

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2008に準拠して作成

精神神経安定剤

劇薬（散のみ）
処方せん医薬品

フルメジン[®]糖衣錠（0.25）

フルメジン[®]糖衣錠（0.5）

フルメジン[®]糖衣錠（1）

フルメジン[®]散 0.2%

FLUMEZIN[®] SUGAR-COATED TABLETS & POWDER 0.2%

剤形	糖衣錠，散			
製剤の規制区分	劇薬（散のみ） 処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）			
規格・含量	糖衣錠（0.25）	1錠中	フルフェナジンマレイン酸塩 0.3825mg（フルフェナジンとして 0.25mg）含有	
	糖衣錠（0.5）	1錠中	フルフェナジンマレイン酸塩 0.765mg（フルフェナジンとして 0.5mg）含有	
	糖衣錠（1）	1錠中	フルフェナジンマレイン酸塩 1.53mg（フルフェナジンとして 1mg）含有	
	散 0.2%	1g中	フルフェナジンマレイン酸塩 3.06mg（フルフェナジンとして 2mg）含有	
一般名	和名：フルフェナジンマレイン酸塩 洋名：Fluphenazine Maleate			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	剤形	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	フルメジン糖衣錠（0.25）	1960年10月20日	1961年11月1日	1960年10月1日
	フルメジン糖衣錠（0.5）	1960年10月20日	1961年11月1日	1960年10月1日
	フルメジン糖衣錠（1）	1960年10月20日	1961年11月1日	1960年10月1日
フルメジン散 0.2%	2002年2月12日 （販売名変更に伴う再承認）	2002年7月5日 （変更銘柄名での収載日）	1961年4月1日	
開発・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 プロモーション提携：吉富薬品株式会社			
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 http://medical.mt-pharma.co.jp/			

本IFは2011年3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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 9
3. 有効成分の確認試験法…………… 9
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 15

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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
3. 吸収…………… 19
4. 分布…………… 19
5. 代謝…………… 19
6. 排泄…………… 20
7. 透析等による除去率…………… 20

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…………… 21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
5. 慎重投与内容とその理由…………… 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 22
7. 相互作用…………… 23
8. 副作用…………… 25
9. 高齢者への投与…………… 29
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 29
11. 小児等への投与…………… 29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 29
13. 過量投与…………… 30
14. 適用上の注意…………… 31
15. その他の注意…………… 31

16. その他	32
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
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	36
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	37

X I. 文献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	38

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	41

X III. 備考

その他の関連資料	43
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

最初は色素の合成染料として合成されたフェノチアジンの誘導体が抗ヒスタミン薬として使用された。その後より強力な催眠・鎮痛・降温効果を持つ中枢性の自律神経安定剤として、フランスのローヌ・プーラン社(現サノフィ・アベンティス社)によりフェノチアジン誘導体のクロルプロマジンが合成され、精神神経安定剤として使用されるようになった。更に研究が進み、側鎖のピペラジン化と置換基のハロゲン化により錐体外路系副作用は起こしやすいものの、催眠・自律神経系副作用は弱く、用量力価が高い鋭利型薬物としてフルフェナジンが登場し、1958年以降臨床に応用されるようになった。

本剤は1960年10月に承認され、1960年10月に糖衣錠(0.25,0.5,1)の販売を開始し、1961年4月に散0.2%の販売を開始した。その後1973年11月21日に医薬品再評価結果その1において「有用性が認められるもの」と判定された。また、1997年6月5日の神経症に対する有効性についての再評価結果に基づき効能・効果の一部を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) フルメジンはフェノチアジン系の精神神経安定剤で、統合失調症に用いられる。
- (2) 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、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、遅発性ジスキネジア、眼障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがある。また、類薬の重大な副作用として突然死、再生不良性貧血、SLE様症状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 :

フルメジン糖衣錠(0.25)

フルメジン糖衣錠(0.5)

フルメジン糖衣錠(1)

フルメジン散 0.2%

(2) 洋名 :

FLUMEZIN SUGAR-COATED TABLETS & POWDER 0.2%

(3) 名称の由来 :

一般名から

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

フルフェナジンマレイン酸塩(JAN)

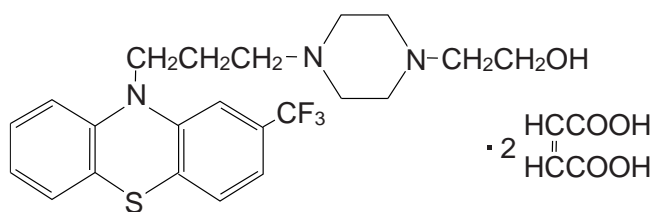
(2) 洋名(命名法) :

Fluphenazine Maleate (JAN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2C_4H_4O_4$

分子量 : 669.68

5. 化学名(命名法)

2-trifluoromethyl-10-{3-[4-(β -hydroxyethyl)-piperazinyl]-propyl}-
phenothiazine dimaleate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

69-23-8 [Fluphenazine]

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～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 157℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(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

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	褐色ガラス容器(気密)	3年10ヵ月	変化なし

試験項目：外観, におい, 乾燥減量, 類縁物質, 含量

3. 有効成分の確認試験法

局外規「フルフェナジンマレイン酸塩」の確認試験による。

- (1) 硫酸による呈色反応
- (2) フッ化物の定性反応
- (3) ピクリン酸塩の融点測定
- (4) 紫外可視吸光度測定法
- (5) マレイン酸の融点測定

4. 有効成分の定量法




局外規「フルフェナジンマレイン酸塩」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

	糖衣錠(0.25)			糖衣錠(0.5)			糖衣錠(1)		
有効成分 (1錠中)	フルフェナジンマレイン酸塩 0.3825mg (フルフェナジンとして 0.25mg に相当)			フルフェナジンマレイン酸塩 0.765mg (フルフェナジンとして 0.5mg に相当)			フルフェナジンマレイン酸塩 1.53mg (フルフェナジンとして 1mg に相当)		
性状・ 剤形	白色・糖衣錠			淡橙色・糖衣錠			橙色・糖衣錠		
外形									
規格	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)
	6.5	4.0	140	7.0	4.0	160	7.8	4.7	240
	散 0.2%								
有効成分 (1g 中)	フルフェナジンマレイン酸塩 3.06mg (フルフェナジンとして 2mg に相当)								
性状・剤形	白色・無臭・粉末								

(2) 製剤の物性 :

<糖衣錠>

硬度： 糖衣錠(0.25) 39-69N
 糖衣錠(0.5) 29-69N
 糖衣錠(1) 49-88N

<散>

オリフィス径：3.15-4mm
 飛散性(逃飛率)：10～25%

(3) 識別コード :

糖衣錠(0.25) Y-FL0.25
 糖衣錠(0.5) Y-FL0.5
 糖衣錠(1) Y-FL1

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

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

	糖衣錠(0.25)	糖衣錠(0.5)	糖衣錠(1)
有効成分 (1錠中)	フルフェナジンマレイン酸塩 0.3825mg (フルフェナジンとして 0.25mg に相当)	フルフェナジンマレイン酸塩 0.765mg (フルフェナジンとして 0.5mg に相当)	フルフェナジンマレイン酸塩 1.53mg (フルフェナジンとして 1mg に相当)
添加物	乳糖水和物, バレイショデンプン, タルク, 白糖, アラビアゴム, 炭酸カルシウム, カルナウバロウ	乳糖水和物, バレイショデンプン, タルク, 白糖, アラビアゴム, 炭酸カルシウム, カルナウバロウ, 黄色 5 号アルミニウムレーキ	乳糖水和物, バレイショデンプン, タルク, 白糖, アラビアゴム, 炭酸カルシウム, カルナウバロウ, 黄色 5 号
	散 0.2%		
有効成分 (1g 中)	フルフェナジンマレイン酸塩 3.06mg (フルフェナジンとして 2mg に相当)		
添加物	乳糖水和物		

(2) 添加物：

上記(1)項参照

(3) その他：

該当しない

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

<糖衣錠(0.25)>

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	着色ポリエチレン容器	6年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH	着色ポリエチレン容器	10ヵ月	変化なし
		着色ガラス容器	10ヵ月	変化なし

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

*2.試験項目：性状, 確認試験, 含量均一試験, 硬度, 水分, 崩壊試験, 溶出試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

<糖衣錠(0.5)>

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	PTP+アルミラミネート袋+紙箱	6年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH	PTP+アルミラミネート袋	10ヵ月	変化なし
		着色ポリエチレン容器	10ヵ月	変化なし

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

*2.試験項目：性状, 確認試験, 含量均一試験, 硬度, 水分, 崩壊試験, 溶出試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

<糖衣錠(1)>

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	PTP+アルミラミネート袋+紙箱	5年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH	PTP+アルミラミネート袋	10ヵ月	変化なし
		着色ポリエチレン容器	10ヵ月	変化なし

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

*2.試験項目：性状, 確認試験, 含量均一試験, 硬度, 水分, 崩壊試験, 溶出試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

<散0.2%>

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		アルミニウムポリエチレンラミネート袋+紙箱	5年6ヵ月	変化なし
苛酷試験	湿度	25℃, 75%RH	無色透明気密容器	6ヵ月	変化なし
	光	蛍光灯(1,000lx)	無色透明気密容器	60万lx・h	変化なし

試験項目：外観, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

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)

該当資料なし

7. 溶出性

<糖衣錠>

「局外規」フルフェナジンマレイン酸塩錠の溶出性による。すなわち, 試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い, 「日局」溶出試験法のパドル法により, 毎分 75 回転で試験を行うとき, 溶出率は次のとおりである。

糖衣錠(0.25) : 15 分間の溶出率は 75%以上である

糖衣錠(0.5) : 15 分間の溶出率は 70%以上である

糖衣錠(1) : 15 分間の溶出率は 75%以上である

<散>

「局外規」フルフェナジンマレイン酸塩散の溶出性による。すなわち、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 70%以上である。

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

<糖衣錠>

(1) 2,4,6-トリニトロフェノール試液による沈殿生成及びヨウ素試液による沈殿生成

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 過マンガン酸カリウム試液の脱色

<散>

2,4,6-トリニトロフェノール試液による沈殿生成及びヨウ素試液による沈殿生成

10. 製剤中の有効成分の定量法

<糖衣錠>

紫外可視吸光度測定法

<散>

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

なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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. 用法及び用量

フルフェナジンとして、通常成人 1 日 1 ～ 10mg を分割経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

統合失調症 283 例に対する有効率は 54.2% (128 例/236 例) である^{1~3)}。

1) 松本 胖 他：精神医学 1961 ; 3 (7) : 619-628

2) 中村希明 他：精神医学 1962 ; 4 (9) : 641-649

3) 桑原公男 他：新薬と臨床 1965 ; 14 (9) : 1151-1160

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

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：

該当しない

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

フェノチアジン系化合物, プチロフェノン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：中枢神経系, 特に視床下部

作用機序：フルフェナジ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, ノルアドレナ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⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

動物でのデータ(ラット, マウス)⁵⁾

(1) アポモルフィン, アンフェタミンによって生ずる行動変化に対して拮抗作用を示す。

また, 自発運動抑制作用, 条件回避反応抑制作用, 麻酔・鎮痛増強作用を示す。

試験項目	動物	効力比 (クロルプロマジンを1とする)
抗アポモルフィン作用 (嚙み行動)	ラット	50
抗アンフェタミン作用 (自発運動亢進)	マウス	750
条件回避反応抑制作用	ラット	23.8
麻酔増強作用	マウス	2.8

(2) カタレプシー惹起作用

マウスにおけるカタレプシー惹起作用はクロルプロマジンに比し, 約6倍強い。

(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

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：
該当資料なし
＜参考＞外国人(患者)のデータ⁶⁾
0.5時間(塩酸フルフェナジン 25mg 経口投与)
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：
該当資料なし
- (4) 中毒域：
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：
「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。
- (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) コンパートメントモデル：
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：
該当資料なし
＜参考＞外国人(患者)のデータ⁶⁾
 $t_{1/2}$ ：14.7h (塩酸フルフェナジン 25mg 経口投与)
- (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

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

(2) 血液－胎盤関門通過性：
該当資料なし

(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

<参考>外国人(患者)のデータ⁶⁾

¹⁴C-フルフェナジンのエナント酸エステル(FE)及びデカン酸エステル(FD) 25mgを筋肉内投与1及び24時間後の脳脊髄液中濃度はFEが4及び14d/min/mLで、FDは5及び39d/min/mLであった。

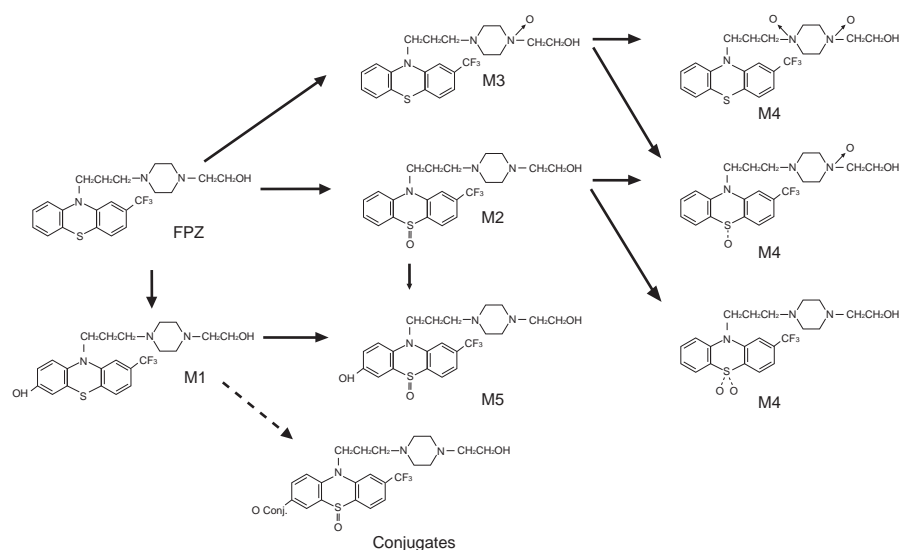
(5) その他の組織への移行性：
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：
該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット, イヌ)⁷⁾

フルフェナジンは筋肉内投与後速やかに血中に移行し, その後は肝臓で代謝され, 主に糞中に排泄される。



フルフェナジンの推定代謝経路

(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：

フルフェナジンの代謝物の7-ヒドロキシフルフェナジン(M1)及びフルフェナジンスルホキシド(M2)はフルフェナジン同様ドパミン受容体を遮断する作用を有する⁸⁾。

(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. 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(現段階では定められていない)

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) フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者

<解説>

- (1) フェノチアジン系薬剤は中枢神経抑制作用を有し, 昏睡状態, 循環虚脱状態を増強する^{a)}。
- (2) 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^{b, c)}。
- (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 -受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される^{b, c)}。
- (4) 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。

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)

皮質下部の脳障害(脳炎, 脳腫瘍, 頭部外傷後遺症等)の疑いがある患者[高熱反応があらわれるおそれがあるので, このような場合には全身を氷で冷やすか, 又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。]

<解説>

高熱反応があらわれるおそれがある。また, てんかん大発作を起こすおそれがある。

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

- (1) 肝障害又は血液障害のある患者〔肝障害又は血液障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 褐色細胞腫, 動脈硬化症あるいは心疾患の疑いのある患者〔血圧の急速な変動がみられることがある。〕
- (3) 重症喘息, 肺気腫, 呼吸器感染症等の患者〔呼吸抑制があらわれることがある。〕
- (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) 幼児, 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (7) 高温環境にある者〔体温調節中枢を抑制するため, 環境温度に影響されるおそれがある。〕
- (8) 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。〕

<解説>

- (1) 肝障害又は血液障害のある患者に投与すると, 症状を悪化させるおそれがある^{a)}。
- (2) 褐色細胞腫, 動脈硬化症, 心疾患の患者に本剤を投与すると, 血圧の急速な変動がみられることがある。
- (3) 重症喘息, 肺気腫, 呼吸器感染症等の患者に本剤を投与すると, 呼吸抑制があらわれることがある。
- (4) 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^{a)}。
- (5) 「小児等への投与」の項参照
- (6) 「高齢者への投与」の項参照
- (7) 本剤は体温調節中枢を抑制するため, 本剤投与中の患者が高温環境下にある場合, 高熱反応を起こすおそれがある。
- (8) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

<解説>

- (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。
- (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。
- (3) 抗精神病薬共通の注意事項。抗精神病薬の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。(「8- (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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。

<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^{b)}。

(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。
降圧剤	起立性低血圧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。	相互に降圧作用を増強させることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトロピン様作用を有する薬剤	口渇, 眼圧上昇, 排尿障害, 頻脈, 腸管麻痺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。	相互にアトロピン様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。

接触注意(接触しないように注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
有機燐殺虫剤	縮瞳, 徐脈等の症状があらわれることがある。	本剤は有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し毒性を強めることがある。

- ・ **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。ただし, フェノチアジン系薬剤はバルビツール酸誘導体の抗痙攣作用を増強させない。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, 増強させるので禁忌である^{b, c)}。
- ・ **降圧剤**：フェノチアジン系製剤と β -遮断剤は, いずれも他の薬剤の肝での代謝を抑制することがあり, このため両薬剤の血中濃度が上昇することがある。また, 降圧剤とフェノチアジン系薬剤は, ともに血圧降下作用をもつため, 両剤の作用が相加的に増強されることがある^{b~d)}。
- ・ **アトロピン様作用を有する薬剤**：フェノチアジン系薬剤はムスカリン受容体遮断作用を有し, 抗コリン剤との併用により, 抗コリン作用が増強されることがある^{e)}。
- ・ **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。フェノチアジ

ン系薬剤はアルコール脱水素酵素を阻害しないが、中枢神経感受性を増加すると思われる^{g)}。

- ・ **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しやすくなることもある^{g)}。
- ・ **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ことがある^{h,i)}。
- ・ **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^{i,k)}。
- ・ **有機燐殺虫剤**：ともにコリンエステラーゼ阻害作用を有する。フェノチアジン系薬剤は有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し、その毒性を増強する^{b)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

- 1) **Syndrome malin（悪性症候群）**（頻度不明）：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、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**（いずれも頻度不明）：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に処置を行うこと。
- 3) **麻痺性イレウス**（0.1%未満）：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)**（0.1%未満）：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⁹⁾。

- 5) **遅発性ジスキネジア**(0.1 ~ 5%未満) : 長期投与により, 口周部等の不随意運動があらわれ投与中止後も持続することがある。
- 6) **眼障害**(頻度不明) : 長期又は大量投与により, 角膜・水晶体の混濁, 角膜の色素沈着があらわれることがある。
- 7) **肺塞栓症, 深部静脈血栓症**(いずれも頻度不明) : 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) **突然死** : 他のフェノチアジン系化合物には血圧降下, 心電図異常(QT 間隔の延長, T 波の平低化や逆転, 二峰性 T 波ないし U 波の出現等)につづく突然死が報告されているので, とくに QT 部分に変化があれば投与を中止すること。また, フェノチアジン系化合物投与中の心電図異常は, 大量投与されていた例に多いとの報告がある。
- 2) **再生不良性貧血** : 他のフェノチアジン系化合物(クロルプロマジン)で再生不良性貧血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, 減量又は投与を中止すること。
- 3) **SLE 様症状** : 他のフェノチアジン系化合物(クロルプロマジン)で SLE 様症状があらわれることがある。

<解説>

(1) 重大な副作用

- 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個体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^{a)}。
- 2) **無顆粒球症, 白血球減少** : フェノチアジン系抗精神病薬は骨髄の造血機能を抑制し, 再生不良性貧血, 汎血球減少症, 顆粒球減少症, 白血球減少症, 血小板減少症などを発症する可能性がある^{a)}。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^{b)}。
- 3) **麻痺性イレウス** : 発症機序については, 定説はないようであるが, 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。一方, 抗精神病薬により内臓平滑筋の緊張減退状態が生じて持続的な便秘になり糞便塊が腸管内腔を閉塞し, その結果, 充満

したガスによる内圧の持続的亢進が腸管平滑筋の疲労と静脈血還流不全を起こし、麻痺性イレウスを引き起こすという指摘もある^{m)}。

4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)** : 発症機序は不明であるが、抗精神病薬が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^{n, o)}。

5) **遅発性ジスキネジア** : 発症機序については、抗精神病薬は、黒質線条体ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体を持続的に遮断し錐体外路症状を発症するが、長期治療中にはドパミン D₂ 及び D₃ 受容体拮抗効果の自然的な低下や人為的な抗精神病薬投与量の減量又は中断は、シナプス間隙内へのドパミン分泌を促進させ、過敏性を獲得した受容体は相乗作用によって極度な過活動状態となり、その結果、遅発性ジスキネジアが発症すると考えられる^{p)}。

6) **眼障害** : 角膜・水晶体の混濁 : 抗精神病薬がホスホジエステラーゼの活性を抑制し、水晶体内に Ca²⁺を蓄積させ、水晶体内の蛋白を凝集させるとする説がある。また、光過敏性機構や前房水に何らかの変化が生ずるためとの推論もある^{q)}。

角膜の色素沈着 : 抗精神病薬による角膜の色素沈着は、視力の低下、視野の狭窄などの重篤な変化を惹起し、多くの場合は非可逆的な変化をたどる^{s)}。

7) **肺塞栓症, 深部静脈血栓症** : 抗精神病薬共通の注意事項。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、長期臥症、肥満、脱水状態等がある^{r)}。

(2) 重大な副作用(類薬)

1) **突然死** : フェノチアジン系薬剤の投与により、突然死が報告されている。

2) **再生不良性貧血** : フェノチアジン系抗精神病薬は骨髄の造血機能を抑制し、再生不良性貧血・汎血球減少症・顆粒球減少症・白血球減少症・血小板減少症などを発症する可能性がある^{a)}。

3) **SLE 様症状** : 全身的な免疫機構の異常を含む遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症すると考えられ、自己抗体、とくに抗 DNA 抗体が過剰に産生され、抗原である DNA と結合して免疫複合体を形成する結果、組織に沈着して補体系の活性化等を介して炎症が惹起されるものと考えられる^{v)}。

(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)}	血圧降下, 頻脈, 心疾患悪化		
血液 ^{注2)}	白血球減少症, 顆粒球減少症, 血小板減少性紫斑病		
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐, 便秘		
肝臓 ^{注2)}			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)		
眼	視覚障害		
内分泌		乳汁分泌, 射精不能, 月経異常	
精神神経系	不眠, 眩暈, 頭痛, 不安, 興奮, 易刺激		
過敏症 ^{注3)}	過敏症状, 光線過敏症		
その他	口渇, 鼻閉, 倦怠感, 浮腫		

注1) 観察を十分に行い慎重に投与すること。
 注2) 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3) 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：

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

(4) フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者

その他の副作用 <抜粋>

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注3)}	過敏症状, 光線過敏症		

注3) 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。

9. 高齢者への投与

高齢者では起立性低血圧、錐体外路症状、脱力感、運動失調、排泄障害等が起こりやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

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、起立性低血圧、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、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、マウスに催奇形性が、ラットに胎児死亡等の胎児毒性が報告されている¹⁰⁾。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。〕

<解説>

動物実験で催奇形性等の胎児毒性が報告されていることより、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。

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)¹¹⁾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。

11. 小児等への投与

幼児、小児には慎重に投与すること。〔幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすい。〕

<解説>

小児に抗精神病薬を投与した場合、錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすいとの報告がある¹²⁾。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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。

<参考>

抗精神病薬の中毒症状及び治療法は次のとおりである¹¹⁾。

- 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。水溶性のものが多いし, 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。
- 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。抗精神病薬は中枢神経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 *d*-アンフェタミンや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ペンチレンテトラゾール, ピクロトキシン, ベメグリドなど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(例えば、トリフロペラジン)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)。

14. 適用上の注意

(1) 投与時：

治療初期に起立性低血圧があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量等適切な処置を行うこと。

(2) 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。〕

<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」の注意を記載している。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 他のフェノチアジ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関与するとの報告がある。

<解説>

- (1) 他のフェノチアジン系化合物の服用中に、因果関係は明確ではないが突然死が報告されている。

(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^{w)}。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關与するとの報告がある^{x)}。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關し、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關与する旨、医療専門家に通知を發出した。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。

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 :

中枢神経系に対する作用⁵⁾

	マウス経口
ヘキソバルビタール増強作用(ED ₆₀)	14.3mg/kg
体温降下作用(ED _{2c})	2.8mg/kg

(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¹²⁾

フルフェナジンマレイン酸塩の急性毒性(LD₅₀)は 330mg/kg (フルフェナジン換算値 : 215.6mg/kg) である(マウス, 経口投与)。

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

マウスで催奇形性¹⁰⁾, ラットで胎児死亡等の胎児毒性の報告がある。

(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

- (1) 製剤：糖衣錠 処方せん医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること
散 劇薬
処方せん医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

糖衣錠：室温保存
散 0.2%：遮光保存, 室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

散剤を多量ないし恒常的に取り扱う際には、ときに蕁麻疹様の過敏症状を呈することがあるので、この場合はゴム手袋を使用するか、しばしば手や顔等を洗浄するなど露出皮膚面に対する一般的保護手段を講じること。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法- (1)及び 14. 適用上の注意- (2)」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

フルメジン糖衣錠(0.25) : 100錠(バラ), 1,000錠(バラ)
フルメジン糖衣錠(0.5) : 100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100),
1,000錠(バラ)
フルメジン糖衣錠(1) : 100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100),
1,000錠(バラ)
フルメジン散 0.2% : 100g, 500g

7. 容器の材質

糖衣錠(0.25)

バラ包装：ガラス容器＋金属キャップ＋紙箱

ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

糖衣錠(0.5), 糖衣錠(1)

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

バラ包装：ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

散0.2%

アルミニウムポリエチレンラミネート袋＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

フェノチアジン系薬剤(クロルプロマジン, レボメプロマジン)

ブチロフェノン系薬剤(ブロムペリドール, ハロペリドール)

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
フルメジン糖衣錠(0.25)	1960年10月20日	13540KUZ09319002
フルメジン糖衣錠(0.5)	1960年10月20日	13540KUZ09319003
フルメジン糖衣錠(1)	1960年10月20日	13540KUZ09319004
フルメジン散0.2%	2002年2月12日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00088000
フルメジン500倍散(旧販売名)	1960年10月20日 (2003年3月31日経過措置期間終了)	(福薬)第9319号

11. 薬価基準収載年月日

フルメジン糖衣錠(0.25), (0.5), (1)：1961年11月1日

フルメジン散0.2%：2002年7月5日(変更銘柄名での収載日)

フルメジン500倍散(旧販売名)：1961年11月1日(2003年3月31日経過措置期間終了)

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

効能・効果の呼称変更：2004年4月6日付通知(薬食審査発第0406005号, 薬食安発第0406001号)『医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて』に基づく。

内容：「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1973年11月21日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。(承認内容のとおり)

再評価結果公表年月日：1997年6月5日

内容：「神経症に対する有効性」についての再評価の結果, 「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」と判定された。効能・効果のうち「神経症における不安・緊張」については, 有効性が確認できなかったため削除された。

	承認内容	再評価結果
効能・効果	統合失調症, <u>神経症における不安・緊張</u>	統合失調症
用法・用量	フルフェナジンとして, 神経症に対しては, 通常成人1日0.25～2mgを分割経口投与する。 統合失調症に対しては, 通常成人1日1～10mgを分割経口投与する。 なお, 年齢・症状により適宜増減する。	フルフェナジンとして, 通常成人1日1～10mgを分割経口投与する。 なお, 年齢・症状により適宜増減する。

※ 下線部は再評価対象の効能・効果

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(あるいは投与)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
フルメジン糖衣錠(0.25)	101290302	1172009F1026	611170331
フルメジン糖衣錠(0.5)	101291002	1172009F2022	611170332
フルメジン糖衣錠(1)	101292702	1172009F3029	611170333
フルメジン散0.2%	101289702	1172009B1032	610463175

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 松本 胖 他：精神医学 1961；3（7）：619-628
- 2) 中村希明 他：精神医学 1962；4（9）：641-649
- 3) 桑原公男 他：新薬と臨床 1965；14（9）：1151-1160
- 4) Anden, N.E. et al. : Eur.J.Pharmacol. 1970；11：303-314
- 5) 中村圭二 他：向精神薬の薬理, 朝倉書店 1971；21-25
- 6) Curry, S.H. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1979；7：325-331
- 7) 江角凱夫 他：薬理と治療 1991；19（1）：99-121
- 8) 山下謙二 他：臨床精神医学臨時増刊号 1990；19（13）：1973-1983
- 9) De Rivera, J.L.G. : Ann.Intern.Med. 1975；82（6）：811-812
- 10) Szabo, K.T. et al. : Lancet 1974；1：565-565
- 11) 伊藤 斉 他：向精神薬—その効用と副作用—, 医学図書出版 1973；292-294
- 12) 田辺三菱製薬(株)：フルフェナジンの急性および慢性毒性試験(社内資料)

2. その他の参考文献

- a) 渡辺昌祐 他：抗精神病薬の選び方と使い方 改訂第3版, 新興医学出版社 2000；98-99
- 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；178-187
- c) 酒井正雄：向精神薬の相互作用, 中央公論事業出版 1989；21-41
- d) 堀美智子監修：改訂2版 医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002；329-329
- e) 河相和昭 他：広島医学 1985；38（11）：1315-1318
- f) 梅本 綾 他：薬局 1996；47（1）：119-126
- g) 山根俊夫 他：産婦中四会誌 1985；33（2）：192-195
- h) 吉井文均 他：臨床神経学 1982；22（5）：385-392
- i) 江原 嵩 他：臨床精神医学 1983；12（8）：1045-1051
- j) Mims, R.B. et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 1975；40（2）：256-259
- k) Frye, P.E. et al. : J.Clin.Psychiatry 1982；43（6）：252-253
- l) 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
- m) 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
- n) Prescrire International 1994；3（9）：14-16
- o) 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；91-94
- p) 渡辺昌祐 他：抗精神病薬の選び方と使い方 改訂第3版, 新興医学出版社 2000；131-139
- q) 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 3, 薬業時報社 1999；8-10

- r) 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
- s) 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 2, 薬業時報社 1998；154-156
- t) 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 4, じほう 2001；180-184
- u) 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
- v) Gualtieri, C.T. et al. : J.Am.Academy of child psychiatry 1980；19：491-510
- w) Gill, S.S. et al. : Ann. Intern. Med. 2007；146（11）：775-786
- x) Schneeweiss, S. et al. : CMAJ 2007；176（5）：627-632

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していない。)

<参考>

フルフェナジンとしてアメリカ, イギリス, カナダ等で販売されている。

本邦における効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕

統合失調症

〔用法・用量〕

フルフェナジンとして, 通常成人 1 日 1 ~ 10mg を分割経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	①Fluphenazine hydrochloride Tablets, USP ②Fluphenazine hydrochloride Elixir USP ③Fluphenazine hydrochloride Oral Solution USP(concentrate)
会社名	①Sandoz Inc. ②③Pharmaceutical Associates, Inc.
発売年	①1987 年 10 月②③不明
剤形・規格	①錠剤(1,2.5,5,10mg) ②エリキシル剤(0.5mg/mL, 60mL, 473mL 瓶) ③液剤(濃縮) (5mg/mL, 120mL 瓶)
効能・効能	①②③統合失調症
用法・用量	<u>成人</u> 最初は 2.5 ~ 10mg/日を 6 ~ 8 時間毎に投与する。なお, 症状により増量するが, 1 日 40mg を超えないこと。症状が安定したら, 徐々に投与量を減らし 1 ~ 5mg を 1 日 1 回投与する。 <u>高齢者</u> 1 ~ 2.5mg/日から始めて患者の症状により調節する。

DailyMed (①2011 年 10 月, ②③2010 年 9 月更新)より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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、マウスに催奇形性が、ラットに胎児死亡等の胎児毒性が報告されている。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や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

	分類
FDA:Pregnancy Category	不明(2011年10月)*1
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C(2011年12月)*2

*1. 米国の添付文書(Fluphenazine Hydrochloride Tablets (Sandoz Inc.) , 2011年10月改訂)より

*2. Prescribing Medicines in Pregnancy database (Australian Government)より
参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category は不明であるが、米国の添付文書に記載されている妊婦への投与に関する情報は以下の通りである。

PRECAUTIONS

Pregnancy

Non-teratogenic Effects

Neonates exposed to antipsychotic drugs, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been selflimited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

Fluphenazine Hydrochloride should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

オーストラリアの分類：C

Drugs which owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】小児への投与

幼児、小児には慎重に投与すること。〔幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすい。〕

	記載内容
米国の添付文書(2011年10月)*	WARNINGS(抜粋) Neuroleptic Malignant Syndrome(NMS) Since there is no adequate experience in children who have received this drug, safety and efficacy in children have not been established.

* : DailyMed [Fluphenazine Hydrochloride Tablets (Sandoz Inc.), 2011年10月改訂]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし