

## 1.8.1 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照下さい。

添付文書（案）

2009年4月作成（第1版）

貯 法:室温保存  
使用期限:外箱に表示

<規制区分>

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)



レメロン®錠 15 mg  
Remeron® tablets 15mg  
ミルタザピン錠

日本標準商品分類番号
871179

承認番号	
薬価収載	
販売開始	年 月
国際誕生	

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- (1)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者  
(2)MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者(【相互作用】の項参照)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

**【組成・性状】**

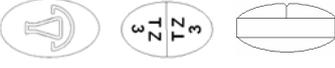
**1. 組成**

1錠中に次の成分を含有。

販売名	レメロン錠15 mg
有効成分	ミルタザピン15 mg
添加物	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、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

**2. 製剤の性状**

黄色のフィルムコート錠

販売名	識別コード	外形等
レメロン錠 15 mg	 TZ 3/TZ 3	 重さ (mg)・直径 (mm)・厚さ (mm) 約 154      約 6×10      約 3.5

**【効能又は効果】**

うつ病・うつ状態

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

**【用法及び用量】**

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

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕
- 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕
- 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。〕
- 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- 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ため、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 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。
- 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

添付文書（案）

- (5) 密に連絡を取り合うよう指導すること。  
眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[「その他の注意」の項参照]
- (6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール等） エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等) の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール（飲酒）	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。

セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール リネゾリド 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	しい。 セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) をモニターすることが望ましい。	機序不明

4. 副作用

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 (82.7%)、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 (50.0%)、口渇 68 例 (20.6%)、倦怠感 50 例 (15.2%)、便秘 42 例 (12.7%)、アミン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例 (12.4%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 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、ミオクロヌス、自立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 (「相互作用」の項参照)。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 無顆粒球症、好中球減少症 (頻度不明) : 無顆粒球症、好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 痙攣 (頻度不明) : 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]
- 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。

(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*

添付文書（案）

全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害、	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクロームス、失神、幻覚、精神運動の不穏（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -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	
生殖器			不正子宮出血	
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	
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

\*:海外の市販後データによる。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 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。〕
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない〕
- 他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された 7～18 歳における大うつ病性障害（DSM-IV\*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。  
\*DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

8. 過量投与

徴候、症状:主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。

処置:対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- 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。
- 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>2</sup>。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある<sup>3</sup>。

【薬物動態】

1. 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 15 又は 30 mg を単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ 31.7、32.7 時間であった。

表 健康成人に 15 mg 又は 30 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	n	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	半減期 (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

平均値±標準偏差

## (2) 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45 mg を空腹時に 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> はこれらの用量で線形性を示した。45 mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。

各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった。

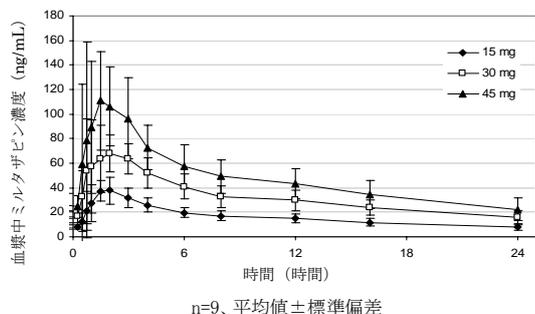


図 日本人健康成人男性における最終反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表 健康成人に反復投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	t <sub>max</sub> <sup>1)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	半減期 (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/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

平均値±標準偏差, 1) 平均値 (最小値~最大値)

## 2. 食事の影響 (海外データ)<sup>6</sup>

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。

## 3. 蛋白結合 (海外データ)<sup>6</sup>

*in vitro* 試験において、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% であった。

## 4. 代謝・排泄 (海外データ)<sup>6</sup>

健康成人に [<sup>14</sup>C] で標識した本剤 20 mg を投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80~94% が、ほとんどが代謝物として尿及び糞中に排泄された (尿中に約 75%、糞中に約 15%)。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。

本剤は広範に代謝され、その主要代謝経路は、8 位の水酸化、N-2 位の脱メチル化、N-2 位の酸化及びグルクロン酸抱合による第 4 級アミン化であると推定された。8 位水酸化には CYP2D6 及び CYP1A2 が主に関与し N-2 位脱メチル化及び N-2 位酸化には主に CYP3A4、また CYP1A2 も関与しているものと考えられた。また、ミルタザピンの CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用は弱いものと考えられた。

## 5. 肝機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)<sup>7</sup>

ミルタザピン 15 mg を単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約 40% 長かった。また、AUC<sub>0-∞</sub> は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で 57% 高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で 33% 低かった。

## 6. 腎機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)<sup>8</sup>

ミルタザピン 15 mg を単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群 (クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min 未満) における AUC<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。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。

## 7. 高齢者の血漿中濃度 (海外データ)<sup>6</sup>

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC<sub>0-24</sub> は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった (男性: 1.8 倍, 女性: 1.1 倍)。

## 8. 男女における血漿中濃度 (海外データ)<sup>6</sup>

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC<sub>0-24</sub> 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)。

## 9. 薬物相互作用

### (1) ケトコナゾール (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30 mg をケトコナゾール<sup>注)</sup> (CYP3A4 阻害薬) 1 日 2 回 200 mg の 7 日間反復経口投与の投与 3 日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 42% 及び 52% 増加した。

注) 経口剤国内未発売

### (2) カルバマゼピン (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性にカルバマゼピン (CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200 mg を 21 日間反復経口投与後ミルタザピン 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン 30 mg を 7 日間反復経口投与後カルバマゼピン 1 日 1 回 200 mg を 21 日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンの AUC<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パラメータは併用により影響を受けなかった。

### (3) フェニトイン (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与後フェニトイン (CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200 mg を 10 日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> 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。

### (4) シメチジン (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性 12 例にシメチジン (CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等の阻害薬) 1 日 2 回 800 mg を 5 日間反復経口投与後ミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> 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。

### (5) ジアゼパム (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性及び女性にミルタザピン 15 mg とジアゼパム 15 mg を併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった。

### (6) エタノール (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性 6 例にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与後、8 日目にミルタザピン 15 mg 単回経口投与後 30 分にエタノール 60 g の単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUC はエタノール単独投与時と比較し低かった。

### (7) ワルファリン (外国人データ)<sup>9</sup>

プロトロンビン時間が 1.4~2.0 INR となるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性 16 例にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン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±0.1 INR, ミルタザピン併用時: 1.8±0.3 INR)。

(8) パロキセチン (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg とパロキセチン (CYP2D6 阻害薬) 1 日 1 回 40 mg を 9 日間反復経口投与を併用したところ、ミルタザピンのAUC<sub>0-24</sub>は単独投与時と比べ 18%増加した。一方パロキセチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は併用により影響を受けなかった。

(9) アミトリプチリン (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg の 9 日間反復経口投与とアミトリプチリン 1 日 1 回 75 mg を 9 日間反復経口投与を併用したところ、併用により男性ではミルタザピンのC<sub>max</sub>は 36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方併用により女性ではアミトリプチリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ 23%及び 13%減少したが、男性ではC<sub>max</sub>が 23%増加した。

(10) 炭酸リチウム (外国人データ)<sup>9</sup>

健康成人男性にミルタザピン 30 mg の単回経口投与を単独又は炭酸リチウム 1 日 1 回 600 mg の反復経口投与の 10 日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった。

(11) リスベリドン (外国人データ)<sup>9</sup>

統合失調症患者にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg の反復経口投与とリスベリドン 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、併用によるリスベリドンの薬物動態への影響は認められなかった。

## 【臨床成績】

### 1. プラセボ対照比較試験<sup>10</sup>

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべての本剤投与群で初期用量は 15 mg/日とし、30 mg/日群及び 45 mg/日群は 2 週目に 30 mg へ強制増量、45 mg/日群は 3 週目に 45 mg へ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。本剤 15 mg/日投与群及び 30 mg/日投与群の、投与終了(中止時)の HAM-D 合計スコア(17 項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)はプラセボ群に比較して有意に大きかった。

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

投与群	症例数	HAM-D 変化量 <sup>1)</sup>	差 <sup>2)</sup>
プラセボ群	70	-10.4 (7.5)	
15 mg/日群	65	-13.3 (6.8) *	-2.8 (-5.3~-0.4)
30 mg/日群	66	-13.8 (6.9) *	-3.4 (-5.8~-1.0)
45 mg/日群	69	-11.9 (7.6)	-1.6 (-4.2~0.9)

1): 平均(標準偏差)、\*: p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)

2): プラセボに対する最小 2 乗平均の差の推定値及びその 95%信頼区間

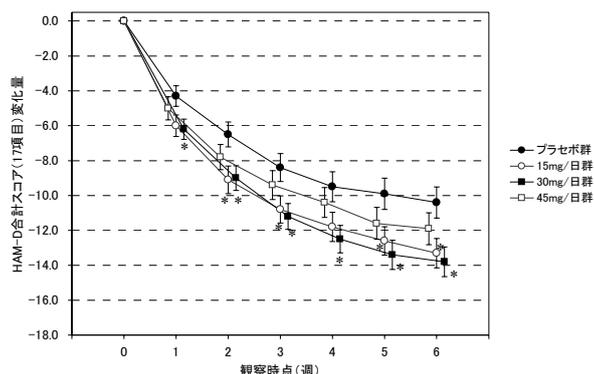


図 HAM-D 合計スコア(17 項目)変化量の推移(LOCF)

平均値±標準誤差を示す。\*: p<0.05(ANCOVA)

### 2. フルボキサミン対照比較試験<sup>11</sup>

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群(15~45 mg/日)の投与終了(中止)時における HAM-D 合計スコア(17 項目)の投与開始前からの変化量(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)。

### 3. 長期投与試験<sup>12</sup>

うつ病患者を対象とした 52 週間投与(15~45 mg/日)により、HAM-D 合計スコア(17 項目)は、投与開始前の 10.2±6.5 (n=107)から投与開始 6 週では、6.9±5.1 となった(OC)。投与 6 週後以降、投与 52 週後(4.0±5.2)まで 7 未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果が確認された。

表 HAM-D 合計スコア(17 項目)(OC)

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

1) 平均(標準偏差)

## 【薬効薬理】

### 1. 抗うつ作用

- 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した<sup>13</sup>。
- ラットを用いた DRL72 オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた<sup>14</sup>。
- 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した<sup>15</sup>。
- 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた<sup>16</sup>。

### 2. 作用機序

本剤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、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。本剤は 5-HT<sub>2</sub>及び 5-HT<sub>3</sub>受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT<sub>1</sub>受容体が活性化される。本剤のS(+)/鏡像異性体は $\alpha_2$ 受容体と 5-HT<sub>3</sub>受容体を主に阻害し、R(-)鏡像異性体は 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本剤と同程度であった<sup>2, 17, 18, 19</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: ミルタザピン(Mirtazapine)

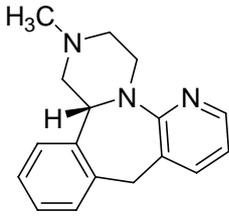
化学名:

(1*b*R*S*)-1,2,3,4,10,14*b*-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazepine

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

分子量: 265.35

構造式:



及び鏡像異性体

性状：白色～乳白色の結晶又は粉末である。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。

### 【包装】

PTP 包装 100錠(10錠×10シート)  
500錠(10錠×50シート)  
1000錠(10錠×100シート)

### 【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1 Kristensen, J.H. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. **63**, 322 (2007)
- 2 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 3 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 4 大谷義夫ほか: 基礎と臨床 **24**, 745 (1990)
- 5 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 6 Timmer, C.J. et al.: Clin. Pharmacokinet. **38**, 461 (2000)
- 7 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 8 Bengtsson, F. et al.: Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. **13**, 357 (1998)
- 9 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 10 木下利彦: 臨床精神薬理 **12**, 289 (2009)
- 11 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 12 木下利彦: 臨床精神薬理 **12**, 503 (2009)
- 13 シェリング・プラウ(株)社内資料
- 14 Andrews, J.S. et al.: Drug Dev. Res. **32**, 58 (1994)
- 15 O'Connor, W.T. et al.: Neuropharmacology **25**, 267 (1986)
- 16 Nowakowska, E. et al.: Pol. J. Pharmacol. **51**, 463 (1999)
- 17 Haddjeri, N. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. **277**, 861 (1996)
- 18 Ruigt, G.S.F. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. **38**, 551 (1990)
- 19 シェリング・プラウ(株)社内資料

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
シェリング・プラウ株式会社 カスタマーセンター  
〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1  
フリーダイヤル：0120-037-18  
FAX: 03-6901-1288

®: 登録商標

製造販売元

シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

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）  
劇薬、処方せん医薬品<sup>注1</sup>

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

# リフレックス錠 15 mg

REFLEX® tablets 15 mg  
ミルタザピン錠

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）  
 (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者  
 (2) MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者（【相互作用】の項参照）

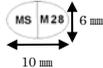
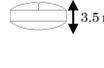
**【組成・性状】**

**(1) 組成**

リフレックス錠 15 mg は、1 錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	ミルタザピン	15 mg
添加物	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、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	

**(2) 製剤の性状**

剤形	色	外形			重量 (mg)
		表	裏	側面	
フィルムコート錠	黄色				154

**【効能・効果】**

うつ病・うつ状態

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

**【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 15mg ずつ行うこと。

**用法・用量に関連する使用上の注意**  
 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕
  - 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕
  - 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。〕
  - 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
  - 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
  - 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。〕
  - 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。〕
  - 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。〕
  - 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
  - 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
  - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
  - 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 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。

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 1.8.1 添付文書（案）

- (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[「その他の注意」の項参照]
- (6) 投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

### 3. 相互作用

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

#### (1) [併用禁忌] (併用しないこと)

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

#### (2) [併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール等) エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等) の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。

鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール (飲酒)	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール リネゾリド 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) をモニターすることが望ましい。	機序不明

### 4. 副作用

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 (82.7%)、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 (50.0%)、口渇 68 例 (20.6%)、倦怠感 50 例 (15.2%)、便秘 42 例 (12.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例 (12.4%) であった (承認時)。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定等のセロトニン症候群 (頻度不明) があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること (「相互作用」の項参照)。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症、好中球減少症 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 痙攣 (頻度不明) があらわれることがあるので、異

### 1.8.1 添付文書（案）

常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔〔慎重投与〕の項参照〕
- 5) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）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。

#### (2) その他の副作用

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

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	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
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穩（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	—
循環器	—	動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器	—	—	しゃっくり	—
血液	—	—	ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚	—	—	紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	—
感覚器	—	—	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	—
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇	—
泌尿器	—	頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	—
生殖器	—	—	不正子宮出血	—
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	—
その他	—	過食、食欲亢	食欲不振	—

		進、コレステロール上昇		
--	--	-------------	--	--

\*：海外の市販後データによる。

#### 5. 高齢者への投与

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

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 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。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている<sup>1)</sup>。〕

#### 7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない〕
- (2) 他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された 7~18 歳における大うつ病性障害（DSM-IV\*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

\*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル）

#### 8. 過量投与

徴候、症状：主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中樞神経系の抑制が報告されている。

処置：対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出し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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の合併症を併発することが報告されている。〕

#### 10. その他の注意

- (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、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

## 1.8.1 添付文書（案）

以上においてはそのリスクが減少した。

- (2) 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>2</sup>。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある<sup>3</sup>。

### 【薬物動態】

#### 1. 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 15 又は 30 mg を単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ 31.7、32.7 時間であった。

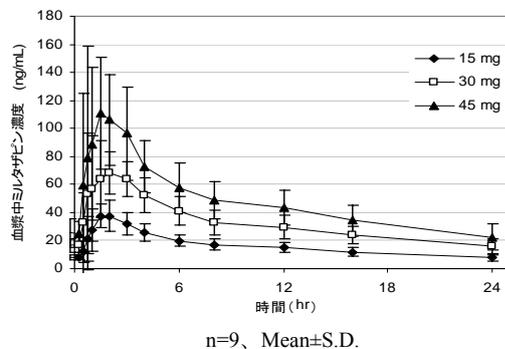
表 健康成人に 15 mg 又は 30 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	n	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	半減期 (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

Mean±S.D.

##### (2) 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45 mg を空腹時に 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>はこれらの用量で線形性を示した。45 mg最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった<sup>5</sup>。



n=9、Mean±S.D.

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

表 健康成人に反復投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	t <sub>max</sub> <sup>1)</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	半減期 (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/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

1) Mean (Min~Max)

Mean±S.D.

#### 2. 食事の影響（海外データ）<sup>6</sup>

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。

#### 3. 蛋白結合（海外データ）<sup>6</sup>

*in vitro* 試験において、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%であった。

#### 4. 代謝・排泄（海外データ）<sup>6</sup>

健康成人に[<sup>14</sup>C]で標識した本剤 20 mgを投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80~94%が、ほとんどが代謝物として尿及び糞中に排泄された（尿中に約 75%、糞中に約 15%）。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。

本剤は広範に代謝され、その主要代謝経路は、8 位の水酸化、N-2 位の脱メチル化、N-2 位の酸化及びグルクロン酸抱合による第 4 級アミン化であると推定された。8 位水酸化には CYP2D6 及び CYP1A2 が主に関与し N-2 位脱メチル化及び N-2 位酸化には主に CYP3A4、また CYP1A2 も関与しているものと考えられた。また、ミルタザピンの CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用は弱いものと考えられた。

#### 5. 肝機能障害時の血漿中濃度（海外データ）<sup>7</sup>

ミルタザピン 15 mgを単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約 40%長かった。また、AUC<sub>0-∞</sub>は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で 57%高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で 33%低かった。

#### 6. 腎機能障害時の血漿中濃度（海外データ）<sup>8</sup>

ミルタザピン 15 mgを単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群（クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min未満）におけるAUC<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。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。

#### 7. 高齢者の血漿中濃度（海外データ）<sup>6</sup>

ミルタザピン 20 mgを 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態におけるAUC<sub>0-24</sub>は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった（男性：1.8 倍、女性：1.1 倍）。

#### 8. 男女における血漿中濃度（海外データ）<sup>6</sup>

ミルタザピン 20 mgを 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態におけるAUC<sub>0-24</sub>は、男性に比べ女性で有意に高かった（非高齢者：2.0 倍、高齢者：1.2 倍）。また、半減期は男性に比べ女性で有意に長かった（非高齢者：1.6 倍、高齢者：1.3 倍）。

#### 9. 薬物相互作用

##### (1) ケトコナゾール（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30 mgをケトコ

## 1.8.1 添付文書（案）

ナゾール<sup>注</sup>（CYP3A4 阻害薬）1日2回200mgの7日間反復経口投与の投与3日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ42%及び52%増加した。

注)経口剤国内未発売

### (2) カルバマゼピン（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性にカルバマゼピン（CYP3A4 誘導薬）1日1回200mgを21日間反復経口投与後ミルタザピン30mgを7日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン30mgを7日間反復経口投与後カルバマゼピン1日2回200mgを21日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンのAUC<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パラメータは併用により影響を受けなかった。

### (3) フェニトイン（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与後フェニトイン（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、併用によりミルタザピンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>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。

### (4) シメチジン（外国人データ）<sup>9</sup>

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ミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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。

### (5) ジアゼパム（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性及び女性にミルタザピン15mgとジアゼパム15mgを併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった。

### (6) エタノール（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性6例にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与後、8日目にミルタザピン15mg単回経口投与後30分にエタノール60gの単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUCはエタノール単独投与時と比較し低かった。

### (7) ワルファリン（外国人データ）<sup>9</sup>

プロトロンビン時間が1.4~2.0INRとなるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性16例にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン時間はワルファリン単独投与時と比較し、わずかではあるが有意に延長した（ワルファリン単独投与時：1.6±0.1INR、ミルタザピン併用時：1.8±0.3INR）。

### (8) パロキセチン（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgとパロキセチン（CYP2D6阻害薬）1日1回40mgを9日間反復経口投与したところ、ミルタザピンのAUC<sub>0-24</sub>は単独投与時と比べ18%増加した。一方パロ

キセチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は併用により影響を受けなかった。

### (9) アミトリプチリン（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgの9日間反復経口投与とアミトリプチリン1日1回75mgを9日間反復経口投与したところ、併用により男性ではミルタザピンのC<sub>max</sub>は36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方併用により女性ではアミトリプチリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではC<sub>max</sub>が23%増加した。

### (10) 炭酸リチウム（外国人データ）<sup>9</sup>

健康成人男性にミルタザピン30mgの単回経口投与を単独又は炭酸リチウム1日1回600mgの反復経口投与の10日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった。

### (11) リスペリドン（外国人データ）<sup>9</sup>

統合失調症患者にミルタザピン1日1回30mgの反復投与とリスペリドン1日2回1~3mg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。

## 【臨床成績】

### 1. プラセボ対照比較試験<sup>10</sup>

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべての本剤投与群で初期用量は15mg/日とし、30mg/日群及び45mg/日群は2週目に30mgへ強制増量、45mg/日群は3週目に45mgへ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。本剤15mg/日投与群及び30mg/日投与群の、投与終了（中止時）のHAM-D合計スコア（17項目）の投与開始前からの変化量（LOCF）はプラセボ群に比較して有意に大きかった。

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

投与群	症例数	HAM-D 変化量 <sup>1)</sup>	差 <sup>2)</sup>
プラセボ群	70	-10.4 (7.5)	
15 mg/日群	65	-13.3 (6.8) *	-2.8 (-5.3~-0.4)
30 mg/日群	66	-13.8 (6.9) *	-3.4 (-5.8~-1.0)
45 mg/日群	69	-11.9 (7.6)	-1.6 (-4.2~0.9)

1): Mean (S.D.)、\*: p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)

2): プラセボに対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

### 1.8.1 添付文書（案）

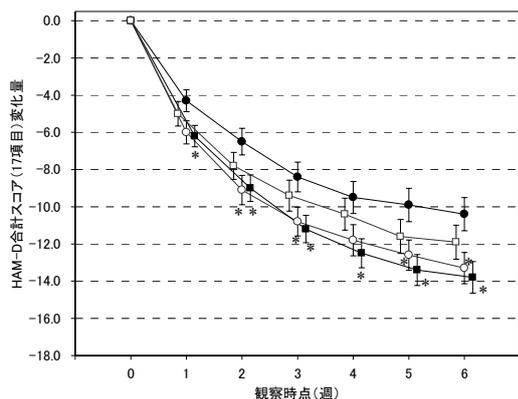


図 HAM-D 合計スコア（17 項目）変化量の推移（LOCF）  
Mean±S.E.を示す。\* : p < 0.05（ANCOVA）

### 2. フルボキサミン対照比較試験<sup>11</sup>

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群（15～45 mg/日）の投与終了（中止）時における HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量（LOCF）は $-13.8 \pm 7.3$ （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 $-11.7 \pm 8.1$ （n=98）であり、変化量の差とその 95%信頼区間は $-2.20$ （ $-4.35 \sim -0.04$ ）であった（p=0.0462）。

### 3. 長期投与試験<sup>12</sup>

うつ病患者を対象とした 52 週間投与（15～45 mg/日）により、HAM-D 合計スコア（17 項目）は、投与開始前の $10.2 \pm 6.5$ （n=107）から投与開始 6 週では、 $6.9 \pm 5.1$  となった（OC）。投与 6 週後以降、投与 52 週後（ $4.0 \pm 5.2$ ）まで 7 未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果が確認された。

表 HAM-D 合計スコア（17 項目）（OC）

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

1) Mean (S.D.)

### 【薬効薬理】

#### 1. 抗うつ作用

- (1) 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した<sup>13</sup>。
- (2) ラットを用いた DRL72 オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた<sup>14</sup>。
- (3) 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した<sup>15</sup>。
- (4) 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた<sup>16</sup>。

### 2. 作用機序

本剤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、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。本剤は 5-HT<sub>2</sub>及び 5-HT<sub>3</sub>受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT<sub>1</sub>受容体が活性化される。本剤のS(+)*鏡像異性体*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*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本剤と同程度であった<sup>2, 17, 18, 19</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

**性状：**ミルタザピンは白色～乳白色の結晶又は粉末である。メタノール及びエタノールに溶解やすく、水にほとんど溶けない。

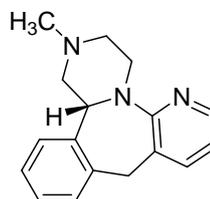
**一般名：**ミルタザピン Mirtazapine

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

**分子式：**C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>

**分子量：**265.35

**構造式：**



及び鏡像異性体

### 【包装】

PTP 包装 100 錠（10 錠×10 シート）  
500 錠（10 錠×50 シート）  
1000 錠（10 錠×100 シート）

### 【主要文献】

- 1 Kristensen, J.H., *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol., **63** : 322, 2007
- 2 明治製菓（株）社内資料
- 3 明治製菓（株）社内資料
- 4 大谷義夫ほか：基礎と臨床, 24 : 745, 1990
- 5 明治製菓（株）社内資料
- 6 Timmer, C.J., *et al.* : Clin. Pharmacokinet., **38** : 461, 2000
- 7 明治製菓（株）社内資料
- 8 Bengtsson, F., *et al.* : Hum. Psychopharmacol.Clin. Exp., **13** : 357, 1998
- 9 明治製菓（株）社内資料
- 10 木下利彦：臨床精神薬理, **12**, : 289, 2009
- 11 明治製菓（株）社内資料

### 1.8.1 添付文書（案）

- 12 木下利彦：臨床精神薬理, **12**, : 503, 2009
- 13 明治製菓（株）社内資料
- 14 Andrews, J.S., *et al.* : Drug Dev. Res., **32** : 58, 1994
- 15 O'Connor, W.T., *et al.* : Neuropharmacology, **25**: 267, 1986
- 16 Nowakowska, E., *et al.* : Pol. J. Pharmacol., **51** : 463, 1999
- 17 Haddjeri, N., *et al.* : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277** : 861, 1996
- 18 Ruigt, G.S.F., *et al.* : Eur. J. Clin. Pharmacol., **38** : 551, 1990
- 19 明治製菓（株）社内資料

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

明治製菓株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

#### 〈製品情報問い合わせ先〉

明治製菓株式会社 くすり相談室 電話 (03)3273-3539

FAX ( 03 )

3272-2438

製造販売元 **明治製菓株式会社**  
104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

## 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」 及び「使用上の注意」の案と その設定根拠

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

目次

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠.....	3
1.8.2.1 「効能・効果」の案とその設定根拠.....	3
1.8.2.1.1 「効能・効果」の案.....	3
1.8.2.1.2 設定根拠.....	3
1.8.2.2 「用法・用量」の案とその設定根拠.....	5
1.8.2.2.1 「用法・用量」の案.....	5
1.8.2.2.2 設定根拠.....	5
1.8.2.3 「使用上の注意」の案とその設定根拠.....	7

## 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

### 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

#### 1.8.2.1 「効能・効果」の案とその設定根拠

##### 1.8.2.1.1 「効能・効果」の案

うつ病・うつ状態

##### 1.8.2.1.2 設定根拠

うつ病の患者を対象とした以下の3試験の結果に基づき本剤の効能・効果を設定した。

#### 1) プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (001 試験)

うつ病及びうつ状態の患者を対象とし、ミルタザピン 15 mg/日群、30 mg/日群及び 45 mg/日群の有効性及び安全性を検討した。表 1.8-1 にミルタザピンの各投与群とプラセボ群の投与終了 (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を示す。30 mg/日群及び 15 mg/日群の HAM-D 合計スコアの変化量はそれぞれ-13.8 と-13.3 であった。一方、プラセボ群の HAM-D 合計スコアの変化量は-10.4 であった。30 mg/日群及び 15 mg/日群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) はそれぞれ-3.4 (-5.8~-1.0) と-2.8 (-5.3~-0.4) で有意な減少が認められた。45 mg/日群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は-1.6 (-4.2~0.9) であった。15 mg/日群及び 30 mg/日群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) の上限はゼロを上回ることなく、ミルタザピンの 15 mg/日投与及び 30 mg/日投与のうつ病に対する有効性が確認された。

表 1.8-1 投与終了 (中止) 時 HAM-D 合計スコア (17 項目) 変化量、FAS (001 試験)

投与群	n	mean	SD	差 (ANCOVA)	差の 95%信頼区間 (ANCOVA)	検定 (ANCOVA)
15 mg/日群	65	-13.3	6.8	-2.8	-5.3~-0.4	P=0.0243
30 mg/日群	66	-13.8	6.9	-3.4	-5.8~-1.0	P=0.0065
45 mg/日群	69	-11.9	7.6	-1.6	-4.2~0.9	P=0.2028
プラセボ群	70	-10.4	7.5			

ANCOVA : 投与群を固定効果、投与開始時の HAM-D を共変量とした ANCOVA  
差 (ANCOVA) : ANCOVA を用いたプラセボに対する最小 2 乗平均の差の推定値

投与終了 (中止) 時の HAM-D 合計スコアが 50%以上減少した症例の割合である HAM-D 反応率は 15 mg/日群が 69.2% (45/65 例)、30 mg/日群が 68.2% (45/66 例)、45 mg/日群が 59.4% (41/69 例)、プラセボ群が 52.9% (37/70 例) であり、ミルタザピンの 15 mg/日群及び 30 mg/日群はいずれもプラセボ群より 15%以上高く、ミルタザピンのうつ病及びうつ状態に対する有効性が支持された。

## 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

### 2) フルボキサミン対照無作為化二重盲検比較試験（9902 試験）

うつ病患者を対象とし、ミルタザピンの有効性及び安全性を検討した。ミルタザピンは1日用量として15 mg から開始し、最大45 mg まで漸増した。フルボキサミンマレイン酸塩（フルボキサミン）は1日用量として50 mg から開始し、最大150 mg まで漸増した。治験薬投与期間は6週間とした。

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はミルタザピン群（95例）とフルボキサミン群（98例）でそれぞれ-13.8と-11.7であり、フルボキサミン群に比べ、ミルタザピン群の変化量が2.20大きかった（ $p=0.0462$ ）。変化量の差の95%信頼区間は-4.35～-0.04であり、日本人における部分集団においては本剤はフルボキサミンと比較して変化量が大きい傾向が示唆された。

投与終了（中止）時のHAM-D 合計スコアが50%以上減少した症例の割合であるHAM-D 反応率は、ミルタザピン群が69.5%（66/95例）、フルボキサミン群が55.1%（54/98例）で、ミルタザピン群はフルボキサミン群より有意に高く（ $p=0.0294$ ）、ミルタザピンのうつ病に対する有効性が支持された。

### 3) 長期投与試験（002 試験）

プラセボ対照比較試験である001試験の被験者で、試験終了時（6週間）においてCGIが「やや良くなった」以上と評価されたうつ病患者を対象として、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（002試験）にて検討した。ミルタザピンは1日用量として15 mg から開始し、最大45 mg まで漸増した。全107例中72例（67.3%）の被験者が52週間の投与を完了し、中止例35例中、原疾患の悪化による中止例は8.4%（9/107例）と低率であった。HAM-D 合計スコア（17項目）（平均±標準偏差）は、投与開始前の $10.2\pm 6.5$ が、投与6週後で $6.9\pm 5.1$ となり、投与52週後の $4.0\pm 5.2$ まで投与6週後以降は7未満で維持された。またCGI改善率も69.4%（50/72例）と高率であったことから、ミルタザピンの長期投与においてもうつ病に有効であることが確認された。

## 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

### 1.8.2.2 「用法・用量」の案とその設定根拠

#### 1.8.2.2.1 「用法・用量」の案

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。

#### 1.8.2.2.2 設定根拠

##### 1) 開始用量について

固定用量で実施された001試験の結果、投与終了（中止）時のHAM-D合計スコア（17項目）の投与開始時からの変化量において、最低用量であるミルタザピンの15 mg/日群のプラセボ群に対する群間差は-2.8で、プラセボ群と比べ有意な減少が認められた（ $p=0.0243$ ）。

したがって、ミルタザピンはうつ病患者に対し有効であり、忍容性が良好な15 mg/日を開始用量として選択することは適切と考えた。

##### 2) 維持用量について

固定用量で実施された001試験の結果、投与終了（中止）時のHAM-D合計スコア（17項目）の投与開始時からの変化量において、ミルタザピンの30 mg/日群はプラセボと比べ、有意な減少が認められた（ $p=0.0065$ ）。

また、漸増法で実施された短期投与試験である9902試験における最終観察時点での15 mg/日及び30 mg/日の症例の割合は約85%、任意漸増法で実施された長期投与試験である002試験における投与6週間後及び最終観察時点での15 mg/日及び30 mg/日の症例の割合はいずれも約70%と、両試験において多くの症例において、ミルタザピンの15 mg/日又は30 mg/日が維持され、良好な効果が得られていた。

以上から、うつ病患者に対し有効な15 mg/日及び30 mg/日を維持用量として選択することは適切と考えた。

### 3) 最大用量について

固定用量で実施された 001 試験の結果、ミルタザピンの 15 mg/日群、30 mg/日群、45 mg/日群の用量反応曲線は平坦と考えられた。

次に、漸増法で実施された 9902 試験の結果、45 mg へ増量された症例は 13 例と少なかったが、HAM-D 合計スコア (17 項目) において、13 例中 11 例が 45 mg へ増量後に減少が認められ、投与終了 (中止) 時においては、変化が認められなかった 1 例を除く 13 例中 12 例で減少が認められた。また、長期投与試験として任意漸増法で実施された 002 試験の結果、52 週間の投与を完了した 72 例中、投与期間中に 45 mg へ増量された 93.9% (31/33 例) の症例において効果が維持又は改善された。

以上から、ミルタザピンの 15 mg/日群、30 mg/日群、45 mg/日群の用量反応曲線は平坦と考えられるが、30 mg/日で効果が不十分な症例を 45 mg/日へ増量することにより、増量効果が期待されるうつ病患者も存在するものと考えられた。

また、ミルタザピンの 15~45 mg/日の用量範囲で、用量に相関して発現率が増加する有害事象はみられなかった。したがって、最大用量として 45 mg/日を選択することは適切と考えられた。

### 4) 用法について

日本人健康成人男性におけるミルタザピンの血漿中消失半減期は約 20~30 時間 (15 mg、30 mg 単回投与時：試験番号なし、45 mg 反復投与時：22525 試験) と長いことから、用法として 1 日 1 回投与が適当と考えられた。すべての国内臨床試験は 1 日 1 回、就寝前投与で実施され、有効性及び安全性が確認されたことから、1 日服薬回数は 1 回が妥当と考えられた。

ミルタザピンで最も高頻度に認められる副作用は、傾眠である。日中の眠気を避け、入眠を容易にすることが期待されることから、投与時期は就寝前が妥当と考えられた。

また、外国人健康成人男性におけるミルタザピンの薬物動態 (15 mg 単回投与時：003-012 試験) に対する食事の影響を検討した結果、薬物動態パラメータは食事の有無で大きな違いはなかったことから、臨床的に問題となるような食事の影響はないものと考え、食事との関連で投与時期を規定する必要はないものと考えられた。

### (5) その他

薬物動態パラメータにおいて、高齢者では非高齢者と比べ、クリアランスの低下によるものと考えられる AUC の増大や消失半減期の延長傾向が見られ、性別では男性に比べ女性で有意に消失半減期が長かった。しかし、部分集団での検討からは、性別、年齢などでの用量調節は特に必要ないと考えた。したがって、一般的に生理機能が低下している高齢患者において、症状や状態を観察しながら慎重に用量調節すること以外の特段の配慮は必要ないものと考えられた。

## 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

### 1.8.2.3 「使用上の注意」の案とその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、企業中核データシート及び類薬の添付文書を参考とし、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬安第59号）に準拠して使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として設定した。
(2) 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（【相互作用】の項参照）	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）を引き起こすおそれがあるため、類薬の添付文書を参考に設定した。
効能・効果に関連する使用上の注意 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照）	類薬の添付文書を参考に設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。	副作用発現のリスクを最小限にするため、類薬の添付文書を参考に設定した。
使用上の注意	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕	外国臨床薬理試験（■007試験）成績に基づき設定した。
(2) 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕	外国臨床薬理試験（22503試験）成績に基づき設定した。
(3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕	類薬の添付文書を参考に設定した。
(4) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕	類薬の添付文書を参考に設定した。
(5) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕	症状を悪化させることがあるために設定した。
(6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕	類薬の添付文書を参考に設定した。
(7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕	外国市販後データに基づいて、類薬の添付文書を参考に設定した。
(8) 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕	早期の外国臨床薬理試験で起立性低血圧の発現が認められたために設定した。
(9) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕	本剤はノルアドレナリン放出を促進するために設定した。

### 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
(10) 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕	本剤はノルアドレナリン放出を促進するために設定した。
(11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	外国臨床薬理試験（003-006試験）成績に基づき設定した。
(12) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕	国内臨床試験において小児の使用経験がないため、類薬の添付文書を参考に設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。	類薬の添付文書を参考に設定した。
(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。	類薬の添付文書を参考に設定した。
(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。	類薬の添付文書を参考に設定した。
(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。	類薬の添付文書を参考に設定した。
(5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。〔「その他の注意」の項参照〕	国内外臨床試験及び外国臨床薬理試験（E-1546試験）成績に基づき設定した。
(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。	外国市販後データに基づいて、類薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠															
<p>3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>			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)	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。	<p>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）を引き起こすおそれがあるため、類薬の添付文書を参考に設定した。</p>									
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)	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。																
<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>シメチジン</td> <td>本剤の作用を増強するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>鎮静剤 ベンゾジアゼピン系 薬剤等</td> <td>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。</td> <td>相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール等) エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。	CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。	シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等）の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。	鎮静剤 ベンゾジアゼピン系 薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。	<p>外国臨床薬理試験（22528 試験）成績に基づき設定した。</p> <p>外国臨床薬理試験（22514 試験及び 22533 試験）成績に基づき設定した。</p> <p>外国臨床薬理試験（22513 試験）成績に基づき設定した。</p> <p>外国臨床薬理試験（148 試験）成績に基づき設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール等) エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。																
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。																
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等）の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。																
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系 薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。																

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

アルコール（飲酒）	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。	外国臨床薬理試験（■147試験）成績に基づき設定した。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 レ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 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるため、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。	セロトニン作動性の作用を有するため、類薬の添付文書を参考に設定した。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるため、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	外国臨床薬理試験（22534試験）成績に基づき設定した。

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用 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（82.7%）、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（50.0%）、口渇 68 例（20.6%）、倦怠感 50 例（15.2%）、便秘 42 例（12.7%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例（12.4%）であった（承認時）。</p>	<p>国内臨床試験成績に基づき設定した。</p>
<p>(1) 重大な副作用 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（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。</p>	<p>セロトニン作動性の作用を有するため、類薬の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>2) 無顆粒球症、好中球減少症（頻度不明）：無顆粒球症、好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>外国臨床試験成績及び外国市販後データに基づき設定した。</p>
<p>3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>国内外臨床試験成績及び外国市販後データに基づき設定した。</p>
<p>4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]</p>	<p>外国市販後データに基づき設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>外国市販後データに基づき設定した。</p>

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

使用上の注意（案）					設定根拠
(2) その他の副作用					国内臨床試験成績及び外国市販後データに基づき設定した。
種類	頻度				
	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明*	
全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚	
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻		
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧	
呼吸器			しゃっくり		
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症	
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹		
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害		
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇		
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性		
生殖器			不正子宮出血		
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		
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振		
*：海外の市販後データによる。					

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[【薬物動態】の項参照。]	外国臨床薬理試験（003-006 試験）成績に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 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。]	非臨床試験（SDGRR2430 及び SDGRR2431）成績に基づき設定した。
(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている。]	非臨床試験（SDGRR2300 試験）成績及び公表論文 <sup>12</sup> に基づき設定した。
7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]	国内臨床試験において小児の使用経験がないため、類薬の添付文書を参考に設定した。
(2) 他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された 7～18 歳における大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。 *DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)	類薬の添付文書を参考に設定した。
8. 過量投与 徴候、症状：主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。 処置：対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。	外国市販後データに基づき、一般的な注意事項として設定した。
9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の合併症を併発することが報告されている。]	一般的な注意事項として設定した。
10. その他の注意 (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、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。	類薬の添付文書を参考に設定した。
(2) ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある。	非臨床試験（INT00027068）及び臨床薬理試験（BB*024 試験）成績に基づき設定した。

<sup>1</sup> Kristensen et al., 2006. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast-milk. Br J Clin Pharmacol; 63(3): 322-7.

<sup>2</sup> Klier et al., 2007. Mirtazapine and breast-feeding: maternal and infant plasma levels. Am J Psychiatry; 164: 348-9