

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2013に準拠して作成



剤形	糖衣錠
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	1錠中にドスレピン塩酸塩 25mg を含有する。
一般名	和名：ドスレピン塩酸塩（JAN） 洋名：Dosulepin Hydrochloride（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：1991年3月4日 薬価基準収載年月日：1991年5月31日 発売年月日：1991年6月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://www.kaken.co.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構のホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い、IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構のホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構のホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
- 2. 一般名 2
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 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 2
- 7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
- 3. 有効成分の確認試験法 4
- 4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤 形 5
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 5
 - (2) 製剤の物性 5
 - (3) 識別コード 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 5
- 2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 5
 - (2) 添加物 5
 - (3) その他 5
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 6
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 6
- 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 6
- 7. 溶出性 6
- 8. 生物学的試験法 6

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 6
- 11. 力価 6
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 7
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 7
- 14. その他 7

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 8
- 2. 用法及び用量 8
- 3. 臨床成績 8
 - (1) 臨床データパッケージ 8
 - (2) 臨床効果 8
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 8
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 9
 - (5) 検証的試験 9
 - (6) 治療的使用 9

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 10
- 2. 薬理作用 10
 - (1) 作用部位・作用機序 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間 11

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 12
 - (1) 治療上有効な血中濃度 12
 - (2) 最高血中濃度到達時間 12
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 12
 - (4) 中毒域 14
 - (5) 食事・併用薬の影響 14
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 14
- 2. 薬物速度論的パラメータ 14
 - (1) 解析方法 14
 - (2) 吸収速度定数 14
 - (3) バイオアベイラビリティ 14
 - (4) 消失速度定数 14
 - (5) クリアランス 14
 - (6) 分布容積 14
 - (7) 血漿蛋白結合率 14
- 3. 吸 収 14
- 4. 分 布 15
 - (1) 血液－脳関門通過性 15
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 15
 - (3) 乳汁への移行性 15
 - (4) 髄液への移行性 15
 - (5) その他の組織への移行性 15

5. 代謝	16	2. 毒性試験	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	16	(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	16	(2) 反復投与毒性試験	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16	(3) 生殖発生毒性試験	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16	(4) その他の特殊毒性	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16		
6. 排泄	16	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	16	1. 規制区分	27
(2) 排泄率	17	2. 有効期間又は使用期限	27
(3) 排泄速度	17	3. 貯法・保存条件	27
7. 透析等による除去率	17	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
		(1) 薬局での取り扱いについて	27
		(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	27
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	27
1. 警告内容とその理由	18	6. 包装	27
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	18	7. 容器の材質	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	18	8. 同一成分・同効薬	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	18	9. 国際誕生日月日	28
5. 慎重投与内容とその理由	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	19	11. 薬価基準収載年月日	28
7. 相互作用	19	12. 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	28
(1) 併用禁忌とその理由	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	28
(2) 併用注意とその理由	20	14. 再審査期間	28
8. 副作用	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(1) 副作用の概要	20	16. 各種コード	28
(2) 重大な副作用と初期症状	20	17. 保険給付上の注意	28
(3) その他の副作用	21		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	22	XI. 文献	
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	23	1. 引用文献	29
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	23	2. その他の参考文献	29
9. 高齢者への投与	23	XII. 参考資料	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23	1. 主な外国での発売状況	30
11. 小児等への投与	23	2. 海外における臨床支援情報	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23		
13. 過量投与	23	XIII. 備考	
14. 適用上の注意	24	1. その他の関連資料	31
15. その他の注意	24	(1) GS1コード	31
16. その他	24		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	25		
(1) 薬効薬理試験	25		
(2) 副次的薬理試験	25		
(3) 安全性薬理試験	25		
(4) その他の薬理試験	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドスレピン塩酸塩は、チェコスロバキア（当時）の Protiva らにより合成された多数の dibenzothiepin 誘導体の中から、毒性が低く、薬理的にも穏やかな中枢抑制作用、抗レセルピン作用、中枢性抗コリン作用を有するものとして、1963 年にチェコスロバキア（当時）の Metysova らにより発見された抗うつ薬である。

科研製薬株式会社では、1978 年より本邦におけるドスレピン塩酸塩製剤の開発に着手し、1985 年 4 月に「プロチアデン 25」（カプセル剤）として承認された。その後、錠剤への剤形変更が行われ、1991 年 3 月に「プロチアデン錠 25」として承認され現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) ドスレピン塩酸塩は、その分子中に dibenzothiepin 骨格を有する三環系抗うつ薬である。
- 2) モノアミン (serotonin、noradrenaline、dopamine) の再取り込み抑制作用が認められている (*in vitro*)。
- 3) reserpin 投与後の体温下降及び tetrabenazine 投与後の眼瞼下垂に対し、用量依存的な抑制効果が認められている (マウス)。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- 4) amitriptyline に比べ、抗コリン作用が比較的弱いことが認められている (マウス、ラット、モルモット)。(「IX. 非臨床試験に関する項目」参照)
- 5) amitriptyline に比べ、フリッカー試験の CFF 値低下作用、唾液分泌抑制作用が弱いことが認められている (ヒト)。(「V. 治療に関する項目」参照)
- 6) amitriptyline を対照薬とした二重盲検比較試験において、amitriptyline と同程度の抗うつ効果が認められている。(「V. 治療に関する項目」参照)
- 7) 総症例 5,290 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められたのは 741 例 (14.01%) 1,318 件で、その主なものは口渇 334 件 (6.31%)、眠気 186 件 (3.52%) めまい・ふらつき・立ちくらみ 108 件 (2.04%)、便秘 82 件 (1.55%) 等であった。(再審査結果時) (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

II. 名称に関する項目

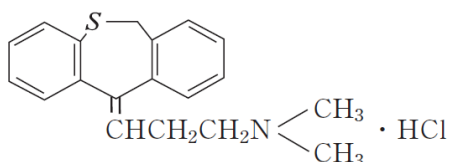
1. 販売名

- (1) 和 名：プロチアデン[®]錠 25
- (2) 洋 名：PROTHIADEN[®] Tab. 25
- (3) 名称の由来：化学名 (Propylamino Thiepin Hydrochloride) に由来する。

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法)：ドスレピン塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法)：Dosulepin Hydrochloride (JAN, INN)
- (3) ステム：-pin (抗うつ薬 (三環系化合物))

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₁NS · HCl
分子量：331.90

5. 化学名 (命名法)

(*E*)-*N,N*-dimethyldibenzo [*b,e*] thiepin- $\Delta^{11(6H),\gamma}$ -propylamine hydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：Dothiepin Hydrochloride

7. CAS 登録番号

113-53-1 (dothiepin)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
水	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール、クロロホルム	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
アセトン	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：222～226℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約 8.3（50%メタノール、電位差滴定法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→20）の pH は 4.3～5.3 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

・長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室 温	36 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
	36 ヶ月	褐色ガラスびん（密封）	変化なし
20℃、70%RH	36 ヶ月	シャーレ（開放）	1 ヶ月目より固化する傾向があり、6 ヶ月目より表面が微褐色に変化した。
	36 ヶ月	褐色ガラスびん（密封）	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

・ 苛酷試験

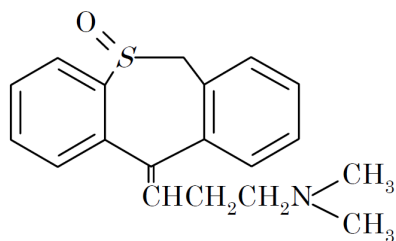
保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40℃、75%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	15 日目より粉末の表面が固化し、微黄褐色に変化した。
50℃、50%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
-20℃	3 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
人工太陽光線照射※ 37℃、75%RH 照度：6000Lux	3 ヶ月	褐色ガラスびん（密封）	変化なし
	3 ヶ月	シャーレ（開放）	15 日目より表面が黄褐色に、1 ヶ月目より茶褐色に変化した。 経時的に pH 低下とわずかに水分の増加、含量低下が認められた。 分解物としてドスレピン-S-オキサイドが検出された。

※光総量=4.6656×10⁶（フォト・秒）

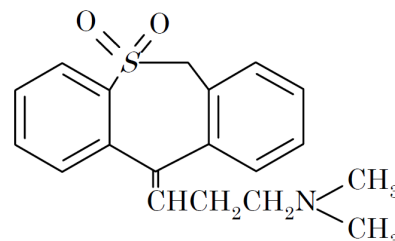
太陽光線（60000ルクス 1 日 8 時間照射）換算の相当日数=27 日

（2）強制分解による生成物

ドスレピン塩酸塩の水溶液（pH1.07、6.86、8.00、13.07）を、60℃、90℃、直射日光の各条件下に放置した際に認められた生成物は次の 2 種類である。



Dosulepin-S-oxide



Dosulepin-S-dioxide

3. 有効成分の確認試験法

局外規「塩酸ドスレピン」の確認試験法による。

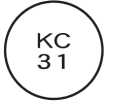
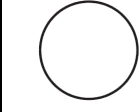
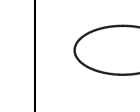
4. 有効成分の定量法

局外規「塩酸ドスレピン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

性状	外形			サイズ・重量
	表面	裏面	側面	
淡桃色の糖衣錠				直径：7.4mm 厚さ：4.0mm 重量：0.155g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

KC31 (錠剤表面)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中にドスレピン塩酸塩 25mg を含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、硬化油、カルメロースナトリウム、精製白糖、ゼラチン、D-ソルビトール、タルク、マクロゴール 6000、硫酸カルシウム、黄色 5 号、赤色 106 号、カルナウバロウを含有する。

(3) その他

特になし

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

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	6 ヶ月	PTP ^{a)} 、不透明ポリエチレン瓶	変化なし
	36 ヶ月	PTP ^{b)}	変化なし
40°C、75%RH	6 ヶ月	PTP ^{a)} 、不透明ポリエチレン瓶	変化なし
白色蛍光灯	60 万 Lux・hr	PTP ^{a)}	受光面のみごくわずかに退色
	120 万 Lux・hr		受光面のみごくうすい桃色に変化
	60 万 Lux・hr	PTP ^{b)}	変化なし
	120 万 Lux・hr		変化なし
近紫外線蛍光灯	24 時間	PTP ^{a)}	変化なし
		PTP ^{b)}	変化なし

a) 透明塩化ビニルシート b) 赤色塩化ビニルシート

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

試験液に水 900mL を用い、日局溶出試験法のパドル法（50rpm）により試験を行うとき、本剤は局外規第三部に定められた塩酸ドスレピン錠の溶出規格に適合する。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硝酸銀試液による沈澱の生成
- (2) 硫酸による呈色反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

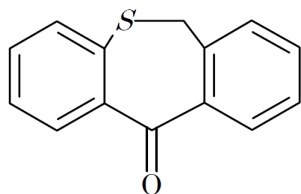
紫外可視吸光度測定法

11. 力価

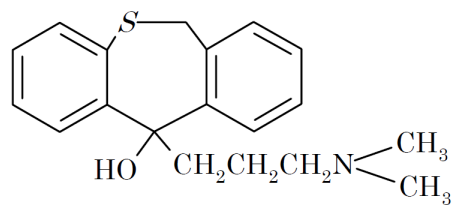
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

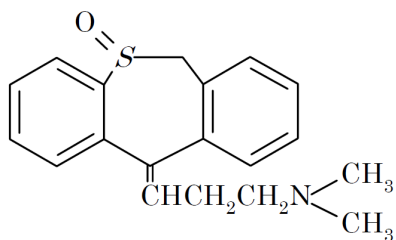
合成上の副生成物は以下の4種である。



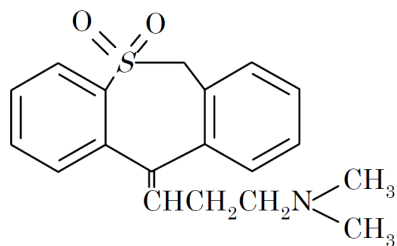
Thiepin-11-one



Dosulepin-11-ol



Dosulepin-S-oxide



Dosulepin-S-dioxide

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病及びうつ状態

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはドスレピン塩酸塩として、1日75～150mg（3～6錠）を2～3回分割経口投与する。

なお、年齢及び症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

うつ病、うつ状態に対する臨床試験（二重盲検比較試験を含む）の結果、改善率は中等度改善以上では54.3%（241/444）で、軽度改善を含めると74.1%（329/444）であった。また、アミトリプチリンを対照薬とした2種の二重盲検比較試験^{2,3)}で安全性と忍容性に優れていることが認められている。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 健康成人男子4名（21～45歳）に対し、ドスレピン塩酸塩25mgを単回投与、および75mgを1日3回、5日間反復投与した。

その結果、単独投与・連続投与ともに投与初期に「軽いねむけ」「口渇」が認められた以外重篤な症状は認められず、各検査（一般臨床症状、血圧・脈拍、血液生化学検査、尿検査、心電図、脳波、血中濃度）に異常は認められなかった⁴⁾。（カプセル剤「プロチアデン25」での試験）

4) 海老原昭夫ほか：科研製薬㈱社内資料

2) 若年健常者7名（21～25歳）及び高齢健常者7名（65～74歳）にドスレピン塩酸塩とアミトリプチリンを二重盲検クロスオーバー法により、それぞれ1回25mg単回投与し、自覚症状評価、タッピングテスト、数字・図型置換テスト、血圧・脈拍数測定、フリッカーテスト、唾液分泌量測定を行った。

両剤の投与で脈拍数は増加したが、その度合いはドスレピン塩酸塩の方が弱い傾向を示した。フリッカーテストでは両剤でCFF値の減少がみられたが、アミトリプチリンに比べてドスレピン塩酸塩は有意に弱かった。この作用程度は若年者に比し高齢者で顕著であった。また、唾液量は両剤で減少したが、若年者・高齢者ともにドスレピン塩酸塩はアミトリプチリンに比し有意に弱く、特に若年者で著明であることが確認された⁵⁾。（カプセル剤「プロチアデン25」での試験）

5) Ogura C., et al. : Neuropsychobiology, 10 : 103-107, 1983.

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

各種うつ病、うつ状態の患者 41 名に対しドスレピン塩酸塩 (25mg～200mg/日、4～6 週間) を投与した結果、至適用量は 50～200mg/日であると推定された⁶⁾。(カプセル剤「プロチアデン 25」での試験)

6) 伊藤 齊ほか：基礎と臨床, 15 : 6077-6101, 1981.

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験^{2,3)}

各種うつ病・うつ状態患者を対象にアミトリプチリンを対照薬として 2 種の二重盲検比較試験 (試験 1 症例数 : 128 例、投与期間 : 6 週間 試験 2 症例数 : 174 例、投与期間 : 4 週間) を行った。いずれの試験においても、両剤ともに 1 週目は 1 回 25mg を 1 日 3 回、2 週目以降は 1 日 225mg まで増量可能とした。その結果、両試験ともに、ドスレピン塩酸塩投与群とアミトリプチリン投与群との間で有効率及び有用性に有意な差は認められなかった。(カプセル剤「プロチアデン 25」での試験)

2) 高橋 良ほか：臨床評価, 11 : 201-228, 1983.

3) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ, 125 : 136-156, 1983.

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特別調査・市販後臨床試験

①使用成績調査 (カプセル剤「プロチアデン 25」での調査結果)

うつ病及びうつ状態の患者を対象に 1985 年 4 月 16 日から 1991 年 4 月 15 日までに全国より 4,967 例収集した。安全性解析対象症例 4,846 例のうち副作用は 507 例 (10.46%) に認められた。有効性は、全般改善度を「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」「判定不能」の 6 段階で判定し、「改善」以上を有効例として解析を行った。その結果、解析対象 4,833 例のうち、うつ病 (解析対象 2,302 例) で「改善」以上が 69.33%、うつ状態 (解析対象 2,531 例) で「改善」以上が 62.62%であった^{注)}。

	改善率 (%) (改善以上例/解析対象症例)
うつ病	69.33% (1,596/2,302)
うつ状態	62.62% (1,585/2,531)

注：本調査は、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1993 年 6 月 28 日薬安第 54 号) 又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(1997 年 3 月 27 日薬安第 34 号) により実施された調査ではない。

②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試験の概要

該当資料なし

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

イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、トリミプラミンマレイン酸塩、ロフェプラミン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

モノアミンの再取り込みを抑制してシナプス間のモノアミン量を増大させ、ポストシナプスのモノアミン受容体数を減少 (down regulation) させることにより効果を発揮すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

・モノアミン再取り込み抑制作用⁷⁾

STD-Wistar 系雄性ラット脳シナプトゾームを用いたモノアミン取り込み試験で、ドスレピン塩酸塩はアミトリプチリンと同等の再取り込み抑制作用を示した。

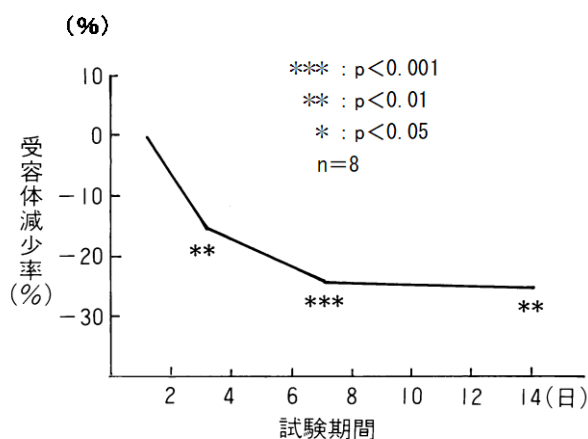
モノアミン再取り込み抑制作用 (IC₅₀ : M)

モノアミン類	ドスレピン塩酸塩	アミトリプチリン
ノルアドレナリン	8.8×10^{-6}	3.7×10^{-6}
セロトニン	3.8×10^{-6}	2.3×10^{-6}
ドーパミン	1.3×10^{-5}	1.0×10^{-5}

・β-受容体代謝回転に対する作用⁸⁾

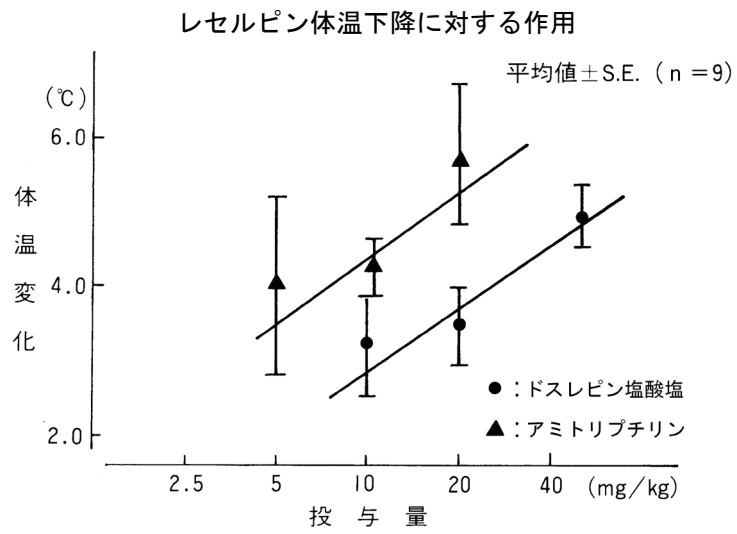
Wistar 系雄性ラットにドスレピン塩酸塩 100mg/kg を 2 週間連続経口投与したところ、3 日目より β-受容体数の減少が認められた。

β-受容体代謝回転に対する作用



• レセルピン体温下降抑制作用 ⁷⁾

Slc-ddY 系雄性マウスにドスレピン塩酸塩を経口投与したところ、レセルピンによる体温下降を用量依存的に抑制した。



(3) 作用発現時間・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・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⁹⁾

3.9 時間

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹⁰⁾

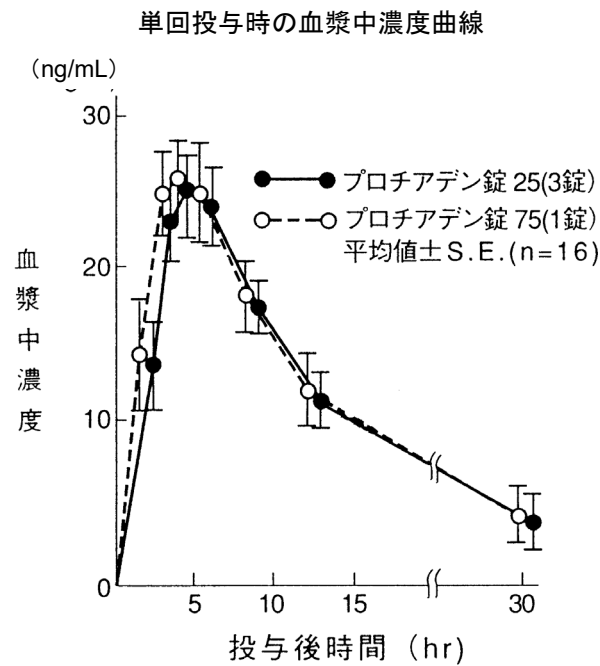
若年者 (21~25 歳) : 3.1 時間

高齢者 (65~74 歳) : 5.4 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁹⁾

健常成人 (16 名) にドスレピン塩酸塩 75mg を単回経口投与した時、血漿中濃度は投与 4 時間後に、それぞれ 27.6ng/mL、29.3ng/mL の最高値 (C_{max}) に達した。

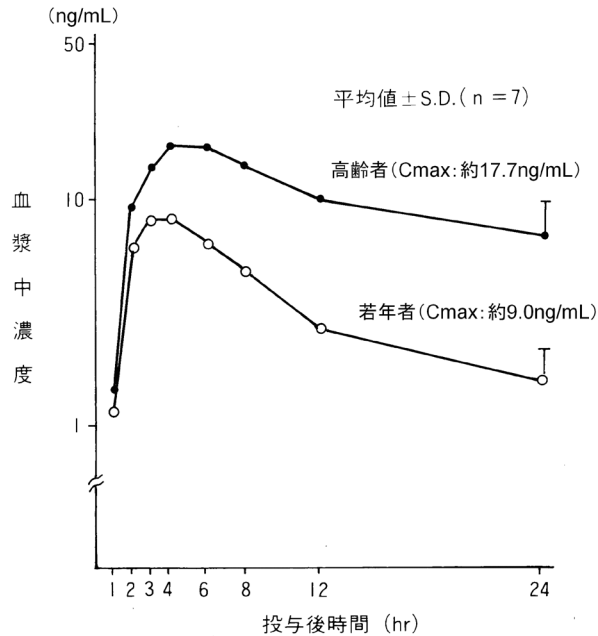


(注：プロチアデン錠 75 は現在販売されていない)

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹⁰⁾

若年者 (21~25 歳)、高齢者 (65~74 歳) にドスレピン塩酸塩 25mg をカプセル剤として単回経口投与し、血漿中濃度を測定したところ、 T_{max} は若年者で 3.1 時間、高齢者で 5.4 時間であった。また $T_{1/2}$ はそれぞれ 14 時間、22 時間であった。

25mg 単回投与時の血漿中濃度曲線



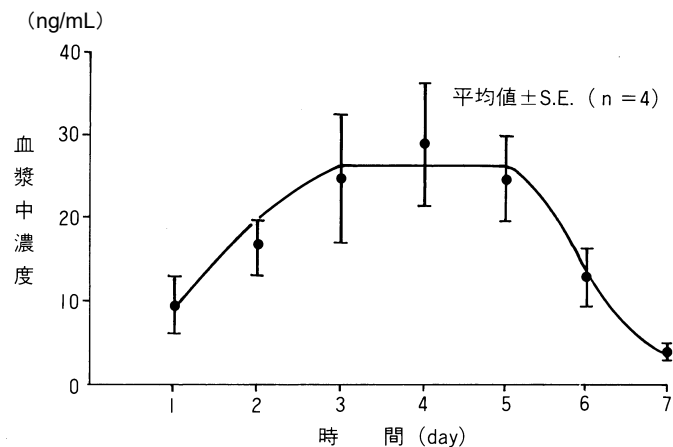
2) 反復投与

該当資料なし

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ⁴⁾

ドスレピン塩酸塩 25mg をカプセル剤として健常人に 1 日 3 回毎食後、5 日間連続投与した時の血漿中濃度推移は、投与 3 日目で定常状態となり、投与中止後すみやかに血漿中より消失した。

反復投与時の血漿中濃度曲線



1、2、3 及び 5 日は投与後 8 時間値、4 日は投与後 6 時間値、6、7 日は最終投与後それぞれ 24 時間及び 48 時間値

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹⁰⁾

若年者（21～25歳）： 1.22 ± 0.65 / hr

高齢者（65～74歳）： 0.48 ± 0.08 / hr

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹⁰⁾

若年者： 3.80 ± 1.40 mL / hr / kg

高齢者： 1.42 ± 1.00 mL / hr / kg

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹⁰⁾

若年者： 78.4 ± 28.6 L / kg

高齢者： 39.3 ± 19.0 L / kg

(7) 血漿蛋白結合率¹¹⁾

93.7～94.4%（健常人血漿、*in vitro*）

3. 吸 収

消化管

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに経口投与したところ、未変化体のみの脳内／血漿中濃度比は約 14 を示した¹¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ¹⁴C-ドスレピン塩酸塩を経口投与したところ、1 時間後の胎盤中濃度は母獣血液濃度とほぼ等しかった。

投与後 96 時間では、胎盤及び胎仔にはまったく認められなかった¹¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

28～40 歳のうつ病の女性（体重 50～79kg）にドスレピン塩酸塩を 25～225mg/日、7 日～5 年以上投与したところ、乳汁中へ投与量の 0.58±0.15%のドスレピン、0.23±0.05%のノルチアデン、2.47±0.46%のドスレピン-S-オキサイド、1.17±0.13%のノルチアデン-S-オキサイドが移行した¹²⁾。（外国人データ）

(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>

胆汁中への移行及び腸肝循環

雄性ラットに ¹⁴C 標識プロチアデンを 10mg/kg 投与した時の胆汁中への排泄は、投与後 6 時間までに投与量の 62.3%、24 時間までに 70.1%であった。

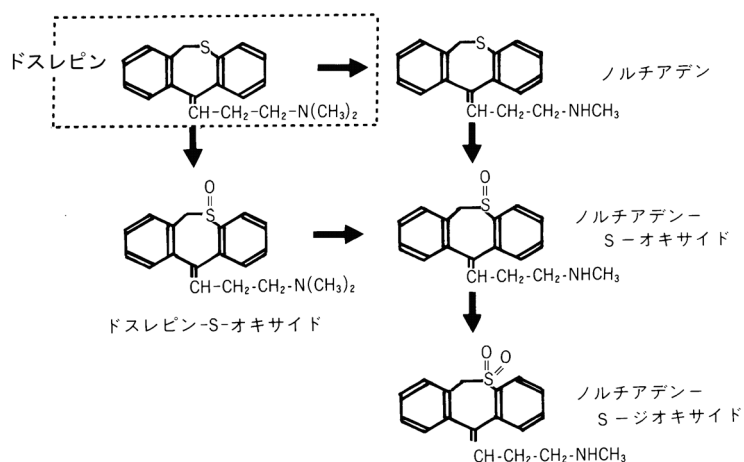
また、前述で得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した時、投与後 48 時間までに投与量の 24.1%が胆汁中に排泄された¹¹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

本剤の代謝には主として CYP2D6 が関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

肝臓での初回通過代謝後のドスレピン塩酸塩のバイオアベイラビリティは約 30%であった¹³⁾。（外国人データ）

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{14,15)}

ノルチアデンは、抗レセルピン作用、抗オキソトレモリン作用等においてドスレピンと同等ないし強い作用を示し、ノルチアデン-S-オキシド及びドスレピン-S-オキシドの抗レセルピン作用はドスレピンの 1/5～3/5 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

<参考>

消失半減期 ($t_{1/2\beta}$)：健常者に 50～150mg のドスレピン塩酸塩を単回経口投与した。（外国人データ¹³⁾）

ドスレピン-S-オキシド……………22.7～25.5 時間
 ノルチアデン……………34.7～45.7 時間
 ノルチアデン-S-オキシド……………24.2～33.5 時間

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹⁶⁾

尿中及び糞中

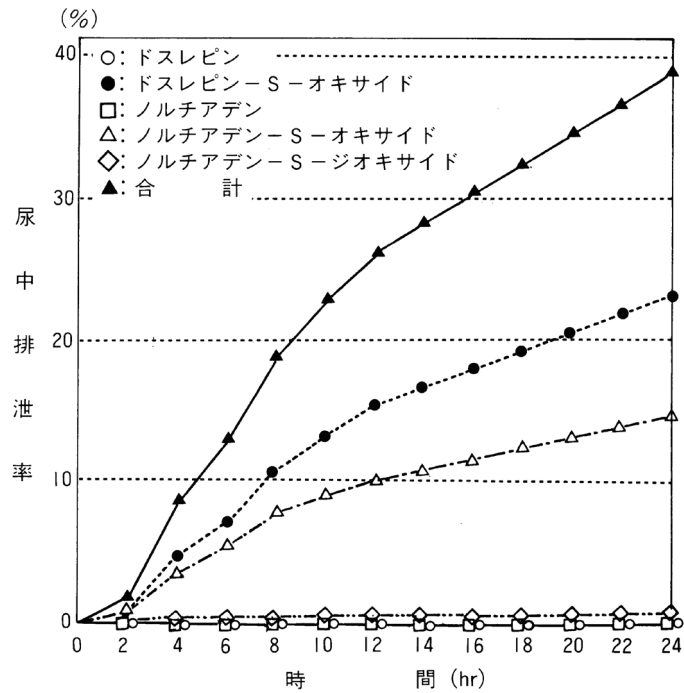
(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹⁷⁾

ドスレピン塩酸塩 25mg をカプセル剤として健常人に単回経口投与した時の排泄率は、24 時間後迄に尿中へ未変化体が投与量の約 0.09%で、ドスレピン-S-オキサイド、ノルチアデン、ノルチアデン-S-オキサイド、ノルチアデン-S-ジオキサイドは各々約 23.3%、約 0.07%、約 14.9%、約 0.8%であった。

未変化体及び代謝物の尿中排泄率



(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 閉塞隅角緑内障のある患者
[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]
2. 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者
3. 心筋梗塞の回復初期の患者
[血圧降下、血圧上昇、頻脈、不整脈、心ブロック等があらわれることがある。]
4. 尿閉（前立腺疾患等）のある患者
[抗コリン作用により症状が悪化することがある。]
5. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 排尿困難のある患者
[抗コリン作用により、症状を悪化させることがある。]
- (2) 開放隅角緑内障又は眼内圧亢進のある患者
[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- (3) 心不全・心筋梗塞・狭心症・不整脈（発作性頻拍・刺激伝導障害等）等の心疾患のある患者
又は甲状腺機能亢進症の患者
[循環器系に影響を及ぼすことがあり、これらの症状が悪化するおそれがある。]
- (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) 脳の器質障害又は精神分裂病の素因のある患者
[精神症状を増悪させることがある。]
- (7) 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) 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。]
- (9) 重篤な肝・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やすい。]
- (10) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
- (11) 小児
[「小児への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、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。
- (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なら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。
- (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。
- (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) 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。
- (6) 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。

7. 相互作用

本剤の代謝には主として肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与している。

(1) 併用禁忌とその理由

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阻害剤 (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ことがある。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には 2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	以下のような機序が考えられている。 ①MAO 阻害剤が肝ミクロソーム酵素を阻害する。 ②三環系抗うつ剤が MAO 阻害剤によって蓄積したアミン類のアドレナリン受容体に対する感受性を増大させる。

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸 誘導体等	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため、また、三環系抗うつ剤はバルビツール酸誘導体の代謝に関する酵素を阻害し、作用を増強すると考えられている。
抗コリン作動薬	相互に抗コリン作用を増強することがある。	いずれも抗コリン作用を有するため。
アドレナリン作動薬 アドレナリン ノルアドレナリン 等	特にアドレナリン、ノルアドレナリンの心血管作用を増強することがある。	三環系抗うつ剤はアドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取込みを阻害し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
降圧剤 グアネチジン硫酸塩 等	降圧剤の作用を減弱することがある。	三環系抗うつ剤がアドレナリン作動ニューロンでの降圧剤 (グアネチジン硫酸塩等) の取込みを阻害するためと考えられる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤) リファンピシン	本剤の作用が減弱することがある。	これら薬剤が肝代謝酵素チトクローム P-450 を誘導し、三環系抗うつ剤の代謝が促進されると考えられている。
シメチジン キニジン	本剤の作用が増強することがある。	これら薬剤がチトクローム P-450 を阻害し、三環系抗うつ剤の代謝を遅延させるためと考えられている。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強するおそれがある。	これら薬剤は肝薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害するため、本剤の代謝が抑制されると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 5,290 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められたのは 741 例 (14.01%) 1,318 件で、その主なものは口渇 334 件 (6.31%)、眠気 186 件 (3.52%) めまい・ふらつき・立ちくらみ 108 件 (2.04%)、便秘 82 件 (1.55%) 等であった。(再審査結果時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (頻度不明)

1) Syndrome malin (悪性症候群) (頻度不明*1)

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、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 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、他の三環系抗うつ剤の投与中、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。

2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明*1) があらわれるとの報告があるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

重大な副作用 (類薬)

1) 無顆粒球症

他の三環系抗うつ剤において、無顆粒球症があらわれるとの報告があるので、定期的に血液検査を行うことが望ましい。異常 (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。

2) 麻痺性イレウス

他の三環系抗うつ剤において、腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することが報告されているので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。なお、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

*1: 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

(3) その他の副作用

その他の副作用

分類 \ 頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器			動悸、血圧低下、頻脈、心電図異常
精神神経系*2		眠気、めまい・ふらつき・立ちくらみ、睡眠障害、頭痛・頭重、振戦、躁転、性欲減退、不穏、記憶障害、しびれ感、構音障害、せん妄、発汗、幻覚	いらいら感、知覚障害、運動失調、痙攣、興奮、アカシジア
抗コリン作用	口渇	便秘、視調節障害、排尿困難	鼻閉
過敏症*3		発疹	
血液*4		白血球減少	
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、胃部不快感	腹痛、口内苦味感
長期投与*3			口周部等の不随意運動
その他		倦怠感	

*2: 発現した場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

*3: 発現した場合には、投与を中止すること。

*4: 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投与を中止すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時*	使用成績調査** (1985.4.16~ 1991.4.15)	計
調査症例数	444	4846	5290
副作用発現症例数	234	507	741
副作用発現件数	604	714	1318
副作用発現症例率	52.70%	10.46%	14.01%
副作用の種類	件数 (%)		
皮膚付属器官障害	4例(0.90)	8例(0.17)	12例(0.23)
発疹	3(0.68)	9(0.19)	12(0.23)
そう痒感	1(0.23)	2(0.04)	3(0.06)
精神・神経系障害	158例(35.59)	220例(4.54)	378例(7.15)
傾眠・眠気・嗜眠	72(16.22)	118(2.43)	190(3.59)
めまい・ふらつき・立ちくらみ	46(10.36)	42(0.87)	88(1.66)
頭痛・頭重	29(6.53)	11(0.23)	40(0.76)
振戦	21(4.73)	17(0.35)	38(0.72)
躁転	5(1.13)	14(0.29)	19(0.36)
入眠障害	14(3.15)	1(0.02)	15(0.28)
視調節障害	10(2.25)	5(0.10)	15(0.28)
早くさめすぎる	14(3.15)	-	14(0.26)
性欲減退	12(2.70)	1(0.02)	13(0.25)
熟眠障害	13(2.93)	-	13(0.25)
不穏	9(2.03)	3(0.06)	12(0.23)
不眠	7(1.58)	4(0.08)	11(0.21)
なかなかさめない	9(2.03)	-	9(0.17)
記憶障害	8(1.80)	-	8(0.15)
しびれ感	2(0.45)	5(0.10)	7(0.13)
発汗	6(1.35)	-	6(0.11)
構音障害	4(0.90)	2(0.04)	6(0.11)
せん妄	1(0.23)	5(0.10)	6(0.11)
知覚障害	5(1.13)	-	5(0.09)
いらいら感	1(0.23)	4(0.08)	5(0.09)
運動失調	4(0.90)	-	4(0.08)
舌のもつれ・口がもつれる	1(0.23)	2(0.04)	3(0.06)
異常体験発現	3(0.68)	-	3(0.06)
睡眠障害	2(0.45)	1(0.02)	3(0.06)
興奮	2(0.45)	-	2(0.04)
アカシジア	2(0.45)	-	2(0.04)
口唇ジスキネジア	-	4(0.08)	4(0.08)
幻覚	1(0.23)	2(0.04)	3(0.06)
痙攣	-	2(0.04)	2(0.04)
意識障害	1(0.23)	-	1(0.02)
肩こり	1(0.23)	-	1(0.02)
流涎	-	1(0.02)	1(0.02)
攣縮	-	1(0.02)	1(0.02)
アテトーシス	-	1(0.02)	1(0.02)
浮遊感	-	1(0.02)	1(0.02)
口内のしびれ	-	1(0.02)	1(0.02)
舌のしびれ	-	1(0.02)	1(0.02)
見当識障害	-	1(0.02)	1(0.02)
筋強剛の増強	-	1(0.02)	1(0.02)
頭がボーとする	-	1(0.02)	1(0.02)
胃腸系障害	144例(32.43)	275例(5.67)	419例(7.92)
口渇	113(25.45)	221(4.56)	334(6.31)
便秘	31(6.98)	51(1.05)	82(1.55)
食欲不振	25(5.63)	3(0.06)	28(0.53)
悪心・嘔気	13(2.93)	9(0.19)	22(0.42)
下痢	5(1.13)	3(0.06)	8(0.15)
嘔吐	-	3(0.06)	3(0.06)
腹痛	1(0.23)	1(0.02)	2(0.04)
胃痛	1(0.23)	1(0.02)	2(0.04)
胃腸症状	2(0.45)	-	2(0.04)
胃部不快感	-	6(0.12)	6(0.11)
胸やけ	3(0.68)	1(0.02)	4(0.08)
舌炎	-	2(0.04)	2(0.04)
舌苔	-	1(0.02)	1(0.02)
口内炎	-	1(0.02)	1(0.02)

	承認時*	使用成績調査** (1985.4.16~ 1991.4.15)	計
口内異和感	-	1(0.02)	1(0.02)
鼓腸	-	1(0.02)	1(0.02)
胃重感	1(0.23)	-	1(0.02)
胃潰瘍	-	1(0.02)	1(0.02)
ゲップ	-	1(0.02)	1(0.02)
胃膨満感	-	1(0.02)	1(0.02)
舌不快感	-	1(0.02)	1(0.02)
口角炎	-	1(0.02)	1(0.02)
肝臓・胆管系障害	6例(1.35)	26例(0.54)	32例(0.60)
ALT(GPT)上昇	4(0.90)	19(0.39)	23(0.43)
AST(GOT)上昇	4(0.90)	12(0.25)	16(0.30)
LDH 上昇	2(0.45)	10(0.21)	12(0.23)
γ-GTP 上昇	1(0.23)	5(0.10)	6(0.11)
Al-P 上昇	2(0.45)	8(0.17)	10(0.19)
LAP 上昇	-	2(0.04)	2(0.04)
総ビリルビン上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
ZTT 上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
代謝・栄養系障害	-	5例(0.10)	5例(0.09)
トリグリセライド上昇	-	2(0.04)	2(0.04)
CK(CPK)上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
Na 上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
K 低下	-	1(0.02)	1(0.02)
総コレステロール上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
β-オリ蛋白上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
循環器系障害	16例(3.60)	17例(0.35)	33例(0.62)
起立性低血圧	8(1.80)	12(0.25)	20(0.38)
動悸	4(0.90)	1(0.02)	5(0.09)
心電図異常	2(0.45)	1(0.02)	3(0.06)
頻脈	2(0.45)	-	2(0.04)
血圧低下	-	2(0.04)	2(0.04)
血圧上昇	-	1(0.02)	1(0.02)
血液系障害	12例(2.70)	9例(0.19)	21例(0.40)
白血球減少	1(0.23)	7(0.14)	8(0.15)
白血球増多	6(1.35)	2(0.04)	8(0.15)
赤血球減少	5(1.13)	1(0.02)	6(0.11)
感覚器系障害	-	5例(0.10)	5例(0.09)
苦味	-	4(0.08)	4(0.08)
耳鳴	-	1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害	14例(3.15)	15例(0.31)	29例(0.55)
排尿障害	11(2.48)	1(0.02)	12(0.23)
排尿困難	1(0.23)	11(0.23)	12(0.23)
尿閉	2(0.45)	2(0.04)	4(0.08)
尿量減少	-	1(0.02)	1(0.02)
尿意減少	-	1(0.02)	1(0.02)
一般的全身障害	39例(8.78)	26例(0.54)	65例(1.23)
倦怠感	26(5.86)	17(0.35)	43(0.81)
体重増加	14(3.15)	-	14(0.26)
胸内苦悶感	-	2(0.04)	2(0.04)
脱力感	-	2(0.04)	2(0.04)
顔面浮腫	-	2(0.04)	2(0.04)
熱感	-	1(0.02)	1(0.02)
両下肢の浮腫	-	1(0.02)	1(0.02)
手・足背部の浮腫	-	1(0.02)	1(0.02)
その他	5例(1.13)	2例(0.04)	7例(0.13)
鼻閉	4(0.90)	-	4(0.08)
関節痛	1(0.23)	-	1(0.02)
女性化乳房	-	1(0.02)	1(0.02)
ミオリシス	-	1(0.02)	1(0.02)

(社内集計)

*:カプセル剤と錠剤の承認時のデータの合算

** :カプセル剤の使用成績調査のデータ

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

副作用の発現した症例 741 例（全症例 5,290 例）中、性別では男性 13.50%（305/2,259）、女性 14.38%（436/3,031）で、年齢別では、40 歳未満 12.73%（154/1,210）、40 歳代 15.58%（150/963）、50 歳代 14.18%（196/1,382）、60 歳代 14.61%（150/1,027）、70 歳以上 12.55%（88/701）であった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」及び「(1) 副作用の概要」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者での体内薬物動態試験で、高い血中濃度が持続することが認められている（「薬物動態」の項参照）。
- (2) 高齢者では、起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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回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。また、三環系抗うつ剤には動物実験で催奇形作用が報告されているものがある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[母乳中へ移行することが報告されている¹³⁾。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

<参考>

過量投与による症状：投与量が多いほど深い昏睡状態となり、覚醒反応がなくなり、呼吸がゆっくり深くなる。また、瞳孔反射は消失または遅延し、頻脈、低血圧、低体温がみられる。さらに腱反射は欠如し、病的反射を認めることもある。

過量投与時の治療：

- 1) 胃洗浄をできるだけ早期に行う。数分以内なら催吐を試みる。
- 2) けいれん発作にはパラアルデヒドの筋注又は注腸。ベンゾジアゼピン系のジアゼパ

- ムまたはクロナゼパムの筋注または静注。
- 3) 心電図監視を行い静かな部屋で十分看護する。
 - 4) 臨床症状や血液ガス分析の成績によって酸素吸入、人工呼吸。
 - 5) 乳酸添加リンゲル液など等張液、ブドウ糖液の点滴静注。
 - 6) 不整脈や循環障害がおきればリドカイン、フィズスチグミン（昇圧作用のあるものはいけない）を点滴中に入れる。
 - 7) 心停止があれば蘇生術。
 - 8) 速効性のジギタリス製剤の注射
 - 9) 意識が回復したら鎮静剤投与
 - 10) 3 日間は絶対安静。その時点で心電図が正常になれば絶対安静を解除する。不整脈に対して β -blocker であるプロプラノロールが有効である。

(渡辺昌祐ほか：抗うつ薬の選び方と用い方. 榊新興医学出版社、東京、1993)

14. 適用上の注意

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。）

15. その他の注意

その他の注意

- (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。
- (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。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢作用 (マウス、ラット、ウサギ)^{14,15,18)}

自発運動の増加 (マウス)、体温下降 (ラット)、ヘキソバルビタール睡眠の延長 (マウス)、脳波覚醒反応の抑制 (ウサギ) 等の作用が認められ、その作用はアミトリプチリン、イミプラミンより弱いか同程度であった。

2) 呼吸・循環器系への作用 (イヌ)¹⁹⁾

呼吸、心電図、血流量、血圧に対する作用はアミトリプチリンより弱かった (イヌ)。

3) 抗コリン作用 (マウス、ラット、モルモット)^{7,19)}

ピロカルピン唾液分泌、胃液分泌、アセチルコリン平滑筋収縮等を指標に検討したところ、それぞれの試験において、ドスレピン塩酸塩はアミトリプチリンに比べ抗コリン作用が弱いことが認められた。

抗コリン作用

項目	ピロカルピン	胃液分泌 ^{b)}	アセチルコリン	腸管輸送能 ^{a)}	抗オキソトレモ
	唾液分泌 ^{a)}		平滑筋収縮 ^{c)}		リン振せん ^{a)}
薬物	(最少抑制量 mg/kg)		(ID ₅₀ g/mL)	(ID ₅₀ mg/kg)	(相対力価)
ドスレピン塩酸塩	40.0	100.0	1.4×10 ⁻⁷	62.0	0.4
アミトリプチリン	20.0	12.5	5.6×10 ⁻⁸	2.2	1.0

動物種：a) Slc-ddY 系雄性マウス b) Slc-SD 系雄性ラット c) Hartley 系雌性モルモット

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性²⁰⁾

自発運動の減少、失調性歩行、四肢麻痺、間代性痙攣、呼吸困難、流涎、流涙などが認められた。剖検にてプロチアデンに起因する全身臓器への影響はほとんど認められなかった。

LD₅₀ 値 (mg/kg)

種・性別	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	580	600	1020	1040
静脈内	29	37	31	31
腹腔内	116	116	125	105
皮下	620	900	955	910

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性^{21,22)}

ラットに 25~200mg/kg/日を、イヌに 15~60mg/kg/日、1 ヶ月連続投与試験と 1 ヶ月間の回復試験を行った。大量投与群で、中枢抑制作用、体重増加抑制、ラットで肝の脂肪化が認められた。最少投与群では異常は全くみられなかった。回復試験ではラット 50、100mg/kg/日投与群で対照群と同様な体重増加を示し、血清学的及び病理学的検査に異常は認められなかった。イヌでは、各投与群とも投与後毒性症状は消失し、諸検査でも異常は認められなかった。

② 慢性毒性^{23,24)}

ラットに 5,25,100mg/kg/日、1 年間経口投与した結果、100mg/kg/日投与群で体重増加抑制がみられ、ALT (GPT)、Al-P の軽度の増加、肝の脂肪化がみられた。イヌでは 60mg/kg 投与群で、嘔吐、流涎、鎮静、振戦、痙攣等の症状、体重増加抑制がみられたが、10,30,60mg/kg/日の各投与群とも、肝の脂肪化はみられなかった。ラットの最大無作用量は 25mg/kg、イヌでは 10mg/kg であった。

(3) 生殖発生毒性試験²⁵⁻²⁸⁾

妊娠前、妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期のラット及び器官形成期のウサギに投与した結果、親に若干の毒性が生ずる量を投与しても、催奇形性は認められなかった。生殖器機能並びに次世代に対する影響もほとんど認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

① 抗原性²⁹⁾

モルモット及びその血清を用いて、アナフィラキシーショック反応、皮内反応（アルチュース型、遅延型）、角膜反応、PCA 反応及び沈降反応（ゲル拡散法）を実施した。いずれの試験項目でも抗原性は認められなかった。

② 癌原性³⁰⁾

マウスに 80 週、ラットに 104 週投与した結果、対照群と死亡推移、腫瘍発生頻度、時期及び種類に差はなかった。

③ 変異原性³¹⁾

サルモネラを使用した復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれも陽性対照のような変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光した容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

5. 承認条件等

なし

6. 包 装

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

7. 容器の材質

[PTP包装製品]

P T P：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

個 装 箱：紙

[バラ包装製品]

瓶 ：ポリエチレン

キャップ：金属

箱 ：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、ノルト
リプチリン塩酸塩、アモキサピン、トリミプラミンマレイン酸塩、ロフェプラミ
ン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

1969年9月（チェコスロバキア）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日	承認番号
1991年3月4日	20300AMZ00138000

（注：プロチアデン 25（カプセル剤）の承認年月日、承認番号）

承認年月日：1985年4月16日 承認番号：(60AM) 第598

11. 薬価基準収載年月日

1991年5月31日

（注：プロチアデン 25（カプセル剤）の薬価基準収載年月日、経過措置期間終了年月日）

薬価基準収載年月日：1985年7月29日 経過措置期間終了年月日：1993年3月31日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1992年6月3日

内容：薬事法第14条2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

1985年4月16日～1991年4月15日（終了）

（注：カプセル剤「プロチアデン 25」の再審査期間）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示による投与期間の制限は設けられていない。

16. 各種コード

HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
101512601	1179027F1025	611170822

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Metysova J., et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 13 : 1039-1043, 1963.
- 2) 高橋 良ほか : 臨床評価, 11 : 201-228, 1983.
- 3) 工藤義雄ほか : 医学のあゆみ, 125 : 136-156, 1983.
- 4) 海老原昭夫ほか : 科研製薬(株)社内資料
- 5) Ogura C., et al. : *Neuropsychobiology*, 10 : 103-107, 1983.
- 6) 伊藤 斉ほか : 基礎と臨床, 15 : 6077-6101, 1981.
- 7) 中川照丈ほか : 医薬品研究, 16 : 1184-1199, 1985.
- 8) Buckett W. R., et al. : *Brit. J. Pharmacol.*, 75 (Suppl.) : 97, 1982.
- 9) 木村新一ほか : 科研製薬(株)社内資料
- 10) Ogura C., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 25 : 811-14, 1983.
- 11) 河原賢二ほか : 科研製薬(株)社内資料
- 12) Ilett K.F., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 33 : 635-639, 1993.
- 13) Yu DK., et al. : *J. Pharmaceutical Sciences*, 75 : 582-585, 1986.
- 14) 陳 博忠ほか : 東京医科大学雑誌, 40 : 531-546, 1982.
- 15) 中川照丈ほか : 科研製薬(株)社内資料
- 16) Marchant B. : Boots Company (England) Report (Unpublished)
- 17) 淡路敏和ほか : 科研製薬(株)社内資料
- 18) 松田宏三ほか : 東京医科大学雑誌, 40 : 547-556, 1982.
- 19) 中川照丈ほか : 医薬品研究, 17 : 8-28, 1986.
- 20) 岡崎啓幸ほか : 医薬品研究, 14 : 192-199, 1983.
- 21) 岡崎啓幸ほか : 医薬品研究, 14 : 200-220, 1983.
- 22) 岡崎啓幸ほか : 医薬品研究, 14 : 221-256, 1983.
- 23) Wheldon G. H., et al. : Huntingdon Research Center Report (Unpublished, 1966)
- 24) Noel P. R. B., et al. : Huntingdon Research Center Report (Unpublished, 1966)
- 25) 中村公章ほか : 医薬品研究, 14 : 571-581, 1983.
- 26) 中村公章ほか : 医薬品研究, 14 : 582-595, 1983.
- 27) 中村公章ほか : 医薬品研究, 14 : 596-601, 1983.
- 28) 中村公章ほか : 応用薬理, 27 : 1103-1117, 1984.
- 29) 真銅恒一 : 科研製薬(株)社内資料
- 30) Hunter B., et al. : Huntingdon Research Center Report (Unpublished, 1974)
- 31) 吉田純一 : 科研製薬(株)社内資料

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備 考

1. その他の関連資料

(1) GS1コード

製品名	包装	GS1コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
プロチアデン錠 25	100錠 PTP	(01)14987042 276019	(01)04987042 276517
	500錠 PTP	(01)14987042 276026	(01)04987042 276517
	1000錠 PTP	(01)14987042 276033	(01)04987042 276517
	1000錠バラ	(01)14987042 276057	(01)04987042 276524

