



* *2021年2月改訂(第6版)
* *2020年10月改訂

日本標準商品分類番号
871179

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

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

(ミルタザピン口腔内崩壊錠)

貯法:

室温保存

*使用期限:

包装箱、ラベルに表示。

使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

	OD錠15mg	OD錠30mg
承認番号	23000AMX00777	23000AMX00778
薬価収載	2018年12月	2018年12月
販売開始	2018年12月	2018年12月

【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]

- (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]

【組成・性状】

1. 組成

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	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

【用法・用量】

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。
- (2)本剤は口腔内で崩壊するが、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]

2. 製剤の性状

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15OD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30ODアメル
	淡黄色で、わずかに斑点を含むことがある		

【使用上の注意】

1. 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。]

【効能・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)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(3)小児[「小児等への投与」の項参照]

2. 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に注意すること。[「その他の注意」の項参照]
- (6)投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 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(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 (エフビー) 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(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。

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

4. 副作用

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。

(1)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。

(2)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、掻痒症、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

5. 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。

6. 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¹⁾。]

7. 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)

8. 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。

9. 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。

10. 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²⁾。

【薬物動態】

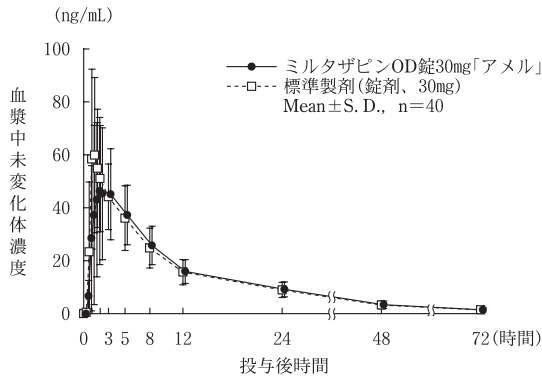
〈生物学的同等性試験〉

ミルタザピンOD錠30mg「アメル」と標準製剤(普通錠)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)健康成人男子に水なし又は水ありで絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾
また、ミルタザピンOD錠15mg「アメル」について、「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30mg「アメル」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。⁴⁾

一水なし

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
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

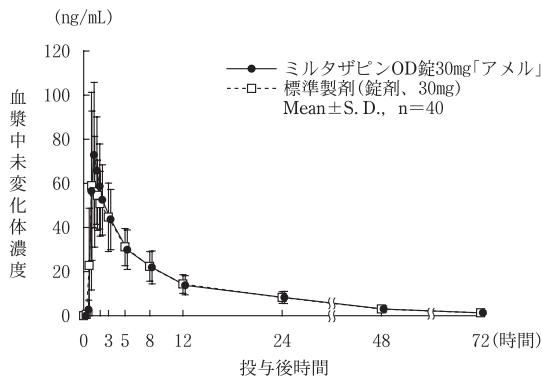
※水で服用 (Mean ± S. D., n=40)



一水あり

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
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

(Mean ± S. D., n=40)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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。

【薬効薬理】

ミルタザピンは非常に鎮静作用があり、不眠が強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H₁受容体を強く遮断する。またα₂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-HT₃受容体への親和性は高いが、ヒスタミンH₁受容体への親和性と比べると低い。⁵⁾

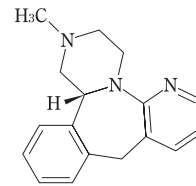
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミルタザピン (Mirtazapine)

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

構造式：



及び鏡像異性体

化学名：(14bRS)-1, 2, 3, 4, 10, 14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2, 1-a]pyrido[2, 3-c][2]benzazepine

性状：白色～乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

*〈安定性試験〉⁶⁾

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。

【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)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Kristensen, J. H., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **63**(3), 322 (2007)
- 2) Ruigt, G. S. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **38**(6), 551 (1990)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 5) グッドマン・ギルマン：薬理書(上)第12版, 廣川書店, 506 (2013)
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
高田製薬株式会社 文献請求窓口
〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号
電話 0120-989-813
FAX 048-816-4183

販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

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