

クロミプラミン (CAS no. 303-49-1)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	○	○	—	○	—	○

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

クロミプラミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、視床下部—下垂体—副腎軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への影響、神経内分泌系の作用を修飾する作用を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Molina-Jiménez ら(2019)によって、クロミプラミン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 30mg/kg/day を8日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を9:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て3ヶ月齢)が検討されている。その結果として、性的誘因動機付試験(sexual incentive motivation test)における性的誘引行動時間、性的誘因動機付試験における嗜好性スコアの低値、雄性行動試験におけるマウント行動潜時、雄性行動試験における挿入行動潜時、海馬隔核中エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、海馬隔核中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、雄性行動試験における射精行動潜時、雄性行動試験における不応期(refractory period)、雄性行動試験におけるマウント回数、雄性行動試験における挿入回数、雄性行動試験における射精行動頻度、雄性行動試験における挿入率、性的誘因動機付試験における社会的誘引行動時間、海馬側坐核中エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、海馬側坐核中エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：エストロゲン受容体発現への作用

(2) 副腎影響

- Prathiba ら(1998)によって、クロミプラミン(塩酸塩、Torrents Labs) 30mg/kg/day を5日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を8:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て3ヶ月齢)が検討されている。その結果として、血清中コルチコステロン濃度(規定状態)、血清中コルチコステロン濃度(デキサメタゾン 0.1mg/kg 皮下投与1時間後)の高値が認められた。

また、クロミプラミン(塩酸塩、Torrents Labs) 30mg/kg/day を5日齢から21日齢まで皮下投与(15mg/kg/day を8:00 及び 18:00 の日毎2回)した雄 Wistar ラットへの影響(離乳を経て3ヶ月齢及び4日間のレム断眠処置24時間後)が検討されているが、血清中コルチコステロン濃度(規定状態)、血清中コルチコステロン濃度(デキサメタゾン 0.1mg/kg 皮下投与1時間後)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

- van der Hart ら(2005)によって、クロミプラミン(Sigma) 50mg/kg/day を 21 日間経口投与したナイーブ型(7 日間の社会的経験型個体に対する従属による心理社会的ストレス条件馴養処置)成熟雄コモンツパイ(*Tupaia belangeri*)(昼行性哺乳動物の一種)への影響が検討されている。その結果として、副腎相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量、尿中ノルアドレナリン濃度の高値が認められた。

なお、尿中コルチゾール濃度、自発運動率、マーキング行動率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用

- Fuchs ら(1996)によって、クロミプラミン(Ciba-Geigy) 50mg/kg/day を 30 日間経口投与したナイーブ型(10 日間の社会的経験型個体に対する従属による心理社会的ストレス条件馴養処置)成熟雄コモンツパイ(*Tupaia belangeri*)(昼行性哺乳動物の一種)への影響が検討されている。その結果として、尿中ノルアドレナリン濃度の低値が認められた。

なお、尿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

また、クロミプラミン(Ciba-Geigy) 50mg/kg/day を 30 日間経口投与したナイーブ型(10 日間の非ストレス条件馴養処置)成熟雄コモンツパイ(*Tupaia belangeri*)(昼行性哺乳動物の一種)への影響が検討されている。その結果として、尿中コルチゾール濃度の低値、尿中ノルアドレナリン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用

(3) ヒトへの投与試験

- McCracken と Hanna (2005)によって、米国にて、クロミプラミン 2.67mg/day を 4 週間経口投与した強迫性障害患者 16 名(男性 12 名、女性 4 名、平均年齢 13.6 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血漿中総トリヨードサイロニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

なお、血漿中総サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、健常者 13 名(男性 7 名、女性 6 名、平均年齢 13.1 歳)との比較において、血漿中総サイロキシン濃度(投与開始前及び投与開始後)、血漿中総トリヨードサイロニン濃度(投与開始前)、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度(投与開始前及び投与開始後)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Mathew ら(2001)によって、米国 New York 州にて、クロミプラミン(Anafranil, Ciba Geigy) 25～250mg/day を 14 日間経静脈投与(正午 12:00、25mg 2 日→50mg 1 日→75mg 1 日→100mg 1 日→125mg 1 日→150mg 1 日→175mg 1 日→200mg 1 日→250mg 5 日に増量)した強迫性障害患者 44 名(男性 25 名、女性 19 名、平均年齢 33±9.7 歳)への影響が検討されている。その結果として、この内、病状重篤の指標(CGI: Clinical Global Impressions)において改善が認められた群(responders) 11 名では、投与開始前との比較において、血漿中プロラクチン濃度の高値が認められた。

なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、この内、CGI において改善が認められなかった群(non-responders) 30 名では、投与開始前との比較において、血漿中プロラクチン濃度の高値が認められた。

なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Jarrett ら(1991)によって、米国 Philadelphia 州にて、クロミプラミン(Ciba Geigy) 12.5mg を単回

経静脈投与(就床前、21:00~22:00と思われる)した健常者5名(男性3名、女性2名、年齢24~36歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血漿中成長ホルモン濃度(投与2時間後)、血漿中プロラクチン濃度(投与1、2、3、4時間後)、血漿中コルチゾール濃度(投与1、2、3時間後)の高値が認められた。

また、クロミプラミン(Ciba Geigy) 12.5mgを単回経静脈投与(21:00~22:00と思われる)した大うつ病外来患者8名(男性3名、女性5名、年齢39~55歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血漿中成長ホルモン濃度(投与2、3時間後)、血漿中プロラクチン濃度(投与1、2時間後)、血漿中コルチゾール濃度(投与1、2、3時間後)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への影響

- Goldenら(1989)によって、米国にて、クロミプラミン(Anafranil, Ciba-Geigy) 10、20mgを単回経静脈投与した健常者10名(男性4名、女性6名、年齢24~62歳、平均年齢37.3歳)への影響が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較(二重盲検プラセボ対照試験)において、10mg以上の投与群で血漿中プロラクチン上昇濃度、血漿中コルチゾール上昇濃度の高値、20mgの投与群で血漿中副腎皮質刺激ホルモン上昇濃度の高値が認められた。

なお、血漿中成長ホルモン上昇濃度、血漿中メラトニン上昇濃度、血漿中ノルエピネフリン(ノルアドレナリン)上昇濃度、拡張期血圧、弛緩期血圧には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体一副腎皮質軸への影響

- Filipら(1989)によって、ハンガリーにて、クロミプラミン(Hydiphen, GERMED) 10mgを単回経静脈投与した健常者14名(男性8名、女性6名、19~24歳の健常学生志願者、いずれも兄弟または姉妹の組)への影響(投与後30~180分における曲線化面積)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群(同年齢の健常男性16名)との比較(デシプラミン25mg単回筋肉内投与とのランダム化単盲検交差試験)において、血漿中コルチゾール濃度(男性のみ)の低値が認められた。

なお、血漿中プロラクチン濃度、血漿中成長ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一副腎軸への作用、神経内分泌系の作用を修飾

なお、本試験結果の解釈にあたっては、投与開始前にジアゼピン20~40mg/dayを1週間服用している点に注意を要すると判断された。

参考文献

- Limón-Morales O, Arteaga-Silva M, Rojas-Castañeda JC, Molina-Jiménez T, Guadarrama-Cruz GV, Cerbón M and Bonilla-Jaime H (2019) Neonatal treatment with clomipramine modifies the expression of estrogen receptors in brain areas of male adult rats. *Brain Research*, 1724, 146443.
- Molina-Jiménez T, Jiménez-Tlapa M, Brianza-Padilla M, Zepeda RC, Hernández-González M and Bonilla-Jaime H (2019) The neonatal treatment with clomipramine decreases sexual motivation and increases estrogen receptors expression in the septum of male rats: Effects of the apomorphine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 180, 83-91.
- Prathiba J, Kumar KB and Karanth KS (1998) Hyperactivity of hypothalamic pituitary axis in neonatal clomipramine model of depression. *Journal of Neural Transmission*, 105 (10-12), 1335-1339.
- van der Hart MG, de Biurrun G, Czéh B, Rupniak NM, den Boer JA and Fuchs E (2005) Chronic psychosocial stress in tree shrews: effect of the substance P (NK1 receptor) antagonist L-760735 and clomipramine on endocrine and behavioral parameters. *Psychopharmacology*, 181 (2), 207-216.
- Fuchs E, Kramer M, Hermes B, Netter P and Hiemke C (1996) Psychosocial stress in tree shrews: clomipramine counteracts behavioral and endocrine changes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54 (1), 219-228.
- Alves PE, Graça IC and Moura TE (2002) Clomipramine induces the opening of Na⁺ channels in the frog skin epithelium. *Pharmacology and Toxicology*, 90 (3), 161-168.
- McCracken JT and Hanna GL (2005) Elevated thyroid indices in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: effects of clomipramine treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15 (4), 581-587.
- Mathew SJ, Coplan JD, Perko KA, Goetz RR, de la Neuz M, Hollander E, Liebowitz MR and Fallon BA (2001) Neuroendocrine predictors of response to intravenous clomipramine therapy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 14 (4), 199-208.
- Jarrett DB, Pollock B, Miewald JM and Kupfer DJ (1991) Acute effect of intravenous clomipramine upon sleep-related hormone secretion in depressed outpatients and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, 29 (1), 3-14.
- Golden RN, Hsiao J, Lane E, Hicks R, Rogers S and Potter WZ (1989) The effects of intravenous clomipramine on neurohormones in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 68 (3), 632-637.
- Shapira B, Yagmur MJ, Gropp C, Newman M and Lerer B (1992) Effect of clomipramine and lithium on

fenfluramine-induced hormone release in major depression. *Biological Psychiatry*, 31 (10), 975-983.

Filip V, Alda M, David I, Topinka J, Kristofiková Z, Dvoráková J, Sztaniszláv D, Olájos S and Albrecht V (1989) Neuroendocrine response to clomipramine and desipramine--the evidence of partial determination by heredity and sex. *Neuropsychobiology*, 21 (3), 111-116.

Anderson IM and Cowen PJ (1986) Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan. *Psychopharmacology*, 89 (1), 131-133.

Geenen V, Langer G, Koinig G, Schönbeck G, Anseau M, von Frenckell R, Smitz S and Legros JJ (1985) Release of human neurophysin I during insulin-induced hypoglycemia in depressed patients is abolished after recovery with clomipramine treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 10 (1), 61-69.

Langer G, Karobath M, Sieghart W, Aschauer H, Placheta P and Spona J (1981) Effects of antidepressant treatment with clomipramine on hormonal responses to thyrotropin-releasing hormone and insulin-induced hypoglycemia: implications for the "monoamine-hypothesis". *Pharmacopsychiatria*, 14 (3), 100-106.

(令和3年度第1回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-2より抜粋)