

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議 事 第 一 次 第

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品トピナ錠25 mg、同錠50 mg及び同錠100 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びにトピナ細粒10%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL及び同硝子体内注射用キット40 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品リオナ錠250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品注射用オノアクト50の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.4)
- 議題5 プロプラノロール塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.5)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品パキシル錠5 mg、同錠10 mg、同錠20 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.6)
- 議題2 医薬品アナフラニール錠10 mg及び同錠25 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.7)

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について
(資料No.8)

5. 閉 会

平成25年10月28日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	(1)トピナ錠25 mg (2)同 錠50 mg (3)同 錠100 mg (4)同 細粒10%	協和発酵キリン(株)	製販 製販 製販	一変 一変 承認	トピラマート	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法を効能・効果とし、小児の用法・用量を追加するとともに、細粒の製剤を追加とする、新用量・剤型追加に係る医薬品	—	4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL 同 硝子体内注射用キット40 mg/mL	バイエル薬品(株)	製販 製販	一変 一変	アフリバルセプト(遺伝子組換え)	網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	残余 (平成32年9月27日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
審議	リオナ錠250mg	日本たばこ産業(株)	製販	承認	クエン酸第二鉄水和物	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	注射用オノアクト50	小野薬品工業(株)	製販	一変	ランジオロール塩酸塩	心機能低下例における心房細動、心房粗動の頻脈性不整脈の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
報告	パキシル錠5 mg 同 錠10 mg 同 錠20 mg	グラクソ・スミスクライン(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	パロキセチン塩酸塩水和物	外傷後ストレス障害の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	—	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
報告	アナフラニール錠10 mg 同 錠25 mg	アルフレッサファーマ(株)	製販 製販	一変 一変	クロミプラミン塩酸塩	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:非該当

申請品目の概要

申請者	販売名	新規/一変
協和発酵キリン株式会社	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、 同錠 100 mg、同細粒 10 %	一変（細粒以外） 新規（細粒） 部会：審議、分科会：文書報告
成分・分量	（錠剤）1錠中にトピラマート 25、50 又は 100 mg を含有する錠剤 （細粒剤）1 g 中にトピラマート 100 mg を含有する細粒剤	
効能・効果	（変更無し） 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	
用法・用量	（下線部今回追加） <u>成人：通常、成人にはトピラマートとして1回量 50 mg を1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量 200～400 mg を2回に分割経口投与する。</u> なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 600 mg までとする。 <u>小児：通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量 1 mg/kg の経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量 2 mg/kg に増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として 2 mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として1日量 6 mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 9 mg/kg 又は 600 mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。</u>	
再審査期間	4年間（新用量医薬品）	
承認条件	直後調査	
その他	本剤は、成人のてんかん患者に係る適応が平成 19 年 7 月に承認された。 2 歳以上の小児の用法・用量に係る開発が、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医療上の必要性が高いと評価され、開発要請が行われたもの。	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、神経系における複数のメカニズム（※）で神経細胞の興奮を抑制すると考えられている。 <li style="padding-left: 20px;">※ 電位依存性 Na チャネル抑制作用、電位依存性 L 型 Ca チャネル抑制作用、AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA_A 受容体機能増強作用等 ・ 類薬は、レベチラセタム、ガバペンチン、ラモトリギン、クロバザム及びゾニサミド。 ・ 海外では、米国、欧州等 70 の国又は地域で承認されている。 	

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	新規／一変
バイエル薬品株式会社	①アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL ②アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL	一変 部会：審議、分科会：文書報告
成分・分量	① 1バイアル (0.278 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 11.12 mg を含有する注射剤 ② 1シリンジ (0.165 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 6.6 mg を含有する注射剤	
効能・効果	(下線部今回追加) 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u>	
用法・用量	(下線部今回追加) <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> アフリベルセプト (遺伝子組換え) として、2 mg (0.05 mL) を1ヵ月ごとに1回、連続3回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u> <u>アフリベルセプト (遺伝子組換え) として1回あたり2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。</u>	
再審査期間	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に係る再審査期間の残余 (平成32年9月27日まで) (新効能・新用量医薬品)	
承認条件	直後調査	
その他		
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) は、網膜の血管が血栓により閉塞する疾患である。閉塞部分で分泌される血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の作用により、血管細胞間の間隙が広がり、血液成分が血管外に漏出して浮腫を発生させる。目の焦点である黄斑部に浮腫が及ぶことにより視力低下の原因となる。 ・ 本剤は VEGF と結合し、その作用を阻害することで、浮腫を軽減し、視力を改善させる。 ・ 類薬は、ラニビズマブ (遺伝子組換え)。 ・ 海外では、米国、チリ及びコロンビアの3カ国で承認されている。また、本年9月4日に欧州においても承認された。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	新規／一変
日本たばこ産業株式会社	リオナ錠 250mg	新規 部会：審議、分科会：報告
成分・分量	1錠中にクエン酸第二鉄水和物 304.6mg（無水物として 250mg）を含有する錠剤	
効能・効果	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善	
用法・用量	通常、成人には、クエン酸第二鉄として 1回 500mg を開始用量とし、1日 3回食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1日 6,000mg とする。	
再審査期間	8年間（新有効成分含有医薬品）	
承認条件	直後調査	
その他	なし	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性腎臓病患者では、腎機能の低下によって、尿中へのリンの排泄が高度に低下すると、高リン血症を呈するようになる。本薬は、消化管内において食事由来のリン酸と本薬に含まれる鉄が結合することで、リンの吸収を抑制するリン吸着剤である。 ・ 類薬は炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩、沈降炭酸カルシウム等。 ・ 本薬は類薬と比較して、カルシウムを含有しないため、高カルシウム血症の懸念がなく、また、類薬で報告されている便秘や腸管穿孔等の重篤な胃腸障害の発現リスクが低いなど安全性上の懸念が少ないという特徴がある。 ・ 現在、海外では未承認。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	新規/一変
小野薬品工業株式会社	注射用オノアクト 50	一変 部会：審議、分科会：文書報告
成分・分量	1 バイアル中、ランジオロール塩酸塩を 50 mg 含有する注射剤	
効能・効果	<p>(下線部今回追加)</p> <p>1. 手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈</p> <p>2. 手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置： 心房細動、心房粗動、洞性頻脈</p> <p>3. <u>心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：</u> <u>心房細動、心房粗動</u></p>	
用法・用量	<p>(下線部今回追加)</p> <p>1. 手術時の<u>下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：</u> <u>心房細動、心房粗動、洞性頻脈</u> ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。</p> <p>2. 手術後の循環動態監視下における<u>下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：</u> <u>心房細動、心房粗動、洞性頻脈</u> ランジオロール塩酸塩として、1 分間 0.06mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.02mg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。5～10 分を目安に目標とする徐拍作用が得られない場合は、1 分間 0.125mg/kg/min の速度で静脈内持続投与した後、0.04mg/kg/min の速度で静脈内持続投与する。投与中は心拍数、血圧を測定し 0.01～0.04mg/kg/min の用量で適宜調節する。</p> <p>3. <u>心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：</u> <u>心房細動、心房粗動</u> <u>ランジオロール塩酸塩として、1μg/kg/min の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し 1～10μg/kg/min の用量で適宜調節する。</u></p>	
再審査期間	4 年間（新効能・新用量医薬品）	
承認条件	直後調査	
その他		
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な心不全等で心機能が低下している場合に発生する頻脈性の不整脈を改善するため、本薬は、心臓の交感神経系（β₁受容体）を抑制し、心拍数を低下させる。 ・ 類薬は、エラプロノール塩酸塩、エスモロール塩酸塩。 ・ 海外では、既承認の効能・効果も含め、本剤の承認はない。 	

希少疾病用医薬品の概要

名 称	プロプラノロール塩酸塩
申 請 者	マルホ株式会社
予定される効能・効果	乳児血管腫
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
疾 病 の 概 要	発生機序はまだよく解明されていないが、生後1～4週に出現し、1年以内に急速に増殖する良性血管腫瘍。発生部位は、顔頸部60%、体幹25%、四肢15%。
患 者 数	推定 8,300～17,700 人（5万人未満を満たす）
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病変の状態（部位、大きさ、潰瘍化等）によっては生命や運動機能を脅かす可能性があるほか、顔面や手足などに生じる巨大病変は退縮後も永続的な外貌障害を引き起こすため、患児及び家族の心理社会的苦痛は甚大であると報告されている。 ・ 現在、本邦において、乳児血管腫を適応疾患として有する医薬品は無い。乳児血管腫に対する治療法は、副腎皮質ステロイド等の薬物療法やレーザー療法等があるものの、安全性の問題やエビデンスの不足等、それぞれに課題が残されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第Ⅱ／Ⅲ相試験において、本剤の有効性と安全性が確認され、当該試験をもって欧米では承認申請がなされた。 <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 乳児血管腫患児を対象とした第Ⅲ相オープン試験を実施する予定。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

申請品目の概要

申請者	販売名	新規／一変
グラクソ・スミスクライン 株式会社	パキシル錠 5 mg、同錠 10 mg、 同錠 20 mg	一変 部会：報告、分科会：－
成分・分量	1錠中にパロキセチン塩酸塩水和物 5.69、11.38 又は 22.76 mg（パロキセチンとして 5、10 又は 20 mg）を含有する錠剤	
効能・効果	（下線部今回追加） うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害	
用法・用量	（今回追加分のみ記載） 外傷後ストレス障害 通常、成人には 1 日 1 回夕食後、パロキセチンとして 20 mg を経口投与する。投与は 1 回 10～20 mg より開始し、原則として 1 週ごとに 10 mg/日ずつ増量する。なお、症状により 1 日 40 mg を超えない範囲で適宜増減する。	
再審査期間	なし（公知申請）	
承認条件	なし	
その他	公知申請	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI）である。 ・ PTSD に適応を有する類薬はない。 ・ 海外では 60 ヶ国以上で承認されている。 	

申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申 請 者	販 売 名	新規／一変
アルフレッサ ファーマ 株式会社	アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg	一変 部会：報告、分科会：－
成 分 ・ 分 量	1錠中にクロミプラミン塩酸塩 10 又は 25 mg を含有する錠剤	
効 能 ・ 効 果	(下線部今回追加) 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	(今回追加のみ記載。なお、既存の用法・用量の表記を錠数での表記から mg 数での表記に変更。) ・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 10～75 mg を 1～3 回に分割経口投与する。	
再 審 査 期 間	なし (公知申請)	
承 認 条 件	なし	
そ の 他		

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30mg

(一般名：パミドロン酸二ナトリウム水和物)

予定される適応：骨形成不全症の効能・効果及び用法・用量の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(報道発表用)

1	販売名	パキシル錠 20mg、パキシル錠 10mg、パキシル錠 5mg
2	一般名	パロキセチン塩酸塩水和物
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	<p>パキシル錠 20mg : 1錠中パロキセチン塩酸塩水和物 22.76mg (パロキセチンとして 20mg) を含有する。</p> <p>パキシル錠 10mg : 1錠中パロキセチン塩酸塩水和物 11.38mg (パロキセチンとして 10mg) を含有する。</p> <p>パキシル錠 5mg : 1錠中パロキセチン塩酸塩水和物 5.69mg (パロキセチンとして 5mg) を含有する。</p>
5	用法・用量	<p>うつ病・うつ状態 通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 20~40mg を経口投与する。投与は1回 10~20mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>パニック障害 通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 30mg を経口投与する。投与は1回 10mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 30mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>強迫性障害 通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は1回 20mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 50mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>社会不安障害 通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 20mg を経口投与する。投与は1回 10mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>外傷後ストレス障害 <u>通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 20mg を経口投与する。投与は1回 10~20mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害 (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付。</p> <p>本剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤であり、今回外傷後ストレス障害に関する効能追加について申請した。</p>

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

パキシル[®]錠 5mg
パキシル[®]錠 10mg
パキシル[®]錠 20mg

Paxil[®] Tablets

パロキセチン塩酸塩水和物錠

規制区分：

劇薬、

処方せん医薬品

（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

	5mg	10mg	20mg
承認番号	22200AMX00408	21200AMY00200	21200AMY00201
薬価収載	2010年9月	2000年11月	
販売開始	2010年9月	2000年11月	
効能追加			
国際誕生	1990年12月		

【警 告】

海外で実施した7～18歳のうつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満のうつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）

2. 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM*等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

*DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
3. ビモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【用法・用量】

うつ病・うつ状態

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

パニック障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

強迫性障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

社会不安障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

外傷後ストレス障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。










【組成・性状】

1. 組成

販売名	パキシル錠5mg	パキシル錠10mg	パキシル錠20mg
1錠中のパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして）含量	5.69mg (5mg)	11.38mg (10mg)	22.76mg (20mg)
添加物	デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム水和物、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80、酸化チタン、三二酸化鉄		

2. 性状

本剤は帯紅白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	質量
パキシル錠5mg*	GS TEZ	 5.6mm		 2.4mm	90mg
パキシル錠10mg	GS FC1	 6.6mm		 3.6mm	178mg
パキシル錠20mg	GS FE2	 8.1mm		 4.8mm	357mg

*原則として、5mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 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。（「警告」及び「その他の注意」の項参照）

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）
2. 外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

【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) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (2) 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。〕
- (3) 脳の器質的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。〕
- (4) 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。〕

- (5) てんかんの既往歴のある患者〔てんかん発作があらわれることがある。〕
- (6) 緑内障のある患者〔散瞳があらわれることがある。〕
- (7) 抗精神病剤を投与中の患者〔悪性症候群があらわれるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）
- (8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (9) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者〔皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。〕（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
- (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。
なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。
- (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、アカンジア/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) 若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。（「その他の注意」の項参照）
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。
- (8) 投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2 週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに 2、3 ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。
本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。
- 1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。
- 2) 減量又は中止する際には 5mg 錠の使用も考慮すること。
- 3) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
- 4) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。
- (9) 原則として、5mg 錠は減量又は中止時のみに使用すること。
- (10) 本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。

(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 エフビー	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないこと。 また、本剤の投与中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。（「重大な副作用」の項参照）	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
ピモジド オーラップ	QT 延長、心室性不整脈（torsades de pointes を含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド (2mg) と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。

(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
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤（スマトリプタン等） セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品等 トラマドール フェンタニル リネゾリド セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。
フェノチアジン系抗精神病剤 ベルフェナジン リスベリドン	これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照） これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とベルフェナジンとの併用により、ベルフェナジンの血中濃度が約 6 倍増加したことが報告されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	本剤とリスベリドンとの併用により、リスベリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 倍増加したことが報告されている。
抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩 フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンの AUC が約 1.7 倍増加したことが報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体の T _{1/2} がそれぞれ約 2.1 及び 2.5 倍、AUC がそれぞれ約 5 及び 8 倍増加したことが報告されている。
アトモキセチン	併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。
タモキシフェン	タモキシフェンの作用が减弱されるおそれがある。 併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある。
キニジン シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約 50%増加したことが報告されている。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン	本剤の作用が减弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。フェノバルビタールとの併用により、本剤の AUC 及び T _{1/2} がそれぞれ平均 25 及び 38%減少したことが報告されている。
ホスアンブレナビルとリトナビルの併用時	本剤の作用が减弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアンブレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約 60%減少したことが報告されている。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
ジゴキシン	ジゴキシンの作用が减弱されるおそれがある。	健康人において、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。
アルコール(飲酒)	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例 1424 例中 975 例 (68.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠 336 例 (23.6%)、嘔気 268 例 (18.8%)、めまい 186 例 (13.1%)、頭痛 132 例 (9.3%)、便秘 113 例 (7.9%) であった (承認時)。
うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査において、5561 例中 1201 例 (21.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 413 例 (7.4%)、傾眠 303 例 (5.4%)、めまい 99 例 (1.8%)、便秘 83 例 (1.5%) であった (再審査申請時 [うつ病・うつ状態、パニック障害])。

(1) 重大な副作用

- セロトニン症候群 (1%未満)** : 不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること (「相互作用」の項参照)。異常が認められた場合には、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。
- 悪性症候群 (1%未満)** : 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がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、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こと。本症発現時には、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。
- 錯乱、幻覚、せん妄、痙攣 (1%未満)** : 錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。
- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 (頻度不明^{註 1)})** : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明^{註 1)})** : 主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 重篤な肝機能障害 (頻度不明^{註 1)})** : 肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症 (頻度不明^{註 1)})** : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、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。
- 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 (1%未満)** : 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、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

	1~10%未満	1%未満	頻度不明 ^{註 1)}
全身症状	倦怠(感)	ほてり、無力症、疲労	
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	振戦、神経過敏、知覚減退、感情鈍麻、躁病反応、錐体外路障害、緊張亢進、あくび、アカシジア ^{註 2)} 、激越、離人症、失神、異常な夢 (悪夢を含む)	レストレスレッグス症候群 ^{註 3)}
消化器	嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、口渇、嘔吐、下痢	消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、起立性低血圧、頻脈	

	1~10%未満	1%未満	頻度不明 ^(*)
過敏症		発疹、痒疹、蕁麻疹、血管浮腫、紅斑性発疹、光線過敏症	
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、異常出血（皮下出血、紫斑、胃腸出血等）、赤血球減少	
肝臓	肝機能検査値異常（ALT(GPT)、AST(GOT)、 γ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等）		
腎臓		尿沈渣（赤血球、白血球）、BUN上昇、尿蛋白	
その他	性機能異常（射精遅延、勃起障害等） ^(*) 、発汗	総コレステロール上昇、排尿困難、体重増加、尿閉、血清カリウム上昇、総蛋白減少、霧視、尿失禁、視力異常、乳汁漏出、末梢性浮腫、散瞳	急性緑内障 ^(*) 、高プロラクチン血症 ^(*)

発現頻度は、承認時までの臨床試験並びにうつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査の結果をあわせて算出した。

- 注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。
 注3) 海外での頻度：0.01%未満
 注4) 海外での頻度：0.1%未満
 注5) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において95例中6例(6.3%)に射精遅延等の性機能異常が認められた。

5. 高齢者への投与

高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること（「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照）。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。（「重要な基本的注意(10)」参照）
- [1] 海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち1つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。
- [2] 妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。
- [3] 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある¹⁾²⁾。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4(95%信頼区間1.2-4.3)、妊娠早期及び後期の投与では3.6(95%信頼区間1.2-8.3)であった²⁾。]

- (2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）]

7. 小児等への投与

- (1) 小児等に対する安全性は確立していない。また、長期投与による成長への影響については検討されていない。
- (2) 海外で実施した7~18歳の大うつ病性障害患者（DSM-IVにおける分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。（「警告」の項参照）
- また、7~18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。
- 本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）
- なお、自殺念慮、自殺企図は主に12~18歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。
- 本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛

8. 過量投与

徴候・症状：外国において、本剤単独2000mgまでの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後に見られる主な症状は、「副作用」の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。

処置：特異的な解毒剤は知られていないので、必要に応じて胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) 海外において、1日量10mgずつ1週間間隔で減量し20mgで1週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は30%、プラセボ群は20%であった。さらに10mgまで減量する漸減法を実施した7~18歳の患者が対象の試験では本剤32%、プラセボ群24%であった。（「重要な基本的注意(8)」参照）
- (2) 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。
- (3) 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった（本剤投与群3455例中11例(0.32%)、プラセボ群1978例中1例(0.05%)）。なお、本剤投与群での報告の多くは18~30歳の患者であった。（「重要な基本的注意(4)」参照）
- (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。
- (5) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人（20~27歳）に本剤10、20又は40mgを単回経口投与した時の投与量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値

は 10mg 群と比較して 20 及び 40mg 群でそれぞれ 1.98 及び 4.69 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積(AUC)は 20mg 群の 2.48 倍であり、 C_{max} と同様に投与量の増加を上回った増加がみられ、薬物動態の非線形性が確認された³⁾。

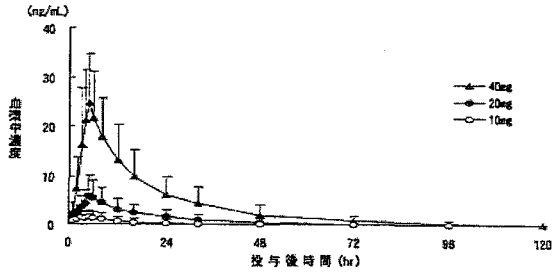


図 健康成人に本剤 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度 (平均値±標準偏差、n=19)

表 1 健康成人に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
10	1.93±1.38	4.61±1.04	—	—
20	6.48±4.10	5.05±1.22	119.6±100.1	14.35±10.99
40	26.89±11.00	4.58±0.96	447.2±254.8	14.98±11.51

—: 算出できず 平均値±標準偏差 (n=19)
 T_{max} : 最高濃度到達時間、 $T_{1/2}$: 消失半減期

健康成人 (21~27 歳) に本剤 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与 5 時間後に C_{max} 12.5ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は約 10 時間であった。 C_{min} は反復投与 7 日目に定常状態 (約 23ng/mL) に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与 5 時間後に C_{max} 59.5ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は約 15 時間であった⁴⁾。

健康高齢者 (65~80 歳) に本剤 20mg を単回経口投与した時の血漿中濃度は投与約 6 時間後に C_{max} 7.3ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は約 18 時間であった⁵⁾。

食事の影響 (海外データ): 健康成人に本剤 20mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータに差は認められず、食事の影響はないと考えられる。

2. 代謝・排泄 (海外データ)

健康成人に ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩 30mg を単回経口投与した時の放射能は、投与後 168 時間以内に投与量の約 64% が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 35% が排泄された⁶⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本剤の CYP2D6 に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteine の脱水素反応を指標とした K_i 値は 0.15 μ M であった⁷⁾。

本剤は主に肝臓の CYP2D6 により代謝されることから、薬物動態の非線形性は CYP2D6 による代謝の飽和と考えられる。本剤が CYP2D6 を阻害し、表現型が Extensive Metabolizer から Poor Metabolizer 様へ変換することから、CYP2D6 で代謝される薬剤との相互作用が考えられる^{8)~10)}。(「相互作用」の項参照)

なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する¹¹⁾。

3. 腎機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)

腎機能障害者に本剤 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、高度の腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満) において、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた。

4. 肝機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)

肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じ本剤 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、 $T_{1/2}$ の延長及び AUC の増大が認められた¹²⁾。

5. 血漿タンパク結合率及び血球分配率

ヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400ng/mL を添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ約 95 及び 93% であった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった (*in vitro*) 。

ヒト血液に ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩を添加した時の血球分配率は 51% 以上であり、血球移行が認められた (*in vitro*) 。

6. 乳汁移行 (海外データ)

授乳婦の患者に本剤 10~40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1% が乳汁中へ移行した¹³⁾。

(参考)

胎盤・胎児移行 (動物試験)

妊娠ラットに ^{14}C 標識パロキセチン塩酸塩を経口投与した時、放射能の胎盤・胎児への移行が認められた。

【臨床成績】

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. うつ病・うつ状態

二重盲検比較試験^{14)~16)}及び一般臨床試験^{17)~20)}において、うつ病・うつ状態に対して、1 回 10~40mg、1 日 1 回投与の有効率は 50.4% (229/454) であった。

なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験¹⁹⁾での有効率は 55.1% (27/49) であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

2. パニック障害

二重盲検比較試験^{21),22)}及び一般臨床試験²³⁾において、パニック障害に対して、1 回 10~30mg、1 日 1 回投与の有効率は 60.2% (106/176) であった。

なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験²²⁾において本剤の有用性が確認された。

3. 強迫性障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験²⁴⁾において、強迫性障害に対して、1 回 20~50mg、1 日 1 回投与の有効率は 50.0% (47/94) であり、本剤の有用性が確認された。

4. 社会不安障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、社会不安障害に対して本剤を 1 日 1 回 20mg 又は 40mg を投与した際、プラセボに対する LSAS 合計点減少度の差はそれぞれ -7.2 又は -6.2 であり、プラセボに対して有意に減少した。

表 2 投与 12 週時の LSAS 合計点減少度

		プラセボ群	20mg 群	40mg 群
症例数		130	132	133
LSAS 合計点	投与開始時 (±SD)	80.2±15.25	80.8±14.24	81.6±14.53
	投与 12 週時 (±SD)	60.1±22.00	53.2±23.08	54.8±21.34
投与開始時からの減少度	調整済み平均値 ^{*)}	-20.4	-27.6	-26.5
減少度の差 (対プラセボ群)	平均値 (95%CI)	—	-7.2 (-12.7, -1.7)	-6.2 (-11.6, -0.7)
	p 値 ^{**)}	—	0.007	0.025

注 1): 投与前値を共変量とした共分散分析

注 2): Dunnett の多重比較検定、調整済み、有意水準: 両側 5%

また、本剤を 1 日 1 回 20~40mg、52 週間投与した際の LSAS 合計点は経時的に減少し、52 週時の減少度の平均値は -46.8±28.43 であった。

表 3 長期投与時における投与開始時からの LSAS 合計点減少度

LSAS 合計点 (±SD)	投与開始時	95.6±16.47
投与開始時からの減少度 (±SD)	投与 4 週時	-11.4±11.42
	投与 8 週時	-21.9±16.07
	投与 12 週時	-28.8±19.19
	投与 24 週時	-36.2±21.94
	投与 36 週時	-40.3±24.32
	投与 52 週時	-46.8±28.43

(n=56)

【薬効薬理】

パロキセチン塩酸塩は選択的なセロトニン (5-HT) 取り込み阻害作用を示し、神経間隙内の 5-HT 濃度を上昇させ、反復経口投与によって 5-HT_{2c} 受容体の down-regulation を誘発することにより、抗うつ作用及び抗不安作用を示すと考えられる。

1. 抗うつ作用

(1) マウス強制水泳試験において反復投与により用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。

(2) マウス尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した²⁵⁾。

- (3) 縫線核破壊ラットのムリサイド行動に対して用量依存的な抑制作用を示した²⁶⁾。

2. 抗不安作用

- (1) ラット social interaction 試験において反復投与により social interaction 時間の増加作用を示した²⁷⁾。
 (2) ラット Vogel 型コンフリクト試験において反復投与により抗コンフリクト作用を示した。
 (3) ラット高架式十字迷路試験において反復投与により open arm における滞在時間及び進入回数を増加させた²⁸⁾。

3. 抗強迫性障害作用

マウスガラス玉覆い隠し行動試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した。

4. 抗外傷後ストレス障害作用

Single prolonged stress 負荷ラット (外傷後ストレス障害モデル) において状況恐怖誘発すくみ行動を抑制した。

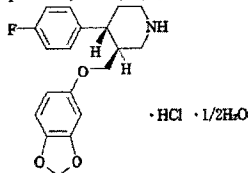
5. 作用機序

- (1) パロキセチン塩酸塩は in vitro においてラット視床下部シナプトソーム分画への 5-HT 取り込み阻害作用を示した²⁹⁾。Ex vivo 試験においても経口投与により 5-HT 取り込み阻害作用を示し、反復投与しても 5-HT 取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その 5-HT 取り込み阻害作用は最終投与 24 時間後に消失した²⁹⁾。
 (2) パロキセチン塩酸塩はラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外 5-HT 含量を増加させた³⁰⁾。また、ラットにおける 5-HTP 誘発 head twitch 行動の増強作用及び PCA 誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから³¹⁾、行動薬理的にも 5-HT 取り込み阻害作用が示された。
 (3) パロキセチン塩酸塩は mCPP 誘発自発運動活性減少に対して単回投与では作用を示さなかったが、反復投与で拮抗作用を示したことから、反復投与により 5-HT_{2C} 受容体の down-regulation を誘発することが示された³²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)

化学名：(-)-(3S,4R)-4-(4-fluorophenyl)-3-[(3,4-methylenedioxy)phenoxy]methyl]piperidine monohydrochloride hemihydrate



分子式：C₁₆H₂₀FNO₃ · HCl · 1/2H₂O

分子量：374.83

性状：白色の結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又は酢酸

(100) に溶けやすく、エタノール (95) 又はエタノール (99.5) にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、無水酢酸、2-プロパノール又はテトラヒドロフランに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

- 錠 5mg：100 錠 (10 錠×10)
 錠 10mg：100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)、
 140 錠 (14 錠×10)、700 錠 (14 錠×50)、500 錠 (瓶)
 錠 20mg：100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)、
 140 錠 (14 錠×10)、700 錠 (14 錠×50)、500 錠 (瓶)

【主要文献】

- 1) Chambers CD, et al. : N Engl J Med, 354, 579-587 (2006)
 2) Källén B, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf, 17, 801-806 (2008)
 3) 入江廣ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 47-68 (2000)
 4) 村崎光邦ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 37-46 (2000)
 5) 永田良一ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 89-110 (2000)
 6) Kaye CM, et al. : Acta Psychiatr Scand Suppl, 350, 60-75 (1989)
 7) Crewe HK, et al. : Br J Clin Pharmacol, 34, 262-265 (1992)
 8) Özdemir V, et al. : Clin Pharmacol Ther, 62, 334-347 (1997)

- 9) Albers LJ, et al. : Psychiatry Res, 59, 189-196 (1996)
 10) Hemeryck A, et al. : Clin Pharmacol Ther, 67, 283-291 (2000)
 11) Sindrup SH, et al. : Clin Pharmacol Ther, 51, 278-287 (1992)
 12) Dalhoff K, et al. : Eur J Clin Pharmacol, 41, 351-354 (1991)
 13) Öhman R, et al. : J Clin Psychiatry, 60, 519-523 (1999)
 14) 三浦貞則ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 137-160 (2000)
 15) 筒井末春ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 161-185 (2000)
 16) 三浦貞則ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 187-210 (2000)
 17) 三浦貞則ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 119-135 (2000)
 18) 斎藤正己ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 211-223 (2000)
 19) 片岡憲章ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 225-236 (2000)
 20) 小林一広ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 237-252 (2000)
 21) 筒井末春ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 271-294 (2000)
 22) 筒井末春ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 295-314 (2000)
 23) 筒井末春ほか：薬理と治療, 28 (Suppl 1), 253-269 (2000)
 24) 上島国利ほか：薬理と治療, 32, 577-591 (2004)
 25) Perrault GH, et al. : Pharmacol Biochem Behav, 42, 45-47 (1992)
 26) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報, 20, 163-167 (1996)
 27) Lightowler S, et al. : Pharmacol Biochem Behav, 49, 281-285 (1994)
 28) Cadogan AK, et al. : Br J Pharmacol, 107 (Proc Suppl Oct), 108P (1992)
 29) Thomas DR, et al. : Psychopharmacology, 93, 193-200 (1987)
 30) Gartside SE, et al. : Br J Pharmacol, 115, 1064-1070 (1995)
 31) Lassen JB. : Psychopharmacology, 57, 151-153 (1978)
 32) Kennett GA, et al. : Neuropharmacology, 33, 1581-1588 (1994)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 TEL：0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
 FAX：0120-561-047 (24 時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	アナフラニール錠 10 mg アナフラニール錠 25 mg
2	一 般 名	クロミプラミン塩酸塩
3	申 請 者 名	アルフレッサ ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アナフラニール錠 10 mg (1 錠中クロミプラミン塩酸塩 10 mg 含有) アナフラニール錠 25 mg (1 錠中クロミプラミン塩酸塩 25 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>・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 <u>50~100 mg</u> を1~3回に分割経口投与する。ただし、<u>年齢、症状</u>により適宜増減するが、1日最高投与量は <u>225 mg</u> までとする。</p> <p>・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 <u>10~25 mg</u> を、また6歳以上の小児には1日 <u>20~50 mg</u> を1~2回に分割経口投与する。ただし、<u>年齢、症状</u>により適宜増減する。</p> <p>・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 <u>10~75 mg</u> を1~3回に分割経口投与する。</p> <p>(下線部は今回追加、二重下線部は今回変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症 <u>ナルコレプシーに伴う情動脱力発作</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付

処方せん医薬品⁽²⁾

アナフラニール[®]錠 10 mg

アナフラニール[®]錠 25 mg

(クロミプラミン塩酸塩錠)

ANAFRANIL[®] Tablets 10mg・25mg貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

	錠 10mg	錠 25mg
承認番号	15300AMZ01019000	15300AMZ01021000
薬価収載	1974年2月	1974年2月
販売開始	1973年8月	1973年8月
効能追加	2013年 月	2013年 月

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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
- 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。]
- 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。]
- MAO阻害剤 (セレギリン) 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 (「3. 相互作用」の(1)項参照)。]
- 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。]

・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10~75 mgを1~3回に分割経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 低血圧のある患者 [高度の血圧低下が起こることがある。]
- 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。]
- 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。]
- 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 (「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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

【組成・性状】

成分・含量	アナフラニール錠 10mg			アナフラニール錠 25mg		
	1錠中「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 10mg			1錠中「日本薬局方」クロミプラミン塩酸塩 25mg		
添加物	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			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		
性状	白色の糖衣錠			白色の糖衣錠		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
大きさ	直径(高さ): 6.1mm 厚さ: 3.5mm			直径: 6.0mm 厚さ: 3.6mm		
質量	110mg			110mg		
識別コード	NF 326			NF 327		

【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

<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。

【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50~100 mg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225 mg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10~25 mgを、また6歳以上の小児には1日20~50 mg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。

(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。

(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。

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 セレギリン (エフビー)	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] (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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 キノジン 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。
テルピナフィン	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。	テルピナフィンの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。
ホスアンブレナビル	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	ホスアンブレナビルの活性代謝物であるアンブ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 グアナチジン	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・相乗作用による考えられる。

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%）、食欲減退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。

(1) 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、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（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、急性腎不全へと移行し、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不全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線の検査を実施し、副腎皮質ホル

- 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。

(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 ^{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、痒痒感	—
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)}	口周囲等の不随意運動	—	—
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) このような場合には、減量又は休業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渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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、筋痙攣、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ベ

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。〕

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。〕

8. 過量投与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。

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蹈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：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）

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。〕

10. 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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、活性代謝物デスマ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、デスマ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⁾。

2. 代謝・排泄

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³⁾。

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）

【臨床成績】

うつ病・うつ状態

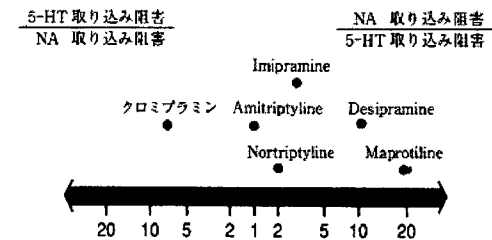
承認時までの試験（二重盲検試験を含む）における有効率は57.6%（215/373）であった。

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。

【薬効薬理】⁴⁾

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〔ED₅₀(5-HT)/ED₅₀(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。

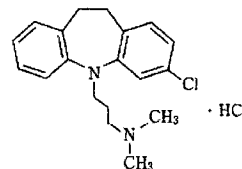


【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クロミプラミン塩酸塩（Clomipramine Hydrochloride）

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

構造式：



分子式：C₁₉H₂₃ClN₂・HCl

分子量：351.31

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

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。

融点：192～196℃

【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）

【主要文献】

- 1)過量使用時の症状と処置に関する資料（社内資料）
- 2)竹村道夫 他：精神薬療基金研究年報，11，200（1980）
- 3)Nagy, A. et al. : Psychopharmacology, 54, 125（1977）
- 4)Waldmeier, P. C. et al. : Postgrad. Med. J., 52(Suppl. 3), 33（1976）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。
アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

製造 アルフレッサファーマ株式会社
販売元 大阪市中央区石町二丁目2番9号