

mianserin hydrochloride (JAN)

ミアンセリン塩酸塩

四環系抗うつ剤

117

基本添付文書 テトラミド錠2022年11月改訂

【製品】規制等：(処方) 《テトラミド錠10mg 1982.12.15承認》

テトラミド Tetramide 錠10・30mg (オルガノン—第一三共)

【組成】〔錠剤〕：1錠中10mg, 30mg

【効能・効果】うつ病・うつ状態

【効能関連注意】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、投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮する(重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①②③}、その他の注意^①参照)

【用法・用量】ミアンセリン塩酸塩として1日30mgを初期用量とし、1日60mgまで増量し分服(増減)。また、1日1回夕食後あるいは就寝前に投与できる

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②MAO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(相互作用^①参照)

【重要な基本的注意】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、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 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(効能関連注意、重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①②③}、その他の注意^①参照) 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、躁病等が現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(効能関連注意、重要な基本的注意^{②④⑤}、特定背景関連注意^{①②~⑤}、その他の注意^①参照) 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(効能関連注意、重要な基本的注意^{②④⑤}、特定背景関連注意^{①②③}、その他の注意^①参照) 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現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(効能関連注意、重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①②~⑤}、その他の注意^①参照) ⑥投与量の急激な減少ないし中止により、振戦、焦燥感、不安等の離脱症状が現れることがある。中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う ⑦無顆粒球症が現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(重大な副作用^⑧参照) 【特定背景関連注意】⑧合併症・既往歴等のある患者 ⑨緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者：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 ⑩心疾患の患者：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 ⑪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 ⑫躁うつ病患者：躁転、自殺企図が現れることがある(効能関連注意、重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①②③}、その他の注意^①参照) ⑬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(重要な基本的注意^{③⑤}、特定背景関連注意^{①②}参照) ⑭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(重要な基本的注意^{③⑤}、特定背景関連注意^{①②}参照) ⑮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、自殺企図が現れることがある(効能関連注意、重要な基本的注意^{②~⑤}、特定背景関連注意^{①②}、その他の注意^①参照) ⑯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 ⑰QT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(torsades de pointesを含む)、心室細動を起こすことがある(重大な副作用^⑧参照) ⑱腎機能障害患者：代謝・排泄障害により副作用が現れることがある ⑳肝機能障害患者：代謝・

排泄障害により副作用が現れることがある ㉑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 ㉒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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている ㉓小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉔高齢者：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。起立性低血圧、ふらつき等が現れやすい

【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

①併用禁忌

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) (禁忌 ^② 参照)	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等が現れるおそれがある。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阻害剤に切り替えるときは、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、次のような説がある (1)中枢性アドレナリン受容体の感受性の増強 (2)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 (3)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

②併用注意

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、昏睡等が現れるおそれがある	機序は不明であるが、次のような説がある (1)中枢性アドレナリン受容体の感受性の増強 (2)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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②Syndrome 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。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 ③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)が現れることがある(重要な基本的注意^⑨参照) ④QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動(いずれも頻度不明)：(特定背景関連注意^{①②}参照) ⑤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、黄疸が現れることがある ⑥虚癩(頻度不明)

⑦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	眠気	振戦等のパー	構音障害、アカ	下肢不安症、鎮

2 ミアン

経系	キンソン症状、めまい・ふらつき、頭痛、不眠、視調節障害、躁転、焦燥感、不安、しびれ感	シジア、運動失調、ぼんやり	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	にかみ、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	

使用成績調査(1982年12月15日～1988年12月14日)を含む

【過量投与】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 ②処置：特異的な解毒剤は知られていない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 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(効能関連注意、重要な基本的注意②～⑤、特定背景関連注意①②③参照) 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 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 【保存等】室温保存。有効期間：[10mg] 5年、[30mg] 3年3ヵ月

【薬物動態】①血中濃度 ②健康成人男子24例に30mg(10mg錠3錠、30mg錠1錠)1回経口投与時のcross over法で比較した血漿中ミアンセリン濃度は、両群ともほぼ同様に推移、2時間後に最高値40～45ng/mL、以後2相性で減衰、72時間後にはほぼ消失。消失半減期は10mg錠群で18.2±1.3時間、30mg錠群で18.3±1.2時間で、両群間に有意差はなかった。10mg錠×3錠、30mg錠×1錠を投与時のパラメータはAUC(ng・hr/mL) 458.8±34.9、435.4±35.3、C_{max}(ng/mL) 45.2±2.9、40.7±2.6、T_{max}(時間)2.0±0.1、2.0±0.1、t_{1/2}(時間) 18.2±1.3、18.3±1.2 ③うつ病・うつ状態患者19例で1日1回投与時と分割投与時の定常状態の血漿中ミアンセリン濃度はほぼ同等。両投与方法間には5%の有意水準で相関が認められた。1日投与量30mg、60mgの定常状態での平均血漿中ミアンセリン濃度(ng/mL)は分割投与では20.6±17.95、25.5±21.91、1日1回投与では21.1±20.15、33.8±22.59(t-test：N.S.) ④分布 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、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) ⑤排泄：健康成人6例に¹⁴C-標識10mgを経口投与時、尿中に約70%排泄。尿中には未変化体のほか8-OH体、N-Oxide体等の代謝物を非抱合体又は抱合体として確認(外国人データ)

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 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臨床試験は、76施設、総症例436例について実施 ②各種うつ病・うつ状態に対する有効率は57.8%(252/436例) ③総症例8,679例中副作用が報告されたのは1,163例(13.40%)。そのうち主なものは眠気(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(再審査終了時) ④国内臨床試験(1日1回投与)：二重盲検比較試験を含む臨床試験は、32施設、総症例184例について実施 ⑤各種うつ病・うつ状態に対する有効率は60.3%(111/184例) ⑥承認時迄の症例184例中副作用が報告されたのは33.7%(62/184例)。そのうち主なものは、眠気(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 【薬効薬理】①作用機序：うつ病・うつ状態に対する作用機序は、脳内でノルアドレナリンのturnoverを亢進、またシナプス前 α -アドレナリン受容体阻害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、受容体への刺激を増進することによると考えられる ②レセルピンに対する作

用：マウスでの眼瞼下垂、低体温、ネコの外側膝条体で橋-膝条体-後頭野(PGO)スパイク発生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 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で、ノルアドレナリンのturnoverを亢進することを示唆 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り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。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を示唆 ⑤カテコールアミン取り込みに対する作用：in vivoでラットの脳についての取り込み実験、in vitroでウサギ脳切片及びラット脳細胞のシナプトソームを用いた実験などで、カテコールアミン取り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 ⑥その他の薬理作用 ⑦抗セロトニン作用：マウス、ラット、ウサギでの行動観察、体温測定及び脊髄ラットの後肢伸展反射を指標とした実験などで、トリプタミン、5HTP等に対し拮抗作用を示し、抗セロトニン作用を有する ⑧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。ウサギで脳波覚醒反応実験で、フィズスチグミンに対し拮抗しないなど抗コリン作用は弱い

【性状】ミアンセリン塩酸塩〔塩酸ミアンセリン(JAN別)〕は白色～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。融点：約265℃(分解)