

貯 法：室温保存
有効期間：3年

うつ病・うつ状態治療剤

トラゾドン塩酸塩製剤

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 Hydrochloride Tablets 「AMEL」

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

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00153	22500AMX01961
販売開始	1999年7月	1999年7月

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

3. 組成・性状

3.1 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。
添加剤	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

3.2 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」	フィルムコートイング錠 白色～淡黄色	KW 012 25 	KW012
	白色	直径：約6.6mm 厚さ：約2.9mm 質量：約102.5mg	
トラゾドン塩酸塩錠 50mg 「アメル」	フィルムコートイング錠 白色～淡黄色	KW 013 50 	KW013
	白色	直径：約7.1mm 厚さ：約3.1mm 質量：約128.0mg	

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関する注意

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]

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75～100mgを初期用量とし、1日200mgまで增量し、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。

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・行動を来たした症例において、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(torsade 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]
- 9.5 妊婦**
妊娠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移行する。[16.6.1 参照]
- 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。
- 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。

10. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素 CYP3A4、CYP2D6 で代謝される。

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增量するなど慎重に投与を開始すること。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
強心配糖体 ジゴキシン等 フェニトイント	血清中のジゴキシン濃度又はフェニトイン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 ニルマトレルビル・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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) パロキセチン セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) アミトリプチリン イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 タンドスピロン 炭酸リチウム トリプタン系薬剤 L-トリプトファン含有製剤 タベントドール塩酸塩含有製剤 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤 トラマドール塩酸塩含有製剤 フェンタニル含有製剤 ペチジン塩酸塩含有製剤 ベンタゾシン含有製剤 メサドン塩酸塩等	セロトニン症候群を起こすおそれがある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョンズ・ワート）含有食品	セロトニン症候群を起こすおそれがある。	機序不明

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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 QT 延長、心室頻拍 (torsade 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)

無動緘默、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、急性腎障害へと進行し、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。[10.2 参照]

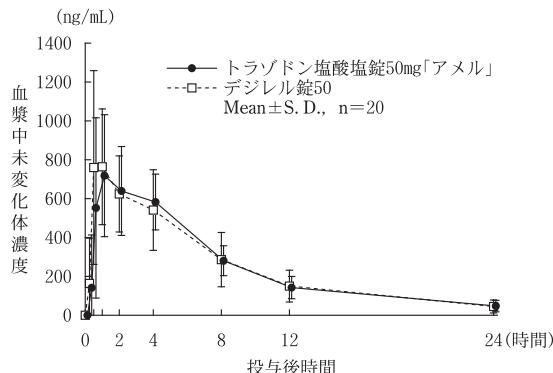
11.1.4 錯乱 (頻度不明)、せん妄 (0.07%)

減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

薬物動態パラメータ（生物学的同等性）

	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
デジレル錠 50	6073.81± 2354.73	939.17± 341.67	1.50± 1.36	5.96± 0.92

(Mean±S.D., n = 20)



血漿中未変化体濃度（生物学的同等性）

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。

16.2 吸収

ラット及びイヌにトラゾドン塩酸塩を経口投与したとき、主として小腸から良好かつ速やかに吸収された³⁾。

16.3 分布

ラットに¹⁴C 標識トラゾドン塩酸塩を経口投与したとき、直ちに各組織に分布したが、消失は速やかであった⁴⁾。[9.5 参照]

16.4 代謝

健康成人にトラゾドン塩酸塩を経口投与したとき、尿中にはオキソトリアゾロピリジンプロピオン酸 (TPA) が最も多く、他に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等が認められた。未変化体は極めて少量であった¹⁾。

16.5 排泄

ラットに¹⁴C 標識トラゾドン塩酸塩を経口投与したとき、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⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 授乳婦

授乳婦にトラゾドン塩酸塩 50mg^{注)}を単回経口投与したとき、血漿中トラゾドン濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、その後二相性で減少した。乳汁中トラゾドン濃度は血漿中濃度の約 1/10 で、血漿中濃度とほぼ並行して推移した⁵⁾ (外国人データ)。[9.6 参照]

注) 本剤の用法及び用量は「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 まで增量し、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験・一般臨床試験

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において実施された^{6)~15)}。なお、比較試験の結果、有用性が認められた⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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。

- セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害作用を示し、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¹⁶⁾。
- 5-HT₂ 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¹⁷⁾。

18.2 セロトニン取り込み阻害作用

18.2.1 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¹⁸⁾。

18.2.2 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つた¹⁸⁾。

18.3 各種モノアミン受容体への作用

ラット脳を用いた *in vitro* の実験において、 α_1 及び α_2 受容体並びにセロトニン受容体に対して親和性を示すが、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つた^{17),19)}。

18.3.1 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つた¹⁷⁾。

(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¹⁷⁾、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²⁰⁾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。

18.3.2 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²¹⁾。

(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]-ジヒドロアルブ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²²⁾。

18.4 抗うつ・抗不安・鎮静作用の検討

18.4.1 従来の三環系抗うつ薬と異なり、ラットを用いた抗レスセルピン作用²¹⁾、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、マウスを用いた抗コリン作用もほとんど認められなかつた¹⁶⁾。

18.4.2 健康成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 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鎮静作用が強いと考えられる²³⁾。

19. 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)

化学名

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

分子式

C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl

分子量

408.32

性状

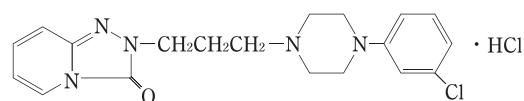
白色の結晶性の粉末で、においはない。

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はほとんど溶けない。

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°C (分解)。

構造式



22. 包装

〈トラゾドン塩酸塩錠 25mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈トラゾドン塩酸塩錠 50mg 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

1) 藤原茂, 他: 薬理と治療. 1989; 17: 1365-82

2) 社内資料: 生物学的同等性試験 [錠 25mg、錠 50mg]

3) 藤原茂, 他: 薬理と治療. 1989; 17: 1343-51

- 4) 栗田則男, 他 : 薬物動態. 1988 ; 3 : 155-173
- 5) Verbeeck RK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 22 : 367-70
- 6) 村崎光邦, 他 : 臨床評価. 1990 ; 18 : 279-313
- 7) 上島国利, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1451-63
- 8) 並木正義, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1489-502
- 9) 筒井末春, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1465-78
- 10) 大矢大, 他 : 薬理と治療. 1990 ; 18 : 2113-26
- 11) 石郷岡純, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1519-27
- 12) 筒井末春, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1503-18
- 13) 工藤義雄, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1529-41
- 14) 筒井末春, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1479-88
- 15) 柏井洋平, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1439-50
- 16) 洲加本孝幸, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1317-42
- 17) Clements-Jewery S, et al. : Neuropharmacology. 1980 ; 19 : 1165-73
- 18) 池上輝, 他 : 日薬理誌. 1989 ; 93 : 145-54
- 19) Hyslop DK, et al. : Br J Pharmacol. 1980 ; 71 : 359-61
- 20) Maj J, et al. : J Neural Transm. 1979 ; 44 : 237-48
- 21) Cioli V, et al. : Pharmacol Res Commun. 1984 ; 16 : 85-100
- 22) Clements-Jewery S. : Neuropharmacology. 1978 ; 17 : 779-81
- 23) 木下利彦, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 : 1409-17

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170
FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 販売元

 **日本ジェネリック株式会社**
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号