

## 使用上の注意改訂のお知らせ

# うつ病・うつ状態治療剤 プロチアデン錠 25 ドスレピン塩酸塩錠

処方せん医薬品

製造販売元 科研製薬株式会社  
東京都文京区本駒込 2 丁目 28-8

販 売 元 日医工株式会社  
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容>（ \_\_\_\_\_ : 事務連絡, \_\_\_\_\_ : 自主改訂による削除）

改 訂 後	改 訂 前															
<b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 1～5：現行どおり	<b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 1～5：略 6.チオリダジンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]															
<b>3. 相互作用</b> (1)併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO阻害剤)</td><td colspan="2">(現行どおり)</td></tr></tbody></table>	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)	(現行どおり)		<b>3. 相互作用</b> (1)併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO阻害剤)</td><td colspan="2">(略)</td></tr><tr><td>チオリダジン メレリル</td><td>QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。</td><td>本剤並びにチオリダジンは肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝されるため、併用により競合的に代謝阻害を示し、本剤又はチオリダジンの血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr></tbody></table>	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)	(略)		チオリダジン メレリル	QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。	本剤並びにチオリダジンは肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝されるため、併用により競合的に代謝阻害を示し、本剤又はチオリダジンの血中濃度が上昇するおそれがある。
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)	(現行どおり)															
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)	(略)															
チオリダジン メレリル	QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。	本剤並びにチオリダジンは肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝されるため、併用により競合的に代謝阻害を示し、本剤又はチオリダジンの血中濃度が上昇するおそれがある。														
<b>9. その他の注意</b> (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) <u>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。</u>	<b>9. その他の注意</b> 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。  ← 記載なし															

#### <改訂理由>

- ・ 2010年3月、欧州医薬品庁（European Medicines Agency : EMA）の欧州医薬品安全性監視作業部会（Pharmacovigilance Working Party : PhVWP）は、本剤を含む抗うつ剤に関する疫学調査を検討した結果、機序は不明であるが、主に50歳以上の患者を対象に実施された疫学調査により、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服用している患者において骨折のリスクが上昇することが示されていると結論付け、欧州製品概要（Summaries of Product Characteristics : SmPCs）と患者用リーフレット（Package Leaflets : PLs）に記載するよう勧告することを決定しました。  
これを受けて、国内においても本件に関する検討が行われ、抗うつ剤共通の注意事項として「その他の注意」の項に追記し、注意喚起を行うこととなりました。なお、本剤においては、これまでに骨折に関する症例の集積はございません。
- ・ チオリダジンは既に国内で承認整理済みであることから、「禁忌」、「相互作用（併用禁忌）」の項から削除いたしました。

#### <参考資料>

Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) March 2010 Plenary Meeting  
Antidepressants – Risk of bone fractures  
(<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>)

\* 改訂内容につきましては DSU No.192（9月発行予定）に掲載の予定です。

＜改訂後の使用上の注意全文＞

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 緑内障のある患者  
[抗コリン作用により散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、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]

＜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。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、これらの症状が悪化することがある。]
- (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。]
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
[痙攣を起こすことがある。]
- (4) 躁うつ病患者  
[躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (5) 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。]
- (6) 衝動性が高い併存障害を有する患者  
[精神症状を増悪させることがある。]
- (7) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者  
[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (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。]
- (9) 高齢者  
[「高齢者への投与」の項参照]
- (10) 小児  
[「小児等への投与」の項参照]

2. 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。

3. 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（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（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。

#### 4. 副作用

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）

##### (1) 重大な副作用

###### 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 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、急性腎不全へと移行し、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。

##### (2) 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。

##### (3) 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		

分類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
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	

\*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。

\*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。

##### 5. 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。
- (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。

##### 6. 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。]

##### 7. 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）。

##### 8. 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。）

##### 9. 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。