

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

うつ病・うつ状態治療剤
トラゾドン塩酸塩錠
レスリン[®]錠25
レスリン[®]錠50
RESLIN [®] Tablets 25, 50

剤形	白色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	レスリン [®] 錠25：1錠中トラゾドン塩酸塩 25.0 mg レスリン [®] 錠50：1錠中トラゾドン塩酸塩 50.0 mg
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1991年11月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.organonconnect.jp/

本IFは2021年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	9
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	13
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	13
1. 販売名	3	2. 薬理作用	13
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	14
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	16
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	17
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. 排泄	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報.....	20
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	20
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	21
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	5. 重要な基本的注意とその理由	21
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	22
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用	24
11. 別途提供される資材類.....	8	8. 副作用	26
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
		10. 過量投与	31

11. 適用上の注意.....	32	XI. 文献	38
12. その他の注意.....	32	1. 引用文献.....	38
IX. 非臨床試験に関する項目	33	2. その他の参考文献.....	39
1. 薬理試験.....	33	XII. 参考資料	40
2. 毒性試験.....	33	1. 主な外国での発売状況.....	40
X. 管理的事項に関する項目	36	2. 海外における臨床支援情報.....	41
1. 規制区分.....	36	XIII. 備考	43
2. 有効期間.....	36	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	43
3. 包装状態での貯法.....	36	2. その他の関連資料.....	43
4. 取扱い上の注意.....	36		
5. 患者向け資材.....	36		
6. 同一成分・同効薬.....	36		
7. 国際誕生年月日.....	36		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	36		
9. 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.....	36		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	36		
11. 再審査期間.....	37		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	37		
13. 各種コード.....	37		
14. 保険給付上の注意.....	37		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラゾドン塩酸塩はイタリアのアンジェリーニ社で合成されたトリアゾロピリジン誘導体の抗うつ薬であり、従来の三環系又は四環系抗うつ薬とは異なる構造を有する。

1971年にイタリアで最初に許可・発売された後、欧米各国において開発が進められ、1982年には米国において発売、現在では世界約30カ国で販売されている。

国内では、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、臨床試験成績の評価を基に、鐘紡株式会社（現 MSD 株式会社）が1984年から開発に着手した。開発にあたっては、とくに米国でうつ病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・心療内科領域における使用にも着目した臨床試験が実施された。なお、1988年3月からは阪急共栄物産株式会社が開発に参加した。

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。

2021年9月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) モノアミン取り込み阻害作用において、ノルアドレナリンに比べセロトニンに選択的である。
（*in vitro*、ラット）（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 2) シナプス後膜5-HT₂（セロトニン2）受容体遮断作用が比較的強い。（*in vitro*）（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 3) 抗コリン作用が弱い。（マウス）（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 4) うつ病・うつ状態に伴う抑うつ、不安・焦燥、睡眠障害などの症状に改善効果を示す。
（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- 5) 調査症例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例であった。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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

[再審査終了時]

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レスリン[®]錠 25

レスリン[®]錠 50

(2) 洋名

RESLIN[®] TABLETS 25

RESLIN[®] TABLETS 50

(3) 名称の由来

なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラゾドン塩酸塩 (JAN)

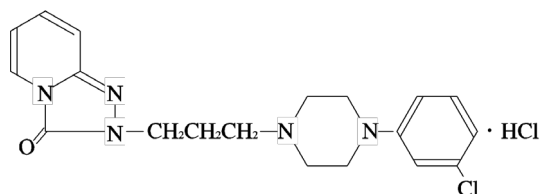
(2) 洋名 (命名法)

Trazodone Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : KB-831

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、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

(測定温度：20℃)

溶 媒	日本薬局方の溶解度表記
水	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール (95)	やや溶けにくい
クロロホルム	やや溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい
無水酢酸	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	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

クロロホルム/緩衝液

pH	2.15	5.11	8.04	10.22
分配係数	1.32	7,050	27,500	23,100

(7) その他の主な示性値

旋光性はない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存状態	結果
室温	36 ヶ月	密栓・ガラス瓶	変化なし
40℃	6 ヶ月	密栓・ガラス瓶	変化なし
50℃	6 ヶ月	密栓・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	シャーレ	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿生成反応
- (2) 日局「一般試験法、吸光度測定法（水溶液（3→100,000））」による。（紫外線吸収スペクトル：吸収極大波長：244～248 nm、273～276 nm、305～317 nm）
- (3) 日局「一般試験法、赤外吸収スペクトル測定法、(1)臭化カリウム錠剤法」による。（波数 1,704、1,641、1,596、1,436、743 cm^{-1} ）
- (4) 日局「一般試験法、定性反応、塩化物(1)、(2)（水溶液（1→50））」による。

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色調	外形		
			重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)
レスリン [®] 錠 25	フィルムコーティング錠	白色	 102.5	 6.6	 3.0
レスリン [®] 錠 50	フィルムコーティング錠	白色	 128.0	 7.1	 3.5

(3) 識別コード

販売名	本体 (錠剤)	一次包装 (PTP) の記号	
		シート本体の記号	シート耳部の記号
レスリン [®] 錠 25	(表) XD1 (裏) ☆ORGANON	(表) XD1 (裏) レスリン 25 25 mg	(表) Reslin25 (裏) レスリン 25
レスリン [®] 錠 50	(表) XD2 (裏) ☆ORGANON	(表) XD2 (裏) レスリン 50 50 mg	(表) Reslin50 (裏) レスリン 50

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法 崩壊試験法により試験をするとき、「適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の試験」に適合する。ただし、補助盤は使用しない。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	レスリン [®] 錠 25	レスリン [®] 錠 50
有効成分	1錠中 トラゾドン塩酸塩 25.0 mg	1錠中 トラゾドン塩酸塩 50.0 mg
添加剤	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、ヒプロメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

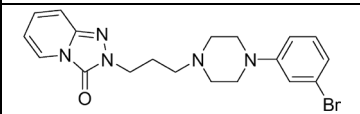
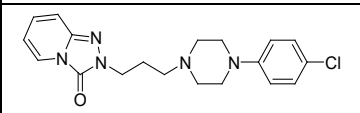
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

(副生成物、分解物)

トラゾドン塩酸塩の不純物として混在する可能性のあるものとして、下表に示す 2 種の物質が考えられる。

略称	構造式	化学名	混在の原因
ブロモ体		2-[3-[4-(<i>m</i> -ブロモフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]- <i>s</i> -トリアゾロ[4,3- <i>a</i>]ピリジン-3(2 <i>H</i>)-オン	合成副生成物
p-クロロ体		2-[3-[4-(<i>p</i> -クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル]- <i>s</i> -トリアゾロ[4,3- <i>a</i>]ピリジン-3(2 <i>H</i>)-オン	合成副生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（無包装）

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
レスリン [®] 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	シャーレ	変化なし
レスリン [®] 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

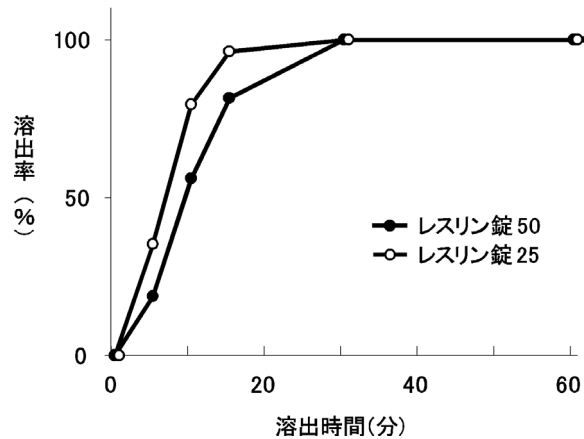
IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

試験法：日局一般試験法 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 100 rpm

試験液 水



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈レスリン®錠 25〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 (プラスチック容器)

〈レスリン®錠 50〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 (プラスチック容器)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[8.2-8.5、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

(解説)

米国 FDA が大うつ病障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む抗うつ剤の臨床試験（小児・青年期及び成人を対象した臨床試験）の分析を行った結果、24歳以下の患者で自殺念慮や自殺企図のリスクが有意に増加したと報告した。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歳以上の患者ではリスクが有意に低下したと報告している。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

195例のうつ病・うつ状態患者を対象に行った本剤と塩酸ミアンセリンの二重盲検比較試験¹⁾、及び187例を対象に行った本剤と塩酸マプロチリンの二重盲検比較試験²⁾の結果、本剤は75～200mg/日で対照薬と同等あるいはそれ以上の有用性を示し、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、と設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健常成人5例に対し本剤の50mg及び100mgを食後に単回経口投与した結果、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、50mg投与では軽微であった。また、本剤の薬物動態は外国人での結果と同様であった³⁾。

また、健常成人6名に対して本剤を1回25mg、1日3回、食後に14日間連続経口投与した結果、第1日目に軽度の眠気、頭がボーッとするなど自覚症状がみられたが、速やかに消失した。血圧、脈拍数、体温、心電図、臨床検査所見などにも異常は認められず、本剤は連続投与しても安全性に問題ないと考えられた⁴⁾。

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。

(3) 用量反応探索試験

内科領域でのうつ病・うつ状態患者 290 例を対象にトラゾドン塩酸塩 75~400 mg/日の臨床的有用性が検討され、初回投与量は 75~150 mg/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のがよいと考えられた^{5),6)}。

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 75~100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

151 例の各種うつ病患者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、本剤はイミプラミンと同様にうつ病・うつ状態に有効であり、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 150~300 mg/日と推定された⁷⁾。

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 75~100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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 比較試験

a) 精神科領域

205 例の各種うつ病患者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 150~250 mg/日の投与によってアミトリプチンと同等の有効性を示し、安全性の面でより優れていた。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るなど、本剤は有用な薬剤であると考えられた⁸⁾。

b) 内科領域

195 例のうつ病・うつ状態患者を対象に行なった本剤とミアンセリン塩酸塩の二重盲検比較試験¹⁾、及び 187 例を対象に行なった本剤とマプロチリン塩酸塩の二重盲検比較試験²⁾の結果、本剤は 75~200 mg/日に対照薬と同等あるいはそれ以上の有用性を示し、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。

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 75~100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

うつ病・うつ状態の患者 21 例に対し、本剤の 25～200 mg（最終投与量平均 144 mg）を 13～38 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⁹⁾。

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 75～100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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。

(5) 患者・病態別試験

65～86 歳（平均 72.9 歳）のうつ病患者 28 例に本剤の 75～300 mg を 4 週間投与した結果、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¹⁰⁾。

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 75～100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

1991 年 6 月 28 日～1995 年 6 月 27 日の 4 年間調査を実施し、408 施設から 3,605 例収集した。有効性集計対象症例 3,517 例のうち改善以上は 2,174 例で、改善率は 61.8%であった。

副作用は、安全性集計対象症例 3,561 例中 464 例（副作用発現症例率：12.95%）に発現し、主な副作用は眠気 141 件（3.96%）、口渇 81 件（2.27%）、ふらつき（感）63 件（1.77%）、便秘 47 件（1.32%）、めまい 26 件（0.73%）、倦怠（感）27 件（0.76%）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

市販後の使用実態下での長期使用例（6 ヶ月以上）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。副作用の種類については使用成績調査と異なる傾向を認めず、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 ヶ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調査・試験の概要

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

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 例) であった。

なお、比較試験の結果、有用性が認められた^{5),6),8)-15)}。

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、クロミプラミン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩、アモキサピン、ドスレピン塩酸塩、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等の抗うつ剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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の作用機序は次のように考えられる。

- 1) セロトニン再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亢進させる。
- 2) シナプス後膜 5-HT₂ (セロトニン 2) 受容体遮断作用が比較的強く、うつ病・うつ状態に伴う睡眠障害を改善させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

セロトニン取り込み阻害作用

- 1) ラット脳シナプトゾ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した¹⁶⁾。
- 2) 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かった¹⁶⁾。

各種モノアミン受容体への作用

- 1) ラット脳、ヒト脳を用いた *in vitro* の実験において、 α_1 及び α_2 受容体ならびにセロトニン受容体に対して親和性を示すが、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かった¹⁷⁾⁻²⁰⁾。

セロトニン受容体

- 1) 5-HT₂ (セロトニン 2) 受容体遮断作用が比較的強かった¹⁹⁾。
- 2) 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¹⁹⁾、フェンフルラミンによるラット後肢屈曲反射亢進を抑制した²¹⁾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した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。

α 受容体/ β 受容体

- 1) 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したことから、 α 受容体遮断作用を有すると考えられる²²⁾。
- 2) 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したと考えられる²³⁾。

抗うつ、抗不安・鎮静作用の検討

- 1) 従来の三環系抗うつ薬と異なり、ラットを用いた抗レセルピン作用²²⁾、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、強制遊泳試験においても副作用が認められず、マウスを用いた抗コリン作用もほとんど認められなかった²⁴⁾。
- 2) 健康成人における定量脳波試験において、100 mg 投与 1 時間後に 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った。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²⁵⁾。

(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

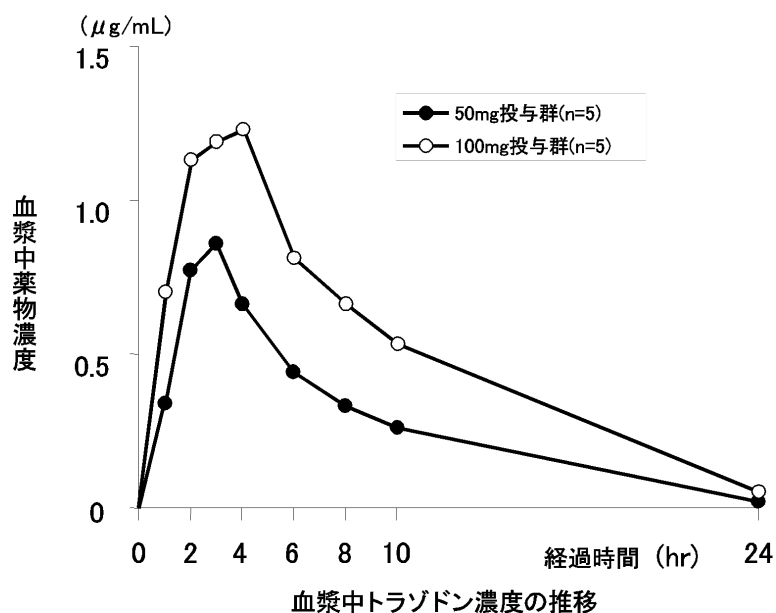
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

健康成人男子 5 例にトラゾドン塩酸塩 50 mg 及び 100 mg を食後に経口投与したとき、血漿中トラゾドン濃度は投与後 3~4 時間で最高濃度に達し、消失半減期は 6~7 時間であった²⁶⁾。



トラゾドン塩酸塩を食後に単回投与したときの血漿中未変化体の薬物速度論的パラメータ
(Mean ± S.D., n = 5)

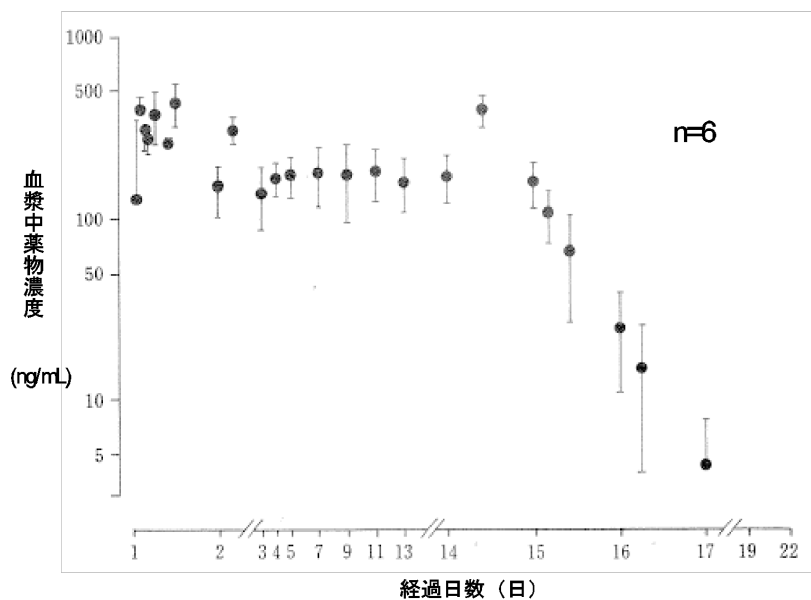
投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0~24hr} (µg·hr/mL)
50	2.6 ± 0.5	0.94 ± 0.15	6.4 ± 1.8	7.12 ± 1.05
100	3.4 ± 0.9	1.33 ± 0.11	6.8 ± 2.0	13.07 ± 1.31

授乳期女性（外国）における試験では、血漿中トラゾドン濃度は 50 mg 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する²⁷⁾。

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 75~100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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) 反復経口投与

健康成人男子 6 例にトラゾドン塩酸塩 25 mg を 1 日 3 回 14 日間反復経口投与したとき、トラゾドンの最低血漿中濃度はほぼ 1 日間の投与で定常状態に達し、140~180 ng/mL で推移した。最終投与後の消失半減期は 8.8 時間であり、体内に蓄積する傾向はないと考えられた²⁶⁾。



血漿中トラゾドン濃度の推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康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} は低くなるが、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 及び AUC は空腹時と食後で有意差のないことを報告している²⁸⁾。

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) 消失速度定数

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

2.31 ± 0.25 mL/min/kg

(参考－外国人健常男性 12 例にトラゾドン塩酸塩 25 mg を静脈内投与²⁹⁾)

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 75～100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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。

(5) 分布容積

0.89 ± 0.07L/kg

(参考－外国人健常男性 12 例にトラゾドン塩酸塩 25 mg を静脈内投与²⁹⁾)

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 75～100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

82 ± 0.08% (参考－外国人健常男性 12 例にトラゾドン塩酸塩 50 mg を経口投与²⁹⁾)。

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 75～100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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。

吸収率：上記「バイオアベイラビリティ」参照

吸収部位：該当資料なし

<参考>

ループ法 (*in situ*) による胃・小腸吸収実験では、トラゾドン塩酸塩はラットの小腸各部から 30 分以内に注入量の約 90%が吸収され、胃からはほとんど吸収されなかった³⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

腸肝循環：該当資料なし

<参考>

^{14}C -トラゾドン塩酸塩 4 mg/kg を経口投与後 8 時間プール胆汁を別の雄ラットの十二指腸内へ投与した時の胆汁、尿及び糞中累積排泄率は、胆汁中へは投与後 12 時間までに投与量の約 50%が、48 時間までに 66.2%が排泄された。また、尿及び糞中へは投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 6.7%及び 12.4%が排泄され、この時点での腸内容物中放射能は投与量の 4.9%であった。胆汁及び尿中へ排泄された量を再吸収量と考えると、投与後 48 時間までの再吸収率は 72.9%であった³¹⁾。

5. 分布

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -トラゾドン塩酸塩 4 mg/kg を経口投与した 24 時間後の組織内濃度は、消化管（小腸、大腸、盲腸）、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、膵臓、腸間膜リンパ節及び脾臓で比較的高かった³¹⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -トラゾドン塩酸塩 20 mg/kg を経口投与すると、トラゾドン及びその代謝物である m-CPP は脳内へ高濃度に移行し、血漿中の AUC (AUC_P) に対する脳内の AUC (AUC_B) の比 (AUC_B/AUC_P) はトラゾドンで 3.7～5.3、m-CPP で 38.4～53.9 であった³²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ^{14}C -トラゾドン塩酸塩 50 mg/kg を経口投与すると、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 であり胎仔への移行は少なく、以後母体血漿中濃度とほぼ同様の推移を示した³³⁾。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中トラゾドン濃度は、血漿中濃度の約 1/10 で、血漿中濃度とほぼ平行して推移した。AUC の乳汁/血漿比は 0.142 ± 0.045 であった。（「VII. 1. (2) 1) 単回経口投与」の項参照）

（参考－外国人授乳期女性 6 例にトラゾドン塩酸塩 50 mg を単回経口投与²⁷⁾）。

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 75～100 mg を初期用量とし、1 日 200 mg 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。

(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

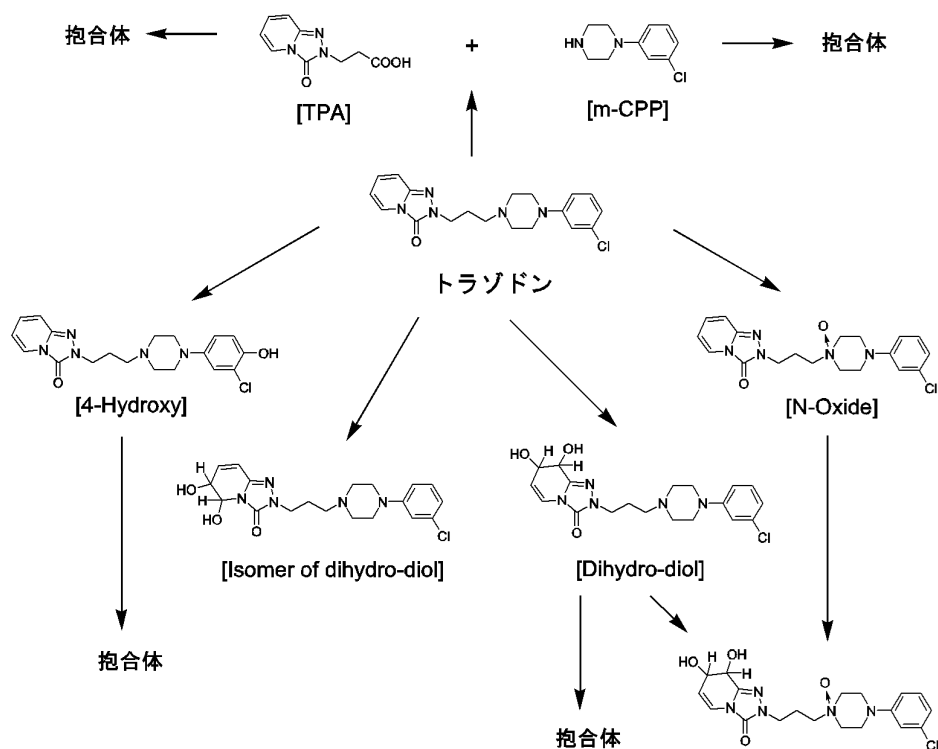
(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は 89～95%。（参考－海外の試験³⁴⁾）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

尿中代謝物の検索結果から代謝経路は下図のように推定された²⁶⁾。



<参考>

ラット、イヌにトラゾドン塩酸塩を経口投与した場合、血漿中と尿中の主な代謝物はオキソトリアゾロピリジニルプロピオン酸 (TPA)、4-ヒドロキシ体、ジヒドロジオール体、N-オキシド体、m-クロロフェニルピペラジン (m-CPP) ならびにそれらの抱合体であった³⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

トラゾドンは主に CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されると考えられる^{36),37)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無

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、オキシトリアゾロピリジニルプロピオン酸 (TPA) に活性は認められない^{16),21),22),24)}。

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人にトラゾドン塩酸塩 50 mg あるいは 100 mg を単回経口投与した時のトラゾドン及び m-CPP の速度論的パラメータを下表に示した²⁶⁾。

トラゾドン塩酸塩 投与量	化合物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (µg・hr/mL)
50 mg	トラゾドン	2.6	940	6.4	7.12
	m-CPP	3.4	10.3	7.8	0.14
100 mg	トラゾドン	3.4	1,330	6.8	13.07
	m-CPP	5.2	28.1	6.7	0.36

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75~100 mgを初期用量とし、1日200 mg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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として腎

(2) 排泄率

健康成人にトラゾドン塩酸塩 50 mg を経口投与すると、トラゾドン及びその代謝物〔オキシトリアゾロピリジニルプロピオン酸 (TPA)、4-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体、ジヒドロジオール体、m-CPP〕が24時間後尿中に39.0%排泄された。また、100 mg を投与すると投与量の36.0%が尿中に排泄された。いずれも尿中には、TPA が最も多く、未変化体は極めて少量であった²⁶⁾。

<参考>

健康成人に¹⁴C-トラゾドン塩酸塩 25 mg を絶食時経口投与すると、尿中に放射活性の66.5% (投与後70時間)、糞中に15.9% (投与後72時間) が排泄された。非絶食時には尿中に72.7% (投与後70時間)、糞中に17.5% (投与後72時間) が排泄された。(海外の試験³⁸⁾)

ラット及びイヌにトラゾドン塩酸塩を経口投与した場合、主として小腸から良好かつ速やかに吸収され、直ちに各組織に分布したが、消失は速やかであった³⁵⁾。また、尿中への排泄率は約40%であり、一部腸肝循環することが示唆された。

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75~100 mgを初期用量とし、1日200 mg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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

8. 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、非常に弱い阻害作用を有する³⁹⁾。(in vitro)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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に注意すること。

8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.、8.3-8.5、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

8.3 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.、8.2、8.4、8.5、9.1.4-9.1.7、15.1.1 参照]

8.4 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。[5.、8.2、8.3、8.5、9.1.4、9.1.7、15.1.1 参照]

8.5 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.、8.2-8.4、9.1.4-9.1.7、15.1.1 参照]

8.6 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。

8.7 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うこと。[11.1.1 参照]

8.8 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うこと。[11.1.7 参照]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 抗うつ剤共通の一般的な注意事項として記載した。

また、本剤の投与により、眠気が出現することがある。

8.2 抗うつ薬の投与開始早期には中枢刺激症状と呼ばれる Activation syndrome (賦活症候群) が出現し、自殺のリスクが生じる場合があることが注意喚起されている。FDA 諮問委員会によって定義

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

された賦活症状としては、不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態が示されている。

8.3 抗うつ剤共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験で基礎疾患の悪化、自殺念慮、自殺企図、他害行為の報告はなかったが、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、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。

8.4 うつ病患者では自殺企図の危険が伴い、自殺目的での過量服用の可能性があるため、特に自殺傾向が認められる患者では、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

8.5 抗うつ剤共通の注意事項である。

患者の家族等に、自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、症状の悪化がみられないか、自殺行為又は思考がないか、患者の行動に異常な変化がないかなど観察して頂く必要があることを知らせること。もし、これらの症状が認められた場合には、直ちに医師の助言を求めよう、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導し、自殺傾向の早期発見をお願いすること。また、興奮、攻撃性、易刺激性等の変化や基礎疾患の悪化に対する注意についても、自殺の注意と併せて患者の家族等に知らせること。

8.6 本剤の投与量の減量もしくは投与中止により、離脱症状を認めた症例が報告されているため、投与を中止する場合は、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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.、8.2-8.5、9.1.7、15.1.1 参照]

9.1.5 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。 [8.3、8.5、9.1.6 参照]

9.1.6 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。 [8.3、8.5、9.1.5 参照]

9.1.7 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。 [5.、8.2-8.5、9.1.4、15.1.1 参照]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1 三環系抗うつ剤では禁忌とされている「心筋梗塞回復初期の患者」については、本剤の心機能抑制作用が弱いことが動物実験及び臨床試験成績より確認されているが、抑制作用を若干有するため、心疾患患者の症状に影響を与える可能性があり慎重に投与することとした。

9.1.2 本剤の抗コリン作用は、動物実験の結果から極めて弱いと考えられており、また、緑内障を伴ううつ病患者においても本剤の眼圧への影響は認められていない。しかし、本剤は抗コリン作用を若干有するため、排尿困難のある患者を含め慎重に投与することとした。

9.1.3 抗うつ剤は痙攣閾値を低下させ、痙攣を起こすことがあるため慎重に投与することとした。

9.1.4 躁転、自殺企図があらわれることがあるため慎重に投与することとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.5 精神症状を増悪させることがあるため慎重に投与することとした。

9.1.6 抗うつ剤共通の注意事項である。

衝動性が高い併存障害を有する患者には、精神症状を増悪させることがあるので、慎重に投与すること。

9.1.7 抗うつ剤共通の注意事項である。

承認時までの国内臨床試験では自殺の報告はなかった。自殺念慮、自傷行為も本剤投与群では報告がなかった。海外で実施された臨床試験の解析から、本剤投与により、プラセボ群と比べて自殺に関連する有害事象の発現リスクが顕著に高まることはなかった。しかし、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では、他の患者に比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高いことが知られているので、注意深く観察し、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[16.3 参照]

(解説)

妊婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を検討する旨を記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へごくわずかに移行する。[16.6.1 参照]

(解説)

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象にした臨床試験を実施していないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いため、安全性を考慮し減量するなど注意する旨を記載した。

7. 相互作用

10. 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

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 クロルプロマジン塩酸塩等	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。
ワルファリンカリウム	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、作用が減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)

- ・降圧剤：トラゾドンによる起立性低血圧及び失神を含む低血圧が報告されているので、降圧剤の併用投与時は、降圧剤の投与量を減量する必要があるかもしれない⁴⁰⁾。
- ・アルコール：アルコールの作用が増強されるおそれがある⁴⁰⁾。
- ・中枢神経抑制剤：バルビツール酸系薬剤は中毒量の抗うつ剤の有害作用（呼吸抑制等）を増強することがある。
また、動物で三環系抗うつ剤はバルビツール酸系薬剤の代謝に関与する酵素系を抑制し、その作用を増強する⁴¹⁾。
- ・モノアミン酸化酵素阻害剤：トラゾドンはトリアゾロピリジン誘導体で、セロトニン取り込みを選択的に阻害する。MAO 阻害剤との相互作用は不明であるが、トラゾドン投与直前に MAO 阻害剤を中止したり、あるいは併用する場合には、最適用量に達するまで投与量を徐々に増加するべきである⁴⁰⁾。
- ・カルバマゼピン：カルバマゼピンとの併用で、トラゾドン及び活性代謝物 m-CPP の血漿中濃度が低下したという報告がある³⁶⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・リトナビル、インジナビル：リトナビルとの併用でトラゾドンの最高血中濃度が上昇し、消失半減期が延長したという報告がある⁴²⁾。また、リトナビル及びインジナビルは *in vitro* でトラゾドンの m-CPP への代謝を強く阻害する⁴³⁾。
- ・タンドスピロン、パロキセチン、アミトリプチリンと本剤を各々併用した場合にセロトニン症候群の発現例⁴⁴⁾⁴⁶⁾が報告されていることから、新たに追記した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、心室性期外収縮（いずれも頻度不明）

[8.7 参照]

11.1.2 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 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。

11.1.3 セロトニン症候群（頻度不明）

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。

11.1.4 錯乱（頻度不明）、せん妄（0.07%）

減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 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）をきたし、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。

11.1.6 持続性勃起（頻度不明）

陰茎及び陰核の持続性勃起の治療として、アドレナリン、ノルアドレナリンなどの 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。

11.1.7 無顆粒球症（頻度不明）

[8.8 参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 平成 24 年 6 月 5 日付薬食安通知に基づく改定。副作用報告に基づき、心室頻脈（torsades de pointes を含む）、心室細動を追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 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	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	肝機能障害 (AST、ALT、Al-P、 γ -GTP 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) 使用成績調査（1991年6月28日～1995年6月27日）を含む。

(解説)

臨床試験及び使用成績調査における副作用を集計し、主な副作用を「その他の副作用」として記載した。なお、自発報告あるいは海外において認められた副作用は、頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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： ファイザー社との合算)	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)
痒痒感	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）	99(9.52)	113(1.77)	270(3.64)
自律神経系障害	65(6.25)	157(2.46)	222(2.99)
口渇	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
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)
焦燥感	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)
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)
便失禁	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
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)
血清アマラーゼ上昇	—	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)
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)
女性生殖（器）障害	—	2(0.03)	2(0.03)
月経不順	—	2(0.03)	2(0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
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)

◆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、合併症として肝障害を有する群の副作用発現頻度は 10.85%（14/129）で、肝障害なし群の発現頻度 13.02%（447/3,432）と比較して有意差は認められなかった。副作用の症状は眠気、口渇及び便秘が各 3 件、肝機能障害が 2 件、月経不順、めまい、排尿困難、倦怠感、ふらつき、及び γ -GTP 上昇が各 1 件であった。

(2) 腎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、合併症として腎障害を有する群の副作用発現頻度は 11.76%（2/17）で、腎障害なし群の発現頻度 12.87%（459/3,544）と有意差は認められなかった。副作用の症状は 1 例が眠気で、もう 1 例は AST（GOT）・ALT（GPT）上昇であり、いずれも軽度であった。

(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 歳以上の高齢者の副作用発現頻度は 12.91%（119/922）で、64 歳以下の 12.96%（342/2,639）と有意差は認められなかった。高齢者の主な副作用の種類は口渇、便秘、ふらつき、眠気、倦怠感などで、64 歳以下の主な副作用の種類とほぼ同様の傾向であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 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。

13.1.2 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、アモバルピタール、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

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

（解説）

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（解説）

PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）の「PTP 誤飲対策について」に基づき記載した。PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更に穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。〔5.、8.2-8.5、9.1.4、9.1.7 参照〕

15.1.2 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。

15.1.3 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）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

15.1.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成 22 年 8 月 10 日発出）による改訂

2010 年 3 月、欧州医薬品庁の医薬品委員会から、疫学調査に関する文献の検討結果に基づき、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の製品情報（添付文書等）に骨折のリスクが上昇したとの記載をすべきであるとの勧告が出された。

これを受けて、国内においても検討が行われた結果、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により、抗うつ剤共通の記載として「その他の注意」の項に「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。」を追記することとなった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 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。

摘出平滑筋に対して、高濃度で回腸自動運動、子宮自動運動、ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニンによる回腸収縮反応ならびにアドレナリンによる輸精管収縮反応を抑制した²⁴⁾。

その他、高濃度で溶血作用を示し、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ならびに尿中電解質排泄の抑制作用、眼圧低下作用を示した。

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

トラゾドン塩酸塩はNAによる血圧上昇及び摘出血管の収縮、クロニジンの降圧作用を抑制することから明らかのように α 受容体遮断作用を示し、また低用量から血圧を下降させた。

心電図や心筋内伝導に対して軽度な作用を示したが、これらの心機能に対する作用はイミプラミンに比較して弱かった。

また、摘出回腸のHis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。抗うつ薬の有する抗ヒスタミン作用は臨床での抗うつ作用には関与せず、鎮静作用との関連が大きいと考えられた。

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ならびに尿中電解質排泄の抑制作用、眼圧低下作用を示した以外、自律神経系、末梢神経系、平滑筋、血液凝固系、胃酸分泌などに対して特記するほどの作用は認められなかった²⁴⁾。

(3) 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

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。

トラゾドン塩酸塩のラット・マウスにおけるLD₅₀値 (mg/kg)⁴⁷⁾

動物種	性別	経口投与	皮下投与	静脈内投与
マウス	♂	548	>1,500	96
	♀	423	>1,500	103
ラット	♂	611	3,020	40
	♀	880	2,729	63

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける26週間経口投与試験では、100 mg/kg以上の投与で流涎、自発運動低下、300 mg/kg以上の投与で腹臥、蒼白、皮温低下、振戦が観察されたが、投与継続によりこれらの症状は減弱した。体重は雄において、300 mg/kg投与群で投与1週より、30 mg/kg以上投与群で投与14週以降増加抑制が観察された。臨床検査、病理学的検査に特記すべき異常は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

イヌにおける 13 週間経口投与試験では、30 mg/kg 投与群で自発運動減少、振戦などの症状変化が観察され、6 例中 1 例が間代性痙攣、呼吸抑制を示し瀕死状態に陥った。生存例における臨床検査値には変動は認められず、病理形態学的検査でも肝臓の重量増加例が認められた以外、とくに異常は認められなかった。投与期間終了後 30 mg/kg 投与群について実施した 4 週間の回復試験では、投与中に観察された変化は消失又は軽減し、連続投与で発現する変化は可逆的なものであることが確認された⁴⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

(変異原性試験)

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) がん原性試験⁴⁹⁾

マウス 18 ヶ月の混餌投与により、腫瘍の発現頻度の上昇、腫瘍の早期発現やまれな腫瘍の発現はみられず、癌原性を示す所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雄ラットに交配前 60 日より交尾確認まで、雌ラットに交配前 14 日より授乳期間終了まで経口投与した試験では、最高用量の 250 mg/kg 投与においても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られなかった。

2) 器官形成期投与試験⁵⁰⁾

ラットに妊娠 7 日目から 17 日目まで 30、100 及び 300 mg/kg/日を経口投与した試験で、300 mg/kg を投与した母動物の胎仔で軽度な発育抑制、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。

ウサギに妊娠 6 日目から 18 日目まで 10、33 及び 100 mg/kg/日を経口投与した試験で、10 mg/kg 以上を投与した母動物の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⁵¹⁾

ラットに妊娠 17 日目から分娩後 21 日目まで 10、30、及び 100 mg/kg/日を経口投与した試験で、10 mg/kg 以上を投与した母動物に自発運動抑制、眼瞼下垂などの症状がみられ、100 mg/kg 投与で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。新生仔に対しては、30 mg/kg 以上の投与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認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3) 抗原性試験

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レスリン®錠 25：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

レスリン®錠 50：劇薬、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：トラゾドン塩酸塩、劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 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。

5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：デジレル錠 25・デジレル錠 50

同効薬：イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩、アモキサピン、ドスレピン塩酸塩、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、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1971年10月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レスリン®錠 25	1991年6月28日	20300AMZ00444000	1991年8月23日	1991年11月7日
レスリン®錠 50		20300AMZ00445000		

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2001年12月10日

承認拒否事由のいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

1991年6月28日～1997年6月27日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システムコード
レスリン [®] 錠 25	1179037F1029	1179037F1029	101567605	611170826
レスリン [®] 錠 50	1179037F2025	1179037F2025	101570605	611170827

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 並木正義、他. 臨床と研究. 1991 ; 68 : 1497-513.
- 2) 筒井末春、他. 臨床医薬. 1990 ; 6 : 1193-214.
- 3) 斎藤正巳、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1385-98.
- 4) 斎藤正巳、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1399-408.
- 5) 並木正義、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1489-502.
- 6) 筒井末春、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1465-78.
- 7) 村崎光邦、他. 臨床評価. 1990 ; 18 : 251-77.
- 8) 村崎光邦、他. 臨床評価. 1990 ; 18 : 279-313.
- 9) 筒井末春、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1479-88.
- 10) 石郷岡純、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1519-27.
- 11) 上島国利、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1451-63.
- 12) 大矢 大、他. 薬理と治療. 1990 ; 18 : 2113-26.
- 13) 筒井末春、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1503-18.
- 14) 工藤義雄、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1529-41.
- 15) 柏井洋平、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1439-50.
- 16) 池上 輝、他. 日薬理誌. 1989 ; 93 : 145-54.
- 17) Richelson E, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1984 ; 230 : 94-102. (PMID : 6086881)
- 18) Wander TJ, et al. Eur J Pharmacol. 1986 ; 132 : 115-21. (PMID : 3816971)
- 19) Clements-Jewery S, et al. Neuropharmacol. 1980 ; 19 : 1165-73. (PMID : 7442948)
- 20) Hyslop DK, et al. Br J Pharmacol. 1980 ; 71 : 359-61. (PMID : 7470750)
- 21) Maj J, et al. J Neural Transm. 1979 ; 44 : 237-48. (PMID : 438809)
- 22) Cioli V, et al. Pharmacol Res Commun. 1984 ; 16 : 85-100. (PMID : 6701182)
- 23) Clements-Jewery S. et al. Neuropharmacol. 1978 ; 17 : 779-81. (PMID : 211460)
- 24) 洲加本孝幸、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1317-42.
- 25) 木下利彦、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1409-17.
- 26) 藤原 茂、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1365-82.
- 27) Verbeeck RK, et al. Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 22 : 367-70. (PMID : 3768252)
- 28) Nilsen OG, et al. Pharmacology & Toxicology. 1992 ; 71 : 150-3. (PMID : 1438031)
- 29) Greenblatt DJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1987 ; 42 : 193-200. (PMID : 3608351)
- 30) 社内資料 : 吸収及び血中動態
- 31) 栗田則男、他. 薬物動態. 1988 ; 3 : 155-73.
- 32) 藤原 茂、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1353-64.
- 33) 社内資料 : 胎仔・胎盤内移行
- 34) Koss, FW, et al. Depression and the Role of Trazodone in antidepressant therapy. Rome : Edizioni Lwigipozzi S.p.A., 1978 : 11-20.
- 35) 藤原 茂、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1343-51.
- 36) Otani K, et al. Ther Drug Monit. 1996 ; 18 : 164-7. (PMID : 8721280)
- 37) Yasui N, et al. Ther Drug Monit. 1995 ; 17 : 333-5. (PMID : 7482685)
- 38) Jauch VR, et al. Arzneim.-Forsch. 1976 ; 26 : 2084-9. (PMID : 1037253)
- 39) Störmer E, et al. J Clin Pharmacol. 2001 ; 41 : 708-14. (PMID : 11452702)
- 40) 仲川義人編 : 医薬品相互作用 (第2版), 医薬ジャーナル社, 1998 : 222-223.
- 41) 仲川義人編 : 医薬品相互作用 (第2版), 医薬ジャーナル社, 1998 : 206-207.
- 42) Greenblatt DJ, et al. J Clin Pharmacol. 2003 ; 43 : 414-22. (PMID : 12723462)
- 43) Zalma A, et al. Biol Psychiatry. 2000 ; 47 : 655-61. (PMID : 10745059)

X I. 文献

- 44) Kaneda Y, et al. General Hospital Psychiatry. 2001 ; 23 : 98-101. (PMID : 11354048)
- 45) Reeves RR, et al. Psychosomatics. 1995 ; 36 : 159-60. (PMID : 7724720)
- 46) Nishijima K, et al. Int Clin Psychopharmacol. 1996 ; 11 : 289-90. (PMID : 9031998)
- 47) 大西瑞男、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1247-58.
- 48) 永田良一、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1259-81.
- 49) 武部秀太郎、他. 基礎と臨床. 1989 ; 23 : 5865-84.
- 50) 小野千鶴子、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1283-99.
- 51) 小野千鶴子、他. 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1301-15.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果、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。

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

6. 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75～100 mgを初期用量とし、1日200 mg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。

トラゾドン塩酸塩は2006年1月現在、イタリア、ドイツ、イギリス、アメリカなど約30カ国で発売されている。

商品名	国名
Azona	フィンランド
Deprax	スペイン
Desyrel	アメリカ、カナダ、トルコ
Donaren	ブラジル
Molipaxin	イギリス、アイルランド、南アフリカ
Pragmarel	フランス
Sideril	メキシコ
Taxagon	アルゼンチン
Thombran	ドイツ
Trazolan	ベルギー、オランダ、ルクセンブルグ、サウジアラビア
Trazone	ポルトガル、インドネシア
Trittico	イタリア、スイス、ポーランド、オーストリア、ルーマニア、ロシア、ハンガリー、チェコ、コロンビア、イスラエル

外国での添付文書：米国添付文書の概略（2021年11月時点）

国名	米国
販売名	DESYREL®
会社名	Pragma Pharmaceuticals, LLC
剤型・規格	分割錠 DESYREL® 50 mg DESYREL® 100 mg DESYREL® 150 mg DESYREL® 300 mg
効能・効果	大うつ病性障害（MDD）の治療に使用される選択的セロトニン再取り込み阻害剤
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 開始用量は、分割投与で1日150 mgである。3～4日ごとに、1日あたり50 mg増量する可能性がある。最大用量は、分割投与で1日400 mgである。 食事又は軽食の直後に服用しなければならない。 錠剤は、そのままか割線に沿って半分に分割した状態で服用する。嚙んだり粉碎したりしてはならない。 服薬を中止する場合は、段階的な減薬が推奨される。

米国添付文書 2018年10月版より引用

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [16.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へごくわずかに移行する。 [16.6.1 参照]

(参考情報)

・FDA 分類：該当なし

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため。

米国添付文書 (2018 年 10 月) の記載内容
<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antidepressants during pregnancy.</p> <p>Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1-844-405-6185 or visiting online at https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/</p> <p><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 (<i>see Data</i>).</p> <p>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 a mg/m² basis. There was also an increase in congenital anomalies in the rabbit at approximately 7.3 to 22 times the MRHD on a mg/m² basis (<i>see Data</i>).</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 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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryofetal risk</i></p> <p>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.</p>

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 production. Limited data from postmarketing reports have not identified an 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.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 trazodone hydrochloride tablet (2018年10月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)].

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2021年12月改訂