

## 2.5 臨床に関する概括評価

目次

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| 2.5 臨床に関する概括評価 .....                   | 4  |
| 2.5.1 製品開発の根拠 .....                    | 4  |
| 2.5.1.1 うつ病の症状、疫学およびその発症機序 .....       | 4  |
| 2.5.1.2 うつ病治療の現状 .....                 | 5  |
| 2.5.1.3 本剤の特徴 .....                    | 6  |
| 2.5.1.4 臨床開発の経緯（外国） .....              | 6  |
| 2.5.1.5 臨床開発の経緯（日本） .....              | 7  |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 .....              | 9  |
| 2.5.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験 .....         | 9  |
| 2.5.2.2 食事の影響試験 .....                  | 9  |
| 2.5.2.3 製剤間比較 .....                    | 10 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 .....               | 11 |
| 2.5.3.1 健康志願者における薬物動態 .....            | 13 |
| 2.5.3.2 薬物相互作用 .....                   | 17 |
| 2.5.3.3 薬物動態における内因性要因の影響 .....         | 20 |
| 2.5.3.4 薬力学的作用 .....                   | 21 |
| 2.5.4 有効性の概括評価 .....                   | 22 |
| 2.5.4.1 国内で実施した試験 .....                | 23 |
| 2.5.4.2 外国で実施した臨床試験における有効性評価（参考） ..... | 30 |
| 2.5.4.3 有効性評価の結論 .....                 | 32 |
| 2.5.5 安全性の概括評価 .....                   | 33 |
| 2.5.5.1 曝露量と試験対象集団 .....               | 33 |
| 2.5.5.2 安全性解析計画 .....                  | 34 |
| 2.5.5.3 安全性プロファイル .....                | 35 |
| 2.5.5.4 安全性に対する内因性因子の影響 .....          | 46 |
| 2.5.5.5 安全性に対する外因性因子の影響 .....          | 47 |
| 2.5.5.6 長期投与における安全性 .....              | 48 |
| 2.5.5.7 離脱症状とリバウンド .....               | 48 |
| 2.5.5.8 過量投与における安全性 .....              | 48 |
| 2.5.5.9 特殊集団における安全性 .....              | 48 |
| 2.5.5.10 世界での使用経験 .....                | 50 |
| 2.5.5.11 結論 .....                      | 50 |
| 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 .....           | 51 |
| 2.5.6.1 ベネフィットの要約 .....                | 51 |
| 2.5.6.2 リスクの要約 .....                   | 54 |
| 2.5.6.3 結論 .....                       | 55 |
| 2.5.7 参考文献 .....                       | 56 |

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

略号一覧

| 略 称・略 号                                                              | 英 名                                                                                             | 名 称                               |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| AMI（アミトリプチリン）                                                        | amitriptyline hydrochloride                                                                     | アミトリプチリン塩酸塩                       |
| ANCOVA                                                               | Analysis of Covariance                                                                          | 共分散分析                             |
| ANOVA                                                                | Analysis of Variance                                                                            | 分散分析                              |
| AUC<br>AUC <sub>0-t</sub><br>AUC <sub>0-∞</sub><br>AUC <sub>pt</sub> | 血漿中濃度-時間曲線下面積<br>0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積<br>0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積<br>プロトンビン時間- 時間曲線下面積 |                                   |
| CMI（クロミプラミン）                                                         | clomipramine hydrochloride                                                                      | クロミプラミン塩酸塩                        |
| CGI                                                                  | Clinical Global Impression                                                                      | 臨床における全般的印象                       |
| CL                                                                   |                                                                                                 | クリアランス                            |
| C <sub>max</sub>                                                     |                                                                                                 | 最高血漿中濃度                           |
| CYP                                                                  |                                                                                                 | チトクロム P450                        |
| dn                                                                   |                                                                                                 | 投与量で補正した値                         |
| DSM                                                                  | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders                                           | 米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル         |
| DSM-III                                                              | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition                             | 米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版    |
| 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・統計マニュアル第 4 版    |
| DSM-IV-TR                                                            | Text Revision of the 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・統計マニュアル第 4 版改訂版 |
| EM                                                                   | extensive metabolizer                                                                           |                                   |
| FAS                                                                  | Full Analysis Set                                                                               | 最大の解析対象集団                         |
| FLV（フルボキサミン）                                                         | Fluvoxamine Maleate                                                                             | フルボキサミンマレイン酸塩                     |
| HAM-D                                                                | Hamilton 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                             |
| ITT                                                                  | Intent-to-treat                                                                                 | 意図された通りの治療                        |
| LOCF                                                                 | Last Observation Carried Forward                                                                | 最終観察時引き伸ばしデータ                     |
| MADRS                                                                | Montgomery Åsberg Depression Rating Scale                                                       | Montgomery Åsberg うつ病評価尺度         |
| MAO                                                                  | Monoamine Oxidase                                                                               | モノアミンオキシダーゼ                       |
| 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剤       |
| OC                                                                   | Observed Cases                                                                                  | 観察時データ                            |
| PAR（パロキセチン）                                                          | paroxetine hydrochloride hydrate                                                                | パロキセチン塩酸塩水和物                      |
| PM                                                                   | poor metabolizer                                                                                |                                   |
| SSRI（s）                                                              | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor                                                          | 選択的セロトニン再取り込み阻害剤                  |
| TCA（s）                                                               | Tricyclic antidepressant                                                                        | 三環系抗うつ剤                           |
| t <sub>max</sub>                                                     |                                                                                                 | 最高血漿中濃度到達時間                       |
| wn                                                                   |                                                                                                 | 体重で補正した値                          |

### 2.5 臨床に関する概括評価

#### 2.5.1 製品開発の根拠

##### 2.5.1.1 うつ病の症状、疫学およびその発症機序

うつ病の症状は、気分症状、意欲の低下、身体症状にまとめることができる。うつ病の患者では抑うつ気分や不安・焦燥等の気分症状を主症状として、日常的な活動性の減退、気力の低下、興味・関心の喪失等の意欲の低下、さらに食欲不振、睡眠障害、性欲低下や頭痛、肩こり、動悸、易疲労性、下痢、便秘等の種々の自律神経症状を含む身体症状が認められる<sup>1</sup>。これらの症状は患者の社会生活に影響するほど長く続き、また追いつめられた感情を抱き、時には自殺まで考える場合がある。このようにうつ病は通常の憂うつとは質的にも異なる病的なものと捉えられている。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition（DSM-IV）によれば、大うつ病性障害（MDD）は失調感情障害とは異なり、また統合失調症、統合失調症様障害、妄想性障害、又は特定不能の精神病性障害とも区別され、さらに過去に躁病エピソード、混合性エピソード又は軽躁病エピソードの発症がなく、大うつ病エピソード（1回または反復性）の存在を伴う気分障害と定義されている。この定義は現在精神科領域で臨床・研究に使用されている診断基準の一つとなっている。

WHO世界精神保健調査の一環として2002～2003年に日本で実施された疫学調査では、DSM-IV診断による大うつ病性障害の12ヶ月有病率は2.2%、生涯有病率は6.5%と報告されている<sup>2,3</sup>。うつ病患者と自殺の関連性は高く、WHOの多国間共同調査において自殺と精神障害の関連性が調査され、自殺既遂者の30.2%が気分障害と報告されている<sup>4</sup>。日本の調査でも、うつ状態と判定された人の自殺リスクは通常の9.95倍と報告されている<sup>3</sup>。この生涯有病率の高さ及びうつ病と自殺の関連性、またうつ症状による患者の生活の質の低下を考慮すると、うつ病は社会問題の一つと考えることができる。

うつ病の正確な発症機序は未だに明らかにされていないが、遺伝的素因、病前性格、ストレス等の心理社会的あるいは身体的要因等が重なりあって、うつ病が生じると考えられている。神経化学的・神経病理学的要因としては、うつ病患者では脳内のノルアドレナリン神経系あるいはセロトニン神経系の機能低下が生じているとするモノアミン（欠乏）仮説が提唱されている<sup>5</sup>。しかしながら、うつ病を単一の要因で説明するのは困難と考えられている。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.1.2 うつ病治療の現状

うつ病治療の第一選択肢は薬物療法である。しかしながら初回治療の抗うつ剤に反応しない患者が 40～50%存在し、複数の作用機序の異なる抗うつ剤にも無効な患者が 10～20%の割合で存在する<sup>6</sup>。このような患者にはリチウムやカルバマゼピンを抗うつ剤と同時に投与する増強療法や、電気痙攣療法、精神療法が用いられる<sup>7</sup>。

うつ病治療の薬物療法としては、1950 年代後半にイミプラミン塩酸塩の抗うつ効果が発見されて以来、多くの抗うつ剤が開発された。イミプラミン塩酸塩に代表される三環系抗うつ剤 (Tricyclic Antidepressant : TCA) は、優れた抗うつ効果を持つが、口渇、便秘、排尿障害等の抗コリン作用に基づく副作用が高い頻度で発生する。また心血管系に対する影響が強いため、特に高齢者や心臓疾患を持つ患者にとっては使用しづらい抗うつ剤である。また多くの TCA ではその標準的な処方量の 2 週間分が致死量となるといわれ、自殺念慮のあるうつ病患者の薬物治療では、過量服用時における抗うつ剤の心毒性は非常に重要な問題である。

これらの副作用の軽減を目的としてミアンセリン塩酸塩等の四環系抗うつ剤やトラゾドン塩酸塩等の非定型抗うつ剤が開発された。更に、うつ病のモノアミン仮説に基づいた選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Serotonine Noradrenaline Reuptake Inhibitor : SNRI) が開発された。日本では、1999 年に SSRI のフルボキサミンマレイン酸塩が承認され、続いて、2000 年に SSRI のパロキセチン塩酸塩及び SNRI のミルナシプラン塩酸塩が承認され、2006 年には SSRI のセルトラリン塩酸塩が承認された。

SSRIは、TCAでしばしば服薬コンプライアンス不良の原因となった抗コリン系の副作用や心血管系への安全性の問題点が軽減されており、現在、日本においてSSRIはその高い安全性によりうつ病治療の第一選択薬に位置付けられている。2001 年に実施された大うつ病の重症度による第一選択薬のアンケート調査によれば、軽症エピソードの場合には 69%、中等症エピソードでは 51%の医師が第一選択薬としSSRIを使用していることが報告されている<sup>8</sup>。しかしながら、SSRIにはセロトニン系の賦活化が関与する胃腸障害（嘔気、嘔吐、下痢）、中枢神経系の興奮（不眠、焦燥）や性機能障害等の副作用が認められる。また他の抗うつ剤と同様に作用発現が投与開始後 2～4 週間必要であり、また一部のうつ患者に効果が認められず、必ずしも理想的な抗うつ剤とは考えられない。

現在日本で承認されている抗うつ剤の作用機序はほとんどがノルアドレナリン又はセロトニンの取り込み阻害作用であり、欧米と比較して抗うつ剤の選択肢の範囲は狭い。うつ病の多様性という観点からも新たな作用機序の抗うつ剤の登場が求められている。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.1.3 本剤の特徴

本薬（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の抗うつ剤（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSA）という新たな分類に属する唯一の抗うつ剤である。

本薬の薬理作用の特徴は、シナプス前  $\alpha_2$ -アドレナリン自己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並びにセロトニンの遊離を増大させることである。ミアンセリンはノルアドレナリン遊離増大作用のみを示し、本薬と薬理作用が異なっている。また本薬は 5-HT<sub>1</sub> 受容体への親和性が低く、5-HT<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体をブロックするため、セロトニンの遊離が増加すると主に 5HT<sub>1</sub> 受容体を介した神経伝達が増強される。前述のようにモノアミンの欠乏がうつ病の要因の一つであるなら、本剤は抗うつ剤としての効果が期待される。またムスカリン受容体に対する親和性は低く、TCA で問題となった抗コリン作用による副作用の軽減が期待できる。さらに、本薬は 5-HT<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対するアンタゴニストとして作用するため、悪心や性機能障害といったセロトニン受容体が関与する副作用の軽減も期待できる。また本薬の抗ヒスタミン作用は鎮静や体重増加に関与するものと思われる。

本薬はノルアドレナリン、セロトニン並びにドパミンの再取り込みを阻害せず、モノアミン酸化酵素（Monoamine Oxidase : MAO）の活性も阻害しない。このため、本薬は TCA や MAO 阻害剤、ミアンセリン又は SSRI とは明確に薬理作用が異なる。本剤の臨床使用が可能となれば、これまでにない薬理作用を持つ薬剤の登場となり、抗うつ剤の選択肢が広がるものと期待される。

なお、本薬は SSRI と比較して作用発現が早く、また TCA よりも忍容性が高いことから広く外国において既に臨床の現場で使用されている。

### 2.5.1.4 臨床開発の経緯（外国）

欧州において 1991 年から 1993 年にかけて健康成人を対象とした第 I 相試験を実施した。またプラセボを対照とした比較試験を 1992 年に開始した。米国においてもプラセボと TCA との 3 群間比較試験を 1992 年から実施した。1994 年にオランダで、1996 年に米国で本剤が承認された後も第 IV 相臨床試験を実施しており、現在までにうつ病患者を対象とした約 160 試験を実施した。本申請では、うつ病患者を対象とした臨床試験として、2.7.3.1.2 で示した選択基準に合致する 27 試験を参考資料として選択した。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

#### 2.5.1.5 臨床開発の経緯（日本）

日本オルガノン株式会社は、19[ ]年から19[ ]年にかけて、日本人健康成人男性に本剤を2～30 mgを投与する単回経口投与試験及び5 mg, 10 mg, 15 mgを7日間投与する反復経口投与試験を行い、薬物動態及び忍容性について検討を行った。その結果、本剤は速やかに吸収され、反復投与試験では投与4日目に定常状態に達した。反復投与試験においてALAT, ASATに用量依存的な一過性上昇が認められたが、その他安全性については、本剤の忍容性が確認された。しかしながら、肝酵素の上昇に関する治験担当医師の判断を基に、第Ⅰ相臨床試験終了時点で日本における開発を中断した。一方、欧州における健康成人男性を対象とした試験においても、同様な肝酵素上昇が認められたが、上昇した肝酵素レベルは全例において短期間で正常に回復しており、臨床試験は継続された。

開発中断後の方針として、欧米において進行中の本剤の臨床試験成績を評価した後に、日本における開発の再開を検討する方針を採った。その後、欧米における試験成績が集積され、本剤の有効性及び安全性が立証された。うつ病患者を対象とした外国の臨床試験において、肝酵素パラメータの上昇が時折観察されたが、黄疸、肝炎、薬剤誘発性発熱は1例も観察されなかった。

日本での開発を再開するにあたり、外国でのさまざまな試験の安全性についての情報を含めた解析を行った結果、肝酵素パラメータが「臨床的に意味のある高値（正常範囲の上限の3倍を超える値に相当）」を示した回数について、本剤及びプラセボ、実薬対照の間で統計学的に有意な差は認められなかった。また、これらの肝酵素パラメータの上昇は、投与中一過性に認められたものであり、投与継続中あるいは中止後、正常に回復していた。また、肝酵素パラメータの上昇とその時期、投与量、回復に要した時間、年齢、性別との間に明確な因果関係はなかった。これらの試験成績について、1999年1月に、肝臓領域の医学専門家に精査を依頼したところ、本剤の肝機能に及ぼす安全性に特別な問題はないとの見解が示され、日本における開発の再開を決定した。

19 年 月にブリッジング試験を利用した臨床開発戦略について 相談を行  
い、 , 「

「**黒い**」という助言を得た。

この助言を参考とし、19[ ]年[ ]月から19[ ]年[ ]月にかけてドイツにおいて、日本人と白人での薬物動態及び安全性を比較する目的で第Ⅰ相臨床試験を実施した。また米国においてブリッジングの対照となるべき適切な試験がないことから、日本と欧州で同一のプロトコルを用いたDSM-IV 診断によるうつ病患者を対象としたフルボキサミンマレイン酸塩対照の二重盲検比較試験を日本と外国とで20[ ]年からほぼ同時期に実施し、本剤の有効性及び安全性について民族間の類似性を検討した。

ドイツで実施した日本人と外国人における第 I 相試験において、日本人の AUC が外国人より高く、薬物動態に関しては民族間に差が認められた。しかしながら、フルボキサミンを対照とした二重盲検比較試験において、日本人と外国人で有効性及び安全性の面では民族間に差がなかった。このため、ブリッジングによる外国の臨床試験データを利用した申請データパッケージを作成し申請することにした。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

20 年 月に 相談を行い、「 」の助言を受け、ブリッジング戦略を利用した開発を断念した。

その後、 を計画し、承認申請の可能性について 20 年 月に 相談を実施し、「 」との助言を得た。

この相談後、日本オルガノン株式会社単独での本剤の開発を断念し、20 年 月に明治製菓株式会社との共同開発に合意した。20 年 月に明治製菓株式会社が過去3回の機構相談の結果を踏まえ、 相談を行い以下の助言を得た。

この相談結果に基づき、うつ病及びうつ状態の患者を対象に、本剤 15 mg、30 mg、及び 45 mg/日群の3用量とプラセボ群を用いた二重盲検法による用量反応試験を 20 年 月から実施した。20 年 月に、本剤 30 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、15 mg～45 mg/日投与の範囲で本剤の有効性と安全性が確認された。

上記プラセボ対照比較試験の結果を受け、日本オルガノン株式会社と明治製菓株式会社は、これまでに得られている日本人での臨床試験データ及び現在進行中である日本人における長期投与試験を基に、外国の成績も踏まえて評価を行うことで、本剤の承認申請が可能と考え、この考え方の妥当性について 20 年 月に 相談を実施した。この 相談で について以下の助言を得、その後に実薬との比較試験を実施せず、今回申請するに至った。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

外国人において、ミルタザピンの絶対的バイオアベイラビリティ試験（AA\*024 試験）、食事の影響試験（003-012 試験）及び生物学的同等性試験（AA\*003 試験）の3試験により生物薬剤学的な評価を行った。実施した試験の一覧を表 2.5.2-1に示す。

ミルタザピンは適切な方法で測定した。臨床試験に加え製剤比較のために溶出試験を行った。

表 2.5.2-1 生物薬剤学の臨床試験一覧表

| 臨床試験番号     | 試験の種類                                          | 対象被験者     | 資料の種類 |
|------------|------------------------------------------------|-----------|-------|
| AA*024 試験  | 絶対的バイオアベイラビリティ試験                               | 外国人健康成人男性 | 参考資料  |
| 003-012 試験 | 食事の影響試験                                        | 外国人健康成人男性 | 参考資料  |
| AA*003 試験  | 15 mg 錠、5 mg 錠及び 5 mg カプセルと 30 mg 錠との生物学的同等性試験 | 外国人健康成人男性 | 参考資料  |

#### 2.5.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験

外国人健康成人男性における、絶対的バイオアベイラビリティは単回、反復投与時ともに約 50%であった（AA\*024 試験）。

#### 2.5.2.2 食事の影響試験

ミルタザピンの吸収速度は高脂肪食摂取により影響を受け、最高血漿中濃度到達時間（以下、 $t_{\max}$ ）が絶食時の 1.6 時間から、高脂肪食摂取時には 2.4 時間に延長した。これは、食物の存在により胃内容排泄速度が遅くなったためと考えられた。ミルタザピンの曝露、すなわち血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）や最高血漿中濃度（以下、 $C_{\max}$ ）は高脂肪食摂取時及び絶食時で生物学的同等性が認められ、高脂肪食摂取による吸収の程度への影響はなかった（003-012 試験）。ミルタザピンは臨床では長期にわたり投与される薬剤であることから、食事によるわずかな  $t_{\max}$  の遅延は、臨床上問題とならないと考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.2.3 製剤間比較

#### 1) ミルタザピン製剤の *in vitro* での溶出

種々の *in vitro* 溶出試験において、生物学的同等性試験で使用した各種製剤の溶出率は類似しており、すべての条件において、45 分以内で用量の 90%以上が溶出していた。つまり、消化管内における生理的 pH の範囲において溶出が非常に早く、溶出が吸収過程における律速とはならないと考えられた。

この結果より製剤処方の違いは、*in vivo* において吸収には影響を与えないことが予想された。

#### 2) ミルタザピンの異なる製剤間の比較

今回の申請製剤である 15 mg 錠は、外国で実施した生物学的同等性試験（AA\*003 試験）で使用した 15 mg 製剤とわずかに組成が異なる（XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）。しかし、これらの製剤の違いによる溶出速度への影響はなかった。

生物学的同等性試験には、外国での臨床試験で使用された製剤のうち、代表的な 4 つの異なる製剤、5 mg カプセル、5 mg 錠、15 mg 錠及び 30 mg 錠を使用した。

これら 4 製剤を用いて生物学的同等性試験を実施したところ、全曝露量（AUC）は生物学的同等性が証明された。したがって、ミルタザピンの吸収の程度には、製剤の種類は影響しないと考えられた。また、15 mg 錠の  $C_{max}$  に関してはばらつきが大きく生物学的同等性を検証できなかったものの、その違いの程度は小さくなく、臨床的な影響は少ないと考えられる。したがって、これら 4 製剤を使用した外国人を対象にした試験における影響は少ないと考えられた（AA\*003 試験）。

#### 3) まとめ

種々の製剤間でミルタザピンの *in vitro* 溶出率は類似しており、*in vivo* においてはミルタザピンの曝露量（AUC）について同等性が証明された。これらのことから、生物学的同等性試験で用いられた 15 mg 錠は、日本での申請製剤（日本人における臨床試験用製剤）及び外国の臨床試験に用いた他の製剤を代表した製剤であり、生物薬剤学的にも、他の製剤と同等であると考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた試験として実施した試験の一覧を表 2.5.3-1に、臨床薬理試験の一覧を表 2.5.3-2に示す。

表 2.5.3-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧表

| 報告書番号      | 目的                               | 資料の種類 |
|------------|----------------------------------|-------|
| SDGRR 2157 | 血漿及び肝タンパクとの結合                    | 評価資料  |
| SDGRR 3384 | 赤血球への分配                          | 評価資料  |
| SDGRR 4077 | 各種 CYP 分子種による代謝                  | 評価資料  |
| NL0020405  | CYP2C19 の代謝への関与                  | 評価資料  |
| SDGRR 4372 | CYP1A2, CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用 | 評価資料  |

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

表 2.5.3-2 臨床薬理試験一覧表

| 試験番号                 | 目的                        | 対象者                                   | 資料の種類 |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------------|-------|
| 日本人健康成人における薬物動態      |                           |                                       |       |
| なし                   | 単回投与試験                    | 日本人健康成人男性                             | 参考資料  |
| 22525                | 反復漸増投与試験                  | 日本人健康成人男性                             | 評価資料  |
| 外国人健康成人における薬物動態      |                           |                                       |       |
| ■020                 | 単回投与試験                    | 外国人健康成人男性                             | 参考資料  |
| BB*003               | 反復漸増投与試験                  | 外国人健康成人男性                             |       |
| 003-011              |                           |                                       |       |
| 22525                |                           |                                       |       |
| ■138                 | マスバランス試験                  | 外国人健康成人男性及び女性                         |       |
| 22501                | エナンチオマー薬物動態試験             | 外国人健康成人男性                             |       |
| AA*024               | 静脈内投与試験(絶対的バイオアベイラビリティ試験) | 外国人健康成人男性                             |       |
| 外国人の薬物動態における内因性要因の検討 |                           |                                       |       |
| ■007                 | 肝機能低下の影響検討試験              | 軽度～中等度の肝機能低下を有する外国人高齢男性又は外国人健康高齢男性    | 参考資料  |
| 22503                | 腎機能低下の影響検討試験              | 腎機能低下を有する外国人健康成人男性及び女性又は外国人健康成人男性及び女性 |       |
| 003-006              | 年齢及び性別の影響検討試験             | 外国人健康非高齢男性、非高齢女性、高齢男性又は高齢女性           |       |
| E-1600               | CYP2D6 の EM と PM における試験   | CYP2D6 の PM , EM の外国人健康成人男性及び女性       |       |
| 外国人の薬物動態における外因性要因の検討 |                           |                                       |       |
| 22509                | リチウムとの薬物相互作用検討試験          | 外国人健康成人男性                             | 参考資料  |
| 22512                | アミトリプチリンとの薬物相互作用検討試験      | 外国人健康成人男性及び女性                         |       |
| ■148                 | ジアゼパムとの薬物相互作用検討試験         | 外国人健康成人男性及び女性                         |       |
| 22511                | パロキセチンとの薬物相互作用検討試験        | 外国人健康成人男性及び女性                         |       |
| 22513                | シメチジンとの薬物相互作用検討試験         | 外国人健康成人男性                             |       |
| 22528                | ケトコナゾールとの薬物相互作用検討試験       | 外国人健康成人男性                             |       |
| 22514                | カルバマゼピンとの薬物相互作用検討試験       | 外国人健康成人男性                             |       |
| 22533                | フェニトインとの薬物相互作用検討試験        | 外国人健康成人男性                             |       |
| 22510                | リスペリドンとの薬物相互作用検討試験        | 外国人成人男性及び女性統合失調症患者                    |       |
| 22534                | ワルファリンとの薬物相互作用検討試験        | 外国人健康成人男性                             |       |
| ■147                 | エタノールの影響検討試験              | 外国人健康成人男性                             |       |
| 外国人における薬力学的作用        |                           |                                       |       |
| BB*024               | 睡眠及び心理測定学パラメータに対する影響検討試験  | 外国人健康成人男性                             | 参考資料  |
| ■021                 | メラトニン分泌への影響検討試験           | 外国人健康成人男性及び女性                         |       |

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.1 健康志願者における薬物動態

健康志願者における、ミルタザピンの単回及び反復経口投与後の主な薬物動態パラメータを表 2.5.3-3に示す。

表 2.5.3-3 健康志願者におけるミルタザピンの薬物動態パラメータ

| 試験番号<br>*         | n  | 投与量<br>(mg) | t <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | 消失半減期<br>(h) | AUC <sub>0-24</sub> <sup>1)</sup><br>(ng·h/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) |
|-------------------|----|-------------|-------------------------|-----------------------------|--------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| 日本人成人男性           |    |             |                         |                             |              |                                                |                                 |
| 日本人単<br>回投与試<br>験 | 4  | 7.5 (単回)    | 1.3±0.3                 | 17.3±2.9                    | 23.3±2.8     | 181.5±26.8                                     | 205.0±26.1                      |
|                   | 4  | 15 (単回)     | 1.1±0.3                 | 38.1±5.8                    | 31.7±8.2     | 392.0±38.6                                     | 477.2±115.5                     |
|                   | 4  | 30 (単回)     | 1.5±0.3                 | 76.4±17.0                   | 32.7±4.4     | 801.7±135.2                                    | 1006.3±116.4                    |
| 22525             | 9  | 15 (9日間反復)  | 1.5 <sup>2)</sup>       | 43.4±9.44                   | —            | 393±84.6                                       | —                               |
|                   | 9  | 30 (9日間反復)  | 1.5 <sup>2)</sup>       | 83.2±27.5                   | —            | 778±178                                        | —                               |
|                   | 9  | 45 (9日間反復)  | 1.5 <sup>2)</sup>       | 146±49.8                    | 23.2±6.06    | 1147±288                                       | —                               |
| 外国人成人男性           |    |             |                         |                             |              |                                                |                                 |
| 003-011           | 27 | 15 (5日間反復)  | 2.21±1.52               | 38.94±12.03                 | —            | 409±116                                        | —                               |
|                   | 27 | 30 (5日間反復)  | 2.63±1.4                | 80.31±23.95                 | —            | 900±254                                        | —                               |
|                   | 27 | 45 (5日間反復)  | 2.93±1.84               | 113.25±28.68                | —            | 1350±353                                       | —                               |
|                   | 27 | 60 (5日間反復)  | 2.7±1.59                | 158.39±40.59                | —            | 1793±447                                       | —                               |
|                   | 27 | 75 (5日間反復)  | 3.09±1.72               | 181.33±43.53                | 21.5±5.0     | 2149±476                                       | —                               |
| 22525             | 13 | 15 (9日間反復)  | 1.5 <sup>2)</sup>       | 30.6±7.77                   | —            | 282±50.8                                       | —                               |
|                   | 13 | 30 (9日間反復)  | 1.5 <sup>2)</sup>       | 63.8±16.8                   | —            | 553±96.4                                       | —                               |
|                   | 12 | 45 (9日間反復)  | 1.5 <sup>2)</sup>       | 102±37.5                    | 25.7±7.95    | 786±176                                        | —                               |
| 22503             | 5  | 15 (単回)     | 1.2±0.3                 | 42.5±16.3                   | 28.6±4.7     | —                                              | 362.2±65.9                      |
| 003-006           | 9  | 20 (単回)     | 1.67±0.65               | 32.1±8.1                    | 21.7±4.2     | —                                              | 355.3±119.2                     |
| 003-006           | 9  | 20 (7日間反復)  | 1.33±0.43               | 45.9±24.3                   | 22.1±3.7     | 386.5±170.3                                    | —                               |
| 22509             | 12 | 30 (単回)     | 1.25 <sup>2)</sup>      | 56.13±13.93                 | 16.98±3.42   | —                                              | 561.89±134.080                  |
| 22512             | 11 | 30 (6日間反復)  | 2.93                    | 54.70 <sup>3)</sup>         | —            | 617 <sup>3)</sup>                              | —                               |
| 22513             | 12 | 30 (7日間反復)  | 2.1±1.08                | 62.5±15.8                   | 24.6±10.21   | 1151.6±647.8                                   | —                               |
| 22528             | 24 | 30 (単回)     | 2.00 <sup>2)</sup>      | 49.0±19.4                   | 27.6±7.37    | —                                              | 611±235                         |
| 22514             | 12 | 30 (6日間反復)  | 1.1±0.3                 | 80.4±18.5                   | —            | 706±235                                        | —                               |
| 22533             | 8  | 30 (5日間反復)  | —                       | 65.1                        | —            | 547                                            | —                               |
| 外国人成人女性           |    |             |                         |                             |              |                                                |                                 |
| 22503             | 5  | 15 (単回)     | 1.8±0.8                 | 24.7±6.9                    | 36.9±6.2     | —                                              | 396.9±218.3                     |
| 003-006           | 9  | 20 (単回)     | 1.72±1.00               | 36.9±11.3                   | 37.7±13.3    | —                                              | 672.8±247.5                     |
| 003-006           | 9  | 20 (7日間反復)  | 2.33±1.62               | 59.9±21.4                   | 35.4±13.7    | 768.9±233.6                                    | —                               |
| 22512             | 12 | 30 (6日間反復)  | 2.81                    | 77.97 <sup>3)</sup>         | —            | 923 <sup>3)</sup>                              | —                               |
| 外国人成人男女           |    |             |                         |                             |              |                                                |                                 |
| 22511             | 20 | 30 (6日間反復)  | —                       | 83.1 <sup>3)</sup>          | —            | 763                                            | —                               |
| 外国人高齢男性           |    |             |                         |                             |              |                                                |                                 |
| 007               | 8  | 15 (単回)     | 1.45±0.73               | 40.6±13.8                   | 31.6±7.5     | —                                              | 486±161                         |
| 003-006           | 8  | 20 (単回)     | 1.59±0.74               | 48.4±20.1                   | 32.2±15.4    | —                                              | 647.3±293.8                     |
| 003-006           | 8  | 20 (7日間反復)  | 2.41±1.66               | 51.6±29.4                   | 31.1±15.1    | 692.9±357.3                                    | —                               |
| 外国人高齢女性           |    |             |                         |                             |              |                                                |                                 |
| 003-006           | 8  | 20 (単回)     | 2.03±1.64               | 45.6±20.2                   | 40.6±12.8    | —                                              | 770.4±269.9                     |
| 003-006           | 8  | 20 (7日間反復)  | 2.31±1.43               | 62.0±27.6                   | 39.0±10.8    | 860.0±238.3                                    | —                               |

\*少なくとも C<sub>max</sub> と AUC を算出している試験の薬物動態パラメータを示す

—: 算出せず, 平均値±標準偏差

1) 日本人単回投与試験は AUC<sub>0-72</sub>, 2) 中央値, 3) 幾何平均値

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.1.1 吸収

ミルタザピンは経口投与後速やかに吸収され、日本人健康成人での反復経口投与時の  $t_{\max}$  は 1.5 時間であった（22525 試験）。

ミルタザピン定常状態時の  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{\max}$  は、臨床用量である 15～45 mg の範囲で日本人及び外国人ともに用量相関性が認められた（22525 試験）。

単回投与時の  $AUC_{0-\infty}$  と反復投与時の  $AUC_{0-24}$  を比較したところ、日本人及び外国人において大きな差は認められなかった。また、 $C_{\max}$  も単回投与時と反復投与時で類似していることから、初回投与から定常状態に到達するまでの蓄積性はほとんどないものと考えられた。したがって、日本人及び外国人において、ミルタザピンは、検討した投与量の範囲で消失に飽和が起こらず、薬物代謝酵素誘導を起こさないと考えられた。

また、22525 試験の結果、日本人ではミルタザピンの 1 日 1 回反復投与において投与開始 7 日以内には定常状態に到達すると考えられた。なお、本試験では 8 日目より前の投与前の血漿中濃度を測定していなかった。一方、外国人ではミルタザピンの 1 日 1 回反復投与において投与開始 3～4 日以内には定常状態に到達すると考えられた。日本人及び外国人における消失半減期は類似していることから、おそらく日本人においても投与開始 3～4 日以内には定常状態に到達すると考えられる。

マスバランス試験（■138 試験）において、投与後 168 時間までに投与した放射能の 79.9～94.2% が尿及び糞中へ排泄されたが、尿及び糞中への未変化体の排泄はわずかであった（2.5.3.1.4）ことから、ミルタザピンはほぼすべてが腸管から吸収されるものと考えられた。一方、絶対的バイオアベイラビリティは約 50% である（AA\*024 試験）ことから、腸管壁及び肝での初回通過効果を受けるものと考えられた。

### 2.5.3.1.2 分布

絶対的バイオアベイラビリティ試験（AA\*024 試験）における静脈内投与の血漿中濃度推移から算出した分布容積は、反復投与時（定常状態）で 339.1 L であった。この値は健康成人における総体液量に比べ高値であり、ミルタザピンが脈管外組織へ広く分布しているものと考えられた。

*in vitro* 試験において、ミルタザピンのヒト血漿タンパクへの結合率は、10～10000 ng/mL の濃度範囲で平均 84.5% であり、その結合は可逆的であり、非選択的であると考えられた。なお、この範囲は日本人における定常状態時の  $C_{\max}$ （15, 30 及び 45 mg 投与時でそれぞれ 43, 83 及び 146 ng/mL）を網羅している（表 2.5.3-3）。

ヒト肝タンパクと血漿タンパクへの結合の強さを比較したところ、肝タンパクへの結合が強かった。

赤血球画分へ分配した放射能の割合は 41% であり、この値はヘマトクリット値とほぼ同様で、添加したミルタザピンの濃度及びインキュベーション時間によらず一定であった。このことから、ミルタザピンのヒト赤血球への結合は非特異的であり、全血中の赤血球画分の割合を反映することが示唆された。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.1.3 代謝

ミルタザピンの主な代謝経路として、脱メチル化、酸化及びそれらの抱合並びにグルクロン酸による第4級アミンへの直接抱合が考えられた。図 2.5.3-1に推定されたヒトにおける代謝マップを示す。

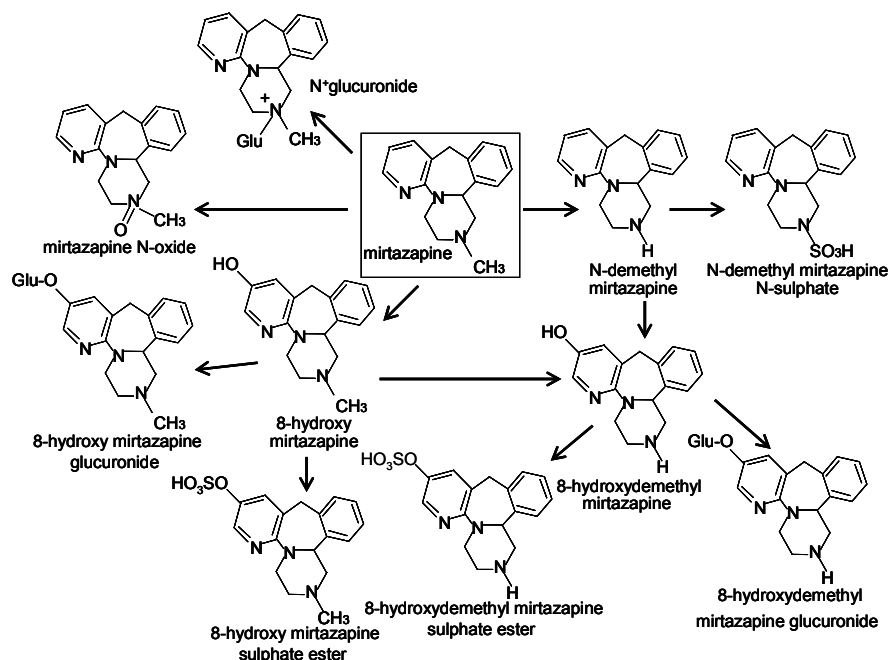


図 2.5.3-1 推定代謝マップ

Glu : グルクロン酸

ミルタザピンは複数の代謝経路により代謝されることが示唆され、ミルタザピンの主な代謝経路として、8位の水酸化、N位の脱メチル化、N位の酸化及びグルクロン酸による第4級アミンへの直接抱合が考えられ、8-ヒドロキシ体はグルクロン酸又は硫酸による抱合、N-脱メチル体はN位での硫酸抱合を受けると推定された。

血漿中では、ミルタザピンのほかに、8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体、4級N-グルクロン酸抱合体、N-脱メチル体及び少量のN-酸化体と8-ヒドロキシ体がみられた。

尿中では主に抱合された代謝物がみられ、主な尿中代謝物は8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体及び4級N-グルクロン酸抱合体であった。尿中へ排泄された未変化体量は、投与量の5%以下であった。

糞中では非抱合代謝物のみが存在し、糞中代謝物としてはN-酸化体、N-脱メチル体、8-ヒドロキシ体、8-ヒドロキシN-脱メチル体及び未変化体がみられた。

*in vitro*におけるミルタザピンの代謝に関するCYP分子種の検討（SDGRR 4077 及び NL0020405）結果から、ミルタザピンの8位水酸化にはCYP2D6 及びCYP1A2 が主に関与し、N位脱メチル化及びN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。その他のCYP分子種に関しては、ミルタザピンの代謝への寄与は少ないものと考えられた<sup>9</sup>。マスバランクス試験（■138 試験）において、ヒト尿中に4級N-グルクロン酸抱合体が主要代謝物として投与量の5～20%検出されたことから、ミルタザピンの代謝へのグルクロニルトランスフェラーゼの関与も示唆された。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.1.4 排泄

マスバランス試験（■138 試験）において、投与後 168 時間までに投与した放射能のほぼ全量が尿中及び糞中に排泄され、投与後 168 時間までに投与量の 79.9～94.2%が、尿中に 57.6～82.5%、糞中に 9.3～22.3%排泄された。

尿中へ排泄された未変化体量は、投与量の 5%以下であり（■138 試験）、糞中への未変化体排泄も非常に少量であることから、ミルタザピンは肝代謝により体内から消失する薬剤であると考えられた。

ミルタザピンの平均血漿中消失半減期は、日本人反復投与試験（22525 試験）では 23.2 時間、同試験での外国人健康男性志願者では 25.7 時間、その他の試験でもおよそ 20～40 時間であった。したがって、ミルタザピンは 1 日 1 回投与が可能であると考えられた。また、静脈内投与試験（AA\*024 試験）において、得られた定常状態時のクリアランスは 31.2 L/h であった。

活性代謝物である N-脱メチル体の消失半減期はミルタザピンと同程度であった。

### 2.5.3.1.5 エナンチオマーの薬物動態

エナンチオマーの薬物動態を検討した試験（22501 試験）において、ミルタザピンの R 体より S 体の消失速度が速く、R 体の消失半減期は S 体に比べ約 2 倍長かったため、ミルタザピンの R 体の血漿中濃度は全体的に S 体より高かった。R 体の  $AUC_{0-\infty}$  は S 体に比べ 2.8 倍大きかった。

以上のように、ミルタザピンの各エナンチオマーの薬物動態には違いが認められた。ミルタザピンの両エナンチオマーの薬理作用については、2.4.2.5 で論じている。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.2 薬物相互作用

CYP代謝に関連する薬剤との薬物相互作用試験の結果を表 2.5.3-4に示す。以下に示していないCYP分子種に関連する薬物相互作用は無いものと考え、臨床での薬物相互作用試験は実施しなかった<sup>9)</sup>。

表 2.5.3-4 薬物相互作用試験における薬物動態への影響

| 併用薬<br>(試験番号)                       | 併用薬の CYP 酵<br>素に関する特性                                   | 化合物                 | 併用した結果                                                                                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP 阻害剤                             |                                                         |                     |                                                                                                        |
| ケトコナゾール<br>(22528 試験)               | CYP3A4 阻害剤                                              | ミルタザピン              | C <sub>max</sub> が 42%, AUC <sub>0-∞</sub> が 52%増加                                                     |
|                                     |                                                         | ミルタザピンの N-脱メチル体     | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
| シメチジン<br>(22513 試験)                 | CYP1A2,<br>CYP2C9,<br>CYP2C19,<br>CYP2D6,<br>CYP3A4 阻害剤 | ミルタザピン              | C <sub>max</sub> が 23.6%, AUC <sub>0-∞</sub> が 63.5%増加                                                 |
|                                     |                                                         | ミルタザピンの N-脱メチル体     | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
|                                     |                                                         | シメチジン               | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
| パロキセチン <sup>1)</sup><br>(22511 試験)  | CYP2D6 阻害剤                                              | ミルタザピン              | AUC <sub>0-24</sub> が 18%増加                                                                            |
|                                     |                                                         | ミルタザピンの N-脱メチル体     | AUC <sub>0-24</sub> が 25%増加                                                                            |
|                                     |                                                         | パロキセチン              | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
| CYP 誘導剤                             |                                                         |                     |                                                                                                        |
| カルバマゼピン <sup>2)</sup><br>(22514 試験) | CYP3A4 誘導剤                                              | ミルタザピン              | AUC <sub>0-24</sub> が減少 (706→261 もしくは 276 ng・h/mL)<br>C <sub>max</sub> が減少 (80.4→49.0 もしくは 45.3 ng/mL) |
|                                     |                                                         | ミルタザピンの N-脱メチル体     | C <sub>max</sub> が増加 (29.5→37.6 もしくは 45.6 ng/mL)                                                       |
|                                     |                                                         | カルバマゼピン             | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
|                                     |                                                         | カルバマゼピン 10,11-エポキシド | AUC <sub>0-12</sub> 及び C <sub>max</sub> がわずかに減少                                                        |
| フェニトイン<br>(22533 試験)                | CYP3A4 誘導剤                                              | ミルタザピン              | C <sub>max</sub> が 30%, AUC <sub>0-24</sub> が 46%減少                                                    |
|                                     |                                                         | ミルタザピンの N-脱メチル体     | C <sub>max</sub> が 16%増加し, AUC <sub>0-24</sub> が 11%減少                                                 |
|                                     |                                                         | フェニトイン              | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
| CYP 基質                              |                                                         |                     |                                                                                                        |
| ジアゼパム<br>(225148 試験)                | CYP3A4 の基質                                              | ミルタザピン              | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
|                                     |                                                         | ジアゼパム               | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
| アミトリプチリン<br>(22512 試験)              | CYP1A2,<br>CYP2C19,<br>CYP2C9,<br>CYP2D6 の基質            | ミルタザピン              | (男性) C <sub>max</sub> が 36%増加<br>(女性) 薬物動態パラメータは影響受けず                                                  |
|                                     |                                                         | ミルタザピンの N-脱メチル体     | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
|                                     |                                                         | アミトリプチリン            | (男性) C <sub>max</sub> が 23%増加<br>(女性) C <sub>max</sub> が 23%, AUC <sub>0-24</sub> が 13%減少              |
|                                     |                                                         | ノルトリプチリン            | 薬物動態パラメータは影響受けず                                                                                        |
| リスペリドン<br>(22510 試験)                | CYP2D6 及び<br>CYP3A4 の基質                                 | リスペリドン              | 薬物動態パラメータは影響受けず <sup>3)</sup>                                                                          |

1) CYP2D6 の基質でもある

2) CYP3A4 の基質でもある

3) ミルタザピンの薬物動態は評価できず

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 1) ミルタザピンの代謝に関連する CYP 分子種の阻害剤／誘導剤との併用におけるミルタザピンの薬物動態への影響

ミルタザピンの薬物動態はCYP2D6 及びCYP3A4 の阻害剤とCYP3A4 の誘導剤の影響を受けた（表 2.5.3-4）．併用による最大のAUCの増加はシメチジン（複数のCYPの阻害剤）との併用で認められた 63.5%の増加であり，最大のAUCの減少はカルバマゼピン（CYP3A4 誘導剤）との併用で認められた 60%程度の減少であった．なお，CYP1A2 に関しては，CYP1A2 を阻害するシメチジンを用いた薬物相互作用試験を行ったが，シメチジンはCYP1A2 を阻害するだけでなくCYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及びCYP3A4 も阻害するため，CYP1A2 に特異的な阻害剤との薬物相互作用試験結果は得られていない．

### 2) ミルタザピンによる併用薬の薬物動態への影響

ミルタザピンは，*in vitro* 試験から，CYP1A2, CYP2D6 及び CYP3A4 を競合的に阻害するが，その作用は阻害作用が強いことで知られている薬物に比べ非常に弱いものであった．ミルタザピンは，アミトリプチリンを除き，併用を検討したすべての薬剤の薬物動態に対して影響を与えなかった．アミトリプチリンの場合は，AUC に比べ  $C_{max}$  への影響が大きかったことから，主に吸収過程への影響が示唆された．しかし，ミルタザピン併用投与時における変化は小さいものであり（ $\leq 23\%$ ），臨床的に意味のあるものではないと考えられた．

### 3) 併用が予想される他の薬剤との相互作用

ミルタザピンと併用が予想される他の薬剤として，リチウム，ワルファリン及びエタノールとの薬物相互作用を検討した．

リチウムはミルタザピンの薬物動態に影響を与えず，またミルタザピンもリチウムの薬物動態に影響を与えなかった（22509 試験）．

ミルタザピン 30 mg の反復併用投与時におけるワルファリンの薬理作用（ $AUC_{0-24}$  及びプロトンポンプ時間）に対する影響はわずかではあったが，国際標準比（以下，INR）を 1.6 から 1.8 に有意に増加させた（22534 試験）．この投与量ではおそらく臨床的な影響はなかったものと考えられるが，更に高い投与量のミルタザピンとの併用の場合は，より顕著な影響が認められる可能性がある．

エタノールとの併用試験において，ミルタザピン単独投与時と比べエタノール併用投与時には血漿中ミルタザピン濃度は高値を示す（ $\sim 40\%$ ）傾向があった．また平均血漿中エタノール濃度はミルタザピン反復投与 8 日目にエタノールを併用したとき低値を示したが，ミルタザピン単回投与時にエタノールを併用したときには併用の影響を与えなかった．また，エタノールとミルタザピンの併用により，鎮静作用の増強が認められた（■147 試験）．

### 4) 心理測定検査における薬物相互作用

リチウム（22509 試験）及びパロキセチン（22511 試験）との薬物相互作用試験の結果から，心理測定検査においては併用時及び単独投与時で有意な変化は認められなかった．

ジアゼパム（■148 試験）及びアミトリプチリン（22512 試験）との薬物相互作用試験の結果から，心理測定検査で相加的又は相乗的な相互作用がみられた．

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 5) まとめ

各種薬剤との薬物相互作用試験の結果、本剤の投与時に注意が必要なものは以下のように考えられた（表 2.5.3-5）。

表 2.5.3-5 本剤の投与時に注意が必要な薬剤

| 薬剤                                                     | 臨床症状                                                                         |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| CYP3A4 阻害剤<br>(ケトコナゾールなど)                              | CYP3A4 の阻害によりミルタザピンの血漿中濃度が上昇する。したがって、強力な CYP3A4 阻害作用を持つ薬剤との併用投与時には注意する必要がある。 |
| シメチジン<br>(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 阻害剤) | シメチジンとの併用投与によりミルタザピンの血漿中濃度が上昇する。したがって、シメチジンとの併用投与時には注意する必要がある。               |
| CYP3A4 誘導剤<br>(カルバマゼピン, フェニトインなど)                      | CYP3A4 の誘導によりミルタザピンの血漿中濃度が減少する。したがって、CYP3A4 誘導作用を持つ薬剤との併用投与時には注意する必要がある。     |
| エタノール                                                  | エタノールのうつ様作用を付加的に増強する可能性がある。本剤を服用中はアルコールの摂取を避けることが望ましい。                       |
| ワルファリン                                                 | INR が増加する可能性がある。本剤とワルファリンを併用する場合は INR のモニターを行うことが望ましい                        |

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.3 薬物動態における内因性要因の影響

#### 2.5.3.3.1 肝機能障害及び腎機能障害の影響

健康高齢者群に比べて軽度及び中等度の肝機能低下高齢者群では、ミルタザピン単回経口投与後の  $AUC_{0-\infty}$  は 57% 大きく、体重で補正した（以下、 $wn-$ ）CL は 33% 低かった（007 試験）。

腎機能正常者群に比べ、中等度及び重度の腎機能低下者群でのミルタザピン単回経口投与後の  $AUC_{0-\infty}$  は有意に大きく（中等度腎機能低下者群：54% 増加，重度腎機能低下者群：116% 増加），また  $wn-CL$  は腎機能低下者群で低かった。軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群との差は認められなかった（22503 試験）。

以上のことから、肝機能低下及び腎機能低下患者にミルタザピンを投与する場合は、クリアランスの低下を考慮する必要がある。

#### 2.5.3.3.2 年齢の影響

成人に比べ、 $C_{max}$  は高齢者で高くなる傾向があり、消失半減期は高齢者で延長する傾向がみられた。 $AUC$  は非高齢者より高齢者で有意に高かった（003-006 試験）。上記のような、高齢者での  $AUC$  の増加及び消失半減期の延長傾向は、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。

以上のことから、高齢者においてミルタザピンの増量は、慎重に行う必要がある。

しかし、有効性（2.5.4.1.4 参照）及び安全性（2.5.5.4.2 参照）ともに高齢者と非高齢者間での明確な違いは認められていない。

#### 2.5.3.3.3 性別の影響

男女間で  $C_{max}$  及び  $t_{max}$  の有意な差は認められなかったが、男性に比べ女性で消失半減期は長く、また  $AUC$  が大きかった（003-006 試験）。これらの違いは、女性と男性のクリアランス及び分布容積の違いによるものと推測される。

しかし、有効性（2.5.4.1.4 参照）及び安全性（2.5.5.4.3 参照）ともに男性と女性間で明確な違いは認められず、臨床的な影響はないものと考えられる。

#### 2.5.3.3.4 日本人及び外国人における薬物動態

日本人における定常状態でのミルタザピンの  $AUC_{0-24}$  は外国人より 41% 高く、 $C_{max}$  は 37% 高かった（22525 試験）。しかし、これは日本人と外国人の平均体重が異なることが一因と考えられたため、体重補正したところ、日本人の  $wn-dn-C_{max}$  及び  $wn-dn-AUC_{0-24}$  の平均値は外国人と比較して、それぞれ 19% 及び 22% 高く、体重で補正する前と比べ、その差は縮小した。以上のように、日本人と外国人における薬物動態の差は主に体重に起因しているものと考えられた。なお、日本人と外国人における N-脱メチル体の薬物動態は類似していた。

なお、15～45 mg/日の投与量の範囲で実施した日本人患者を対象とした用量設定試験（001 試験，2.5.4 及び 2.5.5 参照）において、外国人患者と同程度の有効性及び安全性が示された。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.3.4 薬力学的作用

ミルタザピンの睡眠に対する作用としては、睡眠量を増やし、深い睡眠を誘発し、睡眠への導入が早くなることが考えられる（BB\*024 試験）。

メラトニン分泌に関する試験（■021 試験）の結果、ミルタザピン投与により血漿中メラトニン濃度が有意に上昇した。この結果は、メラトニン分泌における  $\alpha_2$  アドレナリン作用の影響を示唆するものであり、シナプス前  $\alpha_2$  アドレナリン受容体アンタゴニストであるミルタザピンの薬理作用を示すものであった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4 有効性の概括評価

ミルタザピンのうつ病患者を対象とした試験としては、国内において短期投与試験を2試験、長期投与試験を1試験の計3試験を実施した。表 2.5.4-1に、各試験の概要を示した。短期投与試験は、プラセボ対照用量検討試験（001 試験）及びフルボキサミン対照比較試験（9902 試験）の各1試験である。また、長期投与試験は001 試験の被験者を対象とした一般臨床試験（002 試験）である。

国内で実施した試験での有効性解析対象例数は、短期投与試験が463例（ミルタザピン投与例：295例、プラセボ投与例：70例、フルボキサミン投与例：98例）、長期投与試験が107例であった。

表 2.5.4-1 うつ病に対する国内臨床試験一覧

| 試験番号 | 試験内容                      | 試験デザイン                                                                     | 目的         |
|------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 001  | 短期投与試験<br>(プラセボ対照用量検討試験)  | 無作為化、二重盲検並行群間比較、プラセボ対照、固定用量（ミルタザピン群：15 mg/日群、30 mg/日群、45mg/日群）、6週間投与、多施設共同 | 有効性<br>安全性 |
| 9902 | 短期投与試験<br>(フルボキサミン対照比較試験) | 無作為化、二重盲検並行群間比較、フルボキサミン対照、漸増法（ミルタザピン群：15 mg/日～45 mg/日）、6週間投与、多施設共同         | 有効性<br>安全性 |
| 002* | 長期投与試験<br>(一般臨床試験)        | オープンラベル、任意漸増法（15 mg/日～45 mg/日）、52週間投与、多施設共同                                | 安全性<br>有効性 |

\*：002 試験の被験者は001 試験の被験者を対象とした。107 例中001 試験でのミルタザピン投与例は84例、プラセボ投与例は23例である。

本申請資料においては、上記国内3試験成績により、有効性に関する臨床データパッケージを構築し、ミルタザピンのうつ病に対する有効性評価を実施した。

また、外国で実施したうつ病患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験から約4000例の患者を含む27試験を選択し参考資料とし、有効性の評価をおこなった。これらの試験にはプラセボ対象試験、国内で現在販売されている代表的なTCA、SSRI及びその他の抗うつ剤との比較試験、再発予防試験が含まれる。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4.1 国内で実施した試験

#### 2.5.4.1.1 短期投与試験

無作為化、二重盲検並行群間比較で実施した短期投与試験 2 試験（001 試験及び 9902 試験）の試験デザイン及び試験成績を以下概説した。

#### （1）試験デザイン

##### 1) 主要な選択基準

診断基準は DSM-IV 分類又は DSM-IV-TR 分類を用い、大うつ病性障害（単一エピソード及び反復性）に合致する患者を対象とし、年齢は 20 歳以上 75 歳以下、投与開始前の HAM-D 合計スコア（17 項目）は 18 以上とした。また、今回の大うつ病エピソードの継続期間については、9902 試験では 12 ヶ月未満としたが、001 試験では制限を設けなかった。

##### 2) 投与方法・投与期間

001 試験及び 9902 試験の用量幅は、いずれも外国での承認用量範囲である 15 mg/日～45 mg/日とし、1 日 1 回就寝前投与とした。開始用量は、いずれの試験も 15 mg/日とした。001 試験では強制的に固定用量（15 mg/日、30 mg/日、45 mg/日の 3 群）まで増量したが、9902 試験では 15 mg/日～45 mg/日の用量幅で漸増した。投与期間は、うつ病の短期投与試験で通常用いられている 6 週間とした。

##### 3) 評価尺度及びエンドポイント

有効性の評価尺度は、うつ病に対する薬効評価のために世界中で汎用され、国内においても信頼性及び妥当性が確認されているハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Rating Scale for Depression : HAM-D）を用い、17 の評価項目の合計スコア : HAM-D 合計スコア（17 項目）を算出した。有効性の主要評価項目としては、LOCF である投与終了（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とした。副次的評価項目としては、HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量の推移、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である HAM-D 反応率、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である HAM-D 寛解率、投与終了（中止）時の Clinical Global Impression (CGI) が「非常に良くなった」及び「良くなった」と評価された被験者の割合である CGI 改善率等を設定した。いずれも国内外のうつ病の臨床試験で通常用いられている評価尺度である。

##### 4) 対照群の設定

国内におけるうつ病治療薬の臨床評価において、長年にわたりプラセボ対照比較試験の必要性が議論されてきた。ミルタザピンの開発において平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日実施の ■■■ 相談においてプラセボ対照比較試験の必要性が指摘されたこと、また、欧米のうつ病治療薬の臨床評価ガイドラインにおいて、プラセボを対照薬とした無作為化、二重盲検法による 6 週間程度の短期投与試験が必須とされていることを勘案し、国内初の試みとして 001 試験において、プラセボを対照薬として設定した。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

9902 試験では、日本において、治験実施時点で承認されている抗うつ剤の中で、広く臨床使用されている SSRI であるフルボキサミンを対照薬として設定した。

### 5) 統計学的手法

主要解析として、001 試験では共分散分析（ANCOVA）を、9902 試験では分散分析（ANOVA）を用い、LOCF による群間比較を行った。また、主要解析対象集団は、001 試験では FAS、9902 試験では ITT とした。

#### （2）試験対象集団

国内で実施した短期投与試験 2 試験において対象となった被験者集団の性別は、男女がほぼ 1 : 1、年齢は 30 歳代及び 40 歳代がいずれも約 30%と多く、64 歳以下が 90%以上と大多数であった。DSM 分類の病型分類は、単一エピソードと反復性がほぼ 1 : 1、重症度は中等症が約 8 割と多かった。また、短期投与試験 2 試験における被験者集団は、各投与群で人口統計学的特性及び他の基準値の特性において大きな違いはなかった。

日本におけるうつ病患者は、20 歳代～30 歳代の若年層及び 40 歳代～60 歳代の中老年層に多く、また、初発年齢は 20 歳代～30 歳代といわれている<sup>2</sup>。国内試験に組み入れられた被験者は、30 歳代、40 歳代がいずれも多く、平均年齢及び初発からの期間から、初発年齢は平均して 30 歳代程度と推定され、また、中等症の患者が大多数であった。

以上から、今回登録された被験者集団は、製造販売承認後に本剤の適用と予想される経口の抗うつ剤の投与対象となるうつ病患者母集団を代表しうると考えられた。

なお、国内臨床試験では 65 歳以上の高齢者は 23 例（内：長期投与試験が 1 例）が登録された。小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### （3）プラセボ対照用量検討試験（001 試験）での有効性

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共に、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検討した。主要評価項目として設定した投与終了（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は、15 mg/日群が -13.3、30 mg/日群が -13.8、45 mg/日群が -11.9、プラセボ群が -10.4 で、プラセボ群に対する群間差（95%信頼区間）は、15 mg/日群が -2.8（-5.3～-0.4）、30 mg/日群が -3.4（-5.8～-1.0）、45 mg/日群が -1.6（-4.2～0.9）で、プラセボ群に比べ、15 mg/日群、30 mg/日群はいずれも有意な減少が認められ（ $p=0.0243$ 、 $p=0.0065$ ）、うつ病に対するミルタザピンの 15 mg/日投与及び 30 mg/日投与の有効性が確認された。

また、ミルタザピンのいずれの投与群でも 15 mg/日が投与されている、投与第 1 週での早期脱落例の影響及び OC での投与 6 週後の解析結果を考慮すると、45 mg/日群も有効性を示すと考えられ、ミルタザピンの 15 mg/日投与、30 mg/日投与、45 mg/日投与の用量反応曲線は平坦であると推定された。

ミルタザピン 15 mg/日群、30 mg/日群は、投与 1 週間～投与 2 週間からプラセボ群との差がみられ、効果の早期発現が認められた。また、HAM-D 反応率及び CGI 改善率もミルタザピンの有効性を支持する結果であった。

よって、ミルタザピンのプラセボに対する優越性が検証され、ミルタザピン 15 mg/日～45 mg/日は、うつ病に対し有効性を示すと考えた。

なお、図 2.5.3-1にLOCFにおけるミルタザピンの各投与群とプラセボ群の各週でのHAM-D合計スコア（17 項目）の変化量の推移を示した。

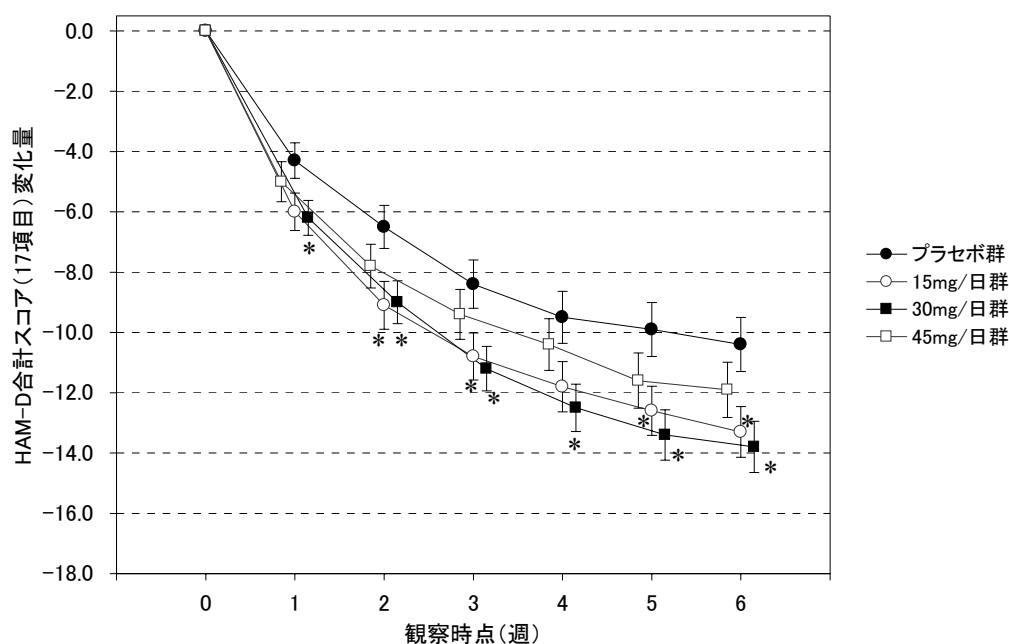


図 2.5.4-1 HAM-D 合計スコア（17 項目）変化量の推移（LOCF），FAS（001 試験）

平均値±標準誤差を示す。 \* :  $p < 0.05$  (ANCOVA)

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### （4）フルボキサミン対照比較試験（9902 試験）での有効性

フルボキサミン（50 mg/日～150 mg/日）を対照とし、ミルタザピン（15 mg/日～45 mg/日）の抗うつ効果について、相対的位置付けを検討した。主要評価項目として設定した投与終了（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は、ミルタザピン群が-13.8、フルボキサミン群が-11.7で、ミルタザピン群はフルボキサミン群に比べて2.2大きく（ $p=0.0462$ ）、変化量の差の95%信頼区間が-4.4～-0.0であったことから、日本人における部分集団において本剤はフルボキサミンと比較して変化量が多い傾向が示唆された。

また、ミルタザピン群とフルボキサミン群との差は、投与1週間後から認められ、それ以降も維持されていたことから、ミルタザピンの効果発現は早く、その効果は安定していることが示された。さらに、HAM-D 反応率（ $p=0.0294$ ）及び CGI 改善率もミルタザピンの有効性を支持する結果であった。

よって、ミルタザピンは、日本人部分集団において、うつ病に対しフルボキサミンと少なくとも同等の有効性を示すと考えた。

なお、図 2.5.4-2にLOCFにおけるミルタザピン群とフルボキサミン群の各週でのHAM-D合計スコア（17 項目）の変化量の推移を示した。

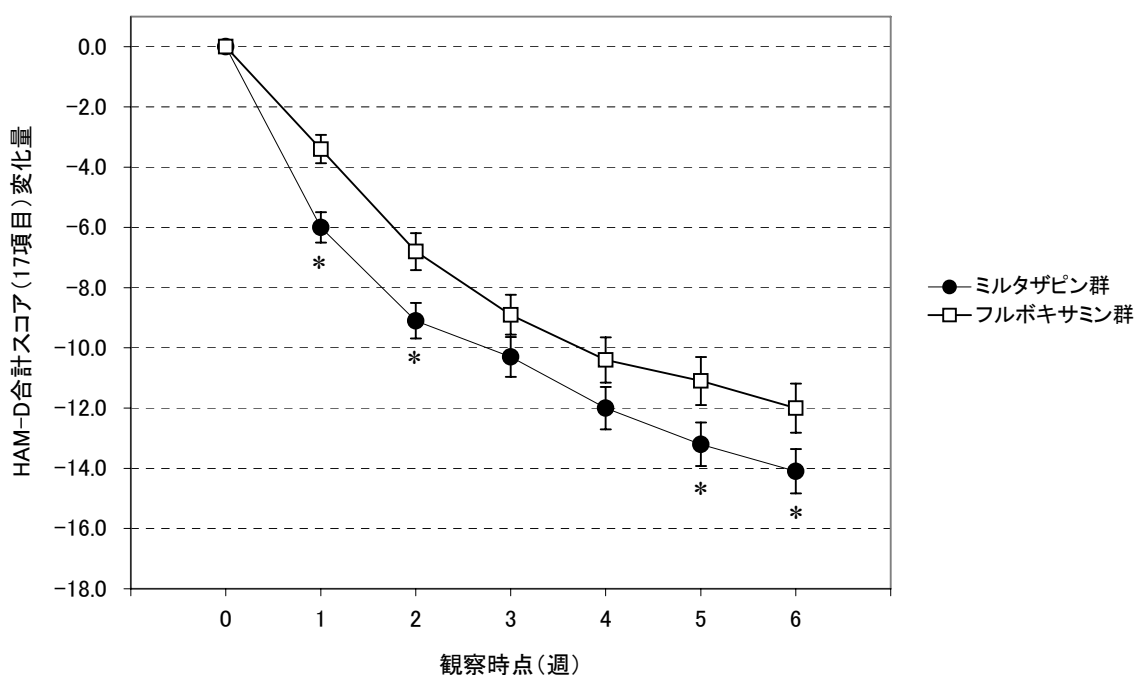


図 2.5.4-2 HAM-D 合計スコア（17 項目）変化量の推移（LOCF），ITT（9902 試験）

平均値±標準誤差を示す。\*： $p < 0.05$ （ANOVA）

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4.1.2 長期投与試験

一般臨床試験で実施した長期投与試験 1 試験（002 試験）の試験デザイン及び試験成績を以下概説した。

#### （1）試験デザイン

短期投与試験である 001 試験の被験者で、001 試験終了時の CGI が「やや良くなった」以上と評価された被験者を対象とした。ミルタザピンの開始用量は 15 mg/日、最大用量は 45 mg/日とし、15 mg/日～45 mg/日の用量幅で任意漸増した。投与期間は 52 週間とした。

#### （2）001 試験の被験者を対象とした一般臨床長期投与試験（002 試験）での有効性

ミルタザピンの 52 週間の長期投与時の効果の維持を検討した。有効性評価対象 107 例の HAM-D 合計スコア（17 項目）は、投与 8 週後～投与 52 週後まで 7 未満で安定して維持され、症状悪化による中止例は 8.4%（9/107 例）と低率であった。また、有効性評価対象 107 例中 52 週間の投与を完了した 72 例の HAM-D 合計スコア（17 項目）は、投与 3 週後～投与 52 週後まで 7 未満で安定して推移した。

よって、多くの症例において、ミルタザピンの効果は 52 週間にわたり維持されており、長期投与時の有効性は示されたと考えた。

ミルタザピンの耐薬性については、002 試験はオープン試験であること、任意漸増法で実施したこと、うつ病の病態が心理社会的要因で変化することなどから、002 試験結果から明確にすることは困難と考える。しかし、52 週間の投与を完了した 72 例の HAM-D 合計スコア（17 項目）は、長期間安定して推移し、投与期間中スコアが継続的に増加した症例はなく、また、15 mg/日、30 mg/日又は 45 mg/日が投与された症例の割合は、投与期間中ほぼ同率であった。よって、ミルタザピンの長期投与により効果が減弱する可能性は低いと考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4.1.3 全対象集団における有効性、用法・用量の関係

プラセボを対照とした 001 試験において、ミルタザピンのうつ病に対する絶対的な有効性が確認されると共にフルボキサミンを対照とした 9902 試験において、ミルタザピンのうつ病に対する効果は既存薬であるフルボキサミンと少なくとも同等であることが確認されたことから、ミルタザピンのうつ病に対する有効性は示されたと考える。

固定用量で実施した 001 試験の結果、最低用量である 15 mg/日の有効性が示された。よって、うつ病に対して有効であり、忍容性が良好な 15 mg/日を開始用量とすることは適切と考えた。

固定用量で実施した 001 試験の結果、30 mg/日の有効性が示された。また、臨床現場での投与方法に近い漸増法で実施した 9902 試験の結果、最終観察時での 15 mg/日及び 30 mg/日の症例の割合は約 85%であり、多くの症例が、ミルタザピンの 15 mg/日又は 30 mg/日で維持され、良好な効果が得られた。よって、15 mg/日、30 mg/日を維持用量とすることは適切と考えた。

漸増法で実施した 9902 試験において、45 mg/日へ増量された 13 例中 11 例が 30 mg/日から 45 mg/日への増量後に HAM-D 合計スコア（17 項目）の減少が認められた。また、長期投与試験として任意漸増法で実施した 002 試験においても、52 週間の投与を完了した 72 例中、投与期間中に 45 mg/日へ増量された症例の 93.9%（31/33 例）において効果が維持された。001 試験の結果、ミルタザピンの 15 mg/日投与、30 mg/日投与、45 mg/日投与の用量反応曲線は平坦と推定されたが、30 mg/日で効果が不十分なうつ病患者の中には、30 mg/日から 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がいるものと考えた。また、ミルタザピンの 15 mg/日～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見られなかった。よって、45 mg/日を最大用量として選択することは適切と考えた。

以上から、成人にはミルタザピンの 1 日量として、開始用量は 15 mg、維持用量は 15 mg～30 mg、最大用量は 45 mg で、1 日 1 回投与が推奨用法・用量と判断された。

### 2.5.4.1.4 各部分集団における有効性

主要な背景因子である性別、年齢、DSM 診断名、DSM 重症度、前治療薬（抗うつ剤）及び治療因子である併用薬（超短時間型の催眠鎮静剤等の向精神薬）での部分集団について、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を比較検討した結果、大きな違いは見出せなかった。

よって、ミルタザピンの薬剤反応性に対するこれら背景因子及び治療因子の影響は小さくなく、うつ病患者の内因性及び外因性要因によるミルタザピンの投与量調節の必要性はないと考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4.1.5 観察された効果の臨床的意義

プラセボを対照とした 001 試験の結果、HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量において、ミルタザピンの 15 mg/日群及び 30 mg/日群はプラセボ群に比べて約 3 大きく、有意な減少が認められた。また、HAM-D 反応率において、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、ミルタザピンの有効性を支持する結果であった。

また、フルボキサミンを対照とした 9902 試験の結果、HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量の差の 95%信頼区間の上限は、ゼロを上回ることではなく、また、HAM-D 反応率では、ミルタザピン群はフルボキサミン群より有意に高く、ミルタザピンのうつ病に対する効果はフルボキサミンと少なくとも同等であることが確認された。

よって、ミルタザピンで観察された効果の大きさは、臨床的に十分意義のあるものと考えた。

001 試験及び 9902 試験のいずれにおいても、投与 1 週間後～投与 2 週間後の早期からミルタザピンの効果が認められ、フルボキサミンより早期の効果発現が認められた。

また、長期投与試験である 002 試験の結果、症状悪化による中止例は 8.4%と低率で、ミルタザピンの効果は 52 週間にわたり維持されていたことは、ミルタザピンのうつ病に対する長期投与時の有効性を示すものと考えた。002 試験で確認された維持効果は、通常のうつ病の治療期間が 6 ヶ月以上であることを考慮すると臨床的意義は大きいと考える<sup>10</sup>。

以上から、ミルタザピンはうつ病治療において、既存の抗うつ剤に代わる有用な選択肢となるものと考えられる。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4.2 外国で実施した臨床試験における有効性評価（参考）

外国において、うつ病患者を対象として実施した市販後臨床試験を含む 160 を超えるミルタザピンの試験から選定基準、すなわち無作為化二重盲検比較試験であることや、プラセボ対照又は実薬対照の比較試験であること、対照薬が実薬である場合は、対照薬が国内で承認され、販売されている等、(2.7.3.1.2 参照) に合致した、プラセボ対照比較試験 7 試験、実薬対照比較試験 14 試験と実薬及びプラセボ対照比較試験 5 試験の計 26 の短期投与試験及び長期投与試験として、再発予防効果を検討したプラセボ対照再発予防試験 1 試験を加えた合計 27 試験を選択し、日本人うつ病患者における有効性評価の参考資料とした。

有効性解析対象例数は、短期投与試験が 3936 例（プラセボ対照比較試験が 862 例、実薬対照比較試験が 2385 例、実薬及びプラセボ対照比較試験が 689 例）、長期投与試験が 384 例で、計 4320 例であった。

#### 2.5.4.2.1 短期投与試験（参考）

短期投与試験 26 試験では、DSM-III 又は DSM-IV で大うつ病性障害と診断されたうつ病患者を対象としたが、選択基準は HAM-D 合計スコア（17 項目）が 18 以上、HAM-D 合計スコア（21 項目）が 18 以上など種々であった。また、投与期間は 4 週間～8 週間、ミルタザピンの用量幅は 5 mg/日～80 mg/日で投与方法は固定用量又は任意漸増法、投与回数は 1 日 1 回～3 回と試験デザインは異なっていたが、HAM-D 評価がなされていない 1 試験（MADRS 評価）を除く 25 試験について、メタアナリシスを行った。外国での試験成績を検討した結果、国内試験でのミルタザピンの有効性評価を支持するものであった。

- (1) プラセボを対照とした 12 試験のメタアナリシスの結果、投与終了（中止）時におけるミルタザピン群及びプラセボ群の HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量は、ミルタザピン群が -9.9、プラセボ群が -7.4 で、ミルタザピン群のプラセボ群に対する群間差（95%信頼区間）は -2.8（-3.7～-2.0）で、有意な減少が認められた（ $p<0.001$ ）。また、個々の試験での OC 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の週別推移において、12 試験中 7 試験でミルタザピン群はプラセボ群と比べ、投与 1 週後～投与 2 週後で有意な減少が認められた。

なお、12 試験中、固定用量で実施された 3 試験のメタアナリシスの結果、15～45 mg/日の用量範囲での、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におけるミルタザピン群のプラセボ群に対する群間差は、-1.2～-0.8 とほぼ同程度の減少が認められたが、有意差はなかった。

- (2) SSRI を対照とした 4 試験（パロキセチン対照試験：3 試験、フルボキサミン対照試験：1 試験）は、いずれも 15～45 mg/日の任意漸増法で実施されたもので、これら 4 試験のメタアナリシスの結果、投与終了（中止）時におけるミルタザピン群及び SSRI 群の HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量は、ミルタザピン群が -12.4、SSRI 群が -12.6 で、両薬剤群共に HAM-D 合計スコア（17 項目）の大きな減少が認められたが、ミルタザピン群の SSRI 群に対する群間差（95%信頼区間）は -0.1（-1.0～0.9）で、有意差は認められな

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

った。また、個々の試験での OC 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の週別推移において、4 試験中 3 試験（パロキセチン対照試験：2 試験，フルボキサミン対照試験：1 試験）でミルタザピン群は SSRI 群と比べ、投与 1 週後で有意な減少が認められ、ミルタザピンの効果発現の早さを示すものと考えられた。

- (3) TCA を対照とした 10 試験（アミトリプチリン対照試験：9 試験，クロミプラミン対照試験：1 試験）のメタアナリシスの結果、投与終了（中止）時におけるミルタザピン群及び TCA 群の HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量は、ミルタザピン群が -12.9，TCA 群が -13.5 で、両薬剤群共に HAM-D 合計スコア（17 項目）の大きな減少が認められたが、ミルタザピン群の TCA 群に対する群間差（95%信頼区間）は 0.7（-0.1～1.5）で、有意差は認められなかった。

なお、10 試験中 15～45 mg/日の任意漸増法で実施されたアミトリプチリンを対照とした 1 試験での、投与終了（中止）時におけるミルタザピン群及びアミトリプチリン群の HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与開始前からの変化量は、ミルタザピン群が -11.1，アミトリプチリン群が -13.1 で、両薬剤群共に HAM-D 合計スコア（17 項目）の大きな減少が認められたが、両群間に有意差は認められなかった。

- (4) 主要な背景因子である人口統計学的特性（性別及び年齢）、他の基準値の特性（前治療薬：抗うつ剤）及び治療因子（併用薬剤：超短時間型の催眠鎮静剤等の向精神薬）での部分集団について、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をメタアナリシスで比較検討した結果、有意な交互作用は認められず、ミルタザピンの薬剤反応性に対するこれら内因性及び外因性要因の影響はないと考えられた。

### 2.5.4.2.2 長期投与試験（参考）

ミルタザピン 15 mg/日～45 mg/日の再発予防効果を検討したプラセボ対照試験において、再発率はミルタザピン群が 19.7%（15/76 例）、プラセボ群が 43.8%（35/80 例）で、ミルタザピン群はプラセボ群に比べ、有意な減少が認められた（ $p=0.001$ ）。また、再発までの期間の中央値は、ミルタザピン群が 48.0 日、プラセボ群が 36.0 日であり、累積再発率は、ミルタザピン群は投与 4 週後～投与 28 週後にかけて増加し、その後プラトーとなったのに対し、プラセボ群は投与 2 週後～投与 32 週後にかけて増加し、その後プラトーとなった。

よって、再発予防効果が示されたことから、ミルタザピンは長期投与によるうつ病の治療に適用できると考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.4.3 有効性評価の結論

- (1) プラセボ対照用量検討試験の結果、ミルタザピンのプラセボに対する優越性が検証され、うつ病に対する有効性が確認された。なお、プラセボを対照とした外国試験からも支持された。
- (2) フルボキサミン対照比較試験の結果、ミルタザピンのうつ病に対する効果は、代表的 SSRI であるフルボキサミンと少なくとも同等であることが確認された。なお、国内で市販されている SSRI を対照とした外国試験からも支持された。
- (3) 短期投与試験であるプラセボ対照用量検討試験及びフルボキサミン対照比較試験において、投与初期（投与開始 1 週間～2 週間）から、対照群であるプラセボ、フルボキサミンのいずれに対しても HAM-D 合計スコア（17 項目）の有意な減少が認められ、効果発現の早さが確認された。SSRI よりも効果発現が早いことはミルタザピンの特徴と考えられた。
- (4) 長期投与試験の結果、症状悪化による中止例は 10%未満と低率で、多くの症例においてミルタザピンの効果は 52 週間にわたり維持されていた。プラセボを対照とした外国再発予防試験成績を考慮すると、ミルタザピンの長期投与時の有効性は示されたと考えた。
- (5) 短期投与試験 2 試験及び長期投与試験の結果、開始用量は 15 mg/日、維持用量は 15 mg/日及び 30 mg/日、最大用量は 45 mg/日が適当と考えた。
- (6) 性差について、国内試験の有効性評価においては、投与量調節の必要性を示唆するような違いは見出せず、外国試験においても同様であった。また、高齢者については、国内試験では投与された症例が限られていたが、外国試験成績を考慮しても、高齢者と非高齢者で臨床効果に違いがあるとは結論できなかった。ミルタザピンの効果に対する内因性要因及び外因性要因の影響は大きくなく、ミルタザピンはさまざまな背景のうつ病患者へ使用可能と考えられた。
- (7) 長期投与試験の結果、耐薬性の発現の可能性は低いと考えられた。また、外国再発予防試験においてミルタザピンの長期投与時の再発予防効果が示された。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5 安全性の概括評価

ミルタザピンの日本における安全性評価は、うつ病患者を対象とした国内臨床試験 3 試験（001 試験，9902 試験，002 試験；評価資料）及び外国で実施した試験より選定した外国臨床試験 27 試験（参考資料）に基づき実施した。長期投与試験では、6 週間から 8 週間の急性期治療と比較し、最長 52 週間のミルタザピン投与における安全性プロファイルの変化を評価した。さらに、参考として外国の市販後安全性データベースからも検討を行った。

なお、健康成人を対象とした試験では、日本人と白人の薬物動態を比較した試験（22525 試験）また、外国臨床試験における最大用量である 1 日 80 mg までの反復投与試験（BB\*003 試験，003-011 試験）、及び薬物相互作用試験などが実施された。

#### 2.5.5.1 曝露量と試験対象集団

日本人患者における安全性評価対象症例数は、短期投与試験 474 例（ミルタザピン投与例：306 例，プラセボ投与例：70 例，フルボキサミン投与例：98 例）及び長期投与試験 109 例であり、ミルタザピンが投与された総症例数は 415 例であった。

001 試験は 15 mg/日，30 mg/日，45 mg/日（初期用量を 15 mg/日とする強制増量）の固定用量による 6 週間投与で実施した。9902 試験は 15~45 mg/日の漸増法による 6 週間投与で実施し、ミルタザピン 1 日投与量の平均値は投与 6 週目で 24.2 mg，投与終了（中止）時で 23.6 mg であった。9902 試験で 45 mg に増量した症例は全体の約 10%であった。52 週間投与による国内長期投与試験（002 試験）は任意漸増法で実施し、1 日投与量の平均値は投与 28 週目で 29.3 mg，投与 52 週目で 28.3 mg，投与終了（中止）時で 28.9 mg であり、また、症例の約 30%で 45 mg への増量が実施された。

国内試験においては、90%以上が 64 歳以下であり、各投与群の平均年齢は 38~42 歳であった。また、男女比は全体でほぼ 1:1 であった。併用薬については、超短時間催眠鎮静剤や抗不安薬などの向精神薬は 60~70%の症例で併用なしであった。

ミルタザピンの安全性プロファイルを評価するための対象集団は、日本の臨床現場における患者集団を代表していると考えられた。

外国において過去 20 年間にわたり 160 を超える試験が行われ、ミルタザピン曝露が 1600 人-年を超えた。これらの試験の大半は、うつ病患者を対象に行われた。外国臨床試験すべての詳細なリストは、2.7.4 に示した。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

うつ病患者を対象とした外国臨床試験からプラセボ又は実薬対照、無作為化、短期投与試験の26試験を選択し、安全性評価を行った。ミルタザピンの安全性はプラセボ、SSRI（パロキセチン、フルボキサミン）、TCA（アミトリプチリン、クロミプラミン）、その他比較薬（トラゾドン、マプロチリン、ジアゼパム）と比較検討した。また、プラセボ対照の二重盲検、再発予防試験により長期投与の安全性（40週投与）を評価した。外国臨床試験で解析した症例数は、短期投与試験4115例（ミルタザピン投与例：2039例、プラセボ投与例：564例、SSRI投与例：439例、TCA投与例：795例、その他薬剤投与例：278例）及び長期投与試験160例（ミルタザピン投与例：79例、プラセボ投与例：81例）であった。試験で使用した1日用量は5mg～60mgであり、ミルタザピン曝露は約290人・年（長期投与試験のオープン試験期を含む）となった。短期投与試験の1日投与量の平均値は投与6週目で38.0mg、投与8週目で31.1mgであり、1日投与量は、投与6～7週目で約70～80%が15mg～45mgに分布していた。

外国試験で対象とした患者のほとんどは、64歳以下の白人であり、男女比は約1:2であった。

### 2.5.5.2 安全性解析計画

安全性は、少なくとも1回のミルタザピンの投与を受けたすべての被験者（ASTグループ）において評価し、原則として投与期間中に発現した有害事象について解析した。有害事象は、MedDRA version 9.0に変換して解析を行った。臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍及びECG）、体重等の身体検査からも安全性を評価した。また、治験薬との関連性及び重症度などからも評価を行い、中止理由についても調査した。臨床検査については、国内試験と外国試験で異常の取り扱い基準を統一した解析も行った。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.3 安全性プロファイル

#### 2.5.5.3.1 有害事象

国内及び外国で実施した試験における有害事象の概略を、それぞれ表 2.5.5-1及び表 2.5.5-2に示した。国内短期投与試験での有害事象発現率は 86.3% (264/306 例)、副作用発現率は 80.7% (247/306 例)、国内長期投与試験での有害事象発現率は 95.4%、副作用発現率は 79.8%であった。

一方、外国臨床試験では短期投与試験における有害事象発現率は 71.3%、長期投与試験では 67.1%であった。

表 2.5.5-1 有害事象発現状況の概略：国内，AST

| 項目                    | 001 試験           |                 | 9902 試験         |                 | 002 試験<br>(n=109) |
|-----------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                       | MIR 群<br>(n=210) | PLC 群<br>(n=70) | MIR 群<br>(n=96) | FLV 群<br>(n=98) |                   |
|                       | 例数 (%)           | 例数 (%)          | 例数 (%)          | 例数 (%)          | 例数 (%)            |
| 有害事象発現例数              | 187(89.0)        | 57(81.4)        | 77(80.2)        | 76(77.6)        | 104(95.4)         |
| 死亡例数                  | 0                | 0               | 0               | 0               | 0                 |
| 重篤な有害事象発現例数           | 0                | 1(1.4)          | 1(1.0)          | 1(1.0)          | 3(2.8)            |
| 中止を伴う有害事象発現例数         | 12(5.7)          | 2(2.9)          | 10(10.4)        | 5(5.1)          | 7(6.4)            |
| 副作用発現例数 <sup>1)</sup> | 172(81.9)        | 47(67.1)        | 75(78.1)        | 67(68.4)        | 87(79.8)          |
| 程度が重度の有害事象発現例数        | 0                | 0               | 3(3.1)          | 2(2.0)          | 1(0.9)            |

1) 001 試験及び 002 試験では、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」、「判定不能」と判定されたもの。9902 試験では、治験薬との因果関係が「多分なし」、「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」と判定されたもの。

MIR 群：ミルタザピン群，PLC 群：プラセボ群，FLV 群：フルボキサミン群

表 2.5.5-2 有害事象発現状況の概略：外国，AST

| 項目                    | 短期投与試験            |                  |                   |                  |                        | 長期投与試験          |                 |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
|                       | MIR 群<br>(n=2039) | PLC 群<br>(n=564) | SSRI 群<br>(n=439) | TCA 群<br>(n=795) | その他の<br>薬剤群<br>(n=278) | MIR 群<br>(n=79) | PLC 群<br>(n=81) |
|                       | 例数 (%)            | 例数 (%)           | 例数 (%)            | 例数 (%)           | 例数 (%)                 | 例数 (%)          | 例数 (%)          |
| 有害事象発現例数              | 1453(71.3)        | 373(66.1)        | 291(66.3)         | 645(81.1)        | 195(70.1)              | 53(67.1)        | 51(63.0)        |
| 死亡例数 <sup>1)</sup>    | 7(0.3)            | 0(0.0)           | 0(0.0)            | 0(0.0)           | 2(0.7)                 | 0(0.0)          | 0(0.0)          |
| 重篤な有害事象発現例数           | 44 (2.2)          | 11(2.0)          | 4(0.9)            | 21(2.6)          | 8(2.9)                 | 1(1.3)          | 2(2.5)          |
| 有害事象による中止例数           | 199(9.8)          | 26(4.6)          | 60(13.7)          | 78(9.8)          | 16(5.8)                | 9(11.4)         | 2(2.5)          |
| 副作用発現例数 <sup>2)</sup> | 891(65.6)         | 194(45.0)        | 245(55.8)         | 362(79.0)        | 46(93.9)               | 26(32.9)        | 24 (29.6)       |
| 既知の重度な有害事象発現例数        | 275(20.2)         | 40(9.3)          | 87(19.8)          | 157(34.3)        | 23(46.9)               | 12(15.2)        | 7(8.6)          |

MIR 群：ミルタザピン群，PLC 群：プラセボ群，SSRI 群：パロキセチン，フルボキサミン，

TCA 群：アミトリプチリン，クロミプラミン，その他の薬剤群：マプロチリン，トラゾドン，ジアゼパム。

1) 死亡時期は考慮しない（投与前あるいは投与後に発現した有害事象も考慮に入れた）。

2) 治験薬との因果関係が「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」と判定されたもの。

注：■023 試験，■050 試験，■027 試験，■028 試験，■047 試験，■072 試験，■004 試験，■004\_2 試験，■031 試験，■042 試験の各試験では、治験薬との因果関係及び程度に関するデータが 80%以上欠測であったため、これらの試験の症例は副作用発現例数及び既知の重度な有害事象発現例数に含めなかった。これらの試験の症例を除いた結果、ミルタザピン群 1359 例、プラセボ群 431 例、SSRI 群 439 例、TCA 群 458 例、その他の薬剤群 49 例となった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.3.2 有害事象の解析

#### 2.5.5.3.2.1 国内で実施した試験

##### 1) 比較的良好にみられた有害事象

うつ病患者を対象とした国内短期投与試験で発現率が5%以上の有害事象を表 2.5.5-3に示した。

表 2.5.5-3 国内短期投与試験における有害事象（各試験において、いずれかで5%以上）（AST）

| 器官別大分類<br>基本語              | 001 試験                   |                         | 9902 試験                 |                         | ミルタザピン<br>合計<br>(n=306) |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                            | ミルタザピン群<br>(n=210)       | プラセボ群<br>(n=70)         | ミルタザピン群<br>(n=96)       | フルボキサミン群<br>(n=98)      |                         |
|                            | 例数 (%)                   | 例数 (%)                  | 例数 (%)                  | 例数 (%)                  | 例数 (%)                  |
| 総計                         | 187 (89.0)               | 57 (81.4)               | 77 (80.2)               | 76 (77.6)               | 264 (86.3)              |
| 心臓障害<br>動悸                 | 4 (1.9)                  | 4 (5.7)                 | 2 (2.1)                 | 3 (3.1)                 | 6 (2.0)                 |
| 胃腸障害<br>便秘                 | 27 <sup>1)</sup> (12.9)  | 3 (4.3)                 | 12 (12.5)               | 15 (15.3)               | 39 (12.7)               |
| 悪心                         | 11 (5.2)                 | 6 (8.6)                 | 3 (3.1)                 | 14 <sup>1)</sup> (14.3) | 14 (4.6)                |
| 胃不快感                       | 9 (4.3)                  | 4 (5.7)                 | 2 (2.1)                 | 6 (6.1)                 | 11 (3.6)                |
| 下痢                         | 7 (3.3)                  | 8 <sup>1)</sup> (11.4)  | 2 (2.1)                 | 8 (8.2)                 | 9 (2.9)                 |
| 上腹部痛                       | 4 (1.9)                  | 4 (5.7)                 | 0 -                     | 5 (5.1)                 | 4 (1.3)                 |
| 全身障害及び投与局所<br>状態<br>口渇     | 42 (20.0)                | 10 (14.3)               | 21 (21.9)               | 15 (15.3)               | 63 (20.6)               |
| 倦怠感                        | 31 <sup>1)</sup> (14.8)  | 2 (2.9)                 | 14 <sup>1)</sup> (14.6) | 3 (3.1)                 | 45 (14.7)               |
| 感染症及び寄生虫症<br>鼻咽頭炎          | 28 (13.3)                | 9 (12.9)                | 4 (4.2)                 | 8 (8.2)                 | 32 (10.5)               |
| 臨床検査<br>ALAT 増加            | 29 <sup>1)</sup> (13.8)  | 1 (1.4)                 | 8 (8.3)                 | 2 (2.0)                 | 37 (12.1)               |
| ASAT 増加                    | 18 (8.6)                 | 1 (1.4)                 | 5 (5.2)                 | 1 (1.0)                 | 23 (7.5)                |
| 体重増加                       | 15 <sup>1)</sup> (7.1)   | 0 -                     | 6 <sup>1)</sup> (6.3)   | 0 -                     | 21 (6.9)                |
| γ-GT 増加                    | 16 <sup>1)</sup> (7.6)   | 0 -                     | 3 (3.1)                 | 2 (2.0)                 | 19 (6.2)                |
| 血中コレステロール<br>増加            | 11 (5.2)                 | 0 -                     | 2 (2.1)                 | 0 -                     | 13 (4.2)                |
| 神経系障害<br>傾眠                | 100 <sup>1)</sup> (47.6) | 21 (30.0)               | 42 <sup>1)</sup> (43.8) | 21 (21.4)               | 142 (46.4)              |
| 頭痛                         | 13 (6.2)                 | 12 <sup>1)</sup> (17.1) | 12 (12.5)               | 12 (12.2)               | 25 (8.2)                |
| 浮動性めまい                     | 15 (7.1)                 | 1 (1.4)                 | 7 (7.3)                 | 3 (3.1)                 | 22 (7.2)                |
| 感覚鈍麻                       | 7 (3.3)                  | 5 (7.1)                 | 5 (5.2)                 | 1 (1.0)                 | 12 (3.9)                |
| 精神障害<br>不眠症                | 1 (0.5)                  | 1 (1.4)                 | 5 <sup>1)</sup> (5.2)   | 0 -                     | 6 (2.0)                 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障<br>害<br>上気道の炎症 | 1 (0.5)                  | 0 -                     | 1 (1.0)                 | 5 (5.1)                 | 2 (0.7)                 |

1) 各試験における群間で有意差 ( $p < 0.05$ ) がみられた事象 (Fisher の直接確率計算法)

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

国内短期投与 2 試験において、ミルタザピン投与により比較的良好にみられた有害事象の発現頻度はほぼ同様であった。最も発現頻度が高かった有害事象は傾眠であり、2 試験の合計で 40%を超えて発現した。また、口渇、倦怠感、便秘、ALAT 増加、鼻咽頭炎が 2 試験の合計で 10~20%の頻度で発現した。頭痛、ASAT 増加、浮動性めまい、体重増加及び  $\gamma$ -GT 増加が 5~10%の頻度で発現した。

鎮静に関連した有害事象である傾眠及び倦怠感、並びに体重増加のミルタザピン群における発現率は、プラセボ群及びフルボキサミン群に比べて有意に高かった。また、口渇及び肝酵素 (ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT) の増加もプラセボ群及びフルボキサミン群の発現率を上回っていた。便秘はフルボキサミン群との比較では、同様の発現率であり、プラセボ群との比較では発現率は有意に高かった。なお、鼻咽頭炎についてはプラセボ群と同様の発現率であったが、全例でミルタザピン投与との関連が否定されており、偶発的な事象と考えられた。

頭痛については、プラセボ群における発現率はミルタザピン群での発現率の 2 倍を超えて有意に高く、外国臨床試験と同様に、臨床的な意味は明確でなかった。下痢の発現率は、プラセボ群及びフルボキサミン群に比べて低かった。また、ミルタザピン群における悪心の発現率は、フルボキサミン群に比べて有意に低く、プラセボの発現率よりも低かった。

### 2) 有害事象の重症度

国内短期投与試験でミルタザピン投与により有害事象が発現した 264 例中、軽度が 191 例、中等度が 70 例で、重度の有害事象は 3 例のみであった。重度の有害事象の内訳は傾眠 1 例、不安・易刺激性 1 例、痙攣 1 例であった。また、10.8% (33/306 例) に中等度又は重度の傾眠の発現がみられた。

### 3) 有害事象の発現時期

国内短期投与における有害事象発現例の約 90%において、投与開始後 2 週間以内に有害事象が発現した。有害事象別では、傾眠の 86.6% (123/142 例)、倦怠感の 86.7% (39/45 例)、口渇の 77.8% (49/63 例) が投与後第 1 週までに発現した。比較的良好にみられた有害事象は、体重増加を除き、主に投与初期に発現していた。

### 4) 有害事象と用量の関係

001 試験において 3 用量群 (15 mg/日, 30 mg/日, 45 mg/日) における全体の有害事象の発現率は類似しており、また、増量を実施した投与開始 2 週間後や 3 週間後に有害事象の発現が増加する傾向は認められず、有害事象の発現に用量による顕著な影響はないことが示唆された。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.3.2.2 外国で実施した試験

#### 1) 比較的良好にみられた有害事象

外国における短期投与試験で比較的良好に発現し、プラセボ群に比べてミルタザピン群の発現率が有意に高かった有害事象は、傾眠、口内乾燥、鎮静、食欲亢進、体重増加、浮動性めまいであった。また、頭痛の発現率はミルタザピン群に比べプラセボ群で有意に高かった。

表 2.5.5-4 外国短期投与試験におけるミルタザピン群とプラセボ群の有害事象発現率の比較  
(いずれかの群で発現率 5%以上) (AST)

| 基本語    | ミルタザピン群<br>(n=827) | プラセボ群<br>(n=564) | p 値   |
|--------|--------------------|------------------|-------|
|        | 例数 (%)             | 例数 (%)           |       |
| 総計     | 665 (80.4)         | 373 (66.1)       | <.001 |
| 傾眠     | 255 (30.8)         | 71 (12.6)        | <.001 |
| 口内乾燥   | 166 (20.1)         | 84 (14.9)        | 0.015 |
| 鎮静     | 136 (16.4)         | 28 (5.0)         | <.001 |
| 食欲亢進   | 124 (15.0)         | 18 (3.2)         | <.001 |
| 頭痛     | 84 (10.2)          | 79 (14.0)        | 0.034 |
| 体重増加   | 95 (11.5)          | 11 (2.0)         | <.001 |
| 便秘     | 73 (8.8)           | 39 (6.9)         | 0.228 |
| 疲労     | 55 (6.7)           | 24 (4.3)         | 0.060 |
| 不眠症    | 40 (4.8)           | 35 (6.2)         | 0.278 |
| 悪心     | 32 (3.9)           | 33 (5.9)         | 0.093 |
| 浮動性めまい | 47 (5.7)           | 17 (3.0)         | 0.019 |
| 下痢     | 35 (4.2)           | 29 (5.1)         | 0.437 |

#### 2) 類薬との比較

##### SSRI との比較

SSRI 対照群（パロキセチン又はフルボキサミン）との比較では、全体の有害事象の発現率はほぼ同様でいずれも 66%であった。いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象では、ミルタザピン群で口内乾燥（ミルタザピン群対 SSRI 群；14.6% 対 7.1%）、体重増加（10.5% 対 2.7%）及び食欲亢進（5.0% 対 1.1%）の発現率が有意に高かった。一方、悪心（5.2% 対 16.6%）、多汗症（3.0% 対 7.7%）、振戦（1.4% 対 5.5%）の発現率では、SSRI が有意に高かった。また、傾眠、疲労、浮動性めまいについては発現率はミルタザピン群がやや高かったが、有意差はみられなかった。

##### TCA との比較

TCA 対照群（アミトリプチリンとクロミプラミン）との比較では、全体の有害事象の発現率は TCA 群が有意に高かった（ミルタザピン群対 TCA 群；72% 対 81%）。いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象では、口内乾燥（28.3% 対 53.8%）、便秘（14.6% 対 21.8%）、振戦（7.0% 対 15.3%）、浮動性めまい（7.0% 対 9.9%）、味覚異常（4.6% 対 9.3%）、消化不良（5.1% 対 8.6%）、回転性めまい（4.2% 対 7.4%）、食欲不振（4.1% 対 6.7%）、起立性低血圧（2.0% 対 5.2%）及び調節障害（2.9% 対 5.0%）が TCA 群で発現率が有意に高く、また、5%を超えて発現した有害事象ではミルタザピン群で発現率が有意に高いものはなかった。さらに、発現頻度の低い視覚障害、霧視な

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

どの抗コリン作用に関連する有害事象についても、ミルタザピン群における発現率は TCA 群に比べて低かった。

### 他の実対照薬（マプロチリン、ジアゼパム、トラゾドン）との比較

他の実対照薬群（マプロチリン、ジアゼパム及びトラゾドン）との比較では、全体の有害事象の発現率に差はなかった。いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象をみると、ミルタザピン群で食欲亢進（ミルタザピン群対その他の薬剤群；9.8% 対 4.7%）及び体重増加（6.2% 対 1.1%）が有意に高かった。一方、消化不良（1.8% 対 5.8%）及び腹部膨満（1.4% 対 5.0%）がその他の薬剤群で有意に高かった。

### 3) 有害事象の重症度

外国のプラセボ対照試験及び実薬対照試験のいずれにおいても、ミルタザピン群に発現した有害事象の約 70%は軽度又は中等度であった。発現頻度の高かった重度の有害事象は、プラセボ対照試験では傾眠 4.7% (31/663 例) 及び鎮静 4.1% (27/663 例)、実薬対照試験では疲労 3.8% (36/940 例)、口内乾燥 3.1% (29/940 例)、頭痛 2.7% (25/940 例) 及び傾眠 2.1% (20/940 例) であった。また、ミルタザピン群とプラセボ群を比較すると、重症度の顕著な偏りはなかった。ミルタザピン群における重度の有害事象の発現率は、SSRI 群とほぼ同様であり、TCA 群に比べて低かった。

### 4) 有害事象の発現時期

短期投与試験において高頻度に発現した有害事象の発現時期について検討した。傾眠又は鎮静、口内乾燥及び浮動性めまいに関しては、投与初期から発現がみられ、特に傾眠又は鎮静は、投与 2 週目までの発現が顕著にみられ、これ以降の発現率はほとんど変化しなかった。体重増加については、投与 1 週以降に発現が増加し、その後も発現率は徐々に増加した。

#### 2.5.5.3.2.3 長期投与試験

52 週間投与による国内長期投与試験（002 試験）においても、国内短期投与試験と同様に、傾眠が 40%を超えて発現し、口渇と倦怠感の発現率は 10~20%であった。体重増加の発現率は 10%を超え、短期投与試験（001 試験）の発現率に比べて高かったほかは、短期投与試験の有害事象プロファイルと大きな違いはなかった。また、投与期間が長くなるに従い、重症度が増す事象はなかった。さらに、長期投与試験でのみみられた治験薬との関連性が否定されなかった有害事象の発現に特定の傾向はなかった。

外国で実施した 8~12 週の非盲検期に続く、40 週間のプラセボとの二重盲検比較試験による長期投与試験においても、安全性プロファイルは、短期投与と違いはみられず、長期投与において発現率や重症度に変化はみられなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.3.3 死亡，他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

#### 2.5.5.3.3.1 国内で実施した試験

国内で実施した試験において，死亡例はなかった。

ミルタザピン投与例における重篤な有害事象は4例に発現した。1例の腸管虚血が9902試験において発現し，他の3例（足骨折1例，ASAT増加及びALAT増加1例，交通事故1例）は長期投与試験で発現した。足骨折の1例はミルタザピン投与との関連性は否定された。これら4例の被験者は，いずれも軽快又は回復した。

有害事象による投与中止率は，短期投与試験で7.2%（22/306例），長期投与試験で6.4%（7/109例）であった。投与中止に至った有害事象のうち最もよくみられた有害事象は，傾眠（5例）であった。長期投与試験では，有害事象による中止例の増加はなく，重度の有害事象の増加もなかった。

#### 2.5.5.3.3.2 外国で実施した試験

外国の臨床試験では，ミルタザピン投与群で7例が死亡した。これらの症例のうち6例は自殺であった。自殺については，2.5.5.3.4に別途考察した。

ミルタザピンの短期投与での比較対照試験における重篤な有害事象の発現率は2.2%であり，プラセボ群の2.0%と同様であった。

ミルタザピン投与中に最も高頻度に発現した重篤な有害事象は，自殺に関連した事象であった。これは，少なくとも基礎疾患と関連する部分があり，ミルタザピン投与とは関連しない可能性もある（2.5.5.3.4参照）。肝臓に関連した有害事象（肝酵素上昇，肝炎及び肝機能検査異常など）の発現について拡張検索した結果では，プラセボを含む対照薬群に比べ，ミルタザピン投与群において多く発現する傾向がみられたが，重篤な有害事象の発現率は低く，ミルタザピン投与との関連性は明確ではなかった（2.5.5.3.5参照）。

ミルタザピンの有害事象による投与中止率は，短期投与試験において約10%であり，比較対照薬による投与中止率と特に差はみられなかった。傾眠及び鎮静による投与中止がミルタザピン群でよくみられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.3.4 特に関心の高い有害事象

ミルタザピンの薬理作用に関連すると考えられる特徴的な有害事象、抗うつ剤投与により発現することが知られている重要な有害事象、及び他の抗うつ剤の薬理作用に関連する有害事象について比較検討を行った。

#### 1) 傾眠及び鎮静

鎮静作用に関連する有害事象の発現率は、国内（傾眠、倦怠感、鎮静、疲労）及び外国（鎮静、傾眠）の短期投与試験のいずれにおいてもプラセボ群に比べてミルタザピン群で（国内：54.3%、外国：45.7%）有意に高かった。また、SSRI との比較では、国内試験ではミルタザピン群での発現率は有意に高かったが（ミルタザピン群：52.1% 対 フルボキサミン群：23.5%）、外国臨床試験では差はなく、TCA あるいはその他の比較対照薬の発現率と同様であった。外国の市販後データにおいても、鎮静作用に関連する有害事象の発現はよくみられている。

鎮静作用に関連する有害事象の持続期間について、国内短期投与試験では、傾眠の30～50%が2週間以内に消失した。しかし、国内長期投与試験では、1年以上継続した例もみられた。外国臨床試験では、傾眠又は鎮静が投与開始2週目までに多く発現した。傾眠及び鎮静の発現にはミルタザピンのH<sub>1</sub>受容体阻害作用が関与するものと思われる。

鎮静作用に関連する有害事象を考慮すると、ミルタザピンは就寝時に投与することが望ましく、ミルタザピンの投与期間中は、運転又は機械を操作する際に注意が必要である。

#### 2) 体重増加及び食欲亢進

国内短期投与試験においては、ミルタザピン群にのみ体重増加が発現し、その発現率（001 試験：7.1%、9902 試験：6.3%）はプラセボ群（0%）又はフルボキサミン群（0%）に対し、有意に高かった。また、食欲亢進に関連する有害事象の発現率（001 試験：6.7%、9902 試験：2.1%）は、有意差はなかったが、プラセボ群（1.4%）又はフルボキサミン群（0%）における発現率を上回っていた。001 試験では、食欲亢進に関連する有害事象が発現した14例のうち7例に体重増加が発現した。体重増加、食欲亢進に関連する有害事象の持続期間については、一過性に消失した症例は少なく、投与期間中維持された症例が多かった。

外国短期投与試験における、プラセボ対照比較試験における体重増加の発現率は11.5%であり、プラセボ群に比べて発現率が高く、SSRI 群及びその他の対照薬群との比較においても発現率は有意に高かったが、TCA 群との比較では有意差はなかった。また、神経性過食症、食物欲求、過食などを含む食欲亢進に関わる有害事象の発現率は、プラセボ群、SSRI 群及びその他の対照薬群に比べて有意に高かったが、TCA 群との有意差はなかった。外国臨床試験においても、食欲亢進は投与初期に発現が多く、経時的に維持された。

投与終了（中止時）におけるベースラインからの変化量を7%以上に基準を統一した場合の体重増加の発現頻度は、国内短期投与では001 試験で8.1%、9902 試験で6.3%、長期投与試験で15.3%であり、外国短期投与試験では8.2%、長期投与試験では38.2%であった。

国内長期投与試験では、52週投与完了例における体重の変化は平均で1.1kgであり、体重増加による投与中止例はなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

外国長期投与試験では、平均で 4.4 kg の体重増加がみられたが、プラセボ群における増加は 1.0 kg であった。

これらにより、ミルタザピン投与により体重増加と食欲亢進が発現する可能性があると考えられ、発現頻度にやや違いがあるが、国内と外国でプロファイルに大きな違いはないと考えられた。ミルタザピンの  $H_1$  及び  $5-HT_{2C}$  受容体の阻害作用による食欲亢進が一定期間維持されることで、体重増加につながったと考えられた。しかし、体重増加は、うつ病の症状として体重が減少した患者における改善の徴候と考えることもできる。

### 3) 抗コリン作用

標準的な TCA では、ムスカリン受容体との親和性が高いため、抗コリン性の有害事象の発現がみられる。これらの有害事象には、口渇又は口内乾燥、霧視、便秘、尿閉、記憶障害、錯乱状態、洞性頻脈、譫妄などが含まれる。口内乾燥は、外国短期投与試験の TCA 群において、投与中止に至る頻度が最も高い有害事象であった。ミルタザピンはムスカリン受容体への親和性が低いため、TCA に比べ抗コリン作用は弱い。プラセボや SSRI と比べると、便秘や口渇又は口内乾燥の発現率は高い。これらの有害事象の発現には、ミルタザピンのアドレナリン促進作用も関係していると考えられる。

### 4) 消化器系の有害事象

悪心、嘔吐、胃不快感などの消化器系の有害事象は、SSRI 投与による発現がよく知られており、 $5-HT_3$  受容体の刺激により発現すると考えられている。ミルタザピンは  $5-HT_3$  受容体への拮抗作用を示すため、消化器系の有害事象の発現率は国内外とも全般的に低く、また、SSRI 群や TCA 群に比べて低く、プラセボとの差はなかった。

### 5) 性機能障害

SSRI は、 $5-HT_2$  受容体を刺激して性機能障害を発現することが知られている。ミルタザピンは、SSRI と異なり、 $5-HT_2$  受容体の阻害作用を有している。国内試験では、関連する有害事象の発現はなかった。外国臨床試験においても、性機能障害を発現した症例数は少なかったが、その発現率は SSRI 群に比べ低く、またミルタザピン群とプラセボ群で同程度であった。

### 6) 重度の好中球減少症/無顆粒球症

国内試験で無顆粒球症の報告はなかった。外国短期臨床試験では、重度の好中球減少症又は無顆粒球症の例は確認されなかった。今回参考資料として選択されなかったが、初期の外国臨床試験において 3 例に重度の好中球減少症が発現した。しかし、これら 3 例の発現以降、臨床試験では、発現した症例の増加は確認されておらず、これまでの市販後の使用経験からも、ミルタザピンと重度の好中球減少症又は無顆粒球症の発現の関連性は見出せなかった。市販後データから推定した原因不明の重度好中球減少症/無顆粒球症の推定発現率は、背景データとなる非薬剤誘発性の原因不明の重度好中球減少症の発現率に比べて高くなかった。

### 7) 痙攣／大発作

国内（痙攣 1 例）及び外国臨床試験での痙攣に関連する有害事象の解析結果（大発作痙攣 1 例）からは、ミルタザピン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ほとんどないと考えられた。

### 8) 躁病／軽躁

国内短期投与試験では、ミルタザピン群で 3 例の躁病／軽躁が報告されたが、プラセボ群あるいはフルボキサミン群では発現例はなかった。躁症状を伴う気分変動の症例は国内臨床試験データでは稀であるが、外国臨床試験データではさらに稀な症例であった。これらの解析結果を併せると、ミルタザピン投与が躁病／軽躁の発現に関与している可能性は低いと考えられた。

### 9) 自殺に関連する事象

国内試験では自殺の報告はなかった。自殺念慮も自傷行為もミルタザピン投与群では報告がなかったが、フルボキサミン投与群では 2 例の自殺念慮が報告された。外国臨床試験の解析から、ミルタザピン投与により、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。

### 10) 循環器系に対する安全性

TCA と比較し、ミルタザピンは  $\alpha_1$  アドレナリン受容体阻害作用が弱いいため、ミルタザピンには心血管系に対する有害作用（起立性低血圧を含む）が少ないことが予測される。国内臨床試験では、起立性低血圧の発現はなく、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。外国臨床試験において、ミルタザピン群は TCA 群と比較して起立性低血圧の発現率が有意に低かった（ミルタザピン群 2.0% 対 TCA 群 5.2%）が、浮動性めまいの発現率は、プラセボ群に比べて高かった。ミルタザピンは心血管系の有害事象の発現への関与は大きくないと考えられる。

また、仰臥位及び立位の血圧及び心拍数に対し、特定の変化や臨床的に重要な変化はみられなかった。

*in vitro* では、予測される臨床使用時の血中濃度よりもかなり高濃度で、ミルタザピンは hERG 電流を阻害し、活動電位の APD を短縮させた。また、*in vivo* において、臨床使用されるよりかなり高い用量で、ミルタザピンは動物における心抑制作用を示した。

001 試験でミルタザピン投与を受けた被験者では、Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化が、プラセボ群と比較してミルタザピン群では 5.9 msec 延長したが、臨床的には意味のある変化ではないと考えられた。用量増加に伴う QTc 間隔の延長もなかった。外国短期投与試験では、QTc 間隔のベースラインからの変化はプラセボ群と比較して約 3.6 msec 延長し、95%信頼区間は -0.1~7.3 msec であった。

国内及び外国臨床試験における不整脈に関連する有害事象をみると、ミルタザピン群での発現率はプラセボ群と比較して差はなく、ミルタザピン投与により不整脈の発現リスクが高まることはないと考えられた。国内試験では不整脈の発現はなかった。国内試験での不整脈に関連する有

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

害事象の発現率はプラセボ群の 7.1%に対してミルタザピン群で 2.9%（001 試験）、フルボキサミン群の 3.1%に対してミルタザピンが 2.1%であった（9902 試験）。

外国の市販後の臨床データからは、突然死、致死的な不整脈、さらに生命にかかわる重篤な不整脈と、ミルタザピンとの関連性はないことが示唆されている。

非臨床、臨床試験及び市販後の臨床データを考慮すると、ミルタザピンの投与により、わずかな QTc 延長が生じると考えられるが、催不整脈作用のリスクを高めることには関連しないと考えられた。

### 11) 抗うつ剤に典型的なその他の有害事象

国内試験では、思考障害及び認識障害、譫妄、セロトニン症候群、悪性症候群及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の発現例はなかった。これらの症状に関わる有害事象の拡張検索による解析結果では、ミルタザピン投与との関連性は示唆されなかった。

外国臨床試験では、プラセボ群と比較して思考障害及び認識障害に関連する有害事象の発現率が有意に高かった。しかし、発現率は低く（<3%）、SSRI 群及び TCA 群と同様であった。また、譫妄の発現率はさらに低く（<0.5%）、セロトニン症候群、悪性症候群あるいは SIADH の症例はなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.3.5 臨床検査異常変動の解析

国内臨床試験において、ALAT、ASAT、 $\gamma$ -GT の増加を主とする肝機能に関する有害事象の発現率が 001 試験で 18.1%、9902 試験で 10.4%であったのに対し、外国短期投与試験では、1%未満の発現率であった。国内でみられた ALAT、ASAT、 $\gamma$ -GT 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、その変動の程度も軽度なものが多かった。

オルガノン社がグローバルに採用している安全域の限界値を基準に、国内及び外国の症例における ALAT、ASAT、AL-P、 $\gamma$ -GT の上方変動の発現頻度について比較した結果、国内臨床試験と外国臨床試験でほぼ同様であった（ALAT 上方変動；001 試験：16.8%、9902 試験：19.4%、外国臨床試験：21.5%）。国内及び外国の臨床試験における発現頻度の違いは、異常変動とする判定の方法が異なるためであり、臨床的に意味のある違いではないと考えられた。また、肝酵素の変動に伴う臨床的な症状の発現は特になかった。

肝機能異常に関連する有害事象の発現率は、外国臨床試験では、プラセボ群及び他の比較対照薬に比べて差はなく、市販後のデータベースからも、ミルタザピン投与により肝機能異常の発現頻度が高まるという傾向はなかった。

血中コレステロール増加についても、国内短期投与試験 2 試験で、ミルタザピン群に 4.2%発現したのに対し、外国臨床試験では発現はなかった。オルガノン社の安全域の限界値を基準にして解析した結果では、上方変動の発現頻度は、国内短期試験（001 試験：17.8%、9902 試験：15.1%）と外国短期投与試験（23.0%）でほぼ同様であった。

外国臨床試験において、基準域を超える血中コレステロール値に加え、血中トリグリセリド値又は非空腹時血中ブドウ糖の変動からは、ミルタザピン投与により、脂質代謝障害の発現リスクは特にみられなかった。

他のいずれの臨床検査値においても、ミルタザピン投与により生化学又は血液学的検査において臨床的に問題となる変動は示唆されなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.4 安全性に対する内因性因子の影響

#### 2.5.5.4.1 人種の影響

日本人と外国人との間では、薬物動態にやや違いが認められたが、顕著な違いではなく（2.5.3参照）、安全性プロファイルも両人種間で顕著な差はないと考えられた。なお、外国の臨床試験では、症例の約半数において人種に関する情報が欠落していたが、人種が判明している被験者のほとんどは白人であった。他の人種（アジア系、黒人、その他）の被験者数は限られており、有害事象の発現に対する人種の影響は評価できなかった。

#### 2.5.5.4.2 年齢の影響

ミルタザピンの小児への安全性は十分に評価されておらず、成長、成熟、認知、行動の発達に関して、長期投与による安全性データはない。したがって、ミルタザピンは、小児及び18才未満の若年者は投与対象としていない。2004年に実施された米国食品医薬品局（FDA）による18歳未満の患者に対するSSRI等の抗うつ剤に関する24試験の調査の結果及び2006年に報告された372試験の調査の結果、24歳以下で抗うつ剤投与により自殺関連事象の発現リスクが増加することが報告されている。このため、治療上の必要性から、やむを得ずミルタザピンを小児患者に投与する場合は、小児及び若年者は成人に比べて自殺リスクが高い可能性があるため、慎重に観察する必要がある。

ミルタザピンは、高齢者において、消失半減期の延長傾向とともにAUCの増加が認められたが、これは加齢による肝クリアランスの減少によるものと考えられた（2.5.3参照）。一方、被験者の絶対数は少なかったものの、日本人、外国人ともに、非高齢者と高齢者の間で安全性プロファイルに顕著な差はなかった。

したがって、高齢患者に推奨される用法・用量は非高齢患者と同じであるが、一般的に代謝能が低下している可能性があるため、増量に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与する必要がある。

#### 2.5.5.4.3 性別の影響

女性では男性に比べ消失半減期が長く、AUCが大きい（2.5.3参照）、安全性プロファイルについては顕著な性別の影響は認められなかった。男性に比べて女性で食欲亢進及び体重増加の発現率が高いものの、その差はうつ病治療に重要であるとは考えられなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.5 安全性に対する外因性因子の影響

#### 2.5.5.5.1 睡眠薬、抗不安薬等との併用

国内試験における有害事象の発現率は、超短時間型催眠鎮静剤等の向精神薬を併用した症例と併用しなかった症例では、併用しなかった症例の方がやや高かったものの顕著な差ではなかった。001 試験と 9902 試験いずれにおいても、併用あり、併用なしともに、傾眠の発現率が最も高かった。それぞれにおける発現率をみると、001 試験では併用ありの症例の発現率が 28.6%，併用なしの症例で 55.8%，9902 試験では併用ありの症例の発現率が 30.3%，併用なしの症例で 50.8%と、併用なしの症例での発現率が高かった。この傾向は外国臨床試験でも同様にみられ、併用ありに比べて併用しなかった患者で傾眠の発現率が高かった。ミルタザピンと、向精神薬、特に睡眠薬又は抗不安薬などとの併用において、鎮静作用に関連する有害事象の発現に増加はみられず、臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.5.5.2 薬物相互作用

外国人の主として健康成人を対象に、薬物相互作用試験を実施した。ミルタザピンをリチウム、アミトリプチリン、リスペリドン、パロキセチン、カルバマゼピン、フェニトイン及びシメチジンと併用したとき、併用により安全性プロファイルの顕著な変化を認めず、併用による忍容性は全般的に高かった。また、ケトコナゾールとの併用において、数例で重篤な有害事象が発現したが、ケトコナゾールの関与は明確ではなかった。しかし、ミルタザピンをカルバマゼピン、フェニトイン、シメチジンあるいはケトコナゾールなどのCYP誘導剤あるいは阻害剤と併用する場合は、ミルタザピンの薬物動態が影響を受けるため注意が必要である（2.5.3参照）。

また、ミルタザピンは、ベンゾジアゼピンや他の鎮静剤の鎮静作用を増加させる可能性があるため、これらの薬剤をミルタザピンとの併用には、注意が必要である。

アルコールとミルタザピンを併用すると、双方の鎮静作用が増強される可能性があるため、ミルタザピンの投与期間中はアルコール飲料の摂取を避けさせる注意が必要である。

さらに、ミルタザピンと MAO 阻害剤又は SSRI のようなセロトニン系薬剤との併用に際しては、薬理作用や外国の市販後データベースから予測される相互作用、すなわちセロトニン症候群の重篤度から、十分な注意が必要である。ミルタザピンと MAO 阻害剤との併用を避け、また、MAO 阻害剤による治療終了後 2 週間以内の投与は避けるべきである。他のセロトニン系薬剤（例：SSRI や SNRI）をミルタザピンと併用する場合においても、相互作用としてセロトニン症候群を発現するリスクがある。外国における市販後の臨床使用経験から、ミルタザピンを 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。治療上、併用が必要な場合には、用量の調整を注意して行い、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する必要がある。

#### 2.5.5.5.3 食事の影響

ミルタザピンの安全性プロファイルに関して、臨床的に関連性のある食事の影響はみられなかった。

#### 2.5.5.5.4 喫煙の影響

喫煙がミルタザピンの安全性プロファイルに与える影響については、まだ検討されていない。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.6 長期投与における安全性

52週間のミルタザピン投与で、短期投与に比べ、安全性プロファイルに特に重要な変化はみられなかった。短期投与試験と同様に、ミルタザピン投与により高頻度に発現した有害事象は、傾眠、口渇／口内乾燥、体重増加、食欲亢進、鎮静であった。長期投与時にのみ発現した有害事象で特に重要な所見はなかった。

### 2.5.5.7 離脱症状とリバウンド

臨床試験において、ミルタザピン投与中止に伴う特異的な離脱症状の発現はなかったが、外国の市販後の臨床使用経験から、長期投与後に突然に使用を中止すると、ときに、めまい、動揺、興奮、不安、悪心、頭痛などの離脱症状を示すことがある。大半の離脱時の反応は軽度であり、自然に消失する。ミルタザピンの投与を中止する場合は徐々に減量することが望ましい。

### 2.5.5.8 過量投与における安全性

国内臨床試験では過量投与の報告はなかった。外国の臨床試験データベースにおいては、数例の過量投与例が報告されている。これらの症例にみられた症状は、全般的に軽度で一過性であり、ほとんどが傾眠及び頻脈であった。バイタルサインや心電図における臨床的に重要な変化はみられなかった。しかし、市販後データから、治療用量よりかなり高い用量では、特に他の薬剤と併用して過量投与した場合には、死に至る可能性のあることが示唆される。過量投与の治療には、活性炭投与又は胃洗浄を含む標準的な対症療法を行う必要がある。

### 2.5.5.9 特殊集団における安全性

#### 2.5.5.9.1 妊娠及び授乳

妊娠中のミルタザピンの使用について、発現する可能性のある有害作用を評価できる十分なデータはない。非臨床試験及び数少ないヒトにおけるデータから、ミルタザピンは乳汁中への移行が少ないことが示されている。

非臨床試験では、ミルタザピン投与による、催奇形性又は生殖毒性は認められなかった。ミルタザピンの医薬品安全性監視データにおけるすべての妊娠例について検索したが、ミルタザピン投与と先天性奇形又は周産期合併症の発現の間に一定の傾向はみられなかった。

妊娠中及び授乳中の婦人における適切かつ十分に管理された試験が行われていないため、ミルタザピンは、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、これらの患者に使用すべきである。

#### 2.5.5.9.2 肝又は腎機能低下に対する影響

肝又は腎障害のある被験者を対象とした薬物動態試験において、AUC（曝露量）が増加し、クリアランスが減少することが示された（2.5.3参照）。肝機能又は腎機能が低下している患者にミルタザピンを投与する場合には、注意する必要がある。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.9.3 合併症のあるうつ病患者における特別な注意

ミルタザピンの臨床試験においては、合併症と有害事象の発現との関係が明確ではなかったが、他の抗うつ剤を考慮し、一般的に抗うつ剤全体で、以下の素因のある患者又は合併症を有する患者では、慎重に投与する必要がある：

- ・伝導障害、狭心症、最近の心筋梗塞などの心疾患を有する患者、及び低血圧患者では慎重に投与するとともに、十分な観察が必要である。
- ・てんかん又は器質性脳症候群の患者には慎重に投与する必要がある、患者が発作を起こした場合、あるいは発作の発現頻度が増加した場合にはミルタザピン投与を中止する必要がある。
- ・外国の市販後の臨床使用経験からはミルタザピン投与との関連性は示唆されていないが、ミルタザピンにはアドレナリン促進作用があるため、前立腺肥大症のような排尿障害患者や、急性狭隅角緑内障及び眼内圧上昇を示す患者では、注意が必要である。
- ・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。
- ・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。躁病／軽躁病の既往のある患者では、注意する必要がある。ミルタザピンは、躁期に入った患者には投与を中止すべきである。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.5.10 世界での使用経験

ミルタザピンは、90ヶ国以上で承認されている。ミルタザピンが初めて上市されたのは、1994年9月、オランダにおいてであった。平均的な投与を30 mg/日の3ヶ月間投与と仮定し、2008年9月1日までの売上高から算出すると、世界中でおよそ3860万人の患者に投与されたと推定された。

外国において市販後に報告の多かった有害事象は、体重増加、末梢浮腫、傾眠であった。体重増加と傾眠は、国内及び外国の臨床試験でよくみられた有害事象である。

### 2.5.5.11 結論

日本人患者で、用量範囲15～45 mgでよくみられた有害事象は、傾眠、口渇、倦怠感、肝酵素の増加、体重増加であった。日本人と外国人患者の間で、ミルタザピンの安全性プロファイルに顕著な差はなかった。また、日本人にのみ特有に高頻度で発現する有害事象はなかった。

ミルタザピンは、国内外の臨床試験や市販後の臨床使用経験から、SSRIやTCAなどに特徴的な有害事象の発現頻度が比較的低く、他の抗うつ剤とは異なる安全性プロファイルを示した。

体重増加を除く多くの有害事象、特に鎮静作用に関連する有害事象は、投与初期から発現が認められた。また、発現した有害事象の多くは軽度から中等度であった。投与中止に至った有害事象の発現率は比較的低く、傾眠によるものが多かった。

ミルタザピンの増量に伴う有害事象の顕著な増加はなかった。

長期投与時におけるミルタザピンの安全性プロファイルは、短期投与時と同様であり、長期投与時に特異的に発現した臨床上問題となると考えられる有害事象はなかった。体重増加は長期投与時に徐々に発現した。

性別、また、高齢者と非高齢者の間で、有害事象の発現率に差はなかった。

以上のとおり、ミルタザピンは、15～45 mg/日の用量範囲で、日本人においても外国人と同様な安全性プロファイルを示し、うつ病患者に対する良好な安全性及び忍容性が確認された。

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

うつ病は、有病率の高さや患者の苦痛、日常生活への影響の大きさ、さらには自殺リスクを高めることなどから、社会問題の一つとなっている。その病状はしばしば慢性化するため、適正な診断と治療を受けない場合には、大きな社会経済的負担と生産性の低下をもたらすことになる。最近の調査の結果、日本におけるうつ病の生涯有病率は6.5%と報告されており<sup>2</sup>、700万人以上がうつ病を経験していると推定される。

ミルタザピンは、NaSSA という新規の抗うつ剤のカテゴリーに分類される唯一の薬剤であり、特徴的な抗うつ効果の発現機序と安全性プロファイルを有する薬剤である。

NaSSA の薬理学的な特徴は、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体阻害作用によりノルアドレナリン及びセロトニンによる神経伝達を直接的に促進するとともに、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ことである。SSRI の抗うつ効果発現には 5-HT<sub>1A</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の脱感作が必要であると考えられているが、ミルタザピンは上記の作用機序により、効果発現が早いものと考えられる。また、ミルタザピンは 5-HT<sub>2</sub> 受容体及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体への阻害作用を示すため、SSRI と異なり、セロトニン受容体への非選択的な刺激による性功能障害や悪心、嘔吐などの副作用の発現が低いことが想定される。さらに、H<sub>1</sub> 受容体に対して高い結合親和性を示し、阻害薬として作用し、また、ムスカリン受容体や  $\alpha_1$  受容体への結合親和性が比較的低いため、抗コリン作用や起立性低血圧などの副作用の発現は TCA に比べて低いことが期待される。以上のような薬理学的特性により、ミルタザピンの既存薬と異なる特徴的な有効性、安全性プロファイルが発現すると考えられる。

現在、ミルタザピンはすでに欧米を含む世界 80 ヶ国以上において、うつ病の標準的な治療薬として臨床使用されている。

#### 2.5.6.1 ベネフィットの要約

##### 2.5.6.1.1 うつ病に対する有効性

うつ病患者を対象とした国内及び外国における臨床試験において、ミルタザピンのプラセボに対する優越性が検証された。また、SSRI や TCA などの既存の抗うつ剤に対しても同等もしくはそれ以上の有効性を示すことが確認されており、ミルタザピンはうつ病に対し、確かな有効性を有する薬剤であることが示されている。

##### 2.5.6.1.2 効果発現の早さ

抗うつ剤の効果が発現するまでには数週間を要するといわれている。この効果発現の遅さが、患者の苦しみや自殺リスク、効果発現前の治療中止の可能性（コンプライアンスの低下）及び長期入院等による医療費の増加などに関連する可能性が指摘されており<sup>11</sup>、治療効果が早期に認められる薬剤が望まれている。ミルタザピンは、国内及び外国の臨床試験において、プラセボに比べ投与早期より HAM-D 合計スコア（17 項目）を有意に減少させた。また、SSRI との比較試験においても、投与 1 週目において有意な HAM-D 合計スコア（17 項目）の減少を認め、SSRI に比べ効果発現の早さを示す結果が得られている。このようなミルタザピンの効果発現の早さは、本剤の薬理学的特性を反映したものであり、抗うつ剤として望ましい特徴の一つである。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.6.1.3 長期投与時の有用性

うつ病の薬物治療では、症状の再燃がみられることが多く、急性期の治療を含めて最低でも 6 ヶ月を超える長期管理が必要とされている<sup>12</sup>。国内及び外国で実施した長期投与試験及び再発予防試験において、ミルタザピンはうつ病患者に対する長期投与における有効性及び再発予防効果が示されている。また、長期投与時においても基本的に短期投与試験と同様の安全性プロファイルを示し、長期投与によって有害事象の重症度が増すことはなかった。

### 2.5.6.1.4 睡眠に対する作用

うつ病患者の多くは睡眠障害を発現しており、その改善はうつ病治療に重要であると考えられる。ミルタザピンは、健康成人において、睡眠パターンの改善効果を示した。この効果は、ミルタザピンの  $H_1$  受容体、 $5-HT_2$  受容体に対する阻害作用によるものと考えられ、ミルタザピンはうつ病の治療において、睡眠障害の改善に効果を示すことが期待される。

### 2.5.6.1.5 既存薬に特徴的な副作用の発現が少ない

ミルタザピンは、外国臨床試験における TCA との比較において、口渇や便秘等の抗コリン作用及び起立性低血圧などの  $\alpha_1$  受容体への阻害作用に起因する心血管系の有害事象の発現率が有意に低かった。これは、ミルタザピンが TCA に比ベムスカリン受容体や  $\alpha_1$  受容体への結合親和性が低いことに起因するものと考えられる。また、SSRI との比較では、ミルタザピンは国内臨床試験において、フルボキサミンに比べて悪心の発現率が有意に低く、外国臨床試験においても悪心、嘔吐などの消化管障害の発現が SSRI に比較して有意に低かった。さらに、性機能障害についても、SSRI に比べてその発現率は低かった。これらの有害事象の発現の低さは、SSRI が非選択的にセロトニン受容体を刺激することに対し、ミルタザピンが  $5-HT_2$  及び  $5-HT_3$  受容体への阻害作用を有するためであると考えられる。このような副作用が問題となる患者に対して、ミルタザピンは有用な治療の選択肢となりうると考える。

### 2.5.6.1.6 チトクロム P450 (CYP) 阻害作用が弱い

ミルタザピンは代表的な薬物代謝酵素である CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害作用が非常に弱いため、併用薬との薬物動態における相互作用を引き起こす可能性は低く、このことは併用薬投与の機会の多いうつ病治療において有用な特徴である。一方、ミルタザピンは、それ自身が CYP による代謝を受けるため、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールや複数の CYP 分子種の阻害作用を有するシメチジンと併用すると血漿中濃度が上昇し、カルバマゼピンやフェニトインといった CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と併用すると血漿中濃度が低下する。但し、これらの程度の臨床的な意義は明確ではない。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.6.1.7 用法・用量に関する利点

ミルタザピンのうつ病に対する有効用量は 15 mg/日から 45 mg/日の範囲であり、有効用量である 15 mg/日から投与を開始でき、また、消失半減期が 20～40 時間と比較的長いため、1 日 1 回投与が可能である。なお、鎮静作用がみられるため、就寝前投与が推奨される。既存の抗うつ剤の多くは、発現する副作用軽減のため、有効用量以下の用量から投与を開始し、有効用量まで段階的に増量する必要があるが、ミルタザピンにはその必要がない。したがって、ミルタザピンでは、既存の抗うつ剤に比べコンプライアンスの向上が期待できる。さらに、ミルタザピンは性別及び年齢による用量調節の必要はなく、また薬物動態に対する食事の影響を受けないなど、用法・用量への制約が少ない。

### 2.5.6.1.8 安全性プロファイル

これまでに実施した豊富な外国臨床試験データ及び外国における市販後データ（これまでに外国で推定 3000 万人以上に処方されている）から、ミルタザピンは概して忍容性が高く、その薬理学的特性を反映した特徴的な安全性プロファイルを有していることが示されている。日本人における安全性プロファイルも、すでに評価が確立している外国における安全性プロファイルと違いはなく、安全性上大きな懸念はないと考える。また、ミルタザピンは、特に TCA と比較して過量投与時の危険性が低い。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.6.2 リスクの要約

#### 2.5.6.2.1 発現頻度の高い副作用

国内の臨床試験において最も発現頻度の高かった副作用は傾眠であり、発現率は 40%以上であった。その他の発現率 10%以上の副作用は、口渇、倦怠感、便秘、ALT 上昇であり、またその他に、発現率は 10%未満であるが、特徴的な副作用として体重増加が認められた。これらは外国臨床試験で認められたものと同様であった。

#### 1) 傾眠及び鎮静

日本人及び外国人ともに最も発現頻度の高かった副作用は、傾眠及び鎮静に関連する作用であり、多くは投与初期に発現した。これらの作用はミルタザピンの  $H_1$  受容体への阻害作用に起因するものと考えられる。ミルタザピンは集中力と機敏性を減じる可能性があるため、特に自動車の運転や機械を操作する場合には十分な注意が必要である。また、鎮静作用を増強する可能性があるため、ベンゾジアゼピン系薬剤との併用には注意が必要であるとともに、ミルタザピン投与中にはアルコールの摂取を避けることが望ましい。

#### 2) 体重増加

体重増加は、程度には個体差があるものの、ミルタザピンで特徴的にみられる副作用である。これは、 $H_1$  受容体及び  $5-HT_{2C}$  受容体への阻害作用による食欲亢進作用に起因するものであると考えられる。体重増加は時間とともに増加したが、その程度は大きくなかった。また、長期投与での体重増加は日本人より外国人で高かった。なお、食欲亢進や体重増加は、一部はうつ病に対する治療効果の結果として発現している可能性もある。

#### 3) 肝酵素の上昇

軽度から中等度の血中トランスアミナーゼ（ALAT、ASAT）及び  $\gamma$ -GT の上昇が比較的良好にみられるが、これらは一過性であり、肝障害のリスクを高めるものではなかった。

#### 2.5.6.2.2 無顆粒球症

外国において、ミルタザピン治療中の無顆粒球症の発生が報告されているが、臨床試験及び市販後のデータを検討した結果、ミルタザピン投与中の無顆粒球症及びその関連疾患の発現率は、非薬剤誘発性の発現率に比べ高いものではなかった。

#### 2.5.6.2.3 その他の相互作用

セロトニン症候群を引き起こす可能性があるため、MAO 阻害剤を投与中もしくは MAO 阻害剤による治療終了後 2 週間以内のミルタザピンの投与は避けるべきである。また、セロトニン関連薬剤（SSRI、SNRI）やトラマドールとの併用によっても、まれにはあるがセロトニン症候群を引き起こす可能性があるため注意が必要である。

また、ワーファリンとミルタザピンを併用する場合には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。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.6.2.4 特定集団に対する使用上の注意

肝障害あるいは腎障害患者では、ミルタザピンのクリアランスが低下する可能性があるため、慎重に投与する必要がある。

小児及び18歳未満の患者に関しては十分な安全性情報が得られていないため、基本的に投与は避けるべきである。

妊婦、授乳婦等への使用についても十分な安全性情報が得られていないため、投与のリスクとベネフィットを十分考慮した上で、投与する必要がある。

### 2.5.6.3 結論

ベネフィットとリスクの評価の結果、ミルタザピンは、推奨される用法・用量の下で使用するにより、うつ病の急性期及び慢性期の治療において有効で、かつ安全に使用可能な薬剤であると判断した。ミルタザピンは、既存薬と異なるユニークな作用機序と安全性プロファイルを有しており、日本において、新たなうつ病治療の第一選択薬となり得るものとする。

## 2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

### 2.5.7 参考文献

- 1 山田武史 うつ病の症状／診断（疫学，診断基準など）. *Mebio* 2007;24:14-21.
- 2 川上憲人，大野裕，宇田英典，中根允文，竹島正. 地域住民における心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究：3 地区の総合解析結果 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究分担研究報告書
- 3 川上憲人. 世界のうつ病，日本のうつ病－疫学研究の現状. *医学のあゆみ* 2006 ; 219 : 925-9.
- 4 高橋祥友. 世界と日本の自殺. *臨床精神薬理* 2007 ; 7 : 1099-1110.
- 5 松下幸生. 病因：生物学，鹿島晴雄，宮岡等編集. よくわかるうつ病のすべて－早期発見から治療まで－：永井書店 2003. p15-26.
- 6 岡本長久. 難治性うつ病への対応. *医学のあゆみ* 2006 ; 219 : 955-62.
- 7 村松太郎. 抗うつ薬以外の薬物療法. 鹿島晴雄，宮岡等編集. よくわかるうつ病のすべて－早期発見から治療まで－：永井書店 2003. p74-81.
- 8 塩江邦彦. 大うつ病の薬物療法 改訂版アルゴリズムの作成. *精神医学* 2006 ; 48 : 1335-45.
- 9 Delbressine L., Position paper Mirtazapine and CYP450 isoenzymes (INT00038526)
- 10 小林薫，本橋伸高. うつ病の再発予防と薬物治療. *臨床精神薬理* 2006 ; 9 : 1153-9.
- 11 Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001;52:17-23.
- 12 American psychiatric association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder – second edition. 2000.