

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

遺尿症治療剤

日本薬局方 イミプラミン塩酸塩錠

イミドール[®]糖衣錠(10)

イミドール[®]糖衣錠(25)

IMIDOL[®] SUGAR-COATED TABLETS

| | |
|----------------------------------|---|
| 剤形 | 糖衣錠 |
| 製剤の規制区分 | 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 | イミドール糖衣錠（10）：1錠中 日局 イミプラミン塩酸塩 10mg 含有 イミドール糖衣錠（25）：1錠中 日局 イミプラミン塩酸塩 25mg 含有 |
| 一般名 | 和名：イミプラミン塩酸塩 洋名：Imipramine Hydrochloride |
| 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：1975年3月13日 薬価基準収載年月日：1976年9月 販売開始年月日：1977年4月20日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：田辺ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.tanabe-pharma.com/ |

本IFは2025年12月改訂の電子化された添付文書（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。



(01)14987128301277
イミドール糖衣錠

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

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、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（<https://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、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 | 7 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 17 |
| 1. 開発の経緯 | 7 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 7 | 2. 薬理作用 | 17 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 7 | | |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 7 | VII. 薬物動態に関する項目 | 18 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 7 | 1. 血中濃度の推移 | 18 |
| 6. RMPの概要 | 7 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 18 |
| | | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 19 |
| II. 名称に関する項目 | 8 | 4. 吸収 | 19 |
| 1. 販売名 | 8 | 5. 分布 | 19 |
| 2. 一般名 | 8 | 6. 代謝 | 20 |
| 3. 構造式又は示性式 | 8 | 7. 排泄 | 22 |
| 4. 分子式及び分子量 | 8 | 8. トランスポーターに関する情報 | 22 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 8 | 9. 透析等による除去率 | 22 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 9 | 10. 特定の背景を有する患者 | 22 |
| | | 11. その他 | 22 |
| III. 有効成分に関する項目 | 10 | | |
| 1. 物理化学的性質 | 10 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 23 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 10 | 1. 警告内容とその理由 | 23 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 10 | 2. 禁忌内容とその理由 | 23 |
| | | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 23 |
| IV. 製剤に関する項目 | 11 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 23 |
| 1. 剤形 | 11 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 23 |
| 2. 製剤の組成 | 11 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 24 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 12 | 7. 相互作用 | 27 |
| 4. 力価 | 12 | 8. 副作用 | 31 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 34 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 12 | 10. 過量投与 | 34 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 13 | 11. 適用上の注意 | 34 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 13 | 12. その他の注意 | 35 |
| 9. 溶出性 | 13 | | |
| 10. 容器・包装 | 13 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 36 |
| 11. 別途提供される資材類 | 14 | 1. 薬理試験 | 36 |
| 12. その他 | 14 | 2. 毒性試験 | 36 |
| | | | |
| V. 治療に関する項目 | 15 | X. 管理的事項に関する項目 | 37 |
| 1. 効能又は効果 | 15 | 1. 規制区分 | 37 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 15 | 2. 有効期間 | 37 |
| 3. 用法及び用量 | 15 | | |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 15 | | |
| 5. 臨床成績 | 16 | | |

| | |
|--|----|
| 3. 包装状態での貯法 | 37 |
| 4. 取扱い上の注意 | 37 |
| 5. 患者向け資材 | 37 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 37 |
| 7. 国際誕生年月日 | 37 |
| 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 | 37 |
| 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 | 37 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 38 |
| 11. 再審査期間 | 38 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 38 |
| 13. 各種コード | 38 |
| 14. 保険給付上の注意 | 38 |
| | |
| X I . 文献 | 39 |
| 1. 引用文献 | 39 |
| 2. その他の参考文献 | 39 |
| | |
| X II . 参考資料 | 41 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 41 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 42 |
| | |
| X III . 備考 | 46 |
| 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 | 46 |
| 2. その他の関連資料 | 47 |

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1940年代後半スイスの Geigy 社では、抗ヒスタミン薬を目的としてフェノチアジン環の S 原子を $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ に変えたイミノジベンジル系化合物の合成に着手し、1948年同社の Häfliger らによってイミプラミンが合成された¹⁾。

当社ではイミドールの商標名で 1975年3月に承認を取得、1977年4月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1) イミドールはイミノジベンジル系の三環系抗うつ剤で、精神科領域におけるうつ病・うつ状態及び遺尿症（昼、夜）に効能又は効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として、悪性症候群（Syndrome malin）、セロトニン症候群、てんかん発作、無顆粒球症、麻痺性イレウス、間質性肺炎、好酸球性肺炎、心不全、QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害、黄疸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

特になし

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 |
|--------------------------|----|----------|
| 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 | — |

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 :

イミドール糖衣錠 (10)

イミドール糖衣錠 (25)

(2) 洋名 :

IMIDOL SUGAR-COATED TABLETS

(3) 名称の由来 :

一般名 (イミプラミン) から

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

イミプラミン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

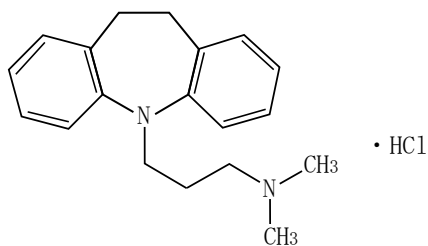
Imipramine Hydrochloride (JAN)

Imipramine (INN)

(3) ステム (s t e m) :

イミプラミン系の抗うつ病 : -pramine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$

分子量 : 316.87

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropylamine
monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
なし

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～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。
光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性：

水又はエタノール（95）に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

臨界相対湿度：60%RH（23℃）^{a)}

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：170～174℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの pK_a ：9.5（24℃）

(6) 分配係数：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの $\text{Log } P$ ：2.5（pH7.4、オクタノール／水系）^{a)}

(7) その他の主な示性値：

pH：1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.2～5.2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

<参考>

光によって徐々に着色する。（室内窓際の散光下に約 1 週間放置するとき、淡褐色に着色する。）¹⁾

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

「日局」イミプラミン塩酸塩の確認試験による。

(1) 硝酸による呈色反応（濃青色）

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 塩化物の定性反応

定量法

「日局」イミプラミン塩酸塩の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定法（指示薬：メタニルイエロー試液）







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状：

| 販売名 | イミドール糖衣錠 (10) | | | イミドール糖衣錠 (25) | | |
|-------|---|---|---|--|---|---|
| 性状・剤形 | 白色・糖衣錠 | | | 微黄赤色・糖衣錠 | | |
| 外形 |  |  |  |  |  |  |
| サイズ | 直径 (mm) 6.2 | 厚さ (mm) 3.5 | 重量 (mg) 110 | 直径 (mm) 6.2 | 厚さ (mm) 3.5 | 重量 (mg) 110 |
| 識別コード | Y-IM10 | | | Y-IM25 | | |

(3) 識別コード：

イミドール糖衣錠 (10) : Y-IM10

イミドール糖衣錠 (25) : Y-IM25

(4) 製剤の物性：

硬度：イミドール糖衣錠 (10) 約 40N

イミドール糖衣錠 (25) 約 40N

(5) その他：

該当しない

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 | イミドール糖衣錠 (10) | イミドール糖衣錠 (25) |
|---------------|--|---|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 イミプラミン塩酸塩 10mg | 日局 イミプラミン塩酸塩 25mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、アラビアゴム、タルク、白糖、カルナウバロウ | 乳糖水和物、セルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、アラビアゴム、タルク、白糖、カルナウバロウ、黄色 5号アルミニウムレーキ |

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

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

類縁物質（モノメチルアミノプロピルイミノジベンジル、*N*-メチルイミプラミン、イミノジベンジル）¹⁾

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

（以下は製造販売した製品の試験成績を記載）

<イミドール糖衣錠（10）>

| 試験の種類 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------------|-----------|--------------------------|---------------|------|--|
| 長期 保存試験*1 | 室温 | | PTP + 紙箱 | 5年 | 変化なし |
| | | | ポリエチレン 容器 | 5年 | 変化なし |
| 加速試験*2 | 40℃、75%RH | | PTP + 紙箱 | 6ヵ月 | 色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。 |
| | | | ポリエチレン 容器 | 6ヵ月 | 色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。 |
| 苛酷試験 | 温度*3 | 40℃ | 無色透明瓶 (密栓) | 3ヵ月 | 変化なし |
| | 湿度*4 | 40℃、 75%RH | 無色透明瓶 (密栓) | 3ヵ月 | 変化なし |
| | | | 無色透明瓶 (開栓) | 3ヵ月 | 吸湿度が増加し、硬度の低下が認められた。 |
| | 光*3 | 室温、 室内散光 (約 700lx) | 無色透明瓶 (密栓) | 3ヵ月 | 変化なし |
| | | キセノン フェード テスター | 無色透明瓶 (密栓) | 10時間 | 変化なし |

*1. 試験項目：外観、薄層クロマトグラフィー（TLC）、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、色差、硬度、類縁物質、溶出試験、含量

*3. 試験項目：外観、硬度、崩壊時間、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

*4. 試験項目：外観、硬度、吸湿度、崩壊時間、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

<イミドール糖衣錠 (25) >

| 試験の種類 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------------------|-----------|--------------------------|---------------|------|--|
| 長期 保存試験*1 | 室温 | | PTP + 紙箱 | 5 年 | 変化なし |
| | | | ポリエチレン 容器 | 5 年 | 変化なし |
| 加速試験*2 | 40℃、75%RH | | PTP + 紙箱 | 6 ヶ月 | 色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。 |
| | | | ポリエチレン 容器 | 6 ヶ月 | 色差がわずかに増加したが、目視による外観変化は認められなかった。その他の試験項目は変化なし。 |
| 苛酷試験 | 温度*3 | 40℃ | 無色透明瓶 (密栓) | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 湿度*4 | 40℃、 75%RH | 無色透明瓶 (密栓) | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | | | 無色透明瓶 (開栓) | 3 ヶ月 | 吸湿度が増加し、硬度の低下が認められた。 |
| | 光*3 | 室温、 室内散光 (約 700lx) | 無色透明瓶 (密栓) | 3 ヶ月 | 変化なし |
| キセノン フェード テスター | | 無色透明瓶 (密栓) | 10 時間 | 変化なし | |

*1. 試験項目：外観、薄層クロマトグラフィー (TLC)、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、色差、硬度、類縁物質、溶出試験、含量

*3. 試験項目：外観、硬度、崩壊時間、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量

*4. 試験項目：外観、硬度、吸湿度、崩壊時間、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量

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)

該当資料なし

9. 溶出性

「日局」イミプラミン塩酸塩錠の溶出性による。すなわち、試験液として溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により毎分 75 回転で試験を行うとき、60 分間の溶出率は 75%以上である。なお、本剤は上記規格に適合していることが確認されている³⁾。

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：

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装 :

<イミドール糖衣錠 (10) >

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

<イミドール糖衣錠 (25) >

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量 :

該当しない

(4) 容器の材質 :

PTP 包装 : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)

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

- 精神科領域におけるうつ病・うつ状態
- 遺尿症（昼・夜）

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、9.1.8、15.1.1 参照]

<解説>

抗うつ剤を服用中の24歳以下の若年患者を対象に実施された海外の臨床試験において、プラセボ群より自殺念慮や自殺企図が多いとの報告がある。（「VIII. 12. その他の注意」の（1）参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈イミドール糖衣錠（10）〉

〈精神科領域におけるうつ病・うつ状態〉

イミプラミン塩酸塩として、通常成人1日30～70mg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。

〈遺尿症（昼・夜）〉

通常学童は1日量30～50mgを1～2回経口投与する。

ただし、症状および年齢に応じ適宜増減する。

〈イミドール糖衣錠（25）〉

〈精神科領域におけるうつ病・うつ状態〉

イミプラミン塩酸塩として、通常成人1日25～75mg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。

〈遺尿症（昼・夜）〉

通常幼児は1日量25mgを1回、学童は1日量25～50mgを1～2回経口投与する。

ただし、症状および年齢に応じ適宜増減する。

(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

V. 治療に関する項目

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

(7) その他：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

三環系抗うつ剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

三環系抗うつ薬。セロトニン及びノルアドレナリンの神経終末への再取込みを阻害するが、抗うつ作用との関連については不明な点も多い。確実な作用を示すが、作用発現までに時間を要する¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

動物での作用

- 1) ラットを用いた *in vivo* の実験で、脳内ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する⁴⁾。
- 2) ラットを用いた実験で、レセルピンによる眼瞼下垂及び下痢に対して拮抗作用が認められている⁵⁾。またラットのテトラベナジンによるカタレプシーに対しても拮抗作用が認められている⁵⁾。
- 3) マウスを用いた実験で、メタンフェタミン投与による運動亢進作用を有意に増強する⁶⁾。
- 4) ラットの脳を用いた *in vitro* の実験で、脳内のイミプラミン特異的結合部位に対して親和性を示す⁶⁾。

(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

<参考>

血中濃度と治療効果は相関する、相関性を認めない、逆相関する等様々な報告がある^{b)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンの血中濃度は個人差が大きい^{c)}。

最高血中濃度到達時間（外国人でのデータ）

2～6 時間^{d)}

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

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

<参考>外国人でのデータ

消失半減期：9.5～20.5 h^{d)}

(4) クリアランス：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

1.2～6.5 L/h/kg^{d)}

(5) 分布容積：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

11.0～18.2 L/kg^{d)}

(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>外国人でのデータ

吸収部位：消化管^{1), 2)}（特に小腸³⁾）

経口投与した場合の吸収は速やかで、吸収率は95%以上である。また、血漿中より門脈中の濃度が高いこと、非経口投与後に腸や胆汁中に認められたことから腸肝循環が示唆された⁴⁾。

バイオアベイラビリティ

29~77%、30~55%、22~50%等の報告がある⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンは血液-脳関門を通過する⁶⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンは胎盤を通過する⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

イミプラミン及び活性代謝物のデシプラミンは乳汁中に移行する⁶⁾。

イミプラミン75~150mg/日を投与中の母親において、乳汁中のイミプラミン濃度は搾り始めて34~408ng/mL、その後48~622ng/mLであった。乳汁/母親の血漿中濃度比は、それぞれ0.7~1.7、1.2~2.3で、乳児2名の血漿中濃度は、0.6ng/mL（母親の投与量：75mg/日）、3.3~7.4ng/mL（母親の投与量：75~100mg/日）であった。乳児に対する有毒な作用及び発育遅延は認められなかった⁶⁾。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

脳脊髄液中の遊離イミプラミン濃度は血漿中濃度の11%未満で、血漿中濃度と相関があった⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

脳は血漿中の 30～40 倍の濃度まで蓄積する。イミプラミンを経口投与した 3 週間後の組織中濃度の割合は肺：脳：脂肪組織：血漿＝ 96：12：3：1 であった^{d)}。

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

60～96%^{d)}

6. 代謝

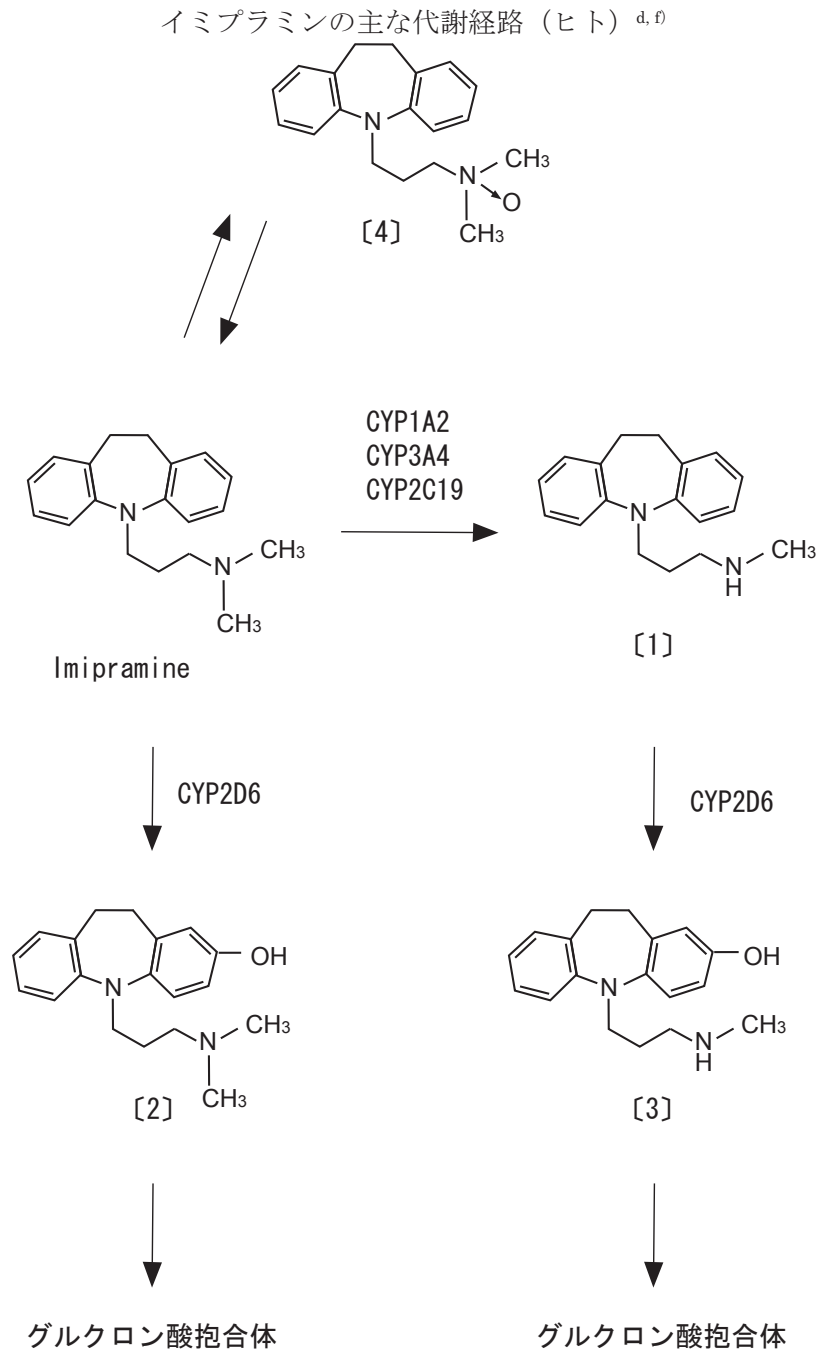
(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

代謝部位：肝臓^{d)}

代謝経路：ヒトに経口投与した場合、代謝物としては未変化体はわずかで、モノデスメチル体〔1〕、2-ヒドロキシ体〔2〕、2-ヒドロキシモノデスメチル体〔3〕、*N*-オキシド体〔4〕及び〔2〕、〔3〕のグルクロニドが分離、定量されている。ヒトでは〔1〕の形成は少ないが、これが更に脱メチルされる速度がおそいので、組織中に未変化体及び〔1〕が蓄積される¹⁾。



(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

<参考>

イミプラミンの脱メチル化に CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 が関与し、イミプラミン及び活性代謝物デンプラミンの 2 位水酸化に CYP2D6 が関与するといわれている^{f~h)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

<参考>

初回通過効果は大きい¹⁾

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：

該当資料なし

<参考>

イミプラミンのモノデスメチル体（デシプラミン）、イミプラミンとデシプラミンの2位水酸化体に活性がある。デシプラミンの鎮静作用、抗うつ作用は未変化体と同様で、ノルアドレナリン再取込み阻害作用は未変化体より強い¹⁾。両ヒドロキシ体は未変化体と同程度のノルアドレナリン及びセロトニン再取込み阻害作用を示す²⁾。

7. 排泄

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ヒトに¹⁴Cで標識したイミプラミン（4 μ Ci、50mg）を経口投与すると、尿中に排泄される放射活性は24時間で約40%、72時間で約70%であり、残りは糞便中に排泄される¹⁾。

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

腹膜透析：該当資料なし（腹膜透析はほとんど無効である。「VIII. 10. 13. 過量投与」の項参照）

血液透析：該当資料なし（血液透析はほとんど無効である。「VIII. 10. 13. 過量投与」の項参照）

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ²⁾

デシプラミンの薬物速度論的パラメータ

バイオアベイラビリティ：約40%（個人差が大きい）

消失半減期：17.1～21.8 h

クリアランス：1.7～9.0 L/h/kg

分布容積：22.4、41.9 L/kg

血漿蛋白結合率：73～92%

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 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 心筋梗塞の回復初期の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

2.4 尿閉（前立腺疾患等）のある患者 [抗コリン作用により症状が悪化することがある。]

2.5 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）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1 参照]

2.6 QT 延長症候群のある患者 [心室性不整脈を起こすおそれがある。] [11.1.8 参照]

<解説>

2.1 本剤の抗コリン作用により眼圧が亢進し、症状が悪化するおそれがある。

2.2 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。

2.3 本剤は循環器系に影響を及ぼすことがあるため^{h)}、心筋梗塞の症状を悪化させるおそれがある。

2.4 本剤の抗コリン作用により、症状が悪化することがある。

2.5 本剤と MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）との併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の副作用があらわれるおそれがあり、これらの副作用は MAO 阻害剤の投与中止後数日間でも発現することがある^{l)}。（「相互作用」の項参照）

2.6 QT 延長症候群のある患者では心室性不整脈を起こすおそれがある。

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 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ため、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。[5.、9.1.5、9.1.8、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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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.、8.3、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.、8.2、8.4、9.1.5、9.1.8、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.、8.2、8.3、9.1.5-9.1.8、15.1.1 参照]
- 8.5 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、筋攣縮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。
- 8.6 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注意すること。
- 8.7 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実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.8 QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）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。[11.1.8 参照]
- 8.9 連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい。

<解説>

- 8.1 うつ病に対する薬物療法の一般的な留意事項として設定している。
- 8.2 類薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の投与により、これらの症状・行動を来した症例が報告されている。本剤はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する作用を有することから、類薬の記載に準じて設定した。
- 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。
- 8.4 自殺念慮や自殺企図（特に若年成人における自殺リスク）、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について十分な説明を行い、患者の行動に変化が認められた場合には、医師に連絡するよう患者の家族等に指導すること。
- 8.5 投与量の急激な減少又は投与の中止により、離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量する必要がある。
- 8.6 本剤の投与により眠気、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こと。
- 8.7 8.8 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照
- 8.9 肝機能障害、低ナトリウム血症を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、白血球減少等の血液系の副作用が報告されており、定期的に肝・腎機能及び血液検査を行うことが望ましい。

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 排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者

抗コリン作用により症状が悪化することがある。

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、15.1.1 参照]

9.1.6 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 参照]

9.1.7 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 参照]

9.1.8 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、15.1.1 参照]

9.1.9 副腎髄質腫瘍（褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、神経芽細胞腫等）のある患者
高血圧発作を引き起こすことがある。

9.1.10 低血圧のある患者

高度の血圧低下が起こることがある。

9.1.11 低カリウム血症のある患者

低カリウム状態はQT延長の危険因子と考えられる。

9.1.12 高度な慢性の便秘のある患者

抗コリン作用により症状が悪化することがある。

<解説>

9.1.2 本剤の抗コリン作用により排尿困難又は眼圧亢進の症状が悪化することがある。

9.1.3 本剤は循環器系に影響を及ぼすことがあるため⁴⁾、心疾患のある患者又は甲状腺機能亢進症の患者では症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 三環系抗うつ薬は痙攣閾値を下げるので、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では痙攣を起こすことがある。

9.1.5 本剤の適応は「精神科領域におけるうつ病・うつ状態」であり、躁うつ病の患者に本剤を投与した場合、躁状態に転じ自殺企図があらわれることがある。

9.1.6 脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷など脳に器質的障害がある患者又は統合失調症の素因のある患者に本剤を投与すると、精神症状が増悪されることがある。

9.1.7 本剤はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する作用を有することから、類薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の記載に準じて設定した。衝動性が高い併存障害を有する患者では、抗うつ薬の投与により興奮、攻撃性、易刺激性等の精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 本剤はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを抑制する作用を有することから、類薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の記載に準じて設定した。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ため、これらの既往のある患者では同様の行為を繰り返す可能性がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.9 副腎髄質腫瘍のある患者に本剤を投与すると、血圧の急速な変動がみられ高血圧発作を引き起こすことがある。
- 9.1.10 本剤の投与により血圧低下があらわれるおそれがあり、低血圧のある患者に投与すると高度の血圧低下が起こることがある。
- 9.1.11 本剤の投与による心室性不整脈が報告されており、低カリウム状態はQT延長の危険因子と考えられる。
- 9.1.12 本剤の抗コリン作用により腸管の蠕動運動が抑制されるため、便秘が悪化することがある。

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

排泄障害により副作用があらわれやすい。

<解説>

本剤は肝臓及び腎臓で代謝・排泄されるため、肝障害、腎障害のある患者では本剤の血中濃度が高くなり副作用があらわれやすい。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

代謝障害により副作用があらわれやすい。

<解説>

本剤は肝臓及び腎臓で代謝・排泄されるため、肝障害、腎障害のある患者では本剤の血中濃度が高くなり副作用があらわれやすい。

(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投与しないことが望ましい。新生児に呼吸困難、嗜眠、チアノーゼ、興奮性、低血圧、高血圧、痙攣、筋痙縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある。動物実験（ウサギ）で催奇形作用（外形異常）が報告されている⁷⁾。

<解説>

イミプラミン塩酸塩のCCDSの記載に基づいて記載している。また、動物実験で催奇形作用が報告されている⁸⁾。

(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。ヒト母乳中へ移行する。

<解説>

ヒト母乳中への移行については「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等：

9.7 小児等

4歳以上に投与することが望ましい。

<解説>

小児の場合、4歳未満では遺尿症の診断は困難である。

(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。起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすい。

<解説>

高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多く、起立性低血圧、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与している。また、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 も関与していると考えられている。

<解説>

「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照。

(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 (エフビー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.5 参照] | 発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。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。 | 本剤は活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害して、受容体の感受性を増強する。 |

<解説>

MAO 阻害剤：本剤が MAO 阻害剤によって蓄積したアミン類のアドレナリン受容体に対する感受性を増大させる他、MAO 阻害剤が本剤の代謝を抑制して血中濃度を上昇させる、本剤のセロトニン再取り込み阻害作用と MAO 阻害剤によるセロトニン代謝阻害によるなどの機序が考えられる。併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の副作用があらわれるおそれがあり、これらの副作用は MAO 阻害剤の投与中止後数日間でも発現することがある¹⁾。したがって、MAO 阻害剤から本剤に切り替えるときは少なくとも 2 週間の

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

間隔をおき、本剤から MAO 阻害剤に切り替えるときは 2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。

(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 トリヘキシフェニジル アトロピン等 | 口渇、便秘、尿閉、視力障害、眠気等があらわれることがある。 | いずれも抗コリン作用を有するため。 |
| アドレナリン作動薬 アドレナリン ノルアドレナリン フェニレフリン等 | 心血管作用（高血圧等）を増強することがある。 | 本剤は交感神経末梢へのノルアドレナリン等の取り込みを抑制し、受容体部位へのアドレナリン作動性を上昇させ、作用を増強させる。 |
| アトモキセチン | 相互に作用が増強するおそれがある。 | ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。 |
| 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 全身麻酔剤 ハロタン等 抗不安剤 アルプラゾラム等 アルコール サリドマイド | 中枢神経抑制作用が増強されることがある。 | いずれも中枢神経抑制作用を有するため。 |
| フェノチアジン系精神神経用剤 レボメプロマジン等 | 鎮静、抗コリン作用の増強があらわれることがある。 | いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミン パロキセチン等 | 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。セロトニン症候群があらわれるおそれがある。 | これらの薬剤は本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。また、相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。 |
| セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシبران リチウム製剤 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン クロミプラミン等 トラマドール塩酸塩 リネズリド | セロトニン症候群があらわれるおそれがある。 | 相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。 |
| 副交感神経刺激剤 ピロカルピン セビメリン | これらの薬剤の作用が減弱されることがある。 | 本剤の抗コリン作用によりこれらの薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。 |
| 肝酵素誘導作用をもつ薬剤 バルビツール酸誘導体 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン等 | 本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられている。 |
| フェニトイン | フェニトインの作用が増強されることがある。 | フェニトインの代謝が阻害され、フェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている。 |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|---|
| 抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン メチルフェニデート シメチジン 黄体・卵胞ホルモン製剤 シナカルセト サキナビル | 本剤の作用が増強されることがある。 | これらの薬剤により、本剤の肝代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられている。 |
| 降圧剤 ゲアネチジン | 降圧剤の作用を減弱することがある。 | 本剤がアドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤の交感神経ニューロンへの取り込みを阻害する。また、本剤は交感神経ニューロンへのカテコラミン取り込み阻害作用も有する。 |
| テルビナフィン | 本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。 | テルビナフィンの CYP2D6 の阻害により、本剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。 |
| ホスアンプレナビル | 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 | ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルは本剤の代謝を競合的に阻害すると考えられる。 |
| インスリン製剤 インスリン スルフォニル尿素系糖尿病用剤 グリベンクラミド グリクラジド | 他の三環系抗うつ剤（ドキセピン）との併用により過度の血糖低下を来すとの報告がある。 | ドキセピンにより低血糖に対する反応性が変化するか、インスリンに対する感受性が増大し、血糖降下作用が増強すると考えられている。 |
| クマリン系抗凝血剤 ワルファリン | 他の三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン）との併用によりクマリン系抗凝血剤の血中濃度半減期が延長するとの報告がある。 | 機序不明。 |
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム | 本剤との併用により抑うつが再発又は悪化することがある。 | 本剤の代謝促進又は両剤の受容体レベルでの拮抗作用によるものと考えられている。 |
| QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 スニチニブ ダサチニブ マプロチリン等 | QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。 | いずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため。 |
| デスマプレシン | 低ナトリウム血症性の痙攣発作を起こすことがあるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。 | いずれも低ナトリウム血症があらわれるおそれがあるため。 |
| ゾニサミド | 高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれるおそれがある。 | 相加・相乗作用によると考えられる。 |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------|--------------------------|------------------------|
| 電気ショック療法 | 痙攣閾値を低下させ、痙攣状態に陥るおそれがある。 | 本剤は痙攣閾値を低下させると考えられている。 |

<解説>

- (1) 抗コリン作用を有する薬剤：三環系抗うつ剤は抗コリン作用を有し、抗コリン作動薬との併用により、相加的な抗コリン作用を示し、口渇、便秘等を起こす^{m)}。
- (2) アドレナリン作動薬：三環系抗うつ剤はアドレナリン作動性神経終末でのノルアドレナリンの再取り込みを遮断し、受容体でのノルアドレナリン濃度を上昇し、直接作用型交感神経興奮アミンの作用を増強する^{m)}。
- (3) アトモキセチン：本剤及びアトモキセチンはいずれもノルアドレナリンの取り込みを阻害するため、相互に作用を増強する可能性がある^{m)}。
- (4) 中枢神経抑制剤、全身麻酔剤、抗不安剤、アルコール、サリドマイド：三環系抗うつ剤はバルビツール酸誘導体の肝ミクロゾームにおける代謝を抑制し、鎮静作用、睡眠作用を増強する^{m, o)}。三環系抗うつ剤服用中の患者に全身麻酔を行うと、不整脈や心血管系の異常が出現する可能性がある^{o)}。併用によりベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経抑制作用が増強され、また、三環系抗うつ剤の持つ抗コリン作用も増強される^{o)}。三環系抗うつ剤とアルコールは中枢神経抑制作用を増強することがあり、過鎮静、低体温、昏睡に至ることもある^{m, o)}。
- (5) フェノチアジン系精神神経用剤：いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため、併用により作用が増強され鎮静や抗コリン作用（口渇、便秘等）があらわれることがある。また、両剤がそれぞれの代謝を競合的に阻害するため、相互に血中濃度が上昇する^{m)}。
- (6) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）：フルボキサミン、パロキセチンとイミプラミン塩酸塩の併用によりイミプラミン塩酸塩の作用が増強されたとの海外文献報告がある^{p, q)}。フルボキサミンが肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19（特に CYP1A2）を阻害するため、またパロキセチンが CYP2D6 を阻害するため、三環系抗うつ剤の代謝が抑制され、血中濃度が上昇すると考えられる^{r)}。また、本剤及びこれらの薬剤にセロトニン再取り込み阻害作用があるため、併用によって相互にセロトニン作動性が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがある^{s)}。
- (7) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、リチウム製剤、三環系抗うつ剤、トラマドール塩酸塩、リネゾリド：本剤とこれらの薬剤との併用により相互にセロトニン作動性が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがある^{s~u)}。
- (8) 副交感神経刺激剤：ピロカルピン及びセビメリンはムスカリン受容体に作用する副交感神経刺激剤であり、本剤の抗コリン作用（副交感神経遮断作用）と拮抗するため、これらの薬剤の作用が減弱されると考えられる。
- (9) 肝酵素誘導作用をもつ薬剤：これらの薬剤の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進され血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある^{v~x)}。
- (10) フェニトイン：三環系抗うつ剤によりフェニトインの代謝が阻害されてフェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている^{m)}。
- (11) 抗不整脈剤、メチルフェニデート、シメチジン、黄体・卵胞ホルモン製剤、シナカルセト、サキナビル：これらの薬剤は三環系抗うつ剤の肝臓での代謝を阻害すると考えられている^{m)}。

- (12) 降圧剤：三環系抗うつ剤は、アドレナリン作動性ニューロンでのグアナチジンの取り込みを阻害し、降圧効果を減弱させる^{m)}。
- (13) テルビナフィン：テルビナフィンの CYP2D6 阻害により本剤又は活性代謝物であるデシプラミンの代謝が遅延し、血中濃度が上昇する^{y)}。
- (14) ホスアンプレナビル：ホスアンプレナビルは経口投与後、消化管上皮において速やかにアンプレナビルに加水分解される。アンプレナビルは CYP3A4 で代謝されるため、併用により本剤の代謝が競合的に阻害されると考えられる。
- (15) インスリン製剤、スルフォニル尿素系糖尿病用剤：機序は不明であるが、三環系抗うつ剤により低血糖に対する反応性が変化するか、インスリンに対する感受性が増大し、血糖低下作用が増強されると考えられている^{m)}。
- (16) クマリン系抗凝血剤：他の三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン）との併用によりクマリン系抗凝血剤の血中濃度半減期が延長するとの報告がある^{z)}。機序は不明であるが、動物実験でノルトリプチリン又はアミトリプチリンがワルファリンの代謝を阻害するとの報告がある。また、三環系抗うつ剤が腸運動を減弱させることにより、クマリン系抗凝血剤（ジクマロール）の溶解及び吸収のための時間を増加させると考えられている^{z)}。
- (17) スルファメトキサゾール・トリメトプリム：本剤の代謝促進又は両剤の受容体レベルでの拮抗作用によるものと考えられ、併用により抑うつの再発悪化した症例が報告されている^{aa)}。
- (18) QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤：「機序・危険因子」の項を参照
- (19) デスマプレシン：イミプラミン塩酸塩製剤では SIADH が報告されており、デスマプレシンでは水中毒が報告されていることから、併用により水分貯留による低ナトリウム血症が発現する可能性がある。
- (20) ゴニサミド：ゴニサミドは MAO-B 阻害作用を有することから、MAO-B 阻害作用を有するセレギリンに準じて設定された。
- (21) 電気ショック療法：本剤は痙攣閾値を低下させるため、重篤な痙攣状態に陥るおそれがある。

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 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。

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。

11.1.2 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、せん妄、興奮、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス、反射亢進、下痢等を主症状とするセロトニン症候群があらわれることがあるので、これらの症状が出現し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。

11.1.3 てんかん発作（頻度不明）

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等）があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.5 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。

11.1.6 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 心不全（頻度不明）

11.1.8 QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）（いずれも頻度不明）

[2.6、8.8 参照]

11.1.9 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

症状として低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等があらわれることがある。水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.10 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 悪性症候群（Syndrome malin）：抗うつ薬投与によって、抗精神病薬によると同様の臨床症状を呈する悪性症候群が起こることが報告されている。三環系抗うつ薬による悪性症候群の発生機序は、抗コリン作用によるアドレナリン過剰状態が考えられている^{k)}。

11.1.2 セロトニン症候群：類薬である塩酸クロミプラミン製剤によるセロトニン症候群が報告されており、三環系抗うつ剤でも発現のおそれがある。セロトニン症候群は抗うつ薬の投与中に発症する副作用であり、脳内のセロトニン活性が亢進した結果、発症すると考えられている。セロトニン症候群は、悪性症候群と類似の症状を呈するが、治療法は異なり、また、いずれも重篤な場合は致命的となるため、その鑑別は重要である。セロトニン症候群に特徴的なのは、不安、焦燥、興奮などの精神神経系症状やミオクロヌスであり、筋強剛などの錐体外路症状は悪性症候群に特異的である^{ab)}。

11.1.3 てんかん発作：三環系抗うつ薬は痙攣閾値を下げるので、本剤の投与によりてんかん発作があらわれることがある。

11.1.4 無顆粒球症：顆粒球減少症は急性発症でありアレルギー反応として起こる。通常は投薬開始 10～30 日にみられる^{k)}。発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等の前駆症状から発展するので、定期的に血液検査を実施する必要がある。

- 11.1.5 麻痺性イレウス：腸管の蠕動運動や分泌の亢進は、腸管壁内に存在する節後神経アセチルコリン受容体を介した神経伝達による。したがって、抗精神病薬等の抗コリン作用を有する薬剤による麻痺性イレウスは腸管の蠕動抑制、腸管拡張が主要な原因と考えられている^{ac)}。
- 11.1.6 間質性肺炎、好酸球性肺炎：イミプラミン塩酸塩製剤の投与により間質性肺炎、好酸球性肺炎が来したとする報告がある。薬剤性の間質性肺炎、好酸球性肺炎は重篤な転帰に至らないようにするため、胸部 X 線撮影などによる早期診断と原因薬剤の中止をはじめとする早期治療が重要である。発症機序はアレルギー反応と考えられている^{ad)}。
- 11.1.7 心不全：本剤は循環器系に影響を及ぼすことがあるため^{k)}、心不全があらわれることがある。
- 11.1.8 QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)：イミプラミン塩酸塩製剤投与との関連性が否定できない QT 延長、心室頻拍を来したとする報告がある。Torsades de pointes は心室頻拍の特異型であり、心電図上 QRS 波形が等電位線を軸としてねじれるように変化し、大きな振幅から小さな振幅へと変わる特徴的な QRS 波形を示すことによる。抗精神病薬や抗うつ薬では数年次にわたる服薬で心臓に影響を受けたことによると解釈されたものもあるが、過量投与の関与も疑われ明確ではない^{ae)}。
- 11.1.9 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)：イミプラミン塩酸塩製剤投与との関連性が否定できない SIADH を来したとする報告がある。作用機序は不明であるが、抗精神病薬はドパミン受容体に対して拮抗的に作用する結果、中枢性のドパミン作動性経路を通じて ADH 分泌を促すのではないかと推察している報告がある^{af)}。
- 11.1.10 肝機能障害、黄疸：イミプラミン塩酸塩製剤投与との関連性が否定できない肝機能障害、黄疸を来したとする報告がある。薬物性肝障害の機序は、中毒性機序によるものとアレルギー性機序に基づくものとに大別されるが、フェノチアジン系による肝障害はアレルギー性にに基づくものである。アレルギー性肝障害の機序は、薬物あるいはその代謝中間体が肝細胞と結合し、薬物と肝ミクロソーム蛋白によるハプテン-キャリアを形成して抗原性を獲得する。この抗原が非自己と認識されアレルギー性肝障害を起こす。なお、薬物アレルギー性肝障害において肝内胆汁うっ滞像がよくみられるが、これはリンホカインの一種である催胆汁うっ滞因子によって誘導されると考えられている^{ag)}。

(2) その他の副作用：

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|------------------------------|--|----------------------------------|
| | 5%以上 | 0.1%～5%未満 | 頻度不明 |
| 循環器 | — | 血圧降下、頻脈、不整脈、動悸 | 起立性低血圧、心電図異常 (QT 延長等)、血圧上昇、心ブロック |
| 精神神経系 | パーキンソン症状・振戦・アカシジア等の錐体外路障害、眠気 | 運動失調、言語障害、知覚異常、幻覚、精神錯乱、攻撃的反応、激越、躁状態、不眠、不安、焦燥 | せん妄、ミオクロヌス、性欲減退 |
| 抗コリン作用 | 口渇、排尿困難、便秘 | 視調節障害 (散瞳等)、鼻閉 | 眼内圧亢進、尿閉 |
| 皮膚 | — | — | 光線過敏症、脱毛 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 5%以上 | 0.1%～5%未満 | 頻度不明 |
|---------------------|-------------|-----------------------|---------------------------|
| 過敏症 | — | 発疹、そう痒感 | 顔・舌部の浮腫 |
| 血液 | — | — | 白血球減少、血小板減少、紫斑、点状出血、好酸球増多 |
| 肝臓 | — | — | AST、ALTの上昇 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 | 食欲不振、下痢、味覚異常 | 口内炎、舌炎 |
| 内分泌 | — | 体重増加 | 乳房肥大、乳汁漏出、体重減少 |
| 長期投与 ^{注2)} | — | — | 口周部等の不随意運動 |
| その他 | ふらつき、めまい、発汗 | 倦怠感、脱力感、頭痛、異常高熱、熱感、耳鳴 | 血管痙攣、血糖値上昇、血糖値低下 |

注 1) 発現頻度は承認後の臨床試験等を含む。
注 2) 投与中止後も持続することがある。

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 徴候、症状

最初の徴候、症状は通常服用 30 分～2 時間後に高度の抗コリン作用を主症状として出現する。

中枢神経系：眠気、昏迷、意識障害、運動失調、情動不安、激越、反射亢進、筋強剛、アテトーシス及び舞踏病アテトーシス様運動、痙攣、セロトニン症候群

心血管系：低血圧、不整脈、頻脈、伝導障害、ショック、心不全、非常にまれに QT 延長、Torsade de pointes、心停止

その他：呼吸抑制、チアノーゼ、嘔吐、散瞳、発汗、乏尿、無尿等

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。なお、腹膜透析又は血液透析はほとんど無効である。症状が重篤な場合には、直ちに入院させ、少なくとも 48 時間は心モニターを継続する。心電図に異常がみられた患者は、心電図が正常に復した後であっても再発の可能性があるため、少なくとも 72 時間は、心機能の観察を継続すること。

<解説>

イミプラミン塩酸塩の CCDS の記載及び国内での過量投与の報告に基づいて記載している。

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>

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づき PTP 誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

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、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.、8.1-8.4、9.1.5、9.1.8 参照]

15.1.2 三環系抗うつ剤の長期投与で歯発現の増加を招くことが報告されている。

15.1.3 本剤投与中にコンタクトレンズを使用している場合、角膜上皮の障害があらわれるおそれがある。本剤は抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させるため。

15.1.4 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 精神疾患を有する年齢層別患者での複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験において、24歳以下の若年患者でプラセボ群より自殺念慮や自殺企図が多いとの海外報告を受け設定した。

15.1.2 三環系抗うつ剤の長期投与で歯発現の増加を招くことが報告されている。

15.1.3 本剤は抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させるおそれがあるため、本剤投与中にコンタクトレンズを使用している場合、角膜上皮の障害があらわれるおそれがある^{ah)}。

15.1.4 英国医薬品庁は2010年5月、50歳以上の患者を主体とする疫学研究のレビューから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投与されている患者において骨折リスクのわずかな上昇が示されたことにより、医療従事者に対し、このリスクに注意し、患者との話し合いおよび処方判断においてはこのリスクを考慮すべき旨の通知を発出した。これを受けて本邦においても抗うつ剤共通の注意事項として記載した。なお、本レビューでは用量-反応関係、使用期間との関係、発現機序に関しては不明であった^{ai)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

Ⅹ. 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：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし
<参考>
動物実験（ウサギ）で催奇形作用が報告されている⁶⁾。
- (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

(1) 製剤：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

(2) 有効成分：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

PTP 包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トフラニール錠 10mg、20mg (アルフレッサ ファーマ株式会社)

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

| 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 |
|---------------|------------|------------------|-----------|------------|
| イミドール糖衣錠 (10) | 1975年3月13日 | 15000AMZ00131000 | 1976年9月 | 1977年4月20日 |
| イミドール糖衣錠 (25) | 1975年3月13日 | 15000AMZ00130000 | 1976年9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

効能・効果の呼称変更：2004年4月6日付通知（薬食審査発第0406005号、薬食安発第046001号）『医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて』に基づく。

内容：「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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 システム用コード |
|------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| イミドール糖衣錠 (10) | 1174006F1019 | 1174006F1027 | 101338207 | 611170785 |
| イミドール糖衣錠 (25) | 1174006F2015 | 1174006F2023 | 101339907 | 611170791 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店. 2016 ; C-655-C-660
- 2) 田辺ファーマ (株) : イミドール糖衣錠の安定性に関わる資料 (社内資料)
- 3) 田辺ファーマ (株) : イミドール糖衣錠の溶出性に関わる資料 (社内資料)
- 4) 瀬戸口通英, 他 : *Arzneimittelforschung*. 1978 ; 28 (7) : 1165-1169 (PMID : 39571)
- 5) Nakanishi, M. et al. : *Arzneimittelforschung*. 1968 ; 18 (11) : 1435-1441 (PMID : 5755909)
- 6) Kurihara, M. et al. : *Int. Pharmacopsychiat.* 1982 ; 17 : 73-90
- 7) Harper, K. H. et al. : *Arzneimittelforschung*. 1965 ; 15 : 1218-1221

2. その他の参考文献

- a) Lund, W. : *The Pharmaceutical Codex 12th ed.*, The Pharmaceutical Press 1994 ; 911-913
- b) 渡辺昌祐, 他 : 抗うつ薬の選び方と使い方改訂 2 版, 新興医学出版社. 1993 ; 118-121
- c) Sweetman, S.C. : *Martindale 34th ed.*, Pharmaceutical Press 2005 ; 300-300
- d) Sallee, F.R. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1990 ; 18 (5) : 346-364 (PMID : 2185906)
- e) Briggs, G.G. : *Drugs in Pregnancy and Lactation 7th ed.*, Lippincott Williams & Wilkins 2005 ; 811-812
- f) 有森和彦 : 薬局. 1995 ; 46 (11) : 1679-1683
- g) Lemoine, A. et al. : *Mol Pharmacol.* 1993 ; 43 (5) : 827-832 (PMID : 8502233)
- h) Madsen, H. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995 ; 39 (4) : 433-439 (PMID : 7640151)
- i) 三浦貞則, 監修 : 精神治療薬大系 上巻, 星和書店. 2001 ; 212-219
- j) Drayer, D.E. : *Clin. Pharmacokinet.* 1976 ; 1 (6) : 426-443 (PMID : 799549)
- k) 渡辺昌祐, 他 : 抗うつ薬の選び方と使い方改訂 2 版, 新興医学出版社 1993 ; 192-198
- l) 堀美智子, 監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう. 2002 ; 137-137
- m) 仲川義人, 編 : 医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 202-215
- n) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 8th ed.*, The Pharmaceutical Press 2008 ; 203-203
- o) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業 1989 ; 41-54
- p) Albers, L. J. et al. : *Psychiatry Res.* 1996 ; 59 (3) : 189-196 (PMID: 8930024)
- q) Spina, E. et al. : *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 1993 ; 13 (3) : 167-171
- r) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 999-1001
- s) 岩本泰行, 他 : 臨牀と研究. 2003 ; 80 (9) : 1670-1674
- t) Tatro, D.S. : *Drug Interactions Facts, Facts & Comparisons 2012* ; 1958-1958
- u) Tatro, D.S. : *Drug Interactions Facts, Facts & Comparisons 2012* ; 1942-1942
- v) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 991-991
- w) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 377-377
- x) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 994-994
- y) Madani, S. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2002 ; 42 (11) : 1211-1218
- z) Baxter, K. : *Stockley's Drug Interactions 7th ed.*, Pharmaceutical Press 2006 ; 316-317
- aa) Brion, S. et al. : *Encephale.* 1987 ; 13 (3) : 123-126 (PMID: 3496206)
- ab) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 4, じほう. 2001 ; 176-179
- ac) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 186-188
- ad) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 46-48

X I . 文献

- ae) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 158-161
- af) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 91-94
- ag) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 49-52
- ah) Litovitz, G. L. : J. Clin. Psychiatry 1984 ; 45 (4) : 188-188 (PMID : 6715296)
- ai) MHRA: Drug Safety Update 2010 ; 3 (10) : 3-4

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

イミプラミンとして

Tofranil (Novartis; カナダ、Mallinckrodt; アメリカ等)

Imipramine Hydrochloride Tablet (Par Pharmaceutical Inc., アメリカ)

Apo-Imipramine (Apotex, カナダ)

Imipramine Tablets (Actavis UK, イギリス) などが発売されている。

本邦における効能又は効果、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

- 精神科領域におけるうつ病・うつ状態
- 遺尿症（昼・夜）

6. 用法及び用量

<イミドール糖衣錠（10）>

<精神科領域におけるうつ病・うつ状態>

イミプラミン塩酸塩として、通常成人1日30～70mg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。

<遺尿症（昼・夜）>

通常学童は1日量30～50mgを1～2回経口投与する。

ただし、症状および年齢に応じ適宜増減する。

<イミドール糖衣錠（25）>

<精神科領域におけるうつ病・うつ状態>

イミプラミン塩酸塩として、通常成人1日25～75mg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。

<遺尿症（昼・夜）>

通常幼児は1日量25mgを1回、学童は1日量25～50mgを1～2回経口投与する。

ただし、症状および年齢に応じ適宜増減する。

米国における発売状況

| | |
|--------|---|
| 販売名 | TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated |
| 会社名 | Thompson Medical Solutions LLC |
| 発売年 | 2016年12月 |
| 剤形・規格 | 糖衣錠・10mg |
| 効能又は効果 | うつ病、小児遺尿症 |

X II. 参考資料

| | |
|--------|--|
| 用法及び用量 | <p>うつ病</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人の通常用量 入院患者：1日 100mg を初期用量とし、必要に応じて1日 200mg まで漸増し分割投与する。2週間投与しても効果がない場合は1日 250～300mg まで増量する。 外来患者：1日 75mg を初期用量とし、150mg まで増量する。1日 200mg を超えないこと。維持用量は1日 50～150mg とする。 青年期及び高齢者：1日 30～40mg を初期用量とし、通常1日 100mg を超える必要はない。 |
|--------|--|

DailyMed [TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated (Thompson Medical Solutions LLC), 2016年12月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e6aba45c-9e3c-4d14-82ce-fda3ba771fe1>) 2024年9月3日アクセス] より

英国における発売状況

| | |
|------------|--|
| 販売名 | Imipramine Hydrochloride 25mg/5ml Oral Solution |
| 会社名 | Essential Pharma Ltd |
| 発売年 | 2009年5月 |
| 剤形・規格 | 経口服液、25mg/5ml |
| 効能又は効果 | うつ病症状の治療、小児の夜尿症 |
| 用法及び用量（抜粋） | <p>うつ病症状の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人の通常用量 1回 25mg、1日 1～3回より開始し、150～200mg まで最初の1週間で段階的に増量し、明らかな症状改善がみられるまで投与を継続する。その後、患者の状態に応じて徐々に減量する。維持量は1日 50～100mg。 入院患者（重症例）：改善が見られるまで1回 100mg、1日 3回まで増量可。その後、患者の状態に応じて徐々に減量する。維持量は1日 100mg。 高齢者（60歳以上）：成人の通常用量よりも低用量で効果がみられるため、1日 10mg より開始する。10日間で1日 30～50mg まで漸増し、治療終了まで至適用量を維持する。 |

eMC [Imipramine Hydrochloride 25mg/5ml Oral Solution (Essential Pharma Ltd), 2023年2月改訂 (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/13879>) 2024年9月3日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。新生児に呼吸困難、嗜眠、チアノーゼ、興奮性、低血圧、高血圧、痙攣、筋痙縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある。動物実験（ウサギ）で催奇形作用（外形異常）が報告されている⁷⁾。

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。ヒト母乳中へ移行する。

| 出典 | 記載内容（抜粋） |
|---------|--|
| 米国の添付文書 | <p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy Animal reproduction studies have yielded inconclusive results (<i>see also ANIMAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY</i>). There have been no well-controlled studies conducted with pregnant women to determine the effect of Tofranil on the fetus. However, there have been clinical reports of congenital malformations associated with the use of the drug. Although a causal relationship between these effects and the drug could not be established, the possibility of fetal risk from the maternal ingestion of Tofranil cannot be excluded. Therefore, Tofranil should be used in women who are or might become pregnant only if the clinical condition clearly justifies potential risk to the fetus.</p> <p>Nursing mothers Limited data suggest that Tofranil is likely to be excreted in human breast milk. As a general rule, a woman taking a drug should not nurse since the possibility exists that the drug may be excreted in breast milk and be harmful to the child.</p> |

DailyMed [TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated (Thompson Medical Solutions LLC), 2016 年 12 月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e6aba45c-9e3c-4d14-82ce-fda3ba771fe1>) 2024 年 9 月 3 日アクセス] より

| | 分類 |
|---|----------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) | C (2024 年 9 月) |

Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>) 2024 年 9 月 3 日アクセスより

オーストラリアの分類 : C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

4 歳以上に投与することが望ましい。

| 出典 | 記載内容（抜粋） |
|-----------|--|
| 米国の添付文書*1 | <p>BOX WARNING</p> <p>Suicidality and Antidepressant Drugs Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of imipramine hydrochloride or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need.</p> |

| 出典 | 記載内容 (抜粋) |
|-----------|--|
| 米国の添付文書*1 | <p>WARNING Clinical Worsening and Suicide Risk Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18 to 24) with major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.</p> <p>PRECAUTION Pediatric Use Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with nocturnal enuresis have not been established (see BOX WARNING and WARNINGS: Clinical Worsening and Suicide Risk). Anyone considering the use of imipramine hydrochloride in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.</p> <p>The safety and effectiveness of the drug as temporary adjunctive therapy for nocturnal enuresis in pediatric patients less than 6 years of age has not been established.</p> <p>The safety of the drug for long-term, chronic use as adjunctive therapy for nocturnal enuresis in pediatric patients 6 years of age or older has not been established; consideration should be given to instituting a drug-free period following an adequate therapeutic trial with a favorable response.</p> <p>A dose of 2.5mg/kg/day should not be exceeded in childhood. ECG changes of unknown significance have been reported in pediatric patients with doses twice this amount.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Childhood Enuresis Initially, an oral dose of 25 mg/day should be tried in children aged 6 and older. Medication should be given one hour before bedtime. If a satisfactory response does not occur within one week, increase the dose to 50 mg nightly in children under 12 years; children over 12 may receive up to 75 mg nightly. A daily dose greater than 75 mg does not enhance efficacy and tends to increase side effects. Evidence suggests that in early night bedwetters, the drug is more effective given earlier and in divided amounts, i.e., 25 mg in midafternoon, repeated at bedtime. Consideration should be given to instituting a drug free period following an adequate therapeutic trial with a favorable response. Dosage should be tapered off gradually rather than abruptly discontinued; this may reduce the tendency to relapse. Children who relapse when the drug is discontinued do not always respond to a subsequent course of treatment.</p> <p>A dose of 2.5 mg/kg/day should not be exceeded. ECG changes of unknown significance have been reported in pediatric patients with doses twice this amount. The safety and effectiveness of Tofranil as temporary adjunctive therapy for nocturnal enuresis in children less than 6 years of age has not been established.</p> |

| 出典 | 記載内容 (抜粋) |
|-----------|---|
| 英国の SPC*2 | <p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Children:</p> <p>Children (for nocturnal enuresis only): The tablets should be <i>Nocturnal Enuresis in Children</i> : Not for use in children under 6 years.</p> <p>6 - 7 years (weight 20-25kg or 44-55lbs) 25mg daily 8 - 11 years (weight 25-35kg or 55-77lbs) 25-50mg daily Over 11 years (weight 35-54kg or 77-119lbs) 50-75mg daily</p> <p>A daily dose of 2.5mg/kg should not be exceeded in children. The dose should be taken just before bedtime. The maximum period of treatment should not exceed three months and withdrawal should be gradual. Should a relapse occur, a further course of treatment should not be started until a full physical examination has been made.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Behavioural changes may occur in children receiving Imipramine hydrochloride for treatment of nocturnal enuresis.</p> <p>4.9 Overdose</p> <p>The signs and symptoms of overdose with imipramine are similar to those reported with other tricyclic antidepressants. Cardiac abnormalities and neurological disturbances are the main complications. In children, accidental ingestion of any amount should be regarded as serious and potentially fatal.</p> <p><i>Treatment</i> : There is no specific antidote and treatment is essentially symptomatic and supportive. Anyone suspected of receiving an overdose of imipramine, particularly children, should be admitted to hospital and kept under close surveillance for at least 72 hours.</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p>In children, the mean clearance and elimination of half-life does not differ significantly from adult controls but the between patient variability is high.</p> |

*1. DailyMed [TOFRANIL- imipramine hydrochloride tablet, sugar coated (Thompson Medical Solutions LLC), 2016 年 12 月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e6aba45c-9e3c-4d14-82ce-fda3ba771fe1) 2024 年 9 月 3 日アクセス] より

*2. eMC [Imipramine Hydrochloride 25mg/5ml Oral Solution (Essential Pharma Ltd), 2023 年 2 月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/13879) 2024 年 9 月 3 日アクセス] より

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(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：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。計10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で15回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

<イミドール糖衣錠（10）>

| | | 簡易懸濁法 | | | | 備考 |
|-----|-------|---------|-----|------------|-----|----|
| 適否* | 通過サイズ | 水(約55℃) | | 亀裂→水(約55℃) | | |
| | | 5分 | 10分 | 5分 | 10分 | |
| 適2 | 8Fr. | × | △ | △ | ○ | |

適2：錠剤に亀裂を入れれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

<イミドール糖衣錠（25）>

| | | 簡易懸濁法 | | | | 備考 |
|-----|-------|---------|-----|------------|-----|----|
| 適否* | 通過サイズ | 水(約55℃) | | 亀裂→水(約55℃) | | |
| | | 5分 | 10分 | 5分 | 10分 | |
| 適2 | 8Fr. | × | × | △ | ○ | |

適2：錠剤に亀裂を入れれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第4版」（2020年）表9経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし