

maprotiline hydrochloride (JP)

**マプロチリン塩酸塩**  
四環系抗うつ剤

117

基本電子添文 ルジオミール錠2023年8月改訂

【製品】規制等：(処方) 《ルジオミール錠10・25mg 1981.06.04承認》

マプロチリン塩酸塩 錠10・25mg (共和薬品)

ルジオミール Ludiomil 錠10・25mg (サンファーマ)

【組成】〔錠剤〕：1錠中10mg, 25mg

【効能・効果】うつ病・うつ状態

**効能関連注意**：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、投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮する(重要な基本的注意<sup>①</sup>～<sup>④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②③</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照)

【用法・用量】マプロチリン塩酸塩として1日30～75mgを2～3回に分服、前記用量は1日1回夕食後あるいは就寝前に投与できる(増減)

【禁忌】<sup>①</sup>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] <sup>②</sup>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <sup>③</sup>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](重大な副作用<sup>⑩</sup>参照) <sup>④</sup>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](重大な副作用<sup>⑩</sup>参照) <sup>⑤</sup>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] <sup>⑥</sup>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患者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、昏睡等が現れるおそれがある](相互作用<sup>⑪</sup>参照)

【重要な基本的注意】<sup>①</sup>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並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(効能関連注意、重要な基本的注意<sup>②</sup>～<sup>④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②③</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) <sup>②</sup>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、躁病等が現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・行動をきたした症例において、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(効能関連注意、重要な基本的注意<sup>①②③</sup>、特定背景関連注意<sup>①②③④</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) <sup>③</sup>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(効能関連注意、重要な基本的注意<sup>①②③④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②③④</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) <sup>④</sup>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現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(効能関連注意、重要な基本的注意<sup>①</sup>～<sup>④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②③④</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) <sup>⑤</sup>投与量の急激な減少ないし中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害、筋縮等々の離脱症状が現れることがある。中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う <sup>⑥</sup>めまい、眠気等が起こることがあるので、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 <sup>⑦</sup>無顆粒球症が現れることがあるので、定期的な血液検査を実施する(重大な副作用<sup>⑩</sup>参照) <sup>⑧</sup>QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動が現れることがあるので、定期的な心電図検査を行う(重大な副作用<sup>⑩</sup>参照) <sup>⑨</sup>連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい 【特定背景関連注意】<sup>①</sup>合併症・既往歴等のある患者 <sup>②</sup>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 <sup>③</sup>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(又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(重大な副作用<sup>⑩</sup>参照) <sup>④</sup>躁うつ病患者：躁転、自殺企図が現れることがある(効能関連注意、重要な基本的注意<sup>①</sup>～<sup>④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) <sup>⑤</sup>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(重要な基本的注意<sup>②③</sup>、特定背景関連注意<sup>①②③</sup>参照) <sup>⑥</sup>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(重要な基本的注意

<sup>②④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②</sup>参照) <sup>⑦</sup>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(効能関連注意、重要な基本的注意<sup>①</sup>～<sup>④</sup>、特定背景関連注意<sup>①②</sup>、その他の注意<sup>①</sup>参照) <sup>⑧</sup>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 <sup>⑨</sup>低血圧のある患者：高度の血圧低下が起こることがある <sup>⑩</sup>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 <sup>⑪</sup>三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者：交差過敏反応が現れるおそれがある <sup>⑫</sup>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 <sup>⑬</sup>腎機能障害患者 重篤な腎障害のある患者：代謝・排泄障害により副作用が現れやすい <sup>⑭</sup>肝機能障害患者 重篤な肝障害のある患者：代謝・排泄障害により副作用が現れやすい <sup>⑮</sup>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。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、筋縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある <sup>⑯</sup>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。ヒト母乳中へ移行する(薬物動態<sup>⑰</sup>参照) <sup>⑰</sup>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 <sup>⑱</sup>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。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、眼内圧亢進等が現れやすい

【相互作用】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**

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(エフビー) ・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(エックフィナ) (禁忌 <sup>①</sup> 参照)	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等が現れることがある。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(禁忌 <sup>①</sup> 参照)	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**

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、眠気等が現れることがある	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 ・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現れることがある	いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため
リスパリドン 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酵素的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる

## 2 マフロ

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)の作用が减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たと考えられている
アドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤 ・グアナチジン等	降圧作用を减弱することがある	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、運動失調等が現れることがある	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
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 スルホ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(ドキシセピン)により低血糖に対する反応性が変化するが、インスリンに対する感受性が增大し、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現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現れるおそれがある	相加・相乗作用によると考えられる

【副作用】 次の副作用が現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

①重大な副作用 ②悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明): 無

動脈、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が現れ、それに引き続き発熱がみられる場合は、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 ③てんかん発作(0.1~5%未満): (禁忌参照) ④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現れることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ⑤皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明) ⑥無顆粒球症(頻度不明): (重要な基本的注意参照) ⑦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、腸管麻痺が現れた場合には中止する。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 ⑧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(捻発音)等が認められた場合には中止し、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 ⑨QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明): (禁忌参照、重要な基本的注意参照、特定背景関連注意参照) ⑩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、黄疸が現れることがある

### 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
過敏症	皮膚血管炎	発疹	蕁麻疹、痒痒感、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(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇	AI-P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

【過量投与】 ①徴候、症状: 最初の徴候、症状は通常服用1~2時間後に現れる ②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 ③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 ④その他: 呼吸抑制、異常高熱等 ⑤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、マプロロ

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【その他の注意】臨床使用に基づく情報 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(効能関連注意、重要な基本的注意①~④、特定背景関連注意①②③参照) 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、角膜上皮の障害が現れるおそれがある[抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させるため] 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 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】①血中濃度 ②健康成人：25及び75mgを1回経口投与後、約6~12時間で最高血漿中濃度、その後ゆっくりと減衰。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 ③うつ病：30及び75mg/日を分服あるいは1日1回投与後、血漿中濃度は2週間以内に定常状態、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 ④分布 乳汁中への移行(外国人データ)：健康な出産後の婦人に単回あるいは連続経口投与時の母乳中濃度は全血中濃度の推移に近似し、定常状態の母乳中の全血中濃度に対する比は一定で、平均約1.37(特定背景関連注意⑥参照) ⑤代謝：<sup>3</sup>H-マプロチリンを健康成人に経口投与後48時間以内に30%が尿中へ、96時間以内に48%が尿中へ、13%が糞中へ排泄 ④排泄(外国人データ)：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種を同定 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験：国内一般臨床試験 ①各種うつ病及びうつ状態を呈する患者554例を対象とした一般臨床試験での改善度(1日2~3回分服時)は、著明改善26.5%(147例)、中等度改善以上56.9%(315例)、軽度改善以上71.5%(396例) ②副作用発現率は、554例中266例(48.0%)。主な副作用は、口渇142件(25.6%)、めまい・ふらつき44件(7.9%)、便秘36件(6.5%)、眠気30件(5.4%)、疲労感・倦怠感23件(4.2%)等 【薬効薬理】①作用機序：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くと考えられる ②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、抗tetrabenazine作用、noradrenaline取り込み阻害作用等では従来の抗うつ剤に類似した作用態度を示すが、serotoninの取り込みには阻害作用がみられないこと、中枢性の抗コリン作用がほとんどないこと、あるいは強い馴化作用を併有していることなど三環系抗うつ剤とは異なる作用スペクトルを持つ薬物である

(性状) マプロチリン塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。融点：約244℃(分解)