

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（1998年9月）に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

四環系抗うつ剤
セチプチリンマレイン酸塩

テシプール錠1mg

TECIPUL Tablets 1mg

剤形	錠剤（素錠）
規格・含量	1錠中、セチプチリンマレイン酸塩1mg
一般名	和名：セチプチリンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Setiptiline Maleate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月27日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1989年9月1日（旧販売名）
開発・製造販売・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2022年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤 形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
8. 溶出試験	7
9. 生物学的試験法	7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7
11. 製剤中の有効成分の定量法	8
12. 力 価.....	8
13. 容器の材質	8
14. その他.....	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果.....	9
2. 用法及び用量.....	9
3. 臨床成績	9

VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸 収	21
4. 分 布	21
5. 代 謝	23
6. 排 泄	25
7. 透析等による除去率	25
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	29
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 一般薬理	38
2. 毒 性	40
X. 取扱い上の注意等に関する項目	44
1. 有効期間又は使用期限	44
2. 貯法・保存条件	44
3. 薬剤取扱い上の注意点	44
4. 承認条件	44
5. 包 装	44
6. 同一成分・同効薬	44
7. 国際誕生年月日	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
9. 薬価基準収載年月日	44
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	45

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
12. 再審査期間	45
13. 長期投与の可否	45
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	45
15. 保険給付上の注意	45
XI. 文献	46
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47
XII. 参考資料	48
主な外国での発売状況	48
XIII. 備考	49
その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テシプール錠 1mg（一般名：セチプチリンマレイン酸塩）はオランダのオルガノン社で合成され、持田製薬（株）が世界に先駆けて開発した四環系抗うつ剤である。

従来から、イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩などの三環系抗うつ薬が、うつ病に対する薬物療法の主流を成してきた。しかし、これらの薬剤は、十分な抗うつ作用を持つ反面、中毒用量と臨床用量のいわゆる安全域が比較的狭いこと、抗コリン作用による口渇、便秘、排尿困難、視調節障害などの副作用が多いこと、また、効果が遅効性であることやしばしば治療に抵抗する症例が出現することなど、安全性や有効性の面でいくつかの問題を抱えている。

近年、三環系抗うつ薬のこのような欠点を改良する目的で、三環系抗うつ薬とは、構造を異にする新しいタイプの抗うつ薬の開発が進められ、すでに四環系抗うつ薬であるミアンセリン塩酸塩が、本邦を含め多くの国で使用されている。

テシプール錠 1mg はミアンセリン塩酸塩を基礎に、四環構造を持つ抗うつ薬の研究をさらに発展させ、より低用量で抗うつ効果を発揮するピペリジノ誘導体として開発された。

持田製薬（株）では、1977年より世界に先駆けて本剤の開発に着手し、種々の基礎的研究及び臨床的検討により本剤の有用性が確認され、本剤はこれらの成績に基づき 1989年6月に、うつ病・うつ状態を適応症とした抗うつ薬として承認されるに至った。さらに、1992年9月、より服用しやすくするため、錠剤を小型化した。また 4,148 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行なった結果、1999年3月薬事法第14条第2項各項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 中枢ノルアドレナリン作動性神経を活性化することにより抗うつ作用を発揮する四環系抗うつ剤本剤は、シナプス前 α_2 -アドレナリン受容体遮断作用によりネガティブフィードバックを断ちシナプス間隙へのノルアドレナリンの遊離を促進するとともに、脳内ノルアドレナリンの代謝回転を亢進することにより抗うつ作用を発揮する（*in vitro*）。

2. 精神科領域及び内科領域における各種うつ病、うつ状態に対する有効率は 59.4%であり、抑うつ、不安・焦燥、意欲低下などの精神症状、不眠、全身倦怠、頭重などの身体症状に高い臨床効果が認められる。

3. 抗コリン作用は弱いことが認められている（マウス、ウサギ）。

マウスにおいて、トレモリンに対して極めて弱い拮抗作用しか示さないことが、またウサギにおいて、フィゾスチグミン覚醒反応に対する影響も軽度であった。

4. 副作用発現率は 11.0%（509 例/4,632 例）であり、主な副作用は眠気（4.5%）、口渇（2.3%）、めまい・ふらつき・立ちくらみ（2.0%）、便秘（1.1%）、倦怠感・脱力感（0.9%）等であった（再審査終了時（承認時及び市販後の使用成績調査））。

重大な副作用として Syndrome malin（悪性症候群）、無顆粒球症の発現が報告されている。使用に際しては「使用上の注意」を参照のこと。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テシプール錠 1mg

(2) 洋名

TECIPUL Tablets 1mg

2. 一般名

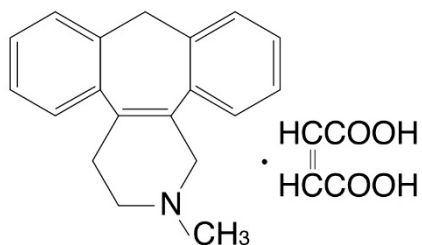
(1) 和名 (命名法)

セチプチリンマレイン酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Setiptiline Maleate (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{19}N \cdot C_4H_4O_4$

分子量 : 377.44

5. 化学名 (命名法)

2,3,4,9-Tetrahydro-2-methyl-1*H*-dibenzo[3,4 : 6,7]cyclohepta[1,2-*c*]pyridine maleate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：なし

略 号：なし

治験番号：MO-8282、MOD-20

7. CAS 登録番号

57262-94-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸 (100) 又はクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、水又は酢酸エチルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

相対湿度 53.7%～91.1%の各条件下で重量変化を検討したが、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 153～158℃

(5) 酸塩基解離定数

pka : 7.81 (pkb : 6.19)

本品はマレイン酸塩であることから水酸化ナトリウムによる滴定曲線からは解離定数を求めることはできなかった。よって本品の遊離型をメタノール・水混液に溶解して測定を行った。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度 : $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (262nm) : 325～345 (乾燥後 0.025g、メタノール、2,000mL)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種試験条件下における原薬の安定性を以下に示す。

長期保存試験及び苛酷試験

保存条件			保存期間	外 観	残存率		
長期保存試験		室 温	プラスチック瓶	36 ヶ月	変化なし	100.2%	
苛 酷 試 験	固 体 状 態	温度	60℃	ガラスシャーレ	6 ヶ月	変化なし	99.7%
			50℃	ガラスシャーレ	6 ヶ月	変化なし	99.2%
			40℃	ガラスシャーレ	12 ヶ月	変化なし	99.5%
	湿度	40℃ 75%	ガラスシャーレ	6 ヶ月	変化なし	99.5%	
		30℃ 75%	ガラスシャーレ	12 ヶ月	変化なし	99.9%	
	光	室内散乱光下	ガラスシャーレ	6 ヶ月	変化なし	100.2%	
	水 溶 液	水溶液中で 6 時間加熱 (約 85℃、中性 a)		6 時間	変化なし	薄層クロマトグラフ 変化なし	
水溶液中で 6 時間加熱 (約 85℃、酸性 b)		6 時間	変化なし	薄層クロマトグラフ 変化なし			
水溶液中で 6 時間加熱 (約 85℃、アルカリ性 c)		6 時間	変化なし	薄層クロマトグラフ 変化なし			
室内散乱光下 (約 600 ルクス)、 1 日約 8 時間照射 (中性 a)		7 日	変化なし	薄層クロマトグラフ 変化なし			

(3 ロット平均)

a) 1g に水・メタノール混液 (1 : 1) 50mL を加えて溶かす。

b) 1g に 1N 塩酸試液・メタノール混液 (1 : 1) 50mL を加えて溶かす。

c) 1g に 1N 水酸化ナトリウム試液・メタノール混液 (1 : 1) 50mL を加えて溶かす。

4. 有効成分の確認試験法

- 1) ドラーゲンドルフ試薬による呈色反応
- 2) 重クロム酸カリウム・硫酸試液との反応 (加熱により青緑色)
- 3) 紫外吸収スペクトル ($\lambda_{\max} = 260 \sim 264 \text{nm}$)

5. 有効成分の定量法


本品を乾燥し、その約 0.2g を精密に量り、氷酢酸 40mL を加えて溶かし、0.1N 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い補正する。

0.1N 過塩素酸 1mL = 37.744mg $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

性状	白色の素錠
外形 (mm)	
重量 (mg)	90
識別コード	MO130

(2) 製剤の物性

重量偏差試験：本剤は日局 重量偏差試験法錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

崩壊試験：本剤は日局 崩壊試験法錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

MO130

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中セチプチリンマレイン酸塩を 1mg 含有する。

(2) 添加剤

添加剤として乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

長期安定性試験

保存条件	保存形態	期間	結果
室温	PTP 包装	5 年	性状、崩壊試験、溶出試験、定量値に変化を認めなかった。

加速試験と相対比較試験

本品を PTP 包装に入れて加速試験を行った結果、品質的变化を認めず安定であった。

また、プラスチック容器に入れた本品は相対比較試験を行った結果、PTP 包装の本品と同様に安定であった。

加速試験と相対比較試験

	保存条件		保存期間	外観	残存率 (%)
	加 速 試 験	40°C 75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
室 温		PTP 包装	6 ヶ月	変化なし	100.4
相対比較試験	40°C 75%RH	プラスチック容器	3 ヶ月	変化なし	100.0

(3 ロット平均)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

薄層クロマトグラフ法により試験した結果、本品以外のスポットは認められなかった。

8. 溶出試験

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ. 4. 有効成分の確認試験法」に準ずる。

11. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法による。

12. カ 価

該当しない

13. 容器の材質

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

内包（ピロー） : ポリプロピレン

バラ包装 瓶 : ポリエチレン

キャップ : ポリエチレンパッキン付き鋼板製

14. 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

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。[8.1-8.4、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

(解説)

米国 FDA は、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 SSRI 等の抗うつ剤の短期プラセボ対照試験（臨床試験数 295 試験、対象患者合計 77,000 例以上）の総合的解析を行い、抗うつ剤投与群 24 歳以下の患者における自殺念慮や自殺企図のリスクはプラセボ群に比し高いことを報告し、警告の改訂等の措置を実施した。

これを受け、国内においても全ての抗うつ剤を対象に使用上の注意の改訂が行なわれ、本剤についても改訂した。なお、25 歳以上の患者では自殺念慮や自殺企図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は減少したと報告されている。

2. 用法及び用量

セチプチリンマレイン酸塩として、通常成人 1 日 3mg を初期用量とし、1 日 6mg まで漸増し、分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

〈国内第Ⅲ相試験及び一般臨床試験〉

全国 76 施設で精神科領域及び内科領域における各種うつ病・うつ状態患者 678 例を対象に、本剤 1 回 1～2mg を 1 日 3 又は 4 回、適宜増減（1 日の最大投与量が規定された試験では、6～20mg を上限）しながら 4 週間以上経口投与した。その結果、本剤の各種うつ病・うつ状態に対する有効率は、59.4%（384/647 例）であった。

副作用発現頻度は、32.2%（215/667 例）であった。主な副作用は、眠気 14.2%（95/667 例）、めまい・ふらつき・立ちくらみ及び口渇各 9.3%（62/667 例）であった¹⁻²¹⁾。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回経口投与試験²²⁾

健康成人男性 3 例にテシプール錠 1mg を 1mg から開始し、single blind 法によりプラセボを含めて、隔日に 2mg、5mg、10mg と増量し単回経口投与した。テシプール錠 1mg 単回投与により、眠気、全身がだるい、疲労感、脱力感、頭がボーとする、頭が重い、集中力低下などの自覚症状の訴えがみられたが、その多くは用量との間に明らかな相関性がなかった。加えて理学的検査、生理学的検査及び臨床検査には、臨床上有意味な変動が認められなかったことから、1 日 10mg までの耐薬性は比較的優れているものと考えられた。

注：本剤の承認用法・用量は「通常成人 1 日 3mg を初期用量とし、1 日 6mg まで漸増し、分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

2) 反復経口投与試験²²⁾

健康成人男性 3 例にテシプール錠 1mg を 1 回 1mg、1 日 3 回、7 日間反復経口投与した。自覚症状では、3 例のうち 1 例に「夜よく眠れる」という訴えがあった以外、特記すべき訴えはなかった。理学的所見（血圧、脈拍数、呼吸数、体温等）、眼底、心電図所見、血液、血清生化学検査及び尿検査成績に変化は認められなかった。投与前、4 日目、8 日目に測定した脳波は、全例に slow wave の出現を認め、また、basic rhythm にも slow 化傾向が認められた。

3) 眼圧、瞳孔径に及ぼす影響²³⁾

開放隅角を有する健康成人男性 3 例に本剤 2mg を単回投与した。また、1 眼に急性閉塞隅角緑内障発作の処置を受け他眼が慢性閉塞隅角緑内障又は狭隅角の患者 5 名、及び 1 眼又は両眼が慢性閉塞隅角緑内障の患者 5 例の計 10 例に対して本剤 1~2mg を単回投与した。健康成人男性では、眼圧上昇、瞳孔散大は認められなかった。また、緑内障患者においても全例に病的な眼圧上昇及び瞳孔散大は認められなかった。両群において、眼の局所的变化は認められなかった。また、明らかな血圧変化はなく、全身的にも特に副作用は認められなかった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 第Ⅱ相臨床試験（国内）³⁻⁹⁾

テシプール錠 1mg の初回用量を 3~6mg/日（3 分服）とし、効果が認められない場合あるいは不十分な場合は 10mg/日（3 分服）まで増量し経口投与したときの各種うつ病、うつ状態に対する有効性、安全性を検討した。

・初回投与量による層別化：3mg/日（平均 2.8mg/日）以下の群の改善以上の改善率は 64.0%（32/50 例）、4~6mg/日（平均 5.5mg/日）の改善率は 65.0%（52/80 例）であり、初回投与量を増すことによる改善率の明らかな上昇は認められなかったことから、初期の用量としては 3mg/日でよいとの結論が得られた。

・1 日最高投与量による層別化：3mg/日（平均 2.8mg/日）以下の群の改善以上の改善率は 75%（18/24 例）、4~6mg/日（平均 5.6mg/日）の改善率は 70.1%（47/67 例）と両群はほぼ同等の改善率を示した。一方、7~9mg/日（平均 8.6mg/日）の群の改善率は 60.0%（15/25 例）、10mg/日（平均 13.6mg/日）以上の改善率は 50.0%（12/24 例）であり、7mg/日以上に漸増しても改善率の上昇は認められなかった。したがって、本剤の漸増投与は、一般的には 6mg/日まででよいと考えられた。

注：本剤の承認用法・用量は「通常成人 1 日 3mg を初期用量とし、1 日 6mg まで漸増し、分割経口投与する。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) 無作為化並行用量反応試験

無作為化並行用量反応試験（多施設二重盲検群間比較による用量設定試験）は実施していない。

2) 比較試験^{1, 2)}

①単相型うつ病、両相型うつ病、退行期うつ病、反応性うつ病及び抑うつ神経症と診断された患者を対象に、アミトリプチリン塩酸塩を対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。テシ

プール錠 1mg は、第 1 週目は 1 日 3mg、第 2 週目以降は上限 6mg/日まで症状に応じて適宜増減し、やむを得ない場合でも 9mg/日を超えないものとした。アミトリプチリン塩酸塩は、第 1 週目は 1 日 75mg、第 2 週目以降は上限 150mg/日まで症状に応じて適宜増減し、やむを得ない場合でも 225mg/日を超えないものとした。投与期間は、それぞれ 4 週間とした。その結果、本剤の有用性が認められた。

②初回うつ病、周期性うつ病、躁うつ病のうつ状態、躁うつ病の混合病相、反応性うつ病、更年期・初老期うつ病、老年期うつ病、神経症のうつ状態と診断された患者を対象に、ミアンセリン塩酸塩を対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。テシプール錠 1mg は、1～3 日は 1 日 3mg (分 3)、投与 4 日以降は上限 6mg/日まで症状に応じて適宜増減した。ミアンセリン塩酸塩錠は、1～3 日は 1 日 30mg (分 3)、投与 4 日以降は上限 60mg/日まで症状に応じて適宜増減した。投与期間は、それぞれ 4 週間とした。その結果、本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験²¹⁾

〈長期投与・依存性試験〉

各種うつ病、うつ状態の患者 30 例を対象として、テシプール錠 1mg 1 回 2 錠 (2mg)、1 日 3 回 (毎食後) ないし 4 回 (毎食後と就寝前) を平均 84.5 日間投与し (最低 11 日間、最高 341 日間)、主として長期使用による副作用、心電図に及ぼす影響、薬物依存性について検討した。副作用は 17% に認められ、その内訳は、口渇、就寝中足の蟻走感、倦怠感、眠気、肥胖であり、いずれも処置を要さぬ程度のものであり継続投与可能であった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。心電図上、心筋伝導障害を有していた症例を含めて、本剤投与により投与前の所見から悪化した症例はなく、心臓に対する影響の少ない薬剤であると考えられた。また、薬物依存性は認められなかった。なお、改善以上の改善率 97% であった。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

〈使用成績調査〉

使用成績調査での調査症例数は 4,148 例であった。安全性解析対象症例 3,965 例中 294 例 (7.41%) に副作用が認められた。患者背景因子別層別解析では、副作用発現率は性別 (女性で高い)、使用理由別 (両極型うつ病群で高い)、アレルギー素因別 (アレルギー素因を有する群で高い)、合併症別 (合併症併発群で高い)、併用薬剤別 (薬剤併用群で高い)、併用療法別 (療法併用群で高い)、1 日平均投与量別 (3mg 未満及び 3mg 超～6mg 以下群で高い)、投与期間別 (投与初期に高い) で有意差が認められた。

有効性解析対象症例 3,797 例中 2,606 例が改善以上を示し、改善率 68.6% であった。

高齢者 (65 歳以上～80 歳未満) 及び超高齢者 (80 歳以上) における副作用発現率及び改善率は 65 歳未満の群と比較して差はなかった。

長期 (57 日以上) 投与された患者は 2,706 例認められ、そのうち 57 日以降に副作用が発現した症例は 36 例あったが、長期投与により特に多く発現した副作用症状は見られなかった。有効性については長期投与の 73.3% が改善例であり、57 日未満の改善率 58.7% (686/1,169 例) と比べ高かった。

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

四環系ピペリジノ誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

セチプチリンマレイン酸塩のうつ病・うつ状態に対する作用機序は、主にシナプス前の α_2 -アドレナリン受容体を遮断することによりシナプス間隙へのノルアドレナリン遊離を促進するとともに、脳内ノルアドレナリンの代謝回転を亢進させることにより中枢ノルアドレナリン作動性神経の活動度を増強することと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 神経薬理試験

① 脳内モノアミンの代謝回転亢進作用^{24, 25)}

ラットでのモノアミン合成阻害剤を用いた実験で、ノルアドレナリンの代謝回転を亢進することが示唆されている (図 1-a、図 1-b)。

図 1-a α -メチルチロシン誘発脳内ノルアドレナリンレベル低下に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩の影響

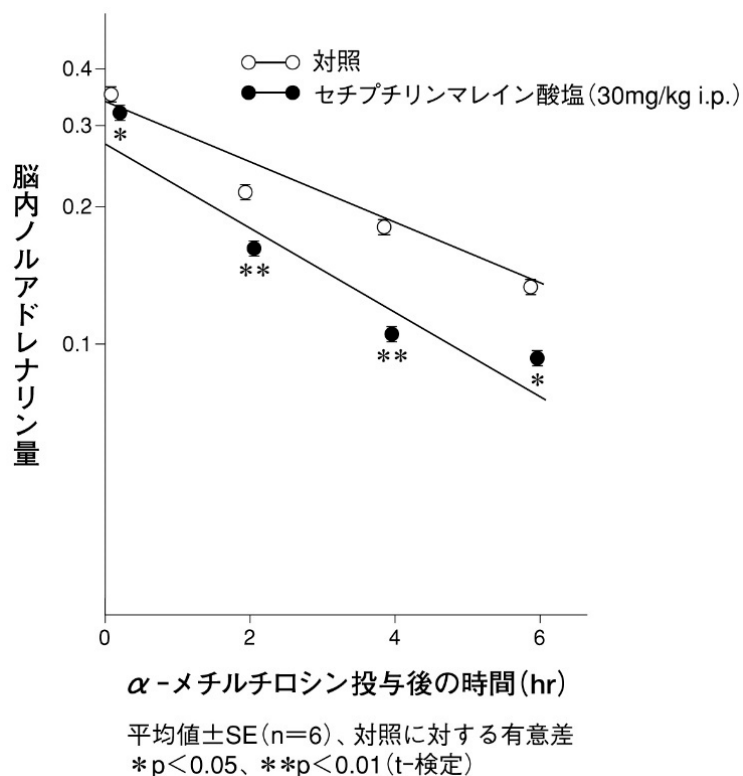
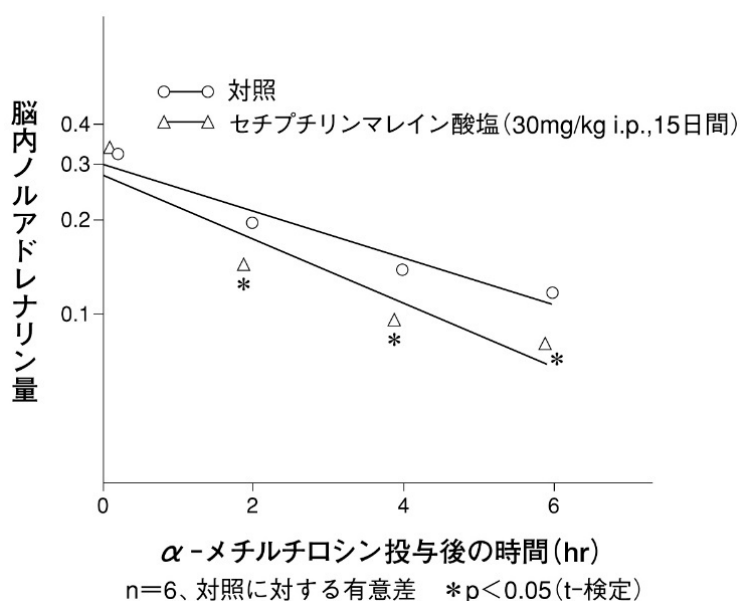


図 1-b ラット α -メチルチロシン誘発脳内ノルアドレナリンレベル低下に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩慢性投与の影響



セチプチリンマレイン酸塩は、三環系抗うつ薬と同様、連投により効果があるばかりでなく、ミアンセリンと同様に、1回のみ急性投与で、脳内ノルアドレナリンの代謝回転を亢進させた。

②モノアミン取込みに対する作用^{24, 25)}

ラットにおいて、脳内モノアミン取込み阻害作用を示さないことが、また、*in vitro* 実験でも弱いノルアドレナリン取込み阻害作用しか示さないことが認められている (表 1)。

表 1 視床下部及び線条体シナプトゾームにおけるモノアミン取込みに及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、アミトリプチリン、ミアンセリンの影響 (*in vitro*)

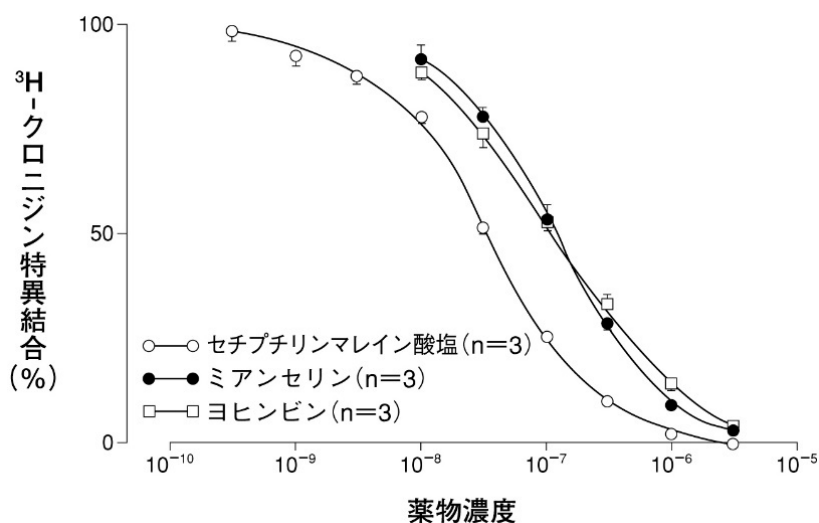
薬 物	IC ₅₀ (M)		
	視床下部		線条体
	NAd	5-HT	DA
セチプチリンマレイン酸塩	2.2×10 ⁻⁷	>1.0×10 ⁻⁵	>1.0×10 ⁻⁵
アミトリプチリン	1.2×10 ⁻⁸	1.1×10 ⁻⁷	1.7×10 ⁻⁶
ミアンセリン	1.1×10 ⁻⁷	2.6×10 ⁻⁶	>1.0×10 ⁻⁵

NAd: ノルアドレナリン、5-HT: セロトニン、DA: ドーパミン

③クロニジン拮抗作用^{24, 25)}

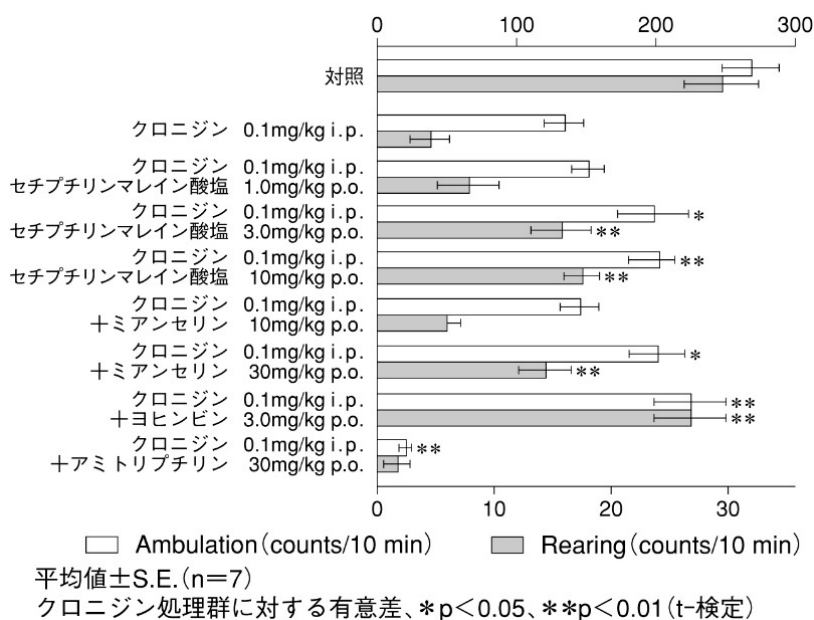
ラット大脳皮質膜分画及びモルモット摘出回腸標本を用いた *in vitro* 実験ならびにマウスを用いたクロニジン誘発行動抑制試験においてクロニジン拮抗作用が認められ、シナプス前の α_2 -アドレナリン受容体を遮断することが示唆されている (図 2、図 3)。

図2 大脳皮質膜分画への³H-クロニジン特異結合に対するセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、ヨヒンビンの阻害作用



³H-クロニジンの特異結合に対して、セチプチリンマレイン酸塩は濃度に依存した阻害作用を示し、IC₅₀値は 24.3±1.2nM であった。ミアンセリン及びヨヒンビンも同様の阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ 118±24.5 及び 113±14.5nM であった。

図3 クロニジン誘発行動抑制に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、ヨヒンビン、アミトリプチリンの影響



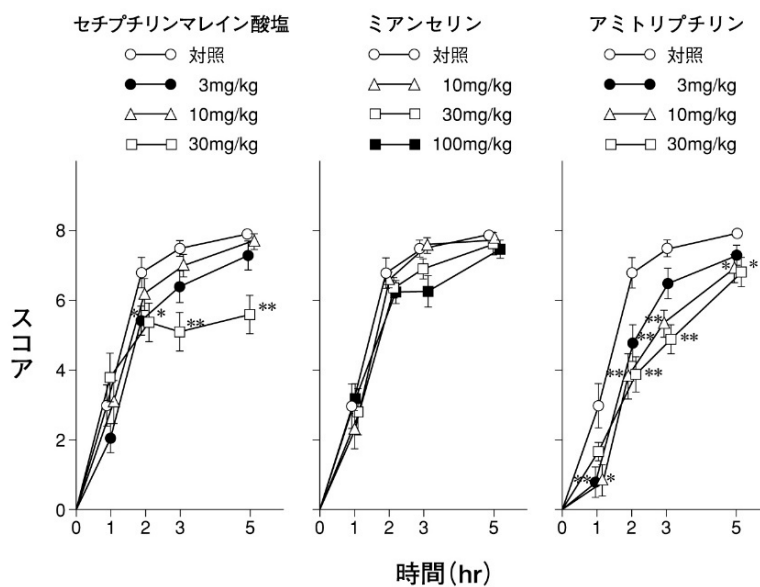
セチプチリンマレイン酸塩の 3 及び 10mg/kg 投与により、クロニジンによる ambulation 及び rearing の抑制は、ともに有意に拮抗された。ミアンセリンの 30mg/kg 及びヨヒンビンの 3mg/kg 投与でも同様に有意な拮抗作用が認められた。

2) 行動薬理試験

① レセルピン拮抗作用²⁴⁾

マウスにおいて、レセルピン投与時に認められる眼瞼下垂に対しては拮抗作用を示したが、低体温には拮抗しないことが認められている (図 4、図 5)。

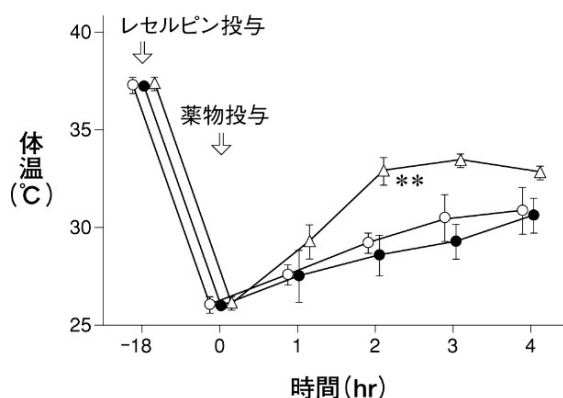
図 4 レセルピン誘発眼瞼下垂に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、アミトリプチリンの影響



平均値±S.E. (n=10)、対照に対する有意差
*p<0.05、**p<0.01 (t-検定)

レセルピン 2.0mg/kg を皮下注射した後、経時的に眼瞼下垂を観察したところ、セチプチリンマレイン酸塩は 3 及び 30mg/kg の投与で有意に拮抗した。アミトリプチリンも 3~30mg/kg の投与で有意に拮抗したが、ミアンセリンは 100mg/kg でも拮抗しなかった。

図 5 レセルピン誘発低体温に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、アミトリプチリンの影響



平均値±S.E. (n=6)、対照に対する有意差 **p<0.01 (t-検定)

○—○ 対照
●—● セチプチリンマレイン酸塩 (10mg/kg, p.o.)
△—△ アミトリプチリン (3mg/kg, p.o.)

レセルピン 2.5mg/kg を皮下注した後、経時的に直腸温をサーミスター温度計を用いて測定した結果、セチプチリンマレイン酸塩は 10mg/kg 投与によっても低体温を回復させなかった。一方、アミトリプチリンは 3mg/kg 投与で低体温に有意に拮抗した。

②抗コリン作用^{24, 26)}

マウスを用いた実験において、トレモリンに対し極めて弱い拮抗作用しか示さないこと(表 2、表 3)が、また、ウサギを用いた実験において、フィズスチグミン誘発 yawning 及びフィズスチグミン覚醒反応に対する影響も軽度である等、中枢性及び末梢性の抗コリン作用は弱いことが認められている。

表 2 トレモリン誘発振戦に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、アミトリプチリンの影響

薬物	投与量 (mg/kg, p.o.)	n	Score of tremor			
			トレモリン投与後の時間 (min)			
			15	30	45	60
対照	—	8	24.0	24.0	24.0	22.0
セチプチリンマレイン酸塩	10	8	24.0	23.0	23.0	19.5
	30	8	21.0	22.0	22.0	20.0
	100	8	11.0 ^{§§}	17.0 [§]	19.0	16.0
ミアンセリン	10	8	21.0	21.0	21.0	19.0
	30	8	6.0 ^{§§}	13.0 ^{§§}	17.0 [§]	15.0 [§]
	100	8	4.0 ^{§§}	5.0 ^{§§}	12.0 ^{§§}	6.0 ^{§§}
アミトリプチリン	3	8	16.0 [§]	20.0	22.0	16.5
	10	8	8.5 ^{§§}	9.0 ^{§§}	8.0 ^{§§}	9.0 ^{§§}
	30	8	5.0 ^{§§}	5.0 ^{§§}	5.0 ^{§§}	5.5 ^{§§}

対照に対する有意差、(Mann-Whitney U-test)、§ : p<0.05、§§ : p<0.01

セチプチリンマレイン酸塩は 100mg/kg 投与で、トレモリンにより誘発された振戦を有意に抑制したが、アミトリプチリンは 3~30mg/kg、ミアンセリンは 30mg/kg 以上の投与で有意に抑制した。

表 3 トレモリン誘発唾液分泌亢進、流涙、下痢に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、アミトリプチリンの影響

Drug	投与量 (mg/kg, p.o.)	No. of mice positive / No. of mice tested											
		流涎				流涙				下痢			
		15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60 (min)
対照	—	8/8	8/8	8/8	8/8	7/8	8/8	6/8	4/8	0/8	5/8	5/8	5/8
セチプチリンマレイン酸塩	10	8/8	8/8	8/8	8/8	7/8	7/8	6/8	7/8	0/8	2/8	3/8	3/8
	30	6/8	8/8	8/8	8/8	4/8	5/8	5/8	4/8	0/8	0/8 [†]	2/8	2/8
	100	6/8	7/8	7/8	8/8	5/8	5/8	5/8	5/8	0/8	0/8 [†]	0/8 [†]	0/8 [†]
ミアンセリン	10	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	6/8	8/8	0/8	1/8	0/8 [†]	1/8
	30	6/8	8/8	7/8	8/8	6/8	5/8	6/8	5/8	0/8	0/8 [†]	0/8 [†]	0/8 [†]
	100	6/8	8/8	8/8	8/8	1/8 [†]	2/8 ^{††}	3/8	2/8	0/8	1/8	0/8 [†]	0/8 [†]
アミトリプチリン	3	7/8	8/8	8/8	8/8	6/8	6/8	4/8	2/8	0/8	1/8	1/8	2/8
	10	3/8 [†]	7/8	8/8	8/8	4/8	6/8	4/8	6/8	0/8	1/8	1/8	1/8
	30	0/8 ^{††}	3/8 [†]	5/8	4/8	2/8 [†]	3/8 [†]	2/8	2/8	0/8	0/8 [†]	0/8 [†]	0/8 [†]

対照に対する有意差、† : p<0.05、†† : p<0.01 (χ^2 検定)

トレモリンによる流涙、唾液分泌亢進及び下痢の諸症状は、アミトリプチリン 30mg/kg 投与により、いずれも著明に抑制されたが、ミアンセリン 100mg/kg によっては流涙及び下痢の有意な抑制が認められたにとどまり、セチプチリンマレイン酸塩の 100mg/kg によっては、下痢の有意な抑制が認められたのみであった。

③強制水泳試験における作用²⁴⁾

臨床効果との間に高い正の相関関係の見られるラットの強制水泳試験においてうつ病モデルの不動時間を著明に短縮することが認められている (表 4)。

表 4 強制水泳試験における不動時間に及ぼすセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、アミトリプチリン、イミプラミン、クロルプロマジン、ジアゼパムの影響

薬物		投与量 (mg/kg, p.o.)	n	不動時間 (sec)
実験 1	対照	—	10	153.4 ± 5.0
	セチプチリンマレイン酸塩	0.1	10	137.6 ± 15.5
		0.3	10	118.4 ± 10.6*
		1	10	86.1 ± 10.9**
	ミアンセリン	1	10	129.8 ± 11.1
		3	10	110.4 ± 15.8*
		10	10	71.9 ± 10.6**
	アミトリプチリン	1	10	143.7 ± 10.6
		3	10	125.1 ± 16.0
		10	10	59.3 ± 7.5**
実験 2	対照	—	10	150.9 ± 8.5
	イミプラミン	1	10	144.0 ± 13.0
		3	10	122.6 ± 16.0
		10	10	74.0 ± 10.0**
	クロルプロマジン	1	10	159.7 ± 15.9
		3	10	203.2 ± 11.6**
	ジアゼパム	1	10	162.9 ± 11.3
		3	10	181.7 ± 6.2**

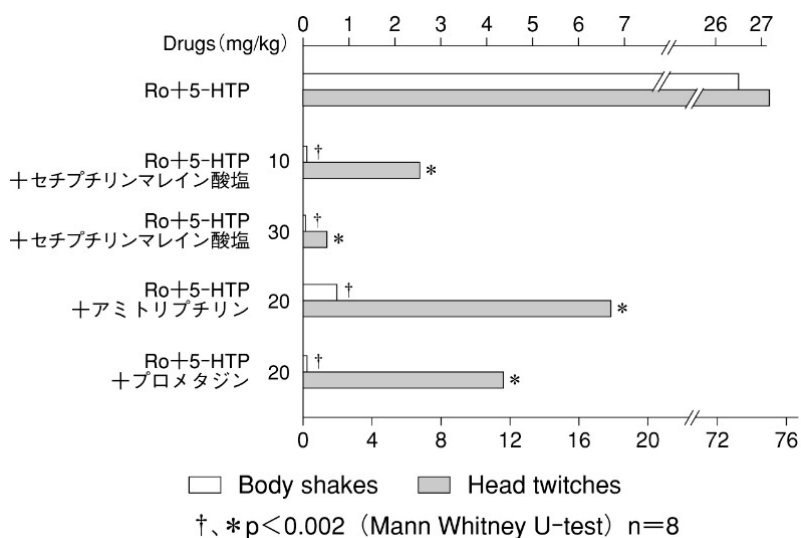
平均値±S.E.、対照に対する有意差 * : p<0.05、** : p<0.01 (t-検定)

セチプチリンマレイン酸塩の 0.1、0.3 及び 1mg/kg 3 回投与により、用量に依存した不動時間の短縮が認められ、0.3mg/kg 及び 1mg/kg の投与では有意であった。一方、アミトリプチリン、ミアンセリン及びイミプラミン投与においても有意な不動時間短縮作用が認められたが、クロルプロマジン及びジアゼパム投与では不動時間延長作用が認められた。

④抗セロトニン作用²⁷⁾

ラットにおいて、セロトニンの前駆体である 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 投与後の中枢作用に拮抗する作用 (図 6) 並びにモルフィン禁断時の身体症状に拮抗する作用が認められている。

図 6 5-HTP 誘発 body shaking 及び head twitches に及ぼす影響



アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬の Ro4-4602 と 5-hydroxytryptophan (5-HTP) の併用投与によって発現した body shaking 及び head twitch は、セチプチリンマレイン酸塩 10、30mg/kg、アミトリプチリン 20mg/kg あるいはプロメタジン 20mg/kg の前処置により有意に抑制された。

⑤その他^{24, 27)}

嗅球摘出ラットの muricide 反応を著明に抑制し、L-DOPA 誘発常同行動を増強することが認められている。

また、ハロペリドール誘発カタレプシーに対する拮抗作用及びメタンフェタミン増強作用が認められている。

⑥代謝物の効力薬理作用²⁸⁾

代謝物 M3、M5 及び M6 (「VII. 5.代謝」の項(1)《参考》参照) は、強制水泳試験における不動時間に影響を与えず、レセルピン誘発眼瞼下垂に対しても影響を与えず、また、大脳皮質膜分画の ³H-クロニジン特異的結合に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間²⁹⁾

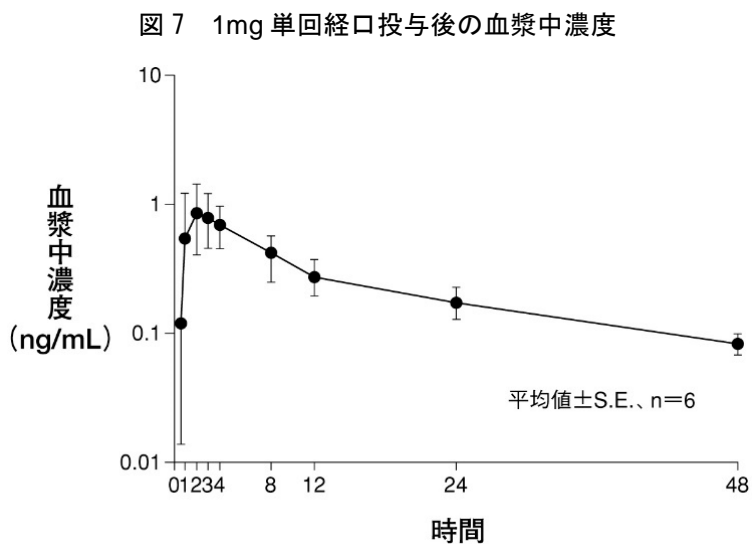
健康成人男性 6 名に 1mg 単回経口投与した時の T_{max} は 2.17 ± 0.75 時間であった。

(3) 通常用量での血中濃度

1) 1mg 単回投与試験²⁹⁾

健康成人男性 6 名に 1mg 単回経口投与した後の血漿中濃度は投与 1~3 時間後に最高に達し、以後 2 相性で低下した。

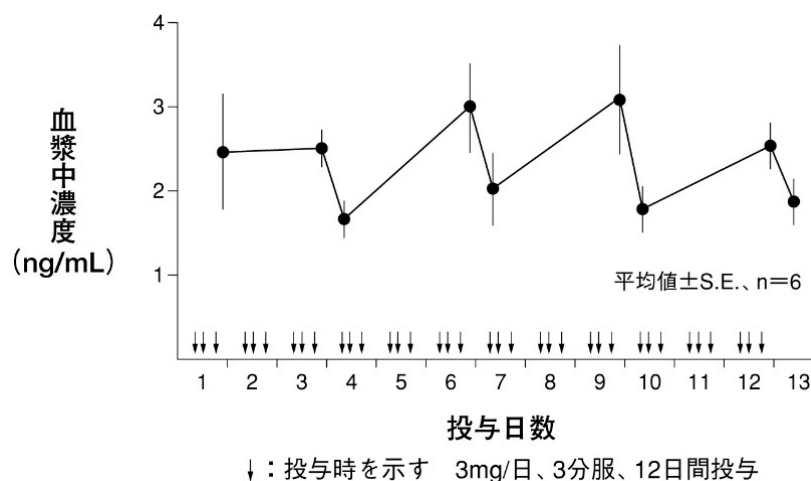
α 相及び β 相の消失半減期は 2.15 時間及び 23.97 時間であった。



2) 反復投与試験 (1mg×3回/日、13日間) ^{29, 30)}

健康成人男性 6 名に 3mg/日を 12 日間 3 分服経口投与後、13 日目に 3mg 経口投与後の血漿中濃度は単回投与と同様、投与 2～3 時間後に最高に達し、以後 2 相性で低下した。α 相及び β 相の消失半減期は 1.99 及び 44.13 時間であった。また、単回投与試験の薬物動態試験パラメータを用いたシミュレーションおよび反復投与試験実測値により血漿中濃度が定常状態に達する日数は 6～9 日であると推定された。

図 8 反復投与試験における血漿中濃度の推移



- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 ²⁹⁾

健康成人男性 6 名に 1mg 単回経口投与した時の吸収速度定数 K_a は $1.251 \pm 1.009 \text{ hr}^{-1}$ (mean±S.D.) であった。

(2) バイオアベイラビリティ ²⁹⁾

健康成人男性 6 名に 1mg 単回経口投与した時の C_{\max} 、 T_{\max} 、 $T_{1/2\alpha}$ 、 $T_{1/2\beta}$

C_{\max} : $0.97 \pm 0.54 \text{ ng/mL}$
 T_{\max} : $2.17 \pm 0.75 \text{ hr}$
 $T_{1/2\alpha}$: $2.15 \pm 0.82 \text{ hr}$
 $T_{1/2\beta}$: $23.97 \pm 5.72 \text{ hr}$
AUC : $13.99 \pm 4.17 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$

(3) 消失速度定数 ²⁹⁾

健康成人男性 6 名に 1mg 単回経口投与した時の消失速度定数 K_e は $0.105 \pm 0.024 \text{ hr}^{-1}$ (mean±S.D.) であった。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積²⁹⁾

健康成人男性 6 名に 1mg 単回経口投与した時のみかけの分布容積 Vd は 0.810 ± 0.321 L/body (mean±S.D.) であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし (ヒト)

《参考》

雄ラットにおける *in vivo* の血清蛋白結合率は、47.2～51.5%であり、*in vitro* の 100 及び 300ng/mL の濃度における血清蛋白結合率は、88.3 及び 86.4%であった³¹⁾。

3. 吸 収

該当資料なし

《参考》

雌雄ラットに ¹⁴C-セチプチリンマレイン酸塩を 1mg/kg 単回経口投与後の血液中放射能濃度は、投与 4～6 時間後に最高値を示し、以降の消失半減期は雄で α 相 6.5 及び β 相 105.9 時間、雌で α 相 5.5 及び β 相 29.2 時間であった³¹⁾。

胆管カニューレを施した雄ラットに経口投与したとき、48 時間までに胆汁中に投与放射能の 69%、尿中に 23%が排泄され、未吸収と考えられる糞中への排泄は 3.4%で、本剤の消化管からの吸収は良好で、投与量の 90%以上が吸収されるものと推察された³¹⁾。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

《参考》胎児への移行性 (ラット)³¹⁾

胎児の組織内濃度は肺を除き母動物血漿中濃度の 1/2 以下であったことから、比較的低いものと推察された。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

《参考》乳汁中への移行性 (ラット)³¹⁾

乳汁中濃度は投与後短時間において血液中濃度より高く、最高濃度に達する時間も血液のそれより速かった。一般に塩基性薬物は乳汁への移行性が高いことが知られており、セチプチリンマレイン酸塩も塩基性であるため乳汁へ比較的高い濃度で移行したものと推察された。

(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》

・単回投与（ラット）³¹⁾

雌雄のラットにおける組織内濃度は、ともに標的臓器である中枢神経系を含む大部分の組織で血漿中濃度より高く、特に、肺、肝、腎、下垂体及び副腎で高かった。また、組織からの消失は血漿とほぼ同様かあるいは速く、投与後 120 時間には大部分の組織の放射能は検出限界以下となった。

表 5 雄ラット単回投与試験における組織内濃度

	組織内濃度 (ng eq/g 又は mL)				
	1	4	12	24	120(時間)
大 脳	449.6 ± 92.0	638.5 ± 53.7	160.5 ± 16.7	16.5 ± 2.4	N. D.
小 脳	372.5 ± 72.1	519.7 ± 37.5	146.8 ± 6.1	14.6 ± 3.1	N. D.
延 髄	409.1 ± 90.0	668.9 ± 69.3	194.7 ± 10.8	19.1 ± 3.8	N. D.
間 脳	401.1 ± 44.5	559.1 ± 27.1	159.6 ± 12.9	N. D.	N. D.
脊 髄	318.5 ± 75.7	655.4 ± 52.5	226.0 ± 15.7	23.0 ± 3.1	N. D.
下垂体	797.8 ± 209.7	2494.3 ± 63.4	803.0 ± 248.5	101.0 ± 30.9	N. D.
眼 球	98.8 ± 22.0	114.7 ± 5.5	39.8 ± 2.2	10.2 ± 1.1	N. D.
甲状腺	565.4 ± 66.1	705.5 ± 22.2	162.6 ± 11.1	36.4 ± 10.1	N. D.
下顎腺	620.2 ± 121.5	914.0 ± 48.6	147.3 ± 26.8	33.9 ± 4.8	N. D.
胸 腺	284.7 ± 66.7	512.2 ± 29.1	142.2 ± 12.5	19.0 ± 2.2	N. D.
心 臓	408.8 ± 70.9	492.8 ± 10.6	215.2 ± 10.3	98.3 ± 8.6	7.9 ± 0.3
肺	2969.4 ± 603.7	3370.0 ± 221.2	809.0 ± 30.9	61.6 ± 11.5	N. D.
肝	2993.7 ± 416.7	1738.9 ± 89.5	599.8 ± 30.8	171.9 ± 13.9	14.1 ± 1.3
腎	1154.4 ± 141.8	1059.7 ± 33.2	259.4 ± 3.3	67.9 ± 7.9	7.4 ± 0.6
副 腎	996.2 ± 174.6	1361.1 ± 109.4	454.5 ± 48.4	105.1 ± 10.0	N. D.
膵 臓	492.3 ± 114.5	570.2 ± 25.5	151.5 ± 8.7	21.9 ± 3.7	N. D.
脾 臓	694.2 ± 206.1	1066.6 ± 99.9	233.8 ± 14.2	28.4 ± 4.6	N. D.
胃	2890.4 ± 592.1	638.7 ± 101.4	135.2 ± 13.2	32.3 ± 3.6	N. D.
小 腸	1603.3 ± 466.2	536.8 ± 37.5	169.8 ± 35.4	29.0 ± 5.1	N. D.
大 腸	363.1 ± 74.1	573.0 ± 70.6	379.3 ± 67.1	89.5 ± 21.0	N. D.
精 巢	190.5 ± 45.4	566.2 ± 36.9	355.8 ± 4.0	57.1 ± 9.9	1.5 ± 0.2
辜 丸	187.4 ± 42.7	433.2 ± 18.5	164.4 ± 7.9	25.5 ± 2.8	N. D.
脂 肪	275.8 ± 54.9	390.3 ± 41.6	139.6 ± 1.9	32.2 ± 4.1	N. D.
筋 肉	162.1 ± 34.0	196.5 ± 10.2	80.8 ± 2.1	26.5 ± 4.0	3.9 ± 0.3
骨 髄	628.3 ± 122.7	826.7 ± 74.5	173.6 ± 10.6	23.6 ± 0.8	N. D.
皮 膚	194.2 ± 40.2	335.7 ± 31.3	98.5 ± 2.9	28.1 ± 3.7	N. D.
血 漿	109.9 ± 27.8	148.6 ± 2.8	74.5 ± 5.5	19.4 ± 3.2	1.1 ± 0.2
血 液	96.7 ± 20.8	120.7 ± 1.4	60.3 ± 3.0	16.8 ± 1.7	3.0 ± 0.3

・反復投与（ラット）³¹⁾

ラットの 21 日間反復投与試験において 7、14 及び 21 回反復投与後 24 時間における組織内濃度は大部分の組織において単回投与群のそれより高かったが、21 回投与までに飽和濃度に達した。21 回投与後も濃度が上昇する傾向を示した血液、間脳、顎下腺、脾及び膀胱でも単回投与群の 4 倍以下の濃度であり、顕著な蓄積性は示さないものと推察された。一方、21 回投与後の各組織からの放射能の消失は単回投与群より緩徐で、特に皮膚、血液、甲状腺及び脾は投与後 240 時間においても 24 時間の濃度の約 1/3 の濃度を示した。しかしながら、その濃度はいずれも低く、顕著な残留性は示していないと推察された。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

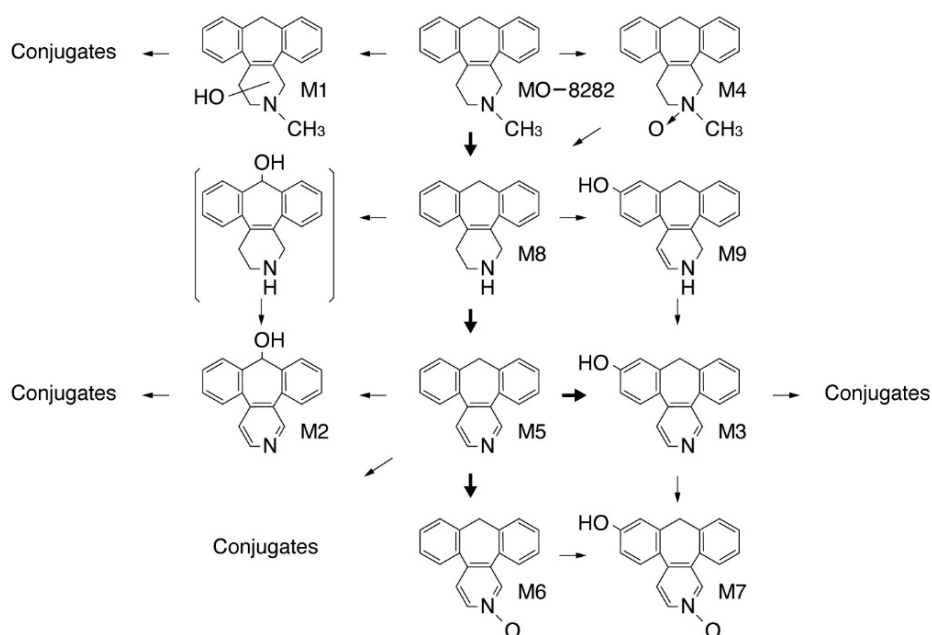
《参考》

ラット尿より代謝物として M2、M3、M4、M5、M6 を単離同定し、M1、M7 の構造を推定した。また *in vitro* の代謝物として M5 及び M8 を同定し、M9 の構造を推定した。

雄ラットに 1mg/kg 経口投与したとき、血漿中には未変化体、M5 及び M6 が認められた。未変化体の濃度は投与後 10 分で最高値 30.3ng/mL に達した。M5 及び M6 の濃度は緩やかに上昇し、ともに投与後 4 時間でそれぞれ最高値 22.0 及び 28.1ng/mL に達した。また、投与後 48 時間までの尿中には、投与量の 4.4%が未変化体、5.5%が M2、10.1%が M3、2.2%が M4、1.5%が M5、2.5%が M6 及び 10.2%が抱合型 M3 としてそれぞれ排泄された。

一方、雄ラットに ¹⁴C-セチプチリンマレイン酸塩 1mg/kg を経口投与したときの投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中代謝物の定量では、それぞれに未変化体及び M1～7 が定量された。尿中主代謝物は未変化体及び M4 であった。糞中主代謝物は M6、M3 及び M5 であった。胆汁中主代謝物は M5、M1、M6 及び M2 であり、主として抱合型として認められた³²⁾。

図 9 ラットにおけるセチプチリンマレイン酸塩推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

《参考》

【代謝物の薬理作用】²⁸⁾

ラットに代謝物 M3、M5 及び M6 を投与した。代謝物 M3、M5 及び M6 は、強制水泳試験における不動時間に影響を与えず (腹腔内投与)、レセルピン誘発眼瞼下垂に対しても影響を与えず (経口内投与)、また、大脳皮質膜分画の ³H-クロニジン特異的結合に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

【代謝物の一般薬理作用】³³⁻³⁴⁾

・中枢神経系に及ぼす影響 (マウス)

代謝物 M3、M5 及び M6 は、一般行動に影響を与えず、正常体温にも影響を与えなかった。M3 にはペントバルビタール睡眠時間の延長傾向が認められ、M5 及び M6 は睡眠時間を延長した。また、M3 は、writhing 回数を抑制し、M6 は減少傾向を示したが、M5 は作用を示さなかった。代謝物に認められたいずれの作用もセチプチリンマレイン酸塩より弱いものであった。

・自律神経系に及ぼす影響 (摘出平滑筋に及ぼす影響) (モルモット、ラット)

代謝物 M3、M5 及び M6 は、モルモット摘出回腸の筋緊張、ラット胃条片の筋緊張及び輸精管の筋緊張に対して影響を与えなかった。アセチルコリンによるモルモット回腸の収縮に対しては、M3、M5 及び M6 が、ヒスタミンによるモルモット回腸の収縮に対しては、M5 及び M6 が、セロトニンによるラット胃条片の収縮に対しては、M3 及び M5 が、ノルアドレナリンによるラット輸精管の収縮に対しては、M6 が収縮抑制を示したが、いずれもセチプチリンマレイン酸塩より弱いものであった。

・呼吸、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (ウサギ)

代謝物 M3、M5 及び M6 はウサギの呼吸、心拍数及び心電図に影響を与えなかった。一方、M6 の投与により血圧の下降が認められたが、セチプチリンマレイン酸塩より弱いものであった。M3 及び M5 の投与では、ほとんど影響は認められなかった。

・その他の影響 (ラット)

M3 は尿排泄にほとんど影響を与えなかったが、M5 の投与では、尿量、Na⁺、Cl⁻及び Na⁺/K⁺比はいずれも対照群に比し増加傾向を示し、M6 の投与では、尿量は有意に増加し、Na⁺及び Cl⁻も増加傾向を示した。しかしながら、作用はいずれもセチプチリンマレイン酸塩より弱いものであった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

尿中及び糞中

(2) 排泄率³⁰⁾

健康成人男性 6 例に 3mg を単回経口投与した結果、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、未変化体が、約 11%（遊離型セチプチリンマレイン酸塩が 0.36%、抱合型セチプチリンマレイン酸塩が 10.72%）、主要代謝物が、M3（水酸化体）が遊離型 0.49%、抱合型 5.0%、M4（*N*-オキシド体）が遊離型 0.78%、M5（脱メチル体）が遊離型 1.7%、抱合型 1.89%、M6（M5 の *N*-オキシド体）が遊離型 0.24%、抱合型 0.16%であり、抱合型 M4 は検出されなかった。投与後 48 時間までに総投与量の約 21.3%が尿中へ排泄された。

《参考》

1) ラット³¹⁾

・単回投与

ラット尿及び糞中放射能排泄は雌雄ともに経口投与後 48 時間までにほぼ終了し、累積排泄率は、雄で 90.9%（尿中 28.4%、糞中 62.5%）、雌で 92.4%（尿中 43.2%、糞中 49.2%）であった。また、ラットにおける胆汁中放射能排泄は、経口投与後 48 時間の累積率で、雄 69.3%、雌 37.8%であった。セチプチリンマレイン酸塩を投与して得られた雄ラットの胆汁を、別のラットの十二指腸内に投与したときの 48 時間までの胆汁中への排泄率は 18.9%で、その時の尿中排泄率は 5.0%であった。このことから、本剤あるいはその代謝物の一部は腸管から再吸収され、腸肝循環を繰り返しつつ尿中に排泄されるものと推察された。

・反復投与

ラットの 21 日間反復投与試験における尿及び糞中放射能排泄は単回投与群に比し、顕著な相違は認められなかった。また毎回投与後 24 時間までの尿及び糞中放射能排泄は 4 回投与以後ほぼ一定であり、投与回数による顕著な影響は認められなかった。

2) イヌ³¹⁾

・単回投与

尿糞中放射能排泄率は投与 24 時間後までに 69.0%（尿 24.0%、糞 45.1%）、48 時間後までに 83.8%（尿 26.3% 糞 57.5%）であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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）

モノアミン酸化酵素（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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

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 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.、8.2-8.4、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

8.2 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。 [5.、8.1、8.3、8.4、9.1.4-9.1.7、15.1.1 参照]

8.3 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.、8.1、8.2、8.4、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

8.4 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.、8.1-8.3、9.1.4-9.1.7、15.1.1 参照]

8.5 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害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。

8.6 本剤を緑内障患者に投与する場合には、緑内障発作あるいはその前駆症状の有無についての問診を行い、さらに、眼圧の測定などにより、眼圧が亢進していないことなどを十分確認すること。また、投与中は定期的に眼圧の測定などを行うことが望ましい。 [9.1.1 参照]

8.7 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の操作に従事させないよう注意すること。

8.8 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]

(解説)

- 8.2 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、躁病等の症状・行動は、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の前駆症状である可能性があるため設定した。
- 8.3 自殺目的の過量服用を防ぐため設定した。
- 8.4 うつ病患者では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があるため、予防的措置として設定した。
- 8.5 三環系抗うつ剤において報告されていることを参考に、本剤についても設定した。
- 8.6 本剤の臨床試験から緑内障に悪影響は及ぼさないものと推察されたが、少数例のみの検討であり、本剤を投与した場合の安全性についての検討としては十分とは言えないので、注意を喚起するために設定した。
- 8.7 抗うつ剤の一般的な注意として、上記の如く設定した。

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

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。[8.6 参照]

9.1.2 心疾患のある患者

心機能に影響を及ぼすことがある。

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.、8.1-8.4、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。[8.2、8.4、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。[8.2、8.4、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.、8.1-8.4、9.1.4、15.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の抗コリン作用が、動物実験の結果からミアンセリン塩酸塩と同等もしくは弱いと考えられること、及び緑内障患者を対象とした耐薬性試験において眼圧、瞳孔径に影響が認められなかったことから設定した。また、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、ミアンセリン塩酸塩と同様、本剤の心機能抑制作用は弱いことが、動物実験及び臨床試験成績により確認されていることから9.1.2の心疾患に含めて設定した。ミアンセリン塩酸塩においては「コントロール不良の糖尿病患者」が慎重投与の項に記載されているが、本剤においては動物実験及び臨床試験成績で血糖値にはほとんど影響が認められなかったため、設定しなかった。ミアンセリン塩酸塩及びその他の抗うつ剤の添付文書に記載されている一般的な注意として、上記の如く設定した。
- 9.1.2～9.1.7 ミアンセリン塩酸塩及びその他の抗うつ剤の添付文書に記載されている一般的な注意として、上記の如く設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。

(解説)

ミアンセリン塩酸塩及びその他の抗うつ剤の添付文書に記載されている一般的な注意として、上記の如く設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。

(解説)

ミアンセリン塩酸塩及びその他の抗うつ剤の添付文書に記載されている一般的な注意として、上記の如く設定した。

(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回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

「IX. 2. (3)生殖発生毒性試験」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。動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが認められている。

(解説)

「VII. 4. (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有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

ミアンセリン塩酸塩及びその他の抗うつ剤の添付文書に記載されている一般的な注意として、上記の如く設定した。

(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。一般に起立性低血圧、ふらつき等があらわれやすい。

9.8.1 80歳以上の患者

血中濃度が高い傾向が報告されている³⁵⁾。

(解説)

9.8 ミアンセリン塩酸塩及びその他の抗うつ剤の添付文書に記載されている一般的な注意として、上記の如く設定した。

7. 相互作用

(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
モノアミン酸化酵素（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. 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セチプチリンマレイン酸塩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、セチプチリンマレイン酸塩から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。	三環系抗うつ剤では、MAO阻害剤による抗うつ剤の代謝阻害及び抗うつ剤のモノアミン取込み阻害作用によるアドレナリン受容体感受性の増大等によりこれらの症状が発現すると考えられている。

(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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等	眠気、脱力感、倦怠感、ふらつき等があらわれやすい。	相互に中枢神経抑制作用を増強する。
アルコール		アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤 クロニジン塩酸塩 Guanfacin 塩酸塩 Guanabenz 酢酸塩 等	降圧作用を減弱することがある。	セチプチリンマレイン酸塩は α_2 -アドレナリン受容体遮断作用を有するため、 α_2 -アドレナリン受容体に作用して降圧作用を示す薬剤と拮抗し、作用を減弱することがある。

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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。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)

異常 (前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合もある) が認められた場合には投与を中止すること。[8.8 参照]

(解説)

11.1.1 本剤の関与が疑われる悪性症候群が報告されていることから、上記の如く設定した。

11.1.2 本剤で認められた副作用の発現状況及び他の抗うつ剤の副作用を参考に、上記の如く設定した。定期的に血液検査を行うことが望ましい。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧降下	心悸亢進、頻脈等	
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき・立ちくらみ、倦怠感・脱力感、頭痛・頭重、不眠、不安・焦躁、構音障害、視調節障害、振戦、躁転	運動失調、苦悶、アカシジア、せん妄、幻覚等	興奮
過敏症	発疹等		
血液	白血球減少	血小板減少、貧血等	
消化器	口渇、便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢等		
肝臓	AST・ALT・ γ -GTP・Al-Pの上昇等		
その他	排尿障害、浮腫		

注) 発現頻度は、使用成績調査を含む。

●副作用の発現状況

時 期	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 (H1.6.30~H7.6.29)	合 計
症 例 数	667	3,965	4,632
副作用発現症例数	215	294	509
副作用発現件数	453	393	846
副作用発現症例率	32.23%	7.41%	10.99%

●副作用の種類別発現症例（件数） - (1)

() 内 : %

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）		
	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 (H1.6.30~H7.6.29)	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	5例 (0.75)	6例 (0.15)	11例 (0.24)
発疹	4 (0.60)	4 (0.10)	8 (0.17)
湿疹		1 (0.03)	1 (0.02)
吹き出物	1 (0.15)		1 (0.02)
皮疹		1 (0.03)	1 (0.02)
筋・骨格系障害		1例 (0.03)	1例 (0.02)
筋関節痛		1 (0.03)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	84例 (12.59)	49例 (1.24)	133例 (2.87)
ふらつき	54 (8.10)	18 (0.45)	72 (1.55)
ふらふら感		2 (0.05)	2 (0.04)
頭がフラフラとする		1 (0.03)	1 (0.02)
頭がフワフワする		1 (0.03)	1 (0.02)
眩暈	31 (4.65)	7 (0.18)	38 (0.82)
立ちくらみ	13 (1.95)	1 (0.03)	14 (0.30)
頭痛	10 (1.50)	2 (0.05)	12 (0.26)
頭重感	7 (1.05)	4 (0.10)	11 (0.24)
構音障害	1 (0.15)	3 (0.08)	4 (0.09)
構語障害		2 (0.05)	2 (0.04)
ろれつがまわらない	1 (0.15)	2 (0.05)	3 (0.06)
舌のもつれ	2 (0.30)		2 (0.04)
口のもつれ	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
運動失調	3 (0.45)		3 (0.06)
振戦	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.06)
手指振戦		2 (0.05)	2 (0.04)
アカシジア	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
ジスキネジア		1 (0.03)	1 (0.02)
身体が硬直し、頭が締め付けられる感じ	1 (0.15)		1 (0.02)
手指しびれ感		1 (0.03)	1 (0.02)
脚のしびれ	1 (0.15)		1 (0.02)
舌のしびれ	1 (0.15)		1 (0.02)
沈む感じ	1 (0.15)		1 (0.02)
足の蟻走感	1 (0.15)		1 (0.02)
パーキンソン症状の悪化		1 (0.03)	1 (0.02)
精神運動興奮		1 (0.03)	1 (0.02)
自律神経系障害		1例 (0.03)	1例 (0.02)
眼圧上昇		1 (0.03)	1 (0.02)

●副作用の種類別発現症例（件数） - (2)

（ ）内：%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）		
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H1.6.30~H7.6.29)	合計
視覚障害	8例(1.20)	4例(0.10)	12例(0.26)
視障害	3 (0.45)		3 (0.06)
視調節障害		1 (0.03)	1 (0.02)
瞳孔調節障害		1 (0.03)	1 (0.02)
霧視		1 (0.03)	1 (0.02)
目がかすむ(かすみ目)	3 (0.45)	1 (0.03)	4 (0.09)
眼精疲労亢進	1 (0.15)		1 (0.02)
眼がクーツとなってギューツと引っ張られる感じ	1 (0.15)		1 (0.02)
聴覚・前庭障害		2例(0.05)	2例(0.04)
耳鳴り		1 (0.03)	1 (0.02)
耳痛		1 (0.03)	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害	2例(0.30)	1例(0.03)	3例(0.06)
口の苦味	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.06)
精神障害	107例(16.04)	137例(3.46)	244例(5.27)
眠気	95 (14.24)	111 (2.80)	206 (4.45)
覚醒困難		1 (0.03)	1 (0.02)
不眠	7 (1.05)	3 (0.08)	10 (0.22)
入眠障害	3 (0.45)		3 (0.06)
睡眠障害	1 (0.15)	3 (0.08)	4 (0.09)
焦燥感	3 (0.45)	4 (0.10)	7 (0.15)
いらいら感		2 (0.05)	2 (0.04)
不安	1 (0.15)	3 (0.08)	4 (0.09)
苦悶感	1 (0.15)		1 (0.02)
思考力低下		1 (0.03)	1 (0.02)
精神症状悪化		1 (0.03)	1 (0.02)
精神分裂症状の顕在化	1 (0.15)		1 (0.02)
精神分裂病の悪化		1 (0.03)	1 (0.02)
そう転		12 (0.30)	12 (0.26)
緊張感	1 (0.15)		1 (0.02)
記銘力低下	1 (0.15)		1 (0.02)
過鎮静	2 (0.30)		2 (0.04)
せん妄		1 (0.03)	1 (0.02)
夜間せん妄状態	1 (0.15)		1 (0.02)
妄想状態	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
幻覚		1 (0.03)	1 (0.02)
悪夢		1 (0.03)	1 (0.02)
浮遊感		1 (0.03)	1 (0.02)
抑うつ		1 (0.03)	1 (0.02)
入眠時手足を動かしたくなる		1 (0.03)	1 (0.02)

●副作用の種類別発現症例（件数） - (3)

() 内 : %

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）		
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H1.6.30~H7.6.29)	合計
消化管障害	97例(14.54)	72例(1.82)	169例(3.65)
口渇	62 (9.30)	45 (1.13)	107 (2.31)
便秘	25 (3.75)	26 (0.66)	51 (1.10)
悪心・嘔吐	10 (1.50)		10 (0.22)
嘔気		3 (0.08)	3 (0.06)
下痢	5 (0.75)		5 (0.11)
食欲不振	5 (0.75)	1 (0.03)	6 (0.13)
胃腸障害	3 (0.45)		3 (0.06)
胃部不快感	1 (0.15)	2 (0.05)	3 (0.06)
胃の鈍痛	1 (0.15)		1 (0.02)
胃のもたれ	1 (0.15)		1 (0.02)
胃部灼熱感		1 (0.03)	1 (0.02)
上腹部灼熱感	1 (0.15)		1 (0.02)
胸やけ		1 (0.03)	1 (0.02)
腹部膨満感		1 (0.03)	1 (0.02)
口角炎	2 (0.30)		2 (0.04)
流涎	2 (0.30)		2 (0.04)
食欲増進	1 (0.15)		1 (0.02)
舌の発赤・疼痛	1 (0.15)		1 (0.02)
舌痛		1 (0.03)	1 (0.02)
舌鈍麻		1 (0.03)	1 (0.02)
しゃっくり		1 (0.03)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	9例(1.35)	22例(0.55)	31例(0.67)
AST(GOT)上昇	6 (0.90)	5 (0.13)	11 (0.24)
ALT(GPT)上昇	8 (1.20)	6 (0.15)	14 (0.30)
肝機能障害		9 (0.23)	9 (0.19)
肝機能異常		2 (0.05)	2 (0.04)
肝機能低下		1 (0.03)	1 (0.02)
γ-GTP上昇		4 (0.10)	4 (0.09)
TTT上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
ZTT上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
ビリルビン値上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
代謝・栄養障害		3例(0.08)	3例(0.06)
LDH上昇		2 (0.05)	2 (0.04)
Al-P上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
心・血管障害(一般)	2例(0.30)	4例(0.10)	6例(0.13)
血圧降下	1 (0.15)		1 (0.02)
起立性低血圧		3 (0.08)	3 (0.06)
起立性低血圧傾向	1 (0.15)		1 (0.02)
心電図QTc延長		1 (0.03)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	4例(0.60)	3例(0.08)	7例(0.15)
心悸亢進	2 (0.30)		2 (0.04)
動悸		2 (0.05)	2 (0.04)
頻脈	2 (0.30)	1 (0.03)	3 (0.06)

●副作用の種類別発現症例（件数） - (4)

() 内 : %

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）		
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H1.6.30~H7.6.29)	合計
赤血球障害	2例 (0.30)	2例 (0.05)	4例 (0.09)
貧血	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
赤血球数減少	1 (0.15)		1 (0.02)
ヘモグロビン減少	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
ヘマトクリット減少	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	1例 (0.15)	7例 (0.18)	8例 (0.17)
白血球減少	1 (0.15)	3 (0.08)	4 (0.09)
好酸球減少		1 (0.03)	1 (0.02)
好中球減少		1 (0.03)	1 (0.02)
単球増多		2 (0.05)	2 (0.04)
好酸球増多		1 (0.03)	1 (0.02)
リンパ球増多		2 (0.05)	2 (0.04)
血小板・出血凝血障害	1例 (0.15)	2例 (0.05)	3例 (0.06)
鼻出血	1 (0.15)		1 (0.02)
血小板減少症		2 (0.05)	2 (0.04)
泌尿器系障害	10例 (1.50)	7例 (0.18)	17例 (0.37)
排尿障害	3 (0.45)	1 (0.03)	4 (0.09)
排尿困難	1 (0.15)		1 (0.02)
尿閉		3 (0.08)	3 (0.06)
排尿回数減少	3 (0.45)		3 (0.06)
乏尿	1 (0.15)		1 (0.02)
頻尿	1 (0.15)	1 (0.03)	2 (0.04)
尿失禁	1 (0.15)		1 (0.02)
BUN上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
女性生殖器系障害	1例 (0.15)		1例 (0.02)
乳房圧痛	1 (0.15)		1 (0.02)
一般的全身障害	26例 (3.90)	30例 (0.76)	56例 (1.21)
倦怠感	10 (1.50)	20 (0.50)	30 (0.65)
脱力感	8 (1.20)	6 (0.15)	14 (0.30)
顔面浮腫	3 (0.45)		3 (0.06)
手背浮腫	1 (0.15)		1 (0.02)
手のむくみ		1 (0.03)	1 (0.02)
頭がボーッとする	2 (0.30)	2 (0.05)	4 (0.09)
身体がボーッとする	1 (0.15)		1 (0.02)
頭がもうろう	1 (0.15)		1 (0.02)
頭がモヤッとする	1 (0.15)		1 (0.02)
発熱	1 (0.15)		1 (0.02)
項部熱感	1 (0.15)		1 (0.02)
手のほてり	1 (0.15)		1 (0.02)
胸が苦しい	1 (0.15)		1 (0.02)
肥胖	1 (0.15)		1 (0.02)
体のピリピリ感		1 (0.03)	1 (0.02)
体重増加		1 (0.03)	1 (0.02)
疼痛		1 (0.03)	1 (0.02)

●基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等、患者背景因子別の副作用発現頻度一覧表（1）

	要 因	症例数	副作用発現		備 考 (検定結果)
			症例数	症例率(%)	
年 齢 別	～15歳未満	3	－	－	χ^2 検定 P=0.863 NS
	15歳以上～65歳未満	2,832	208	7.34	
	65歳以上～80歳未満	980	78	7.96	
	80歳以上～	119	8	6.72	
	不明・未記載	31	－	－	
使 用 理 由 別	单相型うつ病	1,137	81	7.12	χ^2 検定 P=0.070 *
	両相型うつ病	203	24	11.82	
	反応性うつ病	368	32	8.70	
	退行期・老年期うつ病	843	61	7.24	
	抑うつ神経症	774	56	7.24	
	仮面うつ病	180	4	2.22	
	その他のうつ状態	330	25	7.58	
	複数	60	6	10.00	
	その他	67	5	7.46	
	不明・未記載	3	－	－	
合 併 症 別	無	2,210	146	6.61	χ^2 検定 P=0.048 *
	有	1,719	143	8.32	
	感染症及び寄生虫症	61	4	6.56	重複するため 検定は行って いない
	新生物	86	5	5.81	
	内分泌、栄養、代謝疾患、免疫障害	305	32	10.49	
	血液及び造血器疾患	46	3	6.52	
	精神障害	286	22	7.69	
	神経系及び感覚器疾患	210	16	7.62	
	循環器疾患	704	62	8.81	
	呼吸器疾患	80	5	6.25	
	消化器疾患（肝除く）	190	20	10.53	
	肝臓系障害	125	13	10.40	
	腎臓系障害	24	2	8.33	
	泌尿生殖系疾患（腎除く）	39	3	7.69	
	妊娠、分娩及び産褥合併症	1	－	－	
	皮膚及び皮下組織疾患	14	－	－	
	筋骨格系及び結合組織疾患	123	11	8.94	
	その他の疾患	113	9	7.96	
	不明・未記載	36	5	13.89	

●基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等、患者背景因子別の副作用発現頻度一覧表（2）

	要 因	症例数	副作用発現		備 考 (検定結果)
			症例数	症例率(%)	
併 用 薬 剤 別	無	412	9	2.18	χ ² 検定 P=0.001 *
	有	3,549	285	8.03	
	中枢神経系用薬	3,341	272	8.14	重複するため 検定は行って いない
	催眠鎮静剤、抗不安剤	2,540	216	8.50	
	抗てんかん剤	69	3	4.35	
	解熱鎮痛消炎剤	71	6	8.45	
	興奮剤、覚醒剤	-	-	-	
	抗パーキンソン剤	159	16	10.06	
	精神神経用剤	2,232	187	8.38	
	総合感冒剤	-	-	-	
	その他の中枢神経系用薬	221	19	8.60	
	末梢神経系用薬	82	7	8.54	
	感覚器官用薬	11	-	-	
	循環器官用薬	536	51	9.51	
	呼吸器官用薬	50	4	8.00	
	消化器官用薬	433	48	11.09	
	ホルモン剤	44	7	15.91	
	泌尿生殖器官及び肛門用薬	4	2	50.00	
	外皮用薬	4	1	25.00	
	その他の器官系用医薬品	10	-	-	
	ビタミン剤	89	9	10.11	
	滋養強壮薬	13	-	-	
	血液・体液用薬	49	6	12.24	
	その他の代謝性医薬品	97	7	7.22	
	腫瘍用薬	2	-	-	
	アレルギー用薬	92	9	9.78	
	生薬・漢方製剤	95	12	12.63	
	抗生物質製剤	8	3	37.50	
	化学療法剤	3	-	-	(薬効群別につい ては重複カウント)
	その他（上記以外の薬剤）	5	-	-	
不明・未記載	4	-	-		
併 用 療 法 別	無	2,622	158	6.03	χ ² 検定 P=0.001 *
	有	1,141	116	10.17	
	精神療法	1,061	109	10.27	重複するため 検定は行って いない
	理学療法	37	3	8.11	
	麻酔	27	1	3.70	
	食餌療法	16	-	-	
	放射線	1	-	-	
	透析	1	-	-	
	その他	29	5	17.24	
	不明・未記載	202	20	9.90	

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

本剤の過量服用により、血圧低下、不整脈、精神障害、痙攣及び呼吸抑制等が発現するおそれがある。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。なお、強制利尿及び人工透析の有用性は確立していない。

(解説)

13.2 通常、次のような処置が行われる。

- ・特異的な解毒剤は知られていないので、催吐（意識が清明な場合）、胃洗浄、あるいは活性炭の投与により薬剤を排除する。
- ・気道・血管確保により呼吸・循環系を管理し、心電図モニターを行う。
- ・症状に応じ、昇圧剤（アドレナリンは避ける）、抗不整脈薬、抗痙攣薬の投与、体温保持、アシドーシスの補正等適切な処置を行う。
- ・なお、強制利尿及び人工透析の有用性は確立していない。

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、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.、8.1-8.4、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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 自律神経系に及ぼす影響^{24, 36, 37)}

1) 摘出平滑筋に及ぼす影響

- ・モルモット回腸の収縮に対する抗ヒスタミン H₁ 作用及びラット胃条片の収縮に対する抗セロトニン作用はプロメタジン、シプロヘプタジンに匹敵する強力なものであったが、抗アセチルコリン作用は、アミトリプチリンの 1/12 と弱かった。
- ・ラット輸精管の収縮に対する抗ノルアドレナリン作用、ラット子宮及びモルモット右心房における抗ヒスタミン H₂ 作用は弱かった。

2) 消化器系に及ぼす影響

- ・マウス小腸における炭末輸送能の抑制作用はアミトリプチリンと同程度であった。この抑制には、抗セロトニン作用あるいはウサギ回腸及びラット妊娠または非妊娠子宮において自動運動の抑制作用が認められたことも関与していることが示唆された。
- ・胃液分泌抑制作用が認められ、Stress 潰瘍及び shay 潰瘍は著明に抑制された (ラット)。

3) トレモリン拮抗作用

トレモリンによって誘発された唾液分泌亢進、流涙及び下痢に対する拮抗作用はアミトリプチリン及びミアンセリンより軽度であった (マウス)。

4) 眼圧・瞳孔径に及ぼす影響

ウサギ瞳孔径に対する作用は、アミトリプチリンやイミプラミンと異なり、瞳孔径に影響を与えず、眼圧低下作用も認められた。また、高用量で軽度の散瞳作用がマウスにおいて認められた。

5) 瞬膜収縮に及ぼす影響

電気刺激によるネコの瞬膜の収縮を抑制しなかった。

(2) 末梢神経系に及ぼす影響^{37, 38)}

1) 局所麻酔作用

ウサギ点眼及びモルモット皮内投与で局所麻酔作用が認められた。

2) 局所刺激作用

ウサギの眼粘膜刺激作用は認められなかったが、高濃度でモルモット皮膚刺激作用が認められた。

3) 神経筋伝達に及ぼす影響

電気刺激によるラット腓腹筋の収縮にほとんど影響は認められなかった。

4) 骨格筋に及ぼす影響

カエルの骨格筋に影響は認められなかったが、アセチルコリンによる収縮を抑制した。

5) 末梢血管に及ぼす影響

ウサギ及びカエルの末梢血管に影響は認められなかった。

(3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響^{37, 38)}

1) 呼吸・血圧・心拍数・心電図に及ぼす影響

ウサギでは、血圧は低下し、心拍数も軽度減少したが、呼吸及び心電図にほとんど変化は認められず、ウアバイン誘発不整脈に対しても影響は認められなかった。

イヌでは、血圧は一過性の下降の後回復し、以後わずかに下降する傾向が認められた。呼吸は一過性にわずかな興奮を示し、心拍数も一過性に増加した。

2) 血圧反応に及ぼす影響

麻酔ウサギの各種血管作動物質による血圧反応においてノルアドレナリン、アセチルコリン、イソプロテレノールの作用に影響を与えなかったが、セロトニン、ヒスタミンの作用を抑制した。

3) 摘出心臓・摘出心房に及ぼす影響

ウサギ摘出心臓に対しては影響は認められなかったが、カエル摘出心臓では、心収縮力及び心拍数の減少が認められた。

モルモット及びカエル摘出心房に対しては、心収縮力及び心拍数の減少が認められた。

4) 生体位気管に及ぼす影響

影響は認められなかった (ウサギ)。

5) 高血圧ラット (SHR) に及ぼす影響

SHR の収縮期血圧にほとんど影響は認められなかった。

(4) 腎機能に及ぼす影響³⁷⁾

1) 尿排泄・腎クリアランスに及ぼす影響

ラットにおいて用量依存的な尿量増加が認められ、 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- の排泄の増加も認められたが、腎血漿流量及び糸球体濾過率に対しては影響は認められなかった。

2) 炭酸脱水素酵素活性に及ぼす影響

阻害作用は認められなかった (ラット)。

(5) 血液系に及ぼす影響³⁷⁾

1) 赤血球膜に及ぼす影響

軽度の溶血作用が認められた (ウサギ)。

2) 血糖値に及ぼす影響

有意な影響は認められなかった (ラット)。

3) 血液凝固能・血小板凝集に及ぼす影響

ラットの血液凝固能に影響は認められなかったが、コラーゲンによるウサギ血小板凝集は高濃度で抑制が認められた。

(6) 炎症、免疫系及び疼痛に及ぼす影響^{26, 37)}

1) 浮腫形成に及ぼす影響

ラットのカラゲニン浮腫に対し高用量で抑制が認められた。

2) 抗体産生及び遅延型過敏症に及ぼす影響

マウスの抗体産生に影響は認められず、塩化ピクリル塗布によるマウス耳介浮腫の形成にも影響は認められなかった。

3) 疼痛に及ぼす影響

酢酸 Writhing、フェニルキノン法、熱板法、Haffner 法（以上マウス）及び Randall-Selitto 法（ラット）において鎮痛作用が認められた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁹⁾

表 6 LD₅₀ (mg/kg)

		経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	雄	423	285	179	63
	雌	454	250	178	66
ラット	雄	630	444	168	51
	雌	554	425	168	56

(2) 反復投与毒性試験³⁹⁻⁴⁴⁾

1) ラット

・投与期間 30 日間

投与量及び投与経路 3、10、30、100、200mg/kg/day 経口投与

試験結果 30mg/kg 以上の投与群で自発運動の減少、体重増加の抑制等、100mg/kg 以上の投与群の雌と 200mg/kg 群の雄でクレアチニン及び K の減少等がみられた。血液学的検査では、30mg/kg 以上の投与群でヘマトクリット値、血色素量及び赤血球の減少等の貧血を示唆する変化が認められたが、軽度であり、病理組織所見からも造血障害を示唆する変化は認められなかった。また、病理組織検査では、30mg/kg 以上の投与群の雄及び 100mg/kg 以上の投与群の雌で肝細胞の脂肪滴の増加が認められた。

無影響量 10mg/kg/day

・投与期間 26 週間

投与量及び投与経路 1、3、10、30、100mg/g/day 経口投与

試験結果 3mg/kg 以上の投与群の雄及び 100mg/kg 群の雌で体重増加抑制が認められ、脂質検査では、3mg/kg 以上の投与群の雄で血中トリグリセリドの減少が、10mg/kg 以上の投与群の雄で血中リン脂質の減少、肝中リン脂質及び肝中トリグリセリドの増加が認められたが、いずれも休薬により回復した。病理組織学的検査では、30mg/kg 以上の投与群の雌雄で肝細胞質内の脂肪滴の増加及び小胞状を呈する滑面小胞体の増生が、加えて、10mg/kg 群の雄で軽度の脂肪滴の増加が観察されたが、休薬により回復した。

無影響量 1mg/kg/day

- ・投与期間 52 週間
投与量及び投与経路 0.3、1、3、10mg/kg/day 経口投与
試験結果 0.3mg/kg 以上の投与群の雌及び 1mg/kg 以上の投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、3mg/kg 以下の投与群では投与期間中に 10mg/kg 群では休薬により回復した。3mg/kg 以上の投与群の雄で肝中総コレステロールの増加、10mg/kg 群で肝中リン脂質の増加、雄で血中トリグリセリドの減少が、組織学的検査で肝臓の大滴性脂肪変化が認められたが、軽度な変化であり、いずれも休薬により回復した。
無影響量 0.3mg/kg/day 未満

2) イヌ

- ・投与期間 6 週間
投与量及び投与経路 5、30、80mg/kg/day 経口投与
試験結果 30mg/kg 以上の投与群で自発運動の減少がみられた。80mg/kg 投与群で投与初期に体重減少等がみられ、病理組織学的検査で尿細管腎症、腎尿細管の好塩基性化、尿細管及び糸球体周囲の線維化がみられたものの休薬により回復した。
無影響量 5mg/kg/day
- ・投与期間 52 週間
投与量及び投与経路 1、3、10mg/kg/day 経口投与
試験結果 10mg/kg 投与群で一過性の体重増加抑制、自発運動の減少が認められた。10mg/kg 投与群の雄でクレアチニンクリアランスの上昇が認められたが、腎臓の病理組織所見に異常は認められなかった。
無影響量 3mg/kg/day

(3) 生殖発生毒性試験⁴⁵⁻⁵⁰⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)

3mg/kg 以上の投与群で、交配期間中に母動物 (F₀) の体重増加抑制が認められたが、妊娠期間中の体重増加量に変化はみられず、親動物の交尾能、受胎能及び胎児への影響も認められなかった。

2) 器官形成期投与試験 (ラット、ウサギ)

ラットでは、3mg/kg 群の投与期間中及び 10mg/kg 以上の投与群で投与及び妊娠期間中に体重増加抑制が認められたが、哺育終了までに回復した。胎児 (F₁) に及ぼす影響として、30mg/kg 群で吸収・死亡胚数及び胎盤重量の増加等が認められたが、催奇形作用は認められなかった。出生児 (F₁) に及ぼす影響として、30mg/kg 群で出生児体重の減少及び雄出生児比率の低下が認められたが、出生児の生後発育、分化、機能、情動性、学習能、生殖能への影響は認められなかった。また胎児 (F₂) に及ぼす影響は認められなかった。ウサギでは、30mg/kg 群で自発運動の減少等が認められたが、有意な変化ではなかった。胎児 (F₁) では催奇作用及び発育抑制作用は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

3mg/kg 以上の投与群で周産期の体重増加抑制が認められた。出生児 (F₁) に及ぼす影響として、1mg/kg 以上の投与群で 4 日生存率の低下が、3mg/kg 以上の投与群で出生児の体重減少が認められた。

母動物 (F₁) に及ぼす影響として、1mg/kg 群で妊娠期間中の摂餌量の減少が認められた。胎児 (F₂) に及ぼす影響として、薬物投与によると思われる異常は認められなかった。

4) 乳母哺育試験 (ラット)

3mg/kg 群の里親×対照群の里子、対照群の里親×3mg/kg 群の里子、対照群の里親×対照群の里子の 3 群を設けて乳母哺育試験を行った。対照群の里親×3mg/kg 群の里子より、3mg/kg 群の里親×対照群の里子の生存率の低下及び体重増加抑制が強く認められた。従って、新生児の 4 日生存率の低下には母動物の哺育能力の低下がより強く関与しているものと推察された。

(4) その他の特殊毒性 ^{37, 51-56)}

1) 溶血性

10%ウサギ血球浮遊液を薬物溶液に加え、溶血の有無を観察したところ、セチプチリンマレイン酸塩の 0.01%溶液で、軽度の溶血作用が認められた。

2) 組織障害性

該当資料なし

3) 発癌性

該当資料なし

(セチプチリンマレイン酸塩には変異原性は認められず、また慢性毒性試験においても癌原性を示唆するような所見は認められていない。さらに、化学構造、薬理作用の点からも本剤の癌原性を示唆する情報は得られず、癌原性試験は実施しなかった。)

4) 抗原性

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応、ウサギを用いたアルサス反応、ウサギ血清をモルモット皮内に投与する受身皮膚アナフィラキシー反応において、抗原性は認められなかった。

5) 刺激性

ウサギの眼粘膜刺激作用は認められなかったが、高濃度でモルモット皮膚刺激作用が認められた。

6) 変異原性

微生物を用いた復帰変異試験、哺乳動物培養細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞) を用いた染色体異常試験、げっ歯類 (マウス) を用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

7) 心毒性

ウサギを用い、静注による血管系に及ぼす影響を検討したところ、致死量は、ミアンセリンにほぼ同量で、アミトリプチリンの約3倍であった。投与量の増加に伴ない、血圧低下、心拍数減少が認められた。期外収縮は5例中1例、ミアンセリン群では5例中2例、アミトリプチリン群では全例で認められた。また、心室細動及びPR間隔の延長及びQRS幅の増加に要する用量はセチプチリンマレイン酸塩、ミアンセリン、アミトリプチリンの順に高かった。ST分節の下降はミアンセリン群のみで観察された。

8) 依存性

ラットにおける身体依存性試験では、自然禁断及びセチプチリンマレイン酸塩によるバルビタール代替投与を行なった。バルビタール投与群では、自然禁断時に攻撃性を伴った接触過敏反応が認められ、著しい体重及び摂餌量の減少を示した。一方、セチプチリンマレイン酸塩投与により一過性の軽微な体重及び摂餌量の減少を認めたものの、バルビタール投与での禁断症状及び体重の持続減少とは異なるものであり、加えてバルビタール代替作用もなかった。

従って、セチプチリンマレイン酸塩はラットにおいて明らかな身体依存性形成作用を示唆する作用を認めなかった。

野性カンクイザルにおける依存性試験においては、単回経口投与による急性行動試験で10～100mg/kg/dayで用量相関のある中枢神経抑制作用（自発運動の減少など）が認められた。また、フェノバルビタール依存サルにフェノバルビタール休薬後、セチプチリンマレイン酸塩を経口投与し、退薬症候に及ぼす影響を検討した結果、10mg/kg/day以上の投与群で退薬症候に対し、不完全で一過性の抑制効果を示したが、中枢神経抑制作用に起因するものと考えられ、セチプチリンマレイン酸塩には明らかな身体的依存形成能はないものと推察された。

さらに、レバー押しによる薬物の胃内自己投与試験を実施した結果、4例中2例でセチプチリンマレイン酸塩の自己投与回数の増加を示したことから強化効果が示唆されたが、ジアゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、トリアゾラムと比較すると非常に弱いと考えられた。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：5年

2. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

P T P：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（10錠×100）

ボトル：500錠（バラ）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：四環系抗うつ剤

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月27日

承認番号：22000AMX01485000

9. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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：1999年3月3日

内容：承認事項に変更なし

12. 再審査期間

1989年6月30日～1995年6月29日

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

1179034F1050

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 小林義康 他：精神医学, 1987;29(3): 311-328
- 2) 清水信 他：臨床精神医学, 1987;16(9): 1355-1367
- 3) 清水信 他：基礎と臨床, 1986;20(6): 3244-3260
- 4) 吉田秀夫 他：基礎と臨床, 1986;20(11): 6163-6173
- 5) 葉田裕 他：精神医学, 1986;28(3): 323-336
- 6) 朝倉幹雄 他：基礎と臨床, 1986;20(11): 6153-6161
- 7) 仙波純一 他：臨床医薬, 1986;2(7): 983-994
- 8) 千葉達雄 他：基礎と臨床, 1986;20(12): 6652-6660
- 9) 大川敏彦 他：基礎と臨床, 1986;20(12): 6661-6669
- 10) 川上澄 他：臨床医薬, 1986;2(7): 975-982
- 11) 菊池長徳 他：臨床医薬, 1986;2(7): 1011-1017
- 12) 篠田知璋 他：臨床医薬, 1986;2(7): 995-1009
- 13) 難波経彦 他：臨床医薬, 1986;2(4): 605-622
- 14) 桂戴作 他：基礎と臨床, 1986;20(9): 4910-4916
- 15) 小林義康 他：臨床医薬, 1986;2(5): 707-721
- 16) 稲永和豊 他：臨床医薬, 1986;2(10): 1435-1454
- 17) 工藤義雄 他：新薬と臨床, 1985;34(6): 1011-1027
- 18) 社内資料 (新規四環系抗うつ剤 MOD-20「Teciptiline Maleate」の使用経験)
- 19) 佐藤康二 他：臨床精神医学, 1986;15(1): 133-140
- 20) 久場川哲二 他：臨床医薬, 1986;2(6): 869-886
- 21) 中島顕 他：基礎と臨床, 1986;20(10): 5673-5690
- 22) 社内資料 (新規四環系抗うつ剤 MOD-20 の第 I 相試験)
- 23) 大野新治 他：基礎と臨床, 1986;20(17): 9145-9154
- 24) 仁保健 他：日本薬理学雑誌, 1986;88(4): 309-320
- 25) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌, 1986;88(6): 457-466
- 26) 田辺恭子 他：米子医学雑誌, 1985;36(3,4): 225-233
- 27) 山田勝士 他：日薬理誌, 1991;97: 31-39
- 28) 社内資料 (MO-8282 の代謝物の薬理学的特性)
- 29) 社内資料 (新規四環系抗うつ剤 MOD-20 の臨床薬理試験 -体内動態の検討「第 2 報」-)
- 30) 社内資料 (新規四環系抗うつ剤 MOD-20 の臨床薬理試験 -体内動態の検討-)
- 31) 社内資料 (MO-8282 の生体内動態(1))
- 32) 大澤伸雄 他：医薬品研究, 1990;21(1): 49-67
- 33) 社内資料 (MO-8282 代謝物の一般薬理作用「第 1 報」)
- 34) 社内資料 (MO-8282 代謝物の一般薬理作用「第 2 報」)
- 35) Kamimura, M. et al. : Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1994;18(6): 1015-1026
- 36) 社内資料 (MO-8282 の眼圧及び瞳孔径に及ぼす影響)
- 37) 仁保健 他：薬理と治療, 1986;14(7): 4625-4649
- 38) 社内資料 (新抗うつ薬 MO-8282 の一般薬理作用)
- 39) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 1989;20(1): 57-76

- 40) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 のラットにおける 14 日間経口投与試験-)
- 41) 社内資料 (ビーグル犬における Org8282 の 6 週間経口投与毒性試験)
- 42) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 20(1): 77-93(1989)
- 43) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 のラットにおける経口投与による 52 週間慢性毒性試験)
- 44) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 のビーグル犬における 52 週間慢性毒性試験)
- 45) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 20(1): 94-100(1989)
- 46) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 20(1): 101-115 1989)
- 47) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 のウサギにおける 2 週間経口投与毒性試験)
- 48) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 20(1): 116-122 1989)
- 49) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 20(1): 123-135 1989)
- 50) 渋谷靖義 他：医薬品研究, 20(1): 136-141 1989)
- 51) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 の抗原性試験)
- 52) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 の変異原生試験)
- 53) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 の変異原生試験、マウスにおける小核試験)
- 54) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 のウサギ心血管系に及ぼす影響)
- 55) 社内資料 (MO-8282 の毒性研究 -MO-8282 のラットにおける身体依存性試験)
- 56) 社内資料 (MO-8282 のカニクイザルにおける依存性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

TEL 0120-189-522 03-5229-3906

FAX 03-5229-3955