

再審査報告書

平成 30 年 10 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リフレックス錠 15 mg ② リフレックス錠 30 mg ③ レメロン錠 15 mg ④ レメロン錠 30 mg
有効成分名	ミルタザピン
申請者名	① ② Meiji Seika ファルマ株式会社 ③ ④ MSD 株式会社
承認の 効能・効果	うつ病・うつ状態
承認の 用法・用量	通常、成人にはミルタザピンとして1日 15 mg を初期用量とし、15～30 mg を1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日 45 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15 mg ずつ行うこと。
承認年月日	1. ① ③ 平成 21 年 7 月 7 日 2. ② ④ 平成 28 年 2 月 24 日
再審査期間	1. 8 年 2. 残余期間（平成 28 年 2 月 24 日～平成 29 年 7 月 6 日）
承認条件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リフレックス錠 15 mg、同錠 30 mg、レメロン錠 15 mg、同錠 30 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下におけるうつ病・うつ状態に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与したうつ病・うつ状態の患者
実施期間	平成 22 年 4 月～平成 25 年 3 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始後 6 週間
実施施設数	575 施設
収集症例数	3,641 例
安全性解析対象症例数	3,393 例
有効性解析対象症例数	3,052 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下におけるうつ病・うつ状態に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与したうつ病・うつ状態の患者
実施期間	平成 22 年 7 月～平成 25 年 6 月
目標症例数	1,000 例（1 年間（52 週）以上投与症例として 300 例）
観察期間	本剤投与開始後 52 週間
実施施設数	225 施設
収集症例数	1,481 例
安全性解析対象症例数	1,396 例
有効性解析対象症例数	1,279 例（このうち、52 週継続症例 474 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 25.1%（853/3,393 例、1,165 件）であり、承認までのうつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 82.7%（273/330 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用（発現割合 1%以上）を表 3 に示すが、

これらの副作用は、承認時までの臨床試験においても同様に多く認められているものであった。

表 3 主な副作用の発現状況

副作用の種類（基本語）	発現件数（発現割合）
傾眠	377（11.1%）
倦怠感	95（2.8%）
体重増加	92（2.7%）
食欲亢進	55（1.6%）
浮動性めまい	55（1.6%）
便秘	36（1.1%）

MedDRA/J version 18.0

4.2 長期使用に関する特定使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 31.2%（436/1,396 例、630 件）であり、承認時の長期投与試験（002 試験）の 79.8%（87/109 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用（発現割合 1%以上）を表 4 に示すが、使用成績調査と同様であった。

表 4 主な副作用の発現状況

副作用の種類（基本語）	発現件数（発現割合）
傾眠	150（10.7%）
体重増加	65（4.7%）
倦怠感	43（3.1%）
便秘	31（2.2%）
食欲亢進	28（2.0%）
浮動性めまい	27（1.9%）

MedDRA/J version 18.0

4.3 副作用及び感染症

リフレックス錠：再審査期間中に収集した副作用は 2,772 例 4,250 件（使用成績調査等 704 例 988 件、自発報告 2,068 例 3,262 件）であり、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 419 例 568 件であった。報告分類別の内訳は、使用上の注意から予測できる（既知）・重篤な副作用が 296 例 376 件、使用上の注意から予測できない（未知）・重篤な副作用が 162 例 192 件であった。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集した既知の副作用のうち、転帰死亡は 30 例 30 件で、これらの内訳は、自殺既遂（28 件）、アクティベーション症候群及び企図的過量投与（各 1 件）であった。一方、未知の副作用のうち、転帰死亡は 16 例 16 件で、これらの内訳は、死亡（4 件）、各種物質毒性（3 件）、

自殺既遂¹⁾、心不全及びセロトニン症候群²⁾（各 2 件）、悪性症候群、譫妄³⁾ 及び誤嚥（各 1 件）であった。未知の副作用で転帰死亡症例のうち、1 例は多剤過量投与が原因と考えられ、その他の症例は、原疾患・合併症等の患者背景や併用薬の関与も否定できない症例等であり、現時点で新たな安全対策措置は不要と判断した。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間終了時点で未知の副作用は 777 例 837 件（このうち、重篤な副作用は 162 例 192 件）であった。主な未知の副作用（10 件以上）の発現状況を表 5 に示す。

表 5 主な未知の副作用の発現状況（件数）

副作用の種類（基本語）	総数	重篤	非重篤
味覚異常	25	0	25
発熱	24	4	20
脱毛症	20	0	20
企図的過量投与 ⁴⁾	20	19	1
意識レベル低下	14	2	12
呼吸困難	14	2	12
痙攣発作	11	11	0
血中トリグリセリド増加	11	1	10
耳鳴	10	0	10
疼痛	10	0	10
血中ブドウ糖増加	10	1	9

MedDRA/J version 20.0

これらの未知の副作用を重篤・非重篤含めて検討した結果、原疾患、合併症、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難な症例等であり、現時点では添付文書改訂等の安全対策措置は不要と判断した。

レメロン錠：再審査期間中に収集した副作用は 1,668 例 2,658 件（使用成績調査等 620 例 884 件、自発報告 1,048 例 1,774 件）であり、機構に報告した副作用は 254 例 385 件であった。報告分類別の内訳は、既知・重篤な副作用が 162 例 204 件、未知・重篤な副作用が 131 例 181 件であった。なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

再審査期間中に転帰が死亡の副作用症例を 26 例 32 件収集した。これらの内訳は、自殺既遂（20 件）、死亡（2 件）、アクティベーション症候群、意識消失、誤嚥性肺炎、播種性血管内凝固、薬物性肝障害、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック、無顆粒球症、胃癌及び肺動脈血栓症（各 1 件）であった。原疾患・合併症の影響が考えられる症例、詳細情報が不明な症例等で、いずれの

¹⁾ 自殺既遂のうち、1 例はうつ病等の患者背景が不明なため、他の 1 例は本剤の離脱症状による可能性を否定できなかったため未知事象として評価。

²⁾ 使用上の注意に記載はあるが、致命的な転帰に至る事象としての記載がないため未知事象として評価。

³⁾ 同上

⁴⁾ うつ病等の患者背景が不明なため、未知事象として評価。

症例も本剤との関連性については明確ではないと考えられた。また、20件収集された自殺既遂については、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に、希死念慮、自殺企図に関する記載をして注意喚起している。したがって、現時点では新たな対応は行わず、引き続き情報収集に努めることとする。

再審査期間中に収集した未知の副作用は527例716件（このうち、重篤な副作用は133例185件）であった。主な未知の副作用（10件以上）の発現状況を表6に示す。

表6 主な未知の副作用の発現状況（件数）

副作用の種類（基本語）	総数	重篤	非重篤
味覚異常	18	1	17
過眠症	18	1	17
転倒	18	8	10
発熱	16	1	15
無力症	14	1	13
血中トリグリセリド増加	13	0	13
筋骨格硬直	12	2	10
うつ病	11	5	6
薬物相互作用	11	1	10
ジスキネジア	10	5	5

MedDRA/J version 20.0

これらの未知の副作用を重篤・非重篤含めて検討した結果、原疾患の影響が考えられる症例、情報不足で評価が困難な症例、本剤との関連性が明確ではない症例、集積症例数が少ない事象等であることから、現時点では使用上の注意の改訂等を行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

全般改善度の評価方法は、観察期間終了時又は本剤投与終了／中止時に、本剤投与開始前と比較して7段階（「非常に良くなった」、「良くなった」、「やや良くなった」、「変化なし」、「やや悪くなった」、「悪くなった」及び「非常に悪くなった」）で、医師が患者の状態を総合的に観察し評価した。「非常に良くなった」及び「良くなった」を改善例とし、全般改善度の改善率を算出した。その結果、全般改善度の改善率は51.5%（1,573/3,052例）であった（表7）。

承認時のプラセボ対照用量検討試験（001試験）における改善率は67.5%（135/200例）、フルボキサミン対照比較試験（9902試験）における改善率は60.0%（57/95例）であり、本調査の改善率より高かった。これらの試験と本調査との患者背景が異なること⁵⁾が一因と考えられた。また、

⁵⁾ 承認時までの臨床試験と比較して、本調査では前治療歴「有」及び併用薬「有」の患者割合が高く、難治性の患者が多く含まれていたと考えられる。

これらの試験における本剤の1日平均投与量は、それぞれ29.2 mg及び23.7 mgであり、本調査の1日平均投与量18.5 mgより多かったことが改善率に影響を及ぼした可能性も考えられた⁶⁾。

表7 全般改善度及び改善率

全般改善度 症例数 (構成比%)								改善率
非常に良 くなった	良くな った	やや良 くなった	変化なし	やや悪 くなった	悪くな った	非常に悪 くなった	計	
514 (16.8)	1,059 (34.7)	789 (25.9)	549 (18.0)	81 (2.7)	52 (1.7)	8 (0.3)	3,052	51.5% (1,573/3,052)

5.2 長期使用に関する特定使用成績調査

5.2.1 全般改善度

観察期間終了時（本剤投与52週後又は本剤投与終了／中止時）における改善率は60.2%（770/1,279例）であり、また、有効性解析対象（52週継続）症例474例における改善率は79.7%（378/474例）であった（表8）。なお、承認時の長期投与試験（002試験）における改善率は55.1%（59/107例）であった。

表8 最終全般改善度及び改善率

対 象	最終全般改善度 症例数 (%)								改善率
	非常に良 くなった	良くな った	やや良 くなった	変化なし	やや悪 くなった	悪くな った	非常に悪 くなった	計	
a)	428 (33.5)	342 (26.7)	224 (17.5)	195 (15.2)	55 (4.3)	28 (2.2)	7 (0.5)	1,279	60.2% (770/1,279)
b)	217 (45.8)	161 (34.0)	73 (15.4)	17 (3.6)	5 (1.1)	0 (0)	1 (0.2)	474	79.7% (378/474)

a)：有効性解析対象症例（1,279例）、b)：有効性解析対象（52週継続）症例（474例）

5.2.2 HAM-D (The Hamilton Depression Rating Scale) 評価

有効性解析対象（52週継続）症例474例のうち、HAM-D評価が実施された203例について検討した。HAM-D評価は、HAM-D構造化面接SIGH-D（Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale）日本語版を用いた。

対象症例203例のHAM-D（17項目）合計スコア及び変化量の推移（Observed Cases：OC）を表9に示す。HAM-D（17項目）合計スコア（平均値±標準偏差）は、本剤投与開始前21.8±7.0が、本剤投与52週後に6.0±5.4へ低下した。なお、承認時の長期投与試験（002試験）では、有効性の最大解析対象集団（FAS）107例のHAM-D（17項目）合計スコアは、本剤投与開始前が10.2±6.5、本剤投与52週後が6.5±7.7であった。

⁶⁾ 本調査において、1日平均投与量が多い程改善率が高くなる傾向が認められている。

表9 HAM-D (17項目) 合計スコア及び変化量の推移 (OC)

本剤投与開始からの週数	開始前	2週後	4週後	6週後	12週後	24週後	36週後	52週後	
症例数	203	153	153	151	164	161	156	171	
スコア	平均値 (標準偏差)	21.8 (7.0)	15.3 (7.3)	12.6 (8.1)	10.0 (6.8)	8.3 (6.8)	7.7 (6.4)	7.1 (6.1)	6.0 (5.4)
変化量	平均値 (標準偏差)	- (5.2)	-6.7 (5.2)	-9.7 (6.8)	-12.0 (7.4)	-13.6 (7.7)	-14.3 (8.1)	-15.0 (7.9)	-15.9 (7.4)

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置はなかった。

再審査期間中に、機構に報告した措置報告は9件、研究報告は5件であった。それらの概要を表10に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行った。再審査申請時点で対応中の事案はなく、現時点で新たに対応が必要な事案もない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) に関する措置報告 (2件) : ドイツ医薬品・医療機器庁 (BfArM) は、選択的セロトニン再取込み阻害剤 (SSRI) の製品説明書に、PPHN を記載する旨の通知を発出した (平成 24 年 6 月) 等 ② 薬物相互作用に関する措置報告 (2件) : 米国食品医薬品局 (FDA) は、本剤を含むセロトニン作動性抗精神病薬とリネゾリドとの相互作用に関する記載を追記する通知を発出した (平成 23 年 8 月) 等 ③ 小児及び青年に対する注意に関する措置報告 (2件) : 企業中核データシート (CCDS) が改訂され、小児及び 18 歳未満の青少年に対する本剤の有効性・安全性に関する懸念が追記された (平成 24 年 3 月) 等 ④ QT 間隔延長/トルサード ド ポアント (TdP) に関する措置報告 (3件) : ニュージーランド規制当局 (Medsafe) と医薬品副作用委員会 (MARC) は、抗うつ薬と QT 延長/TdP 発現との関連性について注意喚起した (平成 25 年 12 月) 等
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 抗うつ薬と心血管リスクとの関連性に関する情報 (平成 21 年 12 月) ② 抗うつ薬と自殺あるいは企図的中毒による致死率増加に関する情報 (平成 22 年 8 月) ③ 英国 QResearch データベースを用いた、うつ病と新規診断された 65 歳~100 歳の患者を対象とした後方視的コホート研究の情報 (平成 23 年 9 月) ④ バレニクリンによる禁煙治療に伴う自殺と抗うつ薬との関連性に関する情報 (平成 27 年 11 月) ⑤ スウェーデンの診療データベースを用いた、抗うつ薬及び抗精神病薬使用による死亡リスク (TdP 関連死亡リスク) に関する情報 (平成 28 年 4 月)
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上