

# 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

抗うつ剤

トリミプラミンマレイン酸塩製剤

**スルモンチール<sup>®</sup>錠10mg****スルモンチール<sup>®</sup>錠25mg****スルモンチール<sup>®</sup>散10%**Surmontil<sup>®</sup> Tablets、Surmontil<sup>®</sup> Powder

剤形	糖衣錠・散剤			
製剤の規制区分	錠10mg、錠25mg：処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 散10%：劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	錠10mg：1錠中トリミプラミンマレイン酸塩13.9mg (トリミプラミンとして10mgに相当) 錠25mg：1錠中トリミプラミンマレイン酸塩34.9mg (トリミプラミンとして25mgに相当) 散10%：1g中トリミプラミンマレイン酸塩139.4mg (トリミプラミンとして100mgに相当)			
一般名	和名：トリミプラミンマレイン酸塩(JAN) 洋名：Trimipramine Maleate(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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠10mg	1965年1月27日	1965年12月1日	1967年1月
	錠25mg	1965年1月27日	1965年12月1日	1965年6月2日
	散10%	1965年1月27日	1965年12月1日	1965年6月2日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>			

本IFは2023年4月改訂の電子添文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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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	3. 用法及び用量	12
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	12
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	12
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬理作用	14
6. RMPの概要	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
II. 名称に関する項目	2	1. 血中濃度の推移	16
1. 販売名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	16
2. 一般名	2	3. 母集団(ポピュレーション)解析	17
3. 構造式又は示性式	2	4. 吸収	17
4. 分子式及び分子量	2	5. 分布	17
5. 化学名(命名法)又は本質	3	6. 代謝	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	7. 排泄	19
III. 有効成分に関する項目	4	8. トランスポーターに関する情報	19
1. 物理化学的性質	4	9. 透析等による除去率	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	10. 特定の背景を有する患者	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	11. その他	19
IV. 製剤に関する項目	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 剤形	6	1. 警告内容とその理由	20
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 力価	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	23
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	24
9. 溶出性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
10. 容器・包装	10	10. 過量投与	27
11. 別途提供される資材類	11	11. 適用上の注意	28
12. その他	11	12. その他の注意	28
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		
2. 効能又は効果に関連する注意	12		

IX. 非臨床試験に関する項目	30
1. 薬理試験	30
2. 毒性試験	30
X. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
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	33
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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	37
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
X III. 備考	38
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	38
2. その他の関連資料	38

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

仏ローヌ・プーラン社(現サノフィ)において強い鎮静作用を併せ持つ抗うつ剤として開発され、日本では1965年1月承認を得た。

2016年12月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2021年4月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、イミプラミン等と同じイミノジベンジル系に属する三環系抗うつ剤である。(「VI.1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群」の項参照)

(2) うつ病・うつ状態の睡眠障害を改善する。(「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) 再評価結果における安全性評価対象例435例中、副作用の発現件数は338件であった。(「VIII.8. 副作用」の項参照)

(4) 重大な副作用：Syndrome malin（悪性症候群）、無顆粒球症、麻痺性イレウス、幻覚、譫妄、精神錯乱があらわれることがある。(「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

### 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

スルモンチール<sup>®</sup>錠 10mg

スルモンチール<sup>®</sup>錠 25mg

スルモンチール<sup>®</sup>散 10%

#### (2) 洋名

Surmontil<sup>®</sup> Tablets

Surmontil<sup>®</sup> Powder

#### (3) 名称の由来

surmount + ill (英)

乗り越える 苦難 or 病気

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

トリミプラミンマレイン酸塩 (JAN) [局外規]

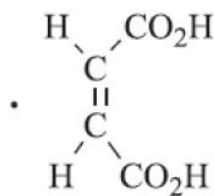
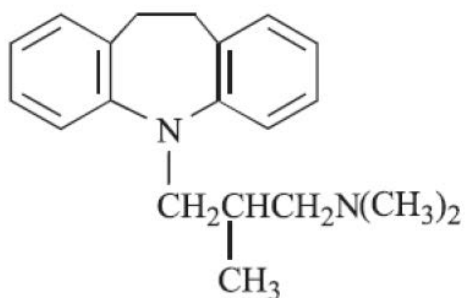
#### (2) 洋名(命名法)

Trimipramine Maleate (JAN)

#### (3) ステム(s t e m)

イミプラミン類: -pramine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{20}H_{26}N_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 410.51

5. 化学名(命名法)又は本質

3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]-azepin-5-yl)-2-methylpropyl-dimethylamine  
hydrogen maleate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

(1)別名 : Trimepramine、Trimeproprimine、 $\beta$ -Methylimipramine

(2)記号番号 : RP-7162、FI-6120、IC-6001、IL-6001



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性<sup>1)</sup>

表Ⅲ-1 溶解性

溶 媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
酢酸(100)	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
アセトン	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール(95)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

\*：日局 18 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：141 ～ 144℃(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

21.4 [pH5、1-オクタノール/緩衝液]

##### (7) その他の主な示性値<sup>2)</sup>

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (250 nm)：300 (0.1 mol/L 硫酸)

赤外吸収スペクトル(主要吸収ピーク)：1490  $\text{cm}^{-1}$ 、762  $\text{cm}^{-1}$ 、1240  $\text{cm}^{-1}$ 、1230  $\text{cm}^{-1}$ 、  
741  $\text{cm}^{-1}$ 、749  $\text{cm}^{-1}$  (KBr DISK)

pH：3.5 ～ 5.5 (5 mg/水 1 mL)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 粉末状態の安定性

温度、湿度には比較的安定である。

光にやや弱く、石英水銀灯 2 万 lx/1 m/75 hr 照射で表面のみ灰褐色に変色する。

### (2) 溶液状態の安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：局外規「マレイン酸トリミプタミン」の確認試験による。

有効成分の定量法：局外規「マレイン酸トリミプタミン」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形







#### (1) 剤形の区別

スルモンチール錠 10mg、錠 25mg : 糖衣錠

スルモンチール散 10% : 散剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	スルモンチール錠 10mg	スルモンチール錠 25mg	スルモンチール散 10%
性状・剤形	ごくうすい紅色の円形の糖衣錠である。	紅色の円形の糖衣錠である。	白色の粉末である。(散剤)
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	—
大きさ	直径約 6.2 mm 厚さ約 3.7 mm	直径約 6.2 mm 厚さ約 3.7 mm	—
重量	約 0.12 g	約 0.11 g	—
識別コード	KW ST 10	KW ST 25	—

#### (3) 識別コード

「表IV-1 製剤の外観及び性状」参照

#### (4) 製剤の物性

〔錠〕硬度(参考: 裸錠) : 2.6 ~ 4.1 kg (10 mg 錠)、3.8 ~ 5.9 kg (25 mg 錠)

崩壊時間(崩壊試験第1液) : 7 ~ 16分(10 mg 錠)、9 ~ 35分(25 mg 錠)

〔散〕

表IV-2 スルモンチール散 10%の物性試験

試験項目		試験結果
粒度分布	42号不通	0%
	42 ~ 60号	8.0%
	60 ~ 100号	17.0%
	100 ~ 200号	38.0%
	200号通過	37.0%
見掛け比重		0.54 ~ 0.59
安息角		44.00°
逃飛率(コニシ式)		14.5%

#### (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

表IV-3 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	スルモンチール錠 10mg	スルモンチール錠 25mg	スルモンチール散 10%
有効成分	1錠中、トリミプタミンマレイン酸塩 13.9mg (トリミプタミンとして 10mg) を含有する。	1錠中、トリミプタミンマレイン酸塩 34.9mg (トリミプタミンとして 25mg) を含有する。	1g 中、トリミプタミンマレイン酸塩 139.4mg (トリミプタミンとして 100mg) を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、白糖、ゼラチン、アラビアゴム末、タルク、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ、赤色 3 号、黄色 5 号、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、白糖、ゼラチン、アラビアゴム末、タルク、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ、赤色 3 号、黄色 5 号、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	乳糖水和物、バレイショデンプン、コムギデンプン

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

イミノジベンジル

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4 製剤の安定性(長期保存試験)

(錠 10 mg、錠 25 mg PTP 包装は 3 ロット、錠 25 mg 瓶包装は 2 ロット、散 10%は 6 ロットの成績)

剤型・含量	保存形態	保存形態	保存期間	外観	含量* (%)
錠 10 mg	25°C±2°C 60%RH±5%RH	PTP 包装	60 ヶ月	変化なし	変化なし
錠 25 mg		PTP 包装	60 ヶ月	変化なし	変化なし
錠 25 mg	成り行き(30°C以下)	瓶包装	60 ヶ月	変化なし	変化なし
散 10%	25°C±2°C 60%RH±5%RH	瓶包装	60 ヶ月	変化なし	変化なし

\*測定法；紫外可視吸光度測定

表IV-5 製剤の安定性(錠：苛酷試験)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	45°C、加温	ポリエチレン瓶	6 ヶ月	外観はかすかに退色傾向あり、含量に変化を認めず。
	37°C・ 80%RH	瓶開放	6 ヶ月	外観はかすかに退色傾向あり、含量に変化を認めず。
	5000 lx 照射	シャーレ開放	15 時間	外観、含量に変化を認めず。

表IV-6 製剤の安定性(散：苛酷試験)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	45°C、加温	ポリエチレン瓶	3 ヶ月	外観、含量に変化を認めず。
	40°C・ 75%RH	瓶開放	3 ヶ月	外観、含量に変化を認めず。
	1800 lx 照射	シャーレ開放	17 日間	ごくわずかにくすんだ色調になるが、含量に変化を認めず。

## 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(物理化学的变化)

[25°C、60%RH、1000 lx、14 日間保存で外観変化を認めなかった薬剤]

ウインタミン細粒(10%) \*1、ヒルナミン細粒 10%\*1、ニューレプチル細粒 10%\*1、ピレチア細粒 10%\*1、ベンザリン細粒 1%\*2、ハロステン細粒 1%\*1、メジコン散 10%、コランチル配合顆粒\*1、ベリチーム配合顆粒、リンデロン散 0.1%、シナール配合顆粒、PL 配合顆粒\*1、トリラホン散 1%\*1、トレミン散 1%\*1、ポララミン散 1%\*1、アドソルビン原末、ジアスターゼ、重曹末、ドグマチール細粒 10%\*2、アスピリン末、S・M 配合散、レセルピン散 0.1%\*1

注意) 薬剤の販売名等に関する記載は 2012 年 10 月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては各社最新の添付文書情報をご確認下さい。

\*1 : 抗コリン作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

\*2 : 中枢神経抑制作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

## 9. 溶出性<sup>3)</sup>

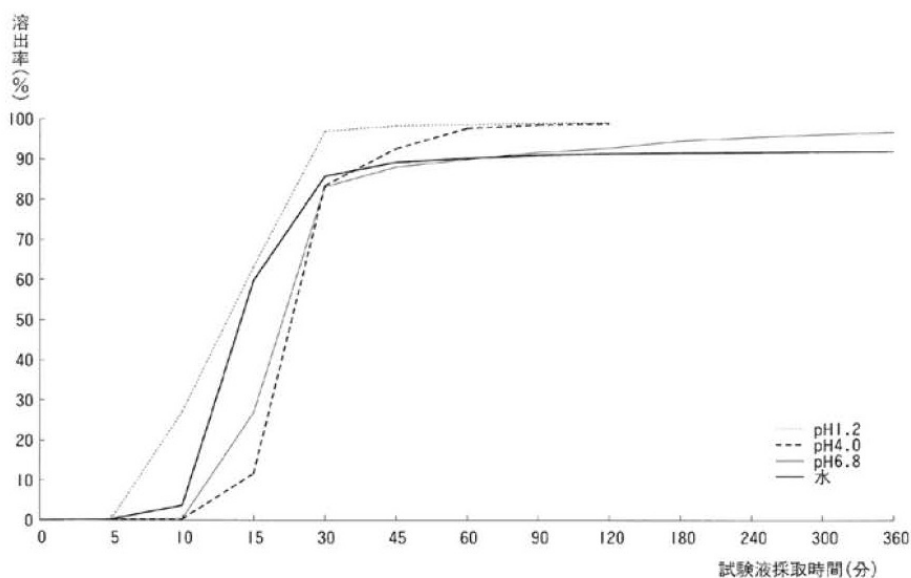
局外規「マレイン酸トリミプラミン錠」及び「マレイン酸トリミプラミン散」の溶出試験による。

試験液：水(基準液)、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数：50 rpm

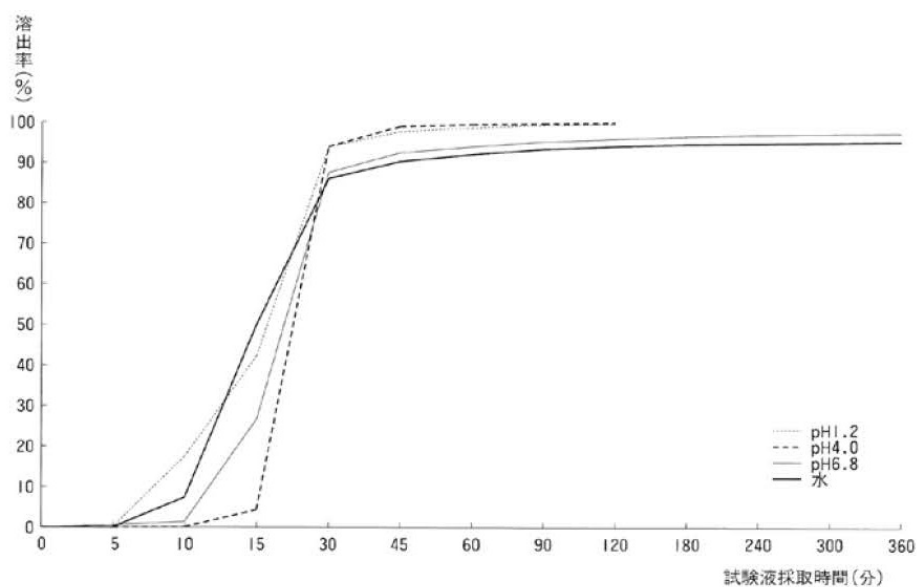
界面活性剤：使用せず

(1) スルモンチール錠 10 mg



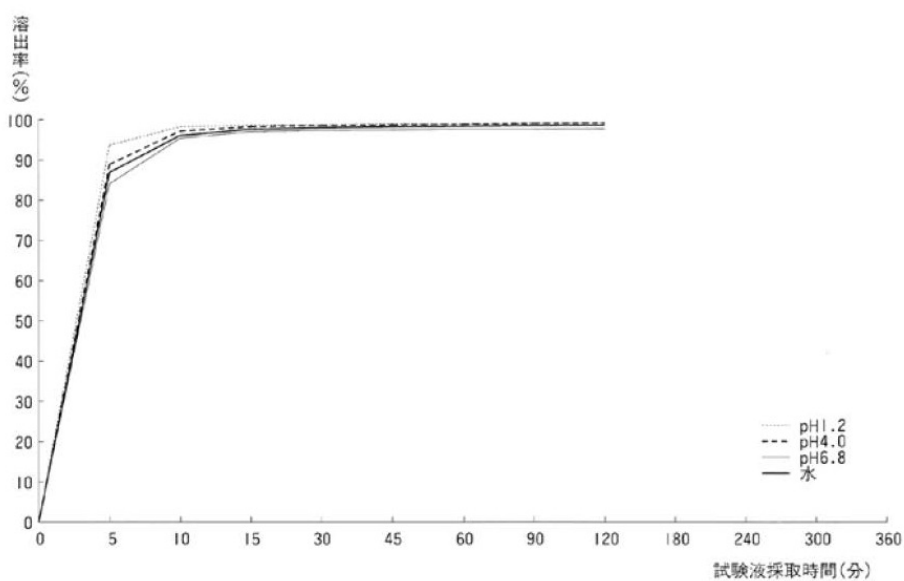
図IV-1 溶出試験(スルモンチール錠 10 mg)

(2) スルモンチール錠 25 mg



図IV-2 溶出試験(スルモンチール錠 25 mg)

(3) スルモンチール散 10%



図IV-3 溶出試験(スルモンチール散 10%)

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

<スルモンチール錠 10mg >

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

<スルモンチール錠 25mg >

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

<スルモンチール散 10% >

500g [瓶]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

(1) PTP 包装

PTP シート 表面：ポリエチレン

裏面：アルミニウム

(2) 瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

精神科領域におけるうつ病・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。  
[8.1-8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはトリミプラミンとして1日50～100mgを初期用量とし、1日200mgまで漸増し、分割経口投与する。

まれに300mgまで増量することもある。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当しない

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

(7) その他

[参考]

国内 11 報告における病形別有効率<sup>4~14)</sup>

表V-1 病形別有効率

病型	有効率* (%)
内因性うつ病	63.2 (60/95)
退行・老年期うつ病	47.6 (20/42)
反応性うつ病	63.9 (23/36)
神経症のうつ状態	51.0 (52/102)
その他のうつ状態	— (6/8)
合計	56.9 (161/283)

\* : 有効率(%) = (「有効」以上の症例数/有効性評価対象例数) × 100

## 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

三環系抗うつ剤(イミプラミン、アミトリプチリン等)

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

抗うつ剤の作用機序は確立されていない。

脳内モノアミンに対する作用として、モノアミンの再取り込み阻害によりシナプス間におけるモノアミンの利用率を亢進させることが抗うつ効果と関連して注目されているが、矛盾点も多い<sup>15, 16)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 抗うつ剤のラット脳シナプトゾームにおけるセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を表VI-1に、ラット脳を用いた受容体結合試験の結果を表VI-2に、それぞれ示す<sup>17)</sup>。(in vitro)

表VI-1 抗うつ剤の再取り込み阻害作用比較

[IC<sub>50</sub> (nmol/L)、ラット脳、シナプトゾーム]

項目 \ 薬剤	トリミプラミン	アミトリプチリン	イミプラミン
セロトニン	25 (1.12)	47 (0.6)	28 (1)
ノルアドレナリン	1470 (0.06)	148 (0.57)	85 (1)

IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度、()内はイミプラミンを1としたときの効力比

表VI-2 抗うつ剤の受容体親和性比較

[Ki (nmol/L)、ラット脳]

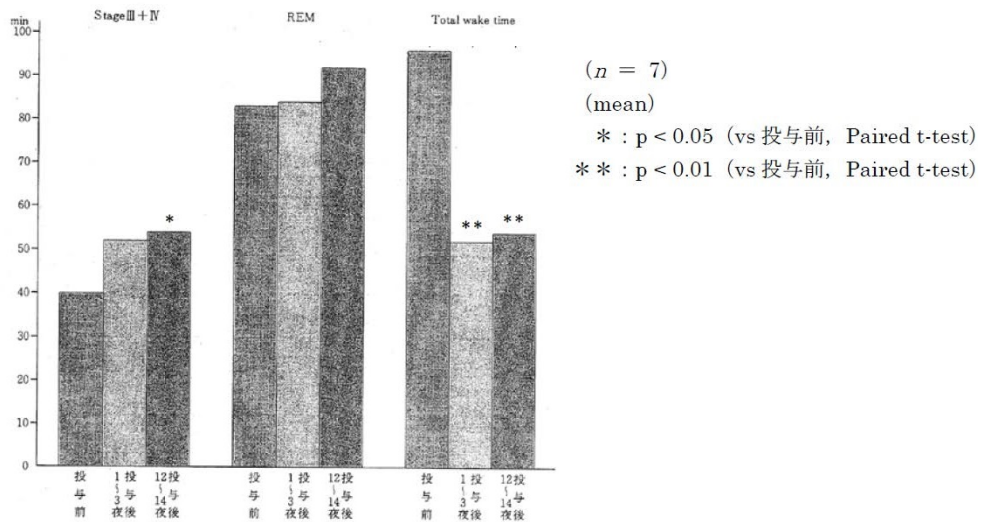
項目 \ 薬剤	トリミプラミン	アミトリプチリン	イミプラミン
イミプラミン結合部位への親和性	303 (0.03)	20 (0.45)	9 (1)
デシプラミン結合部位への親和性	2652 (0.03)	48 (1.52)	73 (1)
ノルアドレナリン受容体(α1)への親和性	69 (1.77)	48 (2.54)	122 (1)
セロトニン受容体(5-HT <sub>2</sub> )への親和性	27 (6.37)	27 (6.37)	172 (1)
ドパミン受容体(D <sub>2</sub> )への親和性	52 (5.12)	108 (2.46)	266 (1)

Ki : 阻害定数、()内はイミプラミンを1としたときの効力比

2) イミプラミン等多くの三環系抗うつ剤はうつ病患者の睡眠脳波に対してレム睡眠を抑制する。これに対して、本剤はレム睡眠を抑制せず、減少した徐波睡眠 (Stage III + IV) を回復させ、うつ病の睡眠パターンを改善する<sup>18)</sup>。(外国人データ)

対象：うつ病患者

投与量：トリミプラミン第1日 100 mg/日、第2日以降 150 mg/日を維持投与



図VI-1 終夜睡眠ポリグラフィーへの影響

### 3) 循環器系に対する影響

うつ病患者 6 例による循環器系に対する影響は、クロミプラミン群では 7 日目、18 日目共に収縮期血圧の著しい低下と心拍数の増加が認められた。トリミプラミン群では 7 日目に同様の变化が認められたが軽度であり、18 日目では血圧の変動、心拍数の増加は正常範囲内であった<sup>19)</sup>。(外国人データ)

### (3) 作用発現時間・持続時間

自律神経系の副作用は服用後数時間で発現する。一方、本来の抗うつ効果の発現は 1 ~ 3 週間を要する。不眠・興奮の鎮静は比較的早く数日間で、抑うつ感情の改善は 1 ~ 3 週間であらわれ、意欲改善は更に遅れてあらわれる<sup>5)</sup>。

## 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

健康成人 9 例に 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 VII-1 に示す<sup>20)</sup> (外国人データ)。

表 VII-1 薬物速度論的パラメータ (健康成人、単回経口投与)

投与量 (mg)	投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	分布容積 (L/kg)	クリアランス (mL/min/kg)
50	空腹時	9	28.2 ± 4.4	3.1 ± 0.6	24.0 ± 2.3	30.9 ± 3.5	15.9 ± 1.5

(mean ± S.E.)

測定法 : HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

[参考]

一般に三環系抗うつ剤では血清濃度と症状との相関はみられないとされているが、1 mg/L 以上で危険な ECG、心抑制がみられるとされている<sup>21)</sup>。

#### (4) 食事・併用薬の影響

食事の影響 : 該当資料なし

併用薬の影響 : 「VIII. 7. 相互作用」の項参照

### 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

#### (4) クリアランス

「表 VII-1 薬物速度論的パラメータ (健康成人、単回経口投与)」参照

#### (5) 分布容積

「表 VII-1 薬物速度論的パラメータ (健康成人、単回経口投与)」参照

(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

該当資料なし

[参考]

健康成人にて、トリミプラミンメタンスルホン酸(トリミプラミンとして 12.5 mg)の点滴静注時を対照として、トリミプラミンマレイン酸塩(トリミプラミンとして 50 mg)経口投与時の生物学的利用率を推定したところ、 $41.4 \pm 4.4\%$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であった<sup>20)</sup>(外国人データ)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

通過する。脳に移行して主作用をあらわす<sup>5)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

[参考]

静注： $94.9 \pm 0.3\%$  (mean  $\pm$  S.E.)<sup>20)</sup>(外国人データ)

## 6. 代謝

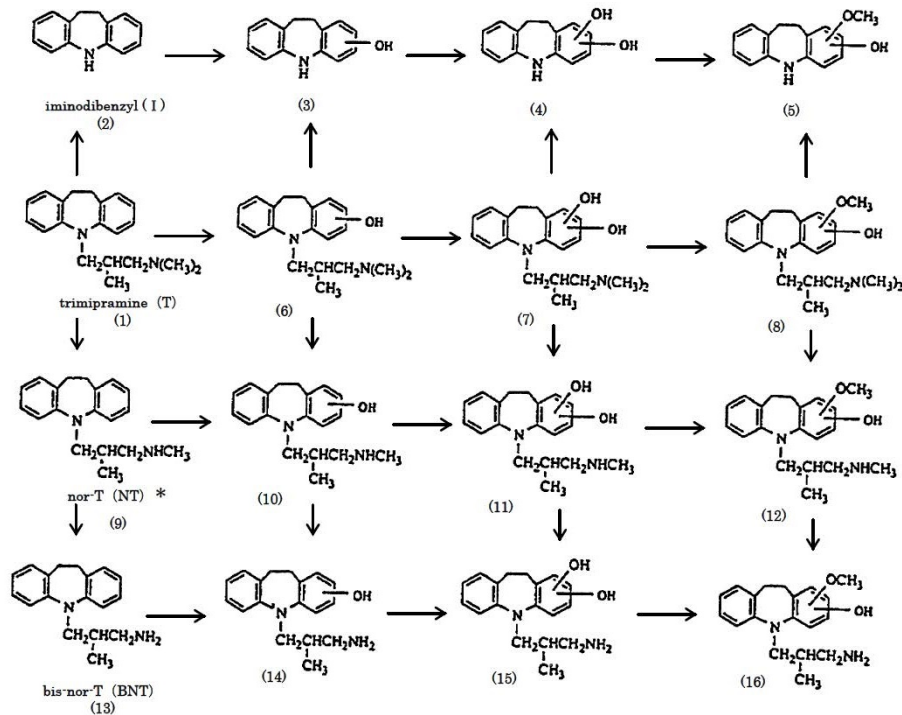
### (1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝され、胆汁中へ移行後、腸肝循環で再び代謝を受け、水溶性不活性物質となって腎から排泄される。また、血中には脱メチル体も認められた<sup>21)</sup>。

人の尿中には、trimipramine(T)と共に mono-(6)、dihydroxy-T(7)、hydroxy-methoxy-iminodibenzyl(8)。以下それぞれ iminodibenzyl(I)と共に mono-(3)、dihydroxy-I(4)、hydroxy-methoxy-I(5)。nor-T(NT)\*に mono-(10)、dihydroxy-NT(11)、hydroxy-methoxy-NT(12)。bis-nor-T(BNT)と共に mono-(14)、dihydroxy-BNT(15)、hydroxy-methoxy-BNT(16)等 15 種類の代謝物が確認された。

なお hydroxy-体は抱合体として確認された。iminodibenzyl 環の N の脱アルキル化、側鎖の N の脱アルキル化、iminodibenzyl 環の 1 or 2 位の水酸化等代謝経路が推定される<sup>21, 22)</sup>。(外国人データ)

\* : 活性代謝物



図VII-1 代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (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活性比、存在比率

主活性代謝物 : desmethyltrimipramine (nor-T)

## 7. 排泄

肝臓で代謝され胆汁中へ移行後、腸肝循環で再び代謝を受け腎から排泄される<sup>21,22)</sup>。

[参考]

イヌにおける、投与 72 時間後の尿中排泄率は、投与量の 1.5 ~ 8%で、その 50 ~ 70%は抱合型であった。糞中排泄は 2 ~ 25%であった。

ウサギにおける、尿中排泄率は 10 ~ 20% (抱合型 90%)、糞中排泄は 2%以下であった<sup>23)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

[参考]

三環系抗うつ剤は除去率は低いですが急性中毒の治療に有効であったとの報告がある<sup>21)</sup>。

## 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)

- 2.1 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.2 三環系抗うつ剤に対し過敏症のある患者
- 2.3 心筋梗塞の回復初期の患者[心筋に対しキニジン様作用を有する。]
- 2.4 MAO 阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中又は投与 2 週間以内の患者[10.1 参照]

#### <解説>

- 2.1 抗コリン作用を持つ薬剤は、瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため緑内障患者の場合には、隅角を圧迫、閉塞して房水の排出困難をもたらし、眼圧を上昇させることがある。この結果、緑内障を更に悪化させたり、ときにより疼痛発作を起こすことがある<sup>24)</sup>。
- 2.3 三環系抗うつ剤は強いキニジン様作用を持ち、QT 延長、ST・T の変化等の心電図変化、更に心室性不整脈を起こす場合があることが報告されている<sup>25)</sup>。
- 2.4 MAO 阻害剤はモノアミンオキシダーゼの活性を抑制し、受容体部位でのモノアミン量を増加させる。三環系抗うつ剤は、モノアミンのシナプス内への再取込みを阻害して、受容体部位のモノアミンを増加させ、相互に作用を増強する。また、MAO 阻害剤は三環系抗うつ剤の代謝を抑制する。両者を併用すると発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。  
また、MAO 阻害剤から三環系抗うつ剤に変更するときは、最低 2 週間の間隔を空けることが必要である<sup>26)</sup>。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」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 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.、8.2-8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.2 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.、8.1、8.3、8.4、9.1.5-9.1.8、15.1.1 参照]
- 8.3 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.、8.1、8.2、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]
- 8.4 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.、8.1-8.3、9.1.5-9.1.8、15.1.1 参照]
- 8.5 無顆粒球症等の血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うことが望ましい。[11.1.2 参照]
- 8.6 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。
- 8.7 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、易刺激性、情動不安、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>

- 8.1 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、これを防止するため、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すべき時期や変化が認められた場合の処置を追記し、注意喚起を図った。(2007年11月追記)
- 8.2 抗うつ剤の他害行為に関する安全対策の必要性から注意を喚起した。国内の抗うつ剤の副作用報告で、服用後に、興奮、攻撃性、易刺激性等を来した症例の中には、他人に対して危害を加えた他害行為や自殺念慮、自殺企図の症例が含まれていた。これらの発現例の中には抗うつ剤との関連が否定できないものがあるため、治療の経過における変化に留意する必要があると考えられる。  
なお、国内において、本剤に関連した自殺念慮、自殺企図、他害行為の症例報告はない。(2009年7月追記)
- 8.3 うつ病の患者では、年代にかかわらず自殺念慮、自殺企図を発現することがあり、重症例、遷延化した例等で危険性が高いといわれている。

8.4 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、これを防止するため、患者の家族等への自殺企図のリスクについての説明等を追記し、注意喚起を図った。(2007年11月追記)

8.6 抗コリン作用による、めまい、眠気、ふらつき、目のかすみが起こることがある。

8.7 抗うつ剤は、急激な減量、中止により離脱症状が発現することがあるといわれている。

## 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 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

##### 9.1.2 排尿困難又は眼圧亢進等のある患者

抗コリン作用を有するため、症状を悪化させることがある。

##### 9.1.3 心不全・心筋梗塞・狭心症・不整脈(発作性頻拍・刺激伝導障害等)等の心疾患のある患者又は甲状腺機能亢進症の患者(ただし、心筋梗塞の回復初期の患者は除く)

循環器系に影響を及ぼすことがある。

##### 9.1.4 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

痙攣を起こすことがある。

##### 9.1.5 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.1-8.4、9.1.6、15.1.1 参照]

##### 9.1.6 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.、8.1-8.4、9.1.5、15.1.1 参照]

##### 9.1.7 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。[8.2、8.4、9.1.8 参照]

##### 9.1.8 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。[8.2、8.4、9.1.7 参照]

#### <解説>

9.1.4 大部分の三環系抗うつ剤は痙攣閾値を下げる。

### (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。三環系抗うつ剤には動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されているものがある。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。血圧降下、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼圧亢進等があらわれやすい。

7. 相互作用<sup>26)</sup>

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.4 参照]	臨床症状：発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO 阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また本剤からMAO 阻害剤に切り替えるときには、2～3日間の間隔をおくことが望ましい。	詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。

<解説>

MAO 阻害剤は、モノアミンオキシダーゼの活性を抑制し、受容体部位のモノアミンを増加させる。三環系抗うつ剤は、モノアミンのシナプス内への再取込みを阻害して受容体部位の活性アミンを増加させる。

## (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
抗コリン作用を有する薬剤	本剤の作用が増強されることがある。	共に抗コリン作用を有する。
アドレナリン作用を有する薬剤	本剤の作用が増強されることがある。	共に交感神経終末の受容体でのアドレナリン作用を有する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 アルコール	本剤の作用が増強されることがある。	共に中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤 グアネチジン	降圧剤の作用を減弱することがある。	本剤は降圧剤の交感神経終末への取り込みを阻害する。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の効果が減弱することがある。	本剤の代謝が促進される。

### <解説>

- ・抗コリン作用を有する薬剤：本剤は強い抗コリン作用を持つ。
- ・アドレナリン作用を有する薬剤：三環系抗うつ剤は神経終末でのアドレナリンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙でのアドレナリン量を増加させる。
- ・中枢神経抑制剤：三環系抗うつ剤はシナプス間隙での神経伝達物質のモノアミン量を増加させるが、その結果としてシナプス後膜でのアドレナリン $\beta$ 受容体のダウン・レギュレーションを起こすといわれている。このことから、本剤と併用したとき向精神薬等の主作用であるシナプス後膜でのモノアミン受容体遮断作用とあいまって、相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。
- ・アルコール：アルコールの持つ中枢神経抑制作用は三環系抗うつ剤併用により増強され、ときには、過剰鎮静、低体温、昏睡に至り、生命の危険を生じることがある。また、三環系抗うつ剤による消化器系の副作用はアルコール併用により頻度が増加し、自動車の運転等の運動能力障害の程度も増強される。
- ・降圧剤：三環系抗うつ剤はアドレナリン受容体でクロニジンの作用をブロックすると考えられている。三環系抗うつ剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によりグアネチジンの交感神経終末シナプスへの取り込み作用が抑制され、血圧降下作用が抑制される。
- ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム：トリメトプリムによる肝臓での薬物代謝酵素誘導現象が考えられる。

## 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、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの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 Syndrome malin（悪性症候群）（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共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。

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）

前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合もある。[8.5 参照]

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

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すること。なお、この悪心・嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

11.1.4 幻覚（頻度不明）、譫妄（0.5%）<sup>注1)</sup>、精神錯乱（頻度不明）

注 1) 発現頻度は再評価結果に基づく。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上 <sup>注1)</sup>	0.1～5%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒感
肝臓			黄疸、AST 上昇、ALT 上昇
精神神経系	眠気 (20.0%)	振戦等のパーキンソン症状、運動失調、不眠、不安、焦躁感	構音障害、四肢の知覚異常
血液			白血球減少
循環器		血圧降下、頻脈	動悸
抗コリン作用	口渇 (20.2%)	排尿困難、視調節障害、便秘、鼻閉	眼圧亢進
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振	下痢、味覚異常
長期投与			口周部等の不随意運動 <sup>注2)</sup>
その他	眩暈、倦怠感	頭痛、発汗	ふらつき

注 1) 発現頻度は再評価結果に基づく。

注 2) 投与中止後も持続することがある。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再評価結果における安全性評価対象例 435 例中、副作用の発現件数は 338 件であり、主なものは口渇 88 件、眠気 87 件等であった。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

安全性評価対象例数		435 例	
副作用発現件数		338 例	
種類		発現件数	発現件数率(%)
消化器系	口渇	88	20.2
	便秘	7	1.6
	悪心・嘔吐	5	1.2
	食欲不振	2	0.5
	胃腸障害	2	0.5
	腹部不快感	1	0.2
精神神経系	眠気	87	20.0
	倦怠感	28	6.5
	眩暈	27	6.2
	頭痛	17	3.9
	視調節障害	16	3.7
	錐体外路症状	12	2.8
	躁転	8	1.8
	睡眠障害	5	1.2
	知覚異常	4	0.9
	焦燥感	3	0.7
	軽佻	3	0.7
	運動失調	3	0.7
	譫妄	2	0.5
	不安興奮	1	0.2
	集中力減退	1	0.2
悪夢	1	0.2	
循環器系	血圧低下	2	0.5
	頻脈	2	0.5
泌尿器系	排尿障害	5	1.2
	失禁	1	0.2
過敏症・その他	発汗	2	0.5
	発疹	1	0.2
	鼻閉	1	0.2
	緑内障	1	0.2

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

該当資料なし



## 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

服用 1 ～ 12 時間後に眠気等の中枢神経症状、頻脈及び呼吸抑制等がみられる。中毒症状では、意識障害、痙攣、低血圧及び重篤な不整脈があらわれるおそれがある<sup>21, 27)</sup>。

#### 13.2 処置

特異的な解毒剤はない。

<解説>

#### (1) 徴候、症状

内服量と重症度は必ずしも並行しないが、三環系抗うつ剤は、一般に成人では 0.5 g の内服で中毒症状が出現し、1.5 g 以上では重症となる。中毒症状は、内服後 1 ～ 12 時間で出現し、12 ～ 24 時間が一番危険な時間帯となる。

ECG の QRS の延長が重症度とよく相関し、0.10 秒以上で要注意、0.12 秒以上では循環動態にも悪影響が出始める。

- 1) 心血管系：軽～中等症では抗コリン作用のため洞性頻脈を示す。重症例ではキニジン様心毒性のため徐脈を示し、PR、QRS の延長、脚ブロック特に右脚ブロック等の伝導障害が出る。軽～中等症では高体温、痙攣と共に高血圧を示すが、重症例では血圧は低下する。
- 2) 中枢神経系：短時間の興奮期(この時期に幻覚、振戦、腱反射亢進、錐体外路症状を示す)の後、速やかに意識レベルの低下を来す。重症例では、大発作型の痙攣をみる。内服後 24 ～ 72 時間後の覚醒期に昏迷、錯乱、幻覚、ミオクロヌス等を示すことが多い。頻脈の再出現もみられる。

#### (2) 処置

中毒症状のない患者でも最低 6 時間は救急部門での監視が必要である。中等症以上は ICU で管理する。少しでも呼吸抑制がみられたら、気管内挿管を行い、人工呼吸器で管理する。本剤は、脂溶性で速やかに各臓器に拡散し、その 90% 以上は蛋白と結合するため、強制利尿、人工透析は無効である。血液灌流による除去効率も非常に低いが、臨床的に有効であったとの報告がある。

- 1) 胃洗浄：誤嚥を防ぐために気管内挿管を施行してから行う。本剤の抗コリン作用による消化管の蠕動低下のため、内服 12 時間後でも有効。回収液が清明になるまで行う。
- 2) 活性炭(薬用炭)の投与：三環系抗うつ剤は活性炭に吸着されやすいため、活性炭の投与が極めて有効である。成人では 40 ～ 80 g、小児では 1 g/kg をその 5 倍量以上の水(活性炭が腸管内で固まるのを防ぐため)に懸濁し投与する。本剤は腸肝循環するため 2 ～ 8 時間ごとの繰返し投与が有効である。2 回目以降の投与量は初回量の 1/2 ～ 1/3 量とする<sup>28)</sup>。

また、胃洗浄は活性炭 10 ～ 20% 液 200 mL 程度で繰返し行う。



- 3) 下剤の投与：硫酸マグネシウム 30 g × 6/日を活性炭が排泄されるまで続ける。胃液及び胆汁の持続吸引が望ましい。
- 4) 3) の後は、痙攣発作、高度の不整脈、著しい低血圧、呼吸抑制等の重篤な中毒症状がみられない場合は、注意深い観察下で保持的療法を行う。24 時間以上心電図をモニターする。出現する症状に対し以下の治療を行う。
- 5) 低血圧、循環ショックの治療：低血圧は末梢血管拡張によるもので、CVP モニター下 5%アルブミン製剤を 10 ～ 20 mL/kg 投与する。QRS 延長を伴うショックには重炭酸ナトリウム又は乳酸ナトリウムを投与する。心筋の感受性を高め不整脈を助長する薬剤は使用すべきでないが、重症例ではドブタミン、ドパミン、イソプロテレノール等を用いる。(アドレナリンは禁忌)
- 6) 洞性頻脈の治療：β 遮断薬は禁忌
- 7) 伝導障害の治療：血液アルカリ化療法が有効。血液の pH を 7.50 前後に保つ。低カリウム血症を防ぐため塩化カリウムを 40 mEq/L 添加する。フェニトイン 15 mg/kg、リドカイン 50 ～ 100 mg 等の静注(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドは禁忌)を行う。
- 8) 痙攣の治療：ジアゼパム 5 ～ 10 mg (小児は 0.25 ～ 0.4 mg/kg)を 2 ～ 3 分かけて静注。必要なら 10 ～ 15 分おきに 30 mg まで用いる。
- 9) 譫妄の治療：ハロペリドールを使用。クロルプロマジン抗コリン作用があり用いない。

## 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。

## 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、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.、8.1-8.4、9.1.5、9.1.6 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。

<解説>

- 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、複数の抗うつ剤のプラセボ対照臨床試験を検討した結果、抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者においては自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが増加し、65歳以上ではそのリスクが減少したこと等が報告されている。(2007年11月追記)
- 15.1.2 欧州医薬品庁(EMA)の Pharmacovigilance Working Party は、2010年3月の月例報告において、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の使用に関連した骨折リスクの上昇が、主に50歳以上を対象に実施された疫学調査によって示されたことを公表し、これらの薬剤の添付文書に骨折リスクの上昇について記載すべきであると発表した。
- これを受けて、日本人においても抗うつ剤の使用により同様のリスク上昇の可能性が考えられることから、「その他の注意」の項にその旨を追記し、注意を喚起した。
- なお、2010年7月時点で、国内において本剤に関連した骨折の症例報告はなく、また、骨折関連事象との明確な関連性を示唆する文献は国内外共これまで報告されていない。(2010年8月追記)

(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

#### (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

##### 1) 抗コリン作用<sup>17)</sup>

表Ⅸ-1 抗コリン作用

抗コリン作用	薬剤	トリミプラミン	アミトリプチリン	イミプラミン
アセチルコリン受容体(ラット脳)への親和性(Ki nmol/L)		24 (3.04)	13 (5.61)	73 (1.0)
アセチルコリンによる摘出回腸(モルモット)の収縮の抑制(IC <sub>50</sub> g/mL)		3.73 × 10 <sup>-7</sup> (1.87)	1.52 × 10 <sup>-7</sup> (4.60)	7.00 × 10 <sup>-7</sup> (1.0)

( )内はイミプラミンを1としたときの効力比

##### 2) その他の作用(モルモット、ラット)

条件反射抑制作用、麻酔強化作用、体温降下作用、自発運動抑制作用、抗セロトニン作用(ラット摘出子宮)、抗ヒスタミン作用、抗電撃痙攣作用、懸垂抑制作用、抗アポモルフィン作用等を示す。

動物種：モルモット(Hartley系、雄)、ラット(Wistar系、雄)

#### (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<sup>29)</sup>

表Ⅸ-2 急性毒性試験

(LD<sub>50</sub>、mg/kg)

動物	投与経路	経口	皮下	筋肉内	腹腔内	静脈内
マウス(DS系、雌)		425	285	223	145	42

(mean)

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) 亜急性毒性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌雄各10匹/群)に6.25、12.5、25、50 mg/kg/日を筋注にて35日間連続投与した結果、50 mg/kg群、25 mg/kg群では注射部位の硬結及び運動不全がみられ、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及びリンパ球の減少と好中球の増加が認められた。12.5 mg/kg以下の群では著変は認められなかった<sup>30)</sup>。

### 2) 慢性毒性試験(ラット、イヌ)

ラット(Wistar系、雄10匹/群)に6.25、12.5、25、50 mg/kgを筋注にて6ヵ月間連続投与した結果、25及び50 mg/kg群では注射部位の硬結及び運動不全がみられ、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及びリンパ球の減少と好中球の増加が認められた。12.5 mg/kg以下の群では著変は認められなかった。

また、イヌ(成犬、雌雄各1頭/群)に2.5、5、10 mg/kg/日を筋注にて6ヵ月間連続投与したが、注射部位の硬結以外に著変は認められなかった<sup>30)</sup>。

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

(マウス)

25、50、100 mg/kg/日を非経産マウス(dd系)の妊娠8～14日に連続胃内投与した結果、妊娠末期胎児では100 mg/kg群で胎児体重の低下がみられたが、胎児死亡率に差は認められなかった。また、100 mg/kg群では脊椎骨及び肋骨異常の発現率が対照群より有意に高く、胸骨及び尾椎骨での化骨遅延が認められたが25及び50 mg/kg群では対照群との間に差は認められなかった。出生児の行動、感覚機能、外形、内臓、発育について異常はみられず、性成熟についても対照群との間に差は認められなかった<sup>31)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：スルモンチール錠 10 mg、錠 25 mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

スルモンチール散 10% 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トリミプラミンマレイン酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

5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

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩等

### 7. 国際誕生年月日

不明

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

表 X-1 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

**スルモンチール錠 10mg**

履歴	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
スルモンチール錠 10mg	1965 年 1 月 27 日	14000AZY00047	1965 年 12 月 1 日	1967 年 1 月
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2021 年 4 月

**スルモンチール錠 25mg**

履歴	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
スルモンチール錠 25mg	1965 年 1 月 27 日	14000AZY00046	1965 年 12 月 1 日	1965 年 6 月 2 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2021 年 4 月

**スルモンチール散 10%**

履歴	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
スルモンチール散 10%	1965 年 1 月 27 日	14000AZY00048	1965 年 12 月 1 日	1965 年 6 月 2 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2021 年 4 月

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

(1) スルモンチール錠 10 mg、スルモンチール錠 25 mg

一部変更承認年月日：1976 年 11 月 27 日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

(2) スルモンチール散 10%

一部変更承認年月日：1994 年 7 月 25 日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1974 年 11 月 20 日

11. 再審査期間

再審査は実施されていない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

表X-2 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 システム用コード
スルモンチール錠 10mg	1174005F1022	1174005F1022	101336802	611170142
スルモンチール錠 25mg	1174005F2029	1174005F2029	101337502	611170143
スルモンチール散 10%	1174005B1020	1174005B1020	101335102	611170141

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格. じほう. 東京. 2002 ; pp. 543 (D-000721)
- 2) Moffat, A. C. : Isolation and Identification of Drugs. 2nd ed. The Pharmaceutical Press. London. 1986 ; pp. 1051-1052 (D-000723)
- 3) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 No.20. 薬事日報社. 東京. 2004 ; pp. 154-155 (D-000724)
- 4) 秋元波留夫, 他 : 精神医学. 1964 ; 6 (18) : 813-825 (D-000725)
- 5) 野村章恒, 他 : 精神医学. 1965 ; 7 (8) : 727-731 (D-000726)
- 6) 石井厚, 他 : 新薬と臨床. 1965 ; 14 (4) : 404-408 (D-000727)
- 7) 三輪滝男, 他 : 三重医学. 1964 ; 7 : 114-116 (D-000728)
- 8) 社内資料 : 抑うつ状態に対する使用経験 (D-000729)
- 9) 松本胖, 他 : 最新医学. 1965 ; 20 (4) : 959-962 (D-000730)
- 10) 黒田正宏, 他 : 臨床と研究. 1974 ; 51 (12) : 3660-3665 (D-000731)
- 11) 阿部武二郎 : 臨床と研究. 1975 ; 52 (12) : 3723-3728 (D-000732)
- 12) 高階憲司 : 臨床と研究. 1977 ; 54 (11) : 3805-3814 (D-000733)
- 13) 傍島淳子, 他 : 薬理と治療. 1982 ; 10 (3) : 1605-1613 (D-000734)
- 14) 堤重年 : 薬理と治療. 1982 ; 10 (3) : 1615-1621 (D-000735)
- 15) 小山司, 他 : 精神医学. 1994 ; 36 : 17-21 (D-000736)
- 16) 野村総一郎 : 精神科治療学. 1992 ; 7 : 75-82 (D-000737)
- 17) 社内資料 : 薬理作用特性に関する比較試験 (D-000738)
- 18) Mouret, J. et al. : Drugs. 1989 ; 38 (S-1) : 14-16 (PMID : 2612387) (D-000739)
- 19) Gastpar, M. : Drugs. 1989 ; 38 (S-1) : 43-48 (PMID : 2693055) (D-000740)
- 20) Abernethy, D. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1984 ; 35 : 348-353 (PMID : 6697642) (D-000741)
- 21) 佐藤重仁, 他 : 救急医学. 1985 ; 9 : 383-389 (D-000743)
- 22) Maurer, H. : Arzneim. - Forsch. / Drug Res. 1989 ; 39 : 101-103 (PMID : 2719736) (D-000744)
- 23) Populaire, P. et al. : Prod. Probl. Pharmaceut. 1970 ; 25 : 632-645 (D-000745)
- 24) 清水昊幸 : 日本医事新報. 1993 (3630) : 137-138 (D-000746)
- 25) 松島英介, 他 : 神経精神薬理. 1994 ; 16 (10) : 619-627 (D-000747)
- 26) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用. 塩野義製薬. 1984 ; pp. 41-54 (D-000748)
- 27) 亀井徹正 : 救急医学. 1988 ; 12 : 1289-1293 (D-000759)
- 28) 尾家重治, 他 : 日本医事新報. 1990 ; (3451) : 43-46 (D-000020)
- 29) Julou, L. et al : Comptes Rendus des Seance de la Societe de Biologie. 1961 ; 155 (2) : 307-312 (PMID : 13791028) (D-000760)
- 30) 岡本友男 : 四国医学雑誌. 1969 ; 25 (4) : 644-660 (D-000761)
- 31) 社内資料 : マウス胎仔の発生及び生後発育に及ぼす影響. 1969 (D-000762)



## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

フランス、ドイツ等

Index Nominum : International Drug Directory, 20th ed.,(pharma Swiss ed.),  
2011, pp. 1860-1861, Medpharm, Stuttgart

注)外国では、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

### 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

該当資料なし

##### (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

®：登録商標

