

抗うつ剤

規制区分: 劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)}
貯法: 室温保存
使用期限: 包装箱、ラベルに表示。 使用期限を過ぎた製品 は使用しないこと。

トラゾドン 塩酸塩錠 25mg「アメル」
トラゾドン 塩酸塩錠 50mg「アメル」

TRAZODONE HCl
〈トラゾドン塩酸塩製剤〉

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00153	22500AMX01961
薬価収載	2014年6月	2014年6月
販売開始	2014年8月	2014年9月

【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]

【用法・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。

【組成・性状】

1. 組成

販売名	トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」	トラゾドン塩酸塩錠50mg「アメル」
有効成分	1錠中、トラゾドン塩酸塩25mgを含有する。	1錠中、トラゾドン塩酸塩50mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、無水乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、カルナウバロウ

【使用上の注意】



1. 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]

2. 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。

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
* トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」	フィルムコーティング錠	白色~淡黄白色	 直径:約 6.6mm 厚さ:約 2.9mm 質量:約102.5mg	KW012
* トラゾドン塩酸塩錠50mg「アメル」	フィルムコーティング錠	白色~淡黄白色	 直径:約 7.1mm 厚さ:約 3.1mm 質量:約128.0mg	KW013

【効能・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]

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

- (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。

3. 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(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(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

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用(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**：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。
- 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。
- セロトニン症候群**：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。
- 錯乱、せん妄**：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。
- 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。
- 持続性勃起**：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。)
- 無顆粒球症**：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。

(2)その他の副作用

	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2)}	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、性欲亢進、胸やけ

	頻度不明
肝 臓 ^{注3)}	肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-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2) 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3) 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。

5. 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ため減量するなど注意すること。

6. 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。]

7. 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。

8. 過量投与

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・抱水クロラル・ジアゼパム

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。

9. 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。]

10. 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。

【薬物動態】

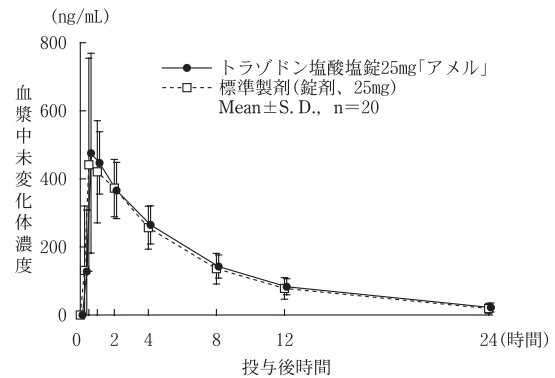
〈生物学的同等性試験〉¹⁾

トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」及びトラゾドン塩酸塩錠50mg「アメル」と各標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	標準製剤	試験投与量
トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」	錠剤、25mg	それぞれ1錠(トラゾドン塩酸塩として25mg)
トラゾドン塩酸塩錠50mg「アメル」	錠剤、50mg	それぞれ1錠(トラゾドン塩酸塩として50mg)

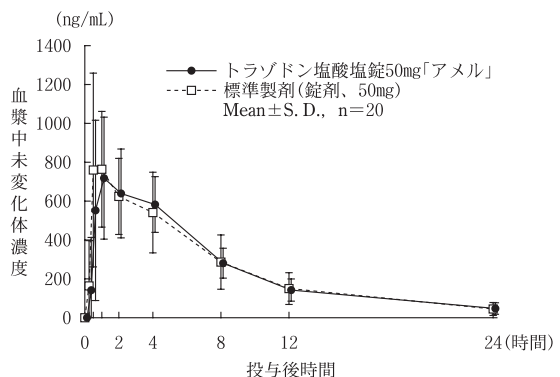
	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」	3254.45 ± 629.13	591.51 ± 182.80	0.83 ± 0.47	6.16 ± 1.26
標準製剤 (錠剤、25mg)	3126.73 ± 796.23	587.34 ± 178.14	0.95 ± 0.58	5.52 ± 1.69

(Mean ± S. D., n = 20)



	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
トラゾドン塩酸塩錠50mg「アメル」	6034.19 ± 1350.11	895.44 ± 285.11	1.80 ± 1.41	6.41 ± 1.78
標準製剤 (錠剤、50mg)	6073.81 ± 2354.73	939.17 ± 341.67	1.50 ± 1.36	5.96 ± 0.92

(Mean ± S. D., n = 20)



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

〈溶出挙動〉²⁾

トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」・錠50mg「アメル」は、それぞれ日本薬局方医薬品規格第3部に定められたトラゾドン塩酸塩25mg錠・50mg錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

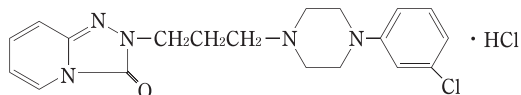
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラゾドン塩酸塩 (Trazodone Hydrochloride)

分子式：C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl

分子量：408.33

構造式：



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

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。

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。

本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは3.9～4.5である。

融点：約232℃(分解)。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉³⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」・錠50mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包 装】

トラゾドン塩酸塩錠25mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ1,000錠

トラゾドン塩酸塩錠50mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ1,000錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

** 〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料は下記にご請求下さい。

共和薬品工業株式会社 学術情報課

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

** 製造販売元

 **共和薬品工業株式会社**
大阪市北区中之島3-2-4