

貯 法：室温保存
有効期間：5年
規制区分：劇薬（散のみ）、処方箋医薬品^注

精神神経安定剤
フルフェナジンマレイン酸塩錠・散

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

	承認番号	販売開始
錠(0.25)	13540KUZ09319002	1960年10月
錠(0.5)	13540KUZ09319003	1960年10月
錠(1)	13540KUZ09319004	1960年10月
散0.2%	21400AMZ00088	1961年4月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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 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既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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)
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)
添加剤	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 ^{注1)} 、アルミニウムレーキ ^{注2)}		

注1) 糖衣錠(0.5)、糖衣錠(1)のみ

注2) 糖衣錠(0.5)のみ

販売名	フルメジン散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)	
添加剤	乳糖水和物	

3.2 製剤の性状

販売名	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)
性状・剤形	白色・糖衣錠	淡橙色・糖衣錠	橙色・糖衣錠
外形			
識別コード	Y-FL0.25	Y-FL0.5	Y-FL1

販売名	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)
規格	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 6.5 4.0 140	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.0 4.0 160	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.8 4.7 240

販売名	フルメジン散0.2%
性状・剤形	白色・無臭・粉末

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 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。

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。[11.1.4参照]
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。
- 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。[11.1.3参照]
- 9.1.3 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、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。
- 9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 高温環境にある患者

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。

9.1.7 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]

9.1.8 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。[11.1.9参照]

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。

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が望ましい。マウスで、催奇形作用(口蓋裂の増加)等が報告されている¹⁾。なお、妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、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。

9.6 授乳婦

投与中及び投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。ラットでフルメジンと薬効本体が同一であるフルデカシンの¹⁴Cラベル体の筋肉内投与により、乳汁への放射能の移行が認められている。

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

10. 相互作用

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、重篤な血圧低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、血圧低下作用が増強される。

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、血圧低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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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ので接触しないように注意すること。	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。
アドレナリン含有歯科麻酔剤(リドカイン・アドレナリン)	重篤な血圧低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、血圧低下作用が増強されるおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[9.1.7参照]

11.1.2 突然死(頻度不明)

血圧低下、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)に続く突然死が報告されているので、特に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。

11.1.3 再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明)

[9.1.2参照]

11.1.4 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。[8.2参照]

11.1.5 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²⁾。

11.1.6 遅発性ジスキネジア (頻度不明)

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。

11.1.7 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、網膜・角膜の色素沈着があらわれることがある。

11.1.8 SLE様症状 (頻度不明)

11.1.9 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。[9.1.8参照]

注) 発現頻度は、再評価結果を含む。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器			血圧低下、頻脈、心疾患悪化
血液			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		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			過敏症状、光線過敏症
その他			口渇、鼻閉、倦怠感、浮腫

注) 発現頻度は、再評価結果を含む。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈フルフェナジンマレイン酸塩散〉

接触皮膚炎、蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、直接の接触を極力避け、付着のおそれのあるときはよく洗浄すること。

14.2 薬剤交付時の注意

〈フルフェナジンマレイン酸塩錠〉

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

- * 15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした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. 薬物動態

16.4 代謝

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る(ラット、イヌ)。

16.5 排泄

代謝された後、主に糞中に排泄される(ラット)³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

統合失調症283例に対する有効率は54.2% (128例/236例)である^{4), 5), 6)}。

18. 薬効薬理

18.1 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⁷⁾。

18.2 動物での作用

18.2.1 アポモルフィン、アンフェタミンによって生じ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⁸⁾。

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 (嘔み行動)	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

18.2.2 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⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フルフェナジンマレイン酸塩(Fluphenazine Maleate)

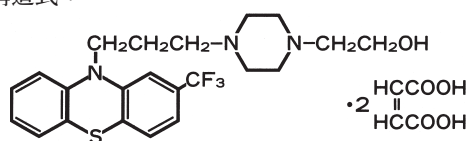
化学名：2-trifluoromethyl-10-[3-[4-(β-hydroxyethyl)-piperazinyl]-propyl]-phenothiazine dimaleate

分子式：C₂₂H₂₆F₃N₃OS・2C₄H₄O₄

分子量：669.68

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。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。

構造式：



融点：約157℃(分解)

22. 包装

〈フルメジン糖衣錠(0.25)〉

100錠[バラ、乾燥剤入り]

〈フルメジン糖衣錠(0.5)〉

100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[バラ、乾燥剤入り]

〈フルメジン糖衣錠(1)〉

100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[バラ、乾燥剤入り]

〈フルメジン散0.2%〉

100g

23. 主要文献

- 1) Szabo KT, et al.: Lancet. 1974; 1: 565-565
- 2) de Rivera JL.: Ann Intern Med. 1975; 82(6): 811-812
- 3) 江角凱夫, 他: 薬理と治療. 1991; 19(1): 99-121
- 4) 松本 胖, 他: 精神医学. 1961; 3(7): 619-628

- 5) 中村希明, 他: 精神医学. 1962; 4(9): 641-649
- 6) 桑原公男, 他: 新薬と臨床. 1965; 14(9): 1151-1160
- 7) Andén NE, et al.: Eur J Pharmacol. 1970; 11(3): 303-314
- 8) 中村圭二, 他: 向精神薬の薬理. 1971; 21-25

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10