

amitriptyline hydrochloride (JP)

アミトリプチリン塩酸塩

三環系抗うつ剤

117

基本添付文書 トリプタノール錠2022年4月改訂

【製品】規制等：(処方)

アミトリプチリン塩酸塩^㉔ 錠10・25mg (沢井)トリプタノール^㉔ Tryptanol 錠10・25mg (日医工)

【組成】〔錠剤〕：1錠中10mg, 25mg

【効能・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

効能関連注意 ①効能共通：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(重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②③④}、その他の注意^①参照) ②末梢性神経障害性疼痛：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、本剤の適否を慎重に判断する

【用法・用量】アミトリプチリン塩酸塩として ①うつ病・うつ状態：1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分服。まれに300mgまで増量することもある。適宜減量 ②夜尿症：1日10～30mg就寝前経口投与。適宜減量 ③末梢性神経障害性疼痛：1日10mgを初期用量とし、その後、適宜増減。1日150mgを超えない

【禁忌】①閉塞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〕 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、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは中止後2週間以内の患者(相互作用^①参照)

【重要な基本的注意】①効能共通 ②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、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 ③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(効能関連注意^①、重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②③④}、その他の注意^①参照) ④因果関係は明らかではないが、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(効能関連注意^①、重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②③④}、その他の注意^①参照) ⑤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(効能関連注意^①、重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②③④}、その他の注意^①参照) ⑥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現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(効能関連注意^①、重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②③④}、その他の注意^①参照) ⑦投与量の急激な減少ないし中止により、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現れることがある。中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う ⑧重篤な血液障害が現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(重大な副作用^①参照) ⑨末梢性神経障害性疼痛：本剤による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 【特定背景関連注意】 ⑩合併症・既往歴等のある患者 ⑪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 ⑫開放隅角緑内障の患者：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 ⑬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 ⑭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(心筋梗塞の回復初期の患者を除く)：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 ⑮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 ⑯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 ⑰躁うつ病患者：躁転、自殺企図が現れることがある(効能関連注意^①、重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②}、その他の注意^①参照) ⑱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(重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②}参照) ⑲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(重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②}参照) ⑳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、自殺企図が現れることがある(効能関連注意^①、重要な基本的注意^{①②③④}、特定背景関連注意^{①②}、その他の注意^①参照) ㉑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。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 ㉒授乳婦：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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている ㉓小児等：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 ㉔高齢者：少量から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。起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渴、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等が現れやすい

【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

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(エフビー)・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)(禁忌 ^㉔ 参照)	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等が現れることがある。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

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・ブチルスコバラミン臭化物		併用によって受容体部位での抗コリン作用が増加する
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・グアナジジン硫酸塩・硫酸バタニジン	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梢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現れやすい	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	抗凝血作用を増強する	ワルファリンの肝での

2 アミト

・ワルファリンカリウム トラマドール塩酸塩	おそれがある	代謝が阻害されると考えられている
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 ・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 ・ホスアンブレナビル	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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②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、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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 ③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、ミオクロス、反射亢進、下痢等が現れた場合には中止し、水分の補給等の全身管理とともに適切な処置を行う ④心筋梗塞(頻度不明) ⑤幻覚、せん妄、精神錯乱、痙攣(いずれも頻度不明) ⑥顔・舌部の浮腫(0.1%未満) ⑦無顆粒球症、骨髄抑制(いずれも頻度不明)：(重要な基本的注意⑩参照) ⑧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)が現れた場合には中止する。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 ⑨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、意識障害等が現れた場合には中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う

②その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧低下、頻脈		血圧上昇、動悸、不整脈、心発作、心ブロック
精神神経系	眠気	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	不眠、不安、口周部等の不随意運動(長期投与時)
過敏症		発疹	蕁麻疹	
血液				白血球減少
肝臓			黄疸	肝機能障害、AST上昇、ALT上昇
消化器	口渇	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、	味覚異常	

		便秘		
泌尿器		排尿困難		尿閉
その他		ふらつき、頭痛、眩暈、倦怠感、発汗、視調節障害	眼内圧亢進	体重増加

【過量投与】①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、散瞳等が現れる ②処置：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 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 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(効能関連注意①、重要な基本的注意①⑤～⑧、特定背景関連注意①⑧⑨参照) 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 【取扱い上の注意】開封後は光を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】血中濃度：うつ病患者15例に本剤を2週間以上1日30、75、125～180mgを3分割経口投与時のアミトリプチリンの血漿中濃度は、それぞれ36±5、43±3、79±10ng/mL、代謝物ノルトリプチリンの血漿中濃度はそれぞれ8±2、22±4、89±25ng/mL 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①うつ病・うつ状態 一般臨床試験：有効率60.9%(357/586例) ②夜尿症 ③一般臨床試験：有効率75.0%(379/505例) ④二重盲検比較試験：夜尿症が認められる患者(38例)を対象にしたプラセボを対照薬とする二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められた 【薬効薬理】①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。更に、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β-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 ②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 ③ノルアドレナリン作用の増強：麻酔イスで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 ④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

⑤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、麻痺性である。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。融点：195～198℃