

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

パーキンソン症候群治療剤

日本薬局方 **トリヘキシフェニジル塩酸塩錠**処方箋医薬品[※]**トリヘキシフェニジル塩酸塩錠2mg「CH」**

剤形	裸錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 日局 トリヘキシフェニジル塩酸塩 2mg を含有
一般名	和名：トリヘキシフェニジル塩酸塩 洋名：Trihexyphenidyl Hydrochloride
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：2013年2月15日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 (販売名変更による) 発売年月日：1967年4月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2019年7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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。この変更にあわせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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 PMDA 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、添付文書で赤字・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, PMDA 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 PMDA 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があり, 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……………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……………11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する
注意……………11
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……………14
6. 他剤との配合変化(物理化学的
変化) ……14
7. 溶出性……………14
8. 生物学的試験法……………14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…15
10. 製剤中の有効成分の定量法……………15
11. 力価……………15
12. 混入する可能性のある夾雑物……………15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………15
14. その他……………15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………16
2. 用法及び用量……………16
3. 臨床成績……………16

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……………19
2. 薬理作用……………19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………20
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 吸収……………21
4. 分布……………21
5. 代謝……………21
6. 排泄……………22
7. トランスポーターに関する情報…22
8. 透析等による除去率……………22

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……………23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌
を含む)……………23
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………23
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………23
5. 慎重投与内容とその理由……………23
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………24
7. 相互作用……………24
8. 副作用……………25
9. 高齢者への投与……………26
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………26
11. 小児等への投与……………27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………27
13. 過量投与……………27
14. 適用上の注意……………27

15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

X I. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

X III. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、トリヘキシフェニジル塩酸塩を有効成分とするパーキンソン症候群治療剤である。

パーキンソン氏病の薬物療法の歴史は、1882年 Cnauk のスコポラミン療法の見解に始まるが、その後1940年に至る約半世紀は、主として天然アルカロイドによる薬物療法がその主流をなしていた。しかしこれら天然アルカロイドの製品では、筋硬直等の症状にたいして効果も期待しがたく、また中毒作用が強く現れたり、或いは習慣性が次第に増加する傾向がみられた。1949年 Cunningham は新しい筋弛緩剤としてトリヘキシフェニジルの薬理効果がアトロピンに極めて類似し、しかもアトロピン様の中毒作用の少ないことを発表した。

同年 Effron 等はトリヘキシフェニジルをパーキンソン氏病に使用し、その効果の著明なことを発見した。その後 Doshay 等により治療効果を確認、さらに他剤との併用によってその効果をたかめることにより、次第に臨床に応用されるようになった。

本剤は、山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1967年2月に局方外医薬品として承認を得て、1967年4月にピラミスチン[®]錠として発売に至った。

なお、有効性再評価の指定を受け再評価申請を行った結果、1977年10月28日付にて有用性が認められるものとして再評価結果が公示された。

更に、薬事法改正(日局品の許可制から承認制への移行)によって、改めて1982年12月に承認を取得した。

その後、2012年3月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

また、2013年7月にトリヘキシフェニジル塩酸塩錠 2mg 「CH」へ販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、パーキンソン症候群治療剤である。
- (2) 本剤は、向精神薬により発現するパーキンソン様症状を抑制する。
- (3) 本剤は、アトロピン様の副交感神経抑制作用を有し、平滑筋に対し著明な抗痙攣作用を現わす。
- (4) 本剤は、中枢神経系に対し賦活的に作用し、抑うつ症状や精神的無力症状を緩解する。
- (5) 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)、精神錯乱、幻覚、せん妄、閉塞隅角緑内障があらわれることがある。([VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 2mg 「CH」

(2) 洋名：

Trihexyphenidyl Hydrochloride Tablets 2mg “CH”

(3) 名称の由来：

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

トリヘキシフェニジル塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

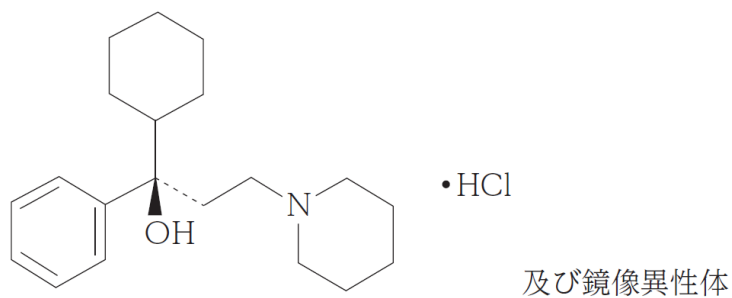
Trihexyphenidyl Hydrochloride (JAN)

Trihexyphenidyl (INN)

(3) ステム：

血管拡張薬：-dyl

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$

分子量：337.93

5. 化学名(命名法)

(1*RS*)-1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol
monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : 塩酸トリヘキシフェニジル

7. CAS 登録番号

52-49-3 (Trihexyphenidyl Hydrochloride)

144-11-6 (Trihexyphenidyl)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性：

エタノール(95)にやや溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、水に溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

注) 1g は水 110mL, エタノール(99.5) 51mL, エタノール(95) 17mL に溶ける。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 250°C (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：

pH：1.0g を水 100mL に加温して溶かし、冷却した液の pH は 5.0 ～ 6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩」の確認試験による。

(1) 2,4,6-トリニトロフェノールのクロロホルム溶液による沈殿反応
振り混ぜるとき、黄色の沈殿を生じる。

(2) 融点測定

融点は 113 ～ 117°C である

(3) 塩化物の定性反応(2)

4. 有効成分の定量法

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸・1,4-ジオキサン液による滴定(電位差滴定法)




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形・性状 : 白色の裸錠(割線入)

外形 :

表	裏	側面	直径	6.5 mm
			厚さ	2.1 mm
			重量	88 mg

(2) 製剤の物性 :

硬度 : 4.4kp (3.5 ~ 6.5)

(3) 識別コード :

ch522

(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 :

1 錠中 日局 トリヘキシフェニジル塩酸塩 2mg 含有

(2) 添加物 :

トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム

(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

(1) 加速試験¹⁾

加速試験(40℃, 相対湿度 75%, 6 ヶ月)の結果, 通常の市場流通下において長期間安定であることが推測された。

保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP 包装	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	含量均一性試験	適合	—	—	適合
	溶出試験	101.6%	95.7%	98.1%	104.4%
	定量試験	98.6%	98.2%	99.0%	98.0%

(2) 長期安定性試験¹⁾

長期保存試験(25±2℃, 相対湿度 60±5%, 5 年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における 5 年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	5 年
バラ包装	性状	適合	適合
	確認試験	適合	適合
	溶出試験	85.5%	97.3%
	定量試験	98.6%	98.9%

(3) 無包装状態での安定性試験

保存条件	保存期間	結果
温度(40℃, 遮光・気密容器)	3 ヶ月	変化なし(◎)
湿度(25℃, 75%RH, 遮光・開放)	3 ヶ月	変化なし(◎)
光(120 万 lux・hr)	50 日	変化なし(◎)

試験項目：外観, 含量, 硬度, 溶出性

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内。)

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf以上。)

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf未満。溶出性：規格値外。)

(4) 二分割後の安定性試験

保存条件

- ① 温度：40℃, 2 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度：25℃/75%RH, 2 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③ 光：60 万 lux・hr (1000lux/hr・25 日)〔ガラス容器〕

①温度

	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
外観	白色の半分割錠	変化なし	変化なし
溶出性	93.6%	97.2%	93.9%
含量	98.2%	99.6%	100.8%

②湿度

	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
外観	白色の半分割錠	変化なし	変化なし
溶出性	93.6%	94.2%	97.1%
含量	98.2%	98.9%	100.7%

③光

	開始時	12.5 日	25 日
外観	白色の半分割錠	変化なし	変化なし
溶出性	93.6%	92.3%	93.7%
含量	98.2%	98.7%	97.2%

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

溶出規格

日本薬局方医薬品各条 トリヘキシフェニジル塩酸塩錠溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液 pH6.8

結 果：30 分間 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

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩錠」の確認試験による。

(1) 2,4,6-トリニトロフェノールのクロロホルム溶液による沈殿反応
振り混ぜるとき、黄色の沈殿を生じる。

(2) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：クロロホルム／メタノール混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：ヘキサクロロ白金(IV)酸ヨウ化カリウム試液を均等に噴霧する
とき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは青紫色を呈し、
それらの R_f 値は等しい。

(3) 塩化物の定性反応(2)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩錠」の定量法による。

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

合成中間体である β -piperidylpropiofenone hydrochloride

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

- 特発性パーキンソニズム
- その他のパーキンソニズム(脳炎後, 動脈硬化性)
- 向精神薬投与によるパーキンソニズム・ジスキネジア(遅発性を除く)・アカシジア

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

抗パーキンソン病薬はフェノチアジン系薬剤, レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。

2. 用法及び用量

向精神薬投与による場合には, 通常成人トリヘキシフェニジル塩酸塩として, 1日量2～10mgを3～4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。

その他の場合には, 通常成人トリヘキシフェニジル塩酸塩として, 第1日目1mg, 第2日目2mg, 以後1日につき2mgずつ増量し, 1日量6～10mgを維持量として3～4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。

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 :

<参考> 2)

向精神薬投与により薬物性錐体外路症状を示した 30 例にトリヘキシフェニジル塩酸塩製剤を投与し,有効以上 30 例中 28 例,有効率 93.3%であった。個々の症状別にトリヘキシフェニジル塩酸塩製剤の効果をみると,下表の様になる。

	症状	総数	有効	無効	有効率
パーキンソニズム	手 指 振 戦	24	19	5	81.7%
	筋 硬 直	22	20	2	
	寡 動	14	8	6	
	協同運動の欠如	12	8	4	
	流 唾	12	12	0	
	膏 顔	9	9	0	
ジスキネジア	頸 後 屈 痙 攣	2	1	1	95.0%
	斜 頸	1	1	0	
	歪 顔	2	2	0	
	構 音 障 害	14	14	0	
	注 視 痙 攣	1	1	0	
アカシジア	徘徊	5	5	0	100.0%
	不安焦燥	5	5	0	
	舌を鳴らす	2	2	0	

総投与量と治療効果の関係

総投与量(mg)	無効	有効	著効
36 ~ 60	0	0	7
61 ~ 110	0	2	2
111 ~ 160	0	2	3
161 ~ 210	1	1	5
211 ~ 260	0	2	0
261 ~ 310	0	1	1
311 ~ 360	1	1	0
361 ~ 410	0	0	0
411 ~ 426	0	1	0

旧投与量と治療効果の関係

旧投与量 \ 効果	無効	有効	著効
6mg	0	4	14
10mg	0	1	0
12mg	2	5	4

(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

ビペリデン塩酸塩, ピロヘプチン塩酸塩, マザチコール塩酸塩水和物等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3,4)} :

パーキンソン病患者は線条体におけるドパミン欠損によって線条体内のコリン作動系の興奮作用が強化される。トリヘキシフェニジル塩酸塩は黒質線条体路におけるアセチルコリンの作用に拮抗して、運動機能の興奮を抑制するものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) 抗痙攣作用⁵⁾

ウサギ摘出腸管において、トリヘキシフェニジル塩酸塩は furumethide による向神経性の痙攣を抑制した。その作用強度はアトロピン硫酸塩水和物の 1/2 であった。また、barium chloride による筋原性の痙攣も抑制した。Thiry-Vella ろう管を施したイヌにおいて、トリヘキシフェニジル塩酸塩は静脈内投与で furumethide 誘発痙攣を抑制した。その作用強度はアトロピン硫酸塩水和物の約 1/6 であった。

2) 抗振戦作用^{6~8)}

マウスにおいて、トリヘキシフェニジル塩酸塩は tremorine 誘発振戦に対してアトロピン硫酸塩水和物とほぼ同等の抑制作用を示し、physostigmine 誘発振戦に対してはアトロピン硫酸塩水和物の約 1/3 の抑制作用であった。また、ウサギにおいて、nicotine 誘発振戦に対してトリヘキシフェニジル塩酸塩はアトロピン硫酸塩水和物より約 15 倍強力な抑制作用を示した。

(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⁹⁾ :

1.02±0.35 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁹⁾ :

健康人にトリヘキシフェニジル塩酸塩 10mg を単回経口投与した時の血漿中濃度は投与後 1.02 ± 0.35 時間で最高値に達し, その値は 87.2 ± 40.3ng/mL であり, 生物学的半減期は 10.2 ± 4.7 時間であった。また, 筋緊張異常患者の場合, 投与後 1.3 ± 0.2 時間で最高血漿中濃度に達し, その生物学的半減期は 5.6 ± 1.6 時間であった。

(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 :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス⁹⁾ :

Total body clearance : 26 (健常成人 10mg 投与)

(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

吸収部位：腸管

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

(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

(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¹⁰⁾：
尿中に排泄された56%の内の2/3が遊離のヒドロキシ体であった。

(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：

〔(2)排泄率〕の項参照

(2) 排泄率^{10, 11)}：

健康成人にトリヘキシフェニジル塩酸塩 5mg を単回経口投与した時の72時間までの尿中排泄率は56%であり、その約2/3が遊離のヒドロオキシ体であった。また、未変化体は測定限界以下であった。

(3) 排泄速度：

〔(2)排泄率〕の項参照

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¹²⁾

(1) トリヘキシフェニジル塩酸塩の透析による除去に関する資料は少ない。

(2) 腎不全患者では、半減期が延長するため、投与量の減量ないし投与間隔の延長が必要である。

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) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し, 症状を悪化させることがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により症状を増悪させるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

[V.治療に関する項目]を参照

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) 開放隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し, 症状を悪化させることがある。]
- (2) 前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (3) 不整脈又は頻拍傾向のある患者[抗コリン作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (4) 肝又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 高齢者([9.高齢者への投与]の項参照)
- (6) 高血圧の患者[抗コリン作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (7) 高温環境にある患者[抗コリン作用により発汗抑制が起こりやすい。]
- (8) 胃腸管に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (9) 動脈硬化性パーキンソン症候群の患者[精神神経系の副作用が起こりやすい。]
- (10) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)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

- (1) 本剤の投与は、少量から開始し、観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。また、他剤から本剤に切り替える場合には、他剤を徐々に減量しながら本剤を増量するのが原則である。
- (2) 本剤投与中は定期的に隅角検査及び眼圧検査を行うことが望ましい。
- (3) ねむけ、眼の調節障害及び注意力・集中力・反射機能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は従事させないよう注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤(フェノチアジン系薬剤, 三環系抗うつ剤等)	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の症状)を来し, 麻痺性イレウスに移行することがある。 腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 なお, この悪心, 嘔吐はフェノチアジン系薬剤等の制吐作用により不顕性化することもある。	相互に抗コリン作用が増強されるためと考えられている。

<p>中枢神経抑制剤(フェノチアジン系薬剤, 三環系抗うつ剤, モノアミン酸化酵素阻害剤等)</p>	<p>本剤の作用が増強されることがある。 また, 三環系抗うつ剤との併用では, 精神錯乱, 興奮, 幻覚等の副作用が増強されることがある。 このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>相互に中枢神経抑制作用が増強されるためと考えられている。</p>
<p>他の抗パーキンソン病薬(レボドパ, アマンタジン等)</p>	<p>精神神経系の副作用が増強されることがある。 このような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>作用機序は明らかでない。</p>

8. 副作用

(1) 副作用の概要 :

本剤は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(頻度不明) :

- 1) **悪性症候群(Syndrome malin)** : 抗精神病薬, 抗うつ薬及びドパミン作動系抗パーキンソン病薬との併用において, 本剤及び併用薬の減量又は中止により, 発熱, 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には, 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) の上昇があらわれることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下があらわれることがある。
- 2) **精神錯乱, 幻覚, せん妄** : 精神錯乱, 幻覚, せん妄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又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **閉塞隅角緑内障** : 長期投与により閉塞隅角緑内障があらわれることがある。

(3) その他の副作用：

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系 ^{注1)}	興奮, 神経過敏, 気分高揚, 多幸症, 見当識障害, 眠気, 運動失調, 眩暈, 頭痛, 倦怠感
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 口渇, 便秘
泌尿器	排尿困難, 尿閉
過敏症 ^{注2)}	発疹
循環器	心悸亢進
眼	調節障害, 散瞳

注 1) 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注 2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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：

[2.禁忌内容とその理由]

[8.副作用]の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。[せん妄, 不安等の精神症状及び抗コリン作用による口渇, 排尿困難, 便秘等があらわれやすい。]

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが, やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

小児等には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[小児等への投与に関する安全性は確立していない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与¹³⁾

該当資料なし

<参考>

[症 状]

アトロピン様の口内乾燥(口渇),呼吸抑制,顔面紅潮,悪心・嘔吐,意識障害(精神錯乱),精神障害,残尿感,痙攣,筋の不協調等の症状が現れる。また,激興,見当識障害,記憶減退を伴う幻覚等の急性器質性神経症が現れる。中毒症状は通常2~3日で消失するが,精神症状の場合,時には数ヵ月持続することがある。

[解毒剤,治療法]

胃洗浄,サリチル酸フィゾスチグミンの筋注(1~2mg必要に応じ90分ごとに繰り返す)。ピロカルピンまたはメタコリンの使用。

14. 適用上の注意

該当しない(現段階では定められていない)

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

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⁵⁾ :
急性毒性

投与経路 \ 種	LD ₅₀ 値(mg/kg)	
	マウス	ラット
経口	217	—
腹腔内	162	195
静脈内	39	30

- (2) 反復投与毒性試験¹³⁾ :

亜急性毒性, 慢性毒性

- 1) トリヘキシフェニジル塩酸塩をマウス, ラットに 100mg/kg/日, 16 ~ 17 週間経口投与した実験およびラットに 5, 10mg/kg/日, 15 週間腹腔内投与した実験ではいずれも異常は認められていない。
- 2) トリヘキシフェニジル塩酸塩をイヌに 20mg/kg/日, 15 週間経口投与した実験では, 対照群と比較して, 一般外観, 体重に差は認められていない。また, 腎機能および肝機能にも異常は認められていない。

- (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

(1) 製剤：処方箋医薬品

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 5 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存, 気密容器

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：

該当資料なし

(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)：

〔Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：500錠(10錠×50)

バラ：1000錠

7. 容器の材質

PTP：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔), 紙箱

バラ：ポリエチレン容器, ポリウレタンの詰め物, ブリキキャップ, 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アーテン®錠(2mg), アーテン®散 1%

同効薬：ビペリデン塩酸塩, ピロヘプチン塩酸塩, マザチコール塩酸塩水和物等

9. 国際誕生年月日

1949年5月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
トリヘキシフェニジル 塩酸塩錠 2mg 「CH」	2013年2月15日 (販売名変更による)	22500AMX00677000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
トリヘキシフェニジル 塩酸塩錠 2mg 「CH」	2013年12月13日 (販売名変更による)	—

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

再評価結果公表年月日：1977年10月28日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

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
トリヘキシフェニジル 塩酸塩錠 2mg 「CH」	101199927	1169001F1229	620119927

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 2) 富田 晋吾 他 : 診療,21(11)1783-1788,1968
- 3) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,Ninth Edition,McGraw-Hill,506,1996
- 4) Calne D.B. : Postgrad.Med.64 82-88,1978
- 5) Cunningham R.W.et al : J.Pharm.Exp.Ther.96(2)151-165,1949
- 6) Nose T.et al : Eur.J.Pharm.10 83-86,1970
- 7) Cahen R.L.et al : J.Pharm.Exp.Ther.103 44-53,1951
- 8) Bovet D.et al : J.Pharm.Exp.Ther.102 22-30,1951
- 9) Cedarbaum J.M. : Clin.Pharmacokinet,13 141,1987
- 10) Burke R.E.et al : Ann.Neurol.18 35-40,1985
- 11) Nation R.L.et al : Xenobiotica 8(3)165-169,1978
- 12) 佐藤 喜一郎 : 臨牀透析,11(5)640-647,1995
- 13) 財団法人 日本薬剤師研修センター : トリヘキシフェニジル塩酸塩 日本薬局方医薬品情報(JPDI),1229-1231,2011

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

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：

トリヘキシフェニジル塩酸塩錠2mg「CH」の粉碎品について、以下の条件下において安定性試験を実施した。

1. 保存条件：

- 1) 5℃、59%RH、遮光
- 2) 25℃、75%RH、遮光
- 3) 30℃、92%RH、遮光

2. 保存期間：30日

3. 試験結果：下表

<トリヘキシフェニジル塩酸塩錠2mg「CH」/粉碎品>

1) 5℃、59%RH、遮光

試験項目	規格	開始時	1日	3日	7日	14日	30日
性状	—※	白色の粉末	同左	同左	同左	同左	同左
含量	93.0～107.0%	100.5%	101.7%	100.6%	100.0%	100.6%	100.0%
残存率	—	100.0%	101.2%	100.1%	99.5%	100.1%	99.5%

2) 25℃、75%RH、遮光

試験項目	規格	開始時	1日	3日	7日	14日	30日
性状	—※	白色の粉末	同左	同左	同左	同左	同左
含量	93.0～107.0%	100.5%	100.2%	100.7%	100.4%	99.2%	100.8%
残存率	—	100.0%	99.7%	100.2%	99.9%	98.7%	100.3%

3) 30℃、92%RH、遮光

試験項目	規格	開始時	1日	3日	7日	14日	30日
性状	—※	白色の粉末	同左	同左	白色 湿潤固化	同左	同左
含量	93.0～107.0%	100.5%	100.0%	101.0%	100.0%	98.4%	99.9%
残存率	—	100.0%	99.5%	100.5%	99.5%	97.9%	99.4%

※<参考>粉碎前の性状：白色の裸錠である。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1. 試験目的

トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 2mg「CH」について、崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認するため試験を実施した。

2. 試験製剤

トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 2mg「CH」(素錠)

3. 試験方法

・崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して上記と同様の操作を行う。

・通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ(8Fr.)の通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

4. 試験結果

●崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 2mg「CH」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

●通過性試験結果

品目名	通過性
トリヘキシフェニジル塩酸塩錠 2mg「CH」	8Fr.のチューブを通過した。