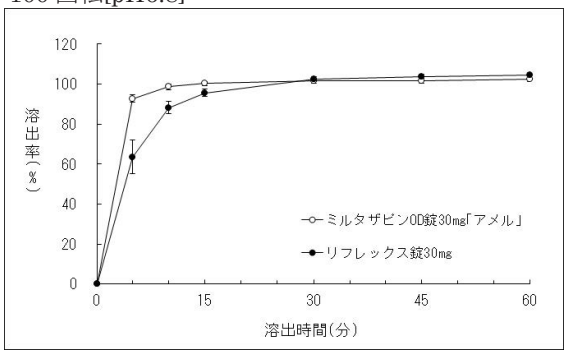


表 1. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	98.9	102.6	適合
		pH5.0	f_2 値：42 以上	15 分 30 分 45 分	84.3 95.5 97.8	102.2 102.6 102.8	適合
		pH6.8	60%付近	10 分	51.9	93.5	不適
			85%付近	30 分	89.5	100.0	
		水	40%付近	10 分	34.4	73.0	不適
			85%付近	90 分	85.9	99.1	
	100	pH6.8	85%以上	15 分	95.6	100.3	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行うとき以下の規格に適合していることが確認されている。

	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ミルタザピン錠 15mg「アメル」	15 mg	50 rpm	水	45 分	75%以上
ミルタザピン錠 30mg「アメル」	30 mg	50 rpm	水	60 分	75%以上
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」	15 mg	50 rpm	水	30 分	75%以上
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	30 mg	50 rpm	水	30 分	70%以上

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「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]、500 錠[10 錠(PTP)×50]、500 錠[瓶、バラ]

〈ミルタザピン錠 30mg「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

〈ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]、100 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ミルタザピン錠 15mg「アメル」

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 ：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

ミルタザピン錠 30mg「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装 ：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)、乾燥剤

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：

ミルタザピン錠 15mg「アメル」　　：35×88（mm）
ミルタザピン錠 30mg「アメル」　　：35×88（mm）
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」：35×88（mm）
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」：38×99（mm）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

> 5. 効能又は効果に関連する注意
>
> 5.1 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
>
> 5.2 本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.1、9.7.2 参照］

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

> 7. 用法及び用量に関連する注意
>
> 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

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

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべてのミルタザピン投与群で初期用量は15 mg/日とし、30 mg/日群及び45 mg/日群は2週目に30 mgへ強制増量、45 mg/日群は3週目に45 mgへ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。ミルタザピン15 mg/日群及び30 mg/日群の、投与終了(中止)時のHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)はプラセボ群に比較して有意に大きかった。なお、ミルタザピン45 mg/日群での効果は、30 mg/日群を上回るものではなかった[8, 9]。

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

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

副作用発現頻度は、ミルタザピン15 mg/日群で85.5% (59/69例)、30 mg/日群で80.0% (56/70例)、45 mg/日群で80.3% (57/71例)及びプラセボ群で67.1% (47/70例)であった。最も多かった副作用は傾眠で、ミルタザピン15 mg/日群で44.9% (31/69例)、30 mg/日群で54.3% (38/70例)、45 mg/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。

②国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験において、ミルタザピン投与群(15 ～ 45 mg/日)の投与終了(中止)時におけるHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量は-13.8±7.3 (n=95)であった。一方、フルボキサミンマレイン酸塩群(50 ～ 150 mg/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)[10]。副作用発現頻度は、ミルタザピン投与群で78.1% (75/96例)及びフルボキサミンマレイン酸塩群で68.4% (67/98例)であった。最も多かった副作用は傾眠で、ミルタザピン投与群で43.8% (42/96例)及びフルボキサミンマレイン酸塩群で21.4% (21/98例)であった。

2) 安全性試験

国内第Ⅱ相長期投与試験

うつ病患者を対象とした 52 週間投与（15 ～ 45 mg/日）により、HAM-D 合計スコア（17 項目）は、投与開始前の 10.2±6.5（n=107）から投与開始 6 週では、6.9±5.1 となった（OC）。投与 6 週後以降、投与 52 週後（4.0±5.2）まで 7 未満で安定して推移し、ミルタザピンの長期投与での効果が確認された。また、ミルタザピン 30 mg/日から 45 mg/日への増量により改善した症例も認められた[11～13]。

表 HAM-D 合計スコア（17 項目）（OC）

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

1）Mean（S.D.）

副作用発現頻度は、79.8%（87/109 例）であった。最も多かった副作用は傾眠 42.2%（46/109 例）であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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-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-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。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-HT_2 受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった[1～3]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗うつ作用

1) 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した[1]。
2) ラットを用いた DRL72 オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた[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]。

(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 30 mg 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[17, 18]。

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 45 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後 1.5 時間(中央値)で最高血漿中濃度に達し、AUC_{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。45 mg 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[19]。

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「アメル」及びミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、各ミルタザピン製剤又はリフレックス錠 30mg を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した[20]。

<table>
<tr><td>治験デザイン</td><td>「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）」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。
初めの 4 泊 5 日の入院期間を第Ⅰ期とし、2 回目の入院期間を第Ⅱ期とした。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は 9 日間以上とした。
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>健康成人男子の人数</th></tr>
<tr><td>ミルタザピン錠 30mg「アメル」</td><td>30 例（1 群 15 例）</td></tr>
<tr><td>ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」</td><td>40 例（1 群 20 例）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与条件</td><td><u>ミルタザピン錠 30mg「アメル」</u>
被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にミルタザピンとして 30 mg 含有するミルタザピン錠 30mg「アメル」1 錠又はリフレックス錠 30mg 1 錠を、150 mL の水とともに単回経口投与した。
<u>ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」</u>
被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にミルタザピンとして 30 mg 含有するミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」1 錠を水なし又は水ありで単回経口投与、又はリフレックス錠 30mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>採血時点</td><td>第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに治験薬の投与前、投与後 20 分、40 分、60 分、80 分、100 分、2、3、5、8、12、24、48 及び 72 時間後の 14 時点とした。</td></tr>
<tr><td>分 析 法</td><td>LC/MS/MS 法</td></tr>
</table>

<u>ミルタザピン錠 30mg「アメル」</u>

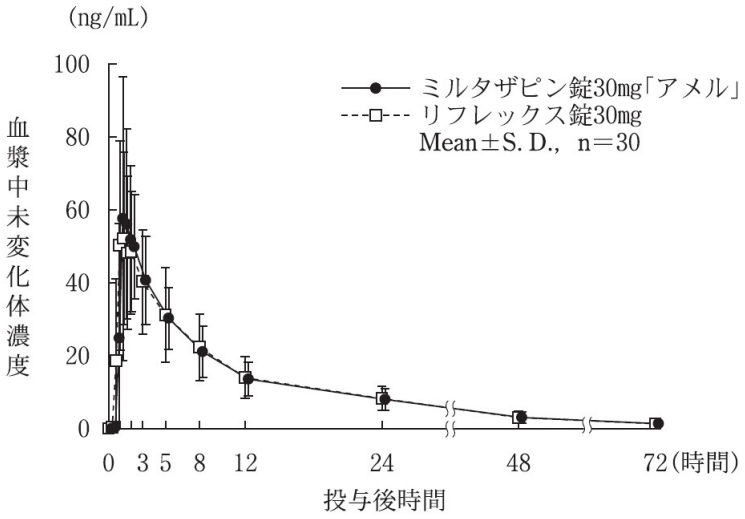
＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{(0\to72)}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ミルタザピン錠 30mg「アメル」	644.54±213.05	73.02±27.39	1.46±0.85	17.93±3.11
リフレックス錠 30mg	652.12±224.05	67.34±18.37	1.88±1.25	17.76±2.68

(Mean±S.D.,n=30)

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。

	$AUC_{(0\to72)}$	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(0.99)	log(1.05)
90%信頼区間	log(0.95)～ log(1.03)	log(0.95)～ log(1.17)



<u>ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」</u>

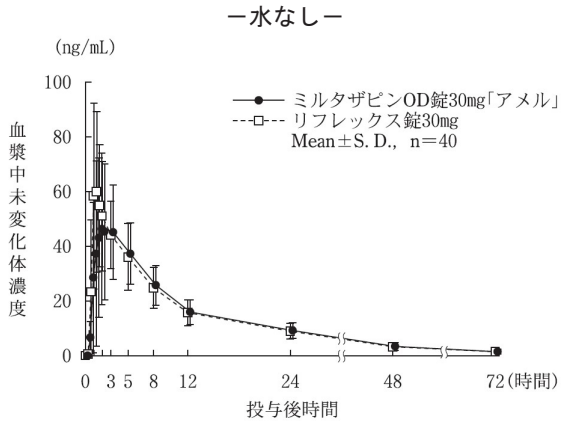
＜薬物動態パラメータ＞

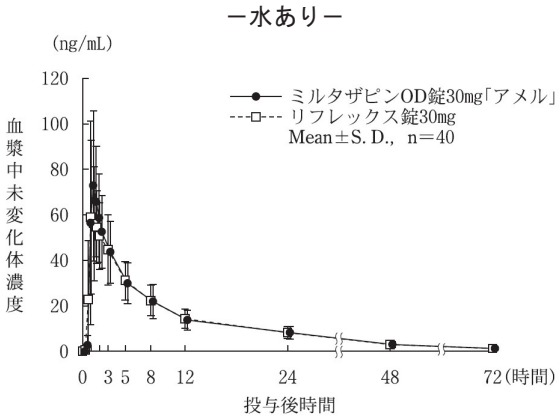
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		$AUC_{(0\to72)}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
水なし	ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	722.95±195.42	67.33±22.97	2.33±1.40	17.46±3.79
	リフレックス錠 30mg※	723.46±198.55	75.50±28.18	2.01±1.41	17.48±3.81
水あり	ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	685.49±220.04	84.48±33.63	1.18±0.54	17.59±3.58
	リフレックス錠 30mg	672.10±186.18	73.44±26.98	1.48±0.66	17.33±3.31

※水で服用　　(Mean±S.D.,n=40)

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。

		$AUC_{(0\to72)}$	Cmax
水なし	2 製剤間の対数変換値の差	log(1.00)	log(0.91)
	90%信頼区間	log(0.97)～ log(1.04)	log(0.81)～ log(1.02)
水あり	2 製剤間の対数変換値の差	log(1.00)	log(1.13)
	90%信頼区間	log(0.97)～ log(1.04)	log(1.04)～ log(1.22)





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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人にミルタザピン15 mg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Tmax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、Cmax、$AUC_{0-\infty}$及び半減期には食事の影響は認められなかった[21]（外国人データ）。

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30 mgをケトコナゾール[注1)]（CYP3A4阻害薬）1日2回200 mg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[22]（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400 mgを21日間反復経口投与後ミルタザピン30 mgを7日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン30 mgを7日間反復経口投与後カルバマゼピン1日2回400 mg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[22]（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 15 mg を 2 日間反復経口投与し、続けて 1 日 1 回 30 mg を 5 日間反復経口投与後、ミルタザピン 1 日 1 回 30 mg 及びフェニトイン（CYP3A4 誘導薬）1 日 1 回 200 mg 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 [23]（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 800 mg を 5 日間反復経口投与後ミルタザピン 1 日 1 回 30 mg 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 64%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方、シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった [22]（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 15 mg とジアゼパム 15 mg 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 [22]（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 30 mg を 7 日間反復経口投与後、8 日目にミルタザピン 15 mg 単回経口投与後 30 分にエタノール 60 g 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 [22]（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 30 mg とパロキセチン（CYP2D6 阻害薬）1 日 1 回 40 mg 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 [22]（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 30 mg の単回経口投与を単独又は炭酸リチウム 1 日 1 回 600 mg 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 [24]（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 30 mg 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）[22]（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 30 mg の 9 日間反復経口投与とアミトリプチリン 1 日 1 回 75 mg 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 [22]（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 ～ 3 mg 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 [25]（外国人データ）。

注 2) ミルタザピンの承認効能は「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 [20]

ミルタザピン錠 30mg「アメル」　：0.0396±0.0059hr^{-1}
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」：0.0411±0.0089hr^{-1}（水あり）
　　0.0415±0.0090hr^{-1}（水なし）

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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[26]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ミルタザピンのヒト血漿蛋白への結合率は、0.01 ～ 10 μg/mL の濃度範囲で平均 85% であった[27]（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

ミルタザピンは広範に代謝され、その主要代謝経路は、8 位の水酸化、N-2 位の脱メチル化、N-2 位の酸化及びグルクロン酸抱合による第 4 級アミン化であると推定された[28, 29]（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。

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[28, 29]（*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]で標識したミルタザピン 20 mg 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 15 mg 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 40 mL/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[30](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 15 mg 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[31](外国人データ)。

(3) 高齢者の血漿中濃度

ミルタザピン 20 mg 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)[32](外国人データ)。

(4) 男女における血漿中濃度

ミルタザピン 20 mg 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)[32](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. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照］
8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、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 100 mg/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。

(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[26)]。

(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 メチルチオニニウム塩化物水和物(メチレンブルー) 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [11.1.1、16.7.7、16.7.8 参照]	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリンカリウム [16.7.9 参照]	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比(INR)をモニターすることが望ましい。	機序不明
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7 参照]	QT 延長、心室頻拍(torsades de pointes を含む)を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

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**

	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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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

〈錠〉

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。

〈OD 錠〉

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて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。
14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

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[33]。[8.5参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある[1]。[8.5参照]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤　　：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）
有効成分：ミルタザピン　劇薬

2. 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：ミルタザピン錠・OD 錠「アメル」を服用される患者さんとご家族の方へ
（参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者向けホームページ
https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ ）

6. 同一成分・同効薬

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

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミルタザピン錠 15mg「アメル」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00775	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
ミルタザピン錠 30mg「アメル」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00776	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00777	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	2018 年 8 月 15 日	23000AMX00778	2018 年 12 月 14 日	2018 年 12 月 14 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ミルタザピン錠 15mg「アメル」	1179051F1010	1179051F1088	126632001	622663201
ミルタザピン錠 30mg「アメル」	1179051F2017	1179051F2084	126633701	622663301
ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」	1179051F3030	1179051F3030	126542201	622654201
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	1179051F4036	1179051F4036	126543901	622654301

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

ＸＩ. 文献

1. 引用文献

1) 薬理試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）（D-002707）
2) Haddjeri, N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277（2）: 861-871（PMID : 8627568）（D-002722）
3) ミルタザピンの薬理作用上の特徴と抗うつ作用（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.6.2.6）（D-002707）
4) 社内資料：安定性試験（長期保存試験）
5) 社内資料：安定性試験（加速試験）
6) 社内資料：安定性試験（無包装）
7) 社内資料：生物学的同等性試験（溶出挙動比較）
8) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12（2）: 289-306（D-002717）
9) プラセボ対照用量検討試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.28）（D-002718）
10) 村崎光邦, 他：臨床精神薬理. 2010 ; 13（2）: 339-355（D-002719）
11) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12（3）: 503-520（D-002720）
12) 長期投与試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.6.57）（D-002718）
13) 本剤の用法・用量について（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、審査報告書）（D-002721）
14) Andrews, J. S., et al. : Drug Dev. Res. 1994 ; 32（2）: 58-66（D-002723）
15) O’Connor, W. T., et al. : Neuropharmacology. 1986 ; 25（3）: 267-270（PMID : 3703175）（D-002724）
16) Nowakowska, E., et al. : Pol. J. Pharmacol. 1999 ; 51（6）: 463-469（PMID : 10817523）（D-002725）
17) 大谷義夫, 他：基礎と臨床. 1990 ; 24（10）: 5365-5377（D-002708）
18) 単回投与試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）（D-002709）
19) 反復投与試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）（D-002709）
20) 社内資料：生物学的同等性試験［錠 30mg・OD 錠 30mg］
21) 食事の影響試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）（D-002710）
22) 薬物相互作用（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）（D-002709）
23) Spaans, E., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 58 : 423-429（PMID : 12242602）（D-002714）

24) Sitsen, J. M. A., et al. : J. Psychopharmacol. 2000 ; 14（2）: 172-176（PMID : 10890312）(D-002715)
25) Loonen, A. J. M., et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 1999 ; 10 : 51-57（PMID : 10647097）(D-002716)
26) Kristensen, J. H., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2007 ; 63（3）: 322-327（PMID : 16970569）(D-002705)
27) 血漿タンパクとの結合（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）(D-002709)
28) Dahl, M.-L., et al. : Clin. Drug Invest. 1997 ; 13（1）: 37-46（D-002711）
29) マスバランス試験（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）(D-002709)
30) Bengtsson, F., et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998 ; 13 : 357-365 (D-002712)
31) 肝機能低下の影響（レメロン錠・リフレックス錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）(D-002709)
32) Timmer, C. J., et al. : Human psychopharmacology. 1996 ; 11 : 497-509（D-002713）
33) Ruigt, G. S. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990 ; 38（6）: 551-554（PMID : 2373128）(D-002706)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

ミルタザピン錠 15mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

光の条件下においては、1 日目(2.4 万 lx・hr)に含量低下により規格外となり、3 日目(7.2 万 lx・hr)に性状で黄変が見られ規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	30 日目	90 日目
性　　状	黄色のフィルムコーティング錠	黄色の被膜及び白色の粉末	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	98.6	95.4	95.0

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	2.4 万 lx・hr (1 日目)	7.2 万 lx・hr (3 日目)	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	黄色のフィルムコーティング錠	黄色の被膜及び白色の粉末	変化なし	黄色の被膜及び淡黄色の粉末 (規格外)	黄色の被膜及び淡黄色の粉末 (規格外)	黄色の被膜及び淡黄色の粉末 (規格外)
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	98.6	94.7 (規格外)	97.3	90.9 (規格外)	93.1 (規格外)

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値(%)

ミルタザピン錠 30mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

光の条件下において、60 万 lx・hr で含量低下が見られ、120 万 lx・hr で規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	黄赤色の割線入りフィルムコーティング錠	黄赤色の被膜及び淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	101.2	98.7	97.3	100.0

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	黄赤色の割線入りフィルムコーティング錠	黄赤色の被膜及び淡黄色の粉末	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	101.2	96.5	93.5 (規格外)

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値(%)

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

光の条件下においては、7 日目(16.8 万 lx・hr)までは規格値の範囲内であったが、14 日目(33.6 万 lx・hr)に含量低下により規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	98.6	97.7	98.1	96.2

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	16.8 万 lx・hr (7 日目)	33.6 万 lx・hr (14 日目)	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	98.6	95.7	94.9 (規格外)	92.7 (規格外)	89.0 (規格外)

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値(%)

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

光の条件下においては、7 日目(16.8 万 lx・hr)までは規格値の範囲内であったが、14 日目(33.6 万 lx・hr)に含量低下により規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性　　状	淡黄色の割線入りの素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0 ～ 105.0%	99.6	96.6	95.8	95.0

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr※1、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格	開始時	16.8 万 lx・hr (7 日目)	33.6 万 lx・hr (14 日目)	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性　　状	淡黄色の割線入りの素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※2	95.0 ～ 105.0%	98.5	96.2	94.4 (規格外)	91.1 (規格外)	90.1 (規格外)

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第 4 版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、㈱じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の湯 20 mL を吸い取り放置し、5 分及び 10 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する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約 2 ～ 3 mL /sec の速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30 cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ミルタザピン錠 15mg「アメル」: 水(約 55℃)、5 分、8 Fr.チューブを通過した。

ミルタザピン錠 30mg「アメル」: 水(約 55℃)、5 分、8 Fr.チューブを通過した。

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」: 水(約 55℃)、5 分、8 Fr.チューブを通過した。

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」: 水(約 55℃)、5 分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし