2023年1月改訂(第4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2013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OD錠15mg「アメル」
ミルタザピンOD錠30mg「アメル」

MIRTAZAPINE OD Tab. 15mg・OD Tab. 30mg「AMEL」

剤　　形	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	OD錠15mg：1錠中、ミルタザピン15mg含有する。 OD錠30mg：1錠中、ミルタザピン30mg含有する。
一　般　名	和名：ミルタザピン 洋名：Mirtazapine
製造販売承認年月日・薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発　売　年　月　日：2018年12月14日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社 発　売　元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社　　TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2021年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
https://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下，添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて，平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

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

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

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

2. IF とは

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

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると，製薬企業から提供された IF は，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版，横書きとし，原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする。ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する。

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

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

（2013 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的・製剤学的特性……1

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

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

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤　形……5
2．製剤の組成……5
3．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意……6
4．製剤の各種条件下における安定性……6
5．調製法及び溶解後の安定性……10
6．他剤との配合変化（物理化学的変化）……10
7．溶出性……10
8．生物学的試験法……15
9．製剤中の有効成分の確認試験法……15
10．製剤中の有効成分の定量法……15
11．力　価……15
12．混入する可能性のある夾雑物……15
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……15
14．その他……15

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果……16
2．用法及び用量……16
3．臨床成績……16

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……18
2．薬理作用……18

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移・測定法……19
2．薬物速度論的パラメータ……20
3．吸　収……21
4．分　布……21
5．代　謝……21
6．排　泄……22
7．トランスポーターに関する情報……22
8．透析等による除去率……22

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……23
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……23
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……23
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……23
5．慎重投与内容とその理由……23
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法……24
7．相互作用……24
8．副作用……26
9．高齢者への投与……28
10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与……28
11．小児等への投与……28
12．臨床検査結果に及ぼす影響……28
13．過量投与……28
14．適用上の注意……29

15. その他の注意……29
16. その他……29

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験……30
2. 毒性試験……30

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分……31
2. 有効期間又は使用期限……31
3. 貯法・保存条件……31
4. 薬剤取扱い上の注意点……31
5. 承認条件等……31
6. 包　装……31
7. 容器の材質……32
8. 同一成分・同効薬……32
9. 国際誕生年月日……32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…32
11. 薬価基準収載年月日……32
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……32
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容……32
14. 再審査期間……32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…33
16. 各種コード……33
17. 保険給付上の注意……33

ⅩⅠ. 文献
1. 引用文献……34
2. その他の参考文献……34

ⅩⅡ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況……35
2. 海外における臨床支援情報……35

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……36
2. その他の関連資料……39

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルタザピン 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。また、高田製薬株式会社と共和薬品工業株式会社との業務提携により、2018 年 12 月より高田製薬株式会社が発売することとなった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 新剤形として OD 錠を開発した。

2) ミルタザピンは非常に鎮静作用があり、不眠が強いうつ病患者に対する治療の選択薬である。ミルタザピンはヒスタミン H_1 受容体を強く遮断する。また α_2 アドレナリン受容体に対してもいくらかの親和性を持ち、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2C} 受容体、および 5-HT_3 受容体への親和性は高いが、ヒスタミン H_1 受容体への親和性と比べると低い。[1)]

3) 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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　名：

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

(2) 洋　名：

MIRTAZAPINE OD Tab. 15mg「AMEL」
MIRTAZAPINE OD Tab. 30mg「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)

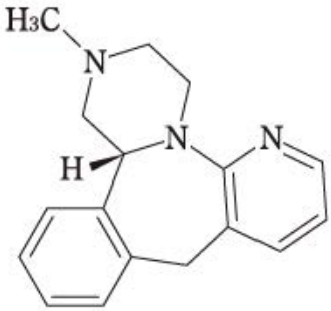
(2) 洋名(命名法)：

Mirtazapine (JAN)

(3) ステム：

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）

（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

7. CAS 登録番号

85650-52-8（ラセミ体）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

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

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 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, 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 OD 錠 15mg「アメル」	素錠	 直径：約　8.1mm 厚さ：約　3.4mm 質量：約 170.0mg	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		
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」	割線入り素錠	 直径：約 10.1mm 厚さ：約　4.6mm 質量：約 340.0mg	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		

(2) 製剤の物性：

硬度

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」: 2.0 kg 以上

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」: 2.0 kg 以上

(3) 識別コード：

Ⅳ. 1 .(1) 参照

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

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」: 1 錠中、ミルタザピン 15mg 含有する。

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」: 1 錠中、ミルタザピン 30mg 含有する。

(2) 添加物：

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

(3) その他：

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性 [2)]

剤形	OD 錠 15mg、OD 錠 30mg
試験期間	24 ヶ月
試験条件	温度：25±2℃、湿度：60±5%RH
包装形態	PTP 包装、バラ包装（OD 錠 15mg のみ）

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」

PTP 包装品※1(n=9)				
試験項目	規　格	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月
性　　状	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがあった	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	87.5%	91.9%	89.4%
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.4%	99.8%	100.7%
バラ包装品※2(n=9)				
試験項目	規　格	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月
性　　状	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがあった	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	87.5%	91.2%	89.7%
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.4%	98.8%	99.8%

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

PTP 包装品※1(n=9)				
試験項目	規　格	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月
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	淡黄色の割線入り素錠で、わずかに斑点を含むことがあった	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 70%以上	86.9%	88.9%	85.3%
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	98.9%	97.8%	99.8%

※1. PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装し、アルミニウム袋で包装したもの。

※2. バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、乾燥剤と共に密栓したもの。

(2) 加速試験での安定性 [2)]

剤形	OD 錠 15mg、OD 錠 30mg
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±2℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装、バラ包装（OD 錠 15mg のみ）

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」

PTP 包装品※1(n=9)					
試験項目	規　格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性　　状	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがあった	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	87.5%	88.7%	88.3%	87.0%
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.4%	100.3%	99.8%	99.1%
バラ包装品※2(n=9)					
試験項目	規　格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性　　状	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがある	淡黄色の素錠で、わずかに斑点を含むことがあった	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	87.5%	87.9%	88.4%	87.8%
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.4%	100.0%	99.4%	99.4%

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

PTP 包装品※1(n=9)					
試験項目	規　格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
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	淡黄色の割線入り素錠で、わずかに斑点を含むことがあった	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 70%以上	86.9%	84.7%	85.4%	87.1%
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	98.9%	98.8%	99.3%	99.4%

※1. PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装し、アルミニウム袋で包装したもの。

※2. バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、乾燥剤と共に密栓したもの。

(3) 無包装下の安定性 [3)]

試験区分	苛酷試験（温度、湿度、光）
試験期間	90 日間（光安定性試験は 50 日間）
試験条件	温度：40±2℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH 光　：25℃、60±5%RH（曝光量）120 万 lx・hr
包装形態	温度：遮光、気密容器 湿度：遮光、開放 光　：開放・気密容器

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」

温度（遮光・気密容器）					
試験項目	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	淡黄色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	89.1%	89.9%	90.4%	89.8%
硬　　度	2.0 kg 以上	5.7 kg	5.9 kg	6.8 kg	6.6 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.7%	100.2%	99.9%	99.8%
湿度（遮光・開放）					
試験項目	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	淡黄色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	89.1%	89.5%	88.0%	87.8%
硬　　度	2.0 kg 以上	5.7 kg	4.4 kg	4.5 kg	4.5 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.7%	99.7%	100.3%	98.9%

光（開放）				
試験項目	規　格	開始時	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	淡黄色の素錠	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	89.1%	88.3%	89.4%
硬　　度	2.0 kg 以上	5.7 kg	5.3 kg	5.6 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.7%	99.9%	100.3%
光（気密容器）				
試験項目	規　格	開始時	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	淡黄色の素錠	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 75%以上	89.1%	89.3%	90.7%
硬　　度	2.0 kg 以上	5.7 kg	6.0 kg	5.9 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	100.7%	99.7%	99.9%

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

温度(遮光・気密容器)					
試験項目	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	淡黄色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 70%以上	87.7%	90.0%	88.8%	88.1%
硬　　度	2.0 kg 以上	7.2 kg	7.5 kg	7.9 kg	8.0 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5%	100.3%	99.8%	99.3%
湿度(遮光・開放)					
試験項目	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	淡黄色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 70%以上	87.7%	87.5%	86.4%	85.8%
硬　　度	2.0 kg 以上	7.2 kg	5.6 kg	5.6 kg	5.6 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5%	101.3%	101.1%	100.2%

光(開放)				
試験項目	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	淡黄色の割線入り素錠	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 70%以上	87.7%	87.0%	88.4%
硬　　度	2.0 kg 以上	7.2 kg	6.5 kg	6.9 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5%	100.8%	100.4%
光(気密容器)				
試験項目	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	淡黄色の割線入り素錠	変化なし	変化なし
溶 出 性	30 分間 70%以上	87.7%	87.3%	88.4%
硬　　度	2.0 kg 以上	7.2 kg	7.4 kg	7.5 kg
定 量 法	95.0 ～ 105.0%	99.5%	100.0%	101.2%

(4) 分割品の安定性[3)]

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(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性[4)]

(1) 溶出挙動における類似性

ミルタザピン OD 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、ミルタザピン製剤であるミルタザピン 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。

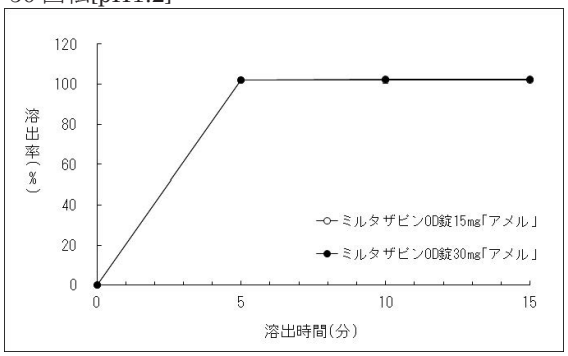
試験方法	日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

	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。

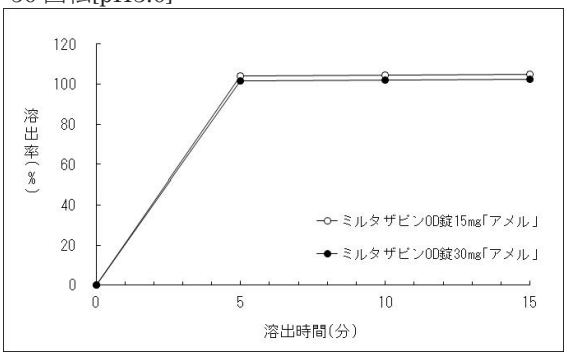
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

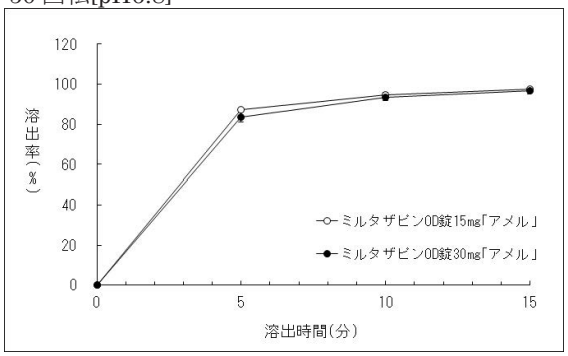
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

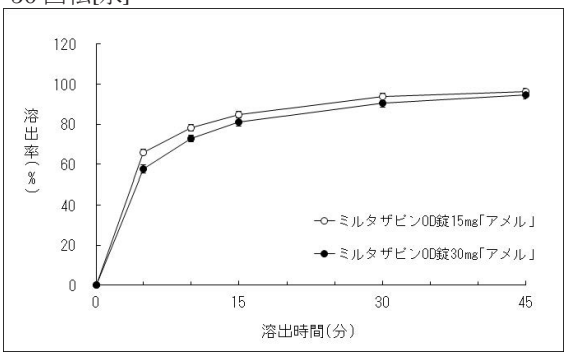


表 1. 溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

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、ミルタザピン製剤であるミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」及び標準製剤（錠剤、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℃

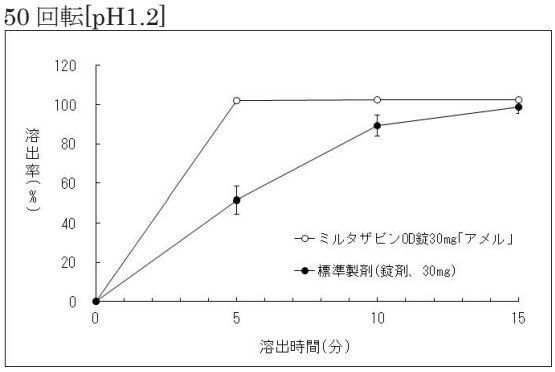
	回 転 数	試 験 液	判　定
判定基準	50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		pH5.0	f_2 関数の値が 42 以上である。
		pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	100	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平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

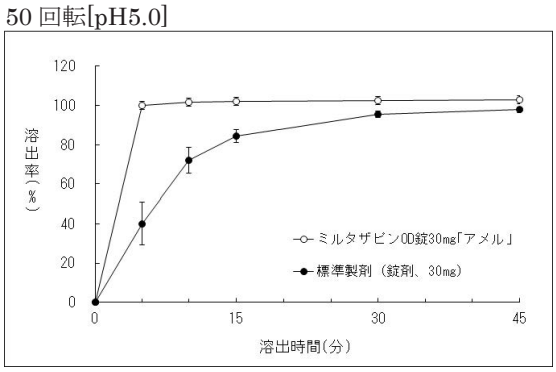
類似性が得られなかった原因として、標準製剤との剤型が異なることが挙げられる。pH1.2、pH5.0 及び pH6.8（100 回転）においては、速やかに溶出し、標準製剤との溶出挙動が類似であったことから、ヒトでの生物学的同等性試験において同等の結果が得られている。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

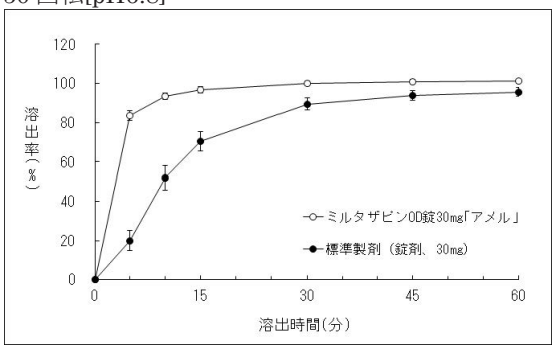
50 回転[pH1.2]



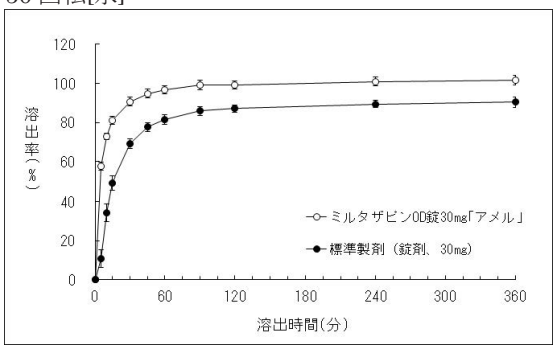
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

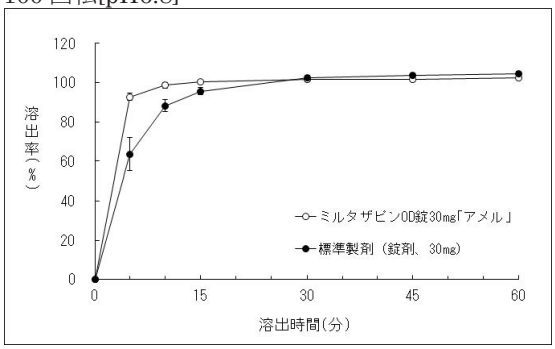


表 1. 溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

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 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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力　価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1)抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[「その他の注意」の項参照]

(2)海外で実施された 7 ～ 17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照]

2. 用法及び用量

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

(2)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。[「適用上の注意」の項参照]

3. 臨床成績

(1) **臨床データパッケージ**：

該当しない

(2) **臨床効果**：

該当資料なし

(3) **臨床薬理試験**：

該当資料なし

(4) **探索的試験**：

該当資料なし

(5) **検証的試験**：

1) **無作為化並行用量反応試験**：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

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：

ミルタザピンは非常に鎮静作用があり、不眠が強いうつ病患者に対する治療の選択薬である。ミルタザピンはヒスタミン H_1 受容体を強く遮断する。また α_2 アドレナリン受容体に対してもいくらかの親和性を持ち、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2C} 受容体、および 5-HT_3 受容体への親和性は高いが、ヒスタミン H_1 受容体への親和性と比べると低い。[1)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間[5)]：

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」

水なし：2.33±1.40 時間(健康成人男子にミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」を 1 錠投与した場合)

水あり：1.18±0.54 時間(健康成人男子にミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」を 1 錠投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度[5)]：

ミルタザピン製剤であるミルタザピン 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、本剤又は標準製剤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。

<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 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>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 30mg 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、又は標準製剤 1 錠を 150mL 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>

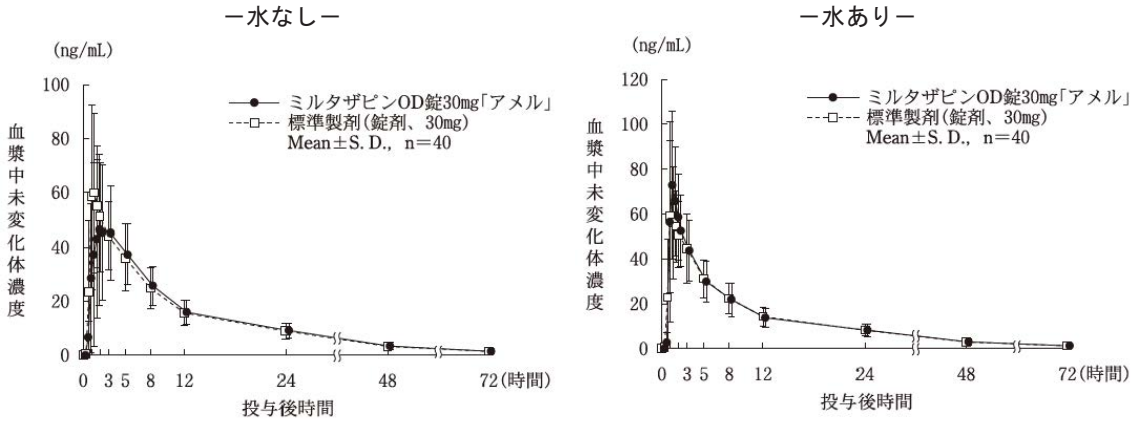
＜薬物動態パラメータ＞

		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
	標準製剤※ (錠剤、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
	標準製剤 (錠剤、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。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目　7.相互作用」参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) **バイオアベイラビリティ**：

該当資料なし

(4) **消失速度定数**[5)]：

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）

(5) **クリアランス**：

該当資料なし

(6) **分布容積**：

該当資料なし

(7) **血漿蛋白結合率**：

該当資料なし

3. 吸　収

該当資料なし

4. 分　布

(1) **血液－脳関門通過性**：

該当資料なし

(2) **血液－胎盤関門通過性**：

該当資料なし

(3) **乳汁への移行性**：

動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている。[6)]

(4) **髄液への移行性**：

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**：

該当資料なし

5. 代　謝

(1) **代謝部位及び代謝経路**：

肝臓

(2) **代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種**：

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排　泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

除去されない。[7)]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目　1.効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目　2.用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害のある患者［肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。］

(2) 腎機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下する可能性がある。］

(3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］

(4) 躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］

(5) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］

(6) 衝動性が高い併存障害を有する患者［精神症状を増悪させることがある。］

(7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣発作を起こすことがある。］

(8) 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］

(9) QT 延長又はその既往歴のある患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者［QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）を起こすおそれがある。］

(10) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者［本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。］

(11) 排尿困難のある患者［本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。］
(12) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(13) 小児［「小児等への投与」の項参照］

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由：

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後２週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後 MAO 阻害剤に切り替える場合は、２週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

(2) 併用注意とその理由：

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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	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	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	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）	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 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**	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	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比(INR)をモニターすることが望ましい。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

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

2) **無顆粒球症、好中球減少症**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **痙攣**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]

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

6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
7) **QT 延長、心室頻拍**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) **その他の副作用**：

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

	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感、異常感、末梢性浮腫、胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少、疲労
内分泌	高プロラクチン血症、乳汁漏出症、女性化乳房
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害、注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病、激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、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、口渇、上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満、腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻、口腔浮腫、唾液分泌亢進
循環器	動悸、血圧上昇、心拍数増加、起立性低血圧、低血圧
呼吸器	しゃっくり
血液	ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少、再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚	紅斑、多汗症、瘙痒症、発疹、水疱
感覚器	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、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（CPK）上昇
その他	過食、食欲亢進、コレステロール上昇、食欲不振

(4) **項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**：
該当資料なし

(5) **基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度**：
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 100mg/kg/日を経口投与（ヒトに 45mg を投与したときの全身曝露量（AUC）の約 2 倍に相当）すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。]
(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている[6]。]

11. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]
(2) 海外で実施された 7 ～ 17 歳の大うつ病性障害（DSM-IV※における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。
※DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,4th edition（DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候、症状：主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。
処置：対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

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

(2) **服用時**：
1) 本剤は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

15. その他の注意

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

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

(3) ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある[8)]。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照):

(2) 副次的薬理試験:
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験:
該当資料なし

(4) その他の薬理試験:
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験:
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験:
該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験:
該当資料なし

(4) その他の特殊毒性:
該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤　　：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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉[2)]

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」・OD 錠 30mg「アメル」：最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、24 ヵ月）及び加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

（2）薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　14.適用上の注意」参照

（3）調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包　装

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」：PTP100 錠（10 錠×10）、バラ 100 錠
ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」：PTP100 錠（10 錠×10）

7. 容器の材質

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 OD 錠 15mg「アメル」：35×88（mm）

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」：38×99（mm）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：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

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018 年 8 月 15 日

承認番号

ミルタザピン OD 錠 15mg「アメル」：23000AMX00777

ミルタザピン OD 錠 30mg「アメル」：23000AMX00778

11. 薬価基準収載年月日

2018 年 12 月 14 日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ミルタザピンOD錠15mg「アメル」	126542202	1179051F3030	622654201
ミルタザピンOD錠30mg「アメル」	126543902	1179051F4036	622654301

17. 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) グッドマン・ギルマン：薬理書（上）第 12 版, 廣川書店，506（2013）
2) 共和薬品工業株式会社　社内資料：安定性試験
3) 共和薬品工業株式会社　社内資料：安定性試験（無包装）
4) 共和薬品工業株式会社　社内資料：溶出試験
5) 共和薬品工業株式会社　社内資料：生物学的同等性試験
6) Kristensen，J.H.，et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.，63（3），322（2007）
7) 平田純生他編著：透析患者への投薬ガイドブック 改訂 3 版, じほう，298（2017）
8) Ruigt，G.S.F.，et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.，38（6），551（1990）

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 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	錠剤の規格値	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	錠剤の規格値	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	錠剤の規格値	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	錠剤の規格値	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 2 版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、㈱じほう、2006)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 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

製造販売元
共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島３－２－４

発売元
高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1