

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

**リフレックス<sup>®</sup>錠15mg**

**リフレックス<sup>®</sup>錠30mg**

REFLEX<sup>®</sup> TABLETS

剤 形	フィルムコーティング錠			
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規 格 ・ 含 量	リフレックス <sup>®</sup> 錠15mg：1錠中ミルタザピン15 mg リフレックス <sup>®</sup> 錠30mg：1錠中ミルタザピン30 mg			
一 般 名	和名：ミルタザピン（JAN） 洋名：Mirtazapine（JAN）			
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠15mg	2009年 7月 7日	2009年 9月 4日	2009年 9月 7日
	錠30mg	2016年 2月24日	2016年 5月25日	2016年 5月25日
製 造 販 売（輸入）・提携・ 販 売 会 社 名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>			
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先				
問 い 合 わ せ 窓 口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17 時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>			

本 I F は 2021 年 1 月 改 訂（第 5 版）の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

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

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

必要がある。

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

#### 4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
1. 開発の経緯 .....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7
2. 製品の治療学的特性 .....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）....	7
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	9. 溶出性 .....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	10. 容器・包装 .....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ...	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な	
(1) 承認条件 .....	2	容器・包装に関する情報 .....	8
(2) 流通・使用上の制限事項 .....	2	(2) 包装 .....	8
6. RMPの概要 .....	2	(3) 予備容量 .....	8
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	(4) 容器の材質 .....	8
1. 販売名 .....	3	11. 別途提供される資材類 .....	8
(1) 和名 .....	3	12. その他 .....	8
(2) 洋名 .....	3	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	9
(3) 名称の由来 .....	3	1. 効能又は効果 .....	9
2. 一般名 .....	3	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	9
(1) 和名（命名法） .....	3	3. 用法及び用量 .....	9
(2) 洋名（命名法） .....	3	(1) 用法及び用量の解説 .....	9
(3) ステム（stem） .....	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	9
3. 構造式又は示性式 .....	3	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	10
4. 分子式及び分子量 .....	3	5. 臨床成績 .....	10
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	3	(1) 臨床データパッケージ .....	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3	(2) 臨床薬理試験 .....	11
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	(3) 用量反応探索試験 .....	12
1. 物理化学的性質 .....	4	(4) 検証的試験 .....	15
(1) 外観・性状 .....	4	1) 有効性検証試験 .....	15
(2) 溶解性 .....	4	2) 安全性試験 .....	17
(3) 吸湿性 .....	4	(5) 患者・病態別試験 .....	18
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 .....	4	(6) 治療的使用 .....	19
(5) 酸塩基解離定数 .....	4	(7) その他 .....	19
(6) 分配係数 .....	4	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	20
(7) その他の主な示性値 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ...	4	2. 薬理作用 .....	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	4	(1) 作用部位・作用機序 .....	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	23
1. 剤形 .....	5	(3) 作用発現時間・持続時間 .....	25
(1) 剤形の区別 .....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	26
(2) 製剤の外観及び性状 .....	5	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	26
(3) 識別コード .....	5	(1) 治療上有効な血中濃度 .....	26
(4) 製剤の物性 .....	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	26
(5) その他 .....	5	(3) 中毒域 .....	27
2. 製剤の組成 .....	5	(4) 食事・併用薬の影響 .....	27
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	2. 薬物速度論的パラメータ .....	30
(2) 電解質等の濃度 .....	6	(1) 解析方法 .....	30
(3) 熱量 .....	6	(2) 吸収速度定数 .....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	6	(3) 消失速度定数 .....	30
4. 力価 .....	6	(4) クリアランス .....	30
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	(5) 分布容積 .....	30
		(6) その他 .....	31

3. 母集団（ポピュレーション）解析	31	(1)薬効薬理試験	52
(1)解析方法	31	(2)安全性薬理試験	52
(2)パラメータ変動要因	31	(3)その他の薬理試験	52
4. 吸収	31	2. 毒性試験	53
5. 分布	31	(1)単回投与毒性試験	53
(1)血液－脳関門通過性	31	(2)反復投与毒性試験	53
(2)血液－胎盤関門通過性	31	(3)遺伝毒性試験	53
(3)乳汁への移行性	31	(4)がん原性試験	53
(4)髄液への移行性	31	(5)生殖発生毒性試験	53
(5)その他の組織への移行性	31	(6)局所刺激性試験	54
(6)血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ）	32	(7)その他の特殊毒性	54
6. 代謝	33	X. 管理的事項に関する項目	55
(1)代謝部位及び代謝経路	33	1. 規制区分	55
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	33	2. 有効期間	55
(3)初回通過効果の有無及びその割合	33	3. 包装状態での貯法	55
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	34	4. 取扱い上の注意	55
7. 排泄	34	5. 患者向け資材	55
8. トランスポーターに関する情報	35	6. 同一成分・同効薬	55
9. 透析等による除去率	35	7. 国際誕生年月日	55
10. 特定の背景を有する患者	35	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	55
11. その他	37	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	55
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
1. 警告内容とその理由	38	11. 再審査期間	55
2. 禁忌内容とその理由	38	12. 投薬期間制限に関する情報	55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38	13. 各種コード	56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38	14. 保険給付上の注意	56
5. 重要な基本的注意とその理由	38	XI. 文献	57
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39	1. 引用文献	57
(1)合併症・既往歴等のある患者	39	2. その他の参考文献	57
(2)腎機能障害患者	41	XII. 参考資料	58
(3)肝機能障害患者	41	1. 主な外国での発売状況	58
(4)生殖能を有する者	41	2. 海外における臨床支援情報	58
(5)妊婦	41	XIII. 備考	61
(6)授乳婦	42	1. 調剤・服薬支援に関して臨床判断を行うにあたっての参考情報	61
(7)小児等	42	(1)粉碎	61
(8)高齢者	42	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	61
7. 相互作用	42	2. その他の関連資料	61
(1)併用禁忌とその理由	43		
(2)併用注意とその理由	43		
8. 副作用	44		
(1)重大な副作用と初期症状	45		
(2)その他の副作用	46		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50		
10. 過量投与	50		
11. 適用上の注意	50		
12. その他の注意	51		
(1)臨床使用に基づく情報	51		
(2)非臨床試験に基づく情報	51		
IX. 非臨床試験に関する項目	52		
1. 薬理試験	52		

## 略語表

略語	略語内容
5-HT	5-Hydroxytryptamine : セロトニン
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance : 共分散分析
AST	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-24</sub>	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	0 時間から無限時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet : 企業中核データシート
C <sub>cr</sub>	クレアチニンクリアランス
CGI	Clinical Global Impression : 臨床における全般的印象 (評価尺度)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
DBT	Double Blind Test : 二重盲検比較試験
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition : 米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision : 米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル改訂第 4 版
ED <sub>50</sub>	50%有効用量
EM	extensive metabolizer
H <sub>1</sub>	ヒスタミン 1
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression/Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression : ハミルトンうつ病評価尺度
INR	International normalized ratio : 国際標準比
LOCF	Last Observation Carried Forward : LOCF 法 (欠測値を直前のデータで補完する方法)
MAO	Mono-Amine Oxidase : モノアミン酸化酵素
NA	Noradrenarine : ノルアドレナリン
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
OC	Observed Cases : OC 法 (観察時データを用いる方法。欠測値があっても LOCF 法のように他のデータで補完しない)
PhVWP	Pharmacovigilance Working Party : 欧州医薬品安全性監視作業部会
pKi	阻害定数の負対数
PM	poor metabolizer
PTP	Press Through Package
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SNRI	Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors : セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TCA	Tricyclic antidepressant : 三環系抗うつ薬
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
UDPGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
wn-CL	体重で補正したクリアランス
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

リフレックス<sup>®</sup>錠（一般名：ミルタザピン）は、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA）<sup>1)</sup> というカテゴリーに分類された唯一の抗うつ剤である。ミルタザピンは、オランダ・オルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A.）により、ピペラジノアゼピン系誘導体の探索研究の結果、見出された化合物である。

ミルタザピンの薬理的な特徴は、シナプス前 $\alpha_2$ アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体にアンタゴニストとして作用し、脳内でのノルアドレナリン及びセロトニンの遊離を増大させ、5-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用により選択的に5-HT<sub>1A</sub>受容体への刺激を増強する点にある。このような作用機序は、セロトニンあるいはノルアドレナリン再取り込み阻害作用により抗うつ作用を発揮する既存の三環系抗うつ剤（TCA）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）とは異なるものである。

海外では、1994年にオランダで最初に承認された後、ドイツ（1995年）、米国（1996年）を含む世界53ヶ国で承認され、広く臨床使用されている（2020年9月現在）。

日本においては、1980年代後半より、日本オルガノン株式会社（現 MSD株式会社）が臨床第I相試験を開始し、その後、日本、欧州で同一治験実施計画書を用いて、ブリッジング試験を意図したフルボキサミンとの比較試験が実施された。明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）はミルタザピンのうつ病治療における臨床的有効性とその新規作用機序に着目し、日本オルガノン株式会社（現 MSD株式会社）と共同で、プラセボ群に対する優越性の検証及び用量反応関係を推定することを目的としたプラセボ対照二重盲検試験及びそれに引き続く長期投与試験を実施した。その結果、本剤30 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、15～45 mg/日投与の範囲で「うつ病・うつ状態」に対する本剤の優れた有効性及び安全性が確認され、2009年7月に承認を取得した。

なお、本剤は、プラセボ対照比較試験において、本邦ではじめてプラセボ群に対する優越性が検証された抗うつ薬である。

Meiji Seika ファルマ株式会社は服用性向上のため、30 mg錠の剤形追加を目的としたリフレックス<sup>®</sup>錠30mgの製造販売承認申請を行い、2016年2月に承認を取得した。

リフレックス<sup>®</sup>錠は、再審査（2009年7月～2017年7月）の結果カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤（NaSSA）に分類される唯一の抗うつ剤である。（20頁参照）
- (2) モノアミン再取り込み阻害作用によらず、ノルアドレナリン神経及びセロトニン神経の活動を高めることで両者の神経伝達を促進する（ラット）。（21頁参照）
- (3) 5-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>受容体に対する阻害作用により、5-HT<sub>1A</sub>受容体への刺激を選択的に増強させる。（21頁参照）
- (4) うつ病・うつ状態の患者に対するプラセボ比較試験において、1日1回就寝前投与でうつ症状の改善が認められた。（12～15頁参照）
- (5) うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、総症例330例中273例914件に臨床検査値を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠165例、口渇68例、倦怠感50例、便秘42例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加41例であった（承認時）。（47～48頁参照）  
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、心室頻拍が報告されている。（45頁参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、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料	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

(2021年1月5日現在)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

リフレックス<sup>®</sup>錠 15mg

リフレックス<sup>®</sup>錠 30mg

#### (2) 洋名

REFLEX<sup>®</sup>TABLETS15mg

REFLEX<sup>®</sup>TABLETS30mg

(以下、販売名の「<sup>®</sup>」は省略する。)

#### (3) 名称の由来

RE (REMISSION; 寛解 RECOVERY ; 回復) + FLEX (FLEXIBILITY; しなやかさ・柔軟性) → REFLEX

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミルタザピン (JAN)

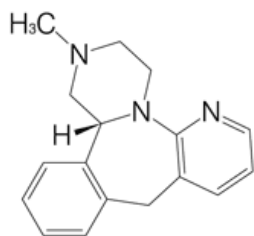
#### (2) 洋名 (命名法)

Mirtazapine (JAN)

#### (3) ステム (stem)

tricyclic compounds : -pin(e)<sup>2)</sup>

### 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

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> : 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

治験成分記号 : Org3770

### 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～乳白色の結晶又は粉末である。

##### (2) 溶解性

メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (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

ミルタザピンの  $pK_{a1}$  は 3.71、 $pK_{a2}$  は 7.62 である。

##### (6) 分配係数

ミルタザピン遊離塩基の  $\log P$  (25°Cにおけるオクタノール/水分配係数の対数) は 3.26 である。

##### (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

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋・容器	60 箇月	含量、 類縁物質、 水分	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋・容器	6 箇月		変化なし	
苛酷試験	光	近紫外光 (200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上) + 白色蛍光灯 (120 万 lx・hr 以上)	曝光及び遮光	—	性状、 含量、 類縁物質	曝光により、性状の変化、 類縁物質の増加、含量低下を認めしたが、遮光下では変化を認めなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目



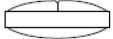
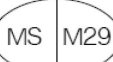

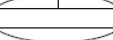
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

リフレックス錠 15mg：フィルムコーティング錠

リフレックス錠 30mg：フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			重量 (mg)
			表	裏	側面	
リフレックス錠15mg	フィルムコーティング錠	黄色	 長径：10 mm 短径：6 mm		 厚さ：3.5 mm	154
リフレックス錠30mg	フィルムコーティング錠	黄赤色	 長径：13 mm 短径：7 mm		 厚さ：4.6 mm	306

注：本剤の割線様形状は承認を受けた割線ではない。

#### (3) 識別コード

販売名	識別コード (薬物本体)	PTPシート	
		表	裏
リフレックス錠15mg	MS M28	<b>meiji M28</b>	—
リフレックス錠30mg	MS M29	<b>meiji MS M29</b>	—

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
リフレックス錠15mg	ミルタザピン15 mg	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
リフレックス錠30mg	ミルタザピン30 mg	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

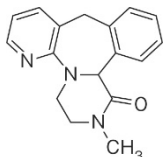
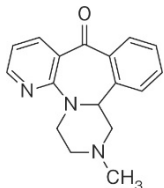
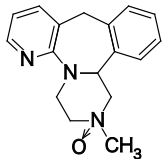
該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある物質は以下のとおりであった。

構造式	化学名	由来
	3, 4, 10, 14b-テトラヒドロ-2-メチルピラジノ [2, 1-a]ピリド [2, 3-c] [2] ベンザゼピン-1 (2H) -オン	分解物
	1, 3, 4, 14b-テトラヒドロ-2-メチルピラジノ [2, 1-a]ピリド [2, 3-c] [2] ベンザゼピン-10 (2H) -オン	分解物
	1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロ-2-メチルピラジノ [2, 1-a]ピリド [2, 3-c] [2] ベンザゼピン N-2-オキシド	分解物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験

リフレックス錠 15mg

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	5℃	透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>	36 箇月	性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性 (含量均一性)	変化なし
		白色 PTP 包装 <sup>注2)</sup>	36 箇月		変化なし
	25℃/60%RH	透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>	36 箇月		変化なし
		白色 PTP 包装 <sup>注2)</sup>	36 箇月		変化なし
	30℃/75%RH	透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>	36 箇月		変化なし
		白色 PTP 包装 <sup>注2)</sup>	36 箇月		変化なし
加速試験	40℃/75%RH	透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>	6 箇月	変化なし	
		ボトル包装 <sup>注3)</sup>	6 箇月	変化なし	
苛酷試験	光 近紫外光 (200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上) + 白色蛍光灯 (120 万 lx・hr 以上)	無包装	—	性状、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性	色がわずかに退色したが、他の項目には変化を認めなかった。
		透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>			変化なし
		白色 PTP 包装 <sup>注2)</sup>			変化なし

注 1) : 透明 PVC フィルム及びアルミ箔からなる。

注 2) : 海外市販品

注 3) : 高密度ポリエチレンからなる (栓付き)。

## リフレックス錠 30mg

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>	24 箇月	性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性（含量均一性）、水分	変化なし
		ボトル包装 <sup>注2)</sup>	24 箇月		変化なし
		白色 PTP 包装 <sup>注3)</sup>	36 箇月	性状、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>	6 箇月	性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性（含量均一性）、水分	変化なし
		ボトル包装 <sup>注2)</sup>	6 箇月		変化なし
苛酷試験	光 近紫外光 (200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上) + 白色蛍光灯 (120 万 lx・hr 以上)	無包装	—	性状、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性	変化なし
		透明 PTP 包装 <sup>注1)</sup>			変化なし

注 1) : 透明 PVC フィルム及びアルミ箔からなる。

注 2) : 高密度ポリエチレンからなる(栓付き)。

注 3) : 海外市販品

## 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（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法のパドル法により試験を行う

リフレックス錠 30mg の既承認製剤に対する生物学的同等性<sup>3)</sup>

リフレックス錠 30mg の既承認製剤（リフレックス錠 15mg）に対する生物学的同等性について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン\*」に従って溶出試験にて評価した。結果、所定の試験条件において溶出挙動が同等と判定され、リフレックス錠 30mg と既承認製剤（リフレックス錠 15mg）は生物学的に同等とみなされた。

試験条件		判定
試験液名	回転数	
溶出試験第 1 液 (pH1.2)	50 rpm	適合
薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)	50 rpm	適合
溶出試験第 2 液 (pH6.8)	50 rpm	適合
水	50 rpm	適合
溶出試験第 2 液 (pH6.8)	100 rpm	適合

\* 平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的ガイドライン等の一部改正について」別紙 2

## 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

〈リフレックス錠 15mg〉

PTP 包装： 100 錠 (10 錠×10)  
              500 錠 (10 錠×50)  
              1000 錠 (10 錠×100)  
バラ包装 (ボトル入)：500 錠

〈リフレックス錠 30mg〉

PTP 包装： 100 錠 (10 錠×10)

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔  
バンド      ：ポリプロピレン  
箱          ：紙

バラ包装

ボトル      ：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、パッキン：ポリエチレン  
詰め物      ：ポリエチレン  
箱          ：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能・効果に関連する注意

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]

5.2 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.1、9.7.2 参照]

(解説)

- 5.1 米国食品医薬品局（FDA）より全ての抗うつ剤製造会社に対し、2004年10月に抗うつ剤治療における小児及び青年期（18歳未満）での自殺に関する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。その後、FDAより2007年5月に抗うつ剤による若年成人（18歳から24歳）の自殺念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。国内では米国での措置を受けて、2007年10月に厚生労働省から改訂指示が出され、この記載が抗うつ剤で共通の記載になった。以上より、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、特に若年層に投与する場合には患者を注意して観察を行うなど、注意して投与を行うこと。
- 5.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成25年3月29日発出）による改訂  
本剤の海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象とした2つのプラセボ対照臨床試験の有効性解析の結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、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を注意喚起するために追記した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<用量反応試験等の概要>

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項を参照

<副作用等による減量・中止規定>

不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

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

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

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

(解説)

個々の患者の状態を観察しながら投与量を増減することが必要であるので、その旨を注意喚起するために他の抗うつ剤の使用上の注意を参考に記載した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

表1 V.5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験、(3) 用量探索試験、(4) 検証的試験の項に記載する臨床試験(承認申請時資料)

試験区分	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第I相単回投与試験	*	健康成人男性 24例		○	○	ミルタザピンの単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態について検討
国内第I相反復投与試験	22525 試験	健康成人男性 11例		◎	◎	ミルタザピン反復漸増(9日×3クール)経口投与時の薬物動態及び代謝物プロファイルを検討
国内第II相 プラセボ対照用量検討試験	001 試験	大うつ病性障害患者 281例	◎	◎		プラセボ群に対するミルタザピンの優越性を検証すると共に、用量反応関係を推定
国内第III相 フルボキサミン対照比較試験	9902 試験	大うつ病性障害患者 203例 (ミルタザピン群101例、 フルボキサミンマレイン酸塩群102例)	◎	◎		フルボキサミンに対するミルタザピンの非劣性を検証
国内第II相長期投与試験	002 試験	大うつ病性障害患者 109例	◎	◎		ミルタザピンの長期投与による安全性及び有効性をオープン試験にて検討

◎評価資料 ○参考資料

\*番号なし。

表2 その他の臨床試験(承認申請時参考資料)

試験の種類	タイトル	CTD番号
バイオアベイラビリティ	静脈内投与試験(絶対的バイオアベイラビリティ試験)	2.7.6.1
	食事の影響検討試験	2.7.6.2
生物学的同等性	製剤の生物学的同等性試験	2.7.6.3
薬物動態	日本人単回投与試験	2.7.6.6
	反復漸増投与試験	2.7.6.7
	反復漸増投与試験	2.7.6.8
	マスバランス試験	2.7.6.9
	エナンチオマー薬物動態試験	2.7.6.10
薬物動態における 内因性要因の検討	肝機能低下の影響検討試験	2.7.6.11
	腎機能低下の影響検討試験	2.7.6.12
	年齢及び性別の影響検討試験	2.7.6.13
	CYP2D6のEM及びPMにおける薬物動態試験	2.7.6.14
外国人における 薬物相互作用試験	リチウムとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.15
	アミトリプチリンとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.16
	ジアゼパムとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.17
	パロキセチンとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.18
	シメチジンとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.19
	ケトコナゾールとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.20
	カルバマゼピンとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.21
	フェニトインとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.22



試験の種類	タイトル	CTD 番号
外国人における 薬物相互作用試験	リスペリドンとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.23
	ワルファリンとの薬物相互作用検討試験	2.7.6.24
	エタノールの影響検討試験	2.7.6.25
外国人における 薬力学的作用	睡眠及び心理測定学パラメータに対する影響検討試験	2.7.6.26
	メラトニン分泌への影響検討試験	2.7.6.27
有効性及び安全性	プラセボ対照比較試験	2.7.6.30
	プラセボ対照比較試験	2.7.6.31
	プラセボ対照比較試験	2.7.6.32
	プラセボ対照比較試験	2.7.6.33
	プラセボ対照比較試験	2.7.6.34
	プラセボ対照比較試験	2.7.6.35
	プラセボ対照比較試験	2.7.6.36
	プラセボ対照再発予防試験	2.7.6.37
	プラセボ及びアミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.38
	プラセボ及びアミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.39
	プラセボ及びアミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.40
	高齢者におけるプラセボ及びトラゾドン対照比較試験	2.7.6.41
	プラセボ及びアミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.42
	アミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.43
	クロミブラミン対照比較試験	2.7.6.44
	アミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.45
	アミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.46
	高齢者におけるアミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.47
	アミトリプチリン対照比較試験	2.7.6.48
	アミトリプチリン及びジアゼパム対照比較試験	2.7.6.49
	マプロチリン対照比較試験	2.7.6.50
	マプロチリン対照比較試験	2.7.6.51
	トラゾドン対照比較試験	2.7.6.52
高齢者におけるパロキセチン対照比較試験	2.7.6.53	
フルボキサミン対照比較試験	2.7.6.54	
パロキセチン対照比較試験	2.7.6.55	
パロキセチン対照比較試験	2.7.6.56	
安全性	精神運動機能及び運転操作に対する影響試験	2.7.6.58

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 国内第 I 相単回投与試験<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 7.5、15 及び 30 mg を単回経口投与したときの血漿中ミルタザピンの薬物動態を検討した。ミルタザピンは投与後速やかに吸収され、各投与量における  $T_{max}$  は 1.1～1.4 時間であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は投与量に比例して増加した。また、各投与量における消失半減期 ( $\beta$  相) は 23.3～32.7 時間であった。

ミルタザピンの投与により、強い催眠ないし睡眠作用が認められ、その作用は用量依存的に増強した。その他の作用として眠気に伴って、頭重、ふらつき、ボーっとする、だるさ、集中力の低下などが見られたが、頻度は高くなかった。血液生化学的検査では異常値を示したものはなかった。

注)：本剤の承認用法・用量は、「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。」である。

### 2) 国内第 I 相反復投与試験 (22525 試験)<sup>5)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 15、30 及び 45 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 27 日間反復投与 (15 mg/日より開始し 9 日間毎に 30 mg/日、45 mg/日へ増量) し、安全性及び忍容性を検討した。最も発現の多かった有害事象は疲労であり、ミルタザピンが投与された 9 例中 8 例に発現したが、すべての症例で処置を必要とせず回復した。また、その他すべての有害事象についても、処置を必要とせず回復を認めた。

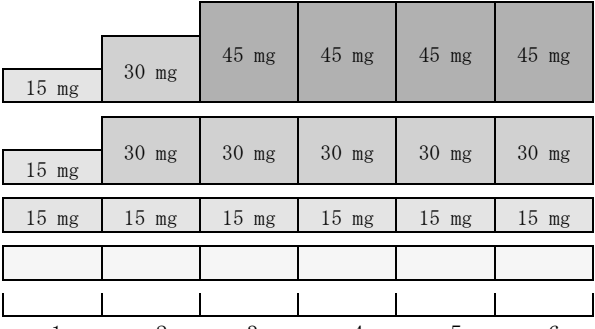
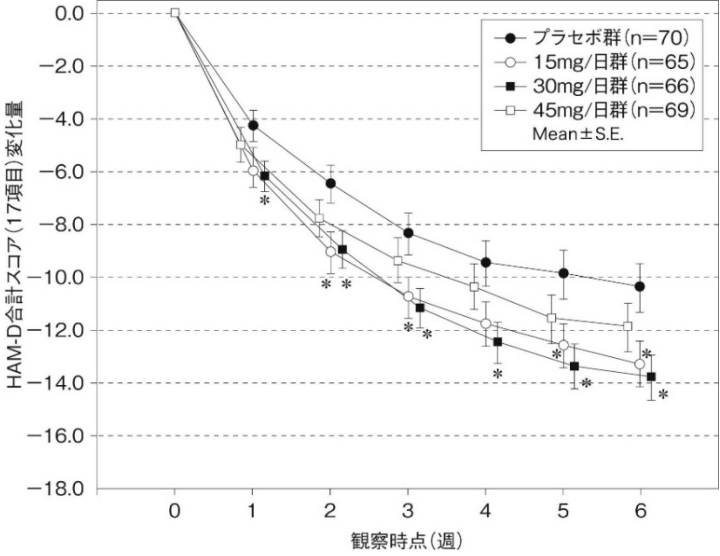
臨床検査においては、肝酵素値の上昇 [特にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)] が一部の被験者に認められたが、発現後投与量を増加しても試験期間中に低下した。その他の生化学検査パラメータ及びバイタルサインについては大きな変動を認めなかった。

以上より、ミルタザピン 15～45 mg/日、27 日間反復投与における良好な安全性及び忍容性が確認された。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 国内第Ⅱ相プラセボ対照用量検討試験 (001 試験) <sup>6), 7)</sup>

目的	<p>&lt;主要目的&gt; うつ病及びうつ状態の患者を対象に、ミルタザピンの有効性について、プラセボ群に対するミルタザピン30 mg/日群の優越性を検証するとともに、プラセボ群、ミルタザピン15 mg/日群、30 mg/日群及び45 mg/日群の用量反応関係を推定する。</p> <p>&lt;副次目的&gt; ミルタザピンの安全性について、ミルタザピン 15 mg/日群、30 mg/日群、45 mg/日群及びプラセボ群における有害事象の発現率を比較検討する。</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	<p>大うつ病性障害患者 有効性解析症例数：270 例 安全性解析症例数：280 例</p>
登録基準	<p>DSM-IV-TR分類の大うつ病性障害、単一エピソード (296.21～296.24) 及び大うつ病性障害、反復性 (296.31～296.34) の診断基準に合致する患者の内、以下の選択基準を満たし、自由意思により被験者本人から文書同意取得可能な患者を組み入れた。</p> <p>&lt;選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 投与開始前の HAM-D 合計スコア (17 項目) が 18 以上の患者。</li> <li>(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の患者とし、性別は問わない。</li> <li>(3) 入院・外来の別は問わない。</li> <li>(4) 本試験の目的、方法、意義等について十分な説明を受け、本人の自由意思により文書同意取得可能な患者。</li> </ol>
除外基準	<p>&lt;除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 脳の器質的障害、統合失調症及びその他の精神障害、双極性障害及びこれらの既往のある患者。</li> <li>(2) DSM-IV-TR の分類で人格障害、精神遅滞と診断された患者。</li> <li>(3) 今回のうつ病相において、前治療薬・前治療法 (支持的精神療法を除く) の効果が認められている患者。</li> <li>(4) 試験開始前 2 週間 (14 日) 以内に気分安定薬 (炭酸リチウム、パルプロ酸、カルパマゼピン) を服薬した患者。</li> <li>(5) 今回のエピソードに対しミルタザピンによる治療歴がある患者。</li> <li>(6) ミルタザピンに対し過敏症の既往のある患者。</li> <li>(7) てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往のある患者。</li> <li>(8) 薬物治療中でコントロール不良の肝・腎疾患、循環器、呼吸器及び脳血管系疾患、又は他の臨床的に重大な進行性の身体的疾患の合併症を有する患者。</li> <li>(9) 過去に電気けいれん療法を行った患者。</li> <li>(10) 試験開始前 2 週間 (14 日) 以内にモノアミン酸化酵素阻害剤を服薬した患者。</li> <li>(11) 糖尿病に対して治療中の患者。</li> <li>(12) 妊娠中、授乳中及び試験中に妊娠を希望する患者。</li> <li>(13) 自殺の可能性の高い (HAM-D 項目「11」の自殺スコアが 3 以上) 患者。</li> <li>(14) 試験開始前 6 ヶ月 (180 日) 以内にアルコール又は物質乱用 (DSM-IV-TR による) があった患者。</li> <li>(15) 試験開始前 3 ヶ月 (90 日) 以内に他の試験に参加した患者。</li> <li>(16) その他試験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者。</li> </ol>
試験方法	<p>試験薬、投与量及び投与方法 被験薬：ミルタザピン 15 mg 錠、対照薬：プラセボ錠 投与方法：1 日 1 回、就寝前に経口投与。最初の 1 週間は、1 回 1 錠、2 週目は 1 回 2 錠、3 週目以降は 1 回 3 錠を経口投与した。有害事象発現等により 2 週目以降増量できない場合及び 3 週目以降投与量を維持できない場合は投与を中止した。</p>

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>投与量：</p>  <p>ミルタザピン 45 mg/日群</p> <p>ミルタザピン 30 mg/日群</p> <p>ミルタザピン 15 mg/日群</p> <p>プラセボ群</p> <p>(週) 0 1 2 3 4 5 6</p>
<p>投与期間</p>	<p>6週間</p>
<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性の評価&gt;</p> <p>1) 主要評価項目 投与終了(中止)時におけるHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量：(LOCF: Last Observation Carried Forward) [HAM-D合計スコア(17項目)変化量] = [投与終了(中止)時のHAM-D合計スコア(17項目)] - [投与開始前のHAM-D合計スコア(17項目)]</p> <p>2) 副次評価項目</p> <p>(1) HAM-D反応率： 投与開始前HAM-D合計スコア(17項目)が投与終了(中止)時に50%以上減少した被験者の割合</p> <p>(2) HAM-D寛解率： 投与終了(中止)時のHAM-D合計スコア(17項目)が7以下となった被験者の割合</p> <p>(3) CGIの改善率： 投与終了(中止)時のCGIが「非常に良くなった」、「良くなった」と評価された被験者の割合</p> <p>&lt;安全性の評価&gt; 有害事象の発現率</p>
<p>結果</p>	<p>&lt;有効性の評価&gt;</p> <p>1) 主要評価項目 本剤 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: Last Observation Carried Forward)は、プラセボ群に比較して有意に大きかった。なお、本剤 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。</p>  <p>図V-1 HAM-D合計スコア(17項目)変化量の推移(LOCF) * : p&lt;0.05 (ANCOVA)</p>

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

投与群	症例数	HAM-D 変化量 <sup>注1)</sup>	差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)
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)

注1) : Mean (S. D.)

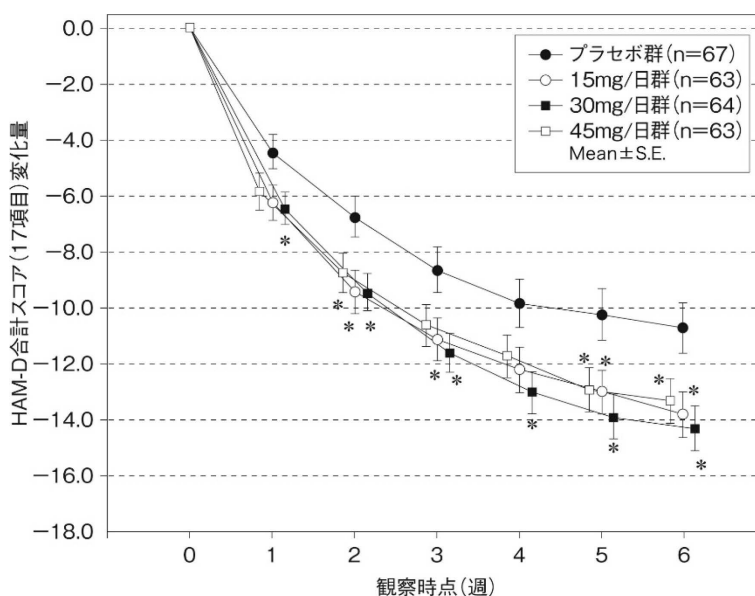
注2) : プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値

\* : p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)

<補足>

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

本試験における投与期間が7日以下の早期中止例は、プラセボ群3例、15 mg/日群2例、30 mg/日群2例、45 mg/日群6例と、45 mg/日群が他の群と比較して多かった。これらを除いた集団において、投与終了 (中止) 時のHAM-D 合計スコア (17項目) の投与開始前からの変化量 (LOCF) を集計した結果、投与6週後の変化量 (LOCF) はプラセボ群と比較して、本剤のいずれの投与群においても有意な減少が認められた (図V-2)<sup>7)</sup>。



図V-2 HAM-D合計スコア (17項目) 変化量の推移 (LOCF) (LOCF、投与期間7日以下の中止例を除外)

\* : p<0.05 (ANCOVA)

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

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

注1) : Mean (S. D.)

注2) : プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値

\* : p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)

### 2) 副次評価項目

#### CGI改善率

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

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

結果  
(つづき)

結果 (つづき)	<安全性の評価> 副作用発現頻度は、本剤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、本剤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。
-------------	---

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験 (9902 試験)<sup>8)</sup>

目的	ミルタザピンのうつ病に対する有効性及び安全性をフルボキサミンを対照薬として比較検討する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、フレキシブル投与法、フルボキサミン対照、多施設共同、群間比較試験
対象	大うつ病性障害患者 有効性解析症例数：193 例 (ミルタザピン群 95 例、フルボキサミンマレイン酸塩群 98 例) 安全性解析症例数：194 例 (ミルタザピン群 96 例、フルボキサミンマレイン酸塩群 98 例)
登録基準	<選択基準> (1) スクリーニング時に 20 歳以上 75 歳以下の患者。 (2) DSM-IV の大うつ病エピソードに該当する (DSM-IV : 296.2x もしくは 296.3x) 患者。 (3) スクリーニング時及びベースライン時の HAM-D 合計スコア (17 項目) が 18 以上の患者。 (4) 今回のうつ病エピソードが 2 週間以上 12 ヶ月未満継続している患者。 (5) 本試験の被験者となることについて本人の自由意思による文書同意が取得できる患者。
除外基準	<除外基準> (1) スクリーニング時又はベースライン時に入院しているか入院を要する患者。 (2) 妊婦、授乳中および試験中に妊娠を望む患者。 (3) 試験中に医師の指導による避妊を実施せず、妊娠の可能性がある患者。 (4) 自殺を犯す危険性のある患者 (HAM-D 項目「11」の自殺項目が 3 以上)。 (5) 双極性障害、精神分裂病または精神病的症状、分裂病型人格障害、境界性人格障害、器質性の精神障害の既往がある患者もしくは現在罹患している患者。 (6) 不安障害 (DSM-IV による)、摂食障害、産後うつ、てんかんを有する患者、けいれん発作の既往歴もしくは過去にてんかん、けいれん発作で抗痙攣薬治療を受けた患者、過去 6 ヶ月以内にアルコールまたは物質乱用 (DSM-IV による) があった患者。 (7) 薬物治療中でコントロール不良の肝・腎疾患、循環器、呼吸器、脳血管系疾患、または他の重篤で進行性の身体的疾患の合併症のある患者。 (8) スクリーニング時に身体検査、心電図、検査値等の検査結果から判断してあらたに薬物治療を必要とするような異常が認められた患者。 (9) 3 ヶ月以内に他の試験に参加した患者。 (10) 本試験開始前に以下に示された期間内にそれぞれの薬剤を服用した (治療を受けた) 患者。 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 3 週間 リチウム 3 週間 神経遮断薬 (デポ製剤) 3 ヶ月 その他の向精神薬* 2 週間 (向精神薬：催眠鎮静剤・抗不安剤、抗てんかん薬、興奮剤・覚醒剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、その他の中枢神経用剤) 電気けいれん療法 3 ヶ月 他の試験薬 3 ヶ月 *：ベースラインの 14 日前から用量変更のないベンゾジアゼピン系薬剤は除く。 (11) Body Mass Index が 30 kg/m <sup>2</sup> を超過しているか、あるいは 18 kg/m <sup>2</sup> 未満の患者 (Body Mass Index=体重 (kg) ÷身長 (m) の二乗)。 (12) ミルタザピン、フルボキサミンに対してアレルギーまたは過敏症の既往歴のある患者。 (13) 今回のエピソードに対してミルタザピンもしくはフルボキサミンによる治療歴がある患者。 (14) テルフェナジン、アステミゾール、ワルファリン、テオフィリン、シサプリドによる治療を必要とする患者。 (15) 排尿障害に対して治療中の患者。

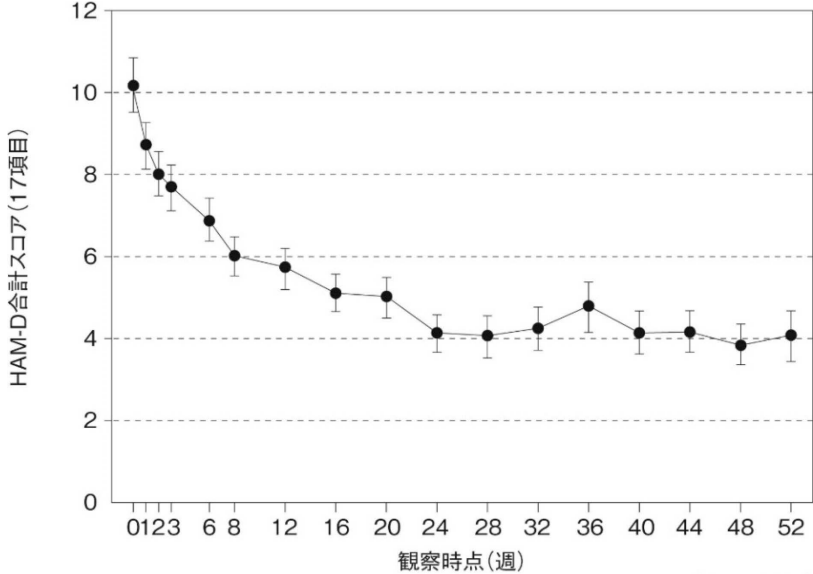
試験方法	<p>被験薬：ミルタザピン 15 mg 錠、対照薬：フルボキサミンマレイン酸塩 25 mg 錠        各々の実薬に対して識別不能のプラセボ錠剤        治療開始 1 週目は下記の通り投与する。</p> <p>1) 1 週目        ミルタザピン群：朝にフルボキサミンプラセボを 1 錠服用し、夜（21 時ごろ）にフルボキサミンプラセボ 1 錠とミルタザピン実薬（ミルタザピン 15 mg を含有する錠剤）1 錠を服用する。        フルボキサミンマレイン酸塩群：朝にフルボキサミン実薬（フルボキサミンマレイン酸塩 25 mg を含有する錠剤）を 1 錠服用し、夜（21 時ごろ）にミルタザピンプラセボ 1 錠とフルボキサミン実薬 1 錠を服用する。        投与量は減量できない。</p> <p>2) 2 週目        治療開始 1 週間後に、薬物の十分な効果（ベースラインと比較して HAM-D 総スコア [17 項目] の 20%以上減少）がなく、忍容性に問題なければ、1 日量をミルタザピン群は 30 mg、フルボキサミンマレイン酸塩群は 100 mg に増量する。従って、増量を行わない場合は 1 週目と同様である。増量する場合は以下の通り投与する。        ミルタザピン群：朝にフルボキサミンプラセボを 2 錠服用し、夜（21 時ごろ）にフルボキサミンプラセボ 2 錠とミルタザピン実薬（ミルタザピン 15 mg を含有する錠剤）2 錠を服用する。        フルボキサミンマレイン酸塩群：朝にフルボキサミン実薬（フルボキサミンマレイン酸塩 25 mg を含有する錠剤）を 2 錠服用し、夜（21 時ごろ）にミルタザピンプラセボ 2 錠とフルボキサミン実薬 2 錠を服用する。        投与量は開始用量より減量することはできない。</p> <p>3) 3 週目以降        治療開始 2 週間後に、忍容性が十分にあり、有効性が十分（ベースラインと比較して HAM-D 総スコア [17 項目] の 20%以上減少）でない場合は、投与量を増量する。増量する場合は、2 週目の投与量にミルタザピン群は 15 mg/日、フルボキサミンマレイン酸塩群は 50 mg/日を追加する。治療開始 3、4、5 週間後にも同様の評価を行い増量するか否かを決定する。ただし、最大投与量はミルタザピン群で 45 mg/日、フルボキサミンマレイン酸塩群で 150 mg/日とする。最大量を投与する場合は以下の通り投与する。        ミルタザピン群：朝にフルボキサミンプラセボを 3 錠服用し、夜（21 時ごろ）にフルボキサミンプラセボ 3 錠とミルタザピン実薬（ミルタザピン 15 mg を含有する錠剤）3 錠を服用する。        フルボキサミンマレイン酸塩群：朝にフルボキサミン実薬（マレイン酸フルボキサミン 25 mg を含有する錠剤）を 3 錠服用し、夜（21 時ごろ）にミルタザピンプラセボ 3 錠とフルボキサミン実薬 3 錠を服用する。        忍容性に問題がある場合は、投与量を減量できるが、開始用量より減量することはできない。</p>
投与期間	6週間
評価項目	<p>&lt;有効性の評価&gt;</p> <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・HAM-D合計スコア：ベースラインから最終観察時の絶対変化（ANOVA、信頼区間法による片側2.5%の非劣性）を用いる。</li> </ul> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・HAM-D反応例数（HAM-D反応例：ベースライン以後の評価における（再計算された）HAM-D合計スコア（17項目）が、ベースライン時の値と比べ少なくとも50%減少した被験者）：Cochran-Mantel-Haenszel検定</li> <li>・CGI反応例数（CGI反応例：ベースライン以後の評価におけるCGI変動スコアが‘ほとんど改善した’もしくは‘非常に改善した’である被験者）：Cochran-Mantel-Haenszel検定</li> <li>・HAM-D寛解例数（HAM-D寛解例：ベースライン以後の評価における（再計算された）HAM-D合計スコア（17項目）が、7以下である被験者）：Cochran-Mantel-Haenszel検定</li> <li>・6つのHAM-D項目〔抑うつ気分、仕事と活動、一般的な身体症状、罪業感、精神的不安、精神運動抑制〕の計として算出されたHAM-D Bech メランコリー因子のベースラインからの絶対変化量：ANOVA</li> <li>・HAM-D項目‘抑うつ気分’のベースラインからの絶対変化量：Wilcoxon検定</li> <li>・重症度（global impression of severity）（CGI項目 [1]）のベースラインからの絶対変化量：Wilcoxon検定</li> <li>・改善度（global impression of change）（CGI項目 [2]）：Wilcoxon検定</li> <li>・有効性の評価が望めないため早期に中止した被験者の数（CRF最終観察に従う）：Fisherの正確検定</li> </ul>

評価項目 (つづき)	<安全性の評価> 有害事象、臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び体重、心電図 (ECG)											
結果	<p>&lt;有効性の評価&gt;</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>ミルタザピン群 (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 (LOCF) は-13.8±7.3 (n=95) であった。一方、フルボキサミンマレイン酸塩群 (50~150 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)。</p> <p style="text-align: center;"><b>HAM-D合計スコア (17項目) の投与終了 (中止) 時の変化量 (LOCF)</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>HAM-D変化量<sup>注1)</sup></th> <th>差<sup>注2)</sup> (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ミルタザピン群</td> <td>95</td> <td>-13.8 (7.3) *</td> <td rowspan="2">-2.20 (-4.35~-0.04)</td> </tr> <tr> <td>フルボキサミンマレイン酸塩群</td> <td>98</td> <td>-11.7 (8.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) : Mean (S.D.) 注2) : フルボキサミンマレイン酸塩群に対する最小2乗平均の差の推定値 * : p&lt;0.05 フルボキサミンマレイン酸塩群に対して有意差あり (ANOVA)</p> <p>&lt;安全性の評価&gt;</p> <p>副作用発現頻度は、本剤投与群で78.1% (75/96例) 及びフルボキサミンマレイン酸塩群で68.4% (67/98例) であった。最も多かった副作用は傾眠で、本剤投与群で43.8% (42/96例) 及びフルボキサミンマレイン酸塩群で21.4% (21/98例) であった。</p>	投与群	症例数	HAM-D変化量 <sup>注1)</sup>	差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	ミルタザピン群	95	-13.8 (7.3) *	-2.20 (-4.35~-0.04)	フルボキサミンマレイン酸塩群	98	-11.7 (8.1)
投与群	症例数	HAM-D変化量 <sup>注1)</sup>	差 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)									
ミルタザピン群	95	-13.8 (7.3) *	-2.20 (-4.35~-0.04)									
フルボキサミンマレイン酸塩群	98	-11.7 (8.1)										

## 2) 安全性試験

### 国内第Ⅱ相長期投与試験 (002 試験) <sup>9)</sup>

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

試験方法	<p>治験薬：ミルタザピン 15 mg 錠          投与量及び投与方法：1日1回、就寝前に経口投与する。最初の1週間は1回1錠（15 mg）を投与し、2週目以降は忍容性に問題がない事を確認した上で増量可能とするが、1回に増量できる範囲は1錠（15 mg）とする。なお、試験期間中の投与量は、被験者の症状に応じ1回1錠（15 mg）～1回3錠（45 mg）の幅で適宜増減できるものとする。</p>																								
投与期間	52週間																								
評価項目	<p>&lt;有効性の評価&gt;          1) HAM-D合計スコア（17項目）          2) CGI          &lt;安全性の評価&gt;          有害事象の発現率</p>																								
結果	<p>&lt;有効性の評価&gt;          1) HAM-D 合計スコア（17項目）          投与開始前の 10.2±6.5（n=107）から投与開始6週では、6.9±5.1となった（OC:Observed Cases）。投与6週後以降、投与52週後（4.0±5.2）まで7未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果の維持が確認された。なお、本剤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。</p>  <p style="text-align: right;">(Mean±S.E.)</p> <p>図V-3 各観察時点のHAM-D合計スコア（17項目）の推移（OC）</p> <table border="1" data-bbox="592 1397 1358 1601"> <thead> <tr> <th colspan="6">HAM-D合計スコア（17項目）（OC）</th> </tr> <tr> <th>観察時点</th> <th>投与開始前</th> <th>投与6週後</th> <th>投与12週後</th> <th>投与24週後</th> <th>投与52週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>107</td> <td>100</td> <td>97</td> <td>83</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>HAM-D合計スコア<sup>注1)</sup></td> <td>10.2 (6.5)</td> <td>6.9 (5.1)</td> <td>5.7 (4.9)</td> <td>4.1 (4.1)</td> <td>4.0 (5.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)：Mean (S. D.)</p> <p>2) CGI          投与6週後以降「やや良くなった」以上のCGIの割合は60%以上で安定して維持し、投与52週後における「やや良くなった」以上のCGIの割合は66.4%であった。</p> <p>&lt;安全性の評価&gt;          副作用発現頻度は、79.8%（87/109例）であった。主な副作用は傾眠42.2%（46/109例）、口渇16.5%（18例/109例）、体重増加13.8%（15例/109例）、倦怠感10.1%（11例/109例）、γ-GTP増加9.2%（10例/109例）、ALT（GPT）増加8.3%（9例/109例）、便秘6.4%（7例/109例）であった。</p>	HAM-D合計スコア（17項目）（OC）						観察時点	投与開始前	投与6週後	投与12週後	投与24週後	投与52週後	症例数	107	100	97	83	71	HAM-D合計スコア <sup>注1)</sup>	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)
HAM-D合計スコア（17項目）（OC）																									
観察時点	投与開始前	投与6週後	投与12週後	投与24週後	投与52週後																				
症例数	107	100	97	83	71																				
HAM-D合計スコア <sup>注1)</sup>	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)																				

(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

うつ病・うつ状態に対してミルタザピン（リフレックス錠 15mg またはレメロン錠 15mg）を投与した患者を対象に、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、使用成績調査<sup>10)</sup>（2010年4月～2013年3月）及び長期投与に関する特定使用成績調査<sup>11)</sup>（2010年7月～2013年6月）を実施した。

### ① 使用成績調査（終了）

試験の目的	日常診療下でのミルタザピン投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	うつ病・うつ状態に対し、ミルタザピンを新たに投与する患者
調査期間等	調査期間：2010年4月～2013年3月 観察期間：ミルタザピン投与開始後6週間
症例数	調査票回収症例数：3,636例（目標症例数：3,000例） 安全性解析対象症例数：3,388例
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例数3,388例中、副作用は853例1,165件に発現した。重篤な副作用は31例44件であり、このうち2件以上発現した副作用は、「躁病」及び「自殺企図」各4件、「自殺既遂」3件、「幻聴」「自殺念慮」「鎮静」「傾眠」「便秘」及び「肝機能異常」各2件であった。副作用発現率が1.0%以上の副作用は、「傾眠」11.13%（377件）、「倦怠感」2.80%（95件）、「体重増加」2.72%（92件）、「食欲亢進」及び「浮動性めまい」各1.62%（55件）、「便秘」1.06%（36件）であった。 なお、本調査での副作用発現率25.18%（853/3,388例）は、承認時までの発現率82.73%（273/330例）よりも低かった。

### ② 長期投与に関する特定使用成績調査（終了）

試験の目的	日常診療下でのミルタザピンに対する長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	うつ病・うつ状態に対し、ミルタザピンを新たに投与する患者
調査期間等	調査期間：2010年7月～2013年6月 観察期間：ミルタザピン投与開始後52週間
症例数	調査票回収症例数：1,481例（目標症例数：1,000例） 安全性解析対象症例数：1,396例
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例数1,396例中、副作用は436例（31.23%）630件に発現した。重篤な副作用は28例34件であり、このうち2件以上発現した副作用は、「うつ病」3件、「自殺既遂」「自殺企図」「企図的過量投与」が各2件であった。副作用発現率が1.0%以上の副作用は、「傾眠」10.74%（150件）、「体重増加」4.66%（65件）、「倦怠感」3.08%（43件）、「便秘」2.22%（31件）、「食欲亢進」2.01%（28件）、「浮動性めまい」1.93%（27件）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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

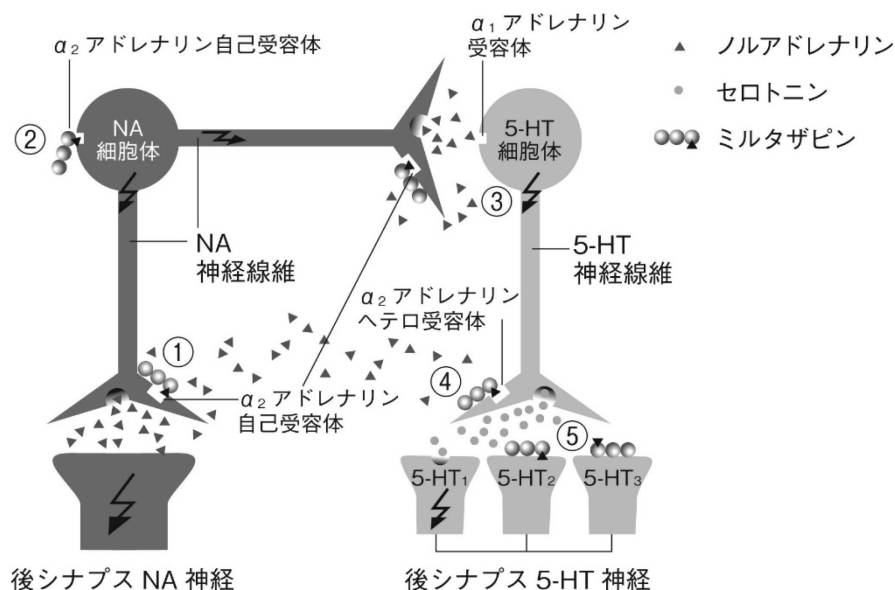
#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位

脳内のシナプス前 $\alpha_2$ アドレナリン自己受容体（①）、ノルアドレナリン細胞体に存在する $\alpha_2$ アドレナリン自己受容体（②）、シナプス前 $\alpha_2$ アドレナリンヘテロ受容体（④）、5-HT<sub>2</sub>受容体（⑤）及び5-HT<sub>3</sub>受容体（⑤）に作用する（図VI-1）。

##### 2) 作用機序<sup>12~14)</sup>

ミルタザピンは中枢のシナプス前 $\alpha_2$ 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（5-HT）及びノルアドレナリン（NA）の両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは5-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>受容体を阻害するため、シナプス間隙でセロトニンの神経伝達増大により主に5-HT<sub>1</sub>受容体が選択的に活性化される。ミルタザピンのS（+）鏡像異性体〔S〕-体は $\alpha_2$ 受容体と5-HT<sub>2</sub>受容体を主に阻害し、R（-）鏡像異性体〔R〕-体は5-HT<sub>3</sub>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、 $\alpha_2$ 受容体、5-HT<sub>2</sub>受容体及び5-HT<sub>3</sub>受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった。



図VI-1 ミルタザピンの作用機序

- ①NA神経シナプス前 $\alpha_2$ アドレナリン自己受容体を遮断することによりNA遊離を促進
- ②NA細胞体に存在する $\alpha_2$ アドレナリン自己受容体を遮断することにより、NA神経を活性化し、NAの遊離を促進
- ③NA遊離の促進による5-HT神経細胞体 $\alpha_1$ 受容体を介した5-HT神経活動の活性化
- ④5-HT神経シナプス前 $\alpha_2$ アドレナリンヘテロ受容体を遮断することにより5-HT遊離を促進
- ⑤シナプス後5-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>受容体を遮断することにより、遊離された5-HTは5-HT<sub>1</sub>受容体を特異的に刺激

### 3) 各種受容体に対する作用 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

ミルタザピンの各種受容体に対する結合親和性及び再取り込み阻害作用

受容体	材料	ミルタザピン	(R) -体	(S) -体
$\alpha_{1A}$	ラット大脳皮質	6.4	—	—
$\alpha_{1B}$	ラット肝臓	6.1	—	—
$\alpha_2$	ラット大脳皮質	6.9~7.0	5.6	7.2~7.3
ノルアドレナリン再取り込み	ラット視床下部シナプトソーム画分	5.5~5.8	$\leq 5$	5.5
5-HT <sub>1A</sub>	ラット海馬	5.2	5.03	5.23
5-HT <sub>1B</sub>	ラット線条体	5.27	$\leq 5.2$	5.5
5-HT <sub>1D</sub>	ブタ線条体	5.3	—	—
5-HT <sub>2</sub>	ラット大脳皮質	7.88	7.23	8.38
5-HT <sub>2A</sub>	ヒト5-HT <sub>2A</sub> 受容体発現NIH/3T3細胞	8.3	—	—
	ラット前頭皮質	8.2	—	—
5-HT <sub>2C</sub>	ヒト5-HT <sub>2C</sub> 受容体発現NIH/3T3細胞	8.4	—	—
	ブタ脈絡叢	7.85	—	—
5-HT <sub>3</sub>	ヒト5-HT <sub>3</sub> 受容体発現HEK-293細胞	6.8	—	—
	マウス神経芽細胞 (N1E-115)	8.1	8.62	7.05
セロトニン再取り込み	ラット線条体シナプトソーム画分	<5.0	<5.0	<5.0
H <sub>1</sub>	ヒトH <sub>1</sub> 受容体発現HEK-293細胞	9.2	—	—
	ラット全脳	9.3	9.2	9.5
	モルモット小脳	8.9	—	—

データは pKi 値で示した。 — : 未実施。

#### ① アドレナリン受容体に対する作用 (*in vitro*、ラット)

ラットの大脳皮質又は肝臓の膜標品を用いた結合試験成績から、ミルタザピンのアドレナリン  $\alpha_2$  受容体に対する結合親和性は、アドレナリン  $\alpha_{1A}$  及び  $\alpha_{1B}$  受容体と比較して高いことが示唆された。ミルタザピンは、ラット輸精管において電気刺激による単収縮に対する  $\alpha_2$  受容体作動薬の抑制作用に拮抗し、ラット大脳皮質切片においても濃度依存的に高濃度カリウムによる [<sup>3</sup>H] 標識ノルアドレナリン遊離を促進したことから、 $\alpha_2$  受容体拮抗作用を有することが示唆された。*in vivo* の検討においても、ミルタザピンはラットにおけるクロニジン ( $\alpha_2$  受容体作動薬) 誘発瞳孔散大を抑制し、 $\alpha_2$  受容体拮抗作用を示した。ミルタザピンは、ラット輸精管におけるノルアドレナリン誘発収縮を抑制したことから、*in vitro* で  $\alpha_1$  受容体に対しても拮抗作用を有することが示唆されたが、ラット輸精管を用いた試験系の pA<sub>2</sub> 値は  $\alpha_2$  受容体に対する値が  $\alpha_1$  受容体に対する値より高かった。

ラット視床下部シナプトソーム画分を用いたノルアドレナリン再取り込み試験において、ミルタザピンはノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有することが示されたが、その pKi 値は  $\alpha_2$  受容体に対する値より低かった。

#### ② セロトニン受容体に対する作用 (*in vitro*、ラット)

ミルタザピンのセロトニン受容体に対する結合親和性は、動物の脳又はヒト型セロトニン受容体発現細胞の膜標品を用いた結合試験により検討した。その結果、ミルタザピンは、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対して高い結合親和性を示し、5-HT<sub>3</sub> 受容体及び 5-HT<sub>5A</sub> 受容体に対して中程度の結合親和性を示したが、その他の受容体に対してはほとんど結合親和性を示さなかった。

ミルタザピンは、ブタ脈絡叢切片においてセロトニン刺激によるミオイノシトールリン酸蓄積を抑制し、マウス神経芽細胞においてセロトニン誘発内向き電流を抑制したことから、*in vitro* で 5-HT<sub>2C</sub> 受容体及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して拮抗作用を有することが示唆された。また、ミルタザピンはラットにおける 10195 CERM 誘発首振り行動及び陰茎勃起を抑制したことから、*in vivo* で 5-HT<sub>2A</sub> 受容体及び 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対して拮抗作用を有することが示唆された。一方、ミルタザピンの投与により、ラットにおける下唇引き込め行動が観察され、この作用はピンドロール (5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬) により拮抗されたことから、ミルタザピンは *in vivo* で 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬様に作用することが示唆された。

ラット線条体シナプトソーム画分を用いたセロトニン再取り込み試験において、ミルタザピンはセロトニン再取り込み阻害作用を有さないことが示唆された。

### ③ヒスタミン受容体に対する作用 (*in vitro*)

ミルタザピンは、ラット脳、モルモット小脳又はヒト型ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体発現細胞の膜標品を用いた結合試験において、H<sub>1</sub>受容体に対して高い結合親和性を示した。

ミルタザピンはモルモット回腸におけるヒスタミン誘発収縮を抑制したことから、*in vitro*でH<sub>1</sub>受容体に対して拮抗作用を有することが示唆され、モルモット右心房におけるヒスタミン添加時の心拍数増加を指標とした*in vitro*の評価においては、H<sub>2</sub>受容体拮抗作用をほとんど示さなかった。

### 4) 脳内モノアミン遊離に及ぼす影響 (ラット) <sup>15)</sup>

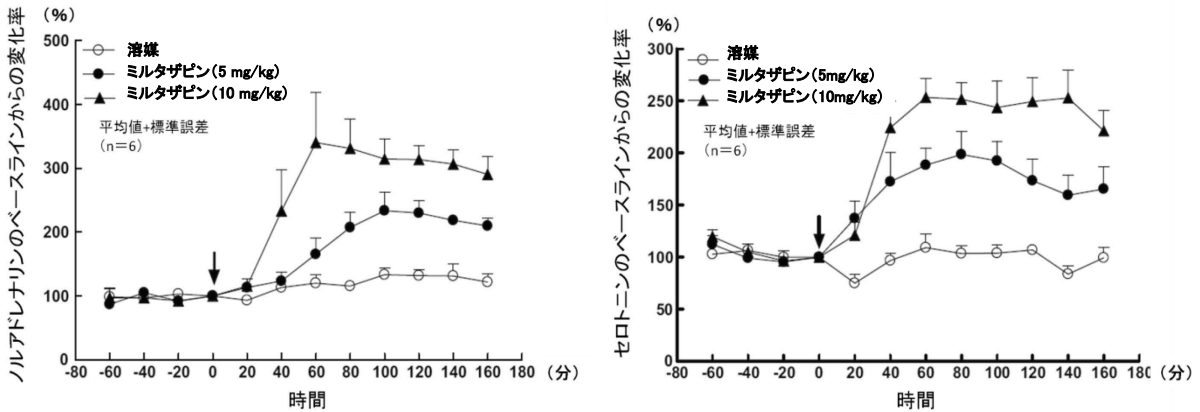
脳内微小透析法を用いて、ミルタザピンのラット背側海馬におけるノルアドレナリン、セロトニン遊離量及び前頭皮質におけるドパミン遊離量に対する作用を評価した。

ノルアドレナリン：10 mg/kg のミルタザピンは、灌流液中のノルアドレナリン量をベースラインの300%以上まで増加させ、投与60分後にその量は最大値に到達し、試験終了時まで維持された。

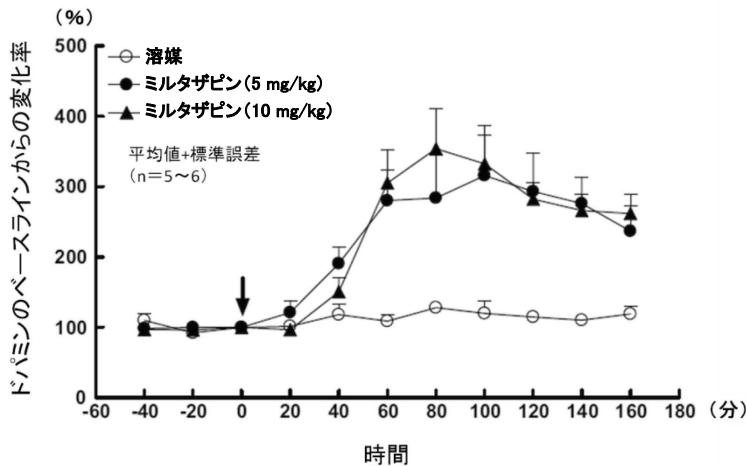
セロトニン：10 mg/kg のミルタザピンは、灌流液中のセロトニンをベースラインの250%以上まで増加させた。投与の約60分後にその量は最大値に到達し、試験終了時まで維持された。

ドパミン：5 mg/kg 及び 10 mg/kg のミルタザピンは、灌流液中のドパミンをベースラインの300%以上まで増加させた。投与80~100分後にその量は最大値に到達し、試験終了時まで維持された。

試験方法：Wistar 系雄性ラットの背側海馬又は前頭皮質に微小透析プローブを挿入し、微小透析プローブにリンゲル液を灌流した（流速 1 μL/min）。ミルタザピン（5 mg/kg、10 mg/kg）投与後、20分毎に灌流液中のノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンをHPLC法により定量し、それぞれのベースラインからの変化率を算出した。



図VI-2 ミルタザピン (i. p.) のラット背側海馬におけるノルアドレナリン及びセロトニン遊離量に対する作用



図VI-3 ミルタザピン (i. p.) のラット前頭皮質におけるドパミン遊離量に対する作用

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 抗うつ作用

#### ① 攻撃行動抑制作用 (マウス)<sup>12)</sup>

マウスを隔離して飼育すると、他のマウスとの対面時に攻撃行動が見られる。各種抗うつ薬がこの攻撃行動を抑制することが報告されており、この試験系におけるミルタザピンの作用を検討した。ミルタザピンは、隔離によるマウスの攻撃行動を抑制し、そのED<sub>50</sub>値は皮下投与で0.8 mg/kg、経口投与で5 mg/kgであった。

マウスの隔離による攻撃行動に対するミルタザピンの作用

用量 (mg/kg)	皮下投与			経口投与 (実験4)
	実験 1	実験 2	実験 3	
0.46	-41	—	—	—
1.0	-70**	-50*	-40*	—
4.6	-84**	-74**	-72*	-46*
10	—	—	—	-69**
22	—	-98***	-100*	-96***

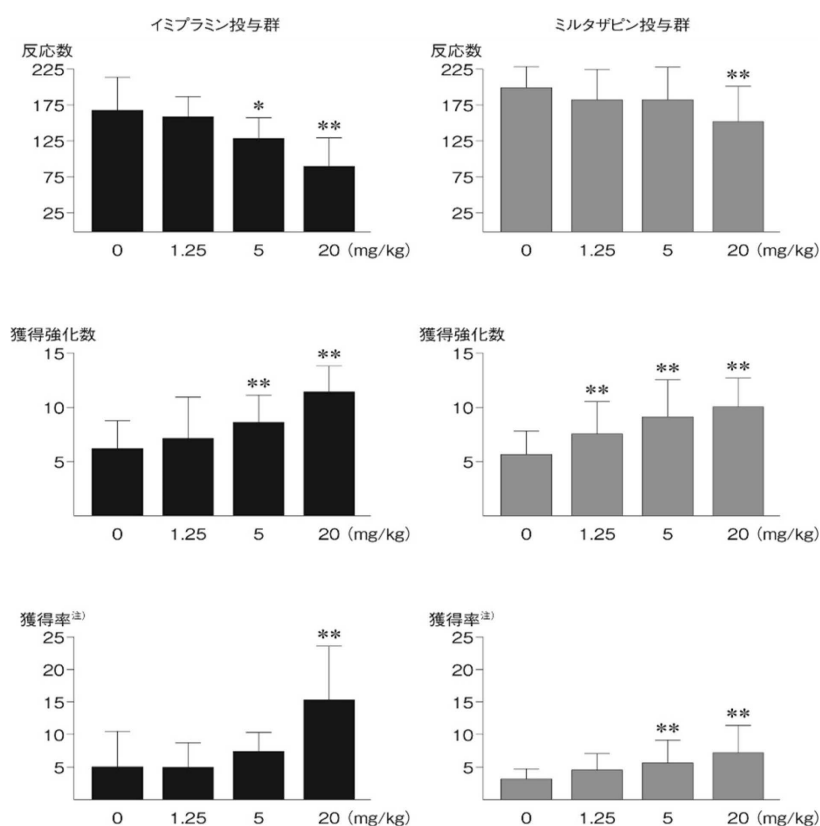
各値は溶媒投与群に対する変化率 (%) を示す。

— : 未実施

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (Permutation の検定)、n=10 組

#### ② DRL72オペラント行動薬理試験における獲得率増加作用 (ラット)<sup>16)</sup>

DRL (Differential reinforcement of low rates of responding) 72オペラント行動薬理試験は化合物の抗うつ作用を予測する評価系として一般に用いられている。ラットを用いて、ミルタザピンを三環系抗うつ薬のイミプラミンと比較検討した。イミプラミン20 mg/kgで有意な獲得率の増加が認められた。ミルタザピンは、20 mg/kgで有意に反応数を減少させ、全ての用量で獲得強化数を増加させた結果、5及び20 mg/kgで有意に獲得率を増加させた。



図VI-4 ミルタザピン及びイミプラミンのオペラント行動薬理試験におけるラットの行動に対する作用

Mean+S.D. (n=14~31)、注) : ([獲得強化数/反応数] × 100)

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (0 mg/kg 投与群との比較、分散分析、Tukey の検定)

### ③運動量亢進抑制作用（ラット）<sup>17)</sup>

嗅球摘出ラットでは探索行動が変化するが、抗うつ薬の反復投与により正常に回復するため、抗うつ薬の有効性を評価する試験系として汎用されている。この試験系におけるミルタザピンの作用を検討した結果、ラットの運動量が亢進し、0.5～2.0 mg/kgのミルタザピンの反復皮下投与によって運動量亢進が抑制された。嗅球摘出による運動量亢進抑制作用は、(S)-体では認められたが(R)-体ではみられなかった。

嗅球摘出ラットにおける運動量亢進に対するミルタザピン及びその光学異性体の作用

被験物質	用量 (mg/kg, s. c.)	偽手術ラット		嗅球摘出ラット	
		溶媒投与	薬剤投与	溶媒投与	薬剤投与
ミルタザピン	0.5	100±6	103±14	134±7**	109±6#
	1.0	100±7	120±7	141±7***	78±8##
	2.0	100±13	67±10*	167±15***	117±11##
(R)-体	1.0	100±7	72±2	131±6**	133±11**
	2.0	100±13	102±9	150±12***	145±13**
(S)-体	1.0	100±7	92±3	131±6***	101±9##
	2.0	100±13	90±12	150±12***	100±8##

各値は偽手術ラットの溶媒投与群に対する変化率(%)のMean±S.E.を示す(n=8)。

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 (偽手術ラットの溶媒投与群との比較, Studentのt検定)

# : p<0.05, ## : p<0.01, ### : p<0.001 (嗅球摘出ラットの溶媒投与群との比較, Studentのt検定)

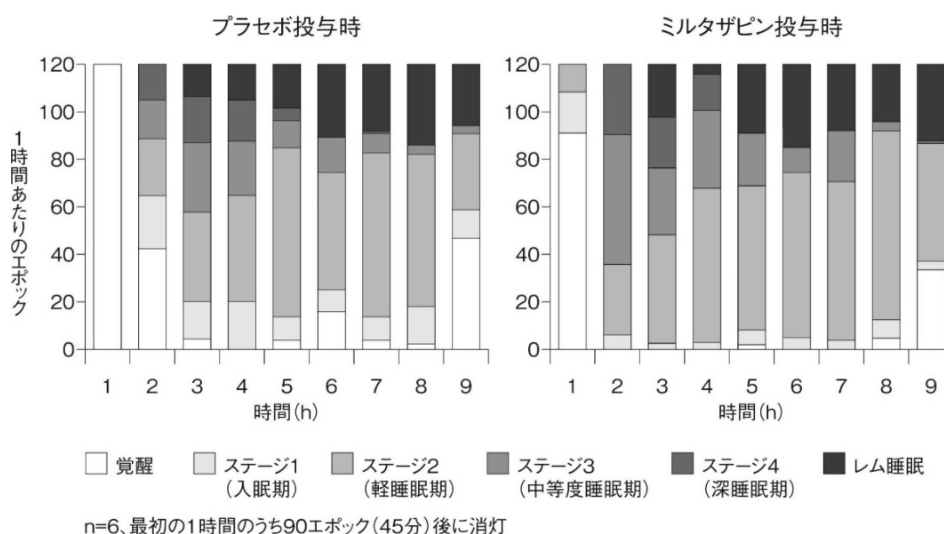
### ④不動時間短縮作用（ラット）<sup>18)</sup>

各種抗うつ薬は強制水泳試験におけるラットの不動姿勢持続時間(不動時間)を短縮させることが報告されており、この試験系におけるミルタザピンの作用を検討した。ミルタザピン(2.5 mg/kg/日)は7日間及び14日間の腹腔内反復投与において、ラットの不動時間を有意に短縮したが、単回投与では影響を及ぼさなかった。

## 2) 睡眠に対する作用

### ①睡眠脳波に対する作用<sup>19)</sup>

外国人健康成人男性6例におけるミルタザピンの睡眠に及ぼす影響について検討した。24時間脳波測定の結果、プラセボ投与時に比べ、ミルタザピン投与(1日1回30 mg単回投与)により、Rechtschaffen及びKalesの基準に従ったステージ分類のステージ1(入眠期)の時間が有意に減少し、ステージ3(中等度睡眠期)の時間が有意に増加した。また、睡眠時間が有意に増加した。また、消灯時刻からステージ1、あるいはステージ2(軽睡眠期)までの時間は有意に短縮し、消灯から入眠までの時間が短縮した。消灯時刻、あるいはステージ1から最初のレム睡眠までの時間に有意な変化はみられなかったが、ステージ2から最初のレム睡眠までの時間は有意に延長した。また、夜間覚醒時間も短縮した。以上の結果から、ミルタザピンは睡眠時間を増やすだけでなく、深い睡眠を誘発するものと考えられた。



図VI-5 外国人健康成人男性における単回経口投与後2時間以降1時間ごとの睡眠ステージの分布

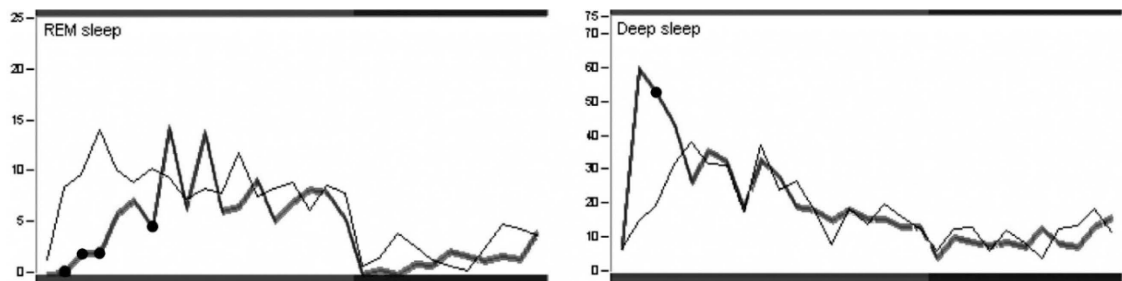
外国人健康成人男性における単回経口投与時の睡眠パラメータ

項目	Mean±S. D. (エポック)		対応のある t-検定
	ミルタザピン	プラセボ	
n	6	6	
睡眠時間 (ステージ2、3、4 及びレム睡眠)	892±25	743±90	P<0.01
覚醒時間	18±11	124±74	p<0.01
消灯時刻からステージ1までの時間	2±3	50±25	p<0.001
消灯時刻から最初のステージ2までの時間	16±12	89±39	p<0.01
消灯時刻から最初のレム睡眠までの時間	225±42	243±42	NS
ステージ1の時間	51±18	94±22	p<0.01
ステージ3の時間	167±69	99±24	p<0.05
ステージ2から最初のレム睡眠までの時間	210±48	154±32	p<0.05

エポック : 1 エポック=30 秒

②睡眠-覚醒行動に対する作用 (ラット) <sup>12)</sup>

ラットにおいてミルタザピンは0.01~3.2 mg/kgの用量で投与後0.5~2時間に深睡眠 (Deep sleep) を一過性に増加させた。この作用はミルタザピンの10 mg/kg以上の用量では消失した。また、0.32 mg/kg以上のミルタザピンはレム睡眠 (REM sleep) を減少させた。



図VI-6 ミルタザピン0.32mg/kgを腹腔内投与後のレム睡眠及び深睡眠時間の比率  
細線 : 溶媒投与群、 太線 : ミルタザピン投与群、 ● : 有意差あり

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (2) 1) 国内第 I 相単回投与試験」及び「V. 5. (4) 2) 安全性試験」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

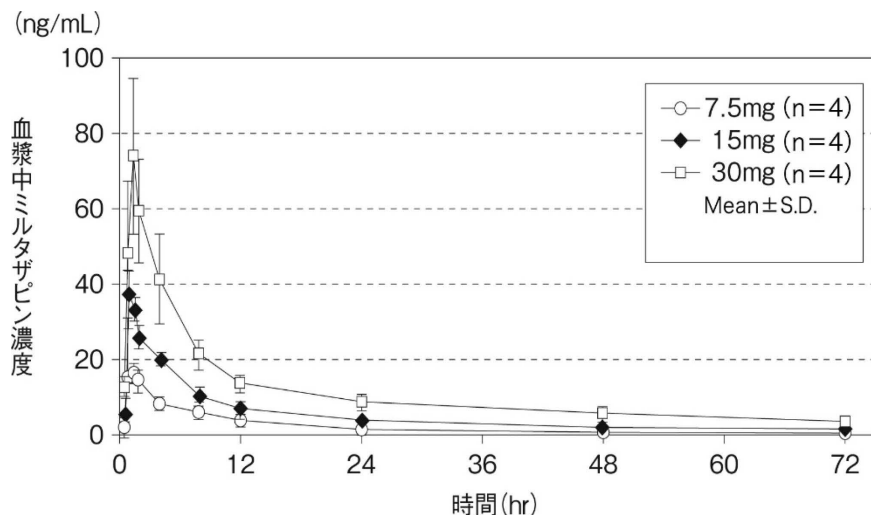
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性にミルタザピン7.5、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 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ23.3、31.7及び32.7時間であった。



図VII-1 日本人健康成人男性における単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

#### 日本人健康成人男性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	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
7.5 <sup>注)</sup>	4	1.3±0.3	17.3±2.9	23.3±2.8	205.0±26.1
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

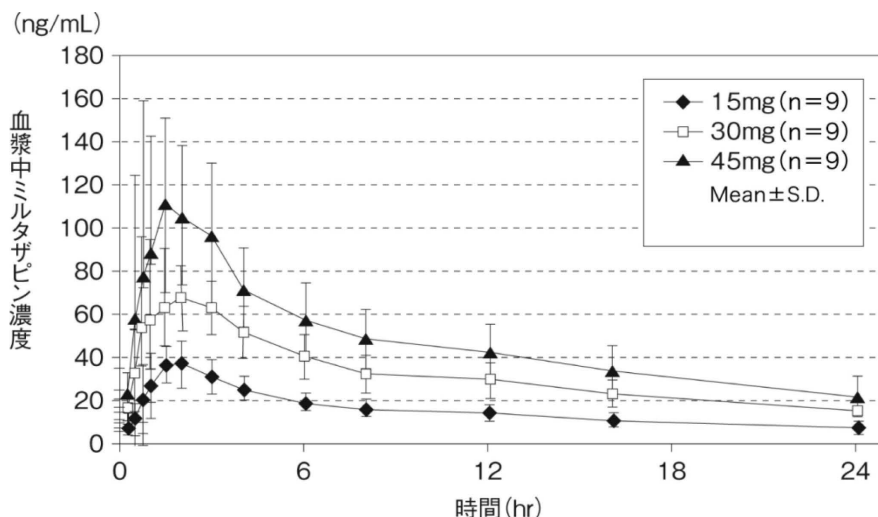
Mean±S. D.

注) : 本剤の承認用法・用量は、「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。」である。



## 2) 反復投与<sup>5, 20)</sup>

日本人健康成人男性にミルタザピン15、30又は45 mgを空腹時に1日1回9日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後1.5時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はこれらの投与量の範囲で線形性を示した。45 mg最終投与後のミルタザピンの半減期は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。



図VII-2 日本人健康成人男性における反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

### 日本人健康成人男性における最終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	T <sub>max</sub> <sup>注)</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (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

注) 中央値 (最小値~最大値)

Mean±S.D.

## (3) 中毒域

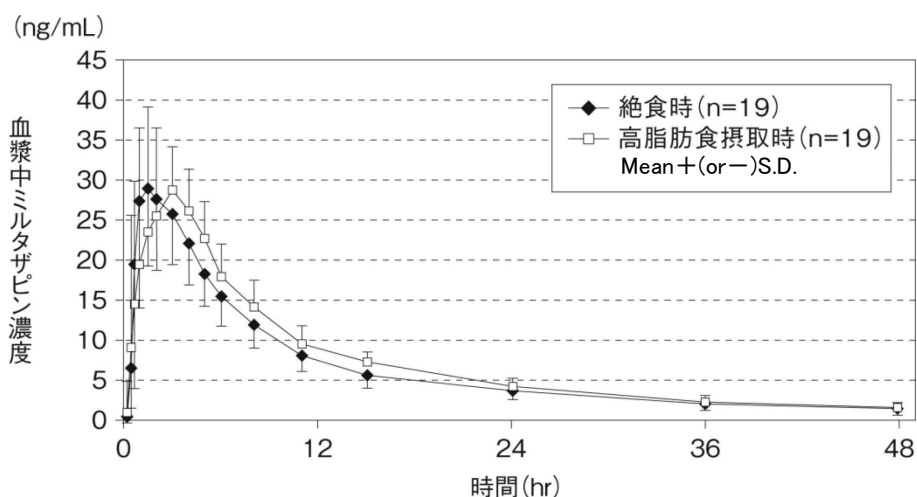
該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響 (外国人データ)<sup>20, 21)</sup>

外国人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T<sub>max</sub>がわずかに遅延した(絶食時1.6時間、高脂肪食摂取時2.4時間)が、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及び半減期には食事の影響は認められなかった。

\*: 本剤と処方異なるものの、溶出試験成績等から同等とみなせる製剤を使用。



図VII-3 外国人健康成人男性における絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与した時の血漿中ミルタザピン濃度推移（投与後48時間まで）

外国人健康成人男性における絶食時及び高脂肪食摂取時に単回投与した時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

投与条件	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
絶食時	19	1.64±0.70	32.29±11.40	21.16±5.60	344.61±102.55
高脂肪食摂取時	19	2.37±1.21	33.95±12.65	21.12±5.41	390.50±100.43

Mean±S. D.

## 2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

### ケトコナゾール（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、健康成人男性（薬物動態評価症例数 22 例）にケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬、経口剤は国内未発売）1 日 2 回 200 mg を 7 日間反復経口投与の 3 日目に本剤 30 mg を単回経口投与したところ、単独投与時に比べ本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 42% 及び 52% 増加した。

外国人健康成人男性におけるケトコナゾール併用時／非併用時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

	例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
ケトコナゾール併用	23	2.00 (0.75~2.50)	62.8±15.2	30.4±8.21	890±342
本剤単独	23	2.00 (1.00~3.00)	49.0±19.4	27.6±7.37	611±235

Mean±S. D.、T<sub>max</sub> は中央値（最小値～最大値）

### カルバマゼピン（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、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本剤 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用（A 群）、あるいは本剤 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（B 群）、いずれの場合も本剤の AUC<sub>0-24</sub> 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学的パラメータは併用により影響を受けなかった。

外国人健康成人男性におけるカルバマゼピンによる酵素誘導時／非誘導時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群		例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	CL <sup>1)</sup> (mL/min)
A	酵素誘導時 (投与 28 日目)	8	1.2±0.3	49.0±15.6	15.1±3.6	27650.0	1868±348
B	酵素誘導時 (投与 28 日目)	12	1.4±0.3	45.3±11.6	-	261±69.5	-
B	酵素誘導前 (投与 8 日目)	12	1.1±0.3	80.4±18.5	-	706±235	789±272

Mean±S. D.、-: 算出せず、1) CL=投与量/AUC<sub>0-24</sub>

### フェニトイン（外国人データ）<sup>23)</sup>

海外で実施された臨床試験において、健康成人男性に本剤1日1回15mgを2日間反復経口投与し、続けて1日1回30mgを5日間反復経口投与後、本剤1日1回30mg及びフェニトイン（CYP3A4誘導薬）1日1回200mgを10日間反復経口投与で併用したところ、併用により本剤の $C_{max}$ 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。

#### 外国人健康成人男性におけるフェニトイン併用時／非併用時の ミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)
フェニトイン併用（17日目）	8	45.9 (46.9±10.9)	295 (305±82)
本剤単独（7日目）	8	65.1 (66.8±16.1)	547 (553±84)

2群間の比較には幾何最小二乗平均を用いた（カッコ内は算術Mean±S.D.）。

### シメチジン（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、健康成人男性12例にシメチジン（CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4等の阻害薬）1日2回800mgを5日間反復経口投与後本剤1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時と比べてそれぞれ24%及び63%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

#### 外国人健康成人男性におけるシメチジン併用時／非併用時の ミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

	例数	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$CL^{1)}$ (mL/min)
シメチジン併用	12	2.3±0.81	76.2±14.61	22.3±5.1	1888.6±1048.66	324±123.5
本剤単独	12	2.1±1.08	62.5±15.75	24.6±10.21	1151.6±647.84	527±200.0

Mean±S.D.、1)  $CL=投与量/AUC_{0-\infty}$

### ジアゼパム（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、健康成人男性及び女性に本剤15mgとジアゼパム15mgを併用で単回経口投与したところ、本剤の血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移し、ジアゼパムの血漿中濃度に併用による影響は認められなかった。

### エタノール（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、健康成人男性6例に本剤1日1回30mgを7日間反復経口投与し、8日目に本剤15mg単回経口投与後30分にエタノール60gを単回経口投与したときのエタノール及び本剤の鎮静作用と血漿中ミルタザピン濃度に及ぼすエタノールの影響について検討した。

鎮静作用の指標として最大眼球移動速度を測定した結果、エタノールと本剤を併用した場合最大眼球移動速度はプラセボ群に比べ有意に減少し、本剤単独投与時に比べ、強くまた長く続いたことから、本剤とエタノールの併用により鎮静作用の増強が示唆された。このときの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。

#### 外国人健康成人男性におけるエタノール併用時の最大眼球移動速度

日	エタノール 摂取後時間 (hr)	最大眼球移動速度 (degrees/sec)			
		プラセボ群 n=6	エタノール単独群 n=6	本剤単独群 n=6	併用群 n=6
1日目	摂取前	475.300	470.100	479.900	472.000
	1	470.200	436.900*	388.100**	389.300**
	2.5	482.700	444.700*	405.900**	373.600**
	4	485.900	486.800	421.300**	405.200**
8日目	摂取前	479.700	469.500	421.600**	443.000**
	1	459.700	440.500	452.000	408.400**
	2.5	463.200	444.200	470.700	423.600**
	4	471.000	463.600	489.400	471.900

\* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.01$ （対プラセボ群）

### パロキセチン（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性及び女性に本剤 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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は併用により影響を受けなかった。

### 炭酸リチウム（外国人データ）<sup>24)</sup>

健康成人男性に本剤 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 日目に本剤を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。

### ワルファリン（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、プロトロンビン時間が 1.4~2.0INR（国際標準比）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 例に本剤 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、本剤併用時：1.8±0.3INR）。

#### 外国人健康成人男性における本剤併用時／非併用時のプロトロンビン時間

	プロトロンビン時間（INR）		
	ワルファリン単独	本剤併用	差
例数	16	16	16
Mean±S. D.	1.6±0.1	1.8±0.3	0.2±0.3
最小値～最大値	1.4～1.8	1.4～2.5	-0.1～1.0

### アミトリプチリン（外国人データ）<sup>22)</sup>

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性及び女性に本剤 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 の 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本剤の  $C_{max}$  は 36% 増加したが、女性では本剤の薬物動態学的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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ 23% 及び 13% 減少したが、男性では  $C_{max}$  が 23% 増加した。

### リスペリドン（外国人データ）<sup>25)</sup>

海外で実施された臨床試験において、外国人統合失調症患者<sup>注)</sup>に本剤 1 日 1 回 30 mg 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。

注)：本剤の承認されている効能・効果は、「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

本剤を経口投与後の血漿中濃度の薬物動態解析はモデル非依存的解析、静脈内投与後の血漿中濃度の薬物動態解析については、2-コンパートメントモデルを用いた。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>20)</sup>（外国人データ）

31.2 L/hr（定速静脈内投与、定常状態時）

### (5) 分布容積<sup>20)</sup>（外国人データ）

339.1 L（定速静脈内投与、定常状態時）

## (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

吸収部位：経口投与後、消化管より速やかに吸収された。（「Ⅶ.1.(2)1) 単回投与」参照）

吸収率：バイオアベイラビリティ<sup>20)</sup>（外国人データ）

外国人健康成人男性（n=8）に、ミルタザピン15 mg単回経口投与と [<sup>13</sup>C]-ミルタザピン3.5 mg静脈内投与（定速静注）を同時に行い、それぞれのAUCから求めたバイオアベイラビリティは49.7%であった。

腸肝循環：該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

単回静脈内投与又は単回経口投与（ラット）

雄性ラットに [<sup>3</sup>H]-ミルタザピンを1 mg/匹単回静脈内又は単回経口投与したとき、静脈内投与では、投与後2分において投与量の2.6%の放射能が脳内に認められ、経口投与では投与後60分をピークとして投与量の0.13%の放射能が脳内に認められた。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

単回経口投与（ラット）

妊娠18日目の雌性ラットに、 [<sup>3</sup>H]-ミルタザピンを6.2 mg/匹単回経口投与したとき、胎盤を通して胎仔へ移行した放射能は、投与量の0.027～0.044%であった。

### (3) 乳汁への移行性<sup>26)</sup>

1) 乳汁への移行性（外国人データ）

海外で実施された臨床試験において、8人の授乳婦（外国人）に対してミルタザピンを（30～120 mg、平均38 mg）、1日1回、平均32日間（6～129日）投与後の乳汁中血中濃度比（M/P ratio）は1.1であった。

2) 乳仔への移行性（ラット）

分娩後15日目の授乳ラットに、 [<sup>3</sup>H]-ミルタザピンを5.4 mg/匹単回経口投与したとき、投与した放射能の0.216～0.560%が乳汁を介して母獣から乳仔へ移行した。

### (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

単回経口投与又は21日間反復経口投与（ラット）

ラットに [<sup>3</sup>H]-ミルタザピンを5 mg/匹で単回経口投与又は1日1回8、17又は21日間反復経口投与したとき、各組織への放射能の分布は雌雄で類似しており、単回及び反復投与ともに、投与後24時間には、肝臓、腎臓及び眼球に高い放射能分布を示した。投与後24時間の放射能の比（反復/単回）は、血液及び多くの臓器及び組織において、8～17日の間にプラトーに達したが、脳、眼球、皮膚、心臓及び肺では17～21日にかけて増加していることから、これらの臓器及び組織への蓄積が示唆された。脳、皮膚及び眼球には、ミルタザピンと結合能を有するメラニンを含んでいることが知られていることから、これらの組織への蓄積は、メラニンとの結合に基づくものと推察される。

雄性ラットに<sup>3</sup>H]-ミルタザピンを経口投与したときの組織及び器官中放射能  
(最終投与時の投与量に対する ppm/g) 及び組織中放射能の血液中放射能に対する比

投与方法 投与期間 最終投与から 測定までの時間	単回投与			反復投与				
	1日間			8日間 <sup>c)</sup>	17日間 <sup>c)</sup>	21日間		
	1日	4日	6日	1日	1日	1日	4日	6日
血液 <sup>a)</sup>	32±2 (1.0)	45±14 (1.0)	9±1 (1.0)	116±5	135±2	138±4 (1.0)	108±11 (1.0)	86±16 (1.0)
血漿 <sup>a)</sup>	26±5 (0.8)	4±1 (0.1)	1±1 (0.1)	65±12	64±13	53±5 (0.4)	15±3 (0.1)	7±2 (0.1)
肝臓	353±58 (11.0)	83±4 (1.8)	64±6 (7.1)	1272±171	1741±117	1917±263 (13.9)	1129±122 (10.5)	981±111 (11.4)
腎臓	192±16 (6.0)	54±2 (1.2)	37±3 (4.1)	491±32	569±63	641±43 (4.6)	332±38 (3.1)	228±23 (2.7)
脳	17±1 (0.5)	8±2 (0.2)	8±2 (0.9)	68±10	89±6	143±19 (1.0)	99±4 (0.9)	103±11 (1.2)
眼球	129±10 (4.0)	60±5 (1.3)	— (—)	574±73	758±27	1057±80 (7.7)	652±62 (6.0)	522±47 (6.1)
心臓	35±3 (1.1)	16±5 (0.4)	16±2 (1.8)	136±16	164±18	202±15 (1.5)	163±32 (1.5)	128±8 (1.5)
肺	71±10 (2.2)	16±4 (0.4)	14±4 (1.6)	189±26	271±42	410±85 (3.0)	298±20 (2.8)	292±60 (3.4)
胸腺 <sup>b)</sup>	22±3 (0.7)	8±1 (0.2)	— (—)	83±1	115±15	108±28 (0.8)	47±12 (0.4)	51±6 (0.6)
精巣	41±4 (1.3)	26±22 (0.6)	12±4 (1.3)	121±9	121±9	136±18 (1.0)	57±10 (0.5)	43±8 (0.5)
甲状腺	<< (—)	<< (—)	<< (—)	<<	<<	10±1 (0.1)	<< (—)	<< (—)
唾液腺	25±2 (0.8)	10±3 (0.2)	— (—)	76±14	107±10	115±11 (0.8)	62±4 (0.6)	52±3 (0.6)
皮膚	44±1 (1.4)	16±2 (0.4)	— (—)	178±33	263±37	393±62 (2.8)	310±52 (2.9)	373±85 (4.3)
脂肪組織	52±37 (1.6)	4±2 (0.1)	5±3 (0.6)	76±36	104±64	107±50 (0.8)	103±60 (1.0)	115±18 (1.3)
副腎 <sup>b)</sup>	<< (—)	<< (—)	<< (—)	<<	<<	<< (—)	<< (—)	<< (—)
足底筋	24±3 (0.8)	23±6 (0.5)	9±4 (1.0)	163±72	127±10	124±25 (0.9)	80±7 (0.7)	61±7 (0.7)

Mean±S.D.、n=3

a) 1 mLあたりの放射能    b) 総器官あたりの放射能

c) 投与期間8及び17日間については、組織中放射能の血液中放射能に対する比を算出していない

—:測定せず    <<:総器官あたり10 ppm未滿

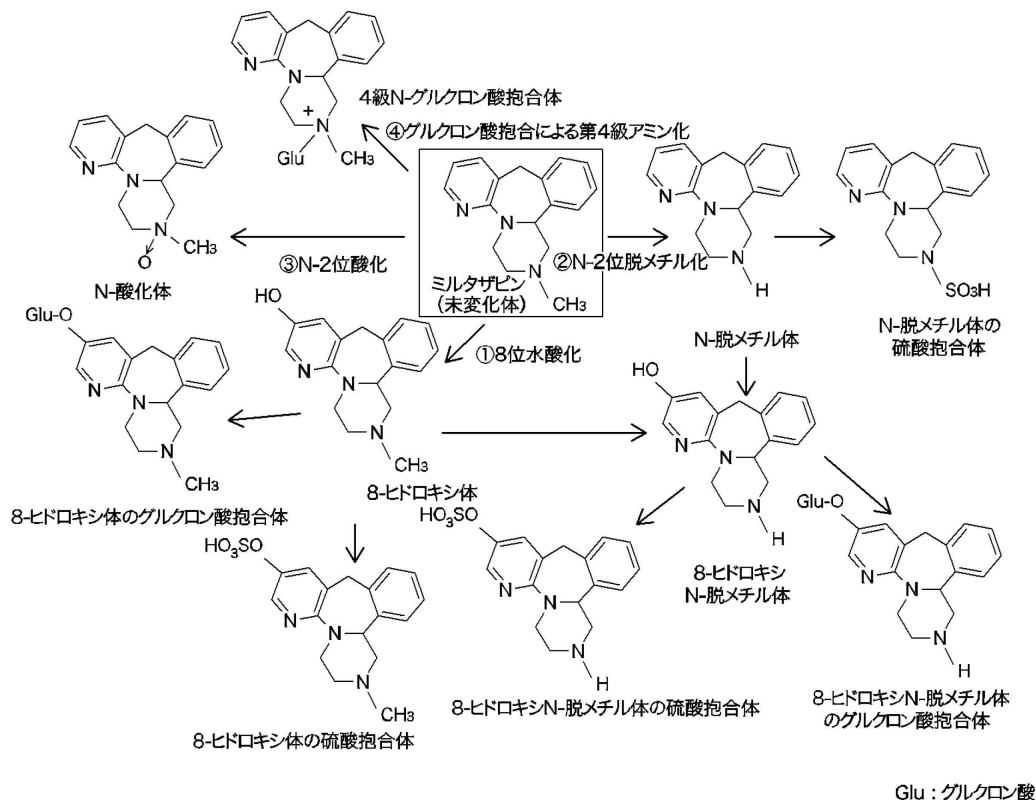
(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>27, 28)</sup>

本剤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%であり、濃度に依存しなかった。また、その結合は可逆的であった(平衡透析法)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>20, 29, 30)</sup>

ミルタザピンは広範に代謝され、その主要代謝経路は、①8位の水酸化、②N-2位の脱メチル化、③N-2位の酸化及び④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。



図VII-4 ヒトにおける推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>20, 29, 30)</sup>

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及びCYP1A2も関与していると考えられた。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と考えられた。

#### <参考>肝薬物代謝酵素に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>31)</sup>

健康成人由来肝ミクロソームを用い、各濃度のミルタザピンと各CYP分子種の基質をインキュベーションし、ミルタザピンによるCYP分子種の代謝活性への影響を検討した。反応液中の各基質濃度を定量し、ミルタザピン非存在下でのCYPの代謝活性を100として各濃度のミルタザピン存在下でのCYPの代謝活性 (%) を示した。

#### ミルタザピンの各CYP450分子種の代謝活性への影響

CYP 分子種	指標反応	基質濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	ミルタザピン存在下のCYP代謝活性 (%)			
			ミルタザピン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )			
			25	50	100	250
1A2	フェナセチン-O-脱エチル化	100	97.8 (1.7)	97.0 (3.7)	91.2 (2.1)	81.6 (2.2)
2C9	トルブタミド-水酸化	100	96.1 (4.2)	89.6 (7.4)	84.0 (4.9)	68.9 (3.6)
2C19	S-メフェニトイン-水酸化	25	95.6 (6.7)	91.3 (4.1)	91.8 (7.0)	88.5 (6.7)
2D6	デキストロメトर्फアン-O-脱メチル化	25	86.6 (8.7)	71.7 (6.8)	57.5 (6.6)	34.2 (0.6)
2E1	クロルゾキサゾン-水酸化	50	98.6 (4.3)	99.4 (4.6)	98.4 (5.0)	99.4 (7.8)
3A	トリアゾラム-4-水酸化	250	57.6 (11.6)	49.6 (13.8)	35.9 (9.8)	18.8 (4.7)

Mean (S. D.)

\* : 日本人健康成人男性における反復投与試験で、最高臨床用量である45 mg/日投与時の $C_{\text{max}}$ は146  $\pm$  49.8 ng/mL (0.55  $\pm$  0.19  $\mu\text{mol/L}$ )であった (「VII. 1. (2) 2) 反復投与」参照)。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>20)</sup>

腸管壁及び肝での初回通過効果を受けると考えられる。

(参考：外国人データ)

外国人健康成人男性及び女性で実施したマスバランス試験において、尿中へ排出された未変化体量は、投与量の5%以下であり、糞中への未変化体排泄も非常に少量であった。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

##### 代謝物の活性比

N-脱メチル体はラット脳で唯一検出された代謝物で、 $\alpha_2$ 受容体、5-HT<sub>2</sub>受容体及び5-HT<sub>3</sub>受容体への親和性はミルタザピンと同程度であったが、これらの受容体が関与する *in vivo* 試験におけるED<sub>50</sub>値はミルタザピンと比較して10倍以上高かった<sup>12)</sup>。

##### 活性代謝物の速度論的パラメータ

N-脱メチル体の薬物動態パラメータを示した。

日本人健康成人男性における最終反復投与時のN-脱メチル体の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	n	T <sub>max</sub> <sup>注)</sup> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
15	9	2 (1~3)	11.3±2.86	—	126±40.5
30	9	2 (0.75~3)	25.9±7.04	—	300±59.4
45	9	1.5 (0.75~4)	39.1±13.9	24.2±5.89	437±106

注) 中央値 (最小値~最大値)、

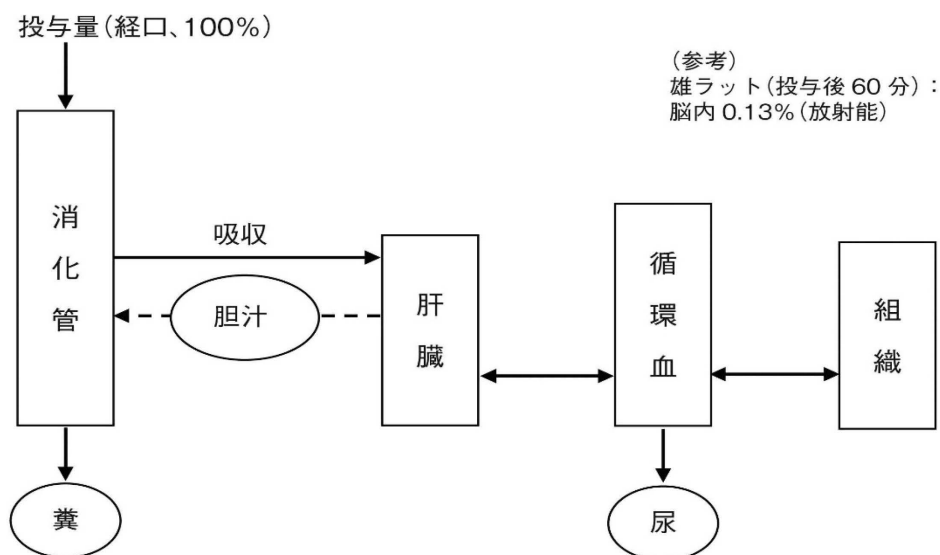
— : 算出せず

(Mean±S. D.)

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路

尿及び糞中



ヒト(男性)(0~7日) : 10.7~22.3%(放射能) ヒト(男性)(0~7日) : 57.6~82.5%(放射能)

ヒト(女性)(0~7日) : 5.9~16.2%(放射能) ヒト(女性)(0~7日) : 73.8~80.6%(放射能)

ヒト(男性)(0~24hr) : 0~5%(未変化体)

ヒト(女性)(0~24hr) : <1%(未変化体)

図VII-5 ミルタザピンの生体内動態

### 排泄率 (外国人データ)<sup>20, 30)</sup>

外国人健康成人男性及び女性 (各 3 例) に [<sup>14</sup>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 79.9~94.2%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。



外国人健康成人男性及び女性に<sup>[14C]</sup>-ミルタザピン単回経口投与後の定常状態における各代謝物の尿中排泄率 (0~24時間)

代謝物	排泄率 (%) <sup>2)</sup>	
	男性	女性
8-ヒドロキシN-脱メチル体のグルクロン酸抱合体	0~5	0~5
8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体	10~20	20~30
8-ヒドロキシN-脱メチル体の硫酸抱合体	0~5	<1
8-ヒドロキシ体の硫酸抱合体	<1	<1
N-脱メチル体の硫酸抱合体	0~5	0~5
4級N-グルクロン酸抱合体 <sup>1)</sup>	5~10	10~20
4級N-グルクロン酸抱合体 <sup>1)</sup>	0~5	0~5
N-脱メチル体	0~5	0~5
ミルタザピン (未変化体)	0~5	<1
N-酸化体 <sup>1)</sup>	0~5	0~5

1) 光学異性体

2) 排泄量の投与量に対する割合 (%)

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

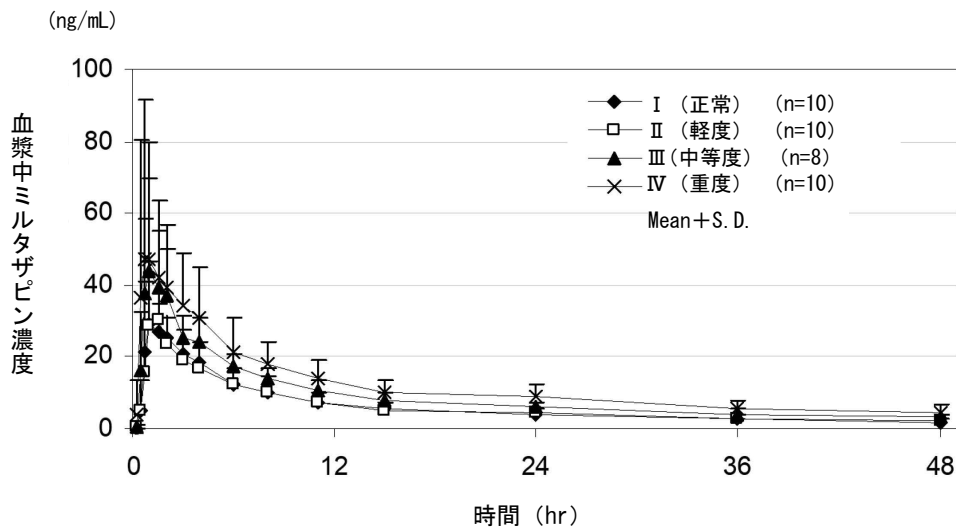
### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害時の血漿中濃度 (外国人データ) <sup>32)</sup>

外国人腎機能低下者及び腎機能正常者38例にミルタザピン15 mgを単回投与したとき、軽度の腎機能低下者群 [クレアチニンクリアランス (Ccr) = 40~79 mL/min] では、腎機能正常者群 (Ccr ≥ 80 mL/min) に比べて差はなかったが、中等度 (Ccr = 11~39 mL/min) 及び重度 (Ccr ≤ 10 mL/min) の腎機能低下者群におけるAUC<sub>0-∞</sub>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。



図VII-6 外国人腎機能低下者及び正常者における単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移 (投与後 48 時間まで)

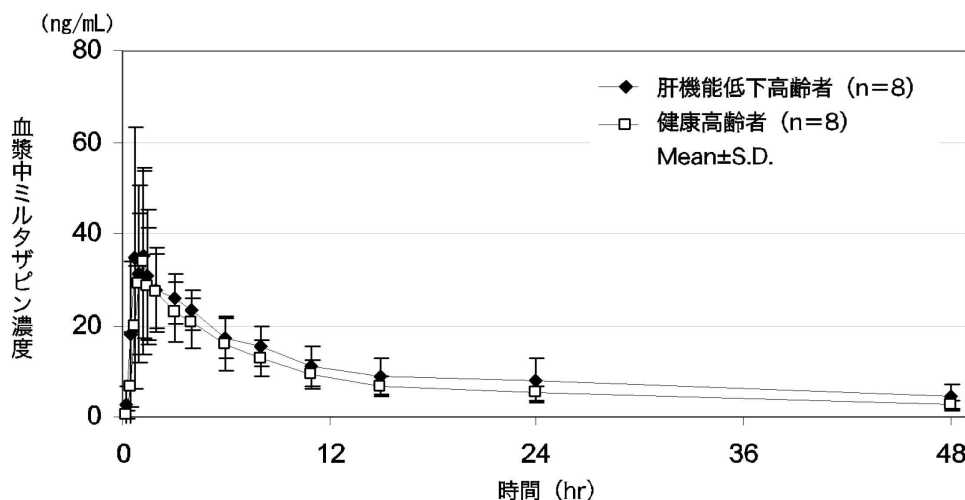
外国人腎機能低下者及び正常者における単回投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群	性別	n	年齢	Ccr (mL/min)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	wn-CL <sup>注)</sup> (L/hr/kg)
I (正常)	男	5	51±8	89±8	1.2±0.3	42.5±16.3	28.6±4.7	362.2±65.9	0.55±0.10
	女	5	51±4	110±18	1.8±0.8	24.7±6.9	36.9±6.2	396.9±218.3	0.66±0.29
	合計	10	51±6	100±17	1.5±0.6	33.6±15.1	32.8±6.7	379.6±153.1	0.60±0.21
II (軽度)	男	5	52±5	63±13	1.4±0.2	37.3±14.7	34.5±6.5	432.3±164.6	0.51±0.23
	女	5	51±9	59±16	1.5±0.4	26.3±7.8	34.0±6.2	348.5±108.0	0.67±0.21
	合計	10	52±7	61±14	1.5±0.3	31.8±12.5	34.2±6.0	390.4±138.5	0.59±0.22
III (中等度)	男	4	59±5	23±6	1.0±0.4	53.4±33.0	33.6±6.4	617.5±220.4	0.35±0.10
	女	4	50±10	22±8	1.6±0.5	43.5±19.3	38.3±2.4	551.1±5.0	0.45±0.08
	合計	8	54±9	22±6	1.3±0.5	48.5±25.6	36.0±5.2	584.3±148.6	0.40±0.10
IV (重度)	男	5	58±9	3±6	1.8±1.4	65.0±45.4	42.0±11.4	918.5±351.9	0.25±0.10
	女	5	59±7	1±5	1.3±1.0	55.0±24.8	42.1±11.2	719.1±84.1	0.35±0.10
	合計	10	59±8	2±5	1.5±1.2	60.0±34.9	42.1±10.7	818.8±263.1	0.30±0.11

Mean±S. D.、注) wn-CL=投与量/AUC<sub>0-∞</sub>/体重

肝機能障害時の血漿中濃度<sup>33)</sup> (外国人データ)

軽度～中等度の肝機能低下を有する外国人高齢男性(61～76歳)及び外国人健康高齢男性(62～76歳)各8例に、ミルタザピン15 mgを単回経口投与したとき、肝機能低下高齢者では健康高齢者に比べ、半減期の延長(約40%)、AUC<sub>0-∞</sub>の上昇(57%)及び体重で補正したクリアランス(wn-CL)の低下(33%)が認められた。



図VII-7 外国人肝機能低下高齢者及び健康高齢者における単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移(投与後48時間まで)

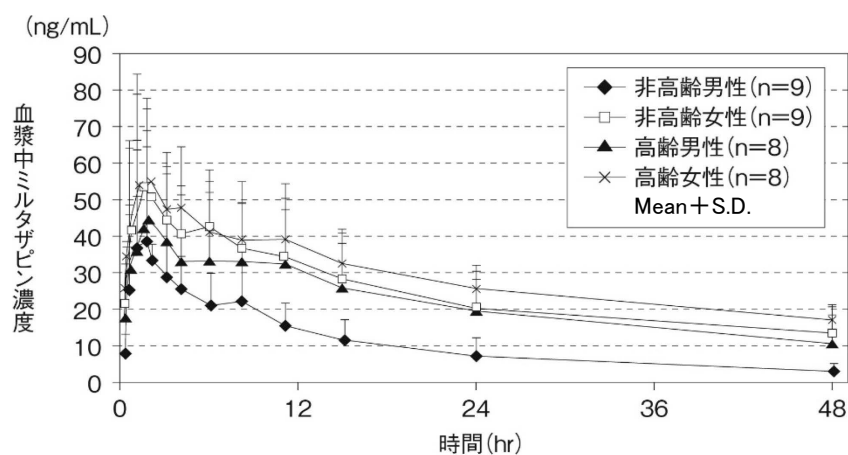
肝機能低下高齢者群及び健康高齢者群における単回投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群	n	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	wn-CL <sup>注)</sup> (mL/hr/kg)
肝機能低下高齢者	8	1.63±1.21	46.4±20.2	44.0±14.8	762±325	325±138
健康高齢者	8	1.45±0.73	40.6±13.8	31.6±7.5	486±161	487±177

Mean±S. D.、注) wn-CL=投与量/AUC<sub>0-∞</sub>/体重

高齢者の血漿中濃度(外国人データ)<sup>20, 34)</sup>

外国人健康非高齢男女及び高齢男女34例にミルタザピン20 mgを1日1回7日間反復経口投与したときの定常状態における高齢者(65～74歳)でのAUC<sub>0-24</sub>は、非高齢者(25～48歳)よりも高く(男性:1.8倍、女性:1.1倍)、半減期は延長する傾向が認められた。



図VII-8 外国人健康非高齢及び高齢男性及び女性における血漿中ミルタザピン濃度推移 (最終投与後 48 時間まで)

外国人健康非高齢及び高齢男性及び女性における反復経口投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群	例数	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)
非高齢男性	9	1.33±0.43	45.9±24.3	22.1±3.7	386.5±170.3
非高齢女性	9	2.33±1.62	59.9±21.4	35.4±13.7	768.9±233.6
高齢男性	8	2.41±1.66	51.6±29.4	31.1±15.1	692.9±357.3
高齢女性	8	2.31±1.43	62.0±27.6	39.0±10.8	860.0±238.3

Mean±S. D.

#### 男女における血漿中濃度 (外国人データ) <sup>20, 34)</sup>

外国人健康非高齢男女及び高齢男女34例にミルタザピン20 mgを1日1回7日間反復経口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)。

## 11. その他

該当しない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10. 1、11. 1. 1 参照]

（理由）

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

本剤には有効成分のミルタザピン以外に、添加物として、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄が含有されている。

2.2 MAO 阻害剤（モノアミン酸化酵素阻害剤）と他の抗うつ剤を併用している患者、並びに抗うつ剤の服用中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の服用を開始した患者において、MAO 阻害剤との相互作用（脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達の過剰亢進）によると考えられる重篤で時に致死的な有害事象の発現が報告されている。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には本剤の投与は避けること。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

### 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。

(理由)

- 8.1 承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなく、自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告はなかった。海外で実施された臨床試験の解析から、プラセボ群と比べ、本剤投与により自殺に関連する有害事象の発現リスクが顕著に高まることはなかった。しかしながら、うつ病は、自殺衝動思考、自傷、自殺（自殺関連の事象）などのリスク増大と関連づけられる。また、抗うつ剤による治療は、特に治療の初期段階及び服用量変更時には綿密な観察を行いながら治療を進める必要がある。このため、本剤の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。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 8.2 承認時までの国内臨床試験で基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の報告はなかったが、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、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、アカンジア／精神運動不穩、軽躁、躁病等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すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 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。特に治療の初期段階には限られた日数分のみ処方するようにすること。これは、経口抗うつ剤共通の注意事項である。
- 8.4 患者の家族等に、自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、症状の悪化がみられないか、自殺行為又は思考がないか、患者の行動に異常な変化がないかなど観察する必要があることを知らせること。もしこれらの症状が認められた場合には、直ちに医師の助言を求めよう、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導し、自殺傾向の早期発見をお願いすること。また、興奮、攻撃性、易刺激性等の変化や基礎疾患の悪化に対する注意についても、自殺の注意と併せて患者の家族等に知らせること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 8.5 自動車運転及び機械操作に対する影響に関して海外で実施された臨床試験では、本剤が自動車の運転や機械操作に対して与える影響は軽微から中等度と考えられた。しかし、眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないように注意を喚起すること。
- 8.6 離脱症状の評価を目的とした臨床試験は実施していない。承認時までの国内臨床試験では、一般に離脱症状及び反跳現象が疑われる事象として、悪心、不安、不眠が本剤の投与終了（中止）後に各1例（不安、不眠症は同一症例に発現）に認められたが、本剤投与により特定の離脱症状が発現する傾向は認められなかった。  
海外の市販後データでは、本剤が投与されたと推察される約3860万人中25例に薬剤離脱症候群、64例に離脱症候群及び2例に新生児薬物離脱症候群が報告されており、主な症状は、浮動性めまい、激越、不安、頭痛、吐気であったが、ほとんどの症状は軽度で自然治癒していた。これらの症状は離脱症状として報告されているものの、原疾患に関連した症状であるとも考えられる。しかしながら、突然中止することにより離脱症状が起こる可能性は否定できないので、本剤の投与を中止する場合には患者の状態を観察しながら徐々に減量するなど慎重に行うこと。

## 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。

(解説)

- 9.1.1 承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなく、自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告はなかった。海外で実施された臨床試験の解析から、本剤投与により、プラセボ群と比べて自殺に関連する有害事象の発現リスクが顕著に高まることはなかった。しかし、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では、他の患者に比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことが知られているので注意深く観察し、慎重に投与すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 9.1.2 一般に、躁うつ病のうつ期の治療では、躁期に転換することがある。承認時までの国内臨床試験で自殺企図の報告はなかったが、躁病、軽躁の副作用が報告されている（「**VIII. 8. 副作用**」参照）。従って、躁うつ病患者へ本剤を投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- 9.1.3 一般に、統合失調症又は他の精神疾患患者に抗うつ剤を投与すると、精神症状が悪化し、偏執的な考えが強くなるおそれがある。脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者には、慎重に投与すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者には、精神症状を増悪させることがあるので、慎重に投与すること。これは、抗うつ剤共通の注意事項である。
- 9.1.5 マウスを用いた電撃誘発痙攣増強作用の検討<sup>12)</sup>では4.6及び10 mg/kgで電気刺激によるマウスの痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22及び46 mg/kgで軽度な増強作用がみられた。承認時までの国内臨床試験で認められた非重篤の痙攣、海外で実施された臨床試験で認められた大発作痙攣はそれぞれ1例であり、本剤投与により痙攣あるいは大発作痙攣の発現リスクが高まる可能性は低いと考えられる。しかしながら、本剤投与後に痙攣が発現した例が認められていることから、他の抗うつ剤の記載を参考に記載した。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に本剤を投与する際には、痙攣発作を起こすことがあるので、慎重に投与すること。
- 9.1.6 本剤は三環系抗うつ剤（以下、TCA）と比較し、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体阻害作用が弱いいため、心血管系に対する有害作用は低いものと考えられる。承認時までの国内臨床試験でも起立性低血圧の発現は認められておらず、浮動性めまいの発現率は短期投与試験で7.2%（22/306例）であった。海外で実施された臨床試験においてもTCA群と比較して本剤による起立性低血圧の発現率は有意に低かった。しかしながら、海外で実施された臨床試験で起立性低血圧の発現が認められたこと、非臨床試験<sup>14)</sup>において本剤の高用量で心血管系に対して作用が認められること、海外で低血圧の副作用が報告されていることから、他の抗うつ剤の記載を参考に記載した。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に本剤を投与する際には、症状を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。
- 9.1.7 2012年12月、ニュージーランドの規制当局MEDSAFE（Medicines and Medical Devices Safety Authority）は、ニュージーランドで承認されている全ての抗うつ薬は、QT延長/torsades de pointesのリスクとある程度関連していると結論づけた。この報告を受けて、本剤の企業中核データシート（CCDS）<sup>注</sup>が更新され、本邦においても注意喚起を行うこととした。

注）企業中核データシート（CCDS）はCompany Core Data Sheetの略で企業中核安全性情報とも言われ、各国の添付文書作成の基となる文書です。

- 9.1.8 承認時までの国内臨床試験では緑内障又は眼内圧亢進の報告はなかった。また、海外の市販後の臨床使用経験からは本剤投与との関連性を示唆する報告はないが、本剤にはノルアドレナリン放出を促進する作用があるので、緑内障又は眼内圧亢進のある患者には、慎重に投与すること。
- 9.1.9 承認時までの国内臨床試験で排尿困難の副作用が1例認められたが、海外の市販後の臨床使用経験からは本剤投与との関連性を示唆する報告はない。しかし、本剤にはノルアドレナリン放出を促進する作用があるので、前立腺肥大症のような排尿困難のある患者には、慎重に投与すること。

## (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]

(解説)

海外で実施された臨床試験において、本剤 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 (Ccr 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 (「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照)。腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、クリアランスの低下を考慮して慎重に投与すること。

## (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]

(解説)

海外で実施された臨床試験において、本剤 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% 延長した。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% 低下した (「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照)。肝機能障害のある患者では、肝機能障害を悪化させる可能性が否定できないこと、クリアランスが低下することから慎重に投与すること。

## (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。

(解説)

ラットにミルタザピン 2.5、15 及び 100 mg/kg/日 を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した試験において、100 mg/kg/日群で着床後胚損失率が増加した。また、ミルタザピン 2.5、15 及び 100 mg/kg/日 を妊娠 17 日から出産後 28 日まで経口投与した試験において、100 mg/kg/日群で出生後 24 時間以内及び 1 週間以降の新生児の死亡率の増加、体重増加抑制が認められた。以上より、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。

## (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<sup>27)</sup>。

#### (解説)

授乳ラットへ<sup>3</sup>H-ミルタザピン単回経口投与したとき、投与した放射能の0.2~0.6%が乳汁を介して母獣から乳児へ移行し、<sup>3</sup>H-ミルタザピンも含めほとんどの代謝物が母乳中に検出された。また、海外で実施された臨床試験において、8人の授乳婦に対してミルタザピンを平均38mg(30~120mg)、1日1回、平均32日間(6~129日)投与後の乳汁中血中濃度比(M/P ratio)は1.1であった<sup>26)</sup>。従って、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けるようにすること。

## (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歳の双相性障害(DSM-IV<sup>注)</sup>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)

#### (解説)

9.7.1 承認までの国内臨床試験では、小児等を対象とした試験は実施されておらず、小児等に対する本剤の有効性、安全性は確立していないことから記載した。

9.7.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成25年3月29日発出)による改訂本剤の海外で実施された7~17歳の双相性障害患者を対象とした2つのプラセボ対照臨床試験の有効性解析の結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、18歳未満の双相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。

## (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]

#### (解説)

本剤は主に肝において代謝される。外国人高齢者及び非高齢者を対象に本剤の薬物動態を検討した臨床試験では、非高齢者よりも高齢者においてAUCの増加及び消失半減期が長くなる傾向がみられた(「VII.10 高齢者の血漿中濃度」参照)。これは、加齢による肝クリアランスの低下によるものと考えられた(「VII.10 肝機能障害時の血漿中濃度」参照)。したがって、高齢者ではクリアランスの低下により血中濃度が上昇し、副作用などがあらわれやすくなる可能性があるため、患者の症状を注意深く観察し、慎重に投与することが必要である。

## 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]

#### (理由)

本剤は多くの肝薬物代謝酵素の関与により代謝される。

8種のヒトCYP分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)を用いて、ミルタザピンの代謝物の生成速度を検討した結果、8-ヒドロキシ体の生成に関する酵素活性はCYP2D6が最も高く、次にCYP1A2が高い活性を示した。N-脱メチル体の生成に関する酵素活性はCYP1A2が最も高く、N-酸化体ではCYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4が高い酵素活性を示した。ヒト肝ミクロソームにおけるN-脱メチル体及びN-酸化体の生成とCYP3A酵素活性の間



で良好な相関を示したことから、本剤の代謝には主に CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 が関与すると考えられた（「VII. 6. (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率」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。

(理由)

本剤と MAO 阻害剤（モノアミン酸化酵素阻害剤）の相互作用に関するヒトでのデータは得られていないが、MAO 阻害剤と他の抗うつ剤を併用している患者、並びに抗うつ剤の服用中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の服用を開始した患者において、MAO 阻害剤との相互作用（脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達の過剰亢進）によると考えられる重篤で時に致死的な有害事象の発現が報告されている。セロトニン症候群を引き起こす可能性があるため、MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には本剤の投与は避けること。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て投与すること。

## (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 <sup>&lt;1&gt;</sup> 。
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 <sup>&lt;2&gt;</sup> 。
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 <sup>&lt;3&gt;</sup> 。
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 <sup>&lt;4&gt;</sup> 。
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 <sup>&lt;5&gt;</sup> 。
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 <sup>&lt;6&gt;</sup> 。

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 <sup>7)</sup>
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。

(理由)

- <1>CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本剤の薬物動態が影響を受けるため注意が必要である（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。
- <2>CYP3A4 誘導剤であるカルバマゼピン又はフェニトインとの併用による薬物相互作用試験の結果、安全性プロファイルの顕著な変化を認めず、血漿中ミルタザピン濃度は低下した。従って、カルバマゼピンやフェニトイン等の CYP3A4 誘導剤と併用する場合には本剤の効果が減弱する可能性が考えられることから注意が必要である（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）。
- <3>併用により安全性プロファイルの顕著な変化を認めなかったが、シメチジンなどの CYP 阻害剤と併用する場合は、本剤の薬物動態が影響を受け、血中濃度の上昇が認められる可能性があるため注意が必要である（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）。
- <4>ベンゾジアゼピン系薬剤のジアゼパムとの併用により心理測定検査で相加的な相互作用がみられ、精神運動機能及び学習獲得能力の減退がみられたので、鎮静剤の鎮静作用を増強するおそれがあり、本剤と鎮静剤を併用する場合には注意が必要である（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）。
- <5>アルコールと併用すると、双方の鎮静作用が増強される可能性があるため、本剤の投与期間中はアルコール飲料の摂取を避けさせることが望ましい（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）。
- <6>選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、SSRI）、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、炭酸リチウム等のセロトニン作用薬やセイヨウオトギリソウ含有食品と本剤を併用する場合は、セロトニン作用が増強され、セロトニン症候群を発現するおそれがある。また、海外の市販後データから、本剤を SSRI やトラマドールと併用して治療した患者で、非常に稀にセロトニン症候群の発現が認められている。これらの薬剤や食品と併用が必要な場合には、セロトニンの過剰刺激により発現する徴候を慎重に観察し、十分に注意して投与すること（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）。
- <7>本剤とワルファリンの併用時にプロトロンビン時間が増加したとの報告があるので、INR のモニタリングを行うことが望ましいと考えられる（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）。

## 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]

### (解説)

- 11.1.1 承認時までの国内臨床試験においてはセロトニン症候群の発現は認められなかったが、海外の市販後データでは、セロトニン症候群が報告されている。特にセロトニン作用薬との併用時にセロトニン症候群が発現する可能性が高いと考えられるので、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。（「VIII.7.(2) 併用注意とその理由<6>」参照）
- 11.1.2 承認時までの国内臨床試験においては無顆粒球症及び好中球減少症の発現は認められなかったが海外で実施された臨床試験では3例に好中球減少症の発現が認められた。本剤による無顆粒球症及び好中球減少症の発現リスクはそれ程高くないと考えられるが、本剤投与後には、無顆粒球症の初期症状である発熱、悪寒、咽頭痛等の感染症状に注意し、必要に応じて血液検査を実施すること。また、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。
- 11.1.3 マウスを用いた電撃誘発痙攣増強作用の検討では4.6及び10 mg/kgで電気刺激によるマウスの痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22及び46 mg/kgで軽度な増強作用がみられた<sup>12)</sup>。承認時までの国内臨床試験で認められた非重篤の痙攣、海外で実施された臨床試験で認められた大発作痙攣はそれぞれ1例であり、本剤投与により痙攣あるいは大発作痙攣の発現リスクが高まる可能性は低いと考えられる。しかしながら、本剤投与後に痙攣が発現した例が認められているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うようにすること。
- 11.1.4 承認時までの国内臨床試験でみられたAST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTPの変動は、ほとんどの症例において、投与6週間までに消失がみられ、投与中に回復もしくは消失がみられる一過性の変動と考えられた。変動の多くは投与2週間までの初期に発現すると考えられ、その変動の程度も多くは軽度であったが、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うようにすること。なお、黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。（「VIII.6.(3) 肝機能障害患者」参照）
- 11.1.5 承認時までの国内臨床試験及び海外で実施された臨床試験においては抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の発現は認められなかったが、海外の市販後データでは、SIADHによると思われる低ナトリウム血症が報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うようにすること。
- 11.1.6 本剤の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet、米国シェリング・プラウ社（現 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A.））に記載がある<sup>\*</sup>ことから追記した。いずれも国内での発現例は入手していないが、今後発現する可能性も考えられることから注意喚起が必要と考える。

\*) A. Belkahlia, D. et al., ALLERGY:64, 1554-1561, 2009

11.1.7 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.7」、 「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」 参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感 (15.2%)	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
内分泌				高プロラクチン血症、乳汁漏出症、女性化乳房
精神神経系	傾眠 (50.0%)、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穩 (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、白血球增多、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇 (12.4%)、 $\gamma$ -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	

(解説)

原則として承認時までの国内臨床試験で2例以上認められた副作用及び臨床検査値異常を頻度別に記載した。また、承認時までの国内臨床試験では認められなかったものの、海外において報告され、特に注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

\*) 自主改訂 (攻撃性、唾液分泌亢進)

本剤の企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet、米国ジェリング・ブラウ社 (現 Merck&Co.、Inc.、Whitehouse Station、N.J.、U.S.A.)) に記載されたことから追記した。なお、「攻撃性」については、従来は「重要な基本的注意」に記載していたが、今般 CCDS の副作用の項に「攻撃性」が記載されたことから、「その他の副作用」に追記した。

◆副作用発現頻度一覧表等

①副作用発現状況（承認時）

対象症例	330 例
発現例数	273 例 (82.7%)
発現件数	914 件

種 類	例数	発現率 (%)
<b>心臓障害</b>		
動悸	6	1.8
<b>耳及び迷路障害</b>		
耳不快感	1	0.3
<b>眼障害</b>		
調節障害	3	0.9
眼精疲労	1	0.3
眼瞼浮腫	2	0.6
霧視	1	0.3
視力低下	1	0.3
視覚障害	2	0.6
<b>胃腸障害</b>		
腹部膨満	5	1.5
腹痛	2	0.6
上腹部痛	8	2.4
便秘	42	12.7
下痢	10	3.0
口内乾燥	3	0.9
おくび	2	0.6
鼓腸	1	0.3
舌痛	1	0.3
悪心	15	4.5
胃不快感	10	3.0
嘔吐	4	1.2
舌乾燥	1	0.3
心窩部不快感	1	0.3
口の感覚鈍麻	3	0.9
<b>全身障害及び投与局所様態</b>		
胸部不快感	1	0.3
胸痛	2	0.6
顔面浮腫	1	0.3
異常感	8	2.4
熱感	1	0.3
易刺激性	2	0.6
倦怠感	50	15.2
浮腫	3	0.9
末梢性浮腫	7	2.1
末梢冷感	2	0.6
発熱	1	0.3
口渇	68	20.6
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常	1	0.3
脂肪肝	1	0.3

種 類	例数	発現率 (%)
<b>免疫系障害</b>		
季節性アレルギー	1	0.3
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
憩室炎	1	0.3
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		
交通事故	1	0.3
擦過傷	1	0.3
<b>臨床検査</b>		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	41	12.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	7.3
血中ビリルビン増加	2	0.6
血中カルシウム減少	1	0.3
血中コレステロール増加	12	3.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.9
血圧上昇	4	1.2
血中尿素増加	1	0.3
心電図QT延長	1	0.3
心電図T波逆転	1	0.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25	7.6
尿中ブドウ糖陽性	2	0.6
ヘマトクリット減少	1	0.3
ヘモグロビン減少	2	0.6
心拍数増加	2	0.6
赤血球数減少	1	0.3
体重減少	2	0.6
体重増加	34	10.3
白血球数減少	2	0.6
白血球数増加	2	0.6
血小板数増加	1	0.3
好酸球百分率増加	2	0.6
好中球百分率減少	1	0.3
好中球百分率増加	2	0.6
リンパ球百分率減少	2	0.6
リンパ球百分率増加	1	0.3
尿中蛋白陽性	3	0.9
尿中ウロビリリン陽性	1	0.3
尿中ケトン体陽性	1	0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	5	1.5
<b>代謝及び栄養障害</b>		
食欲不振	2	0.6
高血糖	1	0.3
過食	4	1.2

種 類	例数	発現率 (%)
食欲亢進	12	3.6
食物欲求	1	0.3
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
関節痛	4	1.2
背部痛	3	0.9
ガングリオン	1	0.3
筋攣縮	1	0.3
筋力低下	2	0.6
筋痛	3	0.9
頸部痛	1	0.3
開口障害	1	0.3
筋骨格硬直	1	0.3
四肢不快感	2	0.6
<b>神経系障害</b>		
アカシジア	2	0.6
健忘	1	0.3
痙攣	1	0.3
意識レベルの低下	1	0.3
注意力障害	3	0.9
浮動性めまい	22	6.7
体位性めまい	7	2.1
構語障害	5	1.5
味覚異常	1	0.3
ジスキネジー	1	0.3
構音障害	1	0.3
頭部不快感	1	0.3
頭痛	21	6.4
感覚鈍麻	14	4.2
味覚減退	1	0.3
錯感覚	1	0.3
鎮静	3	0.9
傾眠	165	50.0
振戦	4	1.2
視野欠損	1	0.3
下肢静止不能症候群	1	0.3
<b>精神障害</b>		
異常な夢	1	0.3
不安	1	0.3
神経性過食症	1	0.3

種 類	例数	発現率 (%)
軽躁	3	0.9
衝動行為	1	0.3
不眠症	6	1.8
気力低下	1	0.3
躁病	1	0.3
気分変動	1	0.3
神経過敏	1	0.3
悪夢	2	0.6
パニック発作	1	0.3
落ち着きのなさ	1	0.3
<b>腎及び尿路障害</b>		
排尿困難	1	0.3
失禁	1	0.3
頻尿	5	1.5
尿異常	1	0.3
<b>生殖系及び乳房障害</b>		
不正子宮出血	2	0.6
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		
喘息	1	0.3
咽喉乾燥	1	0.3
鼻出血	1	0.3
しゃっくり	3	0.9
過換気	1	0.3
鼻閉	1	0.3
呼吸窮迫	1	0.3
痰貯留	1	0.3
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
皮膚乾燥	1	0.3
湿疹	1	0.3
紅斑	2	0.6
多汗症	2	0.6
寝汗	1	0.3
そう痒症	2	0.6
発疹	3	0.9
蕁麻疹	1	0.3
逆むけ	1	0.3
<b>血管障害</b>		
高血圧	1	0.3
ほてり	1	0.3

(承認時社内集計)

## ②肝機能障害に関連する副作用発現状況（承認時）<sup>35)</sup>

国内臨床試験のプラセボ対照比較試験、実薬対照比較試験及び長期投与試験における、本剤による肝機能障害に関連する副作用発現状況を表に示した。肝機能障害関連の副作用発現頻度はそれぞれ各試験において31.0%、17.7%及び22.0%であり、その程度は殆どが軽度であった。

また、肝機能障害に関連する有害事象の持続期間別集計の結果では、ALTやAST増加などの主な事象において6週間以内に消失する症例が多く、肝酵素の変動からも軽度で一過性であることが示唆された。

### 国内臨床試験における本剤による肝機能障害に関連する程度別副作用発現状況

試験	プラセボ対照比較試験							
	ミルタザピン群 n=210				プラセボ群 n=70			
評価例数	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
重症度 <sup>1)</sup>								
肝障害関連の副作用発現例数 (%)	62 (29.5)	3 (1.4)	0	65 (31.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	0	3 (4.3)
ALT (GPT) 増加	26 (12.4)	1 (0.5)	0	27 (12.9)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
AST (GOT) 増加	15 (7.1)	1 (0.5)	0	16 (7.6)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
血中ALP増加	5 (2.4)	0	0	5 (2.4)	0	0	0	0
γ-GTP増加	13 (6.2)	1 (0.5)	0	14 (6.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
尿中ウロビリリン陽性	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0

試験	実薬 <sup>注)</sup> 対照比較試験 ミルタザピン群 n=96				長期投与試験 ミルタザピン群 n=109			
	軽度 <sup>2)</sup>	中等度 <sup>2)</sup>	重度 <sup>2)</sup>	合計	軽度 <sup>1)</sup>	中等度 <sup>1)</sup>	重度 <sup>1)</sup>	合計
評価例数								
重症度 <sup>1)</sup>								
肝障害関連の副作用発現例数 (%)	14 (14.6)	3 (3.1)	0	17 (17.7)	21 (19.3)	0	4 (3.7)	25 (22.9)
ALT (GPT) 増加	7 (7.3)	1 (1.0)	0	8 (8.3)	8 (7.3)	0	1 (0.9) <sup>a)</sup>	9 (8.3)
AST (GOT) 増加	5 (5.2)	0	0	5 (5.2)	3 (2.8)	0	1 (0.9) <sup>a)</sup>	4 (3.7)
血中ALP増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
γ-GTP増加	2 (2.1)	1 (1.0)	0	3 (3.1)	9 (8.3)	0	1 (0.9) <sup>b)</sup>	10 (9.2)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
肝機能異常	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ウロビリリン陽性	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%) 注)：フルボキサミンマレイン酸塩 (承認時社内集計)

重症度 1) 軽度 (容易に耐えることができる症状であり、日常生活に支障を来さない)、中等度 (日常生活に支障を来す)、  
重度 (日常生活を営むことができない)

2) 軽度 (機能障害なし)、中等度 (重大な機能障害なし)、重度 (重大な機能障害)

a) 胆嚢結石の合併症、いずれも副作用の転帰は軽快又は回復

b) 副作用の転帰は回復

## ③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

### 性別ごとの副作用発現状況<sup>36)</sup>

国内臨床試験 (プラセボ対照比較試験、フルボキサミン対照比較試験及び長期投与試験) において、男女のいずれかで5%以上かつ男女差が2倍以上発現した副作用を表に示した。総副作用発現率に性差は認められなかったが、体重増加及び食欲亢進については、全ての臨床試験で女性における発現率が高く、便秘についても2試験で女性における発現率が高かった。それ以外の事象については、試験間で一定の傾向は認められず男女間で明らかな差異はないと考えられた。なお、体重増加及び食欲亢進が女性で多く認められる要因については明確になってはいない。

### 国内臨床試験における性別ごとの副作用発現状況

試験	実薬*対照比較試験		プラセボ対照比較試験				長期投与試験	
	ミルタザピン群		ミルタザピン群		プラセボ群		ミルタザピン群	
性別 発現例数	男性 47	女性 49	男性 99	女性 111	男性 39	女性 31	男性 58	女性 51
総発現例数 (%)	37 (78.7)	38 (77.6)	78 (78.8)	94 (84.7)	25 (64.1)	22 (71.0)	46 (79.3)	41 (80.4)
調節障害 (眼)	0 (0)	3 (6.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	6 (12.8)	6 (12.2)	6 (6.1)	20 (18.0)	1 (2.6)	2 (6.5)	1 (1.7)	6 (11.8)
胃不快感	0 (0)	1 (2.0)	1 (1.0)	8 (7.2)	1 (2.6)	1 (3.2)	0 (0)	1 (2.0)
倦怠感	5 (10.6)	8 (16.3)	17 (17.2)	13 (11.7)	1 (2.6)	0 (0)	9 (15.5)	2 (3.9)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	6 (5.4)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	2 (3.9)
AST 増加	2 (4.3)	3 (6.1)	7 (7.1)	9 (8.1)	1 (2.6)	0 (0)	3 (5.2)	1 (2.0)
γ-GTP 増加	2 (4.3)	1 (2.0)	6 (6.1)	8 (7.2)	0 (0)	0 (0)	3 (5.2)	7 (13.7)
体重増加	2 (4.3)	4 (8.2)	2 (2.0)	12 (10.8)	0 (0)	0 (0)	4 (6.9)	11 (21.6)
食欲亢進	0 (0)	1 (2.0)	1 (1.0)	8 (7.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7.8)
頭痛	3 (6.4)	6 (12.2)	7 (7.1)	3 (2.7)	5 (12.8)	4 (12.9)	1 (1.7)	2 (3.9)

発現例数 (%)

(承認時社内集計)

\* : フルボキサミンマレイン酸塩

## 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。

(解説)

承認までの国内臨床試験において、承認用量の上限である 45 mg/日を超える用量を服用した症例はなかった。

海外で実施された臨床試験では、本剤を過量服用した症例として死亡例 1 例を含む 10 例が報告されている。報告例の中で本剤の最高用量は 180 mg であったが、その症例は胃洗浄により回復している。死亡例の 1 例は、本剤の他にアミトリプチリン、クロルプロチキセン（日本では未承認）を過量に服用しており、本剤以外の薬剤の血中濃度は中毒レベルであったが、本剤の血中濃度は中毒レベルには達していなかった。

現在のデータからは、本剤単独での過量投与時にみられる症状は軽度であり、主な症状として頻脈及び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。市販後データによれば、1 日用量をはるかに超える用量で、特に他の薬剤と併用した場合には死亡等の重篤な事態が生じるおそれがある。従って、本剤の過量投与の場合には、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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

PTP (Press Through Package) 包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) の「PTP 誤飲対策について」に基づき記載した。PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更



に穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

## 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<sup>19)</sup>。[8.5参照]

#### (解説)

- 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、25歳から64歳、65歳以上で自殺傾向のリスクが異なった。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く、25歳以上の患者におけるリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはリスクが減少した。  
米国食品医薬品局（FDA）より全ての抗うつ剤製造会社に対し、2004年10月に抗うつ剤治療における小児及び青年期（18歳未満）での自殺に関する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。その後、FDAより2007年5月に抗うつ剤による若年成人（18歳から24歳）の自殺念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。国内においても、2007年10月に厚生労働省から改訂指示が出され、「その他の注意」の項の記載が抗うつ剤で共通の記載になった。
- 15.1.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成22年8月10日発出）による改訂欧州医薬品庁の医薬品委員会に属する医薬品安全性監視諮問委員会（PhVWP：Pharmacovigilance Working Party）での検討の結果、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の製品情報（添付文書等）に骨折リスク上昇の疫学的所見がある旨を追記すべきとの評価レポートが、2010年3月に発表された<sup>37)</sup>。なお、本剤はこの評価レポートに対象薬剤として記載されなかった。  
この評価レポートを受けて日本の規制当局による検討が行われた結果、本剤による骨折又は骨折を示唆する国内副作用報告はないものの、総合的に判断して注意喚起を幅広く行うとの考えにより、本剤を含むすべての抗うつ剤に対して改訂指示（事務連絡）が発出された。
- 15.1.3 「VI.2.(2) 2) 睡眠に対する作用」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<sup>12)</sup>。[8.5参照]

#### (解説)

- 「VI.2.(2) 2) 睡眠に対する作用」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

試験系	用量	投与経路	評価項目	結果
1) 中枢神経系への作用				
マウス	32、100、320 mg/kg	腹腔内	一般状態及び体温に対する作用	32 mg/kgで低体温、100 mg/kgで低体温、自発運動の低下、振戦、異常歩行、カタレプシー及び眼瞼下垂、320 mg/kgで自発運動の低下、挙尾、振戦、間代性痙攣、異常歩行、四肢の伸張、呼吸の減少及びチアノーゼが観察された。320 mg/kgで4例死亡した。
マウス	4.6、14、46 mg/kg	皮下	自発運動量に対する影響	14及び46 mg/kgで自発運動量の低下がみられた。
ラット	4.6、10、22、46 mg/kg	皮下	自発運動量及び探索行動に対する影響	影響なし。
マウス	3.2、10、32 mg/kg	皮下	ヘキソバルビタール睡眠に対する作用	10及び32 mg/kgでヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長がみられた。
マウス	4.6、10、22、46 mg/kg	腹腔内	電撃誘発痙攣増強作用	4.6及び10 mg/kgで電気刺激による痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22及び46 mg/kgで軽度な増強作用がみられた。
マウス	4.6、10、22、46 mg/kg	経口	鎮痛作用（熱板法）	22及び46 mg/kgで鎮痛作用が認められた。
2) 心血管系への作用				
ウサギ	0.1、1、10 mg/kg	静脈内	血圧及び心拍数に対する影響	10 mg/kgでノルアドレナリンにより誘発される血圧上昇及びイソプレナリンにより誘発される心拍数増加に対する弱い抑制作用が認められた。
ネコ	0.1、1、10 mg/kg	静脈内持続投与1hr	血圧及び心拍数に対する影響	10 mg/kgで血圧の低下、心拍数の低下が認められた。迷走神経刺激による血圧低下に対する抑制作用及び頸動脈結紮による血圧上昇に対する抑制作用が認められた。
イヌ	0.1、1、10 mg/kg	静脈内	血圧及び心拍数に対する影響	1 mg/kgで心拍数及び心筋収縮力の低下、末梢血管抵抗の増大がみられた。10 mg/kgでは心拍数及び一回拍出係数の減少とそれともなう心係数の減少、心筋収縮力の低下並びに末梢血管抵抗の増大とそれともなう大腿動脈及び総頸動脈の血流量の低下がみられた。
イヌ	30 mg/kg/hr、5 hr	静脈内持続投与 <sup>a</sup>	心毒性	心拍数、心筋収縮力、血圧及び心拍出量の低下がみられた。QT間隔を延長させたが、QTcに顕著な影響は認められなかった。5時間までに4例死亡した。
イヌのプルキンエ線維	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> mol/L	<i>in vitro</i>	活動電位に対する影響	10 <sup>-5</sup> mol/L及び10 <sup>-6</sup> mol/Lで活動電位持続時間の短縮がみられた。10 <sup>-5</sup> mol/Lで活動電位の立ち上がり速度及び振幅の減少がみられた。
HEK-293細胞	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> mol/L	<i>in vitro</i>	hERG末尾電流に対する影響	hERG末尾電流の抑制がみられた。IC <sub>50</sub> 値は7.9×10 <sup>-6</sup> mol/Lであった。

a：動物が死亡するまで又は投与開始から5時間までの持続静注

#### (3) その他の薬理試験

ミルタザピンは、ラット線条体又はヒト型ムスカリン受容体発現細胞の膜標品を用いた結合試験において、ドパミンD<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>受容体並びにムスカリンM<sub>1</sub>及びM<sub>2</sub>受容体に対する結合親和性は低かった（pKiはそれぞれ5.8及び5.6並びに5.8±0.03及び6.0±0.07）。また、ミルタザピンはモルモット回腸におけるアセチルコリン誘発収縮を抑制し、*in vitro*でムスカリン受容体に対する

拮抗作用を示したが ( $pA_2=6.2\pm 0.2$ )、 $\alpha_2$ 受容体に対する  $pA_2$  値より低かった。ミルタザピンはマウスのアポモルヒネ誘発よじ登り行動に影響を及ぼさず、*in vivo*においてドパミン受容体拮抗作用を示さなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	雄500、雌550
ラット	経口	雄400、雌281

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	13週	経口	10、40、120	40	体重増加抑制、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、近位尿細管空胞化
ラット	52週	経口	2.5、20、120	20	体重増加抑制、近位尿細管空胞化
イヌ	13週	経口	5、20、80	80	肝細胞空胞化
イヌ	52週	経口	2.5、15、80	80	肝細胞肥大

肝臓の所見はミルタザピンの肝薬物代謝酵素の誘導に関連した変化、甲状腺の所見は肝薬物代謝酵素の誘導に起因した甲状腺ホルモンの代謝亢進に関連した変化、腎臓の所見は退行性変化を伴わない異物に対する適応反応であり、毒性所見ではないと考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験の結果はすべて陰性であった。さらに姉妹染色分体交換試験、チャイニーズハムスター細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験についても実施したが、これらも陰性であった。

### (4) がん原性試験

#### 18 箇月マウスがん原性試験

雌雄マウスにミルタザピンの 2、20 及び 200 mg/kg/日を 18 箇月間経口投与し、がん原性を検討した。肉眼的観察において 20 及び 200 mg/kg/日群の雄で肝臓の結節・腫瘤の発現が観察され、病理組織学的検査において 200 mg/kg/日群の雄に肝細胞腫瘍発生の増加が認められた。電子顕微鏡による検査において肝小葉中心部の細胞における滑面小胞体の増生が確認された。ミルタザピンは肝薬物代謝酵素を誘導すること、遺伝毒性試験の結果が陰性であったこと、ラットにおいては肝細胞腫瘍の発現率の増加は認められなかったことから、肝臓における変化は、薬物代謝酵素を誘導するような薬剤に対して感受性が高いマウスにおいて特異的に認められる変化であると考えられた。

#### 24 箇月ラットがん原性試験

雌雄ラットにミルタザピンの 2、20 及び 60 mg/kg を 24 箇月間経口投与し、がん原性を検討した。60 mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞細胞腺腫、嚢胞腺腫及び濾胞細胞癌の有意な増加が観察された。この変化は、ラットにおいてミルタザピン投与後の UDPGT を含む肝薬物代謝酵素の誘導及び甲状腺ホルモン ( $T_3$  及び  $T_4$ ) の血中濃度の低下並びに甲状腺刺激ホルモンの上昇が確認されたことから、肝薬物代謝酵素に伴うラットに特異的な反応であり、ヒトの甲状腺における催腫瘍性を示唆する変化ではないと判断された。

### (5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

雄ラットには交配前 9 週より交配期間中、雌ラットには交配前 14 日から妊娠 7 日、13 日もしくは出産後 28 日までミルタザピンの 2.5、15 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。

100 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が観察されたが、雌雄ともに一般状態、交尾行動及び受胎能に異常は認められなかった。妊娠 13 日まで投与した 2.5 及び 100 mg/kg/日群で着床前死亡率の上

昇が認められたが、妊娠7日まで投与した群で着床前死亡率の変化は認められなかった。妊娠7日まで投与した群及び妊娠13日まで投与した群のいずれにおいても着床後死亡率の変化は認められなかった。出産後28日まで投与した100 mg/kg/日群においてF<sub>1</sub>出生仔の生後24時間生存率の有意な低下が認められたが生後24時間以降生存率への影響は認められなかった。また、催奇形性は認められなかった。

以上、雄親動物の一般毒性学的無毒性量は、15 mg/kg/日、雄親動物の生殖毒性学的無毒性量、雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎仔の無毒性量は100 mg/kg/日、出生仔の無毒性量は15 mg/kg/日と判断した。

#### 胚・胎仔発生に関する試験

ミルタザピンの2.5、15及び100 mg/kg/日を雌ラットの妊娠6日から妊娠17日まで反復経口投与したが、一般状態に影響は認められなかった。妊娠期間は100 mg/kg/日群で延長したが、15及び2.5 mg/kg/日群に影響は認められなかった。100 mg/kg/日群では妊娠期間中、体重増加抑制がみられ、摂餌量も投与6～10日及び15～17日に低下したが、以後回復した。100 mg/kg/日群で着床後死亡率の増加がみられたが、いずれの投与群においても催奇形性は認められなかった。F<sub>1</sub>世代動物において体重、性周期、交尾率、受胎率、着床前もしくは着床後死亡率、身体及び行動発達に異常は認められなかった。

以上より、ラットにおける母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎仔の無毒性量は15 mg/kg/日、出生仔の無毒性量は100 mg/kg/日と判断した。

ミルタザピンの2.5、10及び40 mg/kg/日をウサギの妊娠6日から18日に1日1回経口投与した。母動物の摂餌量、体重及び着床後死亡率に変化は認められず、催奇形性も認められなかった。以上より、ウサギにおける母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎仔の無毒性量はいずれも40 mg/kg/日と判断した。

#### 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ミルタザピンの2.5、15及び100 mg/kg/日を雌ラットの妊娠17日から出産後28日まで反復経口投与した。母動物の一般状態及び妊娠期間への影響は認められなかったが、体重増加抑制が100 mg/kg/日群で観察された。F<sub>1</sub>動物では、出生仔の体重増加抑制及び死亡率の増加が100 mg/kg/日群で観察された。しかし、身体行動の発達、性周期、交尾行動、妊娠能、着床前及び着床後死亡率に影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性学的無毒性量は15 mg/kg/日、生殖毒性学的無毒性量は100 mg/kg/日、出生仔の無毒性量は15 mg/kg/日と判断した。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 依存性試験

ラット、イヌを用いたミルタザピンの毒性試験では長期投与後の休薬直後に体重の減少、痙攣など依存性に関連する所見は見られなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：リフレックス錠 15mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

リフレックス錠 30mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミルタザピン 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「XIII 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レメロン錠 15mg・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

1994年9月1日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リフレックス錠 15mg	2009年7月7日	22100AMX01832000	2009年9月4日	2009年9月7日
リフレックス錠 30mg	2016年2月24日	22800AMX00355000	2016年5月25日	2016年5月25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

再審査結果通知年月日 2018年12月5日

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第14条第2項第3号（承認拒否自由）イからハまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

8年間（2009年7月7日～2017年7月6日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
リフレックス錠 15mg	1179051F1029	1179051F1029	119321301	621932101
リフレックス錠 30mg	1179051F2025	1179051F2025	124970501	622497001

### 14. 保険給付上の注意

設定されていない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Sartorius N., *et al.*: Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10 Suppl 1:S1-207. (PMID:18096106)
- 2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
- 3) 社内資料：溶出性試験（生物学的同等性試験）
- 4) 大谷義夫ほか：基礎と臨床. 1990 ; 24(10) : 5365-5377
- 5) 社内資料：反復投与試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.5）【D000023】
- 6) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (2) : 289-306
- 7) 社内資料：プラセボ対照用量検討試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.28）【D001798】
- 8) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2010 ; 13 (2) : 339-355
- 9) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (3) : 503-520
- 10) 浅井有子ほか：臨床精神薬理. 2016 ; 19 (6) : 823-839
- 11) 北村有紀ほか：臨床精神薬理. 2016 ; 19 (6) : 841-858
- 12) 社内資料：薬効薬理試験（2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2）【D000022】
- 13) Haddjeri N., *et al.*: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 277(2): 861-871. (PMID:8627568)
- 14) Ward N. ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (8) : 1709-1720
- 15) Yamauchi M., *et al.*: Neuropharmacology. 2012 62(7): 2278-2287. (PMID:22342987)
- 16) Andrews J.S., *et al.*: Drug Dev. Res. 1994; 32(2): 58-66.
- 17) O'Connor W.T., *et al.*: Neuropharmacology. 1986; 25:267-270. (PMID:3703175)
- 18) Nowakowska E., *et al.*: Pol J Pharmacol. 1999; 51: 463-469. (PMID:10817523)
- 19) Ruigt G.S.F., *et al.*: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 38(6): 551-554. (PMID:2373128)
- 20) 社内資料：臨床薬理【D000024】
- 21) 社内資料：食事の影響試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.1.2）【D001641】
- 22) 社内資料：薬物相互作用（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）【D000026】
- 23) Spaans E., *et al.*: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58: 423-429. (PMID:12242602)
- 24) Sitsen J.M.A., *et al.*: J. Psychopharmacol. 2000; 14(2): 172-176 (PMID:10890312)
- 25) Loonen A.J.M., *et al.*: Eur. Neuropsychopharmacol. 1999; 10: 51-57 (PMID:10647097)
- 26) Kristensen J.H., *et al.*: Br. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63(3): 322-327. (PMID:16970569)
- 27) 社内資料：血漿タンパクとの結合（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）【D001642】
- 28) Timmer C.J., *et al.*: Clin.Pharmacokinet. 200; 38(6): 461-474. (PMID:10885584)
- 29) Dahl, M.-L., *et al.*: Clin. Drug Invest. 1997 ; 13(1): 37-46.
- 30) 社内資料：マスバランス試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）【D001643】
- 31) Störmer E., *et al.*: Drug. Metab. Dispos. 2000, 28(10): 1168-1175. (PMID:10997935)
- 32) Bengtsson F., *et al.*: Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998; 13: 357-365.
- 33) 社内資料：肝機能低下時の薬物動態（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.11）【D000025】
- 34) Timmer C J, *et al.*: Human psychopharmacology. 1996; 11: 497-509.
- 35) 社内資料：肝機能障害関連副作用発現状況【D001800】
- 36) 社内資料：性別ごとの副作用発現状況【D001801】
- 37) 欧州医薬品庁 医薬品委員会 医薬品安全性監視諮問委員会 (PhVWP)、March、2010  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf)

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ミルタザピンは、1994年3月にオランダで初めて承認された。2020年9月現在では米国、ドイツ、フランス、英国等世界53ヶ国で販売されている。

#### 主要国の承認・発売状況

(2020年9月現在)

国名	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	Remeron	1996.6	15 mg 錠剤 30 mg 錠剤	大うつ病 の治療	推奨初期用量：15 mg/日、 就寝前 その後、適宜増量する (至適用量：15～45 mg/日)
	Remeron	1997.3	45 mg 錠剤		
	Remeron SolTab	2001.1	15 mg 口腔内崩壊錠 30 mg 口腔内崩壊錠 45 mg 口腔内崩壊錠		
ドイツ	Mirtazapin Stada Schmelztabletten	2005.4	30 mg 口腔内崩壊錠 45 mg 口腔内崩壊錠	大うつ病 の治療	推奨初期用量：15又は 30mg/日（高用量は就寝前） その後、適宜増量する (至適用量：15～45 mg/日)
	Remergil	2001.2	15 mg/mL経口服液剤		
	Remergil SolTab	2002.4	15 mg 口腔内崩壊錠 30 mg 口腔内崩壊錠 45 mg 口腔内崩壊錠		
フランス	NORSET	1997.8	15 mg 錠剤	大うつ病 の治療	推奨初期用量：15 mg/日 その後、適宜増量する (至適用量：15～45 mg/日)
	Norset	2002.10	15 mg/mL 経口服液剤		
英国	Mirtazapine	2001.6	15 mg/mL 経口服液剤	うつ病 の治療	推奨初期用量：15 mg/日 その後、適宜、最高 45 mg/ 日まで増量する
	Zispin SolTab	2003.7	15 mg 口腔内崩壊錠 30 mg 口腔内崩壊錠 45 mg 口腔内崩壊錠		

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### <効能・効果>

うつ病・うつ状態

#### <用法・用量>

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. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。

##### 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<sup>24)</sup>。



	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2016年7月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2020年9月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

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

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSmPCとは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>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]</p> <p>9.7.2 海外で実施された7～17歳の双うつ病性障害 (DSM-IV<sup>注</sup>) 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]</p> <p>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)</p>
---

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年4月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of REMERON/REMERONSolTab have not been established in pediatric patients with MDD. Two placebo-controlled trials in 258 pediatric patients with MDD have been conducted with REMERON, and the data were insufficient to establish the safety and effectiveness of REMERON/REMERONSolTab in pediatric patients with MDD. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients.</p> <p>In an 8-week-long clinical trial in pediatric patients receiving doses between 15 to 45 mg per day, 49% of REMERON-treated patients had a weight gain of at least 7%, compared to 5.7% of placebo-treated patients. The mean increase in weight was 4 kg (2 kg SD) for REMERON-treated patients versus 1 kg (2 kg SD) for placebo-treated patients.</p>
英国の SmPC (2019年8月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Paediatric population</p> <p>Zispin SolTab should not be used in children and adolescents under the age of 18 years as efficacy was not demonstrated in two short-term clinical trials and because of safety concerns.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Zispin SolTab should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently</p>

	<p>observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.</p>
--	--

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に関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

個別に照会すること

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

## 2. その他の関連資料

<服薬指導資料>

・リフレックス錠を服用される患者さまへ

(表)

(裏)

**お薬の飲み方について**  
監修 徳田医科大学精神科理学療法 教授 岩田伸二 先生

**⚠** いくつかの注意点があります  
主治医の指示通りに服用してください

- ① 守ってください**
  - 指示された通りに服用してください。
  - 自分の判断で飲むのを止めないでください。急に中止すると、吐気・めまい・頭痛・不安感・不眠などが現れることがあります。
- ② 飲み忘れたら**
  - 飲み忘れた場合、気付いたときにできるだけ早く服用してください。ただし、次の服用時間が近いときは次回に1回分を服用し、2回分をまとめて飲むことのないように注意してください。
- ③ お知らせ下さい**
  - 誤って多く飲んだ場合はすぐにご連絡ください。
  - 飲みはじめの最初の1～2週間や服用量を増やしたときは症状の変化に注意し、気になることがあったらすぐに主治医に連絡してください。
  - 気になる症状や、わからないことがある場合は主治医にご相談ください。
- ④ その他**
  - 嘔吐けが起きることがあります。車の運転、高所の作業、危険をともなう機械の操作などはしないでください。
  - 薬の効果に影響しますので、飲酒は控えてください。
  - 他の医師を受診するときは、この薬を飲んでいることを伝えてください。

Meiji Seika ファルマ株式会社

**リフレックス錠を服用される患者さまへ**

～治療の推移～

症状の改善

副作用		30mg <sup>*1)</sup>		45mg <sup>*2)</sup>	
15mg		3～4週間		5～6週間	
1～2週間	3～4週間	5～6週間	～6か月	6か月～	
症状が改善される時期		症状が改善された状態を維持し再発を防ぐために薬を続ける時期		様子を見ながら少しずつ薬を減らす時期	

\*1) 病状に応じて適量増減してください。 \*2) 45mgを服えない薬形で服用してください。

**【眠気】【倦怠感】【口が渾く】**  
リフレックス錠を服用した際に、このような副作用が現れる場合があります。特に、飲みはじめの最初の1～2週間や服用量を増やしたときは症状の変化に注意し、気になることがあったらすぐに主治医にご相談ください。

意欲・興味の低下、おっくう感、不安やイライラ、眠れない、食事をしたくない、などの症状は、同時に改善するわけではなく、ひとつひとつの症状が階段を上るように改善していきます。

睡眠障害の改善  
不安・イライラの改善  
意欲低下、おっくう感の改善

Meiji Seika ファルマ株式会社

RX000904S  
+ (TA)  
改訂：2020.9

・リフレックス錠をお飲みになる患者様とご家族へ

(表)

meiji 医療関係者用

**リフレックス®錠をお飲みになる患者様とご家族へ**

うつ病治療の基本は、「十分な休養」と「薬の服用」です。うつ病は、良くなったり、悪くなったりを繰り返しながら、徐々に良くなっていく病気ですので、焦らずにじっくりと治療を受けましょう。

また、治療にはご家族や周りの方のサポートもかかせません。もし、病状に変化があったと感じた場合には、ご家族にも相談をしましょう。

**服用前に確認して下さい**

- この薬と一緒に飲んではいけない薬や、一緒に飲むときには医師の指導が必要な薬があります。現在、他の薬を飲んでいる方は必ず主治医にお申し出下さい。

**この薬の飲み方について**

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

Meiji Seika ファルマ株式会社

(裏)

**以下の症状があらわれた時は主治医に相談して下さい**

- 飲み始めの時期や飲む量を変更した時に、不安感が強くなり、「死にたい」と思うなど、うつ病の症状が悪化することがあります。
- この薬との関連性は明らかではありませんが、「不安になる」、「いらいらする」、「あせる」、「興奮しやすい」、「発作的にパニック状態になる」、「ちょっとした刺激でも気持ちや体調が変化する」、「敵意を持つ」、「攻撃的になる」、「衝動的に行動する」、「じっとしていることができない」などの症状があらわれることがあります。

**ご家族の方へ**

- うつ病への理解を深め、温かく見守ることが回復へのサポートとなります。少しでも気になる症状や行動の変化がみられた場合には、主治医に連絡して下さい。
- 「死にたいという気持ちになる」、「興奮しやすい」、「攻撃的になる」、「ちょっとした刺激でも気持ちや体調が変化する」など、行動の変化や症状の悪化について、主治医から十分に説明を受けて下さい。

**その他**

- 眠気が起きることがあります。車の運転、高所の作業、危険をとまなう機械の操作などはしないで下さい。
- 妊娠または妊娠している可能性がある方は主治医に相談して下さい。
- 7～17歳のうつ病性障害のある人がこの薬を飲んだ場合、有効性が確認できなかったという報告があります。18歳未満の方は、主治医と十分に相談して下さい。

●主治医の指示通りに服用して下さい。  
●気になる症状や分からないことがある場合は主治医にご相談下さい。

RX008903®  
[A]  
※J7-2020.1

# MEMO

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFRX013118