

貯法：室温保存
有効期間：3年

うつ病・うつ状態治療剤

ドスレピン塩酸塩錠

処方箋医薬品^注)

プロチアデン[®]錠25

PROTHIADEN[®] Tablets

承認番号	20300AMZ00138000
販売開始	1991年6月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること




2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 閉塞隅角緑内障の患者[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。]
- 2.2 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者
- 2.3 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。]
- 2.4 尿閉(前立腺疾患等)のある患者[抗コリン作用により、症状を悪化させることがある。]
- 2.5 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. 組成・性状**3.1 組成**

有効成分	1錠中ドスレピン塩酸塩25mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

剤形	糖衣錠		
色	淡桃色		
形状	表 	裏 	側面 
直径	7.4mm		
厚さ	4.0mm		
質量	0.155g		
識別コード	KC31		

4. 効能又は効果

うつ病及びうつ状態

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。[8.2-8.5、9.1.6、9.1.9、15.1.1 参照]

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

- 8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期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。[5.、8.3-8.5、9.1.6、9.1.9、15.1.1 参照]
- 8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.、8.2、8.4、8.5、9.1.6-9.1.9、15.1.1 参照]
- 8.4 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.、8.2、8.3、8.5、9.1.6、9.1.9、15.1.1 参照]
- 8.5 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.、8.2-8.4、9.1.6-9.1.9、15.1.1 参照]
- 8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、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。
- 8.7 無顆粒球症、白血球減少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。[11.1.3、11.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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。
 - 9.1.2 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。
 - 9.1.3 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(心筋梗塞の回復初期の患者を除く)
循環器系に影響を及ぼすことがあり、これらの症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.4 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、症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.5 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。
 - 9.1.6 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.2-8.5、9.1.9、15.1.1 参照]
 - 9.1.7 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5、9.1.8 参照]

- 9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5、9.1.7 参照]
- 9.1.9 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5、8.2-8.5、9.1.6、15.1.1 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎障害のある患者
代謝・排泄障害により副作用があらわれやすい。
- 9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害のある患者
代謝・排泄障害により副作用があらわれやすい。
- 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。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。
- 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。母乳中へ移行することが報告されている。
- 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。
- 9.8 高齢者
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。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。また、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。[16.1.1 参照]

10. 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。

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) [2.5 参照]	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。

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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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り込みを阻害し、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性ニューロンでの降圧剤(グアネチジン硫酸塩等)の取り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。

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。

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、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。

11.1.2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

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。

11.1.3 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。[8.7 参照]

11.1.4 麻痺性イレウス(頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

	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		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		発疹	
血液 ^{注)}		白血球減少	
肝臓		ALT上昇、AST 上昇、LDH上 昇、AIP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			口周部等の不随 意運動
その他		倦怠感	

注) [8.7 参照]

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5、8.2-8.5、9.1.6、9.1.9 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人16人にドスレピン塩酸塩(プロチアデン錠25を3錠)を単回投与したとき、ドスレピン塩酸塩の未変化体の最高血漿中濃度(C_{max})は27.6ng/mLであり、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は3.9時間、血漿中濃度半減期(T_{1/2})は11.1時間であった¹⁾。

若年健康者(21～25歳)7人及び高齢健康者(65～75歳)7人にドスレピン塩酸塩25mgを単回経口投与したとき、若年者群及び高齢者群のC_{max}は、それぞれ9.0ng/mL及び17.7ng/mL、T_{max}はそれぞれ3.1時間及び5.4時間、T_{1/2}はそれぞれ14.4時間及び22.0時間であった²⁾。[9.8 参照]

16.1.2 反復投与

健康成人4人にドスレピン塩酸塩25mgを1日3回5日間連続経口投与したとき、3日目ではほぼ定常状態に達した³⁾。

16.4 代謝

ドスレピン塩酸塩のヒトにおける主な代謝経路は、脱メチル化によるノルチアデンの生成及びチエピン環のSの酸化で、主要代謝物はドスレピン-S-オキサイド及びノルチアデン-S-オキサイドであった⁴⁾。

16.5 排泄

ドスレピン塩酸塩のヒトにおける投与後24時間までの尿中累積排泄率は、投与量の約40%であった⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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^{5,6)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モノアミンの再取り込みを抑制することにより効果を発揮すると考えられている⁷⁾。

18.2 モノアミンの再取り込み抑制作用

脳シナプトゾームを用いたモノアミン取り込み試験で、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンの再取り込みを抑制する⁷⁾(ラット)。

18.3 ノルアドレナリン受容体代謝回転への影響

ラット脳を用いた試験で、β-受容体数の減少作用を示す⁸⁾。

18.4 レセルピン拮抗作用

レセルピンによる体温下降、眼瞼下垂に対して拮抗作用を示す^{7,9)}(マウス、ラット)。

18.5 臨床薬理

フリッカー値及び唾液分泌に対し、アミトリプチリンより弱い抑制作用を示す¹⁰⁾(健康人)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ドスレピン塩酸塩(Dosulepin Hydrochloride)

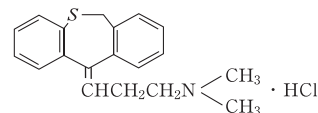
化学名：(E)-N,N-dimethyldibenzo[b,e]thiepin-Δ^{11(6H),7}-propylamine hydrochloride

分子式：C₁₉H₂₁NS・HCl

分子量：331.90

性状：白色～微褐色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトンに溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：222～226℃

20. 取扱い上の注意

分包した場合は遮光して保存すること。

22. 包装

100錠[10錠(PTP)×10]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

23. 主要文献

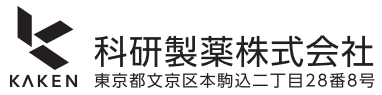
- 社内資料：健康人における塩酸ドスレピン製剤の生物学的同等性試験に関する資料(プロチアデン25[®]及びプロチアデン錠25)
- Ogura, C.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol.1983 ; 25 : 811-814
- 社内資料：Dosulepin hydrochlorideの臨床第一相試験
- 社内資料：ヒト尿中のDosulepin及びその代謝物の定量
- 高橋良 他：臨床評価.1983 ; 11 : 201-228
- 工藤義雄 他：医学のあゆみ.1983 ; 125 : 136-156
- 中川照丈 他：医薬品研究.1985 ; 16 : 1184-1199
- Buckett, W.R.et al. : Brit.J.Pharmac.1982 ; 75 (Suppl.) : 97
- 社内資料：新抗うつ薬Dosulepin hydrochlorideの薬理学的研究
- 小椋力 他：臨床薬理.1982 ; 13 : 439-448

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL(0120)517-215
FAX(076)442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



26.2 販売元

