

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

四環系抗うつ剤

マプロチリン塩酸塩錠

マプロチリン 塩酸塩錠 10mg「アメル」 マプロチリン 塩酸塩錠 25mg「アメル」

Maprotiline Hydrochloride Tablets「AMEL」

剤形	フィルムコーティング錠
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	マプロチリン塩酸塩錠 10mg「アメル」： 1 錠中、日局マプロチリン塩酸塩 10mg を含有する。 マプロチリン塩酸塩錠 25mg「アメル」： 1 錠中、日局マプロチリン塩酸塩 25mg を含有する。
一般名	和名：マプロチリン塩酸塩（JAN） 洋名：Maprotiline Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日・ 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：2013 年 12 月 24 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014 年 6 月 20 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1992 年 7 月 10 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2025 年 1 月改訂の電子添文に基づき改訂した。

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 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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(<http://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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 I F 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、I F を利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。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	13
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	13
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	13
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		15
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	15
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	16
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	19
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	19
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	20
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	20
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	20
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	20
1. 剤形	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	21
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		21
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		21
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	21
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
10. 容器・包装	12	7. 相互作用	24
11. 別途提供される資材類	12	8. 副作用	26
12. その他	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
V. 治療に関する項目	13	10. 過量投与	28
1. 効能又は効果	13	11. 適用上の注意	29
2. 効能又は効果に関連する注意	13	12. その他の注意	29

IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	30
X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
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	31
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	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
X I. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
X II. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III. 備考	35
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	35
2. その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノイオミール錠 10mg、錠 25mg は、共和薬品工業株式会社が「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」(昭和 55 年 5 月 30 日薬発第 698 号)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 4 年 2 月に承認を取得して同年 7 月に上市した。

ノイオミール錠 50mg は共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 20 年 2 月に承認を取得して同年 7 月に上市した。

医療事故防止のため平成 25 年 12 月に販売名を「ノイオミール錠 10mg、錠 25mg、50mg」から『マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」、錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル』』として代替新規承認を取得し、翌年 6 月に薬価収載された。

マプロチリン塩酸塩錠 50mg 「アメル」は、2020 年 3 月 31 日をもって薬価基準から削除となっている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 四環系抗うつ薬。主としてノルアドレナリンの神経終末への再取り込みを阻害することによって奏功するが、抗うつ作用との関連については不明な点も多い¹⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)、てんかん発作、横紋筋融解症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、無顆粒球症、麻痺性イレウス、間質性肺炎、好酸球性肺炎、QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」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
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

マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」

マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」

(2) 洋名

Maprotiline Hydrochloride Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「マプロチリン塩酸塩」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

マプロチリン塩酸塩(JAN)

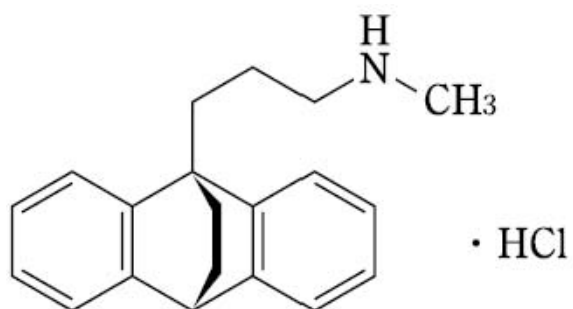
(2) 洋名(命名法)

Maprotiline Hydrochloride (JAN)

(3) ステム(s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₃N · HCl

分子量：313.86

5. 化学名(命名法)又は本質

3-(9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-9-yl)-*N*-methylpropylamine
monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

無臭である。¹⁾

(2) 溶解性¹⁾

溶 媒	日局表現
メタノール 酢酸(100)	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい
水	溶けにくい
ジオキサン	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

溶解度(37℃)²⁾ : pH1.2 : 3.1 mg/mL、pH4.0 : 12.8 mg/mL、pH6.8 : 11.2 mg/mL、
水 : 8.1 mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 244℃(分解)。

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa : 約 9.7 (滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方「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(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応

有効成分の定量法：日本薬局方「マプロチリン塩酸塩」による

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 31.39 mg $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
マプロチリン 塩酸塩錠 10mg 「アメル」	フィルムコーテ ィング錠		KW /385
	白色～微黄白色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.8mm 質量：約 92.0mg	
マプロチリン 塩酸塩錠 25mg 「アメル」	フィルムコーテ ィング錠		KW /386
	淡黄色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 3.0mm 質量：約 92.0mg	

(3) 識別コード

IV.1.(2) 参照

錠剤本体、PTP に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」	マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局マプロチリン塩酸塩 10mg を含有する。	1錠中、日局マプロチリン塩酸塩 25mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、カルナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、黄色三三酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性³⁾

マプロチリン塩酸塩錠「アメル」(10mg、25mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 60±5%RH	PTP 包装	39 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔

(2) 加速試験での安定性⁴⁾

マプロチリン塩酸塩錠「アメル」(10mg、25mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装	3 ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内

※PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔

(3) 無包装下での安定性⁵⁾

マプロチリン塩酸塩錠「アメル」(10mg、25mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 60万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

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)

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出挙動における同等性⁶⁾

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)」に基づき、マプロチリン塩酸塩錠10mg「アメル」、錠25mg「アメル」及び各標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液	
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)	
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)	
	水	日本薬局方精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
	100	pH6.8 水	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

1) マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

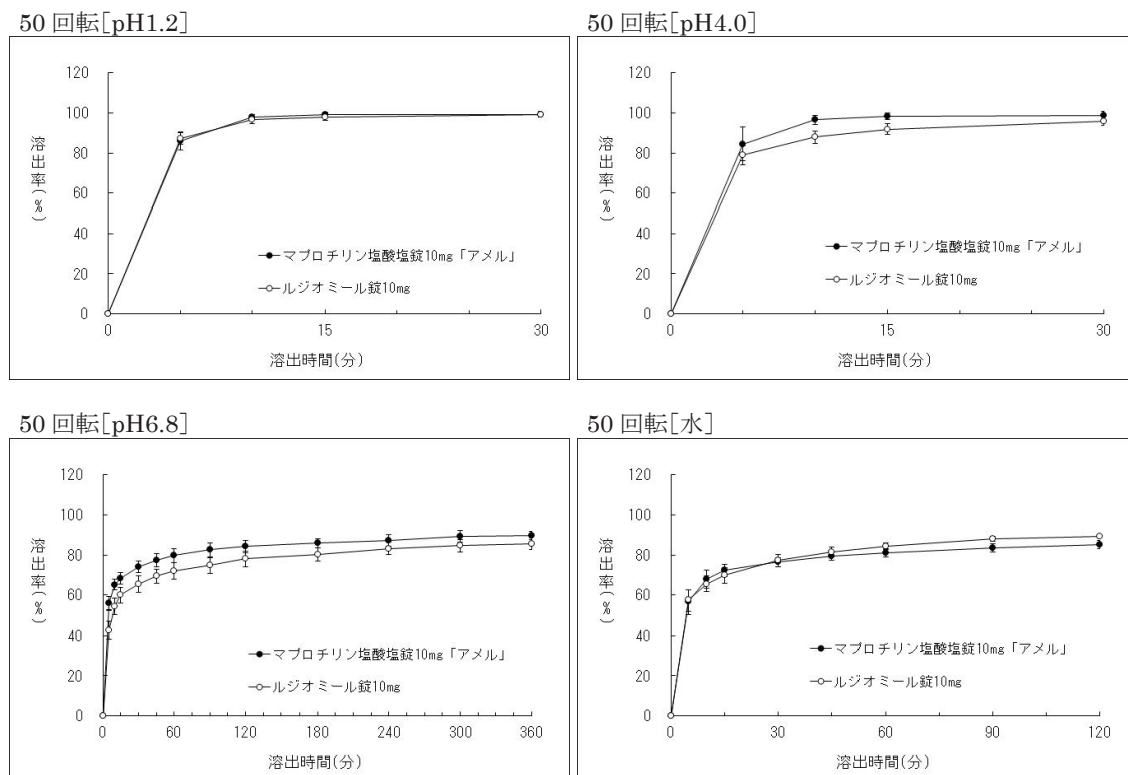


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	98.0	99.1	適合
		pH4.0	85%以上	15分	91.8	98.4	適合
		pH6.8	40%付近	5分	42.8	56.0	適合
			85%付近	300分	84.7	89.2	適合
		水	40%付近	5分	57.5	56.7	適合
			85%付近	60分	84.3	81.0	適合

2) マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

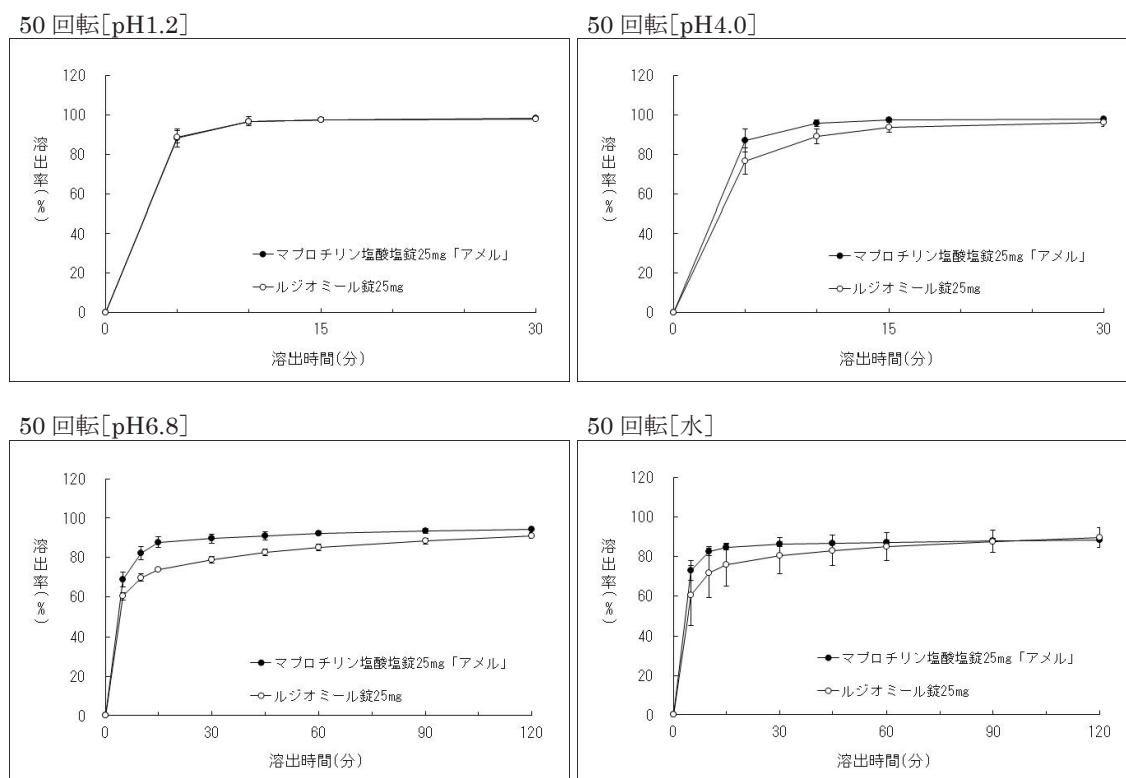


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤		試験製剤
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	97.6	97.6	適合
		pH4.0	85%以上	15分	93.8	97.5	適合
		pH6.8	40%付近	5分	60.3	68.8	適合
			85%付近	60分	85.1	92.3	適合
		水	40%付近	5分	60.4	73.0	適合
			85%付近	60分	85.0	87.3	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたマプロチリン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」	10 mg	50 rpm	水	60分	70%以上
マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	25 mg	50 rpm	水	45分	70%以上

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

〈マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

〈マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」〉

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

PTP サイズ：31×83 (mm)

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・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。
[8.1-8.4、9.1.3、9.1.6、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。

(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

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

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

該当しない

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

該当しない

(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、アミトリプチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

四環系抗うつ薬。主としてノルアドレナリンの神経終末への再取り込みを阻害することによって奏功するが、抗うつ作用との関連については不明な点も多い。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

動物での作用

動物実験(マウス・ラット)で、マプロチリンは抗 reserpine 作用⁷⁾、抗 tetrabenazine 作用⁷⁾、noradrenaline 取り込み阻害作用⁸⁾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^{9,10)}、中枢性の抗コリン作用をほとんど有さないこと⁷⁾、あるいは強い馴化作用を併有していること⁷⁾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物である。

(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) 健康成人

マプロチリン塩酸塩錠 25 及び 75 mg を 1 回経口投与した場合、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する。生物学的半減期は個人差が大きく(19 時間～ 73 時間)、平均値は 25 mg 投与で約 46 時間、75 mg 投与で約 45 時間である¹¹⁾。

2) うつ病

30 及び 75 mg/日を分割投与あるいは 1 日 1 回投与した場合、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 76.9 ng/mL、1 日 1 回投与例では、31.7 及び 70.6 ng/mL である¹²⁾。

3) 生物学的同等性試験

マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」、錠 25mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」、錠 25mg 「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した¹³⁾。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 5 泊 6 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 4 週間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」	16 例(1 群 8 例)
	マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	14 例(1 群 7 例)
投与条件	<p>マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にマプロチリン塩酸塩として 10 mg 含有するマプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」 2 錠又はルジオミール錠 10mg 2 錠(マプロチリン塩酸塩として 20 mg)を、150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。</p> <p>マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にマプロチリン塩酸塩として 25 mg 含有するマプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」 1 錠又はルジオミール錠 25mg 1 錠(マプロチリン塩酸塩として 25 mg)を、150 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。</p>	
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 4、8、12、24、48、72 及び 96 時間後の 8 時点とした。採血量は 1 回につき 10 mL とした。	
分析法	HPLC 法	

マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」

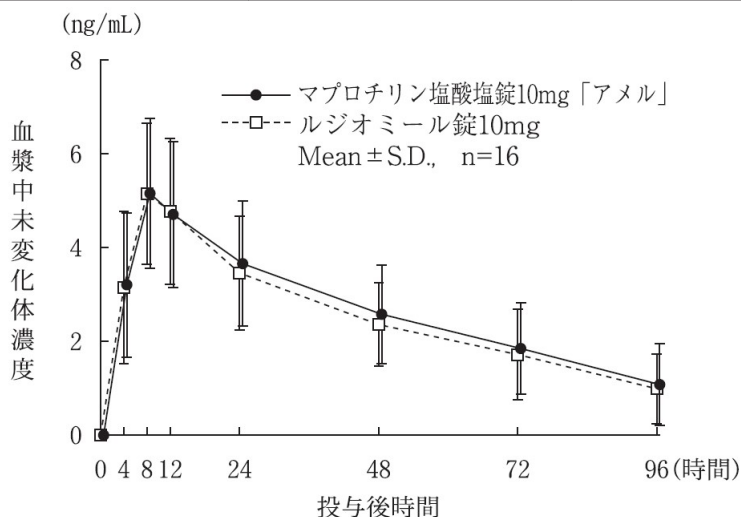
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→96) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」	256.20±99.04	5.35±1.66	8.25±2.29	42.75±17.46
ルジオミール錠 10mg	243.65±90.61	5.40±1.68	8.75±2.62	41.18±12.62

(Mean±S.D.,n=16)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC_(0→96)、Cmax とともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→96)	Cmax
2 製剤間の平均値の差(%)	5.2	1.0
95%信頼区間(%)	-15.68 ≤ δ ≤ 5.38	-7.65 ≤ δ ≤ 9.5



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」

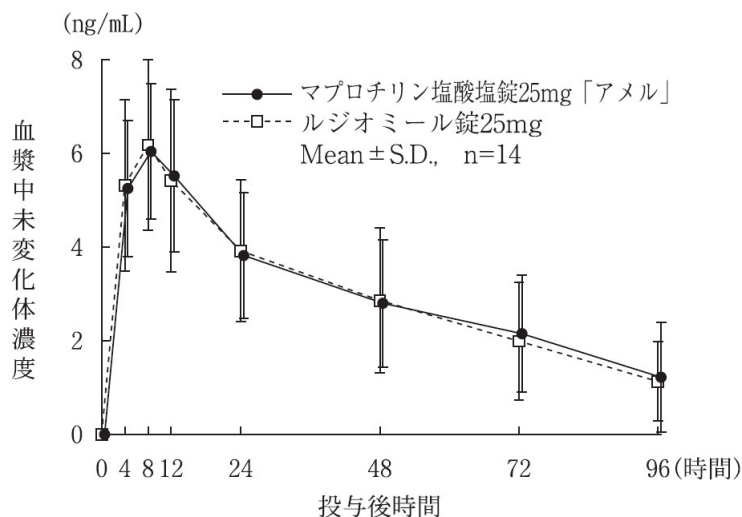
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→96) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」	291.52±118.24	6.44±1.45	7.14±2.80	44.99±15.36
ルジオミール錠 25mg	289.93±124.73	6.61±1.91	7.14±2.80	41.86±12.74

(Mean±S.D.,n=14)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差はAUC_(0→96)、Cmaxともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→96)	Cmax
2製剤間の平均値の差(%)	2.6	0.6
95%信頼区間(%)	$-15.57 \leq \delta \leq 14.47$	$-6.54 \leq \delta \leq 11.68$



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」参照

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

(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

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

バイオアベイラビリティ¹⁾ : 65%

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行する。

(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

(6) 血漿蛋白結合率¹⁾

88%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

尿中排泄物は90%以上が代謝物で、75%はグルクロン酸抱合体、代謝物はN-脱メチル化体、側鎖及び環の水酸化体などである。

(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肝薬物代謝酵素 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

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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、代謝産物としてN-脱メチル化体、側鎖及び環の水酸化体等の12種が同定されている¹⁴⁾(外国人のデータ)。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 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。][11.1.8 参照]
- 2.4 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。][11.1.2 参照]
- 2.5 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。]
- 2.6 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)の投与を受けているあるいは投与中止後 2 週間以内の患者[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。][10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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 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ため、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.、8.2-8.4、9.1.3、9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.2 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。[5.、8.1、8.3、8.4、9.1.3-9.1.6、15.1.1 参照]

- 8.3 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。[5.、8.1、8.2、8.4、9.1.3、9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.4 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.、8.1-8.3、9.1.3-9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.5 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、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。
- 8.6 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に注意すること。
- 8.7 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こと。[11.1.5 参照]
- 8.8 QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)、心室細動があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うこと。[11.1.8 参照]
- 8.9 連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい。

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。
 - 9.1.2 心不全・心筋梗塞(心筋梗塞の回復初期の患者を除く)・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。[11.1.8 参照]
 - 9.1.3 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.1-8.4、9.1.6、15.1.1 参照]
 - 9.1.4 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。[8.2、8.4、9.1.5 参照]
 - 9.1.5 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。[8.2、8.4、9.1.4 参照]
 - 9.1.6 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[5.、8.1-8.4、9.1.3、15.1.1 参照]
 - 9.1.7 副腎髄質腫瘍(褐色細胞腫又はパラングリオーマ、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。
 - 9.1.8 低血圧のある患者
高度の血圧低下が起こることがある。

9.1.9 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。

9.1.10 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。

9.1.11 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。

(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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性に投与する場合には、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。ヒト母乳中へ移行する。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性、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

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。

7. 相互作用

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。

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩(エフピー一)、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) [2.6 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。	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。

(2) 併用注意とその理由

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
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。
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
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。

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。
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。
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。
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。
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。
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。
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と考えられている。
アドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤 グアネチジン等	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。
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。
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。
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。

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。
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(ドキシペミン)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。
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。
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。
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。
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。

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 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。

11.1.2 てんかん発作(0.1%～5%未満)

[2.4 参照]

11.1.3 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。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。

11.1.4 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)

11.1.5 無顆粒球症(頻度不明)

[8.7 参照]

11.1.6 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。

11.1.7 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。

11.1.8 QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)(頻度不明)

[2.3、8.8、9.1.2 参照]

11.1.9 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 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。

(2) その他の副作用

11.2 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	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	紫斑、脱毛	—	光線過敏症

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	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、白血球増多
肝臓	—	AST、ALT、 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、倦怠感、脱力感、熱感、発汗、頭痛、頭重、頻尿・夜尿、浮腫	耳鳴、流涎

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

13. 過量投与

13.1 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

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 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、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との報告がある。
[5.、8.1-8.4、9.1.3、9.1.6 参照]

15.1.2 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。

15.1.3 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。]

15.1.4 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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：マプロチリン塩酸塩 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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ルジオミール錠 10mg、錠 25mg

同効薬：イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

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

マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」

履歴	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 年月日
旧販売名 ^{注)} ノイオミール錠 10mg	1992年2月26日	20400AMZ00328	1992年7月10日	1992年7月10日
販売名変更 マプロチリン塩酸塩 錠 10mg 「アメル」	2013年12月24日 (代替新規承認)	22500AMX01958	2014年6月20日	〃

注) 経過措置期間終了 2015年3月31日

マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」

履歴	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 年月日
旧販売名 ^{注)} ノイオミール錠 25mg	1992年2月29日	20400AMZ00416	1992年7月10日	1992年7月10日
販売名変更 マプロチリン塩酸塩 錠 25mg 「アメル」	2013年12月24日 (代替新規承認)	22500AMX01959	2014年6月20日	〃

注) 経過措置期間終了 2015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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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
マプロチリン塩酸塩 錠 10mg 「アメル」	1179008F1014	1179008F1081	101359701	620135901
マプロチリン塩酸塩 錠 25mg 「アメル」	1179008F2010	1179008F2070	101364101	620136401

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-5514
- 2) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 No.20. 薬事日報社. 2004 ; 162
- 3) 社内資料 : 安定性試験 (長期保存試験)
- 4) 社内資料 : 安定性試験 (加速試験)
- 5) 社内資料 : 安定性試験 (無包装)
- 6) 社内資料 : 溶出試験
- 7) 植木昭和, 他 : 日薬理誌. 1975 ; 71 : 789-815 (D-002991)
- 8) Maître, L. et al. : Biochem. Pharmacol. 1971 ; 20 (9) : 2169-2186 (PMID : 5170746)
(D-002992)
- 9) Maître, L. et al. : J. Int. Med. Res. 1975 ; 3 (Suppl. 2) : 2-15 (D-002993)
- 10) Maître, L. et al. : Adv. Biochem. Psychopharmacol. 1974 ; 10 : 297-304 (PMID : 4846545)
(D-002994)
- 11) 門脇久治, 他 : 基礎と臨床. 1983 ; 17 (2) : 507-518 (D-002988)
- 12) 小林建太郎, 他 : 基礎と臨床. 1983 ; 17 (3) : 1176-1186 (D-002989)
- 13) 社内資料 : 生物学的同等性試験 [錠 10mg、錠 25mg]
- 14) Riess, W. et al. : J. Int. Med. Res. 1975 ; 3 (Suppl. 2) : 16-41 (D-002990)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(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

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr. 120 cm) (日本シャード製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

マプロチリン塩酸塩錠 10mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

マプロチリン塩酸塩錠 25mg 「アメル」：水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし