

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

処方箋医薬品^(注)トリモール錠[®] 2mgトリモール細粒[®] 2%TRIMOL[®] Tablets 2mg・Fine Granules 2%

(ピロヘプチン塩酸塩製剤)

剤形	錠 2mg：フィルムコート錠 細粒 2%：細粒剤
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	錠 2mg：1錠中 ピロヘプチン塩酸塩 2.24mg を含有 (ピロヘプチンとして 2mg) 細粒 2%：1g 中 ピロヘプチン塩酸塩 22.4mg を含有 (ピロヘプチンとして 20mg)
一般名	和名：ピロヘプチン塩酸塩 洋名：Piroheptine 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：2007年8月31日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 (販売名変更による) 発売年月日：1974年2月1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……………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……………10
3. 有効成分の確認試験法……………10
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……………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……………15
6. 他剤との配合変化(物理化学的
変化) ……15
7. 溶出性……………15
8. 生物学的試験法……………17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…17
10. 製剤中の有効成分の定量法……………18
11. 力価……………18
12. 混入する可能性のある夾雑物……………18
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………18
14. その他……………18

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………19
2. 用法及び用量……………19
3. 臨床成績……………19

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……………21
2. 薬理作用……………21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………23
2. 薬物速度論的パラメータ……………24
3. 吸収……………24
4. 分布……………24
5. 代謝……………25
6. 排泄……………26
7. トランスポーターに関する情報…26
8. 透析等による除去率……………26

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……………27
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌
を含む)……………27
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………27
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………27
5. 慎重投与内容とその理由……………28
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………28
7. 相互作用……………29
8. 副作用……………30
9. 高齢者への投与……………33
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…33
11. 小児等への投与……………33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…33
13. 過量投与……………33
14. 適用上の注意……………34

15. その他の注意	34
16. その他	34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
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	39
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

X I. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
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	42
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トリモール®錠 2mg 及びトリモール®細粒 2%は、ピロヘプチン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。

本剤は、パーキンソン氏病、脳動脈硬化性パーキンソニズム、向精神薬投与による錐体外路症状等のパーキンソン症候群に有効で、特にその主要症状である振戦、筋強剛に優れた効果を発揮する。

本剤は、藤沢薬品工業株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1973年4月に承認を得て、1974年2月にトリモール®錠及びトリモール®細粒として発売に至った。

なお、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を2007年8月にトリモール®錠 2mg 及びトリモール®細粒 2%に変更し、2007年12月に変更銘柄名で薬価基準に収載された。

その後、2010年4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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、ジベンゾシクロヘプテン誘導体であり、比較的選択的な中枢性抗コリン作用及びドパミンの利用度を高める作用の両面の作用を有するパーキンソン症候群治療剤である。
- (2) 本剤は、パーキンソン症候群の主要症状である振戦、筋強剛、寡動などに優れた効果を発揮する。
- (3) 本剤は、レボドパ(L-DOPA)の作用を増強し、レボドパの使用量を節減する。
- (4) 本剤の一般臨床試験 278 例によるパーキンソン症候群に対する総合効果は、66.9%であり([V.3. (2)臨床効果]の項参照)、また、承認時まで及び承認時以降の調査(1978年12月31日迄)の総症例 2269 例中、164 例(7.2%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇、食欲不振、悪心・嘔吐であった。なお、類薬による重大な副作用として、悪性症候群(Syndrome malin)があらわれることがある。([VIII.8. (1)副作用の概要]及び[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：

トリモール[®]錠 2mg
トリモール[®]細粒 2%

(2) 洋名：

TRIMOL[®] Tablets 2mg
TRIMOL[®] Fine Granules 2%

(3) 名称の由来：

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ピロヘプチン塩酸塩

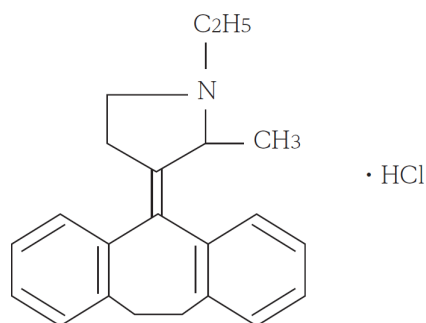
(2) 洋名(命名法)：

Piroheptine Hydrochloride (JAN)
piroheptine (INN)

(3) ステム：

なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{22}H_{25}N \cdot HCl$

分子量：339.90

5. 化学名(命名法)

3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-ylidene)-1-ethyl-2-methylpyrrolidine hydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : FK-1190

別名 : 塩酸ピロヘプチン

7. CAS 登録番号

16378-22-6 (Piroheptine Hydrochloride)

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
光により徐々に着色する。

(2) 溶解性：

メタノール, 酢酸(100), エタノール(95)又はクロロホルムに溶けやすく,
水にやや溶けにくく, アセトンに溶けにくく, ジエチルエーテルにほとん
ど溶けない。

	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
溶解度 37℃ (mg/mL)	9.9	10 以上	9.6	10 以上

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 253℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa'：約 9.2 (ピロリジン環, 電位差滴定法)

(6) 分配係数：

1.26×10^{-1} (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値：

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (241nm)：381 ~ 392 (0.01g, 水, 1000mL)

水溶液の安定 pH 域：pH2 ~ 8

pH：水溶液(1→100)の pH は, 3.5 ~ 5.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
45℃	無色透明ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	性状・溶状・含 量・薄層クロマ トグラフィー	外観がわずかに着色 傾向を認める以外、ほ とんど変化を認めな い。
35℃, 75%RH	無色透明ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	性状・溶状・含 量・薄層クロマ トグラフィー	外観がわずかに着色 し、薄層クロマトグラ フィーでわずかに分 解物を認める以外、ほ とんど変化を認めな い。
室内散光	無色透明ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	性状・溶状・含 量・薄層クロマ トグラフィー	外観がわずかに着色 し、薄層クロマトグラ フィーでわずかに分 解物を認める以外、ほ とんど変化を認めな い。
室温	無色透明ガラス瓶 (密栓)	36 ヶ月	性状・溶状・含 量・薄層クロマ トグラフィー	各項目ともほとんど 変化を認めず安定で ある。

3. 有効成分の確認試験法

局外規「ピロヘプチン塩酸塩」の確認試験による。

(1) 硫酸及び重クロム酸カリウム試液による呈色反応

硫酸を加えて溶かすとき、液は淡褐色を呈し、これに重クロム酸カリウム試液を加えるとき、液の色は暗褐色に変わる。

(2) 紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：241～243nm

(3) 硝酸銀試液による呈色反応

液は白濁する

4. 有効成分の定量法

局外規「ピロヘプチン塩酸塩」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定(指示薬：塩化メチルロザニリン試液)

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

錠 2mg

剤形・性状 : 白色～微黄白色のフィルムコート錠

外形 :

表	裏	側面	直径	6.1 mm
			厚さ	3.0 mm
			重量	93 mg

細粒 2%

剤形・性状 : 白色の細粒剤

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

錠 2mg : CH411

細粒 2% : なし

(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 :

錠 2mg : 1 錠中 ピロヘプチン塩酸塩 2.24mg 含有
(ピロヘプチンとして 2mg)

細粒 2% : 1g 中 ピロヘプチン塩酸塩 22.4mg 含有
(ピロヘプチンとして 20mg)

(2) 添加物 :

錠 2mg	細粒 2%
乳糖水和物, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, トウモロコシデンプン, 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, ヒプロメロース, ヒプロメロースフタル酸エステル, トリアセチン, マクロゴール 6000, 酸化チタン, タルク	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, 軽質無水ケイ酸, デキストリン, マクロゴール 6000

(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

錠 2mg¹⁾

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	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
最終包装製品 (PTP 包装)	性状	適合	適合	適合	適合*	適合*
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出試験	83.2%	—	—	—	96.7%
	水分	5.22%	6.56%	6.44%	6.18%	6.30%
	定量試験	101.1%	98.9%	100.4%	100.1%	99.6%
	確認試験	開始時から 6 ヶ月後までほとんど変化を認めず				
バラ包装	性状	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出試験	83.2%	—	—	—	98.1%
	水分	5.22%	5.27%	5.21%	5.22%	5.61%
	定量試験	101.1%	100.9%	100.1%	99.6%	99.6%
	確認試験	開始時から 6 ヶ月後までほとんど変化を認めず				

※わずかに黄色味を帯びた。

(2) 長期安定性試験

錠 2mg¹⁾

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
PTP包装	性状	適合	適合
	溶出試験	—	97.1%
	定量試験	100.6%	97.5%
バラ包装	性状	適合	適合*
	溶出試験	90.3%	91.6%
	定量試験	98.6%	95.6%

※わずかに黄色味を帯びた。

細粒 2%²⁾

長期保存試験(25±2℃, 相対湿度 60±5%, 3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3年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3年
最終包装製品 (バラ包装)	性状	適合	適合
	溶出試験	99.5 ~ 101.6%	94.5 ~ 96.0%
	含量(残存率)	100.0%	97.6%

(3) 苛酷試験

錠 2mg

苛酷試験の結果, いずれの試験項目においても, ほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
室内散光	PTP包装	3ヵ月	性状・崩壊試験 ・溶出試験・定量試験・確認試験	ほとんど変化を認めず安定である。

細粒 2%

苛酷試験の結果, いずれの保存条件下においても, ほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
50℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	性状・定量試験 ・確認試験	ほとんど変化を認めず安定である。
30℃, 75%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	性状・定量試験 ・確認試験	ほとんど変化を認めず安定である。
室内散光	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	性状・定量試験 ・確認試験	ほとんど変化を認めず安定である。

(4) 無包装状態での安定性試験

保存条件

- ① 温度：40℃, 3 ヶ月 [遮光・気密容器]
- ② 湿度：25℃/75%RH, 3 ヶ月 [遮光・開放]
- ③ 光：60 万 lux・hr (1000lux/hr・25 日) [シャーレにラップをし保存]

錠 2mg

	外観	溶出性	含量	硬度	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化あり (規格内)	変化なし	変化なし	変化あり (規格外)	△

細粒 2%

	外観	溶出性	含量	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化あり (規格外)	変化あり (規格内)	変化あり (規格外)	△

「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。溶出性：規格値内。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。)

○：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。溶出性：規格値外。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf未満。)

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

(1) 溶出規格

錠 2mg

日本薬局方外医薬品規格第3部 ピロヘプチン塩酸塩 2mg 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 水

結果：15分間 80%以上

細粒 2%

日本薬局方外医薬品規格第3部 ピロヘプチン塩酸塩細粒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

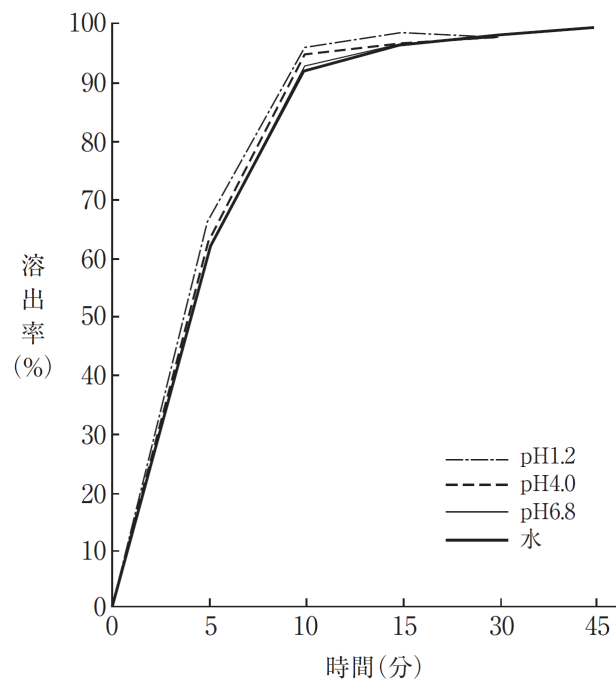
試験液 水

結果：15分間 85%以上

(2) 品質再評価における溶出試験結果

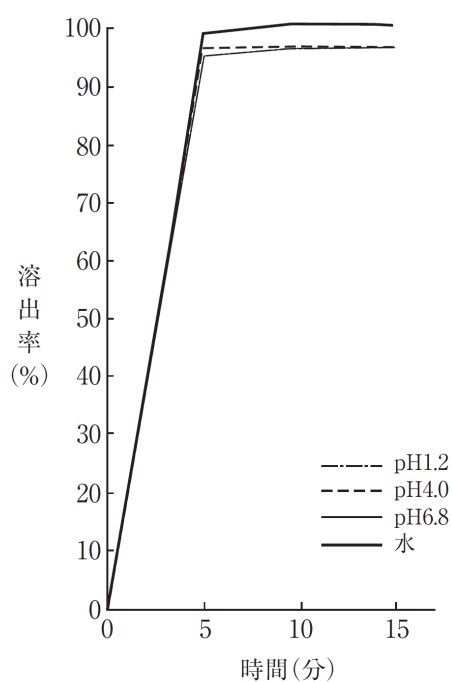
錠 2mg

試験法	パドル法
試験液/回転数	pH1.2/50rpm pH4.0/50rpm pH6.8/50rpm 水/50rpm



細粒 2%

試験法	パドル法
試験液/回転数	pH1.2/50rpm pH4.0/50rpm pH6.8/50rpm 水/50rpm



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

錠 2mg :

(1) 硫酸及び二クロム酸カリウム試液による呈色反応

硫酸を加えて溶かすとき、液は淡褐色を呈し、これに二クロム酸カリウム試液を加えるとき、液の色は暗褐色に変わる。

(2) 紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：240～242nm

細粒 2% :

(1) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応

だいだい色の沈殿を生じる

- (2) 紫外可視吸光度測定法
極大吸収波長：240 ～ 242nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

錠 2mg：液体クロマトグラフィー
細粒 2%：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

該当資料なし

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

パーキンソン症候群

<効能・効果に関連する使用上の注意>

抗パーキンソン剤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ので注意すること。

<解説>

抗パーキンソン剤共通の注意事項である。

2. 用法及び用量

錠剤：通常成人には1日量として3～6錠を1日3回に分けて食後に経口投与する。

なお, 年齢, 症状に応じて適宜増減する。

細粒：通常成人には1日量として0.3～0.6gを1日3回に分けて食後に経口投与する。

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：

一般臨床試験 278 例によるパーキンソン症候群に対する総合効果は, 66.9% (186 / 278 例)であった。(本剤単独投与例, 有効以上, 社内集計)

(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

抗コリン性抗パーキンソン剤(トリヘキシフェニジル塩酸塩, プロメタジン塩酸塩等)

フェノチアジン類似誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 作用部位

線条体

2) 作用機序

線条体シナプトゾームへのドパミンの取り込みを特異的に阻止する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 振戦の抑制³⁾

ピロヘプチンはトレモリン及びオキソトレモリンによるマウスの振戦並びにピロカルピンによるラットの振戦に対していずれも強い抑制作用を示し、特にトレモリン振戦に対してはピロヘプチンは皮下投与でアトロピンの約3倍、トリヘキシフェニジルの約6倍、プロメタジンの約12倍の強さである。

このことはピロヘプチンが強い中枢性抗コリン作用を有することを示している。

2) カタトニーの抑制³⁾

パーフェナジンによって起こるラット及びサルのカタトニー並びにハロペリドールによるラットのカタトニーに対してピロヘプチンは強い抑制作用を示し、特にパーフェナジンに対してはアトロピンの約4倍、トリヘキシフェニジル及びプロメタジンとはほぼ同等の作用を示している。

3) レボドパ(L-Dopa)の作用の増強³⁾

正常なマウス又はレセルピン前処置を行ったマウスの自発運動量を指標とした場合、ピロヘプチンはレボドパの作用を明らかに増強している。

4) 末梢性抗コリン作用

トレモリン, オキシトレモリン又はピロカルピンによってマウスやラットで起こる流涎や流涙等の末梢性の作用に対してもピロヘプチンは拮抗作用を示す。しかしこれらの作用を中枢性の抗振戦作用と比較した場合, アトロピンが中枢よりも末梢に対しより選択的であり, トリヘキシフェニジルが両者に対して同等の作用を示すのに対し, ピロヘプチンは末梢よりも中枢においてより強い抗コリン作用を示すことが判明している。³⁾

また, ピロヘプチンは, イヌの唾液分泌, モルモットの摘出腸管の攣縮に対しても拮抗作用を示しているが, これらの作用もアトロピンやトリヘキシフェニジルよりも明らかに弱いことが示されている。⁴⁾

(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

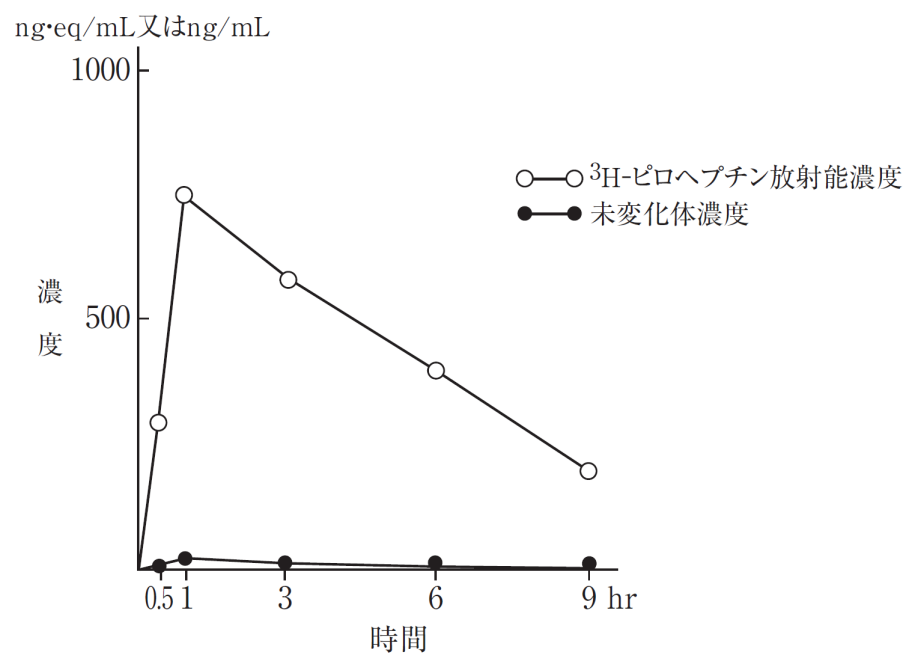
(2) 最高血中濃度到達時間：

〔(3)臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

<参考> 血中濃度(ラット)⁵⁾

ラットに³H-ピロヘプチン 10mg/kg を経口投与した時、放射能およびピロヘプチン濃度は、投与1時間でいずれも最高となり、血清中への放射能は741ng・eq/mL、ピロヘプチンは24ng/mL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 :

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>

in vitro でのピロヘプチンの血漿蛋白結合率はラットでは 93%, サルでは 95% である。また, 本剤をサルに静脈内投与した 3 時間後の血漿蛋白結合率は 92% である。

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>

ラットに ^3H -ピロヘプチン 10mg/kg を経口投与した時, 血清中の未変化体濃度(約 3%)に比べて, 脳内の未変化体濃度(約 24%)は高く, 脂溶性の高いピロヘプチンは容易に血液-脳関門を通過すると考えられる。⁵⁾

(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

<参考> 組織移行性(マウス)⁵⁾

マウスに ^{14}C -ピロヘプチン 10mg/kg を経口投与した時, 6 時間後には腸管内容物, 肝臓, 肺に高度に分布, 腎臓, 脾臓, 胸腺, 心筋, 脳内にも分布がみられた。48 時間後には腸管内容物のほかはほとんど大部分が消失した。

5. 代謝

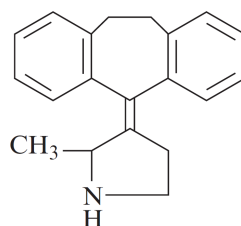
(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

<参考> 代謝物(ラット)⁵⁾

主な代謝経路: 脱エチル化

主な代謝物: Desethylpiroheptine



(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

<参考>排泄率(ラット) ⁵⁾

ラットに ¹⁴C-ピロヘプチンを 10mg/kg 経口投与した時の排泄部位, 速度は以下の通りである。

	24 時間	72 時間	96 時間
尿 中	18.02%	20.19%	20.54%
糞 中	55.12%	74.84%	75.35%

(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

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) 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[抗コリン作用のため, 筋緊張の低下がみられ, 症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用のため, 排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮がみられ, 排尿障害を悪化させるおそれがある。]

<解説>

- (1) 本剤は抗コリン作用を有するため, 瞳孔括約筋の収縮を遮断し散瞳をきたし, その結果シュレム管が閉塞し, 眼圧が上昇する可能性がある。閉塞隅角緑内障患者に本剤を投与した場合, 症状を悪化させるおそれがある。本剤投与中は定期的に隅角検査や眼圧検査を行うなど, 注意を払うことが望ましい。([6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]の項参照)
- (2) 一般にある薬物の成分により過敏症を生じた患者に, 同一成分を含有する薬剤が再投与された場合, アレルギー症状を呈する可能性が高く, ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。
- (3) 重症筋無力症の原因は, 自己免疫によって神経-筋接合部のアセチルコリン受容体が破壊されるために起こるとされている(コリン作動性のシナプス伝達が不十分)。このため, 筋収縮が不完全となり, 全身の骨格筋に著しい易疲労感と脱力状態をきたす。本剤は抗コリン作用により筋緊張の低下を生じ, 重症筋無力症患者の症状を悪化させるおそれがある。
- (4) 尿路に閉塞性疾患のある患者では, 排尿困難や尿閉等の排尿障害が起こることがある。本剤は抗コリン作用を有するため, 排尿筋を弛緩し膀胱括約筋を収縮させ, 排尿障害を悪化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) 不整脈又は頻拍傾向のある患者[抗コリン作用のため、心機能亢進を来し症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 肝又は腎障害のある患者[代謝・排泄機能が低下しているため、副作用が起りやすい。]
- (4) 高齢者([9.高齢者への投与]の項参照)
- (5) 高温環境にある患者[抗コリン作用のため発汗抑制が起りやすい。]
- (6) 三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 胃腸管に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用のため、消化管の緊張を低下させ症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)が起りやすい。]

<解説>

- (2) 本剤の抗コリン作用により迷走神経が遮断され、心臓の活動性が高まるため、頻脈や期外収縮の不整脈を引き起こす可能性がある。
- (3) 一般的に肝障害または腎障害のある患者に薬物を投与すると、代謝・排泄機能が低下しているため副作用が起りやすいため注意が必要である。
- (4) 抗パーキンソン剤の投与対象は高齢であることが多く、また高齢者ではせん妄、不安等の精神症状や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く、慎重に投与する必要がある。
- (5) 汗腺はコリン作動性であり副交感神経の興奮により発汗が起こる。本剤は抗コリン作用により発汗を抑制し、高熱をきたすおそれがあるため、高温環境にある患者に投与する場合は注意が必要である。
- (6) 本剤の成分であるピロヘプチン塩酸塩は化学構造式上、アミトリプチリンと同じジベンゾシクロヘプテン誘導体に属しているため、交叉アレルギーの観点から三環系抗うつ剤に過敏症の既往歴のある患者には注意して投与する。
- (7) 消化管に閉塞性疾患のある患者では、本剤の抗コリン作用により消化管の緊張を低下させ、症状を悪化させる可能性がある。
- (8) 一般的に脱水・栄養不良状態を伴う身体的疲弊のある患者では悪性症候群を起こしやすいため注意が必要である。

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) 眠気, 視調節障害及び注意力・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。

<解説>

- (1) 抗コリン作用にもとづく抗パーキンソン剤共通の一般的注意事項である。
- (2) 抗コリン作用にもとづく抗パーキンソン剤共通の一般的注意事項である。
- (3) 本剤は眠気や抗コリン作用による視調節障害を起こす可能性があるため, 事故防止の観点からも注意が必要である。

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おそれがある。 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, フェノチアジン系化合物等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。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有するため, 併用により相互に抗コリン作用を増強させる。
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 バルビツール酸誘導体等	眠気, 精神運動機能低下, 精神錯乱等があらわれるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有するため, 併用により相互に中枢神経抑制作用を増強させる。

ノルアドレナリン遊離抑制作用を有する 血圧降下剤 グアナチジン等	本剤がグアナチジンの作用を減弱させ、降圧効果が低下するおそれがある。	本剤が、アドレナリン作動性ニューロンへのグアナチジンの取り込みを抑制し、グアナチジンの作用を減弱させる可能性がある。
--	------------------------------------	--

<解説>

- (1) 本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有することから、併用により抗コリン作用が増強され、麻痺性イレウスを起こすおそれがある。
- (2) 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有することから、併用により眠気等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。
- (3) 三環系抗うつ剤はグアナチジンの神経細胞内への取り込み阻害作用がある。本剤の成分であるピロヘプチン塩酸塩は化学構造式上三環系抗うつ剤のアミトリプチリンと同じジベンゾシクロヘプテン誘導体に属しており、本剤でもグアナチジンの血圧下降作用を減弱させるおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例 2,269 例中、164 例(7.2%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 82 件(3.6%)、食欲不振 38 件(1.7%)、悪心・嘔吐 28 件(1.2%)であった。

(年次報告終了時：1978 年 12 月)

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(類薬)

悪性症候群(Syndrome malin)：他の抗パーキンソン剤(ビペリデン等)で、抗精神病薬、抗うつ剤及びドパミン作動系抗パーキンソン剤との併用において、他の抗パーキンソン剤(ビペリデン等)及び併用薬の減量又は中止により、発熱、無動緘黙、意識障害、強度の筋強剛、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等があらわれることが報告されている。このような症状があらわれた場合には、体冷却、水分補給などの全身管理及び本剤の投与量をいったん元に戻した後慎重に漸減する等の適切な処置を行う。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。

(3) その他の副作用：

	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	せん妄 ^{注1)} , 眠気, めまい, 頭痛, 倦怠感, 不眠, 脱力感	
消化器	口渇, 悪心・嘔吐, 便秘, 食欲不振, 胃部不快感	
泌尿器	排尿困難	
過敏症 ^{注2)}	発疹, そう痒感	
眼	調節障害	
肝臓 ^{注3)}		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇
その他	鼻閉	熱感, 眼瞼浮腫

注 1) せん妄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。
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。
注 3) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	承認時までの調査	承認時以降の調査 (1978年12月31日迄)	計
調査施設数	16	114	130
調査症例数	463	1806	2269
副作用発現症例数	77	87	164
副作用発現件数	139	116	255
副作用発現症例率(%)	16.6	4.82	7.23

副作用等の種類	発現症例数・件数(%)		
精神神経系	32 (6.9)	22 (1.22)	54 (2.38)
睡眠障害	4 (0.9)	3 (0.17)	7 (0.31)
眠気	4 (0.9)	6 (0.33)	10 (0.44)
せん妄	1 (0.2)	1 (0.06)	2 (0.09)
めまい・ふらつき・立ちくらみ	14 (3.0)	4 (0.22)	18 (0.79)
イライラ感	0	2 (0.11)	2 (0.09)
振戦の増強	0	3 (0.17)	3 (0.13)
筋硬直	0	1 (0.06)	1 (0.04)
頭痛・頭重	10 (2.2)	2 (0.11)	12 (0.53)
倦怠感	3 (0.6)	4 (0.22)	7 (0.31)
脱力感	1 (0.2)	2 (0.11)	3 (0.13)
消化器系	65 (14.0)	67 (3.71)	132 (5.82)
口渇	36 (7.8)	46 (2.55)	82 (3.61)
食欲不振	26 (5.6)	12 (0.66)	38 (1.67)
悪心・嘔吐	22 (4.8)	6 (0.33)	28 (1.23)
便秘	3 (0.6)	5 (0.28)	8 (0.35)
胃不快感	2 (0.4)	5 (0.28)	7 (0.31)
腹痛	0	2 (0.11)	2 (0.09)
下痢	0	1 (0.06)	1 (0.04)
腹部膨満感	0	1 (0.06)	1 (0.04)
泌尿器系	5 (1.1)	2 (0.11)	7 (0.31)
排尿障害	5 (1.1)	2 (0.11)	7 (0.31)
眼	1 (0.2)	1 (0.06)	2 (0.09)
視覚障害	1 (0.2)	1 (0.06)	2 (0.09)
皮膚系	3 (0.6)	2 (0.11)	5 (0.22)
発疹	3 (0.6)	0	3 (0.13)
そう痒感	0	2 (0.11)	2 (0.09)
肝臓	0	1 (0.06)	1 (0.04)
肝障害増強	0	1 (0.06)	1 (0.04)
その他	4 (0.9)	4 (0.22)	8 (0.35)
足が浮いた感じ	1 (0.2)	0	1 (0.04)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.04)
下肢熱感	1 (0.2)	1 (0.06)	2 (0.09)
鼻閉	1 (0.2)	2 (0.11)	3 (0.13)
耳鳴	0	1 (0.06)	1 (0.04)

注) 器官別件数及び症状別件数はそれぞれ器官別、症状別の発現件数(発現率)を示します。1患者で同一器官に属する副作用が多発しても、器官別件数は1件として取り扱っていますので、症状別件数の総和と合わない場合があります。

(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]

[5.慎重投与内容とその理由]

[8.副作用]の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では, 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ので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及び授乳中の婦人には, 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。[妊娠中及び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

小児等に対して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。[小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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。)

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⁶⁾ :

Shay のラットで弱い胃液分泌抑制作用を示し, その ED₅₀ は 2.5mg/kg (s.c.) であった。

(3) 安全性薬理試験⁶⁾ :

ピロヘプチン塩酸塩の一般薬理作用は下記の通りである。

- 1) マウスやラットにおいて, 自発運動量, パルビツレート麻酔, 電気ショックおよび薬物痙攣, 体温, メタンフェタミンのグループ毒性, レセルピンによる眼瞼下垂や体温下降, 抗アポモルフィン作用, 条件回避反応, 脊髄反射などに対しては影響を及ぼさないか, 弱い作用を示すに過ぎなかった。
- 2) ピロヘプチン塩酸塩 0.1mg/kg をネコに静脈内投与した場合, 自発脳波では抑制のパターンがみられ, 1mg/kg まで増量すると脳波覚醒反応の刺激閾値は上昇した。
- 3) 特に強い抗セロトニン作用を示さなかった。
- 4) イヌに静脈内投与した場合, 大量(4mg/kg) では一過性の血圧下降作用をきたし, モルモットの摘出心臓において冠血管抵抗の低下をきたしたが, イヌの後肢血管抵抗には影響を及ぼさなかった。

(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⁷⁾ :

LD ₅₀ 値		(mg/kg)			
動物	性別	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	雄	153	109	95	19
	雌	127	91	78	21
ラット	雄	660	330	110	17
	雌	600	430	100	16

中毒症状：いずれの動物も全身症状としては、中枢抑制に基づくと思われる所見以外、特に変わったものはみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁷⁾：

亜急性毒性試験・慢性毒性試験

SD系ラットに16～250mg/kgを1カ月間、8～125mg/kgを6カ月間およびビーグル犬に2～64mg/kgを1カ月間、2～8mg/kgを6カ月間投与した試験では大量投与群で投与開始後間もないときに肝障害がみられている。しかし、この変化は投与の中止により速やかに回復している。また、投与を継続していても変化は進行することなく、むしろ軽減の傾向がみられている。その他には特記すべき異常所見は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験⁷⁾：

ICR系マウス及びSD系ラットに12.5～50mg/kg、日本白色ウサギに16～64mg/kgを、それぞれ妊娠感受期に経口投与した試験では催奇形作用は認められていない。

(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)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

錠 2mg：

使用期限：製造後 5 年(安定性試験結果に基づく)

細粒 2%：

使用期限：製造後 3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

錠 2mg：室温保存

細粒 2%：遮光保存, 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]

[VIII.14.適用上の注意]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

錠 2mg

PTP : 100 錠 (10 錠×10)

バラ : 1000 錠

細粒 2%

バラ : 100g

7. 容器の材質

錠 2mg

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, ポリエチレンの詰め物, ポリプロピレンキャップ,
紙箱

細粒 2%

バラ : ガラス製容器, ブリキキャップ, 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : トリヘキシフェニジル塩酸塩, プロメタジン塩酸塩, ビペリデン塩酸塩等

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

販売名	承認年月日	承認番号
トリモール錠 2mg	2007年8月31日 (販売名変更による)	21900AMX01284000
トリモール細粒 2%	2007年8月31日 (販売名変更による)	21900AMX01239000

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
トリモール錠 2mg	2007年12月21日 (販売名変更による)	—
トリモール細粒 2%	2007年12月21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

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
トリモール錠 2mg	101206404	1169003F1031	620006053
トリモール細粒 2%	101205704	1169003C1035	620006052

17. 保険給付上の注意

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) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 3) Hitomi, M. et al. : *Arzneim-Forsch.* 22, 953, 1972
- 4) Hitomi, M. et al. : *Arzneim-Forsch.* 22, 961, 1972
- 5) 加藤 隆一 他 : *基礎と臨床.* 6(5), 960, 1972
- 6) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 7) 渡辺 信夫 他 : *基礎と臨床.* 6(5), 941, 1972

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：

錠 2mg

1.試験目的

トリモール錠2mgについて、粉碎した検体を下記条件にて保存し、安定性を確認した。

2.保存条件

- ・温度に対する安定性試験：40±2°C/60±5%RH 30日〔遮光・気密容器〕
- ・湿度に対する安定性試験：25±2°C/75±5%RH 30日〔遮光・開放容器〕
- ・光に対する安定性試験：120万lux・hr〔密閉容器(シャーレ+ラップ)〕*

※ 25±2°C/60±5%RH 1000 lux/hr 50日

3.試験項目

性状、定量試験

4.試験結果

〈参考〉製剤の規格(粉碎前の状態)

性状	白色～微黄白色のフィルムコート錠
含量	92.0～108.0%

保存条件	試験項目	試験開始時	15日	30日	
温度	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	
	定量試験	実測値	97.6%	97.5%	96.9%
		残存率	100.0%	99.9%	99.3%
湿度	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	
	定量試験	実測値	97.6%	97.8%	97.6%
		残存率	100.0%	100.2%	100.0%

保存条件	試験項目	試験開始時	30万lux・hr (12.5日)	60万lux・hr (25日)	120万lux・hr (50日)	
光	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化あり※	
	定量試験	実測値	97.6%	91.9%	86.3%	75.8%
		残存率	100.0%	94.2%	88.4%	77.7%

※ 微帯褐色の粉末に変化した

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

錠 2mg

1. 試験目的

トリモール錠 2mg 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

トリモール錠 2mg(フィルムコーティング錠)

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°C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
トリモール錠 2mg	10 分以内に崩壊・懸濁した。

●通過性試験結果

品目名	通過性
トリモール錠 2mg	8Fr.のチューブを通過した。

細粒 2%

1.試験目的

トリモール細粒 2%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

トリモール細粒 2% (細粒剤)

3.試験方法

・崩壊懸濁試験:

ディスペンサー内に細粒剤を 0.2g 入れ、約 55°Cの温湯 20mL を吸い取り 10 分間自然放置する。10 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。

・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
トリモール細粒 2%	10 分以内に崩壊・懸濁した。

●通過性試験結果

品目名	通過性
トリモール細粒 2%	8Fr. のチューブを通過した。