

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

アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」**アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」**

AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE

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10mg：1錠中日局アミトリプチリン塩酸塩10mg含有 錠25mg：1錠中日局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	製造販売承認年月日：2014年7月16日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2014年12月12日(販売名変更) 発売年月日：1970年8月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2017年12月改訂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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.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的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、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

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	15
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	16
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	20
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	20
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	20
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	20
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	21
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 有効期間又は使用期限	23
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	23
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	23
11. 力価	8	7. 容器の材質	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	24
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	24
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	24
1. 効能又は効果	9	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	24
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
3. 臨床成績	9	14. 再審査期間	25
VI. 薬効薬理に関する項目	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	16. 各種コード	25
2. 薬理作用	11	17. 保険給付上の注意	25
VII. 薬物動態に関する項目	12	XI. 文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	12	1. 引用文献	26
2. 薬物速度論的パラメータ	12	2. その他の参考文献	26
3. 吸収	13	XII. 参考資料	27
4. 分布	13	1. 主な外国での発売状況	27
5. 代謝	13	2. 海外における臨床支援情報	27
6. 排泄	14	XIII. 備考	27
7. トランスポーターに関する情報	14	その他の関連資料	27
8. 透析等による除去率	14		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アミトリプチリン塩酸塩錠10mg/錠25mg「サワイ」は、日局アミトリプチリン塩酸塩を含有する三環系抗うつ剤である。

アミトリプチリン塩酸塩は、イミプラミンのN原子を>C=に置き換えた三環系抗うつ薬¹⁾、精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症及び末梢性神経障害性疼痛に用いられる。

本剤は「ノーマルン10」及び「ノーマルン25」として1970年8月に上市された。

1974年11月に再評価結果が公表され、効能・効果及び用法・用量が変更された。(X. -13. 参照)

2007年12月に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付 医薬発第935号)に基づき、「ノーマルン錠10mg」及び「ノーマルン錠25mg」に販売名を変更した。また、2014年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」』及び『アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」』に販売名を変更した。

また、「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の後発医薬品の取扱いについて」(2011年2月23日付医政経発0223第1号及び薬食審査発0223第1号)に基づき一部変更承認申請を行い、2016年2月29日に「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。(X. -12. 参照)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 第三級アミン三環系抗うつ剤である。

2) 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。¹⁾

3) 重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)、セロトニン症候群、心筋梗塞、幻覚、せん妄、精神錯乱、痙攣、顔・舌部の浮腫、無顆粒球症、骨髄抑制、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」

アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」

2) 洋名

AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

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)

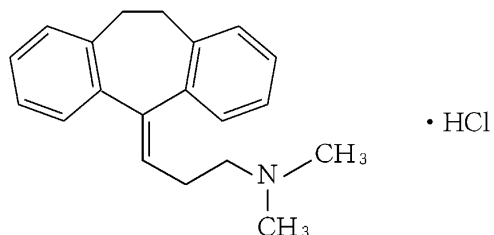
Amitriptyline Hydrochloride(JAN)

Amitriptyline(INN)

3) ステム

- triptyline : dibenzo[*a,d*]cycloheptane又はcycloheptene系の抗うつ剤

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

別名：塩酸アミトリプチリン

7. CAS登録番号

549-18-8 [Amitriptyline Hydrochloride]

50-48-6 [Amitriptyline]

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

乾燥減量：0.5%以下(1g、105℃、2時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：195～198℃

5) 酸塩基解離定数

pKa=9.4²⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

pH：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。¹⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「アミトリプチリン塩酸塩」の確認試験に準ずる。

1) 二クロム酸カリウム試液による呈色反応

2) 希硝酸及び硝酸銀試液による沈殿反応

3) 紫外可視吸光度測定法







4. 有効成分の定量法

日局「アミトリプチリン塩酸塩」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
アミトリプチリン 塩酸塩錠10mg 「サワイ」	フィルムコー ティング錠	 6.1	 約100	 3.7	淡青色
アミトリプチリン 塩酸塩錠25mg 「サワイ」	フィルムコー ティング錠	 7.1	 約137	 3.9	黄緑色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局アミトリプチリン塩酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局アミトリプチリン塩酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(pH6.8、60分：70%以上)

3) 識別コード

- アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」：SW 027
- アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」：SW 028

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

- アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」
1錠中に日局アミトリプチリン塩酸塩10mgを含有する。
- アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」
1錠中に日局アミトリプチリン塩酸塩25mgを含有する。

2) 添加物

- アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」
添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、青色1号アルミニウムレーキ、黄色4号(タートラジン)アルミニウムレーキを含有する。

IV. 製剤に関する項目

●アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、青色1号アルミニウムレーキ、黄色4号(タートラジン)アルミニウムレーキを含有する。

3) その他

該当資料なし

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

●アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」³⁾

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	淡青色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.5	101.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋+アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	淡青色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.2	97.7

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で性状変化及び硬度低下、光の条件下で性状変化が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性状	淡青色のフィルムコーティング錠	変化なし	黄色味が増す	退色する
硬度(kg)	5.8	5.8	3.1	4.2
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.7	99.9	100.1

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」⁴⁾

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	黄緑色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.0	100.5

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で性状変化及び硬度低下、光の条件下で性状変化が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性状	黄緑色のフィルムコーティング錠	変化なし	黄色味が増す	退色する
硬度(kg)	6.4	7.0	3.5	4.8
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.2	99.7	98.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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)……………
該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

本剤は局方品のため、品質再評価に指定されていない。(対象外)

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

IV. -1. -2) 参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「アミトリプチリン塩酸塩錠」の確認試験に準ずる。

1) ニクロム酸カリウム試液による呈色反応及び硝酸銀試液による沈殿反応

2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

14. 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

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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 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

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

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

V. 治療に関する項目

(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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………
三環系抗うつ薬：イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩等

2. 薬理作用……………
アミトリプチリン塩酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。
 - 1) 作用部位・作用機序
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。¹⁾

 - 2) 薬効を裏付ける試験成績
該当資料なし

 - 3) 作用発現時間・持続時間
確実な作用を示すが、作用発現までに時間を要する。¹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

アミトリプチリン塩酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法
 - 1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
 - 2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
 - 3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
 - 4) 中毒域
該当資料なし
 - 5) 食事・併用薬の影響
VIII. -7. 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
48%¹⁾
 - 4) 消失速度定数
該当資料なし
 - 5) クリアランス
該当資料なし
 - 6) 分布容積
該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

95%¹⁾

3. 吸収

吸収部位：胃腸管⁵⁾

4. 分布

1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

アミトリプチリン及びノルトリプチリンは胎盤を通過する。⁵⁾

<参考>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。

3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で脱メチル化される。⁵⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

広範な初回通過効果を受ける。⁵⁾

4) 代謝物の活性の有無及び比率

主な活性代謝物：ノルトリプチリン⁵⁾

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主に代謝産物が遊離体もしくは抱合体として尿中に排泄される。⁵⁾

2) 排泄率

該当資料なし

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

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……………
該当しない

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) 緑内障のある患者〔抗コリン作用を有するため、緑内障が悪化するおそれがある。〕
- 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〔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)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)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -1. 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) 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。〕
- 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〔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。〕
- 4) 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。〕
- 5) 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。〕
- 6) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- 7) 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- 8) 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。〕
- 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〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- 10) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- 11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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、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。
- 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症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 (エフピー)	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。	モノアミン酸化酵素阻害剤は本剤の代謝を阻害する。また、本剤は活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害する。

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動性を上昇させ、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と考えられている。
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
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。

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
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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

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)**: 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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- (2) **セロトニン症候群**: 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**: 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**: 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**: 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**: 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的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：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)：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。

3) その他の副作用

2) 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。

	頻度不明
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、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、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、倦怠感、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

該当資料なし

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
 2) 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者

副作用
 2) 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。

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

該当資料なし

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、更には穿孔をお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.....

IX. 非臨床試験に関する項目

アミトリプチリン塩酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

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

LD₅₀ (mg/kg)⁶⁾

動物種	経口	皮下	腹腔内	静注
マウス	289	328	76	26.9
ラット	464	1,350	67	—

2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

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

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

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)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

●アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム
バラ：ポリエチレン袋、アルミ袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トリプタノール錠10/錠25

同効薬：

三環系抗うつ薬：イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩等
夜尿症：プロパンテリン臭化物、デスマプレシン酢酸塩水和物等
末梢性神経障害性疼痛：プレガバリン

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

●アミトリプチリン塩酸塩錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2014年7月16日(販売名変更)、承認番号：22600AMX00848000

ノーマルン錠10mg(旧販売名)

製造販売承認年月日：2007年7月17日(販売名変更)、承認番号：21900AMX01023000

ノーマルン10(旧販売名)

製造販売承認年月日：1985年12月26日、承認番号：(60AM)6505

●アミトリプチリン塩酸塩錠25mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2014年7月16日(販売名変更)、承認番号：22600AMX00849000

ノーマルン錠25mg(旧販売名)

製造販売承認年月日：2007年7月17日(販売名変更)、承認番号：21900AMX01022000

ノーマルン25(旧販売名)

製造販売承認年月日：1985年12月26日、承認番号：(60AM)6506

11. 薬価基準収載年月日

●アミトリプチリン塩酸塩錠10mg/錠25mg「サワイ」：2014年12月12日(販売名変更)

ノーマルン錠10mg/錠25mg(旧販売名)：2007年12月21日(販売名変更)

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

承認年月日：2016年2月29日

効能・効果内容：「末梢性神経障害性疼痛」の効能・効果を追加した。

用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ノーマルン10/25(旧販売名)

再評価結果公表年月日：1974年11月20日

再評価結果の内容：効能・効果及び用法・用量の一部が以下のように変更された。

	新	旧
効能・効果	精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症	各種うつ病および抑うつ状態、夜尿症
用法・用量	塩酸アミトリプチリンとして、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。夜尿症には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。	ノーマルン10 通常1錠宛1日3回経口投与する。(但し軽症か又は症状が軽快と認められたら、1錠宛1日2回又は1回で充分です。) ノーマルン25 1回1錠1日3回経口投与

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
アミトリプチリン塩酸塩錠 10mg「サワイ」	101346703	1179002F1017	620134603
アミトリプチリン塩酸塩錠 25mg「サワイ」	101347402	1179002F2013	620134702

17. 保険給付上の注意

特になし

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-257 - C-260.
 - 2) The Merck Index 14th edition, 2006, p. 82.
 - 3) ~ 4) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 5) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition, 2007, p. 336-343.
 - 6) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 16-17.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

