

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

うつ病・うつ状態治療剤

ドスレピン塩酸塩錠

プロチアデン[®]錠 25
PROTHIADEN[®] Tablets

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錠中ドスレピン塩酸塩 25mg
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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：1991年6月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日医工株式会社 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	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
3. 製品の製剤学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	9. 溶出性	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	10. 容器・包装	7
(1) 承認条件	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(2) 包装	8
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	8
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	8
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	8
(1) 和名	3	12. その他	8
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	9
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(1) 臨床データパッケージ	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床薬理試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 用量反応探索試験	10
1. 物理化学的性質	4	(4) 検証的試験	10
(1) 外観・性状	4	(5) 患者・病態別試験	10
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	11
(3) 吸湿性	4	(7) その他	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	12
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	13
IV. 製剤に関する項目	6	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 剤形	6	1. 血中濃度の推移	14
(1) 剤形の区別	6	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	14
(3) 識別コード	6	(3) 中毒域	15
(4) 製剤の物性	6	(4) 食事・併用薬の影響	15
(5) その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	15
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(2) 吸収速度定数	15
(2) 電解質等の濃度	6	(3) 消失速度定数	15
(3) 熱量	6	(4) クリアランス	15
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(5) 分布容積	15
4. 力価	6		

(6) その他	16	(2) 非臨床試験に基づく情報	25
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	16	IX. 非臨床試験に関する項目	26
(1) 解析方法	16	1. 薬理試験	26
(2) パラメータ変動要因	16	(1) 薬効薬理試験	26
4. 吸収	16	(2) 安全性薬理試験	26
5. 分布	16	(3) その他の薬理試験	26
(1) 血液-脳関門通過性	16	2. 毒性試験	26
(2) 血液-胎盤関門通過性	16	(1) 単回投与毒性試験	26
(3) 乳汁への移行性	16	(2) 反復投与毒性試験	27
(4) 髄液への移行性	16	(3) 遺伝毒性試験	27
(5) その他の組織への移行性	16	(4) がん原性試験	27
(6) 血漿蛋白結合率	17	(5) 生殖発生毒性試験	27
6. 代謝	17	(6) 局所刺激性試験	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(7) その他の特殊毒性	27
(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	17	X. 管理的事項に関する項目	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	1. 規制区分	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	17	2. 有効期間	28
7. 排泄	17	3. 包装状態での貯法	28
8. トランスポーターに関する情報	17	4. 取扱い上の注意	28
9. 透析等による除去率	17	5. 患者向け資材	28
10. 特定の背景を有する患者	18	6. 同一成分・同効薬	28
11. その他	18	7. 国際誕生年月日	28
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	19	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	28
1. 警告内容とその理由	19	9. 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
2. 禁忌内容とその理由	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19	11. 再審査期間	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19	12. 投薬期間制限に関する情報	29
5. 重要な基本的注意とその理由	19	13. 各種コード	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20	14. 保険給付上の注意	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者	20	XI. 文献	30
(2) 腎機能障害患者	20	1. 引用文献	30
(3) 肝機能障害患者	20	2. その他の参考文献	30
(4) 生殖能を有する者	20	XII. 参考資料	31
(5) 妊婦	21	1. 主な外国での発売状況	31
(6) 授乳婦	21	2. 海外における臨床支援情報	31
(7) 小児等	21	XIII. 備考	32
(8) 高齢者	21	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	32
7. 相互作用	21	(1) 粉碎	32
(1) 併用禁忌とその理由	21	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	32
(2) 併用注意とその理由	22	2. その他の関連資料	32
8. 副作用	22	(1) 提供用資料	32
(1) 重大な副作用と初期症状	23	(2) GS1 コード	32
(2) その他の副作用	23		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25		
10. 過量投与	25		
11. 適用上の注意	25		
12. その他の注意	25		
(1) 臨床使用に基づく情報	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 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¹⁾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*）。（「VI. 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 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. 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 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. 1.（2）安全性薬理試験」の項参照）
- 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）。（「IV. 5.（2）臨床薬理試験」の項参照）
- 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。（「IV. 5.（4）検証的試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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[®] Tablets 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)

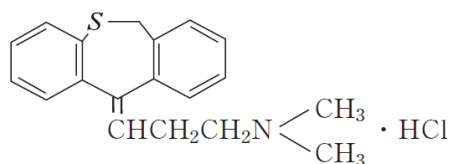
(2) 洋名 (命名法)

Dosulepin Hydrochloride (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

-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) 又は本質

(*E*)-*N,N*-dimethyldibenzo[*b,e*]thiepin- $\Delta^{11(6H),7}$ -propylamine hydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : Dothiepin Hydrochloride

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

白色～微褐色の結晶性の粉末である。

(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

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

・苛酷試験

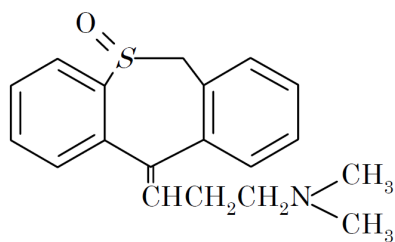
保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40℃、75%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	15 日目より粉末の表面が固化し、微黄褐色に変化した。
50℃、50%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
-20℃	3 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
人工太陽光線照射** 37℃、75%RH 照度：6000Lux	3 ヶ月	褐色ガラスびん（密封）	変化なし
	3 ヶ月	シャーレ（開放）	15 日目より表面が黄褐色に、1 ヶ月目より茶褐色に変化した。 経時的に pH 低下とわずかに水分の増加、含量低下が認められた。 分解物としてドスレピン・S-オキサイドが検出された。

**光総量=4.6656×10⁶（フォト・秒）

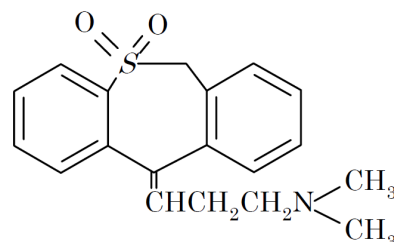
太陽光線（60000 ルクス 1 日 8 時間照射）換算の相当日数=27 日

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、定量法

確認試験法

局外規「塩酸ドスレピン」の確認試験法による。

定量法

局外規「塩酸ドスレピン」の定量法による。


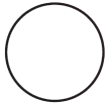

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

性状	形状			サイズ・質量
	表	裏	側面	
淡桃色の糖衣錠				直径：7.4mm 厚さ：4.0mm 質量：0.155g

(3) 識別コード

KC31

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

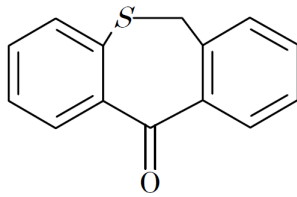
該当しない

4. 力価

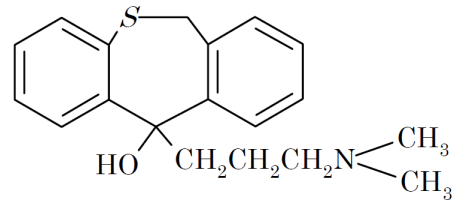
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

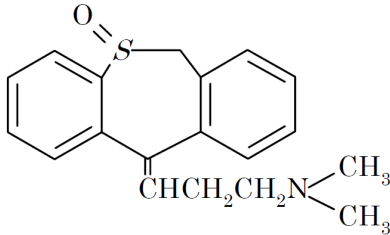
合成上の副生成物は以下の4種である。



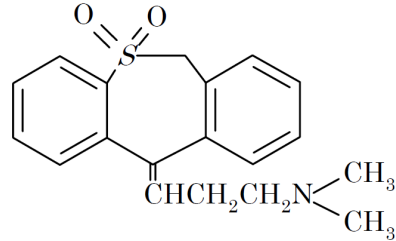
Thiepin-11-one



Dosulepin-11-ol



Dosulepin-S-oxide



Dosulepin-S-dioxide

6. 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 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。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装製品]

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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²⁾。(カプセル剤「プロチアデン25」での試験)

注) 本剤の承認された用法・用量とは異なる(Ⅳ. 3. 用法及び用量)の項参照)。

- 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³⁾。(カプセル剤「プロチアデン 25」での試験)

注) 本剤の承認された用法・用量とは異なる (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)。

(3) 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⁴⁾。(カプセル剤「プロチアデン 25」での試験)

注) 本剤の承認された用法・用量とは異なる (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・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で安全性と忍容性に優れていることが認められている^{5,6)}。

・比較試験

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^{5,6)}。(カプセル剤「プロチアデン 25」での試験)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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することにより効果を発揮すると考えられている⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) モノアミン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)。

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⁷⁾。

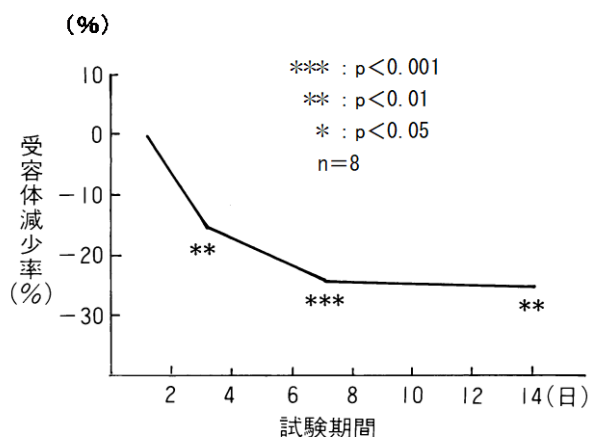
モノアミン類	ドスレピン塩酸塩	アミトリプチリン
ノルアドレナリン	8.8×10^{-6}	3.7×10^{-6}
セロトニン	3.8×10^{-6}	2.3×10^{-6}
ドパミン	1.3×10^{-5}	1.0×10^{-5}

モノアミン再取り込み抑制作用 (IC₅₀ : M)

2) 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⁾。

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⁸⁾。

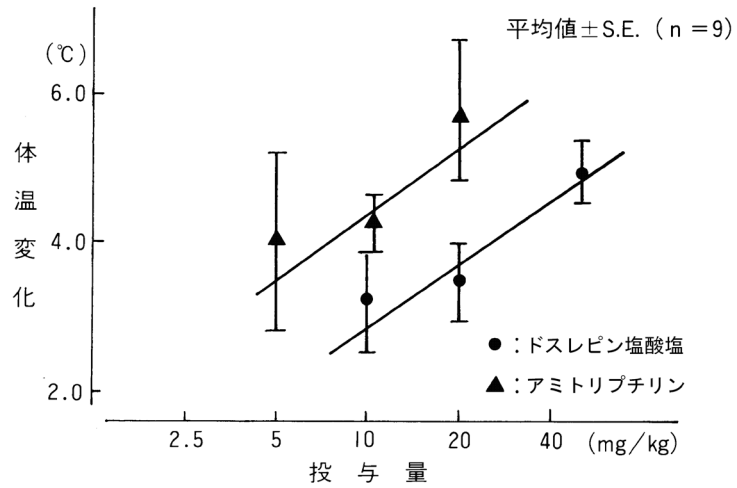


β-受容体代謝回転に対する作用

3) 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)。

Sle-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⁷⁾。



レセルピン体温下降に対する作用

4) 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⁾ (健常人)。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

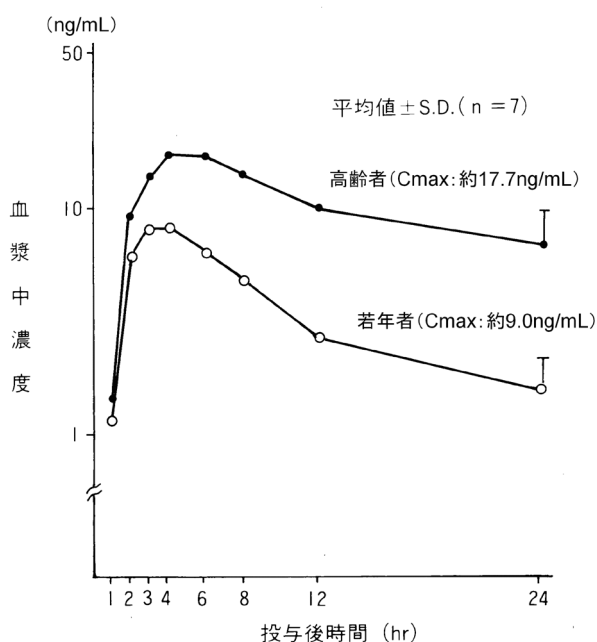
1) 単回投与

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¹¹⁾。

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ¹²⁾

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。

25mg 単回投与時の血漿中濃度曲線



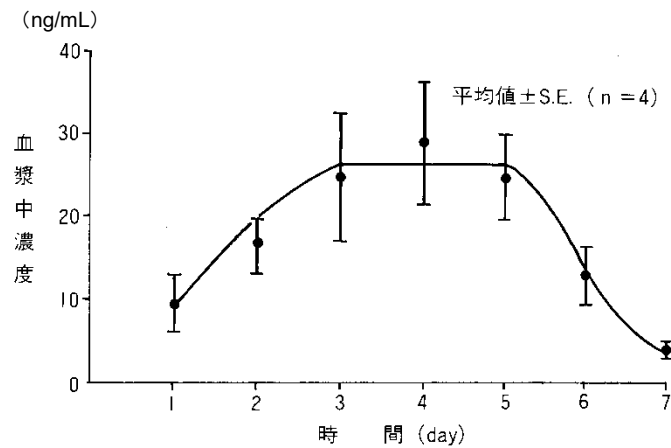
2) 反復投与

該当資料なし

<参考>カプセル剤「プロチアデン 25」のデータ²⁾

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。

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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¹²⁾

若年者 (21~25 歳) : $1.22 \pm 0.65 / \text{hr}$

高齢者 (65~74 歳) : $0.48 \pm 0.08 / \text{hr}$

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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¹²⁾

若年者 : $3.80 \pm 1.40 \text{ mL} / \text{hr} / \text{kg}$

高齢者 : $1.42 \pm 1.00 \text{ mL} / \text{hr} / \text{kg}$

(5) 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¹²⁾

若年者 : $78.4 \pm 28.6 \text{ L} / \text{kg}$

高齢者 : $39.3 \pm 19.0 \text{ L} / \text{kg}$

(6) その他

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

消化管

5. 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¹³⁾。

(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¹³⁾。

(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¹⁴⁾。（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¹³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

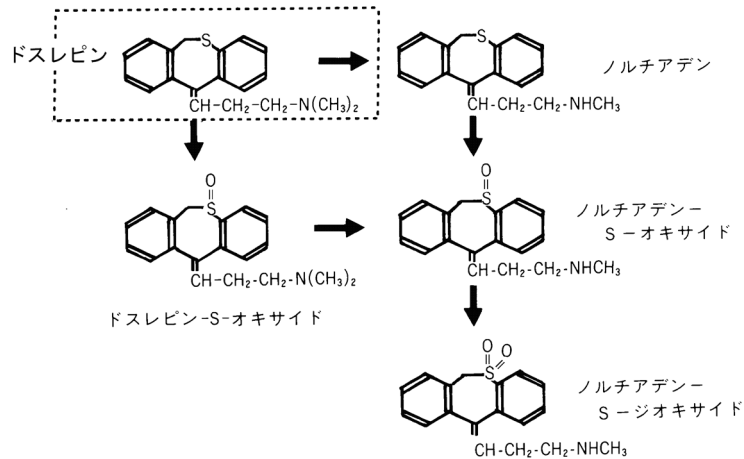
93.7~94.4% (健常人血漿、*in vitro*)¹³⁾

6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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¹⁵⁾。(外国人データ)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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-オキシサイド及びドスレピン-S-オキシサイ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^{9,16)}。

7. 排泄

排泄部位及び経路：尿中及び糞中¹⁷⁾

排泄率：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¹⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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）

- 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

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 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。
- 8.2 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]

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 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]

(2) 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

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。

(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。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。

(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。母乳中へ移行することが報告されている。

(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。

(8) 高齢者

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]

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) [2.5 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。

(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
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 グアナチジン硫酸塩等	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 (グアナチジン硫酸塩等) 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ことが考えられている。
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

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。

(2) その他の副作用

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、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			口周部等の不随意運動
その他		倦怠感	

注) [8.7 参照]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆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)
舌のむつれ・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-リポ蛋白上昇	-	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)

*: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

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

設定されていない

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

15.1 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢作用（マウス、ラット、ウサギ）

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^{9, 16, 19}。

2) 呼吸・循環器系への作用（イヌ）

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²⁰（イヌ）。

3) 抗コリン作用（マウス、ラット、モルモット）

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^{7, 20}。

項目 薬物	ピロカルピン 唾液分泌 ^{a)}	胃液分泌 ^{b)}	アセチルコリン 平滑筋収縮 ^{c)}	腸管輸送能 ^{a)}	抗オキソトレモ リン振せん ^{a)}
	(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

抗コリン作用

(3) 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

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²¹。

種・性別 投与経路	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

LD₅₀ 値 (mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性

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^{22,23)}。

② 慢性毒性

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^{24,25)}。

(3) 遺伝毒性試験

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²⁶⁾。

(4) がん原性試験

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²⁷⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

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^{28~31)}。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

抗原性

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³²⁾。

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

1969年9月（チェコスロバキア）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月
1991年3月4日	20300AMZ00138000	1991年5月31日	1991年6月10日

（注：プロチアデン 25（カプセル剤）の承認年月日、承認番号、薬価基準収載年月日、経過措置期間終了年月日
承認年月日：1985年4月16日 承認番号：(60AM) 第598
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）

9. 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

10. 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

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
1179027F1025	1179027F1025	101512602	611170822

14. 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.*1963 ; 13 : 1039-1043 (PMID : 14208672)
- 2) 社内資料 : Dosulepin hydrochloride の臨床第一相試験
- 3) Ogura C., et al. : *Neuropsychobiology*.1983 ; 10 : 103-107 (PMID : 6674817)
- 4) 伊藤斉他 : *基礎と臨床*.1981 ; 15 : 6077-6101
- 5) 高橋良 他 : *臨床評価*.1983 ; 11 : 201-228
- 6) 工藤義雄 他 : *医学のあゆみ*.1983 ; 125 : 136-156
- 7) 中川照丈 他 : *医薬品研究*.1985 ; 16 : 1184-1199
- 8) Buckett W. R., et al. : *Brit.J.Pharmacol.*1982 ; 75 (Suppl.) : 97
- 9) 社内資料 : 新抗うつ薬 Dosulepin hydrochloride の薬理学的研究
- 10) 小椋力 他 : *臨床薬理*.1982 ; 13 : 439-448
- 11) 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)
- 12) Ogura C., et al. : *Eur.J.Clin.Pharmacol.*1983 ; 25 : 811-14 (PMID : 6662179)
- 13) 社内資料 : Dosulepin hydrochloride のラット及びイヌにおける吸収,分布及び排泄
- 14) Ilett K.F., et al. : *Br. J. Clin. Pharmac.*1993 ; 33 : 635-639
- 15) Yu DK., et al. : *J. Pharmaceutical Sciences*.1986 ; 75 : 582-585 (PMID : 3735103)
- 16) 陳博忠 他 : *東京医科大学雑誌*.1982 ; 40 : 531-546
- 17) Marchant B. : Boots Company (England) Report (Unpublished)
- 18) 社内資料 : ヒト尿中の Dosulepin 及びその代謝物の定量
- 19) 松田宏三 他 : *東京医科大学雑誌*.1982 ; 40 : 547-556
- 20) 中川照丈 他 : *医薬品研究*.1986 ; 17 : 8-28
- 21) 岡崎啓幸 他 : *医薬品研究*.1983 ; 14 : 192-199
- 22) 岡崎啓幸 他 : *医薬品研究*.1983 ; 14 : 200-220
- 23) 岡崎啓幸 他 : *医薬品研究*.1983 ; 14 : 221-256
- 24) Wheldon G. H., et al. : *Huntingdon Research Center Report* (Unpublished, 1966)
- 25) Noel P. R. B., et al. : *Huntingdon Research Center Report*
- 26) 社内資料 : Dosulepin hydrochloride の変異原性試験
- 27) Hunter B., et al. : *Huntingdon Research Center Report* (Unpublished, 1974)
- 28) 中村公章 他 : *医薬品研究*.1983 ; 14 : 571-581
- 29) 中村公章 他 : *医薬品研究*.1983 ; 14 : 582-595
- 30) 中村公章 他 : *医薬品研究*.1983 ; 14 : 596-601
- 31) 中村公章 他 : *応用薬理*.1984 ; 27 : 1103-1117
- 32) 社内資料 : Dosulepin hydrochloride の抗原性試験

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

ドスレピン塩酸塩を含有する製剤（カプセル）は、2022年9月現在、イギリス、フランス、オーストラリアで承認・発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) 提供用資料

該当資料なし

(2) GS1 コード

包装	GS1 コード	
	販売包装単位	調剤包装単位
100錠 PTP	(01)14987376164310	(01)04987042276517
1000錠 PTP	(01)14987376164334	(01)04987042276517

