

RefleX Lounge

リフレックス ラウンジ
KANAZAWA



座談会

新規抗うつ薬の 位置づけ



司会

特定医療法人十全会 十全病院 理事長
岡 敬 先生

出席者

医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院 副院長
岩崎 真三 先生

金沢大学附属病院神経科精神科 講師
長澤 達也 先生

新規抗うつ薬で唯一、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薬)に分類されるミルタザピン(リフレックス®錠)は、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)やSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)といったモノアミン再取り込み阻害薬とは異なる作用機序により、特に不安・焦燥感を早期に改善する抗うつ薬として注目されている。

新規抗うつ薬の選択肢が広がる中、諸外国におけるうつ病の薬物治療アルゴリズムやガイドラインがUp-dateされており、本邦においても抗うつ薬の治療上の位置付けを考える時期であると考えられている。

本日は、発売から約2年間の実臨床での使用経験から、ミルタザピンのうつ病治療における特徴や位置づけ、ミルタザピンが用いられる患者像について、専門医の立場からご討議いただいた。

※薬剤の使用にあたっては、添付文書及び総合製品情報概要をご参照ください。

〈座談会〉

新規抗うつ薬の 位置づけ



■ 司会
特定医療法人十全会 十全病院 理事長 岡 敬 先生



医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院
副院長
岩崎 真三 先生



金沢大学附属病院神経科精神科
講師
長澤 達也 先生

ミルタザピンの特徴

■ “静穏作用”により速やかに不安・焦燥を改善

岡 NaSSAに分類されるミルタザピンは脳内5つの受容体に高い親和性を示し、そのプロファイルは非定型抗精神病薬に類似しています(表1)。ミルタザピン以外の新規抗うつ薬は、モノアミントランスポーターの1つ、あるいは2つのみに重要な薬理作用点を持つことが知られていますが、近年、うつ病治療において、特定の受容体にのみ選択性の高い薬物よりもむしろ意図的に選択性のない薬物を選択する方が良いといった報告¹⁾もあります。一方、現代のうつ病は、厳しい社会環境を反映して、従来の抑制優位型から不安・焦燥型うつ病へとシフトしているといわれ、特に中・高年において増加しているといわれています。これはキールホルツのうつ病分類における(図1)、「焦燥型うつ病(Agitated depression)」に該当し、自殺のリスクが高く、

表1 Mirtazapineと非定型抗精神病薬における各種受容体親和性

	NaSSA	四環系	非定型抗精神病薬			
	Mirtazapine	Mianserine	Aripiprazole	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine
α_1	500	72	57	1.4	54	15
α_2	50	110	791	5.1	170	1,000
5-HT _{1A}	5,000	>500	1.7	210	2,100	230
5-HT _{2A}	6.3	1.5	3.4	0.20	3.3	220
5-HT _{2c}	13	1.4	15	10	10	1,400
5-HT ₃	7.9	7.1	—	—	—	—
H ₁	0.5	1.8	61	19	2.8	8.7
M ₁	630	500	>10 μ M	2,800	4.7	100
5-HT ₆	—	—	214	2,000	10	4,100
5-HT _{7?}	265	—	39	3.0	250	1,800

特に記載がない限り、Ki値またはIC50値(nM)を示す

渡邊尚志ほか(2009) 新薬と臨床 58(7) : 臨床精神薬理 9 : 226, 2006より作表



図1 キールホルツのうつ病分類



森下茂:「抗うつ薬の選び方と用い方 その実際」第6章 症状による抗うつ薬の選び方, 星和書店, 2009

混合性うつ病などを内蔵する双極スペクトラムに注意しながら、抗うつ薬の選択には留意する必要がある病態とされています。このような背景を踏まえ、ミルタザピンの印象はいかがでしょうか。

岩崎 私は臨床試験にも関わり、市販後も多くの症例に使用した経験から、うつ病性障害に対する本格的な抗うつ薬が登場したという印象を持っています。中等症以上のうつ病を中心に難治性のうつ病まで、ミルタザピンを1st Lineで使用しています。ミルタザピンの抗うつ効果の特徴は早期に睡眠改善作用が認められたのち、投与2週間後くらいで不安・焦燥の改善がみられることです。特に高齢者うつ病では抑うつ症状の訴えよりも心気的な症状が多く、不安・焦燥が強いという特徴があります。不安・焦燥の悪化は自殺のリスクにつながる恐れがありますが、ミルタザピンでは比較的早期にこれらの症状が改善するため、不安・焦燥の強い高齢者のうつ病に適していると思います。

長澤 私は大学病院の病棟を担当しており、他院で治療に難渋し、入院されてきたうつ病症例や身体合併症のある症例を多く診ています。紹介例には不安・焦燥の強い症例が多く、SSRI/SNRIに加えベンゾジアゼピン(BZD)系抗不安薬や睡眠薬が数種類処方されているという、俗にいう“ショットガン処方”となっている症例が少なくありません。そのような症例では、まずは多剤併用処方をまとめていくわけですが、ミルタザピンはショットガン処方をまとめやすいという印象を持っています。その大きな理由は、ミルタザピンが投与初期から不安・焦燥の改善効果を示す点にあります。これは主に5-HT_{2c}受容体遮断作用によるもので、SSRI/SNRIには見られないこの特徴によりBZD系薬剤の処方の整理が可能となります。このミルタザピンの作用は、鎮静作用というよりは“静穏作用”というのがふさわしいと思います。BZD系抗不安薬の減量・中止時には、かえって不安・焦燥が高まる場合もありますが、“静穏作用”を持つミル

タザピンを上乗せすることでその後スムーズにBZD系薬を漸減していくことができます。また、効果発現時期については、個人的な臨床経験ではありますが1週間程度で効果が感じられます。なかには2、3日で変化がみられる患者さんもいます。

岡 ミルタザピンは“静穏作用”により早期に不安・焦燥を改善することが期待できる薬剤といえるでしょう。これは、急性期うつ病に1st Lineで使いたい薬剤の特徴といえますし、不安・焦燥の早期の改善は治療初期の自殺のリスク低減という観点からも重要です。また、長澤先生が言われたように、シンプルな処方が可能となり、アドヒアランス向上といった副次的な効果も期待できるのではないのでしょうか。

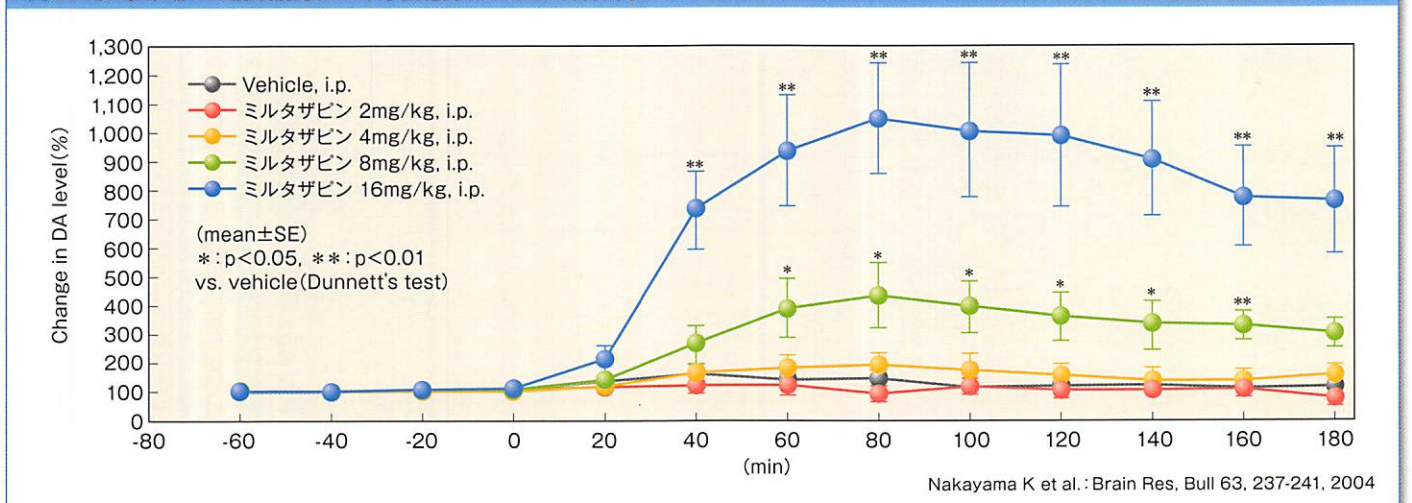
■ 不安・焦燥の改善から、意欲の改善へ

岡 次に、うつ病の2大中核症状の1つである意欲低下について伺います。ミルタザピンはノルアドレナリン神経を作用させることにより意欲の改善にも優れた効果を示します。また、意欲にはノルアドレナリン(NA)、ドパミン(DA)等の複数のメカニズムが関与します。ミルタザピンは動物実験において、NAだけでなく、用量依存的なDA増加作用が認められていますが(図2)臨床における意欲改善効果についてはいかがでしょうか。

岩崎 不眠、不安・焦燥の改善に続いて、30mg/日～45mg/日の服用で投与1ヵ月後くらいから意欲の改善がみられます。休職されている患者さんでは社会復帰を目指そうとする丁度よい時期に意欲改善が認められてきます。

長澤 不安・焦燥が高い状態は、車に例えると、エンジンが空吹かしの状態で、ギアが入らずエンジンが回転してエネルギー効率が悪い状態といえます。ミルタザピンの静穏作用により不安・焦燥が改善し、ギアが上手にかみ合ってくると、それとともに意欲も改善してくるといった効果が期待できます。また、apathy

図2 ミルタザピンの前頭前野における細胞外ドパミン上昇作用(ラット)



(無関心)なタイプのうつ病にも意欲改善作用があると思います。

問 現在うつ病治療において汎用されているSSRIでは、無関心・感情抑制をきたす場合もあることが報告されています。ミルタザピンはNA増加作用のみならず、前頭葉のDA増加作用を持つことから、優れた意欲低下の改善効果が期待されます。また、「エンジンが空吹き状態の患者さんに対し、ギアをかみ合うようにしてから意欲を改善する薬」という長澤先生の表現は、ミルタザピンの特徴をよく表していると思います。

ミルタザピンのうつ病治療における位置づけ

■ 作用機序に基づく抗うつ薬の使い分け

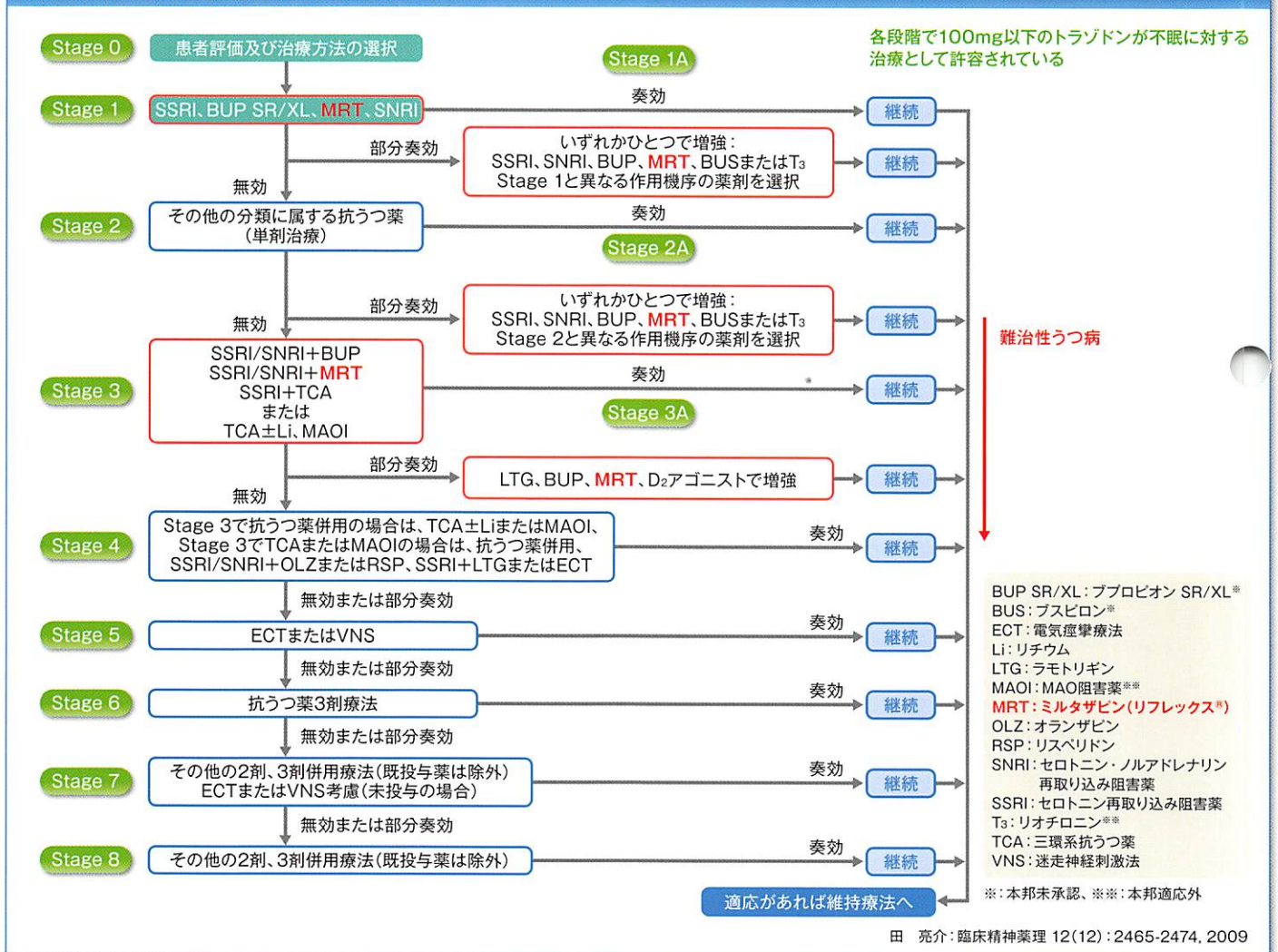
問 現在、7種類の新規抗うつ薬が使用可能となり、治療選択肢が増えたことから、抗うつ薬の治療上の位置づけを具体的に考えるべき時期にきていると思われれます。うつ病の亜型やサブタイプ、症候特異性とそれぞれの作用機序、副作用プロファイル

に基づいた使い分けが重要です。大うつ病性障害治療アルゴリズム(TMAP)では(図3)、単剤療法が部分奏効した場合、その効果を切り替えによって失うリスクを考慮して、作用機序の異なる抗うつ薬の併用を許容しています。2種類でも効果不十分な場合には抗精神病薬などによる増強療法も選択肢の1つとなっています。こうした考え方に基づいたミルタザピンの使用経験について岩崎先生から症例提示も含め、コメントをお願いします。

■ まずミルタザピンで5-HT、NA放出を促進

岩崎 TMAPにおいてミルタザピンは大うつ病性障害治療の1st Lineから記載があります。ご紹介する症例は、難治性うつ病に対してミルタザピンを1st Lineで使用した症例です。本症例にミルタザピンを1st Lineで使用した理由は2つあります。第一に難治性や遷延性のうつ病ではモノアミン神経活動の低下によりモノアミンの放出量が著しく減少していると考えられている点です(図4)。そのため、再取り込み阻害剤の効果が十分発揮されない状態であると推察できます。したがって、5-HT及びNAの

図3 大うつ病性障害治療アルゴリズム(TMAP)



放出を促進させるミルタザピンが第一選択として適していると言えます。第二の理由は主に忍容性の観点です。表2に示す2～5の理由により、ミルタザピンはSSRI/SNRIと併用しやすい特徴を持っています。作用機序の重複がなく、忍容性の向上が期待できることから、ミルタザピンとSSRI/SNRIの併用は合理的な治療選択肢と考えられます。NaSSAであるミルタザピンとSNRIであるベンラファキシン(本邦未承認)をお互いに高用量まで併用投与する「カリフォルニアロケット燃料」が最強の抗うつ効果を期待できるというStahl²⁾の報告があります。本邦では、ミルタザピンとデュロキセチンの組み合わせがこれに相当します。この方法で奏効した1例を紹介します。

症例は83歳男性。6年前に仕事上のトラブルをきっかけに、抑うつ状態(顕著な抑うつ気分、意欲発動性低下、興味・関心の欠如、食欲低下、不眠)を呈するようになり、自閉的な生活となりました。精神科に約半年間入院し、退院後も別の精神科にて外来通院を継続しています。しかし、何種類かの抗うつ薬にも反応せず、老年期認知症の合併まで疑われたため、確定診断ならびに入院治療目的で当院を初診し、任意入院となりました。入院時、一日中臥床状態で過ごすほどの重度のうつ状態を呈していました。前医での処方内容を全て見直して変薬を試みるとともに、最初から増強・併用療法を念頭に入れ、ミルタザピンの先行投与を開始し、デュロキセチンの増強療法を試みました。その結果、6年もの長期にわたって遷延化した老年期うつ病患者

さんに対し、増強・併用療法4週後(入院9週)には抗うつ効果が認められ、HAM-D-21スコアは入院時の24から10に改善し、11週後には寛解に至りました(HAM-D-21スコア:1)。

ミルタザピン発売時は既にSSRIやSNRIを服用している患者も多く、実際の臨床においてはSSRIやSNRIからミルタザピンへの切り替え、あるいは増強・併用療法でミルタザピンを処方する機会が多いと思われます。その場合には、ミルタザピンを一旦上乗せして十分量まで漸増した後に効果判定して、併用を継続するか、単剤に切り替えるか検討する方法がよいと考えています。

長澤 モノアミンが枯渇しているかのような重症例に対し、まずはその放出を促した後、再取り込みを阻害するという増強療法は、非常に理論的で説得力があります。私も治療抵抗性のうつ病に対しては、併用・増強療法の方が奏効しやすいと感じています。

岡 治療抵抗性うつ病に対する増強・併用療法のエビデンスグレード³⁾ではミルタザピンはA⁻であり非定型抗精神病薬に匹敵する有効性があると評価されています。これは、ミルタザピンの受容体親和性が非定型抗精神病薬と非常に類似していることがその理由と考えられます。

また、カナダのガイドライン(CANMAT)⁴⁾では治療抵抗性あるいは難治性うつ病に対し、ミルタザピンはSwitchingの1st Lineに推奨されており、Add-onに関しては2nd Lineに推奨されています(表3)。以上のように、うつ病治療においては治療抵抗性や部分反応例の治療に難渋した場合、作用機序の異なる抗うつ薬を併用することは意義があるといえます。ミルタザピンは唯一異なる作用機序であることから、TMAP、CANMATといったアルゴリズムやガイドラインにおいて、1st Lineに位置づけられていると考えられます。

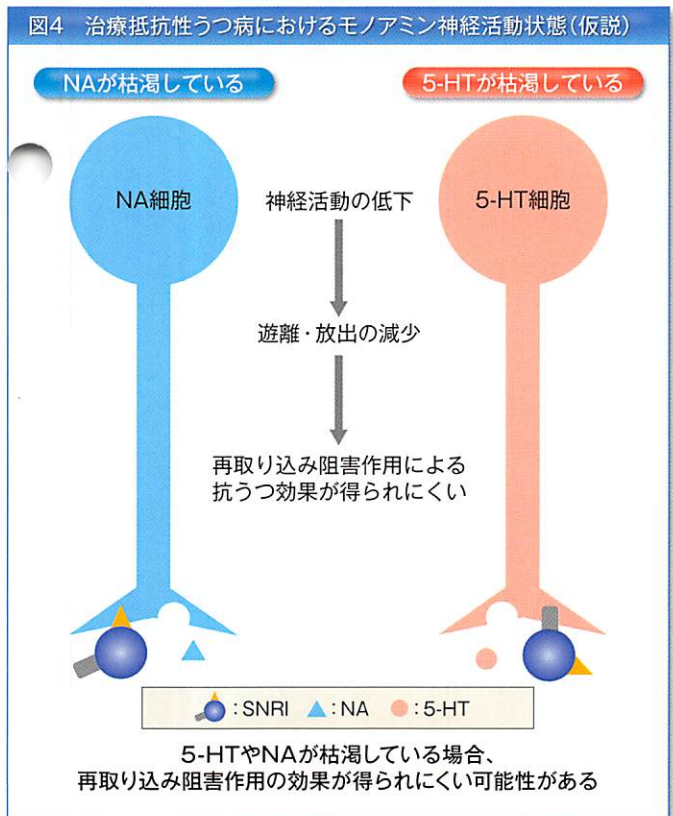


表2 ミルタザピンが治療抵抗性うつ病の第一選択薬と考えられる理由

- 1 モノアミン神経の活動が低下しており放出量が著しく減少し、シナプス間隙にNAも5-HTも枯渇した状態が想定される(図4)。
→ NA及び5-HT神経を作動させ、それらの放出を促進させる。
- 2 5-HT受容体遮断作用により、SSRI及びSNRIを追加投与した際の忍容性を向上させる。
→ 5-HT₃阻害作用により消化器系の副作用が少なく制吐作用を有するため、悪心、嘔吐の発現を防ぐことができる。
→ 5-HT_{2A}阻害作用により性機能障害の抑制を図る。
→ 5-HT_{2C}阻害により不安やアクチベーションシンドロームの抑制を図る。
- 3 肝薬物代謝酵素(CYP450)に対する影響がほとんどなく、薬物相互作用のリスクが低い。
→ 増強療法時の抗うつ薬の選択が容易である。
→ 高齢者など合併症の治療薬を併用している症例にも投与し易い。
- 4 早期の睡眠改善効果に加え、抗うつ効果発現が早い。
→ より早期に効果判定が可能であり治療戦略上有用である。
- 5 服薬が就寝前1回投与のみで簡便である。

ミルタザピンの安全性における特徴

■ ミルタザピンの眠気の特徴

岡 続いて、安全性に関してですが、WFSBPの2007年のガイドライン⁵⁾によると、ミルタザピンの主な副作用として眠気及び体重増加の2つが取り上げられています。

岩崎 私自身は眠気について、周囲で言われるほど強くは感じていませんが、時に日中の眠気の訴えはあります。そのような場合、まず「ミルタザピンは睡眠改善効果が最初に出現してきます」とメリットから先に説明します。その上で、「なかには時々翌日に眠気が残る方もいますが、その時はむしろあなたの不眠の程度は軽いと思っていいですよ」、「概ね1週間以内には眠気は治まりますが、明らかに日常生活に支障をきたすような強い眠気が続くようでしたら申し出てください」と説明しています。眠気の指標として、風邪薬や抗アレルギー薬などを服用した時の眠気の既往もチェックしています。ただし、言い過ぎると過剰に気にされる方もいますので、その点には注意しています。これまでの臨床使用の中で、不安・抑うつを伴う適応障害のような、いわゆるうつ状態の患者さんで眠気を強く訴える方を経験していま

す。反対に、高齢者では眠気の訴えはほとんどありません。ミルタザピンの眠気の主要な原因は抗ヒスタミン作用ですが、加齢とともにヒスタミン受容体が減少するため⁶⁾、高齢者では眠気が出現しにくいと認識しています。

長澤 眠気が出現した患者さんには、「必要な休息である」と伝えるようにしています。例えば、「うつ病はいろいろなことが気になってピリピリしていて落ち着かない病気なので、うつ病の患者さんに必要なのは居眠りできるくらいの安らぎです」、「居眠りしているときに気持ちが穏やかでない人はいません」というような話をします。

岡 大変現実的なお話をしていただきました。確かに居眠りできるほどの安らぎ、心の穏やかさは現代の日本人にまさに必要なものではないかと感じます。しかし、残念ながら日本人の睡眠時間は24時間型社会の中でますます短くなっています。うつ病に限らず、正しく睡眠を取るとは心と体の健康にとって非常に重要です。特にうつ病では睡眠障害がほぼ必発であることから、ミルタザピンによる不眠の改善は重要なベネフィットと考えられます。

■ 体重増加は投与3ヶ月までに留意

岩崎 体重増加がみられるのは投与開始から3ヶ月くらいの期間と思われる。投与開始時はうつ状態による食欲低下で本来の体重より減少している場合が多く、ミルタザピン投与によってうつ状態の改善に伴って、食欲も回復し体重が元に戻ると考えています。自分自身の使用経験では、これまで患者さん本来の体重より大幅に増加した例はありません。臨床試験時のデータを示しますと(図5)、③の症例は開始前に比べ増加していますが、この方はうつ病発症前の体重は76kgでした。体重の変動はHAM-Dの推移を検証したところ、HAM-Dのスコアと体重が逆相関しており、うつ病の改善に伴って体重が回復していることがわかりました。特に、HAM-D-21スコアが7点以下の寛解後に著しい体重の回復が認められています。

長澤 私自身は体重増加の副作用はあまり経験していません。一時的に体重増加はあると思いますが、うつ状態が改善し意欲

表3 Recommendations for Non-response and Incomplete Response to an Initial Antidepressant

Line	Criteria	Agents
1 st Line	● Switch to an agent with evidence for superiority	● Duloxetine[Level2] ● Escitalopram[Level1] ● Milnacipran[Level2] ● Mirtazapine[Level1] ● Sertaline[Level1] ● Venlafaxine[Level1]
	● Add-on another agent	● Aripiprazole[Level1] ● Lithium[Level1] ● Olanzapine[Level1]
2 nd Line	● Add-on another agent	● Bupropion[Level2] ● Mirtazapine/mianserin[Level2] ● Quetiapine-XR[Level2] ● Triiodothyronine[Level2] ● Other antidepressant[Level3]
	● Switch to an agent with evidence for superiority, but with side effect limitations	● Amitriptyline[Level2] ● Clomipramine[Level2] ● MAO Inhibitors[Level2]
3 rd Line	● Add-on another agent	● Buspirone[Level2] ● Modafinil[Level2] ● Stimulants[Level3]

(Criteria for Level of Evidence and Line of Treatment.)

Level	Criteria
1	At least 2 RCTs with adequate sample sizes, preferably placebo-controlled, and/or meta-analysis with narrow confidence intervals.
2	At least 1 RCT with adequate sample size and/or meta-analysis with wide confidence intervals.
3	Non-randomized, controlled prospective studies or case series or high quality retrospective studies.
4	Expert opinion/consensus.

Line of Treatment	Criteria
1 st Line	Level1 or Level2 evidence, plus clinical support
2 nd Line	Level3 evidence or higher, plus clinical support
3 rd Line	Level4 evidence or higher, plus clinical support

Lam RW et al. : J Affect Disord 117 Suppl 1 : S26-43, 2009

図5 長期試験4例の体重変化

	治験前	→	短期試験	→	長期試験(終了時)
①	52.5	→	53.0	→	54.5kg
②	46.0	→	49.0	→	46.0kg
③*	71.5	→	70.0	→	78.0kg
④	46.0	→	49.0	→	46.0kg

※元来(普段)の体重:75-76kgであり、うつ病による食欲低下で治験前には71.5kgに体重減少していたのが、うつ症状の改善に伴い、BWも回復したと考えられた

が改善してくると活動性が上がるので、体重は元に戻ってくるケースの方が多いと思います。したがって、体重のような、変動にある程度の期間を要するものについては、長期的な経過をみた方がよいと思います。

岡 体重増加は男性より女性に起こりやすいと言われています。当院では高齢女性にも多く使っていますが、臨床経験上、閉経後の女性患者で、体重増加で困った例はこれまで経験していません。投与6～8週間前後で体重増加がなければ、それ以降著しい体重増加が起こる可能性は低いという印象を持っています。

ミルタザピンが用いられる患者像

■ 不安・焦燥が強い場合、高齢者、さらには抗癌剤治療中の患者にも

岡 これまでお話ししてきたように、不眠や不安・焦燥が強い場合には第一選択に適している抗うつ薬ですが、高齢者うつ病の治療にも適していると思います。高齢者うつ病は表4に示すように、不安・焦燥を主症状として多くの症状を訴え、身体症状が目立ちます。また、身体疾患の合併も多く他疾患の治療薬を服用している場合がほとんどなので、薬物相互作用のリスクが高くなります。さらに高齢者では健康な方でも睡眠が浅いため、高齢者うつ病では睡眠障害がより多く見られます。このような高齢者うつ病の病態に対し、ミルタザピンの臨床薬理学的なプロファイルは非常によくマッチすると考えられます。

岩崎 私も同感で、高齢者に汎用しています。心気的な訴えにも

効果がありますし、眠気の副作用も相互作用も少なく、合併症のある高齢者にも使いやすい、まさに高齢者うつ病に適した抗うつ薬と言えます。

長澤 相互作用のリスクが低いという点は、高齢者には非常に使いやすい薬剤です。静穏作用により心気的なうつ病の不安・焦燥を改善した後、意欲を高めます。

岡 さらに、現在緩和ケアにおいてもミルタザピンが注目されています。抗がん剤との相互作用のリスクが低いうえ、5-HT₃受容体遮断作用による制吐作用や5-HT及びNA神経活動の亢進による下行性疼痛抑制系の機能強化による疼痛の軽減も報告されています。実際、海外では緩和医療におけるうつ病治療にも用いられています。

■ “静穏作用”によるミルタザピンの有用性

岡 ミルタザピンの作用は鎮静ではなく、“静穏”という表現がまさにふさわしいというのが本日の一致した見解ですが、静穏作用を特徴とするミルタザピンについて期待されることはいかがでしょうか。

岩崎 ミルタザピンは典型的な大うつ病の第一選択薬であるとともに、単剤の抗うつ薬だけでは十分な改善が得られない治療抵抗性あるいは難治性うつ病においては、増強・併用療法の位置づけで用いることができる薬剤です。増強・併用時の薬剤選択基準は“作用機序の異なる薬剤”という考え方です。新規抗うつ薬において、作動性抗うつ薬はミルタザピンのみですが、再取り込み阻害薬は数種類あります。したがって、どのような組み合わせがどのようなタイプの患者さんに適しているのかを見極めていくことも今後ミルタザピンの特徴を活かすために重要となってくるかと思っています。

長澤 うつ病の治療に難渋し、様々な薬剤による多剤併用治療となっているうつ病患者さんの処方をもとめ、シンプルな処方にすることが期待できるとともに、実臨床で遭遇する様々なタイプのうつ病に対する有効性や、あるいは若年者に対する有用性についても今後期待したいところです。

岡 本日は長時間にわたり、様々なお話を伺いありがとうございました。ミルタザピンの静穏作用に基づく可能性について今後も注目していきたいと思います。

4 老年期(高齢期)うつ病の症候学的特徴

- 1 著しい抑うつ気分や億劫感、精神運動抑制はさほど目立たず、**生き甲斐や外界への興味の喪失、漠然とした不安感、焦燥を主症状として訴える**場合が多い
→ 病相が遷延化しやすい。自殺企図に注意する。
- 2 **症状が多形で、非定型的な臨床像を呈する**：食欲不振や体重減少、全身倦怠感、眩暈などの**身体症状ばかりが目立つ**(身体疾患の併発が多い)。
- 3 **睡眠障害**：深睡眠の減少と中途覚醒、睡眠リズム障害と夜間せん妄
- 4 **ライフイベントの関与が明瞭**(独居・孤独などが発病3ヶ月以内に多い)
- 5 **心気性の発現率が高い(60～75%)**：便秘、排尿困難、体の違和感、疼痛を執拗に訴える
→ 体感幻覚や心気妄想に発展しやすく、激越性と自殺念慮・自殺企図に注意する。
- 6 **昏迷及び体重減少**：精神運動機能の低下、引きこもり、寡黙・無言から昏迷状態に到る、拒食、脱水や低栄養状態、肺炎の危険性に注意する。
- 7 **意識障害(せん妄)、認知障害が出現しやすい**：抑うつ状態から時に(特に低活動性)せん妄、認知症との鑑別が困難。
- 8 **妄想形成**：心気、貧困、罪業などの妄想、時に被害妄想、不死妄想、Cotard症候群。
- 9 薬物療法の反応性は低く、むしろ薬物の副作用(抗コリン作用など)が出やすい。

【文献】

- 1) Roth BL et al. : Nat Rev Drug Discov 3 (4) : 353-359, 2004
- 2) Stahl SM : Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications, Second Edition, 2000
- 3) Papakostas GI : J Clin Psychiatry 70 Suppl 6 : 16-25, 2009
- 4) Kennedy SH et al. : J Affect Disord 117 Suppl 1 : S1-2, 2009
- 5) Michael Bauer et al. : World J Biol Psychiatry 8 (2) : 77, 2007
- 6) Yanai K et al. : Neuroreport 3 (5) : 433-436, 1992



ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤
 薬価標準収載
リフレックス錠15mg
 REFLEX® TABLETS 15mg
 ミルタザピン錠

日本標準商品分類番号	871179	販売開始	2009年9月
承認番号	22100AMX01832000	再審査期間満了年月	2017年7月まで(8年)
承認年月	2009年7月	貯法	室温保存
薬価収載	2009年9月	使用期限	外箱に最終年月表示

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

組成・性状	
(1) 組成	リフレックス錠15mgは、1錠中に下記の成分を含有する。
有効成分	ミルタザピン 15mg
添加物	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄

製剤の性状			
剤形	色	外形	重量 (mg)
フィルムコート錠*	黄色		154

*本剤は割線入りフィルムコート錠ではありません

効能・効果	
うつ病・うつ状態	効能・効果に関連する使用上の注意 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。【その他の注意】の項参照

用法・用量	
通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15~30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。	用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

※使用上の注意

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

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

- 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。

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

(2) 【併用注意】(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 HIVプロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬(ケトコナゾール等) エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与を中止後、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 リファンピリン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の併用による場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数のCYP分型種(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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール(飲酒)	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプトファン含有製剤 トリアンテモール トラマドール リリクサ 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリシウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるため、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強されるおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるため、プロトロンビン時間の国際標準比(INR)をモニターすることが望ましい。	機序不明

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

- 重大な副作用
 - 1) 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、自律神経不安定等のセロトニン症候群(頻度不明)があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること(【相互作用】の項参照)。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
 - 2) 無顆粒球症、好中球減少症(頻度不明)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 3) 痙攣(頻度不明)があらわれることがあるため、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 4) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。【慎重投与】の項参照
 - 5) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高尿尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)があらわれることがあるため、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。
 - 6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明)があらわれることがあるため、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。

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

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯覚感、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、寝驚、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、口の錯覚感、せん妄
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	口腔浮腫
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、痒疹、発疹	水疱
感覚器	—	—	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	—
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇	ALP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	—
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(CPK)上昇
その他	—	—	過食、食欲亢進、コレステロール上昇	—

- 高齢者への投与
 - 高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。【添付文書の【薬物動態】の項参照】

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

- 小児等への投与
 - (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。【国内での使用経験がない。】(2) 他の抗うつ薬(ヒドロキシプロピルセルロース水和物)において、海外で実施された7~18歳における大うつ病性障害(DSM-IV*)における分類)患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

- 過量投与
 - 徴候、症状: 主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。
 - 処置: 対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

- 適用上の注意
 - 薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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報告されている)
- その他の注意
 - (1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。
 - (2) 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した患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
 - (3) 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。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある。

包装	
1錠中 15mg含有	PTP包装、100錠(10錠×10シート)、500錠(10錠×50シート)、1000錠(10錠×100シート) バラ包装(ボトル入) 500錠

●詳細につきましては製品添付文書をご参照下さい。

製造販売元 **Meiji Seika ファルマ株式会社**
 東京都中央区京橋 2-4-16

＜製品に関するお問い合わせ先＞
くすり相談室
03-3273-3539
 受付時間: 9:00~17:00
 (土・日・休日を除く)

RX006201
 (SAG)
 作成: 2011.9
 09M-12Y