

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2008に準拠して作成



剤形	糖衣錠
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	10mg 錠：1 錠中「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 10mg 含有 25mg 錠：1 錠中「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 25mg 含有
一般名	和名：クロミプラミン塩酸塩 洋名：Clomipramine 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：1978年10月12日 薬価基準収載年月日：1974年 2月 1日 発売年月日：1973年 8月 6日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本IFは2019年9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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F 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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たなI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I Fの様式】

- ①規格はA 4判、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。
- ②I F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「I F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。

【I Fの作成】

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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2008」（以下、「I F記載要領2008」と略す）により作成

された I F 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。

[I F の発行]

- ①「 I F 記載要領2008」は、平成21年4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、「 I F 記載要領2008」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 2
2. 一般名..... 2
3. 構造式又は示性式..... 2
4. 分子式及び分子量..... 2
5. 化学名（命名法）..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2
7. CAS登録番号..... 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
3. 有効成分の確認試験法..... 4
4. 有効成分の定量法..... 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6
7. 溶出性..... 6
8. 生物学的試験法..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 7
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 7
11. 力価..... 7
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報..... 7
14. その他..... 7

V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....	8
2. 用法及び用量.....	8
3. 臨床成績.....	8
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.....	10
2. 薬理作用.....	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法.....	12
2. 薬物速度論的パラメータ.....	13
3. 吸収.....	13
4. 分布.....	13
5. 代謝.....	15
6. 排泄.....	16
7. 透析等による除去率.....	16
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.....	17
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	17
5. 慎重投与内容とその理由.....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
7. 相互作用.....	20
8. 副作用.....	23
9. 高齢者への投与.....	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	31
11. 小児等への投与.....	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
13. 過量投与.....	32
14. 適用上の注意.....	32
15. その他の注意.....	33
16. その他.....	33

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験..... 34
- 2. 毒性試験..... 35

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分..... 36
- 2. 有効期間又は使用期限..... 36
- 3. 貯法・保存条件..... 36
- 4. 薬剤取扱い上の注意点..... 36
- 5. 承認条件等..... 36
- 6. 包装..... 36
- 7. 容器の材質..... 36
- 8. 同一成分・同効薬..... 36
- 9. 国際誕生年月日..... 36
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... 37
- 11. 薬価基準収載年月日..... 37
- 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..... 37
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 37
- 14. 再審査期間..... 37
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... 37
- 16. 各種コード..... 37
- 17. 保険給付上の注意..... 37

X I. 文献

- 1. 引用文献..... 38
- 2. その他の参考文献..... 38

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況..... 39
- 2. 海外における臨床支援情報..... 41

X III. 備考

- その他の関連資料..... 42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アナフラニールはスイス、J.R.Geigy社（現ノバルティスファーマ株式会社）で開発された三環系抗うつ剤、クロミプラミン塩酸塩の製剤である。クロミプラミンはイミプラミンのイミノジベンジル核三位の炭素原子に塩素原子を結合させたものである。

本剤の臨床成績は1961年の第3回国際精神神経学会で、W.Pöldingerにより強力な抗うつ作用と感情調整作用を有することが初めて発表され、その後広範囲の臨床報告がなされ、本剤の各種うつ病、抑うつ状態に対する有効性及びに忍容性が確認された。

国内においては1967年8月より各種基礎試験ならびに臨床的検討が行われ、1973年1月にうつ病及びうつ状態の効能に対して承認された。また、本剤は遺尿症に対しても有効性が認められたことから、国内での臨床試験の結果、1974年9月に遺尿症の効能が追加承認された。

日本睡眠学会による本剤の「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」の効能効果追加要望に基づき、2013年4月26日開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請が妥当であるとの事前評価を受け、同日に厚生労働省から通知（薬食審査発0426第4号）が発出された。本通知を受け、本剤の「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」の効能・効果の追加に係わる医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2013年11月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 脳内のノルアドレナリン取り込み阻害に比して、セロトニン取り込み阻害が強い（ラット）。
- 2) 各種タイプのうつ病及びうつ状態の治療に適している。
- 3) イミプラミン等の従来の三環系抗うつ薬に比べ、臨床上の効果発現が早い。
- 4) 感情調整作用や不安鎮静作用に優れており、絶望感、苦悶、希死念慮などを伴う症例に有効である。
- 5) 遺尿症に対して効果が認められている。
- 6) うつ病・うつ状態での副作用は1,964例中673例（34.3%）に認められ、主な症状は口渇、ねむけ、立ちくらみ・めまい・ふらつき、食欲不振等であった。また、遺尿症での副作用は198例中69例（34.8%）に認められ、主な症状は食欲不振、早朝覚醒、口渇等であった。

また、重大な副作用として悪性症候群（Syndrome malin）、セロトニン症候群、てんかん発作、横紋筋融解症、無顆粒球症、汎血球減少、麻痺性イレウス、間質性肺炎、好酸球性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アナフラニール[®]錠 10mg・25mg

(2) 洋名

ANAFRANIL[®]Tablets 10mg・25mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クロミプラミン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

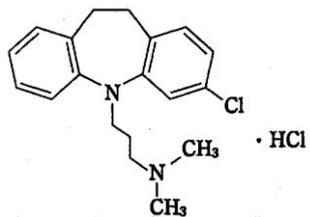
Clomipramine Hydrochloride (JAN)

Clomipramine (INN)

(3) ステム (stem)

イミプラミン類: -pramine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$

分子量: 351.31

5. 化学名 (命名法)

3-(3-Chloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b*,*f*]azepin-5-yl)-*N*,*N*-dimethylpropylamine monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS登録番号

17321-77-6 (クロミプラミン塩酸塩)

303-49-1 (クロミプラミン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

酢酸(100)に極めて溶けやすく、水、メタノール又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、無水酢酸にやや溶けにくく、アセトンに溶けにくく、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒量(mL)
酢酸(100)	0.9
水	4
メタノール	2
クロロホルム	2
エタノール(95)	21
無水酢酸	84
アセトン	810
酢酸エチル	10,000 以上
ジエチルエーテル	10,000 以上

(3) 吸湿性

臨界相対湿度 約 90% (37℃、24 時間)

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：192～196℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.8 (25℃, 80%メチルセロソルブ溶液)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (252nm) 219～223 (0.1mol/L 塩酸溶液)

pH:本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.5～5.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
温度	室温	24 ヶ月	無色透明 ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	25℃			
	35℃	12 ヶ月		
	45℃	6 ヶ月		
50℃				
湿度	35℃75%RH	3 ヶ月	無色透明 ガラス瓶 (開栓)	変化なし
光	室内散光	2 ヶ月	無色透明 ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	フェードテスター	7 時間		

試験項目：外観、融点、溶状、透過率、pH、定量、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、類縁物質

3. 有効成分の確認試験法

「日本薬局方」クロミプタミン塩酸塩の確認試験法による。

- (1) 硝酸による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 炎色反応
- (4) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

「日本薬局方」クロミプタミン塩酸塩の定量法による。

- ・ 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：糖衣錠

アナフラニール錠 10mg	成分・含量	1錠中「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 10mg		
	性状	白色の糖衣錠		
	外形	表	裏	側面
				
大きさ・質量	直径(高さ):6.1mm、厚さ:3.5mm、質量:110mg			
アナフラニール錠 25mg	成分・含量	1錠中「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 25mg		
	性状	白色の糖衣錠		
	外形	表	裏	側面
				
大きさ・質量	直径:6.0mm、厚さ:3.6mm、質量:110mg			

(2) 製剤の物性

	アナフラニール錠 10mg	アナフラニール錠 25mg
硬度	約 6 scu	約 8 scu

(3) 識別コード

錠 10mg : NF326

錠 25mg : NF327

(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

錠 10mg : 1錠中に「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 10mg を含有する。

錠 25mg : 1錠中に「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 25mg を含有する。

(2) 添加物

アナフラニール錠 10mg :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール 6000、カルナウバロウ

アナフラニール錠 25mg :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、グリセリン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、ヒマシ油、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、マクロゴール 6000、カルナウバロウ

(3) その他

特になし

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

表. アナフラニール錠 10mg、25mg の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
温度	室温	36 ヶ月	PTP 包装 ガラス瓶包装	変化なし
湿度	25℃75%RH	1 ヶ月	シャーレ (未包装)	変化なし
光	室内散光	3 ヶ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、定量

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩錠の溶出試験による。

（方法）パドル法で試験を行う。

条件：回転数 50 回転/分

試験液：水

分析法：紫外可視吸光度測定法

（結果）溶出規格を満たすとき適合する。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	45 分	80%以上
25mg	90 分	80%以上

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩錠の確認試験法による。
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩錠の定量法による。
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

イミプラミン、3-クロロイミノジベンジル

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

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

遺尿症

ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

<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。

2. 用法及び用量

- ・精神科領域におけるうつ病・うつ状態の場合

通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として1日50～100mgを1～3回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は225mgまでとする。

- ・遺尿症の場合

通常、6歳未満の幼児にはクロミプラミン塩酸塩として1日10～25mgを、また6歳以上の小児には1日20～50mgを1～2回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

- ・ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の場合

通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として1日10～75mgを1～3回に分割経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

- うつ病・うつ状態

承認時までの試験（二重盲検試験を含む）における有効率は57.6%（215/373）であった。

- 遺尿症

承認時までの試験における198例（二重盲検試験を含む）中、臨床効果の判定が可能であった194例中での有効率は74.7%（145/194）であった。

- ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日研第4号 医薬審第104号）に則り、海外における承認状況及び国内外の公表文献等を科学的根拠として、臨床試験を実施することなく、当該「効能・効果」は医学薬学上公知であるとして承認された。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

2) 比較試験

各種うつ病・うつ状態患者を対象としたイミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩との二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている。

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）

該当しない

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

三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩など）

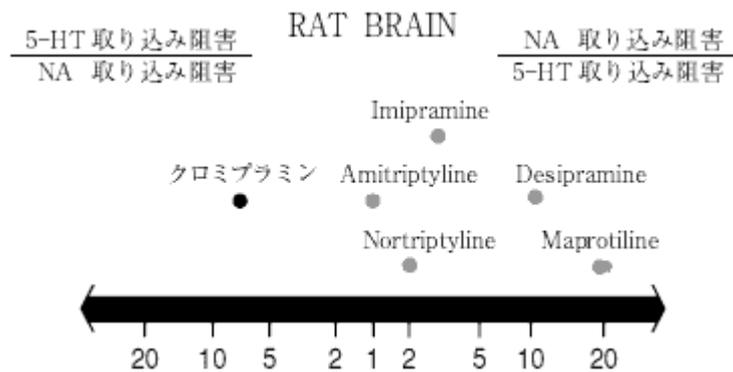
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序は確立されていないが、脳内のセロトニン（5-HT）及びノルアドレナリン（NA）の神経終末への取り込み阻害による受容体刺激の増強が抗うつ効果と結びついていると考えられている。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

各種抗うつ剤の脳内（ラット）での5-HT及びNA取り込み阻害の比 $[ED_{50}(5\text{-HT})/ED_{50}(NA)]$ は下図のとおりでクロミプラミンではNA取り込み阻害に比して、5-HT取り込み阻害が強い。¹⁾



[1] レセルピンに対する拮抗作用^{2, 3)}

レセルピンを投与したマウスでみられる痙攣閾値の低下に対してクロミプラミンはイミプラミンよりも明らかに強い作用を示すが、レセルピンによるラットの眼瞼下垂および体温下降に対する拮抗作用はイミプラミンより弱い。

① 電気ショック痙攣を指標にした実験²⁾

マウスにレセルピンを投与すると電気ショック痙攣の50%痙攣発作域値電流は約1/2に低下するが、クロミプラミンは正常動物で抗痙攣作用を示さない1~16mg/kgまでの間で投与量の増加に伴って50%痙攣発作域値電流を上昇させ、レセルピンの痙攣増強作用に拮抗した。また、50%痙攣発作閾値電流の1.5倍の電流で電撃を加えた場合の50%痙攣発作抑制量の比較では、クロミプラミンはイミプラミンに比して強い抗レセルピン作用を示した（表1）。

表1. クロミプラミン、イミプラミンの正常及びレセルピン処置マウスにおける電気ショック痙攣抑制作用

薬物	抗痙攣作用 (ED ₅₀ , mg/kg)		B/A
	レセルピン処置群 (A)	正常群 (B)	
クロミプラミン	9.0(5.8~14.0)*	35.0(23.3~52.3)	3.9
イミプラミン	31.5(23.6~42.1)*	53.0(37.9~74.0)	1.7

* p<0.05 (vs 正常群)

②ラットの眼瞼下垂を指標にした実験²⁾

ラットのレセルピン眼瞼下垂の 50%抑制率を示す量はクロミプラミンで約 50mg/kg、イミプラミンで 10mg/kg であり、クロミプラミンの効力はイミプラミンに比べて明らかに弱かった。

③マウスの体温を指標にした実験²⁾

レセルピン投与 18 時間後に薬物を皮下投与し、その 4 時間後の体温測定結果から、クロミプラミンのレセルピン低体温に対する拮抗作用はイミプラミンに比べて軽度であった。

[2] カテコールアミン作用の増強²⁾

マウスの脳室内にノルアドレナリンを投与した時にみられる体温上昇は、イミプラミンと同様クロミプラミンによって明らかに増強されるが、ノルアドレナリン投与時にみられるネコの瞬膜の増強効果はイミプラミンより弱い。

①マウスの体温変化を指標にした実験²⁾

マウス脳室内にクロミプラミン 16mg/kg 投与 1 時間後に、ノルアドレナリン 20 μ g を投与した場合、15 分後の体温上昇は明らかに増強され、通常 30 分後にみられる体温下降は上昇に逆転した。イミプラミンもクロミプラミンと同程度の作用を示した。

②ネコの瞬膜収縮を指標にした実験²⁾

ノルアドレナリンによる瞬膜収縮の用量-作用曲線を薬物の静脈内投与前後で比較した結果、クロミプラミン 0.25、0.5mg/kg でのノルアドレナリンの瞬膜収縮作用は 2 倍前後に増強されたが、1mg/kg まで増量しても作用は強くならなかった (1.6 倍)。イミプラミンの効果はクロミプラミンとほぼ類似していたが、1mg/kg では著明な増強効果を示した (9.4 倍)。

[3] 中枢抑制作用^{3~5)}

クロミプラミンはある程度の中枢抑制作用を示すが、イミプラミンに比べて強いものではなく、クロルプロマジンなどと比較するとかなり弱い。

①自発運動に及ぼす影響^{3、5)}

クロミプラミンを腹腔内投与すると、約 40mg/kg で自発運動を 50%抑制したが、皮下投与では 125mg/kg 以上でも作用は軽度であった (マウス)。

②カタレプシー作用³⁾

クロミプラミンは 50mg/kg 以上の皮下投与で軽微なカタレプシーを示したが、レセルピン及びクロルプロマジンによるカタレプシーには影響を与えなかった (マウス)。

③麻酔増強作用⁴⁾

クロミプラミンは皮下投与でバルビツレート麻酔時間を延長した。麻酔時間を 2 倍に延長する量はイミプラミン 19mg/kg、クロミプラミン 64mg/kg であった (マウス)。

④抗痙攣作用^{3、4)}

薬物の皮下投与 30 分後にマウスの大脳皮質に直接電気刺激を加えて生じる強直性痙攣に対し、イミプラミンは 4mg/kg 以上、クロミプラミンは 32mg/kg 以上で抑制作用を示した。また、クロミプラミン 50mg/kg の皮下投与 30 分後にストリキニーネ 2.5mg/kg をマウスの腹腔内に投与したが、痙攣抑制作用は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：1~2 週間程度^{6~9)}

作用持続時間：該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

血中濃度と効果の相関性は確立されていない。^{6, 10~13)}

(2) 最高血中濃度到達時間

3~5 時間 [中央値 : 5 時間 (外国人)]¹⁴⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

① うつ病患者⁶⁾

うつ病患者 18 名にクロミプラミン塩酸塩を平均 125mg/日経口投与した場合、投与開始後 1~2 週目で定常状態に達し、クロミプラミン、活性代謝物デスメチルクロミプラミンの血漿中濃度の平均値はそれぞれ 139、266ng/mL であった [測定法 : ガスクロマトグラフィー]。

なお、点滴静注の場合、経口投与に比べ、デスメチルクロミプラミンに代謝される率が低い (うつ病患者)。

② 健康成人 (外国人)¹⁴⁾

健康成人 9 名にクロミプラミン塩酸塩 50mg を経口投与した場合、投与後 3~5 時間で最高血清中濃度 16.5~48.0ng/mL (平均 27.6ng/mL) に達し、その後、半減期 15.6~35.1 時間 (平均 20.4 時間) で血中から消失した [測定方法 : ガスクロマトグラフィーマススペクトル]。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng/mL・hr)	T _{1/2} (hr)
クロミプラミン	27.6±9.3	5	489±127	20.4±6.1
デスメチル クロミプラミン	5.0±1.4	8	234±99	36.5±13.2

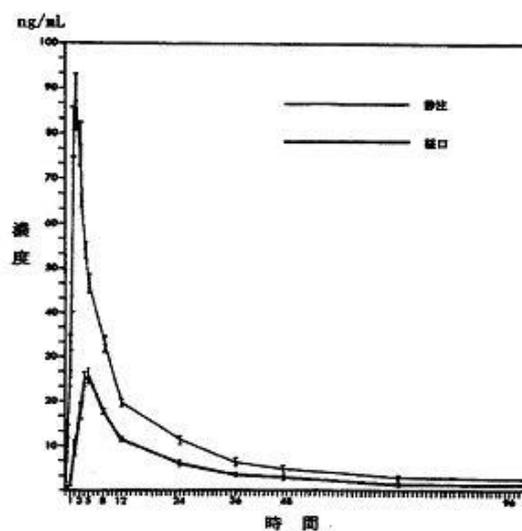


図. 健康成人 9 名にクロミプラミン塩酸塩 50mg を 1 回経口投与または静注内投与した場合のクロミプラミン塩酸塩の血清中濃度推移 (外国人)

(4) 中毒域

血中濃度との相関性は確立されていない。⁶⁾

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

$0.60 \pm 0.54 \text{ hr}^{-1}$ [健康成人(外国人)50mg 経口投与、n=9]¹⁴⁾

(3) バイオアベイラビリティ

平均 48% (36~68%)

[健康成人(外国人)50mg 経口及び点滴静脈内投与、n=9]¹⁴⁾

(4) 消失速度定数

$0.036 \pm 0.008 \text{ hr}^{-1}$ [健康成人(外国人) 50mg 経口投与、n=9]¹⁴⁾

(5) クリアランス

$0.65 \pm 0.15 \text{ L/kg/hr}$ [健康成人(外国人)50mg 点滴静脈内投与、n=9]¹⁴⁾

(6) 分布容積

$16.6 \pm 4.9 \text{ L/kg}$ [健康成人(外国人)50mg 点滴静脈内投与、n=9]¹⁴⁾

(7) 血漿蛋白結合率

約 96% (透析法、外国人のヒト血清)¹⁰⁾

3. 吸収

クロミプラミンは消化管から完全に吸収される。¹⁵⁾

<参考：ラット>

¹⁴C-クロミプラミン塩酸塩 5mg/kg 経口投与後の血中濃度は 2 時間前後に最高となるが極めて低く、かつ徐々に低下した。また、5mg/kg の経口投与後 72 時間までに投与量の 17% が尿中に、83% が糞中に排泄されたことから、消化管からの吸収が極めて良好であることが示された。¹⁰⁾

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

血液-脳関門を通過する。¹⁶⁾ (外国人データ)

(2) 血液-胎盤関門通過性

血液-胎盤関門を通過する。

クロミプラミンを服用中の母親から生まれた新生児に呼吸困難、チアノーゼ、痙攣等の離脱症状を生じたとする報告がある。¹⁷⁾

(3) 乳汁への移行性

母乳中に移行する。¹⁸⁾

乳汁中濃度は血漿中と同等か高濃度である。

(4) 髄液への移行性

髄液に移行する。クロミプラインとその代謝物の全血中濃度に対する脳脊髄液中濃度の比は低く、個体差がみられた。(外国人データ)¹⁹⁾

(5) その他の組織への移行性

<参考：マウス、ラットおよびウサギ>

分布状態は静脈内および経口投与時ともほとんど同様であり、主として肺臓、肝臓、腎臓、胃、腸管および睾丸などに速やかに移行し、時間の経過とともに速やかに減少した。²⁰⁾

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-クロミプライン塩酸塩 5mg/kg を経口投与し臓器中の放射能を測定し、未変化体の量に換算した結果、組織内濃度は低く、肝臓、胃及び腸管においてのみ 8~10 γ/g の濃度を示した。最高値は投与後 2 時間でみられるが、8 時間までの濃度の低下は僅かである。¹⁰⁾

表. ラットに ¹⁴C-クロミプライン塩酸塩を経口投与後の臓器内濃度 (n=3)

臓器名	投与後時間 (濃度= γ/g)				
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
心 臓	0.19	0.31	0.29	0.28	0.08
肺 臓	0.94	1.64	1.25	1.26	0.16
肝 臓	4.91	7.83	3.74	3.87	1.98
腎 臓	1.26	1.64	1.17	1.48	0.71
脾 臓	0.49	0.50	0.49	0.40	0.11
胃	9.47	5.89	1.70	0.74	0.14
腸 管	7.45	8.58	3.89	3.94	1.45
辜 丸	0.07	0.14	0.11	0.16	0.05
筋	0.13	0.12	0.09	0.17	0.02
脳	0.09	0.18	0.16	0.15	0.01
血 液	0.19	0.21	0.18	0.20	0.11
唾液腺	0.25	0.46	0.28	0.23	0.05
リンパ節	0.16	0.40	0.29	0.29	0.06
甲状腺	0.65	0.64	0.67	0.65	0.38
骨 髄	0.24	0.83	0.46	0.65	0.32
副 腎	0.38	0.73	0.43	0.50	0.16

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

クロミプラミン塩酸塩 1mg/kg を健康成人に 1 回経口投与した場合 1.5 時間～4 時間で最高血中濃度に達し、その後緩徐に減衰する。生物学的半減期は約 21 時間 (β -phase) である。(外国人データ)²¹⁾

クロミプラミン塩酸塩は肝臓で水酸化と脱メチル化を受け、さらに水酸化代謝物はグルクロン酸抱合を受ける。²²⁾

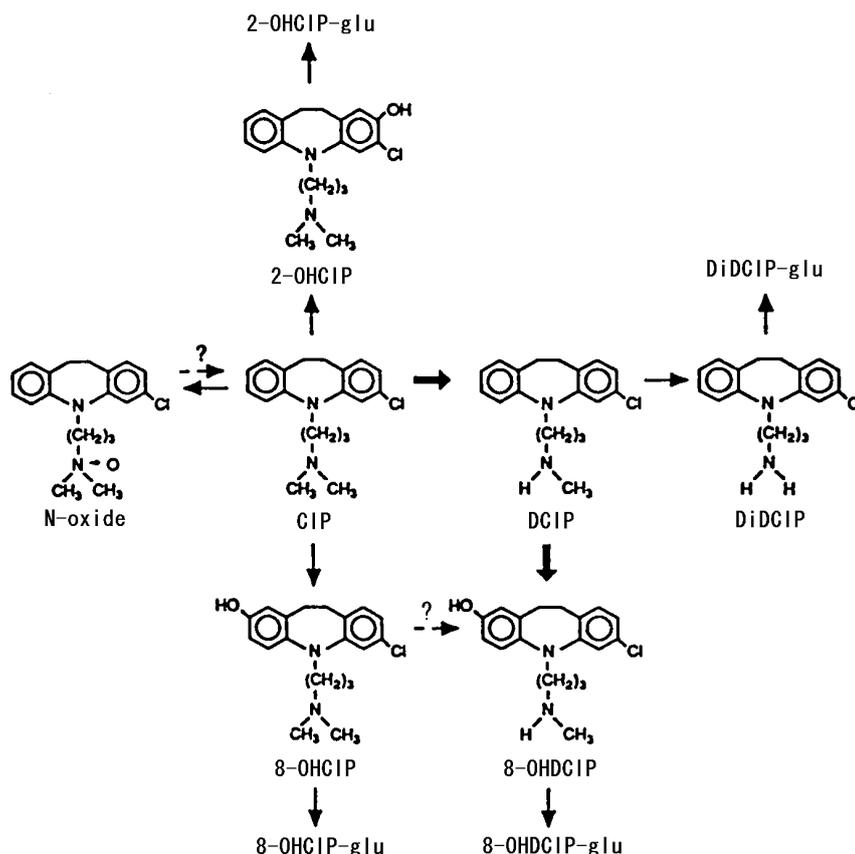


図. クロミプラミン塩酸塩 100mg を単回経口投与した場合の生体内変化
 CIP: Clomipramine, DCIP: desmethyldesethylclomipramine,
 DiDCIP: didesmethyldesethylclomipramine, N-oxide: clomipramine N-oxide
 8-OHCIP: 8-hydroxydesethylclomipramine, 2-OHCIP: 2-hydroxydesethylclomipramine
 8-OHDCIP: 8-hydroxydesethylclomipramine, glu: glucuronide

<参考: ウサギ>

クロミプラミン塩酸塩 25～50mg/kg を経口投与した後、7 日間の尿中にはグルクロン酸抱合体として投与量の約 5% が排泄された。尿中に排泄される代謝物としては脱メチル体、母核の水酸化物、N-oxide、側鎖の脱離されたものなどがみられ、フェノール性代謝物の大部分は遊離型として排泄された。²³⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与している。また、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 も関与していると考えられている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

クロミプラミンは肝臓で初回通過効果を受け、約 50% が活性代謝物であるデスマチルクロミプラミンに代謝される。(外国人データ)¹⁴⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

クロミプラミンの主代謝物デスマチルクロミプラミンは in vivo において抗うつ活性を有することが示されている。

デスマチルクロミプラミンのノルアドレナリン取り込み阻害作用は未変化体より強く、セロトニンの取り込み阻害作用はイミプラミンの代謝物デシプラミンより強い。²⁴⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中及び糞中に排泄される。¹⁵⁾

(2) 排泄率

<参考：外国人データ>

健康志願者 4 名および患者 2 名に 75~80mg を 1 回経口投与した場合、投与 12 時間後までに投与量の約 1.4~7.8% が尿中に排泄された。²⁵⁾

<参考：外国人データ>

男性志願者 2 名に ¹⁴C-クロミプラミン塩酸塩 25mg を経口投与した場合、排泄は 2/3 が抱合体で尿中に、また約 1/3 は糞便中に排泄された。未変化体及び活性代謝物の尿中排泄は投与量の 1% 以下であった。¹⁵⁾

<参考：ラット>

¹⁴C-クロミプラミン塩酸塩 5mg/kg を経口投与した場合、投与後 72 時間以内に投与量の 17% が尿中に、83% が糞中に排泄された。¹⁰⁾

表. ラットにおける ¹⁴C-クロミプラミン塩酸塩経口投与後の排泄率 (n=10)

投与後時間	排泄率、投与量に対する百分率 (%)		
	尿中排泄率	糞中排泄率	総排泄率
0~ 4 時間	1.32±0.30	—	—
0~ 8 時間	4.39±0.75	—	—
0~24 時間	15.31±0.81	73.82±3.20	89.13
0~48 時間	16.86±0.98	82.52±2.71	99.38
0~72 時間	17.14±1.00	83.25±2.70	100.39

(3) 排泄速度

「VII-2. (4) 消失速度定数」の項参照

7. 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) 閉塞隅角緑内障の患者[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。]
- (2) 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 心筋梗塞の回復初期の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 尿閉（前立腺疾患等）のある患者[抗コリン作用により症状が悪化することがある。]
- (5) MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者[発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれるおそれがある（「Ⅷ-7. 相互作用」の(1)項参照）。]
- (6) QT 延長症候群のある患者[心室性不整脈を起こすおそれがある。]

（解説）

- (1) 本剤は抗コリン作用を有しており、閉塞隅角緑内障の患者に投与した場合、散瞳とともに房水通路が狭くなり、眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
- (3) 一般に抗うつ剤は、循環器系に及ぼす影響を考慮して心筋梗塞の回復初期には禁忌とされている。このような患者では心室細動のリスクが増すと考えられる。
- (4) 一般に抗うつ剤は、抗コリン作用により排尿障害、尿閉等の副作用を示す。また、膀胱底部や近位尿道に多く分布している α -アドレナリン受容体を刺激することにより、排出路の抵抗を高めると考えられている。
- (5) 本剤は活性アミンのシナプス内への再取り込みを阻害し、受容体の感受性を増強する。MAO 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 MAO 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。
- (6) 三環系抗うつ剤による QT 延長が報告されており、QT 延長のある患者では症状悪化により心室性不整脈（Torsades de pointes）をきたすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

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) 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。]
- (2) 排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者[抗コリン作用により症状が悪化することがある。]
- (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又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。なお、米国における臨床試験の結果、本剤の用量とてんかん発作出現に明らかな相関関係が認められている。]
- (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。]
- (7) 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。]
- (8) 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。]
- (9) 副腎髄質腫瘍（褐色細胞腫、神経芽細胞腫等）のある患者[高血圧発作を引き起こすことがある。]
- (10) 重篤な肝・腎障害のある患者[代謝・排泄障害により副作用があらわれやすい。]
- (11) 低血圧のある患者[高度の血圧低下が起こることがある。]
- (12) 低カリウム血症のある患者[低カリウム状態は QT 延長の危険因子と考えられる。]
- (13) 高度な慢性の便秘のある患者[抗コリン作用により症状が悪化することがある。]
- (14) 小児又は高齢者[小児に投与する場合には 4 歳以上に投与することが望ましい（「VIII-9. 高齢者への投与」、「VIII-11. 小児等への投与」の項参照）。]

（解説）

- (1) 本剤は抗コリン作用があるため、開放隅角緑内障の患者に投与した場合に、眼圧が上昇し、症状を悪化させる急性緑内障発作のリスクを完全には否定できないため、慎重に投与すること。
- (2) 禁忌(1)、(4)項参照
- (3) 一般に三環系抗うつ剤は、常用量では抗コリン作用、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる心拍数増加、心収縮力増加等の促進作用を示し、大量投与では心ブロック、QT 延長等の刺激伝導系の抑制作用を示す。心疾患又は甲状腺機能亢進症のある患者では循環器系への影響を考慮し慎重に投与する。
- (4) 一般に三環系抗うつ剤は痙攣閾値を下げるといわれている。（「VIII-8. (2) 重大な副作用 3）」の項参照）

- (5) 躁うつ病患者は常に躁転を考慮する必要がある。抗うつ剤治療によるうつ状態軽快後に躁状態になることがあり、またうつ病の比較的初期及び回復期には自殺企図が多いとされていることから慎重に投与する。
- (6) 三環系抗うつ剤は幻覚、せん妄、錯乱等の副作用を起こすことがあり、統合失調症患者に投与する場合には、常に症状悪化の可能性を考慮しつつ治療にあたる必要がある。
- (9) 褐色細胞腫、神経芽細胞腫は、カテコールアミン（以下 CA）を産生し、貯蔵・分泌するが、このような患者に交感神経終末にて CA 再取り込みを阻害する本剤を投与すると CA 蓄積を生じ、CA の生理作用が増強するため、高血圧発作（頭痛、発汗、心悸亢進等）が惹起されるおそれがある。
- (10) 一般に重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が低下しており、血漿からのクリアランスが低下するため副作用があらわれやすく、また本剤は主に腎から排泄されるため、腎機能障害患者では本剤の蓄積により副作用があらわれやすいことから、慎重に投与する。
- (11) 抗うつ剤による起立性低血圧は主にアドレナリン性 α_1 受容体阻害作用が関与しているとされており、めまい、ふらつき等も多くは起立性低血圧が原因と考えられている。これらの症状は投与開始早期より出現し、投与中に軽快していくことが多いため、少量から漸増し慎重に投与する。
- (12) 低カリウム状態は QT 延長の危険因子とされており、低カリウム血症の患者では、必ずカリウム値補正後に慎重に投与する。
- (13) 便秘は抗コリン作用に基づくもので、腸管運動の減少により生じるため、高度の慢性便秘がある場合は慎重に投与する。
- (14) 本剤は遺尿症に対して小児に使用される。一般に排尿調節は 3 歳頃に可能になり、薬物療法の対象は排尿調節が一応完成される 4 歳以上とされている。本剤を小児遺尿症に使用する場合は、病態、年齢及び遺尿の頻度等を考慮し 4 歳以上に投与することが望ましい。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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ため、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、けん怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害、筋攣縮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) ナルコレプシーに伴う情動脱力発作を有する患者では、投与量の急激な減少ないし投与の中止により、反跳現象（情動脱力発作の急速な増悪）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。

(解説)

- (2) うつ病の比較的初期及び回復期に自殺企図が多いとされており、特に重症うつ病患者への投与初期には患者の状態によって入院の必要性も考慮し、うつ症状から有意に回復するまで患者を十分観察すること。
- (6) 本剤中断後では20～55%において、全身の不快感をはじめとする様々な症状を呈する。離脱症状は断薬後2～3日以内に起こり、就寝前、あるいは食後の服薬を1回行わなかっただけでも様々な自律神経症状を呈したとの報告がある。
- (7) 日本睡眠学会のナルコレプシーの診断・治療ガイドラインにおいて、情動脱力発作を含めたREM睡眠関連症状に対する治療として、「薬剤を急速に中断すると、反跳現象により、症状が急速に増悪する可能性があることに留意したい。」と記載がある。

7. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与している。また、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 も関与していると考えられている。

(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
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト)	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。 MAO 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MAO 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。	本剤は活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害して、受容体の感受性を増強する。

(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
副交感神経刺激剤 ピロカルピン セビメリン	これらの薬剤の作用が減弱されることがある。	本剤の抗コリン作用によりこれらの薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。
抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル アトロピン等	口渇、便秘、尿閉、視力障害、眠気等があらわれることがある。	いずれも抗コリン作用を有するため。
アドレナリン作動薬 アドレナリン ノルアドレナリン フェニレフリン等	心血管作用（高血圧等）を増強することがある。	本剤は交感神経末梢へのノルアドレナリン等の取り込みを抑制し、受容体部位へのアドレナリン作動性を上昇させ、作用を増強させる。
アトモキセチン	相互に作用が増強するおそれがある。	ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 全身麻酔剤 ハロタン等 抗不安剤 アルプラゾラム等 アルコール サリドマイド	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
フェノチアジン系精神神経用剤 レボメプロマジン等	鎮静、抗コリン作用の増強があらわれることがある。	いずれも中枢神経抑制作用、抗コリン作用を有するため。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミン パロキセチン等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。また、相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） ミルナシبران リチウム製剤 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン イミプラミン 等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝酵素誘導作用をもつ 薬剤 バルビツール酸誘導 体 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン 等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられている。
フェニトイン	他の三環系抗うつ剤（イミプラミン）で、フェニトインの作用が増強するとの報告がある。	フェニトインの代謝が阻害され、フェニトインの血中濃度が上昇すると考えられている。
抗不整脈剤 キニジン プロパフェノン メチルフェニデート シメチジン 黄体・卵胞ホルモン製剤 シナカルセト サキナビル	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤により、本剤の肝代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられている。
テルビナフィン	他の三環系抗うつ剤（イミプラミン）で活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	テルビナフィン CYP2D6 の阻害により、イミプラミン又はその活性代謝物の代謝が遅延する
ホスアンプレナビル	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ホスアンプレナビルの活性代謝物であるアンプレナビルは本剤の代謝を競合的に阻害すると考えられる。
降圧剤 グアネチジン	降圧剤の作用を減弱することがある。	本剤がアドレナリン作動性神経遮断作用を有する降圧剤の交感神経ニューロンへの取り込みを阻害する。また、本剤は交感神経ニューロンへのカテコラミン取り込み阻害作用も有する。
インスリン製剤 インスリン スルフォニル尿素系糖 尿病用剤 グリベンクラミド グリクラジド	併用により過度の血糖低下を来すことがある。	本剤での機序は不明であるが、他の三環系抗うつ剤（ドキシペミン）により低血糖に対する反応性が変化するか、インスリンに対する感受性が増大し、血糖降下作用が増強すると考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	他の三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン）との併用によりクマリン系抗凝血剤の血中濃度半減期が延長するとの報告がある。	機序不明。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤との併用により抑うつが再発又は悪化することがある。	本剤の代謝促進又は両剤の受容体レベルでの拮抗作用によるものと考えられている。
電気ショック療法	痙攣閾値を低下させ、痙攣状態に陥るおそれがある。	本剤は痙攣閾値を低下させると考えられている。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 スニチニブ ダサチニブ マプロチリン等	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため。
デスマプレシン	低ナトリウム血症性の痙攣発作を起こすことがあるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	いずれも低ナトリウム血症があらわれるおそれがあるため。
ゾニサミド	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれるおそれがある。	相加・相乗作用によると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

うつ病・うつ状態での副作用は、承認時まで及び承認後の副作用調査例数の累計 1,964 例中 673 例 (34.3%) に認められ、主な症状としては口渇 351 件 (17.9%)、
ねむけ 152 件 (7.7%)、立ちくらみ・めまい・ふらつき 144 件 (7.3%)、食欲不振 76 件 (3.9%) 等がみられている。

遺尿症での副作用は、承認時までの調査 198 例 (二重盲検比較試験を含む) 中 69 例 (34.8%) に認められ、主な症状としては食欲不振 31 件 (15.7%)、早朝覚醒 23 件 (11.6%)、口渇 18 件 (9.1%) 等がみられている。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) : 無動緘黙、強度の筋強剛、嚙下困難、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。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、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 2) **セロトニン症候群（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、これらの症状が出現した場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 3) **てんかん発作（頻度不明）**：てんかん発作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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 5) **無顆粒球症、汎血球減少（頻度不明）**：無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等）、汎血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する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。
- 6) **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）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。
- 7) **間質性肺炎、好酸球性肺炎（頻度不明）**：発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：症状として低ナトリウム血症、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。
- 9) **QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動（頻度不明）**：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。
- 10) **肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) 一般に抗うつ剤投与後に起こる悪性症候群は投与開始数週間から数ヵ月後に発症し、39度以上の高熱、重度の昏迷、無動・振戦等の錐体外路症状、発汗・尿閉・血圧の変動などの自律神経障害、嚥下困難、呼吸不全、腎障害等があらわれる。治療は、原因薬剤の中止、対症療法として全身冷却、体液電解質バランスの是正、腎障害等の合併症予防、ダントロレン、プロモクリプチン等の投与を行う。

- 2) セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進した結果発現すると考えられており、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、リチウム製剤、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤により生じることがあり、これら薬剤の併用により起こりやすいとされている。
- 3) 一般に抗うつ剤による痙攣発作のほとんどは全身性強直間代痙攣発作で、発作の持続時間は数十秒から数分間であり、意識消失を伴い、時に尿失禁、咬舌もみられる。痙攣発作出現の数時間から数日前に前駆症状あるいは予告徴候と考えられる症状がみられるとの報告があり、神経症状としてミオクロヌス、口周囲部ジスキネジア等の不随意運動が、身体症状として嘔気、嘔吐、胸部不快感などが報告されている。
- 4) 横紋筋融解症は早期診断が最も重要であり、薬剤性が考えられる場合は直ちに原因薬剤を中止する。クロミプラミン注射液による横紋筋融解症が報告されているが機序は不明である。
- 5) 三環系抗うつ剤による顆粒球減少症は直接的な骨髄毒性とする報告がみられているが、詳細は不明である。処置としては原因薬剤を中止し、必要に応じて抗生剤、G-CSF 等を投与する。
- 6) 三環系抗うつ剤の麻痺性イレウスは、抗コリン作用による腸管蠕動運動抑制、腸管拡張が主な原因と考えられおり、処置として原因薬剤の中止、下剤、浣腸、輸液、腸管蠕動運動促進剤の投与等が行われる。また、麻痺性イレウスで循環不全からショック状態になった場合は、フェニレフリン、ノルアドレナリンの使用が勧められている。
- 7) 好酸球性肺炎はアレルギー機序が関与していると考えられているが、本剤での間質性肺炎の機序は不明である。治療としては投与を中止し、必要に応じて呼吸管理、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。
- 8) 三環系抗うつ剤の SIADH の発症機序としては、直接の抗利尿ホルモン (ADH) 分泌亢進作用、腎集合管での ADH 作用の増強、抗コリン作用による口渴刺激の中枢神経を介しての分泌作用等があるが、詳細な機序は不明である。本剤による報告では、投与開始後約 10 日から数ヶ月で発症するといわれており、処置としては投与を中止し、高張 Na 等で治療を行う。
- 9) 本剤による QT 延長、心室頻拍、心室細動の症状として、嘔吐、胸部圧迫感、苦悶表情、失神等がみられる。一般に薬剤性 QT 延長の治療法としては全薬剤を中止し、必要に応じて体外式人工ペースメーカーの挿入等が行われる。ジルチアゼム、硫酸マグネシウム等が有効であったとの報告がみられている。
- 10) 抗うつ剤による肝障害は過敏性機序によるものが多いとされ、発熱、発疹、黄疸、消化器症状、好酸球増加、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン上昇等を生じる。これら検査値異常は投薬開始後 30 日以内に発現することが多いとされるため、投与開始 1 ヶ月間は定期的検査が必要と考えられる。

(3) その他の副作用

	5%以上又は 頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
循環器	起立性低血圧、心電図異常（QT延長等）、頻脈、不整脈、心ブロック、血圧上昇	血圧降下、動悸	—
精神神経系 ^{注1)}	眠気、知覚異常、幻覚、せん妄、精神錯乱、攻撃的反応、激越、悪夢、抑うつ悪化、記憶障害、離人症、ミオクロヌス、意識障害	パーキンソン症状・振戦・アカシジア等の錐体外路障害、躁状態、不眠、あくび、性機能障害	言語障害、不安、集中力欠如、運動失調
抗コリン作用	口渇、眼内圧亢進、緑内障、尿閉	排尿困難、視調節障害（散瞳等）、便秘	—
皮膚 ^{注2)}	光線過敏症、脱毛	—	—
過敏症 ^{注2)}	—	発疹、そう痒感	—
血液 ^{注3)}	白血球減少、血小板減少、紫斑、点状出血、好酸球増多	—	—
肝臓 ^{注4)}	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	—	—
消化器	味覚異常	悪心・嘔吐、食欲不振	下痢
内分泌	プロラクチンの分泌促進、乳房肥大、乳汁漏出、体重増加	—	—
長期投与 ^{注5)}	口周部等の不随意運動	—	—
その他	ふらつき・めまい、食欲亢進、浮腫	けん怠感、脱力感、頭痛、発汗、異常高熱、熱感	—

注1) このような場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
注2) このような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。異常が認められた場合には投与を中止すること。
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。

(解説)

- 1) 循環器：起立性低血圧は投与開始早期より出現し、投与中に軽快することが多いとされている。三環系抗うつ剤は血漿中より心筋に多く蓄積するため、過量服用時には不整脈、心ブロック等がみられることがある。頻脈は、主として抗コリン性の副作用と考えられるが、時には血圧低下の代償結果としてみられる。血圧上昇は、ノルアドレナリンの神経終末への取り込み阻害による昇圧作用増強等が考えられている。

- 2) 精神神経系：眠気は抗うつ剤の投与開始時に高頻度に出現するが、数日以内に慣れを生じ消失することが多く、抗ヒスタミン作用の関与が考えられている。幻覚の多くは統合失調症患者への使用例であり、睡眠障害、悪夢、興奮しやすいなどの症状発現後、更に投与継続した際に幻覚に進行することが多いとされ、治療としては減量・中止が原則で、ハロペリドール等を投与する。錐体外路症状の原因として大量投与、加齢、脳器質障害などがあげられる。ジストニアは持続的筋緊張による捻転性あるいは反復性の緩徐な不随筋運動とその持続によって起こる姿勢異常を示す。アカシジアは静座不能、静止不能で、「じっとしてられない」、「下肢がムズムズする」と訴える。薬剤性パーキンソニズムでは無動、固縮に比べ静止時振戦は少なく、前屈姿勢、流涎等のパーキンソン病類似の症状を示すことがある。口部ジスキネジアは、口、舌等の常同的な不随筋運動で、抗精神病薬投与後数ヵ月～数年で発症する遅発性ジスキネジアに代表される。ミオクロヌスは、セロトニン過剰等が原因として考えられている。振戦の多くは姿勢性の手指振戦としてみられ、不安、緊張で誘発されやすいとされている。せん妄、錯乱はまれに中枢性の抗コリン作用の結果起こるとされている。性機能障害は男性では性欲低下、インポテンツ等が、また女性ではオルガスムス消失等が認められることがあり、対処法として減量、セロトニン拮抗薬（シプロヘプタジン）、ベタネコール塩化物が有効とされている。
- 3) 抗コリン作用：口渇は抗コリン性副作用として最も高頻度に見られるが、服用中に軽減することが多く、減量中止に至ることは少ないとされる。唾液分泌減少による口内乾燥のため、通常飲水では改善されない。高度の場合はエチルシステイン塩酸塩、ベタネコール塩化物等を投与する。排尿障害は特に男性高齢者で前立腺肥大を伴う場合は高率で出現するが、女性にもみられる。尿閉をきたすこともある。視調節障害は継続中に消失していくことが多いとされ、ピロカルピン点眼が有効なこともあるが、高齢者で持続する場合は眼科受診がすすめられる。眼内圧亢進、緑内障は高齢者では注意が必要で、眼痛を伴うかすみ目、眼充血等が危険徴候としてあげられ、急性増悪時にはピロカルピン点眼、アセタゾラミド等の投与を行う。便秘はうつ病の身体症状としても頻度が高く、副作用と重なる面も多い。水分摂取をすすめ緩下剤投与にて対処し得るが、高単位ビタミンB₁投与がよいとされている。高齢者では麻痺性イレウスを起こすことがあり、排便の管理は大切で、グリセリン浣腸、クエン酸マグネシウム、ヒマシ油等を適宜投与することもある。
- 4) 皮膚：三環系抗うつ剤はフェノチアジン誘導体と分子構造が類似しており、光線過敏型薬疹を起こすことが知られている。
- 5) 過敏症：薬疹が疑われる場合は投与を中止し、必要に応じて抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等を投与する。
- 6) 血液：白血球減少は、通常原因薬剤の投与中止により1～2週間以内に回復するとされている（「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用 5）」の項参照）。定期的に血液検査を実施することが望ましい。
- 7) 肝臓：「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用 10）」の項参照。

- 8) 消化器：悪心・嘔吐が一過性にみられたり、口渇によって食欲低下をきたすことがあるが、麻痺性イレウスの症状として悪心・嘔吐、食欲不振が認められることがあり、注意が必要である。本剤の味覚異常の機序は不明であるが、一般に胃腸障害に付随する症状のほか、亜鉛欠乏が原因と考えられている。対処法として減量・中止を考慮し、原疾患の治療を優先する場合は硫酸亜鉛等の内服、亜鉛含有食品の食事指導等を行う。
- 9) 内分泌：三環系抗うつ剤はプロラクチンを増加させることが知られており、乳汁漏出、乳房肥大、無月経等があらわれることがある。機序は十分解明されていないが、視床下部でプロラクチン抑制因子であるドパミンを下げることによりプロラクチンが増加すると考えられ、他にセロトニン、ノルアドレナリン系等の関与も考えられている。
- 体重増加はうつ症状改善に伴う食欲の改善、抗うつ剤投与中の基礎代謝の低下、炭水化物嗜好性の増加等が考えられている。摂食亢進の機序として、視床下部ヒスタミンにより調節されている摂食抑制効果が、抗うつ剤のもつH₁受容体阻害作用により抑制され、結果として摂食量が増えると考えられている。
- 10) 長期投与（口周囲部等の不随意運動）：遅発性ジスキネジアは抗精神病薬等の治療後に出現する口周囲を中心とする不随意運動で、大部分は非可逆性に持続し、高齢者に出現しやすい傾向がある。三環系抗うつ剤の長期投与によっても発現するとされ、抗コリン作用の影響が考えられているが、ドパミン系活動亢進の影響も推測されている。効果的な処置は知られていないため、初期症状である舌の細かい異常運動の発現をみた場合は投与を中止する。
- 11) その他：ふらつき、めまいはよくみられる副作用で、大部分は起立性低血圧によると考えられる。めまい感は治療初期にみられ、通常速やかに耐性があらわれるとされている。発汗は特に夜間に頭部、首、上肢によくみられる。機序は不明であるが、相対的な α アドレナリン過剰刺激が発汗を起こす原因と示唆されており、 α アドレナリン受容体拮抗剤が過剰な発汗を抑制できると考えられている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

アナフラニール錠の副作用種類別発現状況（うつ病・うつ状態）

	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (1977年4月30日迄)	合計
調査施設数	21	212	233
調査症例数	483	1,481	1,964
副作用発現症例数	274	399	673
副作用発現件数	572	785	1,357
副作用発現症例率	56.73%	26.94%	34.27%

副作用の種類	承認時迄 (%)	承認時以降 (%)	合計 (%)
消化器	178(36.83)	321(21.67)	499(25.41)
悪心・嘔吐	30(6.21)	28(1.89)	58(2.95)
食欲不振	22(4.55)	54(3.65)	76(3.87)
便秘	22(4.55)	49(3.30)	71(3.62)
下痢	2(0.41)	5(0.33)	7(0.36)
胃痛	1(0.21)	—	1(0.05)
腹痛	—	5(0.33)	5(0.25)
胃・腹部不快感	—	6(0.40)	6(0.31)
胃腸障害	—	2(0.14)	2(0.10)
口腔粘膜の発赤腫脹	1(0.21)	—	1(0.05)
舌あれ	1(0.21)	—	1(0.05)
口渇	133(27.54)	218(14.72)	351(17.87)
精神神経系	189(39.13)	273(18.43)	462(23.52)
眠気	65(13.46)	87(5.87)	152(7.74)
睡眠障害	16(3.31)	44(2.97)	60(3.05)
不穏・焦燥	3(0.62)	8(0.54)	11(0.56)
躁状態	—	7(0.47)	7(0.36)
妄想	—	1(0.07)	1(0.05)
落ち着きがない	—	7(0.47)	7(0.36)
ねぼけ	—	5(0.33)	5(0.25)
てんかん大発作	—	1(0.07)	1(0.05)
立ちくらみ・めまい・ふらつき	64(13.25)	80(5.40)	144(7.33)
振戦	36(7.45)	32(2.16)	68(3.46)
発汗(寝汗)	23(4.76)	10(0.68)	33(1.68)
頭痛・頭重	19(3.93)	4(0.27)	23(1.17)
しびれ	5(1.04)	1(0.07)	6(0.31)
咬筋攣縮	2(0.41)	—	2(0.10)
筋強縮	1(0.21)	2(0.14)	3(0.15)
痙攣	1(0.21)	2(0.14)	3(0.15)
流涎	1(0.21)	1(0.07)	2(0.10)
頭がボーッとする	—	2(0.14)	2(0.10)
舌のもつれ	5(1.04)	1(0.07)	6(0.25)
パーキンソン様症状	—	1(0.07)	1(0.05)
運動失調	—	1(0.07)	1(0.05)
言語障害	1(0.21)	—	1(0.05)
皮膚	6(1.24)	7(0.47)	13(0.66)
発疹	3(0.62)	7(0.47)	10(0.51)
皮膚乾燥感	2(0.41)	—	2(0.10)
そう痒感	1(0.21)	—	1(0.05)
全身症状	34(7.04)	48(3.24)	82(4.18)
不快感	1(0.21)	3(0.20)	4(0.20)
倦怠感	21(4.34)	26(1.75)	47(2.39)
疲労感	4(0.83)	3(0.20)	7(0.36)
熱感	4(0.83)	—	4(0.20)
発熱	—	2(0.14)	2(0.10)
脱力感	2(0.41)	14(0.95)	16(0.81)
胸部圧迫感	1(0.21)	—	1(0.05)
顔面紅潮	1(0.21)	—	1(0.05)
違和感	2(0.41)	—	2(0.10)
泌尿器	14(2.90)	27(1.82)	41(2.09)
排尿障害	12(2.48)	25(1.69)	37(1.88)
頻尿・尿失禁	2(0.41)	2(0.14)	4(0.20)

副作用の種類	承認時迄 (%)	承認時以降 (%)	合計 (%)
心・血管系	47(9.73)	24(1.62)	71(3.62)
血圧下降	23(4.76)	18(1.22)	41(2.09)
心悸亢進	15(3.11)	5(0.33)	20(1.02)
循環不全	9(1.86)	—	9(0.46)
頻脈	—	1(0.07)	1(0.05)
筋・骨格系	2(0.41)	1(0.07)	3(0.15)
肩こり	2(0.41)	—	2(0.10)
足痛	—	1(0.07)	1(0.05)
呼吸器系	1(0.21)	3(0.20)	4(0.20)
鼻閉	1(0.21)	2(0.14)	3(0.15)
鼻出血	—	1(0.07)	1(0.05)
感覚器系	7(1.45)	8(0.54)	15(0.76)
耳鳴	1(0.21)	3(0.20)	4(0.20)
眼調節障害	6(1.24)	5(0.33)	11(0.56)
その他	5(1.04)	3(0.20)	8(0.41)
朝起きられない	—	1(0.07)	1(0.05)
射精不能	1(0.21)	1(0.07)	2(0.10)
あくび	4(0.83)	1(0.07)	5(0.25)

アナフラニール錠の副作用種類別発現状況（遺尿症）

	承認時
調査症例数	198
副作用発現症例数	69
副作用発現件数	159
副作用発現率	34.85%

副作用の種類	発現件数 (%)
消化器	59(29.80)
食欲不振	31(15.66)
口渇	18(9.09)
嘔気	4(2.02)
腹痛	5(2.53)
下痢	1(0.51)
精神神経系	75(37.88)
寝汗	4(2.02)
冷汗	1(0.51)
寝つきが悪い	9(4.55)
浅眠	8(4.04)
早朝覚醒	23(11.62)
めまい	5(2.53)
ねむけ	10(5.05)
特にほがらか	2(1.01)
落ち着きがない	7(3.54)
ひきつけ	1(0.51)
頭痛	1(0.51)
興奮気味	1(0.51)
寝ついたときピクピク動く	1(0.51)

副作用の種類	発現件数 (%)
手がピクピクする	1(0.51)
高い所に登りたがる	1(0.51)
皮膚	1(0.51)
湿疹	1(0.51)
全身症状	18(9.09)
だるい	10(5.05)
倦怠	1(0.51)
しんどい	1(0.51)
元気がない	5(2.53)
発熱	1(0.51)
泌尿器系	2(1.01)
尿の出が悪い	2(1.01)
呼吸器系	1(0.51)
鼻出血	1(0.51)
筋・骨格系	1(0.51)
足痛	1(0.51)
その他	2(1.01)
朝起きられない	1(0.51)
食後すぐ横になる	1(0.51)

(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

- 1) 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 発疹、そう痒感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、投与を中止すること。

9. 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。]

(解説)

一般に高齢者は、排泄等の生理機能が低下しており、また腸管運動低下により吸収、排泄も遅れ、血中濃度の急激な上昇や副作用の出現に注意すべきである。高齢者では抗コリン作用として口渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等の副作用があらわれやすく、また強く出る傾向がある。高齢者には少量から開始して徐々に増量し、症状の改善度など患者の状態を観察しながら、漸増漸減で用いるなど慎重に投与する。(VIII-5. 慎重投与(14)の項参照)

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投与しないことが望ましい。[新生児に呼吸困難、嗜眠、チアノーゼ、興奮性、低血圧、高血圧、痙攣、筋痙縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期に本剤を投与された患者群において、胎児での心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)の相対リスクは本剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。動物実験(ウサギ)において静脈内投与した場合、胎児死亡率の増加が認められている。また、他の三環系抗うつ剤(イミプラミン)の動物実験(ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行する。]

(解説)

- (1) 動物実験では、ウサギに5mg/kgを静脈内に投与した実験で胎児死亡率の増加がみられているが、マウス、ラット、ウサギの器官形成期投与試験では催奇形作用は認められていない。ヒトでは、本剤を妊娠中に投与された母親より生まれた新生児に、生後間もなく痙攣発作、神経過敏、体温低下、チアノーゼ等が生じた例が報告されている。
- (2) ヒトで母乳中へ移行することが認められており、母乳を摂取した乳児に有害反応を起こす可能性があるため、本剤服用中は授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

小児に投与する場合には4歳以上に投与することが望ましい。[低出生体重児、新生児又は乳児に対する使用経験がない。]

(解説)

「Ⅷ-5. 慎重投与(14)」の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候・症状²⁶⁾：

最初の徴候、症状は通常服用30分～2時間後に高度の抗コリン作用を主症状として出現する。

中枢神経系：眠気、昏迷、意識障害、運動失調、情動不安、激越、反射亢進、筋強剛、アテトーシス及び舞踏病アテトーシス様運動、痙攣、セロトニン症候群

心血管系：低血圧、頻脈、不整脈、伝導障害、ショック、心不全、非常にまれにQT延長、トルサード・ド・ポアン、心停止

その他：呼吸抑制、チアノーゼ、嘔吐、散瞳、発汗、乏尿、無尿等

処置²⁶⁾：

特異的な解毒剤は知られていない。催吐もしくは胃洗浄を行い活性炭を投与する。なお、腹膜透析又は血液透析はほとんど無効である。

必要に応じて、次の様な処置を行う。症状が重篤な場合には、直ちに入院させ、少なくとも48時間は心モニターを継続する。心電図に異常がみられた患者は、心電図が正常に復した後であっても再発の可能性があるため、少なくとも72時間は、心機能の観察を継続すること。

○呼吸抑制：挿管及び人工呼吸

○高度低血圧：患者を適切な姿勢に保ち、血漿増量剤、ドパミン、あるいはドブタミンを点滴静注

○不整脈：症状に応じた処置を行うこと。ペースメーカー挿入を必要とする場合もある。低カリウム血症及びアシドーシスがみられた場合はこれらを是正する。

○痙攣発作：ジアゼパム静注又は他の抗痙攣剤（フェノバルビタール等）投与（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）

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) 三環系抗うつ剤の長期投与で歯発現の増加を招くことが報告されている。
- (2) 連用中は定期的に肝・腎機能検査及び血液検査を行うことが望ましい。
- (3) 本剤投与中にコンタクトレンズを使用している場合、角膜上皮の障害があらわれるおそれがある。[本剤は抗コリン作用があり、涙液分泌を減少させるため。]
- (4) 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。
- (5) 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。

(解説)

- (1) 唾液分泌はアドレナリンおよびコリンにより促進されるが、抗うつ剤の末梢性抗コリン作用により唾液分泌量が減少し、口内乾燥をきたし、虫歯の発現と増加を招くと考えられる。三環系抗うつ剤長期投与時での定期的な歯科検査がすすめられている。対症療法として(無糖)ガム、甘味料、ビタミンC錠摂取により唾液分泌促進が期待できる。
- (2) 「Ⅷ-5. 慎重投与(10)」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用(10)」の項参照
- (3) コンタクトレンズ装着により角膜びらんなどの角膜上皮障害が起こることが知られており、その原因のひとつにドライアイが指摘されている。本剤は抗コリン作用により涙液分泌を減少させる可能性がある。
- (4) FDAがうつ病又は他の精神疾患患者に関する複数の臨床試験を解析した結果、24歳以下の若年患者で抗うつ剤投与群の自殺念慮や自殺企図の発現リスクがプラセボ群に比較して高いことが判明したため追記された。
- (5) 欧州医薬品庁(EMA)の医薬品安全性監視作業部会(PhVWP)は、メカニズムは不明であるが、主に50歳以上の患者においてSSRI、三環系抗うつ薬の投与による骨折のリスク上昇に関する疫学的知見があるため、注意喚起を行うよう勧告を行った。これを受けて国内でも検討が行われ、注意喚起することとなった。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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

試験項目	動物種 投与経路	投与量	試験結果
脊髄反射（膝蓋腱反射、 屈曲反射）に及ぼす作用 ⁵⁾	ネコ i. v.	1, 2, 4 mg/kg	単シナプス性脊髄反射は影響なし。 2mg/kg 以上で多シナプス性脊髄反 射を軽度抑制
神経-筋体液伝達に及ぼ す作用 ⁵⁾	ネコ i. v.	0. 25~4 mg/kg	影響なし
交感神経節に及ぼす作用 ⁵⁾	ネコ i. v.	1, 2, 4 mg/kg	影響なし
抗アセチルコリン、抗ヒ スタミン作用 ^{3) 5)}	イヌ i. v.	1, 2, 4, 8 mg/kg	2mg/kg 以上でアセチルコリン、ヒス タミンによる降圧を抑制
	ネコ i. v.	0. 1~3 mg/kg	3mg/kg 以上でアセチルコリンによ る降圧を抑制。1mg/kg でヒスタミン による降圧を抑制
胃運動に及ぼす影響 ⁵⁾	イヌ i. v.	0. 25~8 mg/kg	2mg/kg 以上で胃運動を抑制
腸管運動に及ぼす影響 ⁵⁾		0. 125~2 mg/kg	0. 25mg/kg 以上で腸管運動を抑制
唾液分泌抑制作用 ⁵⁾	イヌ i. v.	4, 8, 16 mg/kg	唾液分泌を抑制
散瞳作用 ⁵⁾	イヌ i. v.	2, 4, 8, 16 mg/kg	4mg/kg 以上で明らかな散瞳がみら れ、8mg/kg で瞳孔の大きさは約 2 倍 に拡大し、約 2 時間持続
胃液分泌に対する作用 ⁵⁾	ラット s. c.	64~500 mg/kg	胃液分泌量を抑制したが、酸度は殆 ど変化なし
摘出腸管、子宮での実験 ⁵⁾	モルモット 摘出回腸	0. 5~4 μ g/mL	運動振幅低下
		0. 05~4 μ g/mL	アセチルコリン、ヒスタミン、パリ ウムによる攣縮を抑制
	ラット 摘出子宮	1~4 μ g/mL	2 μ g/mL 以上で運動振幅抑制
呼吸、血圧、心拍数に及 ぼす作用 ⁵⁾	イヌ i. v.	1, 4, 8, 16 mg/kg	4mg/kg で一過性の血圧低下及び呼 吸数増加。8mg/kg 以上で直後に血圧 著明低下、無呼吸状態となり次いで 促迫状態、心拍数減少
気管支痙攣（アセチルコ リン、ヒスタミンによる 呼吸困難、昏睡）に対す る作用 ³⁾	モルモット s. c.	3, 6 mg/kg	3mg/kg ではアセチルコリン作用に 対する拮抗作用なし。6mg/kg 以上で ヒスタミン作用に対し拮抗
セロトニン浮腫抑制作用 ³⁾	ラット i. p.	10mg/kg	浮腫を 50% 抑制
心房運動に及ぼす作用 ⁵⁾	モルモット 摘出心房	0. 1, 1, 10 μ g/mL	10 μ g/mL で運動振幅低下、心拍数変 化なし
冠血管抵抗、後肢血管抵 抗に及ぼす作用 ⁵⁾	イヌ i. a.	0. 004~1 mg	0. 25mg 以上で冠血管抵抗は軽度低 下。0. 004mg 以上で後肢血管抵抗は 軽度低下
尿量、電解質排泄量に及 ぼす影響 ⁵⁾	ラット s. c.	4, 16, 64, 250mg/kg	64mg/kg 以上で尿量、電解質排泄量 増加
局所麻酔作用 ⁵⁾	ウサギ点眼	0. 25~ 2%	局所麻酔作用あり
	モルモット 皮内	0. 2~2%	局所麻酔作用あり

(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²⁷⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物種 性 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
静脈内	26	40	26	29
腹腔内	90	105	195	135
皮下	400	540	1800	1750
経口	480	470	1800	1150

(2) 反復投与毒性試験

クロミプラミン塩酸塩をラットに 1 ヶ月間 12.5～100mg/kg 経口投与、3～25mg/kg 皮下投与、5～40mg/kg 腹腔内投与および 6 ヶ月間 5～100mg/kg 経口投与した実験ならびにビーグル犬に 1 ヶ月間 2～10mg/kg 静脈内投与した実験では、大量投与群で全身の抑制症状が著しく、体重増加度および摂餌量の減少がみられ、ラットの経口および腹腔内投与では死亡例もみられた。非経口投与では薬物の刺激による投与局所の障害と、これの二次反応として貧血、脾臓の肥大などがみられた。

病理組織学的検索では、主に肝臓、造血臓器および内分泌系臓器の軽度の変性、精巣の軽度の機能低下が大量投与群でみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

クロミプラミン塩酸塩をマウス (25～100mg/kg を経口および皮下投与、1 および 2mg/kg を静脈内投与)、ラット (12.5～50mg/kg を経口投与、25～100mg/kg を皮下投与) およびウサギ (2 および 5mg/kg を静脈内投与) の器官形成期に投与した実験では催奇形作用は認められなかった。なお、ウサギの 5mg/kg 投与群で死胎児率の増加がみられた。²⁷⁾

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性⁵⁾

ウサギにクロミプラミン塩酸塩 0.25～4% を点眼した場合、0.25% 以上で軽度刺激作用、1% 以上で明らかな刺激性が認められた。また、ウサギにクロミプラミン塩酸塩 0.05～4% を皮内投与した場合、0.1% 以上で軽度刺激作用、2% 以上で強い刺激作用を認めた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アナフラニール錠 10mg・25mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クロミプラミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アナフラニール錠 10mg：300錠、1200錠（PTP）、1200錠（バラ）

アナフラニール錠 25mg：200錠、1000錠（PTP）、1000錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ：錠 10mg 1,200錠；ポリエチレン容器

錠 25mg 1,000錠；褐色ガラス瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アナフラニール点滴静注液 25mg（アルフレッサ ファーマ^株）

同効薬：イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、
マプロチリン塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1978年10月12日（日本チバガイギー）

1973年1月13日（藤沢薬品）

承認番号：錠10mg；15300AMZ01019000

錠25mg；15300AMZ01021000

11. 薬価基準収載年月日

1974年2月1日

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

・「遺尿症」効能・効果追加：1974年9月11日

・「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」効能・効果追加：2013年11月22日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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、「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）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
アナフラニール錠 10mg	101331303	1174002F1029	611170027
アナフラニール錠 25mg	101332003	1174002F2025	611170028

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Waldmeier, P. C. et al. : Postgrad Med J, 52 (Suppl. 3), 33 (1976) [ANFM01008]
- 2) 勝川浩三 他 : 基礎と臨床, 4(5), 1135 (1970) [ANFJ00019]
- 3) Theobald, W. et al. : Arzneim. -Forsch, 17(5), 561 (1967) [ANFI01346]
- 4) 山口 勇 他 : 基礎と臨床, 4(7), 1393 (1970) [ANFJ00023]
- 5) 人見正博 他 : 未発表 [ANFU00018]
- 6) 竹村道夫 他 : 精神薬療基金研究年報, 11, 200 (1980) [ANFJ00080]
- 7) 大熊輝雄 他 : 精神医学, 17(3), 283 (1975) [ANFJ00048]
- 8) 新井尚賢 他 : 薬物療法, 3(2), 227 (1970) [ANFJ00017]
- 9) 平井富雄 他 : 診療と新薬, 7(5), 1011 (1970) [ANFJ00021]
- 10) Jones, R. B. et al. : J Int Med-Res, 5(S1), 98 (1977) [ANFM01144]
- 11) Jones, R. B. et al. : Postgrad Med J, 53 (Suppl. 4), 63 (1977) [ANFM01237]
- 12) Miller, P. et al. : J int Med Res, 5 (Suppl. 1), 108 (1977) [ANFM01145]
- 13) Broadhurst, A. D. et al. : Postgrad Med J, 53 (Suppl. 4), 139 (1977) [ANFM01245]
- 14) Evans, L. E. J. et al. : Prog Neuro-Psychopharmacol, 4, 293 (1980) [ANFM01658]
- 15) Faigle, J. W. et al. : J Int Med Res, 1(5), 281 (1973) [ANFM00689]
- 16) Kristinsson, J. : Acta pharmacol, 50(4), 318 (1982) [ANFM01863]
- 17) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No. 59, pp4-7 (1983) [ANFJ00134]
- 18) 竹村道夫 他 : 精神医学, 24(7), 749 (1982) [ANFJ00113]
- 19) Malizia, A. L. et al. : J Psychopharmacol, 6(1), 107 (1992) [ANFM03316]
- 20) 野口英世 他 : 未発表 [ANFU00020]
- 21) Nagy, A. et al. : Psychopharmacology, 54(2), 125 (1977) [ANFM01182]
- 22) Nielsen, K. K. et al. : Clin. Pharmacol Ther, 55(5), 518 (1994) [ANFM03674]
- 23) Herrmann, B. et al. : Boll Chim Farm, (107), 688 (1968) [ANFI01012]
- 24) Thomas, P. C. et al. : J Pharm Pharmac, 29(9), 562 (1977) [ANFM01194]
- 25) Brechbühler, S. : 未発表 [ANFU00023]
- 26) 過量使用時の症状と処置に関する資料 (社内資料) [ANFS00157]
- 27) 渡辺信夫 他 : 基礎と臨床, 4(10), 2105 (1970) [ANFJ00028]

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における〈効能効果〉、〈用法用量〉は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〈効能効果〉

精神科領域におけるうつ病・うつ状態

遺尿症

ナルコレプシーに伴う情動脱力発作

〈用法用量〉

・精神科領域におけるうつ病・うつ状態の場合

通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として、1日 50～100mg を 1～3 回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 225mg までとする。

・遺尿症の場合

通常、6歳未満の幼児にはクロミプラミン塩酸塩として1日 10～25mg を、また6歳以上の小児には1日 20～50mg を 1～2 回に分割経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

・ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の場合

通常、成人にはクロミプラミン塩酸塩として1日 10～75mg を 1～3 回に分割経口投与する。

[外国での発売] (2013年5月現在)

アメリカ: Anafranil[®] (Mallinckrodt)

25mg カプセル、50mg カプセル、75mg カプセル

〈効能効果〉

アナフラニールは、強迫性障害 (OCD) の患者における強迫観念及び強迫行為の治療を適応とする。DSM-III-R (1989年) の OCD 診断に合致する強迫観念又は強迫行為は、著しい苦痛を生じ、時間の浪費あるいは社会的又は職業的能力を大きく妨げるものである。

〈用法用量〉

下記の用法は、強迫性障害の成人 520 例、小児及び青年 91 例を対象としたアナフラニールの比較対照臨床試験で使用された用法に基づいている。

初期用量調整時には消化器系副作用を軽減するため食事とともに分服することが望ましい。患者が許容できる範囲の副作用とすること、又は許容できなければ適応できるまで時間をかけることにより、副作用の発現が最小となるよう投与初期用量を調節する。クロミプラミンも活性代謝物のデスメチルクロミプラミンも消失半減期が長いいため用量変更から 2～3 週間まで定常状態の血漿中濃度が得られないという事実を考慮して処方すべきである。したがって、初期用量調整から 2～3 週間後に用量調整を行うことが妥当である。

[初期治療/用量調整 (成人)]: アナフラニールによる治療は 25mg/日の用量で開始し、最初の 2 週間に忍容性に応じて約 100mg/日まで徐々に増量する。初期

用量調整の際に、消化器系副作用を軽減するためアナフラニールは食事とともに分服すべきである。その後、数週間かけて最大 250mg/日まで徐々に増量してもよい。用量調整後の 1 日量は昼間の鎮静を軽減するため、1 日 1 回就寝時に投与してもよい。

[初期治療/用量調整 (小児及び青年)] : 成人と同様に、初期量は 25mg/日であり、最初の 2 週間に忍容性に依じて 3mg/kg 又は 100 mg のいずれか少ない方まで 1 日量を徐々に増量する (消化器系副作用を軽減するため食事とともに分服)。その後、数週間かけて 3mg/kg 又は 200mg のいずれか少ない方まで 1 日量を徐々に増量してもよい。成人と同様に、用量調整後の 1 日量は昼間の鎮静を軽減するため、1 日 1 回就寝時に投与してもよい。

[維持/継続療法 (成人、小児、及び青年)] : アナフラニールの継続投与期間についての体系的試験はないが、強迫性障害は慢性疾患であり、有効例では治療継続を考慮するのは妥当である。比較対照試験では 10 週後のアナフラニールの有効性は記録されていないが、1 年までの二重盲検条件で治療を継続した患者で有用性の低下が認められた例はなかった。しかし、用量調整を行って最小有効量を維持すべきであり、患者を定期的に評価して治療の必要性を判定する。維持療法では総 1 日量を 1 日 1 回就寝時に投与してもよい。

イギリス : Anafranil[®] (Novartis Pharmaceuticals UK Limited)

10mg カプセル、25mg カプセル、50mg カプセル、75mg 徐放錠

<効能効果>

[成人] : 特に鎮静を必要とするうつ病症状。強迫状態及び恐怖状態。ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の補助療法

[小児および青年] : 小児及び青年において、うつ状態、恐怖症及びナルコレプシーに伴う情動脱力発作の治療に対するアナフラニールの安全性、有効性の十分なエビデンスはない。そのため、これらの適応症に対する小児及び青年 (0-17 歳) へのアナフラニールの使用は好ましくない。

<用法用量>

[成人] : 経口-初期用量 10mg/日、必要な場合は徐々に 30~150mg/日に増量し、分服又は就寝時に 1 日 1 回投与。多くの患者は 30~50mg/日で十分維持できる。一部の患者、特に強迫性障害又は恐怖症性障害の患者ではより高用量が必要なことがある。重症例では、この用量を 1 日 250mg まで増量してもよい。明瞭な改善が認められれば、1 日量を 25mg2~4 カプセル又は 75mg1 錠の維持量に調整してもよい。

[高齢者] : 初期用量は 10mg/日とし、約 10 日後には綿密な監視下に慎重に 30~75mg/日までの増量が可能であり、治療終了時まで維持する。

[小児及び青年 (0-17 歳)] : 推奨しない。

[強迫/恐怖症状態] : 一般にアナフラニールの維持用量はうつ病で使用される用量より高い。重症度に応じて 100~150mg/日まで増量することが推奨される。25mg の 1 日 1 回投与から開始して 2 週間以上かけて徐々にこの用量まで増量する。

高齢患者や三環系抗うつ薬に対する過敏症の患者では、アナフラニールの初期用量は10mgの1日1回投与が望ましい。やはり、高用量が必要な場合は75mg徐放製剤が望ましい。

[ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の補助療法]：(経口療法)：10～75mg/日。治療は10mg/日のアナフラニールから開始し、十分な効果が得られるまで徐々に増量することが望ましい。情動脱力発作の抑制は最適用量に達した後24時間以内に得られるはずである。必要な場合、75mg/日以下の用量で複数のカプセルを組み合わせてもよい。

[治療の中止]：急な投与の中止は有害事象が発現する可能性があることから避けること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

【使用上の注意】「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投与しないことが望ましい。

[新生児に呼吸困難、嗜眠、チアノーゼ、興奮性、低血圧、高血圧、痙攣、筋痙縮、振戦等の離脱症状を起こしたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期に本剤を投与された患者群において、胎児での心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)の相対リスクは本剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。動物実験(ウサギ)において静脈内投与した場合、胎児死亡率の増加が認められている。また、他の三環系抗うつ剤(イミプラミン)の動物実験(ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行する。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2010年9月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2018年10月)

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類

(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

その他の関連資料