

劇薬、処方箋医薬品^{注)}ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤
ミルタザピン錠ミルタザピン錠15mg「フェルゼン」
ミルタザピン錠30mg「フェルゼン」

Mirtazapine Tablets「FELDSENF」

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	15mg	30mg
承認番号	23000AMX00680000	23000AMX00681000
販売開始	2018年12月	

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)







- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 MAO阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ミルタザピン錠15mg 「フェルゼン」	ミルタザピン錠30mg 「フェルゼン」
有効成分	1錠中 ミルタザピン 15mg	1錠中 ミルタザピン 30mg
添加剤	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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

3.2 製剤の性状

販売名	ミルタザピン錠15mg 「フェルゼン」	ミルタザピン錠30mg 「フェルゼン」	
性状	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠	黄赤色のだ円形のフィルムコーティング錠	
外形	表		
	裏		
	側面		
大きさ等	直径：10.1mm 厚さ：3.5mm 質量：155mg	直径：13.1mm 厚さ：4.4mm 質量：308mg	

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]
5.2 本剤を18歳未満のうつ病性障害患者に投与するには適応を慎重に検討すること。[9.7.1、9.7.2 参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]
8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照]
8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1 参照]
8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、15.1.1 参照]
8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[15.1.3、15.2 参照]
8.6 投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1 参照]
9.1.2 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、15.1.1 参照]
9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.4 参照]
9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.3 参照]
9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣発作を起こすことがある。

9.1.6 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.7 QT 延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者

QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）を起こすおそれがある。[10.2、11.1.7 参照]

9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。

9.1.9 排尿困難のある患者

症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[11.1.4、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続若しくは中止又は本剤投与の継続若しくは中止を検討すること。動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。[5.2 参照]

9.7.2 海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害（DSM-IV^注）における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2 参照]

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

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.2、11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後 MAO 阻害剤に切り替える場合は、2 週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール等） エリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等 [16.7.2、16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン [16.7.4 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等）の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等 ジアゼパム [16.7.5 参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール（飲酒） [16.7.6 参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー） 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [11.1.1、16.7.7、16.7.8 参照]	セロトニン症候群等が生じるおそれがある。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。
ワルファリンカリウム [16.7.9 参照]	プロトロンビン時間が増加するおそれがある。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
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7 参照]	QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。[2.2、10.1、10.2、16.7.7、16.7.8 参照]異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症（いずれも頻度不明）

感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3 参照]

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.7 QT 延長、心室頻拍（いずれも頻度不明）

[9.1.7、10.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感 (15.2%)	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
内分泌				高プロラクチン血症、乳汁漏出症、女性化乳房
精神神経系	傾眠 (50.0%)、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯覚、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、口の錯覚、せん妄、攻撃性、健忘
消化器	便秘 (12.7%)、口渴 (20.6%)	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	口腔浮腫、唾液分泌亢進
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板增多、好酸球增多、好中球增多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇 (12.4%)、 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	尿閉、排尿困難
生殖器			不正子宮出血	持続勃起症
骨格筋・結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	CK 上昇
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

15.1.2 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

15.1.3 健康成人において、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある²⁾。[8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある³⁾。[8.5 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15 又は 30mg 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⁴⁾⁵⁾。

表1 健康成人における単回経口投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	n	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/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.

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後 1.5 時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はこれらの用量の範囲で用量相関性を示した。45mg 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^{6),7)}。

表2 健康成人における反復投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

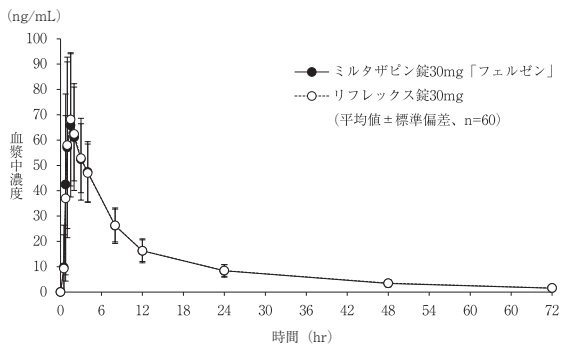
用量 (mg/日)	n	T _{max} * (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
15	9	1.5 (0.75~3)	43.4±9.44	-	393±84.6
30	9	1.5 (0.75~3)	83.2±27.5	-	778±178
45	9	1.5 (0.75~3)	146±49.8	23.2±6.06	1147±288

*中央値 (最小値~最大値)
Mean±S.D.

16.1.3 生物学的同等性試験

(ミルタザピン錠 30mg 「フェルゼン」)

健康成人男子にミルタザピン錠 30mg 「フェルゼン」とリフレックス錠 30mg のそれぞれ 1 錠 (ミルタザピンとして 30mg) を、絶食時単回経口投与して血漿中ミルタザピン未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された (クロスオーバー法)⁸⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ミルタザピン錠 30mg 「フェルゼン」	771.03±209.77	78.19±27.19	1.7±1.0	19.1±3.6
リフレックス錠 30mg	777.84±195.44	78.35±25.92	1.8±1.2	19.3±3.9

平均±標準偏差 (n=60)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にミルタザピン 15mg 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⁹⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ミルタザピン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¹⁰⁾ (in vitro)。

16.4 代謝

ミルタザピンは広範に代謝され、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。[10. 参照] 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^{11),12)} (in vitro、外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人に [¹⁴C] で標識したミルタザピン 20mg 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% が尿及び糞中に排泄され (尿中に約 75%、糞中に約 15%)、そのほとんどは代謝物であった。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の 5% 以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった^{13),14)} (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン 15mg 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 40mL/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¹⁵⁾ (外国人データ)。[9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン 15mg 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¹⁶⁾ (外国人データ)。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者の血漿中濃度

ミルタザピン 20mg 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)¹⁷⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

16.6.4 男女における血漿中濃度

ミルタザピン 20mg 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)¹⁷⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30mg をケトコナゾール^{注 1)} (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¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

注 1) 経口剤国内未発売

16.7.2 カルバマゼピン

健康成人男性にカルバマゼピン (CYP3A4 誘導薬) 1 日 2 回 400mg 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 400mg 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¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 フェニトイン

健康成人男性にミルタザピン 1 日 1 回 15mg を 2 日間反復経口投与し、続けて 1 日 1 回 30mg を 5 日間反復経口投与後、ミルタザピン 1 日 1 回 30mg 及びフェニトイン (CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200mg を 10 日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンの 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¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 シメチジン

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 64% 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¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 ジアゼパム

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は併用による影響は認められなかった¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.6 エタノール

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 を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¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.7 パロキセチン

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¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2、11.1.1 参照]

16.7.8 炭酸リチウム

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²⁰⁾ (外国人データ)。[10.2、11.1.1 参照]

16.7.9 ワルファリン

プロトンポンプ時間が 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、プロトンポンプ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)¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.10 アミトリプチリン

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 AUC_{0-24} はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性では C_{max} が23%増加した¹⁸⁾ (外国人データ)。

16.7.11 リスベリドン

統合失調症患者^{注2)}にミルタザピン 1日1回 30mg の反復経口投与とリスベリドン 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、併用によるリスベリドンの薬物動態への影響は認められなかった²¹⁾ (外国人データ)。

注2) ミルタザピンの承認効能は「うつ病・うつ状態」である。

16.8 その他

〈ミルタザピン錠 15mg 「フェルゼン」〉

ミルタザピン錠 15mg 「フェルゼン」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ミルタザピン錠 30mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき両剤は生物学的に同等とみなされた²²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験

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。すべてのミルタザピン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。ミルタザピン15mg/日群及び30mg/日群の、投与終了 (中止) 時の HAM-D 合計スコア (17項目) の投与開始前からの変化量 (LOCF) はプラセボ群に比較して有意に大きかった。なお、ミルタザピン 45mg/日群での効果は、30mg/日群を上回るものではなかった^{23),24)}。

表1 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	n	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) プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

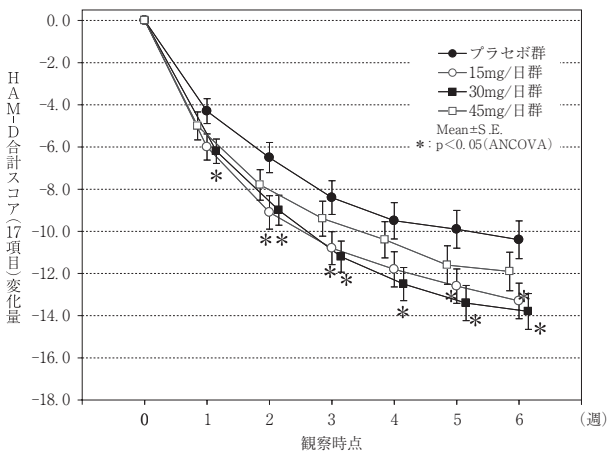


図 HAM-D 合計スコア (17項目) 変化量の推移 (LOCF)

副作用発現頻度は、ミルタザピン 15mg/日群で85.5% (59/69例)、30mg/日群で80.0% (56/70例)、45mg/日群で80.3% (57/71例) 及びプラセボ群で67.1% (47/70例) であった。最も多かった副作用は傾眠で、ミルタザピン 15mg/日群で44.9% (31/69例)、30mg/日群で54.3% (38/70例)、45mg/日群で42.3% (30/71例) 及びプラセボ群で30.0% (21/70例) であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験

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、ミルタザピン投与群 (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 ($-4.35 \sim -0.04$) であった ($p = 0.0462$)²⁵⁾。副作用発現頻度は、ミルタザピン投与群で78.1% (75/96例) 及びフルボキサミンマレイン酸塩群で68.4% (67/98例) であった。最も多かった副作用は傾眠で、ミルタザピン投与群で43.8% (42/96例) 及びフルボキサミンマレイン酸塩群で21.4% (21/98例) であった。

17.1.3 国内第Ⅱ相長期投与試験

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、ミルタザピンの長期投与での効果が確認された。また、ミルタザピン 30mg/日から45mg/日への増量により改善した症例も認められた^{26)~28)}。

表2 HAM-D 合計スコア (17項目) (OC)

観察時点	投与開始前	投与6週後	投与12週後	投与24週後	投与52週後
n	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.)

副作用発現頻度は、79.8% (87/109例) であった。最も多かった副作用は傾眠42.2% (46/109例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミルタザピン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。ミルタザピンは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。ミルタザピンの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 受容体及び5-HT₂ 受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった^{29),30)}。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した³⁾。

18.2.2 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³¹⁾。

18.2.3 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した³²⁾。

18.2.4 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³³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

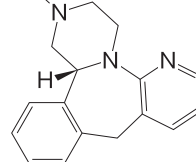
一般名：ミルタザピン (Mirtazapine)

化学名：(14bRS) -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：H₃C



及び鏡像異性体

性状：白色~乳白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈ミルタザピン錠 15mg 「フェルゼン」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ミルタザピン錠 30mg 「フェルゼン」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) Kristensen JH, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63 (3) : 322-327
- 2) Ruigt GSF, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 38 (6) : 551-554
- 3) 薬理試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 4) 大谷義夫ほか：基礎と臨床。1990; 24 (10) : 5365-5377
- 5) 日本人単回投与試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 6) 反復投与試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 7) 吸収 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.5.3.1)
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験 (ミルタザピン錠 30mg 「フェルゼン」)
- 9) 食事の影響試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 10) 血漿タンパクとの結合 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 11) Dahl ML, et al. : Clin. Drug Invest. 1997; 13 (1) : 37-46
- 12) 代謝 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要2.7.2.3)

- 13) マスバランス試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 14) マスバランス試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.6.9)
- 15) Bengtsson F, et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998 ; 13 : 357-365
- 16) 肝機能低下の影響 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 17) Timmer CJ, et al. : Human psychopharmacology. 1996 ; 11 : 497-509
- 18) 薬物相互作用 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 19) Spaans E, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 58 : 423-429
- 20) Sitsen JMA, et al. : J. Psychopharmacol. 2000 ; 14 (2) : 172-176
- 21) Loonen AJM, et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 1999 ; 10 : 51-57
- 22) 社内資料：生物学的同等性試験 (ミルタザピン錠 15mg「フェルゼン」)
- 23) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (2) : 289-306
- 24) プラセボ対照用量検討試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.6.28)
- 25) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2010 ; 13 (2) : 339-355
- 26) 木下利彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 (3) : 503-520
- 27) 長期投与試験 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.6.57)
- 28) 本剤の用法・用量について (リフレックス錠：2009年7月7日承認、審査報告書)
- 29) Haddjeri N, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277 (2) : 861-871
- 30) ミルタザピンの薬理作用上の特徴と抗うつ作用 (リフレックス錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.6.2.6)
- 31) Andrews JS, et al. : Drug Dev. Res. 1994 ; 32 (2) : 58-66
- 32) O' Connor WT, et al. : Neuropharmacology. 1986 ; 25 (3) : 267-270
- 33) Nowakowska E, et al. : Pol. J. Pharmacol. 1999 ; 51 (6) : 463-469

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目1番18号
TEL : 03-6368-5160 FAX : 03-3580-1522

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



株式会社フェルゼンファーマ
札幌市中央区北10条西24丁目3番地