

劇薬
処方せん医薬品^(※)

精神神経安定剤

デフェクトン[®]散10%
カルピプラミンマレイン酸塩散
DEFEKTON[®] POWDER 10%

承認番号	21400AMZ00085
薬価収載	2002年7月
販売開始	1967年1月
再評価結果	1977年7月

貯 法：遮光保存，室温保存
使用期限：外箱及び内袋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) アドレナリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(4) 精神運動興奮，衝動行為，攻撃性等の認められる患者及び幻覚，妄想等の異常体験が前景に認められる患者〔本剤には鎮静作用はないので，ときにこれらの症状が増悪することがある。〕
(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

【組成・性状】

有効成分 (1g中)	カルピプラミンマレイン酸塩 126mg (カルピプラミン塩酸塩水和物として100mgに相当)
添加物	乳糖水和物，サッカリンナトリウム水和物，タルク，ヒマシ油，エチルセルロース
性状・剤形	白色・細粒状の散剤

【効能・効果】

意欲減退，抑うつ，心気を主症状とする慢性統合失調症

【用法・用量】

他の抗精神病薬の効果が不十分な場合に，付加して使用する。
カルピプラミン塩酸塩水和物として，通常成人1日75～225mgを3回に分割経口投与する。
なお，年齢，症状により適宜増減する。

【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) 意欲減退，抑うつ，心気を主症状とする慢性統合失調症に対して本剤を用いる場合には，他の抗精神病薬で効果が不十分な場合にのみ付加的に使用すること。
(2) 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。
(3) 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。
* (4) 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。

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
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 (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。

4. 副作用

総症例数1,087例中371例(34.13%)727件の副作用が報告されている。主な副作用は不眠187件(17.20%)、焦燥感108件(9.94%)等の精神神経系症状、錐体外路症状134件(12.33%)、及び食欲不振31件(2.85%)、便秘23件(2.12%)、悪心・嘔吐22件(2.02%)等の消化器症状等であった。(再評価結果)

(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。
- *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。

(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
循環器 ^{注1)}		血圧降下	頻脈等の心障害
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、焦燥感、不安	不穏、興奮、眠気、眩暈、頭痛・頭重
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、胃部不快感
内分泌	性欲亢進	体重増加
過敏症 ^{注2)}	過敏症状	
眼	複視	
その他	乏尿	倦怠感、口渴、発汗、頻尿

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。

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。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。〕

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、口渴、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. その他の注意

- (1) 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關与するとの報告がある。

【薬物動態】

〈参考〉動物(ラット、家兎)のデータ

1. 吸収

カルピプラミン塩酸塩水和物をラットに20mg/kg経口投与すると、3時間以内に約96%が吸収され、消化管吸収は良好であると考えられる¹⁾。

2. 血漿中濃度

経口投与時の家兎の血漿中濃度は、ラットに比べ高い値を示し、両者に明らかな差が認められた。カルピプラミン塩酸塩水和物の半減期はラットで0.9時間、家兎で2.3時間であった¹⁾。

3. 生体内分布

カルピプラミン塩酸塩水和物をラットに40mg/kg経口投与した際の各組織中濃度は、1～2時間後に最高濃度を示し、24時間以内に消失した。生体内分布は、肺、肝臓に最も多く、血清及び脳内への分布は比較的少なかった¹⁾。

4. 代謝物

カルピプラミン塩酸塩水和物の主要代謝物としては、グルクロン酸抱合体、イミノジベンジル核の水酸化体あるいはアミン側鎖部分の末端ピペリジンの4位の水酸化体の3種類が推定される²⁾。

5. 排泄

ラットに³H-カルピプラミンを経口投与したところ、胆汁中への排泄は投与1～2時間後に最高となり、24時間以内に投与量の約30%が胆汁中に排泄された。72時間後の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約3%及び約50%であった²⁾。

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む慢性統合失調症643例に対する有効率は、28.8%(185例/643例)である³⁻⁸⁾。(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) イヌでの抗アポモルフィン作用は、クロルプロマジンとほぼ同等である^{9,10)}。

2) ラットの脳を用いた*in vitro*の実験で、ドパミン感受性アデニレートサイクラーゼ阻害作用を示す¹¹⁾。

(2) ドパミン受容体親和性

ラットの脳を用いた*in vitro*の実験で、中枢ドパミン受容体(³H-ハロペリドール結合部位)に対して、クロルプロマジンとほぼ同等の親和性を示す¹¹⁾。

(3) 自発運動抑制作用

マウスの自発運動抑制作用は、クロルプロマジンに比し弱い⁹⁾。

(4) メタンフェタミン増強作用

メタンフェタミンによるマウスの運動亢進及びラットの致死に対し増強作用を示す¹¹⁾。

(5) イミプラミン結合部位親和性

ラットの脳を用いた*in vitro*の実験で、脳内のイミプラミン特異的結合部位に対する親和性は、イミプラミンに比し弱い¹¹⁾。

(6) 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¹¹⁾。

〈作用機序〉

カルピプラミンの作用機序は、まだ完全に明らかにされていないが、中枢神経系におけるドパミン作動性並びにセロトニ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】

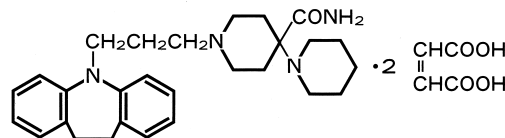
一般名：カルピプラミンマレイン酸塩、
Carpipramine Maleate (JAN)

化学名：1-[5-(10, 11-Dihydro-5H-dibenz[*b, f*]azepinyl)]-3-(4-carbamoyl-4-piperidinopiperidino) propane dimaleate

分子式：C₂₈H₃₈N₄O · 2C₄H₄O₄

分子量：678.77

構造式：



性状：白色～帯微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(95)又はクロロホルムに極めて溶けにくく、水、アセトン、ジエチルエーテル又はイソプロピルアミンにほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。

融点：約185℃(分解)

分配係数：5,000以上 (pH7.0, オクタノール/水系)

【包装】

デフェクトン散10%：500g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 中西美智夫 他：薬学雑誌 1970; 90(2) : 197-203
- 2) 中西美智夫 他：薬学雑誌 1970; 90(2) : 204-208
- 3) 島田昭三郎 他：第47回北陸神経精神集談会 1967
- 4) 矢内伸夫 他：診療と新薬 1972; 9(4) : 853-869
- 5) 鮫島 健 他：新薬と臨床 1972; 21(5) : 807-823
- 6) 前田 進 他：診療と新薬 1972; 9(12) : 2751-2764
- 7) 八木剛平 他：臨床評価 1976; 4(3) : 351-403
- 8) 堺 俊明 他：診療と新薬 1973; 10(11) : 2729-2735
- 9) Nakanishi, M. et al. : *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 1971; 21 : 391-395
- 10) 中西美智夫 他：クロフェクトン文献集〔基礎編〕1973; 1-38
- 11) Kurihara, M. et al. : 12th CINP Congress, Göteborg, Sweden 1980; 1-8

2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18



プロモーション提携

吉富薬品株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18