

# 東京クリニック

## 医薬品情報

---

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail [info@tokyo-clinic.jp](mailto:info@tokyo-clinic.jp)

貯法:

防湿、室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること  
 使用期限内であっても、開封後はなるべく  
 速やかに使用すること

要指示医薬品

(注意 - 医師等の処方せん・指示により使用する  
 こと)

日本薬局方

塩酸イミプラミン錠  
 トフラニール錠10mg  
 トフラニール錠25mg  
 Tofranil®

	10mg	25mg
承認番号	(53AM)1101	(53AM)1100
薬価収載	1969年1月	1959年10月
販売開始	1968年10月	1959年7月
再評価結果	1974年11月	1974年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 緑内障のある患者〔抗コリン作用により眼圧を上昇させるおそれがある。〕
2. 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者
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。〕
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。〕
5. MAO阻害剤の投与を受けている患者〔発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれるおそれがある。〕  
 (「3.相互作用」の項参照)
- \*6. チオリダジンを投与中の患者〔QT延長、心室性不整脈等を起こすことがある。〕(「3.相互作用」の項参照)
7. テルフェナジン又はアステミゾールを投与中の患者〔QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。〕

【組成・性状】

トフラニール 錠10mg	成分・含量	1錠中塩酸イミプラミン(日局)10mg		
	**添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール、三二酸化鉄、カルナウバロウ		
	性状	灰赤色の糖衣錠		
	外形 識別コード	 識別コード: CG 209		
	大きさ(約)	直径(高さ): 6.1mm 厚さ: 3.5mm 重量: 0.11g		
トフラニール 錠25mg	成分・含量	1錠中塩酸イミプラミン(日局)25mg		
	**添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、グリセリン、無水ケイ酸、ステアリン酸、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール、三二酸化鉄、カルナウバロウ		
	性状	灰赤色の糖衣錠		
	外形 識別コード	 識別コード: CG 210		
	大きさ(約)	直径: 6.0mm 厚さ: 3.6mm 重量: 0.11g		

【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)

【用法及び用量】

トフラニール錠10mg

うつ病・うつ状態治療の場合:

塩酸イミプラミンとして、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。

遺尿症治療の場合:

通常学童は1日量30~50mg(3~5錠)を1~2回経口投与する。

ただし、症状及び年齢に応じ適宜増減する。

トフラニール錠25mg

うつ病・うつ状態治療の場合:

塩酸イミプラミンとして、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。

遺尿症治療の場合：

通常、幼児は1日量25mg(1錠)を1回、学童は1日量25～50mg(1～2錠)を1～2回経口投与する。ただし、症状及び年齢に応じ適宜増減する。

【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) 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。〕
- (2) 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〔循環器系に影響を及ぼすことがある。〕
- (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〔痙攣を起こすことがある。〕
- (4) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (5) 脳の器質障害又は精神分裂病の素因のある患者〔精神症状が増悪されることがある。〕
- (6) 副腎髄質腫瘍（褐色細胞腫、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。〕
- (7) 重篤な肝・腎障害のある患者〔代謝・排泄障害により副作用があらわれやすい。〕
- (8) 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) 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。〕
- (10) 小児又は高齢者〔小児に投与する場合には4歳以上に投与することが望ましい。〕（「5.高齢者への投与」、「7.小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

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。

\*3. 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。

\* (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	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。
チオリダジン（メレリル）	QT延長、心室性不整脈等を起こすことがある。	チオリダジンは肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害し、イミプラミン又はその活性代謝物の代謝を遅延させる。また、両剤ともQT延長が報告されている。

\* (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
抗コリン作動薬 トリヘキシフェニジル等	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 エピネフリン ノルエピネフリン等	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エピネフ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。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 全身麻酔剤 ハタロン等 抗不安剤 アルプラゾラム等 アルコール	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	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。	これらの薬剤は本剤の肝臓での酸化代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
肝酵素誘導作用をもつ薬剤 バルビツール酸誘導体 フェニトイン等	本剤の作用が減弱されることがある。	バルビツール酸誘導体又はフェニトイン等の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられている。
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。
キニジン メチルフェニデート シメチジン 黄体・卵胞ホルモン製剤	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 グアネチジン	降圧剤の作用を減弱されることがある。	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。
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	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されることがある。	本剤の代謝促進また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。
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。

#### 4. 副作用

うつ病・うつ状態での副作用は、二重盲検比較試験11試験において、副作用が判定可能であった688例中、465例(67.6%)に認められ、主な症状としては口渇236件(34.3%)、めまい・ふらつき・立ちくらみ144件(20.9%)、眠気130件(18.9%)、便秘105件(15.3%)等がみられている。

遺尿症での副作用は、承認時までの調査において(二重盲検比較試験を含む)、判定可能であった317例中54例(17%)に認められ、主な症状としては食欲不振22件(6.9%)、口渇15件(4.7%)、悪心7件(2.2%)等がみられている。

##### (1) 重大な副作用(頻度不明)

以下のような副作用があらわれることがある。このような副作用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。

1) **悪性症候群(Syndrome malin)**：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(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。

##### 2) てんかん発作

3) **無顆粒球症**：前駆症状として、発熱、咽頭炎、インフルエンザ様症状等。

4) **痙攣性イレウス**：症状として食欲不振、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。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。

\*5) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：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。

##### 6) 心不全

- \*7)QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分にを行い、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。
- 8)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：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ので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う。
- \*9)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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ので、観察を十分にを行い、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) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満
循環器	起立性低血圧、心電図異常(QT延長等)、血圧上昇、心ブロック		血圧降下、頻脈、不整脈、動悸
精神神経系 <sup>注1)</sup>	せん妄、ミオクロヌス、性欲減退	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、焦躁
抗コリン作用	眼内圧亢進	口渇、排尿困難、便秘	視調節障害（散瞳等）、鼻閉
皮膚 <sup>注2)</sup>	光線過敏症		
過敏症 <sup>注2)</sup>	顔・舌部の浮腫		発疹、そう痒感
血液 <sup>注3)</sup>	白血球減少、血小板減少、紫斑、点状出血、好酸球増多		
肝臓 <sup>注4)</sup>	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇		
消化器	口内炎、舌炎	悪心・嘔吐	食欲不振、下痢、味覚異常
内分泌	乳房肥大、乳汁漏出		
長期投与 <sup>注5)</sup>	口周部等の不随意運動		
その他	血管痙攣、脱毛、体重減少、血糖値上昇、血糖値低下	ふらつき、めまい、発汗	けん怠感、脱力感、頭痛、異常高熱、熱感、体重増加、耳鳴

注1) この様な場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3) 定期的に血液検査を行うことが望ましい。異常が認められた場合には投与を中止すること。

注4) 観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

注5) 投与中止後も持続することがある。

5. 高齢者への投与

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。〔高齢者では、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。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔新生児に呼吸困難、チアノーゼ、痙攣等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。<sup>1)</sup>〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

7. 小児等への投与

小児に投与する場合には4歳以上に投与することが望ましい。（低出生体重児、新生児又は乳児に対する使用経験がない。）

8. 過量投与<sup>2)</sup>

**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。中枢神経系症状（眠気、昏迷、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）、心症状（不整脈、頻脈、伝導障害、心不全、非常にまれに心停止）、その他に呼吸抑制、チアノーゼ、低血圧、ショック、嘔吐、散瞳、発汗、乏尿、無尿等がみられる。

**処置**：特異的な解毒剤は知られていない。催吐もしくは胃洗浄を行い活性炭を投与する。なお、腹膜透析又は血液透析はほとんど無効である。

必要に応じて、次のような処置を行う。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ので、少なくとも72時間は、心機能の観察を継続すること。

○呼吸抑制：挿管及び人工呼吸

○高度低血圧：患者を適切な姿勢に保ち、血漿増量剤、ドパミン、あるいはドブタミンを点滴静注

○不整脈：症状に応じた処置を行うこと。ペースメーカー挿入を必要とする場合もある。低カリウム血症及びアシドーシスがみられた場合はこれらを是正する。

○痙攣発作：ジアゼパム静注又は他の抗痙攣剤（フェノバルビタール等）投与（ただし、これらの薬剤による呼吸抑制、低血圧、昏睡の増悪に注意）

## 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、更には穿孔を起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) 投与を中止する場合には、徐々に減量すること（投与を急に中止すると悪心、神経過敏、不安、筋攣縮等が起こることがある）。
- (2) うつ病の患者では、自殺企図の危険が伴うため、注意すること。また、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が望ましい。
- (3) 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。
- (4) 連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

塩酸イミプラミンを経口投与した場合、通常1週間後に定常血中濃度に達し、その濃度は個人差が大きい。75mg/日投与の平均値では未変化体が70ng/mLを示し、活性代謝物デシプラミンが29ng/mLを示す（うつ病患者）。<sup>3)</sup>

#### 2. 代謝・排泄（外国人のデータ）

塩酸イミプラミンは経口投与により、速やかに、かつ完全に吸収される。<sup>4,5)</sup>

経口投与の場合、筋肉内投与に比べ、デシプラミンに代謝される率が高い。連続経口投与した場合の血中半減期は未変化体が9～20時間、代謝物デシプラミンが13～61時間である（健常人）。<sup>6)</sup>

経口投与の場合、排泄は速やかで、最初から24時間までの尿中に投与量の約43%が、72時間までの尿中に合計72%が排泄され、残りは糞中に排泄される。ヒトでは尿中に未変化体のほか、desmethyl体、2-hydroxy体、2-hydroxy-desmethyl体、N-oxide体、水酸化体のグルクロン酸抱合体等の代謝物が確認されている（うつ病患者）。<sup>7,8)</sup>

### 【臨床成績】

#### うつ病・うつ状態

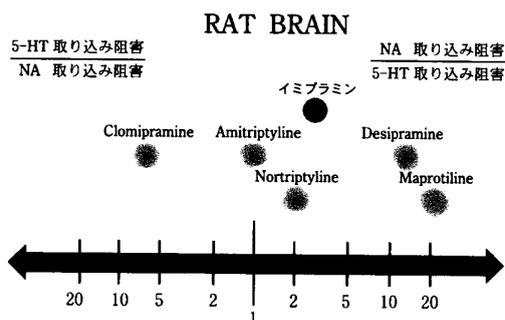
二重盲検比較試験11試験における総症例708例中、臨床効果の判定が可能であった673例での有効率は64.2%（432/673）であった。

#### 遺尿症

承認時までの調査における319例（二重盲検比較試験を含む）中、臨床効果の判定が可能であった304例中での有効率は84.2%（256/304）であった。

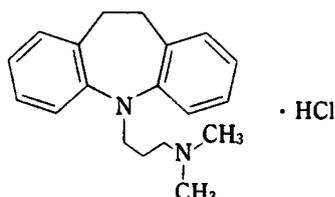
### 【薬効薬理】<sup>9)</sup>

抗うつ剤の作用機序は確立されていないが、脳内のセロトニン(5-HT)及びノルアドレナリン(NA)の神経終末への取り込み阻害による受容体刺激の増強が抗うつ効果と結びついていると考えられている。各種抗うつ剤の脳内（ラット）での5-HT及びNA取り込み阻害の比〔ED<sub>50</sub>(NA)/ED<sub>50</sub>(5-HT)〕は下図のとおりで、イミプラミンは両者に作用するが、NA取り込み阻害がより強く、代謝物デシプラミンではNA取り込み阻害はさらに強くなる。



### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：塩酸イミプラミン

(Imipramine Hydrochloride)

化学名：N-[3-(10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)propyl]N,N-dimethylamine monohydrochloride

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>・HCl

分子量：316.87

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない。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。本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは4.2～5.2である。本品は光によって徐々に着色する。

融点：170～174（分解）

#### 【包装】

トフラニール錠10mg：300錠（PTP） 1,200錠（PTP・バラ）

トフラニール錠25mg：200錠（PTP） 1,000錠（PTP・バラ）

#### 【主要文献】

- 1) Harper, K.H. et al. : *Arzneim.-Forsch.* 15(10), 1218, 1965 [TOFI02455]
- 2) 「日本チバガイギー医薬品 過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集, 1987, p. 51 [TOFS00488]
- 3) 浅野 裕ほか：精神薬療基金研究年報 9, 119, 1977 [TOFJ00484]
- 4) Gram, L.F. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 17(5), 555, 1975 [TOFM07587]
- 5) Dencker, H. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 19(5/1), 584, 1976 [TOFM07845]
- 6) Nagy, A. et al. : *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 290(2/3), 145, 1975 [TOFM07650]
- 7) Christiansen, J. et al. : *Psychopharmacology* 11(3), 255, 1967 [TOFI02024]
- 8) Crammer, J.L. et al. : *Psychopharmacology* 15(3), 207, 1969 [TOFI02067]
- 9) Waldmeier, P.C. et al. : *Postgrad. Med. J.* 52(Suppl. 3), 33, 1976 [TOFM07827]

#### 【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



製造 日本チバガイギー株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

販売 ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

04.D