

精神神経安定剤

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%

塩酸モサプラミン錠・顆粒

Cremin® TABLETS & GRANULES

劇薬  
指定医薬品  
要指示医薬品<sup>注)</sup>

|       | 錠10mg   | 錠25mg   | 錠50mg    | 顆粒10%   |
|-------|---------|---------|----------|---------|
| 承認番号  | (3AM)29 | (3AM)31 | (4AM)268 | (3AM)32 |
| 薬価収載  | 1991年3月 | 1991年3月 | 1993年6月  | 1991年3月 |
| 販売開始  | 1991年5月 | 1991年5月 | 1993年6月  | 1991年5月 |
| 再審査結果 | 1999年3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) 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。〕
- (3) エピネフリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4) パーキンソン病の患者〔錐体外路症状を悪化させるおそれがある。〕
- (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
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」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) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
  - (2) 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。〕
  - (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〔錐体外路症状が起こりやすい。〕
  - (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こりやすい。〕
  - (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)が起こりやすい。〕
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。
  - (2) 劇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, $\alpha$ -受容体の刺激剤であり, 本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により, $\alpha$ -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。  |                         |

\*【組成・性状】

|           | 錠10mg  | 錠25mg                                | 錠50mg                                |
|-----------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 有効成分(1錠中) | 塩酸モサプラミン 10mg  | 塩酸モサプラミン 25mg                        | 塩酸モサプラミン 50mg                        |
| 添加物       | 乳糖, トウモロコシデンプン, セルロース, タルク, ステアリン酸Mg, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, 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 |                                      |                                      |
| 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        |  |                                      |                                      |
| 規格        | 直径 厚さ 重量 (mm)(mm)(mg)<br>6.2 2.9 87  | 直径 厚さ 重量 (mm)(mm)(mg)<br>7.2 3.3 140 | 直径 厚さ 重量 (mm)(mm)(mg)<br>7.7 3.6 165 |
| 識別コード     | Y-CR10   | Y-CR25                               | Y-CR50                               |

| 顆粒10%     |                                      |
|-----------|--------------------------------------|
| 有効成分(1g中) | 塩酸モサプラミン 100mg                       |
| 添加物       | 乳糖, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, エチルセルロース, タルク |
| 性状・剤形     | 白色・顆粒剤                               |

\*\*【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

塩酸モサプラミンとして, 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。



|  |  |   |
|--|--|---|
| ドンペリドン<br>メトクロプラミド                       | 内分泌機能調節異常<br>又は錐体外路症状が<br>発現するおそれがある。  | ともに中枢ドパミン受<br>容体遮断作用を有する。                       |
| リチウム                                     | 心電図変化、重症の<br>錐体外路症状、持続<br>性のジスキネジア、<br>突発性のSyndrome<br>malin(悪性症候群)<br>非可逆性の脳障害を<br>起こすおそれがある<br>ので、観察を十分に<br>行い、このような症<br>状があらわれた場合<br>には投与を中止する<br>こと。 | 機序は不明であるが、<br>併用による抗ドパミン<br>作用の増強等が考えら<br>れている。 |
| ドパミン作動薬<br>(レボドパ製剤、<br>メシル酸プロモ<br>クリブチン) | 相互に作用を減弱さ<br>せるおそれがある。   | ドパミン作動性神経に<br>おいて、作用が拮抗す<br>ることによる。             |

#### 4. 副作用

総症例数4,826例中983例(20.37%)、1,931件の副作用が報告されている。主な副作用はパーキンソン症候群433件(8.97%)、アカシジア208件(4.31%)、眠気173件(3.58%)等であった。(再審査終了時)

##### (1) 重大な副作用

- 1) Syndrome malin(悪性症候群)(0.1%未満): 無動緘黙、強度の筋強剛、嘔下困難、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、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(0.1%未満): 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。

##### (2) 重大な副作用(類薬)

- 1) 麻痺性イレウス: 類似化合物(クロカブラミン等)で、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。
- 2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH): 類似化合物(クロカブラミン等)で、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。
- 3) 心室頻拍(Torsades de Pointesを含む): プ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。
- 4) 眼障害: フェノチアジン系化合物及びプ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                  | 0.1~5%未満   | 0.1%未満          |
|--------------------|----|-----------------------|--|-----------------|
| 循環器                |    |                       | 胸内苦悶感、心悸亢進、低血圧、心電図変化(QT間隔の延長、T波の変化等)                   | 顔面潮紅            |
| 精神神経系              |    |                       | 眠気、睡眠障害、めまい・ふらつき、知覚異常、運動失調、性欲異常、焦躁感、頭痛・頭重、不安、幻覚・妄想の顕在化 | 痙攣、過鎮静、意識障害、易刺激 |
| 肝臓 <sup>注1)</sup>  |    |                       | 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)ジスキネジア(構音障害、眼球回転発作、急性ジストニア反応、嘔下障害等)         |                 |
| 眼                  |    |                       |  | 調節障害            |
| 過敏症 <sup>注2)</sup> |    |                       | 痒痒感、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  | 女性型乳房           |
| 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                |    |                       | CK(CPK)上昇、尿閉、尿失禁、排尿障害、発汗、発熱                            | 鼻閉、顔面浮腫、脱力倦怠感   |

注1)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。

#### 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

- (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。〔動物実験(マウス)で催奇形作用が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

小児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

- (1) 長期経口投与試験において、雌マウスで乳腺(約30 mg/kg以上)及び下垂体(約30mg/kg以上)の、雄マウスでハーダー腺(約29mg/kg以上)の、また雌ラットで乳腺(約5 mg/kg)の腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。
- (2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

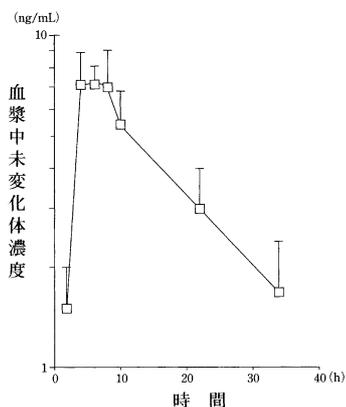
## 【薬物動態】

### 1. 吸収・血漿中濃度

健康成人に塩酸モサプラミン25mgを経口投与した場合、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<sup>1)</sup>。

健康成人5人 25mg単回投与(平均値±SD)

| t max(h) | C max(ng/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-</sub> (ng·h/mL) |
|----------|--------------|----------------------|-----------------------------|
| 6.0±1.4  | 7.9±1.7      | 15±2                 | 168±23                      |



健康成人に塩酸モサプラミン25mgを経口投与したときの血漿中未変化体濃度  
(平均値±SD, n=5)

### 2. 代謝

健康成人に塩酸モサプラミン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<sup>2)</sup>。

M1, M5は<sup>3</sup>H-スピペロンでラベルされるドパミンD<sub>2</sub>受容体に強力な親和性を示した。M1, M5の急性毒性は塩酸モサプラミンとほぼ同程度であった。

### 3. 排泄

健康成人に塩酸モサプラミン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<sup>2)</sup>。

### 4. 初回通過効果 参考

イヌにおける生体内利用率が低いことより初回通過効果が推定される<sup>1)</sup>。

### 5. 蛋白結合率

ヒトにおける未変化体血清蛋白結合率は約98%(*in vitro*)であった<sup>3)</sup>。

## \*\*【臨床成績】

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<sup>4-6)</sup>。

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) マウス, ラット, イヌでの抗アゴモルフィン作用は、クロカプラミンの約2倍である<sup>7)</sup>。
- 2) マウス, ラットでの抗メタンフェタミン作用は、クロカプラミンの約2倍である<sup>7)</sup>。
- 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<sup>8)</sup>。

#### (2) 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(<sup>3</sup>H-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<sup>2)</sup>。

#### (3) 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-HT<sub>2</sub>受容体(<sup>3</sup>H-スピペロン結合部位)に対して高い親和性を示す<sup>2)</sup>。

#### (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ハロペリドールより弱い<sup>7)</sup>。

### 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、塩酸モサプラミン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。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸モサプラミン、

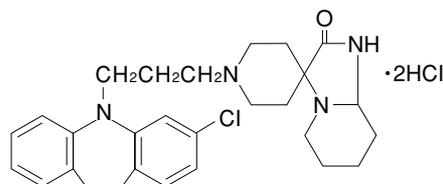
Mosapramine Hydrochloride(JAN)

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：C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O · 2HCl

分子量：551.98

構造式：



性状：白色～微黄褐色の結晶性の粉末で、においはない。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。

融点：約270(分解)

分配係数：(pH7.05, クロロホルム/水系)

## 【包装】

- クレミン錠10mg 100錠(10錠×10) 1,000錠(10錠×100) 1,000錠(バラ)
- クレミン錠25mg 100錠(10錠×10) 1,000錠(10錠×100) 1,000錠(バラ)
- クレミン錠50mg 100錠(10錠×10) 1,000錠(10錠×100) 1,000錠(バラ)
- クレミン顆粒10% 100g, 500g

## 【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) クレミン文献集 基礎編 (1991)
- 3) 有馬徳行 他: 未発表
- 4) 工藤義雄 他: 医学のあゆみ, 152, 529 (1990)
- 5) 加藤伸勝 他: 臨床評価, 17, 177 (1989)
- 6) クレミン臨床文献集 (1991)
- 7) 福田武美 他: 日薬理誌, 86, 197 (1985)
- 8) 森本敏彦 他: 日薬理誌, 96, 65 (1990)

### 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

 製造販売元  
**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