

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 2013 に準拠して作成

精神神経安定剤

パドラセン[®] 顆粒 10%

PADRASEN[®] Gran.10%

剤 形	顆粒剤
製剤の規制区分	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	1g 中、日局クロカプラミン塩酸塩水和物 100mg を含有する。
一 般 名	和名：クロカプラミン塩酸塩水和物 洋名：Clocapramine Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2005 年 3 月 7 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005 年 6 月 10 日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：2005 年 6 月 10 日（販売名変更による）
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 営業本部 営業企画部 学術情報課 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6308-0377 受付時間：9 時～ 17 時 45 分(土日祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2014 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等自らが内容を充実させ，IF 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，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における
安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………5
4. 有効成分の定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する
注意……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7
5. 調製法及び溶解後の安定性……………8
6. 他剤との配合変化（物理化学的
変化）……………8
7. 溶出性……………8
8. 生物学的試験法……………10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………10
10. 製剤中の有効成分の定量法……………10
11. 力 価……………10
12. 混入する可能性のある夾雑物……………10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………10
14. その他……………10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 用法及び用量……………11
3. 臨床成績……………11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群……………13
2. 薬理作用……………13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………14
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸 収……………16
4. 分 布……………16
5. 代 謝……………17
6. 排 泄……………17
7. トランスポーターに関する情報……………17
8. 透析等による除去率……………17

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……………18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌
を含む）……………18
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………18
5. 慎重投与内容とその理由……………18
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………19
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………20
9. 高齢者への投与……………22
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与……………22
11. 小児等への投与……………22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………22
13. 過量投与……………22
14. 適用上の注意……………22

15. その他の注意	23
16. その他	23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包 装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 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	26
13. 再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

X I. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

X III. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロカプラミン塩酸塩水和物は吉富製薬株式会社によって開発された統合失調症治療薬で、その基本骨格はそれまでのフェノチアジンやブチロフェノン系化合物とは異なり、イミプラミンの骨格であるイミノジベンジルを基本骨格とし、側鎖にはブチロフェノン系化合物の部分構造を有する。¹⁾本邦では昭和 49 年に錠 25mg、顆粒 10%、昭和 62 年に錠 50mg がそれぞれ上市されている。

パドラセン顆粒は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造（輸入）承認申請における資料の提出について（昭和 46 年 6 月 29 日 薬発第 589 号）」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、昭和 58 年 5 月に承認を取得して翌年 6 月に上市した。

なお、医療事故防止のため平成 17 年 3 月に販売名をパドラセン顆粒からパドラセン顆粒 10% として代替新規承認を取得し、同年 6 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 統合失調症の自発性の低下、抑うつ気分、自閉などの陰性症状に対して安定した作用を示し、疎通性や接触性を改善する。また、高用量では幻覚や妄想などの陽性症状への効果を有している。²⁾
- (2) 弱いながらも鎮静作用を有している。²⁾
- (3) 主な副作用は、錐体外路症状、不眠、不安・興奮、焦燥感等である。
- (4) 重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)、無顆粒球症、白血球減少、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがある。また、類薬で心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、眼障害があらわれることが報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 :

パドラセン[®]顆粒 10%

(2) 洋 名 :

PADRASEN[®] Gran.10%

(3) 名称の由来 :

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

クロカプラミン塩酸塩水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法) :

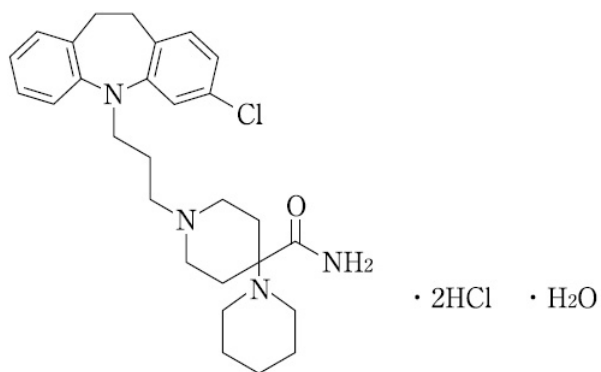
Clocapramine Hydrochloride Hydrate(JAN)

Clocapramine(INN)

(3) ステム :

イミプラミン系物質 : -pramine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量 : 572.01

5. 化学名(命名法)

1'- [3- (3-Chloro-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *f*] azepin-5-yl) propyl] -1, 4'-bipiperidine-4'-carboxamide dihydrochloride monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

60789-62-0(Clocapramine Hydrochloride Hydrate)

28058-62-0(Clocapramine Hydrochloride)

47739-98-0(Clocapramine)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
酢酸(100)	溶けやすい
水 メタノール	やや溶けにくい
エタノール(95) クロロホルム イソプロピルアミン	溶けにくい
無水酢酸 ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

溶解度(37℃)³⁾：pH1.2：9.7mg/mL、pH6.0：0.20mg/mL、pH6.8：0.05mg/mL、水：46mg/mL

(3) 吸湿性¹⁾：

乾燥減量：2.0～3.5% (0.5g、減圧・0.67kPa 以下、酸化リン(V)、105℃、4 時間)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 260℃(分解、乾燥後)。

(5) 酸塩基解離定数³⁾：

pK_{a1} (31℃)：4.2 (ピペリジン環、滴定法)

pK_{a2} (31℃)：5.4 (ピペリジン環、滴定法)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に着色する。温度、湿度に対しては極めて安定である。¹⁾

水³⁾：37℃、8 時間は安定である。

液性(pH)³⁾：pH1.2、37℃、4 時間は安定である。

pH6.0、37℃、24 時間は安定である。

pH6.8、37℃、8 時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「クロカプラミン塩酸塩水和物」による

- (1) 硝酸によるジベンズアゼピン誘導体の呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応(2)

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「クロカプラミン塩酸塩水和物」による

電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 27.70mg $C_{28}H_{37}ClN_4O \cdot 2HCl$)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	性状・剤形
パドラセン顆粒 10%	白色・顆粒剤

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1g 中、日局クロカプラミン塩酸塩水和物 100mg を含有する。

(2) 添加物 :

乳糖水和物、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、軽質無水ケイ酸

(3) その他 :

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

(1) 長期保存試験での安定性：

パドラセン顆粒 10%で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	長期保存試験
試験期間	36 ヶ月
試験条件	温度：成り行き、湿度：成り行き
包装形態	バラ包装

バラ包装品^{*1}(n=1)

試験項目	規 格	開始時	36 ヶ月
性 状	白色の顆粒剤	白色の顆粒剤	変化なし
崩壊試験 ^{*2}	水 60 分以内	適合	適合
定量試験	95.0 ～ 105.0%	102.7%	103.4%

*1：未包装バルク製剤をアルミニウム袋に入れ、密封したもの。

*2：現行規格は溶出試験(45 分間 70%以上)

(2) 加速試験での安定性：

パドラセン顆粒 10%で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	バラ包装品

バラ包装品^{*1}(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の顆粒剤	白色の顆粒剤	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験 ^{*2}	水 60 分以内	適合	適合	適合	適合
定量試験	95.0 ～ 105.0%	100.7%	100.7%	100.1%	99.9%

*1：未包装バルク製剤をアルミニウム袋に入れ、密封したもの。

*2：現行規格は溶出試験(45 分間 70%以上)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性⁵⁾

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発審第 634 号)」に基づき、クロカプラミン塩酸塩水和物製剤であるパドラセン顆粒 10% (試験製剤) 及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃		
回 転 数	50 回転		
試 験 液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
	pH6.0	リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)	
	水	日本薬局方 精製水	

判定基準：

回転数	試験液	判 定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.0 pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発審第 634 号)」に基づき、クロカプラミン塩酸塩水和物製剤であるパドラセン顆粒 10% (試験製剤) 及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

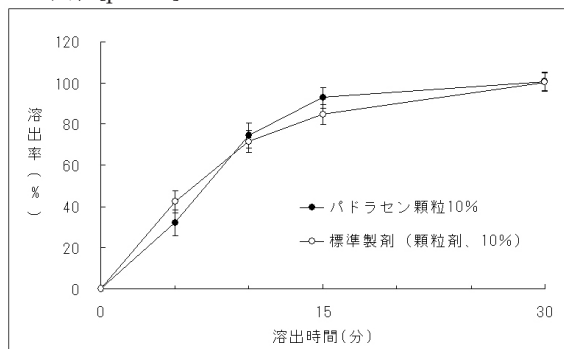
表. 溶出挙動の同等性の判定

試験条件			判定基準		平均溶出率%		判定結果
方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	60%付近	10 分	71.4	74.3	適合
			85%付近	15 分	84.8	92.8	適合
		pH6.0	40%付近	5 分	38.4	31.3	適合
			85%付近	30 分	82.8	79.5	適合
		pH6.8	40%付近	5 分	48.4	45.4	適合
			85%付近	45 分	85.1	79.7	適合
		水	85%以上	15 分	102.8	100.9	適合

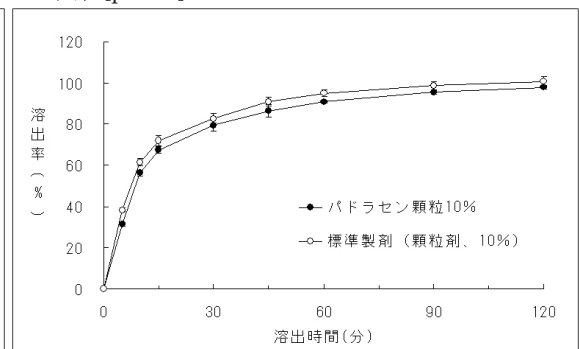
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

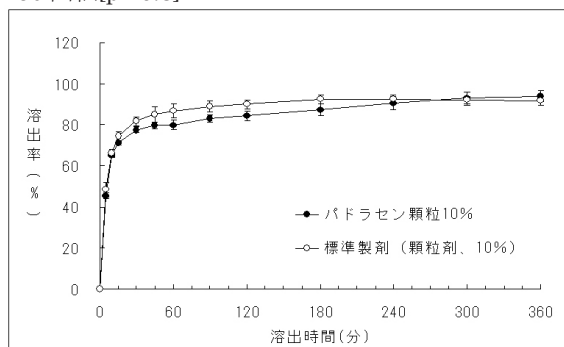
50 回転[pH1.2]



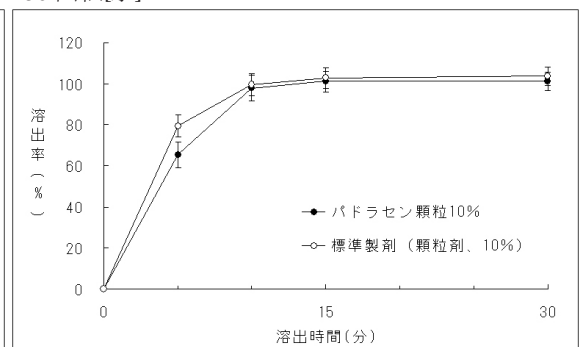
50 回転[pH6.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



(2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたクロカプラミン塩酸塩水和物 100mg/g 顆粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
96.85mg/g	50rpm	pH6.0	45 分	70%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硝酸によるジベンズアゼピン誘導体の呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 塩化物の定性反応(2)

10. 製剤中の有効成分の定量法

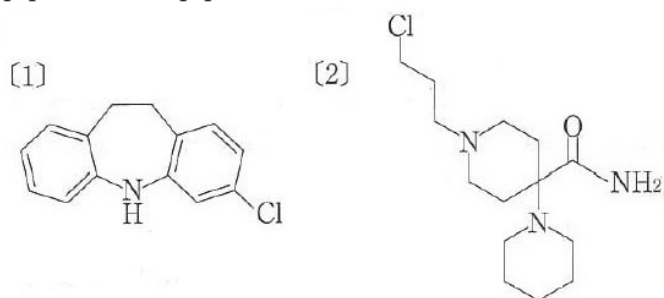
紫外可視吸光度測定法

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

類縁物質として分解物である 3-chloroiminodibenzyl [1]や 1-(3-chloropropyl)-4-piperidino-4-piperidinecarboxamide [2]の混在が予想される。



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

通常成人に対し、クロカプラミン塩酸塩水和物として 1 日量 30 ～ 150mg を 3 回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

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試験の概要：

該当資料なし

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、フェノチアジン系化合物、ブチロフェノン系化合物、ベンザミド系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾：

フェノチアジン系抗精神病薬として共通の作用を現す。即ち、ドパミン D₂ 受容体を抑制することにより、統合失調症における陽性症状を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

〈参考：イヌ(経口)〉⁶⁾

作用発現時間：0.5 時間

作用持続時間：9 時間以上

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

1.4±0.5 時間(健常成人にパドラセン顆粒 10%を 250mg 投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁷⁾：

クロカブラミン塩酸塩水和物製剤であるパドラセン顆粒 10%の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、パドラセン顆粒 10%又は標準製剤を健康成人男子 16 例(1 群 8 例)に単回経口投与し、結晶中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 4 泊 5 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 28 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1g 中にクロカブラミン塩酸塩水和物として 100mg 含有するパドラセン顆粒 10%0.25g (クロカブラミン塩酸塩水和物として 25mg)又は標準製剤 0.25g を、約 150mL の水とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、3、4、12、48 及び 72 時間後の 8 時点とした。 採血量は 1 回につき約 10mL とした。
分析法	HPLC 法

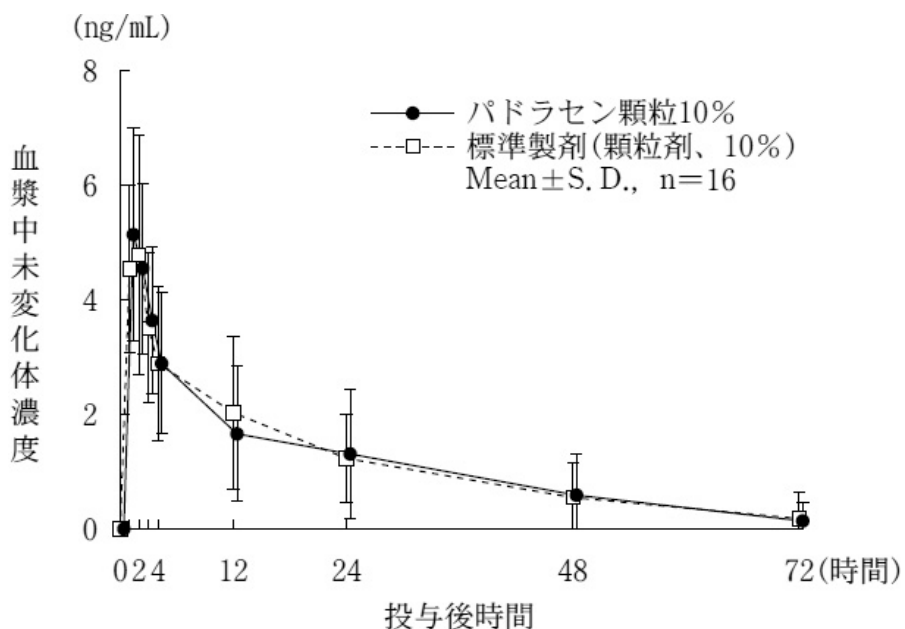
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→72) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr.)	T _{1/2} (hr.)
パドラセン顆粒 10%	82.45±56.40	5.56±1.81	1.4±0.5	43.32±45.12
標準製剤 (顆粒剤、10%)	83.65±49.21	5.62±2.18	1.8±0.9	32.69±21.81

(Mean±S.D.,n=16)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC_(0→72)、Cmax とともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→72)	Cmax
2 製剤間の平均値の差(%)	1.43	1.07
95%信頼区間(%)	$-13.48 \leq \delta \leq +16.35$	$-14.77 \leq \delta \leq +16.91$



なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

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) バイオアベイラビリティ :

VII-1-(3)参照

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

〈参考 : イヌ〉

40 ~ 50%⁶⁾

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

〈参考 : イヌ〉

通過する。⁶⁾

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

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や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

〈参考〉

動物実験で催奇形作用が認められている。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

(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 : イヌ〉

肝、肺、副腎⁶⁾

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

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

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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) アドレナ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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕
- (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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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) 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) 抗精神病薬において、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、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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 ボスミン	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。

(2) 併用注意とその理由：

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
中枢神経抑制薬 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 ブ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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

(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) 無顆粒球症、白血球減少：**無顆粒球症、白血球減少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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

<p>6)肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、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。</p>
<p>(2)重大な副作用(類薬)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

(3) その他の副作用：

その他の副作用	
	頻度不明
循環器 ^{注1)}	頻脈、胸内苦悶感等の心障害、血圧降下
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)、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、後弓反張等)、アカシジア(静坐不能)
精神神経系	不眠、幻覚・妄想の顕在化、衝動性の増悪、焦燥感、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、瘙痒感
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 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には、投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹、瘙痒感)があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 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。

10. 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。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や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

11. 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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

- (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。
- (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。

16. その他

該当資料なし

IX. 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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) 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⁸⁾

LD₅₀(mg/kg)

動物・性 \ 投与経路		経 口
マウス	♂	1363
	♀	1610

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：クロカプラミン塩酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月)の結果、パドラセン顆粒 10%は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

（2）薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

バラ 100g

7. 容器の材質

アルミニウム袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分：

クロフェクトン顆粒 10%（田辺三菱製薬㈱）

同効薬：

イミノジベンジル系：モサプラミン塩酸塩、カルピプラミン塩酸塩

フェノチアジン系：クロルプロマジン塩酸塩、レボメプロマジン、ペルフェナジン 等

ブチロフェノン系：ブロムペリドール、ハロペリドール、ピパンペロン塩酸塩

ベンザミド系：スルピリド、スルトプリド塩酸塩、チアプリド塩酸塩、ネモナプリド

9. 国際誕生年月日

1973 年 1 月 13 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：パドラセン顆粒 10%：2005 年 3 月 7 日

（旧販売名）パドラセン顆粒（2006 年 3 月 31 日経過措置期間終了）：1983 年 5 月 26 日

承認番号：21700AMZ00356

11. 薬価基準収載年月日

パドラセン顆粒 10%：2005 年 6 月 10 日

（旧販売名）パドラセン顆粒（2006 年 3 月 31 日経過措置期間終了）：1987 年 10 月 1 日

12. 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

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
パドラセン顆粒 10%	101538602	1179030D1069	620002532

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書、クロカプラミン塩酸塩水和物、廣川書店、2011.
- 2) 山口登 他編著：こころの治療薬ハンドブック 第5版、星和書店、P.102、2008.
- 3) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集、薬事日報社.
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 6) 大阪府病院薬剤師会編：医薬品要覧 第5版、薬業時報社、P.273、1992
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料：急性毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし