

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

劇薬、処方箋医薬品[※]

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

《ミルタザピン口腔内崩壊錠》
MIRTAZAPINE OD TABLETS「DSEP」

貯 法：室温保存


使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号 871179			
	承認番号	薬価収載	販売開始
OD錠15mg	23000AMX00726	2018年12月	2018年12月
OD錠30mg	23000AMX00727	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）

【組成・性状】

		ミルタザピンOD錠 15mg「DSEP」	ミルタザピンOD錠 30mg「DSEP」
1錠中の有効成分		ミルタザピン ……15mg	ミルタザピン ……30mg
添加物		D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、ステアリン酸マグネシウム、その他3成分	
性状		黄色の口腔内崩壊錠	黄色の割線入りの口腔内崩壊錠
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)		8.0	10.0
厚さ(mm)		3.3	4.3
質量(mg)		170	340

【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) 海外で実施された7～17歳の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）。

【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、症状に依り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】

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。

※※【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) 脳の器質性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）

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。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。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

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) **セロトニン症候群**：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- (2) **無顆粒球症、好中球減少症**：無顆粒球症、好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **痙攣**：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「慎重投与」の項参照）。
- (5) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異

常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

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

(7) **QT延長、心室頻拍：**QT延長、心室頻拍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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、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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP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。]

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。

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

2) **服用時：**

(1) 本剤は舌の上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。

(2) 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

10. その他の注意

1) 海外で実施された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。

【薬物動態】

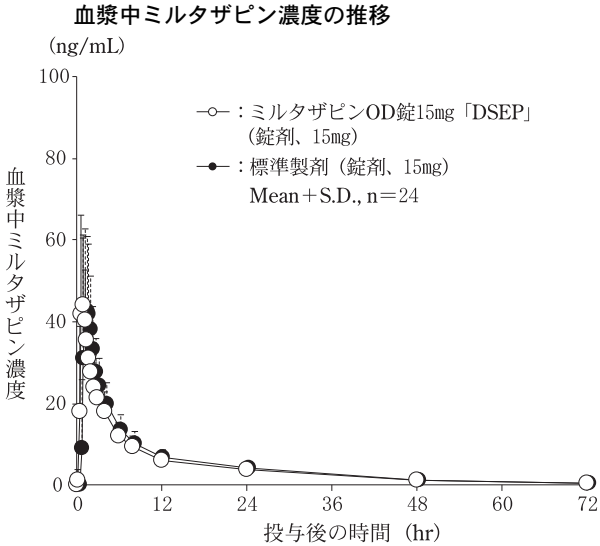
生物学的同等性試験

ミルタザピンOD錠15mg「DSEP」、ミルタザピンOD錠30mg「DSEP」と各標準製剤（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それぞれ15mg、30mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中ミルタザピン濃度を測定した。

得られた薬物動態パラメータ（AUC、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¹⁾。

1. ミルタザピンOD錠15mg「DSEP」

1) 水で服用



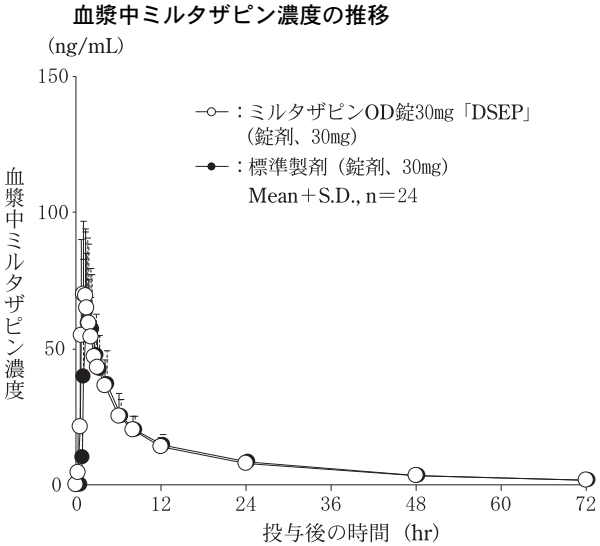
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピンOD錠 15mg「DSEP」 (錠剤、15mg)	328.3 ± 85.3	49.31 ± 18.62	1.00 ± 0.26	17.73 ± 4.03
標準製剤 (錠剤、15mg)	354.9 ± 90.9	54.83 ± 23.20	1.31 ± 0.56	16.76 ± 3.12

(Mean ± S. D., n=24)

2. ミルタザピンOD錠30mg「DSEP」

1) 水で服用

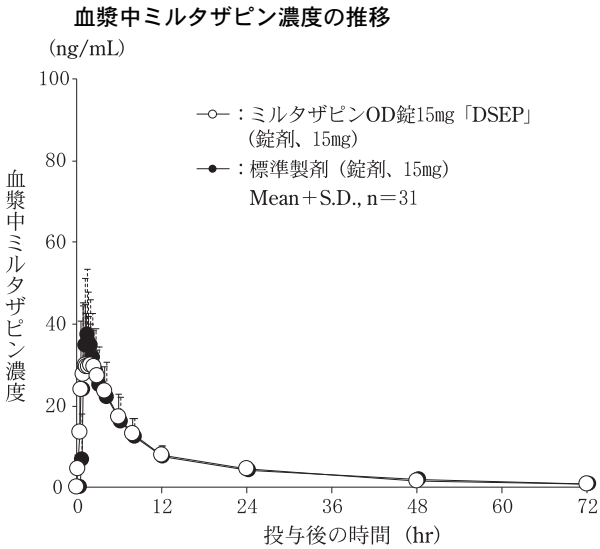


薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピンOD錠 30mg「DSEP」 (錠剤、30mg)	691 ± 153	85.28 ± 27.14	1.46 ± 1.18	20.14 ± 3.70
標準製剤 (錠剤、30mg)	686 ± 170	80.86 ± 29.96	1.65 ± 0.93	20.49 ± 3.76

(Mean ± S. D., n=24)

2) 水なしで服用 (標準製剤は水で服用)

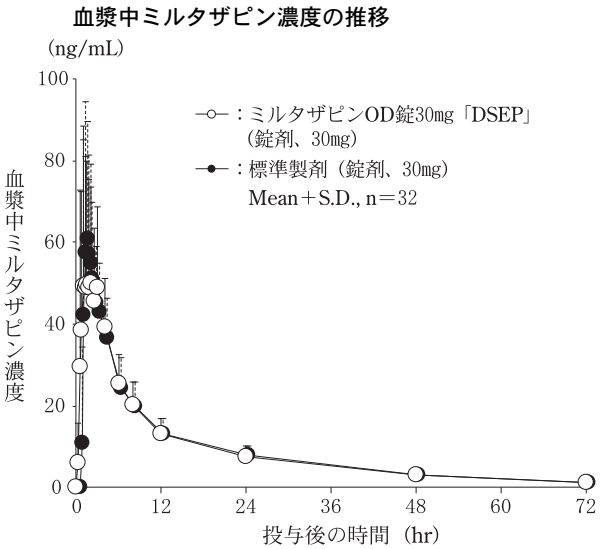


薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピンOD錠 15mg「DSEP」 (錠剤、15mg)	394.2 ± 94.0	40.31 ± 11.26	1.82 ± 1.07	19.98 ± 5.26
標準製剤 (錠剤、15mg)	382.8 ± 125.2	46.25 ± 16.00	1.29 ± 0.39	19.85 ± 4.65

(Mean ± S. D., n=31)

2) 水なしで服用 (標準製剤は水で服用)



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ミルタザピンOD錠 30mg「DSEP」 (錠剤、30mg)	651 ± 191	79.94 ± 34.09	1.79 ± 1.02	19.27 ± 3.96
標準製剤 (錠剤、30mg)	647 ± 186	78.57 ± 31.73	1.53 ± 0.86	19.13 ± 3.94

(Mean ± S. D., n=32)

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、血液の採取回数・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】

中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン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。

5-HT₂及び5-HT₃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-HT₁受容体が活性化される²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

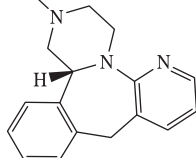
一般名：ミルタザピン (Mirtazapine)

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

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

構造式：H₃C



及び鏡像異性体

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、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。エタノール（99.5）溶液（1→100）は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度60%、2年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ミルタザピンOD錠15mg「DSEP」及びミルタザピンOD錠30mg「DSEP」は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³⁾。

【包装】

ミルタザピンOD錠15mg「DSEP」(PTP) 100錠、500錠
(バラ) 300錠

ミルタザピンOD錠30mg「DSEP」(PTP) 100錠

【主要文献】

- 1) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) グッドマン・ギルマン薬理書(上)薬物治療の基礎と臨床
第12版 廣川書店 2013；506-507
- 3) 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-100-601

製造販売元



ジェイドルフ製薬株式会社
滋賀県甲賀市土山町北土山2739

販売元

第一三共エスファ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1