

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	クレミン錠：フィルムコーティング錠 クレミン顆粒：顆粒
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠：1錠中モサプラミン塩酸塩 10mg 又は 25mg 又は 50mg 含有 顆粒：1g 中モサプラミン塩酸塩 100mg 含有
一般名	和名：モサプラミン塩酸塩 洋名：Mosapramine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：錠 10mg、25mg、顆粒；1991年1月18日 錠 50mg；1992年12月11日 薬価基準収載年月日：錠 10mg、25mg、顆粒；1991年3月15日 錠 50mg；1993年6月4日 販売開始年月日：錠 10mg、25mg、顆粒；1991年5月15日 錠 50mg；1993年6月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128005632
クレミン錠・顆粒

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	28
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	1. 血中濃度の推移	29
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	30
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	31
1. 販売名	9	5. 分布	31
2. 一般名	9	6. 代謝	31
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	32
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	33
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	33
		11. その他	33
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	1. 警告内容とその理由	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	2. 禁忌内容とその理由	34
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
IV. 製剤に関する項目	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
1. 剤形	14	5. 重要な基本的注意とその理由	35
2. 製剤の組成	15	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	15	7. 相互作用	37
4. 力価	15	8. 副作用	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
6. 製剤の各種条件下における安定性	16	10. 過量投与	47
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	11. 適用上の注意	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	18	12. その他の注意	48
9. 溶出性	18		
10. 容器・包装	20	IX. 非臨床試験に関する項目	50
11. 別途提供される資材類	21	1. 薬理試験	50
12. その他	21	2. 毒性試験	50
V. 治療に関する項目	22	X. 管理的事項に関する項目	53
1. 効能又は効果	22	1. 規制区分	53
2. 効能又は効果に関連する注意	22	2. 有効期間	53
3. 用法及び用量	22		
4. 用法及び用量に関連する注意	22		
5. 臨床成績	22		

3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	53
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54
X I . 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	55
X II . 参考資料	57
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57
X III . 備考	58
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	58
2. その他の関連資料	59

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モサプラミン塩酸塩は、吉富製薬（現：田辺三菱製薬）研究所における抗精神病薬の立体構造並びに脳内受容体に対する親和性の研究から見出されたイミノジベンジル系抗精神病薬である。1991年1月に承認を取得し発売を開始した。その後、1992年12月には50mg錠の承認を取得した。発売後、3,707例の使用成績調査を実施し、1997年3月に再審査申請を行った。その結果、1999年3月に薬事法第14条の2（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された（1999年3月3日付厚生省医薬安全局長通知）。

2. 製品の治療学的特性

- (1) モサプラミン塩酸塩は抗精神病薬の抗精神病作用（抗幻覚・妄想作用等）と関連が深いといわれているドパミン2（D₂）受容体遮断作用と抗精神病薬の感情・意欲鈍麻に対する効果との関係が注目されているセロトニン2（5-HT₂）受容体遮断作用を併せ持っている。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 本剤は、臨床的には、統合失調症の幻覚・妄想などの陽性症状や、自発性欠如・感情鈍麻などの陰性症状に効果を示す。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 重大な副作用として、Syndrome malin（悪性症候群）、無顆粒球症、白血球減少、遅発性ジスキネジア、肺塞栓症、深部静脈血栓症、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、心室頻拍（Torsade de Pointesを含む）があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

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%

(2) 洋名 :

Cremin TABLETS 10mg
 Cremin TABLETS 25mg
 Cremin TABLETS 50mg
 Cremin GRANULES 10%

(3) 名称の由来 :

Create Mind 作り出す 安定な精神状態

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

モサプラミン塩酸塩 (JAN)

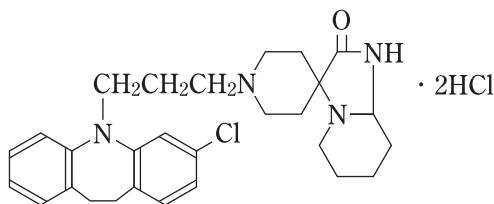
(2) 洋名 (命名法) :

Mosapramine Hydrochloride (JAN)
 Mosapramine (INN)

(3) ステム (stem) :

-pramine : イミプラミン類

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$

分子量 : 551.98

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

(±)-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-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine dihydrochloride
〔IUPAC 命名法による〕

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Y-15516（Y-516）

別名：塩酸クロスピプラミン、Clospipramine Hydrochloride

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。
光により徐々に着色する。

(2) 溶解性：

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。

(3) 吸湿性：

モサプライン塩酸塩を相対湿度 52～93%に保った容器中に 6 週間保存したが、いずれも重量変化は認められず、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 270℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a1}' = 3.1$ （イミダゾピペリジン環、滴定法）

$pK_{a2}' = 6.1$ （プロピルピペリジン環、滴定法）

(6) 分配係数：

(20℃)

pH	クロロホルム/Britton-Robinson 緩衝液
2.05	2.30
3.07	26.4
4.06	67.7
5.05	∞
6.04	∞
7.05	∞
8.05	∞
8.99	∞
9.97	∞
10.72	∞

(7) その他の主な示性値：

旋光性はない（ラセミ体）

紫外吸収スペクトル 252nm に吸収極大値

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

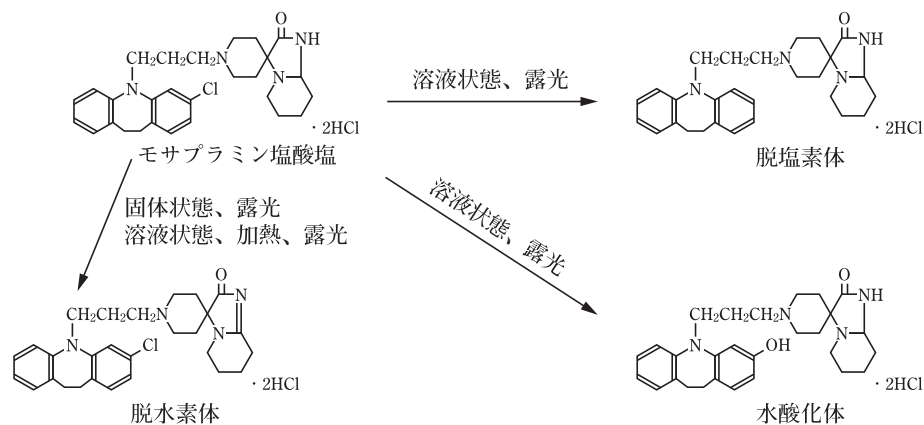
試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	室温*1		着色ガラス容器 (気密)	3年6ヵ月	規格内
	25℃、60%RH*2		ポリエチレン袋 (二重) +ミニファイバードラム	4年	外観が3ヵ月目に白色から帯黄褐色に、18ヵ月目に微黄褐色白色に変化したが、保存期間を通し規格内であった。
加速試験*2	40℃、75%RH		ポリエチレン袋 (二重) +ミニファイバードラム	6ヵ月	外観が2ヵ月目に白色から帯黄褐色白色に、4ヵ月目に微黄褐色白色に変化したが、保存期間を通し規格内であった。
苛酷試験	温度*1	40℃	着色ガラス容器 (気密)	6ヵ月	規格内
		60℃		30日	規格内
	湿度*3	40℃、 75%RH	着色ガラス容器 (開放)	6ヵ月	規格内
		40℃、 82%RH			規格内
	光*1	室内散光 (約 600lx)	透明ガラス容器 (気密)	6ヵ月	脱水素体がごく僅かに増加した。
			着色ガラス容器 (気密)		規格内
白色蛍光灯 (約 2,500lx)		ガラスシャーレ	15日	表面が着色(5日目から微黄白色に変化)し、脱水素体も0.05%程度増加した。	

*1. 試験項目：性状、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、含量

*2. 試験項目：性状、確認試験、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量

*3. 試験項目：性状、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、吸湿率、含量

・ 強制分解による生成物



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 硝酸による呈色反応 (クロロイミノジベンジル核の確認)
- (2) クエン酸・酢酸試液による呈色反応 (第三級アミンの確認)
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(5) 炎色反応 (2) (クロロイミノジベンジル核の塩素の確認)

(6) 塩化物の定性反応 (2) (塩酸塩の塩素の確認)

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

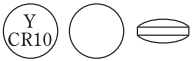
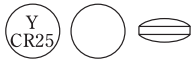
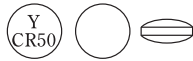
(1) 剤形の区別：

クレミン錠：フィルムコーティング錠

クレミン顆粒：顆粒

(2) 製剤の外観及び性状：

＜クレミン錠＞

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)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	6.2	2.9	87	7.2	3.3	140	7.7	3.6	165

＜クレミン顆粒 10%＞

販売名	クレミン顆粒 10%
性状・剤形	白色・顆粒剤

(3) 識別コード：

クレミン錠 10mg：Y-CR10

クレミン錠 25mg：Y-CR25

クレミン錠 50mg：Y-CR50

(4) 製剤の物性：

＜クレミン錠＞

硬度：クレミン錠 10mg：49N

クレミン錠 25mg：79N

クレミン錠 50mg：69N

＜クレミン顆粒 10%＞

粒度分布：「日局」の製剤総則・顆粒剤の粒度の試験に適合する。

(10号：全通、12号残：5%以下、42号通過：15%以下)

オリフィス径：3.15～4mm

逃飛率：27～52%

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

<クレミン錠>

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		

<クレミン顆粒 10%>

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

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

脱水素体

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

<クレミン錠 10mg >

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*1	室温	PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	6年	規格内	
		着色ポリエチレン容器		規格内	
加速試験*2	40℃、 75%RH	PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	規格内	
		着色ポリエチレン容器		規格内	
苛酷試験	温度*3	40℃	PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	脱水素体の僅かな増加が認められた。
				30日	脱水素体の僅かな増加が認められた。
	湿度*4	40℃、 82%RH	開放容器	3ヵ月	1ヵ月目から吸湿による重量増加と脱水素体の増加が認められた。
			着色ポリエチレン容器 (気密)		1ヵ月目から吸湿による若干の重量増加と脱水素体の増加が認められた。
	光*3	白色蛍光灯 (約 2,500lx)	ガラスシャーレ	9日	外観が僅かに色あせし、脱水素体の増加が認められた。
			PTP		外観が僅かに色あせし、脱水素体の増加が認められた。
			着色ポリエチレン容器		規格内

*1. 試験項目：外観、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、脱水素体、含量

*3. 試験項目：性状、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、含量

*4. 試験項目：性状、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、吸湿率、含量

<クレミン錠 25mg >

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温*1	PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	6年	規格内	
	25℃、 60%RH*2	着色ポリエチレン容器	4年	規格内	
加速試験*3	40℃、 75%RH	PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	規格内	
		着色ポリエチレン容器		規格内	
苛酷試験	温度*4	40℃	PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	脱水素体の僅かな増加が認められた。
				30日	脱水素体の僅かな増加が認められた。
	湿度*5	40℃、 82%RH	開放容器	3ヵ月	1ヵ月目から吸湿による重量増加と脱水素体の増加が認められた。
			着色ポリエチレン容器 (気密)		1ヵ月目から吸湿による若干の重量増加と脱水素体の増加が認められた。
	光*4	白色蛍光灯 (約 2,500lx)	ガラスシャーレ	9日	外観が僅かに色あせし、脱水素体の増加が認められた。
			PTP		外観が僅かに色あせし、脱水素体の増加が認められた。
			着色ポリエチレン容器		規格内

*1. 試験項目：外観、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、溶出試験、含量

*2. 試験項目：外観、色差、硬度、類縁物質、溶出試験、含量

*3. 試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、脱水素体、含量

*4. 試験項目：性状、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、含量

*5. 試験項目：性状、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、吸湿率、含量

＜クレミン錠 50mg＞

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、 60%RH*1	PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	4年	規格内	
	室温*2	着色ポリエチレン容器	6年	規格内	
加速試験*3	40℃、 75%RH	PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	6ヵ月	規格内	
		着色ポリエチレン容器		規格内	
苛酷試験	温度*4	PTP + アルミニウム袋	2ヵ月	脱水素体の僅かな増加が認められた。	
			30日	脱水素体の僅かな増加が認められた。	
	湿度*5	着色ガラス容器 (開放)	2ヵ月	吸湿と脱水素体の増加、崩壊時間の短縮が認められた。	
				着色ポリエチレン容器 (気密)	脱水素体の僅かな増加が認められた。
	光*4	白色蛍光灯 (約 2,500lx)	ガラスシャーレ	9日	外観が僅かに色あせし、脱水素体の僅かな増加が認められた。
			PTP		脱水素体の僅かな増加が認められた。

*1. 試験項目：外観、色差、硬度、類縁物質、溶出試験、含量

*2. 試験項目：外観、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、溶出試験、含量

*3. 試験項目：性状、確認試験、水分、硬度、質量偏差試験、類縁物質、溶出試験、含量

*4. 試験項目：性状、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、含量

*5. 試験項目：性状、硬度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、吸湿率、含量

＜クレミン顆粒 10%＞

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃、 60% RH	アルミラミネート袋 + 紙箱	3年	24ヵ月以降に TLC にて分解物 (脱水素体) の僅かな増加及び色差において黄色度の上昇が認められたが許容水準であった。
加速試験*2	40℃、 75% RH	アルミラミネート袋 + 紙箱	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度*3	着色ポリエチレン容器	6ヵ月	規格内
			3ヵ月	規格内
	湿度*4	開放容器	3ヵ月	外観の変化 (微黄白色) が認められた。
				着色ポリエチレン容器
	湿度*4	開放容器	3ヵ月	外観の変化 (微黄白色) が認められた。
				着色ポリエチレン容器
光*3	白色蛍光灯 (約 2,500lx)	ガラスシャーレ	9日	外観が変化 (表面着色) し、脱水素体の僅かな増加が認められた。
		着色ポリエチレン容器		3週間

*1. 試験項目：外観、色差、薄層クロマトグラフィー (TLC)、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、粒度、薄層クロマトグラフィー (TLC)、溶出試験、含量

*3. 試験項目：性状、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、含量

*4. 試験項目：性状、薄層クロマトグラフィー (TLC)、脱水素体、崩壊時間、吸湿率、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

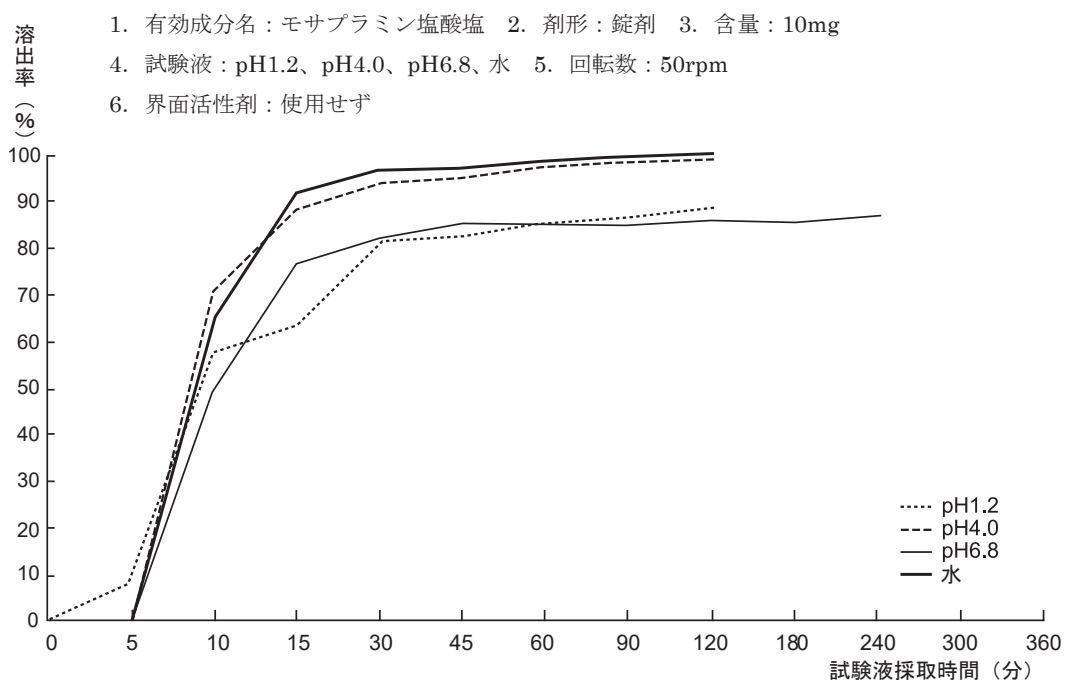
「XⅢ. 2. その他の関連資料 クレミン顆粒 10%配合変化」の項参照

9. 溶出性

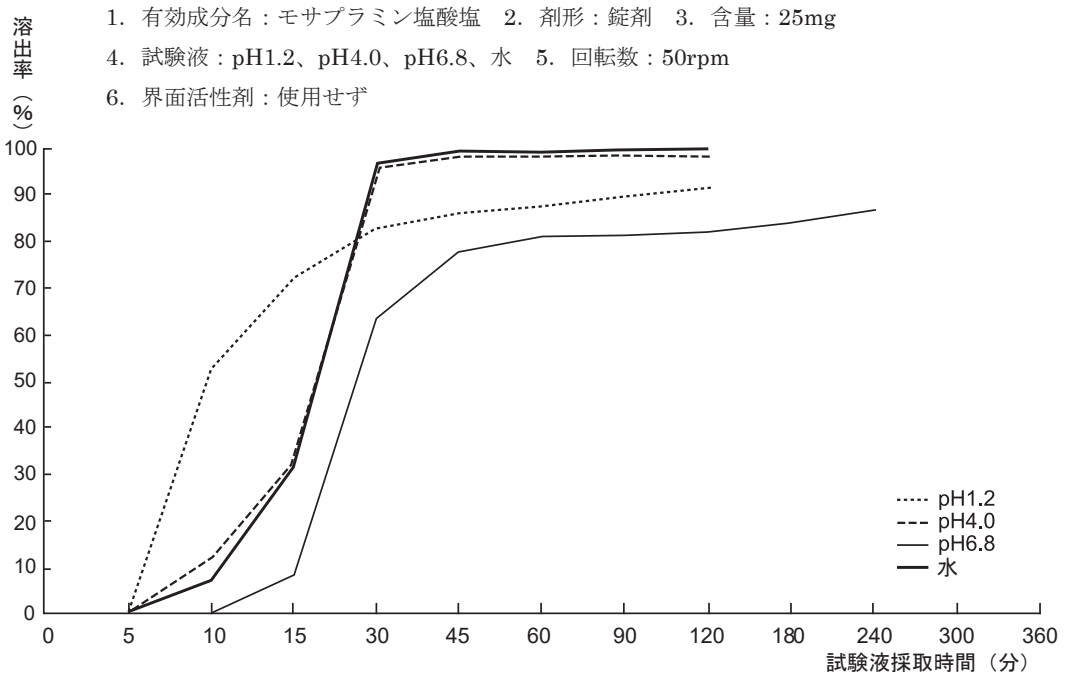
<クレミン錠>

試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

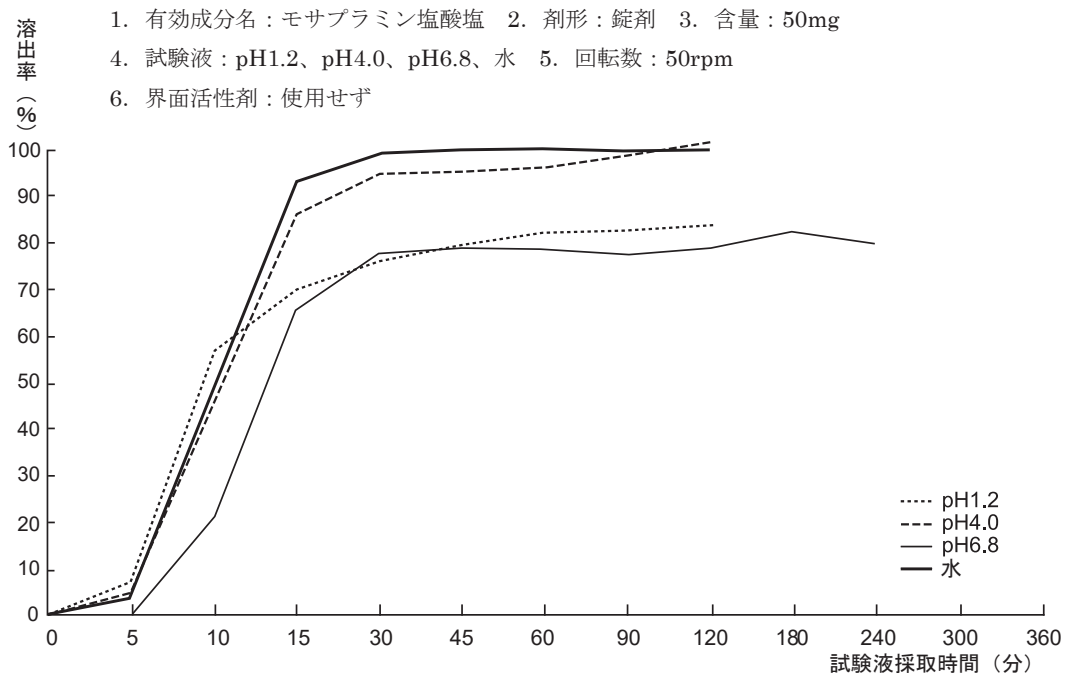
クレミン錠 10mg



クレミン錠 25mg



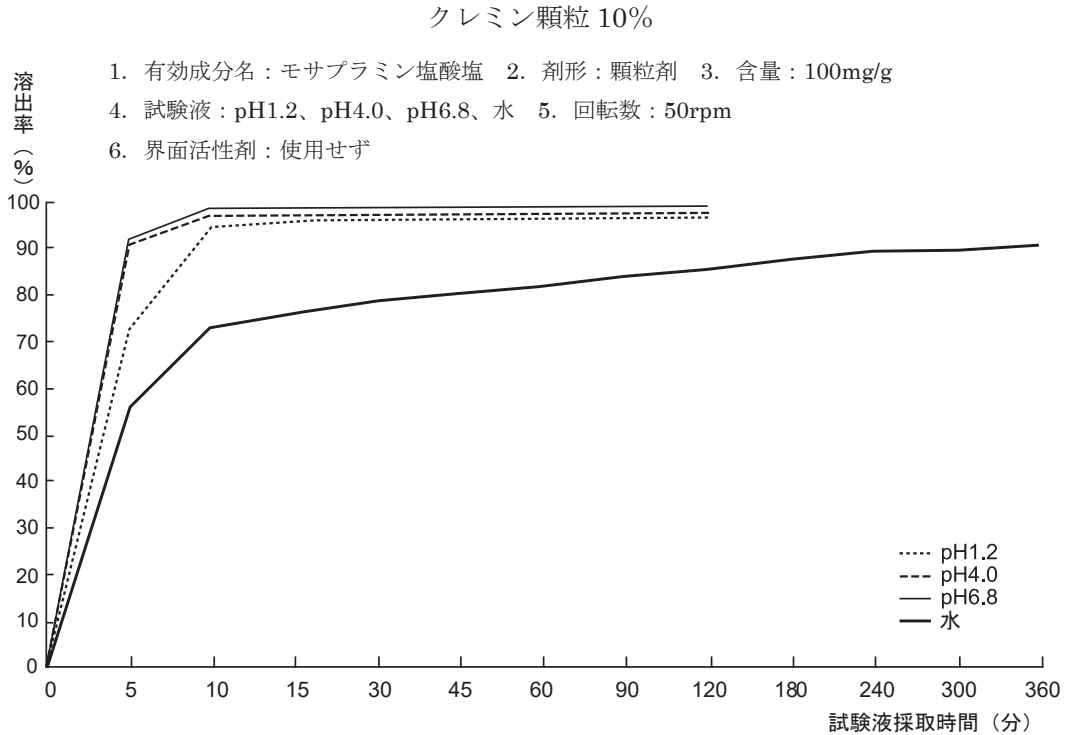
クレミン錠 50mg



IV. 製剤に関する項目

<クレミン顆粒 10%>

試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

<クレミン錠>

PTP 包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) +アルミニウム袋 (アルミニウムラミネートフィルム) +紙箱

<クレミン顆粒 10%>

アルミニウムポリエチレンラミネート袋+紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験：

健康成人男子 8 例を対象にモサプラミン塩酸塩の忍容性を検討した。

試験の種類	対象・投与方法	観察・検査項目
単回投与	健康成人男子 8 例（うち 3 例は対照薬のクロカプラミン塩酸塩水和物を投与） モサプラミン塩酸塩 6.25mg 投与 12.5mg 投与 25mg 投与 クロカプラミン塩酸塩水和物 12.5mg 投与 25mg 投与 50mg 投与	・ 臨床症状 ・ 血圧・脈拍・体温 ・ 内分泌学的検査 成長ホルモン、コルチゾール、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、テストステロン、プロラクチン ・ 生理学的検査 心電図、脳波、精密平衡機能 ・ 心理作業検査 タッピング検査、メモリードラム検査、反応時間・フリッカー値、内田・クレペリン精神作業検査
連続投与	モサプラミン塩酸塩 1 日 1 回 20mg を 3 日間投与	

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

〔結果〕

○単回投与試験：

6.25mg 投与ではごく軽度の眠気が認められ、この症状は用量依存的に増強し、25mg 投与では強い眠気や構音障害がみられた。内分泌学的検査では 25mg 投与で、 T_3 -uptake が高値を示した（4 例/5 例）。プロラクチンの上昇作用はクロカプラミン塩酸塩水和物に比しより明瞭で、その血中濃度推移は眠気などの臨床症状の推移とよく一致した。脳波検査では、睡眠パターンに入りやすくなる傾向が認められた。タッピング検査では 25mg 投与時に僅かに成績が低下した。内田・クレペリン精神作業検査で、平均作業量の低下を中心とする抗精神病薬の特徴的所見を示し、特にモサプラミン塩酸塩で顕著であった¹⁾。

○連続投与試験：

強い眠気が発現したが、2 日目の眠気が軽減してきたころからアカシジアが発現し（3 例/5 例）、関連症状と考えられる睡眠障害を全員に認めた。なお、発現したアカシジアは投与終了 1 日後には認められず、投与終了 2 週間後に実施した検診を含め、被験者に異常は認められていない。プロラクチンの上昇作用はクロカプラミン塩酸塩水和物に比べてより明瞭であった。脳波検査では、睡眠パターンに入りやすくなる傾向が認められた。内田・クレペリン精神作業検査で、平均作業量の低下を中心とする抗精神病薬の特徴的所見を示し、特にモサプラミン塩酸塩で顕著であった。

以上より、モサプラミン塩酸塩は従来の抗精神病薬と同様の所見を示し、安全性について特に問題はないものと考えられた¹⁾。

(3) 用量反応探索試験：

統合失調症患者 144 例を対象にモサプラミン塩酸塩 10～300mg/日を増減法により 8 週間投与した。対象は幻覚・妄想が前景、あるいは妄想が前景の症例が 63%を占め、罹病期間が 5 年以内の症例、前治療薬のない症例が多かった。最終全般改善度は中等度改善以上で 42%、有用度はかなり有用以上で 42%であった。担当医により判定された各症例における至適用量の分布をみると、90%が 30～150mg/日の範囲にあったことから、本剤のおおよその至適用量は 30～150mg/日と考えられた。副作用は他の抗精神病薬と同様の症状が 60%に認められ、本剤の主作用である中枢ドパミン受容体遮断作用に基づく錐体外路症状の発現率が 39%と高かったが、抗パーキンソン剤を投与することにより、多くの場合コントロールできるものと考えられた²⁾。

統合失調症患者 48 例にモサプラミン塩酸塩 30～300mg/日を増減法により 8 週間投与した。このうちクロカプラミン塩酸塩水和物との切り替え例は 37 例（77%）であった。最終全般改善度は中等度改善以上で 23%、有用度はかなり有用以上で 25%であった。クロカプラミン塩酸塩水和物との有用度を比較すると、モサプラミン塩酸塩が優れる症例は 46%で、クロカプラミン塩酸塩水和物が優れる症例の 11%より有意に多かった（ $p < 0.01$ ）。また、効果発現例における切り替え量はクロカプラミン塩酸塩水和物の 1/2～同量であった。副作用発現率は 29%で、眠気や錐体外路症状が中心であった。また、臨床検査値には特に問題となる所見は認められなかった³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

統合失調症患者 153 例を対象にモサプラミン塩酸塩 20～300mg/日を増減法により 8 週間（可能であれば 12 週間）投与した。担当医により判定された各症例における至適用量の分布をみると、30～150mg/日が 98 例中 79 例（81%）を占めた。投与量別累積改善率でも 150mg/日までの範囲で改善率の上昇が認められた。しかし、150mg/日を超えて改善した例もあるので、症例によっては 300mg/日まで増量する意義はあると考えられた。また、最高投与量別副作用発現率をみると、150mg/日を超えると発現率が高くなることから、モサプラミン塩酸塩の至適用量は 30～150mg/日であることが確認された⁴⁾。

統合失調症患者 155 例を対象にモサプラミン塩酸塩 20～300mg/日を増減法により 8 週間投与した。担当医により判定された各症例における至適用量の分布をみると、30～150mg/日 93 例中 80 例（86%）を占めた。投与量別累積改善率でも 150mg/日までの範囲で用量増加に伴い改善率は上昇したが、150mg/日を超える用量では改善率はほとんど変化しなかったことから、モサプラミン塩酸塩の至適用量は 30～150mg/日であることが確認された。ただし、150mg/日を超えて改善した例もあり、300mg/日まで増量する意義はあると考えられた⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

比較試験

標準的な抗精神病薬であるハロペリドールを対照薬として抗精神病薬としての位置付けを確認する目的で、また本剤と類似構造を有するクロカプラミンを対照薬として力価比を確認する目的で 2 つの二重盲検試験を行った^{6,7)}。

CR：モサプラミン塩酸塩

HPD：ハロペリドール

CCP：クロカプラミン塩酸塩水和物

対象	統合失調症：ICD-9 分類による。
使用薬剤	CR 25mg 錠（青色）及びプラセボ錠（白色） HPD 1.5mg 錠（白色）及びプラセボ錠（青色）
投与方法、 投与期間	<ul style="list-style-type: none"> ・ CR 群： <ul style="list-style-type: none"> 第 1 日目；CR 75mg/日（分 3） 第 2 日目以後；症状に応じ 25～225mg/日の範囲で適宜増減 ・ HPD 群： <ul style="list-style-type: none"> 第 1 日目；HPD 4.5mg/日（分 3） 第 2 日目以後；症状に応じ 1.5～13.5mg/日の範囲で適宜増減 ・ 併用薬： <ul style="list-style-type: none"> 原則として単独投与とする。 眠剤、抗パーキンソン剤；必要に応じて使用してよい。 身体合併症に対する併用療法；通常通り行ってもよい。 ・ 投与期間： <ul style="list-style-type: none"> 12 週間

結果	<ul style="list-style-type: none"> • 最終全般改善度： 両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。 • 概括安全度： 両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。 • 有用度： 極めて有用及びかなり好ましくない以下で、CR 群は HPD 群に比し優れる傾向にあった (χ^2 検定)。 • ICD-9 分類別有用度： 単純型、破瓜型、緊張型、妄想型においては、両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。残遺統合失調症において HPD 群にやや好ましくない以下が多い傾向にあった ($p < 0.10$, χ^2 検定)。 • 開始時の主要状態像別有用度： 自発性欠如、感情鈍麻が前景Ⅱ (慢性経過、症状固定のもの) のやや好ましくない以下でCR群はHPD群に比し有意に優れ ($p < 0.05$, χ^2 検定)、かなり有用以上でも高い有用率を示した。 • 罹病期間別有用度： 両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。 • 精神症状推移： BPRS の得点推移では、両群間に差はなかった。思考解体、幻覚、思考内容の異常などの抗幻覚・妄想作用、あるいは感情的引きこもり、運動減退、感情鈍麻などの賦活作用を示す項目で、CR 群は HPD 群と同様に試験開始前に比し有意に改善し、また、不安、罪業感、誇大性、敵意などの項目では CR 群のみが有意に改善しており、両薬剤の作用プロファイルが異なるものと考えられた。 • 副作用： 副作用発現率は、CR 群が HPD 群よりも高い傾向にあった ($p < 0.10$, χ^2 検定)。錐体外路症状においては両群間に差はなかった。
----	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

対象	統合失調症：ICD-9 分類による。
使用薬剤	CR 15mg 錠 (青色) 及びプラセボ錠 (白色) CCP 25mg 錠 (白色) 及びプラセボ錠 (青色)
投与方法、 投与期間	<ul style="list-style-type: none"> • CR 群： 第 1 日目；CR 45mg/日 (分 3) 第 2 日目以後；症状に応じ 15~180mg/日の範囲で適宜増減 • CCP 群： 第 1 日目；CCP 75mg/日 (分 3) 第 2 日目以後；症状に応じ 25~300mg/日の範囲で適宜増減 • 併用薬： 単独投与とする。抗精神病薬を併用する場合は、用法及び用量を変更しない。 眠剤、抗パーキンソン剤；必要に応じて新たに追加投与してよい。 身体合併症に対する併用療法；通常通り行ってもよい。 • 投与期間： 8 週間

V. 治療に関する項目

結果	<ul style="list-style-type: none">最終全般改善度： 両群間に有意差はないものの、中等度改善以上ではCR群がCCP群よりも高い改善率を示した。概括安全度： 両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。有用度： 両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。ICD-9 分類別有用度： 破瓜型、妄想型に分類される症例が多かったが、すべての病型で両群間に有意差を認めなかった (χ^2 検定)。開始時の主要状態像別有用度： 妄想が前景の症例で、CR群はCCP群に比し優れる傾向を示した。一方、幻覚・妄想が前景の症例で、CCP群はCR群に比しやや好ましくない以下の症例が有意に少なかった。罹病期間別有用度： 罹病期間が20～30年の症例では、CR群はCCP群に比しかなり有用以上で優れる傾向にあり、10～20年ではCCP群がやや有用以上で優れる傾向にあった。精神症状推移： BPRSの得点推移では、両群間に差は認められないものの、両群とも、感情的引きこもり、運動減退及び幻覚、疑惑、緊張で改善率が高かった。このことは両剤が抗幻覚・妄想作用、賦活作用を有する結果と考えられた。不安の悪化率はCR群が高い傾向にあった。副作用： 副作用発現率は両剤間に有意の差はなかった。
----	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験：

234例を対象に長期投与試験が行われ、そのうち150例で6ヵ月以上投与され、1年以上投与された例は46例、最長投与期間は3年であった。6ヵ月以上投与された症例での最終全般改善度は中等度改善以上で61%、軽度改善以上で84%であり、長期投与によって耐性は形成されないと考えられた^{8~11)}。

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

使用成績調査：1991年1月18日の承認から1997年1月17日までの6年間で、全国439施設から3,739例の症例をレトロスペクティブに収集した。

有効性の判定は主治医判定による改善度「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の6段階で行った。有効性評価対象症例は承認効能外症例99例及び判定不能47例を除く3,561例とした。

有効			無効	
著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
298	893	1,337	843	190
2,528 (70.99%)			1,033 (29.01%)	

安全性評価対象症例 3,707 例中副作用発現症例数 494 例で、副作用発現件数 693 件であった。副作用発現症例率は13.33%と承認時までの調査の発現症例率43.70% (489/1,119 例) と比較すると低下している。

副作用の詳細については、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照。

特定使用成績調査：肝障害に対する調査として、使用成績調査にて3年次までの間に合併症に肝疾患を有する患者 88 例に対する追跡調査を 1994 年 10 月 1 日から 1996 年 3 月 31 日まで実施した。調査不可症例 27 例を除く 61 例を安全性解析対象症例とし、判定不能記載症例 1 例を除く 60 例を有効性解析対象症例とした。副作用発現率は、13.11% (8 例/61 例) であった。また、有効性評価対象症例 60 例の無効率は 26.67% (16 例/60 例) であった。

製造販売後臨床試験：該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

臨床効果

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。

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^{6,7)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミノジベンジル系化合物、ブチロフェノン系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

脳内作用点について脳波学的に検討し、モサプラミン塩酸塩による鎮静は上行性網様体賦活系及び広汎性視床投射系に対する抑制作用により発現することが示されている。

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

ヒトでの作用

7例の統合失調症患者にモサプラミン 150mg/日を1～8週間投与し、血漿中モノアミン代謝物（HVA^{注1)}、MHPG^{注2)}、5-HIAA^{注3)}）及びプロラクチン値を測定した。モサプラミン投与によって、プロラクチンが上昇し、改善例ではHVAが上昇したことから、本剤は中枢ドパミン受容体遮断作用を示すことが示唆された¹²⁾。

注1) HVA：homovanillic acid

注2) MHPG：3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol

注3) 5-HIAA：5-hydroxyindoleacetic acid

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、イヌでの抗アポモルフィン作用は、クロカプラミンの約2倍である¹³⁾。

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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

(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（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¹⁵⁾。

(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-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¹⁵⁾。

(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¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

本項には承認された用法及び用量以外の記載がある。

本剤の承認された用法及び用量：

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。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

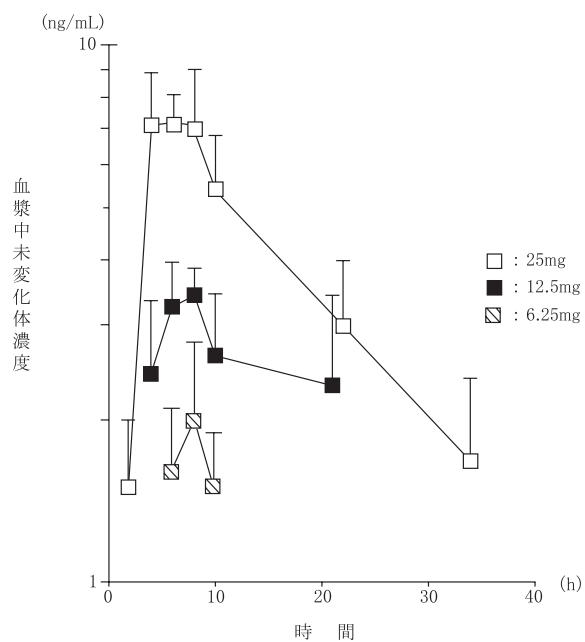
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与¹⁶⁾

健康成人にモサプラミン塩酸塩 6.25mg、12.5mg 及び 25mg を経口投与した場合、血漿中濃度は 6～7 時間で最高に達し、血漿中濃度の半減期は 25mg 投与では約 15 時間であった。

また、最高血中濃度は、投与量に依存して増加した。



健康成人にモサプラミン塩酸塩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)

健康成人 5 人 25mg 単回投与 (平均値±SD)

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

VII. 薬物動態に関する項目

2) 連続投与

統合失調症患者にモサプラミン塩酸塩 1 回 25~75mg を 1 日 3 回、8 週間経口投与した場合、血漿中濃度は 1~2 週間で定常状態に達した。

反復投与の前後に実施した 1 回経口投与試験時の消失半減期には有意な差は認められなかった。

また反復投与の後に実施した 1 回経口投与試験時の AUC の推定値と実測値の間にも有意差は認められなかった。

したがって本剤の薬物動態は、反復投与により著明には変化しないと考えられた¹⁵⁾。

健康成人にモサプラミン塩酸塩 20mg を 1 日 1 回 3 日間連続投与したところ単回投与から予想された曲線にほぼ合致する推移を示し、3 日目ではほぼ定常状態に達した¹⁾。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：消化管

吸収率：該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ¹⁷⁾

ラット及びイヌに¹⁴C-モサプラミン塩酸塩を経口投与したときの放射能の吸収率は、67.9～78.2%及び約60%であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ（ラット）

妊娠ラットに¹⁴C-モサプラミン塩酸塩 5mg/kg を経口投与すると、胎児及び胎盤中に放射能が移行した。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ（ラット）

授乳期のラットに¹⁴C-モサプラミン塩酸塩 5mg/kg を経口投与すると、乳汁中に放射能が移行した。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ（ラット）

ラットに 5mg/kg を経口投与したときの投与後 1 時間の組織中濃度は肝が最も高く、次いで肺、副腎、腎、脾臓、甲状腺及び唾液腺が比較的高かった。時間経過とともに組織中放射能濃度は減少し、24 時間後には肝以外に有意の放射能が残存する組織は認められなかった。なお、24 時間後の肝の放射能濃度は 1 時間値の約 11%であった¹⁸⁾。

¹⁴C-モサプラミン塩酸塩を有色ラットに 5mg/kg を経口投与した実験で、眼球内メラニンとの親和性を有することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率：

約 98% (in vitro)

(ヒトにおける未変化体血清蛋白結合率)¹⁹⁾

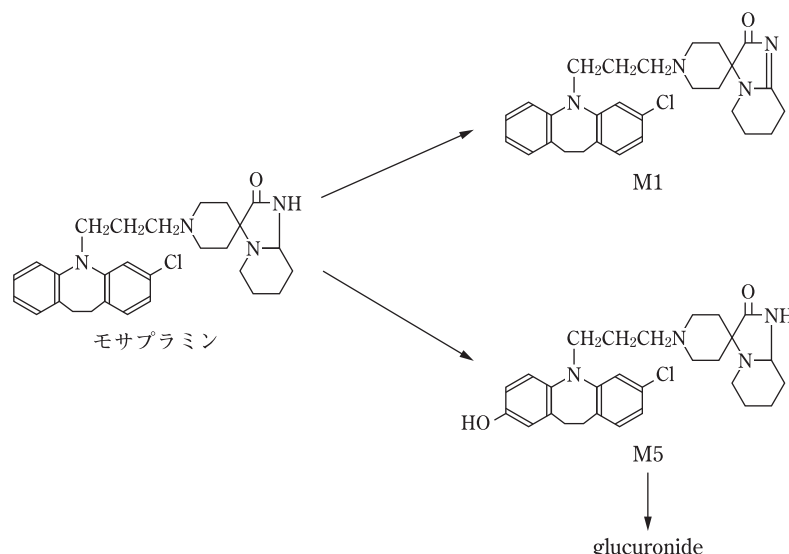
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁵⁾：

代謝部位：肝臓

VII. 薬物動態に関する項目

代謝経路：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¹⁵⁾。



モサプラミンのヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ^{16,17)}

ラット及びイヌに¹⁴C-モサプラミン塩酸塩を経口投与したときの放射能の吸収率がそれぞれ約 70%及び約 60%で、バイオアベイラビリティがそれぞれ約 7%及び 30%であることより、初回通過効果はそれぞれ約 90%及び約 50%と考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

有

<参考>

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。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。

7. 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¹⁵⁾。

排泄部位及び経路

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。

排泄率

該当資料なし

<参考>動物でのデータ^{17,18)}

ラット及びイヌに¹⁴C-モサプラミン塩酸塩を経口投与した場合の尿中、糞中排泄率は次のとおりであり、大部分が糞中に排泄される。

動物	投与量	放射能排泄率	
		尿	糞
ラット	5mg/kg	6.5%	96.0%
イヌ	5mg/kg	4.5%	90.3%

一方ラットに¹⁴C-モサプラミン塩酸塩を5mg/kgを経口投与した場合の放射能の24時間以内の胆汁中排泄率は投与量の62.0～75.0%であった。

また、ラットにおいて投与量の約12%が腸肝循環により再吸収される。

排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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]

<解説>

- 2.1 本剤は中枢神経抑制作用を有し、昏睡状態、循環虚脱状態を悪化させるおそれがある。
- 2.2 本剤は中枢神経抑制作用を有し、バルビツール酸誘導体や麻酔剤の併用により中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用持続時間の延長がみられる。
- 2.3 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（血管拡張作用）が優位となり、血圧降下作用が増強される^{a, b)}。
アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できるとして、アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合は除外されている。
抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔剤との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意に改訂することが適切と判断された^{c-e)}。
- 2.4 本剤の投与により錐体外路症状があらわれることがあり、症状が悪化するおそれがある。
- 2.5 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- 2.6 「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

<解説>

- 8.1 本剤の投与により眠気、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。
- 8.2 本剤は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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

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]

<解説>

- 9.1.1 アドレナリン作動性 α -受容体遮断作用や末梢血管拡張作用及び中枢神経抑制作用の一部としての血圧反応機能の低下などが要因となり、一過性の血圧低下があらわれることがある。
- 9.1.2 本剤の投与により貧血、白血球減少、血小板減少等の副作用が認められており、血液障害のある患者に投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 本剤の投与により、シナプス膜の抑制系神経伝達機構の機能低下が起こり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に本剤を投与すると、錐体外路症状が起こりやすくなる。
- 9.1.5 本剤を投与中の患者では、脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊が契機となり、Syndrome malin（悪性症候群）が起こりやすくなる。
- 9.1.6 抗精神病薬共通の注意事項。抗精神病薬投与による肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから、これらのリスク因子を有する患者に投与する場合は注意が必要である。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

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。

<解説>

本剤の投与により肝機能異常の副作用が認められており、肝機能障害のある患者に投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

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]

<解説>

動物実験（マウス）で口蓋裂の発生が認められている。（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

また、妊娠後期の服用による新生児の離脱症状や錐体外路症状は抗精神病薬共通の注意事項。重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群（厚生労働省、2010年3月）⁹⁾には「新生児薬物離脱症候群は、妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎盤を通過して胎児に移行し曝露されている状態から、分娩によりその曝露が中断されることにより発症する。出生後の正常な状態から、離脱症状として興奮時の振せん、易刺激性、不安興奮状態等の神経症状が発症する。重篤な症状として、無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある。その他、哺乳不良、嘔吐や下痢などの消化器症状、発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。」と記載されている。

(6) 授乳婦：

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。

<解説>

本剤の動物実験（ラット）で乳汁への移行が観察されている。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等：

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。

<解説>

本剤は小児を対象とした臨床試験を実施していないことより、平成9年4月25日付薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基づき、臨床試験データが十分でない場合に準じて記載している。

(8) 高齢者：

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。

<解説>

一般に高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多く、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい状況にあるので、少量から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必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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。

<解説>

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（血管拡張作用）が優位となり、血圧降下作用が増強される^{a, b)}。

アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できるとして、アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合は除外されている。

抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔剤との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意に改訂することが適切と判断された^{c-e)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由：

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。	相互に中枢神経抑制作用を増強さ せることがある。
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 があるので、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。

<解説>

- (1) **中枢神経抑制剤**（バルビツール酸誘導体・麻酔剤等）：本剤及びこれらの薬剤に中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強される。なお、バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者では中枢神経抑制剤の作用を延長し、増強させるので本剤は禁忌である^{a, b)}。
- (2) **アルコール**（飲酒）：本剤及びアルコールに中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強する^{b)}。
- (3) **ドンペリドン、メトクロプラミド**：本剤及びこれらの薬剤に抗ドパミン作用があるため、併用により相加的に作用が増強し、内分泌機能調節異常、錐体外路症状が発現するおそれがある^{g, h)}。
- (4) **リチウム**：フェノチアジン系抗精神病薬及びブチロフェノン系抗精神病薬とリチウムの併用により、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したとの報告があるⁱ⁻ⁿ⁾。
- (5) **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）：本剤は抗ドパミン作用を有するため、ドパミン作動薬との併用により、薬理的に拮抗作用を示し、相互に作用を減弱させることがある^{o, p)}。
- (6) **アドレナリン含有歯科麻酔剤**（リドカイン・アドレナリン）：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（血管拡張作用）が優位となり、血圧降下作用が増強される^{a, b)}。抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔剤との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意に改訂することが適切と判断された^{e-o)}。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

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。

<解説>

11.1.1 **Syndrome malin**（悪性症候群）：発症機序については推測の域を出ないが、特徴的な臨床症状より、抗精神病薬が自律神経系と錐体外路系に過剰に作用したため、両神経系の極度な機能亢進又は低下に陥っていると考えられる。それゆえ、過剰反応を起こしやすい側面側の脆弱性や過敏症と抗精神病薬の中枢モノアミンに及ぼす薬理作用の関連性が推測できる^㉞。

11.1.2 **無顆粒球症、白血球減少**：抗精神病薬の類似化合物で無顆粒球症、白血球減少が発現したとの報告があり、抗精神病薬共通の注意事項として設定した。一般に初期症状として、発熱、悪寒、咽頭痛を認めることがある^㉞。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.3 **遅発性ジスキネジア**：抗精神病薬はドパミン受容体遮断作用を有することから、長期投与によりドパミン受容体が持続的に遮断された結果、黒質線条体のドパミン受容体に感受性の亢進が生じ、遅発性ジスキネジアが発症するものと考えられている。また、ドパミン系以外の神経伝達系が関与する可能性も考えられている⁸⁾。
- 11.1.4 **肺塞栓症、深部静脈血栓症**：抗精神病薬共通の注意事項として設定した。血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、突然発症することが特徴である。肺塞栓症では突然の息切れ、胸痛等、深部静脈血栓症では四肢の疼痛、浮腫等が認められる。患者側のリスク因子として不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等がある⁹⁾。
- 11.1.5 **麻痺性イレウス**：腸管の蠕動運動や分泌の亢進は、腸管壁内に存在する節後神経アセチルコリン受容体を介した神経伝達による。したがって、抗精神病薬等の抗コリン作用を有する薬剤による麻痺性イレウスは腸管の蠕動抑制、腸管拡張が主要な原因と考えられている¹⁰⁾。
- 11.1.6 **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：作用機序は不明であるが、抗精神病薬はドパミン受容体に対して拮抗的に作用する結果、中枢性のドパミン作動性経路を通じてADH分泌を促すのではないかと推察している報告がある¹¹⁾。

(2) その他の副作用：

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	
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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○ 副作用発現頻度

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
調査症例数	1,119	3,707	4,826
副作用発現症例数	489	494	983
副作用発現件数	1,238	693	1,931
副作用発現症例率	43.70%	13.33%	20.37%
	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	16 例(1.43)	3 例(0.08)	19 例(0.39)
癢痒感	12(1.07)	-	12(0.25)
発疹	7(0.63)	-	7(0.15)
皮疹	-	2(0.05)	2(0.04)
痒疹	-	1(0.03)	1(0.02)
ニキビ	1(0.09)	-	1(0.02)
筋・骨格系障害	1 例(0.09)	-	1 例(0.02)
関節痛	1(0.09)	-	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	316 例(28.24)	243 例(6.56)	559 例(11.58)
寡動（症）	-	2(0.05)	2(0.04)
運動能遅延	-	1(0.03)	1(0.02)
無動（症）	-	1(0.03)	1(0.02)
アキネジー	25(2.23)	-	25(0.52)
運動過多	-	1(0.03)	1(0.02)
アカシジア	126(11.26)	82(2.21)	208(4.31)
多動	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
運動失調	6(0.54)	-	6(0.12)
ジスキネジア	21(1.88)	10(0.27)	31(0.64)
急性ジスキネジア	-	1(0.03)	1(0.02)
眼球挙上	-	7(0.19)	7(0.15)
眼球上転発作	7(0.63)	-	7(0.15)
ジストニア（筋緊張異常）	-	5(0.13)	5(0.10)
急性ジストニア反応	2(0.18)	-	2(0.04)
下顎運動障害	-	1(0.03)	1(0.02)
固縮	-	1(0.03)	1(0.02)
筋強剛	105(9.38)	16(0.43)	121(2.51)
筋のこわばり	-	2(0.05)	2(0.04)
四肢硬直	-	4(0.11)	4(0.08)
手指のこわばり	-	1(0.03)	1(0.02)
身体硬直感	1(0.09)	-	1(0.02)
痙攣発作	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
眩暈	-	1(0.03)	1(0.02)
言語障害	-	3(0.08)	3(0.06)
構音障害	11(0.98)	7(0.19)	18(0.37)
構語障害	-	1(0.03)	1(0.02)
ろれつが回らない	-	2(0.05)	2(0.04)
ろれつ緩慢	6(0.54)	-	6(0.12)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
昏迷	-	1(0.03)	1(0.02)
意識障害	2(0.18)	-	2(0.04)
もうろう状態	-	1(0.03)	1(0.02)
知覚異常	7(0.63)	-	7(0.15)
斜頸	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
振戦	129(11.53)	24(0.65)	153(3.17)
口囲振戦	-	4(0.11)	4(0.08)
四肢振戦	-	4(0.11)	4(0.08)
手指振戦	-	22(0.59)	22(0.46)
舌振戦	-	1(0.03)	1(0.02)
錐体外路障害	-	12(0.32)	12(0.25)
錐体外路症候群	-	1(0.03)	1(0.02)
パーキンソニズム	-	13(0.35)	13(0.27)
パーキンソン症候群	-	16(0.43)	16(0.33)
頭痛	-	4(0.11)	4(0.08)
頭重（感）	-	1(0.03)	1(0.02)
頭痛・頭重	21(1.88)	-	21(0.44)
舌しびれ	-	1(0.03)	1(0.02)
舌のもつれ	-	1(0.03)	1(0.02)
手足のしびれ（感）	-	1(0.03)	1(0.02)
歩行障害	-	4(0.11)	4(0.08)
めまい	-	4(0.11)	4(0.08)
立ちくらみ	-	1(0.03)	1(0.02)
ふらつき（感）	-	10(0.27)	10(0.21)
めまい・ふらつき	65(5.81)	-	65(1.35)
口唇不随意運動	-	2(0.05)	2(0.04)
姿勢異常	-	2(0.05)	2(0.04)
遅発性ジスキネジア	-	2(0.05)	2(0.04)
悪性症候群	-	3(0.08)	3(0.06)
咀嚼障害	1(0.09)	-	1(0.02)
自律神経系障害	79例(7.06)	27例(0.73)	106例(2.20)
流涎	58(5.18)	20(0.54)	78(1.62)
低血圧	1(0.09)	3(0.08)	4(0.08)
起立性低血圧	-	2(0.05)	2(0.04)
血圧低下	-	3(0.08)	3(0.06)
発汗	14(1.25)	2(0.05)	16(0.33)
流涙	1(0.09)	-	1(0.02)
視覚障害	14例(1.25)	5例(0.13)	19例(0.39)
眼痛	1(0.09)	-	1(0.02)
視力障害	-	1(0.03)	1(0.02)
霧視	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
調節障害	2(0.18)	1(0.03)	3(0.06)
複視	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
眼瞼痙攣	1(0.09)	5(0.13)	6(0.12)
かすみ眼	5(0.45)	-	5(0.10)
目がチカチカする	2(0.18)	-	2(0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
眼がきつくなって、ひっこんでいるという自覚症状	1(0.09)	-	1(0.02)
その他の特殊感覚障害	-	1例(0.03)	1例(0.02)
味覚障害	-	1(0.03)	1(0.02)
精神障害	191例(17.07)	110例(2.97)	301例(6.24)
ぼんやり	-	2(0.05)	2(0.04)
情動易変	-	1(0.03)	1(0.02)
傾眠	-	1(0.03)	1(0.02)
過度鎮静	-	1(0.03)	1(0.02)
眠気	126(11.26)	47(1.27)	173(3.58)
激越	-	1(0.03)	1(0.02)
幻覚	-	4(0.11)	4(0.08)
幻聴	-	3(0.08)	3(0.06)
攻撃的反応	-	1(0.03)	1(0.02)
いらいら感	-	5(0.13)	5(0.10)
刺激性	-	2(0.05)	2(0.04)
焦躁感	2(0.18)	15(0.40)	17(0.35)
易怒性	-	1(0.03)	1(0.02)
睡眠障害	75(6.70)	3(0.08)	78(1.62)
浅眠	-	1(0.03)	1(0.02)
躁病反応	-	1(0.03)	1(0.02)
躁状態	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
多弁	-	1(0.03)	1(0.02)
不安	-	7(0.19)	7(0.15)
不眠（症）	-	25(0.67)	25(0.52)
睡眠困難	-	1(0.03)	1(0.02)
夜間覚醒	-	1(0.03)	1(0.02)
早朝覚醒	-	1(0.03)	1(0.02)
妄想	-	4(0.11)	4(0.08)
性欲亢進	-	1(0.03)	1(0.02)
性欲への影響	-	1(0.03)	1(0.02)
性欲異常	8(0.71)	-	8(0.17)
消化管障害	175例(15.64)	49例(1.32)	224例(4.64)
嚥下障害	3(0.27)	4(0.11)	7(0.15)
嚥下困難	-	2(0.05)	2(0.04)
嘔気	-	1(0.03)	1(0.02)
悪心・嘔吐	24(2.14)	-	24(0.50)
下痢	1(0.09)	-	1(0.02)
口渇	67(5.99)	17(0.46)	84(1.74)
食欲亢進	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
食欲増進	-	1(0.03)	1(0.02)
食欲不振	-	2(0.05)	2(0.04)
食欲減退	36(3.22)	-	36(0.75)
上腹部痛	-	1(0.03)	1(0.02)
心窩部痛	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
便秘	83(7.42)	20(0.54)	103(2.13)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
腹部膨満	-	1(0.03)	1(0.02)
胃腸障害	10(0.89)	-	10(0.21)
肝臓・胆管系障害	1例(0.09)	65例(1.75)	66例(1.37)
肝機能異常	1(0.09)	4(0.11)	5(0.10)
肝機能悪化	-	1(0.03)	1(0.02)
肝機能障害	-	24(0.65)	24(0.50)
肝障害	-	6(0.16)	6(0.12)
AST(GOT)上昇	-	13(0.35)	13(0.27)
ALT(GPT)上昇	-	24(0.65)	24(0.50)
ビリルビン値上昇	-	1(0.03)	1(0.02)
トランスアミナーゼ（値）上昇	-	1(0.03)	1(0.02)
γ-GTP 上昇	-	5(0.13)	5(0.10)
代謝・栄養障害	-	16例(0.43)	16例(0.33)
Al-P 上昇	-	1(0.03)	1(0.02)
CK(CPK)上昇	-	7(0.19)	7(0.15)
血清コレステロール上昇	-	1(0.03)	1(0.02)
血清総蛋白減少	-	2(0.05)	2(0.04)
血清総蛋白上昇	-	1(0.03)	1(0.02)
血清クロール上昇	-	1(0.03)	1(0.02)
高トリグリセライド血症	-	2(0.05)	2(0.04)
トリグリセライド上昇	-	2(0.05)	2(0.04)
内分泌障害	2例(0.18)	2例(0.05)	4例(0.08)
女性型乳房	1(0.09)	-	1(0.02)
高プロラクチン血症	1(0.09)	2(0.05)	3(0.06)
心・血管障害（一般）	-	6例(0.16)	6例(0.12)
ECG 異常	-	3(0.08)	3(0.06)
心電図異常	-	2(0.05)	2(0.04)
QT 延長	-	1(0.03)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害	10例(0.89)	4例(0.11)	14例(0.29)
不完全ブロック	-	1(0.03)	1(0.02)
房室ブロック	-	1(0.03)	1(0.02)
期外収縮	-	1(0.03)	1(0.02)
徐脈	1(0.09)	-	1(0.02)
心悸亢進	10(0.89)	1(0.03)	11(0.23)
呼吸器系障害	3例(0.27)	2例(0.05)	5例(0.10)
喘息発作	-	1(0.03)	1(0.02)
鼻汁	1(0.09)	-	1(0.02)
鼻閉	2(0.18)	1(0.03)	3(0.06)
赤血球障害	-	4例(0.11)	4例(0.08)
貧血	-	2(0.05)	2(0.04)
赤血球減少	-	2(0.05)	2(0.04)
ヘマトクリット値減少	-	2(0.05)	2(0.04)
ヘモグロビン減少	-	2(0.05)	2(0.04)
白血球・網内系障害	-	5例(0.13)	5例(0.10)
白血球減少（症）	-	4(0.11)	4(0.08)
白血球増多（症）	-	1(0.03)	1(0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
血小板・出血凝血障害	-	3例(0.08)	3例(0.06)
血小板増加	-	1(0.03)	1(0.02)
血小板減少(症)	-	2(0.05)	2(0.04)
泌尿器系障害	21例(1.88)	21例(0.57)	42例(0.87)
蛋白尿	-	3(0.08)	3(0.06)
尿蛋白増加	-	1(0.03)	1(0.02)
尿失禁	1(0.09)	4(0.11)	5(0.10)
尿閉	-	5(0.13)	5(0.10)
排尿困難	-	2(0.05)	2(0.04)
排尿障害	20(1.79)	5(0.13)	25(0.52)
乏尿	-	1(0.03)	1(0.02)
女性生殖(器)障害*	20例(4.11)	5例(0.30)	25例(1.16)
月経異常	17(3.49)	3(0.18)	20(0.93)
非産褥性乳汁分泌	4(0.82)	2(0.12)	6(0.28)
無月経	-	1(0.06)	1(0.05)
一般的全身障害	89例(7.95)	26例(0.70)	115例(2.38)
顔面浮腫	2(0.18)	2(0.05)	4(0.08)
胸痛	-	2(0.05)	2(0.04)
胸内苦悶感	12(1.07)	-	12(0.25)
胸部圧迫感	-	1(0.03)	1(0.02)
発熱	1(0.09)	4(0.11)	5(0.10)
倦怠(感)	-	7(0.19)	7(0.15)
全身倦怠(感)	-	5(0.13)	5(0.10)
脱力(感)	-	1(0.03)	1(0.02)
手の脱力感	-	1(0.03)	1(0.02)
脱力倦怠感	75(6.70)	-	75(1.55)
意欲減退	-	1(0.03)	1(0.02)
全身異和感	-	1(0.03)	1(0.02)
顔面潮紅	2(0.18)	-	2(0.04)
熱感	-	1(0.03)	1(0.02)
のぼせ	1(0.09)	1(0.03)	2(0.04)
悪寒	1(0.09)	-	1(0.02)

※女性 2,150 例（承認時まで 487 例、承認時以降 1,663 例）を母数として算出（再審査終了時）

○臨床検査値異常

臨床検査値の異常変動では AST(GOT)上昇 11 例/1,043 例、ALT(GPT)上昇 13 例/1,043 例、Al-P 上昇 4 例/1,024 例、CK(CPK)上昇 2 例/94 例、赤血球数減少 2 例/1,034 例、ヘモグロビン減少 2 例/1,034 例が本剤投与によるものと判断された。（承認時まで）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 性別副作用発現率

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
男	2,044	271	373	13.26
女	1,663	223	320	13.41
妊婦	2	1	1	50.00

2) 年齢別副作用発現率

年齢別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
< 20 歳	96	17	20	17.71
20 歳 ≤ < 30 歳	648	126	181	19.44
30 歳 ≤ < 40 歳	836	114	147	13.64
40 歳 ≤ < 50 歳	1,050	111	152	10.57
50 歳 ≤ < 60 歳	721	84	126	11.65
60 歳 ≤ < 70 歳	297	35	56	11.78
70 歳 ≤	59	6	8	10.17
不明・未記載	-	1	3	-

3) 治療区分別副作用発現率

治療区分別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
入院	2,579	305	444	11.83
外来	879	137	178	15.59
入院⇔外来	249	52	71	20.88

4) 罹病期間別副作用発現率

罹病期間別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)
< 1 年	153	43	69	28.10
1 年 ≤ < 3 年	259	61	81	23.55
3 年 ≤ < 5 年	259	45	57	17.37
5 年 ≤ < 10 年	541	72	88	13.31
10 年 ≤ < 20 年	1,013	122	180	12.04
20 年 ≤	1,399	131	190	9.36
不明・未記載	83	20	28	24.10

5) 1日投与量（最大）別副作用発現率

1日投与量 (最大) 別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現 症例率 (%)
< 30mg	37	8	10	21.62
30mg	56	11	14	19.64
30mg < ≤75mg	1,286	175	237	13.61
75mg < ≤150mg	1,806	215	314	11.90
150mg < ≤225mg	309	50	72	16.18
225mg < ≤300mg	198	31	41	15.66
300mg <	15	4	5	26.67

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

<解説>

抗精神病薬の中毒症状及び治療法は次のとおり^{w)}。

症状：

- (1) 傾眠から昏睡までの意識障害を来すが、初期や軽度のものに、焦燥興奮、錯乱、せん妄などをみることがある。
- (2) 起立性低血圧、頻脈、低体温（31℃にまで下降した例もある）もよくみられる。
- (3) 錐体外路症状の出現が他の薬物にみられない重要な徴候である。主として、急性ジストニアであり、後弓反張、痙攣性斜頸、眼球回転発作などが起こる。これらの症状は、通常の治療投与量でも出現することがあるが、プロマジン系フェノチアジン類よりもピペラジン系フェノチアジン類やブチロフェノン類に著しい。
- (4) 意識障害が深くなると、筋緊張低下、嚥下困難、呼吸困難、チアノーゼなどを来す。
- (5) 痙攣発作を来す例もある。
- (6) 最も危険なのは著しい低血圧（末梢血管の拡張、比較的血量減少）であり、また、一度回復したかにみえて突然起こってくる呼吸性・循環性の虚脱である。

解毒剤：該当資料なし

治療法：

- (1) 胃洗浄が有効である。水溶性のものが多し、程度の差はあるが抗コリン作用を有するため、胃腸管よりの排泄が長びく傾向にあるからである（気道を確保した上で）。
- (2) 催吐剤の使用（特に中枢性催吐剤）は、大部分のフェノチアジン類やブチロフェノン類では無効（有効なのは、レセルピンなど）。
- (3) 低体温には特に有効な方法はないので、毛布やヒーター（熱ランプ）で暖める。
- (4) 錐体外路症状については抗パーキンソン剤の投与。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 痙攣発作にはバルビツール酸類やジアゼパムの使用をできるだけ避ける。抗精神病薬は中枢抑制剤の作用を増強し、更に深い昏睡を誘発することがある。この目的のためには、ジフェニルヒダントインの注射がよい。
- (6) 昏睡に対してメチルフェニデートを使用することがあるが、その効果は一定していない。痙攣発作を誘発する作用のある薬剤は使用すべきでない。
- (7) 呼吸不全はまれであるが、出現した場合はバルビツール酸類に準ずる。
- (8) 低血圧に対しては、まず、補液によって比較的血量減少を是正することから始める。昇圧剤の使用には慎重を要し、特に、アドレナリンは α -受容体だけでなく β -受容体も刺激し、血圧は更に下降することがあるので禁忌といってよい。
- (9) 薬物排泄を促進するための強制利尿が効果的なことがあるが、糞便中に主として排泄される薬物には無意味である。
- (10) この群の薬物は血清蛋白に結合するので、血液透析や腹膜灌流をしても効果は上がらない。
- (11) 心筋障害を惹起することがあるので、心電図によるモニターが望ましい（特に、レセルピン）。

11. 適用上の注意

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。

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として薬剤交付時の注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

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与するとの報告がある。

<解説>

15.1.1 本剤投与による原因不明の突然死の報告がある。

15.1.2 外国で実施された高齢の認知症患者を対象とした臨床試験において、非定型抗精神病薬の投与により死亡率が上昇した報告がある^㉞。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬の投与が死亡率の上昇に関与するとの報告がある^㉟。これを受けて FDA は米国で販売されている定型及び非定型抗精神病薬に関し、高

齢の認知症患者の行動障害に対する治療において死亡リスク上昇に関与する旨、医療専門家に通知を発出した。なお、本邦においてはいずれの抗精神病薬も、高齢の認知症患者の行動障害に対する適応は取得していない。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15. その他の注意

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、雄マウスでハーダー腺（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。

<解説>

「IX. 2. (4) がん原性試験」の項参照

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁵⁾：

呼吸・循環器系に対しては、イヌに 0.1~10mg/kg i.v. で、用量依存的に呼吸数の増加、血圧の下降、心拍数増加、大腿動脈血流量の増加が認められ、心電図上、1mg/kg 以上で QRS 群の低下作用がみられた。

副交感神経系に対してはほとんど作用せず、交感神経系に対して抑制作用がみられた。

体性神経系にはほとんど影響がなく中枢性に作用して協調運動を抑制する。

消化器系に対しては、胃腸管輸送能に影響を及ぼさなかったが、100mg/kg 皮下投与により胃排出能を遅延させた。

その他臨床上特に問題となる作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性²⁰⁾

(LD₅₀mg/kg)

投与経路	使用動物	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		1,008	1,293	7,106	4,912
皮下		1,147	1,264	> 12,000	> 12,000
腹腔内		74	116	238	201

一般状態の変化は経口投与ではマウス、ラットともほぼ共通であり、投与後早期（投与 15 分~30 分後）に自発運動の低下、閉眼、腹臥位あるいは側腹臥位の姿勢及び体温低下がみられ、その後時間経過とともに体重減少による消瘦あるいは立毛などの衰弱が顕著となった。腹腔内、皮下投与でもほぼ同様であった。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性¹⁵⁾

ラットに 0.3、1、3、30、100、300、1,000mg/kg を 5 週間経口投与した試験では、1mg/kg 以上で乳腺の増生、乳汁分泌、卵巣重量及び黄体数の減少、子宮の萎縮及び膈上皮の腫大と粘液の産生が認められ、30mg/kg 以上で摂水量の減少がみられた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。

本試験による無影響量は 0.3mg/kg と判断された。

イヌに 10、30、100mg/kg を 13 週間経口投与した試験では、10mg/kg 以上で一般状態の変化、前立腺重量の減少、乳腺組織の増生及び乳汁分泌が認められた。30mg/kg 以上で総コレステロール値とリン脂質の増加、精巣と精巣上体の変化が認められた。

本試験における無影響量は 10mg/kg 未満と判断された。

2) 慢性毒性^{21, 22)}

ラットに 3、10、30、100mg/kg を 26 週間経口投与した試験では、3mg/kg 以上で乳腺の増生、乳汁分泌、黄体数の減少と黄体肥大、子宮の萎縮、膈上皮の腫大と粘液の産生、体重増加亢進及び摂餌量の増加が認められた。30mg/kg 以上で一般状態の変化、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少並びに副腎及び前立腺重量の増加と下垂体色素嫌性細胞の増生が認められた。

本試験による無影響量は 3mg/kg 未満と判断されたが、亜急性毒性試験と同質、同程度の変化であったことから、慢性毒性試験における無影響量は 0.3mg/kg 付近と推定された。

イヌに 0.3、3、10、30mg/kg を 52 週間経口投与した試験では、3mg/kg 以上で一般状態の変化、前立腺重量の減少及び前立腺の腺上皮細胞の萎縮がみられた。

本試験における無影響量は 0.3mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験：

微生物を用いた Rec.assay 及び復帰変異試験 (Ames テスト)、チャイニーズハムスターの培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験で異常は認められなかった。

(4) がん原性試験：

マウスの 78 週間 (100、300、1,000ppm) 及びラットの 104 週間 (10、30、100ppm) の混餌投与試験において、腫瘍性病変として、マウスでは雄のハーダー腺の腫瘍が 300ppm (約 29mg/kg) 以上で、雌の乳腺の腺癌及び下垂体の腺腫が 300ppm (約 30mg/kg) 以上で増加し、ラットでは雌の乳腺の腺腫及び線維腺腫が 100ppm (約 5mg/kg) で増加した。

(5) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験²³⁾ (ラット：0.01、0.05、0.2mg/kg (以上性周期検査のみ) 1、10、100mg/kg、経口)

雄の 10mg/kg 以上で摂餌量の減少、雌の 1mg/kg 以上で摂餌量と体重の増加及び 0.2mg/kg 以上で性周期の乱れが認められた。また、交尾率及び受胎率は 10mg/kg 以上で低下したが、胎児の発生・発育に影響はみられなかった。

2) 器官形成期投与試験^{15, 24)} (マウス：30、100、300、500mg/kg [口蓋裂感受期 (妊娠 10~12 日) のみ]、ラット：3、10、30mg/kg、ウサギ：10、30、100mg/kg、経口)

マウスでは親動物の致死量 (300mg/kg 以上) で口蓋裂の発生率の増加が認められた。ラットでは催奇形作用は認められず、またウサギにおいては 100mg/kg で親動物の死亡例がみられ、胎児死亡率の増加がみられたが、催奇形作用は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験²⁵⁾ (ラット：3、10、30mg/kg、経口)

10mg/kg 以上で自発運動の減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少などが認められ、哺育児の生存率が軽度に低下したが、諸機能発達並びに胎児 (F₂) への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性¹⁵⁾ :

抗原性

マウスの IgE 抗体産生能試験、モルモットの IgG 抗体産生能試験で抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品^注

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物多名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1991年1月18日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クレミン錠 10mg	1991年 1月 18日	20300AMZ00029000	1991年 3月 15日	1991年 5月 15日
クレミン錠 25mg	1991年 1月 18日	20300AMZ00031000	1991年 3月 15日	1991年 5月 15日
クレミン錠 50mg	1992年 12月 11日	20400AMZ01268000	1993年 6月 4日	1993年 6月 11日
クレミン顆粒 10%	1991年 1月 18日	20300AMZ00032000	1991年 3月 15日	1991年 5月 15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1999年3月3日

内容：薬事法第14条の2（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1991年1月18日～1997年1月17日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
クレミン錠 10mg	1179035F1020	1179035F1020	101560702	611170817
クレミン錠 25mg	1179035F3022	1179035F3022	101562102	611170819
クレミン錠 50mg	1179035F4029	1179035F4029	101563802	611170867
クレミン顆粒 10%	1179035D1029	1179035D1029	101559102	611170816

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 石郷岡 純, 他 : 臨床評価. 1986 ; 14 (3) : 487-524
- 2) 金野 滋, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 (6) : 2657-2671
- 3) 浅野 裕, 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 (6) : 2615-2626
- 4) 田中清一, 他 : 臨床医薬. 1989 ; 5 (8) : 1717-1733
- 5) 金野 滋, 他 : 臨床精神医学. 1990 ; 19 (1) : 137-150
- 6) 工藤義雄, 他 : 医学のあゆみ. 1990 ; 152 (8) : 529-543
- 7) 加藤伸勝, 他 : 臨床評価. 1989 ; 17 (2) : 177-196
- 8) 浅野 裕, 他 : 臨床医薬. 1989 ; 5 (8) : 1735-1753
- 9) 村田忠良 : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (12) : 4740-4748
- 10) 田子久夫, 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (10) : 4039-4050
- 11) 猪狩 中, 他 : 精神医学. 1989 ; 31 (12) : 1317-1325
- 12) 葉田 裕, 他 : 基礎と臨床. 1989 ; 23 (12) : 4749-4763
- 13) 福田武美, 他 : 日薬理誌. 1985 ; 86 : 197-208
- 14) 森本敏彦, 他 : 日薬理誌. 1990 ; 96 (2) : 65-71
- 15) クレミン文献集 基礎編. 1991 ; 1-33
- 16) Ishigooka J, et al. : Psychopharmacology (Berl) . 1989 ; 97 (3) : 303-308 (PMID : 2566185)
- 17) 有馬徳行, 他 : 薬物動態. 1989 ; 4 (4) : 481-489
- 18) 有馬徳行, 他 : 薬物動態. 1989 ; 4 (1) : 3-19
- 19) 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)
- 20) 堀添 宏, 他 : 応用薬理. 1989 ; 37 (6) : 529-535
- 21) 堀添 宏, 他 : 応用薬理. 1989 ; 37 (4) : 329-351
- 22) 奥村克彦, 他 : 応用薬理. 1989 ; 38 (5) : 353-377
- 23) 米山 充, 他 : 応用薬理. 1989 ; 38 (2) : 79-90
- 24) 今西雅典, 他 : 応用薬理. 1989 ; 38 (2) : 91-107
- 25) 今西雅典, 他 : 応用薬理. 1989 ; 38 (3) : 203-214

2. その他の参考文献

- a) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業出版 1989 ; 21-41
- b) 仲川義人編 : 医薬品相互作用第2版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 224-225
- c) 一戸達也, 他 : 日本歯科麻酔学会雑誌. 2014 ; 42 (2) : 190-195
- d) Higuchi H, et al. : Anesth Prog. 2014 ; 61 (4) : 150-154 (PMID : 25517550)
- e) Shionoya Y, et al. : Anesth Prog. 2021 ; 68 (3) : 141-145 (PMID : 34606571)
- f) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群 2010 ; 1-19
- g) 山根俊夫, 他 : 産婦中四会誌. 1985 ; 33 (2) : 192-195
- h) 葛原茂樹 : 精神科治療学. 1993 ; 8 (5) : 613-619
- i) Cohen WJ, et al. : JAMA. 1974 ; 230 (9) : 1283-1287 (PMID : 4479505)
- j) Spring G, et al. : Am J Psychiatry. 1981 ; 138 (6) : 818-821 (PMID : 6113770)
- k) Loudon JB, et al. : Lancet. 1976 ; 2 (7994) : 1088-1088 (PMID : 62931)
- l) 吉井文均, 他 : 臨床神経学. 1982 ; 22 (5) : 385-392 (PMID : 6813010)
- m) 江原 嵩, 他 : 臨床精神医学. 1983 ; 12 (8) : 1045-1051
- n) Finley PR, et al. : Clin Pharmacokinet. 1995 ; 29 (3) : 172-191 (PMID : 8521679)

- o) Mims RB, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 1975 ; 40 (2) : 256-259 (PMID : 1117978)
- p) Frye PE, et al. : J Clin Psychiatry. 1982 ; 43 (6) : 252-253 (PMID : 7200978)
- q) 渡辺昌祐, 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方改訂 3 版, 新興医学出版社 2000 ; 123-126
- r) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症 2007 ; 1-24
- s) 渡辺昌祐, 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方改訂 3 版, 新興医学出版社 2000 ; 131-139
- t) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症 2007 ; 1-24
- u) 日本病院薬剤師会編: 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997;186-188
- v) Prescrire International. 1994 ; 3 (9) : 14-16
- w) 伊藤 齊, 他 : 向精神薬. 医学図書出版 1973 ; 292-294
- x) Gill SS, et al. : Ann Intern Med. 2007 ; 146 (11) : 775-786 (PMID : 17548409)
- y) Schneeweiss S, et al. : CMAJ. 2007 ; 176 (5) : 627-632 (PMID : 17325327)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売されていない）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験（錠剤）

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。計10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で15回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

・崩壊懸濁試験（顆粒剤）

シリンジのピストン部を抜き取り、製剤1回分をシリンジ内に入れてピストンを戻し、シリンジに55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、懸濁状況を観察した。5分後に溶解または懸濁しない場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

<クレミン錠10mg>

適否*	通過サイズ	簡易懸濁法				備考
		水(約55℃)		亀裂→水(約55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条3	8Fr.	×	△	○		通過性試験において、シリンジ内にごく僅かな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごく僅かな残存物が認められた。

条3：条件付通過（備考欄参照）。

<クレミン錠 25mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条 3	8Fr.	×	×	○		通過性試験において、シリンジ内にごく僅かな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごく僅かな残存物が認められた。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<クレミン錠 50mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条 3	8Fr.	×	×	○		通過性試験において、シリンジ内にごく僅かな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごく僅かな残存物が認められた。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<クレミン顆粒 10% >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
適 1	8Fr.	やや悪	良			使用量：0.1g

適 1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第4版」（2020年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

クレミン顆粒 10%配合変化

試験条件

配合比：クレミン顆粒 10%0.5g と配合薬剤の常用 1 回最大量を配合。

保存条件：ポリエチレンラミネートグラシン紙に分包。

最悪条件（30℃、92%RH）、中間条件（20℃、75%RH）、室内放置（10～20.5℃、32～100%RH）の 3 条件で保存。

試験項目

外観、吸湿度（重量増加%）、TLC（最悪条件の最終日のみ）

ⅩⅢ. 備考

外観変化

- －：何ら変化を認めない
- ±：一部に凝集を認めるが容易に崩壊するもの、又は僅かに変色したもの
- ＋：凝集を認めるが指で圧すると崩壊するもの、又は変色したもの
- ++：湿潤塊化を認め、指で圧しても崩壊しないもの、又は明らかな変色を認めたもの
- +++：製剤の外観をとどめないもの

注)本資料は、クレミン顆粒10%と他剤を配合した時のクレミン顆粒10%の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

薬剤名	配合量(g)	観察項目	中間条件										最悪条件	室内放置		
			直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	21日	28日	備考				
クレミン顆粒10%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
抗不安薬	コントロール散1%	2.0	外観重増%	微黄白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	28日：黄白色 TLC：不明体あり	同上
	コントロール散10%	0.2	外観重増%	白色、淡黄白色混合	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	21日：黄色が濃い	同上
	セルシン散1%	0.2	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	21日：微黄白色	同上
	リーゼ顆粒10%	0.1	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	21日：微黄白色 TLC：脱水素体あり	同上
	デバス細粒1%	0.1	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	外観変化なし	同上
催眠鎮静薬	ネルボン散1%	1.0	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	21日：微黄白色	同上
	ベンザリン細粒1%	1.0	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	21日：湿潤	同上
	ユーロジン散1%	0.4	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	外観変化なし	同上
	イソミタール原末	0.3	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	プロバリン原末	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
抗精神病薬	コントミン散10%	0.3	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	28日：微黄白色	同上
	コントミン顆粒10%	0.3	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	外観変化なし	同上
	ウインタミン細粒(10%)	0.3	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ピーゼットシー散1%	0.8	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	レボトミン散10%	0.6	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	レボトミン散50%	0.1	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	レボトミン顆粒10%	0.6	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ヒルナミン散50%	0.1	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ヒルナミン細粒10%	0.6	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ニューレプチル細粒10%	0.2	外観重増%	白色、淡黄色混合	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
ロドピン細粒10%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上	
リントン細粒1%	0.6	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上	

薬剤名	配合量(g)	観察項目	中間条件										最悪条件	室内放置		
			直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	21日	28日	備考				
クレミン顆粒 10%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
抗精神病薬	セレネース細粒 1%	0.6	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	インプロメン細粒 1%	1.8	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	クロフェクトン顆粒 10%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
抗パーキンソン剤	アーテン散 1%	0.3	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	タスモリン散 1%	0.2	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ヒバルナ散 10%	0.1	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
消化器官用薬	アランタ SP 細粒 20%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	アルサルミン細粒 90%	1.2	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ドグマチール細粒 10%	2.0	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ドグマチール細粒 50%	0.4	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	セルベックス細粒 10%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	イサロン顆粒 25%	0.4	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
	ノイエール細粒 40%	0.5	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	28日： 類黄白色 TLC：脱水素体あり	同上
	S・M 散	1.3	外観重増%	白色、 灰褐色混合	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	14日： 灰褐色が濃い TLC：脱水素体あり	同上
その他	パントシン散 20%	0.3	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	外観変化なし	同上
	パントシン細粒 50%	0.1	外観重増%	白色	-	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	28日： 淡黄白色 TLC：脱水素体あり	同上