

デジレル錠[®]25

デジレル錠[®]50

Desyrel[®] Tablets 25
 Desyrel[®] Tablets 50
 トラゾドン塩酸塩錠

| | 25 mg | 50 mg |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 20300AMZ00446 | 20300AMZ00447 |
| 薬価収載 | 1991年8月 | 1991年8月 |
| 販売開始 | 1991年11月 | 1991年11月 |
| 再審査結果 | 2001年12月 | 2001年12月 |

貯法：室温保存（取扱上の注意参照）
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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







【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

| 成分 | デジレル錠25 | デジレル錠50 |
|--------------|---|-----------------------|
| 有効成分 (含量) | トラゾドン塩酸塩 (25.0 mg) | トラゾドン塩酸塩 (50.0 mg) |
| 添加物 | 酸化チタン ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン 乳糖水和物 ヒドロキシプロピルセルロース ヒプロメロース | |

2. 性状

| 販売名 | 外形 | | | 識別コード | 色調等 |
|---------|---|---|---|----------|-----------------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| デジレル錠25 |  |  |  | U 041 | 白色 フィルムコー ティング錠 |
| | 直径 6.6 mm | 厚さ 3.0 mm | 重量 102.5 mg | | |
| デジレル錠50 |  |  |  | U 042 | 白色 フィルムコー ティング錠 |
| | 直径 7.1 mm | 厚さ 3.5 mm | 重量 128.0 mg | | |

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心筋梗塞回復初期の患者及び心疾患の患者又はその既往歴のある患者〔循環器系に影響を及ぼすおそれがある。〕
- (2) 緑内障、排尿困難又は眼内圧亢進のある患者〔抗コリン作用を若干有するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕
- (4) 躁うつ病の患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕

- (5) 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (7) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- (8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。**
- (2) **陰茎及び陰核の持続性勃起**が起こることが報告されているので、本症状が発現した場合には直ちに投与を中止すること。
- (3) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (4) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (6) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (7) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、不安、睡眠障害等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

3. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素CYP3A4、CYP2D6で代謝される。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------|---|---------------------------|
| ※ サキナビルメシル酸塩（インビラーゼ） | 本剤の血中濃度が増加し、重篤な心血管系の副作用（QT延長等）を起こすおそれがある。 | CYP3A4阻害作用により本剤の代謝が阻害される。 |

(2) 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------------|---|----------------------------|
| 降圧剤 | 起立性低血圧及び失神を含む低血圧が起こるおそれがあるので、降圧剤の用量調節に注意すること。 | 本剤によってもまた、血圧低下があらわれることがある。 |
| アルコール 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 | 本剤の作用が増大するおそれがある。 なお、できるだけ飲酒は避けさせること。 | 中枢神経抑制作用が増強される。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------------|--|----------------------------------|
| 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は、本剤の作用が増大するおそれがあるので、本剤の投与量を徐々に増量するなど慎重に投与を開始すること。 | 機序不明 |
| 強心配糖体 ジゴキシン等 フェニトイン | 血清中のジゴキシン濃度又はフェニトイン濃度が上昇するおそれがある。 | 機序不明 |
| フェノチアジン誘導体 クロルプロマジン等 | 血圧低下を起こすおそれがある。 | ともにα受容体遮断作用を有する。 |
| ワルファリン | プロトロンビン時間の短縮がみられたとの報告がある。 | 機序不明 |
| カルバマゼピン | 本剤の血中濃度が低下し、作用が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 |

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

※※1) QT延長（頻度不明）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）

（頻度不明）、心室細動（頻度不明）、心室性期外収縮（頻度不明）：QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、心室性期外収縮があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

3) セロトニン症候群（頻度不明）：セロトニン症候群があらわれることがあるので、錯乱、発汗、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

4) 錯乱（頻度不明）、せん妄（0.07%）：錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

5) 麻痺性イレウス（0.03%）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 持続性勃起（頻度不明）：陰茎及び陰核の持続性勃起が起こることが報告されているので、本症状が発現した場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（持続性勃起の治療として、エビネフリン、ノルエビネフリンなどのα-アドレナリン作動薬の海綿体内注射及び外科的処置が行われた症例が報告されている。）

7) 無顆粒球症（頻度不明）：無顆粒球症があらわれたとの報告があるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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、インボテンシ、協調運動障害、激越 |
| 過敏症 ^(注1) | 浮腫、発疹 | そう痒感 | 眼瞼そう痒感 |
| ※※ 血液 | 白血球減少、貧血 | 白血球増多 | 溶血性貧血、血小板減少 |
| ※※ 消化器 | 口渇、便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛 | 下痢、胃重感、嚥下障害、腹部膨満感、味覚異常 | 食欲亢進、胸やけ |
| 肝臓 ^(注2) | 肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの上昇等） | | |
| ※※ その他 | 倦怠感、ほてり、脱力感、排尿障害 | 鼻閉、関節痛、筋肉痛、発汗、眼精疲労、耳鳴、尿失禁、頻尿、射精障害、月経異常、乳房痛、胸痛、体重減少、体重増加、疲労、悪寒、血清脂質増加 | 息切れ、血尿、乳汁分泌、眼球充血、低ナトリウム血症、発熱 |

注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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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

(2) 授乳婦

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

(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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (1)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。
- (2)主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
- (3)電気ショック療法との併用は、経験がないため避けること。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

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

健康人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の血漿中のトラゾドン濃度は投与2日目から定常状態に達する。

2. 代謝・排泄¹²⁾

健康人にトラゾドン塩酸塩を経口投与したときの尿中には、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る。未変化体は極めて少量である。

授乳期婦人 (外国) における試験では、血漿中トラゾドンの濃度は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。乳汁中トラゾドンの濃度は血漿中濃度の約1/10で、血漿中濃度とはほぼ並行して推移する。

【参考】

吸収・分布・代謝・排泄³⁾

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 (ラット、イヌ)、直ちに各組織に分布したが消失は速やかであった。また、胎仔への移行は少なかった。血漿中と尿中の主な代謝物は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ならびにそれらの抱合体であった。尿中への排泄率は約40% (ラット、イヌ) であり、一部腸肝循環することが示唆された。

【臨床成績】^{4~13)}

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。

【薬効薬理】^{14~21)}

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す。
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い。
3. ラット脳を用いた *in vitro* の実験において、 α_1 及び α_2 受容体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い。
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、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することからセロトニン受容体遮断作用を有すると考えられる。高用量では、それ自体で後肢屈曲反射を亢進することからセロトニン受容体に対する直接的な刺激作用を有すると考えられる。
5. 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応答を抑制することから、 α 受容体遮断作用を有すると考えられる。
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 β 受容体への [³H]-ジヒドロアルプレノロール結合量が減少し、 β 受容体の感受性が低下すると考えられる。

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、マウスを用いたメタンフェタミン作用増強効果を示さず、強制遊泳試験においても作用が認められず、マウスを用いた抗コリン作用もほとんど認められない。
8. 健康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る。トラゾドン塩酸塩の作用特性は精神賦活作用よりも抗不安・鎮静作用が強いと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

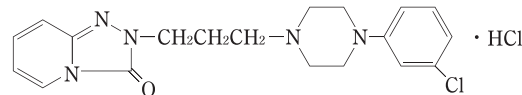
一般名：トラゾドン塩酸塩 (trazodone hydrochloride)

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

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。

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

【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。

【包装】

デジレル錠25：100錠 (PTP)

500錠 (プラスチック容器)

デジレル錠50：100錠 (PTP)

500錠 (プラスチック容器)

【主要文献】

- 1) 藤原 茂ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1365, 1989 [L20030602010]
- 2) Verbeeck, RK. et al. : Br J Clin Pharmacol 22(3)：367, 1986 [L20030602019]
- 3) 藤原 茂ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1343, 1989 [L20030602038]
- 4) 村崎 光邦ほか：臨床評価 18(2)：279, 1990 [L20030613043]
- 5) 上島 国利ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1451, 1989 [L20030530016]
- 6) 並木 正義ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1489, 1989 [L20030530019]
- 7) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1465, 1989 [L20030530023]
- 8) 大矢 大ほか：薬理と治療 18(5)：2113, 1990 [L20030530029]
- 9) 石郷岡 純ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1519, 1989 [L20030530030]
- 10) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1503, 1989 [L20030530040]
- 11) 工藤 義雄ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1529, 1989 [L20030530049]
- 12) 筒井 末春ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1479, 1989 [L20030530054]
- 13) 柏井 洋平ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1439, 1989 [L20030530011]
- 14) 池上 輝ほか：日本薬理学雑誌 93(3)：145, 1989 [L20030530058]
- 15) Clements-Jewery, S. et al. : Neuropharmacology 19(12)：1165, 1980 [L20030530061]
- 16) Hyslop, D. K. et al. : Br J Pharmacol 71(2)：359, 1980 [L20030530067]
- 17) Maj, J. et al. : J Neural Transm 44(3)：237, 1979 [L20030530070]
- 18) Cioli, V. et al. : Pharmacol Res Commun 16(1)：85, 1984 [L20030530074]
- 19) Clements-Jewery, S. : Neuropharmacology 17(9)：779, 1978 [L20030602001]
- 20) 洲加本 孝幸ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1317, 1989 [L20030602005]
- 21) 木下 利彦ほか：薬理と治療 17(Suppl. 5)：1409, 1989 [L20030602008]

【文献請求先】

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



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7