

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2008に準拠して作成

うつ病・うつ状態治療剤 遺尿症治療剤 日本薬局方 イミプラミン塩酸塩錠 トフラニール[®]錠10mg トフラニール[®]錠25mg TOFRANIL [®] Tablets 10mg・25mg
--

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	10mg錠：1錠中「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩10mg含有 25mg錠：1錠中「日本薬局方」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（JAN） 洋名：Imipramine Hydrochloride（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>トフラニール錠10mg</td> <td>トフラニール錠25mg</td> </tr> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>1978年11月7日</td> <td>1978年11月7日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>1969年1月1日</td> <td>1961年11月1日</td> </tr> <tr> <td>発売年月日</td> <td>1968年10月</td> <td>1959年7月</td> </tr> </table>		トフラニール錠10mg	トフラニール錠25mg	製造販売承認年月日	1978年11月7日	1978年11月7日	薬価基準収載年月日	1969年1月1日	1961年11月1日	発売年月日	1968年10月	1959年7月
	トフラニール錠10mg	トフラニール錠25mg											
製造販売承認年月日	1978年11月7日	1978年11月7日											
薬価基準収載年月日	1969年1月1日	1961年11月1日											
発売年月日	1968年10月	1959年7月											
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/												

本IFは2019年9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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びにI F 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I F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たなI F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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、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。

【I F の様式】

- ① 規格はA 4判、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。
- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのI F 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2008」（以下、「I F 記載要領2008」と略す）により作

成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「I F 記載要領2008」は、平成21年4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、「I F 記載要領2008」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、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薬剤師等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、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、I F 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もあり、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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 2
2. 一般名..... 2
3. 構造式又は示性式..... 2
4. 分子式及び分子量..... 2
5. 化学名（命名法）..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2
7. CAS登録番号..... 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 3
3. 有効成分の確認試験法..... 3
4. 有効成分の定量法..... 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 4
2. 製剤の組成..... 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6
7. 溶出性..... 6
8. 生物学的試験法..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 6
11. 力価..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報..... 6
14. その他..... 6

V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....	7
2. 用法及び用量.....	7
3. 臨床成績.....	7
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.....	9
2. 薬理作用.....	9
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法.....	10
2. 薬物速度論的パラメータ.....	10
3. 吸収.....	11
4. 分布.....	11
5. 代謝.....	12
6. 排泄.....	12
7. 透析等による除去率.....	13
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.....	14
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14
5. 慎重投与内容とその理由.....	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	16
7. 相互作用.....	17
8. 副作用.....	21
9. 高齢者への投与.....	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	26
11. 小児等への投与.....	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26
13. 過量投与.....	27
14. 適用上の注意.....	27
15. その他の注意.....	27
16. その他.....	28

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	29
2. 毒性試験.....	29
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	31
2. 有効期間又は使用期限.....	31
3. 貯法・保存条件.....	31
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	31
5. 承認条件等.....	31
6. 包装.....	31
7. 容器の材質.....	31
8. 同一成分・同効薬.....	31
9. 国際誕生年月日.....	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	32
11. 薬価基準収載年月日.....	32
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.....	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
14. 再審査期間.....	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	32
16. 各種コード.....	32
17. 保険給付上の注意.....	32
X I. 文献	
1. 引用文献.....	33
2. その他の参考文献.....	33
X II. 参考資料	
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.....	35
X III. 備考	
その他の関連資料.....	36

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イミプラミン塩酸塩は、スイス CIBA-GEIGY 社において研究開発された三環系抗うつ剤で、主としてうつ病・うつ状態の中核を形成する気分の変調を正常化する作用をもつ薬剤である。更に、抑制や不安を緩解する効果も有しており、広い範囲のうつ病・うつ状態に使用することができる。また、遺尿症に対しても効果が認められている。本剤は 1958 年にスイスで初めて発売され、国内では 1959 年以来市販されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) イミノジベンジル誘導体を基本骨格に持つ三環系抗うつ剤である。
- (2) 脳内のノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用を有する。
- (3) 幅広い作用スペクトラムを持ち、特に抑うつ気分、意欲低下の改善に有効である。
- (4) 遺尿症に対しても効果が認められている。
- (5) うつ病・うつ状態での副作用は、二重盲検比較試験 11 試験において、副作用が判定可能であった 688 例中、465 例 (67.6%) に認められ、主な症状としては口渇 236 件 (34.3%)、めまい・ふらつき・立ちくらみ 144 件 (20.9%)、眠気 130 件 (18.9%)、便秘 105 件 (15.3%) 等であった。

遺尿症での副作用は、承認時までの調査において (二重盲検比較試験を含む)、判定可能であった 317 例中 54 例 (17.0%) に認められ、主な症状としては食欲不振 22 件 (6.9%)、口渇 15 件 (4.7%)、悪心 7 件 (2.2%) 等であった。

また、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 (いずれも頻度不明) が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トフラニール®錠 10mg・25mg

(2) 洋名

TOFRANIL® Tablets 10mg・25mg

(3) 名称の由来

不明

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）

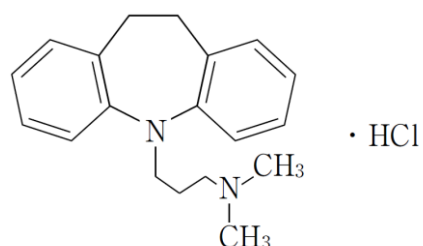
Imipramine Hydrochloride（JAN）

Imipramine（r-INN）

(3) ステム

イミプラミン類：-pramine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₄N₂ · HCl

分子量：316.87

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：G22'355

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。

(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

該当資料なし

(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

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.2～5.2 である
本品は光によって徐々に着色する。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩の確認試験法による。

- (1) 硝酸による呈色反応
- (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

「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩の定量法による。







- ・ 滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：錠（糖衣錠）

トフラニール錠 10mg	成分・含量	1錠中「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩 10mg		
	性状	灰赤色の糖衣錠		
	外形	表	裏	側面
				
	大きさ	直径（高さ）：6.1mm		厚さ：3.5mm
	質量	110mg		
トフラニール錠 25mg	成分・含量	1錠中「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩 25mg		
	性状	灰赤色の糖衣錠		
	外形	表	裏	側面
				
	大きさ	直径：6.0mm		厚さ：3.6 mm
	質量	110mg		

(2) 製剤の物性

	トフラニール錠 10mg	トフラニール錠 25mg
硬 度	約 6scu	約 8scu
崩壊時間	約 10 分	約 10 分

(3) 識別コード

トフラニール錠 10mg：NF332

トフラニール錠 25mg：NF333

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

トフラニール錠 10mg：1錠中「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩を 10mg 含有

トフラニール錠 25mg：1錠中「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩を 25mg 含有

(2) 添加物

トフラニール錠 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、精製セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、カルナウバロウ
トフラニール錠 25mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール 6000、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

特になし

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

トフラニール錠 10mg 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	試験項目	試験結果
室温	36 ヶ月	PTP 包装 ガラス瓶包装	性状 確認試験 崩壊試験 定量	変化なし
25°C 75%RH	1 ヶ月	シャーレ (未包装)	性状 崩壊試験 定量	変化なし
室内散光	3 ヶ月	PTP 包装	性状 崩壊試験 定量	変化なし

トフラニール錠 25mg 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	試験項目	試験結果
室温	36 ヶ月	PTP 包装 ガラス瓶包装	性状 確認試験 定量	変化なし
40°C 75%RH [*] (加速試験)	6 ヶ月	PTP 包装 ガラス瓶包装	溶出試験	変化なし
25°C 75%RH	1 ヶ月	シャーレ (未包装)	性状 崩壊試験 定量	変化なし
室内散光	3 ヶ月	PTP 包装	性状 崩壊試験 定量	変化なし

^{*}溶出性向上のため一部製造工程を変更したことにより加速試験を実施

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

「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩錠の溶出性に適合していることが確認されている。

（方法）パドル法で試験を行う。

条 件：毎分 75 回転

試 験 液：溶出試験第 2 液 900mL

測定方法：紫外可視吸光度測定法

判 定：60 分間の溶出率は 75% 以上

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

「日本薬局方」イミプラミン塩酸塩錠の確認試験法による。

(1) 硝酸による呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 融点測定

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日本薬局方」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

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

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。

2. 用法及び用量

トフラニール錠 10mg	<ul style="list-style-type: none">・うつ病・うつ状態治療の場合： イミプラミン塩酸塩として、通常成人1日30～70mg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。・遺尿症治療の場合： 通常学童は1日量30～50mgを1～2回経口投与する。 ただし、症状および年齢に応じ適宜増減する。
トフラニール錠 25mg	<ul style="list-style-type: none">・うつ病・うつ状態治療の場合： 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。・遺尿症治療の場合： 通常幼児は1日量25mgを1回、学童は1日量25～50mgを1～2回経口投与する。 ただし、症状およ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（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

うつ病・うつ状態

二重盲検比較試験11試験における総症例708例中、臨床効果の判定が可能であった673例での有効率は64.2%（432/673）であった。

遺尿症

承認時までの調査における319例（二重盲検比較試験を含む）中、臨床効果の判定が可能であった304例中での有効率は84.2%（256/304）であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

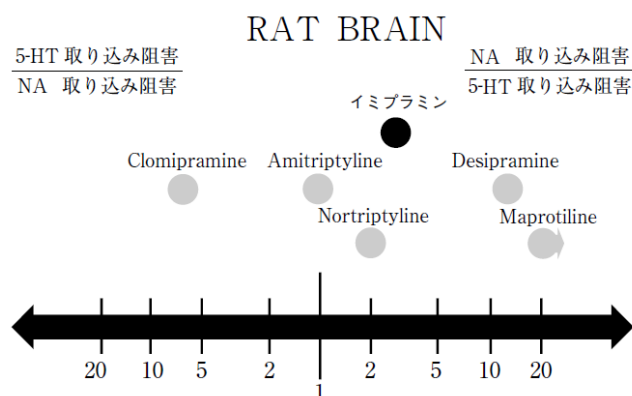
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

三環系抗うつ剤（クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩など）
四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩など）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗うつ剤の作用機序は確立されていないが、脳内のセロトニン（5-HT）及びノルアドレナリン（NA）の神経終末への取り込み阻害による受容体刺激の増強が抗うつ効果と結びついていると考えられている。各種抗うつ剤の脳内（ラット）での5-HT及びNA取り込み阻害の比〔ED₅₀（NA）／ED₅₀（5-HT）〕は下図のとおりで、イミプラミンは両者に作用するが、NA取り込み阻害がより強く、代謝物デシプラミンではNA取り込み阻害はさらに強くなる。¹⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) レセルピン効果に対する拮抗作用^{2) 3)}

マウス及びラットでの体温下降、眼瞼下垂、マウスでの痙攣閾値の低下などを指標とした実験で、レセルピン効果に対し拮抗作用を示すことが認められている。

2) カテコールアミン作用の増強⁴⁾

ネコ瞬膜の収縮、イヌやネコでの血圧上昇、アンフェタミン作用、交感神経刺激効果を指標とした実験で、カテコールアミン作用を増強することが認められている。

3) カテコールアミン取り込み抑制作用^{5) 6)}

*In vivo*でのネコの心臓、副腎、脾臓などについての取り込み実験、ネコの臓器切片を用いた実験などで、カテコールアミン取り込み抑制作用が認められている。

4) 中枢作用⁷⁾

クロルプロマジンよりは弱いですが、中枢抑制作用が認められている。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：1～2週間⁸⁾

作用持続時間：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

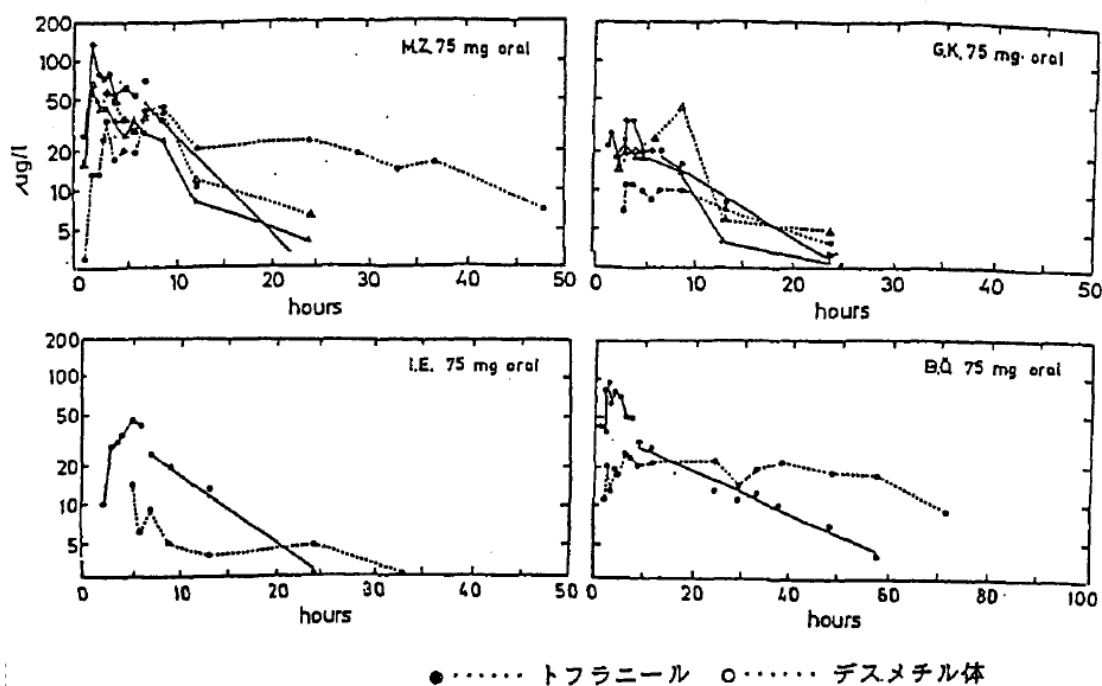
個人差が大きく、現在までのところ、治療効果と血中濃度の相関性は確立されていない。

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

75mg 1回経口投与後の血中濃度推移⁹⁾ (外国人)



トフラニールを経口投与した場合、通常1週間後に定常血漿中濃度に達し、その濃度は個人差が大きいが、75mg/日投与の平均値では未変化体が70ng/mLを示し、活性代謝物デシプラミンが29ng/mLを示す(うつ病患者)。¹⁰⁾

(4) 中毒域

40人に三環系抗うつ剤を投与し、副作用発現と血中濃度の関係を調べたところ、副作用のみられた症例の最高血中濃度は833~1843ng/mLを示した(外国人)。¹¹⁾

(5) 食事・併用薬の影響

12名の健常人(年齢22~78歳)に、一晚絶食後と朝食後30分にトフラニール50mgを経口投与して体内動態を比較したところ、特に食事による影響はみられなかった。¹²⁾

(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) コンパートメントモデル

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

29.5～54.7% (外国人)⁹⁾

(4) 消失速度定数

0.12±0.02/h (外国人)⁹⁾

(5) クリアランス

1.05±0.27 L/h/kg (外国人)⁹⁾

(6) 分布容積

11.1±1.9 L/kg (外国人)⁹⁾

(7) 血漿蛋白結合率

約 85% (外国人)^{13) 14)}

3. 吸収

- ・吸収部位：消化管
- ・イミプラミン塩酸塩は経口投与により、速やかに、かつ完全に吸収される。^{15) 16)}

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通過する

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考〉ラット

妊娠後半期のラットに注射すると、胎盤をすみやかに通過して胎児に移行する。¹⁷⁾

(3) 乳汁への移行性

本剤 200mg を投与されている母親で、投与開始後 16～18 日目の乳汁中に、血漿中とほぼ同濃度のイミプラミン、デシプラミンを検出した。¹⁸⁾

(4) 髄液への移行性

トフランールの脳脊髄液中の濃度は、血漿中の濃度の 13% 以下である。¹⁹⁾

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉ウサギ

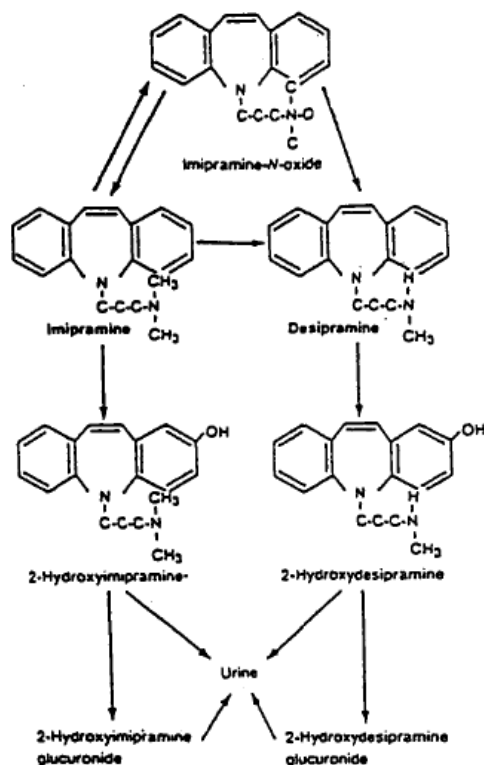
ウサギ各組織への分布 ($\mu\text{g/g}$) (20mg/kg i.v.)²⁰⁾

	15 分	1 時間 30 分	6 時間	24 時間
血漿	0.9	0.6	0.1	0.0
赤血球	2.2	0.9	0.1	0.0
脳	17.7	12.4	7.0	0.0
心	37.6	17.6	7.2	0.0
肺	54.6	61.8	38.0	2.0
肝	9.1	6.7	2.1	0.0
腎	75.2	49.9	8.7	0.9
脾	86.6	57.6	14.4	0.0
筋肉	11.0	6.8	1.3	0.0
小腸	26.2	8.9	4.5	0.7
脂肪 (腎周囲)	9.3	16.3	4.8	2.7

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。²¹⁾



〈参考〉ラット

ラットにトフラニールを筋肉内投与したところ、肝臓以外の臓器にはトフラニールを認めたが代謝物はその臓器にもみられなかった。腹腔内投与後には明らかに肝臓で代謝が行われ、代謝物は脳、肺、心臓、脾臓、および腎臓にしばしば高濃度にみられ、肝臓よりこれらの臓器へ移行するようであった。²²⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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る。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

あり。23～73% (外国人)²³⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

あり

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

連続経口投与した場合の血中半減期は未変化体が 9～20 時間、代謝物デシプラミンが 13～61 時間である (健康成人)。⁹⁾

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、糞中

(2) 排泄率

経口投与の場合、排泄は速やかで、最初から 24 時間までの尿中に投与量の約 43%が、72 時間までの尿中に合計 72%が排泄され、残りは糞中に排泄される。ヒトでは尿中に未変化体のほか、desmethyl 体、2-hydroxy 体、2-hydroxy-desmethyl 体、N-oxide 体、水酸化体のグルクロン酸抱合体等の代謝物が確認されている（うつ病患者）。^{24) 25)}
〈参考〉ラット

ラットに ¹⁴C-トフラニール 4mg/kg を経口投与後の尿中および糞中排泄率は、投与後 24 時間までにそれぞれ投与量の 32.0%および 51.4%を示した。また、胆汁中排泄率はかなり高く、投与 8 時間までに 25.2%、24 時間までに 49.8%、30 時間までに 58.3%を示した。²⁶⁾

(3) 排泄速度

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 6-(2)排泄率」の項参照

7. 透析等による除去率

腹膜透析：本剤は透析により、ほとんど除去されない。²⁷⁾

血液灌流：本剤は血液灌流により、ほとんど除去されない。^{28) 29)}

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

記載なし

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) 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) 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（「7. 相互作用」の(1)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) 本剤は抗コリン作用を有しており、閉塞隅角緑内障の患者に投与した場合、散瞳とともに房水通路が狭くなり、眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
- (2) 一般に三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者は、本剤投与によりアレルギー性の副作用があらわれやすい。
- (3) 一般に抗うつ剤は、その循環系に及ぼす影響（頻脈、低血圧、不整脈等）を考慮して、心筋梗塞の回復初期には禁忌とされている。
- (4) 一般に抗うつ剤は、抗コリン作用を有し、排尿困難・尿閉等がみられることがあるので、尿閉（前立腺疾患等）のある患者への投与は禁忌とされている。

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

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

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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) 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。〕
- (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。〕

- (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。]
- (5) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (6) 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。]
- (7) 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) 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。]
- (9) 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。]
- (10) 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。]
- (11) 低血圧のある患者 [高度の血圧低下が起こることがある。]
- (12) 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。]
- (13) 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。]
- (14) 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（「9. 高齢者への投与」、「11. 小児等への投与」の項参照）。]

[解説]

- (1) 本剤は抗コリン作用があるため、開放隅角緑内障の患者に投与した場合に、眼圧が上昇し、症状を悪化させる急性緑内障発作のリスクを完全には否定できないため、慎重に投与すること。
- (2) 一般に抗うつ剤は、抗コリン作用を有し、排尿困難、散瞳等がみられることがあるので、既に前立腺肥大等による排尿困難のある患者、又は眼内圧の亢進がみられている患者に投与した場合には、症状の悪化を来すことがある。
- (3) 一般に三環系抗うつ剤の副作用として、心悸亢進・頻脈、低血圧、不整脈等が報告されており心疾患を有する患者又は甲状腺機能亢進症の患者では、抗うつ剤による循環器への影響が加味され、症状の悪化を来すことがある。
- (4) 本剤により、痙攣・てんかん等の副作用が報告されており、痙攣閾値の低い患者に投与した場合には、症状の増悪を来すことがある。
- (5) 躁うつ病の患者は常に躁転の可能性を考慮しつつ治療を行う必要があり、特にうつ状態からの回復期には自殺が多いといわれているので、患者の動作、感情等を十分観察し、自殺を防止する配慮が必要とされている。
- (6) 本剤による幻覚、せん妄、錯乱等が報告されており、この様な患者に投与した場合には、症状の増悪を来すことがある。
- (9) 副腎及びその周囲に好発する褐色細胞腫、神経芽細胞腫等は、カテコールアミンを産生し貯蔵・分泌する性質があり、カテコールアミンの作用が増強するため、高血圧発作（頭痛、発汗、心悸亢進、胸部苦悶感、腹痛、嘔吐等）が惹起されるおそれがある。
- (10) 一般に、肝・腎障害時には薬物の代謝、排泄機能の低下により、副作用があらわれやすいので、特に重篤な肝・腎障害のある患者には、用量の調節等について十分な注意が必要である。

- (11) 抗うつ剤による起立性低血圧が報告されており、低血圧のある患者に投与した場合には症状の増悪を来すことがある。
- (13) 一般に抗うつ剤は抗コリン作用による便秘等がみられるので、高度な慢性の便秘のある患者に投与した場合には、症状の増悪を来すことがある。
- (14) 一般に、小児は薬物代謝能が未熟であり、また高齢者は各種臓器の老化に伴い身体諸機能が低下しており、薬物反応も強くあらわれることが多い。抗うつ剤の循環器系副作用は、高齢者、小児であらわれやすく、また幻覚等の精神症状、抗コリン作用に基づく排尿困難等も高齢者であらわれやすいとされているので、慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。

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。

(1) 併用禁忌とその理由

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
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]

正確なメカニズムはまだ確立していないが、三環系抗うつ剤とモノアミン酸化酵素阻害剤との併用により上記のような重篤な反応があらわれたとする報告がある。本相互作用は両剤の大量投与時、三環系抗うつ剤の注射時、あるいは向精神薬との同時併用時等にあらわれやすいといわれている。

(2) 併用注意とその理由

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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。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 ترام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。

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 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。
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（ドキシペミン）との併用により過度の血糖低下を来たすとの報告がある。	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	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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン	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。
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示すので、抗コリン作用を有する薬剤と併用することにより、抗コリン作用が増強する。通常は口渇、便秘等が多いが、特に高齢者においては腸管麻痺、尿閉、緑内障等があらわれる可能性もあるので注意を要する。
- (2) アドレナリン作動薬：三環系抗うつ剤投与中の健常人にエピネフリンまたはノルエピネフリンを点滴静注した例で、昇圧反応の増強、不整脈等がみられたとの報告がある。
- (3) 中枢神経抑制剤、全身麻酔剤、抗不安剤、アルコール：抗うつ剤と中枢神経抑制作用を示す薬剤と併用すると、鎮静作用等の中枢神経抑制作用が強くあらわれることがある。
- (4) フェノチアジン系精神神経用剤：抗うつ剤と併用することにより抗うつ剤の代謝を阻害するといわれているので、併用により作用の増強がみられる。
- (5) 肝酵素誘導作用をもつ薬剤：バルビツール酸誘導体、フェニトイン等は肝酵素誘導作用を持つので、併用によって抗うつ薬の血中濃度を低下させ、治療効果も減弱させることがある。
- (6) フェニトイン：抗うつ剤は、フェニトインの代謝を阻害するため、併用するとフェニトインの血中濃度を上昇させることがある。
- (7) キニジン：キニジンはチトクローム P-450 を阻害することにより、抗うつ剤の作用を増強することがある。
- (8) メチルフェニデート、シメチジン：抗うつ剤と併用することにより抗うつ剤の代謝を阻害するといわれているので、併用により作用の増強がみられる。
- (9) 黄体・卵胞ホルモン製剤：メカニズムは確立していないが、卵胞ホルモンは三環系抗うつ剤の代謝に影響をあたえるといわれている。
- (10) 降圧剤：三環系抗うつ剤はグアネチジン型降圧剤が交感神経ニューロンに取り込まれる過程を阻害し、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる。グアネチジンによる降圧療法を受けている患者の多くは中等度～重症の高血圧患者であり、用量の調整だけでは十分な血圧コントロールが得られない場合があるので十分な注意が必要である。

- (11) インスリン製剤、スルフォニル尿素系糖尿病用剤：抗うつ剤は低血糖に対する応答を変化、またはインスリンに対する感受性を増強させるため、経口血糖降下剤の血糖降下作用を増強させることがある。
- (12) 電気ショック療法：電気ショック療法も抗うつ剤療法も痙攣の閾値を低下させることが知られており、併用により痙攣発作の危険性が高まる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

うつ病・うつ状態での副作用は、二重盲検比較試験 11 試験において、副作用が判定可能であった 688 例中、465 例（67.6%）に認められ、主な症状としては口渇 236 件（34.3%）、めまい・ふらつき・立ちくらみ 144 件（20.9%）、眠気 130 件（18.9%）、便秘 105 件（15.3%）等がみられている。

遺尿症での副作用は、承認時までの調査において（二重盲検比較試験を含む）、判定可能であった 317 例中 54 例（17.0%）に認められ、主な症状としては食欲不振 22 件（6.9%）、口渇 15 件（4.7%）、悪心 7 件（2.2%）等がみられている。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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、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。
- 2) **セロトニン症候群（頻度不明）**：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（頻度不明）**：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（頻度不明）**：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（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（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。
- 7) **心不全（頻度不明）**：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）（頻度不明）**：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）（頻度不明）**：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。
- 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）：悪性症候群の発生機序としては、中枢におけるドパミン系の遮断、細胞内カルシウム異常に伴うモノアミンの不均衡等の関与が考えられている。処置としては投与を中止し、全身冷却、体液、電解質バランスの補正、気道の確保の他、ダントリウムナトリウム、ブロモクリプチン等の投与を行う。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1%～5%未満	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障害、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	口渇、排尿困難、便秘	視調節障害（散瞳等）、鼻閉	眼内圧亢進、尿閉
皮膚 ^{注2)}	—————	—————	光線過敏症、脱毛
過敏症 ^{注2)}	—————	発疹、そう痒感	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

	5%以上	0.1%～5%未満	頻度不明
内分泌	_____	体重増加	乳房肥大、乳汁漏出、体重減少
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。

[解説]

- (1) 循環器：一般に三環系抗うつ剤は、常用量で起立性低血圧が生じることがある。頻度は高く、とくに高齢者に目立ち、アドレナリン α_1 受容体阻害によって起こる症状といわれている。また、常用量でも心電図上にPR、QT間隔の延長などのキニジン様の伝導障害を示すが、臨床的にはあまり問題になることは少ない。しかし、過量投与時には心血管系への毒性は強まり、不整脈、心房細動、心ブロックなどがみられることがある。処置としては減量または投与を中止し、必要に応じ対処療法を行う。
- (2) 精神神経系：抗うつ剤によって、パーキンソン症状、アカシジア等の錐体外路症状を示すことがある。治療は、薬剤の減量や抗パーキンソン薬の投与を行う。幻覚、せん妄等は、中枢性の抗コリン作用が関与していると考えられており、治療は薬剤の減量または投与を中止し、ハロペリドール等の抗精神病薬の投与を行う。てんかん発作は、高投与量例で発現しやすく、処置としてジアゼパム等の抗痙れん剤を投与する。また、微細で速い振戦が生じることがあり、頻度は高い。一般に錐体外路症状として理解されているが、多くは姿勢性の手指振戦としてみられ、不安、緊張で誘発されやすいといわれている。抗パーキンソン薬の投与は、あまり効果がない。また、抗うつ剤により躁状態が誘発されることがある。ほとんどは薬剤の減量、休薬でおさまるが、病相の安定化を期待して炭酸リチウム等が使用される場合がある。この他に、構音障害、知覚異常、激越等があらわれた場合に減量または休薬等の処置が必要である。
- (3) 抗コリン作用：口渇、便秘はうつ病の身体症状としても頻度が高く、薬物の副作用と重なる場合も多い。口渇は通常は軽度で投与中次第に軽減していくことが多いが、高度の場合はコリン作動薬、漢方薬、人工唾液等を、また便秘は水分摂取をすすめ、緩下剤等の投与を行う。排尿困難の場合はコリン作動薬以外にはエビプロスタット（生薬）の投与や、症状が高度であれば導尿も考慮する。視調節障害も投与継続中に消失する例が多いが、症状が持続する場合はピロカルピン点眼を行う。
- (4) 皮膚：一般に光線過敏症の機序としては、光毒性と光アレルギー反応に大別される。治療としては光線照射を避け、副腎皮質ステロイド軟膏等を投与する。

- (5) 過敏症：発疹等の過敏症は、通常、原因薬剤の投与中止にて比較的早期に消退傾向に向かうが、症状の程度により抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等を投与する。
- (6) 血液：一般に顆粒球減少は、末梢血または骨髄中の細胞に対するアレルギー反応や、骨髄の直接毒性作用による機序が考えられている。顆粒球減少による感染症を併発した場合には適切な抗生剤の投与を行う。
- (7) 肝臓：一般に薬剤性肝障害は、中毒性とアレルギー性に大別されるが、多くはアレルギー性機序により生じるとされている。通常、原因薬剤の中止により好転することが多いが、処置として安静、肝庇護食、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。
- (8) 消化器：腸管の蠕動運動が抑制されるので、便秘傾向になりやすく、麻痺性イレウスを起こすことがあり、症状として悪心・嘔吐、食欲不振等が認められることがある。治療として、投薬の中止、コリン作動薬、高圧浣腸、補液、抗生剤などの投与がある。
- (9) 内分泌：まれに低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。SIADHは、ADH（抗利尿ホルモン）の分泌が持続し、十分な希釈尿が排泄できず、体内に水分貯留がおこり、細胞外液量の増加をきたした結果として低ナトリウム血症を特徴とする症候群である。機序として、ADH分泌調整系の直接刺激、ADH分泌抑制路の障害、ADH合成部位におけるADHの漏出による、神経細胞膜の機能障害が成因をなすと考えられている。治療として、薬剤の投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う。またまれに乳房肥大、乳汁漏出がみられることがある。これは、プロラクチン抑制因子であるドパミンを阻害することでプロラクチンが増加することが原因と考えられている。
- (10) 長期投与：本剤の長期投与により、ときに口周部等に不随意運動があらわれることがある。機序としては、ドパミン受容体の感受性の増加が考えられている。通常、薬剤投与後1年以上経過してから生じ、投与を中止しても改善しない場合がある。
- (11) その他：抗うつ剤で体重の増加がみられることがある。この場合には、炭水化物への渴望が強く、その強さは用量依存的であり、この炭水化物の渴望も薬物が視床下部の血糖モニター機構を変化させるためではないかと考えられている。対策として投与を中止、エネルギー摂取制限と運動を中心とした生活指導等が考えられる。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

トフラニール副作用調査の種類と頻度

既発表国内二十盲検試験（うつ病うつ状態）11試験における総症例708例中、判定が可能であった688例についての集計

対象疾患(臨床試験数)	合計
調査症例数	688
副作用発現	465
(副作用発現率)	(67.6%)

副作用の種類	発現件数
心・血管障害	
血圧下降	17(2.5)
循環器症状	1(0.15)
心拍数・心リズム障害	
頻脈	12(1.7)
心悸亢進・動悸	1(0.15)

副作用の種類	発現件数
中枢・末梢神経障害	
めまい・ふらつき・立ちくらみ	144(20.9)
振戦・強剛	63(9.2)
頭痛・頭重	28(4.1)
知覚障害	21(3.1)
運動失調	11(1.6)
けいれん	6(0.9)
アカシジア	5(0.7)
言語障害	5(0.7)
筋けいれん	2(0.3)
意識障害	1(0.15)
口腔のしびれ	1(0.15)

副作用の種類	発現件数
胃腸系障害	
口渇	236(34.3)
便秘	105(15.3)
悪心・嘔吐	51(7.4)
胃腸障害	27(3.9)
食欲不振	24(3.5)
食欲亢進	2(0.3)
喉の異常感	2(0.3)
口内苦味感	2(0.3)
口内あれ	1(0.15)
口角炎	1(0.15)
腹部膨満感	1(0.15)
皮膚付属器官障害	
発汗	75(10.9)
発疹	24(3.5)
蕁麻疹	5(0.7)
そう痒感	1(0.15)
鳥肌がたつ	1(0.15)
知覚障害	
視調節障害	18(2.6)
聴覚前庭障害	
耳鳴	3(0.4)
その他の特殊感覚障害	
味覚異常	1(0.15)

副作用の種類	発現件数
精神障害	
眠気	130(18.9)
不眠	34(4.9)
不安・焦燥	12(1.7)
躁転・軽躁	8(1.2)
セネストパチー	7(1.0)
アジテーション	5(0.7)
異常体験	4(0.6)
記憶障害	2(0.3)
精神神経症状	1(0.15)
呼吸器系障害	
鼻づまり	1(0.15)
泌尿器系障害	
排尿困難	43(6.3)
一般的全身障害	
倦怠感・疲労感	26(3.8)
脱力感	16(2.3)
体重増加	6(0.9)
発熱	4(0.6)
頭がぼろとする	3(0.4)
胸部圧迫感	2(0.3)
熱感	1(0.15)
肩こり	1(0.15)
足が冷たい	1(0.15)
その他	3(0.4)

(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

- 1) 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には投与しないこと。
- 2) 発疹、そう痒感、顔・舌部の浮腫等が発現することがあるので、このような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〕

高齢者は、抗コリン作用、心血管系の副作用があらわれやすいので、必要最小量より投与を開始し、漸増するなどの注意が必要である。

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。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³⁰⁾。〕
- 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〕

動物実験で、経口投与では催奇形作用が示されなかった報告と催奇形作用があったという報告がある。皮下投与では胎仔毒性と催奇形作用が示された。ヒトでは、本剤により奇形が発生したという報告と奇形発生と本剤とは関係がないという報告があり、妊娠中の投与の安全性は明確になっていない。

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。〕

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³¹⁾：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。催吐も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、次のような処置を行う。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）

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。]

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) 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) 連用中は定期的に肝・腎機能検査及び血液検査を行うことが望ましい。
- (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。

16. その他

特になし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{4) 7) 32) 33)}

1) 抗コリン作用

家兎、モルモット摘出腸管を用いたMagnus 法での実験で、抗アセチルコリン作用はアトロピンの 1/100 又はそれ以下の強さである。

2) 抗ヒスタミン作用

モルモット摘出腸管を用いたMagnus 法での実験で 0.1 μ g/mL 以上で抗ヒスタミン作用を示し、この作用はクロルプロマジンの約 1/10 の強さである。

3) 血圧に対する影響

ネコ、ウサギで 0.1mg/kg（静注）以上の投与で血圧の下降を来す。

4) 心運動に対する影響

ウサギで大量投与により心運動の抑制を来す。

(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

急性毒性（LD₅₀mg/kg）^{7) 32)}

投与経路	マウス	ラット
静脈内	35	22
腹腔内	137	—
皮下	291	—
経口	350	625

(2) 反復投与毒性試験

ラットにイミプラミン塩酸塩 4～60mg を 1 ヶ年間経口投与した実験では、20mg/kg 以上の投与群で筋肉硬直、挙尾等がみられたが、血液検査および剖検では特に異常は認められていない。病理組織学的検査では、大量投与群で肝細胞に脂肪変性がみられている。^{7) 32)}

(3) 生殖発生毒性試験

ウサギの器官形成期にイミプラミン塩酸塩 5～15mg/kg を経口投与した実験では、母体および胎仔に影響は認められていない。5～30mg/kg を皮下投与した実験では 30mg/kg で母体に毒性症状が現われ、外形異常仔が数例みられている。15mg/kg では母体の約半数例に全胚吸収がみられているが、その他の母体の胎仔には異常はみられていない。

³⁰⁾

(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

製剤：トフラニール錠 10mg・25mg 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
有効成分：イミプラミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

トフラニール錠 10mg：300錠、1200錠（PTP）、1200錠（バラ）

トフラニール錠 25mg：200錠、1000錠（PTP）、1000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

ピロー：ポリプロピレン

バラ包装

ボトル・詰め物：ガラス＋ポリエチレンシート（LDPE：低密度ポリエチレン）

キャップ：金属（ブリキ）

（キャップ内側にゴムライニング付き）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イミドール糖衣錠（10）（25）（田辺三菱製薬株）

同効薬：クロミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

1958年

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1978年11月7日

承認番号：トフラニール錠 10mg 15300AMZ01101000

トフラニール錠 25mg 15300AMZ01100000

11. 薬価基準収載年月日

トフラニール錠 10mg：1969年1月1日

トフラニール錠 25mg：1961年11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

該当なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

うつ病・うつ状態

再評価結果公表年月日：1974年11月20日

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
トフラニール錠 10mg	101338208	1174006F1019	611170790
トフラニール錠 25mg	101339908	1174006F2015	611170796

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Waldmeier, P. C. et al. : Postgrad. Med. J. , 52 (Suppl. 3), 33 (1976) [TOFM07827]
- 2) Garattini, S. et al. : J. Pharm. Pharmacol. , 14, 509 (1962) [TOFI02306]
- 3) 勝川浩三 他 : Clinical Report, 4 (5), 51 (1970) [TOFJ00312]
- 4) 渡辺信夫 : 日薬理誌, 56, 1191 (1960) [TOFJ00062]
- 5) Axelrod, J. et al. : Science, 133, 383 (1961) [TOFI01731]
- 6) Dengler, H. J. et al. : Nature, 191, 816 (1961) [TOFI03869]
- 7) Domenjoz, R. et al. : Nature, 120(3-4), 450 (1959) [TOFI02139]
- 8) 第十五改正日本薬局方 解説書, C-496 (2006) [TOFS00489]
- 9) Nagy, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg' s Arch. Pharmacol. , 290, 145 (1975) [TOFM07650]
- 10) 浅野裕 他 : 精神薬療基金研究年報 9, 119 (1977) [TOFJ00484]
- 11) Petit, J. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. , 21, 47 (1977) [TOFM08041]
- 12) Abernethyl, D. R. et al. : Psychopharmacology, 83(1), 104 (1984) [TOFM09837]
- 13) Glassman, A. H. et al. : Amer. J. Psychiat. , 130(12), 1367 (1973) [TOFM07250]
- 14) Brinkschulte, M. et al. : Naunyn-Schmiedeberg' s Arch. Pharmacol. , 308, 1 (1979) [TOFM08661]
- 15) Gram, L. F. et al. : Clin Pharmacol Ther, 17, 555 (1975)
- 16) Dencker, H. et al. : Clin Pharmacol Ther, 19, 584 (1976)
- 17) Douglas, B. H. : Amer. J. Obstet. Gynec. , 99(4), 573 (1967) [TOFI02143]
- 18) Sovner, R. and Orsulak, P. J. : Am. J. Psychiat. , 136(4A), 451, (1979) [TOFM08607]
- 19) Muscettola, G. et al. : Arch. gen. Psychiat. , 35, 621 (1978) [TOFM08364]
- 20) Dingell, J. U. et al. : J. Pharm. exp. Ther. , 143, 14 (1964) [TOFI02133]
- 21) Sallee, F. R. et al. : Clin. Pharmacokinet. , 18(5), 346 (1990) [TOFM02018]
- 22) Schneider, G. et al. : Arzneimittel-Forsch. , 20(11), 1708 (1970) [TOFF00125]
- 23) Brosen, K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. , 43(4), 400 (1988) [TOFM01191]
- 24) Christiansen, J. et al. : Psychopharmacologia, 11, 255 (1967) [TOFI02024]
- 25) Crammer, J. L. et al. : Psychopharmacologia, 15, 207 (1969) [TOFI02067]
- 26) Herrmann, B. et al. : 未発表
- 27) Harthorne, J. W. et al. : New England Journal of Medicine, 268(1), 33 (1963) [TOFI04739]
- 28) Heath, A. et al. : Human Toxicol. , (1), 361 (1982) [TOFS00490]
- 29) Pentel P. R. et al. : Clin Toxicol. , 19(3), 239 (1982) [TOFM09783]
- 30) Harper, K. H. et al. : Arzneim. Forsch. , 15(10), 1218 (1965) [TOFI02455]
- 31) 過量使用時の症状と処置に関する資料 (社内資料) [TOFS00488]
- 32) 熊田重敦ほか : 薬学研究, 32(1), (1960) [TOFJ00125]
- 33) Theobald, W. et al. : Arch. int. Pharmacodyn. , 148(3-4), 560 (1964) [TOFI03624]

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 (2010年9月現在)

Tofranil® (Novartis : カナダ、スイス、Mallinckrodt : アメリカ、等)

[カナダ : Tofranil® (Novartis)]

25mg 錠、50mg 錠、75mg 錠

〈効能効果〉

うつ病

〈用法用量〉

外来患者 : 1 回 25mg 1 日 3 回を初期用量とする。症状に応じて 1 日 150mg 増量する。
1 日 200mg を超えないこと。

入院患者 : 1 日 100mg を初期用量とし分割投与する。必要に応じて 1 日 200mg まで漸増する。3 週間後に効果がない場合は、1 日 250~300mg まで増量する。

[スイス : Tofranil® (Novartis)]

10mg 錠、25mg 錠

〈効能効果〉

うつ病、パニック障害、慢性疼痛、夜泣き、遺尿症

[アメリカ : Tofranil® (Mallinckrodt)]

10mg 錠、25mg 錠、50mg 錠

〈効能効果〉

うつ病

小児の遺尿症

〈用法用量〉

うつ病

・成人

入院患者 : 1 日 100mg を初期用量とし分割投与する。必要に応じて 1 日 200mg まで漸増する。2 週間後に効果がない場合は、1 日 250~300mg まで増量する。

外来患者 : 1 日 75mg を初期用量とし、1 日 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。

・ティーンエイジャー及び高齢者 : 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。

小児の遺尿症

6 歳以上の小児は、初期用量として就寝 1 時間前に 1 日 25mg を経口投与する。1 週間以内に効果が得られない場合は、12 歳未満は毎晩 50mg に増量し、12 歳以上は毎晩 75mg まで増量する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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通りである。

【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	C(2010年9月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2018年10月)

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類

(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

XⅢ. 備考

その他の関連資料