

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

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30mgTetramide[®] Tablets 10mg & Tablets 30mg

剤形	テトラミド [®] 錠 10mg：白色のフィルムコーティング錠 テトラミド [®] 錠 30mg：片面に割線の入った白色のフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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	テトラミド [®] 錠 10mg：1錠中ミアンセリン塩酸塩 10mg テトラミド [®] 錠 30mg：1錠中ミアンセリン塩酸塩 30mg
一般名	和名：ミアンセリン塩酸塩（JAN） 洋名：Mianserin Hydrochloride（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：テトラミド [®] 錠 10mg：2001年3月28日 テトラミド [®] 錠 30mg：2001年3月28日 薬価基準収載年月日：テトラミド [®] 錠 10mg：1983年2月3日 テトラミド [®] 錠 30mg：1989年6月2日 販売開始年月日：テトラミド [®] 錠 10mg：1983年4月11日 テトラミド [®] 錠 30mg：1989年6月6日
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 販売提携：第一三共株式会社
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2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	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	11
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	13
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	13
1. 販売名	3	2. 薬理作用	13
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	14
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	16
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	16
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報.....	19
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	20
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .21	
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	21
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	23
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用	25
11. 別途提供される資材類.....	9	8. 副作用	26
12. その他.....	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
		10. 過量投与	32

11. 適用上の注意.....	33	XI. 文 献.....	41
12. その他の注意.....	33	1. 引用文献.....	41
IX. 非臨床試験に関する項目.....	34	2. その他の参考文献.....	42
1. 薬理試験.....	34	XII. 参考資料.....	43
2. 毒性試験.....	37	1. 主な外国での発売状況.....	43
X. 管理的事項に関する項目.....	39	2. 海外における臨床支援情報.....	43
1. 規制区分.....	39	XIII. 備 考.....	44
2. 有効期間.....	39	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.....	44
3. 包装状態での貯法.....	39	2. その他の関連資料.....	44
4. 取扱い上の注意.....	39		
5. 患者向け資材.....	39		
6. 同一成分・同効薬.....	39		
7. 国際誕生年月日.....	39		
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.....	39		
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.....	39		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	40		
11. 再審査期間.....	40		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	40		
13. 各種コード.....	40		
14. 保険給付上の注意.....	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミアンセリン塩酸塩は1966年にオランダのオルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A (MSD)）で開発された piperazino azepine 系に属する四環化合物である。臨床的には鎮静及び気分高揚などの作用がみられ、また、ヒトの脳波解析で三環系抗うつ剤のそれに類似していることが示された。この知見に基づき、うつ病患者を対象とした二重盲検試験を行い、ミアンセリン塩酸塩はアミトリプチリン塩酸塩に匹敵する著明な抗うつ作用を有することが確認された。以後、ミアンセリン塩酸塩は抗うつ剤として世界各国で開発が進められた。

本邦においては、オルガノン社（現 MSD）の毒性試験、薬理、代謝試験成績を基に各種の試験を実施し、安全性を確認した後、1975年（昭和50年）に臨床試験が開始され、1983年（昭和58年）にはテトラミド®錠 10mg が発売された。一方、従来抗うつ剤の投与方法は他の薬剤と同様 1日3回分割投与方法が主流であったが、近年になり諸外国において 1日1回投与方法が用いられ、分割投与方法と同等の効果が認められている。ミアンセリン塩酸塩についても、既に英国、スイス、ドイツ、オランダなど多くの国々で分割投与方法に加え、1日1回投与方法が承認され、広く適用されている。

本邦においても、ミアンセリン塩酸塩の副作用の中で最も多く報告されている眠気が夕食後又は就寝前の1回投与で軽減でき、有用性を高める可能性がある等の理由から、1日1回投与方法の追加を目的として開発が進められた。その結果、1日3回分割投与方法と同等の成績が得られ、1989年（平成元年）2月に1日1回投与（夕食後あるいは就寝前）の用法追加が承認された。また、服薬の簡便化、服薬コンプライアンスの向上、処方調節等の観点から、高単位錠の要望が多くなされていたため、テトラミド®30mg の剤形追加の申請が同時になされ、用法追加に併せて 30mg 錠が承認された。更に 30mg 錠については、割線入りの錠剤とする一部変更が 1994年（平成6年）8月に承認された。現在 10mg 錠及び 30mg 錠を医療の場に供しているが、30mg 錠に割線を入れることにより 15mg 投与が可能となり、10mg、15mg 及び 30mg 単位でのよりきめ細やかな用量調節が可能となっている。

2021年10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た。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 神経シナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体を阻害し、シナプス間隙へのノルアドレナリンの放出を促進する (*in vitro*)。 (「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照)
- (2) 抗コリン作用は極めて弱い (マウス、ウサギ)。 (「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照)
- (3) 三環系抗うつ剤と同等の抗うつ効果を有し、特にうつ病、うつ状態に伴う不安、焦燥、不眠等の症状に改善効果が期待できる。 (「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (4) 抗うつ効果は比較的速くあらわれる。 (「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (5) 本剤は分割投与法の他に夕食後ないし就寝前の1日1回投与も可能であり、服薬の簡便化、服薬コンプライアンスの向上、夜間の睡眠障害の改善等に有用である。 (「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照)
- (6) 重大な副作用としては、頻度不明であるが Syndrome Malin (悪性症候群)、無顆粒球症、QT延長、心室頻拍 (torsade de pointes を含む)、心室細動、肝機能障害、黄疸、痙攣が報告されている。 (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. 副作用」を参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

テトラミド[®]錠 10mg

テトラミド[®]錠 30mg

(2) 洋名

Tetramide[®] Tablets 10mg

Tetramide[®] Tablets 30mg

(3) 名称の由来

なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミアンセリン塩酸塩（JAN）

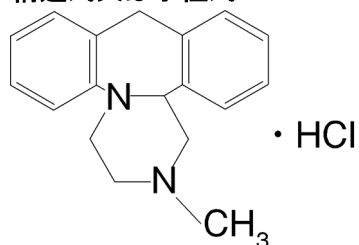
(2) 洋名（命名法）

Mianserin Hydrochloride（JAN）

(3) ステム（stem）

anserin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₀N₂・HCl

分子量：300.83

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：GB94 又は OrgGB94

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～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。

(2) 溶解性

(測定温度：20°C)

溶 媒	日局表現
メタノール	やや溶けやすい
水	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	やや溶けにくい
酢酸 (100)	溶けにくい
無水酢酸	溶けにくい
アセトン	溶けにくい
トルエン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 265°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pK' a：約 6.9 (20°C)

(6) 分配係数

pH	1.2（日局、第一液）	6.8（日局、第二液）
分配係数（log Pow）	0.7	2.8

Pow=（オクタノール相のミアンセリン塩酸塩濃度/水相のミアンセリン塩酸塩濃度）

（フラスコ振とう法）

(7) その他の主な示性値

吸光度：E_{1cm}^{1%}（279nm）：64.6

（日局「一般試験法、吸光度測定法（0.07g、メタノール、1,000mL）」）

旋光度：1個の不斉炭素を持つがラセミ体であり、旋光性はない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 ヶ月	ガラス瓶（開放）	変化なし
40°C, RH75% 50°C, RH75% 60°C, RH75%	4 ヶ月 2 ヶ月 1 ヶ月	秤量瓶（開放）	変化なし
室内散光 (1日8時間 1,300ルクス)	3 ヶ月	ポリエチレン袋	着色(白色→淡黄色)が認められるほかは、開始時と比較して変化はなかった。
フェードメータ照射	24 時間		

測定項目：性状、旋光度、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 塩化白金酸・ヨウ化カリウムによる沈殿生成反応
- (2) 日局「一般試験法、吸光度測定（メタノール溶液（7→100,000））」による。（紫外線吸収スペクトル：吸収極大波長 277～281nm）
- (3) 日局「一般試験法、赤外吸収スペクトル測定法、(1) 臭化カリウム錠剤法」による。（波数 2,840、1,495、1,135、785 及び 770 cm^{-1} ）
- (4) 日局「一般試験法、定性反応、塩化物 (2)（水溶液（1→100））」による。

定量法

非水滴定法

IV. 製剤に関する項目

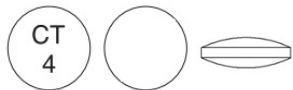

1. 剤形

(1) 剤形の区別

テトラミド[®]錠 10mg：フィルムコーティング錠

テトラミド[®]錠 30mg：片面に割線の入ったフィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調	外形		
		重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)
テトラミド [®] 錠 10mg	白色	100	6.1	2.5
				
テトラミド [®] 錠 30mg	白色	300	12.3×6.1	3.5
				

(3) 識別コード

販売名	本体（錠剤）	一時包装（PTP）の記号	
		シート本体の記号	シート耳部の記号
テトラミド [®] 錠 10mg	(表) CT4	(表) ●CT4 テトラミド 10mg (裏) テトラミド 10mg	(表) テトラミド 10mg Tetramide 10mg (裏) テトラミド 10mg Tetramide 10mg
テトラミド [®] 錠 30mg	(表) CT7	(表) ●CT7 テトラミド 30mg (裏) テトラミド 30mg	(表) テトラミド 30mg Tetramide 30mg (裏) テトラミド 30mg Tetramide 30mg

(4) 製剤の物性

崩壊試験は設定していない。

	硬度
テトラミド [®] 錠 10mg	60N 以上
テトラミド [®] 錠 30mg	90N 以上

(5) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	バレイシヨデンブン、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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

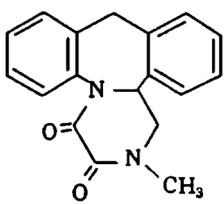
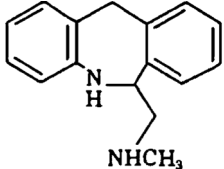
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ミアンセリン塩酸塩の不純物として混在する可能性のあるものとして、下表に示す 2 種の物質が考えられる。

略称	構造式	化学名	混在の原因
ジケト体		2-メチル-3, 4-ジケト- 1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサ ヒドロ-ジベンゾ [c, f] ピラジ ノ [1, 2-a] アゼピン	合成中間体
ジヒドロ体		6-メチルアミノメチル- 5, 6, 11-トリヒドロ-ジベンゾ [b, e] アゼピン	合成中間体

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	保存期間	保存条件	包装形態	結果
テトラミド [®] 錠 10mg	60 ヶ月	室温	PTP	変化なし
	4 ヶ月	40°C, RH75%	PTP	変化なし
	2 ヶ月	50°C, RH75%	PTP	変化なし
	1 ヶ月	60°C, RH75%	PTP	変化なし
	3 ヶ月	室内散光	PTP	変化なし
テトラミド [®] 錠 30mg	48 ヶ月	室温	PTP	変化なし
	6 ヶ月	40°C, RH75%	PTP	変化なし
	48 ヶ月	室温	ガラス瓶	変化なし
	6 ヶ月	40°C, RH75%	ガラス瓶	変化なし

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）

該当しない

9. 溶出性

製剤	試験方法	試験条件		規定時間	溶出率 (規格)
		回転数 (rpm)	試験液		
テトラミド [®] 錠 10mg	回転バスケット法	100 回転	精製水	15 分	80%以上
テトラミド [®] 錠 30mg	パドル法	75 回転	精製水	45 分	70%以上

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

〈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]

(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

瓶：ガラス（褐色）

IV. 製剤に関する項目

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

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]

<解説>

米国 FDA は大うつ病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 18 種類の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験（小児・青年期及び成人を対象）の包括的レビューを行った。その結果、24歳以下の患者で自殺念慮や自殺企図のリスクが有意に増加していたと報告した。一方、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歳以上の患者ではリスクが有意に低下したと報告した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

従来抗うつ剤の投与方法は他の薬剤と同様 1 日 3 回分割投与方法が主流だったが、近年になり諸外国において 1 日 1 回投与方法が用いられ、分割投与方法と同等の効果が認められている。テトラミド®についても、既に英国、スイス、ドイツ、オランダなど多くの国々で分割投与方法に加え、1 日 1 回投与方法が承認され、広く適用されている。

本邦においても、テトラミド®の副作用の中で最も多く報告されている眠気が夕食後又は就寝前の 1 回投与で軽減でき、有用性を高める可能性がある等の理由から、1 日 1 回投与方法の追加を目的として開発が進められた。

その結果、1 日 3 回分割投与方法と同等の成績が得られ、1989 年（平成元年）2 月に 1 日 1 回投与（夕食後あるいは就寝前）の用法追加が承認された。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人 6 例に第 1 日目に 10mg、第 3 日目に 20mg、第 5 日目、7 日目に 30mg、第 8 日目に 40mg を投与し、他覚症状、血圧、脈拍数、体温、ECG、EEG 及び血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を検討した。軽微な眠気、脱力感が投与第 1～3 日目にみられたが、第 7、8 日目にはほとんど認められなかった。血圧は若干下降気味で、投与 1 日目に 1 例一過性の起立性低血圧が認められ、脈拍数はやや増加する傾向があった。臨床検査値では 1 例の GPT が 58 とやや上昇したが、3 週間後には 21 に復した。以上の成績より、血圧、脈拍数、肝機能に注意すべきこと以外、特に安全性に問題ないと考えられた。

(3) 用量反応探索試験

3 研究会¹⁾⁻³⁾で 97 例のうつ病、うつ状態の患者で実施（①初期用量 20～60mg、最高用量 20～120mg の 1～150 日投与、②20～120mg の 7～35 日投与、③20～60mg の 1～7 週間投与）した結果、至適用量として初期投与量 20～30mg/日、有効投与量 30～60mg/日、最高投与量 90mg/日が適当と考えられた。

注) 本剤のうつ病・うつ状態に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本剤の抗うつ効果は、二重盲検比較試験で対照薬のイミプラミン塩酸塩及び酒石酸水素ジメタクリンと最終全般改善度において有意差はなく、確実な抗うつ作用を有し、また、その作用の発現は酒石酸水素ジメタクリンよりも有意に速かった⁴⁾⁻⁶⁾。

安全性に関しては、三環系抗うつ剤の使用に際し、しばしば支障となる口渇、便秘、排尿障害等の抗コリン性副作用の発現が少なく^{1)-5),7)-10)}、また、心・循環系に対する影響も少ない^{4),11),12)}ことが認められている。

2) 安全性試験

一般臨床試験^{9),10),13)-15)}で依存性を検討した結果、いずれも本剤に依存性は認められなかった。

(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

使用成績調査

1982年12月15日～1988年12月14日の6年間の調査を実施したが、薬安第189号（1983年12月27日付け）により再審査申請に際し添付すべき資料内容が具体的に示されたため、有効性に関しては339施設の4,434例を、安全性に関しては642施設の8,243例について検討した。

うつ病・うつ状態に対する有効性では判定不能の111例を除いた4,008例で改善以上72.1%であった。

特別調査、市販後臨床試験

該当資料なし

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

1) 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（1日分割投与）^{1)-10), 13)-15)}

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）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〕

2) 国内臨床試験（1日1回投与）¹⁶⁾⁻²⁰⁾

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）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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セチプチリンマレイン酸塩、マプロチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩等の抗うつ剤

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

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) レセルピンに対する作用

マウスでの眼瞼下垂、低体温²¹⁾、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²²⁾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。

2) 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²³⁾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^{24),25)}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。

3) 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²⁶⁾。

4) 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^{23),26)}並びに *in vitro* でのウサギ脳切片²⁷⁾及びラット脳細胞のシナプトソームを用いた実験²⁸⁾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。

5) その他の薬理作用

i) 抗セロトニン作用

マウス、ラット、ウサギでの行動観察^{23),29)-31)}、体温測定³¹⁾及び脊髄ラットの後肢伸展反射²⁹⁾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。

ii) 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³⁰⁾。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³²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

効果発現時期：早ければ3日以内^{4),6)}

持続時間：該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

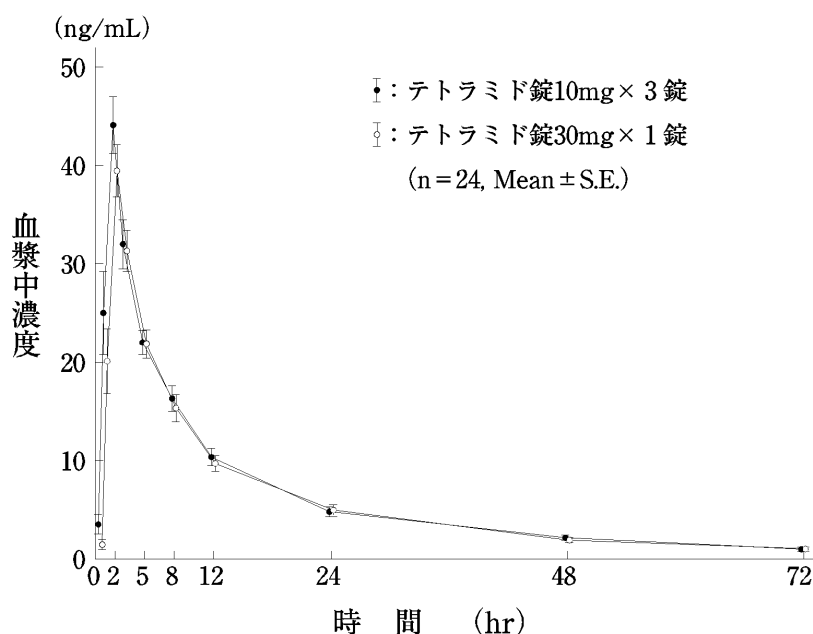
1. 血中濃度の推移

(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) 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VII-1 血漿中ミアンセリン濃度の経時的推移

表VII-1 血漿中ミアンセリン濃度の吸収特性値

パラメータ 投与量	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
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)

VII. 薬物動態に関する項目

- 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下表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³³⁾。

表VII-2 定常状態での平均血漿中ミアンセリン濃度

1 日投与量	投与方法	分割投与 (ng/mL)	1 日 1 回投与 (ng/mL)
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.)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

0.52±0.05L/kg/hr (参考—外国人患者 8 例 60mg 単回経口投与)³⁴⁾

(5) 分布容積

15.7±2.2L/kg (参考—外国人患者 8 例 60mg 単回経口投与)³⁴⁾

(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

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

ミアンセリン塩酸塩 60mg (30mg錠×2) を経口投与したときのバイオアベイラビリティは 20±3% であった³⁵⁾。(参考—外国人)

<参考：外国人データ>

健康成人男性 3 例、女性 3 例に ¹⁴C-ミアンセリン塩酸塩 10mg (錠剤) を経口投与したとき、投与後 40~45 分で血液中放射能濃度は男性 0.114% dose/L (11.4ng/mL)、女性 0.417% dose/L (41.7ng/mL) に達し、吸収は速やかであった。

<参考：ラット>

ラットに ³H-ミアンセリン塩酸塩 1mg/kg を静脈内及び経口投与したときの血漿中の放射能濃度、ミアンセリン濃度を測定した結果、静脈内投与の場合、血漿中放射能濃度は投与後 1 分では 620ng (ミアンセリン塩酸塩量に換算) /mL であったが、投与後 10 分では 173~179ng/mL と約 1/4 に減少し全身への分布は速やかであると考えられる。経口投与の場合は投与後 15 分で血漿中放射能濃度は 18.2ng/mL に達し、ミアンセリン塩酸塩の消化管からの吸収は速やかであると考えられる。(社内資料)

また、ラットに ³H-ミアンセリン塩酸塩 1mg/kg を静脈内及び経口投与したときの血液中放射能濃度を検討した結果、経口投与における血液中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、投与後 4 時間までの血液濃度曲線下面積についての両投与経路の比は、経口投与/静脈内投与=1.08 で、ミアンセリン塩酸塩の経口投与による吸収性は高いものと考えられる。(社内資料)

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ³H-ミアンセリン塩酸塩 1mg/kg を静脈内投与したとき、脳内には投与 5 分後にミアンセリン塩酸塩として投与量の 3.5% が移行し、脳内への移行は速やかであった。同量を経口投与したとき、30 分後~3 時間後まで 0.02~0.03% 移行し、6 時間後でも 0.01% と、かなり長時間脳内に存在した。(社内資料)

(2) 血液—胎盤関門通過性

ヒト胎盤を用いた灌流実験を行い、ミアンセリンの胎盤通過性を検討した結果、胎児側灌流液のミアンセリン濃度は母体側灌流液の 1%未満~10% (母体側生理食塩液灌流)、1~5% (ブタ血液灌流) で、ミアンセリンのヒト胎盤通過性は低いことが示された。(社内資料)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

授乳婦の患者でミアンセリン塩酸塩 60mg を 9 日間経口投与した症例、40mg を 14 日間経口投与した症例において、それぞれ投与量の 1.4%、0.5% が乳汁中へ移行した。

(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>

ラットの全身オートラジオグラフィーから静脈内投与後、肺、全身筋肉組織、脳等全身諸組織に速やかに移行した。脳では投与後ゆるやかなピークを示し、持続性がみられた。肝には比較的徐々に移行し、減少もゆるやかである。 (社内資料)

(6) 血漿蛋白結合率

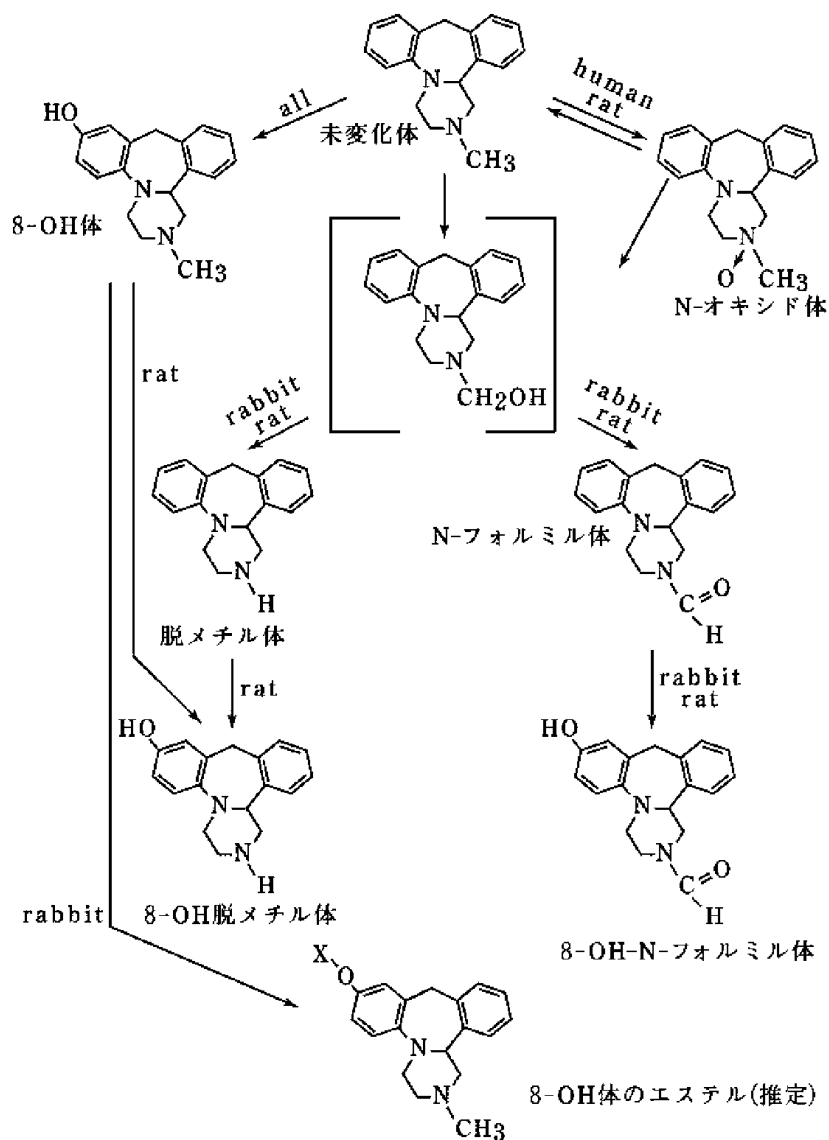
平衡透析法によりミアンセリンの血漿蛋白結合率を検討した結果、ミアンセリンは男性、女性の血漿濃度によらず、約 90%の蛋白結合率を示した。また、この結合率には他剤の共存による影響はみられなかった (*in vitro*)。 (社内資料)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：ヒト、ラット、ウサギ>

ヒト、ラット及びウサギでの経口投与時の尿中の主要代謝物は未変化体の他、8-OH体、8-OH脱メチル体、脱メチル体、N-オキシド体などであり、これらの検索・同定から、次の主要代謝物が推定された。
(社内資料)



図VII-2 ミアンセリンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤はS(+)とR(-)のラセミ体であり、主にcytochrome P450の1A2、2D6、3A4により代謝され、活性体のS(+)のhydroxylationには2D6、demethylation及びN-oxidationには1A2が関与すると考えられる³⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ミアンセリン塩酸塩 60mg (30mg 錠×2) を経口投与したとき、肝初回通過効果は 32%であった³⁵⁾。
(参考－外国人)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

尿中主要代謝物 3 種 (8-OH 体、脱メチル体、N-オキシド体) の薬理作用はミアンセリン塩酸塩と類似した作用を示したが、その作用はいずれもミアンセリン塩酸塩よりも弱かった。
(社内資料)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ³H-ミアンセリン塩酸塩 1mg/kg を静脈内及び経口投与したが、下表にみられるように糞中排泄が多かった。

表VII-3 ³H-ミアンセリン塩酸塩 1mg/kg 投与後の尿・糞中放射能、残体中放射能 (%dose)

		尿	糞	残体	計
静脈内 (n=3)	24 時間後	14.7	43.7	29.3	87.7
	3 日後	37.9	50.4	4.5	92.8
経口 (n=3)	24 時間後	15.2	25.3	38.4	78.9
	3 日後	30.0	54.1	6.5	90.4

(2) 排泄率

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-オキシド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³⁷⁾。
(参考－外国人)

<参考：イヌ、サル>

イヌに ¹⁴C-ミアンセリン塩酸塩 0.8mg/kg を経口投与したとき、尿中、糞中にはほぼ同量排泄され、尿中排泄では投与後 24 時間までに大部分が排泄された。

サルにおいては、尿中に 73～74%、糞中に 14～15%排泄され、尿中排泄型であった。また、尿中には投与後 12 時間までに大部分が排泄された。
(社内資料)

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

ミアンセリンは血液透析で除去されない（過量投与時）³⁸⁾。

直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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]

<解説>

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アンセリン以外に、添加物として、バレイショデンプン、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、酸化チタンが含有されている。

2.2 MAO阻害剤との併用により、発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがあるので、併用を避けること。「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

設定されていない

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 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]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- 8.1 抗うつ剤共通の一般的な注意事項として記載した。また、本剤の投与により、眠気が出現することがある。
- 8.2 抗うつ薬の投与開始早期には中枢刺激症状と呼ばれる **Activation syndrome**（賦活症候群）が出現し、自殺のリスクが生じる場合があることが注意喚起されている。FDA 諮問委員会によって定義された賦活症状としては、不安焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態が示されている。
- 8.3 抗うつ薬を服用している患者において、自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現もしくはその症状の増悪が自殺関連事象発現の前駆症状である可能性があるため、患者の状態及び病態の観察と適切な処置について注意喚起を行ってきたが、抗うつ薬の投与による国内報告症例の集積状況に基づき、自殺念慮、自殺企図に加えて、他害行為についての注意喚起を行うこととした。
なお、米国においては、2004年に米国食品医薬品局（FDA）が米国内で販売されている抗うつ薬の添付文書に対して、自殺関連事象の注意喚起を追加する措置を取っており、その際に抗うつ薬服用時の中枢刺激症状・行動との関連について指摘している。本邦の抗うつ薬においても自殺関連事象のみならず、これらの症状・行動の記載を併せて見直し、抗うつ薬共通の注意として追記となった。
- 8.4 うつ病患者では自殺企図の危険が伴い、自殺目的での過量服用の可能性があるため、自殺傾向が認められる患者では、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 8.5 自殺念慮や自殺企図のリスクに関する家族等への説明と指導について注意喚起を行ってきたが、興奮、攻撃性、易刺激性等の患者の行動変化や基礎疾患の悪化があらわれるリスクについても追記した。患者のみならず患者の家族等にもこれらのリスクについて十分説明を行い、本剤投与中にこれらの変化があらわれた場合には医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
なお、これらは本邦における抗うつ薬共通の注意となっている。
- 8.6 本剤の投与量の減量もしくは投与中止により、離脱症状を認めた症例が報告されているため、投与を中止する場合は、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.7 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り、定期的に血液検査を行うことが望ましいため、注意喚起を行うこととした。

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

- | |
|---|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> |
|---|

<解説>

- 9.1.1 本剤の抗コリン作用は、動物実験の結果から極めて弱いと考えられており、また、緑内障を伴ううつ病患者においても本剤の眼圧への影響は認められていない。しかし、本剤は抗コリン作用を若干有するため、排尿困難のある患者を含め慎重に投与することとした。
- 9.1.2 三環系抗うつ剤では禁忌とされている「心筋梗塞回復初期の患者」については、本剤の心機能抑制作用が弱いことが動物実験及び臨床試験成績より確認されているが、抑制作用を若干有するため、心疾患患者の症状に影響を与える可能性があり慎重に投与することとした。
- 9.1.3 抗うつ剤は痙攣閾値を低下させ、痙攣を起こすことがあるため慎重に投与することとした。
- 9.1.4 躁転、自殺企図があらわれることがあるため慎重に投与することとした。
- 9.1.5 精神症状を悪化させることがあるため慎重に投与することとした。
- 9.1.6 抗うつ剤共通の注意事項である。
衝動性などの精神症状を増悪させることがあるため、追記し注意喚起を行うこととした。
- 9.1.7 抗うつ剤共通の注意事項である。
自殺企図の既往歴は重要な自殺の危険因子であり、本剤を含む抗うつ薬の服用により自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるため、追記し注意喚起を行うこととした。
- 9.1.8 基礎試験で耐糖能の低下がみられたこと及び海外の使用上の注意にもその旨の記載があるため、コントロール不良の糖尿病患者には慎重に投与することとした。
- 9.1.9 本剤の QT 延長及び心室性不整脈（torsade de pointes を含む）のリスクについて、海外規制当局の指示に基づく海外添付文書の改訂が行われ、国内においても、市販後に QT 延長、心室頻拍（torsade de pointes を含む）、及び心室細動が認められたため、追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

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。

<解説>

本剤は主に肝で代謝されること、主に腎から排泄されることから、代謝・排泄障害により副作用があらわれることがあり慎重に投与することとした。

(3) 肝機能障害患者

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。

<解説>

本剤は主に肝で代謝されること、主に腎から排泄されることから、代謝・排泄障害により副作用があらわれることがあり慎重に投与することとした。

(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まわると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

「Ⅶ. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照。

(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³⁹⁾。

<解説>

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

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。

<解説>

高齢者では、起立性低血圧、ふらつき等があらわれやすいので、投与を少量から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とした。

7. 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。

<解説>

本剤は多くの肝代謝酵素の関与により代謝される。

本剤の有効成分であるミアンセリンは、S(+)とR(-)のラセミ体であり、主に cytochromeP450 の 1A2、2D6、3A4 により代謝され、活性体の S(+)の 8-hydroxylation には 2D6、S(+)と R(-)の N-demethylation 及び S(+)の N-oxidation には 1A2 が関与すると考えられる³⁶⁾。[「Ⅶ. 6. (2)代謝に関与する酵素 (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 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（ヒドララジン型）による本剤の代謝酵素阻害作用

<解説>

機序は不明であるが、MAO 阻害剤のミクロゾーム酵素阻害による三環系抗うつ剤の作用増強、及び MAO 阻害剤による蓄積されたカテコールアミンに対する三環系抗うつ剤の取り込み阻害によるアドレナリン受容体の感受性増加が考えられる⁴⁰⁾。なお、三環系抗うつ剤の使用上の注意に記載されているため、上記の如く設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
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。

<解説>

- ・リネゾリド：リネゾリドとの併用により、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。
- ・中枢神経抑制剤：バルビツール酸系薬剤は中毒量の抗うつ剤の有害作用（呼吸抑制等）を増強することがある。
また、動物で三環系抗うつ剤はバルビツール酸系薬剤の代謝に関与する酵素系を抑制し、その作用を増強する⁴⁰⁾。
- ・CYP3A4 酵素誘導作用を有する薬剤：フェニトイン又はカルバマゼピンとの併用で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある⁴¹⁾⁴³⁾。
- ・アルコール：アルコールとの併用により鎮静作用が増強されたとの報告がある^{40),44),45)}。
- ・降圧剤：機序は不明であるが、他の抗うつ剤による降圧剤の降圧効果の抑制がみられたとの報告がある^{40),46)}。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 Syndrome Malin（悪性症候群）（頻度不明） 無動緘黙、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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>11.1.5 痙攣（頻度不明）</p>

<解説>

「肝機能障害」については、従来から「その他の副作用」の項に「AST 上昇」「ALT 上昇」「 γ -GTP 上昇」「肝障害」の記載をして注意喚起を行ってきたが、本剤との関連性が否定できない重篤症例の入手があることから「重大な副作用」へ記載した。また、黄疸としての報告症例も入手していることから「黄疸」を併せて記載した。

「痙攣」については、意識消失を伴う痙攣や大発作を認める痙攣の症例が報告されているため、使用にあたっては十分に注意すること。

(2) その他の副作用

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
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 1日分割投与⁴⁷⁾

対象	時期 承認時迄の 調査	使用成績の調査の累計 (昭和57年12月15日から 63年12月14日まで)	計
調査施設数 (1)	76	1,024	1,100
調査症例数 (2)	436	8,243	8,679
副作用発現症例数 (3)	198	965	1,163
副作用発現件数 (4)	520	1,386	1,906
副作用発現症例率 (3)/(2)×100 (%)	45.41	11.71	13.40

対象	時期 承認時迄の 調査	使用成績の調査の累計 (昭和57年12月15日から 63年12月14日まで)	計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚付属器障害 かゆみ 発疹	8 (1.83)	12 (0.14)	20 (0.23)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	8 (1.83)	11 (0.13)	19 (0.21)
中枢末梢神経系障害 ア 筋力強 言語障害 構音障害 ろれつがまわらない 知覚異常 振頭 頭痛 頭重 (感) 頭部不快感 舌のしびれ感 しびれ感 全身しびれ感 手足のしびれ感 尿めちまらみ 立ちくらみ ふらつき ふらつき めまい 運動失調	89 (20.41)	164 (1.98)	253 (2.91)
	1 (0.23)	3 (0.03)	4 (0.04)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	—	4 (0.04)	4 (0.04)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	24 (5.50)	17 (0.20)	41 (0.47)
	20 (4.59)	28 (0.33)	48 (0.55)
	—	26 (0.31)	26 (0.31)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	1 (0.23)	1 (0.01)	2 (0.02)
	1 (0.23)	1 (0.01)	2 (0.02)
	—	2 (0.02)	2 (0.02)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	51 (11.70)	59 (0.71)	110 (1.27)
	—	3 (0.03)	3 (0.03)
	—	36 (0.43)	36 (0.43)
	—	4 (0.04)	4 (0.04)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	2 (0.46)	—	2 (0.02)
自律神経系障害 口内乾 口内乾 発汗	95 (21.79)	169 (2.05)	264 (3.04)
	90 (20.64)	165 (2.00)	255 (2.93)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	5 (1.15)	4 (0.04)	9 (0.10)
視覚障害 羞明 目がかすむ 視調節障害 眼の乾燥感	12 (2.75)	8 (0.09)	20 (0.23)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	—	2 (0.02)	2 (0.02)
	11 (2.52)	5 (0.06)	16 (0.18)
	1 (0.23)	—	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害 に	1 (0.23)	7 (0.08)	8 (0.09)
	1 (0.23)	7 (0.08)	8 (0.09)
精神障害 傾ねむ 幻 いらい 焦躁 譫躁 躁状 多不安 不不安 不眠 (症) ぼんやり	128 (29.36)	487 (5.90)	615 (7.08)
	—	5 (0.06)	5 (0.05)
	102 (23.39)	438 (5.31)	540 (6.22)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	—	3 (0.03)	3 (0.03)
	—	11 (0.13)	11 (0.12)
	1 (0.23)	1 (0.01)	2 (0.02)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	4 (0.92)	9 (0.10)	13 (0.14)
	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	6 (1.38)	3 (0.03)	9 (0.10)
	1 (0.23)	—	1 (0.01)
	19 (4.36)	19 (0.23)	38 (0.43)
	1 (0.23)	3 (0.03)	4 (0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

胃腸系障害	83 (19.04)	157 (1.90)	240 (2.76)
嘔気	—	2 (0.02)	2 (0.02)
嘔吐	13 (2.98)	15 (0.18)	38 (0.43)
嘔吐	—	10 (0.12)	—
吐き	—	2 (0.02)	2 (0.02)
船酔い症	—	2 (0.02)	2 (0.02)
下痢	8 (1.83)	5 (0.06)	13 (0.14)
下痢	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸やけ	1 (0.23)	—	1 (0.01)
胸やけ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲過多	8 (1.83)	3 (0.03)	11 (0.12)
食欲不振	7 (1.61)	11 (0.13)	18 (0.20)
胃不快	—	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	41 (9.40)	110 (1.33)	151 (1.73)
胃障害	5 (1.15)	11 (0.13)	16 (0.18)
胃腸症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	1 (0.23)	1 (0.01)	2 (0.02)
肝臓胆管系障害	1 (0.23)	57 (0.69)	58 (0.66)
肝機能異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	—	13 (0.15)	13 (0.14)
肝障害	—	13 (0.15)	13 (0.14)
AST (GOT) 上昇	1 (0.23)	14 (0.16)	15 (0.17)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.23)	17 (0.20)	18 (0.20)
γ-GTP 上昇	—	18 (0.21)	18 (0.20)
代謝栄養障害	—	5 (0.06)	5 (0.05)
Al-P 上昇	—	5 (0.06)	5 (0.05)
心臓血管障害	4 (0.92)	1 (0.01)	5 (0.05)
血圧上昇	1 (0.23)	—	1 (0.01)
低血圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血圧低下	3 (0.69)	—	3 (0.03)
心拍数リズム障害	14 (3.21)	17 (0.20)	31 (0.35)
心室性期外収縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
動悸	1 (0.23)	4 (0.04)	5 (0.05)
頻脈	13 (2.98)	11 (0.13)	24 (0.27)
不整脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	6 (1.38)	1 (0.01)	7 (0.08)
鼻閉	5 (1.15)	1 (0.01)	6 (0.06)
喀痰増加	1 (0.23)	—	1 (0.01)
赤血球障害	—	2 (0.02)	2 (0.02)
貧血	—	2 (0.02)	2 (0.02)
白血球網内系障害	—	4 (0.04)	4 (0.04)
好中球減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少 (症)	—	4 (0.04)	4 (0.04)
泌尿器系障害	11 (2.52)	19 (0.23)	30 (0.34)
尿閉	—	2 (0.02)	2 (0.02)
排尿障害	10 (2.29)	17 (0.20)	27 (0.31)
頻尿	1 (0.23)	—	1 (0.01)
一般的全身障害	48 (11.01)	147 (1.78)	195 (2.24)
顔面腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面腫脹感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸部内苦悶感	1 (0.23)	—	1 (0.01)
胸部異常感	1 (0.23)	—	1 (0.01)
体重増加	3 (0.69)	2 (0.02)	5 (0.05)
発熱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
疲労	—	41 (0.49)	41 (0.47)
易疲労感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠 (感)	9 (2.06)	53 (0.64)	62 (0.71)
全身倦怠 (感)	—	5 (0.06)	5 (0.05)
浮腫	3 (0.69)	8 (0.09)	11 (0.12)
浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢浮腫	—	2 (0.02)	2 (0.02)
下肢脱力感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱力 (感)	32 (7.34)	80 (0.97)	112 (1.29)
下肢浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
全身異和感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

[再審査終了時]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 基礎疾患別副作用発現状況

基礎疾患別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
無	84	14	16.7 ± 8.0														
有	1403	118	8.4 ± 1.5														
合計	1487	132	8.9 ± 1.4														
基礎疾患内訳(延べ数)																	
脳動脈硬化症	395	35	8.9 ± 2.8														
統合失調症	336	18	5.4 ± 2.4														
非定型精神病	265	20	7.5 ± 3.2														
その他疾患	410	45	11.0 ± 3.0														

┆──┆: 95%信頼区間

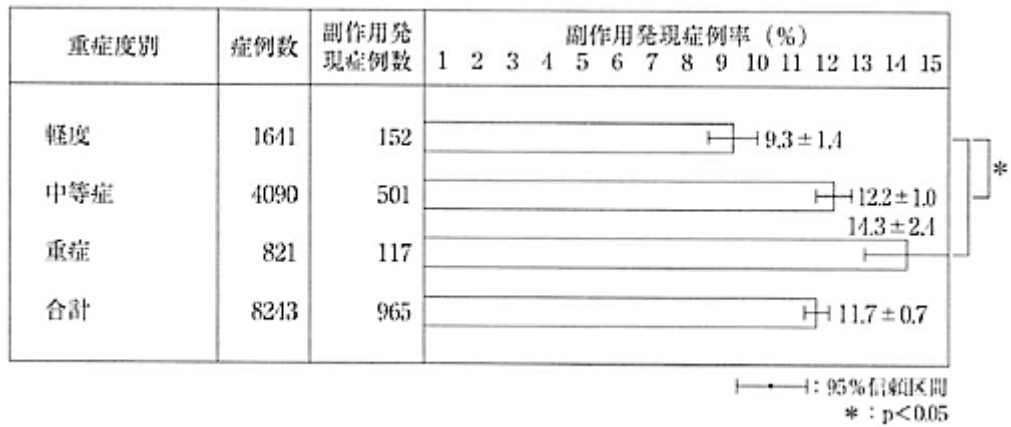
3) 合併症別副作用発現状況

合併症別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
無	5793	671	11.6 ± 0.8														
有	2450	294	12.0 ± 1.3														
合計	8243	965	11.7 ± 0.7														
合併症内訳(延べ数)																	
肝疾患	207	27	13.0 ± 4.6														
腎疾患	23	3	13.0 ± 13.8														
心疾患	229	37	16.2 ± 4.8														
血液疾患	40	7	17.5 ± 11.8														
消化器疾患	246	26	10.6 ± 3.8														
高血圧(症)	617	67	10.9 ± 2.5														
脳動脈硬化(症)	114	18	15.8 ± 6.7														
糖尿病	225	21	9.3 ± 3.8														
アルコール中毒(症)	38	8	21.1 ± 13.0														
その他疾患	1120	130	11.6 ± 1.9														

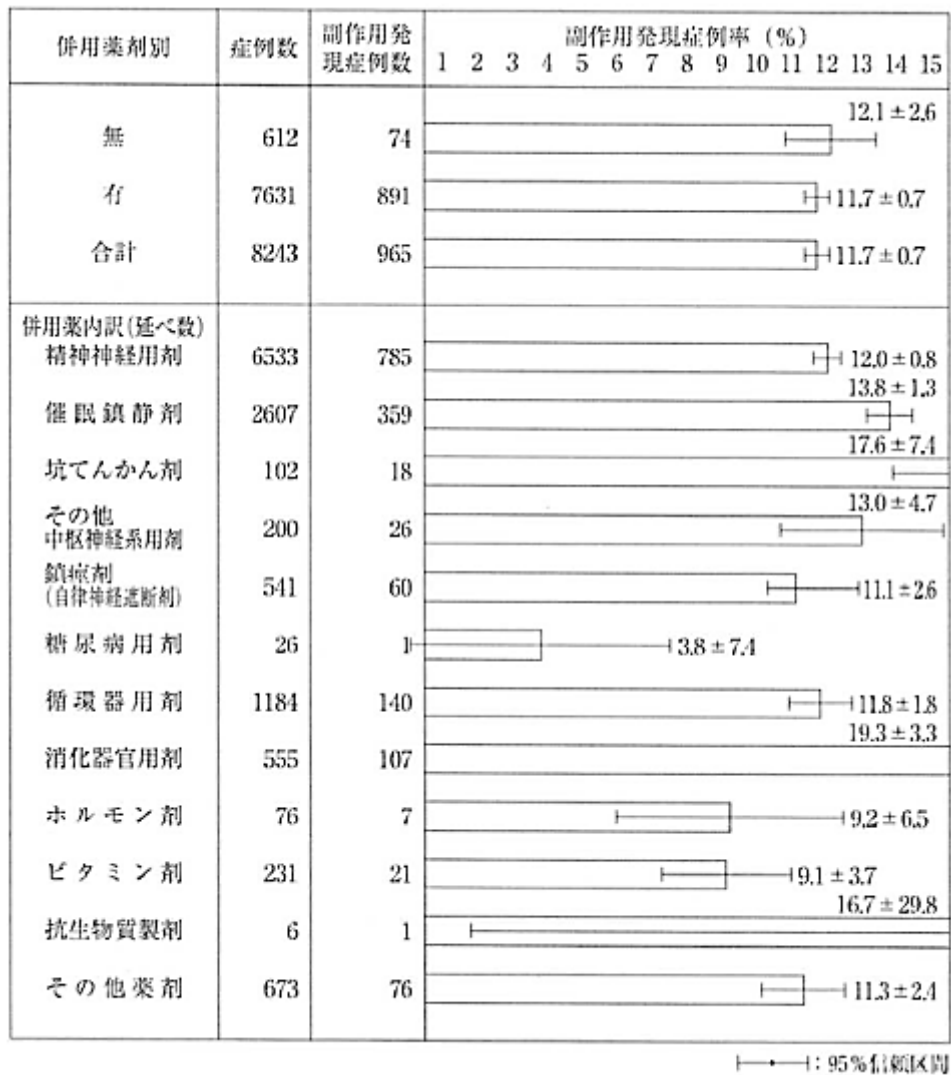
┆──┆: 95%信頼区間

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 重症度別副作用発現状況



5) 併用薬剤別副作用発現状況



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、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。

<解説>

自殺企図による大量服用時の症状として、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐、昏睡、徐脈等が報告されている⁴⁸⁾。本剤に対する特異的な解毒剤は知られていない。したがって、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。

<参考> 過量投与時の処置法⁴⁹⁾

- ① 呼吸管理（気道確保、酸素吸入、人工呼吸など）
- ② 胃洗浄（服毒後 12 時間後でも有効）
- ③ 吸着剤 活性炭（40～60g→水 200mL）
- ④ 下 剤 硫酸マグネシウム（30g→水 200mL）
または、クエン酸マグネシウム（1 包→水 200mL）
- ⑤ 輸 液 代謝性アシドーシスの補正……炭酸水素ナトリウム注など⇒pH7.5 を維持する。
- ⑥ ECG の連続監視（循環管理）
- ⑦ 対症療法
痙 攣……………ジアゼパム注、フェニトイン注、フェノバルビタール注
不整脈……………リドカイン注、フェニトイン注など
※キニジン、ジソピラミド、プロカインアミドは禁忌
うっ血性心不全…急速ジギタリス療法
低血圧……………ドパミン注、ドブタミン注、トレンデレンベルグ体位
※アドレナリンは禁忌
せん妄……………クロルプロマジン注
抗コリン作用……ネオスチグミンメチル硫酸塩 1mL 筋注または、ピリドスチグミン臭化物 20mg 経口投与
- ⑧ 保温、冷却
氷のう、アイスパック、クーリング・スポンジ・バスなど
※強制利尿、血液透析（HD）は、あまり有効でない。

（備考）

- ・痙攣の時、バルビツレートは昏睡を助長し、また、ジアゼパム静注は血圧を低下させるので要注意。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

ミアンセリン塩酸塩 10~20mg/kg 経口投与で、急性の臨床的副作用を示唆する薬理作用は認められておらず、一方、イミプラミン塩酸塩等に比して、心機能の抑制作用が弱い（モルモット標本）、心電図への影響が少ない（イヌ）、中枢性並びに末梢性の抗コリン作用がないか極めて弱い（ウサギ脳波、ラットピロカルピン拮抗等）等、本剤の安全性が高いことを示唆する薬理作用が得られている。

(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

試験項目	動物	投与経路・用量	結果
1) 行動、中枢神経系に及ぼす影響			
①一般行動に及ぼす影響	マウス	経口 (10,30,100mg/kg)	一般行動（マウス）では 30mg/kg まで、自発運動量（マウス、ラット）では 10mg/kg まで影響は見られなかった。 運動機能系については、正位反射（マウス）、カタレプシー誘発作用（ラット）、回転棒順応、傾斜板順応（マウス）では 100mg/kg まで影響は見られなかった。脊髄反射（脊髄ネコ）は 5mg/kg で影響が見られなかった。体温（マウス）、鎮痛作用・酢酸 writhing 法（マウス）では 10mg/kg まで影響が見られなかった。鎮痛作用・熱板法（マウス）では 10mg/kg で作用が見られたが、塩酸イミプラミンと同程度の弱いものであった。痙攣誘発作用（ウサギ、静脈内）はアミトリプチリン、イミプラミン、マプロチリンよりも弱かった。
②自発運動量に及ぼす影響	マウス	経口 (10,25,50,100mg/kg)	
	ラット	経口 (10,25,50,100mg/kg)	
③運動機能系に及ぼす影響			
a) 正位反射	マウス	経口	
b) カタレプシー誘発作用	ラット	経口	
c) 回転棒順応、傾斜板順応	マウス・ラット	経口	
d) 回転棒順応（耐性試験）	マウス	皮下	
e) 脊髄反射に対する作用	脊髄ネコ	静脈内 (5mg/kg)	
④体温に及ぼす影響	マウス	経口 (10,50,100mg/kg)	
⑤鎮痛作用			
a) 酢酸 Writhing 法	マウス	経口 (3,10,30mg/kg)	
b) 熱板法	マウス	経口 (3,10,30mg/kg)	
⑥痙攣誘発作用	ウサギ	静脈内	
2) 呼吸、循環器系に及ぼす影響			
①in vivo 試験			
a) 静脈内投与	イヌ	静脈内 (0.3,1.3,10,30mg/kg) 投与後 30~60 分間観察 静脈内 (0.125,0.25,0.5,1.0,2.0, 4.0mg/kg)	イヌ 30mg/kg で呼吸、血圧、心拍数に著明な変化は見られず、心電図に異常もなかった。イヌ 20mg/kg/日 17 週間投与でも心電図に異常は見られなかった。 イヌ 0.3~30mg/kg では塩酸イミプラミンとほぼ同質の呼吸、循環器系に対する影響（心拍数、呼吸回数の増加、血圧の降圧後昇圧、心電図の PQ 間隔短縮、ST 低下）を示したが、塩酸イミプラミンよりもその作用は弱く、致死量（両剤とも血圧低下と呼吸停止により死亡）は 1/7 であった。
	ウサギ	静脈内 slow infusion (5 時間)	
b) 経口投与	イヌ	経口 (5,10,20mg/kg) (18 時間)	
c) 十二指腸内投与	イヌ	十二指腸内 (30mg/kg)	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	投与経路・用量	結果
②摘出心標本			モルモット摘出心標本を用いた実験では、心機能抑制作用は塩酸イミプラミンの1/3であった。 ウサギ摘出心標本を用いた実験では、心機能抑制作用は塩酸アミトリプチリン、塩酸マプロチリンよりも弱かった。麻酔ウサギを用いた実験（静脈内 slow infusion 投与）では、ミアンセリンの心機能抑制作用はアミトリプチリン、イミプラミン、マプロチリンよりも弱かった。
a) モルモット機能心標本		(10,30,100,300,1000µg)	
b) ウサギ心標本		(4,8,28.8µM)	
3) 薬物拮抗作用			
①麻酔犬における血圧反応			麻酔犬の血圧反応による実験では、ノルアドレナリン、アドレナリン、セロトニン、ヒスタミン拮抗作用を示した。アセチルコリンに対しては低用量で増強、高用量で拮抗作用を示したが、その作用はいずれも弱かった。また、アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミン拮抗を比較した実験では、セロトニン、ヒスタミン拮抗作用の方が強く、かつ持続的であった。 摘出臓器を用いた実験では、アドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、アセチルコリン拮抗作用は、セロトニン拮抗を除き、塩酸イミプラミンよりも弱かった。また、セロトニン拮抗作用はM型受容体が関与していることが示唆された。 その他、 <i>in vivo</i> 実験でシプロヘプタジンと同等ないし強い抗セロトニン作用を示した。
a) ノルアドレナリン、アセチルコリン、頸動脈閉塞	麻酔犬（両側迷走神経切断）	静脈内 (0.3,1.3mg/kg)	
b) セロトニン、ヒスタミン	麻酔犬（神経節遮断薬処置）	静脈内 (20,40,80µg/kg)	
c) セロトニン、ヒスタミン、アドレナリン、ノルアドレナリン	麻酔犬（両側迷走神経切断、ヒスタミンの場合をのぞき神経節遮断薬処理）	静脈内 (0.0625~16.0mg/kg)	
②摘出臓器（マグヌス法）			
a) アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、アドレナリン	モルモット・ラット		
b) ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン	モルモット・ラット		
c) アセチルコリン、セロトニン、トリプタミン	ラット胃底部標本	<i>in vitro</i>	
③その他の実験モデル			
a) アドレナリン	ウサギ	静脈内 (10µg)	
b) セロトニン	麻酔犬	静脈内 (25~100µg)	
	麻酔犬	静脈内 (0.125~4.0mg/kg)	
	ラット	経口 (0.1,0.2,0.4,0.8mg/kg)	
	ラット	経口 (0.025,0.2,0.4mg/kg)	
c) ヒスタミン、セロトニン	モルモット	静脈内 (5,10,20µg/kg)	
d) ヒスタミン	モルモット	経口 (0.25,0.5,1mg/kg)	

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	投与経路・用量	結果
4) 消化器系に及ぼす影響			
①胃酸分泌 (Shay ラット法)	ラット	経口 (3, 10, 30mg/kg)	胃酸分泌を 10mg/kg で抑制したが、作用は塩酸イミブタミンと同程度であった。排便時間は 10mg/kg まで影響は見られなかった。
②排便時間 (BaSO ₄ 法)	マウス	経口 (3, 10, 30mg/kg)	
5) 泌尿器系に及ぼす影響			
①尿量、電解質排泄	ラット	経口 (1, 3, 10, 30mg/kg)	利尿作用 (ラット) が 3mg/kg で見られた。 イヌ 20mg/kg/日 18 週間投与で尿検査、クレアチニン・クリアランス、PSP 試験に異常は認められなかった。
②尿検査	イヌ	経口 (5, 10, 20mg/kg) (18 時間)	
③クレアチニン・クリアランス試験	イヌ	経口 (5, 10, 20mg/kg) (18 時間)	
④PSP 試験	イヌ	経口 (5, 10, 20mg/kg) (18 時間)	
6) 摘出臓器の自動運動に及ぼす影響			
気管筋、非妊娠子宮、妊娠子宮、回腸、精のう、前胃縦走筋	モルモット・ラット	<i>in vitro</i> (0.01, 0.1, 1, 10, 100µg/ml)	作用 (自動運動低下、緊張度低下、収縮) の見られた濃度は以下のとおりであった。 モルモット回腸 0.1µg/ml、ラット精のう 1µg/ml、ラット前胃縦走筋、ラット妊娠子宮、ラット非妊娠子宮 10µg/ml、モルモット気管筋 100µg/ml。
7) その他の薬理作用			
①局所麻酔作用			局麻作用については、表面麻酔作用が 0.1% で、浸潤麻酔作用が 0.3% で見られていたが、いずれも塩酸イミブタミンよりも弱かった。
a) 表面麻酔	モルモット	点眼 (0.03, 0.1, 0.3%)	
b) 浸潤麻酔	モルモット	皮内 (0.1, 0.3%)	
②消炎作用			消炎作用、鎮咳作用は 10mg/kg で作用を見なかった。 血液凝固については、マウス 30mg/kg、イヌ 20mg/kg/日 18 週間投与で、影響は見られなかった。
a) カラゲニン足蹠浮腫	ラット	経口 (3, 10, 30mg/kg)	
③鎮咳作用			血糖値はラット 30mg/kg、ラット 400mg/kg/日 5 週間投与、50mg/kg/日 26 週間投与、イヌ 20mg/kg/日 18 週間投与で、異常は認められなかった。
a) 機械的刺激法	モルモット	経口 (3, 10, 30mg/kg)	
④血液凝固に及ぼす影響			経口ブドウ糖負荷試験では、イヌ 20mg/kg/日 26 週間投与で、投与期間中に耐糖能の低下が見られた。
a) 血液凝固時間	マウス	経口 (3, 10, 30mg/kg)	
b) プロトロンビン時間	イヌ	経口 (5, 10, 20mg/kg) (18 時間)	
⑤血糖に及ぼす作用			血中プロラクチン濃度はラット 20mg/kg でも、影響は認められなかった。
a) 血糖値	ラット	経口 (3, 10, 30mg/kg)	
b) 経口ブドウ糖負荷試験	イヌ	経口 (2, 5, 20mg/kg)	
⑥血中プロラクチン濃度に及ぼす影響	ラット	腹腔内 (0.2, 2, 20mg/kg)	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-2 ミアンセリン塩酸塩のラット・マウスにおける LD₅₀ 値 (mg/kg) ⁵⁰⁾

動物種 性 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	245.5	223.9	1,996	1,884
皮下	126.5	118.1	>3,000	>3,000
腹腔内	117.5	120.3	309.1	261.9
静脈内	45.19	53.96	31.85	37.68

(2) 反復投与毒性試験

(ラット、25・50・100・200・400mg/kg/日、5週、経口)

100mg/kg 以上の投与で体重増加抑制がみられる。また、雄 100mg/kg 以上と雌 200mg/kg 以上で、腎の尿細管上皮細胞の変性、萎縮がみられるが、4 週間の休薬試験で回復又は回復の傾向がみられている ⁵⁰⁾。

(ラット、0.5・2.5・5・25・50mg/kg/日、26週。経口)

死亡例はなく、50mg/kg で体重増加抑制と尿細管上皮細胞の変性、萎縮がみられるが、25mg/kg 以下では異常は認められていない。

以上より、ミアンセリン塩酸塩の最大無作用量は 25mg/kg と考えられる ⁵⁰⁾。

(3) 遺伝毒性試験

突然変異性試験：

細菌を用いた *in vitro* での突然変異性試験（復帰変異試験、修復試験）を行ったが、ミアンセリン塩酸塩に突然変異原性は認められなかった。（社内資料）

(4) がん原性試験

該当資料なし

区. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 長期投与による雄の生殖能試験

(ラット、5・50mg/kg/日、15週、経口)

交尾能、受胎能及び精子に異常は認められず、また、交配させた雌ラットの胎仔に対する催奇形性も認められていない。(社内資料)

2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

(雌ラット、1・5・25mg/kg/日、妊娠前(14日間)及び妊娠後(8日間)、経口)

雌ラットの生殖能に異常は認められず、また、胎仔に対しても催奇形性はみられていない。(社内資料)

3) 胎仔の器官形成期投与試験

(ウサギ、25・50・100mg/kg/日、妊娠6日目から13日間、経口)

胎仔の外形、内臓及び骨格に異常は認められていない。(社内資料)

4) 周産期及び授乳期投与試験

(ラット、1・5・25mg/kg/日、妊娠17日目から離乳期まで約4週間、経口)

母体の妊娠の維持、分娩能及び哺育能に異常は認められていない。また、新生仔でも外形異常及び生殖能の異常はみられていない。(社内資料)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性試験：

イヌを用い身体依存形成の検討を行ったが、休薬期間中に認められた変化、異常は、臨床的に広く用いられ依存性がないといわれているイミプラミン塩酸塩同様、摂餌量の減少のみで、その程度もほぼ同等であったことから、身体依存性はないものと考えられる。(社内資料)

抗原性試験：

1) 能動性全身アナフィラキシー

モルモットにミアンセリン塩酸塩を投与(皮下注又は経口)した後、25日目にミアンセリン塩酸塩を静脈内投与し、アナフィラキシーを観察したが、いずれにも反応を認めなかった。(社内資料)

2) ヒトにおける抗体産生

ミアンセリン塩酸塩を服用しているうつ病患者より血漿を採取し、血漿と³H-ミアンセリン塩酸塩を一夜インキュベートしたのち、結合体と遊離体の分離を行い結合体の放射能を測定したが、服用患者血漿に著明な増加は認められず、ミアンセリン抗体はないものと考えられた。(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

10mg 錠：5年

30mg 錠：3年3箇月

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：なし

同効薬：イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、アモキサピン、マプロチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩、トラゾドン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、ミルナシプラン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1974年1月31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

	テトラミド [®] 錠 10mg	テトラミド [®] 錠 30mg
輸入承認年月日	1982年12月15日	1989年2月28日
製造承認年月日	2001年3月28日	2001年3月28日
承認番号	21300AMZ00374000	21300AMZ00375000
薬価基準収載年月日	1983年2月3日	1989年6月2日
販売開始年月日	1983年4月11日	1989年6月6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

用法追加（1989年2月28日）

1日1回投与（夕食後あるいは就寝前）

剤形追加（1989年2月28日）

テトラミド[®]錠 30mg

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1990年9月5日
承認拒否事由のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1982年12月15日～1988年12月14日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
テトラミド [®] 錠 10mg	1179033F1020	1179033F1020	101552201	611170221
テトラミド [®] 錠 30mg	1179033F2027	1179033F2027	101553901	611170694

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 小野寺勇夫ほか：臨床精神医学 6 (12) , 1653-1662, 1977
- 2) 清水信ほか：精神医学 20 (4) , 413-422, 1978
- 3) Okamoto K, et al. : Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 32 (2) , 171-183, 1978 (PMID : 669494)
- 4) 小野寺勇夫ほか：臨床評価 8 (1) , 111-147, 1980
- 5) 中野哲男ほか：精神医学 22 (3) , 309-323, 1980
- 6) 新福尚武ほか：臨床精神医学 9 (3) , 367-382, 1980
- 7) 渡辺昌祐ほか：新薬と臨床 27 (7) , 1249-1265, 1978
- 8) 船越士朗ほか：新薬と臨床 27 (7) , 1267-1274, 1978
- 9) 竹内知夫：基礎と臨床 13 (2) , 705-716, 1979
- 10) 清水信ほか：医学と薬学 3 (1) , 119-132, 1980
- 11) Kopera, H. : Curr. Med. Res. Opin. 6 (7) suppl. 7, 36-43, 1980
- 12) Wester, H. A. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 6 suppl. 7, 29-35, 1980
- 13) 葉田裕：基礎と臨床 13 (2) , 717-733, 1979
- 14) 森雅彦ほか：医学と薬学 3 (2) , 297-306, 1980
- 15) 筒井末春ほか：医学と薬学 3 (1) , 133-140, 1980
- 16) 小野寺勇夫ほか：臨床医薬 3 (8) , 949-967, 1987
- 17) 中村純ほか：臨床と研究 64 (10) , 3255-3262, 1987
- 18) 西川嘉伸ほか：基礎と臨床 21 (13) , 5447-5456, 1987
- 19) 小野寺勇夫ほか：臨床評価 16 (1) , 49-79, 1988
- 20) 大熊文男：基礎と臨床 21 (16) , 6273-6283, 1987
- 21) 上岡利春ほか：日本薬理学雑誌 76, 533-547, 1980
- 22) van Riezen, H. et al. : Monographs in Neural Sciences 3, 37-44, 1976 (PMID : 1086425)
- 23) Leonard, B.E. : Psychopharmacologia 36 (3) , 221-236, 1974 (PMID : 4846327)
- 24) Leonard, B.E. et al. : Biochem. Pharmacol. 25 (17) , 1939-1942, 1976 (PMID : 985530)
- 25) Kafoe, W.F. et al. : Biochem. Pharmacol. 25 (22) , 2455-2460, 1976 (PMID : 985568)
- 26) Baumann, P.A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300 (1) , 31-37, 1977 (PMID : 201871)
- 27) Goodlet, I. et al. : Br. J. Pharmacol. 61 (2) , 307-313, 1977 (PMID : 922259)
- 28) Raiteri, M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 28 (6) , 483-488, 1976 (PMID : 7644)
- 29) 酒井豊ほか：日本薬理学雑誌 76, 213-225, 1980
- 30) van Riezen, H. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 198 (2) , 256-269, 1972 (PMID : 5054734)
- 31) Maj, J. et al. : Psychopharmacology 59 (1) , 79-84, 1978 (PMID : 100819)
- 32) 酒井豊ほか：日本薬理学雑誌 76, 479-493, 1980
- 33) 村崎光邦ほか：臨床精神医学 17 (4) , 553-564, 1988
- 34) Hrdina, P.D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 33 (6) , 757-762, 1983 (PMID : 6851406)
- 35) Timmer, C.J. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 10 (4) , 315-323, 1985 (PMID : 3830718)
- 36) Koyama, E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1) , 21-30, 1996 (PMID : 8764331)
- 37) de Jongh, G.D. et al. : Drug Metabolism and Disposition. 9 (1) , 48-53, 1981 (PMID : 6111431)
- 38) Jansen, F.W. et al. : Br. Med. J. 2 (6091) , 896, 1977 (PMID : 922353)
- 39) Buist, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 36 (2) , 133-134, 1993 (PMID : 8398582)
- 40) 仲川義人編：医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, p108-117, 1994
- 41) Nawishy, S. et al. : Br J Clin Pharmacol. 13, 612P-613P, 1982
- 42) Eap, C.B. et al. : Ther Drug Monit 21, 166-170, 1999 (PMID : 10217335)
- 43) Leinonen, E. et al. : J Clin Psychopharmacol. 11, 313-318, 1991 (PMID : 1765574)
- 44) Mattila, M.J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 5 (Suppl.1) , 53S-55S, 1978 (PMID : 341944)

X I. 文 献

- 45) Seppälä, T. : Ann. Clin. Res. 9 (2) , 66-72, 1977 (PMID : 329743)
- 46) Elliott, H.L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 15 (Suppl. 2) , 323S-328S, 1983 (PMID : 6824563)
- 47) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No.106
- 48) Shaw, W.L. : Curr. Med. Res. Opin. 6 suppl. 7, 44-51, 1980
- 49) 吉村正一郎ほか : 急性中毒情報ファイル—第3版—, 廣川書店, p466, 1996
- 50) 増田裕ほか : 三共研究所年報 31, 112-128, 1979

2. その他の参考文献

治療に関する項目の参考文献

- ・ 東司ほか :
初老期, 老年期のうつ病およびうつ状態に対する Mianserin (テトラミド) の効果, Geriat. Med. 23, 786-797, 1985
- ・ 田島宣行ほか :
抗うつ剤 Mianserin Hydrochloride (Tetramide®) の臨床治験—1日1回就寝前投与法について—, 医学と薬学 12, 955-965, 1984
- ・ 岡田文彦ほか :
うつ病の三環系抗うつ薬難治例に対する四環系抗うつ薬ミアンセリン併用療法, 神経精神薬理 6, 429-436, 1984
- ・ 小俣和一郎 :
リエゾン精神医学における抗うつ剤の役割—4環系抗うつ剤塩酸ミアンセリン (Tetramide®) の使用を中心に—, 医学と薬学 12, 1865-1870, 1984

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テトラミド®は2022年1月現在、日本、イタリア、スペイン、ポルトガル他、世界15カ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

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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³⁹⁾。

オーストラリアの分類：B2 (TGA * database)

TGA database より有効成分名「mianserin」の情報を記載した。(2024年1月調査時点)

* 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)

B2 : 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 malformations or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

錠剤が粉碎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、本剤の粉碎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2月改訂