

貯法：室温保存
有効期間：10mg錠：5年
30mg錠：3年3箇月

四環系抗うつ剤

ミアンセリン塩酸塩錠

テトラミド[®]錠10mg
テトラミド[®]錠30mg

	錠10mg	錠30mg
承認番号	21300AMZ00374000	21300AMZ00375000
販売開始	1983年 4月	1989年 6月

処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

Tetramide[®] Tablets 10mg & Tablets 30mg

ORGANON

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)


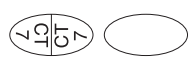
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 MAO阻害剤 (セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩) を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テトラミド [®] 錠10mg	テトラミド [®] 錠30mg
有効成分 (1錠中)	ミアンセリン塩酸塩 10mg	ミアンセリン塩酸塩 30mg
添加剤	パレイショデンブ、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン	

*3.2 製剤の性状

販売名	テトラミド [®] 錠10mg	テトラミド [®] 錠30mg
剤形・色調	白色のフィルムコーティング錠	片面に割線の入った白色のフィルムコーティング錠
識別コード	CT4	CT7
外形等	 重さ (mg) ・ 直径 (mm) ・ 厚さ (mm) 100 ・ 6.1 ・ 2.5	 重さ (mg) ・ 直径 (mm) ・ 厚さ (mm) 300 ・ 12.3×6.1 ・ 3.5

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[8.2-8.5、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

6. 用法及び用量

ミアンセリン塩酸塩として、通常成人1日30mgを初期用量とし、1日60mgまで増量し、分割経口投与する。
また、上記用量は1日1回夕食後あるいは就寝前に投与できる。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように注意すること。
- 8.2 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.、8.3-8.5、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]
- 8.3 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.、8.2、8.4、8.5、9.1.4-9.1.7、15.1.1 参照]

- 8.4 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.、8.2、8.3、8.5、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]
- 8.5 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.、8.2-8.4、9.1.4-9.1.7、15.1.1 参照]
- 8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、振戦、焦燥感、不安等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.7 無顆粒球症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うことが望ましい。[11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者
本剤は抗コリン作用を若干有するため、これらに影響を与える可能性がある。
- 9.1.2 心疾患の患者
本剤は心機能抑制作用を若干有するため、症状に影響を与える可能性がある。
- 9.1.3 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
痙攣を起こすことがある。
- 9.1.4 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.2-8.5、9.1.7、15.1.1 参照]
- 9.1.5 脳の器質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。[8.3、8.5、9.1.6 参照]
- 9.1.6 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。[8.3、8.5、9.1.5 参照]
- 9.1.7 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.、8.2-8.5、9.1.4、15.1.1 参照]
- 9.1.8 コントロール不良な糖尿病患者
耐糖能の低下がみられることがある。
- *9.1.9 QT延長又はその既往歴のある患者、QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、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)、心室細動を起こすことがある。[11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄障害により副作用があらわれることがある。

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄障害により副作用があらわれることがある。

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まわると判断される場合にのみ投与すること。

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、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。起立性低血圧、ふらつき等があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4により代謝される。

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 (エフビー) 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 参照]	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれるおそれがある。MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からMAO阻害剤に切りかえるときは、2~3日間の間隔をおくことが望ましい。	機序は不明であるが、以下のような説がある。 a. 中枢性アドレナリン受容体の感受性の増強 b. 神経外アミン総量のMAO阻害剤による増加及び本剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン取り込み阻害 c. MAO阻害剤 (ヒドラルジン型) による本剤の代謝酵素阻害作用

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
リネゾリド	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれるおそれがある。	機序は不明であるが、以下のような説がある。 a. 中枢性アドレナリン受容体の感受性の増強 b. 神経外アミン総量の増加及び本剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン取り込み阻害 リネゾリドは、非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	相互に作用を増強することがある。	機序不明
CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4の誘導作用により本剤の代謝が促進される。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	本剤の肝代謝を阻害するため。
降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがある。	本剤の α_2 受容体阻害作用によると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Syndrome Malin (悪性症候群) (頻度不明)

無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、直ちに投与を中止し、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。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.2 無顆粒球症 (頻度不明)

無顆粒球症 (初期症状: 発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等) があらわれることがある。[8.7 参照]

* 11.1.3 QT延長、心室頻拍 (torsade de pointesを含む)、心室細動 (いずれも頻度不明)

[9.1.9 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.5 痙攣 (頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		浮腫	
循環器	頻脈		動悸、血圧降下	徐脈

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	ねむけ	振戦等のパーキンソン症状、めまい・ふらつき、頭痛、不眠、視調節障害、躁転、焦躁感、不安、しびれ感	構音障害、アカシジア、運動失調、ぼんやり	下肢不安症、鎮静
消化器		口渇、便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進、胃腸障害、下痢	にがみ、腹痛	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇	Al-P上昇	
筋骨格系				関節痛
その他		脱力感、倦怠感、排尿困難、発汗	鼻閉、体重増加、浮腫	

注) 使用成績調査 (1982年12月15日~1988年12月14日) を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状として、鎮静が見られる。まれに、不整脈、痙攣、重篤な低血圧、呼吸抑制が見られることがある。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.、8.2-8.5、9.1.4、9.1.7 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 非定型精神病のうつ状態に対しては、十分な効果が得られていないとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人男子24例にテトラミド錠10mg 3錠及びテトラミド錠30mg 1錠を1回経口投与し、crossover法で血漿中ミアンセリン濃度を比較したところ、両群ともほぼ同様に推移し、投与後2時間で最高血漿中濃度 (40~45ng/mL) に達し、その後二相性の減衰を示し、投与後72時間にはほぼ血漿中から消失した。消失半減期はテトラミド錠10mg投与群18.2±1.3時間、テトラミド錠30mg投与群18.3±1.2時間で両群間に有意差は認められなかった。

図 血漿中ミアンセリン濃度の経時的推移 (ng/mL)

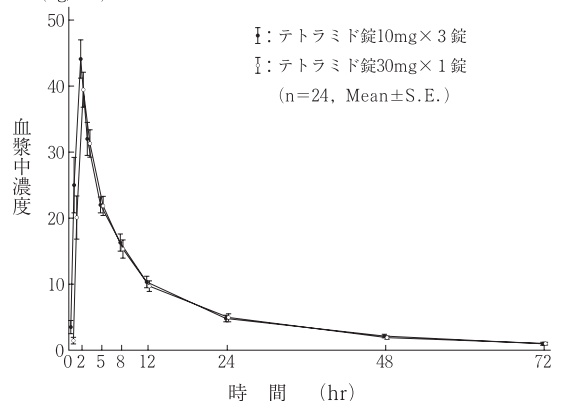


表1 血漿中ミアンセリン濃度の吸収特性値

パラメータ	AUC (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
投与量				
テトラミド錠10mg×3錠	458.8±34.9	45.2±2.9	2.0±0.1	18.2±1.3
テトラミド錠30mg×1錠	435.4±35.3	40.7±2.6	2.0±0.1	18.3±1.2

(科学技術研究所)

16.1.2 うつ病・うつ状態の患者19例を対象とした1日1回投与時及び分割投与時における定常状態での血漿中ミアンセリン濃度は表2に示したとおりほぼ同等であった。また、両投与方法間には5%の有意水準で相関が認められた²⁾。

表2 定常状態での平均血漿中ミアンセリン濃度

投与法	分割投与 (ng/mL)	1日1回投与 (ng/mL)
1日投与量		
30mg	20.6±17.95	21.1±20.15
60mg	25.5±21.91	33.8±22.59

(Mean±S.D., t-test : N.S.)

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

平衡透析法によりミアンセリンの血漿蛋白結合率を検討した結果、ミアンセリンは男性、女性の血漿濃度によらず、約90%の蛋白結合率を示した。また、この結合率には他剤の共存による影響は見られなかった (*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C標識ミアンセリン塩酸塩10mgを経口投与したとき、その約70%が尿中に排泄される。尿中には未変化体のほか8-OH体、N-Oxide体等の代謝物が非抱合体又は抱合体として確認されている³⁾ (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (1日分割投与)

二重盲検比較試験を含む本剤の臨床試験は、76施設、総症例436例について実施された。

本剤の各種うつ病・うつ状態に対する有効率は57.8% (252/436例)であった。

総症例8,679例中副作用が報告されたのは1,163例 (13.40%)であった。そのうち主なものはねむけ (6.22%)、口渇 (2.93%)、便秘 (1.73%)、めまい・ふらつき (1.71%)、脱力感 (1.29%)等であった。[再審査終了時]

17.1.2 国内臨床試験 (1日1回投与)

二重盲検比較試験を含む本剤の臨床試験は、32施設、総症例184例について実施された。

本剤の各種うつ病・うつ状態に対する有効率は60.3% (111/184例)であった。

承認時迄の症例184例中副作用が報告されたのは33.70% (62/184例)であった。そのうち主なものは、ねむけ (16.30%)、口渇 (10.87%)、めまい・立ちくらみ・ふらつき (8.70%)、脱力感 (6.52%)、便秘 (5.43%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミアンセリン塩酸塩のうつ病・うつ状態に対する作用機序は、脳内におけるノルアドレナリンのturnoverを亢進し、また、シナプス前α-アドレナリン受容体を阻害することにより神経シナプス間隙へのノルアドレナリン放出を促進し、受容体への刺激を増進することによるものと考えられている。

18.2 レセルピンに対する作用

マウスでの眼瞼下垂、低体温⁴⁾、ネコでの外側膝条体における橋-膝条体-後頭野 (PGO) スパイク発生⁵⁾等を指標とした実験で、レセルピンに対する著明な拮抗作用は認められていない。

18.3 カテコールアミンのturnover亢進作用

ラットでのカテコールアミン合成阻害剤を用いた実験⁶⁾及び放射性同位元素で標識したカテコールアミン前駆物質を用いた実験^{7)、8)}で、ノルアドレナリンのturnoverを亢進することが示唆されている。

18.4 カテコールアミン放出の促進作用

³H-ノルアドレナリンを取込ませたラット大脳皮質切片での電気刺激によるノルアドレナリン放出に対し、促進作用が認められている。また、この促進作用はシナプス前α-アドレナリン受容体阻害によることが示唆されている⁹⁾。

18.5 カテコールアミン取込みに対する作用

*in vivo*でのラットの脳についての取込み実験^{6)、9)}並びに*in vitro*でのウサギ脳切片¹⁰⁾及びラット脳細胞のシナプトソームを用いた実験¹¹⁾などで、カテコールアミン取込みに対し作用を示さないか、あるいは弱い抑制作用しか示さないことが認められている。

18.6 その他の薬理作用

18.6.1 抗セロトニン作用

マウス、ラット、ウサギでの行動観察^{6)、12)-14)}、体温測定¹⁴⁾及び脊髄ラットの後肢伸展反射¹²⁾を指標とした実験などで、トリプタミン、5HTP等に対する拮抗作用を示し、抗セロトニン作用を有することが認められている。

18.6.2 抗コリン作用

マウスの行動観察でピロカルピン、トレモリン等に対し極めて弱い拮抗作用しか示さない¹³⁾。

また、ウサギでの脳波覚醒反応を指標とした実験で、フィゾスチグミンに対し拮抗しないなど抗コリン作用は弱いことが認められている¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

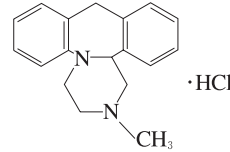
一般名：ミアンセリン塩酸塩 (Mianserin Hydrochloride)

化学名：1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine monohydrochloride

分子式：C₁₈H₂₀N₂・HCl

分子量：300.83

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトン、酢酸 (100) 又は無水酢酸に溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。

分配係数：0.7 (pH1.2、水-オクタノール系)

2.8 (pH6.8、水-オクタノール系)

融点：約265℃ (分解)

22. 包装

〈テトラミド®錠10mg〉

105錠 [21錠 (PTP) ×5]

1,000錠 [瓶]

〈テトラミド®錠30mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [瓶]

23. 主要文献

- 1) Buist A, et al. Br J Clin Pharmacol. 1993 ; 36 : 133-4.
- 2) 村崎光邦ほか. 臨床精神医学. 1988 ; 17 : 553-64.
- 3) de Jongh GD, et al. Drug Metab Dispos. 1981 ; 9 : 48-53.
- 4) 上岡利春ほか. 日本薬理学雑誌. 1980 ; 76 : 533-47.
- 5) van Riezen H, et al. Monogr Neural Sci. 1976 ; 3 : 37-44.
- 6) Leonard BE. Psychopharmacologia. 1974 ; 36 : 221-36.
- 7) Leonard BE, et al. Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 1939-42.
- 8) Kafoe WF, et al. Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 2455-60.
- 9) Baumann PA, et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1977 ; 300 : 31-7.
- 10) Goodlet I, et al. Br J Pharmacol. 1977 ; 61 : 307-13.
- 11) Raiteri M, et al. J Pharm Pharmacol. 1976 ; 28 : 483-8.
- 12) 酒井豊ほか. 日本薬理学雑誌. 1980 ; 76 : 213-25.
- 13) van Riezen H. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1972 ; 198 : 256-69.
- 14) Maj J, et al. Psychopharmacology. 1978 ; 59 : 79-84.
- 15) 酒井豊ほか. 日本薬理学雑誌. 1980 ; 76 : 479-93.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社 カスタマーサポートセンター

東京都港区南青山1-24-3

フリーダイヤル 0120-095-213

** 26. 製造販売業者等

26.1 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