

貯法：室温保存
有効期間：3年
規制区分：劇薬、処方箋医薬品^(注)

精神神経安定剤
モサプラミン塩酸塩錠・顆粒
クレミン[®]錠10mg
クレミン[®]錠25mg
クレミン[®]錠50mg
クレミン[®]顆粒10%
Cremin[®] TABLETS & GRANULES

	承認番号	販売開始
錠10mg	20300AMZ00029	1991年5月
錠25mg	20300AMZ00031	1991年5月
錠50mg	20400AMZ01268	1993年6月
顆粒10%	20300AMZ00032	1991年5月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 昏睡状態、循環虚脱状態の患者[これらの状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。]
- * 2.3 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1参照]
- 2.4 パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者[錐体外路症状が悪化するおそれがある。]
- 2.5 本剤の成分又はイミノジベンジル系化合物に対し過敏症の患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	クレミン錠10mg	クレミン錠25mg	クレミン錠50mg
有効成分(1錠中)	モサプラミン塩酸塩		
	10mg	25mg	50mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、セルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、青色1号アルミニウムレーキ		

販売名	クレミン顆粒10%
有効成分(1g中)	モサプラミン塩酸塩 100mg
添加剤	乳糖水和物、ヒプロメロース、エチルセルロース、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	クレミン錠10mg	クレミン錠25mg	クレミン錠50mg
性状・剤形	淡青色・フィルムコーティング錠		青色・フィルムコーティング錠
外形			
識別コード	Y-CR10	Y-CR25	Y-CR50
サイズ	直径(mm) 6.2 厚さ(mm) 2.9 重量(mg) 87	直径(mm) 7.2 厚さ(mm) 3.3 重量(mg) 140	直径(mm) 7.7 厚さ(mm) 3.6 重量(mg) 165

販売名	クレミン顆粒10%
性状・剤形	白色・顆粒剤

4. 効能又は効果
統合失調症

6. 用法及び用量

モサプラミン塩酸塩として、通常、成人1日30~150mgを3回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日300mgまで増量することができる。

8. 重要な基本的注意

- 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 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心・血管疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者
一過性の血圧降下があらわれることがある。
- 9.1.2 血液障害のある患者
血液障害を悪化させるおそれがある。[11.1.2参照]
- 9.1.3 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
痙攣閾値を低下させることがある。
- 9.1.4 甲状腺機能亢進状態にある患者
錐体外路症状が起こりやすい。
- 9.1.5 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
Syndrome malin(悪性症候群)が起こりやすい。[11.1.1参照]
- 9.1.6 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

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。動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状(新生児薬物離脱症候群)や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。[2.6参照]

9.6 授乳婦

投与中及び投与後一定期間は授乳を避けさせること。動物実験(ラット)で乳汁移行すること、乳児の生存率が低下すること等が報告されている。授乳により曝露されそ

の後に離乳等で曝露が低下した場合、乳児に新生児薬物離脱症候群と同様な症状があらわれるおそれがある。

9.7 小児等

錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

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
* アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

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
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体・麻酔剤等)	睡眠(催眠)・精神機能抑制の増強、麻酔効果の増強・延長、血圧降下等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。
アルコール (飲酒)	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。	
ドンペリドン メトクロプラミド	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現するおそれがある。	ともに中枢ドパミン受容体遮断作用を有する。
リチウム	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性のSyndrome malin(悪性症候群)、非可逆性の脳障害を起こすおそれがあるため、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
ドパミン作動薬 (レボドパ製剤、プロモクリプチンメシル酸塩)	相互に作用を減弱させるおそれがある。	ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
* アドレナリン含有歯科麻酔剤 (リドカイン・アドレナリン)	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Syndrome malin(悪性症候群)(0.1%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こと。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。[9.1.5参照]

11.1.2 無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明)

[9.1.2参照]

11.1.3 遅発性ジスキネジア(0.1%未満)

長期投与により口周部等の不随意運動があらわれることがある。

11.1.4 肺塞栓症、深部静脈血栓症(いずれも頻度不明)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。[9.1.6参照]

11.1.5 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)を来し、麻痺性イレウスに移行することが報告されているので、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。[8.2参照]

11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

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、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることが報告されているので、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。

11.1.7 心室頻拍(Torsade de Pointesを含む)(頻度不明)

注)発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		胸内苦悶感、心悸亢進、顔面潮紅	低血圧	心電図変化(QT間隔の延長、T波の変化等)
精神神経系	眠気(11.3%)、睡眠障害、めまい・ふらつき	知覚異常、運動失調、性欲異常、焦燥感、頭痛・頭重、意識障害	痙攣	不安、幻覚・妄想の顕在化、過鎮静、易刺激
肝臓			肝機能異常	
錐体外路症状	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)、アカシジア(静坐不能)(11.3%)	ジスキネジア(口周部、四肢等の不随意運動等)、ジストニア(眼球上転、眼瞼痙攣、舌突出、痙攣性斜頸、頸後屈、体幹側屈、後弓反張、構音障害、嚥下障害等)		
眼		調節障害		
過敏症		そう痒感、発疹		
消化器	便秘、口渇	食欲不振、悪心・嘔吐	食欲亢進	
内分泌		月経異常、乳汁分泌	女性化乳房	

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液				貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下)、白血球減少、血小板減少
その他	脱力倦怠感	排尿障害、発汗、鼻閉、顔面浮腫	尿失禁、発熱	CK上昇、尿閉

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制、血圧低下と錐体外路症状である。その他、激越と情緒不安、痙攣、口渇、腸閉塞、心電図変化及び不整脈等があらわれる可能性がある。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関するとの報告がある。

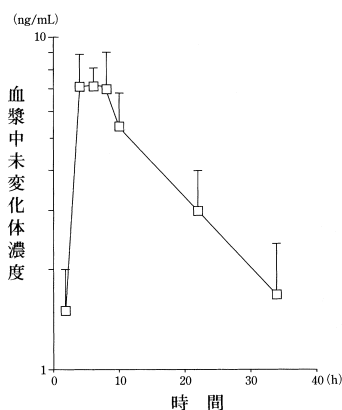
15.2 非臨床試験に基づく情報

長期経口投与試験において、雌マウスで乳腺(約30mg/kg以上)及び下垂体(約30mg/kg以上)の、雄マウスでハダ腺(約29mg/kg以上)の、また雌ラットで乳腺(約5mg/kg)の腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にモサプラミン塩酸塩25mgを単回経口投与した場合、血漿中濃度は約6時間で最高に達する。血漿中濃度の半減期は約15時間であった¹⁾。



t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)
6.0 ± 1.4	7.9 ± 1.7	15 ± 2	168 ± 23

(平均値 ± SD, n=5)

16.3 分布

ヒトにおける未変化体の血清蛋白結合率は約98%(in vitro)であった²⁾。

16.4 代謝

健康成人にモサプラミン塩酸塩25mgを経口投与した場合の主代謝物はイミノジベンジル核8位の水酸化体(M5)のグルクロナイドと末端スピロアミン部の脱水素化体(M1)である³⁾。

M1、M5の急性毒性はモサプラミン塩酸塩とほぼ同程度であった。

16.5 排泄

健康成人にモサプラミン塩酸塩25mgを経口投与した場合、投与後22時間までの尿中には未変化体及び代謝物の排泄は非常に少なく、主として胆汁を介して糞中に排泄されるものと推定される³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む統合失調症1,104例に対する改善率は、中等度改善以上33.9%(374例/1,104例)、軽度改善以上62.0%(684例/1,104例)である^{4)~6)}。

なお、二重盲検比較試験によって統合失調症に対する本剤の有効性が確認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

抗精神病薬の作用機序は、中枢ドパミン受容体遮断作用と密接に関連していると推定されているが、モサプラミン塩酸塩は行動薬理学的方法及び神経化学的方法によって、強力な中枢ドパミン受容体遮断作用並びに中枢セロトニン受容体遮断作用を示すことが確認されている。

18.2 中枢ドパミン受容体遮断作用

18.2.1 マウス、ラット、イヌでの抗アポモルフィン作用は、クロカブラミンの約2倍である⁷⁾。

18.2.2 マウス、ラットでの抗メタンフェタミン作用は、クロカブラミンの約2倍である⁷⁾。

18.2.3 ラットでのin vivo試験で、側坐核ドパミン受容体を強力に遮断する⁸⁾。

18.3 ドパミン受容体親和性

ラットでのin vitroの実験で、中枢ドパミン受容体(³H-スピペロン結合部位)に対して、ハロペリドールより高い親和性を示す³⁾。M1、M5は³H-スピペロンでラベルされるドパミンD₂受容体に強力な親和性を示した。

18.4 セロトニン受容体親和性

ラットでのin vitroの実験で、中枢5-HT₂受容体(³H-スピペロン結合部位)に対して高い親和性を示す³⁾。

18.5 カタレプシー惹起作用

ラットでのカタレプシー惹起作用はハロペリドールより弱い⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：モサプラミン塩酸塩(Mosapramine Hydrochloride)

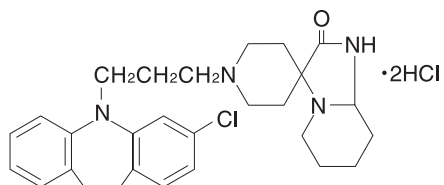
化学名：(±)-3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine dihydrochloride

分子式：C₂₈H₃₅ClN₄O · 2HCl

分子量：551.98

性状：白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けにくく、アセトニトリル、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。光により徐々に着色する。

構造式：



融点：約270°C (分解).

分配係数：∞ (pH7.05、クロロホルム/水系)

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装又はアルミ袋開封後は遮光保存すること。

22. 包装

〈クレミン錠10mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈クレミン錠25mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈クレミン錠50mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈クレミン顆粒10%〉

100g [アルミ袋]

23. 主要文献

- 1) Ishigooka J, et al. : Psychopharmacology (Berl). 1989 (3) ; 97 : 303-308
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : モサプラミン塩酸塩の薬物動態に関わる資料 (社内資料)
- 3) クレミン文献集 基礎編. 1991 ; 1-33
- 4) 工藤義雄, 他 : 医学のあゆみ. 1990 ; 152 (8) : 529-543
- 5) 加藤伸勝, 他 : 臨床評価. 1989 ; 17 (2) : 177-196
- 6) クレミン臨床文献集. 1991
- 7) 福田武美, 他 : 日薬理誌. 1985 ; 86 : 197-208
- 8) 森本敏彦, 他 : 日薬理誌. 1990 ; 96 : 65-71

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10