

## 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

## 日本薬局方 ノルトリプチリン塩酸塩錠

# ノリトレン<sup>®</sup>錠10mg

# ノリトレン<sup>®</sup>錠25mg

## NORITREN<sup>®</sup> Tablets

剤形	錠10mg：糖衣錠 錠25mg：フィルムコート錠		
製剤の規制区分	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	ノリトレン錠 10mg：1錠中日局ノルトリプチリン塩酸塩 11.39mg (ノルトリプチリンとして 10mg) ノリトレン錠 25mg：1錠中日局ノルトリプチリン塩酸塩 28.47mg (ノルトリプチリンとして 25mg)		
一般名	和名：ノルトリプチリン塩酸塩 洋名：Nortriptyline Hydrochloride		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		錠10mg	錠25mg
	製造販売承認年月日	1971年 5月10日	2002年 3月 4日 (販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	1972年 2月 1日	2002年 7月 5日 (販売名変更による)
販売開始年月日	1971年11月 1日	1971年11月 1日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社 提携：H.ルンドベック社（デンマーク）		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>		

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書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、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に審査・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、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、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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9

VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 母集団（ポピュレーション）解析	12
4. 吸収	12
5. 分布	12
6. 代謝	12
7. 排泄	13
8. トランスポーターに関する情報	13
9. 透析等による除去率	13
10. 特定の背景を有する患者	13
11. その他	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
1. 警告内容とその理由	14
2. 禁忌内容とその理由	14
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
5. 重要な基本的注意とその理由	14
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
7. 相互作用	16
8. 副作用	18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
10. 過量投与	21
11. 適用上の注意	21
12. その他の注意	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間	25
3. 包装状態での貯法	25
4. 取扱い上の注意	25
5. 患者向け資材	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
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	25
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	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	26
12. 投薬期間制限に関する情報	26
13. 各種コード	26
14. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	27
1. 引用文献	27

2. その他の参考文献 .....	27
<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>28</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	28
2. 海外における臨床支援情報 .....	28
<b>X III. 備考 .....</b>	<b>30</b>
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 .....	30
2. その他の関連資料 .....	30

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ノルトリプチリン塩酸塩は1961年デンマークのルンドベック社で開発された三環系情動調整剤（三環系抗うつ剤）であり、三環系抗うつ剤であるアミトリプチリン塩酸塩の脱メチル化物のひとつである。臨床試験は1962年より行われ、最初に本品が販売されたのは英国で、1963年10月より販売されている。当社の輸入相手国デンマークにおいてH.Lundbeck社が、製造販売の登録を得たのは1963年12月であり、1964年1月より販売されている。以来、世界各国で販売されている。なお、医療事故を防止するため、2002年3月4日にノリトレン錠はノリトレン錠 25mg に販売名を変更した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)精神科領域におけるうつ病及びうつ状態（内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態）に改善効果を示す。（「V-1. 効能又は効果」の項参照）
- (2)重大な副作用として、てんかん発作、無顆粒球症、麻痺性イレウス、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）が認められている。（「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

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

## 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

ノリトレン錠 10mg

ノリトレン錠 25mg

#### (2) 洋名

NORITREN Tablets

#### (3) 名称の由来

主成分 Nortriptyline

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ノルトリプチリン塩酸塩 (JAN)

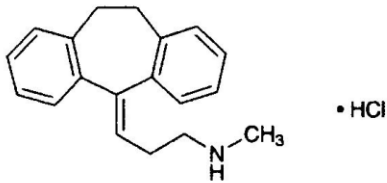
#### (2) 洋名 (命名法)

Nortriptyline Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

-triptyline antidepressants, dibenzo[*a,d*]cycloheptane or cycloheptene derivatives

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N · HCl

分子量 : 299.84

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : N-7048

### 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～帯黄白色の結晶性の粉末で、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

酢酸（100）又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。（40℃、20～90%RH、14日間）

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：215～220℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=12.6（第二アミノ基、溶解度法）

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

UV<sub>max</sub> (methanol) : 240nm (ε 13,900)

pH：本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は約 5.5 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	試験結果	
苛酷試験	温度	40℃	12 ヶ月	褐色ガラス瓶	含量	変化なし
	湿度	40℃ 90%RH	2 週間	秤量瓶 (開栓)	性状 含量	変化なし
	光	室温 室内散光下	12 ヶ月	無色ガラス瓶		軽度の 着色変化
長期保存試験	室温	12 ヶ月	褐色ガラス瓶	含量	変化なし	

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「ノルトリプチリン塩酸塩」による。

##### 定量法

日局「ノルトリプチリン塩酸塩」による。



## IV. 製剤に関する項目

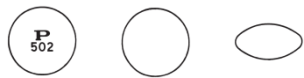

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠 10mg：糖衣錠

錠 25mg：フィルムコート錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ノリトレン錠 10mg			ノリトレン錠 25mg		
色・剤形	うすいだいだい色の糖衣錠			だいだい色のフィルムコート錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 6.4	約 3.6	約 105	約 7.6	約 3.8	約 155

#### (3) 識別コード

ノリトレン錠 10mg：P502〔本体、PTP、ボトルに記載〕

ノリトレン錠 25mg：P503〔本体、PTP、ボトルに記載〕

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (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	ノリトレン錠 10mg	ノリトレン錠 25mg
有効成分	1 錠中日局ノルトリプチリン塩酸塩 11.39mg(ノルトリプチリンとして 10mg)	1 錠中日局ノルトリプチリン塩酸塩 28.47mg (ノルトリプチリンとして 25mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、プルラン、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、精製白糖、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色五号	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

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

分解産物：Dibenzsuberone (Dibenzo [a,d] cyclohepta [1,4] diene-5-one), N750-butadiene(5-Allylidene-dibenzo [a,d] cyclohepta [1,4] diene)ならびにその重合物

6. 製剤の各種条件下における安定性

ノリトレン錠 10mg

試験項目：性状、確認試験（加速試験のみ）、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミ袋	36 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン瓶		変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP/アルミ袋	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン瓶		変化なし

無包装状態の安定性

試験項目：性状、溶出性、含量、硬度

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃、75%RH	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	変化なし
光	25℃、湿度成り行き	白色ガラス瓶（密栓）	120 万 lx・hr	退色

ノリトレン錠 25mg

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP	36 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン瓶		変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP	3 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン瓶		変化なし

無包装状態の安定性

試験項目：性状、溶出性、含量、硬度

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃、75%RH	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	硬度低下*
光	25℃、3000lx、 53μW/cm <sup>2</sup>	透明ガラス瓶（密栓）	120 万 lx・hr	変化なし

\*硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上

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「ノルトリプチリン塩酸塩錠」に適合する。

## 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

〈ノリトレン錠 10mg〉

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

500錠 [瓶、バラ]

〈ノリトレン錠 25mg〉

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

500錠 [瓶、バラ]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ包装：ポリエチレン瓶、ブリキキャップ

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

精神科領域におけるうつ病およびうつ状態

(内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態)

### 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、9.1.6、9.1.9、15.1.1 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

はじめ1回量としてノルトリプチリン 10～25mg 相当量を1日3回経口投与する。又はその1日量を2回に分けて経口投与する。その後、症状および副作用を観察しつつ、必要ある場合は漸次増量する。通常最大量は1日量としてノルトリプチリン 150mg 相当量以内であり、これを2～3回に分けて経口投与する。

#### (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

##### ① 1日投与量 75mg での検討<sup>1)</sup>

内因性うつ病（総投与例 65 例）に対してノルトリプチリンとアミトリプチリンを1日 75mg、3 週間投与の二重盲検法で比較した。最終全般改善度（中等度改善以上）は、ノルトリプチリン 54.5%、アミトリプチリン 46.9%であった。また副作用は両薬剤間に差はなかった。

##### ② 1日投与量 150mg での検討<sup>2)</sup>

二重盲検法による-clomipramine,dimethacrine,nortriptyline,protriptyline-の薬効比較において、9 週間投与での有効率は 80.6% (25/31 例)、副作用発現率は 85.3% (29/34 例)であった。

## 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

本剤の二重盲検比較試験<sup>2,3)</sup>及び一般臨床試験<sup>4-8)</sup>における有効性についての評価症例数は508例であり、これらの臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	有効率	
	有効以上	やや有効以上
精神科領域におけるうつ病及びうつ状態	52% (262/508)	73% (372/508)

## 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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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

三環系抗うつ薬の作用機序として、脳内モノアミン（ノルアドレナリン、セロトニンなど）の再取り込み阻害作用により、シナプス間隙のモノアミン量を増やし、その結果、レセプター（受容体）に作用する伝達物質の量が増加することが考えられている。ノルトリプチリン塩酸塩も同様な機序が考えられており、ノルアドレナリン再取り込みを選択的に阻害するとされている。また、抗うつ薬の慢性投与による脳内ノルアドレナリン受容体の変化についての検討により、ノルアドレナリンβ受容体の減少と抗うつ作用の関連が示唆されている。ノルトリプチリン塩酸塩においても、ノルアドレナリンβ受容体の減少が指摘されており、抗うつ作用との関連が示唆されている<sup>9-14)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1)モノアミントランスポーターへの結合親和性<sup>14)</sup>

ノルトリプチリン塩酸塩（NTP）はノルアドレナリン、セロトニン及びドパミントランスポーター（ヒト）に対して親和性を示すが、特にノルアドレナリントランスポーターに対して高い親和性を示す。

表 モノアミントランスポーターへの結合親和性

薬物名	結合親和性 (Ki ; nM)		
	ノルアドレナリントランスポーター	セロトニントランスポーター	ドパミントランスポーター
ノルトリプチリン塩酸塩	1.49±0.17	18.0±1.28	1200±70
アミトリプチリン塩酸塩	13.3±1.54	3.45±0.39	2580±76

##### 2)モノアミン再取り込み阻害作用<sup>12,14)</sup>

ラット脳シナプトゾーム又はヒトモノアミントランスポーター発現細胞において、ノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンいずれの再取り込みも阻害するが、特にノルアドレナリンに対して強い阻害作用を示す（*in vitro*）。

表 ラット脳シナプトゾームにおけるモノアミンの再取り込み阻害<sup>12)</sup>

取り込み阻害作用 (Ki : nM)		
ノルアドレナリン	セロトニン	ドパミン
4±1	260±40	1700±300

表 モノアミンの取り込み阻害作用（ヒトモノアミントランスポーター発現細胞）<sup>14)</sup>

薬物名	取り込み阻害作用 (Ki ; nM)		
	ノルアドレナリン	セロトニン	ドパミン
ノルトリプチリン塩酸塩	8.3±0.7	317±35	5000±326
アミトリプチリン塩酸塩	63±10	67±19	7500±1330

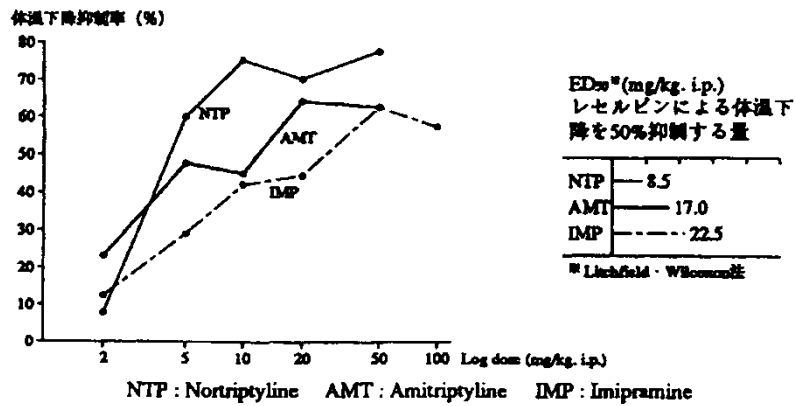
##### 3)脳内ノルアドレナリン、セロトニン含量に対する影響<sup>13)</sup>

ラットに NTP、アミトリプチリン塩酸塩（AMT）、イミプラミン塩酸塩（IMP）を経口投与し、2時間後に放血致死させて脳を摘出し、脳内ノルアドレナリン、セロトニンの定量を行った。その結果、NTPはIMPと同様に5mg/kgではノルアドレナリン含量を増加させ、50mg/kgでは減少させた。セロトニン含量には影響を与えなかった。

4) レセルピン拮抗作用<sup>13)</sup>

NTP のレセルピンのマウス体温下降作用に及ぼす影響を検討し、AMT、IMP での結果と比較した。レセルピン 5mg/kg 及び各薬剤を腹腔内投与 4 時間後におけるレセルピン体温下降作用に対する抑制率は以下のとおりであり、NTP は試験薬剤のうち最も強い作用を示した。

図 レセルピンによるマウス体温下降におよぼす影響



5) ラット強制水泳試験における抗うつ作用<sup>15)</sup>

NTP はラット強制水泳試験（改良型）において 20mg/kg（腹腔内投与）の用量で試験の 24 時間前、5 時間前及び 1 時間前の 3 回投与によって無動状態を有意に減少させ、無動状態の減少に応じて climbing 行動を増加させた。

(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

至適血中濃度：50～150ng/mL<sup>16,17)</sup>

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

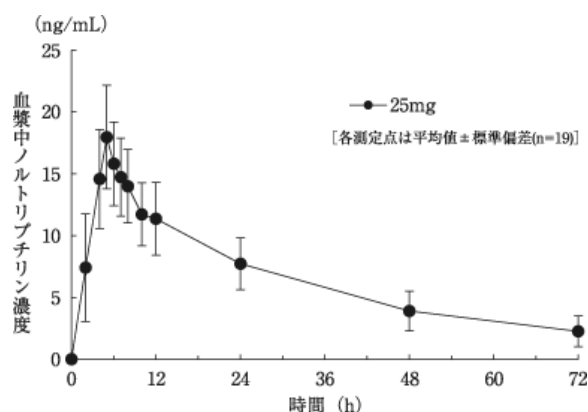
##### ① 単回投与

健康成人 19 例に本剤 25mg を空腹時に 1 回経口投与したところ、平均血漿中ノルトリプチリン濃度は投与後約 5 時間で最高となり、その後徐々に消失した。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（健康成人、1 回経口投与）

投与量 (mg)	投与例数 (例)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
25	19	4.8±0.4	18.3±4.4	469.2±119.5	26.7±8.5

平均値±標準偏差



##### ② 反復投与<sup>18)</sup>

健康成人（外国人）6 例に本剤 1.2mg/kg/日、1 日 3 回 2 週間反復経口投与し、経時的に未変化体の血漿中濃度を測定した。6 日目以降、血漿中濃度はほぼ一定で t<sub>1/2</sub> は 18.1～31.7 時間であり、反復投与による血漿中濃度への影響は認められなかった。

#### (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

2 コンパートメントモデルにより算出

#### (2) 吸収速度定数

0.5186～0.6973hr<sup>-1</sup>〔健康成人（外国人）、1mg/kg 1 回経口投与〕<sup>18)</sup>

#### (3) 消失速度定数

0.0251～0.0489hr<sup>-1</sup>〔健康成人（外国人）、1mg/kg 1 回経口投与〕<sup>18)</sup>

#### (4) クリアランス

0.42～1.23L/kg・hr〔健康成人（外国人）、1mg/kg 1 回経口投与〕<sup>18)</sup>



#### (5) 分布容積

21.1～31.1L/kg・hr〔健康成人（外国人）、1mg/kg 1回経口投与〕<sup>18)</sup>

#### (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

腸管から吸収される<sup>19)</sup>。

バイオアベイラビリティ

64±4%〔健康成人（外国人）、40mg 経口投与〕<sup>20)</sup>

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

通過する<sup>19)</sup>。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

通過する<sup>21)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

授乳中の母親（外国人）に 125mg 経口投与した症例で母乳中への移行が認められているが、乳児への影響はなかった<sup>22)</sup>。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常最大量は 1 日量としてノルトリプチリン 150mg 相当量以内であり、これを 2～3 回に分けて経口投与」である。

#### (4) 髄液への移行性

患者（外国人）25 例に 50～150mg 投与したときの髄液中濃度/血漿中濃度比は 4.9～13.6%であった<sup>23)</sup>。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常最大量は 1 日量としてノルトリプチリン 150mg 相当量以内であり、これを 2～3 回に分けて経口投与」である。

#### (5) その他の組織への移行性

中毒で死亡した人の剖検によると、脳、肺、肝臓、腎臓に広く蓄積していた（外国人データ）<sup>24)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率

約 94%〔*in vitro*、ヒト血漿、限外ろ過法、（外国人データ）〕<sup>25)</sup>

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

主な代謝産物及び代謝経路<sup>26)</sup>

主な代謝産物：10-hydroxynortriptyline（10-OH-NT）、desmethylnortriptyline（DNT）、10-hydroxydesmethylnortriptyline（10-OH-DNT）

代謝経路：主に肝臓において 10 位の水酸化体、N 位の脱メチル体に代謝される。一部は抱合を受ける（外国人データ）。

(2)代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

主な CYP 分子種<sup>27)</sup>：

CYP2D6（nortriptyline → E-10-hydroxynortriptyline）

CYP2C19（nortriptyline → E-10-hydroxydidemethylamitriptyline）

(3)初回通過効果の有無及びその割合

41～54%（外国人データ）<sup>28)</sup>

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

10-hydroxynortriptyline の抗うつ効果を示唆する報告がある<sup>29)</sup>。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中<sup>26)</sup>。

(2)排泄率

尿中に投与量の 62%が排泄された（健康成人、ノルトリプチリン塩酸塩 1mg/kg 1 回経口投与又は 0.4mg/kg 1 日 3 回反復経口投与）（外国人データ）<sup>26)</sup>。

(3)排泄速度

10-ヒドロキシノルトリプチリンとその抱合体の排泄は、血中ノルトリプチリンの動態と平行であり、その 4 日間までのクリアランスは 223～727mL/min であった（外国人データ）<sup>26)</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

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 本剤の成分及び三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者

2.3 心筋梗塞の回復初期の患者 [循環器系への影響を強く受けるおそれがある。]

2.4 尿閉（前立腺疾患等）のある患者 [本剤の抗コリン作用により、尿閉が助長されるおそれがある。]

2.5 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、サフィナミドメシル酸塩）を投与中又は投与中止後2週間以内の患者 [10.1 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 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、9.1.6、9.1.9、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、9.1.6-9.1.9、15.1.1 参照]

8.3 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、8.2、8.4、9.1.6-9.1.9、15.1.1 参照]

8.4 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.、8.1-8.3、9.1.6、9.1.9、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、自動車の運転など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 無顆粒球症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。 [11.1.2、11.2 参照]

8.8 心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）が報告されているので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。 [11.1.6 参照]

## 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

- |  |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 排尿困難のある患者<br/>排尿困難が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.2 眼圧上昇のある患者<br/>眼圧上昇が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 開放隅角緑内障の患者<br/>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。</p> <p>9.1.4 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<br/>又は甲状腺機能亢進症の患者（心筋梗塞の回復初期の患者を除く）<br/>循環器系に影響を及ぼすことがある。</p> <p>9.1.5 てんかん等の痙れん性疾患又はこれらの既往歴のある患者<br/>痙れんを起こすことがある。 [11.1.1 参照]</p> <p>9.1.6 躁うつ病患者<br/>躁転、自殺企図があらわれることがある。 [5.、8.1-8.4、9.1.9、15.1.1 参照]</p> <p>9.1.7 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者<br/>精神症状を増悪させることがある。 [8.2、8.3、9.1.8 参照]</p> <p>9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者<br/>精神症状を増悪させることがある。 [8.2、8.3、9.1.7 参照]</p> <p>9.1.9 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<br/>自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。 [5.、8.1-8.4、9.1.6、15.1.1 参照]</p> |
|--|

### (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

- |   |
|---|
| <p>9.5 妊婦<br/>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（イミプラミン）では、動物実験（ウサギ）で催奇形性（外形異常）が報告されている。</p> |
|---|

### (6) 授乳婦

- |   |
|---|
| <p>9.6 授乳婦<br/>授乳中の女性に投与する場合には、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。授乳中の女性に 125mg<sup>注)</sup> 経口投与した症例で母乳中への移行が認められている（外国人データ）。</p> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常最大量は1日量としてノルトリプチリン 150mg 相当量以内であり、これを2～3回に分けて経口投与」である。</p> |
|---|

### (7) 小児等

- |   |
|---|
| <p>9.7 小児等<br/>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> |
|---|

(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、眼圧上昇等があらわれやすい。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2D6 によって代謝される。 [16.4.4 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
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー 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、全身痙れん、異常 高熱、昏睡等があらわれること がある。 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 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。

(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 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 等	口渇、便秘、排尿困難、眼圧上昇等があらわれることがある。	併用により抗コリン作用が増強される。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	併用により本剤の血中濃度が上昇する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	眠気、脱力感、倦怠感、ふらつきがあらわれることがある。	併用により中枢神経抑制作用が増強される。
アルコール	本剤の中枢神経抑制作用が増強することがある。	
アドレナリン作動薬 アドレナリン ノルアドレナリン 等	過度の交感神経興奮、重篤な高血圧、異常高熱等があらわれることがある。	三環系抗うつ剤は交感神経終末へのノルアドレナリンの取り込みを抑制し、作用が増強される。
リファンピシン	本剤の作用が減弱することがある。	リファンピシンの肝 CYP 誘導作用により、本剤の代謝が促進する。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		機序は不明である。
キノジン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	キノジンの肝 CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が抑制される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の血中濃度半減期が延長することがある。	本剤がワルファリンの肝代謝を抑制するとの報告がある。
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が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤がインスリン感受性を増強するなどの報告がある。

(解説)

(1) リファンピシン<sup>30,31)</sup>

ノルトリプチリンは、肝 CYP の分子種 CYP2D6 と CYP2C19 により代謝される。

リファンピシンは肝 CYP の誘導作用があることから、ノルトリプチリンの肝代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。

(2)スルファメトキサゾール・トリメトプリム

イミプラミンやクロミプラミン等の三環系抗うつ剤を投与していた患者に、スルファメトキサゾール・トリメトプリムを追加したところ、三環系抗うつ剤の作用が減弱し、抑うつ症状が再発した症例が報告<sup>32)</sup>されている。

(3)キノジン

肝 CYP2D6 の阻害剤であるキノジンにより、ノルトリプチリンの主要代謝経路である 10 位水酸化反応が抑制されたとの報告<sup>33)</sup>がある。

(4)クマリン系抗凝血剤

ノルトリプチリンでラットでのワルファリンの肝代謝阻害<sup>34)</sup>及びヒトでのジクマロールの代謝抑制<sup>35)</sup>の報告がある。

(5)血糖降下剤

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用により、血糖降下作用が増強し、低血糖を発現した症例<sup>36)</sup>が報告されている。

## 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 てんかん発作（頻度不明）

[9.1.5 参照]

###### 11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）

異常（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）が認められた場合には、投与を中止すること。[8.7 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、腹部の膨満又は弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、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 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、それにひきつづき発熱が認められる場合は、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。

###### 11.1.5 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、痙れん、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）が認められる場合は投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと<sup>37,38)</sup>。

###### 11.1.6 心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）（頻度不明）

[8.8 参照]

（解説）

##### 11.1.1 てんかん発作

本剤により意識消失を伴う数分間の全身痙れん発作が発症した報告<sup>39)</sup>がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上 <sup>注3)</sup>	1%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明
循環器	血圧低下	血圧上昇、頻脈	動悸、心電図異常 (QT 延長等)
精神神経系	眠気、不眠、振戦等のパーキンソン症状、焦燥	不安、耳鳴、知覚異常	幻覚、せん妄、精神錯乱、運動失調
抗コリン作用	口渇 (14.8%)、便秘	排尿困難、視調節障害、鼻閉	眼圧上昇
過敏症		発疹、そう痒感	
血液 <sup>注1)</sup>			白血球減少
肝臓		黄疸	AST・ALT の上昇等の肝障害
消化器	食欲不振	悪心、嘔吐、味覚異常、下痢	
長期投与 <sup>注2)</sup>		口周部等の不随意運動	
その他	眩暈、頭痛、倦怠感	ふらつき、発汗	

注1) [8.7 参照]  
注2) 投与中止後も持続することがある。  
注3) 発現頻度は市販後の調査を含む。

(解説)

心電図異常 (QT 延長等)

ノルトリプチリンを高齢者に投与して PR 間隔延長、QRS 幅の増大、ST 変化、房室ブロック、脚ブロック等を発現した例が外国文献<sup>40-42)</sup>において報告されている。



## ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	承認時以降の調査	合計
評価例数	491	1,930	2,421

副作用の種類	件数	%	件数	%	件数	%
<b>循環器</b>						
低血圧（起立性）	24	4.9	24	1.2	48	2.0
頻脈	5	1.0	8	0.4	13	0.5
血圧上昇	1	0.2	0		1	0.04
<b>精神神経系</b>						
眠気・傾眠	36	7.3	71	3.7	107	4.4
振戦	17	3.5	12	0.6	29	1.2
不眠・睡眠障害	13	2.6	22	1.1	35	1.4
焦燥感	12	2.4	23	1.2	35	1.4
パーキンソン症状	4	0.8	3	0.2	7	0.3
集中困難	3	0.6	2	0.1	5	0.2
躁転	2	0.4	4	0.2	6	0.2
尿意を感じない	2	0.4	1	0.05	3	0.1
脳波異常	1	0.2	0		1	0.04
失神発作	1	0.2	0		1	0.04
失禁	1	0.2	1	0.05	2	0.08
知覚異常	1	0.2	0		1	0.04
四肢ピクピク	1	0.2	0		1	0.04
歩行不全	1	0.2	3	0.2	4	0.2
発言不全	1	0.2	1	0.05	2	0.08
離人	1	0.2	0		1	0.04
不安	1	0.2	4	0.2	5	0.2
不穏多動	1	0.2	2	0.1	3	0.1
昼間ぼんやりする	1	0.2	0		1	0.04
無欲的	1	0.2	0		1	0.04
無動	1	0.2	0		1	0.04
上肢筋強剛	0		1	0.05	1	0.04
<b>抗コリン作用</b>						
口渇	120	24.4	239	12.4	359	14.8
便秘	30	6.1	44	2.3	74	3.1
眼症状（目のちらつき・ 眼調節障害等）	11	2.2	8	0.4	19	0.8
鼻閉	1	0.2	1	0.05	2	0.08
尿閉	0		3	0.2	3	0.1
排尿困難	0		3	0.2	3	0.1
<b>過敏症</b>						
全身のかゆみ	0		2	0.1	2	0.08
過敏	2	0.4	0		2	0.08
発疹	0		2	0.1	2	0.08
<b>消化器</b>						
食欲不振	8	1.6	16	0.8	24	1.0
嘔気	5	1.0	5	0.3	10	0.4
苦味	4	0.8	4	0.2	8	0.3
嘔吐	1	0.2	2	0.1	3	0.1
口内炎	1	0.2	0		1	0.01
不食	1	0.2	0		1	0.01
口があれ	0		3	0.2	3	0.1
口が粘る	0		1	0.05	1	0.01
胃腸不快感	0		9	0.5	9	0.4
舌があれ	0		2	0.1	2	0.08
下痢	0		1	0.05	1	0.04

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用の種類	承認時迄の調査		承認時以降の調査		合計	
	件数	%	件数	%	件数	%
長期投与						
舌・口のもつれ	3	0.6	4	0.2	7	0.3
その他						
めまい	20	4.1	16	0.8	36	1.5
倦怠感・脱力感	16	3.3	37	1.9	53	2.2
発汗	15	3.1	4	0.2	19	0.8
頭重・頭痛	27	5.5	14	0.7	41	1.7
もの忘れ	7	1.4	3	0.2	10	0.4
ふらつき	4	0.8	18	0.9	22	0.9
頭がふらふらする	3	0.6	0		3	0.1
手足のしびれ感	3	0.6	2	0.1	5	0.2
足のもつれ	3	0.6	2	0.1	5	0.2
頭部のしびれ	2	0.4	1	0.05	3	0.1
頭がボーっとする	2	0.4	4	0.2	6	0.2
耳鳴	2	0.4	2	0.1	4	0.2
動揺感（目がふらふらする）	1	0.2	0		1	0.04
顔面腫脹感	1	0.2	3	0.2	4	0.2
舌痛	1	0.2	0		1	0.04
皮膚乾燥	1	0.2	0		1	0.04
眼瞼けいれん	1	0.2	0		1	0.04
夢をみる	0		2	0.1	2	0.08
身体異常感	0		2	0.1	2	0.08
体重増加	0		1	0.05	1	0.04
黄疸	1	0.2	0		1	0.04

承認時+使用成績調査（\*）（1976年5月）

注：副作用発現総例数が不明のため、全体の副作用発現頻度は不明

\*：使用成績調査は「新開発医薬品の頻度に関する調査」の結果

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

昏睡、錯乱、不安、激越、異常高熱、筋強剛、反射亢進、痙れん、不整脈、伝導障害を示す心電図異常、うっ血性心不全、ショック、嘔吐等があらわれる。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

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、9.1.6、9.1.9 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。

### (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<sup>43,44)</sup>

##### 1) 中枢神経系に対する作用

「Ⅵ-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

##### 2) 自律神経系に対する作用

マウスに対する散瞳作用、摘出モルモット回腸における抗アセチルコリン作用、抗塩化バリウム作用、抗ヒスタミン作用、抗ニコチン作用、ラット子宮片における抗セロトニン作用及び black ink をマウスに経口投与し、腸管黒変部の長さより求めた小腸輸送能に対する作用は次のとおりである。

(NTP : Nortriptyline、AMT : Amitriptyline、IMP : Imipramine)

		NTP	AMT	IMP
散瞳作用	ED <sub>100,i.p.</sub> (mg/kg)	18.0	16.5	24.5
散瞳作用	ED <sub>100,p.o.</sub> (mg/kg)	19.5	32.0	80.0
抗 Ach 作用	ED <sub>50</sub> (μg/mL)	0.300	0.048	0.0098
抗 His 作用	ED <sub>50</sub> (μg/mL)	0.052	0.0068	0.011
抗 Ser 作用	ED <sub>50</sub> (μg/mL)	0.54	0.05	0.14
抗 BaCl <sub>2</sub> 作用	ED <sub>50</sub> (μg/mL)	2.50	1.20	1.70
抗 Nic 作用	ED <sub>50</sub> (μg/mL)	0.34	0.01	0.12
小腸輸送能抑制作用	ED <sub>20,i.</sub> (mg/kg)	12.0	約 50	>50

##### 3) 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔ネコにノルトリプチリン塩酸塩を 0.1mg/kg 以上、股静脈内投与すると降圧作用が認められ、30mg/kg では著明な作用が持続する。また心電図でも、T 増高、R 低下、S 増強が認められる。

ラットにおいては 1.0mg/kg 以上の静脈内投与で心拍数の減少が認められ、心電図上では 1.0mg/kg 以上で S 波下降、3.0mg/kg ではそれに T 波増高が加わり、投与後 5 分には全般の低電位化が認められた。

モルモット心房標本に対してノルトリプチリン塩酸塩は  $1\sim 3\times 10^{-6}$ g/mL の濃度より negative inotropic 及び negative chronotropic 作用を示した。

Dawes の maximal follow rate の測定によりキニジン様作用を検討した結果、ノルトリプチリン塩酸塩にはキニジンと同程度の作用が認められた。

##### 4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない。

##### 5) 血液系に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない。

##### 6) 腎機能に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない。

##### 7) その他の作用

###### ① 内分泌系

マウスにおける抗卵胞ホルモン作用の検討ならびにラットにおける抗男性化作用の検討の結果、いずれも作用は認められなかった。

###### ② その他

マウスにおいて検討した結果、着床阻害作用は認められず、利尿作用及び抗利尿作用も認められなかった。マウスにノルトリプチリン塩酸塩を 50mg 以上経口投与すると血糖値の減少が認められ

た。ラットの坐骨神経－腓腹筋を用いた神経筋標本に対する作用は認められず、ネコの脊髄反射では屈曲反射に対してはノルトリプチリン塩酸塩 6mg/kg の静注で軽度の抑制作用が認められるが、膝蓋腱反射には影響が認められなかった。ノルトリプチリン塩酸塩にはノルアドレナリンの昇圧作用を増強させる効果のあることが報告されている。

(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

動物種・性		投与経路					LD <sub>50</sub> (mg/kg)
		静脈内	腹腔内	筋肉内	皮下	経口	
マウス	♂	20.5	71	—	275	260	
	♀	18.7	72	—	245	335	
ラット	♂	13	—	170	530	410	
	♀	13	—	170	445	405	

(2) 反復投与毒性試験

ラットにノリトレンを1ヵ月間、経口投与した実験では、15mg/kg が最大安全量とみなされた。30mg/kg 以上では体重増加の抑制、肝重量の減少が認められた。

Donryu 系雄ラットに3、15、75mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した実験で、75mg/kg/日群に体重増加の抑制、肝の脂肪浸潤が認められたが、3、15mg/kg/日群には異常は認められなかった。

(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

母獣及び胎児に対する影響をラット、マウスで検討した結果、対照群との間に有意差は認められず奇形性は認められなかった。

(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：ノリトレン錠 10mg/錠 25mg 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：ノルトリプチリン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

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：なし

同効薬：アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩、トラゾドン塩酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、ミルナシプラン塩酸塩など

### 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

ノリトレン錠 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
ノリトレン錠 10mg	1971年5月10日	14600AMY00122	1972年2月1日	1971年11月1日

ノリトレン錠 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
旧販売名 ノリトレン錠	1971年5月10日	(46AM輸)第121号	1972年2月1日	1971年11月1日
販売名変更 ノリトレン錠 25mg	2002年3月4日 (代替新規承認)	21400AMZ00161	2002年7月5日	2002年7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

該当しない

### 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

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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
ノリトレン錠 10mg	1179004F1024	1179004F1024	101349801	611170283
ノリトレン錠 25mg	1179004F2039	1179004F2039	101350401	610463147

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1)臨床精神薬理研究会, Nortriptyline の二重盲検比較試験による抗うつ作用の評価, 未公表
- 2)栗原雅直ほか: 臨床評価. 1972; 1: 27-51
- 3)葉田 裕ほか: 臨床精神医学. 1976; 5: 250-256
- 4)小河原龍太郎ほか: 診療. 1965; 18: 1863-1874
- 5)佐々木邦幸ほか: 精神医学. 1966; 8: 949-954
- 6)三浦岱栄ほか: 診療と新薬. 1965; 2: 603-612
- 7)平井宏之: 診療と新薬. 1973; 10: 1135-1140
- 8)村崎光邦ほか: 診療と新薬. 1972; 9: 2197-2207
- 9)Pandey G. N., et al.: Drug Dev. Res. 1983; 3: 393-406
- 10)融 道男ほか: 臨床精神医学. 1986; 15: 1475-1486
- 11)中嶋照夫: 神戸学院大学薬学会誌. 1991; 16: 23-28
- 12)Richelson E., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1984; 104: 277-286 (PMID: 6499924)
- 13)広岡哲夫ほか: 医学研究. 1970; 40: 289-304
- 14)Vaishnavi SN, et al.: Biol. Psychiatry. 2004; 55: 320-322 (PMID: 14744476)
- 15)Consoni FT, et al.: Eur Neuropsychopharmacol. 2006; 16: 451-458 (PMID: 16503122)
- 16)融 道男: 向精神病薬マニュアル, 医学書院. 1998; p.112-113
- 17)The United States Pharmacopeial Convwntion, Inc.: USP DI 20th EDITION. 2000; 20, p288-300
- 18)Alexanderson B.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1972; 4: 82-91 (PMID: 4655685)
- 19)McMahon R. E., et al.: Biochem. Pharmacology. 1963; 12: 1207-1217 (PMID: 14074121)
- 20)Alexanderson B., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1973; 5: 181-185
- 21)Sjoqvist F., et al.: J. Pediatrics. 1972; 80: 496-500 (PMID: 5017806)
- 22)Matheson I., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988; 35: 217-220 (PMID: 3191943)
- 23)Nordin C., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1985; 20: 411-413 (PMID: 4074608)
- 24)Bonnichsen R., et al.: J. Legal. Med. 1970; 67: 190-200 (PMID: 5487390)
- 25)Borgå O., et al.: Biochem. Pharmacol. 1969; 18: 2135-2143 (PMID: 5345888)
- 26)Alexanderson B.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1973; 5: 174-180
- 27)Mellstrom B., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30: 189-193 (PMID: 7249504)
- 28)Gram L. F., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1975; 18: 305-314 (PMID: 1164819)
- 29)Nordin C., et al.: Psychopharmacology. 1991; 103: 287-290 (PMID: 2057534)
- 30)Self T., et al.: Am. J. Med. Sci. 1996; 311: 80-81 (PMID: 8615378)
- 31)Bebchuck J. M., et al.: Int. J. Psychiatry in Medicine. 1991; 21: 183-187 (PMID: 1894457)
- 32)Brion S., et al.: L'Encephale. 1987; 13: 123-126 (PMID: 3496206)
- 33)Pfandl B., et al.: Xenobiotica. 1992; 22: 721-730 (PMID: 1441595)
- 34)Loomi C. W., et al.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1980; 30: 41-58 (PMID: 7433768)
- 35)Vesell E. S., et al.: N. Eng. J. Med. 1970; 283: 1484-1488 (PMID: 4098480)
- 36)True B. L., et al.: Am. J. Psychiatry. 1987; 144: 1220-1221 (PMID: 3631324)
- 37)Beckstrom D., et al.: JAMA. 1979; 241: 133 (PMID: 758505)
- 38)Luzecky M. H., et al.: South. Med. J. 1974; 67: 495-497 (PMID: 4817485)
- 39)長沼英俊ほか: 臨床精神医学. 1988; 17: 1845-1848
- 40)Sheneider L. S.: J. Clin. Pscopharmacol. 1988; 8: 402-408 (PMID: 3069881)
- 41)Gross J. S., et al.: J. Am. Geriatr. Society. 1991; 39: 1006-1007 (PMID: 1918772)
- 42)Fowler N. O., et al.: Am. J. Cardiol. 1976; 37: 223-230 (PMID: 2004)
- 43)Schmitt H., et al.: Therapie. 1966; 21: 653-674 (PMID: 5942131)
- 44)Schmitt H., et al.: Compt. Rend. Soc.Biol. 1966; 160: 303-306 (PMID: 4223941)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。(2020年3月時点)

出典	米国添付文書 (2019年4月)	英国 SPC (2019年2月)
会社名	Mallinckrodt	King Pharmaceuticals Ltd
販売名	Pamelor	Nortriptyline
承認年月	1977年8月	1998年3月
剤型・規格	Capsules : 10mg, 25mg, 50mg, 75mg	Tablets : 10mg, 25mg
効能又は効果	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Pamelor™ (nortriptyline HCl) is indicated for the relief of symptoms of depression. Endogenous depressions are more likely to be alleviated than are other depressive states.	<b>4.1 Therapeutic indications</b> Nortriptyline is indicated for the relief of symptoms of depression. It may also be used for the treatment of some cases of nocturnal enuresis.
用法及び用量 (抜粋)	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>Usual Adult Dose</b> 25 mg three or four times daily; dosage should begin at a low level and be increased as required. As an alternate regimen, the total daily dosage may be given once a day. When doses above 100 mg daily are administered, plasma levels of nortriptyline should be monitored and maintained in the optimum range of 50 to 150 ng/mL. Doses above 150 mg/day are not recommended.	<b>4.2 Posology and method of administration</b> Adults: The usual adult dose is 25mg three or four times daily. Dosage should begin at a low level and be increased as required. Alternatively, the total daily dose may be given once a day. When doses above 100mg daily are administered, plasma levels of nortriptyline should be monitored and maintained in the optimum range of 50 to 150ng/ml. Doses above 150mg per day are not recommended.

なお、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およびうつ状態

(内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病、神経症性うつ状態、脳器質性精神障害のうつ状態)

#### 6. 用法及び用量

はじめ1回量としてノルトリプチリン 10~25mg 相当量を1日3回経口投与する。又はその1日量を2回に分けて経口投与する。その後、症状および副作用を観察しつつ、必要ある場合は漸次増量する。通常最大量は1日量としてノルトリプチリン 150mg 相当量以内であり、これを2~3回に分けて経口投与する。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	C (2018年7月)	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.

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

### 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（イミプラミン）では、動物実験（ウサギ）で催奇形性（外形異常）が報告されている。

### 9.6 授乳婦

授乳中の女性に投与する場合には、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。授乳中の女性に 125mg<sup>注</sup> 経口投与した症例で母乳中への移行が認められている（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常最大量は 1 日量としてノルトリプチリン 150mg 相当量以内であり、これを 2～3 回に分けて経口投与」である。

## (2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容																
米国添付文書 (2019年4月)	<b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established (see BOX WARNING and WARNINGS, Clinical Worsening and Suicide Risk). Anyone considering the use of nortriptyline hydrochloride in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.																
英国 SPC (2019年2月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> Paediatric population (for nocturnal enuresis only). <table border="1"><thead><tr><th>Age (years)</th><th>Weight kg</th><th>lb</th><th>Dose (mg)</th></tr></thead><tbody><tr><td>6-7</td><td>20-25</td><td>44-55</td><td>10</td></tr><tr><td>8-11</td><td>25-35</td><td>55-77</td><td>10-20</td></tr><tr><td>&gt;11</td><td>35-54</td><td>77-119</td><td>25-35</td></tr></tbody></table> <b>4.3 Contraindications</b> Nortriptyline is contraindicated for the nursing mother and for children under the age of six years. <b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> Behavioural changes may occur in children receiving therapy for nocturnal enuresis.	Age (years)	Weight kg	lb	Dose (mg)	6-7	20-25	44-55	10	8-11	25-35	55-77	10-20	>11	35-54	77-119	25-35
Age (years)	Weight kg	lb	Dose (mg)														
6-7	20-25	44-55	10														
8-11	25-35	55-77	10-20														
>11	35-54	77-119	25-35														

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

### 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。

## 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

個別に照会すること

#### (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



製造販売元  
**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>