

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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

うつ病・うつ状態治療剤
遺尿症治療剤 情動脱力発作治療剤
日本薬局方 クロミプラミン塩酸塩錠
アナフラニール[®]錠10mg
アナフラニール[®]錠25mg
ANAFRANIL[®] Tablets 10mg・25mg

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	アナフラニール錠 10mg: 1錠中クロミプラミン塩酸塩(日局)10mg アナフラニール錠 25mg: 1錠中クロミプラミン塩酸塩(日局)25mg	
一般名	和名:クロミプラミン塩酸塩(JAN) 洋名:Clomipramine Hydrochloride(JAN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	1978年10月12日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	1974年2月1日
	販売開始年月日	1973年8月6日
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/ref=/medical/	

本IFは2024年3月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 母集団(ポピュレーション)解析	16
4. 吸収	16
5. 分布	16
6. 代謝	18
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 相互作用	27
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験38
2. 毒性試験39

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分41
2. 有効期間41
3. 包装状態での貯法41
4. 取扱い上の注意41
5. 患者向け資材41
6. 同一成分・同効薬41
7. 国際誕生年月日41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日41
9. 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42
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容42
11. 再審査期間42
12. 投薬期間制限に関する情報42
13. 各種コード42
14. 保険給付上の注意42

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献43
2. その他の参考文献43

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況44
2. 海外における臨床支援情報44

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報47
2. その他の関連資料47

略 語 表

略語	略語内容
i.v.	静脈内投与
s.c.	皮下注射
i.p.	腹腔内投与
i.a.	動脈内注射

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並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. 製品の治療学的特性

(1)有効性

感情調整作用や不安鎮静作用が認められ、絶望感、苦悶、希死念慮などを伴う症例に有効である。

(2)薬理学

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)。

（「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照）

(3)安全性

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（Torsade de pointesを含む）、心室細動、肝機能障害、黄疸が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない (RMP 策定対象外の事例)

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)

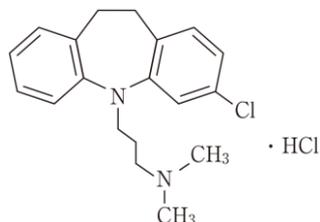
Clomipramine Hydrochloride (JAN)

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：C₁₉H₂₃ClN₂·HCl

分子量：351.31

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

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)	日本薬局方の溶解度表記
酢酸(100)	0.9	—
水	3.5	溶けやすい
メタノール	2	溶けやすい
クロロホルム	2	溶けやすい
エタノール	20	やや溶けやすい
無水酢酸	84	—
アセトン	800	溶けにくい
酢酸エチル	10,000 以上	ほとんど溶けない
エーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

臨界相対湿度は約 90% (37℃、24 時間及び 48 時間) であり、ほとんど吸湿性はない。

(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) : 221 (0.1mol/L 塩酸溶液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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、薄層クロマトグラフィー

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)	規格内
	25℃			
	35℃			
	45℃	12 ヶ月		
	50℃	6 ヶ月		
湿度	35℃、75%RH	3 ヶ月	無色透明 ガラス瓶 (開栓)	規格内
光	室内散光	2 ヶ月	無色透明 ガラス瓶 (密栓)	規格内
	フェードテスター	7 時間		

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

日局「クロミプタミン塩酸塩」の確認試験による。

定量法

日局「クロミプタミン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（糖衣錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		直径（高さ） （mm）	厚さ （mm）	質量 （mg）
アナフラニール錠 10mg	白色の糖衣錠			
		6.1	3.5	110
アナフラニール錠 25mg				
		6.0	3.6	110

(3) 識別コード

	アナフラニール錠 10mg	アナフラニール錠 25mg
識別コード	NF326	NF327
表示部位	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
アナフラニール錠 10mg	1 錠中クロミプラミン 塩酸塩（日局）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	1 錠中クロミプラミン 塩酸塩（日局）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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

イミプラミン塩酸塩、3-クロロイミノジベンジル

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、定量

	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	規格内
湿度	25°C、75%RH	1 ヶ月	シャーレ (未包装)	規格内
光	室内散光	3 ヶ月	PTP 包装	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

(方法) 日本薬局方溶出試験パドル法で試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液：水 900mL

(結果) 本品が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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈錠 10mg〉

300 錠 [10 錠 (PTP) ×30]

1200 錠 [10 錠 (PTP) ×120]

1200 錠 [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

IV. 製剤に関する項目

〈錠 25mg〉

200 錠 [10 錠 (PTP) ×20]

1000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

1000 錠 [ガラス瓶 (褐色)、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈錠 10mg〉

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ：ポリエチレン瓶、金属（ブリキ）キャップ

〈錠 25mg〉

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ：褐色ガラス瓶、金属（ブリキ）キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

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。

[8.2-8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.3 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈精神科領域におけるうつ病・うつ状態〉

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〉

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〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

アミトリプチリン塩酸塩を対照とした無作為二重盲検比較試験

各種うつ病・うつ状態患者 40 例（クロミプラミン塩酸塩投与例 19 例、アミトリプチリン塩酸塩投与例 21 例）を対象に、クロミプラミン塩酸塩を 20mg 又はアミトリプチリン塩酸塩を 25mg 含有するカプセルを 1 日 3 カプセルより経口投与を始め、1 週間ごとに経過によって増減し、多くの症例では 1 日 5～7 カプセル、最高 10 カプセルまで増量した。その結果、概括的な抗うつ作用、有効率、効果発現速度、標的症状のいずれについても、両薬剤の間に推計学的に有意差を見出すことはできなかった。いずれの薬剤によっても、約 90% の症例において、抑うつ症状、意志・思考抑制、自律神経系の身体症状等の症状に効果が得られた。

副作用は全症例の約 90% に出現し、三環系抗うつ剤に共通のアトロピン様作用に基づくと思われる頻脈、口渇、発汗、胃腸症状が高率に、また、振戦、排尿障害、眼調節障害等が見られた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈精神科領域におけるうつ病・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「効能又は効果」は医学薬学上公知であるとして承認された。

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

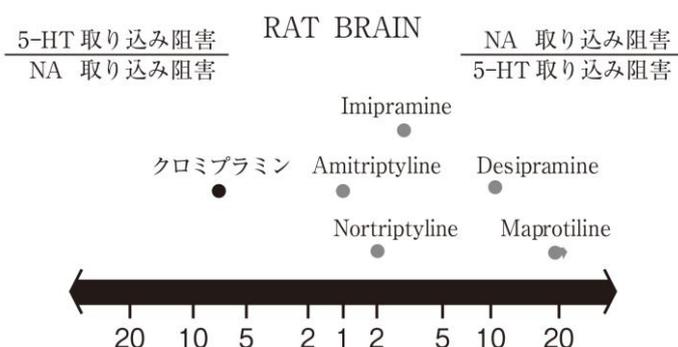
三環系抗うつ剤（イミプラミン塩酸塩など）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗うつ剤の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。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⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

[1] レセルピンに対する拮抗作用

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^{2,3)}。

①電気ショック痙攣を指標にした実験

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）²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

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

Wistar 系雄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²⁾。

③マウスの体温を指標にした実験

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 (ICR 系雄マウス)²⁾。

[2] カテコールアミン作用の増強

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²⁾。

①マウスの体温変化を指標にした実験

ICR 系雄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⁾。

②ネコの瞬膜収縮を指標にした実験

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)²⁾。

[3] 中枢抑制作用

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^{3,4)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

①自発運動に及ぼす影響

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 (ICR 系雄マウス) ³⁾。

②カタレプシー作用

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⁾。

③麻酔増強作用

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 (ICR 系雄マウス) ⁴⁾。

④抗痙攣作用

薬物の皮下投与 30 分後に ICR 系雄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 ^{3,4)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：1～2 週間程度 ⁵⁻⁸⁾

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

(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^{5,9,10)}。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) うつ病患者

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は、それぞれ 139、266ng/mL である。

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）⁵⁾。

2) 健康成人（外国人）

①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¹¹⁾（外国人のデータ）。

②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〕¹²⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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

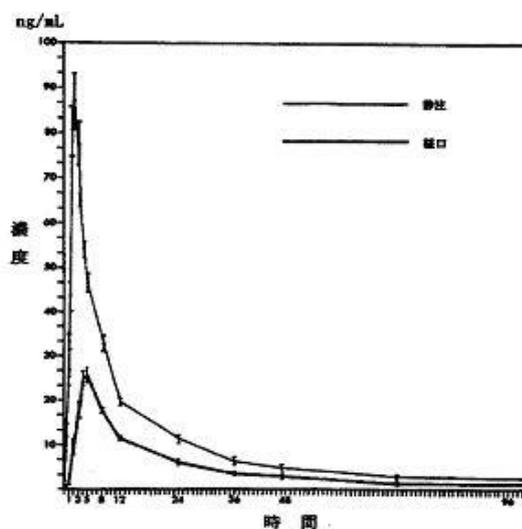


図. 健康成人 9 名にクロミプラミン塩酸塩 50mg を 1 回経口投与または静注内投与した場合のクロミプラミン塩酸塩の血清中濃度推移（外国人）

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

血中濃度との相関性は確立されていない⁵⁾。

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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]¹²⁾

(3) 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]¹²⁾

(4) 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]¹²⁾

(5) 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]¹²⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

クロミプラミンは消化管から完全に吸収される¹³⁾。

<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。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

血液-脳関門を通過する(外国人データ)¹⁴⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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。

(3) 乳汁への移行性

母乳中に移行する。

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。クロミプラミ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¹⁵⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<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。

<参考：ラット>

ラットに¹⁴C-クロミプラミン塩酸塩 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 μ /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わずかである。

表. ラットに¹⁴C-クロミプラミ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= μ /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

VII. 薬物動態に関する項目

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
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

(6) 血漿蛋白結合率

約 96% (透析法、外国人のヒト血清)

6. 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) ¹¹⁾。

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 ¹⁶⁾。

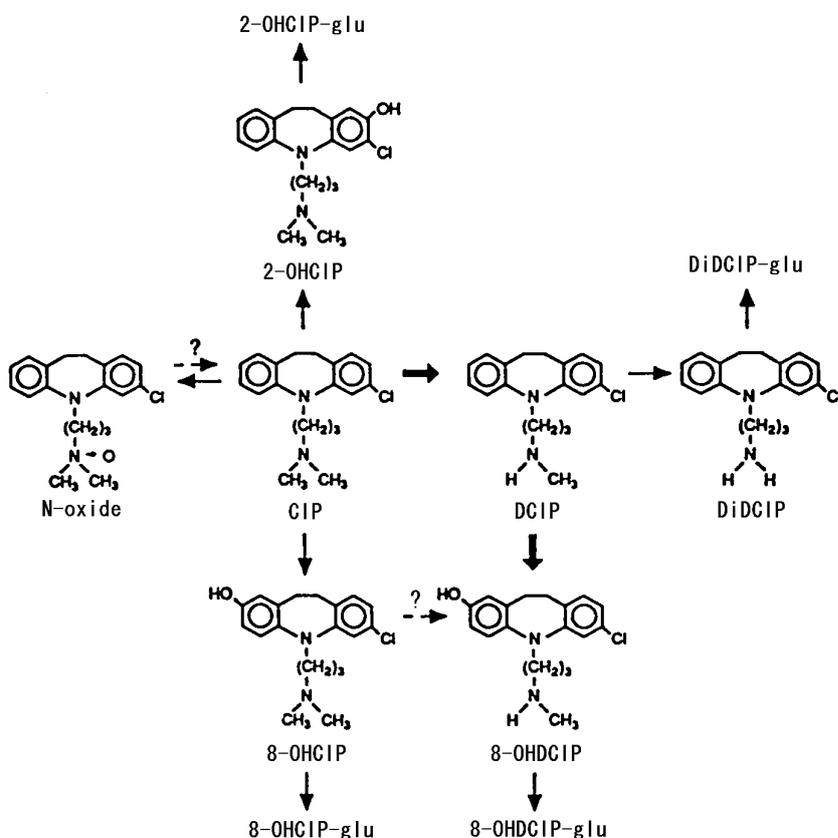


図. クロミプラミン塩酸塩 100mg を単回経口投与した場合の生体内変化

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

CIP : Clomipramine, DCIP : desmethylclomipramine,
DiDCIP : didesmethylclomipramine, *N*-oxide : clomipramine *N*-oxide
8-OHCIP : 8-hydroxyclopmipramine, 2-OHCIP : 2-hydroxyclopmipramine
8-OHDCIP : 8-hydroxydesmethylclomipramine, 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¹⁷⁾。

(2) 代謝に關与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が關与している。また、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19 も關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メチルクロミプラミンに代謝される (外国人データ)¹²⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

クロミプラミンの主代謝物デスメ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。

デスメ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¹⁸⁾。

7. 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¹³⁾。

(2) 排泄率

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、2/3 が抱合体で尿中に、また約 1/3 は糞便中に排泄される。

未変化体及び活性代謝物の尿中排泄は投与量の 1% 以下である (外国人のデータ)。

<参考：外国人データ>

①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。

②アナフラニール 25mg を健康成人に経口投与した時、14 日間で 92% (総放射能として) が尿中及び糞中に回収される¹³⁾。

アナフラニールのヒトにおける排泄動態はラット、イヌとは対照的で遅く、また、未変化体及び代謝物 *N*-デスメチル体は総放射能のそれぞれ 2%、0.5% が回収されるのみであった¹³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：ラット>

^{14}C -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。

表. ラットにおける ^{14}C -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

該当資料なし

(「VII. 7. (2) 排泄率」の項参照)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 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
- 2.3 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。]
- 2.4 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。]
- 2.5 MAO 阻害剤 (セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩) を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1 参照]
- 2.6 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。] [11.1.9 参照]

(解説)

- 2.1 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。
- 2.3 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。
- 2.4 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。
- 2.5 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。
- 2.6 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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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に注意すること。
- 8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.、8.3-8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.3 参照]
- 8.3 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／精神運動不穩、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。[5.、8.2、8.4、8.5、9.1.5-9.1.8、15.1.3 参照]
- 8.4 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.、8.2、8.3、8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.3 参照]
- 8.5 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。[5.、8.2-8.4、9.1.5-9.1.8、15.1.3 参照]
- 8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害、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。
- 8.7 無顆粒球症、汎血球減少等の血液障害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うこと。[11.1.5 参照]
- 8.8 QT 延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む)、心室細動があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]
- 8.9 連用中は定期的に肝・腎機能検査を行うことが望ましい。

〈ナルコレプシーに伴う情動脱力発作〉

- 8.10 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- 8.2 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。
- 8.6 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。
- 8.10 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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（ただし、心筋梗塞の回復初期の患者は除く）循環器系に影響を及ぼすことがある。

9.1.4 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。

9.1.5 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.、8.2-8.5、9.1.8、15.1.3 参照]

9.1.6 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。[8.3、8.5 参照]

9.1.7 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。[8.3、8.5 参照]

9.1.8 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。[5.、8.2-8.5、9.1.5、15.1.3 参照]

9.1.9 副腎髄質腫瘍（褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 1. 10 低血圧のある患者

高度の血圧低下が起こることがある。

9. 1. 11 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。

9. 1. 12 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。

(解説)

9. 1. 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。
9. 1. 2 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照
9. 1. 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。
9. 1. 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. (1)重大な副作用と初期症状」11. 1. 3 の項参照）
9. 1. 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る。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。
9. 1. 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. 1. 9 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、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。
9. 1. 10 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。
9. 1. 11 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。
9. 1. 12 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

排泄障害により副作用があらわれやすい。

(解説)

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

代謝障害により副作用があらわれやすい。

(解説)

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いことから、慎重に投与する。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

(解説)

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行する。

(解説)

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

4歳以上に投与することが望ましい。

(解説)

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

10. 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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.5 参照]	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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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减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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) ミルナシプラン 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。
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ことが考えられている。
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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	テルビナフィンの 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（ドキシペピン）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。
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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、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 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。

11.1.2 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。

11.1.3 てんかん発作 (頻度不明)

11.1.4 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 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。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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 1. 5 無顆粒球症、汎血球減少 (いずれも頻度不明)

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。 [8.7 参照]

11. 1. 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。

11. 1. 7 間質性肺炎、好酸球性肺炎 (いずれも頻度不明)

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。

11. 1. 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。水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11. 1. 9 QT 延長、心室頻拍 (Torsade de pointes を含む) 、心室細動 (いずれも頻度不明) [2.6、8.8 参照]

11. 1. 10 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、 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。

(解説)

11. 1. 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。

11. 1. 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。

11. 1. 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。

11. 1. 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

11. 1. 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。
11. 1. 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。
11. 1. 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。
11. 1. 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樞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 日から数ヵ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。
11. 1. 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。
11. 1. 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 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	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	光線過敏症、脱毛	—	—
過敏症	—	発疹、そう痒感	—
血液	白血球減少、血小板減少、紫斑、点状出血、好酸球増多	—	—
肝臓	AST、ALT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2)}	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	倦怠感、脱力感、頭痛、発汗、異常高熱、熱感	—

注1) 発現頻度は承認後の臨床試験等を含む。
注2) 投与中止後も持続することがある。

(解説)

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。

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、「じっとしていられない」、「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。

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。

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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

血液

白血球減少は、通常原因薬剤の投与中止により 1～2 週間以内で回復するとされている（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。定期的に血液検査を実施することが望ましい。

肝臓

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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。

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 H_1 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。

長期投与

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。

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

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¹⁹⁾。

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、Torsade de pointes、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

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。腹膜透析又は血液透析はほとんど無効である。

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 三環系抗うつ剤の長期投与でう歯発現の増加を招くことが報告されている。

15.1.2 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。

15.1.3 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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.、8.2-8.5、9.1.5、9.1.8 参照]

15. 1. 4 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)

15. 1. 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。

15. 1. 2 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。

15. 1. 3 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。

15. 1. 4 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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	ネコ i.v.	1,2,4mg/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	ネコ i.v.	0.25~4mg/kg	影響なし
交感神経節に及ぼす作用	ネコ i.v.	1,2,4mg/kg	影響なし
抗アセチルコリン、抗ヒスタミン作用 ³⁾	イヌ i.v.	1,2,4,8mg/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.	0.1~3mg/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	イヌ i.v.	0.25~8mg/kg	2mg/kg 以上で胃運動を抑制
腸管運動に及ぼす影響		0.125~2mg/kg	0.25mg/kg 以上で腸管運動を抑制
唾液分泌抑制作用	イヌ i.v.	4,8,16mg/kg	唾液分泌を抑制
散瞳作用	イヌ i.v.	2,4,8,16mg/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	ラット s.c.	64~500mg/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	モルモット 摘出回腸	0.5~4μg/mL	運動振幅低下
		0.05~4μg/mL	アセチルコリン、ヒスタミン、バリウムによる攣縮を抑制
	Sprague-Dawley 系 ラット 摘出子宮	1~4μg/mL	2μg/mL 以上で運動振幅抑制
呼吸、血圧、心拍数に及ぼす作用	イヌ i.v.	1,4,8,16mg/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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 投与経路	投与量	試験結果
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.	3,6mg/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	雄モルモット 摘出心房	0.1,1,10µg/mL	10µg/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	イヌ i.a.	0.004~1mg	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	Wistar 系 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	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

(3) 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²⁰⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物種 性 投与経路	ICR-JCL 系マウス		Sprague-Dawley-JCL 系ラット	
	雄 (n=10)	雌 (n=10)	雄 (n=10)	雌 (n=10)
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 Sprague-Dawley-JCL 系ラットに 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

IX. 非臨床試験に関する項目

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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

クロミプラミン塩酸塩を ICR-JCL 系雌マウス（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）、Sprague-Dawley-JCL 系雌ラット（12.5～50mg/kg を経口投与、25～100mg/kg を皮下投与）および雌ウサギ（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²⁰⁾。

(6) 局所刺激性試験

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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アナフラニール点滴静注液 25mg

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

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アナフラニール錠 10mg	1978年10月12日 (日本チバガイギー)	15300AMZ01019	1974年2月1日	1973年8月6日
アナフラニール錠 25mg	1973年1月13日 (藤沢薬品)	15300AMZ01021	1974年2月1日	1973年8月6日
製造販売承認承継	2006年1月1日	—	—	—

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

〈効能又は効果追加〉

・1974年9月11日

「遺尿症」

・2013年11月22日

「ナルコレプシーに伴う情動脱力発作」

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
アナフラニール錠 10mg	1174002F1029	1174002F1029	101331303	611170027
アナフラニール錠 25mg	1174002F2025	1174002F2025	101332003	611170028

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Waldmeier,P.C.et al.:Postgrad Med J.1976;52:33-39 (PMID : 785423)
- 2) 勝川浩三 他：基礎と臨床.1970;4(5):1135-1143
- 3) Theobald,W.et al. : Arzneim.-Forsch.1967;17(5):561-564
- 4) 山口 勇 他：基礎と臨床.1970;4(7):1393-1397
- 5) 竹村道夫 他：精神薬療基金研究年報.1980;11:200-205
- 6) 大熊輝雄 他：精神医学.1975;17(3):283-286
- 7) 新井尚賢 他：薬物療法.1970;3(2):227-234
- 8) 平井富雄 他：診療と新薬.1970;7(5):1011-1022
- 9) Miller,P.et al. : J int Med Res.1977;5(Suppl.1):108-118
- 10) Broadhurst,A.D.et al. : Postgrad Med J.1977;53(Suppl.4):139-145
- 11) Nagy,A.et al. : Psychopharmacology(Berl).1977;54:125-131
- 12) Evans,L.E.J.et al. : Prog Neuro-Psychopharmacol.1980;4:293-302
- 13) Faigle,J.W.et al. : J Int Med Res.1973;1(5):281-290
- 14) Kristinsson,J. : Acta pharmacol.1982;50(4):318-320
- 15) Malizia,A.L.et al. : J Psychopharmacol.1992;6(1):107 (PMID : 22291262)
- 16) Nielsen,K.K.et al. : Clin.Pharmacol Ther.1994;55(5):518-527 (PMID : 8181196)
- 17) Herrmann,B.et al. : Boll Chim Farm.1968;(107):688-696 (PMID : 5729796)
- 18) Thomas,P.C.et al. : J Pharm Pharmac.1977;29(9):562-563 (PMID : 21264)
- 19) 社内資料：過量使用時の症状と処置に関する資料
- 20) 渡辺信夫 他：基礎と臨床.1970;4(10):2105-2124

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

販売名	国名	会社名
Anafranil™	アメリカ	Mallinckrodt Pharmaceuticals

(2024年3月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行する。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年5月)	Pregnancy Category C No teratogenic effects were observed in studies performed in rats and mice at doses up to 100 mg/kg, which is 24 times the maximum recommended human daily dose (MRHD) on a mg/kg basis and 4 times (rats) and 2 times (mice) the MRHD on a mg/m ² basis. Slight nonspecific embryo/fetotoxic effects were seen in the offspring of treated rats given 50 and 100 mg/kg and of treated mice given 100 mg/kg. There are no adequate or well-controlled studies in pregnant women. Withdrawal symptoms, including jitteriness, tremor, and seizures, have been reported in neonates whose mothers had taken Anafranil until delivery. Anafranil should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Nursing Mothers Anafranil has been found in human milk. Because of the potential for adverse reactions, a decision should be made whether to discontinue

	nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.
--	---

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2019年5月)

参考：分類の概要

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.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>4歳以上に投与することが望ましい。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年5月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with OCD have not been established (<i>see</i> BOX WARNING and WARNINGS, Clinical Worsening and Suicide Risk). Anyone considering the use of Anafranil in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.</p> <p>In a controlled clinical trial in children and adolescents (10 to 17 years of age), 46 outpatients received Anafranil for up to 8 weeks. In addition, 150 adolescent patients have received Anafranil in open-label protocols for periods of several months to several years. Of the 196 adolescents studied, 50 were 13 years of age or less and 146 were 14 to 17 years of age. The adverse reaction profile in this age group (<i>see</i> ADVERSE REACTIONS) is similar to that observed in adults.</p> <p>The risks, if any, that may be associated with Anafranil's extended use in children and adolescents with OCD have not been systematically assessed. The evidence supporting the conclusion that Anafranil is safe for use in children and adolescents is derived from relatively short term clinical studies and from extrapolation of experience gained with adult patients. In particular, there are no studies that directly evaluate the effects of long term Anafranil use on the growth, development, and maturation of children and adolescents. Although there is no evidence to suggest that Anafranil adversely affects growth, development or maturation, the absence of</p>

X II . 参考資料

	<p>such findings is not adequate to rule out a potential for such effects in chronic use.</p> <p>The safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 10 have not been established. Therefore, specific recommendations cannot be made for the use of Anafranil in pediatric patients under the age of 10.</p>
--	---

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当しない