

## 塩酸クロミプラミン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	塩酸クロミプラミン・アナフニール
b. 剤型	錠剤 10mg, 20mg、注射液
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい。
d. 対象年齢	6～16歳
e. 効能・効果、対象疾患	うつ病・うつ状態、強迫症状。  成人と同一か否か、いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	6～16歳の全小児の約1%＝約6万人
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	なし
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・無 承認年月日 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） なし
c. 海外での開発・販売企業	Novartis Pharmaceuticals (USA, UK)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有／無 承認年月日 1989年12月(USA) 小児での承認 有／無 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	アナフラニール錠 10mg、25mg、アナフラニール注射液
b. 効能・効果、対象疾患	精神科領域におけるうつ病・うつ状態、遺尿症（錠のみ）
c. 用法・用量	<b>アナフラニール錠 10mg</b> 精神科領域におけるうつ病・うつ状態には、通常成人には1日5～10錠を1～3回に分割投与する。ただし、症状により適宜増減するが、1日最高量は22錠までとする。 遺尿症には、通常、6歳未満の幼児は1日1～2錠を、また6歳以上の学童は1日2～5錠を1～2回に分割投与する。ただし、症状及び年齢により適宜増減する。 <b>アナフラニール錠 25mg</b> 精神科領域におけるうつ病・うつ状態には、通常成人には1日2～4錠を1～3回に分割投与する。ただし、症状により適宜増減するが、1日最高量は9錠までとする。 遺尿症には、通常、6歳未満の幼児は1日1錠を、また6歳以上の学童は1日1～2錠を1～2回に分割投与する。ただし、症状及び年齢により適宜増減する。 <b>アナフラニール注射液</b> 通常成人には日局生理食塩液又は日局5w/v%ブドウ糖注射液250～500mlに1アンプルを加え、2～3時間にわたって 1日1回点滴静注する。その後漸増し、1回3アンプルまで投与することもできる。一般に一週間以内に効果の発現を見るが、症状の改善がみられた後は徐々に経口投与に切りかえる。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	アナフラニール錠10mg、25mg  【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 緑内障のある患者【抗コリン作用により眼圧を上昇させるおそれがある。】 2. 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者 3. 心筋梗塞の回復初期の患者【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阻害剤の投与を受けている患者【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。】（「3.相互作用」の項参照） *6. チオリダジンを投与中の患者【QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。】（「3.相互作用」の項参照）

7. テルフェナジン又はアステミゾールを投与中の患者〔QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。〕

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 排尿困難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。〕
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (5) 脳の器質障害又は精神分裂病の素因のある患者〔精神症状が増悪されることがある。〕
- (6) 副腎髓質腫瘍（褐色細胞腫、神経芽細胞腫等）のある患者〔高血圧发作を引き起こすことがある。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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) 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。〕
- (10) 小児又は高齢者（「5. 高齢者への投与」、「7. 小児等への投与」の項参照）

##### 2. 重要な基本的注意

眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転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。

##### \*3. 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（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	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。
チオリダジン (メレリル)	QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。	チオリダジンは肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害し、クロミブラン又はその活性代謝物の代謝を遅延させる。また、両剤ともQT延長が報告されている。

##### \*(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
抗コリン作用動薬 トリヘキシフェ	口渴、便秘、尿閉、視力障害、眠気等があらわれ	いずれも抗コリン作用を有するため。

	ニジル等	ことがある。	
アドレナリン作動薬 エピネフリン ノルエピネフリン等	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エピネフ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。	
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 アルブラゾラム等 アルコール	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、抗コリン作用の增强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	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	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。	
肝酵素誘導作用をもつ薬剤 バルビツール酸誘導体 フェニトイイン等	他の三環系抗うつ剤(イミプラミン)の作用が減弱されるとの報告がある。	バルビツール酸誘導体又はフェニトイイン等の肝酵素誘導作用によりイミプラミンの代謝が促進されると考えられている。	
フェニトイイン	他の三環系抗うつ剤(イミプラミン)で、フェニトイインの作用が増強するとの報告がある。	フェニトイインの代謝が阻害され、フェニトイインの血中濃度が上昇すると考えられている。	
キニジン メチルフェニデート シメチジン 黄体・卵胞ホルモン製剤	他の三環系抗うつ剤(イミプラミン)の作用が増強されることがあるとの報告がある。	これらの薬剤により、イミプラミン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。	
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	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(ドキセピン)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。	本剤の代謝促進また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。	

**4. 副作用**

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渴352件(17.9%)、ねむけ151件(7.7%)、立ちくらみ・めまい・ふらつき143件(7.3%)、食欲減退77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%)、口渴18件(9.1%)等がみられている。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

以下のような副作用があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：無動絶默、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。
- 2) **てんかん発作**
- \*3) **横紋筋融解症**：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不全の発症に注意すること。
- 4) **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
- 5) **麻痺性イレウス**：症状として食欲不振、恶心・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。なお、この恶心・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。
- \*6) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：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。
- 7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)**：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。

\*8) QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む) 、心室細動：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。

\*9) 肝機能障害、黄疸：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。

\*(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 <sup>注1)</sup>	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	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	口渴、眼内圧亢進	排尿困難、視調節障害(散瞳等)、便秘	—
皮膚 <sup>注2)</sup>	光線過敏症	—	—
過敏症 <sup>注2)</sup>	—	発疹、そう痒感	—
血液 <sup>注3)</sup>	白血球減少、血小板減少、紫斑、点状出血、好酸球增多	—	—
肝臓 <sup>注4)</sup>	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	—	—
消化器	味覚異常	恶心・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	—	—
長期投与 <sup>注5)</sup>	口周部等の不随意運動	—	—
その他	ふらつき・めまい、食欲亢進、体重増加、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。

## 5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渴、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすい。〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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、チアノーゼ、痙攣等を起こしたとの報告がある。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)には動物実験(ウサギ)で催奇形作用が報告されているものがある。〕

	(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。〕
7. 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。
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況 (PDR)	承認状況: 1989年12月 強迫神経症の適応取得 添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 用法・用量: 最大用量 成人: 250mg/日 児童、青年: 3mg/kg/日 (200mgまで) 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
英国の状況 (Medicines Compendium)	承認状況: 小児においては用量は確立されていない。 添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	記載なし
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー 別添
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー 別添
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー 別添
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー ありません
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	
開発が行われなかつた理由	メーカーとしての優先順位が他に決定していた為。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応	
誰(どこ)が	誰(どこ)に どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況