

三環系抗うつ剤

処方せん医薬品\*

日本薬局方 アミトリプチリン塩酸塩錠

ノーマルン<sup>®</sup>錠 10mg

ノーマルン<sup>®</sup>錠 25mg

NORMALN

貯法：遮光室温保存  
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号

871179

	錠10mg	錠25mg
承認番号	21900AMX01023000	21900AMX01022000
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	1970年8月	1970年8月
再評価結果	1974年11月	1974年11月

※注意－医師等の処方せんにより使用すること

\*\*

【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〕

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

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。

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。

【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〕

2. 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

【組成・性状】

・組成







ノーマルン錠10mg：1錠中に日局アミトリプチリン塩酸塩10mgを含有する。

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。

ノーマルン錠25mg：1錠中に日局アミトリプチリン塩酸塩25mgを含有する。

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。

・製剤の性状

品名	剤形	外形			性状
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)	
ノーマルン錠 10mg	フィルムコーティング錠	 6.1	 約100	 3.7	淡青色
		[識別コード：SW 027]			
ノーマルン錠 25mg	フィルムコーティング錠	 7.1	 約137	 3.9	黄緑色
		[識別コード：SW 028]			

【効能・効果】

精神科領域におけるうつ病・うつ状態、夜尿症

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。

### 3. 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(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(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。
抗コリン作用薬 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。
コリン作用薬 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 グアナジジン硫酸塩 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ナジ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。
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。

#### 4. 副作用

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。

##### 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)**：無動減熱、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**：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。

##### 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

	頻度不明
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

#### 5. 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。

#### 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、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。〕

#### 7. 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。

#### 8. 過量投与

- 1) **徴候、症状**：嗜眠、昏迷、幻視、錯乱、激越、痙攣、筋硬直、反射亢進等の中枢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。

#### 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)

#### 10. 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。

#### 【薬物動態】

- ・ 溶出挙動  
本製剤は、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。

### 【薬効薬理】

第三級アミン三環系抗うつ薬であり、脳内におけるノルアドレナリン及びセロトニンの神経終末への再取込みを抑制する。ドパミンの再取込み抑制作用は弱い。モノアミン取込み阻害作用と抗うつ作用の関連については不明の点が多いが、シナプス領域におけるモノアミン濃度の上昇が抗うつ作用に関与すると考えられている。<sup>1)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アミトリプチリン塩酸塩 (Amitriptyline Hydrochloride)

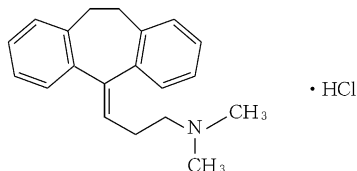
化学名：3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a, d*]cyclohepten-5-ylidene)-*N, N*-dimethylpropylamine monohydrochloride

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N·HCl

分子量：313.86

融点：195～198℃

構造式：



性状：アミトリプチリン塩酸塩は無色の結晶又は白色～微黄色の結晶性の粉末で、味は苦く、麻ひ性である。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。1.0gを水20mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。

### 【取扱い上の注意】

#### ・安定性試験

包装品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>2), 3)</sup>

### 【包装】

ノーマル錠10mg：100錠(PTP)、1,000錠(PTP・バラ)

ノーマル錠25mg：100錠(PTP)、1,000錠(PTP・バラ)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### ・主要文献

1) “第15改正日本薬局方 解説書,” 廣川書店, 東京, 2006, C-225～C-229.

2), 3) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

#### ・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

☎0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

**沢井製薬株式会社**

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

®登録商標

K14 A100753