

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成



剤形	白色フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	レスリン <sup>®</sup> 錠25：1錠中トラゾドン塩酸塩25.0mg レスリン <sup>®</sup> 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	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD 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 0120-024-961 <受付時間> 9:00～18:00（土日祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx">http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx</a>

本IFは2011年3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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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

## 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もつことを前提としている。

### 〔IF の様式〕

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

### 〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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〕

- ①IF 記載要領 2008 は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

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

電子媒体での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を薬剤師等が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材料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
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	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11

2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. 透析等による除去率	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	26
16. その他	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30

11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
X I. 文 献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
X II. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
X III. 備 考	35
その他の関連資料	35

# 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、従来の三環系また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。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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)
- 2) シナプス後膜 5-HT<sub>2</sub> (セロトニン 2) 受容体遮断作用が比較的強い。(in vitro)
- 3) 抗コリン作用が弱い。(マウス)
- 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。
- 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。

[再審査終了時]

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名：

レスリン<sup>®</sup>錠 25

レスリン<sup>®</sup>錠 50

#### (2) 洋名：

RESLIN<sup>®</sup>TABLETS 25

RESLIN<sup>®</sup>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)

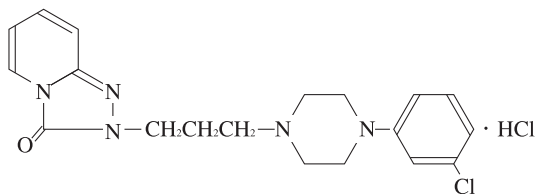
#### (2) 洋名(命名法)：

Trazodone Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム：

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O · 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 (IUPAC)

### 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

### 3. 有効成分の確認試験法

- (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：244～248nm、273～276nm、305～317nm)
- (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 $\text{cm}^{-1}$ )
- (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。

### 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、規格及び性状

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

#### (2) 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。

#### (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 25mg	(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 50mg	(表) Reslin50 (裏) レスリン 50

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

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

レスリン錠 25：1 錠中トラゾドン塩酸塩を 25.0mg 含有

レスリン錠 50：1 錠中トラゾドン塩酸塩を 50.0mg 含有

#### (2) 添加物

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

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、及び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

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

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

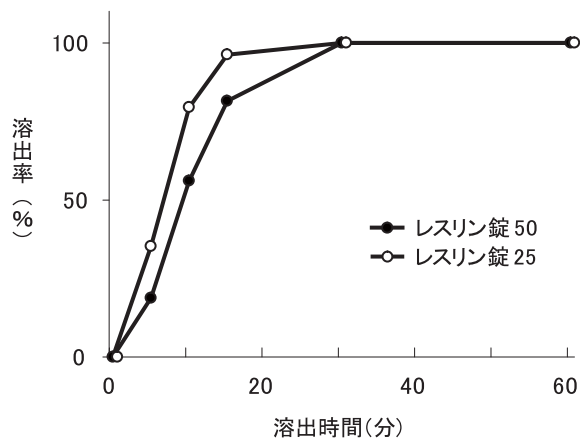
該当資料なし

#### 7. 溶出性

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 100rpm

試験液 水



#### 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

1. 沈殿反応（ライネッケ反応）
2. 紫外吸収スペクトル

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフ法(内部標準法)

カラム：オクチルシリル化シリカゲル充填

移動相：リン酸水素二アンモニウム緩衝液 (pH6.5) -メタノール混液(27 : 73)

(内部標準物質：ピレン)

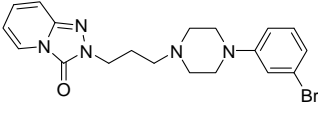
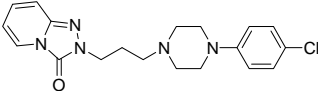
検出：紫外吸光光度計(測定波長：254 nm)

## 11. 力価

該当しない

## 12. 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入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
<i>p</i> -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

## 13. 治療上注意が必要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

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

(解説)

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。

### 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。

なお、比較試験の結果、有用性が認められた<sup>1～10)</sup>。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健常成人5例に対し本剤の50mgおよび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<sup>11)</sup>。

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の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<sup>12)</sup>。

#### (4) 探索的試験：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 75～400mg/日の臨床的有用性が検討され、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のがよいと考えられた<sup>3,4)</sup>。

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。

#### (5) 検証的試験

##### 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 150～300mg/日と推定された<sup>13)</sup>。

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) 比較試験

###### (1) 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 150～250mg/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、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<sup>1)</sup>。

###### (2) 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<sup>14)</sup>、および 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<sup>15)</sup>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、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 75～100mg 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) 安全性試験

うつ病・うつ状態の患者 21 例に対し、本剤の 25～200mg (最終投与量平均 144mg) 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、耐性および薬剤依存性は認められなかった<sup>9)</sup>。

##### 4) 患者・病態別試験

65～86 歳 (平均 72.9 歳) のうつ病患者 28 例に本剤の 75～300mg 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<sup>6)</sup>。

## (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

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%）、・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、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

### 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-HT<sub>2</sub> (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

- 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<sup>16)</sup>。
- 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<sup>16)</sup>。
- 3) ラット脳、ヒト脳を用いた *in vitro* の実験において、 $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  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<sup>17~19)</sup>。
- 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<sup>19)</sup>、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<sup>20)</sup> 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。
- 5) 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、 $\alpha$  受容体遮断作用を有すると考えられる<sup>21)</sup>。
- 6) ラットを用いた実験において、25 日間の連続投与により  $\beta$  受容体への [<sup>3</sup>H]-ジヒドロアルプレノロール結合量が減少し、 $\beta$  受容体の感受性が低下したと考えられる<sup>22)</sup>。
- 7) 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<sup>21)</sup>、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<sup>23)</sup>。
- 8) 健常人における定量脳波試験において、100mg 投与 1 時間後に thymoleptic 型の脳波変化を示すが、低域  $\alpha$  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<sup>24)</sup>。

#### (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

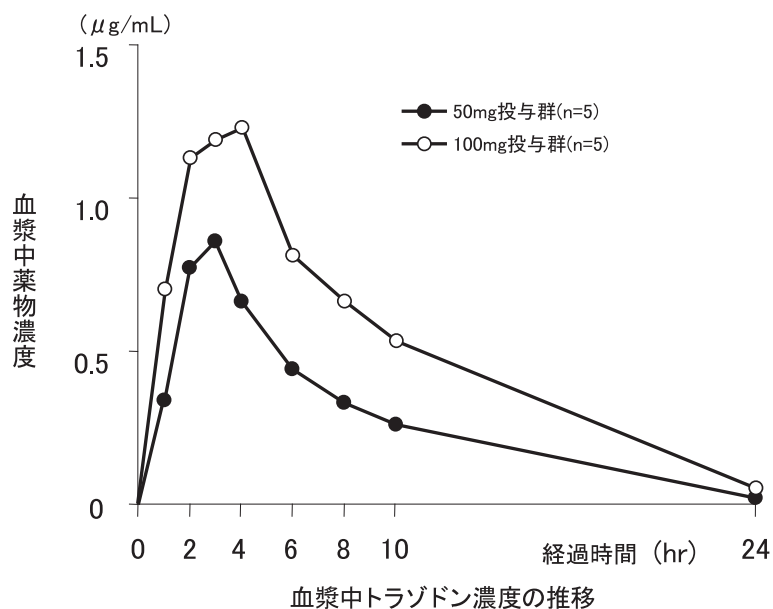
#### (2) 最高血中濃度到達時間

3～4 時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回経口投与

健康成人男子 5 例にトラゾドン塩酸塩 50mg 及び 100mg 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<sup>25)</sup>。

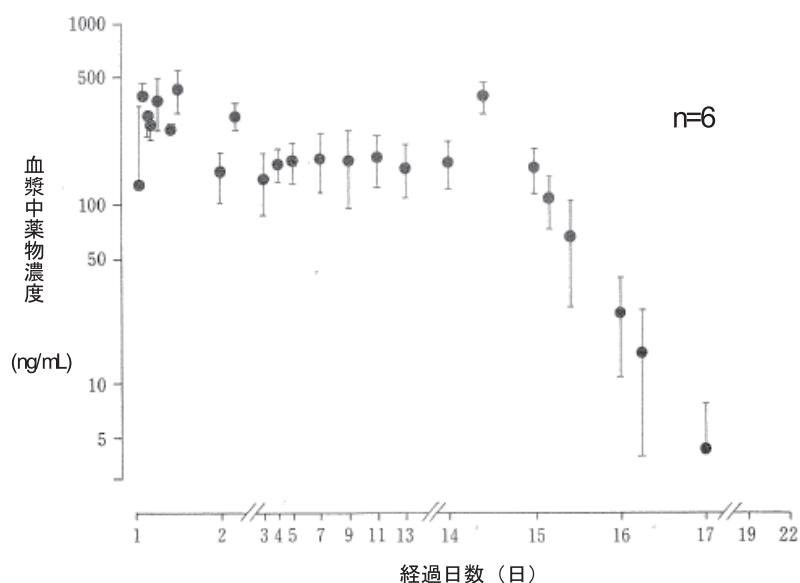


トラゾドン塩酸塩を食後に単回投与したときの血漿中未変化体の薬物速度論的パラメータ (Mean±S.D., n=5)

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0~24hr</sub> (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

## 2) 反復経口投与

健康成人男子 6 例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、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、140~180ng/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<sup>25)</sup>。



血漿中トラゾドン濃度の推移

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健常人に塩酸トラゾドンを経口投与し、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<sup>26)</sup>。

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベラビリティ

82±0.08% (参考—外国人健常男性 12 例にトラゾドン塩酸塩 50mg を経口投与<sup>27)</sup>)。

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

2.31±0.25mL/min/kg

(参考—外国人健常男性 12 例にトラゾドン塩酸塩 25mg を静脈内投与<sup>27)</sup>)

#### (6) 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 25mg を静脈内投与<sup>27)</sup>)

#### (7) 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<sup>28)</sup>)

### 3. 吸収

<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<sup>29)</sup>。

吸収率：「VII. 2(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

腸肝循環：該当資料なし

<参考>

<sup>14</sup>C-塩酸トラゾドン 4mg/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、尿およ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、尿および糞中へは投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 6.7%および 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。胆汁およ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<sup>30)</sup>。

### 4. 分布

該当資料なし

<参考>

ラットに <sup>14</sup>C-トラゾドン塩酸塩 4mg/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、腸間膜リンパ節および脾臓で比較的高かった<sup>30)</sup>。

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに <sup>14</sup>C-トラゾドン塩酸塩 20mg/kg を経口投与すると、トラゾドンおよ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<sub>p</sub>) に対する脳内の AUC (AUC<sub>b</sub>) の比 (AUC<sub>b</sub> / AUC<sub>p</sub>) はトラゾドンで 3.7～5.3、m-CPP で 38.4～53.9 であった<sup>31)</sup>。

## (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -トラゾドン塩酸塩 50mg/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、以後母体血漿中濃度とほぼ同様の推移を示した<sup>32)</sup>。

## (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  $0.142 \pm 0.045$  であった。

(参考—外国人授乳期婦人 6 例にトラゾドン塩酸塩 50mg を単回経口投与<sup>33)</sup>)。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

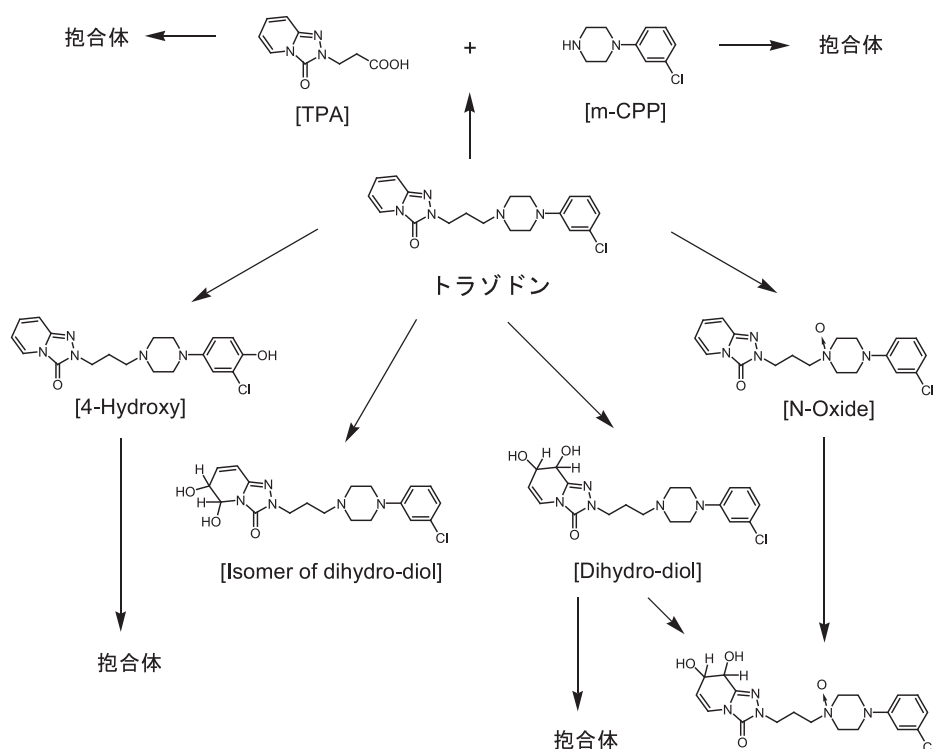
## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

尿中代謝物の検索結果から代謝経路は下図のように推定された<sup>25)</sup>。



### (2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

トラゾドンは主に CYP3A4 および CYP2D6 で代謝されると考えられる<sup>34,35)</sup>。

### (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ニルプロピオン酸 (TPA) に活性は認められない<sup>16, 20, 21, 23)</sup>。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健常成人にトラゾドン塩酸塩 50mg あるいは 100mg を単回経口投与した時のトラゾドンおよび m-CPP の速度論的パラメータを下表に示した<sup>25)</sup>。

トラゾドン塩酸塩 投与量	化合物	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )
50mg	トラゾドン	2.6	940	6.4	7.12
	m-CPP	3.4	10.3	7.8	0.14
100mg	トラゾドン	3.4	1,330	6.8	13.07
	m-CPP	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

健常成人にトラゾドン塩酸塩 50mg を経口投与すると、トラゾドンおよびその代謝物 [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、m-CPP] が 24 時間後尿中に 39.0% 排泄された。また、100mg 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、未変化体は極めて微量であった<sup>25)</sup>。

<参考>

健常成人に <sup>14</sup>C-トラゾドン塩酸塩 25mg 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<sup>36)</sup>)

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<sup>25)</sup>。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。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

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)

- (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) 平成 23 年 3 月 22 日付 事務連絡に基づく改訂

インビラーゼカプセル 200mg、インビラーゼ錠 500mg(一般名：サキナビルメシル酸塩)の添付文書との整合性を図り、『サキナビルメシル酸塩』を追記した(「Ⅷ. 7. (1)併用禁忌とその理由」の項(19 頁)参照)

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項(7 頁)参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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)

(解説)

- (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。
- (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。
- (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。

- (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。
- (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。
- (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。

- (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。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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／精神運動不穩、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。

(解説)

- (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。
- (3) 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。
- (4) 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／精神運動不穩、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。
- (5) 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。
- (6) 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るよう、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。

(7) 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。

## 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サキナビルメシル塩酸 (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

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 $\alpha$ 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。
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。

### (解説)

- 降圧剤：トラゾドンによる起立性低血圧およ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<sup>37)</sup>。
- 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<sup>37)</sup>。
- 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<sup>38)</sup>。

- ・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<sup>37)</sup>。
- ・カルバマゼピン：カルバマゼピンとの併用で、トラゾドンおよび活性代謝物 m-CPP の血漿中濃度が低下したという報告がある<sup>34)</sup>。
- ・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<sup>39)</sup>。また、リトナビルおよびインジナビルは in vitro でトラゾドンの m-CPP への代謝を強く阻害する<sup>40)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。 [再審査終了時]

(解説)

承認までの臨床試験ならびに使用成績調査において認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **QT 延長、心室性期外収縮** (頻度不明) : QT 延長、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。
- 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、アドレナリン、ノルアドレナリンなどの  $\alpha$ -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

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	高血圧	低血圧、動悸・頻脈	失神、徐脈、不整脈
精神神経系	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	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
過敏症 <sup>注1)</sup>	眼瞼痒痒感	浮腫、発疹	痒痒感
血液	溶血性貧血	白血球減少、貧血	白血球増多
消化器	食欲亢進	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
肝臓 <sup>注2)</sup>		肝機能障害（AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP 上昇等）	
その他	息切れ、血尿、乳汁分泌、眼球充血	・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

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) 项目的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	合 計
			(1991年6月28日～ 1995年6月27日： ファイザー社との合算)	
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)
瘙  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)

副作用の種類	副作用発現件数(発現症例率%)		
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	99(9.52)	13(0.20)	270(3.64)
ふらつき(感)	—	113(1.77)	—
<b>自律神経系障害</b>	<b>65(6.25)</b>	<b>157(2.46)</b>	<b>222(2.99)</b>
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)
<b>視覚障害</b>	<b>7(0.67)</b>	<b>16(0.25)</b>	<b>23(0.31)</b>
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)
<b>聴覚・前庭障害</b>	<b>1(0.10)</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>2(0.03)</b>
耳鳴	1(0.10)	—	1(0.01)
耳閉感	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>その他の特殊感覚障害</b>	<b>—</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.01)</b>
苦味	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>精神障害</b>	<b>96(9.23)</b>	<b>274(4.30)</b>	<b>370(4.99)</b>
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)
<b>消化管障害</b>	<b>69(6.63)</b>	<b>145(2.27)</b>	<b>214(2.88)</b>
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)

副作用の種類	副作用発現件数(発現症例率%)		
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)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	—	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)
<b>代謝・栄養障害</b>	—	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)
<b>内分泌障害</b>	—	1(0.02)	1(0.01)
男性乳房痛	—	1(0.02)	1(0.01)
<b>心・血管障害(一般)</b>	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)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	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)
<b>呼吸器系障害</b>	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)
<b>赤血球障害</b>	—	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)
<b>白血球・網内系障害</b>	—	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)

副作用の種類	副作用発現件数(発現症例率%)		
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)
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)
・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、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、口渇および便秘が各 3 件、肝機能障害が 2 件、月経不順、めまい、排尿困難、・怠感、ふらつき、および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、・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。

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 過敏症：ときに発疹、痒痒感、浮腫等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投与を中止すること。

(解説)

- 1) 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照
- 2) 「Ⅷ. 8. 副作用 (3) その他の副作用」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。]。

(解説)

- 2) 「Ⅶ. 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」参照

## 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。

## 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)

### (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薬の製品情報(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、抗うつ薬共通の記載として「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。

## 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

$\alpha$  遮断作用を示し、低用量から血圧を下降させたが、心電図およ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<sup>23)</sup>。

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、胆汁分泌促進作用およ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」参照）

「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

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なように  $\alpha$  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<sup>23)</sup>。

#### (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

発現した主要症状は自発運動の低下、もだえ、振戦および痙攣であった。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およ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 LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)<sup>41)</sup>

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、100mg/kg以上の投与で流涎、自発運動低下、300mg/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、300mg/kg投与群で投与1週より、30mg/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。

イヌにおける13週間経口投与試験では、30mg/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率が認められた以外、とくに異常は認められなかった。投与期間終了後30mg/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または軽減し、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<sup>42)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前およ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250mg/kg投与においても親動物の生殖能に異常はなく、胎仔およ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<sup>43)</sup>

ラットに妊娠7日目から17日目まで30、100および300mg/kg/日を経口投与した試験で、300mg/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および100mg/kg/日を経口投与した試験で、10mg/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<sup>44)</sup>

ラットに妊娠17日目から分娩後21日目まで10、30、および100mg/kg/日を経口投与した試験で、10mg/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、100mg/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、30mg/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。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 身体依存性試験

自然禁断およ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およ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

モルヒネまた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。

### 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およびマウスを用いた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。

### 4) 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およ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およ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。

### 5) 癌原性試験<sup>45)</sup>

マウス18ヵ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。

## 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、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

レスリン錠 50：劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方せん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

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

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。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

レスリン錠 25： 100錠 (PTP10錠×10)  
500錠 (PTP10錠×50)  
1,000錠 (PTP10錠×100)  
1,000錠 (プラスチック容器)

レスリン錠 50： 100錠 (PTP10錠×10)  
500錠 (PTP10錠×50)  
1,000錠 (PTP10錠×100)  
1,000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：デジレル錠 25・デジレル錠 50・アンデプレ錠 25mg・アンデプレ錠 50mg

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بران塩酸塩

## 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

1991年6月28日

レスリン錠 25：20300AMZ00444000

レスリン錠 50：20300AMZ00445000

## 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。

## 14. 再審査期間

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、投与期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT 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
レスリン錠 25	101567604	1179037F1029	611170826
レスリン錠 50	101570604	1179037F2025	611170827

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

- | 1. 引用文献   | 資料番号     |
|---|----------|
| 1) 村崎光邦ほか：臨床評価, <b>18</b> (2), 279-313 (1990)   | 《113314》 |
| 2) 上島国利ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1451-1463 (1989)   | 《113970》 |
| 3) 並木正義ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1489-1502 (1989)   | 《113974》 |
| 4) 筒井末春ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1465-1478 (1989)   | 《113975》 |
| 5) 大矢 大ほか：薬理と治療, <b>18</b> (5), 2113-2126 (1990)  | 《113972》 |
| 6) 石郷岡純ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1519-1527 (1989)   | 《112784》 |
| 7) 筒井末春ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1503-1518 (1989)   | 《113977》 |
| 8) 工藤義雄ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1529-1541 (1989)   | 《113973》 |
| 9) 筒井末春ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1479-1488 (1989)   | 《113976》 |
| 10) 柏井洋平ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1439-1450 (1989)  | 《113971》 |
| 11) 斎藤正巳ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1385-1398 (1989)  | 《103801》 |
| 12) 斎藤正巳ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1399-1408 (1989)  | 《103800》 |
| 13) 村崎光邦ほか：臨床評価, <b>18</b> (2), 251-277 (1990)  | 《113313》 |
| 14) 並木正義ほか：臨床と研究, <b>68</b> (5), 1497-1513 (1991)   | 《113311》 |
| 15) 筒井末春ほか：臨床医薬, <b>6</b> (6), 1193-1214 (1990)   | 《113312》 |
| 16) 池上 輝ほか：日薬理誌, <b>93</b> , 145-154 (1989)   | 《114001》 |
| 17) Richelson, E., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., <b>230</b> (1), 94-102 (1984)   | 《101534》 |
| 18) Wander, T. J., et al. : Eur. J. Pharmacol., <b>132</b> (2-3), 115-121 (1986)  | 《101532》 |
| 19) Clements-Jewery. S., et al. : Neuropharmacol., <b>19</b> (12), 1165-1173 (1980)   | 《108564》 |
| 20) Maj, J., et al. : J. Neural Transm., <b>44</b> (3), 237-248 (1979)  | 《108583》 |
| 21) Cioli, V., et al. : Pharmacol. Res. Commun., <b>16</b> (1), 85-100 (1984)   | 《108566》 |
| 22) Clements-Jewery. S., et al. : Neuropharmacol., <b>17</b> (9), 779-781 (1978)  | 《108577》 |
| 23) 洲加本孝幸ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1317-1342 (1989)   | 《114002》 |
| 24) 木下利彦ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1409-1417 (1989)  | 《114003》 |
| 25) 藤原 茂ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1365-1382 (1989)  | 《101453》 |
| 26) Nilsen, O. G., et al. : Pharmacology & Toxicology, <b>71</b> , 150-153(1992)  | 《106454》 |
| 27) Greenblatt, D. J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., <b>42</b> (2), 193-200 (1987)   | 《103802》 |
| 28) Koss, F. W., et al. : Morozov, Saarma and Silverstrini (Eds) Depression and the Role of Trazodone in Antidepressant Therapy. pp. 11-20 (Edizioni Luigi Pozzi S. p. A., Rome 1978) | 《108635》 |
| 29) 社内資料  | 《120296》 |
| 30) 栗田則男ほか：薬物動態, <b>3</b> , 155-173 (1988)  | 《119798》 |
| 31) 藤原 茂ほか：薬理と治療, <b>17</b> (Suppl. 5), 1353-1364 (1989)  | 《104982》 |
| 32) 社内資料  | 《120297》 |
| 33) Verbeeck, R. K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., <b>22</b> (3), 367-370 (1986)  | 《114011》 |
| 34) Otani, K., et al. : Ther. Drug Monit., <b>18</b> (2), 164-167 (1996)  | 《103806》 |
| 35) Yasui, N., et al. : Ther. Drug Monit., <b>17</b> (4), 333-335 (1995)  | 《103805》 |
| 36) Jauch, V. R., et al. : Arzneim.-Forsch., <b>26</b> (11), 2084-2089 (1976)   | 《108632》 |

- 37) 仲川義人編：医薬品相互作用（第2版），医薬ジャーナル社，p222-223（1998） 《119796》
- 38) 仲川義人編：医薬品相互作用（第2版），医薬ジャーナル社，p206-207（1998） 《119797》
- 39) Greenblatt, D. J., et al. : J. Clin. Pharmacol., **43**(4), 414-422（2003） 《120289》
- 40) Zalma, A., et al. : Biol. Psychiatry, **47**(7), 655-661（2000） 《106057》
- 41) 大西瑞男ほか：薬理と治療, **17**(Suppl. 5), 1247-1258（1989） 《114004》
- 42) 永田良一ほか：薬理と治療, **17**(Suppl. 5), 1259-1281（1989） 《114005》
- 43) 小野千鶴子ほか：薬理と治療, **17**(Suppl. 5), 1283-1299（1989） 《114006》
- 44) 小野千鶴子ほか：薬理と治療, **17**(Suppl. 5), 1301-1315（1989） 《114007》
- 45) 武部秀太郎ほか：基礎と臨床, **23**(15), 5865-5884（1989） 《114008》

## 2. その他の参考文献

なし

## XII 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

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

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

##### 1) 妊婦

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。〕。

#### FDA : Pregnancy Category C

参考：分類の概要

#### FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks or There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.

(2) 小児等に関する記載

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

【使用上の注意】「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
米国の添付文書 trazodone hydrochloride tablet (2008年3月)	<b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established. Anyone considering the use of trazodone HCL in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.

## XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし