

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 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品

抗うつ剤・遺尿症治療剤
日本薬局方 イミプラミン塩酸塩錠

イミドール[®]糖衣錠(10)
イミドール[®]糖衣錠(25)
IMIDOL[®] SUGAR-COATED 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	糖衣錠（10）：1錠中 日局 イミプラミン塩酸塩 10mg 含有 糖衣錠（25）：1錠中 日局 イミプラミン塩酸塩 25mg 含有
一般名	和名：イミプラミン塩酸塩 洋名：Imipramine Hydrochloride
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1975年3月13日 薬価基準収載年月日：1976年9月1日 発売年月日：1977年4月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2018 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	16
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	18
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	18
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	19
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	6. 排泄	21
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	21
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	21
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法	9	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
4. 有効成分の定量法	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
IV. 製剤に関する項目	10	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 剤形	10	5. 慎重投与内容とその理由	22
2. 製剤の組成	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	10	7. 相互作用	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	11	8. 副作用	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	9. 高齢者への投与	32
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	32
7. 溶出性	12	11. 小児等への投与	32
8. 生物学的試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	33
11. 力価	13	15. その他の注意	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	34
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	35
14. その他	13	1. 薬理試験	35
V. 治療に関する項目	14	2. 毒性試験	35
1. 効能又は効果	14		
2. 用法及び用量	14		
3. 臨床成績	14		

X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分.....	36
2. 有効期間又は使用期限.....	36
3. 貯法・保存条件.....	36
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	36
5. 承認条件等.....	36
6. 包装.....	36
7. 容器の材質.....	36
8. 同一成分・同効薬.....	37
9. 国際誕生年月日.....	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	37
11. 薬価基準収載年月日.....	37
12. 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.....	37
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	37
14. 再審査期間.....	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	37
16. 各種コード.....	37
17. 保険給付上の注意.....	38
X I. 文献	39
1. 引用文献.....	39
2. その他の参考文献.....	39
X II. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況.....	41
2. 海外における臨床支援情報.....	42
X III. 備考	46
その他の関連資料.....	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1940年代後半スイスの Geigy 社では、抗ヒスタミン薬を目的としてフェノチアジン環の S 原子を $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ に変えたイミノジベンジル系化合物の合成に着手し、1948年同社の Häfliger らによってイミプラミンが合成された¹⁾。

当社ではイミドールの商標名で 1975年3月に承認を取得、1977年4月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) イミドールはイミノジベンジル系の三環系抗うつ剤で、精神科領域におけるうつ病・うつ状態及び遺尿症（昼、夜）に効能・効果を有する。
- (2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
重大な副作用として、悪性症候群（Syndrome malin）、セロトニン症候群、てんかん発作、無顆粒球症、麻痺性イレウス、間質性肺炎、好酸球性肺炎、心不全、QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

イミドール糖衣錠 (10)

イミドール糖衣錠 (25)

(2) 洋名 :

IMIDOL SUGAR-COATED TABLETS

(3) 名称の由来 :

一般名 (イミプラミン) から

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

イミプラミン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

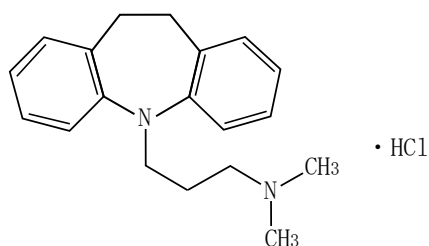
Imipramine Hydrochloride (JAN)

Imipramine (INN)

(3) ステム :

イミプラミン系の抗うつ病 : -pramine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$

分子量 : 316.87

5. 化学名 (命名法)

3 - (10,11 - Dihydro - 5*H* - dibenzo[*b,f*]azepin - 5 - yl) - *N,N* - dimethylpropylamine monohydrochloride (IUPAC)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

113-52-0 (イミプラミン塩酸塩)

50-49-7 (イミプラミン)

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～微黄白色の結晶性の粉末で，においはない。
光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性：

水又はエタノール（95）に溶けやすく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

臨界相対湿度：60%RH（23℃）^{a)}

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：170～174℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの pK_a ：9.5（24℃）

(6) 分配係数：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの $\text{Log } P$ ：2.5（pH7.4，オクタノール／水系）^{a)}

(7) その他の主な示性値：

pH：1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.2～5.2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

<参考>

光によって徐々に着色する。（室内窓際の散光下に約 1 週間放置するとき，淡褐色に着色する。）¹⁾

3. 有効成分の確認試験法

「日局」イミプラミン塩酸塩の確認試験による。

(1) 硝酸による呈色反応（濃青色）

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

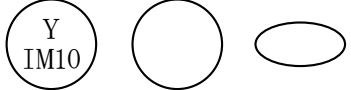
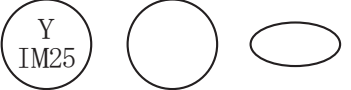
「日局」イミプラミン塩酸塩の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定法（指示薬：メタニルイエロー試液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

	糖衣錠 (10)			糖衣錠 (25)		
有効成分 (1錠中)	日局 イミプラミン塩酸塩 10mg			日局 イミプラミン塩酸塩 25mg		
性状・剤形	白色・糖衣錠			微黄赤色・糖衣錠		
外形						
規格	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	6.2	3.5	110	6.2	3.5	110

(2) 製剤の物性 :

硬度 : 糖衣錠 (10) 約 40N
糖衣錠 (25) 約 40N

(3) 識別コード :

糖衣錠 (10) : Y-IM10
糖衣錠 (25) : Y-IM25

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

	糖衣錠 (10)	糖衣錠 (25)
有効成分 (1錠中)	日局 イミプラミン塩酸塩 10mg	日局 イミプラミン塩酸塩 25mg
添加物	乳糖水和物, セルロース, エチルセルロース, メチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, マクロゴール 6000, アラビアゴム, タルク, 白糖, カルナウバロウ	乳糖水和物, セルロース, エチルセルロース, メチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, マクロゴール 6000, アラビアゴム, タルク, 白糖, カルナウバロウ, 黄色 5号アルミニウムレーキ

(2) 添加物 :

上記 (1) 項参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

<糖衣錠 (10)>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	室温		PTP + 紙箱	5年	変化なし
			ポリエチレン 容器	5年	変化なし
加速試験*2	40°C, 75%RH		PTP + 紙箱	6ヵ月	色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。
			ポリエチレン 容器	6ヵ月	色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度*3	40°C	無色透明瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度*4	40°C, 75%RH	無色透明瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
			無色透明瓶 (開栓)	3ヵ月	吸湿度が増加し、硬度の低下が認められた。
	光*3	室温, 室内散光 (約 700lx)	無色透明瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
		キセノン フェード テスター	無色透明瓶 (密栓)	10時間	変化なし

*1. 試験項目：外観，薄層クロマトグラフィー (TLC)，溶出試験，含量

*2. 試験項目：性状，色差，硬度，類縁物質，溶出試験，含量

*3. 試験項目：外観，硬度，崩壊時間，薄層クロマトグラフィー (TLC)，含量

*4. 試験項目：外観，硬度，吸湿度，崩壊時間，薄層クロマトグラフィー (TLC)，含量

IV. 製剤に関する項目

< 糖衣錠 (25) >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	室温		PTP + 紙箱	5年	変化なし
			ポリエチレン 容器	5年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH		PTP + 紙箱	6ヵ月	色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。
			ポリエチレン 容器	6ヵ月	色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度*3	40℃	無色透明瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
	湿度*4	40℃, 75%RH	無色透明瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
			無色透明瓶 (開栓)	3ヵ月	吸湿度が増加し、硬度の低下が認められた。
	光*3	室温, 室内散光 (約 700lx)	無色透明瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
		キセノン フェード テスター	無色透明瓶 (密栓)	10時間	変化なし

*1. 試験項目：外観，薄層クロマトグラフィー (TLC)，溶出試験，含量

*2. 試験項目：性状，色差，硬度，類縁物質，溶出試験，含量

*3. 試験項目：外観，硬度，崩壊時間，薄層クロマトグラフィー (TLC)，含量

*4. 試験項目：外観，硬度，吸湿度，崩壊時間，薄層クロマトグラフィー (TLC)，含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

「日局」イミプラミン塩酸塩錠の溶出性による。すなわち、試験液として溶出試験第2液 900mL を用い、パドル法により毎分 75 回転で試験を行うとき、60 分間の溶出率は 75%以上である。なお、本剤は上記規格に適合していることが確認されている³⁾。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「日局」イミプラミン塩酸塩錠の確認試験による。

- (1) 硝酸による呈色反応（本品を粉末としクロロホルム混合後，ろ過蒸発乾固させた残留物について）
- (2) 紫外可視吸光度測定法（本品を粉末としクロロホルム混合後，ろ過蒸発乾固させた残留物について）
- (3) 融点測定法（本品を粉末としクロロホルム混合後，ろ過蒸発乾固させた残留物を 105℃で 2 時間乾燥させた物について）

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日局」イミプラミン塩酸塩錠の定量法による。

紫外可視吸光度測定法（測定波長：416nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質（モノメチルアミノプロピルイミノジベンジル，*N*-メチルイミプラミン，イミノジベンジル）¹⁾

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 精神科領域におけるうつ病・うつ状態
- 遺尿症（昼，夜）

<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。

<解説>

抗うつ剤を服用中の24歳以下の若年患者を対象に実施された海外の臨床試験において，プラセボ群より自殺念慮や自殺企図が多いとの報告がある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-15-（1）」参照）。

2. 用法及び用量

- うつ病・うつ状態の場合

イミプラミン塩酸塩として，通常成人1日25～75mgを初期用量とし，1日200mgまで漸増し分割経口投与する。まれに300mgまで増量することもある。

なお，年齢，症状により適宜減量する。

- 遺尿症の場合

イミドール糖衣錠（10）：

イミプラミン塩酸塩として，通常幼児は1日量30mg（3錠）を1回，学童は1日量30～50mg（3～5錠）を1～2回経口投与する。

ただし，症状及び年齢に応じ適宜増減する。

イミドール糖衣錠（25）：

イミプラミン塩酸塩として，通常幼児は1日量25mg（1錠）を1回，学童は1日量25～50mg（1～2錠）を1～2回経口投与する。

ただし，症状及び年齢に応じ適宜増減する。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

- (2) 臨床効果：

該当資料なし

- (3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

- (4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

該当資料なし

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

三環系抗うつ薬。セロトニン及びノルアドレナリンの神経終末への再取込みを阻害するが、抗うつ作用との関連については不明な点も多い。確実な作用を示すが、作用発現までに時間を要する¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

動物での作用

- 1) ラットを用いた *in vivo* の実験で、脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する⁴⁾。
- 2) ラットを用いた実験で、レセルピンによる眼瞼下垂及び下痢に対して拮抗作用が認められている⁵⁾。またラットのテトラベナジンによるカタレプシーに対しても拮抗作用が認められている⁵⁾。
- 3) マウスを用いた実験で、メタンフェタミン投与による運動亢進作用を有意に増強する⁶⁾。
- 4) ラットの脳を用いた *in vitro* の実験で、脳内のイミプラミン特異的結合部位に対して親和性を示す⁶⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

<参考>

血中濃度と治療効果は相関する，相関性を認めない，逆相関する等様々な報告がある^{b)}。

(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

2～6時間^{c)}

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの血中濃度は個人差が大きい^{d)}。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

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

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

29～77%，30～55%，22～50%等の報告がある^{e)}。

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

消失半減期：9.5～20.5 h^{e)}

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

1.2~6.5 L/h/kg^{e)}

(6) 分布容積 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

11.0~18.2 L/kg^{e)}

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

60~96%^{e)}

3. 吸収

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

吸収部位 : 消化管^{1), d)} (特に小腸^{e)})

経口投与した場合の吸収は速やかで、吸収率は95%以上である。また、血漿中より門脈中の濃度が高いこと、非経口投与後に腸や胆汁中に認められたことから腸肝循環が示唆された^{e)}。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>

イミプラミンは血液-脳関門を通過する^{d)}。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>

イミプラミンは胎盤を通過する^{d)}。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

イミプラミン及び活性代謝物のデシプラミンは乳汁中に移行する^{d)}。

イミプラミン75~150mg/日を投与中の母親において、乳汁中のイミプラミン濃度は搾り始めて34~408ng/mL、その後48~622ng/mLであった。乳汁/母親の血漿中濃度比は、それぞれ0.7~1.7、1.2~2.3で、乳児2名の血漿中濃度は、0.6ng/mL(母親の投与量:75mg/日)、3.3~7.4ng/mL(母親の投与量:75~100mg/日)であった。乳児に対する有毒な作用及び発育遅延は認められなかった^{e)}。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

脳脊髄液中の遊離イミプラミン濃度は血漿中濃度の11%未満で、血漿中濃度と相関があった⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

脳は血漿中の30~40倍の濃度まで蓄積する。イミプラミンを経口投与した3週間後の組織中濃度の割合は肺：脳：脂肪組織：血漿=96：12：3：1であった⁶⁾。

5. 代謝

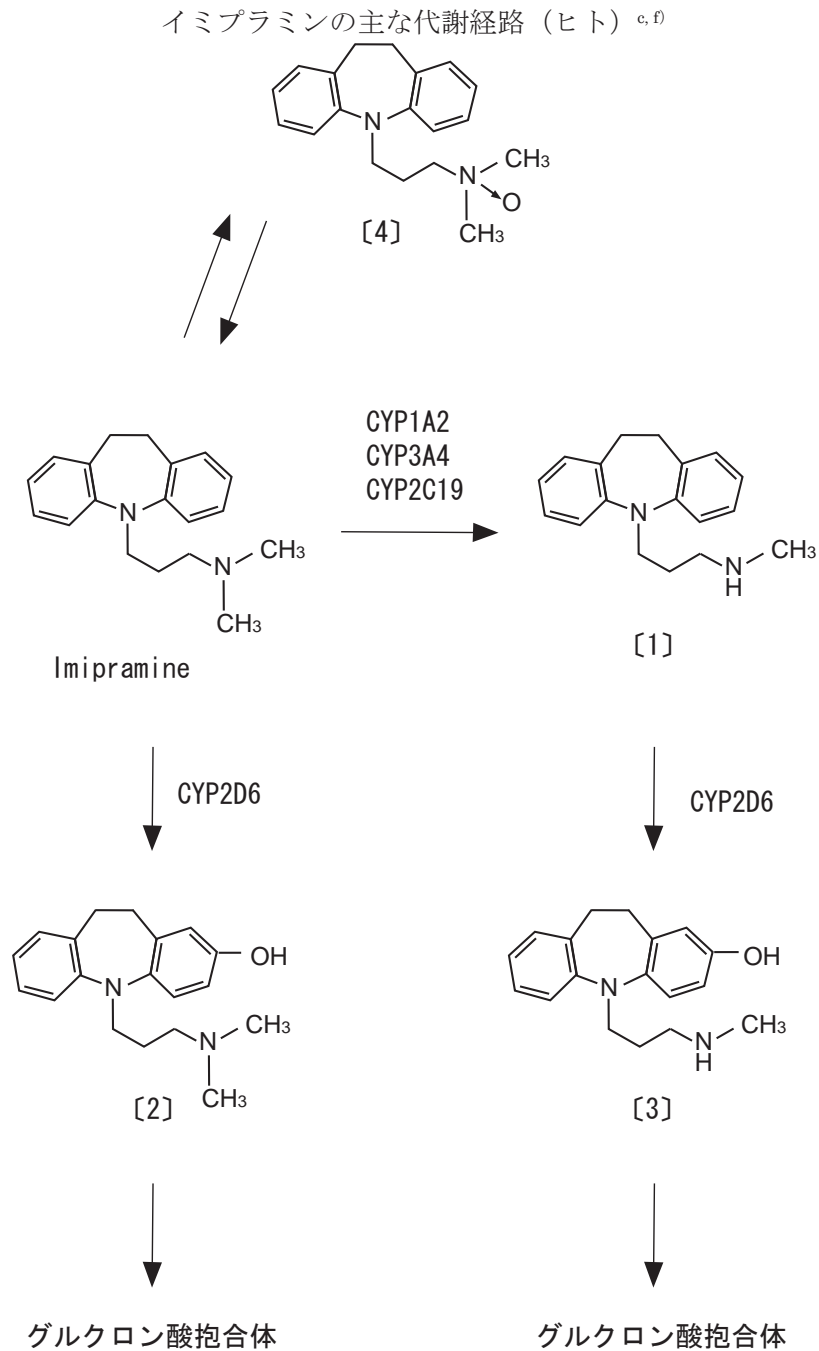
(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

代謝部位：肝臓⁶⁾

代謝経路：ヒトに経口投与した場合、代謝物としては未変化体はわずかで、モノデスメチル体〔1〕、2-ヒドロキシ体〔2〕、2-ヒドロキシモノデスメチル体〔3〕、N-オキシド体〔4〕及び〔2〕、〔3〕のグルクロニドが分離、定量されている。ヒトでは〔1〕の形成は少ないが、これが更に脱メチルされる速度がおそいので、組織中に未変化体及び〔1〕が蓄積される¹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの脱メチル化に CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 が関与し、イミプラミン及び活性代謝物デンプラミンの 2 位水酸化に CYP2D6 が関与するといわれている^{f~h)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

<参考>

初回通過効果は大きい¹⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンのモノデスメチル体（デシプラミン）、イミプラミンとデシプラミンの2位水酸化体に活性がある。デシプラミンの鎮静作用、抗うつ作用は未変化体と同様で、ノルアドレナリン再取込み阻害作用は未変化体より強い¹⁾。両ヒドロキシ体は未変化体と同程度のノルアドレナリン及びセロトニン再取込み阻害作用を示す²⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ³⁾

デシプラミンの薬物速度論的パラメータ

バイオアベイラビリティ：約40%（個人差が大きい）

消失半減期：17.1～21.8 h

クリアランス：1.7～9.0 L/h/kg

分布容積：22.4, 41.9 L/kg

血漿蛋白結合率：73～92%

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ヒトに¹⁴Cで標識したイミプラミン（4 μ Ci, 50mg）を経口投与すると、尿中に排泄される放射活性は24時間で約40%、72時間で約70%であり、残りは糞便中に排泄される¹⁾。

(2) 排泄率：

上記(1)項参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし（腹膜透析はほとんど無効である。「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目－13.過量投与の項」参照）

血液透析：該当資料なし（血液透析はほとんど無効である。「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目－13.過量投与の項」参照）

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

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕
- (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) MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩，ラサギリンメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者〔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。〕（「相互作用」の項参照）
- (6) QT 延長症候群のある患者〔心室性不整脈を起こすおそれがある。〕

<解説>

- (1) 本剤の抗コリン作用により眼圧が亢進し，症状が悪化するおそれがある。
- (2) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると，重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (3) 本剤は循環器系に影響を及ぼすことがあるため^{k)}，心筋梗塞の症状を悪化させるおそれがある。
- (4) 本剤の抗コリン作用により，症状が悪化することがある。
- (5) 本剤と MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩，ラサギリンメシル酸塩）との併用により発汗，不穏，全身痙攣，異常高熱，昏睡等の副作用があらわれるおそれがあり，これらの副作用は MAO 阻害剤の投与中止後数日間でも発現することがある^{l)}。（「相互作用」の項参照）
- (6) QT 延長症候群のある患者では心室性不整脈を起こすおそれがある。

3. 効能又は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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

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。〕
- (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) 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。〕
- (9) 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。〕
- (10) 低血圧のある患者〔高度の血圧低下が起こることがある。〕
- (11) 低カリウム血症のある患者〔低カリウム状態は QT 延長の危険因子と考えられる。〕
- (12) 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。〕
- (13) 小児又は高齢者〔小児に投与する場合には4歳以上に投与することが望ましい。〕（「高齢者への投与」，「小児等への投与」の項参照）

<解説>

- (1) 本剤の抗コリン作用により排尿困難又は眼圧亢進の症状が悪化することがある。
- (2) 本剤は循環器系に影響を及ぼすことがあるため^{*)}，心疾患のある患者又は甲状腺機能亢進症の患者では症状が悪化するおそれがある。
- (3) 三環系抗うつ薬は痙攣閾値を下げるので，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では痙攣を起こすことがある。
- (4) 本剤の適応は「精神科領域におけるうつ病・うつ状態」であり，躁うつ病の患者に本剤を投与した場合，躁状態に転じ自殺企図があらわれることがある。
- (5) 脳血管障害，脳腫瘍，頭部外傷など脳に器質的障害がある患者又は統合失調症の素因のある患者に本剤を投与すると，精神症状が増悪されることがある。
- (6) 本剤はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する作用を有することから，類薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の記載に準じて設定した。衝動性が高い併存障害を有する患者では，抗うつ薬の投与により興奮，攻撃性，易刺激性等の精神症状を増悪させることがある。
- (7) 本剤はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する作用を有することから，類薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の記載に準じて設定した。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，これらの既往のある患者では同様の行為を繰り返す可能性がある。
- (8) 副腎髄質腫瘍のある患者に本剤を投与すると，血圧の急速な変動がみられ高血圧発作を引き起こすことがある。
- (9) 本剤は肝臓及び腎臓で代謝・排泄されるため，肝障害，腎障害のある患者では本剤の血中濃度が高くなり副作用があらわれやすい。
- (10) 本剤の投与により血圧低下があらわれるおそれがあり，低血圧のある患者に投与すると高度の血圧低下が起こることがある。
- (11) 本剤の投与による心室性不整脈が報告されており，低カリウム状態は QT 延長の危険因子と考えられる。
- (12) 本剤の抗コリン作用により腸管の蠕動運動が抑制されるため，便秘が悪化することがある。
- (13) 小児の場合，4歳未満では遺尿症の診断は困難である。高齢者では肝機能，その他生理機能が低下していることが多く，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，眼圧亢進等があらわれやすい。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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、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。
- (6) 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に注意すること。

<解説>

- (1) うつ病に対する薬物療法の一般的な留意事項として設定している。
- (2) 類薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の投与により、これらの症状・行動を来した症例が報告されている。本剤はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する作用を有することから、類薬の記載に準じて設定した。
- (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) 自殺念慮や自殺企図（特に若年成人における自殺リスク）、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について十分な説明を行い、患者の行動に変化が認められた場合には、医師に連絡するよう患者の家族等に指導すること。
- (5) 投与量の急激な減少又は投与の中止により、離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量する必要がある。
- (6) 本剤の投与により眠気、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こと。

7. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与している。また、CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 も関与していると考えられている。

<解説>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照。

(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) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	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。

<解説>

MAO 阻害剤：本剤が 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他，MAO 阻害剤が本剤の代謝を抑制して血中濃度を上昇させる，本剤のセロトニン再取り込み阻害作用と MAO 阻害剤によるセロトニン代謝阻害によるなどの機序が考えられる。併用により発汗，不穏，全身痙攣，異常高熱，昏睡等の副作用があらわれるおそれがあり，これらの副作用は MAO 阻害剤の投与中止後数日間でも発現することがある¹⁾。したがって，MAO 阻害剤から本剤に切り替えるときは少なくとも 2 週間の間隔をおき，本剤から MAO 阻害剤に切り替えるときは 2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。

(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
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。
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。
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等) 全身麻酔剤 (ハロタン等) 抗不安剤 (アルプラゾラム等) 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。
フェノチアジン系 精神神経用剤 (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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) (フルボキサミン, パロキシチン等)	本剤の血中濃度が上昇し, 作用が増強されることがある。 セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	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。また, 相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) (ミルナシプラン) リチウム製剤 三環系抗うつ剤 (アミトリプチリン, クロミプラミン等) トラマドール塩酸塩 リネゾリド	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。
副交感神経刺激剤 (ピロカルピン, セビメリン)	これらの薬剤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これらの薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。
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, カルバマゼピン, リファンピシシン等)	本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられている。
フェニトイン	フェニトインの作用が増強されることがある。	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 黄体・卵胞ホルモン製剤 シナカルセト サキナビル	本剤の作用が増強されることがある。	これらの薬剤により, 本剤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。
降圧剤 (グアネチジン)	降圧剤の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。
テルビナフィン	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるので, 併用する場合には用量に注意すること。	テルビナフィンの CYP2D6 の阻害により, 本剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。
ホスアンプレナビル	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルは本剤の代謝を競合的に阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、グリクラジド)	他の三環系抗うつ剤（ドキセピン）との併用により過度の血糖低下を来すとの報告がある。	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。
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、マプロチリン等)	QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade 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。
デスモプレシン	低ナトリウム血症性の痙攣発作を起こすことがあるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	いずれも低ナトリウム血症があらわれ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。
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン)	他の三環系抗うつ剤（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	本剤との併用により抑うつが再発又は悪化することがある。	本剤の代謝促進又は両剤の受容体レベルでの拮抗作用によるものと考えられている。
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と考えられている。

<解説>

- (1) 抗コリン作用を有する薬剤：三環系抗うつ剤は抗コリン作用を有し、抗コリン作動薬との併用により、相加的な抗コリン作用を示し、口渇、便秘等を起こす^{m)}。
- (2) アドレナリン作動薬：三環系抗うつ剤はアドレナリン作動性神経終末でのノルアドレナリンの再取り込みを遮断し、受容体でのノルアドレナリン濃度を上昇し、直接作用型交感神経興奮アミンの作用を増強する^{m)}。
- (3) アトモキセチン：本剤及びアトモキセチンはいずれもノルアドレナリンの取り込みを阻害するため、相互に作用を増強する可能性がある^{m)}。
- (4) 中枢神経抑制剤、全身麻酔剤、抗不安剤、アルコール、サリドマイド：三環系抗うつ剤はバルビツール酸誘導体の肝ミクロゾームにおける代謝を抑制し、鎮静作用、睡眠作用を増強する^{m, o)}。三環系抗うつ剤服用中の患者に全身麻酔を行うと、不整脈や心血管系の異常が出現する可能性がある^{o)}。併用によりベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経抑制作用が増強され、また、三環系抗うつ剤の持つ抗コリン作用も増強される^{o)}。三環系抗うつ剤とアルコールは中枢神経抑制作用を増強することがあり、過鎮静、低体温、昏睡に至ることもある^{m, o)}。
- (5) フェノチアジン系精神神経用剤：いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため、併用により作用が増強され鎮静や抗コリン作用（口渇、便秘等）があらわれることがある。また、両剤がそれぞれの代謝を競合的に阻害するため、相互に血中濃度が上昇する^{m)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (6) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）：フルボキサミン、パロキセチンとイミプラミン塩酸塩の併用によりイミプラミン塩酸塩の作用が増強されたとの海外文献報告がある^{p, q)}。フルボキサミンが肝薬物代謝酵素 CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19（特に CYP1A2）を阻害するため、またパロキセチンが CYP2D6 を阻害するため、三環系抗うつ剤の代謝が抑制され、血中濃度が上昇すると考えられる^{r)}。また、本剤及びこれらの薬剤にセロトニン再取り込み阻害作用があるため、併用によって相互にセロトニン作動性が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがある^{s)}。
- (7) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、リチウム製剤、三環系抗うつ剤、トラマドール塩酸塩、リネゾリド：本剤とこれらの薬剤との併用により相互にセロトニン作動性が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがある^{s~u)}。
- (8) 副交感神経刺激剤：ピロカルピン及びセビメリンはムスカリン受容体に作用する副交感神経刺激剤であり、本剤の抗コリン作用（副交感神経遮断作用）と拮抗するため、これらの薬剤の作用が減弱されると考えられる。
- (9) 肝酵素誘導作用をもつ薬剤：これらの薬剤の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進され血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある^{v~x)}。
- (10) フェニトイン：三環系抗うつ剤によりフェニトインの代謝が阻害されてフェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている^{m)}。
- (11) 抗不整脈剤、メチルフェニデート、シメチジン、黄体・卵胞ホルモン製剤、シナカルセト、サキナビル：これらの薬剤は三環系抗うつ剤の肝臓での代謝を阻害すると考えられている^{m)}。
- (12) 降圧剤：三環系抗うつ剤は、アドレナリン作動性ニューロンでのグアネチジンの取り込みを阻害し、降圧効果を減弱させる^{m)}。
- (13) テルビナフィン：テルビナフィンの CYP2D6 阻害により本剤又は活性代謝物であるデシプラミンの代謝が遅延し、血中濃度が上昇する^{y)}。
- (14) ホスアンプレナビル：ホスアンプレナビルは経口投与後、消化管上皮において速やかにアンプレナビルに加水分解される。アンプレナビルは CYP3A4 で代謝されるため、併用により本剤の代謝が競合的に阻害されると考えられる。
- (15) インスリン製剤、スルフォニル尿素系糖尿病用剤：機序は不明であるが、三環系抗うつ剤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、血糖低下作用が増強されると考えられている^{m)}。
- (16) QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤：「機序・危険因子」の項を参照
- (17) デスマプレシン：イミプラミン塩酸塩製剤では SIADH が報告されており、デスマプレシンでは水中毒が報告されていることから、併用により水分貯留による低ナトリウム血症が発現する可能性がある。
- (18) ゴニサミド：ゴニサミドは MAO-B 阻害作用を有することから、MAO-B 阻害作用を有するセレギリンに準じて設定された。
- (19) クマリン系抗凝血剤：他の三環系抗うつ剤（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^{z)}。機序は不明であるが、動物実験でノルトリプチリン又はアミトリプチリンがワルファリンの代謝を阻害するとの報告がある。また、三環系抗うつ剤が腸運動を減弱させることにより、クマリン系抗凝血剤（ジクマロール）の溶解及び吸収のための時間を増加させると考えられている^{z)}。

- (20) スルファメトキサゾール・トリメトプリム：本剤の代謝促進又は両剤の受容体レベルでの拮抗作用によるものと考えられ、併用により抑うつ^{aa)}の再発悪化した症例が報告されている^{aa)}。
- (21) 電気ショック療法：本剤は痙攣閾値を低下させるため、重篤な痙攣状態に陥るおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用（頻度不明）

- 1) **悪性症候群（Syndrome malin）**：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，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) **セロトニン症候群**：不安，焦燥，せん妄，興奮，発熱，発汗，頻脈，振戦，ミオクロヌス，反射亢進，下痢等を主症状とするセロトニン症候群があらわれることがあるので，これらの症状が出現した場合には投与を中止し，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 3) **てんかん発作**：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。
- 4) **無顆粒球症**：無顆粒球症（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。
- 5) **麻痺性イレウス**：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。
- 6) **間質性肺炎，好酸球性肺炎**：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。
- 7) **心不全**：心不全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。
- 8) **QT 延長，心室頻拍（Torsades de pointes を含む）**：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) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：症状として低ナトリウム血症，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こ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

とがあるので、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⁷⁾。

- 10) 肝機能障害、黄疸：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。

<解説>

- (1) 悪性症候群 (Syndrome malin)：抗うつ薬投与によって、抗精神病薬による同様の臨床症状を呈する悪性症候群が起こることが報告されている。三環系抗うつ薬による悪性症候群の発生機序は、抗コリン作用によるアドレナリン過剰状態が考えられている^{k)}。
- (2) セロトニン症候群：類薬である塩酸クロミプラミン製剤によるセロトニン症候群が報告されており、三環系抗うつ薬でも発現のおそれがある。セロトニン症候群は抗うつ薬の投与中に発症する副作用であり、脳内のセロトニン活性が亢進した結果、発症すると考えられている。セロトニン症候群は、悪性症候群と類似の症状を呈するが、治療法は異なり、また、いずれも重篤な場合は致命的となるため、その鑑別は重要である。セロトニン症候群に特徴的なのは、不安、焦燥、興奮などの精神神経系症状やミオクロヌスであり、筋強剛などの錐体外路症状は悪性症候群に特異的である^{ab)}。
- (3) てんかん発作：三環系抗うつ薬は痙攣閾値を下げるので、本剤の投与によりてんかん発作があらわれることがある。
- (4) 無顆粒球症：顆粒球減少症は急性発症でありアレルギー反応として起こる。通常は投薬開始10～30日にみられる^{k)}。発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等の前駆症状から発展するので、定期的に血液検査を実施する必要がある。
- (5) 麻痺性イレウス：腸管の蠕動運動や分泌の亢進は、腸管壁内に存在する節後神経アセチルコリン受容体を介した神経伝達による。したがって、抗精神病薬等の抗コリン作用を有する薬剤による麻痺性イレウスは腸管の蠕動抑制、腸管拡張が主要な原因と考えられている^{ac)}。
- (6) 間質性肺炎、好酸球性肺炎：イミプラミン塩酸塩製剤の投与により間質性肺炎、好酸球性肺炎が来したとする報告がある。薬剤性の間質性肺炎、好酸球性肺炎は重篤な転帰に至らないようにするため、胸部X線撮影などによる早期診断と原因薬剤の中止をはじめとする早期治療が重要である。発症機序はアレルギー反応と考えられている^{ad)}。
- (7) 心不全：本剤は循環器系に影響を及ぼすことがあるため^{k)}、心不全があらわれることがある。
- (8) QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)：イミプラミン塩酸塩製剤投与との関連性が否定できないQT延長、心室頻拍を来したとする報告がある。Torsades de pointesは心室頻拍の特異型であり、心電図上QRS波形が等電位線を軸としてねじれるように変化し、大きな振幅から小さな振幅へと変わる特徴的なQRS波形を示すことによる。抗精神病薬や抗うつ薬では数年次にわたる服薬で心臓が影響を受けたことによると解釈されたものもあるが、過量投与の関与も疑われ明確ではない^{ae)}。
- (9) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)：イミプラミン塩酸塩製剤投与との関連性が否定できないSIADHを来したとする報告がある。作用機序は不明であるが、抗精神病薬はドパミン受容体に対して拮抗的に作用する結果、中枢性のドパミン作動性経路を通じてADH分泌を促すのではないかと推察している報告がある^{af)}。

(10) 肝機能障害，黄疸：イミプラミン塩酸塩製剤投与との関連性が否定できない肝機能障害，黄疸を来したとする報告がある。薬物性肝障害の機序は，中毒性機序によるものとアレルギー性機序に基づくものとに大別されるが，フェノチアジン系による肝障害はアレルギー性にに基づくものである。アレルギー性肝障害の機序は，薬物あるいはその代謝中間体が肝細胞と結合し，薬物と肝ミクロソーム蛋白によるハプテン-キャリアを形成して抗原性を獲得する。この抗原が非自己と認識されアレルギー性肝障害を起こす。なお，薬物アレルギー性肝障害において肝内胆汁うっ滞像がよくみられるが，これはリンホカインの一種である催胆汁うっ滞因子によって誘導されると考えられている^{ag)}。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	頻度	頻度不明
循環器		血圧降下，頻脈，不整脈，動悸，起立性低血圧，心電図異常（QT延長等），血圧上昇，心ブロック
精神神経系 ^{注1)}		パーキンソン症状・振戦・アカシジア等の錐体外路症状，眠気，運動失調，言語障害，知覚異常，幻覚，精神錯乱，攻撃的反応，激越，躁状態，不眠，不安，焦燥，せん妄，ミオクロヌス，性欲減退
抗コリン作用		眼内圧亢進，尿閉，口渇，排尿困難，便秘，視調節障害（散瞳等），鼻閉
皮膚 ^{注2)}		光線過敏症，脱毛
過敏症 ^{注2)}		発疹，痒感，顔・舌部の浮腫
血液 ^{注3)}		白血球減少，血小板減少，紫斑，点状出血，好酸球増多
肝臓 ^{注4)}		AST(GOT)，ALT(GPT)の上昇
消化器		悪心・嘔吐，食欲不振，下痢，味覚異常，口内炎，舌炎
内分泌		乳房肥大，乳汁漏出，体重減少，体重増加
長期投与 ^{注5)}		口周部等の不随意運動
その他		ふらつき，めまい，発汗，倦怠感，脱力感，頭痛，異常高熱，熱感，耳鳴，血管痙攣，血糖値上昇，血糖値低下

注1) このような場合には，減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3) 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。

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こと。

注5) 投与中止後も持続することがある。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞

(2) 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他の副作用<抜粋>	
種類 \ 頻度	頻度不明
皮膚 ^{注)}	光線過敏症, 脱毛
過敏症 ^{注)}	発疹, 痒痒感, 顔・舌部の浮腫

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。〔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。〕

<解説>

高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多く、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。〔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⁸⁾。動物実験（ウサギ）で催奇形作用（外形異常）が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

<解説>

イミプラミン塩酸塩の CCDS の記載に基づいて記載している。また、動物実験で催奇形作用が報告されている⁹⁾。ヒト母乳中への移行については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-4- (3)」参照。

11. 小児等への投与

小児に投与する場合には4歳以上に投与することが望ましい。（低出生体重児、新生児又は乳児に対する使用経験がない。）

<解説>

小児の場合、4歳未満では遺尿症の診断は困難である。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候，症状：

最初の徴候，症状は通常服用 30 分～2 時間後に高度の抗コリン作用を主症状として出現する。

中枢神経系：眠気，昏迷，意識障害，運動失調，情動不安，激越，反射亢進，筋強剛，アテトーシス及び舞踏病アテトーシス様運動，痙攣，セロトニン症候群

心血管系：低血圧，不整脈，頻脈，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，チアノーゼ，嘔吐，散瞳，発汗，乏尿，無尿等

処置：

特異的な解毒剤は知られていない。催吐若しくは胃洗浄を行い活性炭を投与する。なお，腹膜透析又は血液透析はほとんど無効である。

必要に応じて，次の様な処置を行う。症状が重篤な場合には，直ちに入院させ，少なくとも 48 時間は心モニターを継続する。心電図に異常がみられた患者は，心電図が正常に復した後であっても再発の可能性があるため，少なくとも 72 時間は，心機能の観察を継続すること。

○呼吸抑制：挿管及び人工呼吸

○高度低血圧：患者を適切な姿勢に保ち，血漿増量剤，ドパミン，あるいはドブタミンを点滴静注

○不整脈：症状に応じた処置を行うこと。ペースメーカー挿入を必要とする場合もある。低カリウム血症及びアシドーシスがみられた場合はこれらを是正する。

○痙攣発作：ジアゼパム静注又は他の抗痙攣剤（フェノバルビタール等）投与（ただし，これらの薬剤による呼吸抑制，低血圧，昏睡の増悪に注意）

<解説>

イミプラミン塩酸塩の CCDS の記載及び国内での過量投与の報告に基づいて記載している。

14. 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。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として，「薬剤交付時」の注意を記載している。

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，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・腎機能及び血液検査を行うことが望ましい。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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) 精神疾患を有する年齢層別患者での複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験において、24 歳以下の若年患者でプラセボ群より自殺念慮や自殺企図が多いとの海外報告を受け設定した。
- (2) 三環系抗うつ剤の長期投与で歯発現の増加を招くことが報告されている。
- (3) 肝機能障害、低ナトリウム血症を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、白血球減少等の血液系の副作用が報告されており、定期的に肝・腎機能及び血液検査を行うことが望ましい。
- (4) 本剤は抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させるおそれがあるため、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^{ah)}。
- (5) 英国医薬品庁は 2010 年 5 月、50 歳以上の患者を主体とする疫学研究のレビューから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投与されている患者において骨折リスクのわずかな上昇が示されたことにより、医療従事者に対し、このリスクに注意し、患者との話し合いおよび処方判断においてはこのリスクを考慮すべき旨の通知を発出した。これを受けて本邦においても抗うつ剤共通の注意事項として記載した。なお、本レビューでは用量－反応関係、使用期間との関係、発現機序に関しては不明であった^{ai)}。

16. その他

該当資料なし

Ⅹ. 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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

<参考>

動物実験（ウサギ）で催奇形作用が報告されている^{e)}。

(4) 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

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

湿気を避けて保存，室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の（4），（6）及び14. 適用上の注意」の項参照。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

イミドール糖衣錠（10）（10mg）：100錠（10錠×10），1,000錠（バラ）

イミドール糖衣錠（25）（25mg）：100錠（10錠×10），1,000錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器，ポリプロピレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

トフラニール錠（アルフレッサファーマ）

同効薬：

三環系抗うつ剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

イミドール糖衣錠（10）

承認年月日：1975年3月13日

承認番号：15000AMZ00131000

イミドール糖衣錠（25）

承認年月日：1975年3月13日

承認番号：15000AMZ00130000

11. 薬価基準収載年月日

1976年9月1日

12. 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

効能・効果の呼称変更：2004年4月6日付通知（薬食審査発第0406005号，薬食安発第046001号）『医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて』に基づく。

内容：「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
イミドール糖衣錠（10）	101338207	1174006F1019	611170785
イミドール糖衣錠（25）	101339907	1174006F2015	611170791

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2016 ; C-655-C-660
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : イミドール糖衣錠の安定性に関わる資料 (社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬 (株) : イミドール糖衣錠の溶出性に関わる資料 (社内資料)
- 4) 瀬戸口通英 他 : *Arzneim-Forsch (Drug Res.)* 1978 ; 28 (II) : 1165-1169
- 5) Nakanishi, M. et al. : *Arzneim-Forsch* 1968 ; 18 : 1435-1441
- 6) Kurihara, M. et al : *Int. Pharmacopsychiat.* 1982 ; 17 : 73-90
- 7) Parker, W. A. : *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1984 ; 18 : 890-894
- 8) Eggermont, E. et al. : *Acta Paediatr. Belg.* 1972 ; 26 : 197-204

2. その他の参考文献

- a) Lund, W. : *The Pharmaceutical Codex 12th ed.*, The Pharmaceutical Press 1994 ; 911-913
- b) 渡辺昌祐 他 : 抗うつ薬の選び方と使い方改訂 2 版, 新興医学出版社 1993 ; 118-121
- c) Sallee, F.R. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1990 ; 18 (5) : 346-364
- d) Sweetman, S.C. : *Martindale 34th ed.*, Pharmaceutical Press 2005 ; 300-300
- e) Briggs, G.G. : *Drugs in Pregnancy and Lactation 7th ed.*, Lippincott Williams & Wilkins 2005 ; 811-812
- f) 有森和彦 : 薬局 1995 ; 46 (11) : 1679-1683
- g) Lemoine, A. et al. : *Molecular Pharmacology* 1993 ; 43 : 827-832
- h) Madsen, H. et al. : *Br. J. Clin.Pharmac.* 1995 ; 39 : 433-439
- i) 三浦貞則 監修 : 精神治療薬大系 上巻, 星和書店 2001 ; 212-219
- j) Drayer, D.E. : *Clin. Pharmacokinet.* 1976 ; 1 : 426-443
- k) 渡辺昌祐 他 : 抗うつ薬の選び方と使い方改訂 2 版, 新興医学出版社 1993 ; 192-198
- l) 堀美智子 監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 137-137
- m) 仲川義人 編 : 医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 202-215
- n) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 8th ed.*, The Pharmaceutical Press 2008 ; 203-203
- o) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業 1989 ; 41-54
- p) Albers, L. J. et al. : *Psychiatry Research* 1996 ; 59 : 189-196
- q) Spina, E. et al. : *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 1993 ; 13 (3) : 167-171
- r) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 999-1001
- s) 岩本泰行 他 : 臨牀と研究 2003 ; 80 (9) : 1670-1674
- t) Tatro, D.S. : *Drug Interactions Facts, Facts & Comparisons 2012*; 1958-1958
- u) Tatro, D.S. : *Drug Interactions Facts, Facts & Comparisons 2012*; 1942-1942
- v) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 991-991
- w) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 377-377
- x) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 994-994
- y) Madani, S. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2002 ; 42 (11) : 1211-1218
- z) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 316-317
- aa) Brion, S. et al. : *L'Encephale* 1987 ; 13 : 123-126
- ab) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 4, じほう 2001 ; 176-179

X I . 文献

- ac) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997; 186-188
- ad) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997; 46-48
- ae) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997; 158-161
- af) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997; 91-94
- ag) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997; 49-52
- ah) Litovitz, G. L. : J. Clin. Psychiatry 1984 ; 45 (4) : 188-188
- ai) MHRA: Drug Safety Update 2010; 3 (10) : 3-4

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

イミプラミンとして

Tofranil (Novartis; カナダ, Mallinckrodt; アメリカ等)

Imipramine Hydrochloride Tablet (Par Pharmaceutical Inc., アメリカ)

Apo-Imipramine (Apotex, カナダ)

Imipramine Tablets (Actavis UK, イギリス)などが発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

精神科領域におけるうつ病・うつ状態

遺尿症（昼，夜）

【用法・用量】

うつ病・うつ状態の場合：

イミプラミン塩酸塩として、通常成人 1 日 25～75mg を初期用量とし、1 日 200mg まで漸増し分割経口投与する。まれに 300mg まで増量することもある。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

遺尿症の場合

イミドール糖衣錠（10）：

イミプラミン塩酸塩として、通常幼児は 1 日量 30mg（3 錠）を 1 回、学童は 1 日量 30～50mg（3～5 錠）を 1～2 回経口投与する。

ただし、症状及び年齢に応じ適宜増減する。

イミドール糖衣錠（25）：

イミプラミン塩酸塩として、通常幼児は 1 日量 25mg（1 錠）を 1 回、学童は 1 日量 25～50mg（1～2 錠）を 1～2 回経口投与する。

ただし、症状及び年齢に応じ適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated
会社名	SpecGx LLC
発売年	2011 年 1 月
剤形・規格	糖衣錠・10mg, 25mg, 50mg
効能・効果	うつ病, 小児遺尿症
用法・用量	うつ病 <ul style="list-style-type: none"> ・成人の通常用量 入院患者：1 日 100mg を初期用量とし、必要に応じて 1 日 200mg まで漸増し分割投与する。2 週間投与しても効果がない場合は 1 日 250～300mg まで増量する。 外来患者：1 日 75mg を初期用量とし、150mg まで増量する。1 日 200mg を超えないこと。維持用量は 1 日 50～150mg とする。 ・青年期及び高齢者：1 日 30～40mg を初期用量とし、通常 1 日 100mg を超える必要はない。

X II. 参考資料

DailyMed [TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated (SpecGx LLC), 2018年1月改訂
(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1827a5aa-733a-49d9-89d9-48ea0367b230>)
2018年10月25日アクセス] より

英国における発売状況

販売名	Imipramine Tablets 10mg, BP 25mg
会社名	Accord-UK Ltd
発売年	不明
剤形・規格	錠剤・10mg, 25mg
効能・効果	うつ病症状の治療, 小児の夜尿症
用法・用量 (抜粋)	うつ病症状の治療 ・成人の通常用量 1回 25mg, 1日 1~3回より開始し, 150~200mg まで最初の1週間で段階的に増量し, 明らかな症状改善がみられるまで投与を継続する。その後, 患者の状態に応じて徐々に減量する。維持量は1日 50~100mg。 入院患者 (重症例): 改善が見られるまで1回 100mg, 1日 3回まで増量可。その後, 患者の状態に応じて徐々に減量する。維持量は1日 100mg。 ・高齢者 (60歳以上): 成人の通常用量よりも低用量で効果がみられるため, 1日 10mg より開始する。10日間で1日 30~50mg まで漸増し, 治療終了まで至適用量を維持する。

eMC [Imipramine Tablets 10mg/BP 25mg (Accord-UK Ltd), 2018年9月改訂 (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5789/smpe>, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5790/smpe>) 2018年10月25日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり, 米 FDA, オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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。〔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 (ウサギ) で催奇形作用 (外形異常) が報告されている。〕	
(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行する。〕	
	分類
FDA : Pregnancy Category	不明*1
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2018年10月) *2

*1. DailyMed [TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated (SpecGx LLC), 2018年1月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1827a5aa-733a-49d9-89d9-48ea0367b230>) 2018年10月25日アクセス] より

*2. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>) 2018年10月25日アクセスより

参考: 分類の概要

FDA : Pregnancy Category は不明であるが, 添付文書に記載されている妊婦への投与に関する情報は以下の通りである。

Pregnancy

Animal reproduction studies have yielded inconclusive results (see also ANIMAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY).

There have been no well-controlled studies conducted with pregnant women to determine the effect of Tofranil on the fetus. However, there have been clinical reports of congenital malformations associated with the use of the drug. Although a causal relationship between these effects and the drug could not be established, the possibility of fetal risk from the maternal ingestion of Tofranil cannot be excluded. Therefore, Tofranil should be used in women who are or might become pregnant only if the clinical condition clearly justifies potential risk to the fetus.

ANIMAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY

B. Reproduction/Teratogenic: The overall evaluation may be summed up in the following manner:

Oral: Independent studies in three species (rat, mouse, and rabbit) revealed that when Tofranil is administered orally in doses up to approximately 2-1/2 times the maximum human dose in the first 2 species and up to 25 times the maximum human dose in the third species, the drug is essentially free from teratogenic potential. In the three species studied, only one instance of fetal abnormality occurred (in the rabbit) and in that study there was likewise an abnormality in the control group. However, evidence does exist from the rat studies that some systemic and embryotoxic potential is demonstrable. This is manifested by reduced litter size, a slight increase in the stillborn rate, and a reduction in the mean birth weight.

オーストラリアの分類：C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】小児への投与

小児に投与する場合には4歳以上に投与することが望ましい。(低出生体重児, 新生児又は乳児に対する使用経験がない。)

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>BOX WARNING <抜粋> Suicidality and Antidepressant Drugs Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of imipramine hydrochloride or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need.</p> <p>WARNING <抜粋> Clinical Worsening and Suicide Risk Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18 to 24) with major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>PRECAUTION <抜粋> Pediatric Use Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with nocturnal enuresis have not been established (see BOX WARNING and WARNINGS: Clinical Worsening and Suicide Risk). Anyone considering the use of imipramine hydrochloride in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.</p> <p>The safety and effectiveness of the drug as temporary adjunctive therapy for nocturnal enuresis in pediatric patients less than 6 years of age has not been established.</p> <p>The safety of the drug for long-term, chronic use as adjunctive therapy for nocturnal enuresis in pediatric patients 6 years of age or older has not been established; consideration should be given to instituting a drug-free period following an adequate therapeutic trial with a favorable response.</p> <p>A dose of 2.5mg/kg/day should not be exceeded in childhood. ECG changes of unknown significance have been reported in pediatric patients with doses twice this amount.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION <抜粋> Childhood Enuresis Initially, an oral dose of 25 mg/day should be tried in children aged 6 and older. Medication should be given one hour before bedtime. If a satisfactory response does not occur within one week, increase the dose to 50 mg nightly in children under 12 years; children over 12 may receive up to 75 mg nightly. A daily dose greater than 75 mg does not enhance efficacy and tends to increase side effects. Evidence suggests that in early night bedwetters, the drug is more effective given earlier and in divided amounts, i.e., 25 mg in midafternoon, repeated at bedtime. Consideration should be given to instituting a drug free period following an adequate therapeutic trial with a favorable response. Dosage should be tapered off gradually rather than abruptly discontinued; this may reduce the tendency to relapse. Children who relapse when the drug is discontinued do not always respond to a subsequent course of treatment. A dose of 2.5 mg/kg/day should not be exceeded. ECG changes of unknown significance have been reported in pediatric patients with doses twice this amount. The safety and effectiveness of Tofranil as temporary adjunctive therapy for nocturnal enuresis in children less than 6 years of age has not been established.</p>
英国の SPC*2	<p>4. CLINICAL PARTICULARS <抜粋> 4.2 Posology and method of administration Children: Children (for nocturnal enuresis only): The tablets should be administered just before bedtime. Over 11 years (weight 35-54kg or 77-119lbs): 50-75mg daily. 8 -11 years (weight 25-35kg or 55-77lbs): 25-50mg daily. 6 -7 years (weight 20-25kg or 44-55lbs): 25mg daily. Under 6 years: Not to be given to children under 6 years of age. The dose should not exceed 75mg daily. The maximum period of treatment should not exceed three months, and withdrawal should be gradual. If relapse should occur, treatment should not be re-instituted until a full physical examination has been carried out.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use Behavioural disturbances may occur in children receiving treatment with imipramine for the treatment of nocturnal enuresis.</p>

出典	記載内容
英国の SPC*2	<p>4.9 Overdose <抜粋> The signs and symptoms of overdose with imipramine are similar to those reported with other tricyclic antidepressants. Cardiac abnormalities and neurological disturbances are the main complications. In children accidental ingestion of any amount should be regarded as serious and potentially fatal. Patients presenting with major symptoms of overdosage, particularly children, should be nursed in an intensive care unit for at least 72 hours where full support of vital functions is possible.</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES <抜粋> 5.2 Pharmacokinetic properties In children, the mean clearance and elimination of half-life does not differ significantly from adult controls but the between-patient variability is high.</p>

* 1. DailyMed [TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated (SpecGx LLC), 2018 年 1 月改訂 <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1827a5aa-733a-49d9-89d9-48ea0367b230>> 2018 年 10 月 25 日アクセス] より

* 2. eMC [Imipramine Tablets 10mg/BP 25mg (Accord-UK Ltd), 2018 年 9 月改訂 <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5789/smpc>, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5790/smpc>> 2018 年 10 月 25 日アクセス] より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし