

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



剤形	錠剤
規格・含量	錠10mg：1錠中マプロチリン塩酸塩(日局)10mg含有 錠25mg：1錠中マプロチリン塩酸塩(日局)25mg含有
一般名	和名：マプロチリン塩酸塩 洋名：Maprotiline hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：1981年6月4日 薬価基準収載年月日：1981年9月1日 発売年月日：1981年9月9日
開発・製造・ 輸入・発売・ 販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ： https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本IFは2021年10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。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	2) 比較試験	9
I-1 開発の経緯	1	3) 安全性試験	9
I-2 製品の特徴及び有用性	1	4) 患者・病態別試験	9
		(5) 治療的使用	9
II. 名称に関する項目	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造 販売後臨床試験	9
II-1 販売名	2	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	9
(1) 和名	2		
(2) 洋名	2		
(3) 名称の由来	2		
II-2 一般名	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(1) 和名 (命名法)	2	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
(2) 洋名 (命名法)	2	VI-2 薬理作用	10
II-3 構造式又は示性式	2	(1) 作用部位・作用機序	10
II-4 分子式及び分子量	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
II-5 化学名 (命名法)	2		
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VII. 薬物動態に関する項目	11
II-7 CAS登録番号	2	VII-1 血中濃度の推移・測定法	11
		(1) 治療上有効な血中濃度	11
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 最高血中濃度到達時間	12
III-1 有効成分の規制区分	3	(3) 通常用量での血中濃度	12
III-2 物理化学的性質	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	12
(1) 外観・性状	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 溶解性	3	(1) 吸収速度定数	12
(3) 吸湿性	3	(2) バイオアベイラビリティ	12
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 消失速度定数	12
(5) 酸塩基解離定数	3	(4) クリアランス	12
(6) 分配係数	3	(5) 分布容積	12
(7) その他の主な示性値	3	(6) 血漿蛋白結合率	12
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-3 吸収	12
III-4 有効成分の確認試験法	4	VII-4 分布	12
III-5 有効成分の定量法	4	(1) 血液-脳関門通過性	12
		(2) 胎児への移行性	12
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 乳汁中への移行性	12
IV-1 剤形	5	(4) 髄液への移行性	12
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(5) その他の組織への移行性	13
(2) 製剤の物性	5	VII-5 代謝	13
(3) 識別コード	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	13
IV-2 製剤の組成	5	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子 種	13
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(2) 添加物	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	5	VII-6 排泄	14
IV-5 溶出試験	6	(1) 排泄部位	14
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(2) 排泄率	14
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	6	(3) 排泄速度	14
IV-8 容器の材質	6	VII-7 透析等による除去率	14
IV-9 その他	6	(1) 腹膜透析	14
		(2) 血液透析	14
V. 治療に関する項目	7	(3) 直接血液灌流	14
V-1 効能又は効果	7	VIII. 使用上の注意に関する項目	15
V-2 用法及び用量	7	VIII-1 警告内容とその理由	15
V-3 臨床成績	7	VIII-2 禁忌内容とその理由	15
(1) 臨床効果	7	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理 由	15
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	8		
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	8		
(4) 検証的試験	8		
1) 無作為化平行用量反応試験	8		

VIII- 4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15	(4) その他の特殊毒性	31
VIII- 5	慎重投与内容とその理由	16	X. 取扱い上の注意等に関する項目	32
VIII- 6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18	X- 1 有効期間又は使用期限	32
VIII- 7	相互作用	18	X- 2 貯法・保存条件	32
	(1) 併用禁忌とその理由	18	X- 3 薬剤取扱い上の注意点	32
	(2) 併用注意とその理由	19	X- 4 承認条件	32
VIII- 8	副作用	23	X- 5 包装	32
	(1) 副作用の概要	23	X- 6 同一成分・同効薬	32
	1) 重大な副作用と初期症状	23	X- 7 国際誕生年月日	32
	2) その他の副作用	24	X- 8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	32
	(2) 項目別副作用出現頻度及び臨床検査値異常一覧	26	X- 9 薬価基準収載年月日	32
	(3) 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	28	X-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	32
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
VIII- 9	高齢者への投与	28	X-12 再審査期間	32
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29	X-13 長期投与の可否	32
VIII-11	小児等への投与	29	X-14 厚生省薬価基準収載医薬品コード	32
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	29	X-15 保険給付上の注意	32
VIII-13	過量投与	29	XI. 文献	33
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	29	XI- 1 引用文献	33
VIII-15	その他の注意	30	XI- 2 その他の参考文献	33
VIII-16	その他	30	XII. 参考資料	34
IX. 非臨床試験に関する項目		31	XII-1 主な外国での発売状況	34
IX- 1	一般薬理	31	XIII. 備考	34
IX- 2	毒性	31	XIII-1 その他の関連資料	34
	(1) 単回投与毒性試験	31		
	(2) 反復投与毒性試験	31		
	(3) 生殖発生毒性試験	31		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

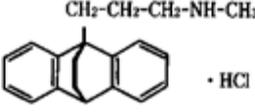
マプロチリン塩酸塩は、1964年スイスCIBA-GEIGY社(現ノバルティス社)により合成されたdibenzo-bicyclo-octadiene系に属する化合物で、従来の三環系抗うつ剤とは異なる新しい立体構造を有する薬剤であり、国内では1981年に四環系抗うつ剤として承認された。

なお、2017年10月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 従来の三環系抗うつ剤とは異なる立体四環構造を有する第二世代の抗うつ剤である。
2. 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。動物実験において、セロトニンの再取り込み阻害作用はみられないとの結果が得られている。(「VI-2.薬理作用」の項参照)
3. 幅広い作用スペクトラムを持ち、特に抑うつ、不安等の精神症状や、睡眠障害、食欲減退等の身体症状の改善に優れた効果が期待できる。
4. 抗コリン作用、循環器への影響が臨床、基礎共に従来の三環系抗うつ剤と比べて少ないと考えられる。
5. 1日2~3回の分割投与のほか、1日1回投与が可能である。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ルジオミール®
(2) 洋名	Ludiomil®
(3) 名称の由来	特になし
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	マプロチリン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Maprotiline hydrochloride (r-INN)
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ 313.86
II-5. 化学名 (命名法)	3- (9, 10-Dihydro-9, 10-ethanoanthracene-9-yl) -N-methylpropylamine monohydrochloride
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号 : BA-34276
II-7. CAS 登録番号	10347-81-6

III. 有効成分に関する項目

III-1. 有効成分の規制区分

劇薬・処方箋医薬品

III-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
クロロホルム	7.6
メタノール	10
エタノール	23
氷酢酸	17
水	108
第二ブタノール	566
アセトン	2520
酢酸エチル	10000 以上
エーテル	10000 以上

(3) 吸湿性

本品を各種の相対湿度 (31.8~100%) の恒温器に入れ、40°C で 2 週間保存したが、ほとんど吸湿性はなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

日局「マプロチリン塩酸塩」による
融点：約 244°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 約 9.7 (滴定法)

(6) 分配係数

有機層	水層	pH	分配係数
クロロホルム	水		0.3
	0.1N HCl		4.7
ヘキサン	水		0
n-オクタノール	0.1N HCl	1.1	15.0
	0.1M グリシン/HCl 緩衝液	3	3.51
	M/15 リン酸緩衝液	5.2	1.25
	M/15 リン酸緩衝液	7.4	27.3
	0.1M グリシン/NaOH 緩衝液	9	708

(7) その他の主な示性値

- 吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (272nm) = 47~51 (メタノール溶液)
- $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (265nm) = 38~42 (メタノール溶液)
- pH = 5.0~7.0 (5mg/mL 水溶液)
- 安定な pH 域：pH = 2~8 (40°C、2 週間ただし pH9 以上では塩基が析出する)

III-3. 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

下表の条件にて保存し、外観、定量、紫外吸収スペクトル及び類縁物質について試験を行った。なお、湿度条件下のものについては乾燥減量試験を実施した。

保存条件		保存期間	試験結果	
褐色ガラス瓶 密栓	室温	36 ヶ月	いずれの試験でもほとんど変化を認めない。	
	40°C	6 ヶ月		
褐色ガラス瓶 開栓	30°C	RH 40%		3 ヶ月
		RH 75%		
		RH 92%		
無色透明ガラス瓶 密栓	室内散光	3 ヶ月		

(2) 強制分解による生成物

マプロチリン塩酸塩は、下記条件で保存した時、分解を認めず安定であった。

- 保存条件
- 1) 0.1N HCl、0.1N NaOH / 94 時間還流
 - 2) 0.5%水溶液 / 100℃、1 週間
 - 3) 紫外線ランプ / 3 日間照射
 - 4) ガラス瓶 / 50℃、1 年間

III-4. 有効成分の確認試験法

日局「マプロチリン塩酸塩」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応

III-5. 有効成分の定量法

日局「マプロチリン塩酸塩」による

電位差滴定法 (0.1mol/L過塩素酸)

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形の区別

ルジオミール錠 10mg : 錠 (フィルムコート錠)

ルジオミール錠 25mg : 錠 (フィルムコート錠)

2) 性状

ルジオミール錠 10mg	性状	白色のフィルムコート錠		
	外形			
	大き (約)	直径 : 6.1mm 厚さ : 3.1mm 質量 : 0.10g		
ルジオミール錠 25mg	性状	淡黄色のフィルムコート錠		
	外形			
	大き (約)	直径 : 6.1mm 厚さ : 3.1mm 質量 : 0.10g		

(2) 製剤の物性

	ルジオミール錠 10mg	ルジオミール錠 25mg
硬度	8scu 以上	8scu 以上
崩壊時間	約 5 分	約 5 分

(3) 識別コード

ルジオミール錠 10mg : SJ 203

ルジオミール錠 25mg : SJ 204

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

ルジオミール錠 10mg : 1 錠中にマプロチリン塩酸塩を 10mg 含有する。

ルジオミール錠 25mg : 1 錠中にマプロチリン塩酸塩を 25mg 含有する。

(2) 添加物

ルジオミール錠 10mg :

ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、無水ケイ酸、第三リン酸カルシウム、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ポリソルベート 80、酸化チタン、ヒプロメロース

ルジオミール錠 25mg :

ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、無水ケイ酸、第三リン酸カルシウム、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ポリソルベート 80、酸化チタン、ヒプロメロース、三二酸化鉄

IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

下表の条件にて保存し、外観、定量、確認試験、崩壊試験及び類縁物質について試験を行った。

保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
室温	60 ヶ月	褐色ガラス瓶	いずれの試験項目においてもほとんど変化を認めず室温において安定であった。
25°C 75%RH	1 ヶ月	開封	いずれの試験項目においてもほとんど変化を認めず湿度条件 (25°C 75%RH) で安定であった。
室内散光	3 ヶ月	開封	いずれの試験項目においてもほとんど変化を認めず光条件 (室内散光) で安定であった。

IV-4.	混入する可能性のある 夾雑物	なし
IV-5.	溶出試験	試験法：溶出試験法第2法 試験液：水、900mL 回転数：毎分50回転 規格：10mg錠；60分の溶出率70%以上 25mg錠；45分の溶出率70%以上
IV-6.	製剤中の有効成分の確 認試験法	(1) 呈色反応： 製剤を粉末とし、メタノールを用いてマプロチリン塩酸塩を抽出した溶液にアセ トアルデヒド溶液（1→20）及びニトルプルシドナトリウム試液を加えるとき青 ～青紫色を呈する。 (2) 紫外吸収スペクトル： 製剤を粉末とし、メタノールを用いてマプロチリン塩酸塩を抽出したメタノール 溶液は264～266nm、271～273nmに吸収の極大を示す。
IV-7.	製剤中の有効成分の定 量法	本剤10個をとり、共栓フラスコにいれ、直径約4mmのガラスビーズ約70g及びメタノ ール・水混液（9：1）を正確に100mL加えて振り混ぜた後、遠心分離する。この上澄み液A mLを正確に量り、内標準溶液*を正確に10mL加えた後、メタノール・水混液（9：1）で正 確に50mLとし、試料溶液とする。別に定量用マプロチリン塩酸塩を105℃で3時間乾燥 し、その約B gを精密に量り、メタノール・水混液（9：1）を加えて溶かし、正確にC mLとする。この液D mLを正確に量り、内標準溶液を正確に10mL加えた後、メタノール・ 水混液（9：1）で正確に50mLとし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつ き、次の条件で日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフ法により、試験を行い、内標 準物質のピーク高さに対するマプロチリン塩酸塩のピーク高さ比 Q_r 及び Q_s を求める。 マプロチリン塩酸塩（ $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ ）の表示量に対する% = 定量用マプロチリン塩酸塩の量（mg）× Q_r/Q_s *内標準溶液 パラジメチルアミノ安息香酸エチルのメタノール・水溶液（9：1）溶液(E) 操作条件 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：272nm） カラム：内径約4mm、長さ約30cmのステンレス管に8～10μmのオクタデシルシリル化 シリカゲルを充填する。 移動相：0.49w/v%ラウリル硫酸ナトリウムアセトニトリル溶液・0.88w/v%硫酸アン モニウム溶液混液（43：57） (本文中の各含量での量り込み値)
IV-8.	容器の材質	PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
IV-9.	その他	特になし

	ルジオミール錠10mg	ルジオミール錠25mg
A mL	25mL	10mL
B g	0.10g	0.25g
C mL	100mL	100mL
D mL	25mL	10mL
E	1→4000	1→4000

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

〈効能又は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。

V-2. 用法及び用量

通常成人にはマプロチリン塩酸塩として1日30～75mgを2～3回に分割経口投与する。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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

一般臨床試験で、各種うつ病患者838例に対し、本剤投与（多くは30～75mg/日）した結
果は、下表の通りである。

投与方法	改善度			
	改善度 全例数	著明 改善	中等度 改善以上	軽度 改善以上
1日2～3回 分割投与	例数 (100)	554 (26.5)	315 (56.9)	396 (71.5)
1日1回投与	例数 (100)	284 (24.6)	174 (61.3)	244 (85.9)

本剤の使用成績の調査結果のまとめより得られた診断名別改善率、症状別改善率は下表
の通りである。

病名区分	改善率	評価総例数	改善率 (%)			
			中等度改善以上	軽度改善以上		
			20	40	60	80
うつ病	内因性うつ病	2,307	71.1 91.2			
	躁うつ病のうつ病期	690	59.4 77.1			
	退行期うつ病	1,295	73.5 92.7			
	老人性うつ病	72	79.2 91.7			
	反応性うつ病	981	74.2 94.5			
	神経症性うつ病	1,765	62.8 89.6			
	仮面うつ病・軽症うつ病	422	72.9 92.6			
	うつ病	710	72.4 90.2			
	小計	8,242	69.4 90.3			
うつ状態	脳器質性疾患に伴ううつ状態	323	57.6 86.1			
	精神分裂病に伴ううつ状態	277	59.6 87.4			
	抑うつ神経症	494	68.4 91.7			
	うつ状態	1,250	67.3 92.2			
	小計	2,344	65.3 90.7			
合計	計	10,586	68.5 90.4			

症状改善度

精神症状	総評価 例数	改善度 (%)				身体症状	総評価 例数	改善度 (%)			
		20	40	60	80			20	40	60	80
動作・態度	6,010	■ 54 ■ 78				不眠	6,740	■ 65 ■ 86			
	578	■ 50 ■ 78					1,698	■ 60 ■ 85			
表情	6,233	■ 56 ■ 80				食欲不振	6,104	■ 60 ■ 82			
	607	■ 47 ■ 74					1,432	■ 56 ■ 80			
抑うつ気分	7,499	■ 62 ■ 86				頭痛	3,804	■ 51 ■ 76			
	1,943	■ 58 ■ 85					1,085	■ 51 ■ 79			
不安	6,965	■ 57 ■ 81				頭重	4,815	■ 52 ■ 78			
	1,739	■ 55 ■ 80					1,337	■ 51 ■ 80			
心氣的訴え	5,470	■ 54 ■ 77				性欲減退	2,963	■ 37 ■ 58			
	504	■ 46 ■ 71					488	■ 28 ■ 48			
思考内容	5,452	■ 50 ■ 74				□ 怠感	6,280	■ 53 ■ 80			
	512	■ 38 ■ 61					1,671	■ 52 ■ 80			
考え方	5,364	■ 48 ■ 72				便通異常	457	■ 46 ■ 67			
	68	■ 37 ■ 59					545	■ 34 ■ 60			
話し方	5,480	■ 50 ■ 74				動悸	379	■ 60 ■ 81			
	641	■ 43 ■ 68					619	■ 49 ■ 77			
意欲	6,308	■ 55 ■ 81				胸部圧迫感	395	■ 63 ■ 83			
	598	■ 44 ■ 71					601	■ 52 ■ 79			
日常行動	5,408	■ 52 ■ 76				筋肉痛・疼痛	248	■ 54 ■ 72			
	515	■ 39 ■ 70					501	■ 40 ■ 69			
日内変動	4,263	■ 50 ■ 73				筋肉のこり	333	■ 54 ■ 76			
	279	■ 40 ■ 63					656	■ 40 ■ 71			
焦燥	706	■ 65 ■ 84				うつ病 うつ状態	■ 中等度改善以上 ■ 軽度改善以上				
	971	■ 54 ■ 80					■ ■ ■ ■				
根気がない	753	■ 59 ■ 81									
	1,007	■ 44 ■ 73									
億劫	733	■ 59 ■ 81									
	938	■ 46 ■ 75									
取りこし苦労	706	■ 58 ■ 79									
	935	■ 46 ■ 73									
朝の無気力	715	■ 62 ■ 83									
	951	■ 48 ■ 76									

(2) 臨床薬理試験：
忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：
用量反応性試験

該当資料なし
(参考)

各種うつ病及びうつ症状を呈する患者を対象とした一般臨床試験における投与量経験範囲は、10mg/日～225mg/日と広範囲にわたっている。その1日平均投与量は、75mgまでで全体の74%を占めている。30mg/日未満及び175mg/日以上については、症例数が少ないため考慮外とし、30mg/日～75mg/日の群と80mg/日～150mg/日の群について、改善率と副作用発現率を比較した。

改善率については、前者は58.8%(237/403)、後者は53.3%(73/137)で、副作用については、前者は48.1%(194/403)、後者は51.1%(70/137)であり、両群間に差はなかった。

[社内資料]

(4) 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

二重盲検試験

各種うつ病及びうつ症状を呈する患者を対象に、イミプラミン、及びアミトリプチリンを対照薬とし、それぞれ2試験が実施された。

イミプラミンを対照薬とした2試験においては、マプロチリン群と対照薬群との全般改善度はそれぞれ中等度改善以上で、59%(23/39、マプロチリン群)と72%(28/36、イミプラミン群)、及び、53%(33/62、マプロチリン群)と63%(40/64、イミプラミン群)³²⁾であり、マプロチリンの効果はイミプラミンと匹敵していた。また、有用度判定においても、両試験共に両薬剤群間に差はみられなかった。うつ病の症状についての比較では2試験共に「不安」、「罪業」の改善についてはマプロチリンはイミプラミンより優れた改善を示した。さらに、身体症状、特に「睡眠障害」、「便秘」、「口渇」等の改善では優れる傾向を示していた。また、推計学的に有意とは言えないが、1試験³²⁾においては、早期に改善効果の発現した症例はマプロチリン群に多かった。

アミトリプチリンを対照薬とした2試験^{33)、34)}では、マプロチリン群と対照薬群との全般改善度はそれぞれ中等度改善以上で、62%(32/52、マプロチリン群)と49%(27/55、アミトリプチリン群)³³⁾、及び、54%(15/28、マプロチリン群)と71%(24/34、アミトリプチリン群)³⁴⁾であり、マプロチリンの効果はアミトリプチリンと匹敵していた。また、うつ病の症状の面では「不安」に対し1試験³⁴⁾では対照薬が優れ、他1試験ではマプロチリンが優れる傾向を示すなど、試験毎に多少の差はみられたものの、とくに両試験に一致してマプロチリンの特徴となる傾向は示されなかった。

3) 安全性試験

該当資料なし

(参考)

各種うつ病及びうつ症状を呈する患者を対象とした一般臨床試験及び二重盲検試験4試験において、マプロチリンを投与された742例について副作用の発生状況を調査した。本剤1日10mgから225mgまでを最長22ヶ月にわたって投与された742例中390例(52.6%)になんらかの副作用が報告されている。症状としては、口渇が最も多く、次いでめまい・ふらつき、便秘、眠気、振戦、けん怠感、視調節障害、発疹の順だった。副作用の多くは一過性であるか軽度であり、多くの症例については他処置を施すことなく投与を継続した。また、副作用の訴えにより投与を中止した症例は44例(全症例の5.9%)であった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

「V-3(1)臨床効果」の項、「VIII-8(2)項目別副作用出現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
 三環系抗うつ剤（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等）
 四環系抗うつ剤（ミアンセリン塩酸塩等）

VI-2. 薬理作用

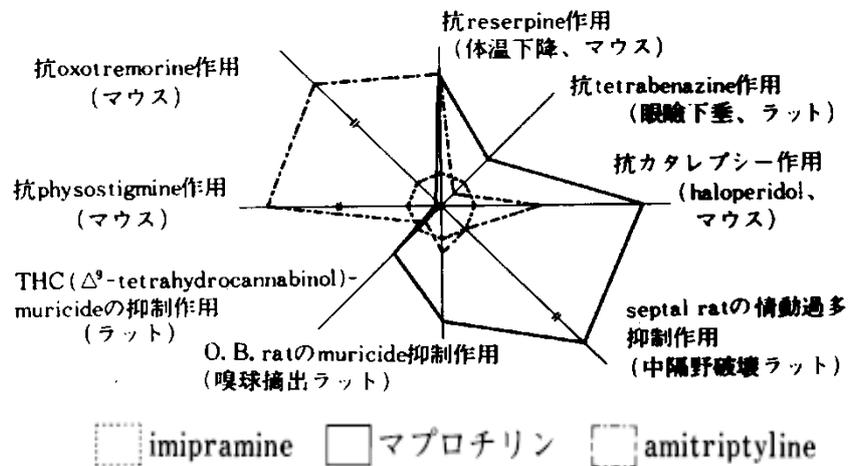
(1) 作用部位・作用機序

中枢神経

抗うつ剤については種々の作用機序が示されているが、本剤では主として神経終末への catecholamine 取り込み阻害作用による catecholaminergic activity の増強が抗うつ効果に結びついていると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

マプロチリン塩酸塩は抗reserpine作用²⁾、抗tetrabenazine作用²⁾、noradrenaline 取り込み阻害作用³⁾ 等においては従来の抗うつ剤に類似した作用態度を示すが、serotonin の取り込みに対しては阻害作用がみられないこと⁴⁾、⁵⁾、中枢性の抗コリン作用をほとんど有さないこと²⁾、あるいは強い馴化作用を併有していること²⁾ など三環系抗うつ剤とは異なる作用スペクトルを有する薬剤である。各種の薬理実験の結果から、主な作用についてマプロチリン、imipramine、amitriptyline の相対的作用強度を比較すると下図のようになる。



imipramine の作用強度を 1 とした場合のマプロチリン及び amitriptyline の相対強度図 (ED₅₀ 及び最小有効量より作成) ²⁾

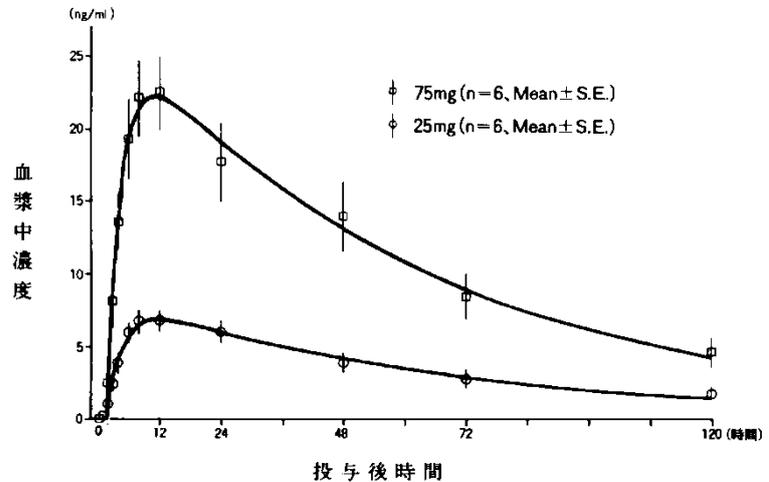
VII. 薬物動態に関する項目

VIII-1. 血中濃度の推移・測定法

1. ルジオミール1回経口投与時の血漿中濃度⁶⁾

健康成人に、ルジオミール 25 mg及び75mg を1回経口投与したとき、約6-12時間で最高血漿中濃度に達し、その後ゆっくりと減衰した。生物学的半減期は個人差が大きく(19-73時間)、平均値は25mg投与で約46時間、75mg投与で約45時間であった。

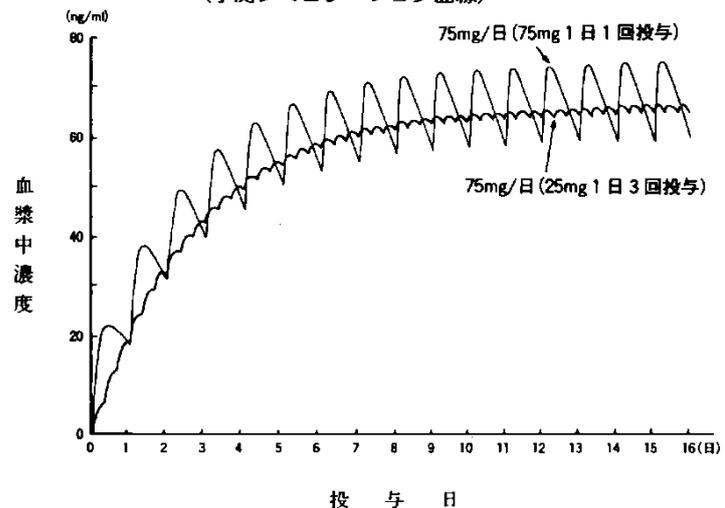
ルジオミール経口投与後の平均血漿中濃度(健康人)
(コンピューター・シミュレーション曲線)



2. ルジオミールの1日3回投与法と1日1回投与法との比較⁷⁾

健康成人に、ルジオミール25mg及び75mg を1回経口投与した際の平均血漿中濃度推移から得られた薬動学的パラメーターをもとに、1日用量75mgを、1日3回に分割、または1日1回の両投与法で連続経口投与した場合のそれぞれの血漿中濃度推移を予測した。両投与法ともに投与開始後1~2週間で定常状態に達し、定常レベルの平均血漿中濃度にはほとんど差はないと推定された。

ルジオミール連続経口投与後の血漿中濃度(健康人)
(予測シミュレーション曲線)



また、うつ病患者に、ルジオミール 30 及び 75mg/日を1日3回分割投与あるいは、1日1回投与したとき、血漿中濃度は2週間以内に定常状態に達し、その平均値は両投与法に差はなく分割投与例では31.3及び76.9ng/mL、1日1回投与例では31.7及び70.6ng/mLであった。

(1) 治療上有効な血中濃度

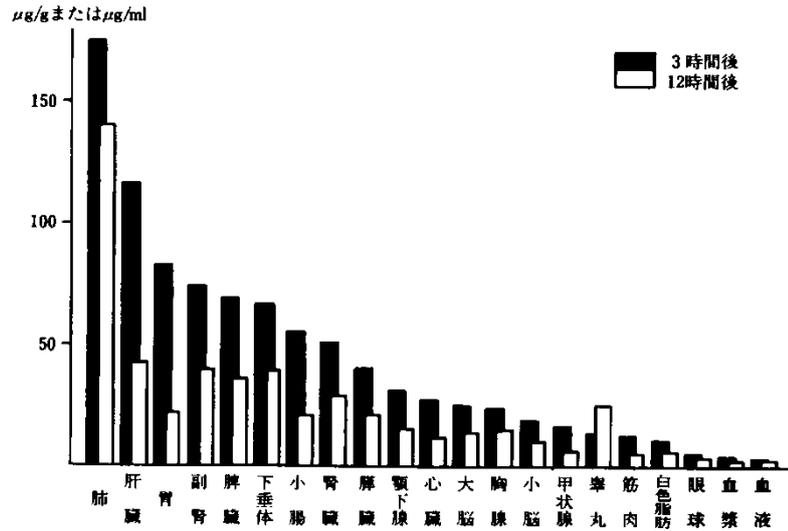
個人差が大きく、現在までのところ、治療効果と血中濃度の相関性は確立されていない。^{8) 9)}

(2) 最高血中濃度到達時間	約6～12時間 ⁶⁾															
(3) 通常用量での血中濃度	上記の血中濃度の推移の項参照															
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし															
VII-2. 薬物速度論的パラメータ																
(1) 吸収速度定数	健康成人にルジオミール25mg及び75mgを投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。 ⁶⁾															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>吸収速度定数 (hr⁻¹)</th> <th>消失速度定数 (hr⁻¹)</th> <th>分布容積 (l)</th> <th>AUC₀^{120h} (hr・ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25mg</td> <td>0.309</td> <td>0.0152</td> <td>3116</td> <td>441.4</td> </tr> <tr> <td>75mg</td> <td>0.355</td> <td>0.0155</td> <td>2930</td> <td>1384.9</td> </tr> </tbody> </table>		吸収速度定数 (hr ⁻¹)	消失速度定数 (hr ⁻¹)	分布容積 (l)	AUC ₀ ^{120h} (hr・ng/mL)	25mg	0.309	0.0152	3116	441.4	75mg	0.355	0.0155	2930	1384.9
	吸収速度定数 (hr ⁻¹)	消失速度定数 (hr ⁻¹)	分布容積 (l)	AUC ₀ ^{120h} (hr・ng/mL)												
25mg	0.309	0.0152	3116	441.4												
75mg	0.355	0.0155	2930	1384.9												
(2) バイオアベイラビリティ	(参考) 外国人のデータ ¹²⁾ 健康成人6例に、マプロチリン塩酸塩75mgを経口投与したときのAUCと、同量を静脈内投与したときのAUCよりもとめたバイオアベイラビリティは、65%であった。															
(3) 消失速度定数	「VII-2. (1) 吸収速度定数」の項参照															
(4) クリアランス	(参考) 外国人のデータ ¹¹⁾ うつ病患者18例に、マプロチリン塩酸塩150mgを投与したとき、血漿クリアランスは平均621/hrであった。															
(5) 分布容積	「VII-2. (1) 吸収速度定数」の項参照															
(6) 血漿蛋白結合率	88% (透析法) ¹⁰⁾															
VII-3. 吸収	消化管 ¹⁰⁾															
VII-4. 分布																
(1) 血液-脳関門通過性	(参考) 外国人のデータ ¹⁵⁾ 通過する。															
(2) 胎児への移行性	該当資料なし															
(3) 乳汁中への移行性	(参考) 外国人のデータ ¹⁶⁾ 移行する。 2人の健康な出産後の婦人にマプロチリン塩酸塩100mgを1回、あるいは150mg/日を連続経口投与したとき、母乳中濃度は全血中濃度の推移に近似し、定常状態における母乳中濃度の全血中濃度に対する比は一定で、その平均値は約1.37であった。															
(4) 髄液への移行性	(参考) 外国人のデータ ¹⁷⁾ 移行する。															

(5) その他の組織への移行性

(参考) 動物のデータ (ラット) ¹⁷⁾

雄性ラット(3匹)に¹⁴C-マプロチリン100mg/kg経口投与した場合の組織内濃度は、肺、肝が最も高く、次いで胃、副腎、脾、脳下垂体が高く、筋肉、脂肪、眼球、血漿、血液は低かった。また、連続投与による組織内濃度は1回投与時に比較して、血液、血漿、肝、骨髄を除く器官が高濃度となる傾向がみられた。¹⁸⁾

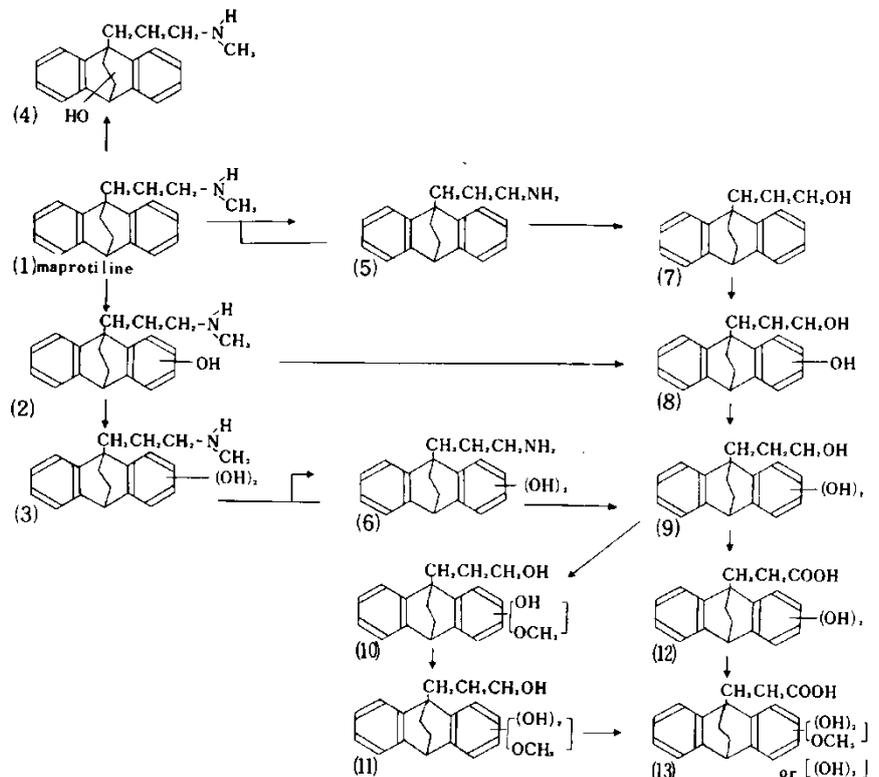


マプロチリンの体内分布 (ラット 100mg/kg 経口)

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトに経口投与したときの尿中排泄物は90%以上が代謝物であり、75%はグルクロン酸抱合体で、代謝物としてN-脱メチル化体、側鎖及び環の水酸化体等の12種が同定¹¹⁾されている。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

マプロチリン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⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(参考) 外国人のデータ¹⁸⁾
有り。6~21%

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

マプロチリンの主代謝物であるN-脱メチル化体(「VII-5(1) 代謝部位及び代謝経路」の項 図中(5))の作用は、マプロチリンの1/10あるいはそれ以下の弱いものであった。¹⁹⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人に、ルジオミール 25mg 及び 75mg を投与したときの、N-脱メチル化体の最高血漿中濃度はそれぞれ、 2.0 ± 0.13 、 6.1 ± 0.48 ng/mL であり、 AUC_0^{120h} はそれぞれ 186.5、549.2 hr・ng/mL であった。⁶⁾

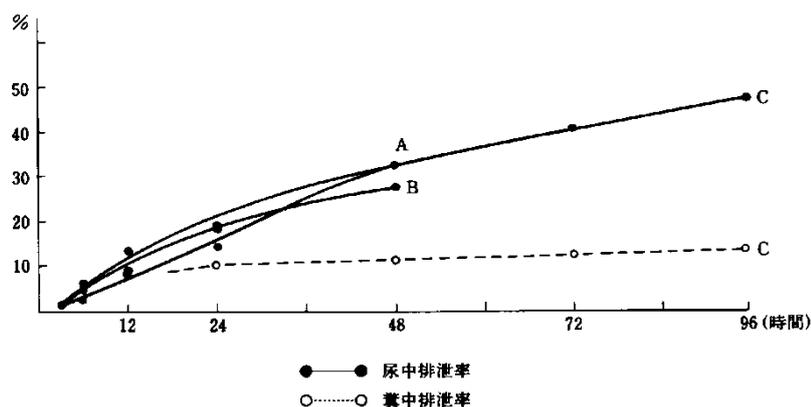
VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

腎臓・肝臓²⁰⁾

(2) 排泄率

(参考) 外国人のデータ²⁰⁾
健康成人3例に³H-マプロチリン塩酸塩10mg及び20mgを経口投与したとき、尿中及び糞中への排泄率は、下図のとおりであった。



(3) 排泄速度

「VII-6(2)排泄率」の項参照

VII-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

(参考)
自殺目的のため、マプロチリン塩酸塩1450mgを服用し、15.5時間後に入院したうつ病患者(58才、女性)に対し、本剤除去のため血液透析と活性炭血液灌流の併用療法(H-CH療法)を施行した結果、1回の回路通過に際し、血中のマプロチリン塩酸塩については94%除去されたが、総除去量は3.5時間のH-CH療法では、10mgにすぎなかった。本剤は脂溶性が高く、組織へよく分布するため、透析により殆ど除去されないと考えられた。²¹⁾

(3) 直接血液灌流

「VII-7(2)血液透析」の項参照

VIII. 使用上の注意に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div data-bbox="580 282 1482 349" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">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。〕</div> <p data-bbox="580 383 1484 472">(解説) 末梢性抗コリン作用により眼圧が上昇して症状の悪化を来すおそれがあるため、閉塞隅角緑内障への投与は禁忌とされている。</p> <div data-bbox="580 506 1482 546" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</div> <p data-bbox="580 580 671 607">記載通り</p> <div data-bbox="580 640 1482 680" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">3. 心筋梗塞の回復初期の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</div> <p data-bbox="580 714 1484 804">(解説) 一般に抗うつ剤は、その循環器系に及ぼす影響（頻脈、低血圧、不整脈等）を考慮して、心筋梗塞の回復初期には禁忌とされている。</p> <div data-bbox="580 837 1482 904" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">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。〕</div> <p data-bbox="580 938 1484 1028">(解説) 本剤を特に高用量投与した例で、痙攣発作の誘発又は悪化が報告されており、痙攣閾値が低い患者では痙攣発作を起こす可能性が高いため投与禁忌である。</p> <div data-bbox="580 1061 1482 1128" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">5. 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。〕</div> <p data-bbox="580 1162 1484 1252">(解説) 一般に抗うつ剤は、抗コリン作用を持ち、排尿障害・尿閉等がみられることがあるので、尿閉（前立腺疾患等）のある患者への投与は禁忌とされている。</p> <div data-bbox="580 1285 1482 1352" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">6. MAO阻害剤の投与を受けている患者〔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。〕（「VIII-7. 相互作用」の項参照）</div> <p data-bbox="580 1386 863 1453">(解説) 「VIII-7. 相互作用」の項参照</p>
VIII-3. 効能・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
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

(1) 排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者〔抗コリン作用により症状が悪化することがある。〕

(解説)

末梢性抗コリン作用に基づく排尿困難、内眼圧亢進等があらわれることがあるので、既に前立腺肥大等による排尿困難のある患者又は眼内圧の亢進がみられている患者に投与した場合には症状の悪化を来すことがある。

(2) 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（または甲状腺ホルモン剤投与中）の患者〔循環器系に影響を及ぼすことがある。〕

(解説)

一般に三環系抗うつ剤の副作用として、心悸亢進・頻脈、低血圧、不整脈等が報告されており、心疾患を有する患者又は甲状腺機能亢進症の患者では、症状の悪化を来すことがある。

(3) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕

(解説)

躁うつ病の患者は常に躁転の可能性を考慮しつつ治療を行う必要があり、特にうつ状態からの回復期には自殺が多いといわれているので、患者の動作、感情等を十分観察し、自殺を防止する配慮が必要とされている。（「VIII-15. その他の注意」の項参照）

(4) 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。〕

(解説)

本剤による幻覚、せん妄、錯乱等が報告されており、この様な患者に投与した場合には、症状の増悪を来すことがある。

(5) 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。〕

(解説)

本剤の投与により、衝動性等の精神症状を増悪させることがある。

(6) 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。〕

(解説)

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。
「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(7) 副腎髄質腫瘍（褐色細胞腫、神経芽細胞腫等）のある患者〔高血圧発作を引き起こすことがある。〕

(解説)

副腎及びその周囲に好発する褐色細胞腫、神経芽細胞腫等は、カテコールアミンを産生し、貯蔵・分泌する性質があり、カテコールアミンの作用が増強するため、高血圧発作（頭痛、発汗、心悸亢進、胸部苦悶感、腹痛、嘔吐等）が惹起されるおそれがある。

(8) 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。〕

(解説)

一般に、肝・腎障害時には薬物の代謝、排泄機能の低下により、副作用があらわれやすいので、特に重篤な肝・腎障害のある患者には、用量の調節等について十分な注意が必要である。

(9) 低血圧のある患者〔高度の血圧低下が起こることがある。〕

(解説)

抗うつ剤による起立性低血圧が報告されており、低血圧のある患者に投与した場合には症状の増悪を来すことがある。

(10) 高度な慢性の便秘のある患者〔抗コリン作用により症状が悪化することがある。〕

(解説)

一般に抗うつ剤は抗コリン作用による便秘等がみられるので、高度な慢性の便秘のある患者に投与した場合には、症状の増悪を来すことがある。

(11) 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者〔交差過敏反応があらわれるおそれがある。〕

記載通り

(12) 小児又は高齢者
〔Ⅷ-9. 高齢者への投与〕 「Ⅷ-11. 小児への投与」、の項参照)

(解説)

一般に、小児は薬物代謝能が未熟であり、また高齢者は各種臓器の老化に伴い身体諸機能が低下しており、薬物反応も強くあらわれることが多い。抗うつ剤の循環器系副作用は、高齢者、小児であらわれやすく、また幻覚等の精神症状、抗コリン作用に基づく排尿困難等も高齢者であらわれやすいとされているので、慎重に投与する必要がある。

(13) 開放隅角緑内障の患者〔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。〕

(解説)

開放隅角緑内障の患者が眼科用剤を除く抗コリン作用を有する薬剤を服用した場合に急激な眼圧上昇による急性緑内障発作を発症することは基本的にはないと考えられるが、慎重に投与する必要がある。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由

- (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。
- (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。
- (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。
- (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) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、けん怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害、筋攣縮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。
- (6) めまい、眠気等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。

(解説)

(1)、(3)、(4)

うつ病患者では自殺念慮、自殺企図の危険が伴うため十分な注意が必要である。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。³⁰⁾

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。	本剤は活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害して、受容体の感受性を増強する。

三環系抗うつ剤とモノアミン酸化酵素阻害剤との併用により、上記のような重篤な反応があらわれたとする報告がある。本相互作用は両剤の大量投与時、三環系抗うつ剤の注射投与時、あるいは向精神薬との同時併用時等にあらわれやすいといわれている。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
痙攣閾値を低下させる薬剤 フェノチアジン誘導体等	痙攣発作が起こることがある。	機序：いずれも痙攣閾値を低下させる。 危険因子：痙攣素因のある患者

本剤を特に高用量投与した場合、痙攣発作の誘発又は悪化を起こすことがあるので、フェノチアジンとの併用、またはベンゾジアゼピン中止等の場合には痙攣発作の危険性が増大すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副交感神経刺激剤 ピロカルピン	ピロカルピンの作用が減弱されることがある。	本剤の抗コリン作用によりピロカルピンと拮抗的に作用すると考えられている。

本剤は三環系抗うつ剤に類似し抗コリン作用を有していることから、本剤とピロカルピンの作用は互いに拮抗すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン誘導体	併用中のベンゾジアゼピン誘導体を中止すると痙攣発作が起こることがある。	機序：併用中のベンゾジアゼピン誘導体を中止すると、痙攣発作が顕性化する。 危険因子：痙攣素因のある患者

記載通り

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジルアトロピン等	口渇、便秘、尿閉、視力障害、眠気等があらわれることがある。	いずれも抗コリン作用を有するため。

通常は口渇、便秘等比較的軽度なものが多いが、特に高齢者においては腸管麻痺、尿閉、緑内障等があらわれる可能性もあるので注意を要する。

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 フェニレフリン等	心血管作用（高血圧等）を増強することがある。	本剤は交感神経末梢へのノルアドレナリン等の取り込みを抑制し、受容体部位へのアドレナリン作動性を上昇させ、作用を増強させる。

三環系抗うつ剤投与中の健康成人にエピネフリンまたはノルエピネフリンを点滴静注した例で、昇圧反応の増強、不整脈等がみられたとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトモキセチン	相互に作用が増強するおそれがある。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

記載通り

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン誘導体 レボメプロマジン等	鎮静、抗コリン作用の増強があらわれることがある。	いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため。

本剤及びフェノチアジン誘導体は、中枢神経抑制作用及び抗コリン作用を有しており、併用により鎮静、抗コリン作用の増強があらわれると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リスペリドン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。	これらの薬剤は本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

併用により本剤の血中濃度が上昇し、抗コリン性の副作用（口渇、便秘、霧視、尿閉）があらわれたとの報告¹³⁾がある。リスペリドンは本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。SSRI もリスペリドンと同様に、本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させ、作用が増強することがあると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テルビナフィン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	テルビナフィンがCYP2D6を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。

記載通り

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 全身麻酔剤 ハロタン 抗不安剤 ベンゾジアゼピン誘導体等 アルコール サリドマイド	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。

抗うつ剤と中枢神経抑制作用を示す薬剤と併用すると、鎮静作用等の中枢神経抑制作用が強くなる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝酵素誘導作用をもつ薬剤 バルビツール酸誘導体 フェニトイン等	三環系抗うつ剤（イミプラミン）の作用が減弱されることがあるとの報告がある。	バルビツール酸誘導体又はフェニトイン等の肝酵素誘導作用によりイミプラミンの代謝が促進されることが考えられている。

バルビツール酸誘導体、フェニトイン等は肝酵素誘導作用を持ち、併用によって抗うつ薬の血中濃度を低下させ、治療効果も減弱させることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤 グアナチジン等	降圧作用を減弱することがある。	本剤がアドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤の交感神経ニューロンへの取り込みを阻害する。また、本剤は交感神経ニューロンへのカテコラミン取り込み阻害作用も有する。

三環系抗うつ剤はグアナチジン型降圧剤が交感神経ニューロンに取り込まれる過程を阻害し、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる。グアナチジンによる降圧療法を受けている患者の多くは中等度～重症の高血圧患者であり、用量の調整だけでは十分な血圧コントロールが得られない場合があるので十分な注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝初回通過効果を受けやすいβ-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	起立性低血圧、鎮静、口渇、霧視、運動失調等があらわれることがある。	競合的に本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。

本剤とプロプラノロールとの併用により、本剤の血中濃度が上昇し、鎮静、霧視、振戦等の症状をみたとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	三環系抗うつ剤（イミプラミン）で、フェニトインの作用が増強するとの報告がある。	フェニトインの代謝が阻害され、フェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている。

抗うつ剤は、フェニトインの代謝を阻害するため、併用するとフェニトインの血中濃度を上昇させることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
電気ショック療法	痙攣閾値を低下させ、痙攣状態に陥るおそれがある。	本剤は痙攣閾値を低下させる。

電気ショック療法も抗うつ剤療法も痙攣の閾値を低下させることが知られており、併用により痙攣発作の危険性が高まる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン メチルフェニデート シメチジン	三環系抗うつ剤（イミプラミン）の作用が増強するとの報告がある。	これらの薬剤により、イミプラミンの肝代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられている。 キニジンでは本剤の肝代謝が阻害されるとの報告がある。

これらの薬剤と三環系抗うつ剤（イミプラミン）との併用により、イミプラミン、その活性代謝物（デシプラミン）の血中濃度が上昇したとの報告^{13)、14)}がある。また、キニジンでは本剤の肝代謝が阻害されるとの報告²⁹⁾がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 インスリン スルフォニル尿素系 糖尿病用剤 グリベンクラミド	併用により過度の血糖低下を来すことがある。	本剤での機序は不明であるが、三環系抗うつ剤（ドキセピン）により低血糖に対する反応性が変化するか、インスリンに対する感受性が増大し、血糖降下作用が増強すると考えられている。

抗うつ剤は低血糖に対する応答を変化、またはインスリンに対する感受性を増強させるため、経口血糖降下剤の血糖降下作用を増強させることがある。糖尿病治療薬との併用例で低血糖があらわれたとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン）との併用によりクマリン系抗凝血剤の血中濃度半減期が延長するとの報告がある。	機序不明。

記載通り

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	三環系抗うつ剤（イミプラミン）との併用により抑うつが再発又は悪化するとの報告がある。	イミプラミンの代謝促進及び両剤の受容体レベルでの拮抗作用により抗うつ剤の効果があらわれない可能性がある。

記載通り

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 スニチニブ ダサチニブ イミプラミン等	QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため。

記載通り

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれるおそれがある。	相加・相乗作用によると考えられる。

記載通り

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 13,187 例中 2,417 例 (18.3%) に 3,743 件の副作用が認められ、主な器官別の発現頻度は次のとおりである。
胃腸系 (口内乾燥、便秘等) 1,310 件 (9.9%)、精神神経系 (傾眠、不眠、神経過敏等) 659 件 (5.0%)、中枢末梢神経系 (めまい、振戦、言語障害、頭痛等) 509 件 (3.8%)、一般的全身 (けん怠感、無力症等) 231 件 (1.8%)、皮膚付属器官 (発疹等) 153 件 (1.2%)、肝臓胆管系 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等) 102 件 (0.8%)
(承認時まで及び承認後 1987 年 6 月までの集計及び 50mg 錠承認時までの集計)

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **悪性症候群 (Syndrome malin)** (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。
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、他の三環系及び四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) **てんかん発作** (0.1%~ 5 %未満) : てんかん発作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し、適切な処置を行うこと。
- 3) **横紋筋融解症** (頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 4) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群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し、適切な処置を行うこと。
- 5) **無顆粒球症** (頻度不明) : 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実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **麻痺性イレウス** (0.1%未満) : 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あるので、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。
- 7) **間質性肺炎、好酸球性肺炎** (頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)** (頻度不明) : 定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上又は 頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
循環器	血圧降下、血圧上昇	起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常 (QT 延長等)	心ブロック、頻脈、不整脈、失神
精神神経系 ^{注1)}	激越、ミオクロヌス、情緒不安	眠気、パーキンソン様症状・振戦・アカシジア等の錐体外路障害、言語障害、知覚異常、睡眠障害 (不眠等)、神経過敏、不安、集中力欠如 (思考力低下、頭がボーッとする等)、躁状態	幻覚、陰萎、せん妄、運動失調、錯乱状態、悪夢、記憶障害、離人症
抗コリン作用	口渇、緑内障、尿閉	便秘、排尿困難、視調節障害 (散瞳等)	鼻閉
皮膚 ^{注2)}	紫斑、脱毛	—	光線過敏症
過敏症 ^{注2)}	皮膚血管炎	発疹	蕁麻疹、そう痒感、発熱
血液	好酸球増多、血小板減少	—	白血球減少 ^{注3)} 、白血球増多
肝臓 ^{注4)}	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇	ALPの上昇
消化器	—	悪心、胃部不快感等の胃腸症状、食欲不振、腹痛、口内苦味感、味覚異常	嘔吐、異常食欲亢進、口内炎、下痢、嚥下困難
内分泌	乳房肥大、乳汁漏出	—	体重増加
呼吸器	気管支痙攣	—	—
その他	—	めまい、ふらつき、けん怠感、脱力感、熱感、発汗、頭痛、頭重、頻尿・夜尿、浮腫	耳鳴、流涎

注1) このような場合には、減量または休薬等適切な処置を行うこと。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止すること。

注4) 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。

(解説)

(1) 循環器：一般に、三環系抗うつ剤は常用量では心筋におけるノルアドレナリン取り込み阻害作用による循環カテコールアミン量の増加及び末梢性抗コリン作用に基づくと考えられる心拍数増加、心収縮力増加、血圧上昇等の作用を示し、またアドレナリン α_1 受容体阻害作用によって起立性低血圧を示すといわれている。大量投与ではキニジン様作用によると考えられる心ブロック、QT 間隔延長等の刺激伝導系の抑制作用を示す。処置としては減量または投与を中止し、必要に応じ対処療法を行う。

- (2) 精神神経系：眠気は本剤の鎮静作用によるものと考えられ、症状が強い場合には1日1回就寝前の投与がすすめられる。不眠は本剤の気分高揚作用によるものと考えられ、またこのような場合は不安、神経過敏も強まるので、日中に投与することが望ましい。幻覚、せん妄等は、中枢性の抗コリン作用が関与していると考えられており、幻覚、せん妄に対しては減量または投与を中止し、ハロペリドール等の投与を行う。てんかん発作は、高投与量例で発現しやすく、処置としてジアゼパム等の抗痙攣剤を投与する。振戦等の錐体外路症状は不安、緊張で誘発されやすいといわれている。多くは一過性であるが抗パーキンソン剤は無効である。この他に、激越、躁状態、陰萎、悪夢等があらわれた場合には減量または休薬等の処置が必要である。
- (3) 抗コリン作用：口渇、便秘、排尿困難、視調節障害等はコリン作動薬(例:ピロカルポール、ピロカルピン)の投与が有効である。口渇、便秘はうつ病の身体症状としても頻度が高く、薬物の副作用と重なる場合も多い。コリン作動薬以外の処置として、口渇は通常は軽度で投与中次第に軽減していくことが多いが、高度の場合はL-エチルシステインを、また便秘は水分摂取、緩下剤等の投与を行う。排尿困難の場合はコリン作動薬以外にはエビプロスタット(生薬)の投与や、症状が高度であれば導尿も考慮する。視調節障害も投与継続中に消失する例が多いが、症状が持続する場合はピロカルピン点眼を行う。
- (4) 皮膚：一般に光線過敏症の機序としては、光毒性と光アレルギー反応に大別される。治療としては光線照射を避け、副腎皮質ステロイド軟膏等を投与する。
- (5) 過敏症：発疹等の過敏症は、通常、原因薬剤の投与中止にて比較的早期に消退傾向に向かうが、症状の程度により抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等を投与する。
- (6) 血液：一般に顆粒球減少は、末梢血または骨髄中の細胞に対するアレルギー反応や、骨髄の直接毒性作用による機序が考えられている。顆粒球減少による感染症を併発した場合には適切な抗生剤の投与を行う。
- (7) 肝臓：一般に薬剤性肝障害は中毒性とアレルギー性に大別されるが、多くはアレルギー性機序により生じるとされている。通常、原因薬剤の中止により好転することが多いが、処置として安静、肝庇護食、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。
- (8) 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振等の症状が一過性にみられることがある。これらの症状に対してはコリン作動薬、メトクロプラミド等が有効なこともある。
- (9) 内分泌：乳房肥大、乳汁分泌：視床下部においてプロラクチンの抑制因子であるドーパミンの阻害によるプロラクチン増加が原因と考えられている。
- (10) 呼吸器：一般にアレルギー性肺炎に対しては投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。
- (11) その他：めまい、ふらつきは、多くは起立性低血圧が原因と考えられ、抗うつ剤が有するアドレナリン α_1 受容体阻害作用によって生ずると考えられている。投与開始早期より出現、投与中に軽快していくことが多いが、高度な場合はジヒドロエルゴタミン等を投与し、また、急激な姿勢交換を避けるなどの注意が必要である。

(2) 項目別副作用出現頻度
及び臨床検査値異常一
覧

対象	時期	使用成績調査 の累計（昭和 56年6月4日 から62年6月 3日まで）	計
	承認時迄の 調査		
調査施設数①	114	1,201	1,315
調査症例数②	1,043	12,068	13,111
副作用発現症例数③	530	1,854	2,384
副作用発現件数④	1,019	2,665	3,684
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	50.81	15.36	18.18

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の 調査	使用成績調査 の累計	計
皮膚付属器官障害	57(5.47)	95(0.79)	152(1.16)
光線過敏性反応	—	2(0.02)	2(0.02)
紅斑性発疹	—	4(0.03)	4(0.03)
湿疹	—	2(0.02)	2(0.02)
脂漏	—	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹	3(0.29)	4(0.03)	7(0.05)
口痒	—	7(0.06)	7(0.05)
多汗	23(2.21)	6(0.05)	29(0.22)
発疹	29(2.78)	75(0.62)	104(0.79)
皮下出血	2(0.19)	—	2(0.02)
皮膚症状	—	1(0.01)	1(0.01)
筋骨格系障害	1(0.10)	—	1(0.01)
関節痛	1(0.10)	—	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	164(15.72)	331(2.74)	495(3.78)
E E G 異常	—	1(0.01)	1(0.01)
運動過多	1(0.10)	3(0.02)	4(0.03)
ジスキネジア	—	2(0.02)	2(0.02)
音声障害	—	2(0.02)	2(0.02)
協調異常	—	1(0.01)	1(0.01)
ジストニア（筋緊張異常）	—	1(0.01)	1(0.01)
緊張亢進	4(0.38)	6(0.05)	10(0.08)
痙攣	1(0.10)	12(0.10)	13(0.10)
大発作痙攣	—	2(0.02)	2(0.02)
言語障害	15(1.44)	41(0.34)	56(0.43)
昏迷	—	5(0.04)	5(0.04)
感覚異常	15(1.44)	5(0.04)	20(0.15)
振戦	38(3.64)	49(0.41)	87(0.66)
錘体外路障害	—	6(0.05)	6(0.05)
頭痛	16(1.53)	33(0.27)	49(0.37)
譫妄	1(0.10)	9(0.07)	10(0.08)
知覚減退	3(0.29)	12(0.10)	15(0.11)
歩行異常	—	11(0.09)	11(0.08)
めまい	100(9.59)	175(1.45)	275(2.10)
運動失調	5(0.48)	3(0.02)	8(0.06)
ぼんやり	—	2(0.02)	2(0.02)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時迄の 調査	使用成績調査 の累計	計
視覚障害	30(2.88)	25(0.21)	55(0.42)
眼痛	—	1(0.01)	1(0.01)
彩視症	—	1(0.01)	1(0.01)
羞明	—	4(0.03)	4(0.03)
視力異常	4(0.38)	9(0.07)	13(0.10)
調節異常	25(2.40)	8(0.07)	33(0.25)
複視	1(0.10)	—	1(0.01)
緑内障	—	2(0.02)	2(0.02)
聴覚前庭障害	4(0.38)	7(0.06)	11(0.08)
耳鳴	4(0.38)	6(0.05)	10(0.08)
難聴	—	1(0.01)	1(0.01)
その他の特殊感覚障害	14(1.34)	27(0.22)	41(0.31)
味覚倒錯	14(1.34)	27(0.22)	41(0.31)
精神障害	135(12.94)	514(4.26)	649(4.95)
あくび	—	1(0.01)	1(0.01)
感情鈍麻	—	1(0.01)	1(0.01)
傾眠	101(9.68)	413(3.42)	514(3.92)
幻覚	2(0.19)	9(0.07)	11(0.08)
健忘（症）	1(0.10)	4(0.03)	5(0.04)
攻撃的反応	—	1(0.01)	1(0.01)
錯乱	—	3(0.02)	3(0.02)
思考異常	—	2(0.02)	2(0.02)
自殺企図	—	1(0.01)	1(0.01)
神経過敏（症）	13(1.25)	34(0.28)	47(0.36)
睡眠障害	—	5(0.04)	5(0.04)
躁病反応	—	10(0.08)	10(0.08)
多幸症	—	2(0.02)	2(0.02)
不安	4(0.38)	9(0.07)	13(0.10)
不眠（症）	23(2.21)	34(0.28)	57(0.43)
魔夢	—	2(0.02)	2(0.02)
妄想	—	1(0.01)	1(0.01)
離人症	1(0.10)	6(0.05)	7(0.05)
易刺激	—	1(0.01)	1(0.01)
易怒性	—	2(0.02)	2(0.02)
多夢	—	4(0.03)	4(0.03)
無動緘黙	—	1(0.01)	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
胃腸系障害	357 (34.23)	924 (7.66)	1,281 (9.77)
胃炎	—	2 (0.02)	2 (0.02)
イレウス	—	1 (0.10)	1 (0.01)
嚥下障害	—	1 (0.10)	1 (0.01)
嘔気	13 (1.25)	23 (0.19)	36 (0.27)
嘔吐	1 (0.10)	3 (0.02)	4 (0.03)
潰瘍性口内炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下痢	1 (0.10)	8 (0.07)	9 (0.07)
口内炎	—	3 (0.02)	3 (0.02)
口内乾燥	282 (27.04)	714 (5.92)	996 (7.60)
消化不良	2 (0.19)	10 (0.08)	12 (0.09)
食欲亢進	6 (0.58)	3 (0.02)	9 (0.07)
食欲不振	11 (1.05)	7 (0.06)	18 (0.14)
舌炎	3 (0.29)	2 (0.02)	5 (0.04)
唾液増加	—	4 (0.03)	5 (0.04)
唾液変性	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	6 (0.58)	18 (0.15)	24 (0.18)
便秘	101 (9.68)	230 (1.91)	331 (2.52)
鼓腸放屁	—	2 (0.02)	2 (0.02)
麻痺性イレウス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腸管運動障害	—	2 (0.02)	2 (0.02)
胃腸障害	13 (1.25)	3 (0.02)	16 (0.12)
のどがやける感じ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	—	102 (0.85)	102 (0.78)
アルカリフォスファターゼ ^セ 上昇	—	12 (0.10)	12 (0.09)
LDH上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	—	11 (0.09)	11 (0.08)
肝細胞性障害	—	4 (0.03)	4 (0.03)
血清GOT上昇	—	52 (0.43)	52 (0.40)
血清GPT上昇	—	68 (0.56)	68 (0.52)
ビリルビン血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血清トランスアミナーゼ ^セ 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
γ-GTP上昇	—	15 (0.12)	15 (0.11)
胆汁酸上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
LAP上昇	—	5 (0.04)	5 (0.04)
代謝・栄養障害	—	17 (0.14)	17 (0.13)
高コレステロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
高脂血症	—	16 (0.13)	16 (0.12)
脱水 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
内分泌障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
リビドーシス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心・血管障害	20 (1.92)	57 (0.47)	77 (0.59)
ECG異常	—	14 (0.12)	14 (0.11)
失神	—	2 (0.02)	2 (0.02)
低血圧	20 (1.92)	42 (0.35)	62 (0.47)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
狭心症	—	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
心拍数・心リズム障害	14 (1.34)	27 (0.22)	41 (0.31)
AVブロック	—	1 (0.01)	1 (0.01)
期外収縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脚ブロック	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進	14 (1.34)	15 (0.12)	29 (0.22)
心房細動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頻脈	—	8 (0.07)	8 (0.06)
不整脈	—	2 (0.02)	2 (0.02)
呼吸器系障害	2 (0.19)	2 (0.02)	4 (0.03)
鼻炎	2 (0.19)	2 (0.02)	4 (0.03)
赤血球障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
貧血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球・網内系障害	—	3 (0.02)	3 (0.02)
白血球減少 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多 (症)	—	2 (0.02)	2 (0.02)
血小板・出血凝血障害	—	2 (0.02)	2 (0.02)
血小板減少 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	24 (2.30)	63 (0.52)	87 (0.66)
多尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蛋白尿	—	2 (0.02)	2 (0.02)
尿失禁	3 (0.29)	1 (0.01)	4 (0.03)
尿閉	4 (0.38)	19 (0.16)	23 (0.18)
排尿困難	5 (0.48)	21 (0.17)	26 (0.20)
排尿障害	10 (0.96)	12 (0.10)	22 (0.17)
BUN上昇	—	3 (0.02)	3 (0.02)
排尿頻度	—	4 (0.03)	9 (0.07)
欠尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
男性生殖障害	1 (0.10)	4 (0.03)	5 (0.04)
インポテンス	1 (0.10)	4 (0.03)	5 (0.04)
一般的全身障害	61 (5.85)	170 (1.41)	231 (1.76)
顔面浮腫	2 (0.19)	10 (0.08)	12 (0.09)
胸痛	1 (0.10)	6 (0.05)	7 (0.05)
頭がボーッとする	1 (0.10)	18 (0.15)	19 (0.14)
体重増加	—	7 (0.06)	7 (0.05)
発熱	—	3 (0.02)	3 (0.02)
疲労	—	3 (0.02)	3 (0.02)
倦怠 (感)	49 (4.70)	87 (0.72)	136 (1.04)
浮腫	1 (0.10)	3 (0.02)	4 (0.03)
ほてり	4 (0.38)	10 (0.08)	14 (0.11)
末梢性浮腫	—	5 (0.04)	5 (0.04)
無力症	6 (0.58)	21 (0.17)	27 (0.21)
眼精疲労	1 (0.10)	2 (0.02)	3 (0.02)
意欲減退	—	2 (0.02)	2 (0.02)
後頭部もやもや感	—	2 (0.02)	2 (0.02)
体の調子が悪くなった	—	1 (0.01)	1 (0.01)
起床しづらい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭がわんとなる	—	1 (0.01)	1 (0.01)

(3) 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

使用成績の調査（1981年6月4日～1987年6月3日）で収集した12,068例での患者背景別副作用発現状況は以下のとおりである。

- (1) 性：女性での副作用発現頻度（16.36%）は男性（14.13%）より高く、副作用器官別では皮膚付属器器官障害が女性で高かった。
- (2) 年齢：小児（15歳以下）、成人（16～64歳）、高齢者（65歳以上）間では副作用発現頻度に差は認められず、加齢に伴う発現頻度の上昇は認められなかった。副作用器官別では、成人で皮膚付属器器官障害、精神障害、肝臓・胆管系障害が高かった。また高齢者で中枢末梢神経障害のせん妄、めまいが高かった。
- (3) 投与対象疾患：病型別では内因性うつ病（19.43%）と退行期うつ病（19.60%）が高かった。副作用器官別では、感覚器障害が内因性うつ病、胃腸系障害が内因性うつ病と退行期うつ病、肝臓・胆管系障害と泌尿器系障害がうつ病、心・血管系障害が躁うつ病でそれぞれ高かった。
- (4) 重症度・合併症：投与前重症度別では、軽症（12.24%）、中等症（16.17%）、重症（18.35%）であり、中等症、重症で高かった。また、合併症の無い症例での副作用発現頻度（15.98%）が合併症を有する症例（14.19%）よりも高かったが、合併症の内訳では特に傾向はみられなかった。
- (5) 過敏性素因：過敏性素因を有する症例での発現頻度（24.43%）が高く（過敏性素因「無」：14.83%）、特に皮膚付属器器官障害、一般的全身障害において高かった。
- (6) 1日投与量・投与期間・投与方法：1日投与量別では、成人及び高齢者で投与量の増加に伴い、発現頻度の上昇が認められた。投与期間については投与期間が長くなるに従い、発現頻度の低下が認められたが、投与期間の短い例での副作用による中止例が多かったことが、影響したものと考えられる。また、分割投与での発現頻度（17.12%）は、1日1回投与（11.93%）より高かったが、1日投与量別でそれぞれ両投与法を比較した場合には、両群間で差は認められなかった。

		要因	対象例数	副作用発現例数(%)
一日投与量 mg	小児	～30	12	0
		31～75	8	1 (12.50)
		76～	4	0
	成人	～30	4,382	480 (10.95)
		31～75	4,378	764 (17.45)
		76～	823	223 (27.10)
	高齢者	～30	1,362	154 (11.31)
		31～75	655	107 (16.34)
		76～	73	26 (35.61)
投与期間 (日)	≤7	246	115 (46.75)	
	8～14	593	154 (25.97)	
	15～21	820	162 (19.76)	
	22～28	712	121 (16.99)	
	29～60	3,538	562 (15.88)	
	61～90	1,727	251 (14.53)	
	91≤	3,366	441 (13.10)	

- (7) 併用薬：他剤併用例での副作用発現頻度は（15.73%）で、単独投与例（12.30%）より高く、併用薬の内訳では抗うつ剤併用例で高かった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由 2.」の項参照

Ⅷ-9. 高齢者への投与

高齢者では、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。〔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。〕

高齢者は、抗コリン作用、心血管系の副作用があらわれやすいので、必要最小量より投与を開始し、漸増するなどの注意が必要である。

VIII-10. 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投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。三環系抗うつ剤で、新生児に呼吸困難、嗜眠、チアノーゼ、興奮性、低血圧、高血圧、痙攣、筋痙縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある。〕

動物実験（マウス、ラット）では、催奇形性は認められていないが、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に三環系抗うつ剤（クロミプラミン）を投与された母親において、新生児に離脱症状があらわれたとの報告³¹⁾がある。

(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。〕

「VII-4. (3) 乳汁中への移行性」の項 参照。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

小児への投与経験が少ない。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候、症状：最初の徴候、症状は通常服用 1 ～ 2 時間後にあらわれる。
中枢神経系：昏睡、痙攣、意識障害、嗜眠状態、運動失調、情動不安
心血管系：低血圧、頻脈、不整脈、伝導障害、ショック、心不全、非常にまれに QT 延長、トルサード・ド・ポアン、心停止
その他：呼吸抑制、異常高熱等
処置：特異的な解毒剤は知られていない。催吐もしくは胃洗浄により薬物の排除をはかる。また、コリンエステラーゼ阻害剤（ネオスチグミン等）は痙攣の危険性を増大させるおそれがあるので、マプロチリンの過量服用時の治療には不適である。必要に応じて次のような処置を行う。症状が重篤な場合には、少なくとも 48 時間は心モニターを継続し、また約 12 時間は痙攣発作の発現に対して特に注意する。
○呼吸抑制：人工呼吸
○低血圧、循環虚脱：血漿増量剤の投与。炭酸水素ナトリウム静注（アシドーシスがある場合）。ドパミンまたはドブタミンの点滴静注（心筋機能の低下がみられる場合）
○不整脈：炭酸水素ナトリウムの静注によるアシドーシス是正。カリウム剤投与による血清低カリウム値の補正。徐脈性不整脈又は AV ブロックがあらわれた場合にはペースメーカーの挿入
○痙攣：ジアゼパムの静注（ただし、ジアゼパムによる呼吸抑制、低血圧、昏睡の悪化に注意）

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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、更には穿孔を起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）

VIII-15. 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、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) 三環系抗うつ剤の長期投与で、う歯発現の増加を招くことが報告されている。
- (3) 連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい。
- (4) 本剤投与中にコンタクトレンズを使用している場合、角膜上皮の障害があらわれるおそれがある。〔本剤は抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させるため。〕
- (5) 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。

解説)

- (1) うつ病患者では自殺念慮、自殺企図の危険が伴うため十分な注意が必要である。
「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

VIII-16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

1. 中枢神経に及ぼす影響
 - (1) 鎮痛作用²⁾
マウスにマプロチリン塩酸塩400mg/kg (p. o.)まで大量投与しても鎮痛作用(Haffner法)は全く認められなかった。
 - (2) 脊髄反射に及ぼす影響²²⁾
麻酔ネコにマプロチリン塩酸塩10, 20mg/kg (i. v.)投与したところ、単シナプス、多シナプス反射が抑制された。
2. 自律神経系に及ぼす影響²³⁾
 - (1) 抗コリン作用
マプロチリン塩酸塩の末梢摘出平滑筋(ラット腸管、モルモット気管筋)及び消化腺分泌(ウサギ唾液、ラット胃液)における抗コリン作用はイミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩より明かに弱かった。
 - (2) 抗ヒスタミン作用
ヒスタミンによるモルモット回腸の収縮抑制作用の強度はマプロチリン塩酸塩<イミプラミン塩酸塩<アミトリプチリン塩酸塩の順であった。
3. 循環器系に及ぼす影響²⁴⁾
イミプラミンを対照薬として、各種動物(覚醒イヌ、麻酔イヌ、麻酔ネコ、腎性高血圧ラット)の心臓血管系に対する作用を検討した。マプロチリンはイミプラミンに比べ相対的に脈拍への影響が少なかった。また血圧に対しても、覚醒イヌを除き両剤とも明かな影響はなかった。
4. その他
末梢神経系、呼吸及び腎機能に及ぼす影響について検討を行なったが、著明な作用はみられなかった。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀値 (mg/kg) は下表のとおりである。²⁶⁾

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	480	485	1300	1250

(2) 反復投与毒性試験

ラットにマプロチリン塩酸塩25-100mg/kg/日 を1カ月間、15-90mg/kg/日を6カ月間経口投与した実験では、体重増加の抑制、るいそう、肝体重比の増加が、高用量群で強くみられ、病理組織学的検索では雄のみに肝小葉中間帯における肝細胞の脂肪化が認められている。²⁵⁾ なお、イヌにマプロチリン塩酸塩10-30mg/kg/日を経口投与した実験では(3カ月、6カ月及び1年間)、特記すべき所見は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験

マプロチリン塩酸塩をマウス及びラットの器官形成期にそれぞれ15及び30mg/kg/日を経口投与した実験では、胎生期の胎仔の発育にわずかな遅延がみられているが、催奇形作用及び生後の発育に及ぼす影響は認められていない。²⁶⁾ また、妊娠前・妊娠初期投与試験(ラット)、周産期・授乳期投与試験(ラット)においても、特記すべき異常所見は認められていない。²⁷⁾

(4) その他の特殊毒性

薬物依存性試験：アカゲザルを用いた急性中枢神経効果の観察、自発的交差摂取試験及び自発的連続摂取試験の結果では、本剤にアンフェタミン様の薬物依存性は認められていない。²⁸⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（長期保存試験結果による）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	特になし
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	ルジオミール錠10mg 100錠（PTP） ルジオミール錠25mg 100錠（PTP）
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：マプロチリン塩酸塩錠10mg/25mg「アメル」（共和薬品工業）、 マプロチリン塩酸塩錠10mg/25mg/50mg「タカタ」（高田製薬） 同効薬：三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩等） 四環系抗うつ剤（ミアンセリン塩酸塩等）
X-7.	国際誕生年月日	1972年10月10日（スイス）
X-8.	製造・輸入承認年月日 及び承認番号	ルジオミール錠10mg：1981年6月4日、15600AMY00136000 ルジオミール錠25mg：1981年6月4日、15600AMY00137000
X-9.	薬価基準収載年月日	ルジオミール錠10mg、25mg：1981年9月1日
X-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	用法・用量変更年月日：2012年4月 変更内容：下記を削除 50mg錠： 通常成人にはマプロチリン塩酸塩として50mgを1日1回夕食あるいは就寝前に経口投与する。
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	再審査結果通知年月日：1989年1月4日
X-12.	再審査期間の年数	6年
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第107号（2006年3月6日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている製品に該当しない。
X-14.	厚生省薬価基準収載医薬品コード	ルジオミール錠10mg：1179008F1022 ルジオミール錠25mg：1179008F2029
X-15.	保険給付上の注意	なし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|--|-------------|
| 1) Firkusny L. et al. : Brit. J. clin. Pharmacol. 37(4), 383-388, 1994 | [LUDM01591] |
| 2) 植木昭和他 : 日薬理誌 71, 789-815, 1975 | [LUDJ00006] |
| 3) Maître, L. et al. : Biochem. Pharmacol. 20, 2169-2186, 1971 | [LUDM00010] |
| 4) Maître, L. et al. : J. Int. Med. Res. 3(Suppl. 2), 2-15, 1975 | [LUDM00137] |
| 5) Maître, L. et al. : Adv. Biochem. Psychopharmacol. 10, 297-304, 1974 | [LUDM00133] |
| 6) 門脇久治他 : 基礎と臨床 17(2), 507-518, 1983 | [LUDJ00050] |
| 7) 小林建太郎他 : 基礎と臨床 17(3), 1176-1186, 1983 | [LUDJ00055] |
| 8) 渡辺昌祐他 : 臨床成人病 8(2), 237-243, 1978 | [LUDJ00030] |
| 9) Luscombe, D. K. et al. : Depression-the biochemical in physiological role of Ludiomil. (A Symp-Verdala, Malta. Nov. 23-26, 1976). Ed. by A. Jukes. --Horsham. CIBA Lab. 1977, pp. 145-156 | [LUDM00352] |
| 10) Riess, W. et al. : J. Int. Med. Res. 3(Suppl. 2), 16-41, 1975 | [LUDM00138] |
| 11) Dawling, S. et al. : Brit. J. Clin. Pract. Suppl. 7, 28-33, 1980 | [LUDM00553] |
| 12) Maguire, K. P. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 18, 249-254, 1980 | [LUDM00597] |
| 13) Brosen, K. et al. : European Journal of Clinical Pharmacology 37(2), 155-160, 1989 | [TOFM01709] |
| 14) Katz, M. R. : Journal of Clinical Psychiatry 52(10), 432-433, 1991 | [TOFS00763] |
| 15) Keberle, H. : Die Behandlung Depressiver Zustände mit Ludiomil. (Internat. Symp. Moskou. 2nd. Apr. 1973), Vortragsband. -- S. l. et a., pp. 81-102 | [LUDM00079] |
| 16) Riess, W. et al. : 未発表 | [LUDU00049] |
| 17) Salonen, J. S. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313, Suppl., 245, 1980 | [LUDM00584] |
| 18) Alkalay, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 27(5), 697-703, 1980 | [LUDM00531] |
| 19) 植木昭和他 : 未発表 | [LUDU00037] |
| 20) Riess, W. et al. : 未発表 | [LUDU00043] |
| 21) 田代哲男他 : 臨床精神医学 15(1), 63-70, 1986 | [LUDJ00119] |
| 22) Shibuya, T. et al. : J. Int. Clin. Pharmacol. 11, 192-204, 1975 | [LUDJ00005] |
| 23) 渋谷健他 : 応用薬理 14(5), 669-678, 1977 | [LUDJ00012] |
| 24) Brunner, H. et al. : Agents and Actions, 2(2), 69-82, 1971 | [LUDM00011] |
| 25) 田中寿子他 : 実中研・前臨床研究報 1, 207-221, 1975 | [LUDJ00020] |
| 26) 江崎孝三郎他 : 実中研・前臨床研究報 2, 69-77, 1976 | [LUDJ00022] |
| 27) 広岡哲夫他 : 応用薬理 15(4), 567-582, 1978 | [LUDJ00016] |
| 28) Yanagita, T. et al. : 臨床薬理 3, 289-294, 1972 | [LUDJ00023] |
| 29) Brachtendorf, L. et al. : Pharmacology & Toxicology 90, 144-149, 2002 | [LUDS00339] |
| 30) Firkusny, L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 37, 383-388, 1994 | [LUDM01591] |
| 31) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No. 59, p4-7, 1983 | [ANFJ00134] |
| 32) 工藤義雄他 : 医学のあゆみ 104(6), 424-444, 1978 | [LUDJ00013] |
| 33) 岡田導夫他 : 臨床評価 6(1), 99-125, 1978 | [LUDJ00018] |
| 34) 渡辺昌祐他 : 臨床精神医学 7(1), 111-129, 1978 | [LUDJ00026] |

X I -2. その他の参考文献

- | | |
|-----------------------------------|-------------|
| 塩江邦彦他 : 神経精神薬理 11(1), 37-48, 1989 | [LUDS00072] |
|-----------------------------------|-------------|

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況 | ロシア、サウジアラビア、ベネズエラ等

X III. 備考

X III-1. その他の関連資料 | 特になし

製造販売元：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6