

精神神経安定剤

クロフェクトン®錠10mg
クロフェクトン®錠25mg
クロフェクトン®錠50mg

塩酸クロカブラミン錠

CLOFEKTON® TABLETS

指定医薬品
要指示医薬品^{注)}

	錠10mg	錠25mg	錠50mg
承認番号	21300AMZ00077	21300AMZ00078	(61AM)Y04
薬価収載	2001年7月	2001年7月	1987年10月
販売開始	1974年2月	1974年2月	1987年10月

貯法: 遮光保存, 室温保存
使用期限: 外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌】次の患者には投与しないこと

- (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) パルピツール酸誘導体・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。〕
- (3) エピネフリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (4) 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
- (5) 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。〕

*【組成・性状】

	錠10mg	錠25mg	錠50mg
有効成分 (1錠中)	塩酸クロカブラミン 10mg	塩酸クロカブラミン 25mg	塩酸クロカブラミン 50mg
添加物	セルロース, 乳糖, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, エチルセルロース, ステアリン酸Mg, タルク, 白糖, ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート, マクロゴール, ヒドロキシプロピルセルロース, 酸化チタン, カルナウバロウ, ミツロウ		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 6.6 3.2 115	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.1 3.2 130	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.6 3.6 165
識別コード	Y-CF10	Y-CF25	Y-CF50

**【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常成人に対し, 1日量塩酸クロカブラミンとして30~150mgを3回に分けて経口投与する。
なお, 症状, 年齢に応じて適宜増減する。

【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)
 - (1) 心・血管疾患, 低血圧, 又はこ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。〕
 - (2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
 - (3) 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。〕
 - (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〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
 - (5) 甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起りやすい。〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

- (7) 小児〔錐体外路症状, 特にジスキネジアが起りやすい。〕
 - (8) 薬物過敏症の患者
 - (9) 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)が起りやすい。〕
2. 重要な基本的注意
- (1) 眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起ることがあるので, 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。
 - (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。
3. 相互作用
- (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
エピネフリン(ボスミン)	エピネフ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。	エピネフリンはアドレナリン作動性 α_1 -受容体の刺激剤であり, 本剤の α_1 -受容体遮断作用により, α_1 -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。

(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(バルピツール酸誘導体・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, メシル酸プロモクリプチン)	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。



4. 副作用

総症例数4,565例中1,174例(25.72%)1,854件の副作用が報告されている。主な副作用は錐体外路症状665件(14.57%)、不眠339件(7.43%)、不安・焦躁感225件(4.93%)等であった。(承認時~1977年1月までの調査及び文献調査等に基づき集計)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) Syndrome malin(悪性症候群): 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(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, フェノチアジン系化合物及びブチロフェノン系化合物には, 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) 遅発性ジスキネジア: 長期投与により口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)があらわれることがある。
- 3) 麻痺性イレウス: 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。
- 4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH): 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。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 1) 心室頻拍(Torsades de Pointesを含む): ブチロフェノン系化合物(ハロペリドール)で心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)があらわれることが報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 眼障害: フェノチアジン系化合物及びブチロフェノン系化合物の長期又は大量連用により, 角膜・水晶体の混濁, 角膜等の色素沈着があらわれることが報告されている。

(3) その他の副作用

種類	頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}			頻脈, 胸内苦悶感等の心障害, 血圧低下	
血液 ^{注1)}	血液障害			
肝臓 ^{注1)}			肝障害	
錐体外路症状	パーキンソン症候群(手指振戦, 筋強剛, 流涎等) ^{注3)}		ジスキネジア(痙攣性斜頸, 顔面及び頸部の痙攣, 後弓反張, 眼球回転発作等)アカジア(静坐不能)	
精神神経系	不眠 ^{注3)} , 幻覚・妄想の顕在化, 衝動性の増悪		焦躁感, 不穏, 不安・興奮, 眠気, 眩暈, 頭痛・頭重, 言語障害, 立ちくらみ	
消化器			食欲不振, 悪心・嘔吐, 便秘, 胃部不快感, 腹部膨満感	
内分泌	体重増加, 乳汁分泌			性欲亢進, 月経異常

過敏症 ^{注2)}		発疹	痒痒感
眼			複視
その他	PBI上昇	倦怠感, 口渇, 発汗	乏尿

注1) 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量又は投与を中止すること。

注2) 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。

注3) 5%以上

5. 高齢者への投与
高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすいので, 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。
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与
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。〔動物実験で催奇形作用が認められている。〕
7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
8. 過量投与
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。
処置:
本質的には対症療法かつ補助療法である。早期の胃洗浄は有効である。
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
本剤による治療中, 原因不明の突然死が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度
健康成人に塩酸クロカプラミン50mgを経口投与した場合, 血漿中濃度は約2.7時間で最高に達する。血漿中濃度の半減期は約46時間であった¹⁾。
健康成人 3人 50mg単回投与(平均値±SD)

t max(h)	C max(ng/mL)	t 1/2(h)	AUC(ng·h/mL)
2.7 ± 1.2	12.9 ± 3.3	46 ± 6	436 ± 257

2. 排泄
尿中には未変化体は検出されない¹⁾。

**【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む統合失調症786例に対する有効率は, 35.6%(280例/786例)である²⁻⁸⁾。(有効率は“有効と認められるもの”以上を集計)なお, 二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。

【薬効薬理】

動物での作用

- (1) 中枢ドパミン受容体遮断作用
1) イヌでの抗アボモルフィン作用は, クロルプロマジン, カルピプラミンの約4倍強力である^{9,10)}。
2) ラットによる*in vivo*の実験で, 脳内ドパミンの代謝回転を亢進させる⁹⁾。

- 3) ラットによる*in vitro*の実験で、ドパミン感受性のアデニレートサイクラーゼをクロルプロマジンと同程度に阻害する¹¹⁾。
- (2) ドパミン受容体親和性
ラットによる*in vitro*の実験で、脳内のハロペリドール特異的結合部位に対してクロルプロマジンより強力な親和性を示す⁹⁾。
- (3) ノルアドレナリン受容体親和性
ラットの*in vitro*の実験で、脳内のノルアドレナリン₂受容体に対し、高い親和性を示す¹²⁾。
- (4) 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クロルプロマジンに比し弱い^{9),10)}。

作用機序

塩酸クロカブラミンの作用機序は、中枢神経系におけるドパミン作動性、ノルエピネフリン作動性神経等に対する抑制作用によると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸クロカブラミン、

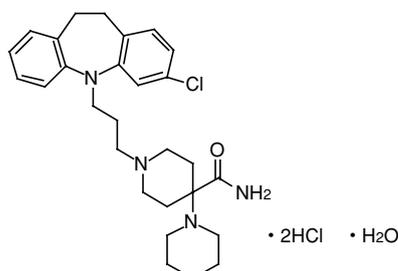
Clocapramine Hydrochloride (JAN)

化学名：1-[3-(3-Chloro-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-yl)propyl][1,4-bipiperidine]4-carboxamide dihydrochloride monohydrate

分子式：C₂₆H₃₇ClN₄O · 2HCl · H₂O

分子量：572.01

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)クロロホルム又はイソプロピルアミンに溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。

融点：約260 (分解, 乾燥後)

分配係数：1,777 (pH 7.0 クロロホルム/水系)

【包装】

- | | |
|--------------|-----------------|
| クロフェクトン錠10mg | 100錠(10錠×10) |
| | 1,000錠(10錠×100) |
| | 1,000錠(バラ) |
| クロフェクトン錠25mg | 100錠(10錠×10) |
| | 1,000錠(10錠×100) |
| | 1,000錠(バラ) |
| クロフェクトン錠50mg | 500錠(10錠×50) |
| | 1,000錠(バラ) |

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Ishigooka, J. et al.: Psychopharmacology, 97, 303 (1989)
- 2) 鮫島 健 他：新薬と臨床, 21, 807 (1972)
- 3) 小野寺勇夫 他：精神医学, 14, 175 (1972)
- 4) 梶 鎮夫 他：臨床精神医学, 3, 867 (1974)
- 5) 栗原雅直 他：臨床精神医学, 12, 519 (1983)
- 6) 森 克己 他：新薬と臨床, 26, 1893 (1977)

- 7) 宇佐晋一：新薬と臨床, 26, 2363 (1977)
- 8) 枝窪俊夫 他：新薬と臨床, 31, 831 (1982)
- 9) 中西美智夫 他：クロフェクトン文献集【基礎編】(1973)
- 10) 中西美智夫 他：Arzneim. Forsch., 21, 391 (1971)
- 11) Kurihara, M. et al.: Int. Pharmacopsychiat., 17, 73 (1982)
- 12) 長谷川和夫 他：精神薬療基金研究年報第13集, 95 (1981)

2. 文献請求先

吉富薬品株式会社 学術企画室

〒541-0047 大阪市中央区淡路町 2 - 5 - 6

三菱ウェルファーマ株式会社 製品情報部

〒541-0047 大阪市中央区淡路町 2 - 5 - 6

販売元

三菱ウェルファーマ株式会社
 大阪市中央区平野町 2 - 6 - 9

発売元

吉富薬品株式会社
 大阪市中央区淡路町 2-5-6

製造元

全星薬品工業株式会社
 大阪府堺市鳳東町 7 丁 746 番地