2024年10月改訂（第20版）

日本標準商品分類番号
871179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

レメロン®錠15mg
レメロン®錠30mg

REMERON® Tablets 15mg, 30mg

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レメロン®錠15mg：1錠中ミルタザピン15mg含有 レメロン®錠30mg：1錠中ミルタザピン30mg含有
一般名	和名：ミルタザピン（JAN） 洋名：Mirtazapine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年7月 7日（錠15mg） 2016年2月 24日（錠30mg） 薬価基準収載年月日：2009年9月 4日（錠15mg） 2016年5月 25日（錠30mg） 販売開始年月日：2009年9月 7日（錠15mg） 2016年5月 25日（錠30mg）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/ja-jp/

本IFは2024年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ．製剤に関する項目 5

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 15

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 15
2. 薬理作用 15

Ⅶ．薬物動態に関する項目 23

1. 血中濃度の推移 23
2. 薬物速度論的パラメータ 26
3. 母集団（ポピュレーション）解析 26
4. 吸収 26
5. 分布 27
6. 代謝 29
7. 排泄 30
8. トランスポーターに関する情報 31
9. 透析等による除去率 31
10. 特定の背景を有する患者 32
11. その他 34

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 35

1. 警告内容とその理由 35
2. 禁忌内容とその理由 35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 35
5. 重要な基本的注意とその理由 35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 37
7. 相互作用 40
8. 副作用 45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 51
10. 過量投与 51

11. 適用上の注意 52
12. その他の注意 52
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 54
1. 薬理試験 54
2. 毒性試験 55
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 58
1. 規制区分 58
2. 有効期間 58
3. 包装状態での貯法 58
4. 取扱い上の注意 58
5. 患者向け資材 58
6. 同一成分・同効薬 58
7. 国際誕生年月日 58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 58
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 58
11. 再審査期間 59
12. 投薬期間制限に関する情報 59
13. 各種コード 59
14. 保険給付上の注意 59
XI. 文献 60
1. 引用文献 60
2. その他の参考文献 60
ⅩⅡ. 参考資料 61
1. 主な外国での発売状況 61
2. 海外における臨床支援情報 62
ⅩⅢ. 備考 65
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 65
2. その他の関連資料 65

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

レメロン®錠（一般名：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抗うつ剤（Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant：NaSSA）[1)] という新しいカテゴリーに分類される初の抗うつ剤です。
ミルタザピンはオランダ・オルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J.,U.S.A. (MSD)）により、ピペラジノアゼピン系誘導体の探索研究の結果、創製されました。

ミルタザピンの薬理学的な特徴は、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及びセロトニンの遊離を促進させることです。さらに、ミルタザピンの 5-HT_2 及び 5-HT_3 受容体遮断作用により、遊離されたセロトニンは特異的に 5-HT_{1A} 受容体を刺激することになります。このような作用機序は、セロトニン、あるいはノルアドレナリン再取り込み阻害作用により抗うつ作用を発揮する既存の三環系抗うつ剤（TCA）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）とは作用機序が明確に異なります。

海外においては 1994 年にオランダで最初に承認された後、ドイツ（1995 年）、米国（1996 年）を含む世界 79 ヵ国で承認され、広く臨床使用されています（2015 年 1 月現在）。日本においては 1987 年日本オルガノン株式会社（現 MSD 株式会社）が第 I 相臨床試験を開始した後、日本、欧州で同一治験実施計画書を用いて、フルボキサミン（対照薬）との比較試験が実施され、有効性が示されました。その後、明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）との共同開発を開始し、日本人を対象にプラセボ群に対する優越性の検証及び用量反応関係を推定することを目的として実施したプラセボ対照二重盲検比較臨床試験及びそれに引き続く長期投与試験を実施しました。その結果、本剤 30mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示され、15～45mg/日投与の範囲で本剤の優れた有効性及び安全性が確認されました。これらの結果に基づき、2009 年 7 月に「うつ病・うつ状態」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。
本剤は、プラセボ対照比較試験において、本邦ではじめてプラセボ群に対する優越性が検証された抗うつ薬であり、既存薬と異なる新しい作用機序及び特徴を有する新規抗うつ剤として、日本のうつ病治療に新たな選択肢を提供し、うつ病治療に貢献できるものと考えます。

MSD 株式会社は推奨用量での服用性向上のため、30mg 錠の剤形追加を目的としたレメロン錠®30mg の製造販売承認申請を行い、2016 年 2 月に承認を取得しました。

2021 年 6 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管しました。

2. 製品の治療学的特性

1. 日本初のノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤（NaSSA）です。（1 頁参照）
2. ノルアドレナリン及びセロトニンの両方の神経伝達を促進します（ラット）。（15 頁参照）
3. 5-HT_2 及び 5-HT_3 受容体に対する阻害作用により、5-HT_{1A} 受容体を特異的に刺激します。（17 頁参照）
4. うつ病・うつ状態の患者に対して高い臨床効果を示します。また、本邦で初めてのうつ病・うつ状態の患者におけるプラセボ比較試験において、優れた改善効果が認められました。（11 頁参照）
5. 早期効果発現が認められています。（11 頁参照）
6. 1 日 1 回投与の抗うつ薬です。（9 頁参照）

7. 承認時までの国内臨床試験で本剤における副作用は 330 例中 273 例（82.7%）に認められました。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%）でした（承認時）。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1.　販売名

(1) 和 名

レメロン®錠 15mg

レメロン®錠 30mg

(2) 洋 名

REMERON® tablets 15mg

REMERON® tablets 30mg

(3) 名称の由来

2.　一般名

(1) 和名（命名法）

ミルタザピン（JAN）

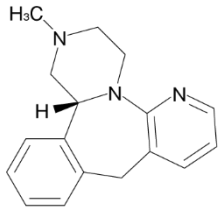
(2) 洋名（命名法）

Mirtazapine（JAN）

(3) ステム（stem）

-pine

3.　構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4.　分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{19}N_3$

分子量：265.35

5.　化学名（命名法）又は本質

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

6.　慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：Org 3770

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～乳白色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

－

(5) 酸塩基解離定数

ミルタザピンの pKa_1 は 3.71、pKa_2 は 7.62 である。

(6) 分配係数

ミルタザピン遊離塩基の log P（25℃におけるオクタノール/水分配係数の対数）は 3.26 である。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

苛酷試験、長期保存試験及び加速試験

表Ⅲ-1 有効成分の安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験項目</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験項目</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃/60%RH</td><td>ポリエチレン袋・容器</td><td>60 ヵ月</td><td rowspan="2">含量、類縁物質、水分</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>ポリエチレン袋・容器</td><td>6 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>光</td><td>近紫外光（200W・hr/m^2 以上）＋白色蛍光灯（120 万 lx・hr 以上）</td><td>曝光及び遮光</td><td>－</td><td>性状、含量、類縁物質</td><td>曝光により、性状の変化、類縁物質の増加、含量低下を認めたが、遮光下では変化を認めなかった。</td></tr>
</table>

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

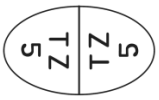
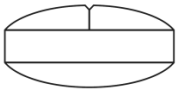
1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ-1 製剤の性状

販売名	色調	外形等		
レメロン®錠 15mg	黄色	短径×長径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
		約 6×10	約 3.5	約 154
レメロン®錠 30mg	黄赤色	短径×長径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
		約 7×13	約 4.6	約 306
				

注意：15mg 錠、30mg 錠ともに割線入りフィルムコート錠ではない。

(3) 識別コード

レメロン®錠 15mg

MSD　TZ 3（錠剤）

MSD　TZ 3（PTP シート）

レメロン®錠 30mg

MSD　TZ 5（錠剤）

MSD　TZ 5（PTP シート）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ-2 組成

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
レメロン®錠 15mg	ミルタザピン 15mg	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、三二酸化鉄注)
レメロン®錠 30mg	ミルタザピン 30mg	

注）レメロン®錠 30mg に含有

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

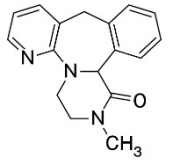
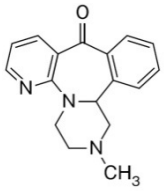
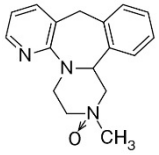
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表Ⅳ-3 混入する可能性のある夾雑物

構造式	化学名	由来
	3,4,10,14b-テトラヒドロ-2-メチルピラジノ［2,1-a］ピリド［2,3-c］［2］ベンザゼピン-1（2H）-オン	分解物
	1,3,4,14b-テトラヒドロ-2-メチルピラジノ［2,1-a］ピリド［2,3-c］［2］ベンザゼピン-10（2H）-オン	分解物
	1,2,3,4,10,14b-ヘキサヒドロ-2-メチルピラジノ［2,1-a］ピリド［2,3-c］［2］ベンザゼピン N-2-オキシド	分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験

レメロン®錠 15mg

表Ⅳ-4 製剤の安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験		5℃	透明 PTP 包装注1)	36 ヵ月	性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性（含量均一性）	変化なし
			白色 PTP 包装注2)	36 ヵ月		変化なし
		25℃/60%RH	透明 PTP 包装注1)	36 ヵ月		変化なし
			白色 PTP 包装注2)	36 ヵ月		変化なし
		30℃/75%RH	透明 PTP 包装注1)	36 ヵ月		変化なし
			白色 PTP 包装注2)	36 ヵ月		変化なし
加速試験		40℃/75%RH	透明 PTP 包装注1) ボトル包装注4)	6 ヵ月		変化なし
苛酷試験	光	近紫外光 （200W・hr/m^2 以上） ＋ 白色蛍光灯 （120 万 lx・hr 以上）	無包装	－	性状、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性	一部変化あり注3)
			透明 PTP 包装注1)			変化なし
			白色 PTP 包装注2)			

注 1）：透明 PVC フィルム及びアルミ箔からなる。

注 2）：海外市販品

注 3）：色がわずかに退色したが、他の項目には変化を認めなかった。

注 4）：高密度ポリエチレンからなる（栓付き）

レメロン®錠 30mg

表Ⅳ-5 製剤の安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	透明 PTP 包装注1)	24 ヵ月	性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性（含量均一性）、水分	変化なし
			ボトル包装注2)	24 ヵ月		変化なし
			白色 PTP 包装注3)	36 ヵ月	性状、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	透明 PTP 包装注1)	6 ヵ月	性状、確認試験、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性、製剤均一性（含量均一性）、水分	変化なし
			ボトル包装注2)			
苛酷試験	光	近紫外光 （200 W・hr/ m^2 以上） ＋ 白色蛍光灯 （120 万 lx・hr 以上）	無包装	－	性状、含量、類縁物質、溶出性、崩壊性	変化なし
			透明 PTP 包装注1)			変化なし

注 1）：透明 PVC フィルム及びアルミ箔からなる。

注 2）：高密度ポリエチレンからなる（栓付き）

注 3）：海外市販品

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

レメロン®錠 30mg の既承認製剤に対する生物学的同等性

レメロン®錠 30mg の既承認製剤（レメロン®錠 15mg）に対する生物学的同等性について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン*」に従って溶出試験（パドル法）にて評価した。結果、所定の試験条件において溶出挙動が同等と判定され、レメロン®錠 30mg と既承認製剤（レメロン®錠 15mg）は生物学的に同等とみなされた。

試験条件		判定
試験液名	回転数	
溶出試験第 1 液（pH1.2）	50rpm	適合
薄めた Mcllvaine の緩衝液（pH5.0）	50rpm	適合
溶出試験第 2 液（pH6.8）	50rpm	適合
水	50rpm	適合
溶出試験第 2 液（pH6.8）	100rpm	適合

＊平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的ガイドライン等の一部改正について」別紙 2

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈レメロン®錠 15mg〉　100 錠　［10 錠（PTP）×10］
〈レメロン®錠 30mg〉　100 錠　［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

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 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.1、9.7.2 参照］

（解説）

(1) 抗うつ剤共通の注意事項である。
米国食品医薬品局（FDA）より全ての抗うつ剤製造会社に対し、2004 年 10 月に抗うつ剤治療における小児および青年期（18 歳未満）での自殺に関する警告を添付文書に追記する旨の措置が出された。その後、FDA より 2007 年 5 月に抗うつ剤による若年成人（18 歳から 24 歳）の自殺念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が出された。国内においても、2007 年 10 月に厚生労働省から改訂指示が出され、この記載が抗うつ剤で共通の記載になった。

(2) 本剤の海外で実施された 7 歳～17 歳の大うつ病性障害患者を対象とした 2 つのプラセボ対照臨床試験の有効性解析の結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討することを注意喚起した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

就寝前投与で国内臨床試験を実施し、有効性及び安全性が承認されたため、1 日 1 回就寝前の投与となった。また、国内臨床試験において、副作用については 45mg で特にリスクが増加することはなく、有効性は 15、30mg で十分な効果が示され、45mg の有効性は 15、30mg と同様であったことから、年齢、症状に応じ 1 日 45mg を超えない範囲で適宜増減と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

（解説）

個々の患者の状態を観察しながら投与量を増減することが必要であるので、その旨を注意喚起するために他の抗うつ剤の使用上の注意を参考に記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表Ⅴ-1 臨床データパッケージ

試験区分	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相反復投与試験		○	○	日本人健康成人男性における、ミルタザピン反復漸増（9日×3クール）経口投与時の薬物動態及び代謝物プロファイルを検討
短期投与試験（6週間）	○	○		プラセボ群に対するミルタザピンの優越性を検証すると共に、用量反応関係を推定
短期投与試験（6週間）	○	○		フルボキサミンに対するミルタザピンの非劣性を検証
長期投与試験（52週間）	○	○		ミルタザピンの長期投与による安全性及び有効性をオープン試験にて検討

(2) 臨床薬理試験

1）単回投与試験 [2)]

健康成人男性にミルタザピン7.5、15及び30mgを単回経口投与したときの血漿中ミルタザピンの薬物動態を検討した。ミルタザピンは投与後速やかに吸収され、各投与量におけるt_{max}は1.1～1.4時間であり、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は投与量に比例して増加した。また、各投与量における半減期は23.3～32.7時間であった。ミルタザピンの投与により、強い催眠ないし睡眠作用が認められ、その作用は用量依存的に増強した。その他の作用として眠気に伴って、頭重、ふらつき、ボーっとする、だるさ、集中力の低下などが見られたが、頻度は高くなかった。血液生化学的検査では異常値を示したものはなかった。

2）反復投与試験 [3)]

日本人健康成人男性に、本剤15、30及び45mg又はプラセボを1日1回27日間反復投与（15mg/日より開始し、9日間毎に30mg/日、45mg/日へ増量）し、安全性及び忍容性を検討した。最も発現の多かった有害事象は疲労であり、ミルタザピンが投与された9例中8例に発現したが、すべての症例で処置を必要とせず回復した。また、その他すべての有害事象についても、処置を必要とせず回復した。臨床検査においては、肝酵素値の上昇［特にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）］が一部の被験者に認められたが、発現後投与量を増加しても試験期間中にAST及びALTは低下した。その他の生化学検査パラメータ及びバイタルサインについては大きな変動を認めなかった。

以上より、ミルタザピン15mg～45mg/日、27日間反復投与における良好な安全性及び忍容性が確認された。

(3) 用量反応探索試験

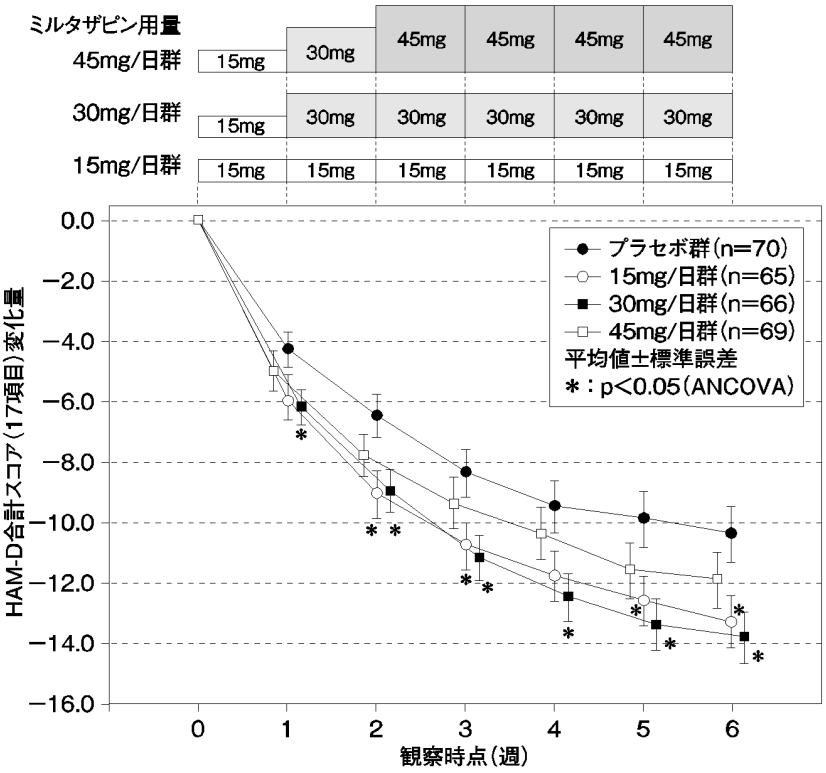
国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験

うつ病及びうつ状態の患者を対象に、プラセボを対照薬とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験にて本剤の有効性及び安全性を検討した。

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。

その結果、本剤 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：Last Observation Carried Forward）は、プラセボ群に比較して有意に大きかった[4)]。なお、本剤 45mg/日群での効果は、30mg/日群を上回るものではなかった。

また、医師による 7 段階の CGI（Clinical Global Impression）評価において、本剤投与により CGI の改善は週を追って上昇し、6 週後における CGI の改善が「やや良くなった」（上位 3 段階）以上と評価された症例の割合は 88.0%であった。



図Ⅴ-1 HAM-D 合計スコア（17 項目）変化量の推移（LOCF）

表Ⅴ-2 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[注 1)]	差[注 2)]（95%信頼区間）
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）

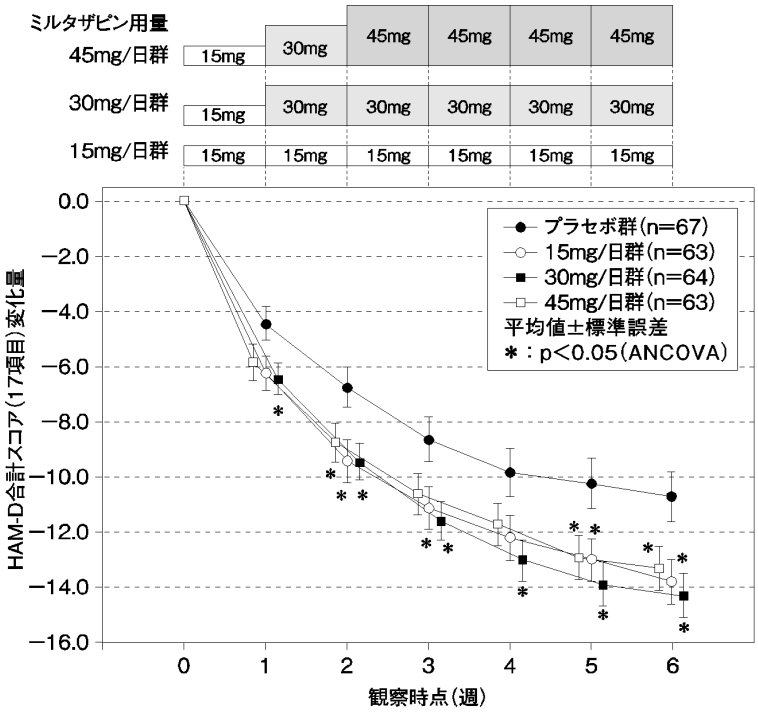
注 1）：平均値（標準偏差）　　＊：p＜0.05　プラセボ群に対して有意差あり（ANCOVA）

注 2）：プラセボ群に対する最小 2 乗平均の差の推定値

副作用発現頻度は、本剤 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、本剤 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。

＜補足＞

投与開始 1 週目は全ての本剤投与群で同じ投与量（15mg/日）であったにもかかわらず、15mg/日群及び 30mg/日群と比べて 45mg/日群の HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量（LOCF）が小さかった（図Ⅴ-1）ことから、45mg/日群の変化量が小さくなった原因は用量差に起因するものではないと考えられた。本試験における投与期間が 7 日以下の早期中止例は、プラセボ群 3 例、15mg/日群 2 例、30mg/日群 2 例、45mg/日群 6 例と、45mg/日群が他の群と比較して多く、これらを除いた集団において、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）を集計した（図Ⅴ-2）[5)]。その結果、投与 6 週間後の変化量（LOCF）はプラセボ群と比較して、ミルタザピンのいずれの投与群においても有意な減少が認められた。以上より、45mg/日群の投与終了（中止）時の HAM-D 合計スコア（17 項目）の変化量が 15mg/日群及び 30mg/日群と比べ小さくなった要因は、早期中止例の影響と考えられた。



図Ⅴ-2 HAM-D 合計スコア（17 項目）変化量の推移（LOCF、投与期間 7 日以下の中止例を除外）

表Ⅴ-3 HAM-D 合計スコア（17 項目）の投与終了（中止）時の変化量
（LOCF、投与期間 7 日以下の中止例を除外）

投与群	症例数	HAM-D 変化量[注 1)]	差[注 2)]（95%信頼区間）
プラセボ群	67	-10.7（7.4）	
15mg/日群	63	-13.8（6.5）＊	-2.8（-5.3～-0.4）
30mg/日群	64	-14.3（6.4）＊	-3.5（-5.8～-1.1）
45mg/日群	63	-13.3（6.3）＊	-2.7（-5.1～-0.3）

注 1）：平均値（標準偏差）　　＊：p＜0.05　プラセボ群に対して有意差あり（ANCOVA）
注 2）：プラセボ群に対する最小 2 乗平均の差の推定値

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験 [6)]

うつ病患者を対象に、フルボキサミンマレイン酸塩を対照とした 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）。

表Ⅴ-4 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[注 1)]	差[注 2)]（95%信頼区間）
ミルタザピン群	95	-13.8（7.3）＊	-2.20（-4.35～-0.04）
フルボキサミンマレイン酸塩群	98	-11.7（8.1）	

注 1）：平均値（標準偏差）　＊：p＜0.05　フルボキサミンマレイン酸塩群に対して有意差あり（ANOVA）
注 2）：フルボキサミンマレイン酸塩群に対する最小 2 乗平均の差の推定値

副作用発現頻度は、本剤投与群で 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、本剤投与群で 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。

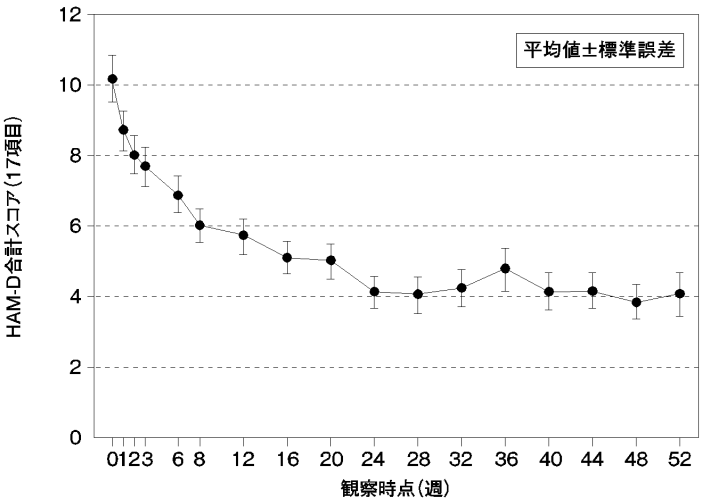
2) 安全性試験

長期投与試験 [7)]

プラセボ対照比較試験（Ⅴ.5.（3）国内第Ⅱ相プラセボ比較試験）に参加した患者のうち、投与終了時に安全性に問題がなく臨床における CGI が「やや良くなった」以上と評価されたうつ病及びうつ状態の患者を対象に、ミルタザピン（15～45mg/日）の 52 週間長期投与における安全性及び有効性をオープン試験で検討した。

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：Observed Cases）。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の持続が確認された。また、本剤 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。

投与 6 週後以降「やや良くなった」以上の CGI の割合は 60%以上で安定して維持し、投与 52 週後における「やや良くなった」以上の CGI の割合は 66.4%であった。



図Ⅴ-3 各観察時点の HAM-D 合計スコア（17 項目）の推移（OC）

表Ⅴ-5 長期投与試験における HAM-D 合計スコア（17 項目）（OC）の推移

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 合計スコア注 1)	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)

注 1）：平均値（標準偏差）

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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

うつ病・うつ状態に対してミルタザピン（レメロン®錠 15mg またはリフレックス®錠 15mg）を投与した患者を対象に、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、使用成績調査[8]（2010 年 4 月～2013 年 3 月）及び長期投与に関する特定使用成績調査[9]（2010 年 7 月～2013 年 6 月）を実施した。

結果

〈使用成績調査〉

安全性：本調査における副作用発現割合は 25.1%（853/3393 例、1165 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。

有効性：全般改善度について、医師が患者の状態を総合的に観察して評価し、「非常に良くなった」及び「良くなった」を改善例として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%（1573/3052 例）であった。

〈長期使用に関する特定使用成績調査〉

安全性：本調査における副作用発現割合は 31.2%（436/1396 例、630 件）であり、承認時の長期投与試験の 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は、使用成績調査と同様であった。

有効性：全般改善度について、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%（770/1279 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。HAM-D 評価が実施された 203 例について、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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

NaSSA（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）に関連する化合物はなし。
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

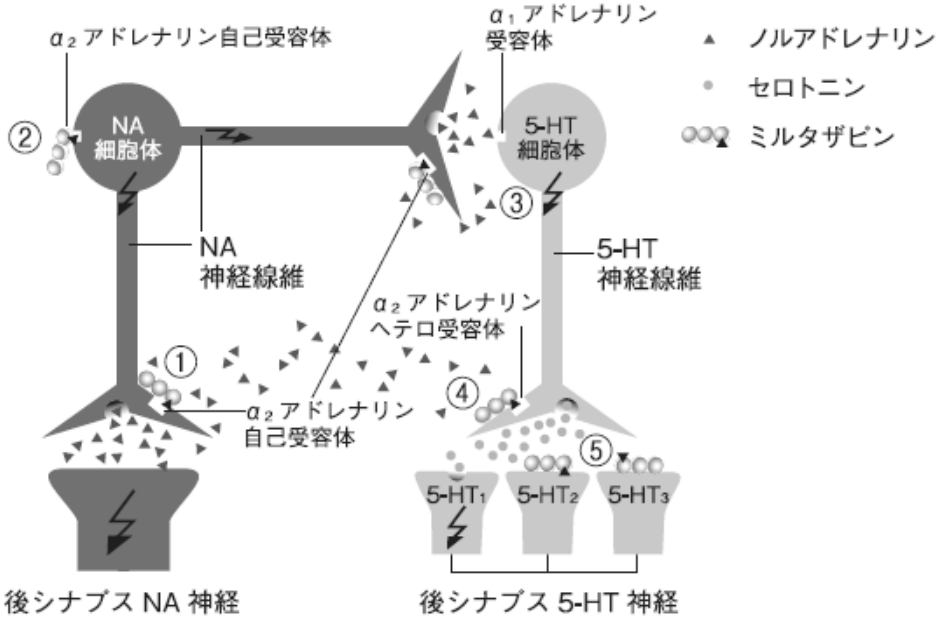
(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

脳内のシナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体（①）、ノルアドレナリン細胞体に存在する α_2 アドレナリン自己受容体（②）、シナプス前 α_2 アドレナリンヘテロ受容体（④）、5-HT_2 受容体（⑤）及び 5-HT_3 受容体（⑤）に作用する。（図Ⅵ-1 参照）

2) 作用機序 [10~12]

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（5-HT）及びノルアドレナリン（NA）の両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは 5-HT_2 及び 5-HT_3 受容体を阻害するため、シナプス間隙でセロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT_1 受容体（抗うつ効果）が選択的に活性化される。ミルタザピンの S（＋）鏡像異性体［（S）-体］は α_2 受容体と 5-HT_2 受容体を主に阻害し、R（−）鏡像異性体［（R）-体］は 5-HT_3 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-HT_2 受容体及び 5-HT_3 受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった。



図Ⅵ-1 ミルタザピンの作用機序

①NA 神経シナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体を遮断することにより NA 遊離を促進
②NA 細胞体に存在する α_2 アドレナリン自己受容体を遮断することにより NA 神経を活性化し、NA の遊離を促進
③NA 遊離の促進による 5-HT 神経細胞体 α_1 アドレナリン受容体を介した 5-HT 神経活動の活性化
④5-HT 神経シナプス前 α_2 アドレナリンヘテロ受容体を遮断することにより 5-HT 遊離を促進
⑤シナプス後 5-HT_2 及び 5-HT_3 受容体を阻害することにより、遊離された 5-HT は、5-HT_1 受容体を特異的に刺激

3) 各種受容体に対する作用[13)]

表Ⅵ-1 ミルタザピンの各種受容体に対する結合親和性及び再取り込み阻害作用

受容体	材料	ミルタザピン	（R）-体	（S）-体
α_{1A}	ラット大脳皮質	6.4	－	－
α_{1B}	ラット肝臓	6.1	－	－
α_2	ラット大脳皮質	6.9～7.0	5.6	7.2～7.3
ノルアドレナリン再取り込み	ラット視床下部シナプトソーム画分	5.5～5.8	≦5	5.5
5-HT_{1A}	ラット海馬	5.2	5.03	5.23
5-HT_{1B}	ラット線条体	5.27	≦5.2	5.5
5-HT_{1D}	ブタ線条体	5.3	－	－
5-HT_2	ラット大脳皮質	7.88	7.23	8.38
5-HT_{2A}	ヒト 5-HT_{2A}受容体発現 NIH/3T3 細胞	8.3	－	－
	ラット前頭皮質	8.2	－	－
5-HT_{2C}	ヒト 5-HT_{2C}受容体発現 NIH/3T3 細胞	8.4	－	－
	ブタ脈絡叢	7.85	－	－
5-HT_3	ヒト 5-HT_3受容体発現 HEK-293 細胞	6.8	－	－
	マウス神経芽細胞（N1E-115）	8.1	8.62	7.05
セロトニン再取り込み	ラット線条体シナプトソーム画分	＜5.0	＜5.0	＜5.0
H_1	ヒト H_1受容体発現 HEK-293 細胞	9.2	－	－
	ラット全脳	9.3	9.2	9.5
	モルモット小脳	8.9	－	－

データは pKi 値で示した。　－：未実施。

①アドレナリン受容体に対する作用

ラットの大脳皮質又は肝臓の膜標品を用いた結合試験成績から、ミルタザピンのアドレナリン α_2 受容体に対する結合親和性は、アドレナリン α_{1A} 及び α_{1B} 受容体と比較して高いことが示唆された（表Ⅵ-1）。

ミルタザピンは、ラット輸精管において電気刺激による単収縮に対する α_2 受容体作動薬の抑制作用に拮抗し（pA_2＝6.82±0.03）、ラット大脳皮質切片においても濃度依存的に高濃度カリウムによる［^{3}H］標識ノルアドレナリン遊離を促進したことから、α_2受容体拮抗作用を有することが示唆された。*In vivo* の検討においても、ミルタザピンはラットにおけるクロニジン（α_2受容体作動薬）誘発瞳孔散大を抑制し、α_2受容体拮抗作用を示した。ミルタザピンはラット輸精管におけるノルアドレナリン誘発収縮を抑制し（pA_2 値＝5.8±0.1）、*in vitro* で α_1受容体に対しても拮抗作用を有することが示唆されたが、ラット輸精管を用いた試験系の pA_2 値は α_2受容体に対する値が α_1受容体に対する値より高かった。

ラット視床下部シナプトソーム画分を用いたノルアドレナリン再取り込み試験において、ミルタザピンはノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有することが示されたが、その pKi 値は 5.5～5.8 で、α_2受容体に対する値より低かった。

②セロトニン受容体に対する作用

ミルタザピンのセロトニン受容体に対する結合親和性は、動物の脳又はヒト型セロトニン受容体発現細胞の膜標品を用いた結合試験により検討した。その結果、ミルタザピンは、セロトニン 5-HT_{2A}受容体及び 5-HT_{2C}受容体に対して高い結合親和性を示し、5-HT_3受容体に対して中程度の結合親和性を示したが、その他の受容体に対してはほとんど結合親和性を示さなかった（表Ⅵ-1）。

ミルタザピンは、ブタ脈絡叢切片においてセロトニン刺激によるミオイノシトール一リン酸蓄積を抑制し（IC_{50}＝100、200nM）、マウス神経芽細胞においてセロトニン誘発内向き電流を抑制したことから（IC_{50}＝76±18nM）、*in vitro* で 5-HT_{2C}受容体及び 5-HT_3受容体に対して拮抗作用を有することが示唆された。また、ミルタザピンはラットにおける 10195 CERM 誘発首振り行動及び陰茎勃起を抑制したことから（ED_{50}は、それぞれ 0.2 及び 0.6mg/kg）、*in vivo* で 5-HT_{2A}受容体及び 5-HT_{2C}受容体に対して拮抗作用を有することが示唆された。一方、ミルタザピン（1.0～4.6mg/kg、皮下）の投与により、ラットにおける下唇引き込め行動が観察され、この作用はピンドロール（5-HT_{1A}受容体拮抗薬）により拮抗されたことから、ミルタザピンは *in vivo* で 5-HT_{1A}受容体作動薬様に作用することが示唆された。

ラット線条体シナプトソーム画分を用いたセロトニン再取り込み試験において、ミルタザピンはセロトニン再取り込み阻害作用を有さないことが示唆された。

③ヒスタミン受容体に対する作用

ミルタザピンは、ラット脳、モルモット小脳又はヒト型ヒスタミン H_1 受容体発現細胞の膜標品を用いた結合試験において、H_1受容体に対して高い結合親和性を示した（表Ⅵ-1）。

ミルタザピンはモルモット回腸におけるヒスタミン誘発収縮を抑制したことから（pA_2＝9.94±0.07）、*in vitro* で H_1受容体に対して拮抗作用を有することが示唆され、モルモット右心房におけるヒスタミン添加時の心拍数増加を指標とした *in vitro* の評価においては、H_2受容体拮抗作用をほとんど示さなかった（pA_2＜5）。

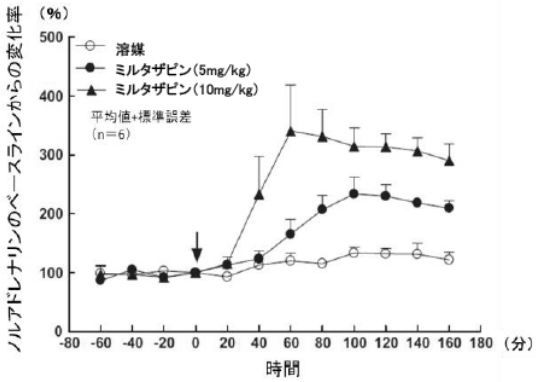
4) 脳内モノアミン遊離に及ぼすミルタザピンの影響（ラット）[14)]

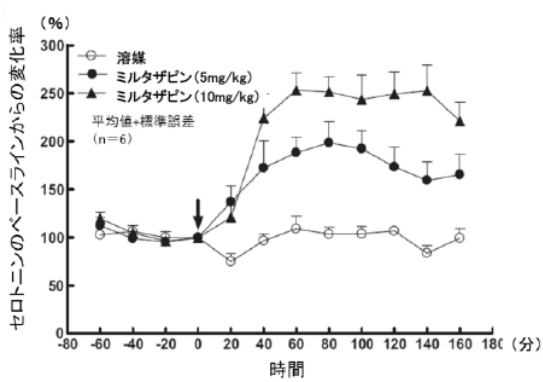
脳内微小透析法（マイクロダイアリシス）を用いて、ミルタザピンのラット背側海馬におけるノルアドレナリン、セロトニン遊離量及び前頭皮質におけるドパミン遊離量に対する作用を評価した。

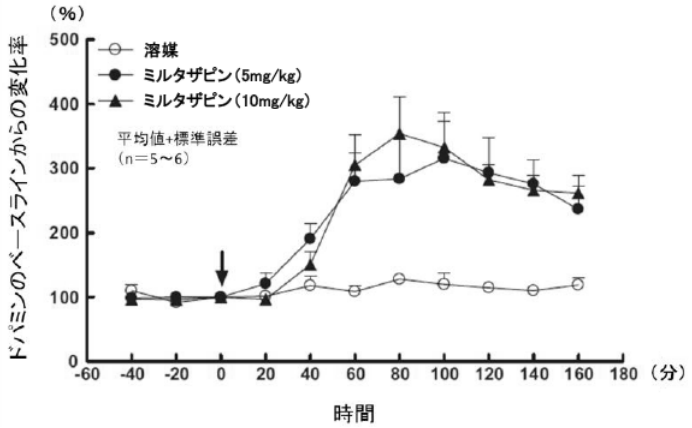
ノルアドレナリン : 10mg/kg のミルタザピンは、灌流液中のノルアドレナリン量をベースラインの 300%以上まで増加させ、投与 60 分後にその量は最大値に到達し、試験終了時まで維持された。

セロトニン : 10mg/kg のミルタザピンは、灌流液中のセロトニンをベースラインの 250%以上まで増加させた。投与の約 60 分後にその量は最大値に到達し、試験終了時まで維持された。

ドパミン : 5mg/kg 及び 10mg/kg のミルタザピンは、灌流液中のドパミンをベースラインの 300%以上まで増加させた。投与 80～100 分後にその量は最大値に到達し、試験終了時まで維持された。







図Ⅵ-2 ミルタザピン（i.p.）のラットにおけるモノアミン遊離量に対する作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗うつ作用

①攻撃行動抑制作用[10)]

マウスを隔離して飼育すると、他のマウスとの対面時に攻撃行動が見られる。各種抗うつ薬がこの攻撃行動を抑制することが報告されており、この試験系におけるミルタザピンの作用を検討した。

ミルタザピンは、隔離によるマウスの攻撃行動を抑制し、その ED_{50} 値は皮下投与で 0.8mg/kg、経口投与で 5mg/kg であった。

表Ⅵ-2 マウスの隔離による攻撃行動に対するミルタザピンの作用

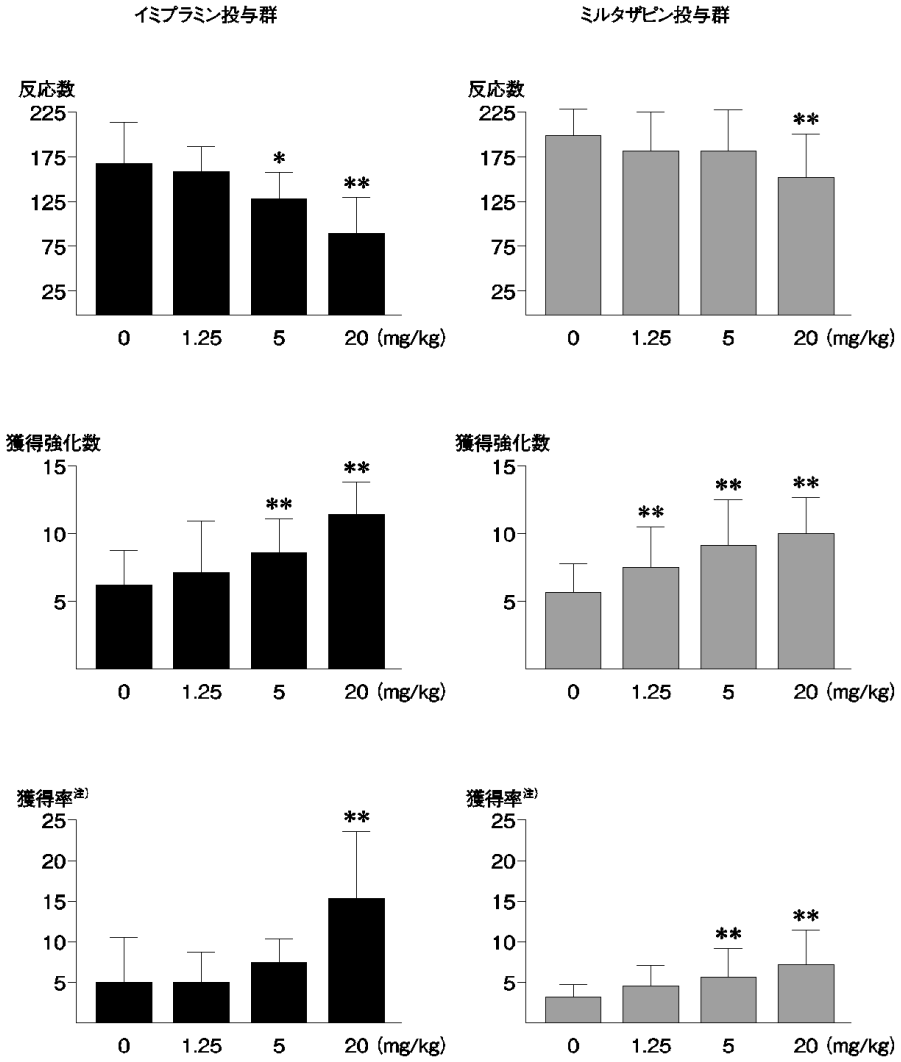
用量 (mg/kg)	皮下投与			経口投与 (実験 4)
	実験 1	実験 2	実験 3	
0.46	-41	−	−	−
1.0	-70**	-50*	-40*	−
4.6	-84**	-74**	-72*	-46*
10	−	−	−	-69**
22	−	-98***	-100*	-96***

各値は溶媒投与群に対する変化率（%）を示す。

−：未実施　　＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01、＊＊＊：p＜0.001（Permutation の検定、n＝10）

②DRL72 オペラント行動薬理試験における獲得率増加作用[15)]

DRL（Differential reinforcement of low rates of responding）72 オペラント行動薬理試験は化合物の抗うつ作用を予測する評価系として一般に用いられている。ラットを用いて、ミルタザピンを三環系抗うつ薬のイミプラミンと比較検討した。イミプラミン 20mg/kg で有意な獲得率の増加が認められた。ミルタザピンは、20mg/kg で有意に反応数を減少させ、全ての用量で獲得強化数を増加させた結果、5 及び 20mg/kg で有意に獲得率を増加させた。



図Ⅵ-3 ミルタザピン及びイミプラミンのオペラント行動薬理試験における
ラットの行動に対する作用

平均値＋標準偏差（n＝14～31）
注）：（［獲得強化数／反応数］×100）
＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01（0mg/kg 投与群との比較、分散分析、Tukey の検定）

③運動量亢進抑制作用[16)]

嗅球摘出ラットでは探索行動が変化するが、抗うつ薬の反復投与により正常に回復するため、抗うつ薬の有効性を評価する試験系として汎用されている。この試験系におけるミルタザピンの作用を検討した結果、ラットの運動量が亢進し、0.5～2.0mg/kg のミルタザピンの反復皮下投与によって運動量亢進が抑制された。嗅球摘出による運動量亢進抑制作用は、（S）-体では認められたが（R）-体ではみられなかった。

表Ⅵ-3 嗅球摘出ラットにおける運動量亢進に対するミルタザピン及びその光学異性体の作用

被験物質	用量（mg/kg、皮下）	偽手術ラット		嗅球摘出ラット	
		溶媒投与	薬剤投与	溶媒投与	薬剤投与
ミルタザピン	0.5	100±6	103±14	134±7**	109±6#
	1.0	100±7	120±7	141±7***	78±8##
	2.0	100±13	67±10*	167±15***	117±11##
（R）-体	1.0	100±7	72±2	131±6**	133±11**
	2.0	100±13	102±9	150±12***	145±13**
（S）-体	1.0	100±7	92±3	131±6***	101±9##
	2.0	100±13	90±12	150±12***	100±8###

各値は偽手術ラットの溶媒投与群に対する変化率（%）の平均値±標準誤差を示す（n=8）。

＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01、＊＊＊：p＜0.001（偽手術ラットの溶媒投与群との比較、Student の t 検定）

＃：p＜0.05、＃＃：p＜0.01、＃＃＃：p＜0.001（嗅球摘出ラットの溶媒投与群との比較、Student の t 検定）

④不動時間短縮作用[17)]

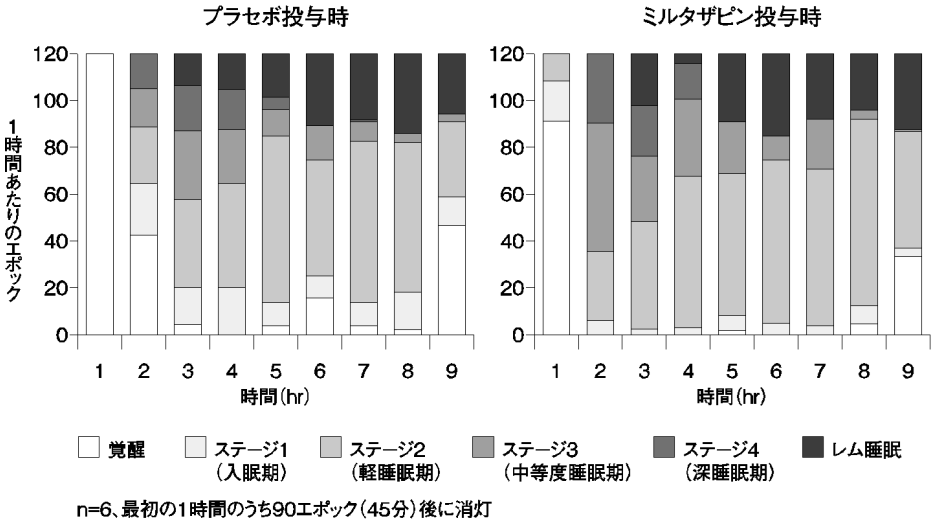
各種抗うつ薬は強制水泳試験におけるラットの不動姿勢持続時間（不動時間）を短縮させることが報告されており、この試験系におけるミルタザピンの作用を検討した。ミルタザピン（2.5mg/kg/日）は 7 日間及び 14 日間の腹腔内反復投与において、ラットの不動時間を有意に短縮したが、単回投与では影響を及ぼさなかった。

2) 睡眠に対する作用

①睡眠脳波に対する作用[18)]

外国人健康成人男性 6 例におけるミルタザピンの睡眠に及ぼす影響について検討した。24 時間脳波測定の結果、プラセボ投与時に比べ、ミルタザピン投与（1 日 1 回 30mg 単回投与）により、Rechtschaffen 及び Kales 基準※に従ったステージ分類のステージ 1（入眠期）の時間が有意に減少し、ステージ 3（中等度睡眠期）の時間が有意に増加した。また、睡眠時間が有意に増加した。消灯時刻からステージ 1、あるいはステージ 2（軽睡眠期）までの時間は有意に短縮し、消灯から入眠までの時間が短縮した。消灯時刻、あるいはステージ 1 から最初のレム睡眠までの時間に有意な変化はみられなかったが、ステージ 2 から最初のレム睡眠までの時間は有意に延長した。また、夜間覚醒時間も短縮した。以上の結果から、ミルタザピンは睡眠時間を増やすだけではなく、深い睡眠を誘発するものと考えられた。

※：A. Rechtschaffen, A. Kales：A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, US Government Printing Office, Washington DC, 1968



図Ⅵ-4 外国人健康成人男性における単回経口投与後 2 時間以降
1 時間ごとの睡眠ステージの分布

表Ⅵ-4 外国人健康成人男性における単回経口投与時の睡眠パラメータ

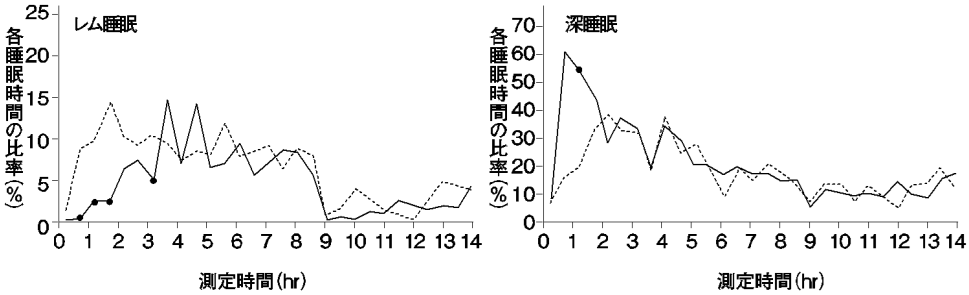
項目	平均値±標準偏差（エポック）		対応のある t-検定
	ミルタザピン	プラセボ	
n	6	6	
睡眠時間（ステージ 2，3，4 及びレム睡眠）	892±25	743±90	p＜0.01
覚醒時間	18±11	124±74	p＜0.01
消灯時刻からステージ 1 までの時間	2±3	50±25	p＜0.001
消灯時刻から最初のステージ 2 までの時間	16±12	89±39	p＜0.01
消灯時刻から最初のレム睡眠までの時間	225±42	243±42	NS
ステージ 1 の時間	51±18	94±22	p＜0.01
ステージ 3 の時間	167±69	99±24	p＜0.05
ステージ 2 から最初のレム睡眠までの時間	210±48	154±32	p＜0.05

エポック：1 エポック＝30 秒

②睡眠−覚醒行動に対する作用[10)]

ラットにおいてミルタザピンは 0.01～3.2mg/kg の用量で投与後 0.5～2 時間に深睡眠を一過性に増加させた。この作用はミルタザピンの 10mg/kg 以上の用量では消失した。

また、0.32mg/kg 以上のミルタザピンはレム睡眠を減少させた。



図Ⅵ-5 ラットのレム睡眠及び深睡眠時間に対するミルタザピン（0.32mg/kg）の作用

データは 30 分間毎のレム睡眠及び深睡眠時間の比率の平均値を示す（n＝6～8）

----------：溶媒投与群、———：ミルタザピン投与群

●：溶媒投与群に比して有意差あり（p＜0.025、two sided t-test）

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅴ.5.（3）プラセボ対照比較試験」の項及び「（4）2）長期投与試験」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

血漿中ミルタザピン濃度はガスクロマトグラフィー-窒素リン検出法、高速液体クロマトグラフィー-蛍光検出法又はガスクロマトグラフィー-質量分析法により測定された（定量下限：0.1～0.5ng/mL）。

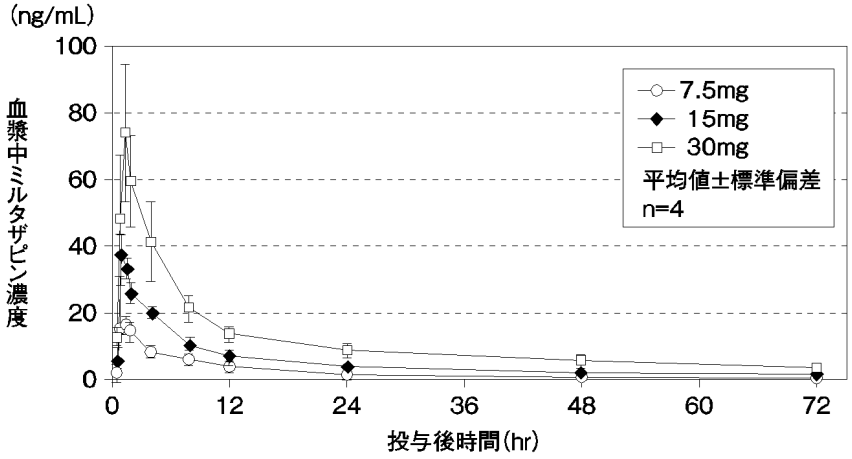
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [2)]

日本人健康成人男性にミルタザピン 7.5、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 23.3、31.7、32.7 時間であった。



図Ⅶ-1 日本人健康成人男性における単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表Ⅶ-1 日本人健康成人男性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

投与量 (mg)	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	半減期 (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
7.5 注)	4	1.3±0.3	17.3± 2.9	23.3±2.8	205.0± 26.1
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

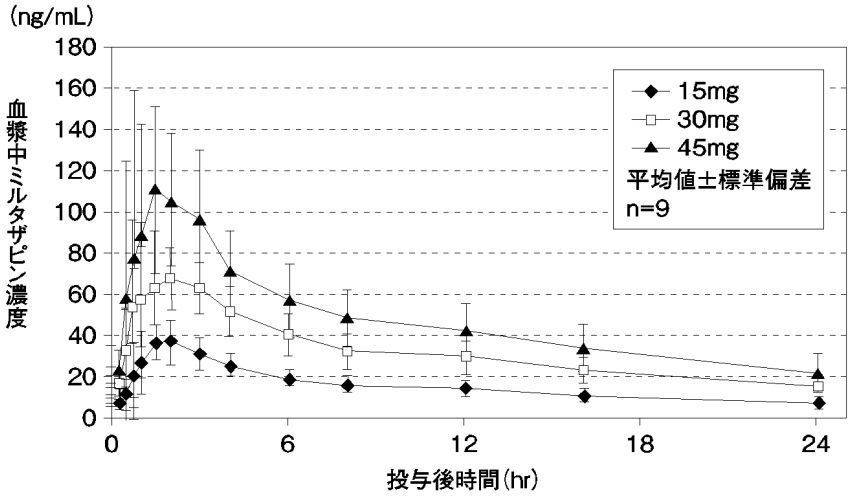
平均値±標準偏差

注）：本剤の承認用法・用量は、「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。」である。

2) 反復投与 [19)]

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45mg 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、AUC_{0-24} 及び C_{max} はこれらの投与量の範囲で線形性（用量相関性）を示した。45mg 最終投与後のミルタザピンの半減期は 23.2 時間であった。

各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった。



図Ⅶ-2 日本人健康成人男性における反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表Ⅶ-2 日本人健康成人男性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

投与量（mg/日）	n	t_{max} 注)（hr）	C_{max}（ng/mL）	半減期（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

平均値±標準偏差、注）中央値（最小値～最大値）

3) 活性代謝物の速度論的パラメータ

表Ⅶ-3 日本人健康成人男性における最終反復投与時の
N-脱メチル体の薬物動態学的パラメータ

投与量（mg）	n	t_{max} 注)（hr）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）
15	9	2（1～3）	11.3±2.86	－	126±40.5
30	9	2（0.75～3）	25.9±7.04	－	300±59.4
45	9	1.5（0.75～4）	39.1±13.9	24.2±5.89	437±106

平均値±標準偏差、注）中央値（最小値～最大値）

(3) 中毒域

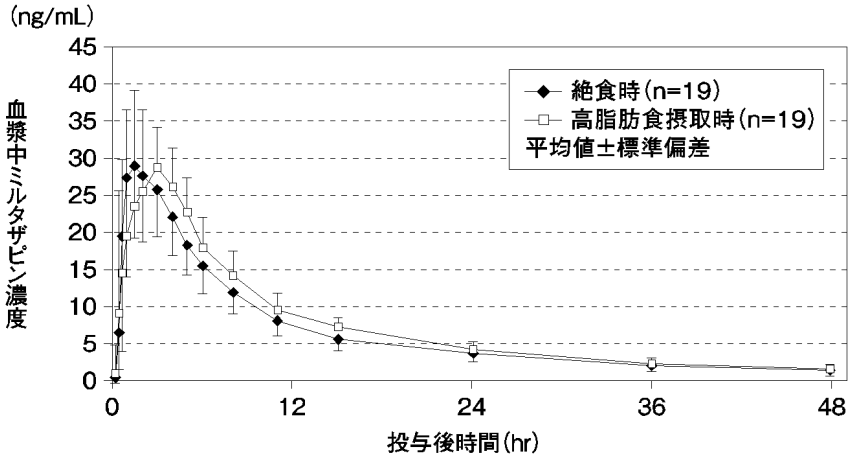
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響[20)]

外国人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}、$AUC_{0-\infty}$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。



図Ⅶ-3 外国人健康成人男性における絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表Ⅶ-4 外国人健康成人男性における絶食時及び高脂肪食摂取時に単回投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	半減期 (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
絶食時	19	1.64±0.70	32.29±11.40	21.16±5.60	344.61±102.55
高脂肪食摂取時	19	2.37±1.21	33.95±12.65	21.12±5.41	390.50±100.43
変化率（%）注 1)		44.5	5.1	-0.2	13.3
90%信頼区間注 2)		115.2～175.9	89.0～125.0	94.0～107.0	106.0～124.0
同等性の判定注 3)		同等性なし	同等性あり	同等性あり	同等性あり

平均値±標準偏差、注 1）絶食時に対する変化率、注 2）t_{max} は Walsh 解析に基づくノンパラメトリック法、それ以外は分散分析による解析、注 3）90%信頼区間が、C_{max}、消失半減期及び $AUC_{0-\infty}$では 80～125%、t_{max} では 80～120%の範囲に入っていれば同等と判定

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤を経口投与後の血漿中濃度の薬物動態解析はモデル非依存的解析、静脈内投与後の血漿中濃度については 2-コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス [19)]

（海外データ）

31.2L/hr（定速静脈内投与、定常状態時）

(5) 分布容積 [19)]

（海外データ）

339.1L（定速静脈内投与、定常状態時）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ：外国人健康成人男性（n＝8）に、ミルタザピン 15mg 単回経口投与と［^{13}C］標識ミルタザピン 3.5mg 静脈内投与（定速静注）を同時に行い、それぞれの AUC から求めたバイオアベイラビリティは 49.7%であった。

吸収部位：経口投与後、消化管より速やかに吸収された。［「Ⅶ.1.（2）1）単回投与」の項参照］

腸肝循環：該当資料なし

5. 分布[21)]

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

雄性ラットに［^{3}H］-ミルタザピンを 1mg/匹単回静脈内又は単回経口投与したとき、静脈内投与では、投与後 2 分において投与量の 2.6%の放射能が脳内に認められ、経口投与では投与後 60 分をピークとして投与量の 0.13%の放射能が脳内に認められた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

妊娠 18 日目の雌性ラットに、［^{3}H］-ミルタザピンを 6.2mg/匹単回経口投与したとき、胎盤を通して胎児へ移行した放射能は、投与量の 0.027～0.044%であった。

(3) 乳汁への移行性

海外で実施された臨床試験において、8 人の授乳婦（外国人）に対してミルタザピンを（30～120mg、平均 38mg）、1 日 1 回、平均 32 日間（6～129 日）投与後の乳汁中血中濃度比（M/P ratio）は 1.1 であった。

＜参考：ラット＞

分娩後 15 日目の授乳ラットに、［^{3}H］-ミルタザピンを 5.4mg/匹単回経口投与したとき、投与した放射能の 0.216～0.560%が乳汁を介して母獣から乳仔へ移行した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

ラットに［^{3}H］ミルタザピンを 5mg/匹で単回経口投与又は 1 日 1 回 8、17 又は 21 日間反復経口投与したとき、各組織への放射能の分布は雌雄で類似しており、単回及び反復投与ともに、投与後 24 時間には、肝臓、腎臓及び眼球に高い放射能分布を示した。投与後 24 時間の放射能の比（反復/単回）は、血液及び多くの臓器及び組織において、8～17 日の間でプラトーに達したが、脳、眼球、皮膚、心臓及び肺では 17～21 日にかけて増加していることから、これらの臓器及び組織への蓄積が示唆された。脳、皮膚及び眼球には、ミルタザピンと結合能を有するメラニンを含んでいることが知られていることから、これらの組織へ蓄積は、メラニンとの結合に基づくものと推察される。

表Ⅶ-5 雄性ラットに［^{3}H］ミルタザピンを経口投与したときの組織及び器官中放射能量（最終投与時の投与量に対する ppm/g）及び組織中放射能の血液中放射能に対する比

投与方法	単回投与			反復投与				
投与期間	1 日間			8 日間 c)	17 日間 c)	21 日間		
最終投与から測定までの時間	1 日	4 日	6 日	1 日	1 日	1 日	4 日	6 日
血液 a)	32±2 (1.0)	45±14 (1.0)	9±1 (1.0)	116±5	135±2	138±4 (1.0)	108±11 (1.0)	86±16 (1.0)
血漿 a)	26±5 (0.8)	4±1 (0.1)	1±1 (0.1)	65±12	64±13	53±5 (0.4)	15±3 (0.1)	7±2 (0.1)
肝臓	353±58 (11.0)	83±4 (1.8)	64±6 (7.1)	1272±171	1741±117	1917±263 (13.9)	1129±122 (10.5)	981±111 (11.4)
腎臓	192±16 (6.0)	54±2 (1.2)	37±3 (4.1)	491±32	569±63	641±43 (4.6)	332±38 (3.1)	228±23 (2.7)
脳	17±1 (0.5)	8±2 (0.2)	8±2 (0.9)	68±10	89±6	143±19 (1.0)	99±4 (0.9)	103±11 (1.2)
眼球	129±10 (4.0)	60±5 (1.3)	－ (－)	574±73	758±27	1057±80 (7.7)	652±62 (6.0)	522±47 (6.1)
心臓	35±3 (1.1)	16±5 (0.4)	16±2 (1.8)	136±16	164±18	202±15 (1.5)	163±32 (1.5)	128±8 (1.5)
肺	71±10 (2.2)	16±4 (0.4)	14±4 (1.6)	189±26	271±42	410±85 (3.0)	298±20 (2.8)	292±60 (3.4)
胸腺 b)	22±3 (0.7)	8±1 (0.2)	－ (－)	83±1	115±15	108±28 (0.8)	47±12 (0.4)	51±6 (0.6)
精巣	41±4 (1.3)	26±22 (0.6)	12±4 (1.3)	121±9	121±9	136±18 (1.0)	57±10 (0.5)	43±8 (0.5)
甲状腺	≪ (－)	≪ (－)	≪ (－)	≪	≪	10±1 (0.1)	≪ (－)	≪ (－)
唾液腺	25±2 (0.8)	10±3 (0.2)	－ (－)	76±14	107±10	115±11 (0.8)	62±4 (0.6)	52±3 (0.6)
皮膚	44±1 (1.4)	16±2 (0.4)	－ (－)	178±33	263±37	393±62 (2.8)	310±52 (2.9)	373±85 (4.3)
脂肪組織	52±37 (1.6)	4±2 (0.1)	5±3 (0.6)	76±36	104±64	107±50 (0.8)	103±60 (1.0)	115±18 (1.3)
副腎 b)	≪ (－)	≪ (－)	≪ (－)	≪	≪	≪ (－)	≪ (－)	≪ (－)
足底筋	24±3 (0.8)	23±6 (0.5)	9±4 (1.0)	163±72	127±10	124±25 (0.9)	80±7 (0.7)	61±7 (0.7)

平均値±標準偏差、n＝3

a）1mL あたりの放射能　b）総器官あたりの放射能　c）投与期間 8 及び 17 日間については、組織中放射能の血液中放射能に対する比を算出していない

－：測定せず　≪：総器官あたり 10ppm 未満

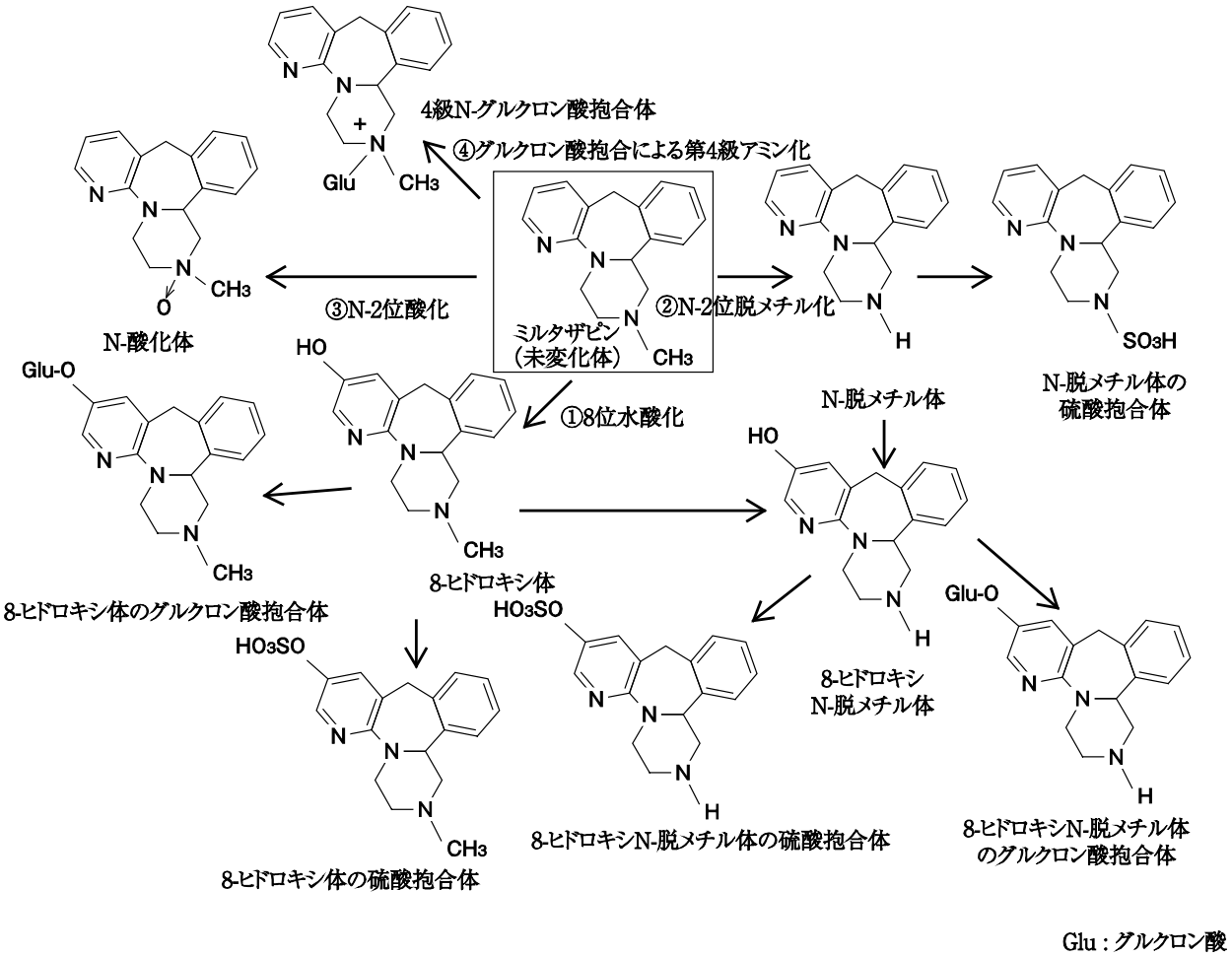
(6) 血漿蛋白結合率 [22)]

in vitro 試験において、ミルタザピンのヒト血漿蛋白への結合率は、0.01～10μg/mL の濃度範囲で平均 85%であり、その結合は可逆的であった（平衡透析法）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[23)、24)]

ミルタザピンは広範に代謝され、その主要代謝経路は、①8 位の水酸化、②N-2 位の脱メチル化、③N-2 位の酸化及び④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。



図Ⅶ-4 ヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種[23)、24)]、寄与率

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（*in vitro*、外国人データ）。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合[23)、24)]

腸管壁及び肝での初回通過効果を受けると考えられる。

（参考：外国人データ）

外国人健康成人男性及び女性で実施したマスバランス試験において、尿中へ排出された未変化体量は、投与量の 5%以下であり、糞中への未変化体排泄も非常に少量であった。

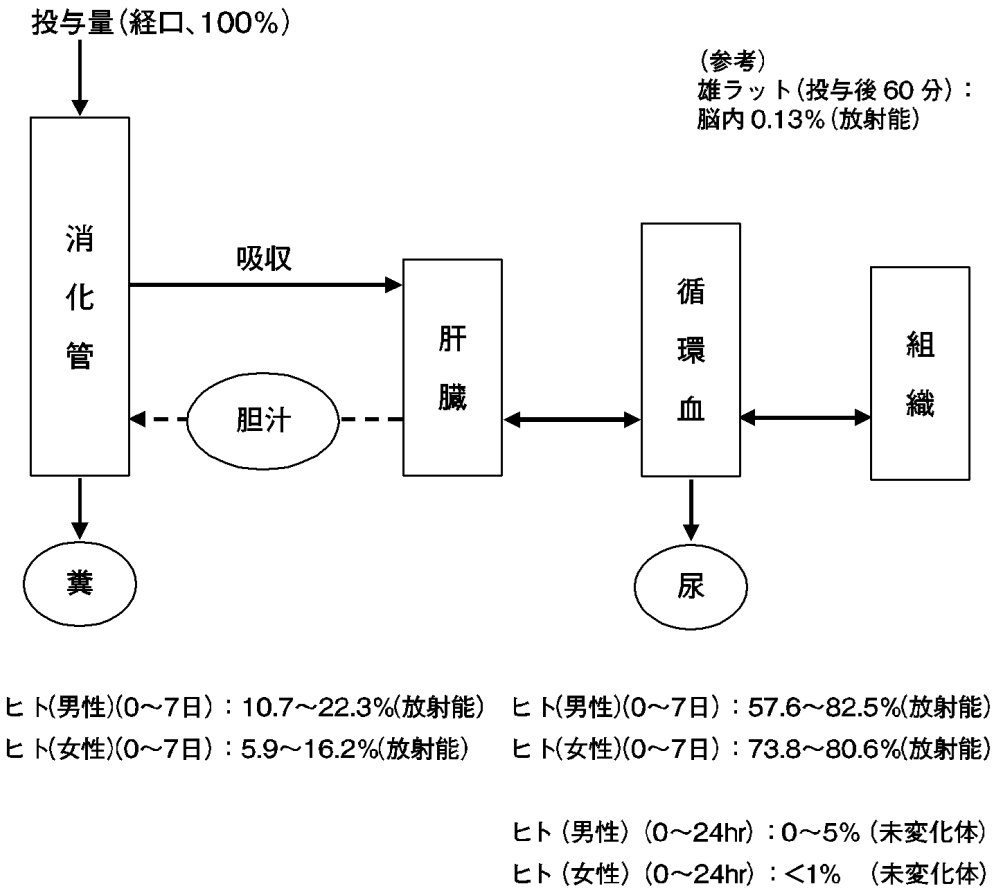
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

N-脱メチル体はラット脳で唯一検出された代謝物で、α_2受容体、5-HT_2受容体及び5-HT_3受容体への親和性はミルタザピンと同程度であったが、これらの受容体が関与する *in vivo* 試験におけるED_{50}値はミルタザピンと比較して10倍以上高かった[10]。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路[21]

尿及び糞中



図Ⅶ-5 ミルタザピンの生体内動態

(2) 排泄率 [24)]

外国人健康成人に［^{14}C］標識ミルタザピン 20mg を経口投与したとき、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。

表Ⅶ-6 定常状態における外国人健康成人男性及び女性における［^{14}C］ミルタザピン単回経口投与後 0～24 時間の各代謝物の尿中排泄率

代謝物	排泄率（%）	
	男性	女性
8-ヒドロキシ N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体	0～5	0～5
8-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体	10～20	20～30
8-ヒドロキシ N-脱メチル体の硫酸抱合体	0～5	＜1
8-ヒドロキシ体の硫酸抱合体	＜1	＜1
N-脱メチル体の硫酸抱合体	0～5	0～5
4 級 N-グルクロン酸抱合体 [1)]	5～10	10～20
4 級 N-グルクロン酸抱合体 [1)]	0～5	0～5
N-脱メチル体	0～5	0～5
ミルタザピン（未変化体）	0～5	＜1
N-酸化体 [1)]	0～5	0～5

排泄率は、排泄量の投与量に対する割合（%）で示した。

1）光学異性体

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

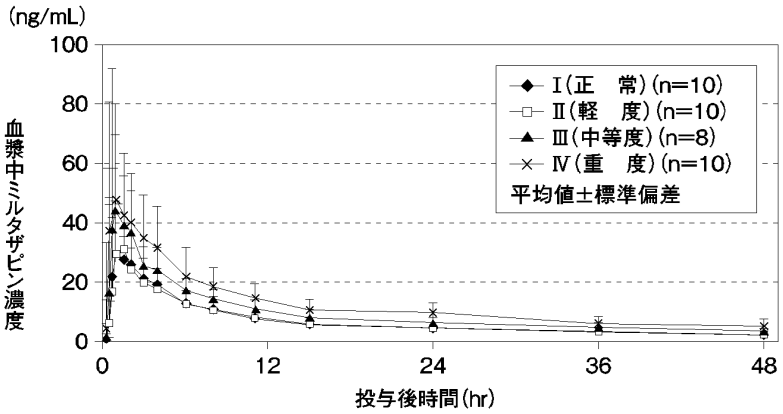
9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態[25)]

外国人腎機能低下者及び腎機能正常者 38 例にミルタザピン 15mg を単回投与したとき、軽度の腎機能低下者群［クレアチニンクリアランス（Ccr）＝40～79mL/min］では、腎機能正常者群（Ccr≧80mL/min）に比べて差はなかったが、中等度（Ccr＝11～39mL/min）及び重度（Ccr≦10mL/min）の腎機能低下者群における $AUC_{0-\infty}$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。



図Ⅶ-6 外国人腎機能低下者及び正常者における単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

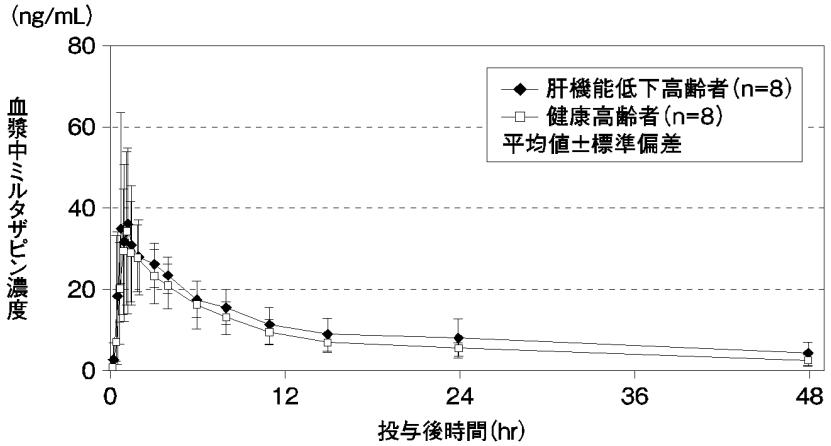
表Ⅶ-7 外国人腎機能低下者及び正常者における単回投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群	性別	n	年齢	Ccr (mL/min)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	半減期 (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	wn-CL (L/hr/kg)
Ⅰ (正常)	男	5	51± 8	89± 8	1.2±0.3	42.5±16.3	28.6± 4.7	362.2± 65.9	0.55±0.10
	女	5	51± 4	110±18	1.8±0.8	24.7± 6.9	36.9± 6.2	396.9±218.3	0.66±0.29
	合計	10	51± 6	100±17	1.5±0.6	33.6±15.1	32.8± 6.7	379.6±153.1	0.60±0.21
Ⅱ (軽度)	男	5	52± 5	63±13	1.4±0.2	37.3±14.7	34.5± 6.5	432.3±164.6	0.51±0.23
	女	5	51± 9	59±16	1.5±0.4	26.3± 7.8	34.0± 6.2	348.5±108.0	0.67±0.21
	合計	10	52± 7	61±14	1.5±0.3	31.8±12.5	34.2± 6.0	390.4±138.5	0.59±0.22
Ⅲ (中等度)	男	4	59± 5	23± 6	1.0±0.4	53.4±33.0	33.6± 6.4	617.5±220.4	0.35±0.10
	女	4	50±10	22± 8	1.6±0.5	43.5±19.3	38.3± 2.4	551.1± 5.0	0.45±0.08
	合計	8	54± 9	22± 6	1.3±0.5	48.5±25.6	36.0± 5.2	584.3±148.6	0.40±0.10
Ⅳ (重度)	男	5	58± 9	3± 6	1.8±1.4	65.0±45.4	42.0±11.4	918.5±351.9	0.25±0.10
	女	5	59± 7	1± 5	1.3±1.0	55.0±24.8	42.1±11.2	719.1± 84.1	0.35±0.10
	合計	10	59± 8	2± 5	1.5±1.2	60.0±34.9	42.1±10.7	818.8±263.1	0.30±0.11

平均値±標準偏差、Ccr：クレアチニンクリアランス、wn-CL＝投与量／$AUC_{0-\infty}$／体重

(2) 肝機能障害患者における薬物動態[26)]

軽度～中等度の肝機能低下を有する外国人高齢男性（61～76 歳）及び外国人健康高齢男性（62～76 歳）各 8 例に、ミルタザピン 15mg を単回投与したとき、肝機能低下高齢者では健康高齢者に比べ、半減期の延長（約 40%）、$AUC_{0-\infty}$の上昇（57%）及び体重で補正したクリアランス（wn-CL）の低下（33%）が認められた（表Ⅶ-8）。



図Ⅶ-7 外国人肝機能低下高齢者及び健康高齢者における単回経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移（投与後 48 時間まで）

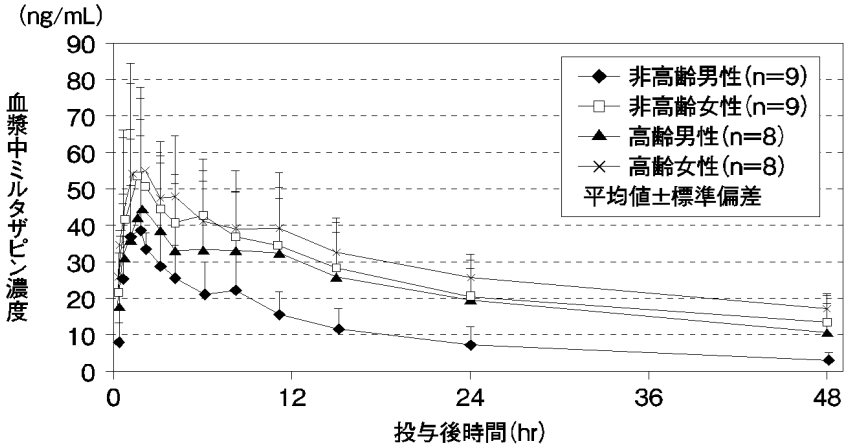
表Ⅶ-8 肝機能低下高齢者群及び健康高齢者群における単回投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	半減期 (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	wn-CL (mL/hr/kg)
肝機能低下高齢者	8	1.63±1.21	46.4±20.2	44.0±14.8	762±325	325±138
健康高齢者	8	1.45±0.73	40.6±13.8	31.6± 7.5	486±161	487±177

平均値±標準偏差、wn-CL＝投与量／$AUC_{0-\infty}$／体重

(3) 高齢者における薬物動態 [27)]

外国人健康非高齢男女及び高齢男女 34 例にミルタザピン 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの定常状態における AUC_{0-24} は、非高齢者（25～48 歳）に比べ高齢者（65～74 歳）で有意に高かった（男性：1.8 倍、女性：1.1 倍）。



図Ⅶ-8 外国人健康非高齢及び高齢男性及び女性における血漿中ミルタザピン濃度推移

表Ⅶ-9 外国人健康非高齢及び高齢男性及び女性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

被験者	n	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$C_{ss,min}$ (ng/mL)	半減期 (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)
非高齢男性	9	1.33±0.43	45.9±24.3	7.3± 4.3	22.1± 3.7	386.5±170.3
非高齢女性	9	2.33±1.62	59.9±21.4	20.4± 8.0	35.4±13.7	768.9±233.6
高齢男性	8	2.41±1.66	51.6±29.4	18.7±10.3	31.1±15.1	692.9±357.3
高齢女性	8	2.31±1.43	62.0±27.6	24.0± 7.0	39.0±10.8	860.0±238.3

平均値±標準偏差

(4) 男女における血漿中濃度[27)]

外国人健康非高齢男女及び高齢男女 34 例にミルタザピン 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの定常状態における AUC_{0-24} 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）。（図Ⅶ-8、表Ⅶ-9）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。
本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。
本剤には有効成分のミルタザピン以外に、添加物として、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、黄色三二酸化鉄が含有されている。

2.2 MAO（モノアミン酸化酵素）阻害剤と他の抗うつ剤を併用している患者、並びに抗うつ剤の服用中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の服用を開始した患者において、MAO 阻害剤との相互作用（脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達の過剰亢進）によると考えられる重篤で時に致死的な有害事象の発現が報告されている。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者への本剤の投与は避けること。［「Ⅷ.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照］

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 抗うつ剤共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなかった。自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告はなかった。また、海外で実施された臨床試験の解析から、本剤投与により、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。

しかしながら、うつ病は、自殺衝動思考、自傷、自殺（自殺関連の事象）などのリスク増大と関連づけられる。また、抗うつ剤による治療は、特に治療の初期段階および服用量変更時には綿密な観察を行いながら治療を進める必要がある。このため、本剤の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。

8.2 抗うつ剤共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験で基礎疾患の悪化、自殺念慮、自殺企図、他害行為の報告はなかったが、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、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。

8.3 経口抗うつ剤共通の注意事項である。

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。特に治療の初期段階には限られた日数分のみ処方するようにすること。

8.4 抗うつ剤共通の注意事項である。

患者の家族等に、自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、症状の悪化がみられないか、自殺行為又は思考がないか、患者の行動に異常な変化がないかなど観察して頂く必要があることを知らせること。もし、これらの症状が認められた場合には、直ちに医師の助言を求めるよう、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導し、自殺傾向の早期発見をお願いすること。また、興奮、攻撃性、易刺激性等の変化や基礎疾患の悪化に対する注意についても、自殺の注意と併せて患者の家族等に知らせること。

8.5 自動車運転及び機械操作に対する影響に関して海外で実施された臨床試験では、本剤が自動車の運転や機械操作に対して与える影響は軽微から中等度と考えられた。しかし、眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないように注意を喚起すること。

8.6 海外の市販後データに基づき記載した。

離脱症状の評価を目的とした臨床試験は実施していない。承認時までの国内臨床試験では、一般に離脱症状及び反跳現象が疑われる事象として、悪心、不安、不眠が本剤の投与終了（中止）後に各 1 例（不安、不眠は同一症例）に認められたが、本剤の投与により特定の離脱症状が発現する傾向は認められなかった。

海外の市販後データでは、本剤を投与された約 3860 万人中 25 例に薬剤離脱症候群、64 例に離脱症候群及び 2 例に新生児薬物離脱症候群が報告されており、主な症状は、浮動性めまい、激越、不安、頭痛、吐気であったが、ほとんどの症状は軽度で自然治癒していた。これらの症状は離脱症状として報告されているものの、原疾患に関連した症状であるとも考えられる。しかしながら、突然中止することにより離脱症状が起こる可能性は否定できないため、本剤の投与を中止する場合には患者の状態を観察しながら徐々に減量するなど慎重に行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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（torsade 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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 抗うつ剤共通の注意事項である。
承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなかった。自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告がなかった。海外で実施された臨床試験の解析から、本剤投与により、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。しかし、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では、他の患者に比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことが知られているので、注意深く観察し、慎重に投与すること。

9.1.2 一般に、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。承認時までの国内臨床試験で自殺企図の報告はないが、躁病、軽躁の副作用が報告されている。したがって、躁うつ病患者へ本剤を投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。

9.1.3 抗うつ剤共通の注意事項である。
一般に、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。脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者には、慎重に投与すること。

9.1.4 抗うつ剤共通の注意事項である。
衝動性が高い併存障害を有する患者には、精神症状を増悪させることがあるので、慎重に投与すること。

9.1.5 マウスを用いた電撃誘発痙攣増強作用の検討[10)] では 4.6 及び 10mg/kg で電気刺激によるマウスの痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22 及び 46mg/kg で軽度な増強作用がみられた。承認時までの国内臨床試験で非重篤の痙攣が 1 例、海外で実施された臨床試験で大発作痙攣 1 例が認められただけであり、本剤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低いと考えられる。しかしながら、本剤投与後に痙攣が発現した例が認められていることから、他の抗うつ剤の記載を参考に記載した。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に本剤を投与する際には、痙攣発作を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

9.1.6 本剤は三環系抗うつ剤（TCA）と比較し、α_1アドレナリン受容体阻害作用が弱いため、心血管系に対する有害作用は低いものと考えられる。承認時までの国内臨床試験でも起立性低血圧の発現は認められておらず、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。海外で実施された臨床試験においても TCA 群と比較して本剤による起立性低血圧の発現率は有意に低い結果であった。しかしながら、海外で実施された臨床試験で起立性低血圧の発現が認められたこと、非臨床試験[10]において本剤の高用量で心血管系に対して作用が認められること、海外で低血圧の副作用が報告されていることから、他の抗うつ剤の記載を参考に記載した。
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に本剤を投与する際には、症状を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

9.1.7 平成 26 年 3 月 25 日付　薬食安通知に基づく改訂。

9.1.8 承認時までの国内臨床試験では緑内障又は眼内圧亢進の報告はなかった。また、海外の市販後の臨床使用経験からは本剤投与との関連性を示唆する報告はないが、本剤にはノルアドレナリン放出を促進する作用があるので、緑内障又は眼内圧亢進のある患者には、慎重に投与すること。

9.1.9 承認時までの国内臨床試験で排尿困難の副作用が 1 例認められただけであり、海外の市販後の臨床使用経験からは本剤投与との関連性を示唆する報告はないが、本剤にはノルアドレナリン放出を促進する作用があるので、前立腺肥大症のような排尿困難のある患者には、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

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］

（解説）

海外で実施された臨床試験において、本剤 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 $AUC_{0-\infty}$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。
腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合には、クリアランスの低下を考慮して慎重に投与すること。［「Ⅶ.10.（1）腎機能障害患者における薬物動態」の項参照］

(3) 肝機能障害患者

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］

（解説）

海外で実施された臨床試験において、本剤 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%延長した。また、$AUC_{0-\infty}$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%低下した。
このように、肝機能障害のある患者では、肝機能障害を悪化させる可能性が否定できないこと、及びクリアランスが低下することから、慎重に投与すること。［「Ⅶ.10.（2）肝機能障害患者における薬物動態」の項参照］

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

（解説）
ラットにミルタザピン 2.5、15 及び 100mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した試験[28]において、100mg/kg/日群で着床後死亡率が増加した。また、ミルタザピン 2.5、15 及び 100mg/kg/日を妊娠 17 日から出産後 28 日まで経口投与した試験[28]において、100mg/kg/日群で出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が認められた。
以上より、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。

(6) 授乳婦

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[29]。

（解説）
授乳ラットへ［^{3}H］ミルタザピン単回経口投与したとき、投与した放射能の 0.2～0.6%が乳汁を介して母獣から乳仔へ移行し、［^{3}H］ミルタザピンを含め、ほとんどの代謝物が母乳中に検出された[21]。
また、海外で実施された臨床試験において、8 人の授乳婦に対してミルタザピンを平均 38mg（30～120mg）、1 日 1 回、平均 32 日間（6～129 日）投与後の乳汁中血中濃度比（M/P ratio）は 1.1 であった[29]。したがって、授乳中の女性への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

(7) 小児等

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）

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.7.1 承認時までの国内臨床試験において、小児等を対象とした試験は実施されておらず、小児等に対する本剤の有効性、安全性は確立していない。
9.7.2 本剤の海外で実施された 7 歳～17 歳の大うつ病性障害患者を対象とした 2 つのプラセボ対照臨床試験の有効性解析の結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。

(8) 高齢者

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］

（解説）

本剤は主に肝において代謝される。外国人高齢者及び非高齢者を対象に本剤の薬物動態を検討した臨床試験では、非高齢者よりも高齢者においてAUCの増加及び半減期が長くなる傾向がみられた。これは、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る。［「Ⅶ.10.（2）肝機能障害患者における薬物動態」の項参照］

したがって、高齢者ではクリアランスの低下により血中濃度が上昇し、副作用などがあらわれやすくなる可能性があるので、患者の症状を注意深く観察し、慎重に投与すること。［「Ⅶ.10.（3）高齢者における薬物動態」の項参照］

7. 相互作用

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］

（解説）

本剤は多くの肝代謝酵素の関与により代謝される。

8種のヒトCYP分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）を用いて、ミルタザピンの代謝物の生成速度を検討した結果、8-ヒドロキシ体の生成に関する酵素活性はCYP2D6が最も高く、次にCYP1A2が高い活性を示した。N-脱メチル体の生成に関する酵素活性はCYP1A2が最も高く、N-酸化体では、CYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4が高い酵素活性を示した。ヒト肝ミクロソームにおけるN-脱メチル体及びN-酸化体の生成とCYP3A酵素活性の間で良好な相関を示したことから、本剤の代謝には主に、CYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4が関与すると考えられた。［「Ⅶ.6.（2）代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照］

(1) 併用禁忌とその理由

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。

（解説）

本剤とMAO（モノアミン酸化酵素）阻害剤の相互作用に関するヒトでのデータは得られていないが、MAO阻害剤と他の抗うつ剤を併用している患者、並びに抗うつ剤の服用中止後2週間以内にMAO阻害剤の服用を開始した患者において、MAO阻害剤との相互作用（脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達の過剰亢進）によると考えられる重篤で時に致死的な有害事象の発現が報告されている。セロトニン症候群を引き起こす可能性があるため、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には本剤の投与は避けること。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て投与すること。

(2) 併用注意とその理由

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
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（torsade 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。

（解説）

CYP3A4 阻害剤

CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本剤の薬物動態が影響を受けるため注意が必要である。

ケトコナゾール[30)]

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性 22 例に本剤 30mg をケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤、経口剤は国内未発売）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、単独投与時に比べ本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 42%及び 52%増加した。

表Ⅷ-1 外国人健康成人男性におけるケトコナゾール併用／非併用時の
ミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
ケトコナゾール併用	2.00 (0.75～2.50)	62.8±15.2	30.4±8.21	890±342
本剤単独	2.00 (1.00～3.00)	49.0±19.4	27.6±7.37	611±235

平均値±標準偏差（n＝23）、t_{max} は中央値（最小値～最大値）

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 誘導剤であるカルバマゼピン又はフェニトインとの併用による薬物相互作用試験の結果、安全性プロファイルの顕著な変化を認めず、血漿中ミルタザピン濃度は低下した。したがって、カルバマゼピンやフェニトイン等の CYP3A4 誘導剤と併用する場合には本剤の効果が減弱する可能性が考えられることから注意が必要である（詳細は以下参照）。

カルバマゼピン[30)]

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性にカルバマゼピン（CYP3A4 誘導剤）1 日 2 回 400mg を 21 日間反復経口投与後、本剤 30mg を 7 日間反復経口投与で併用あるいは本剤 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、いずれの場合も本剤の AUC_{0-24} 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。

表Ⅷ-2 外国人健康成人男性におけるカルバマゼピンによる
酵素誘導／非誘導時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

群		例数	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	CL[1)] (mL/min)
A	酵素誘導時（投与28日目）	8	1.2±0.3	49.0±15.6	15.1±3.6	276±50.0	1868±348
B	酵素誘導時（投与28日目）	12	1.4±0.3	45.3±11.6	－	261±69.5	－
C	酵素誘導前（投与 8 日目）	12	1.1±0.3	80.4±18.5	－	706±235	789±272

平均値±標準偏差、－：算出せず、1）CL＝投与量／AUC_{0-24}

フェニトイン [31)]

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性に本剤 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、フェニトイン（CYP3A4 誘導剤）1 日 1 回 200mg を 10 日間反復経口投与で併用したところ、併用により本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 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。

表Ⅷ-3 外国人健康成人男性におけるフェニトイン併用／非併用時の ミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（ng･hr/mL）
フェニトイン併用（B 群 17 日目）	45.9（46.9±10.9）	295（305±82）
本剤単独（B 群 7 日目）	65.1（66.8±16.1）	547（553±84）

2 群間の比較には幾何最小二乗平均を用いた（カッコ内は算術平均値±標準偏差、n＝8）。

シメチジン [30)]

併用により安全性プロファイルの顕著な変化を認めなかったが、シメチジンなどの CYP 阻害剤と併用する場合は、本剤の薬物動態が影響を受け、血中濃度の上昇が認められる可能性があることから注意が必要である（詳細は以下参照）。

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性 12 例にシメチジン（CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等の阻害剤）1 日 2 回 800mg を 5 日間反復経口投与後、本剤 1 日 1 回 30mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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。

表Ⅷ-4 外国人健康成人男性におけるシメチジン併用／非併用時の ミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・hr/mL)	CL[1)] (mL/min)
シメチジン併用	2.3±0.81	76.2±14.61	22.3± 5.1	1888.6±1048.66	324±123.5
本剤単独	2.1±1.08	62.5±15.75	24.6±10.21	1151.6±647.84	527±200.0

平均値±標準偏差（n＝12）　1）CL＝投与量／$AUC_{0\text{-}\infty}$

鎮静剤

ベンゾジアゼピンなど鎮静剤の鎮静作用を増強するおそれがあるので、本剤と鎮静剤を併用する場合には注意が必要である。

ジアゼパム [30)]

ベンゾジアゼピン系薬剤のジアゼパムとの併用により心理測定検査で相加的な相互作用がみられ、精神運動機能の減退及び学習獲得能力の減退がみられた。

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性及び女性に本剤 15mg とジアゼパム 15mg を併用で単回経口投与したところ、本剤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。

アルコール（飲酒）

エタノール [30)]

海外で実施された臨床試験において、健康成人男性 6 例に本剤 1 日 1 回 30mg を 7 日間反復経口投与し、8 日目に本剤 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きのエタノール及び本剤の鎮静作用と血漿中ミルタザピン濃度に及ぼすエタノールの影響について検討した。鎮静作用の指標として最大眼球移動速度を測定した結果を表Ⅷ-5 に示した。エタノールと本剤を併用した場合、最大眼球移動速度はプラセボ群に比べ有意に減少し、本剤単独投与時に比べて強くまた長く続いたことから、本剤とエタノールの併用により鎮静作用の増強が示唆された。このときの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有意差はないものの、エタノール併用の影響を受ける傾向があった。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て低かった。

表Ⅷ-5 外国人健康成人男性におけるエタノール併用時の最大眼球移動速度

	エタノール摂取後時間（hr）	最大眼球移動速度（degrees/sec）			
		プラセボ群	エタノール単独群	本剤単独群	併用群
1 日目	摂取前	475.300	470.100	479.900	472.000
	1	470.200	436.900*	388.100**	389.300**
	2.5	482.700	444.700*	405.900**	373.600**
	4	485.900	486.800	421.300**	405.200**
8 日目	摂取前	479.700	469.500	421.600**	443.000**
	1	459.700	440.500	452.000	408.400**
	2.5	463.200	444.200	470.700	423.600**
	4	471.000	463.600	489.400	471.900

n＝6、＊p＜0.05、＊＊p＜0.01（プラセボ群との比較）

セロトニン作用薬

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、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、炭酸リチウム等のセロトニン作動薬やセイヨウオトギリソウ含有食品と本剤を併用する場合は、セロトニン作用が増強され、セロトニン症候群を発現するおそれがある。また、海外の市販後データから、本剤を 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。

パロキセチン [30)]

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性及び女性に本剤 1 日 1 回 30mg とパロキセチン（CYP2D6 阻害剤）1 日 1 回 40mg を 9 日間反復経口投与したところ、ミルタザピンの $AUC_{0\text{-}24}$ 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 $AUC_{0\text{-}24}$ は併用により影響を受けなかった。

炭酸リチウム [32)]

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性に本剤 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。

ワルファリンカリウム

本剤とワルファリンの併用時にプロトロンビン時間が増加したとの報告があるので、INR のモニタリングを行うことが望ましいと考えられる。

ワルファリン[30)]

海外で実施された臨床試験において、プロトロンビン時間が 1.4～2.0 INR（国際標準比）となるようにワルファリンを経口投与した外国人健康成人男性 16 例に本剤 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、本剤併用時：1.8±0.3 INR）。

表Ⅷ-6 外国人健康成人男性における本剤併用／非併用時のプロトロンビン時間

	プロトロンビン時間（INR）		
	ワルファリン単独	本剤併用	差
平均値±標準偏差	1.6±0.1	1.8±0.3	0.2±0.3
最小値～最大値	1.4～1.8	1.4～2.5	－0.1～1.0

n＝16

＜参考：その他の薬物相互作用＞

アミトリプチリン[30)]

海外で実施された臨床試験において、外国人健康成人男性及び女性に本剤 1 日 1 回 30mg とアミトリプチリン 1 日 1 回 75mg を 9 日間併用反復経口投与した結果、併用により男性では本剤の C_{max} は 36%増加したが、女性では本剤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 $AUC_{0\text{-}24}$ 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。

リスペリドン[33)]

海外で実施された臨床試験において、外国人統合失調症患者[注)] に本剤 1 日 1 回 30mg とリスペリドン 1 日 2 回 1～3mg をいずれも 1 週間以上併用反復経口投与した結果、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。

注）：本剤の承認されている効能又は効果は、「うつ病・うつ状態」である。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 承認時までの国内臨床試験においてはセロトニン症候群の発現は認められなかったが、海外の市販後データではセロトニン症候群が報告されている。特にセロトニン作用薬との併用時にセロトニン症候群が発現する可能性が高いと考えられるので、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。［「Ⅷ.7.（2）併用注意とその理由」の項参照。］

11.1.2 承認時までの国内臨床試験においては無顆粒球症及び好中球減少症の発現は認められなかったが、海外で実施された臨床試験では 3 例に好中球減少症の発現が認められた。
本剤による無顆粒球症及び好中球減少症の発現リスクはそれ程高くないと考えられるが、本剤投与後には、無顆粒球症の初期症状である発熱、悪寒、咽頭痛等の感染症状に注意し、必要に応じて血液検査を実施すること。また、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。

11.1.3 マウスを用いた電撃誘発痙攣増強作用の検討では 4.6 及び 10mg/kg で電気刺激によるマウスの痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ､22 及び 46mg/kg で軽度な増強作用がみられた[10)]。
承認時までの国内臨床試験で非重篤の痙攣が 1 例、海外で実施された臨床試験で大発作痙攣 1 例が認められただけであり、本剤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低いと考えられる。しかしながら、本剤投与後に痙攣が発現した例が認められているので、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。

11.1.4 承認時までの国内臨床試験でみられた AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の変動は、ほとんどの症例において、投与 6 週後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 週頃までの初期に発現すると考えられ、その変動の程度も多くは軽度であったが、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。なお、黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。［「Ⅷ.6.特定の背景を有する患者に関する注意（3）」の項参照。］

11.1.5 承認時までの国内臨床試験及び海外で実施された臨床試験においては抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の発現は認められなかったが、海外の市販後データでは SIADH によると思われる低ナトリウム血症が報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 本剤の企業中核データシート（CCDS）[注)] に記載があることから、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、口腔浮腫、水疱を追記した。いずれも国内での発現例は入手していないが、今後発現する可能性も考えられることから注意すること。
海外において、本剤服用例で Stevens-Johnson 症候群が発現したとの文献報告[34)] がある。
注）：企業中核データシート（CCDS : Company Core Data Sheet）。米国シェリング・プラウ社（現 ORGANON & Co., Jersey City, NJ, USA）で作成された文書で、安全性情報に加えて、適応症、用法・用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれている。

11.1.7 平成 26 年 3 月 25 日付　薬食案通知に基づく改訂。

(2) その他の副作用

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、せん妄、攻撃性、健忘
消化器	便秘（12.7%）、口渇（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、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	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
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	

（解説）

原則として承認時までの国内臨床試験で2例以上認められた副作用及び臨床検査値異常を頻度別に記載した。また、承認時までの国内臨床試験では認められなかったものの、海外において報告され、特に注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-7 副作用発現状況一覧

調査症例数	330 例
発現例数	273 例（82.7%）
発現件数	914 件

種類	例数	発現率（%）
心臓障害		
動悸	6	1.8
耳及び迷路障害		
耳不快感	1	0.3
眼障害		
調節障害	3	0.9
眼瞼浮腫	2	0.6
視覚障害	2	0.6
眼精疲労	1	0.3
霧視	1	0.3
視力低下	1	0.3
胃腸障害		
便秘	42	12.7
悪心	15	4.5
下痢	10	3.0
胃不快感	10	3.0
上腹部痛	8	2.4
腹部膨満	5	1.5
嘔吐	4	1.2
口内乾燥	3	0.9
口の感覚鈍麻	3	0.9
腹痛	2	0.6
おくび	2	0.6
鼓腸	1	0.3
舌痛	1	0.3
舌乾燥	1	0.3
心窩部不快感	1	0.3
全身障害及び投与局所様態		
口渇	68	20.6
倦怠感	50	15.2
異常感	8	2.4
末梢性浮腫	7	2.1
浮腫	3	0.9
胸痛	2	0.6
易刺激性	2	0.6
末梢冷感	2	0.6
胸部不快感	1	0.3
顔面浮腫	1	0.3
熱感	1	0.3
発熱	1	0.3
肝胆道系障害		
肝機能異常	1	0.3
脂肪肝	1	0.3
免疫系障害		
季節性アレルギー	1	0.3

種類	例数	発現率（%）
感染症及び寄生虫症		
憩室炎	1	0.3
傷害、中毒及び処置合併症		
交通事故	1	0.3
擦過傷	1	0.3
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	41	12.4
体重増加	34	10.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25	7.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	7.3
血中コレステロール増加	12	3.6
血中アルカリホスファターゼ増加	5	1.5
血圧上昇	4	1.2
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.9
尿中蛋白陽性	3	0.9
血中ビリルビン増加	2	0.6
尿中ブドウ糖陽性	2	0.6
ヘモグロビン減少	2	0.6
心拍数増加	2	0.6
体重減少	2	0.6
白血球数減少	2	0.6
白血球数増加	2	0.6
好酸球百分率増加	2	0.6
好中球百分率増加	2	0.6
リンパ球百分率減少	2	0.6
血中カルシウム減少	1	0.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3
血中尿素増加	1	0.3
心電図 QT 延長	1	0.3
心電図 T 波逆転	1	0.3
ヘマトクリット減少	1	0.3
赤血球数減少	1	0.3
血小板数増加	1	0.3
好中球百分率減少	1	0.3
リンパ球百分率増加	1	0.3
尿中ウロビリン陽性	1	0.3
尿中ケトン体陽性	1	0.3
代謝及び栄養障害		
食欲亢進	12	3.6
過食	4	1.2
食欲不振	2	0.6
高血糖	1	0.3
食物欲求	1	0.3
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4	1.2

種類	例数	発現率（%）
背部痛	3	0.9
筋痛	3	0.9
筋力低下	2	0.6
四肢不快感	2	0.6
ガングリオン	1	0.3
筋攣縮	1	0.3
頚部痛	1	0.3
開口障害	1	0.3
筋骨格硬直	1	0.3
神経系障害		
傾眠	165	50.0
浮動性めまい	22	6.7
頭痛	21	6.4
感覚鈍麻	14	4.2
体位性めまい	7	2.1
構語障害	5	1.5
振戦	4	1.2
注意力障害	3	0.9
鎮静	3	0.9
アカシジア	2	0.6
健忘	1	0.3
痙攣	1	0.3
意識レベルの低下	1	0.3
味覚異常	1	0.3
ジスキネジー	1	0.3
構音障害	1	0.3
頭部不快感	1	0.3
味覚減退	1	0.3
錯感覚	1	0.3
視野欠損	1	0.3
下肢静止不能症候群	1	0.3
精神障害		
不眠症	6	1.8
軽躁	3	0.9
悪夢	2	0.6
異常な夢	1	0.3
不安	1	0.3
神経性過食症	1	0.3
衝動行為	1	0.3

種類	例数	発現率（%）
気力低下	1	0.3
躁病	1	0.3
気分変動	1	0.3
神経過敏	1	0.3
パニック発作	1	0.3
落ち着きのなさ	1	0.3
腎及び尿路障害		
頻尿	5	1.5
排尿困難	1	0.3
失禁	1	0.3
尿異常	1	0.3
生殖系及び乳房障害		
不正子宮出血	2	0.6
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
しゃっくり	3	0.9
喘息	1	0.3
咽喉乾燥	1	0.3
鼻出血	1	0.3
過換気	1	0.3
鼻閉	1	0.3
呼吸窮迫	1	0.3
痰貯留	1	0.3
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	3	0.9
紅斑	2	0.6
多汗症	2	0.6
そう痒症	2	0.6
皮膚乾燥	1	0.3
湿疹	1	0.3
寝汗	1	0.3
蕁麻疹	1	0.3
逆むけ	1	0.3
血管障害		
高血圧	1	0.3
ほてり	1	0.3

（承認時社内集計）

肝機能障害に関連する副作用発現頻度

国内臨床試験のプラセボ対照比較試験、実薬対照比較試験及び長期投与試験、各試験ごとにおける本剤による肝機能障害に関連する副作用発現頻度を表Ⅷ-8に示した。各試験における肝障害関連の副作用発現頻度はそれぞれ31.0%、17.7%及び22.0%であり、その程度は殆どが軽度であった。
また、肝機能障害に関連する有害事象の持続期間別集計の結果では、ALTやAST増加などの主な事象においては6週間以内に消失する症例が多く、肝酵素の変動からも軽度で一過性であることが示唆された。

表Ⅷ-8 （1）国内臨床試験における本剤による肝機能障害に関連する程度別副作用発現頻度

	プラセボ対照比較試験							
	ミルタザピン群				プラセボ群			
評価例数	n＝210				n＝70			
重症度 1)	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
肝障害関連の副作用発現例数（%）	62（29.5）	3（1.4）	0	65（31.0）	1（1.4）	2（2.9）	0	3（4.3）
ALT（GPT）増加	26（12.4）	1（0.5）	0	27（12.9）	0	1（1.4）	0	1（1.4）
AST（GOT）増加	15（7.1）	1（0.5）	0	16（7.6）	0	1（1.4）	0	1（1.4）
血中ALP増加	5（2.4）	0	0	5（2.4）	0	0	0	0
γ-GTP増加	13（6.2）	1（0.5）	0	14（6.7）	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1（0.5）	0	0	1（0.5）	1（1.4）	0	0	1（1.4）
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1（0.5）	0	0	1（0.5）	0	0	0	0
尿中ウロビリン陽性	1（0.5）	0	0	1（0.5）	0	0	0	0

発現例数（%） （承認時社内集計）

1）軽度（容易に耐えることができる症状であり、日常生活に支障を来さない）、中等度（日常生活に支障を来す）、重度（日常生活を営むことができない）

表Ⅷ-8 （2）国内臨床試験における本剤による肝機能障害に関連する程度別副作用発現頻度

	実薬注) 対照比較試験				長期投与試験			
	ミルタザピン群				ミルタザピン群			
評価例数	n＝96				n＝109			
重症度 1)	軽度 2)	中等度 2)	重度 2)	合計	軽度	中等度	重度	合計
肝障害関連の副作用発現例数（%）	14（14.6）	3（3.1）	0	17（17.7）	21（19.3）	0	4（3.7）	25（22.9）
ALT（GPT）増加	7（7.3）	1（1.0）	0	8（8.3）	8（7.3）	0	1（0.9）	9（8.3）
AST（GOT）増加	5（5.2）	0	0	5（5.2）	3（2.8）	0	1（0.9）	4（3.7）
血中ALP増加	0	0	0	0	1（0.9）	0	0	1（0.9）
γ-GTP増加	2（2.1）	1（1.0）	0	3（3.1）	9（8.3）	0	1（0.9）	10（9.2）
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1（0.9）	1（0.9）
肝機能異常	0	1（1.0）	0	1（1.0）	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ウロビリン陽性	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（%） 注）：フルボキサミンマレイン酸塩 （承認時社内集計）

1）軽度（容易に耐えることができる症状であり、日常生活に支障を来さない）、中等度（日常生活に支障を来す）、重度（日常生活を営むことができない）

2）軽度（機能障害なし）、中等度（重大な機能障害なし）、重度（重大な機能障害）

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

性別ごとの副作用発現状況

国内臨床試験のうちプラセボ対照比較試験、フルボキサミン対照比較試験及び長期投与試験において、男女のいずれかで本剤の副作用発現率が高かった事象を表Ⅷ-9に示した。総副作用発現率に性差は認められなかったが、体重増加及び食欲亢進については3つの臨床試験で女性における発現率が高く、便秘についても2試験で女性における発現率が高かった。それ以外の事象については、試験間で一定の傾向は認められず男女間で明らかな差異はないと考えられた。なお、体重増加及び食欲亢進が女性で多く認められる要因については明確になっていない。

表Ⅷ-9 国内臨床試験における性別ごとの副作用発現率注1)

試験	実薬注2) 対照比較試験 例数（%）		プラセボ対照比較試験 例数（%）				長期投与試験 例数（%）	
	ミルタザピン群		ミルタザピン群		プラセボ群		ミルタザピン群	
性別（例数）	男性（47）	女性（49）	男性（99）	女性（111）	男性（39）	女性（31）	男性（58）	女性（51）
総発現例数（%）	37（78.7）	38（77.6）	78（78.8）	94（84.7）	25（64.1）	22（71.0）	46（79.3）	41（80.4）
調節障害	0（0）	3（6.1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
便秘	6（12.8）	6（12.2）	6（6.1）	20（18.0）	1（2.6）	2（6.5）	1（1.7）	6（11.8）
胃不快感	0（0）	1（2.0）	1（1.0）	8（7.2）	1（2.6）	1（3.2）	0（0）	1（2.0）
倦怠感	5（10.6）	8（16.3）	17（17.2）	13（11.7）	1（2.6）	0（0）	9（15.5）	2（3.9）
末梢性浮腫	0（0）	0（0）	1（1.0）	6（5.4）	0（0）	1（3.2）	0（0）	2（3.9）
AST増加	2（4.3）	3（6.1）	7（7.1）	9（8.1）	1（2.6）	0（0）	3（5.2）	1（2.0）
γ-GTP増加	2（4.3）	1（2.0）	6（6.1）	8（7.2）	0（0）	0（0）	3（5.2）	7（13.7）
体重増加	2（4.3）	4（8.2）	2（2.0）	12（10.8）	0（0）	0（0）	4（6.9）	11（21.6）
食欲亢進	0（0）	1（2.0）	1（1.0）	8（7.2）	0（0）	0（0）	0（0）	4（7.8）
頭痛	3（6.4）	6（12.2）	7（7.1）	3（2.7）	5（12.8）	4（12.9）	1（1.7）	2（3.9）

注1）：男女いずれかで5%以上かつ男女差が2倍以上発現した副作用項目を抽出　（承認時社内集計）

注2）：フルボキサミンマレイン酸塩

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

（解説）

承認時までの国内臨床試験において、承認用量の上限である45mg/日を超える用量を服用した症例はなかった。

海外で実施された臨床試験では、本剤を過量服用した症例として死亡例1例を含む10例が報告されている。報告例の中で本剤の最高用量は180mgであったが、その症例は胃洗浄により回復している。

死亡例の 1 例は、本剤の他にアミトリプチリン、クロルプロチキセン（国内未承認）を過量に服用しており、本剤以外の薬剤の血中濃度は中毒レベルであったが、本剤の血中濃度は中毒レベルには達していなかった。
現在のデータからは、本剤単独での過量投与時にみられる症状は軽度であり、主な症状として頻脈及び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。市販後データによると、1 日用量をはるかに超える用量で、特に他の薬剤と併用した場合には死亡等の重篤な事態が生じるおそれがある。したがって、本剤の過量投与の場合には、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。

11. 適用上の注意

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。

（解説）
PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）の「PTP 誤飲対策について」に基づき記載した。PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更に穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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[18]。［8.5 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.1.1 抗うつ剤共通の注意事項である。
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、25 歳から 64 歳、65 歳以上で自殺傾向のリスクが異なった。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く、25 歳以上の患者におけるリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはリスクが減少した。
米国食品医薬品局（以下、FDA）より全ての抗うつ剤製造会社に対し、2004 年 10 月に抗うつ剤治療における小児及び青年期（18 歳未満）での自殺に関する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。その後、FDA より 2007 年 5 月に抗うつ剤による若年成人（18 歳から 24 歳）の自殺

念慮と自殺企図に対する警告を添付文書に追記する旨の措置が行われた。国内においても、2007年 10 月に厚生労働省から改訂指示が出され、「その他の注意」の項の上記の記載が抗うつ剤で共通の記載になった。

15.1.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成 22 年 8 月 10 日発出）による改訂

2010 年 3 月、欧州医薬品庁の医薬品委員会から、疫学調査に関する文献の検討結果に基づき、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ薬の製品情報（添付文書等）に骨折のリスクが上昇したとの記載をすべきであるとの勧告が出された。

これを受けて、国内においても検討が行われた結果、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により、抗うつ薬共通の記載として「その他の注意」の項に「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。」を追記することとなった。

15.1.3 「Ⅵ.2.（2）2）睡眠に対する作用」の項参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

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[10)]。［8.5 参照］

（解説）

「Ⅵ.2.（2）2）睡眠に対する作用」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [10)]

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

試験系	用量	投与経路	評価項目	結果
1）中枢神経系への作用				
マウス	32，100，320mg/kg	腹腔内	一般状態及び体温に対する作用	32mg/kg で低体温、100mg/kg で低体温、自発運動の低下、振戦、異常歩行、カタレプシー及び眼瞼下垂、320mg/kg で自発運動の低下、挙尾、振戦、間代性痙攣、異常歩行、四肢の伸張、呼吸の減少及びチアノーゼが観察された。320mg/kg で 4 例死亡した。
マウス	4.6，14，46mg/kg	皮下	自発運動量に対する影響	14 及び 46mg/kg で自発運動量の低下がみられた。
ラット	4.6，10，22，46mg/kg	皮下	自発運動量及び探索行動に対する影響	影響なし。
マウス	3.2，10，32mg/kg	皮下	ヘキソバルビタール睡眠に対する作用	10 及び 32mg/kg でヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長がみられた。
マウス	4.6，10，22，46mg/kg	腹腔内	電撃誘発痙攣増強作用	4.6 及び 10mg/kg で電気刺激による痙攣誘発に対して軽度な抑制作用がみられ、22 及び 46mg/kg で軽度な増強作用がみられた。
マウス	4.6，10，22，46mg/kg	経口	鎮痛作用（熱板法）	22 及び 46mg/kg で鎮痛作用が認められた。
2）心血管系への作用				
ウサギ	0.1，1，10mg/kg	静脈内	血圧及び心拍数に対する影響	10mg/kg でノルアドレナリンにより誘発される血圧上昇及びイソプレナリンにより誘発される心拍数増加に対する弱い抑制作用が認められた。
ネコ	0.1，1，10mg/kg	静脈内 持続投与 1hr	血圧及び心拍数に対する影響	10mg/kg で血圧の低下、心拍数の低下が認められた。迷走神経刺激による血圧低下に対する抑制作用及び頸動脈結紮による血圧上昇に対する抑制作用が認められた。
イヌ	0.1，1，10mg/kg	静脈内	血圧及び心拍数に対する影響	1mg/kg で心拍数及び心筋収縮力の低下、末梢血管抵抗の増大がみられた。10mg/kg では心拍数及び一回拍出係数の減少とそれにともなう心係数の減少、心筋収縮力の低下並びに末梢血管抵抗の増大とそれにともなう大腿動脈及び総頸動脈の血流量の低下がみられた。

試験系	用量	投与経路	評価項目	結果
イヌ	30mg/kg/hr, 5hr	静脈内持続投与 [a]	心毒性	心拍数、心筋収縮力、血圧及び心拍出量の低下がみられた。QT 間隔を延長させたが、QTc に顕著な影響は認めらなかった。5 時間までに 4 例死亡した。
イヌのプルキンエ線維	10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}M	*in vitro*	活動電位に対する影響	10^{-5}M 及び 10^{-6}M で活動電位持続時間の短縮がみられたが、延長する作用は認められなかった。 10^{-5}M で活動電位の立ち上がり速度及び振幅の減少がみられた。
HEK-293 細胞	10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}M	*in vitro*	hERG 末尾電流に対する影響	hERG 末尾電流の抑制がみられた。IC_{50} 値は 7.9×10^{-6}M であった。

a：動物が死亡するまで又は投与開始から 5 時間までの持続静注

(3) その他の薬理試験 [10)]

ミルタザピンは、ラット線条体又はヒト型ムスカリン受容体発現細胞の膜標品を用いた結合試験において、ドパミン D_1 及び D_2 受容体並びにムスカリン M_1 及び M_2 受容体に対する結合親和性は低かった（pKi はそれぞれ 5.8 及び 5.6 並びに 5.8±0.03 及び 6.0±0.07）。また、ミルタザピンはモルモット回腸におけるアセチルコリン誘発収縮を抑制し、*in vitro* でムスカリン受容体に対する拮抗作用を示したが（pA_2＝6.2±0.2）α_2 受容体に対する pA_2 値より低かった。ミルタザピンはマウスのアポモルヒネ誘発よじ登り行動に影響を及ぼさず、*in vivo* においてドパミン受容体拮抗作用を示さなかった。

2. 毒性試験 [28)]

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス	経口	雄 500，雌 550
ラット	経口	雄 400，雌 281

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて反復投与毒性試験を実施した結果を表Ⅸ-3 に示した。

肝臓の所見はミルタザピンの肝薬物代謝酵素の誘導に関連した変化、甲状腺の所見は肝薬物代謝酵素の誘導に起因した甲状腺ホルモンの代謝亢進に関連した変化、腎臓の所見は退行性変化を伴わない異物に対する適応反応であり、毒性所見ではないと考えられた。

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	13 週	経口	10，40，120	40	体重増加抑制、肝臓肥大、甲状腺肥大、近位尿細管空胞化
ラット	52 週	経口	2.5，20，120	20	体重増加抑制、近位尿細管空胞化
イヌ	13 週	経口	5，20，80	80	肝細胞空胞化
イヌ	52 週	経口	2.5，15，80	80	肝細胞肥大

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験の結果はすべて陰性であった。さらに姉妹染色分体交換試験、チャイニーズハムスター細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験についても実施したが、これらも陰性であった。

(4) がん原性試験

18 ヵ月マウスがん原性試験

雌雄マウスにミルタザピンの 2､20 及び 200mg/kg/日を 18 ヵ月間経口投与し､がん原性を検討した。肉眼的観察において 20 及び 200mg/kg/日群の雄で肝臓の結節・腫瘤の発現が観察され、病理組織学的検査において 200mg/kg/日群の雄に肝細胞腫瘍発生の増加が認められた。電子顕微鏡による検査において肝小葉中心部の細胞における滑面小胞体の増生が確認された。ミルタザピンは肝薬物代謝酵素を誘導すること、遺伝毒性試験の結果が陰性であったこと、ラットにおいては肝細胞腫瘍の発現率の増加は認められなかったことから、肝臓における変化は、薬物代謝酵素を誘導するような薬剤に対して感受性が高いマウスにおいて特異的に認められる変化であると考えられた。

24 ヵ月ラットがん原性試験

雌雄ラットにミルタザピンの 2、20 及び 60mg/kg を 24 ヵ月間経口投与し、がん原性を検討した。60mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞細胞腺腫、嚢胞腺腫及び濾胞細胞癌の有意な増加が観察された。この変化は、ラットにおいてミルタザピン投与後の UDPGT を含む肝薬物代謝酵素の誘導及び甲状腺ホルモン（T_3 及び T_4）の血中濃度の低下並びに甲状腺刺激ホルモンの上昇が確認されたことから、肝薬物代謝酵素にともなうラットに特異的な反応であった。

(5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

雄ラットには交配前 9 週より交配期間中、雌ラットには交配前 14 日か妊娠 7 日、13 日もしくは出産後 28 日までミルタザピンの 2.5、15 及び 100mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。

100mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が観察されたが、雌雄ともに一般状態、交尾行動及び受胎能に異常は認められなかった。妊娠 13 日まで投与した 2.5 及び 100mg/kg/日群で着床前死亡率の上昇が認められたが、妊娠 7 日まで投与した群で着床前死亡率の変化は認められなかった。妊娠 7 日まで投与した群及び妊娠 13 日まで投与した群のいずれにおいても着床後死亡率の変化は認められなかった。出産後 28 日まで投与した 100mg/kg/日群において F1 出生児の生後 24 時間生存率の有意な低下が認められたが、生後 24 時間以降生存率への影響は認められなかった。また、催奇形性は認められなかった。

以上、雄親動物の一般毒性学的無毒性量は 15mg/kg/日、雄親動物の生殖毒性学的無毒性量、雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎児の無毒性量は 100mg/kg/日、出生児の無毒性量は 15mg/kg/日と判断した。

胚・胎児発生に関する試験

ミルタザピンの 2.5、15 及び 100mg/kg/日を雌ラットの妊娠 6 日から妊娠 17 日まで反復経口投与したが、一般状態に影響は認められなかった。妊娠期間は 100mg/kg/日群で延長したが、15 及び 2.5mg/kg/日群に影響は認められなかった。100mg/kg/日群では妊娠期間中、体重増加抑制がみられ、摂餌量も投与 6～10 日及び 15～17 日に低下したが、以後回復した。100mg/kg/日群で着床後死亡率の増加がみられたが、いずれの投与群においても催奇形性は認められなかった。F1 世代動物において体重、性周期、交尾率、受胎率、着床前もしくは着床後死亡率、身体及び行動発達に異常は認められなかった。

以上より、ラットにおける母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎児の無毒性量は 15mg/kg/日、出生児の無毒性量は 100mg/kg/日と判断した。
ミルタザピンの 2.5、10 及び 40mg/kg/日をウサギの妊娠 6 日から 18 日に 1 日 1 回経口投与した。母動物の摂餌量、体重及び着床後死亡率に変化は認められず、催奇形性も認められなかった。
以上より、ウサギにおける母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖毒性学的無毒性量並びに胚/胎児の無毒性量はいずれも 40mg/kg/日と判断した。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
ミルタザピンの 2.5、15 及び 100mg/kg/日を雌ラットの妊娠 17 日から出産後 28 日まで反復経口投与した。母動物の一般状態及び妊娠期間への影響は認められなかったが、体重増加抑制が 100mg/kg/日群で観察された。F_1 動物では、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が 100mg/kg/日群で観察された。しかし、身体行動の発達、性周期、交尾行動、妊娠能、着床前及び着床後死亡率に影響は認められなかった。
以上より、母動物の一般毒性学的無毒性量は 15mg/kg/日、生殖毒性学的無毒性量は 100mg/kg/日、出生児の無毒性量は 15mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験
非臨床経口投与毒性試験において胃及び消化管の器質的な傷害は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性
依存性試験
ミルタザピンの毒性試験では長期投与後の休薬直後に体重の減少、痙攣など依存性に関連する所見は見られなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レメロン®錠 15mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　レメロン®錠 30mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　注）注意−医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ミルタザピン　劇薬

2. 有効期間

レメロン®錠 15mg
有効期間：3 年

レメロン®錠 30mg
有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リフレックス®錠 15mg・リフレックス®錠 30mg

同　効　薬：アミトリプチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1994 年 9 月 1 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レメロン®錠 15mg	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01823000	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 7 日
レメロン®錠 30mg	2016 年 2 月 24 日	22800AMX00356000	2016 年 5 月 25 日	2016 年 5 月 25 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2018 年 12 月 5 日
再審査結果：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。

11. 再審査期間

レメロン®錠 15mg　8 年間：2009 年 7 月 7 日～2017 年 7 月 6 日（2017 年 7 月満了）
レメロン®錠 30mg　残余期間：2016 年 2 月 24 日～2017 年 7 月 6 日（2017 年 7 月満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
レメロン®錠 15mg	1179051F1037	1179051F1037	119295703	621929501
レメロン®錠 30mg	1179051F2033	1179051F2033	124826502	622482601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1） Sartorius N, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10（Suppl 1） S1-207.(PMID：18096106)
2） 大谷　義夫ほか. 基礎と臨床. 1990; 24: 5365-77.
3） 社内資料：忍容性試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.6.5）
4） 木下 利彦. 臨床精神薬理. 2009; 12: 289-306.
5） 社内資料：プラセボ対照比較試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.3.4）
6） 村崎　光邦ほか. 臨床精神薬理. 2010; 13: 339-55.
7） 木下　利彦. 臨床精神薬理. 2009; 12: 503-20.
8） 浅井　有子ほか. 臨床精神薬理. 2016; 19: 823-39.
9） 北村　有紀ほか. 臨床精神薬理. 2016; 19: 841-58.
10） 社内資料：薬理試験（2009年7月7日承認、CTD 2.6.2.2）
11） Haddjeri N, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 277: 861-71.(PMID：8627568)
12） Ward,N.ほか. 臨床精神薬理. 2009; 12: 1709-20.
13） 社内資料：各種受容体に対する作用（2009年7月7日承認、CTD 2.6.2.2）
14） Yamauchi Y, et al. Neuropharmacology. 2012; 62: 2278-87.(PMID：22342987)
15） Andrews JS, et al. Drug Dev Res. 1994; 32: 58-66.
16） O’ Connor WT, et al. Neuropharmacology. 1986; 25: 267-70.(PMID：3703175)
17） Nowakowska E, et al. Pol J Pharmacol. 1999; 51: 463-9.(PMID：10817523)
18） Ruigt GSF, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1990; 38: 551-4.(PMID：2373128)
19） 社内資料：反復投与試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
20） 社内資料：食事の影響試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.1.2）
21） 社内資料：薬物動態試験（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.1、2.6.4.4、2.6.4.6.2）
22） 社内資料：血漿タンパクとの結合（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
23） Dahl ML, et al. Clin Drug Invest. 1997; 13: 37-46.
24） 社内資料：マスバランス試験（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
25） Bengtsson F, et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 1998; 13: 357-65.
26） 社内資料：肝機能低下の影響（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
27） Timmer CJ, et al. Human psychopharmacology. 1996; 11: 497-509.
28） 社内資料：毒性試験（2009年7月7日承認、CTD 2.6.6.1）
29） Kristensen JH, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007; 63: 322-7.(PMID：16970569)
30） 社内資料：薬物相互作用（2009年7月7日承認、CTD 2.7.2.2）
31） Spaans E, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2002; 58: 423-9. (PMID：12242602)
32） Sitsen JM, et al. J Psychopharmacol. 2000; 14: 172-6. (PMID：10890312)
33） Loonen AJ, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 1999; 10: 51-7. (PMID：10647097)
34） Belkahia A, et al. Allergy. 2009; 64: 1554.(PMID：19712123)

2. その他の参考文献

なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ミルタザピンは、1994 年 3 月にオランダで初めて承認された。2020 年 9 月現在で米国、ドイツ、フランス、英国等世界 53 ヵ国で発売されている。

本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

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。

表ⅩⅡ-1 主要国の承認・発売状況（2015 年 1 月現在）

国名	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	Remeron	1996.6	15mg 錠剤 30mg 錠剤	大うつ病の治療	推奨初期用量： 15mg/日、就寝前 その後、適宜増量する （至適用量：15～45mg/日）
	Remeron	1997.3	45mg 錠剤		
	Remeron SolTab	2001.1	15mg 口腔内崩壊錠 30mg 口腔内崩壊錠 45mg 口腔内崩壊錠		
ドイツ	Mirtazapine Stada Schmelztabletten	2005.4	30mg 口腔内崩壊錠 45mg 口腔内崩壊錠	大うつ病の治療	推奨初期用量： 15mg/日又は 30mg/日 （高用量は就寝前） その後、適宜増量する （至適用量：15～45mg/日）
	Remergil	2001.2	15mg/mL 経口液剤		
	Remergil SolTab	2002.4	15mg 口腔内崩壊錠 30mg 口腔内崩壊錠 45mg 口腔内崩壊錠		
フランス	NORSET	1997.8	15mg 錠剤	大うつ病の治療	推奨初期用量：15mg/日 その後、適宜増量する （至適用量：15～45mg/日）
	Norset	2002.10	15mg/mL 経口液剤		
英国	Mirtazapine	2001.6	15mg/mL 経口液剤	うつ病の治療	推奨初期用量： 15mg/日 その後、適宜、最高 45mg/日まで増量する
	Zispin SolTab	2003.7	15mg 口腔内崩壊錠 30mg 口腔内崩壊錠 45mg 口腔内崩壊錠		

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

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[29)]。

出典	記載内容
REMERON/ REMERONSolTab 米国添付文書 （2021 年 11 月現在）	**8.1 Pregnancy** <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antidepressants during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1-844-405-6185 or visiting online at https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/. <u>Risk Summary</u> Prolonged experience with mirtazapine in pregnant women, based on published observational studies and postmarketing reports, has not reliably identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks associated with untreated depression in pregnancy (*see Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, oral administration of mirtazpine to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis revealed no evidence of teratogenic effects up to 20 and 17 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg, respectively, based on mg/m^2 body surface area. However, in rats, there was an increase in postimplantation loss at 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. Oral administration of mirtazapine to pregnant rats during pregnancy and lactation resulted in an increase in pup deaths and a decrease in pup birth weights at doses 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area (*see Data*). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* Women who discontinue antidepressants during pregnancy are more likely to experience a relapse of major depression than women who continue antidepressants. This finding is from a prospective, longitudinal study that followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.

	Data *Animal Data* Mirtazapine was administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses of 2.5, 15, and 100 mg/kg/day and 2.5, 10, and 40 mg/kg/day, respectively, which are up to 20 and 17 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg based on mg/m^2 body surface area, respectively. No evidence of teratogenic effects was observed. However, in rats, there was an increase in postimplantation loss in dams treated with mirtazapine at 100 mg/kg/day which is 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. Oral administration of mirtazapine at doses of 2.5, 15, and 100 mg/kg/day to pregnant rats during pregnancy and lactation resulted in an increase in pup deaths during the first 3 days of lactation and a decrease in pup birth weights at 20 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. The cause of these deaths is not known. The no effect dose level is 3 times the MRHD based on mg/m^2 body surface area. **8.2 Lactation** Risk Summary Data from published literature report the presence of mirtazapine in human milk at low levels with relative infant doses for mirtazapine ranging between 0.6 and 2.8% of the maternal weight-adjusted dose (*see Data*). No adverse effects on the breastfed infant have been reported in most cases of maternal use of mirtazapine. There are no data on the effects of mirtazapine on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for mirtazapine and any potential adverse effects on the breastfed infant from mirtazapine or from the underlying maternal condition. Data In a published pooled analysis of 8 breastfeeding mother-infant pairs, the mean (min, max) total relative infant doses for mirtazapine and its desmethyl metabolite were 1.5% (0.6%, 2.8%) and 0.4% (0.1%, 0.7%) of the maternal weight-adjusted dose (median (min, max) dose of 38 mg (30 mg, 120 mg), respectively). No adverse drug effects were reported for any of the infants. (参考) FDA 分類［胎児危険度分類(pregnancy category)］：該当なし FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため、米国添付文書からそのカテゴリーの記載が削除されました。

	分類
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	B3（2020 年 12 月 TGA* database）

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3： Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

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）

出典	記載内容
米国の添付文書 （2021 年 11 月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of REMERON/REMERONSolTab have not been established in pediatric patients with MDD. Two placebo-controlled trials in 258 pediatric patients with MDD have been conducted with REMERON, and the data were insufficient to establish the safety and effectiveness of REMERON/REMERONSolTab in pediatric patients with MDD. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. In an 8-week-long clinical trial in pediatric patients receiving doses between 15 to 45 mg per day, 49% of REMERON-treated patients had a weight gain of at least 7%, compared to 5.7% of placebo-treated patients. The mean increase in weight was 4 kg (2 kg SD) for REMERON-treated patients versus 1 kg (2 kg SD) for placebo-treated patients [*see Warnings and Precautions (5.7)*].
オーストラリアの添付文書 （2020 年 12 月）	**Paediatric use** Avanza should not be used to treat children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviors (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behavior and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken; the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioral development are lacking.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。
以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元
オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

2024年10月改訂