

# 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2013に準拠して作成

## 三環系抗うつ剤

日本薬局方 アミトリプチリン塩酸塩錠

トリプタノール®錠 10

トリプタノール®錠 25

TRYPTANOL® Tablets 10,25

剤形	フィルムコーティング錠		
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	錠 10：1錠中 アミトリプチリン塩酸塩 10mg 含有 錠 25：1錠中 アミトリプチリン塩酸塩 25mg 含有		
一般名	和名：アミトリプチリン塩酸塩 洋名：Amitriptyline Hydrochloride		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠 10	錠 25
	承認年月日	1982年 9月 1日	1982年 9月 1日
	薬価基準収載	1963年 1月 1日	1961年 11月 1日
	発売年月日	2010年 11月 6日	2010年 11月 6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本 IF は 2019年6月改訂（第7版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## **【IFの発行】**

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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**

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	10
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	10
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	11
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	11
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	11
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	12
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	12
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	13
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	13
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	14
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	14
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	15
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	15
4. 有効成分の定量法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	15
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	15
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	15
2. 製剤の組成 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	16
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	7. 相互作用 .....	17
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	19
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	6	9. 高齢者への投与 .....	21
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	21
7. 溶出性 .....	6	11. 小児等への投与 .....	21
8. 生物学的試験法 .....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	13. 過量投与 .....	22
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7	14. 適用上の注意 .....	22
11. 力価 .....	7	15. その他の注意 .....	22
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	16. その他 .....	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	23
14. その他 .....	7	1. 薬理試験 .....	23
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	8	2. 毒性試験 .....	23
1. 効能又は効果 .....	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	25
2. 用法及び用量 .....	8	1. 規制区分 .....	25
3. 臨床成績 .....	8		

2.	有効期間又は使用期限	25
3.	貯法・保存条件	25
4.	薬剤取扱い上の注意点	25
5.	承認条件等	25
6.	包装	25
7.	容器の材質	25
8.	同一成分・同効薬	25
9.	国際誕生年月日	25
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	26
11.	薬価基準収載年月日	26
12.	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	26
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	26
14.	再審査期間	27
15.	投与期間制限医薬品に関する情報	27
16.	各種コード	27
17.	保険給付上の注意	27
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>28</b>
1.	引用文献	28
2.	その他の参考文献	28
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>29</b>
1.	主な外国での発売状況	29
2.	海外における臨床支援情報	29
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>30</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

うつ病、抑うつ状態の治療はいわゆる三環系抗うつ剤の開発、導入によって大きく進歩したとされている。その端緒となったのは Geigy 社により開発され、1951 年 Kuhn らにより臨床報告が行われているイミプラミンである。

これに引き続きアミトリプチリンは 1959 年に Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. によって開発され、1960 年 Dorfman らにより臨床報告が行われ、その後全世界で数多くの臨床研究が次々に行われ、うつ病、抑うつ状態に対する効果が明らかにされた。

本邦において萬有製薬株式会社から、1961 年 6 月 11 日「トリプタノール錠 25」、1962 年 4 月 11 日に「トリプタノール錠 10」が販売された。

効能・効果について 1974 年 11 月 20 日に再評価結果が公示され、その有用性が確認された。

2010 年 11 月 6 日、萬有製薬株式会社から日医工株式会社に製造販売承認が承継された。

なお、「末梢性神経障害性疼痛」の適応については、日本ペインクリニック学会及び厚生労働省がん性疼痛 H21 - 3 次がん - 一般 - 011 研究班から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、「末梢性神経障害性疼痛」に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請<sup>注)</sup>により 2016 年 2 月 29 日に「末梢性神経障害性疼痛」に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はアミトリプチリン塩酸塩を成分とする三環系抗うつ剤である。
- (2) 効能・効果は「精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症、末梢性神経障害性疼痛」である。
- (3) 本剤の重大な副作用として、悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)、セロトニン症候群(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、幻覚、せん妄、精神錯乱、痙攣(いずれも頻度不明)、顔・舌部の浮腫(0.1%未満)、無顆粒球症、骨髄抑制(いずれも頻度不明)、麻痺性イレウス(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

トリプタノール<sup>®</sup>錠 10

トリプタノール<sup>®</sup>錠 25

#### (2) 洋名

TRYPTANOL<sup>®</sup> Tablets 10

TRYPTANOL<sup>®</sup> Tablets 25

#### (3) 名称の由来

一般名の洋名 (Amitriptyline Hydrochloride) を組み合わせた

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アミトリプチリン塩酸塩 (JAN)

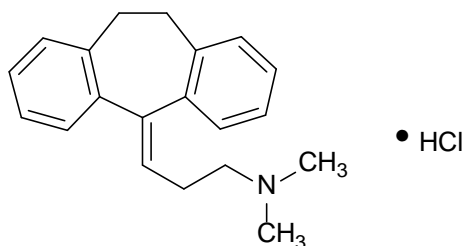
#### (2) 洋名 (命名法)

Amitriptyline Hydrochloride (JAN, INN)

#### (3) ステム

ジベンゾ[*a,d*]シクロヘプタンあるいはシクロヘプテン系抗うつ薬: -triptyline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$

分子量: 313.86

### 5. 化学名 (命名法)

3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-ylidene)- *N,N*-dimethylpropylamine monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: MK-230, 別名: 塩酸アミトリプチリン

### 7. CAS 登録番号

549-18-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色の結晶又は白色～微黄色の結晶性の粉末で、味は苦く、麻痺性である。

##### (2) 溶解性

水、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：195～198℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.4<sup>1)</sup>

##### (6) 分配係数<sup>2)</sup>

pH (°C)	pH7.4 (37°C)
溶媒系	n-オクタノール／リン酸緩衝生理食塩液
係 数	74.8

##### (7) その他の主な示性値

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 4.0～5.0 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品の溶液は光に不安定である。

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 呈色反応

本品を硫酸に溶かすとき、液は赤色を呈する。この液に二クロム酸カリウム試液を加えるとき、液の色は暗褐色に変わる。

##### (2) 沈殿反応

本品の水溶液に希硝酸及び硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

##### (3) 紫外可視吸光度測定法

本品の水溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアミトリプチリン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法







本品を無水酢酸/酢酸混液に溶かし、過塩素酸で滴定する。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状			本体コード 包装コード
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
トリプタノール錠 10	青色の円形 フィルム コーティング錠	 138	 6.4	 3.3	本体： <b>n</b> 542 包装： <b>n</b> 542
トリプタノール錠 25	黄色の円形 フィルム コーティング錠	 126	 6.4	 3.3	本体： <b>n</b> 543 包装： <b>n</b> 543

#### (2) 製剤の物性

(「IV-4.剤形の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

トリプタノール錠 10 : 1 錠中, 日本薬局方アミトリプチリン塩酸塩を 10mg 含有

トリプタノール錠 25 : 1 錠中, 日本薬局方アミトリプチリン塩酸塩を 25mg 含有

#### (2) 添加物

トリプタノール錠 10 :

乳糖, トウモロコシデンプン, セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, 無水ケイ酸, リン酸水素カルシウム, ステアリン酸, ステアリン酸マグネシウム, 酸化チタン, タルク, 青色 1 号, カルナウバロウ

トリプタノール錠 25 :

乳糖, トウモロコシデンプン, セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, 無水ケイ酸, リン酸水素カルシウム, ステアリン酸, ステアリン酸マグネシウム, 酸化チタン, タルク, 黄色 4 号 (タートラジン), 黄色 5 号, カルナウバロウ

#### (3) その他

該当記載事項なし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

本品につき加速試験（40℃，75%RH，6ヵ月）を行った結果，トリプタノール錠10及びトリプタノール錠25は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

##### ◇トリプタノール錠10 加速試験 [最終包装形態 (PTP包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 <青色のフィルムコーティング錠>	FK030 FK040 FK050	適合	同左	同左	同左
確認試験 (定性反応，紫外可視吸光度測定法)	FK030 FK040 FK050	適合	同左	同左	同左
製剤均一性試験 (含量均一性試験) (%) <15.0%以下>	FK030 FK040 FK050	8.3 3.6 5.5	—	—	6.0 8.6 5.7
溶出性 (%) <60分，70%以上>	FK030 FK040 FK050	90.5~94.2 91.3~95.0 86.0~92.1	93.0~99.7 90.1~94.8 91.1~98.5	74.6~98.4 51.2 <sup>※2</sup> ~95.7 79.9~93.1	50.4 <sup>※3</sup> ~96.3 86.7~99.1 88.5~93.2
含量 (%) <sup>※1</sup> <90~110%>	FK030 FK040 FK050	99.9 100.3 100.9	95.7 93.8 94.4	99.5 97.8 96.6	96.2 95.3 99.8

※1：表示量に対する含有率 (%)      ※2：10/12錠適合のため，規格に適合した。

※3：11/12錠適合のため，規格に適合した。

##### ◇トリプタノール錠10 加速試験 [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 <青色のフィルムコーティング錠>	FK030TB FK040TB FK050TB	適合	同左	同左	同左
確認試験 (定性反応，紫外可視吸光度測定法)	FK030TB FK040TB FK050TB	適合	同左	同左	同左
製剤均一性試験 (含量均一性試験) (%) <15.0%以下>	FK030TB FK040TB FK050TB	8.3 3.6 5.5	—	—	6.4 8.9 9.5
溶出性 (%) <60分，70%以上>	FK030TB FK040TB FK050TB	90.5~94.2 91.3~95.0 86.0~92.1	48.2 <sup>※2</sup> ~95.1 84.7~98.6 80.6~90.2	59.0 <sup>※2</sup> ~94.0 93.3~94.2 91.3~95.4	86.6~95.2 87.2~92.7 89.9~92.1
含量 (%) <sup>※1</sup> <90~110%>	FK030TB FK040TB FK050TB	99.9 100.3 100.9	93.1 94.4 93.7	98.2 97.1 96.1	97.7 97.6 99.1

※1：表示量に対する含有率 (%)      ※2：10/12錠適合のため，規格に適合した。

◇トリプタノール錠 25 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装) ]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <黄色のフィルムコーティング錠>	TRY25T-1 TRY25T-2 TRY25T-3	適合	同左	同左	同左
確認試験 (定性反応, 紫外可視吸光度測定法)	TRY25T-1 TRY25T-2 TRY25T-3	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <60 分, 70%以上>	TRY25T-1 TRY25T-2 TRY25T-3	95.1~100.7 95.9~101.3 93.5~101.7	86.9~99.4 91.0~98.6 92.4~99.4	79.8~97.6 88.6~97.2 93.5~99.7	94.5~101.1 93.3~99.8 94.5~101.3
含量 (%) ※ <90~110%>	TRY25T-1 TRY25T-2 TRY25T-3	100.6 97.1 101.1	98.1 100.6 100.8	97.9 96.9 97.5	96.9 97.5 97.4

※: 表示量に対する含有率 (%)

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

### 7. 溶出性

トリプタノール錠 10 及びトリプタノール錠 25 は, 日本薬局方医薬品各条に定められた「アミトリプチリン塩酸塩錠」の溶出性の項に従い溶出試験を行うとき, これに適合する。

(試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い, パドル法により 50rpm で試験を行う。)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
アミトリプチリン塩酸塩錠 (10mg, 25mg)	60 分	70%以上

### 8. 生物学的試験法

該当資料なし

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

#### (1) 定性反応

本品の粉末にクロロホルムを加えてよく振り混ぜた後, ろ過し, ろ液を濃縮し, 液が混濁するまでジエチルエーテルを加え, 放置する。析出した結晶につき, 「アミトリプチリン塩酸塩」の確認試験(1)及び(2)を準用する。

#### (2) 紫外可視吸光度測定法

(1) の結晶に水を加えて溶かした液につき吸収スペクトルを測定するとき, 波長 238~240nm に吸収の極大を示し, 228~230nm に吸収の極小を示す。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

紫外可視吸光度測定法

試料溶液及び標準溶液につき吸光度を測定する。

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

## 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，夜尿症，末梢性神経障害性疼痛

#### <効能又は効果に関する使用上の注意>

- (1) 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。
- (2) 末梢性神経障害性疼痛に対して本剤を投与する場合は，自殺念慮，自殺企図，敵意，攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し，本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

### 2. 用法及び用量

#### うつ病・うつ状態

アミトリプチリン塩酸塩として，通常，成人1日30～75mgを初期用量とし，1日150mg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。

#### 夜尿症

アミトリプチリン塩酸塩として，1日10～30mgを就寝前に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜減量する。

#### 末梢性神経障害性疼痛

アミトリプチリン塩酸塩として，通常，成人1日10mgを初期用量とし，その後，年齢，症状により適宜増減するが，1日150mgを超えないこと。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(本剤は公知申請に基づき，末梢性神経障害性疼痛の効能効果を取得した医薬品である。)

#### (2) 臨床効果

##### 1) うつ病・うつ状態

うつ病・うつ状態に対する一般臨床試験では有効率60.9% (357/586例)を示した。

##### 2) 夜尿症<sup>3)</sup>

夜尿症に対する一般臨床試験では有効率75.0% (379/505例)を示した。また，二重盲検比較試験において，本剤の有用性が認められている。

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

**(5) 検証的試験**

**1) 無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

**2) 比較試験**

該当資料なし

**3) 安全性試験**

該当資料なし

**4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）**

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試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩 等），四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩 等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の抗うつ作用に関する詳細な作用機序は明らかにされていないが、脳内におけるノルアドレナリン及びセロトニン再取り込みを抑制する結果、シナプス領域にこれらモノアミン量が増量することにより抗うつ作用を示すと考えられている。さらに、これらの活性アミンのシナプス間隙での増加によっておこるアドレナリン $\beta$ 受容体の機能低下やセロトニン受容体機能の変化が抗うつ薬の作用機序として有力視されている。<sup>4)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) レセルピン及びテトラベナジンに対する拮抗作用

マウスのレセルピンによる体温降下及びテトラベナジンによる鎮静作用をアミトリプチリンは抑制した。<sup>5)</sup>

##### 2) ノルアドレナリン作用の増強

麻酔イヌにおけるノルアドレナリンの昇圧反応をアミトリプチリンは増強した。<sup>5)</sup>

##### 3) ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み抑制

ラット脳でのノルアドレナリンの再取り込み及びマウス脳切片でのセロトニンの再取り込みをアミトリプチリンは抑制した。<sup>6), 7)</sup>

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

参考 外国データ

80~200 $\mu$ g/L (アミトリプチリン+ノルトリプチリン)<sup>8)</sup>

#### (2) 最高血中濃度到達時間

参考 外国データ

うつ病患者6名と健康人8名にアミトリプチリン100mgを経口投与した場合、アミトリプチリンの代謝物ノルトリプチリンの血漿中濃度は、うつ病患者で4.4時間(平均)、健康人で、8.7時間で最高値に達した。<sup>9)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>10)</sup>

アミトリプチリンを2週間以上同じ用量で服用していたうつ病患者15例について、投与量、血漿中アミトリプチリン濃度及び血漿中ノルトリプチリン(代謝物)濃度について測定した。

アミトリプチリン投与量 (mg/日)	血漿中アミトリプチリン濃度 (ng/mL)	血漿中ノルトリプチリン濃度 (ng/mL)
30 (n= 8)	36 $\pm$ 5	8 $\pm$ 2
75 (n=12)	43 $\pm$ 3	22 $\pm$ 4
125~180 (n= 6)	79 $\pm$ 10	89 $\pm$ 25

※: Amitriptyline を内服している15症例(男性5例, 女性10例, 年齢25~62才)につき, のべ26回にわたり測定した。(Mean $\pm$ S.E.)

#### (4) 中毒域

参考 外国データ

重篤な中毒症状を発現する頻度が高い血中濃度: >1000ng/mL(活性代謝産物[ノルトリプチリン]を含む)

#### (5) 食事・併用薬の影響

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

参考 外国人データ

48 $\pm$ 11%<sup>13)</sup>

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし



### (5) クリアランス

参考 外国人データ

11.5±3.4 mL/min·kg<sup>13)</sup>

### (6) 分布容積

参考 外国人データ

15±3 L/kg<sup>13)</sup>

### (7) 血漿蛋白結合率

参考 外国人データ

94.8±0.8%<sup>13)</sup>

## 3. 吸収

吸収部位：胃腸管

参考 外国データ

ヒトに <sup>14</sup>C 標識アミトリプチリン 25mg を経口投与した後の血漿中濃度は 4 時間半後に最大値、0.230µg/mL に達し、8 時間後では 0.158µg/mL となった<sup>14)</sup>。また、ヒトに <sup>14</sup>C 標識アミトリプチリン 20mg を経口投与し、30 分～2 時間毎に血中放射能を測定した結果からも、本剤は速やかに吸収されることが判明している。<sup>15)</sup>

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

参考 動物データ (ラット)

ラットに <sup>14</sup>C 標識アミトリプチリン 10mg/kg を静注した結果、10、40、70 分後において大脳への分布が確認された。<sup>14)</sup>

### (2) 血液-胎盤関門通過性

参考 外国人データ

アミトリプチリン、ノルトリプチリンとも移行する。<sup>16)</sup>

(「VIII - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

参考 外国データ

本剤を 1 日 100～150mg 経口投与されていた母親の乳汁中に、血漿中とほぼ同量のアミトリプチリン及びノルトリプチリンがみられたとの報告がある。<sup>17)</sup>

(「VIII - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

参考 外国データ

アミトリプチリン 100～250mg/日を投与したうつ病患者 32 例の定常状態におけるアミトリプチリンおよびノルトリプチリンの脳脊髄液中濃度はそれぞれ 9.3±0.7ng/mL および 12.6±1.0 ng/mL であり、血中濃度はそれぞれ 142.1±11.3ng/mL および 138.1±11.3 ng/mL であった。<sup>18)</sup>

## (5) その他の組織への移行性

参考 動物データ (ラット)

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識アミトリプチリン 10mg/kg を静注し、70 分後の臓器内濃度を測定した結果、脳下垂体、副腎、肺にはそれぞれ 49 $\mu\text{g/g}$ 、43 $\mu\text{g/g}$ 、26 $\mu\text{g/g}$  とかなり高濃度に存在し、大脳、脾臓、腎臓、肝臓、胃には 11~18 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚、骨格筋には 3 $\mu\text{g/g}$  しか存在しなかった。この場合の全血中濃度は 0.7 $\mu\text{g/mL}$  であった。<sup>14)</sup>

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路

アミトリプチリンは肝臓で脱メチル化を受けノルトリプチリン(主要代謝産物)に代謝される。アミトリプチリンの他の代謝経路には、水酸化および N-酸化があり、ノルトリプチリンも同様の代謝を受ける。尿中には主に代謝産物もしくはその抱合体として排泄される。<sup>16)</sup>

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P4502D6 (CYP2D6) により代謝される。また、CYP3A4、CYP2C19 及び CYP1A2 によっても代謝されることが示されている。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

アミトリプチリンは広範な初回通過効果を受ける。<sup>16)</sup>

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：ノルトリプチリン

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

参考 外国データ

血中半減期：31 $\pm$ 13 時間<sup>13)</sup>

分布容積：18 $\pm$ 4 L/kg<sup>13)</sup>

クリアランス：7.2 $\pm$ 1.8 mL/min $\cdot$ kg<sup>13)</sup>

バイオアベイラビリティ：51 $\pm$ 5%<sup>13)</sup>

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

腎臓、肝臓

### (2) 排泄率

参考 外国データ

ヒトにアミトリプチリン 20mg 経口投与したとき、2、4、6 及び 24 時間後の尿中累積排泄はそれぞれ投与量の 0.4、4.7、14.1 及び 27.6%であった。<sup>15)</sup>

アミトリプチリン (50~150mg/日) の投与を受け定常状態にある入院患者 10 例において、24 時間尿を回収し、尿中アミトリプチリンとその代謝産物の濃度を測定したところ、回収率は投与量の 68.3% (平均) であり、うち 68.6%が抱合体であった。<sup>19)</sup>

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

腹膜透析及び血液透析で除去されない。<sup>20)</sup>

## 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

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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) 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 [循環器系に影響を及ぼすことがあり、心筋梗塞が悪化するおそれがある。]
- (4) 尿閉（前立腺疾患等）のある患者 [抗コリン作用を有するため、症状が悪化するおそれがある。]
- (5) モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [「相互作用」の項参照]

（解説）

- (1) 抗コリン作用により眼房水の排泄障害が悪化し、眼圧が上昇するおそれがある。
- (2) ~ (5) 「Ⅷ - 7. 相互作用」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 排尿困難のある患者 [抗コリン作用を有するため、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 開放隅角緑内障のある患者 [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。]
- (3) 眼内圧亢進のある患者 [抗コリン作用を有するため、症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 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 [循環器系に影響を及ぼすことがあり、これらの症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (8) 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状が増悪させることがある。]
- (9) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状が増悪させることがある。]
- (10) 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。]
- (11) 小児 [「小児等への投与」の項参照]
- (12) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

(解説)

- (1), (2), (3) 抗コリン作用に基づく排尿困難あるいは眼圧上昇を増悪させるおそれがある。
- (7) 躁うつ病患者では、躁転が起りやすく、またうつ症状のうち行動意欲の改善が先行した場合には、自殺企図があらわれることがある。
- (8) 中枢性の抗コリン作用によりこれらの患者の精神症状（幻覚、せん妄、錯乱等）が増悪されることがある。
- (11) 「小児等への投与」の項参照
- (12) 「高齢者への投与」の項参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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に注意すること。
- (2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期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。
- (3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、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。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 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。
- (6) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、けん怠感、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。
- (7) 本剤による末梢性神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対処療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。

## 7. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) により代謝される。また、CYP3A4, CYP2C19 及び CYP1A2 によっても代謝されることが示されている。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 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
モノアミン酸化酵素阻害剤： 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)	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。 なお、モノアミン酸化酵素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、また本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤に切りかえるときには、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。

### (2) 併用注意とその理由

#### 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
アルコール	本剤の作用が増強されることがある。	アルコールが肝での本剤の代謝を阻害し、血中濃度が上昇すると考えられる。
抗コリン作動薬： ブチルスコポラミン臭化物		併用によって受容体部位での抗コリン作用が相加される。
コリン作動薬： ピロカルピン塩酸塩	本剤がこれらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗すると考えられる。
アドレナリン作動薬： アドレナリン ノルアドレナリン	アドレナリン作動薬の作用が増強されることがある。	三環系抗うつ剤は交感神経末梢へのノルアドレナリンの取り込みを抑制し、受容体のアドレナリン作働性を上昇させ、作用を増強させることがある。
中枢神経抑制剤： バルビツール酸誘導体	本剤の治療量において血中濃度が減少することがある。 本剤の中毒量において本剤の作用が増強されることがある。	本剤の治療量において、本剤の肝での代謝が増加することがある。 本剤の中毒量における有害作用を増強することがある。
降圧剤： グアネチジン硫酸塩 硫酸ベタニジン	降圧剤の作用を減弱することがある。	本剤はアドレナリン作動性神経末でのグアネチジンの取り込みを阻害し、降圧作用を減弱させると考えられている。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の作用を減弱するおそれがある。	機序不明
カリウム製剤 (徐放性、腸溶剤)	カリウム製剤の消化管粘膜刺激があらわれやすい。	本剤の抗コリン作用により消化管運動が抑制される。
クマリン系抗凝血剤： ワルファリンカリウム	抗凝血作用を増強するおそれがある。	ワルファリンの肝での代謝が阻害されることが考えられている。
トラマドール塩酸塩	痙攣発作の危険性が増大するとの報告がある。	機序不明

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤： インスリン 経口血糖降下剤	これらの薬剤の血糖降下作用を増強することがある。	機序は不明であるが、他の三環系抗うつ剤でインスリン感受性を増強する等の報告がある。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強されることがある。	本剤の血中濃度が上昇することがある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤等： カルバマゼピン フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort)含有食品	本剤の作用を減弱するおそれがある。	本剤の血中濃度を減少させると考えられる。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤： リトナビル ホスアンプレナビル	本剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の血中濃度を増加させると考えられる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： 選択的セロトニン再取り込み阻害剤： フルボキサミン パロキセチン 抗不整脈剤： キニジン プロパフェノン フレカイニド シメチジン フェノチアジン系製剤	本剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の血中濃度を増加させると考えられる。

### (3) 食物、嗜好品等による影響

喫煙により本剤の代謝が促進されることがある。

喫煙者は非喫煙者に比べて本剤の血中濃度が低下するとの報告があるが<sup>23)</sup>、これは本剤の代謝が促進することによると考えられている。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 再評価結果

総症例 1,962 例中副作用を集計した結果、主なものは口渇 195 件 (9.94%)、眠気 165 件 (8.41%)、振戦等のパーキンソン症状 48 件 (2.45%)、眩暈 35 件 (1.78%) であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

次のような副作用があらわれることがあるので、症状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)** (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，急性腎障害へと移行し，死亡した例が報告されている。
- 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，これらの症状があらわれた場合には投与を中止し，水分の補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 3) **心筋梗塞** (頻度不明)：心筋梗塞があらわれることがあるので，症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) **幻覚，せん妄，精神錯乱，痙攣** (いずれも頻度不明)：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) **顔・舌部の浮腫** (0.1%未満)：顔・舌部の浮腫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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 6) **無顆粒球症，骨髄抑制** (いずれも頻度不明)：重篤な血液障害があらわれることがあるので，定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。
- 7) **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。
- 8) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)** (頻度不明)：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，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) 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こと。<sup>21), 22)</sup>



続き

### (3) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

	5%以上 <sup>#</sup> 又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	血圧上昇，動悸，不整脈，心発作，心ブロック	血圧低下，頻脈	
精神神経系	眠気 <sup>#</sup> ，不眠，不安，口周部等の不随意運動（長期投与時）	振戦等のパーキンソン症状，運動失調，四肢の知覚異常，焦燥	構音障害
過敏症		発疹	蕁麻疹
血液	白血球減少		
肝臓	肝機能障害，AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇		黄疸
消化器	口渇 <sup>#</sup>	悪心・嘔吐，食欲不振，下痢，便秘	味覚異常
泌尿器	尿閉	排尿困難	
その他	体重増加	ふらつき，頭痛，眩暈，けん怠感，発汗，視調節障害	眼内圧亢進

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〇うつ病，抑うつ状態

総調査例数	1,109 例
調査文献数	38 編

副作用の種類	副作用 発現件数(%)	副作用の種類	副作用 発現件数(%)
循環器系		過敏症状	
血圧降下	3 (0.3)	顔・舌部の浮腫	1 (0.1)
頻脈	2 (0.2)	発疹	4 (0.4)
その他の循環器症状(心悸亢進，心窩部痛，呼吸困難等)	6 (0.5)	蕁麻疹	1 (0.1)
精神神経系		消化器系	
振戦等のパーキンソン症状	34 (3.1)	悪心	12 (1.1)
運動失調	6 (0.5)	嘔吐	2 (0.2)
四肢の知覚異常	2 (0.2)	食欲不振	8 (0.7)
焦躁・いらいら感	3 (0.3)	下痢	2 (0.2)
ねむけ	141 (12.7)	味覚異常	1 (0.1)
興奮・緊張	21 (1.9)	その他の胃腸症状(胃障害，胃痛等)	4 (0.4)
神経過敏	3 (0.3)	その他	
ぼんやり・集中力困難	13 (1.2)	ふらつき	11 (1.0)
躁転	2 (0.2)	眩暈	34 (3.1)
抗コリン作用		けん怠感	13 (1.2)
口渇	166 (15.0)	頭痛	12 (1.1)
排尿困難	6 (0.5)	発汗	5 (0.5)
眼内圧亢進	1 (0.1)	黄疸	1 (0.1)
視調節障害	2 (0.2)	霧視	19 (1.7)
便秘	23 (2.1)		

## ○夜尿症

総調査例数	697 例
調査文献数	24 編

副作用の種類	副作用発現件数(%)
口渇	7 (1.0)
ねむけ	16 (2.3)
頭痛	5 (0.7)
神経過敏	7 (1.0)
ぼんやり・集中力困難	4 (0.6)
食欲不振	3 (0.4)
便秘	1 (0.1)
下痢	2 (0.3)
胃痛	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
ねぼけ	1 (0.1)
鞏膜充血	1 (0.1)

### (5) 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

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**：発疹，蕁麻疹の過敏症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。

## 9. 高齢者への投与

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ので，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。

## 10. 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，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実験で催奇形作用が報告されているものがある。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

## 11. 小児等への投与

小児等に対するうつ病治療の使用経験は少ないので，投与しないことが望ましい。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

### 13. 過量投与

#### (1) 徴候・症状

嗜眠，昏迷，幻視，錯乱，激越，痙攣，筋硬直，反射亢進等の中樞神経症状や重篤な低血圧，頻脈，不整脈，QT 延長，伝導障害，心不全等の循環器症状並びに呼吸抑制，低体温，異常高熱，嘔吐，散瞳等があらわれる。

#### (2) 処置

特異的解毒剤はないので，対症療法かつ補助療法を行う。本剤を過量に服用した場合は，催吐並びに胃洗浄を行う。胃洗浄後，活性炭を投与してもよい。気道を確保し，補液を十分にを行い体温を調節する。また，心電図検査を行い，異常が認められた場合には少なくとも 5 日間は心機能を十分に観察することが望ましい。全身痙攣の管理には，ジアゼパム静注又は他の抗痙攣剤を投与する。ただし，これらの薬剤による呼吸抑制，低血圧，昏睡の増悪に注意する。

### 14. 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。]

### 15. 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。

### 16. その他

該当記載事項なし

## 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」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

- 1) マウスにおいて、テトラベナジンによる鎮静作用とレセルピンによる体温下降作用に対して拮抗する。<sup>5)</sup>
- 2) サルの条件回避反応を抑制する。<sup>24)</sup>
- 3) マウスにおいて、電気ショック及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制するが、ストリキニーネ誘発痙攣には影響しない。<sup>24)</sup>
- 4) マウスにおいて、ヘキソバルビタールの麻酔時間を延長する。<sup>24)</sup>

#### (3) 安全性薬理試験

- 1) イヌにおいて、ノルアドレナリン、アドレナリンの昇圧反応を初期に抑制し、ついで増強作用を示す。<sup>25)</sup>
- 2) アセチルコリンによる降圧反応に拮抗し、摘出モルモット回腸において抗ヒスタミン作用、摘出ラット子宮において抗セロトニン作用を示す。<sup>24)</sup>
- 3) ラットにおいて、アトロピンの約 1/5 の胃液分泌抑制作用を示す。<sup>24)</sup>

#### (4) 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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

投与経路	動物種	ラット		ウサギ
	マウス	♂	♀	♂・♀
経口	289	600	464	—
腹腔内	76	77	67	—
皮下	328	1235	1350	—
静注	26.9	—	—	9.9

#### (2) 反復投与毒性試験

- 1) 亜急性毒性：ラットにアミトリプチリン（25, 50, 100 及び 200mg/kg/日）を 5 週間経口投与し、検討した結果 50mg/kg までの用量では軽度の鎮静がみられ、また 100mg/kg では更に体重増加の抑制がみられている。200mg/kg では更に運動失調、呼吸困難、血涙及び血鼻汁がみられ、2 週間以内に 7/10 の死亡が観察されている。しかし、生存例の肉眼的、組織学的検査で投与に関連する変化はみられていない。
- 2) 慢性毒性：イヌにアミトリプチリン 20mg, 40mg または 80mg/kg/日を 26 週にわたり経口投与した結果、20mg, 40mg 群に鎮静、頻脈、運動失調、流涎、嘔吐が認められているが、死亡例はなく、80mg 群では上記以外に振戦、正向消失、痙攣などが認められ、4 匹中 1 匹の死亡が観察されている。

### (3) 生殖発生毒性試験

- 1) マウスにアミトリプチリン (14, 28 及び 56mg/kg/日) を妊娠 6 日より 14 日まで投与したところ, 28mg/kg 以上の用量で吸収胚の数の増加 (28mg 群 : 6/71, 56mg 群 : 37/82) がみられているが, 骨格異常及び軟部組織の異常は見られていない。<sup>26)</sup>
- 2) ウサギにアミトリプチリン (15, 30 及び 60mg/kg/日) を妊娠 8 日より 16 日まで投与したところ, 15mg, 30mg 群では新生仔の異常は全く認められていない。しかし, 60mg 群では新生仔の体重が有意に低く, 4/34 に発育不全, 4/34 に頭蓋骨の化骨不全が認められている。<sup>26)</sup>

### (4) 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	トリプタノール錠 10 トリプタノール錠 25	処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
有効成分	アミトリプチリン塩酸塩	劇薬 <sup>注)</sup>

注) 1錠中アミトリプチリンとして 25mg 以下を含有するもの、及びアミトリプチリンとして 0.00042%以下を含有する体外診断薬は除かれる。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱に表示（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

トリプタノール錠 10：気密容器，遮光，室温保存

トリプタノール錠 25：気密容器，室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」，「有効期間又は使用期限」の項参照）

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：有 くすりのしおり：有

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

（「有効期間又は使用期限」の項参照）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
トリプタノール錠 10	100 錠 (10 錠× 10) 500 錠 (10 錠× 50)	500 錠
トリプタノール錠 25	100 錠 (10 錠× 10) 500 錠 (10 錠× 50) 1000 錠 (10 錠× 100)	1000 錠

### 7. 容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
トリプタノール錠 10 トリプタノール錠 25	ポリ塩化ビニルフィルム， アルミニウム箔	ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン/ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：日本薬局方 アミトリプチリン塩酸塩錠

同 効 薬：三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩），  
四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩）

### 9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
トリプタノール錠 10	1982年9月1日	15700AMY00143000
トリプタノール錠 25	1982年9月1日	15700AMY00144000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
トリプタノール錠 10	1963年1月1日
トリプタノール錠 25	1961年11月1日

12. 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・効果追加>

効能・効果追加年月日：2016年2月29日

販売名：トリプタノール錠 10, トリプタノール錠 25

内容：

	効能・効果追加後	効能・効果追加前
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神科領域におけるうつ病・うつ状態</li> <li>・夜尿症</li> <li>・末梢性神経障害性疼痛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神科領域におけるうつ病・うつ状態</li> <li>・夜尿症</li> </ul>
用法・用量	<p>(1) うつ病・うつ状態 アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mg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。</p> <p>(2) 夜尿症 アミトリプチリン塩酸塩として、1日10～30mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(3) 末梢性神経障害性疼痛 アミトリプチリン塩酸塩として、通常、成人1日10mgを初期用量とし、その後、年齢、症状により適宜増減するが、1日150mgを超えないこと。</p>	<p>(1) うつ病・うつ状態 アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mg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。</p> <p>(2) 夜尿症 アミトリプチリン塩酸塩として、1日10～30mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>

(\_\_：効能・効果追加に伴う追加箇所)

13. 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 (第3次医薬品再評価：1974年11月20日)

効能・効果	精神科領域におけるうつ病・うつ状態, 夜尿症
用法・用量	<p>うつ病・うつ状態： 塩酸アミトリプチリンとして、通常成人1日150mg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。</p> <p>夜尿症： 塩酸アミトリプチリンとして、1日10～30mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>

本剤は「再評価の結果有用性を示す根拠がないものと判定され、薬価基準より削除された成分名、販売名」に該当しなかった。

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
トリプタノール錠 10	1179002F1017 (統一収載コード)	611170801	101346711
トリプタノール錠 25	1179002F2013 (統一収載コード)	611170810	101347406

**17. 保険給付上の注意**

なし



## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 中野真汎 : 薬局 26(9), 1049 (1975)
- 2) Cassidy, S. L. et al.: J. Pharm. Pharmacol. 40(2), 130 (1988)
- 3) 宮崎 澄雄 他 : 臨床と研究 50(9), 2748 (1973)
- 4) 高橋 彩子 他 : 臨床と研究 77(5), 944 (2000)
- 5) Vernier, V.G. et al. : Psychosomatic Medicine, The Hahneman Symposium, Lea and Eebiger, Phila.,P, 683 (1962)
- 6) Glowinski, J. et al. : Nature, 204, 1318 (1964)
- 7) Ross, S.B. et al. : Eur. J. Pharmacol., 7, 270 (1969)
- 8) Ulrich, S. et al. : Clin. Pharmacokinet, 41(11), 853 (2002)
- 9) Sherman, L.R. et al. : Pharmacologist, 26(3), 183 (1984)
- 10) 浅野 裕 他 : 精神薬療基金研究年報 9, 119 (1978)
- 11) Petit, J.M.et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 21, 47 (1977)
- 12) Braithwaite, R.A. : Br. J. Clin. Pharmacol. 8, 388 (1979)
- 13) Gilman, A.G. et al. : The Pharmacological Basis of Therapeutics (8th ed.), 1658, 1697, Macmillan Publishing Company, N.Y., (1990)
- 14) Eschenhof, E. et al. : Arzneim-Forsch. 19, 957 (1969)
- 15) Diamond, S. : Cur. Therap. Res. 7(3), 170 (1965)
- 16) Reynolds, J.E.F. : Martindale The Extra Pharmacopoeia (31th ed.), 301, The Pharmaceutical Press, London, (1996)
- 17) Bader, T.F. et al. : Am. J. Psychiat., 137, 855 (1980)
- 18) Hanin, I. et al. : J. Affect. Disord. 9(1), 69 (1985)
- 19) Vandell, B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 22(3), 239 (1982)
- 20) 飯田 喜俊 編著 : 腎臓病クリニック, 431 (1989)
- 21) Beckstrom, D. et al. : JAMA 241(2) , 133 (1979)
- 22) Luzecky, M.H. et al. : South. Med. J., 67(4), 495 (1974)
- 23) Vincent, E.et al. : JAMA, 238(20), 2167 (1977)
- 24) Vernier, V.G. : Dis. New. Sys., 22, 7 (1961)
- 25) 大沢 安秀 他 : 脳と神経 15, 57 (1963)
- 26) Khan, I. et al. : Internat. Cong. Ser. No.181, Sensitization to Drug 10, 235 (1969)

### 2. その他の参考文献

なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果, 用法・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。

【効能・効果】	【用法・用量】
精神科領域におけるうつ病・うつ状態	アミトリプチリン塩酸塩として, 通常, 成人 1 日 30~75mg を初期用量とし, 1 日 150mg 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。
夜尿症	アミトリプチリン塩酸塩として, 1 日 10~30mg を就寝前に経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜減量する。
末梢性神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として, 通常, 成人 1 日 10mg を初期用量とし, その後, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1 日 150mg を超えないこと。

<DAILYMED(USA), 2019 年 6 月検索>

国名	アメリカ合衆国
会社名	Accord Healthcare, Inc.
販売名	Amitriptyline Hydrochloride Tablets, USP
剤形・規格	Each tablet for oral administration contains 10, 25, 50, 75, 100, or 150 mg amitriptyline hydrochloride.
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> For the relief of symptoms of depression. Endogenous depression is more likely to be alleviated than are other depressive states.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>Oral Dosage</b> Dosage should be initiated at a low level and increased gradually, noting carefully the clinical response and any evidence of intolerance. <b>Initial Dosage for Adults</b> For outpatients, 75 mg of amitriptyline HCl a day in divided doses is usually satisfactory. If necessary, this may be increased to a total of 150 mg per day. Increases are made preferably in the late afternoon and/or bedtime doses. A sedative effect may be apparent before the antidepressant effect is noted, but an adequate therapeutic effect may take as long as 30 days to develop. An alternate method of initiating therapy in outpatients is to begin with 50 to 100 mg amitriptyline HCl at bedtime. This may be increased by 25 or 50 mg as necessary in the bedtime dose to a total of 150 mg per day. Hospitalized patients may require 100 mg a day initially. This can be increased gradually to 200 mg a day if necessary. A small number of hospitalized patients may need as much as 300 mg a day. <b>Adolescent and Elderly Patients</b> In general, lower dosages are recommended for these patients. Ten mg 3 times a day with 20 mg at bedtime may be satisfactory in adolescent and elderly patients who do not tolerate higher dosages. <b>Maintenance</b> The usual maintenance dosage of amitriptyline HCl is 50 to 100 mg per day. In some patients, 40 mg per day is sufficient. For maintenance therapy, the total daily dosage may be given in a single dose, preferably at bedtime. When satisfactory improvement has been reached, dosage should be reduced to the lowest amount that will maintain relief of symptoms. It is appropriate to continue maintenance therapy 3 months or longer to lessen the possibility of relapse. <b>Use in Pediatric Patients</b> In view of the lack of experience with the use of this drug in pediatric patients, it is not recommended at the present time for patients under 12 years of age. <b>Plasma Levels</b> Because of the wide variation in the absorption and distribution of tricyclic antidepressants in body fluids, it is difficult to directly correlate plasma levels and therapeutic effect. However, determination of plasma levels may be useful in identifying patients who appear to have toxic effects and may have excessively high levels, or those in whom lack of absorption or noncompliance is suspected. Because of increased intestinal transit time and decreased hepatic metabolism in elderly patients, plasma levels are generally higher for a given oral dose of amitriptyline hydrochloride than in younger patients. Elderly patients should be monitored carefully and quantitative serum levels obtained as clinically appropriate. Adjustments in dosage should be made according to the patient's clinical response and not on the basis of plasma levels.	

### 2. 海外における臨床支援情報

なし

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

なし