

※2002年12月改訂(第3版)
※2002年3月改訂

日本標準商品分類番号
871179

貯法
室温保存
使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

四環系抗うつ剤

指定医薬品
要指示医薬品：注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

テトラミド[®]錠 10mg

テトラミド[®]錠 30mg

TETRAMIDE[®]

塩酸ミアンセリン錠

	錠10mg	錠30mg
承認番号	21300AMZ00374000	21300AMZ00375000
薬価収載	1983年2月	1989年6月
販売開始	1983年4月	1989年6月
再審査結果	1990年9月	—

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- MAO阻害剤を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- テルフェナジン、アステミゾールを投与中の患者[QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。]

【組 成 ・ 性 状】

※※1. 組 成

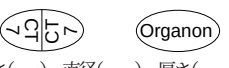
1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添 加 物
テトラミド錠 10mg	塩酸ミアンセリン 10mg	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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール6000、酸化チタン
テトラミド錠 30mg	塩酸ミアンセリン 30mg	

2. 製剤の性状

テトラミド錠10mg：白色のフィルムコート錠

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ト錠

販売名	識別コード	外 形 等
テトラミド錠 10mg	CT4 ☆ORGANON	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 100 6.1 2.5
テトラミド錠 30mg	CT7 Organon	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 300 12.3×6.1 3.5

【効 能 又 は 効 果】

うつ病・うつ状態

【用 法 及 び 用 量】

塩酸ミアンセリンとして、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。

【使 用 上 の 注 意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進等の患者[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。]
- 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。]

- (3)肝・腎障害のある患者[代謝・排泄障害により副作用があらわれることがある。]
- (4)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。]
- (5)躁うつ病患者[躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者[精神症状が増悪されることがある。]
- (7)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。]
- (8)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児[「小児等への投与」の項参照]
- (9)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

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。**

3. 相互作用

(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	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阻害剤による増加およ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

(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
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
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。

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

1日分割投与

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〕

1日1回投与

承認時迄の症例184例中副作用が報告されたのは62例(33.70%)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。〔1日1回投与承認時〕

(1) 重大な副作用

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(CPK)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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

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ので、定期的に血液検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	浮腫
循環器		頻脈	動悸 血圧降下
精神神経系 ^{注2)}	ねむけ 下肢不安症 ^{注3)}	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
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 ^{注4)}		AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 γ-GTP上昇 肝障害	Al-P上昇
その他		脱力感 倦怠感 排尿困難 発汗	鼻閉 体重増加 浮腫

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) 頻度不明

注4) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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〔高齢者では、起立性低血圧、ふらつき等があらわれやすい。〕。

6. 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まわ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。〕。

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている¹⁾。〕。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない。〕。

8. 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。〕。

9. その他の注意

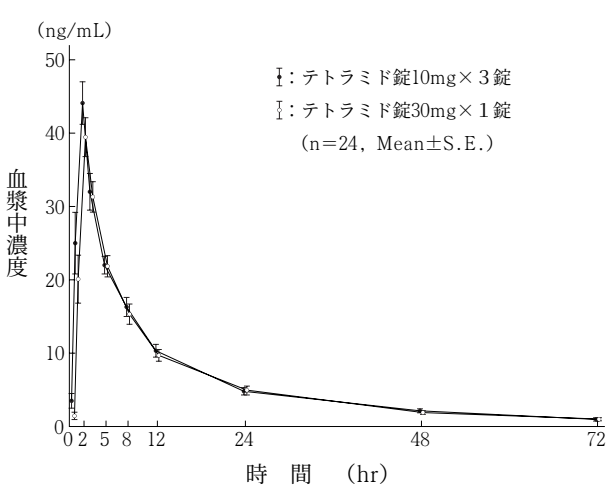
非定型精神病のうつ状態に対しては、十分な効果が得られていないとの報告がある。

【薬 物 動 態】

1. 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。

血漿中ミアンセリン濃度の経時的推移と吸収特性値



パラメータ	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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)

(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²⁾。

定常状態での平均血漿中濃度

投与法 1日投与量	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.)

2. 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。(オルガノン社研究所)

3. 代謝・排泄³⁾

健康成人6例に¹⁴C標識塩酸ミアンセリン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。(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 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)であった。

2. 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)であった。

【薬効薬理】

塩酸ミアンセリンのうつ病・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。

1. 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。

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。

3. カテコールアミン放出の促進作用⁹⁾

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。

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^{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。

5. その他の薬理作用

(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、5-HTP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。

(2) 抗コリン作用

マウスの行動観察¹³⁾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。また、ウサギでの脳波覚醒反応を指標とした実験¹⁵⁾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。

【有効成分に関する理化学的知見】

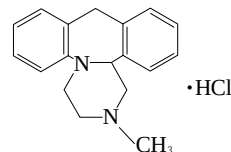
※一般名：塩酸ミアンセリン(Mianserin Hydrochloride)

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：

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=(オクタノール相の塩酸ミアンセリン濃度/水相の塩酸ミアンセリン濃度)

(フラスコ振とう法)

融点：約265°C(分解)

※【包装】

テトラミド錠10mg 105錠(PTP) 630錠(PTP) 1,000錠(瓶)
2,100錠(PTP)

テトラミド錠30mg 100錠(PTP) 500錠(PTP・瓶)

【主要文献】

- 1) Buist, A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. **36**, 133 (1993)
- 2) 村崎光邦ほか：臨床精神医学 **17**, 553 (1988)
- 3) de Jongh, G. D. et al.: Drug Metabolism and Disposition **9**, 48 (1981)
- 4) 上岡利春ほか：日本薬理学雑誌 **76**, 533 (1980)
- 5) van Riezen, H. et al.: Monographs in Neural Sciences **3**, 37 (1976)
- 6) Leonard, B. E.: Psychopharmacologia **36**, 221 (1974)
- 7) Leonard, B. E.: Biochem. Pharmacol. **25**, 1939 (1976)
- 8) Kafoe, W. F. et al.: Biochem. Pharmacol. **25**, 2455 (1976)
- 9) Baumann, P. A. et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **300**, 31 (1977)
- 10) Goodlet, I. et al.: Br. J. Pharmacol. **61**, 307 (1977)
- 11) Raiteri, M. et al.: J. Pharm. Pharmacol. **28**, 483 (1976)
- 12) 酒井 豊ほか：日本薬理学雑誌 **76**, 213 (1980)
- 13) van Riezen, H.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **198**, 256 (1972)
- 14) Maj, J. et al.: Psychopharmacology **59**, 79 (1978)
- 15) 酒井 豊ほか：日本薬理学雑誌 **76**, 479 (1980)

【文献請求先】

日本オルガノン株式会社 メディカルインフォセンター
〒530-0003 大阪市北区堂島1-6-20

製造元



日本オルガノン株式会社

大阪市北区堂島1-6-20
電話 06(6347)9900(代表)

販売元



三共株式会社

SANKYO 東京都中央区日本橋本町3-5-1
電話 03(5255)7111(大代表)