

(報道発表用)

1	販売名	レメロン錠 15mg (シェリング・プラウ株式会社) リフレックス錠 15mg (明治製菓株式会社)
2	一般名	ミルタザピン
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社/明治製菓株式会社
4	成分・含量	1錠中にミルタザピン 15mg を含有
5	用法・用量	通常、成人にはミルタザピンとして1日 15mg を初期用量とし、15~30mg を1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日 45mg を越えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mg ずつ行うこと。
6	効能・効果	うつ病・うつ状態
7	備考	本剤はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬である。 添付文書(案)を別紙として添付

2009年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

871179

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

<規制区分>

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

Schering-Plough

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

承認番号	
薬価収載	
販売開始	年月
国際誕生	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【組成・性状】


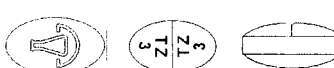
1. 組成

1錠中に次の成分を含有

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

2. 製剤の性状

黄色のフィルムコート錠

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

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕
- 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕
- 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕
- 心疾患(心筋梗塞、狭心症、伝導障害等)又は低血圧のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるため、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカンジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易

刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

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

3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

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

	剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤 トラマドール リネゾリド 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) をモニターすることが望ましい。	機序不明

4. 副作用

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 330 例中 273 例 (82.7%)、914 件に臨床検査値を含む副作用が報告された。その主なものは傾眠 165 例 (50.0%)、口渇 68 例 (20.6%)、倦怠感 50 例 (15.2%)、便秘 42 例 (12.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例 (12.4%) であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

種類	頻度			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)
全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穩(運動過剰症)、嗜眠、口の錯感覚
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇	AI-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン 上昇	
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	
生殖器			不正子宮出血	
骨格筋・結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

注)：海外の市販後データによる。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに100 mg/kg/日を経口投与(ヒトに45 mgを投与したときの全身曝露量(AUC)の約2倍に相当)すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている¹⁾。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]
- (2) 他の抗うつ薬(パロキセチン塩酸塩水和物)において、海外で実施された7~18歳における大うつ病性障害(DSM-IV²⁾)における分類)患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

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

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。
- (2) ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある²⁾。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある³⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

日本人健康成人男性にミルタザピン15又は30 mgを単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ31.7、32.7時間であった。

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

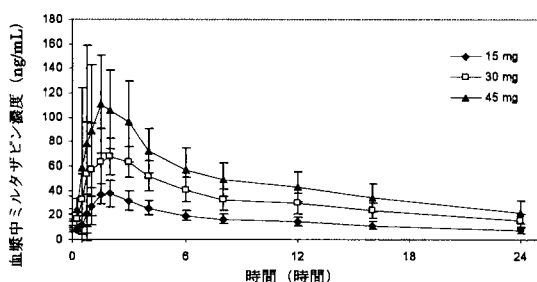
用量 (mg)	n	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

平均値±標準偏差

(2) 反復投与⁵⁾

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45 mg を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与後 1.5 時間(中央値)で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はこれらの用量で線形性を示した。45 mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。

各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった。



n=9、平均値±標準偏差

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

表 健康成人に反復投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	t _{max} ¹⁾ (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
15	9	1.5 (0.75~3)	43.4±9.44	23.2±6.06	393±84.6
30	9	1.5 (0.75~3)	83.2±27.5		778±178
45	9	1.5 (0.75~3)	146±49.8		1147±288

平均値±標準偏差, 1) 中央値(最小値~最大値)

2. 食事の影響(海外データ)⁶⁾

健康成人にミルタザピン*15 mg を絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時には t_{max} がわずかに遅延した(絶食時 1.6 時間、高脂肪食摂取時 2.4 時間)が、C_{max}、AUC_{0-∞} 及び半減期には食事の影響は認められなかった。

*: 本剤と処方異なるものの、溶出試験成績等から同等とみなせる製剤を使用。

3. 蛋白結合(海外データ)⁶⁾

in vitro 試験において、本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01~10 µg/mL の濃度範囲で平均 85%であった。

4. 代謝・排泄(海外データ)⁶⁾

健康成人に [¹⁴C] で標識した本剤 20 mg を投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80~94%が、ほとんどが代謝物として尿及び糞中に排泄された(尿中に約 75%、糞中に約 15%)。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の 5%以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった。

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

いものと考えられた。

5. 肝機能障害時の血漿中濃度(海外データ)⁷⁾

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

6. 腎機能障害時の血漿中濃度(海外データ)⁸⁾

ミルタザピン 15 mg を単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群(クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min 未満)における AUC_{0-∞} は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ 54%及び 116%増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった。

7. 高齢者の血漿中濃度(海外データ)⁶⁾

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった(男性: 1.8 倍, 女性: 1.1 倍)。

8. 男女における血漿中濃度(海外データ)⁶⁾

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、男性に比べ女性で高かった(非高齢者: 2.0 倍, 高齢者: 1.2 倍)。また、半減期は男性に比べて女性で有意に長かった(非高齢者: 1.6 倍, 高齢者: 1.3 倍)。

9. 薬物相互作用⁹⁾

(1) ケトコナゾール(外国人データ)

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

注) 経口剤国内未発売

(2) カルバマゼピン(外国人データ)

健康成人男性にカルバマゼピン(CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200 mg を 21 日間反復経口投与後ミルタザピン 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン 30 mg を 7 日間反復経口投与後カルバマゼピン 1 日 1 回 200 mg を 21 日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンの AUC₀₋₂₄ はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約 60%減少した。一方カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった。

(3) フェニトイン(外国人データ)

健康成人男性にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与後フェニトイン(CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200 mg を 10 日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 30%及び 46%減少した。一方フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(4) シメチジン(外国人データ)

健康成人男性 12 例にシメチジン(CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等の阻害薬) 1 日 2 回 800 mg を 5 日間反復経口投与後ミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は単独投与時と比べてそれぞれ 24%及び 63%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(5) ジアゼパム(外国人データ)

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

(6) エタノール(外国人データ)

健康成人男性 6 例にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与後、8 日目にミルタザピン 15 mg 単回経口投与後 30 分にエタノール 60 g の単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移

する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUCはエタノール単独投与時と比較し低かった。

(7) ワルファリン (外国人データ)

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

(8) パロキセチン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgとパロキセチン(CYP2D6阻害薬)1日1回40mgを9日間反復経口投与を併用したところ、ミルタザピンのAUC₀₋₂₄は単独投与時と比べ18%増加した。一方パロキセチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は併用により影響を受けなかった。

(9) アミトリプチリン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgの9日間反復経口投与とアミトリプチリン1日1回75mgを9日間反復経口投与を併用したところ、併用により男性ではミルタザピンのC_{max}は36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方併用により女性ではアミトリプチリンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではC_{max}が23%増加した。

(10) 炭酸リチウム (外国人データ)

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

(11) リスペリドン (外国人データ)

統合失調症患者にミルタザピン1日1回30mgの反復経口投与とリスペリドン1日2回1~3mgの反復経口投与(いずれも1週間以上)を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった。

【臨床成績】

1. プラセボ対照比較試験¹⁰⁾

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

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

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

1): 平均(標準偏差)、*: p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)
2): プラセボに対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

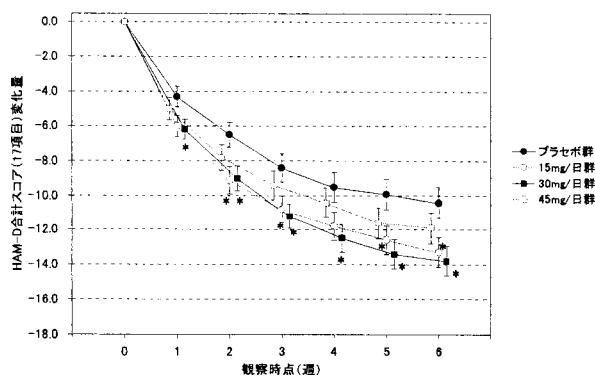


図 HAM-D 合計スコア(17項目)変化量の推移(LOCF)
平均値±標準誤差を示す。*: p<0.05(ANCOVA)

2. フルボキサミン対照比較試験¹¹⁾

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群(15~45mg/日)の投与終了(中止)時におけるHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)は-13.8±7.3(n=95)であった。一方フルボキサミンマレイン酸塩群(50~150mg/日)では-11.7±8.1(n=98)であり、変化量の差とその95%信頼区間は-2.20(-4.35~-0.04)であった(p=0.0462)。

3. 長期投与試験¹²⁾

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

表 HAM-D 合計スコア(17項目)(OC)

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

1) 平均(標準偏差)

【薬効薬理】

1. 抗うつ作用

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

2. 作用機序^{2,16)}

本剤は中枢のシナプス前α₂アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。本剤は5-HT₂及び5-HT₃受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に5-HT₁受容体が活性化される。本剤のS(+)-鏡像異性体はα₂受容体と5-HT₂受容体を主に阻害し、R(-)-鏡像異性体は5-HT₃受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、α₂受容体、5-HT₂受容体及び5-HT₃受容体への親和性は本剤と同程度であった。

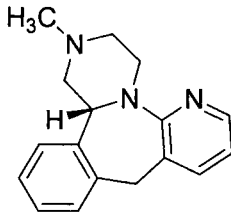
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミルタザピン(Mirtazapine)

化学名：

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

化学構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

性状：白色～乳白色の結晶又は粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

シェリング・プラウ株式会社 カスタマーセンター

〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1

フリーダイヤル：0120-275-189

FAX:03-6901-1288

®:登録商標

製造販売元

シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

【包装】

レメロン錠 15mg 100錠 (PTP10錠×10)

500錠 (PTP 10錠×50)

1,000錠 (PTP 10錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Kristensen, JH et al.: Br J Clin Pharmacol 2007, 63(3), 322
- 2) シェリング・プラウ資料 (薬理試験)
- 3) Ruigt, GSF et al.: Eur J Clin Pharmacol 1990, 38(6), 551
- 4) 大谷義夫ほか: 基礎と臨床 1990, 24(10), 5365
- 5) シェリング・プラウ資料 (反復投与試験)
- 6) Timmer, CJ et al.: Clin Pharmacokinet 2000, 38(6), 461
- 7) シェリング・プラウ資料 (肝機能障害)
- 8) Bengtsson, F et al.: Hum Psychopharmacol Clin Exp 1998, 13, 357
- 9) シェリング・プラウ資料 (薬物相互作用)
- 10) 木下利彦: 臨床精神薬理 2009, 12(2), 289
- 11) シェリング・プラウ資料 (比較臨床試験)
- 12) 木下利彦: 臨床精神薬理 2009, 12(3), 503
- 13) Andrews, JS et al.: Drug Dev Res 1994, 32(2), 58
- 14) O'Connor, WT et al.: Neuropharmacology 1986, 25(3), 267
- 15) Nowakowska, E et al.: Pol J Pharmacol 1999, 51(6), 463
- 16) Haddjeri, N et al.: J Pharmacol Exp Ther 1996, 277(2), 861

2009年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871179

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤
劇薬、処方せん医薬品^注

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

リフレックス[®]錠 15 mgREFLEX[®] tablets 15 mg

ミルタザピン錠

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

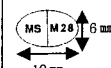

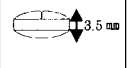
【組成・性状】

(1) 組成

リフレックス[®]錠 15 mg は、1錠中に下記の成分を含有する。

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

(2) 製剤の性状

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

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

効能・効果に関連する使用上の注意

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

【用法・用量】

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

用法・用量に関連する使用上の注意

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕
- (3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- (4) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (5) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕
- (8) 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (9) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (10) 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (12) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

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

3. 相互作用

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

(1) [併用禁忌] (併用しないこと)

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

(2) [併用注意] (併用に注意すること)

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

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

4. 副作用

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 330 例中 273 例 (82.7%)、914 件に臨床検査値を含む副作用が報告された。その主なものは傾眠 165 例 (50.0%)、口渇 68 例 (20.6%)、倦怠感 50 例 (15.2%)、便秘 42 例 (12.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例 (12.4%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

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

常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(2) その他の副作用

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

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏（運動過剰症）、嗜眠、口の錯感覚
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	—
循環器	—	動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器	—	—	しゃっくり	—
血液	—	—	ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚	—	—	紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	—
感覚器	—	—	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	—
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇	—
泌尿器	—	頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	—
生殖器	—	—	不正子宮出血	—
骨格筋・結合組織	—	関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	—
その他	—	過食、食欲亢	食欲不振	—

		進、コレステロール上昇	
--	--	-------------	--

*：海外の市販後データによる。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 100 mg/kg/日を経口投与（ヒトに 45 mg を投与したときの全身曝露量（AUC）の約 2 倍に相当）すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている¹⁾。〕

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕

(2) 他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された 7~18 歳における大うつ病性障害（DSM・IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

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

8. 過量投与

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

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳

以上においてはそのリスクが減少した。

(2) ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある²。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある³。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁴

日本人健康成人男性にミルタザピン 15 又は 30 mg を単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ 31.7、32.7 時間であった。

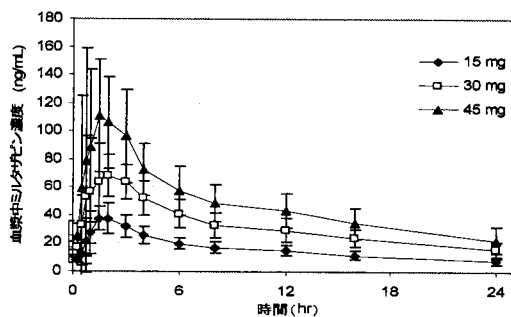
表 健康成人に 15 mg 又は 30 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

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

Mean±S.D.

(2) 反復投与⁵

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45 mg を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与後 1.5 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はこれらの用量で線形性を示した。45 mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった。



n=9, Mean±S.D.

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

表 健康成人に反復投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	t _{max} ¹⁾ (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
15	9	1.5 (0.75~3)	43.4±9.44	/	393±84.6
30	9	1.5 (0.75~3)	83.2±27.5		778±178
45	9	1.5 (0.75~3)	146±49.8	23.2±6.06	1147±288

1) 中央値 (最小値~最大値)

Mean±S.D.

2. 食事の影響 (海外データ)⁶

健康成人にミルタザピン* 15 mg を絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時には t_{max} がわずかに遅延した (絶食時 1.6 時間、高脂肪食摂取時 2.4 時間) が、C_{max}、AUC_{0-∞} 及び半減期には食事の影響は認められなかった。

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

3. 蛋白結合 (海外データ)⁶

in vitro 試験において、本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01~10 µg/mL の濃度範囲で平均 85% であった。

4. 代謝・排泄 (海外データ)⁶

健康成人に [¹⁴C] で標識した本剤 20 mg を投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80~94% が、ほとんどが代謝物として尿及び糞中に排泄された (尿中に約 75%、糞中に約 15%)。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の 5% 以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった。

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

5. 肝機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)⁷

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

6. 腎機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)⁸

ミルタザピン 15 mg を単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群 (クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min 未満) における AUC_{0-∞} は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ 54% 及び 116% 増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった。

7. 高齢者の血漿中濃度 (海外データ)⁸

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった (男性: 1.8 倍、女性: 1.1 倍)。

8. 男女における血漿中濃度 (海外データ)⁸

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、男性に比べ女性で有意に高かった (非高齢者: 2.0 倍、高齢者: 1.2 倍)。また、半減期は男性に比べ女性で有意に長かった (非高齢者: 1.6 倍、高齢者: 1.3 倍)。

9. 薬物相互作用⁹

(1) ケトコナゾール (外国人データ)

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30 mg をケトコ

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

注)経口剤国内未発売

(2) カルバマゼピン (外国人データ)

健康成人男性にカルバマゼピン (CYP3A4 誘導薬) 1日1回200mgを21日間反復経口投与後ミルタザピン30mgを7日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン30mgを7日間反復経口投与後カルバマゼピン1日2回200mgを21日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンのAUC₀₋₂₄はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約60%減少した。一方カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった。

(3) フェニトイン (外国人データ)

健康成人男性にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与後フェニトイン (CYP3A4 誘導薬) 1日1回200mgを10日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ30%及び46%減少した。一方フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(4) シメチジン (外国人データ)

健康成人男性12例にシメチジン (CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4等の阻害薬) 1日2回800mgを5日間反復経口投与後ミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は単独投与時と比べてそれぞれ24%及び63%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(5) ジアゼパム (外国人データ)

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

(6) エタノール (外国人データ)

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

(7) ワルファリン (外国人データ)

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

(8) パロキセチン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgとパロキセチン (CYP2D6阻害薬) 1日1回40mgを9日間反復経口投与したところ、ミルタザピンのAUC₀₋₂₄は単独投与時と比べ18%増加した。一方パロ

キセチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は併用により影響を受けなかった。

(9) アミトリプチリン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgの9日間反復経口投与とアミトリプチリン1日1回75mgを9日間反復経口投与したところ、併用により男性ではミルタザピンのC_{max}は36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方併用により女性ではアミトリプチリンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではC_{max}が23%増加した。

(10) 炭酸リチウム (外国人データ)

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

(11) リスペリドン (外国人データ)

統合失調症患者にミルタザピン1日1回30mgの反復投与とリスペリドン1日2回1~3mgの反復経口投与 (いずれも1週間以上) を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった。

【臨床成績】

1. プラセボ対照比較試験¹⁰

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

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

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

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

2): プラセボに対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

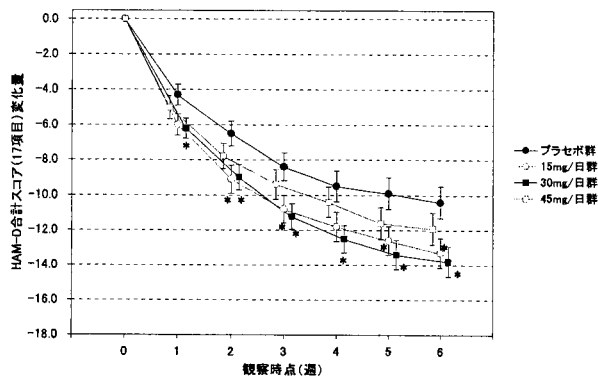


図 HAM-D 合計スコア (17 項目) 変化量の推移 (LOCF)
Mean±S.E.を示す。* : p<0.05 (ANCOVA)

2. フルボキサミン対照比較試験¹¹

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群 (15~45 mg/日) の投与終了 (中止) 時における HAM-D 合計スコア (17 項目) の投与開始前からの変化量 (LOCF) は -13.8 ± 7.3 (n=95) であった。一方フルボキサミンマレイン酸塩群 (50~150 mg/日) では -11.7 ± 8.1 (n=98) であり、変化量の差とその 95%信頼区間は -2.20 ($-4.35 \sim -0.04$) であった (p=0.0462)。

3. 長期投与試験¹²

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

表 HAM-D 合計スコア (17 項目) (OC)

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

1) Mean (S.D.)

【薬効薬理】

1. 抗うつ作用

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

2. 作用機序^{2,16}

本剤は中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。本剤は 5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT₁ 受容体が活性化される。本剤の S(+)-鏡像異性体は α_2 受容体と 5-HT₂ 受容体を主に阻害し、R(-)-鏡像異性体は 5-HT₃ 受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、 α_2 受容体、5-HT₂ 受容体及び 5-HT₃ 受容体への親和性は本剤と同程度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

一般名：ミルタザピン Mirtazapine

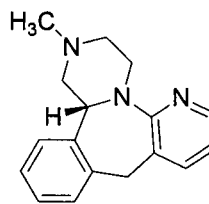
化学名：

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

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

構造式：



及び鏡像異性体

【包装】

1 錠中 15mg 含有

PTP 包装

100 錠 (10 錠×10 シート)

500 錠 (10 錠×50 シート)

1000 錠 (10 錠×100 シート)

【主要文献】

- Kristensen, J.H., *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol., 63 (3) : 322, 2007
- 薬理試験 (社内資料)
- Ruigt, G.S.F., *et al.* : Eur. J. Clin. Pharmacol., 38 (6) : 551, 1990
- 大谷義夫ほか：基礎と臨床, 24 (10) : 745, 1990
- 反復投与試験 (社内資料)
- Timmer, C.J., *et al.* : Clin. Pharmacokinet., 38 (6) : 461, 2000
- 肝機能障害 (社内資料)
- Bengtsson, F., *et al.* : Hum. Psychopharmacol.Clin. Exp., 13 : 357, 1998
- 薬物相互作用 (社内資料)
- 木下利彦：臨床精神薬理, 12 (2) : 289, 2009
- 比較臨床試験 (社内資料)
- 木下利彦：臨床精神薬理, 12 (3) : 503, 2009

- 13 Andrews, J.S., *et al.* : Drug Dev. Res., 32 (2) : 58, 1994
14 O'Connor, W.T., *et al.* : Neuropharmacology, 25 (3) : 267, 1986
15 Nowakowska, E., *et al.* : Pol. J. Pharmacol., 51 (6) : 463, 1999
16 Haddjeri, N., *et al.* : J. Pharmacol. Exp. Ther., 277 (2) : 861, 1996

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

明治製菓株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

明治製菓株式会社 くすり相談室 電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

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