

# 資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
アミトリプチリン塩酸塩  
末梢性神経障害性疼痛

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アミトリプチリン塩酸塩	
	販売名：トリプタノール錠 10、同錠 25	
	会社名：日医工株式会社	
要望者名	日本ペインクリニック学会 厚生労働省がん性疼痛 H21-3 次がん-一般-011 研究班	
要望内容	効能・効果	神経障害性疼痛
	用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人 1 日 30～75 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで漸増し、分割経口服用する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	本要望は「神経障害性疼痛」と記載されているが、「末梢性神経障害性疼痛」という意図で要望していることを、要望者には確認している。	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>末梢性神経障害性疼痛は、日常生活に著しい影響を及ぼすことから、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p>
<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>国際疼痛学会の治療指針<sup>1)</sup>、英国国立医療技術評価機構<sup>2)</sup>及び欧州神経学会の治療指針<sup>3)</sup>などの各国のガイドラインにおいてエビデンスとして引用されている文献を精査した結果、現在の科学的水準からはいずれも検証的位置付けとは言い難い少数例での臨床試験しか実施されていないが、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後疼痛等の末梢性神経障害性疼痛を対象とした複数の臨床試験では一定の有効性を示す成績が得られており、これらのエビデンスを以て海外ガイドラインにおいては標準的療法として位置付けられていると考えられた。その一方で、脳卒中後神経疼痛、脊髄損傷後疼痛等の中枢性神経障害性疼痛を対象とした臨床試験では必ずしも一貫した有効性の</p>

成績は得られておらず、国際疼痛学会の治療指針、欧州神経学会の治療指針においても、中枢性神経障害性疼痛については、明確なエビデンスが確認されていない旨の記載があること、また、仏国において「末梢神経障害性疼痛」にて承認されていることを勘案すると、海外においても中枢性神経障害性疼痛に対しては標準的療法と位置付けられていないと考えられた。

以上より、神経障害性疼痛のうち「末梢性神経障害性疼痛」に限定した場合には、「ウ：欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (Amitriptyline Hydrochloride tablet, SANDOZ Inc 添付文書より抜粋) <sup>4)</sup>	
効能・効果	うつ病。内因性うつ病は他のうつ病よりもより緩解する
用法・用量	<p>投与は低用量から開始し、臨床反応や忍容性に注意しながら徐々に用量を上げる。</p> <p>成人向け初回投与                      外来患者には、アミトリプチリン塩酸塩 75 mg/日を分割投与すると通常良好である。必要であれば、150 mg/日まで増量してもよい。増量は好ましくは午後遅く又は就寝時の投与時に行う。鎮静効果は抗うつ効果が認められるときに、明確に現れる。しかしながら、十分な治療効果が発揮されるのに 30 日程度を要する。                      外来患者の初期治療における別の用法・用量は、50 mg～100 mg のアミトリプチリン塩酸塩を就寝時に投与することをもって開始することである。必要に応じて就寝時の投与量を 25 mg～50 mg ずつ、全体として 150 mg/日まで増量は可能である。                      入院患者には、初め 100 mg/日が投与される。必要に応じて、200 mg/日まで徐々に増量することが可能である。300 mg/日が必要とされた入院患者も認められた。</p> <p>若年者及び高齢者の患者                      一般的に低用量での投与が推奨される。10 mg/回を 1 日 3 回、それに加えて就寝時に 20 mg を投与することが高用量に耐性がない若年者や高齢者にとって良好である。</p> <p>維持投与</p>

	<p>アミトリプチリン塩酸塩の通常の維持投与量は 50 mg/日～100 mg/日である。40 mg/日で十分な患者もいる。維持療法において、総 1 日量を単回で投与することも可能だが、その場合就寝時に投与するのが好ましい。良好な改善が認められたら、投与量は症状の緩和を維持できる最小量に減じるべきである。再発を抑えるために維持療法を 3 ヶ月以上継続することが適切である。</p> <p>小児患者 小児患者においては投与経験が不足していることから、12 歳以下の患者への投与は推奨されない。</p> <p>血漿中濃度 体液中の三環系抗うつ薬の吸収・分布は広い変動があるために、血漿中濃度と治療効果を直接的に相関させることは難しい。しかしながら血漿中濃度の決定は、毒性症状が認められる患者、過量となっている患者、吸収されない患者、又はコンプライアンスが悪い患者を特定するのに有用である。腸内通過時間の増加又は肝臓での代謝低下により、高齢者では若年者よりも血漿中濃度は徐々に増加する。高齢者は注意深く監視すべきであり、臨床的に適切である血漿中濃度が得られるべきである。投与量の調整は患者の臨床反応に応じて行うべきであり、血漿中濃度を基にすべきではない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1961 年 4 月（オリジナル医薬品は既に販売中止しており、ジェネリック医薬品が流通している。要望に係る効能・効果の承認はない。）
備考	
2) 英国 (Amitriptyline、Actavis UK Ltd 添付文書より抜粋) <sup>5)</sup>	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. うつ病（特に鎮静作用が求められる場合）</li> <li>2. 小児における夜尿症</li> </ol>
用法・用量	<p>用量</p> <p>成人: 初めは 50 mg～75 mg/日を分割投与又は夜に単回投与し、臨床反応に応じて 150 mg～200 mg/日まで増量する。再発を抑えるために維持量として 50 mg～100 mg/日を夜に投与し、少なくとも 3 ヶ月間継続する。</p> <p>若年者及び高齢者: 25 mg～50 mg/日を分割投与又は夜に単回投与する。良好な臨床反応を得るには通常の維持投与量の半量で十分である。</p>

	<p>小児: 夜尿症のみの適用である。投与期間 (段階的な退薬までを含む) は3ヶ月を超えないこと。更なる治療は、心電図を含む身体的検査を実施するまでは開始しないこと。</p> <p>11~16歳: 25 mg~50 mg/日 7~10歳: 10 mg~20 mg/日 7歳以下: 推奨しない</p> <p>投与方法 経口投与</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	1984年4月 (ジェネリック医薬品の承認年月であり、オリジナル医薬品の承認年月は不明。要望に係る効能・効果の承認はない。)
備考	
3) 独国 (Amitriptylin-CT、CT Arzneimittel GmbH 添付文書より抜粋) <sup>6)</sup>	
効能・効果	うつ病
用法・用量	<p>用量</p> <p>用量と使用期間は個々の患者の薬剤に対する反応、適応領域及び疾患の重症度に応じて調整すること。</p> <p>患者の反応によるが、可能な限り用量を最小限に維持し、その一方で反応がない患者では用量範囲の幅を利用すべきである。</p> <p>高齢の患者では非常に少量しか必要としないことがあり、通常の1日用量の半量程度でも十分な治療効果が得られることがある。衰弱した患者、脳若しくは心臓に障害がある患者、循環器系若しくは呼吸器系の機能が低下している患者又は腎機能若しくは肝機能が低下している患者では用量を低く設定すること。</p> <p>うつ病の外来治療での初期用量としてはアミトリプチリン-CT錠 25 mg錠を1回1錠、1日3回まで (50 mg/日~75 mg/日に相当) 又はアミトリプチリン-CT錠 75 mgを1日1回1錠 (75 mg/日に相当) が推奨される。</p> <p>その後用量は効果が出てくるまで毎日漸増する。外来患者での最高用量はアミトリプチリン塩酸塩 150 mg、入院患者では同 300 mgを超えないこと。睡眠を誘発する用量を特に望むときは1日用量のうち多めの量を夜に服用させる。</p> <p>例外的にアミトリプチリン塩酸塩での治療が必要とされる小児及び18歳以下の若年者のうつ病の治療では、最高用量はアミトリプチリン塩酸塩 25 mg/日~150 mg/日又は 4 mg/kg~5 mg/kg とする。すなわち</p>

	<p>アミトリプチリン-CT錠 25 mg を 1 日 1 回 1～3 錠、又はアミトリプチリン-CT錠 75 mg を 1 日 2 回各 1 錠服用させることができる。</p> <p>用法 錠剤は食事に合わせてあるいは食事とは関係なく、十分な量の液体と一緒に飲み込む。 アミトリプチリンの有効成分は味が苦く口の中に苦みが長く残りしばらくの間味覚障害や感覚麻痺が起こることがあるため錠剤は一気に飲み込む。 治療の導入時には段階的に用量を増加させ、治療の終止時には漸減する。</p> <p>使用期間 治療期間については患者ごとに医師が判断して決める。症状が回復するまでの平均の治療期間は通常少なくとも 4 週間～6 週間とされる。うつ症状が回復した後も治療は少なくとも 6 ヶ月間継続する。維持用量の減量については担当医師が患者ごとに決定する。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	1998 年 1 月（ジェネリック医薬品の承認年月であり、オリジナル医薬品の承認年月は不明。要望に係る効能・効果の承認はない。）
備考	
4) 仏国 (Laroxyl、TEOFARMA S.R.L 添付文書より抜粋) <sup>7)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・うつ病エピソード</li> <li>・成人における末梢神経障害性疼痛</li> </ul>
用法・用量	<p>うつ病 用量 うつ病治療の通常量は 75 mg～150 mg/日である。初期量は主に 75 mg であるが、推奨用量範囲内で個々に調整できる。この用量は、場合によっては、有効量による 3 週間の治療後に再評価する。小児精神病では有効な 1 日量は 1 mg/kg 体重以下である。</p> <p>用法 本剤の薬物動態学的特性により、食中又は食間の 1 日 1 回投与が可能である。最大用量は、睡眠を促進するため夜に服薬することが望ましい。</p> <p>治療期間</p>

	<p>抗うつ薬による治療期間は症状に左右される。治療期間は、再発のリスクを防ぐため、数ヶ月（一般に約6ヶ月）である。</p> <p><u>成人における末梢神経障害性疼痛</u>  <u>治療は低量から開始し、12.5 mg/日～25 mg/日を1週間投与する。次いで、忍容性に応じて毎週 12.5 mg～25 mg ずつ増量する。</u>  <u>用量は個々に異なり、50 mg/日～150 mg/日の範囲内であり、併用する鎮痛療法を考慮する。</u></p> <p>注意が必要な群          高齢者：          低用量から始めるが、実際には最低推奨用量の半量から開始する。臨床状態を確認しながら、必要に応じて投与量を少しずつ増やす。イミプラミンによる好ましくない効果は、高齢者において実際に重篤な結果となる場合がある（転倒、錯乱）。</p> <p>肝臓や腎臓に疾患のある患者：          投与量は減量すること。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1994年8月（25 mg錠は現在も販売継続しているが、10 mg錠は販売中止している。）
備考	
5) 加国 (Elavil、AA Pharma Inc 添付文書より抜粋) <sup>8)</sup>	
効能・効果	<p>本剤はうつ病における薬剤によるコントロールに効能を有する。本剤は精神病的又は内因性のうつ病や神経症性のうつ状態の患者の中から選択した患者に用いられる。内因性うつ病に対しては他のうつ状態に比べてより緩和する効果をもつ。Elavil はまた、鎮静効果があるので、うつ病における不安症状を緩和する効果がある。</p> <p>他の三環系抗うつ薬にもあるように、Elavil は、双極性障害患者における軽躁エピソードの発症を促進するかもしれない。これらの薬剤は中度のうつ状態や抑うつ反応があるときの効能は有していない。</p>
用法・用量	<p>低用量から開始し、臨床反応や忍容性に注意しながら徐々に用量を上げていく。</p> <p>成人外来患者: 歩行可能な患者の推奨初回投与量は1回 25 mg を1日 3回投与である。忍容性と反応に応じて、1日 150 mg まで増量してもよい。増量は可能であれば午後遅く又は就寝時に行う。鎮静効果は通</p>

	<p>常、急速に現れる。抗うつ効果は3日～4日で現れ始め、十分な治療効果が発揮されるのに30日程度を要する。</p> <p>入院患者: 重症患者や入院患者は初期では100 mg/日が必要量である。必要に応じて200 mg/日まで徐々に増量できる。少人数ではあるが、300 mg/日を必要とする患者もいる。</p> <p>若年者や高齢者患者: 一般的には、低用量が推奨されている。高用量に忍容性がない患者には50 mg/日で十分である。投与は分割投与又は単回投与であり、単回投与の場合には夕方から就寝時に投与するのが好ましい。</p> <p>維持投与: 良好な改善が認められたら、投与量は症状の緩和を維持できる最小量に減量すべきである。通常の維持投与量は50 mg/日～100 mg/日の分割投与である。しかし、適した患者であれば、1日量を単回で投与しても良く、その場合は就寝前の投与が好ましい。うつ病の発症時期及びうつ病エピソードが出ると予想される期間中は維持療法を継続することが好ましい。</p> <p>血漿中濃度: 体液中の三環系抗うつ薬の吸収・分布は広い変動があるために、血漿中濃度と治療効果を直接的に相関させることは難しい。しかしながら、血漿中濃度の決定は毒性症状が見られる患者、過量となっている患者及び吸収又はコンプライアンスが悪い患者を特定するのに有用である。投与量の調整は血漿中濃度ではなく患者の臨床反応に応じて行うべきである。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	1976年12月（オリジナル医薬品は既に販売中止しており、ジェネリック医薬品が流通している。要望に係る効能・効果の承認はない）
備考	
6) 豪州 (Endep、Alphapharm 添付文書より抜粋) <sup>9)</sup>	
効能・効果	うつ病（50 mg 錠はうつ病のみに承認されている） 夜尿症（器質病理学的なものは除く）
用法・用量	うつ病 投与時の考慮点：投与は低用量から始め、反応性と忍容性に注意しながら徐々に増量すること。  外来患者向けの初期投与：75 mg の分割投与で通常は良好である。必

	<p>要であれば 150 mg/日まで増量してもよい。増量は午後遅く又は就寝時に行うのが好ましい。鎮静効果は通常急速に現れる。抗うつ効果は 3 日～4 日以内に見られるか、適切に効果が発揮されるまでに 30 日程度を要することもある。</p> <p>外来患者向けの別の初期投与：50 mg～100 mg を夜又は就寝時に投与することが好ましく、必要に応じて 25 mg～50 mg ずつ、全体として 150 mg/日まで増量は可能である。</p> <p>入院患者向け投与：初期には 100 mg/日投与が必要である。必要であれば 200 mg/日まで徐々に増量してもよい。一部の患者では 300 mg/日まで必要なこともある。</p> <p>高齢者向けの投与：一般的に低用量が推奨される。高用量に忍容性がない高齢患者には 50 mg/日で良好である。1 日の必要量を分割又は単回で夕方から就寝時に投与するのが好ましい。</p> <p>維持投与：通常維持投与量は、50 mg/日～100 mg/日である。総 1 日量を単回で投与してもよく、その場合夕方から就寝時に投与するのが好ましい。良好な改善が認められたら、投与量は症状の緩和を維持できる最小量に減量するべきである。再発を抑えるため、3 ヶ月以上維持療法を継続することが適切である。</p> <p>夜尿症</p> <p>6 歳未満の子供には就寝時の 10 mg の投与で効果が認められる。より高年齢の子供には、必要に応じて年齢と体重に応じて増量する。6～10 歳の子供は 10 mg/日～20 mg/日を投与する。11 歳～16 歳は 25 mg～50 mg の就寝前投与が必要である。</p> <p>大多数の患者は最初の数日で効果がみられる。効果が見られる患者に対しては治療期間を延長すれば改善が継続する傾向となる。継続治療は通常コントロールが確立するまで効果を維持するために必要である。</p> <p>夜尿症の治療で推奨される Endep の投与量は、年齢と体重の違いは認められるが、うつ病の治療に使用される投与量に比べて低い。推奨投与量を超えてはならない。薬剤は子供の手が届かないところに保管するべきである。</p> <p>血漿中濃度</p>
--	--

	<p>体液中の三環系抗うつ薬の吸収・分布は広い変動があるために、血漿中濃度と治療効果を直接的に相関させることは難しい。しかしながら、血漿中濃度の決定は毒性症状が認められる患者、過量となっている患者、吸収されない患者又はコンプライアンスが悪い患者を特定するのに有用である。投与量の調整は血漿中濃度ではなく患者の臨床反応に応じて行うべきである。</p>
承認年月（または豪州における開発の有無）	<p>1997年5月（ジェネリック医薬品の承認年月、オリジナル医薬品の承認年月は不明。要望に係る効能・効果の承認はない。）</p>
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update<sup>10)</sup></p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>神経障害性疼痛</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>アミトリプチリン塩酸塩の具体的な用量に関しては記載なし</p>
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<p>Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings<sup>2)</sup></p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>神経障害性疼痛（三叉神経痛を除く）</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>推奨用法・用量は記載されていないが、10 mg/日～200 mg/日の用量で使用された文献が記載されている。</p>

<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Bansal D et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. Diabet Med 2009; 26: 1019-26<sup>11)</sup></li> <li>2) Biesbroeck R et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. Adv Ther 1995; 12: 111-20<sup>12)</sup></li> <li>3) Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pain Symptom Manage 1997; 13: 327-31<sup>13)</sup></li> <li>4) Graff-Radford SB et al. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. Clin J Pain 2000; 16: 188-92<sup>14)</sup></li> <li>5) Kalso E et al. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1996; 64: 293-302<sup>15)</sup></li> <li>6) Kieburtz K et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology 1998; 51: 1682-8<sup>16)</sup></li> <li>7) Max MB et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 1988; 38: 1427-32<sup>17)</sup></li> <li>8) Morello CM et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 1999; 159: 1931-7<sup>18)</sup></li> <li>9) Vrethem M et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clin J Pain 1997; 13: 313-23<sup>19)</sup></li> <li>10) Watson CP et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 1998; 51: 1166-71<sup>20)</sup></li> </ol>
<p>備考</p>	
<p>3) 独国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>該当なし</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	

所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain <sup>3)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛 (①多発ニューロパチーに伴う疼痛、②ヘルペス後神経痛、③がん浸潤に伴う疼痛、④癌に関連した乳房切除術又は外科手術後の疼痛、⑤幻肢痛)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	三環系抗うつ薬は低用量 (就寝時に 10 mg～25 mg を単回投与) から開始し、その後は忍容性に応じて時間をかけて漸増すべきである。アミトリプチリン塩酸塩の有効用量は個人差が大きい、平均投与量は 75 mg/日である。 各疾患の試験で用いられた 1 日平均用量 : ①75 mg、②60～100 mg、③25～100 mg、④25～100 mg、⑤125 mg。
ガイドラインの根拠論文	1) Vrethem M et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clin J Pain 1997; 13: 313–23 <sup>19)</sup> 2) Watson CP et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind, crossover trial. Pain 1992; 48: 29–36 <sup>22)</sup> 3) Mercadante S et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. Tumori 2002; 88: 239–42 <sup>21)</sup> 4) Kalso E et al. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1996; 64: 293–302 <sup>15)</sup>
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society <sup>23)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
用法・用量 (または用法・用量)	10 mg/日～25 mg/日で開始し、1 週間ごとに 10mg/日ずつ増量する。維持用量は 50 mg/日～150 mg/日。

に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	1) McQuay HJ et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996 68 : 217-27 <sup>24)</sup> 2) Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. Neurology, 2000; 55: 915-20 <sup>25)</sup>
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update <sup>10)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	アミトリプチリン塩酸塩の具体的な用量に関しては記載なし
ガイドラインの根拠論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等>  
国内外の公表文献について以下の条件で検索を実施した。そのうち文献タイトルと abstract の内容から、本剤に関する文献、臨床試験の論文と判断された件数は以下のとおりであった。

データベース

- ・海外文献 : PubMed
- ・国内文献 : iyakuSearch

検索式及び結果

PubMed 検索実施日 : 2014 年 11 月 25 日

検索式「Amitriptyline AND Neuropathic pain」: 400 件

その中でアミトリプチリン関連文献 : 254 件

その中で臨床試験 : 54 件

PubMed 検索実施日 : 2014 年 11 月 25 日

検索式「Amitriptyline AND Diabetic pain」: 100 件

その中でアミトリプチリン関連文献 : 63 件

その中で臨床試験 : 16 件

iyakuSearch 検索実施日 : 2014 年 11 月 25 日

検索条件「すべての DB から検索」

検索式「アミトリプチリン AND 神経障害性疼痛 OR 帯状疱疹後神経痛 OR 糖尿病性神経障害」: 2082 件

その中でアミトリプチリン関連文献 : 54 件

その中で臨床試験 : 2 件

以上の条件より該当した臨床試験の文献及び英国ガイドラインの根拠文献の中から、無作為化比較試験の文献の概略を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Bansal D et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. Diabet Med 2009; 26: 1019-26<sup>11)</sup>

試験デザイン	二重盲検交叉比較試験
対象	糖尿病性神経障害患者 評価例数 44 例
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩又はプレガバリンを以下の用量で 5 週間投与。また、各投与の間に 3 週間の休薬期間が設定された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>アミトリプチリン塩酸塩: 10 mg で開始し、2 日目に 25 mg、3 日目に 50 mg に漸増 (いずれも 1 日 1 回、就寝前に投与、午前中にプラセボを投与)</li> <li>プレガバリン: 75 mg/回で開始し、2 日目に 150 mg/回、3 日目に 300 mg/回に漸増 (いずれも 1 日 2 回投与)</li> </ul>

結果	<p>疼痛強度は、「痛みなし」及び「最悪の痛み」を両端にした 100 mm の直線で自分の痛みの度合いに印を付け、「痛みなし」からの距離等で評価された。有効性に関する成績は下表のとおりであり、いずれの薬剤も投与 5 週目の疼痛強度はベースラインと比較して有意に減少したが（いずれも <math>p &lt; 0.001</math>、ウィルコクソンの符号順位検定）、薬剤間で差異は認められなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価者</th> <th>評価時期 (週)</th> <th>アミトリプチリン塩酸塩投与時</th> <th>プレガバリン投与時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">患者</td> <td>0</td> <td>70 [70, 80]</td> <td>70 [65, 75]</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>60 [50, 70]</td> <td>60 [51, 70]</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>55 [41, 65]</td> <td>50 [40, 60]</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>42.5 [30, 57]</td> <td>40 [30, 60]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">医師</td> <td>0</td> <td>70 [67, 80]</td> <td>70 [65, 75]</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>65 [50, 70]</td> <td>60 [51, 67]</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>60 [45, 65]</td> <td>50 [40, 60]</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>45 [31, 60]</td> <td>48 [32, 57]</td> </tr> </tbody> </table> <p>中央値 [四分位範囲]</p> <p>投与中止に至った事象はアミトリプチリン塩酸塩投与時 38.6% (17/44 例 (過眠 10 例、浮動性めまい及び日中の傾眠各 2 例、体位性低血糖、排尿困難、便秘及び口内乾燥 1 例、重複あり))、プレガバリン投与時 13.6% (6/44 例 (日中の傾眠 3 例、末梢性浮腫 2 例、便秘 1 例)) に認められた。また、認められた主な事象は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>アミトリプチリン塩酸塩投与時 (N = 44)</th> <th>プレガバリン投与時 (N = 44)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全事象</td> <td>77 (34)</td> <td>41 (18)</td> </tr> <tr> <td>睡眠期間の増加</td> <td>41 (18)</td> <td>14 (6)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>11 (5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>5 (2)</td> <td>7 (3)</td> </tr> <tr> <td>日中の傾眠</td> <td>4 (2)</td> <td>7 (3)</td> </tr> <tr> <td>口内乾燥</td> <td>9 (2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>7 (2)</td> <td>7 (3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>割合 (例数)</p>	評価者	評価時期 (週)	アミトリプチリン塩酸塩投与時	プレガバリン投与時	患者	0	70 [70, 80]	70 [65, 75]	1	60 [50, 70]	60 [51, 70]	3	55 [41, 65]	50 [40, 60]	5	42.5 [30, 57]	40 [30, 60]	医師	0	70 [67, 80]	70 [65, 75]	1	65 [50, 70]	60 [51, 67]	3	60 [45, 65]	50 [40, 60]	5	45 [31, 60]	48 [32, 57]		アミトリプチリン塩酸塩投与時 (N = 44)	プレガバリン投与時 (N = 44)	全事象	77 (34)	41 (18)	睡眠期間の増加	41 (18)	14 (6)	疲労	11 (5)	0	浮動性めまい	5 (2)	7 (3)	日中の傾眠	4 (2)	7 (3)	口内乾燥	9 (2)	0	便秘	7 (2)	7 (3)
評価者	評価時期 (週)	アミトリプチリン塩酸塩投与時	プレガバリン投与時																																																				
患者	0	70 [70, 80]	70 [65, 75]																																																				
	1	60 [50, 70]	60 [51, 70]																																																				
	3	55 [41, 65]	50 [40, 60]																																																				
	5	42.5 [30, 57]	40 [30, 60]																																																				
医師	0	70 [67, 80]	70 [65, 75]																																																				
	1	65 [50, 70]	60 [51, 67]																																																				
	3	60 [45, 65]	50 [40, 60]																																																				
	5	45 [31, 60]	48 [32, 57]																																																				
	アミトリプチリン塩酸塩投与時 (N = 44)	プレガバリン投与時 (N = 44)																																																					
全事象	77 (34)	41 (18)																																																					
睡眠期間の増加	41 (18)	14 (6)																																																					
疲労	11 (5)	0																																																					
浮動性めまい	5 (2)	7 (3)																																																					
日中の傾眠	4 (2)	7 (3)																																																					
口内乾燥	9 (2)	0																																																					
便秘	7 (2)	7 (3)																																																					

2) Biesbroeck R et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. Adv Ther 1995; 12: 111-20<sup>12)</sup>

試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験
対象	糖尿病性神経障害患者 組入れ例数 235 例 (有効性評価 212 例、安全性評価 235 例)
用法・用量	<p>アミトリプチリン塩酸塩又はカプサイシンを以下の用量で 8 週間投与。なお、アミトリプチリン塩酸塩群ではカプサイシンの代わりにプラセボが塗布され、カプサイシン群ではアミトリプチリン塩酸塩の投与で高頻度に発現する副作用の口渇を再現するため、代わりにジアゼパム (2 mg~6 mg) が投与された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アミトリプチリン塩酸塩: 25 mg/日で投与を開始し、4 週間で 125 mg/日まで漸増 (増量幅は 25 mg/日)</li> <li>カプサイシン: 0.075% クリームを 4 回/日塗布。</li> </ul>

結果	<p>疼痛強度は、(i) 最終来院時に-2 (とても悪くなった) ~3 (痛みなし) の6段階の疼痛スコア及び (ii) 「痛みなし」及び「最悪の痛み」を両端にした 100 mm の直線で自分の痛みの度合いに印を付け、「痛みなし」からの距離で評価された。各投与群の疼痛スコアは下表のとおりであった。また、アミトリプチリン塩酸塩群及びカプサイシン群の最終来院時におけるベースラインからの距離の変化はそれぞれ-26.1 ± 2.9 mm 及び-29.1 ± 3.0 mm であった (p &lt; 0.05、<math>\chi^2</math> 検定)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>疼痛スコア</th> <th></th> <th>-2</th> <th>-1</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アミトリプチリン塩酸塩群 (N = 108)</td> <td>第2週目</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>25</td> <td>56</td> <td>22</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>最終来院時</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>23</td> <td>33</td> <td>35</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">カプサイシン群 (N = 104)</td> <td>第2週目</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>24</td> <td>50</td> <td>21</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>最終来院時</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>23</td> <td>36</td> <td>31</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数</p> <p>認められた主な事象の主な分類は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>アミトリプチリン塩酸塩群 (N = 117)</th> <th>カプサイシン群 (N = 118)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>鎮静</td> <td>59 (69)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>抗コリン作用</td> <td>55 (47)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>23 (27)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>消化器系</td> <td>12 (14)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>心血管系</td> <td>9 (10)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>2 (2)</td> <td>58 (68)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p>	疼痛スコア		-2	-1	0	1	2	3	アミトリプチリン塩酸塩群 (N = 108)	第2週目	1	0	25	56	22	4	最終来院時	1	5	23	33	35	11	カプサイシン群 (N = 104)	第2週目	2	3	24	50	21	4	最終来院時	2	4	23	36	31	8		アミトリプチリン塩酸塩群 (N = 117)	カプサイシン群 (N = 118)	鎮静	59 (69)	0	抗コリン作用	55 (47)	0	中枢神経系	23 (27)	0	消化器系	12 (14)	0	心血管系	9 (10)	0	皮膚	2 (2)	58 (68)
疼痛スコア		-2	-1	0	1	2	3																																																					
アミトリプチリン塩酸塩群 (N = 108)	第2週目	1	0	25	56	22	4																																																					
	最終来院時	1	5	23	33	35	11																																																					
カプサイシン群 (N = 104)	第2週目	2	3	24	50	21	4																																																					
	最終来院時	2	4	23	36	31	8																																																					
	アミトリプチリン塩酸塩群 (N = 117)	カプサイシン群 (N = 118)																																																										
鎮静	59 (69)	0																																																										
抗コリン作用	55 (47)	0																																																										
中枢神経系	23 (27)	0																																																										
消化器系	12 (14)	0																																																										
心血管系	9 (10)	0																																																										
皮膚	2 (2)	58 (68)																																																										

3) Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pain Symptom Manage 1997; 13: 327-31<sup>13)</sup>

試験デザイン	二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象	急性帯状ヘルペスの診断を受けた 60 歳以上の患者 評価例数 72 例 (アミトリプチリン塩酸塩群 38 例 (うち 9 例はアシクロビルを併用)、プラセボ群 34 例 (うち 17 例はアシクロビルを併用))
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩 25 mg/日又はプラセボを 1 日 1 回 90 日間夜に投与 フォローアップ期間 ; 6 ヶ月間~8 ヶ月間
結果	被験者の訴えに基づく投与 6 ヶ月目に疼痛が認められなかった患者の割合は、アミトリプチリン塩酸塩群=84.2% (32/38 例)、プラセボ群=64.7% (22/34 例) であり、有意差が認められた (p < 0.05、 $\chi^2$ 検定及びフィッシャーの正確確率検定)。有害事象等については文献に記載されていなかった。

4) Graff-Radford SB, et al. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. Clin J Pain 2000; 16: 188-92<sup>14)</sup>

試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験																	
対象	6ヶ月間以上のヘルペス後神経痛を有する患者 評価例数 49 例 (アミトリプチリン塩酸塩群 11 例、アミトリプチリン塩酸塩+フルフェナジンマレイン酸塩群 12 例、フルフェナジンマレイン酸塩群 13 例、プラセボ群 13 例)																	
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩又はフルフェナジンマレイン酸塩を以下の用量で1日1回8週間投与。なお、アミトリプチリン塩酸塩の投与で高頻度に発現する副作用の口渇を再現するため、アミトリプチリン塩酸塩の代わりにグリコピロレートが投与され、フルフェナジンマレイン酸塩の代わりにセルロースが投与された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>アミトリプチリン塩酸塩: 12.5 mg で投与を開始し、200 mg 又は最大耐用量まで増量</li> <li>フルフェナジンマレイン酸塩: 1 mg で投与を開始し、3 mg 又は最大耐用量まで増量</li> </ul>																	
結果	<p>疼痛強度は、「痛みなし」及び「最悪の痛み」を両端にした 100 mm の直線で自分の痛みの度合いに印を付け、「痛みなし」からの距離等で評価された。有効性に関する成績は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">疼痛強度のベースラインからの変化</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差</th> <th>p 値<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミトリプチリン塩酸塩群</td> <td>26.6 ± 16.77</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>アミトリプチリン塩酸塩+フルフェナジンマレイン酸塩群</td> <td>35.41 ± 24.53</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>フルフェナジンマレイン酸塩群</td> <td>53.9 ± 27.79</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群 (グリコピロレート+セルロース)</td> <td>48.53 ± 24.99</td> <td>0.34</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 共分散分析</p> <p>死亡に至った事象として肺癌 1 例が認められたが、試験を開始する前であった (試験への参加についての同意文書には署名済み)。 中止に至った事象としてアミトリプチリン塩酸塩の鎮静作用による中止 1 例が認められた。</p>		疼痛強度のベースラインからの変化		平均値±標準偏差	p 値 <sup>a)</sup>	アミトリプチリン塩酸塩群	26.6 ± 16.77	0.00	アミトリプチリン塩酸塩+フルフェナジンマレイン酸塩群	35.41 ± 24.53	0.04	フルフェナジンマレイン酸塩群	53.9 ± 27.79	0.08	プラセボ群 (グリコピロレート+セルロース)	48.53 ± 24.99	0.34
	疼痛強度のベースラインからの変化																	
	平均値±標準偏差	p 値 <sup>a)</sup>																
アミトリプチリン塩酸塩群	26.6 ± 16.77	0.00																
アミトリプチリン塩酸塩+フルフェナジンマレイン酸塩群	35.41 ± 24.53	0.04																
フルフェナジンマレイン酸塩群	53.9 ± 27.79	0.08																
プラセボ群 (グリコピロレート+セルロース)	48.53 ± 24.99	0.34																

5) Kalso E et al. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1995; 64: 293-302<sup>15)</sup>

試験デザイン	二重盲検プラセボ対照交叉比較試験
対象	前胸壁部、腋窩、上腕部のいずれかに術後痛を有する乳癌処置後の患者 評価例数 15 例 (うちアミトリプチリン塩酸塩 100 mg まで増量した患者 13 例)
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩 25 mg~100 mg (1週間ごとに 25 mg ずつ増量) 又はプラセボを 1日1回4週間投与。また、各投与の間に2週間

	<p>の休薬期間が設定された。</p>																								
結果	<p>疼痛強度は、①「痛みなし」及び「最悪の痛み」を両端にした 100 mm の直線で自分の痛みの度合いに印を付け、「痛みなし」からの距離、②0 (痛みなし) ~7 (耐えられない痛み) の 8 段階の疼痛スコア等で評価された。「痛みなし」からの距離 (中央値 [範囲]) は、ベースライン 3.3 [1.4, 6.2]、アミトリプチリン塩酸塩 (100 mg まで増量した患者) 群 0.2 [0, 4.3] 及びプラセボ (アミトリプチリン塩酸塩を 100 mg まで増量した患者のプラセボ投与時) 群 3.1 [0.7, 5.5]であり、有意差は認められなかった (Mann Whitney U 検定)。一方、疼痛スコア (中央値 [範囲]) は、ベースライン 3.0 [2, 6]、アミトリプチリン塩酸塩 (100 mg まで増量した患者) 群 1.9 [1, 5] 及びプラセボ (アミトリプチリン塩酸塩を 100 mg まで増量した患者のプラセボ投与時) 群 2.7 [1, 6]であり、有意差が認められた (<math>p &lt; 0.05</math>、Mann Whitney U 検定)。</p> <p>投与中止に至った事象は倦怠感 4/20 例 (20%) が認められた (投与群は不明)。</p> <p>来院時の問診で認められた主な事象は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>アミトリプチリン塩酸塩群<sup>a)</sup> (N = 13)</th> <th>プラセボ群<sup>b)</sup> (N = 13)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>疲労</td> <td>92 (12)</td> <td>62 (8)</td> </tr> <tr> <td>発汗</td> <td>92 (12)</td> <td>62 (8)</td> </tr> <tr> <td>口内乾燥</td> <td>92 (12)</td> <td>38 (5)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>62 (8)</td> <td>8 (1)</td> </tr> <tr> <td>悪夢</td> <td>46 (6)</td> <td>38 (5)</td> </tr> <tr> <td>動悸</td> <td>46 (6)</td> <td>31 (4)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>15 (2)</td> <td>38 (5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>割合 (例数)                      a) 100 mg まで増量した患者                      b) アミトリプチリン塩酸塩を 100 mg まで増量した患者のプラセボ投与時</p>		アミトリプチリン塩酸塩群 <sup>a)</sup> (N = 13)	プラセボ群 <sup>b)</sup> (N = 13)	疲労	92 (12)	62 (8)	発汗	92 (12)	62 (8)	口内乾燥	92 (12)	38 (5)	便秘	62 (8)	8 (1)	悪夢	46 (6)	38 (5)	動悸	46 (6)	31 (4)	頭痛	15 (2)	38 (5)
	アミトリプチリン塩酸塩群 <sup>a)</sup> (N = 13)	プラセボ群 <sup>b)</sup> (N = 13)																							
疲労	92 (12)	62 (8)																							
発汗	92 (12)	62 (8)																							
口内乾燥	92 (12)	38 (5)																							
便秘	62 (8)	8 (1)																							
悪夢	46 (6)	38 (5)																							
動悸	46 (6)	31 (4)																							
頭痛	15 (2)	38 (5)																							

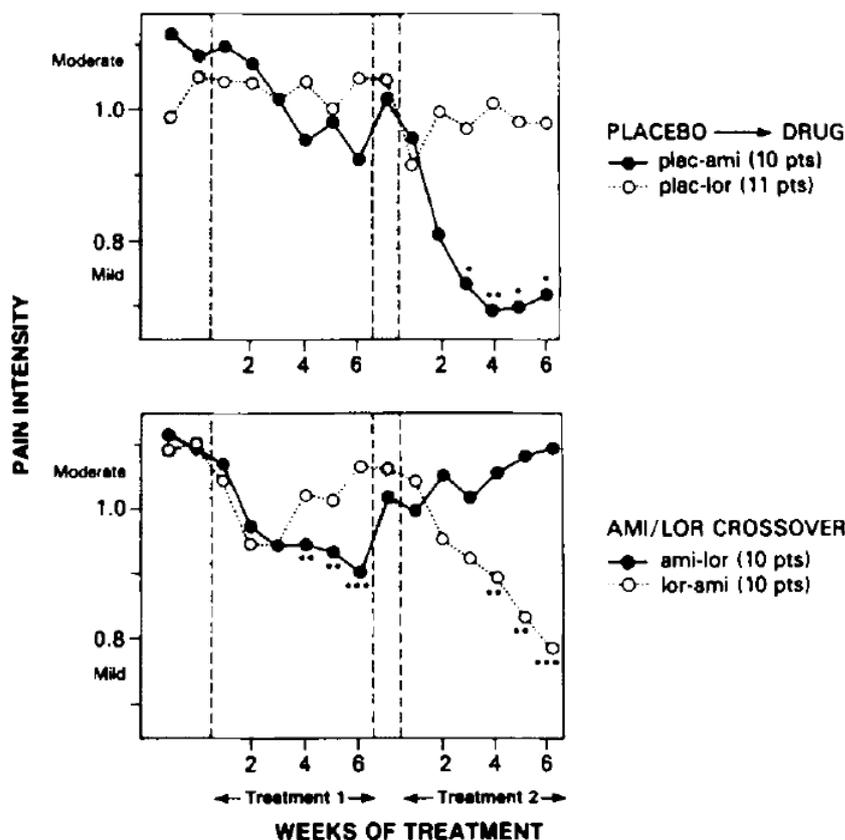
6) Max MB et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 1988; 38: 1427-32<sup>17)</sup>

試験デザイン	二重盲検プラセボ対照交叉比較試験
対象	<p>3ヶ月以上のヘルペス後神経痛を有する患者</p> <p>評価例数 41 例 (アミトリプチリン塩酸塩投与 34 例、ロラゼパム投与 40 例、プラセボ投与 25 例)</p>
用法・用量	<p>以下の 4 群のいずれかに割付し、以下の用量を 1 日 1 回 6 週間投与。また、各投与期間の間に 1 週間の休薬期間が設定された。なお、アミトリプチリン塩酸塩の代わりにラクトース (250 mg~1500 mg) が投与された。</p> <p>① 第 1 群: 第 1 期間プラセボ、第 2 期間アミトリプチリン塩酸塩</p>

- ② 第2群: 第1期間プラセボ、第2期間ロラゼパム
  - ③ 第3群: 第1期間アミトリプチリン塩酸塩、第2期間ロラゼパム
  - ④ 第4群: 第1期間ロラゼパム、第2期間アミトリプチリン塩酸塩
- アミトリプチリン塩酸塩: 12.5 mg～150 mg
  - ロラゼパム: 0.5 mg～6 mg

結果

疼痛強度は、毎日 0 (痛みなし) ～12 (耐えられない痛み) の 13 段階の疼痛スコア等で評価された。各群の疼痛スコアは下図のとおりであった (上図: \*, p < 0.05, \*\*, < 0.01 (t 検定)、下図: \*\*: p, 0.01, \*\*\*: p < 0.001 (対応のある t 検定))。



投与中止に至った事象は、アミトリプチリン塩酸塩投与時 5 例 (発疹、動悸、眩暈感、鎮静及び尿貯留各 1 例)、ロラゼパム投与時 6 例 (急性抑うつ 4 例、運動失調及び悪夢各 1 例) 及びプラセボ投与時 3 例 (眩暈感、見当識障害及び発疹各 1 例) に認められた。

認められた主な事象は下表のとおりであった。

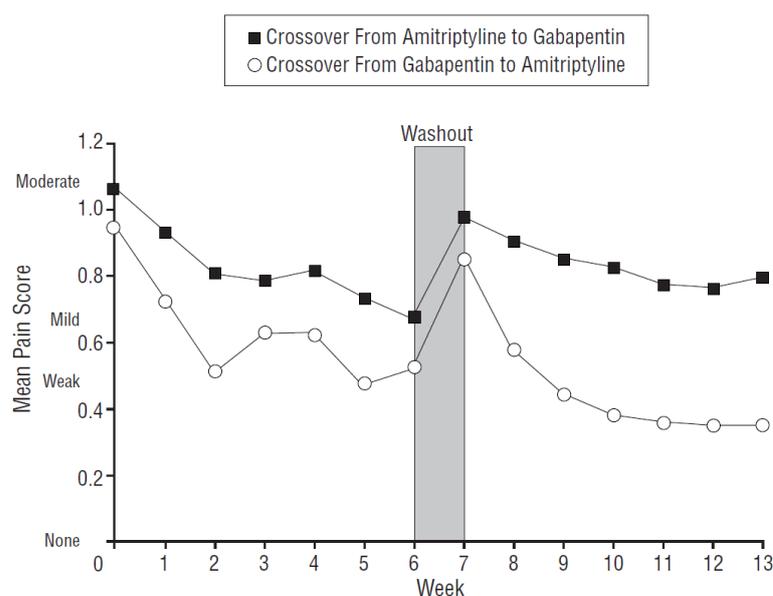
	アミトリプチリン塩酸塩 投与時 (N = 34)	ロラゼパム投与時 (N = 40)	プラセボ投与時 (N = 25)
全事象	88 (30)	98 (39)	72 (18)
口内乾燥	62 (21)	30 (12)	40 (10)
鎮静	62 (21)	65 (26)	40 (10)
浮動性めまい	18 (6)	33 (13)	24 (6)
気分変化	6 (2)	18 (7)	0
排尿困難	12 (4)	0	0

割合 (例数)

7) Morello CM et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 1999; 159: 1931-7<sup>18)</sup>

試験デザイン	二重盲検交叉比較試験
対象	糖尿病性神経障害患者 評価例数: アミトリプチリン塩酸塩投与 24 例、ガバペンチン投与 23 例
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩又はガバペンチンを以下の用法・用量で 6 週間投与。また、各期間の間に 1 週間の休薬期間が設定された。なお、投与回数を揃えるため、アミトリプチリン塩酸塩群にはプラセボが 1 日 2 回投与された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>アミトリプチリン塩酸塩: 25 mg~75 mg を 1 日 1 回投与。</li> <li>ガバペンチン: 900 mg~1800 mg を 1 日 3 回投与。</li> </ul>

結果 疼痛強度は、毎日 0 (痛みなし) ~12 (耐えられない痛み) の 13 段階の疼痛スコア等で評価された。各投与群の疼痛スコアは下図のとおりであった (いずれも  $p < 0.001$ , t 検定)。



投与中止に至った事象はアミトリプチリン塩酸塩投与時 2/24 例 (両足首浮腫/浮動性めまい及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛の増加各 1 例)、ガバペンチン投与時 1/23 例 (下痢/足首浮腫) に認められた。また、6 週間の投与期間を完了せず他方の投与期に移行した事象は、アミトリプチリン塩酸塩投与時 1/24 例 (鎮静/便秘)、ガバペンチン投与時 2/23 例 (鎮静/浮動性めまい及び耐えられない疼痛各 1 例) に認められた。認められた主な事象は下表のとおりであった。

	アミトリプチリン塩酸塩投与時 (N = 24)	ガバペンチン投与時 (N = 23)
全事象	71 (17)	78 (18)
鎮静	33 (8)	52 (12)
口内乾燥	33 (8)	17 (4)
体重増加	25 (6)	0
体位性低血圧	21 (5)	26 (6)
嗜眠	21 (5)	17 (4)
便秘	13 (3)	22 (5)
浮動性めまい	8 (2)	30 (7)
運動失調	8 (2)	22 (5)
割合 (例数)		

8) Vrethem M et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clin J Pain 1997; 13: 313-23<sup>19)</sup>

試験デザイン	二重盲検プラセボ対照交叉比較試験
対象	6ヶ月以上の中等度又は重度の疼痛を有する多発ニューロパチー患者 組入れ例数 37 例 (有効性評価 33 例、安全性評価 33~35 例 (アミトリ プチリン塩酸塩群 35 例、マプロチリン塩酸塩群 34 例、プラセボ群 33 例))
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩 (25 mg~75 mg、3 日ごとに 25 mg ずつ増量)、 マプロチリン塩酸塩 (25 mg~75 mg、3 日ごとに 25 mg ずつ増量) 又 はプラセボを 1 日 1 回 4 週間ずつ投与。また、各薬剤の間に 1 週間の 休薬期間が設定された。

<p>結果</p>	<p>鎮痛効果は、各薬剤の投与最終日に 1（痛みなし）～5（悪くなった）の 5 段階で評価され、1～3（改善した）の患者を効果が認められた患者として判定された。効果が認められた患者数は、プラセボ群 24%（8/33 例）、アミトリプチリン塩酸塩群 67%（22/33 例）、マプロチリン塩酸塩群 42%（14/33 例）であり、プラセボ群と比較したときの p 値（共分散分析）はアミトリプチリン塩酸塩群 &lt; 0.001、マプロチリン塩酸塩群 &lt; 0.05 であった。</p> <p>鎮痛効果は、痛みを 0（痛みなし）～10（これ以上ない痛み）の 11 段階で 1 日 2 回評価し、各薬剤の投与開始前の週と比べて 20%以上痛みが減少した場合を効果が認められた患者として判定された。効果が認められた患者数は、プラセボ群 22%（7/33 例）、アミトリプチリン塩酸塩群 63%（20/33 例）、マプロチリン塩酸塩群 50%（15/33 例）であり、プラセボ群と比較したときの p 値（<math>\chi^2</math> 検定）はアミトリプチリン塩酸塩群 0.002、マプロチリン塩酸塩群 0.053 であった。</p> <p>投与中止に至った事象は、アミトリプチリン塩酸塩投与時 3 例（重篤な口内乾燥、尿閉及び高血糖各 1 例）、マプロチリン塩酸塩投与時 2 例（鎮静・回転性めまい及び蕁麻疹各 1 例）、プラセボ投与時 0 例であった。</p> <p>認められた主な事象は下表のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="443 1137 1337 1400"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">アミトリプチリン塩酸塩 投与時 (N = 35)</th> <th colspan="3">マプロチリン塩酸塩 投与時 (N = 34)</th> <th colspan="3">プラセボ投与時 (N = 33)</th> </tr> <tr> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>高度</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>高度</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>高度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全事象</td> <td>49 (17)</td> <td>11 (4)</td> <td>9 (3)</td> <td>53 (18)</td> <td>9 (3)</td> <td>6 (2)</td> <td>12 (4)</td> <td>6 (2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>口内乾燥</td> <td>29 (10)</td> <td>6 (2)</td> <td>0</td> <td>35 (12)</td> <td>6 (2)</td> <td>0</td> <td>3 (1)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>鎮静</td> <td>29 (10)</td> <td>6 (2)</td> <td>0</td> <td>6 (2)</td> <td>0</td> <td>3 (1)</td> <td>6 (2)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>回転性めまい</td> <td>14 (5)</td> <td>6 (2)</td> <td>0</td> <td>18 (6)</td> <td>9 (3)</td> <td>3 (1)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>割合（例数）</p>		アミトリプチリン塩酸塩 投与時 (N = 35)			マプロチリン塩酸塩 投与時 (N = 34)			プラセボ投与時 (N = 33)			軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	全事象	49 (17)	11 (4)	9 (3)	53 (18)	9 (3)	6 (2)	12 (4)	6 (2)	0	口内乾燥	29 (10)	6 (2)	0	35 (12)	6 (2)	0	3 (1)	3 (1)	0	鎮静	29 (10)	6 (2)	0	6 (2)	0	3 (1)	6 (2)	3 (1)	0	回転性めまい	14 (5)	6 (2)	0	18 (6)	9 (3)	3 (1)	3 (1)	0	0
	アミトリプチリン塩酸塩 投与時 (N = 35)			マプロチリン塩酸塩 投与時 (N = 34)			プラセボ投与時 (N = 33)																																																					
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度																																																			
全事象	49 (17)	11 (4)	9 (3)	53 (18)	9 (3)	6 (2)	12 (4)	6 (2)	0																																																			
口内乾燥	29 (10)	6 (2)	0	35 (12)	6 (2)	0	3 (1)	3 (1)	0																																																			
鎮静	29 (10)	6 (2)	0	6 (2)	0	3 (1)	6 (2)	3 (1)	0																																																			
回転性めまい	14 (5)	6 (2)	0	18 (6)	9 (3)	3 (1)	3 (1)	0	0																																																			

9) Watson CP et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 1998; 51: 1166-71<sup>20)</sup>

<p>試験デザイン</p>	<p>二重盲検交叉比較試験</p>
<p>対象</p>	<p>3ヶ月のヘルペス後神経痛を有する患者 評価例数 31 例</p>
<p>用法・用量</p>	<p>アミトリプチリン塩酸塩又はノルトリプチリン塩酸塩（いずれも 20 mg/日（65 歳以上は 10 mg/日）から開始し、3～5 日ごとに 10 mg ずつ増量）を 1 日 1 回 5 週間投与。また、各投与の間に 2 週間の休薬期間が設定された。</p>

<p>結果</p>	<p>疼痛強度は、「痛みなし」及び「最悪の痛み」を両端にした 100 mm の直線で自分の痛みの度合いに印を付け、「痛みなし」からの距離で評価され、アミトリプチリン塩酸塩群とノルトリプチリン塩酸塩群とで有意差は認められなかった（具体的な成績は文献に示されていない）。</p> <p>投与中止に至った患者は、アミトリプチリン塩酸塩投与時 10 例（口腔乾燥 7 例、不明瞭発語 3 例等（重複あり））及びノルトリプチリン塩酸塩投与時 5 例（口腔乾燥 2 例等）であった。</p> <p>投与を完了した患者で認められた事象は、アミトリプチリン塩酸塩投与時 21 例（口腔乾燥 21 例、便秘 9 例、傾眠状態 3 例等（重複あり））及びノルトリプチリン塩酸塩投与時 26 例（口腔乾燥 24 例、便秘 13 例、傾眠状態 5 例等（重複あり））であった。</p>
-----------	--

10) Dallochio C et al. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. J Pain Symptom Manage 2000; 20: 280-5<sup>26)</sup>

<p>試験デザイン</p>	<p>非盲検試験</p>
<p>対象</p>	<p>糖尿病性神経障害患者 評価例数 25 例（アミトリプチリン塩酸塩群 12 例、ガバペンチン群 13 例）</p>
<p>用法・用量</p>	<p>アミトリプチリン塩酸塩又はガバペンチンを以下の用量で 1 日 3 回 12 週間投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• アミトリプチリン塩酸塩: 10 mg/日で開始し、1 週間で 30 mg/日に漸増後、疼痛スコアが 1 以下に下がるまでか又は 90 mg/日まで増量（週に 1 回増量し、増量幅は 20 mg/日）</li> <li>• ガバペンチン: 400 mg/日で開始し、1 週間で 1200 mg/日に漸増後、疼痛スコアが 1 以下に下がるまで又は 2400 mg/日まで増量（週に 1 回増量し、増量幅は 400 mg/日）。</li> </ul>

結果	疼痛強度は、最終来院時に 0（痛みなし）～4（耐えられない痛み）の 5 段階の疼痛スコアで評価された。各投与群の疼痛スコアは下表のとおりであった。				
	疼痛スコア		疼痛スコアの差		p 値 <sup>b)</sup>
	ベースライン	最終来院時	ベースラインとの差	p 値 <sup>a)</sup>	
			差		
ガバペンチン群	2.9 ± 0.8	1.0 ± 0.7	-1.9 ± 0.8	< 0.01	0.026
アミトリプチリン塩酸塩群	2.8 ± 0.8	1.5 ± 0.8	-1.6 ± 0.6	< 0.01	

平均値 ± 標準偏差  
 a) Wilcoxon 検定  
 b) Mann-Whitney U 検定

認められた事象は、アミトリプチリン塩酸塩群 11/12 例（傾眠、浮動性めまい、口内乾燥等）、ガバペンチン群 4/13 例（浮動性めまい 2 例、傾眠及び運動失調各 1 例）であった。

11) Max MB et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589–96<sup>27)</sup>

試験デザイン	二重盲検プラセボ対照交叉比較試験
対象	糖尿病性神経障害患者 登録例数 37 例（完遂 29 例）。
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩（25 mg/日～150 mg/日）又はベンズトロピン（1 mg）を 1 日 1 回 6 週間投与。各投与の間に休薬期間は設定されなかった。
結果	<p>疼痛強度は、毎日 0（痛みなし）～12（耐えられない痛み）の 13 段階の疼痛スコア等で評価された。アミトリプチリン塩酸塩投与時とプラセボ投与時を比較し、アミトリプチリン塩酸塩投与時に痛みが少なかった患者 23 例、プラセボ投与時に痛みが少なかった患者 1 例、いずれの投与時も同等の痛みだった患者 5 例であり、アミトリプチリン塩酸塩投与時に痛みが減少した患者は有意に多かった（<math>p &lt; 0.0001</math>（符号検定））。</p> <p>投与中止に至った事象は 5 例に認められ、内訳はアミトリプチリン塩酸塩投与時 3 例（浮動性めまい 2 例、失神 1 例）、プラセボ投与時 3 例（浮動性めまい、健忘/疼痛増悪及び腹痛各 1 例）であった（アミトリプチリン塩酸塩投与時の浮動性めまい 1 例とプラセボ投与時の浮動性めまい 1 例は同一症例）。</p> <p>認められた主な事象は下表のとおりであった。</p>

	アミトリプチリン塩酸塩投与時 (N = 29)	プラセボ投与時 (N = 29)
全事象	97 (28)	86 (25)
口内乾燥	90 (26)	69 (20)
鎮静	66 (19)	41 (12)
浮動性めまい 割合 (例数)	28 (8)	10 (3)

12) Rowbotham MC et al. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients. double-blind, randomized trial. J Pain 2005; 6: 741-6<sup>28)</sup>

試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験
対象	3ヶ月以上のヘルペス後神経痛を有する患者 登録数 47 例 (アミトリプチリン塩酸塩 17 例、デシプラミン 15 例、フルオキセチン 15 例) 完遂 38 例 (アミトリプチリン塩酸塩 15 例、デシプラミン 13 例、フルオキセチン 10 例)
用法・用量	アミトリプチリン塩酸塩 (25 mg~150 mg)、デシプラミン (25 mg~150 mg) 又はフルオキセチン (20 mg~60 mg) を 1 日 1 回 3 週間投与。その後、3 週間で漸減。
結果	疼痛強度は、毎週 (i) 「痛みなし」及び「最悪の痛み」を両端にした 100 mm の直線で自分の痛みの度合いに印を付け、「痛みなし」からの距離及び (ii) 0 (悪くなった) ~5 (痛みなし) の 6 段階の疼痛スコア等で評価された。アミトリプチリン塩酸塩群、デシプラミン群及びフルオキセチン群の最終投与時の週におけるベースラインからの距離の変化はそれぞれ-20.2、-21.1 及び-16.6 であり、投与群間で有意差は認められなかった (p = 0.12、患者と投与群を共変量とした共分散分析)。また、アミトリプチリン塩酸塩群、デシプラミン群及びフルオキセチン群の疼痛スコアは、それぞれ 2.7、3.1 及び 2.1 であり、投与群間で有意差は認められなかった (p = 0.15、クラスカル・ウォリス検定)。 投与中止に至った事象は、アミトリプチリン塩酸塩群及びデシプラミン群 4 例 (鎮静/認知障害 2 例、症候性起立効果 1 例、投与群の内訳は不明) 並びにフルオキセチン群 5 例 (低ナトリウム血症に起因する悪心及び脱力による入院 4 例、休眠していた心房細動/心房粗動の再発 1 例) に認められた。

<日本における臨床試験等>

日本国内における無作為化比較試験、薬物動態試験等は確認できなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289–305<sup>29)</sup>

神経障害性疼痛の治療アルゴリズムに関する総説。アミトリプチリン塩酸塩の末梢神経障害性疼痛に関して以下のように記載されている。

糖尿病性神経障害に伴う疼痛に関するアミトリプチリン塩酸塩 (~75 mg) とガバペンチン (~1800 mg) の交叉比較試験 (被験者数 19 例) において、両薬剤の鎮痛効果に有意差は認められず、また、両薬剤で認められた有害事象は類似していた<sup>18)</sup>。しかしながら、有意水準 5%、検出力 80% で痛みの度合い (軽度と中等度) を検出するには、260 例程度の症例数が必要と考える。

- 2) Moore RA et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev DEC 12, CD008242, 2012<sup>30)</sup>

成人における神経障害性疼痛と線維筋痛症に対するアミトリプチリン塩酸塩に関する総説、アミトリプチリン塩酸塩の神経障害性疼痛に関して以下のように記載されている。

【糖尿病性神経障害に伴う疼痛】

第 1 段のエビデンス

糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対するアミトリプチリン塩酸塩の最上位のエビデンスは無い。

第 2 段のエビデンス

アミトリプチリン塩酸塩 10 mg/日～125 mg/日投与がカプサイシン及びラモトリギンよりも優れていることを示す明確な成績を示した文献は認められなかったが、クロスオーバーデザインにおける少数例の解析で、アミトリプチリン塩酸塩がプラセボよりも優れていることを示唆する報告は認められた<sup>31)</sup>。

【ヘルペス後神経痛】

第 1 段のエビデンス

ヘルペス後神経痛に対するアミトリプチリン塩酸塩の最上位のエビデンスは無い。

第 2 段のエビデンス

アミトリプチリン塩酸塩がノルトリプチリン塩酸塩、マプロチリン、デシプラミン又はフルオキセチンよりも優れていることを示す明確な成績を示した文献は認められなかったが、84 例の被験者における比較によってプラセボよりは優れていることを示唆する報告は認められた<sup>14, 17)</sup>。また、アミトリプチリン塩酸塩は、デシプラミン、マプロチリン及びノルトリプチリン塩酸塩よりは劣るものの、ロラゼパムよりは優れている可能性

がある<sup>17)</sup>。

【有害事象】

重篤な事象は、アミトリプチリン塩酸塩群 8/122 例 (6.6%) 及びプラセボ群 2/114 例 (1.8%) に認められた (具体的な事象は総説中には記載されていない)。

投与中止に至った事象は、アミトリプチリン塩酸塩群 37/312 例 (12%) 及びプラセボ群 19/263 例 (12%) に認められた (具体的な事象は総説中には記載されていない)。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針, 2015, 医学書院, p.849-850、910-911、930-932、1165-66<sup>32)</sup>

ペインコントロール: 第1選択薬 三環系抗うつ薬、Ca<sup>2+</sup>チャネル  $\alpha_2\delta$  リガンドを用いる。第二級アミン三環系抗うつ薬を利用できないときに第三級アミン三環系抗うつ薬を使用する。

多発ニューロパチー: トリプタノール錠 (10・25 mg) 1回1錠、1日1~3回、毎食後。眠気やふらつきが出現しやすいため、夕食後又は就寝前に少量から開始し漸増していく。

帯状疱疹: トリプタノール錠 (10・25 mg) 1回10~140 mg、1日1回徐々に増量。

神経痛: 帯状疱疹後神経痛 トリプタノール錠 (10 mg) 1回1錠、1日3回、朝・昼・夕食後。本来抗うつ薬である。口渇、眠気、振戦、排尿障害などが出現することがあるので注意。

2) ガイドライン外来診療, 2015, 日経メディカル開発, p.335-6<sup>33)</sup>

帯状疱疹: トリプタノール錠 (10 mg) : 1回1錠、1日1回就寝前 (徐々に増量し1日2~6錠で用いる)

3) 神経障害性疼痛, 2011, 克誠堂出版, p.109-16<sup>34)</sup>

帯状疱疹後神経痛を軽減することが確立している三環系抗うつ薬は、アミトリプチリン塩酸塩及びノルトリプチリン塩酸塩である。帯状疱疹後神経痛に対する第一選択の治療法は、現在の日本では、三環系抗うつ薬の服用である。三環系抗うつ薬により帯状疱疹後神経痛が軽減しないときに、初めてほかの治療を考慮すべきである。

アミトリプチリン塩酸塩及びノルトリプチリン塩酸塩は、副作用を最小限にするために、少量から始め、漸増する。高齢者では、10 mg から、若年者では 25 mg から始め、4~5 日ごとに痛みが軽減するまで 10~25 mg ずつ増量する。アミトリプチリン塩酸塩又はノルトリプチリン塩酸塩が帯状疱疹後神経痛を軽減する必要量は、個々の症例で著しく異なっているので、特定の量を上限に設定するのではなく、痛みが軽減するか副作用で服用が困難になるまで増量する。三環系抗うつ薬の副作用に、口内乾燥、眠気、鎮静、起立性低血圧、便秘、排尿困難がある。

アミトリプチリン塩酸塩又はノルトリプチリン塩酸塩は入眠を良好にし、日中の眠気を避けるために、就寝時に1回で服用する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) International Association for the Study of Pain (国際疼痛学会)

Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51<sup>1)</sup>

三環系抗うつ薬は、神経障害性疼痛への有効性を実証しており、第一選択薬として推奨される。三環系抗うつ薬の中では、第二級アミン(ノルトリプチリン塩酸塩及びデシプラミン)は、第三級アミン(アミトリプチリン塩酸塩及びイミプラミン)より選択される(いずれも同程度の鎮痛効果を有する)。アミトリプチリン塩酸塩は高齢者には避けるべきである。

2) Neuropathic Pain Special Interest Group (国際疼痛学会 神経障害性疼痛部会)

Dworkin RH et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. Mayo Clin Proc 2010; 85 (suppl); S3-S14<sup>10)</sup>

三環系抗うつ薬が複数の神経障害性疼痛に有効であり、神経障害性疼痛の第一選択薬の一つとして推奨される。しかしながらアミトリプチリン塩酸塩は、ランダム化比較試験において、プラセボ群に対する優位性が HIV 関連神経障害患者<sup>16, 35)</sup>において示されなかった。

3) National Institute for Health and Clinical Excellence (英国国立医療技術評価機構)

Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings<sup>2)</sup>

第一選択薬の一つとして、アミトリプチリン塩酸塩が推奨される。ただし、疼痛を伴う糖尿病性神経障害の患者の場合は、第一選択の治療として、デュロキセチンが推奨される。アミトリプチリン塩酸塩：10mg/日から開始し、効果が認められる用量又は1日75mg/日を超えない最大耐用量まで漸増する。疼痛専門医の下では、さらに高用量が可能な場合もある。

4) European Federation of Neurological Societies (欧州神経学会)

Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European. J Neurol 2010; 17: 1113-23<sup>3)</sup>

【多発性神経障害性疼痛】

主に単施設で実施された class I 又は II の試験に基づく知見だが、神経障害性疼痛 (HIV

関連多発性神経障害を除く) に関して三環系抗うつ薬の使用が広く確立している。三環系抗うつ薬、ガバペンチン、プレガバリン又はセロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬(デュロキセチン、ベンラファキシン塩酸塩)が第一選択薬として推奨される (level A)。

#### 【帯状疱疹後神経痛】

帯状疱疹後神経痛に対して三環系抗うつ薬が有効であり、選択的セロトニン再取り込み阻害薬より優れている。三環系抗うつ薬又はガバペンチン若しくはプレガバリンが第一選択薬として推奨される (level A)。

#### 【最終的な推奨事項】

さまざまな神経障害性疼痛(三叉神経痛を除く)において、三環系抗うつ薬(25~150 mg/日)、ガバペンチン(1200~3600 mg/日)及びプレガバリン(150~600 mg/日)が第一選択薬として推奨され、高齢者における帯状疱疹後神経痛においてはリドカインの絆創膏が第一選択薬として推奨される。三環系抗うつ薬高用量又は高齢者において使用した際の安全性に関する文献が増えているが、ガバペンチンより有効とまでは言えない。

#### <日本におけるガイドライン等>

- 1) 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編 2010<sup>36)</sup>

三環系抗うつ薬は、非常に多岐にわたる末梢性/中枢性神経障害性疼痛に対し、プラセボに比して有意な鎮痛効果があるとして、神経障害性疼痛における薬物療法アルゴリズムの第一選択薬の一つとして推奨されるが、第二級アミン(ノルトリプチリン塩酸塩及びデシプラミン)を使用できない場合にのみ第三級アミン(アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩)を使用する。いずれも開始用量は就寝時に25 mg/日、忍容性が認められる場合には3~7日ごとに25 mg/日ずつ増量し、最大用量は150 mg/日である。なお、有効成分とその代謝物の血液濃度が100 ng/mLを下回る場合には慎重に用量の漸増を検討すること。

第二級アミンは、第三級アミンよりも忍容性に優れ、鎮痛効果は同等であることから好ましい。高齢患者の場合は、特にアミトリプチリン塩酸塩の使用は低用量から開始し、慎重に使用するべきである。

- 2) 標準的神経治療：慢性疼痛 日本神経治療学会治療指針作成委員会編 2010<sup>37)</sup>

三環系抗うつ薬は、慢性疼痛に対して古くから使用され、エビデンスが豊富である(エビデンスレベル Ia - 推奨度 A) ことから、第一選択薬の一つとして推奨される。三環系抗うつ薬間で鎮痛効果に大きな差異はないが、抗コリン作用の点からノルトリプチリン塩酸塩が使用しやすい。ノルトリプチリン塩酸塩が投与不可能であればアミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩及びクロミプラミン塩酸塩にも同様の効果が期待できる。いずれ

も標準投与開始量は就寝時に 10 mg/日～25 mg/日、標準維持量は 10 mg/日～75 mg/日である。眠気・ふらつき・排尿困難（尿閉）・口渇が見られやすい。高齢者では認知機能障害や歩行困難も生じやすいので漸増して確認する。三環系抗うつ薬は洞性頻脈や心室性不整脈のリスクが高まるとの報告があり、虚血性心疾患の既往がある場合には禁忌とするガイドラインもあるため、心電図による評価が望ましい。三環系抗うつ薬はうつ病と異なったメカニズムで鎮痛作用を持つと考えられ、うつ状態のない場合でも使用に問題はない。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

特になし

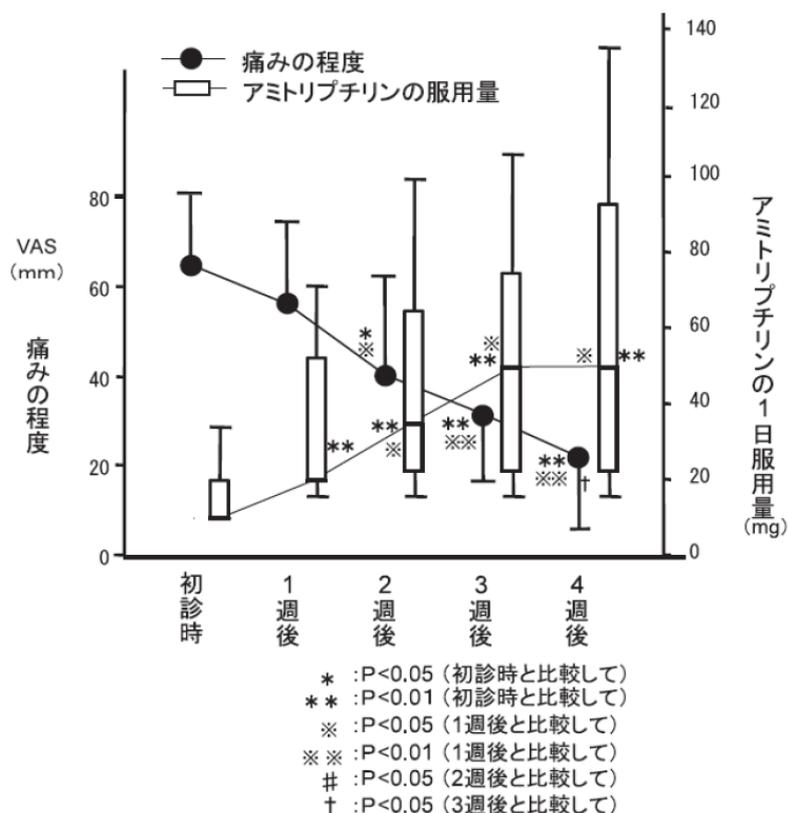
### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

#### 1) 平田和彦ら, 日本ペインクリニック学会誌, 2012; 19: 482-9<sup>38)</sup>

皮疹発症 30 日以降の帯状疱疹患者 58 例を対象に、帯状疱疹の痛みが軽減する内服量を検討する目的で後ろ向き調査が実施された。アミトリプチリン塩酸塩の服用量は下表のとおりであり、アミトリプチリン塩酸塩の増量と痛みの変化は下図のとおりであった。アミトリプチリン塩酸塩を服用し抗痙攣薬又はコデインを併用しなかった症例について、副作用は 62%（9/14 例）に認められ、認められた主な副作用は口渇、眠気・ふらつき、便秘、振戦、排尿障害等であった。減量に至った副作用は 25%（5/20 例）に認められた。

アミトリプチリン塩酸塩量 (mg/日)	初回時	最大時	維持時
10-25	16	6	6
30-50	2	5	5
60-75	0	3	4
80-100	0	1	0
110-125	0	1	1
130-150	0	2	1

例数



Amitriptyline 塩酸塩を投与した 11 症例の初診時から 4 週間目の服用量と痛みの程度を示す。

痛みは平均値と標準偏差で示し、服用量は中央値で示す。11 症例中 3 症例に併用治療があり、抗痙攣薬と神経ブロックの併用 1 症例、抗痙攣薬と 10%リドカインの外用 1 症例、10%リドカインゲルの外用 1 症例であった。

2) 伊勢馬場美香ら, 日病薬誌, 2010; 46: 1381-5<sup>39)</sup>

緩和ケア病棟のある病院 197 施設と緩和ケア病棟のない病院 203 施設を対象にアンケート調査が実施された。その結果、鎮痛補助薬はいずれの施設群でも使用されていた。また、抗うつ薬、抗痙攣薬及びステロイド薬は 90%以上の施設で使用されており、抗うつ薬では Amitriptyline 塩酸塩の使用が最も高かった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

末梢性神経障害性疼痛に対する Amitriptyline 塩酸塩の有効性については、5 (1) に示した海外臨床試験等の結果が報告されており、ヘルペス後神経痛<sup>13, 14, 17, 20, 28)</sup>、術後痛<sup>15)</sup>、多発ニューロパチーによる疼痛<sup>19)</sup> 及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛<sup>11, 12, 18, 26, 27)</sup> に対して、改善が認められたことが報告されている。

Amitriptyline 塩酸塩の末梢性神経障害性疼痛の効能・効果は、フランスで承認されて

いること並びに海外の複数のガイドライン及び教科書において末梢性神経障害性疼痛の第一選択薬として記載されていることから、外国人におけるエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も踏まえて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、臨床試験によるエビデンスはないものの、国内の教科書及びガイドラインに第一選択薬の一つとして記載されている。

さらに、アミトリプチリン塩酸塩の薬物動態及び有効性について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと等を踏まえて総合的に判断すると、アミトリプチリン塩酸塩は、日本人での末梢性神経障害性疼痛に対して一定の有効性が期待できる薬剤であると考えられる。

### （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

末梢性神経障害性疼痛に対するアミトリプチリン塩酸塩の安全性については、5（１）に示した海外臨床試験等の結果が報告されており、アミトリプチリン塩酸塩の投与中止に至った事象として、口内乾燥、倦怠感、不明瞭発語、鎮静等が認められた。また、その他の事象として便秘、疲労、発汗、浮動性めまい、悪夢、動悸、体重増加、回転性めまい、体位性低血圧、傾眠状態、嗜眠等が認められたが、多くはアミトリプチリン塩酸塩で既に知られている副作用と同様であり、末梢性神経障害性疼痛患者にアミトリプチリン塩酸塩を使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること、要望されたアミトリプチリン塩酸塩の効能について海外のガイドラインや教科書に標準的な治療法として記載されていることを踏まえると、副作用の発現に注意しながらアミトリプチリン塩酸塩を適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人の安全性に係るエビデンスは既に確立していると考えられた。

本邦における臨床試験は実施されていないものの、ガイドラインにおいて眠気、ふらつき、排尿困難及び口渇が記載されており、いずれも既にアミトリプチリン塩酸塩の添付文書で注意喚起されている事象であった。さらに、アミトリプチリン塩酸塩の既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないこと、海外におけるアミトリプチリン塩酸塩の安全性において、末梢性神経障害性疼痛に特有の副作用が生じるおそれが示されていないことから、アミトリプチリン塩酸塩を末梢性神経障害性疼痛に対して使用した際に特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

以上を踏まえて、本邦においてアミトリプチリン塩酸塩を末梢性神経障害性疼痛に対して投与した際に安全性は許容可能と考えた。

### （３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

（１）海外で実施された12の無作為化比較試験で、末梢性神経障害性疼痛に対して10 mg/日～200 mg/日の用量範囲で有効性及び安全性が報告されている。

（２）開始用量または最低用量として、国内外のガイドライン及び教科書において、末梢性神経障害性疼痛に対する用量範囲は10 mg/日がおおむね共通して記載されている。

- (3) 最高用量としては国内外のガイドライン、教科書及び文献において、150 mg/日の記載が多く、本邦における使用実態としても150 mg/日を投与されている患者が認められる。
- (4) アミトリプチリン塩酸塩の作用について、民族差・人種差を示す報告は見あたらない。
- (5) アミトリプチリン塩酸塩において既に知られている副作用を除き、日本人におけるアミトリプチリン塩酸塩を末梢性神経障害性疼痛に用いた際に重大な安全性上の問題は認められないと考えられる。

以上から、検討会議は、末梢性神経障害性疼痛に対してアミトリプチリン塩酸塩を投与した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

7 (1) 及び (2) において検討したとおり、末梢性神経障害性疼痛に関して、アミトリプチリン塩酸塩の有効性・安全性は示されていると考えるため、「末梢性神経障害性疼痛」を追加効能・効果とすることが妥当であるとする。

#### 【効能・効果】(下線部追加)

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

### (2) 用法・用量について

5 (1) に記載したとおり、海外で実施された12の無作為化比較試験ではアミトリプチリン塩酸塩10 mg/日～200 mg/日の投与による末梢性神経障害性疼痛に対する有効性が示されている。また、仏国において承認されていることに加え、国内外のガイドライン、教科書及び文献において、アミトリプチリン塩酸塩の末梢性神経障害性疼痛に対する使用が推奨されており、用量範囲は10 mg/日～150 mg/日がおおむね共通して記載されている。

以上を踏まえて、用法・用量は下記のとおりとすることが妥当であると考えられた。

#### 【用法・用量】(下線部追加)

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30～75 mgを初期用量とし、1日150 mgまで漸増し、分割経口投与する。まれに300 mg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10～30 mg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10 mgを初期用量とし、その後、年齢、

症状に応じて適宜増減するが、1日 150 mg を超えないこと。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等を踏まえると、日本人末梢性神経障害性疼痛患者に対するアミトリプチリン塩酸塩の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、安全性について、海外臨床試験等で報告されている副作用については、おおむね国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人におけるアミトリプチリン塩酸塩を末梢性神経障害性疼痛に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考える。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

### (2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

### (3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51
- 2) Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013
- 3) Attal et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2010; 17; 1113-23
- 4) 米国添付文書 (2014年8月改訂版)
- 5) 英国添付文書 (2011年3月改訂版)
- 6) 独国添付文書 (2014年2月改訂版)

- 7) 仏国添付文書 (2012年9月改訂版)
- 8) 加国添付文書 (2010年7月改訂版)
- 9) 豪州添付文書 (2012年12月改訂版)
- 10) Dworkin RH et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (suppl): S3-S14
- 11) Bansal D et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1019-26
- 12) Biesbroeck R et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995; 12: 111–20
- 13) Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 327–31
- 14) Graff-Radford SB et al. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000; 16: 188–92
- 15) Kalso E et al. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996; 64: 293–302
- 16) Kieburtz JC et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. *Neurology* 1998; 51: 1682-8
- 17) Max MB et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427–32
- 18) Morello CM et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931–7
- 19) Vrethem M et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997; 13: 313–23
- 20) Watson CP et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166–71
- 21) Mercadante S et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002; 88: 239–42
- 22) Watson CP et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29–36
- 23) Moulin DE et al.; Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13-21
- 24) McQuay HJ et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27
- 25) Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 915-20
- 26) Dallochio C et al. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 280–5

- 27) Max MB et al.; Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987, 37: 589–96
- 28) Rowbotham MC et al.; Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6: 741–6
- 29) Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005; 118: 289–305
- 30) Moore RA et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* DEC 12, CD008242, 2012
- 31) Max MB et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6
- 32) 山口徹他編, 今日の治療指針 2015 年度版, 医学書院, 2015
- 33) 泉孝英編, ガイドライン外来診療 2015 年度版, 日経メディカル開発, 2015
- 34) 真下節, 神経障害性疼痛, 克誠堂出版, 2011
- 35) Shlay JC et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. JAMA* 1998; 280: 1590-5
- 36) 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ編, 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン, 真興交易株式会社医書出版部
- 37) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編, 標準的神経治療 : 慢性疼痛, 神経治療, 2010; 27: 593-622
- 38) 平田和彦ら, 日本ペインクリニック学会誌, 2012; 19: 482-9
- 39) 伊勢馬場美香ら, 日病薬誌, 2010; 46: 1381-5