



＊＊2004年5月改訂(第4版) 下線部：今回改訂
＊2002年12月改訂
貯法：室温保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品^{注)}



ノリレン®錠10mg
ノリレン®錠25mg

<塩酸ノルトリプチリン錠>

NORITREN®

® 登録商標
(H. ルンドベック社所有)

日本標準商品分類番号
871179

承認番号
錠 10mg：46AMY-122
錠 25mg：21400AMZ00161
薬価収載
錠 10mg：1972年2月
錠 25mg：2002年7月
販売開始
錠 10mg：1971年11月
錠 25mg：2002年7月

注) 注意－医師等の処方せん・指示
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〔本剤の抗コリン作用により，眼内圧が亢進し，症状が悪化するおそれがある．〕
- (2)本剤の成分および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〔循環器系への影響を強く受けるおそれがある．〕
- (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．〕
- (5)モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (6)テルフェナジンまたはアステミゾールを投与中の患者〔QT延長，心室性不整脈を起こすおそれがある．〕

組成・性状＊

販売名	ノリレン錠10mg			ノリレン錠25mg		
成分・含量	1錠中塩酸ノルトリプチリンをノルトリプチリンとして10mg			1錠中塩酸ノルトリプチリンをノルトリプチリンとして25mg		
添加物＊	乳糖，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，エチルセルロース，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，白糖，軽質無水ケイ酸，アラビアゴム末，カルナウバロウ，黄色5号			乳糖，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，エチルセルロース，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ゼラチン，白糖，軽質無水ケイ酸，アラビアゴム末，カルナウバロウ，黄色5号		
剤形	淡い黄だいたい色の糖衣錠			だいたい色の糖衣錠		
外形						
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	6.4	3.6	0.11	7.4	4.2	0.16
識別コード	P502			P503		

効能・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)

用法・用量

初め1回量としてノルトリプチリン10～25mg相当量を1日3回経口投与するか，またはその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．

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〔排尿困難が悪化するおそれがある．〕
- (2)眼内圧亢進のある患者〔眼内圧亢進が増強するおそれがある．〕
- (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または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．〕
- (4)てんかん等の痙れん性疾患またはこれらの既往歴のある患者〔痙れんを起こすことがある．〕
- (5)躁うつ病患者〔躁転，自殺企図があらわれることがある．〕
- (6)＊＊脳の器質障害または統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある．〕
- (7)小児または高齢者〔「小児等への投与」，「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

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**注意すること．

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	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	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．	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交感神経終末への取り込みを抑制して，受容体の感受性を増強する．

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	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，眼内圧亢進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．
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．	併用により中枢神経抑制作用が増強される．

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン作動薬 エピネフリン ノルエピネフリン等	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エピネフリンの取り込みを抑制し、作用が増強される。
降圧剤 グアネチジン ベタニジン等	これらの薬剤の降圧作用が減弱することがある。	これらの降圧剤はノルエピネフリンの取り込み機構により、交感神経終末に取り込まれて作用を示すが、本剤は降圧剤の取り込みを抑制すると考えられる。
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チトクロームP-450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。
キニジン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	キニジンの肝チトクロームP-450CYP2D6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。

4. 副作用

承認までの臨床試験 491 例および市販後の調査 1,930 例の合計 2,421 例の調査で、主な副作用は口渇(14.8%)、眠気(4.4%)、便秘(3.1%)等であった。(新開発医薬品の副作用の頻度に関する調査終了時)

(1) 重大な副作用

1) てんかん発作

てんかん発作があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量または休薬など適切な処置を行うこと。

2) 無顆粒球症

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い、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。

3) 麻痺性イレウス

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満または弛緩およ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。

(2) 類薬による重大な副作用

1) Syndrome malin(悪性症候群)

類似化合物(アミトリプチリン等)で、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みられる悪性症候群が報告されている。

2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

類似化合物(アミトリプチリン等)で、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)があらわれることが報告されている¹⁾。

3) 心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)

四環系抗うつ剤(マプロチリン)で心室性頻拍(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い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

分類	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器	血圧降下	血圧上昇、頻脈	動悸、心電図異常(QT延長等)
精神神経系(注1)	眠気、不眠、振戦等のパーキンソン症状、焦躁	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、便秘	排尿困難、視調節障害、鼻閉	眼内圧亢進
過敏症(注2)		発疹、痒痒感	
血液(注3)			白血球減少
肝臓(注4)		黄疸	AST(GOT)・ALT(GPT)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(注5)		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：このような症状があらわれた場合には、減量または休薬など適切な処置を行うこと。

注2：このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注3：定期的に血液検査を行うことが望ましい。

注4：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注5：投与中止後も持続することがある。

5. 高齢者への投与

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。〔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。〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦また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(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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

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。

処置 特異的な解毒剤は知られていないので、胃洗浄、活性炭の投与を行い、維持療法を実施する。呼吸抑制があらわれた場合には気道を確保し、呼吸補助を行う。

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。〕

10. その他の注意

うつ病の患者では、自殺企図の危険が伴うため、注意すること。また、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回の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。

■薬物動態**

1. 血漿中濃度²⁾

〔健康成人(外国人)、塩酸ノルトリプチリン1mg/kg 1回経口投与〕

Tmax(h)	Cmax(ng/mL)	t _{1/2} β (h)
5.6	44.4	26.9

2. 血漿蛋白結合率³⁾

約94%(in vitro、ヒト血漿、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物および代謝経路⁴⁾

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)

4. 排泄経路および排泄率^{4) **}

排泄経路：主として尿中

排泄率：尿中に投与量の62%が排泄された。〔健康成人(外国人)、塩酸ノルトリプチリン1mg/kg 1回経口投与または0.4mg/kg 1日3回反復経口投与〕

5. 初回通過効果⁵⁾

41～54%(外国人)

6. 代謝酵素

主なチトクロームP-450分子種：CYP2D6(ノルトリプチリンの10位の水酸化)

■臨床成績

本剤の二重盲検比較試験^{6,7)}および一般臨床試験^{8～12)}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およびうつ状態	52%(262/508)	73%(372/508)

■薬効薬理¹³⁾

1. 抗レセルビン作用

マウスを用いた実験で、レセルビンの電撃痙攣閾値低下作用および体温下降作用を強く抑制する。

2. 自発運動抑制作用

マウスの自発運動を抑制する。また、マウスのメタンフェタミンによる自発運動亢進を抑制する。

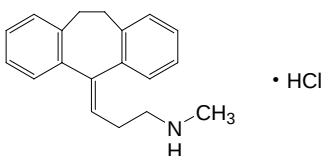
3. ヘキソバルビタール睡眠増強作用

マウスを用いた実験で、ヘキソバルビタール睡眠の睡眠時間を延長する。

4. 脳波覚醒反応抑制作用

ネコの中枢網様体を刺激したときの脳波覚醒反応を抑制する。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：塩酸ノルトリプチリン Nortriptyline Hydrochloride

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

分子式：C₁₉H₂₁N・HCl

分子量：299.84

融点：215～220℃

性 状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはないか、またはわずかに特異なおいがある。酢酸(100)また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。1.0gを水100mLに溶かした液のpHは約5.5である。

■包装

ノルトレン錠10mg 500錠(バラ) 1,000錠(10錠×100)

ノルトレン錠25mg 500錠(バラ) 1,000錠(10錠×100)

■主要文献

- 1) Beckstrom, D., et al. : JAMA, 241 : 133, 1979
- 2) Alexanderson, B. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 4 : 82, 1972
- 3) Borgå, O., et al. : Biochem. Pharmacol., 18 : 2135, 1969
- 4) Alexanderson, B. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 5 : 174, 1973
- 5) Gram, L. F., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 18 : 305, 1975
- 6) 葉田 裕, ほか：臨床精神医学, 5 : 250, 1976
- 7) 栗原雅直, ほか：臨床評価, 1 : 27, 1972
- 8) 小河原龍太郎, ほか：診療, 18 : 1863, 1965
- 9) 佐々木邦幸, ほか：精神医学, 8 : 949, 1966
- 10) 三浦岱米, ほか：診療と新薬, 2 : 603, 1965
- 11) 平井宏之, ほか：診療と新薬, 10 : 1135, 1973
- 12) 村崎光邦, ほか：診療と新薬, 9 : 2197, 1972
- 13) 広岡哲夫, ほか：医学研究, 40 : 289, 1970

■文献請求先

大日本製薬株式会社 医薬情報部

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

 **大日本製薬株式会社**
大阪市中央区道修町2-6-8

提 携 **H. ルンドベック社**（デンマーク）