

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

抗うつ剤

劇薬 処方箋医薬品

デジレル[®]錠25
デジレル[®]錠50

Desyrel[®] Tablets 25
Desyrel[®] Tablets 50

トラゾドン塩酸塩錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、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	デジレル錠25：1錠中 トラゾドン塩酸塩25.0mg デジレル錠50：1錠中 トラゾドン塩酸塩50.0mg
一般名	和名：トラゾドン塩酸塩（JAN） 洋名：trazodone hydrochloride（JAN）
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：1991年 6月28日 薬価基準収載年月日：1991年 8月23日 発売年月日：1991年11月 7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本 IF は 2012 年 6 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」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。

平成 20 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]

- ① IF 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 IF 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

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	1
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	2
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	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	17
4. 分布	18
5. 代謝	19
6. 排泄	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	21

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	23
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	34
16. その他	35
IX. 非臨床試験に関する項目	36
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
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	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41
XI. 文献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII. 備考	47
その他の関連資料	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラゾドン塩酸塩は、1971年にイタリアの Angelini 社で開発されたトリアゾロピリジン誘導体の抗うつ薬で、1982年に米国においても発売され、現在では世界約 40 ヶ国で発売されている。

本邦では、イタリア、米国などで実施されたトラゾドン塩酸塩の非臨床試験、臨床試験成績を評価した結果、国外では既に抗うつ薬としての有用性が高く評価され、広く使用されていたことから、国内においては、1984年から鐘紡株式会社が開発に着手し、1988年から阪急共栄物産株式会社が開発に参加した。

とくに米国ではうつ病の治療薬の第一選択薬として一般診療科でも広く使用されていることを考慮して、内科・心療内科における使用にも着手し開発を行った。その結果うつ病・うつ状態に対して有用性が認められたことから、1991年に承認を得て発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 5-HT₂受容体拮抗作用と選択的 5-HT 再取り込み阻害作用により、抗うつ効果を示す¹⁾。
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)
- (2) うつ病患者では睡眠構築に異常を示し、デジレルは 5-HT₂受容体拮抗作用により、徐波睡眠を増加させることが報告されている^{2)、3)}。
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)
- (3) 調査症例数 7,419 例中、副作用発現症例 1,122 例 (15.1%) であり、副作用発現件数は延べ 1,585 件であった。その主なものは、眠気 321 件 (4.33%)、めまい・ふらつき 270 件 (3.64%)、口渇 215 件 (2.90%)、便秘 134 件 (1.81%) 等であった。(再審査終了時)
重大な副作用として、QT 延長 (頻度不明)、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) (頻度不明)、心室細動 (頻度不明)、心室性期外収縮 (頻度不明)、悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)、セロトニン症候群 (頻度不明)、錯乱 (頻度不明)、せん妄 (0.07%)、麻痺性イレウス (0.03%)、持続性勃起 (頻度不明)、無顆粒球症 (頻度不明) が報告されている。(再審査終了時)
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デジレル錠 25

デジレル錠 50

(2) 洋名

Desyrel Tablets 25

Desyrel Tablets 50

(3) 名称の由来

米国 Mead Johnson 社と同じ商品名にした。なお、Depressive Symptom Reliever に由来すると考えられる。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラゾドン塩酸塩 (JAN)

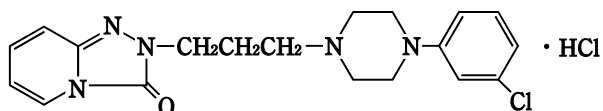
(2) 洋名 (命名法)

trazodone hydrochloride (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl

分子量：408.32

5. 化学名（命名法）

2-[3-[4-(*m*-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyridin-3(2*H*)-one
hydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：KB-831

7. CAS 登録番号

25332-39-2

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、においはない。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又はクロロホルムにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃・84%RH 以下では吸湿性を示さず、25℃・93%RH 以上で吸湿する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 232℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.70

(6) 分配係数

7050（クロロホルム／水系、pH5.11）

27500（クロロホルム／水系、pH8.04）

(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

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36ヵ月	密栓・ガラス瓶	変化なし
40℃	6ヵ月	密栓・ガラス瓶	変化なし
50℃	6ヵ月	密栓・ガラス瓶	変化なし
40℃・75%RH	6ヵ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
室温・室内散光	6ヵ月	シャーレ	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法
- (4) 塩化物の定性反応

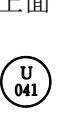


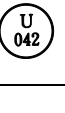


4. 有効成分の定量法

電位差滴定法（非水滴定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	色調等	外形			大きさ
デジレル錠 25	白色 フィルムコーティング錠	上面 	下面 	側面 	直径 6.6 mm 厚さ 3.0 mm 重量 102.5 mg
デジレル錠 50	白色 フィルムコーティング錠	上面 	下面 	側面 	直径 7.1 mm 厚さ 3.5 mm 重量 128.0 mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

製品名	錠剤 (表)
デジレル錠25	U 041
デジレル錠50	U 042

(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

デジレル錠 25 : 1 錠中トラゾドン塩酸塩を 25.0mg 含有

デジレル錠 50 : 1 錠中トラゾドン塩酸塩を 50.0mg 含有

(2) 添加物

酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース

(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

製品名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
デジレル錠 25	室温	6 ヶ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
	40℃・75%RH	6 ヶ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
デジレル錠 50	室温	36 ヶ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
	40℃	6 ヶ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
	50℃	6 ヶ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
	40℃・75%RH	6 ヶ月	開栓・ガラス瓶	変化なし
	室温・室内散光	6 ヶ月	開栓・ガラス瓶 シャーレ	変化なし

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）

該当しない

7. 溶出性

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う

条件：回転数 100r. p. m.

試験液 水

結果：速やかに溶出

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

原薬の確認試験法（1）、（2）を準用する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

トラゾドン塩酸塩の不純物として、ブロモ体及び *p*-クロロ体が混在する可能性がある。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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

うつ病・うつ状態

[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。[「その他の注意」の項参照]

2. 用法及び用量

トラゾドン塩酸塩として、通常、成人には1日75～100mgを初期用量とし、1日200mgまで増量し、1～数回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

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

精神科及び内科・心療内科における各種うつ病・うつ状態を対象とした二重盲検比較試験及び一般臨床試験が全国131施設において合計1,040例で実施された。本剤のうつ病・うつ状態に対する有効率は52% (538/1,040) であった^{4)～13)}。

- 4) 柏井 洋平ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1439, 1989 [L20030530011]
- 5) 上島 国利ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1451, 1989 [L20030530016]
- 6) 並木 正義ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1489, 1989 [L20030530019]
- 7) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1465, 1989 [L20030530023]
- 8) 大矢 大 ほか：薬理と治療 18 (5) : 2113, 1990 [L20030530029]
- 9) 石郷岡 純ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1519, 1989 [L20030530030]
- 10) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1503, 1989 [L20030530040]
- 11) 工藤 義雄ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1529, 1989 [L20030530049]
- 12) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1479, 1989 [L20030530054]
- 13) 村崎 光邦ほか：臨床評価 18 : 279, 1990 [L20030613043]

(3) 臨床薬理試験

(忍容性試験)

健常成人 5 例に対し本剤 50mg 及び 100mg を食後に単回経口投与した結果、50mg 投与ではほとんど症状はみられず、100mg 投与ではめまい、ふらつき、立ちくらみなどの症状がみられたが、投与 8 時間後には消失した。また、本剤の薬物動態は外国人のデータと同様であった¹⁴⁾。

また、健常成人 6 例に対し本剤 1 回 25mg を 1 日 3 回、食後に 14 日間連続経口投与した結果、投与初日に眠気、頭がボーッとするなどの自覚症状がみられたが、いずれも軽度で速やかに消失した。血圧、脈拍数、体温、心電図、臨床検査所見にも異常は認められず、連続投与による蓄積性も認められなかったことから、本剤は連続投与しても安全性に問題ないと考えられた¹⁵⁾。

14) 齊藤 正己ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1385, 1989 [L20030602012]

15) 齊藤 正己ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1399, 1989 [L20030602014]

(4) 探索的試験

(用量反応試験)

内科領域でのうつ病、うつ状態患者 290 例に対しトラゾドン塩酸塩 75～300mg あるいは 400mg / 日を食後に分割経口投与し、臨床的有用性を検討した結果、初回投与量は 75～150mg / 日が望ましく、効果が十分でない場合には早めに増量する必要があると考えられた^{6)、7)}。

6) 並木 正義ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1489, 1989 [L20030530019]

7) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1465, 1989 [L20030530023]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

各種うつ病患者 151 例を対象に本剤とイミプラミン塩酸塩の二重盲検比較試験を行なった結果、うつ病・うつ状態に対して本剤はイミプラミンと同様に有効であり、抗コリン性副作用の発現が少ないことが確認された。また、本剤とイミプラミンの対応量は 2 : 1 であり、至適用量は 150～300mg / 日と推定された¹⁶⁾が、初回用量はさらに低く設定した方が副作用の発現は抑えられると考えられた。

16) 村崎 光邦ほか：臨床評価 18 : 251, 1990 [L49990043057]

2) 比較試験

①精神科領域

各種うつ病患者 205 例を対象に本剤とアミトリプチリン塩酸塩の二重盲検比較試験を行った結果、本剤は 150～250mg / 日の投与によってアミトリプチリンと同等の有効性を示し、また、少量から投与を始めることによって、めまい・ふらつきの発現を軽く抑えることができ、うつ病の治療に有用な薬剤であると考えられた¹³⁾。

13) 村崎 光邦ほか：臨床評価 18 : 279, 1990 [L20030613043]

注) 本剤のうつ病・うつ状態に対して承認されている用法・用量は「トラゾドン塩酸塩として、通常、成人には 1 日 75～100mg を初期用量とし、1 日 200mg まで増量し、1～数回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

②内科領域

うつ病・うつ状態患者 195 例を対象に行った本剤とミアンセリン塩酸塩の二重盲検比較試験¹⁷⁾、及び 187 例を対象に行った本剤とマプロチリン塩酸塩の二重盲検比較試験¹⁸⁾の結果、本剤は 75~200mg/日に対照薬と同等あるいはそれ以上の有用性及び安全性を示し、内科領域でのうつ病・うつ状態に有用であると考えられた。

17) 並木 正義ほか：臨床と研究 68 : 1497, 1991 [L49990043230]

18) 筒井 末春ほか：臨床医薬 6 : 1193, 1990 [L49990043865]

3) 安全性試験

うつ病・うつ状態患者 21 例に、本剤 25~200mg (最終投与量平均 144mg) を 13~41 週 (平均 23.5 週) 投与し、有効性と安全性を検討した結果、耐性及び薬剤依存性は認められなかった¹²⁾。

12) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1479, 1989 [L20030530054]

4) 患者・病態別試験

65~86 歳 (平均 72.9 歳) のうつ病患者 28 例に本剤 75~300mg を 4 週間投与し、高齢者に対する臨床的有用性を検討した結果、本剤は高齢者に対して比較的安全に使用できる薬剤であると考えられた⁹⁾。

9) 石郷岡 純ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1519, 1989 [L20030530030]

注) 本剤のうつ病・うつ状態に対して承認されている用法・用量は「トラゾドン塩酸塩として、通常、成人には 1 日 75~100mg を初期用量とし、1 日 200mg まで増量し、1~数回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(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） 使用成績調査

調査期間は1991年6月28日～1995年6月27日で、308施設から2,858例収集した。有効性集計対象症例2,750例のうち改善以上は1,707例で、有効率は62.07%であった。

副作用は、安全性集計対象症例2,818例中360例（副作用発現症例率：12.78%）に発現し、主な副作用は眠気94例（3.34%）、口渇69例（2.45%）、ふらつき（感）50例（1.77%）、便秘46例（1.63%）、めまい19例（0.67%）、倦怠（感）18例（0.64%）であった。これらの副作用発現傾向は承認時とほぼ同様であった。

特別調査

1995年10月～1996年12月までの期間で、精神科のうつ病・うつ状態を対象疾患として市販後の使用実態下での長期使用例（6ヵ月以上）における安全性及び有効性について「長期使用に関する特別調査」を実施した。

安全性集計対象症例751例の副作用発現率は19.6%であった。副作用の種類は使用成績調査時と同様であり、また長期使用において特に問題となる副作用の発現もみられなかった。6ヵ月以上使用された症例の全般改善度は64.7%（297/459例）と高い改善率が認められた。

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

イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラゾドン塩酸塩の抗うつ作用機序は次のように考えられる。

- 1) セロトニンの取り込み阻害作用に基づき、うつ病患者で低下したセロトニン神経機能を正常化させる。
- 2) 長期投与によるセロトニン、ノルアドレナリン受容体の感受性低下作用により、うつ病患者で亢進しているこれらの受容体の感受性を低下させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) Wistar 系雄ラット脳シナプトソームを用いた実験で、ノルアドレナリンよりもセロトニンに対して強い取り込み阻害作用を示す¹⁹⁾。
- 2) Wistar 系雄ラットでの *in vivo* 試験において、ノルアドレナリン取り込み阻害作用はほとんど認められない¹⁹⁾。
- 3) ラット脳を用いた *in vitro* の実験において、 α_1 及び α_2 受容体並びにセロトニン受容体に対して親和性を示す²⁰⁾ が、ドーパミン受容体及びムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性はほとんどない²¹⁾。
- 4) 低用量では、セロトニンにより誘発されるマウス首振り行動 (head twitch) を抑制し²⁰⁾、フェンフルラミンによる Wistar 系雄ラット後肢屈曲反射亢進を抑制する²²⁾ ことからセロトニン受容体遮断作用を有すると考えられる。
高用量では、それ自体で後肢屈曲反射を亢進することからセロトニン受容体に対する直接的な刺激作用を有すると考えられる。
- 5) Long Evans ラットを用いた実験において、ノルアドレナリンによる昇圧反応を抑制することから、 α 受容体遮断作用を有すると考えられる²³⁾。
- 6) CF HB 雄ラットを用いた実験において、25 日間の連続投与により β 受容体への [³H]-ジヒドロアルプレノロール結合量が減少し、 β 受容体の感受性が低下すると考えられる²⁴⁾。
- 7) 従来の三環系抗うつ薬と異なり、Long Evans ラットを用いた抗レセルピン作用²³⁾、ddY 雄マウスを用いたメタンフェタミンの作用増強効果を示さず²⁵⁾、強制遊泳試験においても作用が認められず、ddY 雄マウスを用いた抗コリン作用もほとんど認められない²⁵⁾。
- 8) 健常人における定量脳波試験において、100mg 投与 1 時間後では thymoleptic 型の脳波変化を示すが、低域 α 波の増加と速波の減少が特徴的である。トラゾドン塩酸塩の作用特性は精神賦活作用よりも抗不安・鎮静作用が強いと考えられる²⁶⁾。

(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

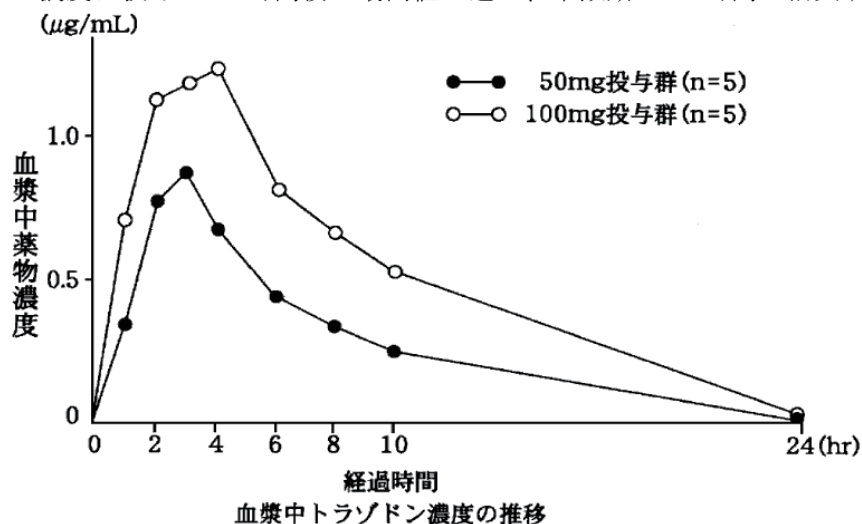
(2) 最高血中濃度到達時間

3～4 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時

健常人にトラゾドン塩酸塩 50mg 及び 100mg を食後に単回経口投与するとき、血漿中トラゾドン濃度は投与 3～4 時間後に最高値に達し、半減期 6～7 時間で消失する^{14)、27)}。



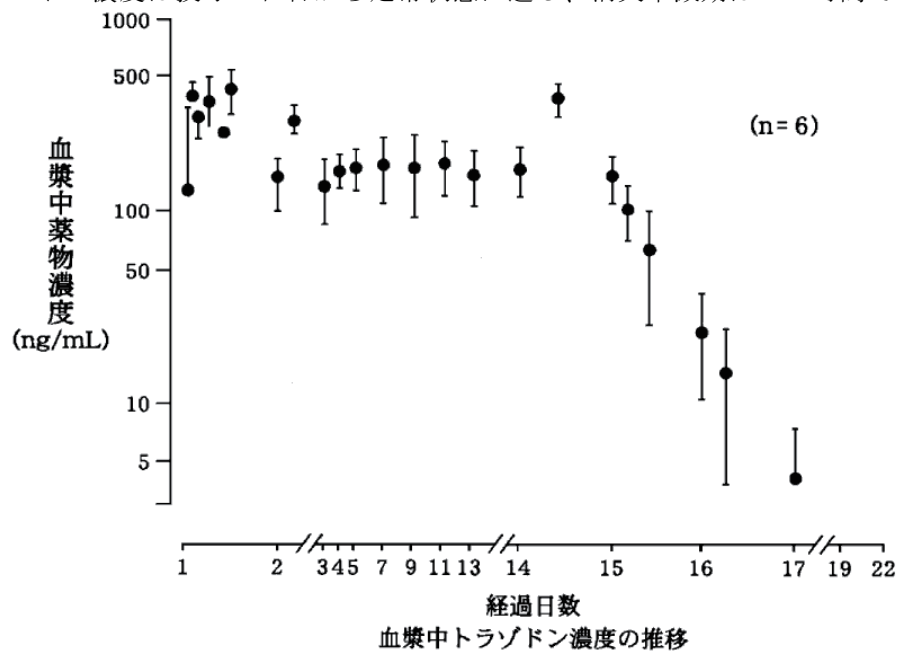
トラゾドン塩酸塩食後単回経口投与時の薬物速度論的パラメータを表にまとめた。

投与量 (mg)	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	備 考
50	5	0.94	2.6	7.12	6.4	食後投与 ^{14)、27)}
100	5	1.33	3.4	13.07	6.8	食後投与 ^{14)、27)}

平均値

2) 反復投与時^{15)、27)}

健常人にトラゾドン塩酸塩 25mg を 1 日 3 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中のトラゾドン濃度は投与 2 日目から定常状態に達し、消失半減期は 8.8 時間であった。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健常人にトラゾドン塩酸塩を空腹時及び食後に経口投与し、摂食によって C_{max} は 22% 低下、 T_{max} は 51% 延長したが、 $T_{1/2}$ 及び AUC は空腹時と食後で有意差はない²⁸⁾。

(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

外国の試験では、成人男子で平均 82% である（外国人データ）²⁹⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

外国の試験では、成人男子で平均 2.31mL/min/kg である（外国人データ）²⁹⁾。

(6) 分布容積

外国の試験では、成人男子で平均 0.89L/kg である（外国人データ）²⁹⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

外国の試験では、血清蛋白結合率は健常人、精神病患者、慢性腎不全患者でそれぞれ 94.7%、94.4%、94.5% である（外国人データ）。

3. 吸収

該当資料なし

(参考) ラット及びイヌにおけるデータ

Wistar 系雄ラットにトラゾドン塩酸塩を経口投与すると、主として小腸から良行かつ速やかに吸収された。血漿中濃度は投与後 5 分で最高値となり、以後二相性で減少した。

イヌ（ビーグル）雄にトラゾドン塩酸塩を経口投与すると、血漿中濃度は投与後 0.5 時間で最高値となり、半減期 2.2~2.3 時間で消失した。

ラット又はイヌにおけるトラゾドン塩酸塩経口投与時の薬物速度論的パラメータを以下に示した³⁰⁾。

動物種	n	投与量 (mg/kg)	T _{max} (min)	C _{max} (μ g/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0~8hr} (μ g \cdot hr/mL)	バイオアベイ ラビリティ (%)
イヌ	7	0.5	30	0.26	2.3	0.73	62
		1.0	30	0.48	2.2	1.30	55
		2.0	30	0.97	2.3	2.54	53
ラット	5~6	10	5	0.47	0.95	0.29	11
		20	5	1.30	1.01	0.84	16
		50	5	3.37	1.17	2.33	17

4. 分布

該当資料なし

(参考) イヌ及びラットにおけるデータ

¹⁴C-トラゾドン塩酸塩をイヌ又はWistar系ラットに経口投与すると、各組織に速やかに分布した。Wistar系ラットでは、消化管以外では肝臓、腎臓、副腎、脾臓の順で高い濃度分布であった³¹⁾。

イヌでは、投与1時間後に胆汁がもっとも高い濃度を示し、次いで肝臓、小腸、眼、腎臓の順であった。

(1) 血液-脳関門通過性³²⁾

該当資料なし

(参考) ラットにおけるデータ

ラットにトラゾドン塩酸塩を経口又は静脈内投与し、トラゾドン、*m*-CPPの血漿中濃度及び脳内濃度を測定した。トラゾドン及び*m*-CPPとも脳内濃度は血漿中濃度より高く、脳内への良好な移行が認められた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考) ラットにおけるデータ

妊娠ラットに¹⁴C-トラゾドン塩酸塩を50mg/kg経口投与すると、胎仔濃度は投与後15分で最高値を示し母体血漿中濃度の約1/10で、以後、母体血漿中濃度とほぼ同様の推移を示した。(社内資料)

(3) 乳汁への移行性

外国での授乳期婦人における試験では、血漿中トラゾドン濃度は、50mg単回経口投与2時間後に最高になり、その後二相性で減少した。乳汁中トラゾドンの濃度は血漿中濃度の約1/10で、血漿中濃度とほぼ並行して推移した(外国人データ)³³⁾。

(参考) ラットにおけるデータ

Wistar系ラットでは、血液中濃度に対する乳汁中濃度の比は投与後徐々に上昇し、投与後6時間で4.1倍に達したが、24時間後には1.8倍に減少した³⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

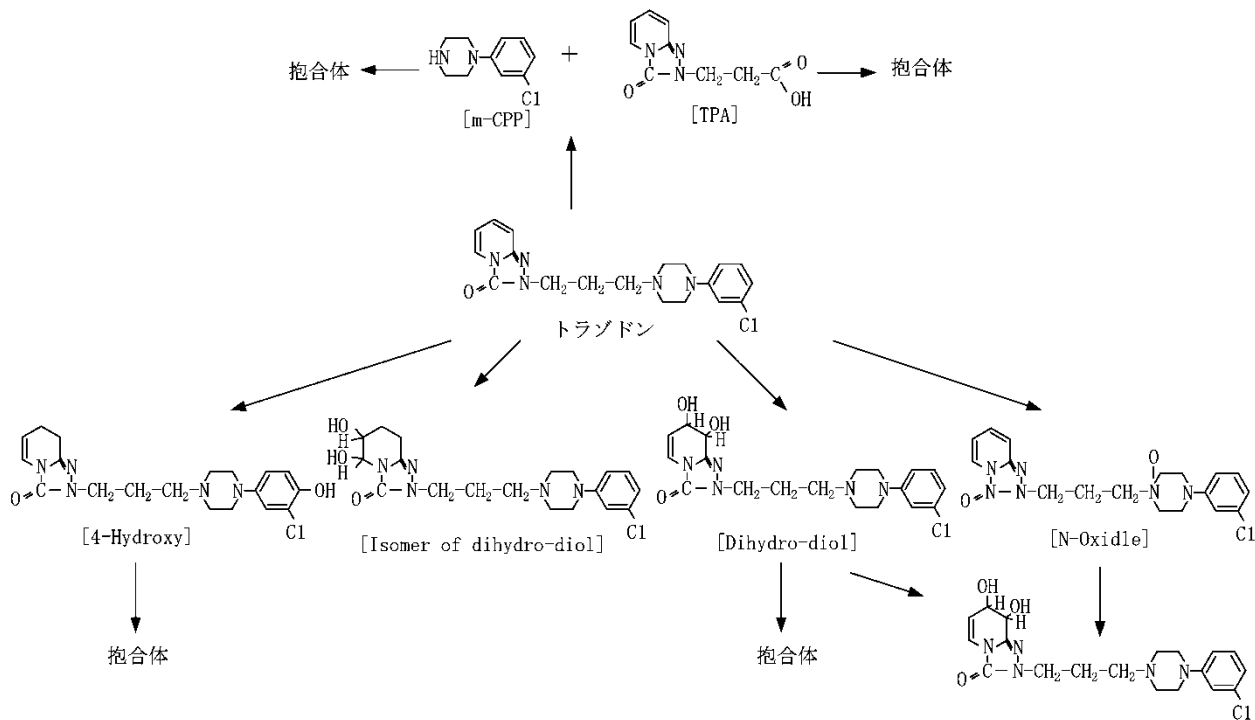
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

尿中代謝物の検索により、代謝経路は下図のようであると推定される²⁷⁾。



m-CPP : *m*-クロロフェニルピペラジン TPA : オキソトリアゾロピリジンプロピオン酸

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は主に肝代謝酵素 CYP3A4、CYP2D6 で代謝される。

(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比率

m-クロロフェニルピペラジン (*m*-CPP) は薬理的に活性であるが、オキソトリアゾロピリジンプロピオン酸 (TPA) に、活性は認められない^{19)、22)、23)、25)}。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ²⁷⁾

	投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
トラゾドン	50	2.6	940	6.4	7.12
	100	3.4	1,330	6.8	13.07
<i>m</i> -CPP	50	3.4	10.3	7.8	0.14
	100	5.2	28.1	6.7	0.36

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎

(2) 排泄率

トラゾドン塩酸塩 100mg を経口投与すると、トラゾドン、その代謝物 (TPA、4-ヒドロキシ体、ジヒドロジオール体、*m*-CPP) 及びこれらの抱合体が 24 時間後尿中に投与量の 36.0% 排泄された²⁷⁾。

外国において、¹⁴C-トラゾドン塩酸塩を絶食時に経口投与すると、投与後 70 時間で尿中に投与量の 66.5% が、72 時間で糞中に 15.9% が排泄された。

非絶食時には 70 時間で尿中に 72.7% が、72 時間で糞中に 19.9% が排泄された (外国人データ)³⁵⁾。

(参考) ラットにおけるデータ

1) 尿・糞・呼気中排泄

Wistar 系ラットでは経口投与後 96 時間まで尿中に投与量の 38.6%、糞中に 60.1% が排泄され、体内からの消失は速やかであった。呼気中にはほとんど排泄されなかった³²⁾。

イヌでは経口投与後 5 日間で尿及び糞中へそれぞれ投与量の 36.0%、58.6% が排泄された。

2) 胆汁中排泄³⁴⁾

ラットでは経口投与後 1 時間で投与量の約 50%、8 時間で 80% が胆汁中へ排泄された。

(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

トラゾドンは P 糖蛋白 (P-gp) の基質ではないが、P-gp 発現の誘導作用及び非常に弱い阻害作用を有する (*in vitro*)³⁶⁾。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. サキナビルメシル酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

<解説>

2. 本剤はCYP3A4で代謝されるため、サキナビルメシル酸塩との併用により本剤の血中濃度が増加し、QT延長等の副作用が発現するおそれがある。

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

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) 心筋梗塞回復初期の患者及び心疾患の患者又はその既往歴のある患者 [循環器系に影響を及ぼすおそれがある。]
- (2) 緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進のある患者 [抗コリン作用を若干有するため、症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣発作を起こすおそれがある。]
- (4) 躁うつ病の患者 [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) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]
- (9) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

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) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (2) 陰茎及び陰核の持続性勃起が起こることが報告されているので、本症状が発現した場合には直ちに投与を中止すること。
- (3) 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。
- (4) 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) 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。
- (6) 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。
- (7) 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、不安、睡眠障害等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

7. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素 CYP3A4、CYP2D6 で代謝される。

(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
サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ)	本剤の血中濃度が増加し、重篤な心血管系の副作用 (QT 延長等) を起こすおそれがある。	CYP3A4 阻害作用により本剤の代謝が阻害される。

(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
降圧剤	起立性低血圧及び失神を含む低血圧が起こるおそれがあるので、降圧剤の用量調節に注意すること。	本剤によってもまた、血圧低下があらわれることがある。
アルコール 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	本剤の作用が増大するおそれがある。 なお、できるだけ飲酒は避けさせること。	中枢神経抑制作用が増強される。
モノアミン酸化酵素阻害剤	これらの薬剤の中止直後あるいは併用する場合に、本剤の作用が増大するおそれがあるので、本剤の投与量を徐々に増量するなど慎重に投与を開始すること。	機序不明
強心配糖体 ジゴキシン等 フェニトイン	血清中のジゴキシン濃度又はフェニトイン濃度が上昇するおそれがある。	機序不明
フェノチアジン誘導体 クロルプロマジン等	血圧低下を起こすおそれがある。	ともに α 受容体遮断作用を有する。
ワルファリン	プロトロンビン時間の短縮がみられたとの報告がある。	機序不明
カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下し、作用が减弱するおそれがある。	CYP3A4の誘導作用により本剤の代謝が促進される。
CYP3A4阻害剤 リトナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により本剤の代謝が阻害される。
タンドスピロン パロキセチン アミトリプチリン	セロトニン症候群を起こすおそれがある。	機序不明

<解説>

タンドスピロン、パロキセチン、アミトリプチリンの各薬剤と本剤を併用した場合にセロトニン症候群の発現例^{37)~39)}が報告されている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例数 7,419 例中、副作用発現症例は 1,122 例 (15.1%) であり、副作用発現件数は延べ 1,585 件であった。その主なものは、眠気 321 件 (4.33%)、めまい・ふらつき 270 件 (3.64%)、口渇 215 件 (2.90%)、便秘 134 件 (1.81%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **QT 延長 (頻度不明)、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) (頻度不明)、心室細動 (頻度不明)、心室性期外収縮 (頻度不明)** : QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、心室性期外収縮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。
- 2) **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こと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
なお、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。
- 3) **セロトニン症候群 (頻度不明)** : セロトニン症候群があらわれることがあるので、錯乱、発汗、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等が認められた場合には、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。
- 4) **錯乱 (頻度不明)、せん妄 (0.07%)** : 錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **麻痺性イレウス (0.03%)** : 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) を来とし、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **持続性勃起 (頻度不明)** : 陰茎及び陰核の持続性勃起が起こることが報告されているので、本症状が発現した場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(持続性勃起の治療として、エピネフリン、ノルエピネフリンなどの α -アドレナリン作動薬の海綿体内注射及び外科的処置が行われた症例が報告されている。)
- 7) **無顆粒球症 (頻度不明)** : 無顆粒球症があらわれたとの報告があるので、血液検査等の観察を十分に行い、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。

(3) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	低血圧、動悸・頻脈	失神、徐脈、不整脈	高血圧、起立性低血圧
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき、頭痛・頭重、構音障害、振戦等のパーキンソン症状、頭がボーッとする、視調節障害(霧視、複視等)、不眠、運動失調、躁転	痙攣、焦燥感、流涎、健忘、知覚障害、幻覚、運動過多、不安、見当識障害、口周囲不随意運動、集中力低下	興奮、妄想、性欲亢進、性欲減退、悪夢、怒り・敵意(攻撃的反応)、異常感覚、インポテンス、協調運動障害、激越
過敏症 ^{注1)}	浮腫、発疹	そう痒感	眼瞼そう痒感
血液	白血球減少、貧血	白血球増多	溶血性貧血、血小板減少
消化器	口渇、便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛	下痢、胃重感、嚥下障害、腹部膨満感、味覚異常	食欲亢進、胸やけ
肝臓 ^{注2)}	肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P、 γ -GTPの上昇等)		
その他	倦怠感、ほてり、脱力感、排尿障害	鼻閉、関節痛、筋肉痛、発汗、眼精疲労、耳鳴、尿失禁、頻尿、射精障害、月経異常、乳房痛、胸痛、体重減少、体重増加、疲労、悪寒、血清脂質増加	息切れ、血尿、乳汁分泌、眼球充血、低ナトリウム血症、発熱

注1：このような症状があらわ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。

注2：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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時迄の調査	使用成績調査 (1991年6月28日～1995年6月27日)	合計
調査施設数	131	716	847
調査症例数	1,040	6,379	7,419
副作用発現症例数	301	821	1,122
副作用発現件数	456	1,129	1,585
副作用発現症例率	28.94%	12.87%	15.12%

副作用の種類	副作用発現件数 (発現症例率%)		
皮膚・皮膚付属器障害	7 (0.67)	10 (0.16)	17 (0.23)
蕁麻疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
掻痒感	3 (0.29)	1 (0.02)	4 (0.05)
発疹	4 (0.38)	9 (0.14)	13 (0.18)
筋・骨格系障害	3 (0.29)	2 (0.03)	5 (0.07)
関節痛	3 (0.29)	1 (0.02)	4 (0.05)
筋(肉)痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	125 (12.01)	226 (3.54)	351 (4.73)
運動過多	2 (0.19)	—	2 (0.03)
アカシジア	—	1 (0.02)	1 (0.01)
運動失調	1 (0.10)	3 (0.05)	4 (0.05)
ジスキネジア	—	1 (0.02)	1 (0.01)
嘔声	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肩こり	1 (0.10)	2 (0.03)	3 (0.04)
筋強剛	—	2 (0.03)	2 (0.03)
手指のこわばり	—	1 (0.02)	1 (0.01)
痙攣	1 (0.10)	1 (0.02)	2 (0.03)
てんかん	—	1 (0.02)	1 (0.01)
構音障害	8 (0.77)	16 (0.25)	24 (0.32)
覚醒困難	—	1 (0.02)	1 (0.01)
頭がボーッとする	5 (0.48)	15 (0.24)	20 (0.27)
振戦	9 (0.87)	8 (0.13)	17 (0.23)
仮面様顔貌	—	1 (0.02)	1 (0.01)
パーキンソニズム	—	3 (0.05)	3 (0.04)
頭痛・頭重(感)	11 (1.06)	24 (0.38)	35 (0.47)
しびれ(感)	—	3 (0.05)	3 (0.04)
知覚障害	3 (0.29)	—	3 (0.04)
筋弛緩	—	1 (0.02)	1 (0.01)
歩行異常	1 (0.10)	8 (0.13)	9 (0.12)
めまい	—	45 (0.71)	—
立ちくらみ	—	13 (0.20)	—
ふらつき(感)	—	113 (1.77)	—
(括弧内)	99 (9.52)	13 (0.20)	270 (3.64)
副作用の種類	副作用発現件数 (発現症例率%)		

自律神経系障害	65 (6.25)	157 (2.46)	222 (2.99)
口 渴	65 (6.25)	150 (2.35)	215 (2.90)
流 涎	—	4 (0.06)	4 (0.05)
発 汗	—	2 (0.03)	2 (0.03)
自律神経失調	—	1 (0.02)	1 (0.01)
視 覚 障 害	7 (0.67)	16 (0.25)	23 (0.31)
霧 視 (感)	—	6 (0.09)	6 (0.08)
調 節 障 害	7 (0.67)	5 (0.08)	12 (0.16)
複 視	—	1 (0.02)	1 (0.01)
眼 の 乾 燥 感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
眼 精 疲 労	—	1 (0.02)	1 (0.01)
涙 嚢 腫 脹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
聴 覚 ・ 前 庭 障 害	1 (0.10)	1 (0.02)	2 (0.03)
耳 鳴	1 (0.10)	—	1 (0.01)
耳 閉 感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
苦 味	—	1 (0.02)	1 (0.01)
精 神 障 害	96 (9.23)	274 (4.30)	370 (4.99)
眠 気	85 (8.17)	235 (3.68)	320 (4.31)
覚 醒 遅 延	—	1 (0.02)	1 (0.01)
幻 視	—	1 (0.02)	1 (0.01)
幻 聴	—	1 (0.02)	1 (0.01)
健 忘 (症)	2 (0.19)	2 (0.03)	4 (0.05)
失 見 当 識	—	1 (0.02)	1 (0.01)
思 考 減 退	—	1 (0.02)	1 (0.01)
い ら い ら 感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
焦 躁 感	1 (0.10)	3 (0.05)	4 (0.05)
睡 眠 障 害	1 (0.10)	3 (0.05)	4 (0.05)
精 神 分 裂 病	—	1 (0.02)	1 (0.01)
譫 妄	1 (0.10)	4 (0.06)	5 (0.07)
躁 転	—	8 (0.13)	8 (0.11)
不 安	—	2 (0.03)	2 (0.03)
愁 訴 増 加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
不 眠 (症)	3 (0.29)	10 (0.16)	13 (0.18)
関 係 念 慮	1 (0.10)	—	1 (0.01)
異 常 体 験	1 (0.10)	—	1 (0.01)
う つ 症 状 悪 化	—	1 (0.02)	1 (0.01)
集 中 力 低 下	—	1 (0.02)	1 (0.01)
拒 薬 傾 向	—	1 (0.02)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
	69 (6.63)	145 (2.27)	214 (2.88)
消化管障害	69 (6.63)	145 (2.27)	214 (2.88)
嚥下障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
嚥下困難	—	2 (0.03)	2 (0.03)
悪心	—	10 (0.16)	10 (0.13)
嘔気	} 12 (1.15)	12 (0.19)	} 25 (0.34)
嘔吐		1 (0.02)	
胃潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.01)
下痢	4 (0.38)	1 (0.02)	5 (0.07)
口唇のあれ	—	1 (0.02)	1 (0.01)
口内炎	1 (0.10)	—	1 (0.01)
胸やけ	1 (0.10)	2 (0.03)	3 (0.04)
食欲不振	7 (0.67)	9 (0.14)	16 (0.22)
舌荒れ	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腹痛	1 (0.10)	3 (0.05)	4 (0.05)
胃不快感	—	6 (0.09)	6 (0.08)
胃痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腹部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃重感	3 (0.29)	—	3 (0.04)
便秘	1 (0.10)	—	1 (0.01)
便秘	41 (3.94)	93 (1.46)	134 (1.81)
腹部膨満感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
麻痺性イレウス	—	2 (0.03)	2 (0.03)
歯痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃腸症状	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肝臓・胆管系障害	—	41 (0.64)	41 (0.55)
肝機能障害	—	11 (0.17)	11 (0.15)
肝障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
AST (GOT) 上昇	—	9 (0.14)	9 (0.12)
ALT (GPT) 上昇	—	15 (0.24)	15 (0.20)
γ-GTP 上昇	—	14 (0.22)	14 (0.19)
代謝・栄養障害	—	13 (0.20)	13 (0.18)
Al-P 上昇	—	3 (0.05)	3 (0.04)
LDH 上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血清コレステロール上昇	—	3 (0.05)	3 (0.04)
低蛋白血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血清総蛋白減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
血清アミラーゼ上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
トリグリセライド上昇	—	2 (0.03)	2 (0.03)
内分泌障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
男性乳房痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
心・血管障害（一般）	9 (0.87)	23 (0.36)	32 (0.43)
起立性低血圧	7 (0.67)	14 (0.22)	21 (0.28)
失神	1 (0.10)	—	1 (0.01)
低血圧	—	7 (0.11)	7 (0.09)
血圧低下	1 (0.10)	2 (0.03)	3 (0.04)
心拍数・心リズム障害	10 (0.96)	12 (0.19)	22 (0.30)
徐脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
洞性徐脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
動悸	} 10 (0.96)	8 (0.13)	} 20 (0.27)
頻脈		2 (0.03)	
不整脈	—	1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸器系障害	5 (0.48)	4 (0.06)	9 (0.12)
呼吸困難	—	1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
鼻閉	4 (0.38)	2 (0.03)	6 (0.08)
鼻出血	1 (0.10)	—	1 (0.01)
赤血球障害	—	7 (0.11)	7 (0.09)
汎血球減少(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
貧血	—	3 (0.05)	3 (0.04)
血色素減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
赤血球減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
ヘマトクリット値減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
ヘモグロビン減少	—	1 (0.02)	1 (0.01)
白血球・網内系障害	—	15 (0.24)	15 (0.20)
顆粒球減少(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
好中球減少	—	1 (0.02)	1 (0.01)
好酸球増多(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
単球増多(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
白血球減少(症)	—	9 (0.14)	9 (0.12)
白血球増多(症)	—	3 (0.05)	3 (0.04)
リンパ球増多(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板減少(症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
泌尿器系障害	8 (0.77)	30 (0.47)	38 (0.51)
尿失禁	1 (0.10)	6 (0.09)	7 (0.09)
尿閉	—	7 (0.11)	7 (0.09)
排尿困難	—	7 (0.11)	7 (0.09)
排尿障害	6 (0.58)	8 (0.13)	14 (0.19)
BUN上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
頻尿	1 (0.10)	1 (0.02)	2 (0.03)
男性生殖(器)障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
射精遅延	—	1 (0.02)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
	女性生殖（器）障害	—	2 (0.03)
月経不順	—	2 (0.03)	2 (0.03)
一般的全身障害	34 (3.27)	73 (1.14)	107 (1.44)
悪寒	1 (0.10)	—	1 (0.01)
胸部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
体重減少	1 (0.10)	—	1 (0.01)
体重増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
疲労	—	1 (0.02)	1 (0.01)
倦怠（感）	19 (1.83)	45 (0.71)	64 (0.86)
気分不良	—	2 (0.03)	2 (0.03)
浮腫	3 (0.29)	12 (0.19)	15 (0.20)
ほてり	6 (0.58)	2 (0.03)	8 (0.11)
脱力（感）	4 (0.38)	15 (0.24)	19 (0.26)

(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

1) 肝障害を有する患者における副作用発現頻度

使用成績調査において、肝障害を有する患者（121/2,818例）の副作用発現頻度は13.22%（16/121例）であり、肝障害を有しない患者の12.74%（343/2,693例）と有意差は認められなかった。副作用の発現は16例に26件認められ、その内訳は眠気5件、倦怠（感）4件、GOT上昇2件、GPT上昇2件、構音障害、頭がボーッとする、振戦、頭痛、歩行異常、口渇、幻聴、思考減退、うつ症状悪化、拒薬傾向、血清コレステロール上昇、汎血球減少（症）、白血球減少（症）各1件であった。

2) 腎障害を有する患者における副作用発現頻度

使用成績調査において、腎障害を有する患者（26/2,818例）の副作用発現頻度は19.23%（5/26例）であり、腎障害を有しない患者の12.70%（354/2,788例）と有意差は認められなかった。副作用の発現は5例に7件認められ、その内訳は口渇2件、ふらつき（感）、眠気、いらいら感、嘔気、倦怠（感）各1件であった。

3) 高齢者における副作用発現頻度

使用成績調査において、65歳以上の高齢者702例中、副作用発現は95例に148件、副作用発現頻度は13.53%（95/702例）であり、64歳以下の症例の12.54%（265/2,144例）と有意差は認められなかった。器官別大分類別にみた副作用発現症例率は中枢・末梢神経系障害4.27%（30例）が最も多く、次いで自律神経系障害3.70%（26例）、精神障害3.28%（23例）、消化管障害1.85%（13例）、一般的全身障害1.00%（7例）、肝臓・胆管系障害0.85%（6例）の順であった。主な副作用の種類は眠気1.85%（13例）、口渇3.28%（23例）、ふらつき（感）2.71%（19例）、便秘1.14%（8例）等であった。

(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. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照]
- 2) 過敏症：浮腫、発疹、そう痒感、眼瞼そう痒感があらわ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。
[「8. 副作用（3）その他の副作用」の項参照]

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へごくわずかに移行する。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

使用成績調査において、14歳以下の小児（6/2,818例）の副作用発現頻度は16.67%（1/6例）であり、15歳以上の症例の12.78%（359/2,810例）と有意差は認められなかった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(1) 症状

- 1) 本剤の過量投与により、眠気と嘔吐がもっとも頻繁にみられ、また、torsades de pointes、QT 延長、心電図変化、持続性勃起、呼吸停止、痙攣発作、立ちくらみ、ふらつきが発現することが報告されている。
- 2) 本剤の過量投与の患者に次の薬剤を併用した症例で死亡例が報告されている。
アルコール、アモバルビタール、クロルジアゼポキシド、メプロバメート又はアルコール・抱水クロラール・ジアゼパム

(2) 処置

本剤に対する解毒剤はないので、過量投与の症状があらわれた場合には、胃洗浄、輸液等の適切な処置を行うこと。

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) 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。
- (3) 電気ショック療法との併用は、経験がないため避けること。

〈解説〉

- (1) 米国食品医薬品局 (FDA) は大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象に抗うつ剤投与による短期プラセボ対照臨床試験の検討を行った。その結果、プラセボを投与された患者と比較して、24 歳以下の患者では抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現リスクが高くなることが示唆された。これらの検討結果に基づき、2007 年 5 月、FDA は米国で販売されている抗うつ剤の添付文書に 18~24 歳の患者に対する注意喚起を記載するよう指示を行った。なお、25 歳以上の患者における発現リスクの上昇は認められず、65 歳以上においては発現のリスクは低下することが示唆されている。

・2007 年 5 月の米国における添付文書改訂に関する情報は以下の URL 参照。

国立医薬品食品衛生研究所 医薬品安全性情報 Vol.5 No.10 p.15

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/10070517.pdf>

- (2) 2010 年 3 月、EMA (欧州医薬品庁) のファーマコヴィジランス諮問委員会 (Pharmacovigilance Working Party : PhVWP) の選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及び三環系抗うつ剤と骨折のリスクについての評価報告書を受け、医薬品医療機器総合機構においても SSRI 及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤の骨折の評価が行われた。
その結果、海外の疫学調査において、50 歳以上の患者が SSRI 及び三環系抗うつ剤を服用した場合、機序は明らかではないが、骨折リスクが高くなることが示唆された。

EMA (欧州医薬品庁) のファーマコヴィジランス諮問委員会 (Pharmacovigilance Working Party : PhVWP) は、2010 年 3 月抗うつ剤と骨折リスクの増加について多くの論文を評価し、評価報告書を公開した。

Monthly report from the PhVWP March 2010 meeting

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf

16. その他

- ・副作用発生原因及び処置方法

めまい・ふらつき： α 受容体遮断作用によると考えられる。

口渇、便秘、視調節障害、排尿障害：抗コリン作用によると考えられる。

持続性勃起：陰茎強直（12-24時間）の1例において、エピネフリンの海綿体内注射が行われ、正常な勃起作用を伴う即効性の陰茎強直の回復がみられた。（米国PDR 1991年）

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

α 遮断作用を示し、低用量から血圧を下降させたが、心電図及び心筋内伝導に対する作用は軽度で、イミプラミンに比べて弱かった。

摘出回腸のヒスタミンによる収縮を抑制し、比較的強い抗ヒスタミン作用を示した。

セロトニンによる気管支及び腸管の収縮抑制を示した²⁵⁾。

その他、高濃度で摘出腸管、子宮の自動運動抑制作用及び溶血作用を示し、高用量で腸管輸送能抑制作用、多シナプス反射抑制作用、胆汁分泌促進作用及び尿量並びに尿中電解質排泄の抑制作用、眼圧低下作用を示した。

(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

動物種	性別	経口投与	LD ₅₀ 値 (mg/kg ⁴⁰)	
			皮下投与	静脈内投与
Jc1 : ICRマウス	♂	548	>1,500	96
	♀	423	>1,500	103
Jc1 : SDラット	♂	611	3,020	40
	♀	880	2,729	63

発現した主要症状は自発運動の低下、もだえ、振戦及び痙攣であった。死亡例では死亡直前に呼吸抑制が観察され、静脈内投与による死亡例に肺のうっ血及び水腫が観察されたことから、死因は呼吸抑制によるものと判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットにおける4週間又は26週間経口投与試験では、100mg/kg以上で流涎、自発運動低下、150mg/kg以上で傾眠、300mg/kg以上で、体重増加抑制、腹臥、皮膚蒼白、皮温低下、滑面小胞体増生を伴う肝細胞腫大等が観察され、450mg/kg投与で死亡がみられた。無影響量は30mg/kgであった。

イヌでの13週間経口投与試験では、30mg/kg投与により6例中1例が瀕死状態となった。また、生存例では自発運動減少、振戦、肝臓重量増加がみられた。無影響量は10mg/kgであった⁴¹⁾。

2) 慢性毒性

ラットにおける78週間経口投与試験では、100mg/kg以上で流涎、自発運動低下が、300mg/kgで摂餌量の低下、腹臥、四肢蒼白、皮温低下等が観察されたが、血液・生化学検査、病理学検査での変化はなかった。無影響量は30mg/kgであった。

イヌでの52週間経口投与試験では、40mg/kgで10例中3例が8週までに死亡し、以後30mg/kgに減量したが、運動失調、痙攣、赤血球数軽度低下、GPT軽度上昇、肝臓の弾力消失、肝表面の顆粒状化が観察された。20mg/kg投与群の雌1例が剖検直前に死亡したが、一般臨床所見、臨床検査、病理形態学的検査では変化は認められなかった。無影響量は10mg/kgであった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットへの最高用量群(250mg/kg)において、親動物の生殖能に異常はなく、胎仔及び新生仔に対する影響も認めなかった。

2) 器官形成期投与試験⁴²⁾

Crj:CD(SD)系ラットへの30mg/kg以上投与で母動物に自発運動抑制、眼瞼下垂、腹臥等の症状の発現、体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。

300mg/kgを投与された親動物の胎仔で発育抑制、死亡数増加等が認められたが、催奇形性は認められなかった。

300mg/kg投与で新生仔に軽度の発育抑制が認められたが、行動学習機能、生殖機能及び次世代動物に対する影響はなかった。

母動物での無影響量は30mg/kg、次世代動物では100mg/kgであった。

ウサギへの10mg/kg以上投与で母動物に体重増加抑制がみられたが、胎仔に対する影響は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験⁴³⁾

Crj:CD(SD)系ラットへの10mg/kg以上の投与で母動物に自発運動抑制、眼瞼下垂等の症状がみられ、100mg/kg投与で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。

新生仔に対しては30mg/kg以上で体重増加抑制が認められたが、行動学習機能、生殖機能への影響はみられなかった。

母動物及び新生仔における無影響量は、100mg/kgであった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

①身体依存性試験

自然禁断及びナロキソン禁断による直接依存性試験で退薬症状の発現は認められなかった。
モルヒネ依存ラット及びフェノバルビタール依存ラットとの交差依存性も認められなかった。

②精神依存性試験

モルヒネ又はメタンフェタミン自己摂取強化サルによる交差摂取試験で、自己摂取回数の増加は認められず、薬物探索行動の強化はみられなかった。

2) 抗原性

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー反応、4 時間受動性皮膚アナフィラキシー反応、寒天ゲル内沈降反応及びマウスを用いた 24 時間受動性皮膚アナフィラキシー反応で抗体産生は認められなかった。

3) 変異原性

ネズミチフス菌、大腸菌を用いた復帰変異原性試験、哺乳動物の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を示さず、変異原性は認められなかった。

4) 癌原性

Crj : B6C3F1 マウス 18 ヶ月、ラット 91 週の混餌投与により、腫瘍の発現頻度の上昇、特定腫瘍発現の早期化、まれな腫瘍の集中化はみられず、癌原性を示す可能性はなかった⁴⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：デジレル錠 25 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
デジレル錠 50 劇薬、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：トラゾドン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）
（「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

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

【取扱い上の注意】

着色することがあるので、高温多湿を避けて保存すること。

(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）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

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

デジレル錠 25：100錠（PTP）
500錠（プラスチック容器）
デジレル錠 50：100錠（PTP）
500錠（プラスチック容器）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
プラスチック容器：ポリエチレン（白色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：レスリン錠 25、レスリン錠 50
同効薬：イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、マプロチリン塩酸塩、
ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩

9. 国際誕生年月日

1971年10月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
デジレル錠 25	1991年6月28日	03AM-0446
デジレル錠 50	1991年6月28日	03AM-0447

11. 薬価基準収載年月日

1991年8月23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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知：デジレル錠 25 2001年12月
デジレル錠 50 2001年12月

14. 再審査期間

6年（1991年6月28日～1997年6月27日）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
デジレル錠 25	101568303	1179037F1037	611170824
デジレル錠 50	101571303	1179037F2033	611170825

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 樋口 輝彦 : Prog Med 19 (11) : 2563, 1999 [L49990082715]
- 2) Gillin, J. C. et al. : Hum Neurobiol 1 : 211, 1982 [L20030519013]
- 3) 金田 圭司ほか : 臨床精神医学 25 (9) : 1115, 1996 [L49990009025]
- 4) 柏井 洋平ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1439, 1989 [L20030530011]
- 5) 上島 国利ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1451, 1989 [L20030530016]
- 6) 並木 正義ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1489, 1989 [L20030530019]
- 7) 筒井 末春ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1465, 1989 [L20030530023]
- 8) 大矢 大ほか : 薬理と治療 18 (5) : 2113, 1990 [L20030530029]
- 9) 石郷岡 純ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1519, 1989 [L20030530030]
- 10) 筒井 末春ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1503, 1989 [L20030530040]
- 11) 工藤 義雄ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1529, 1989 [L20030530049]
- 12) 筒井 末春ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1479, 1989 [L20030530054]
- 13) 村崎 光邦ほか : 臨床評価 18 : 279, 1990 [L20030613043]
- 14) 斉藤 正己ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1385, 1989 [L20030602012]
- 15) 斉藤 正己ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1399, 1989 [L20030602014]
- 16) 村崎 光邦ほか : 臨床評価 18 : 251, 1990 [L49990043057]
- 17) 並木 正義ほか : 臨床と研究 68 : 1497, 1991 [L49990043230]
- 18) 筒井 末春ほか : 臨床医薬 6 : 1193, 1990 [L49990043865]
- 19) 池上 輝ほか : 日本薬理学雑誌 93 (3) : 145, 1989 [L20030530058]
- 20) Clements-Jewery, S. et al. : Neuropharmacology 19 (12) : 1165, 1980 [L20030530061]
- 21) Hyslop, D. K. et al. : Br J Pharmacol 71 (2) : 359, 1980 [L20030530067]
- 22) Maj, J. et al. : J Neural Transm 44 (3) : 237, 1979 [L20030530070]
- 23) Cioli, V. et al. : Pharmacol Res Commun 16 (1) : 85, 1984 [L20030530074]
- 24) Clements-Jewery, S. : Neuropharmacology 17 (9) : 779, 1978 [L20030602001]
- 25) 洲加本 孝幸ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1317, 1989 [L20030602005]
- 26) 木下 利彦ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1409, 1989 [L20030602008]
- 27) 藤原 茂ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1365, 1989 [L20030602010]
- 28) Nilsen O.G. et al. : Pharmacol Toxicol 71 : 150, 1992 [L49990035901]
- 29) Greenblatt, G. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 42 : 193, 1987 [L20030602017]
- 30) 藤原 茂ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1343, 1989 [L20030602038]
- 31) 栗田 則男ほか : 薬物動態 3 (2) : 155, 1988 [L20030602040]
- 32) 藤原 茂ほか : 薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1353, 1989 [L20030602042]
- 33) Verbeeck, R. K. et al. : Br J Clin Pharmacol 22 (3) : 367, 1986 [L20030602019]
- 34) Yamato, C. et al. : Xenobiotica 4 : 313, 1974 [L20030602045]
- 35) Jauch, R. et al. : Arzneimittelforschung 26 : 2084, 1976 [L20030602023]
- 36) Störmer E et al. : J Clin Pharmacol 41(7) : 708, 2001
- 37) Kaneda, Y. et al. : Gen Hosp Psychiatry 23 : 98, 2001 [L20120517015]
- 38) Reeves, R. R. et al. : Psychosomatics 36 : 159, 1995 [L49990004523]
- 39) Nishijima, K. et al. : Int Clin Psychopharmacol 11 : 289, 1996 [L20120517014]

- 40) 大西 瑞男ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1247, 1989 [L20030602025]
41) 永田 良一ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1259, 1989 [L20030602028]
42) 小野 千鶴子ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1283, 1989 [L20030602030]
43) 小野 千鶴子ほか：薬理と治療 17 (Suppl. 5) : 1301, 1989 [L20030602032]
44) 武部 秀太郎ほか：基礎と臨床 23 (15) : 5865, 1989 [L20030602034]

2. その他の参考文献

PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR) (1991)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

商品名	会社名	国名	許可年
TRITTICO	Angelini	イタリア	1971年
DESYREL	Mead Johnson	アメリカ	1981年
MOLIPAXIN	Roussel	イギリス	1980年
THOMBRAN	Thomae	ドイツ	1977年
PRAGMAREL	UPSA	フランス	1977年
DESYREL	Bristol	カナダ	1981年

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「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、米国及び英国とは異なる。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へごくわずかに移行する。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年10月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Published prospective cohort studies, case series, and case reports over several decades with DESYREL use in pregnant women have not identified any drug-associated risks of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (see Data). Trazodone hydrochloride has been shown to cause increased fetal resorption and other adverse effects on the fetus in the rat when given at dose levels approximately 7.3 to 11 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day in adults on mg/m^2 basis. There was also an increase in congenital anomalies in the rabbit at approximately 7.3 to 22 times the MRHD on a mg/m^2 basis (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In</p>

the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryofetal risk

A prospective, longitudinal study followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. The women who discontinued antidepressants during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressants. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.

Data

Human Data

While available studies cannot definitively establish the absence of risk, published data from prospective cohort studies, case series, and case reports over several decades have not identified an association with trazodone use during pregnancy and major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. All available studies have methodological limitations, including small sample size and inconsistent comparator groups.

Animal Data

No teratogenic effects were observed when trazodone was given to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at oral doses up to 450 mg/kg/day. This dose is 11 and 22 times, in rats and rabbits, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day in adults on a mg/m² basis. Increased fetal resorption and other adverse effects on the fetus in rats at 7.3 to 11 times the MRHD and increase in congenital anomalies in rabbits at 7.3 to 22 times the MRHD on a mg/m² basis were observed. No further details on these studies are available.

8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature report the transfer of trazodone into human milk. There are no data on the effect of trazodone on milk

	<p>production. Limited data from postmarketing reports have not identified and association of adverse effects on the breastfed child. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DESYREL and any potential adverse effects on the breastfed child from DESYREL or from the underlying maternal condition.</p>
<p>英国の SPC (2018 年 8 月)</p>	<p>Pregnancy:</p> <p>Data on a limited number (<200) of exposed pregnancies indicate no adverse effects of Molipaxin/Trazodone on pregnancy or on the health of the foetus/newborn child. To date, no other relevant epidemiological data area available. The safety of Molipaxin/Trazodone in human pregnancy has not been established. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development at therapeutic doses. On basic principles, therefore, its use during the first trimester should be avoided.</p> <p>Caution should be exercised when prescribing to pregnant women. When Molipaxin/Trazodone is used until delivery, newborns should be monitored for the occurrence of withdrawal symptoms.</p> <p>Lactation:</p> <p>Limited data indicate that excretion of Molipaxin/Trazodone in human breast milk is low, but levels of the active metabolite are not known. Due to the paucity of data, a decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Molipaxin/Trazodone should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Molipaxin/Trazodone therapy to the woman.</p>

(2) 小児に関する記載

本邦における「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国とは異なる。

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018 年 10 月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

