

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

フェノチアジン系持続性抗精神病剤

劇薬
処方せん医薬品

フルデカシン[®]筋注25mg

フルデカシン[®]キット筋注25mg

Fludecasin[®] INTRAMUSCULAR INJECTION 25mg

Fludecasin[®] Kit INTRAMUSCULAR INJECTION 25mg

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	劇薬 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	フルデカシン筋注 25mg：1瓶 1mL 中 フルフェナジンデカン酸エステル 25mg フルデカシンキット筋注 25mg：1シリンジ 1mL 中 フルフェナジンデカン酸エステル 25mg	
一般名	和名：フルフェナジンデカン酸エステル 洋名：Fluphenazine Decanoate	
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	フルデカシン 筋注 25mg	製造販売承認年月日：2002年3月4日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2002年7月5日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1993年6月15日
	フルデカシン キット筋注 25mg	製造販売承認年月日：2002年3月11日 薬価基準収載年月日：2002年6月14日 発売年月日：2002年9月10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（フルデカシン筋注25mg）並びに2011年3月改訂（フルデカシンキット筋注25mg）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 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…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 11
3. 有効成分の確認試験法…………… 13
4. 有効成分の定量法…………… 13

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 14
2. 製剤の組成…………… 14
3. 注射剤の調製法…………… 15
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 15
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 15
6. 溶解後の安定性…………… 16
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 16
8. 生物学的試験法…………… 16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 16
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 16
11. 力価…………… 17
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 17
14. その他…………… 17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 18
2. 用法及び用量…………… 18
3. 臨床成績…………… 18

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…………… 25
2. 薬理作用…………… 25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 29
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 30
3. 吸収…………… 31
4. 分布…………… 31
5. 代謝…………… 32
6. 排泄…………… 33
7. 透析等による除去率…………… 34

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…………… 35
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 36
5. 慎重投与内容とその理由…………… 36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 37
7. 相互作用…………… 38
8. 副作用…………… 40
9. 高齢者への投与…………… 48
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 49
11. 小児等への投与…………… 49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 49
13. 過量投与…………… 50
14. 適用上の注意…………… 50
15. その他の注意…………… 51

16. その他	51
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	53

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	57
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	58
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58

X I. 文献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	63

X III. 備考

その他の関連資料	65
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルフェナジンデカン酸エステルは、フェノチアジン誘導体であるフルフェナジンとデカン酸とのエステル化合物で、1960年米国スクイブ医学研究所のYaleらによって合成されたフェノチアジン系統合失調症治療剤である。同研究所における動物実験の結果、30日間以上薬理作用が持続することが確認され、米国では1972年7月に承認され、1973年1月に発売された。

一方、本邦では1986年6月から臨床第I相試験が、また、同年9月～1989年2月に長期投与試験を含む臨床第II相試験が行われ、有効率(中等度改善以上)32.4%、副作用発現率42.0%という成績が得られた。その後、1988年9月～1990年2月に統合失調症を対象疾患にハロペリドール錠(経口)を対照薬とした比較臨床試験が行われ、対照薬と同等の安全性と、対照薬に優る効果及び有用性が認められた。フルフェナジンデカン酸エステル注射液のバイアル製剤(フルデカシン筋注25mg)は1993年1月に承認を取得し、販売を開始した。その後、4,001例の使用成績調査を実施し、1999年4月に再審査申請を行った。その結果、2001年12月に「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された(2001年12月10日付厚生労働省医薬局長通知)。フルフェナジンデカン酸エステル注射液のキット製剤(フルデカシンキット筋注25mg)は、あらかじめ薬液をシリンジ内に充填した製剤で、バイアルからシリンジに採取する操作が省け、針の交換時の誤刺など医療過誤の問題点軽減を目的としている。キット製剤は2002年3月に承認を取得し、9月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 非臨床試験

1) 血液中濃度が長時間持続する。

ラット及びイヌに筋肉内投与すると、投与部位から徐々に血液中に移行し、血液中のエステラーゼによって加水分解されてフルフェナジンとなる。また、その血液中濃度は投与後30日間以上持続する。

2) 薬理作用が長時間持続する。

(2) 臨床試験

1) 4週間に1回の投与で臨床効果が持続する(維持療法に有用)。

2) 経口ハロペリドールとの比較臨床試験にて優れた治療成績を示した。

3) 単独使用により良好な治療成績が得られる。

4) フルデカシン筋注25mgの副作用発現状況は、総症例数4,390例中632例(14.40%)1,045件である。(再審査終了時)

なお、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、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、他のフェノチアジン系化合物で突然死、再生不良性貧血、眼障害、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 :

フルデカシン筋注 25mg
フルデカシンキット筋注 25mg

(2) 洋名 :

Fludecasin INTRAMUSCULAR INJECTION 25mg
Fludecasin Kit INTRAMUSCULAR INJECTION 25mg

(3) 名称の由来 :

FLUphenazine DECAnoate より綴りを取っている。

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

フルフェナジンデカン酸エステル(JAN)

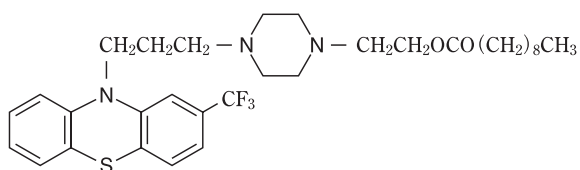
(2) 洋名(命名法) :

Fluphenazine Decanoate (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 : $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$

分子量 : 591.77

5. 化学名(命名法)

2-[4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenothiazin-10-yl]propyl]-1-piperazinyl]ethyl
decanoate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : FD

記号番号 : SQ10, 733

7. CAS 登録番号

5002-47-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

淡黄色～褐黄色の粘稠な液又はろう状の塊, 粉末, 若しくはそれらの混じり合ったもので, わずかにエステルようのにおいがある。

(2) 溶解性：

メタノール, エタノール(99.5)又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく, 酢酸(100)に溶けやすく, 水にほとんど溶けない。

測定温度：20℃

溶媒	1gを溶解するのに要した溶媒量(mL)	「日局」による溶解性の表現
メタノール	0.5以下	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	0.7	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	0.5以下	極めて溶けやすい
酢酸エチル	0.5以下	極めて溶けやすい
ゴマ油	0.5	極めて溶けやすい
酢酸(100)	3	溶けやすい
アセトニトリル	12	やや溶けやすい
水	11,000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

本品は25℃で12～93%相対湿度に21日間放置した時, 重量変化が認められず, 吸湿性を示さなかった。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約30℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 4.3, 8.0 (ピペラジン環の2つの塩基性窒素のpKa)

(6) 分配係数：

クロロホルム/水系(pH1～10)及びオクタノール/水系(pH1～10)での分配係数を求めた。

その結果, 各pH域とも有機溶媒層に100%分配された。

(7) その他の主な示性値：

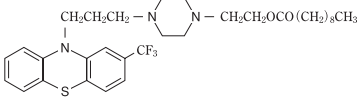
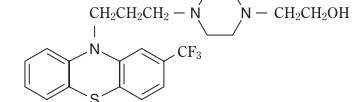
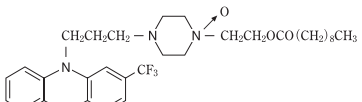
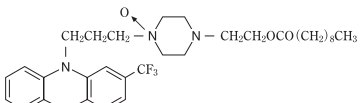
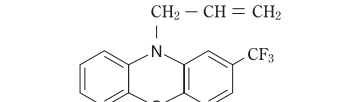
$E_{1cm}^{1\%}$ (260nm)：600 (エタノール(99.5))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

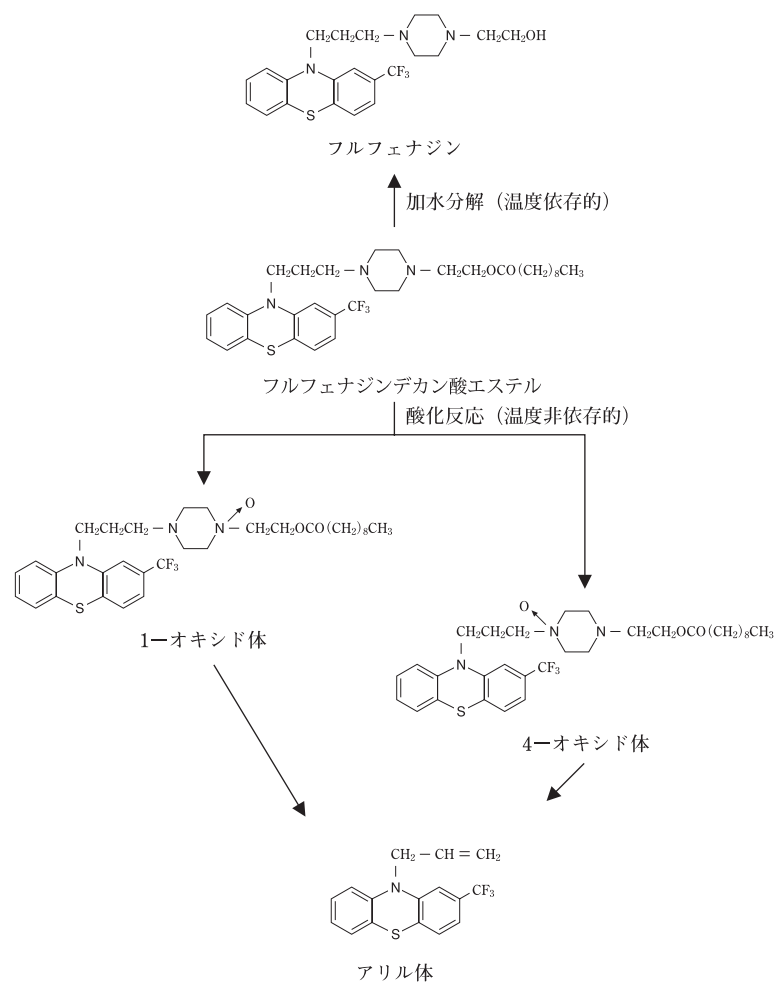
試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	室温		褐色ガラス瓶	3年3ヵ月	フルフェナジンの経時的な増加(規格内)が認められ、3年3ヵ月目には性状が変化した。
加速試験	40℃, 75%RH		褐色ガラス瓶	6ヵ月	1ヵ月目以降性状が変化し、フルフェナジンの経時的な増加(規格内)が認められた。
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶	3ヵ月	1ヵ月目以降性状が変化し、フルフェナジンの経時的な増加(規格内)が認められた。
	湿度	25℃, 80%RH	ガラスシャーレ (開放)	3ヵ月	フルフェナジンの経時的な増加(規格内)が認められた。
		40℃, 75%RH	ガラスシャーレ (開放)	3ヵ月	0.5ヵ月目以降性状が変化し、フルフェナジンの経時的な増加(規格外)が認められた。
	光	室温, 白色蛍光灯	ガラスピーカー (開放)	180万lx・h	変化なし
		室温, 近紫 外線蛍光灯	ガラスピーカー (開放)	3日	変化なし

試験項目：性状, 紫外吸収スペクトル, 赤外吸収スペクトル, 溶状, フルフェナジン, 乾燥減量, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

フルフェナジンデカン酸エステル及びその主な分解物の構造式

構造式	一般名又は化学名	略名
	フルフェナジンデカン酸エステル $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$ (MW = 591.77)	FD
	フルフェナジン $C_{22}H_{26}F_3N_3OS$ (MW = 437.53)	—
	1-[2-(デカノイルオキシ)エチル]-4-[3-[10'-[2'-(トリフルオロメチル)フェノチアジール]プロピル]ピペラジン1-オキシド $C_{32}H_{44}F_3N_3O_3S$ (MW = 607.77)	1-オキシド体
	1-[2-(デカノイルオキシ)エチル]-4-[3-[10'-[2'-(トリフルオロメチル)フェノチアジール]プロピル]ピペラジン4-オキシド $C_{32}H_{44}F_3N_3O_3S$ (MW = 607.77)	4-オキシド体
	10-アリル-2-(トリフルオロメチル)フェノチアジン $C_{16}H_{12}F_3NS$ (MW = 307.34)	アリル体

分解物：フルフェナジンデカン酸エステルは加水分解反応によりフルフェナジンを、また酸化分解反応により酸化分解物(1-オキシド体，4-オキシド体及びアリル体)を生成する。



フルフェナジンデカン酸エステルの分解経路

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 塩化パラジウム試液による呈色反応
- (2) フッ化物の定性反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

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 :

- 区別
油性注射液
- 規格
フルデカシン筋注 25mg : 1 瓶 (1mL) 中にフルフェナジンデカン酸エステル 25mg を含有する。
フルデカシンキット筋注 25mg : 1 シリンジ (1mL) 中にフルフェナジンデカン酸エステル 25mg を含有する。
- 性状
微黄色～褐黄色澄明の油液で, わずかにベンジルアルコールのにおいがある。

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

- フルデカシン筋注 25mg : 窒素置換
フルデカシンキット筋注 25mg : 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

フルデカシン筋注 25mg : 本剤は 1mL 中に下記成分を含有する。

有効成分 〔1 瓶 (1mL) 中〕	フルフェナジンデカン酸エステル	25mg
添加物 〔1 瓶 (1mL) 中〕	ベンジルアルコール ゴマ油	15mg 適量

フルデカシンキット筋注 25mg : 本剤はフルフェナジンデカン酸エステル注射液をシリンジに充填したキット製剤で, 1mL 中に下記成分を含有する。

有効成分 〔1 シリンジ (1mL) 中〕	フルフェナジンデカン酸エステル	25mg
添加物 〔1 シリンジ (1mL) 中〕	ベンジルアルコール ゴマ油	15mg 適量

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) 電解質の濃度 :

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

フルデカシン筋注 25mg

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℃*1		褐色ガラスバイアル+紙箱	2年	類縁物質が経時的に増加(規格なし)し含量が低下(規格内)したが,他の試験項目は変化なし。
	室温*2		褐色ガラスバイアル	2年3ヵ月	フルフェナジンが経時的に増加(規格なし)し含量の低下(規格内)が認められたが,他の試験項目は変化なし。
加速試験*2	40℃, 75%RH		褐色ガラスバイアル	6ヵ月	4ヵ月目以降外觀が褐黄色に変色し,フルフェナジンが経時的に増加(規格なし)し含量の低下(規格内)が認められたが,他の試験項目は変化なし。
苛酷試験*2	温度	50℃	褐色ガラスバイアル	3ヵ月	2ヵ月目以降外觀が褐黄色に変色し,フルフェナジンが経時的に増加(規格なし)し含量の低下(規格内)が認められたが,他の試験項目は変化なし。
	光	室温, 白色蛍光灯	褐色ガラスバイアル	180万lx・h	変化なし
		室温, 近紫外線蛍光灯	褐色ガラスバイアル	3日	変化なし

*1. 試験項目 : 外觀, 類縁物質, 残留酸素, 水分, 含量

*2. 試験項目 : 性状, 類縁物質, 残留酸素, 無菌試験, 水分, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

フルデカシンキット筋注 25mg

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		ガラスシリンジ +滅菌袋+紙箱	2年	フルフェナジン及び類縁物質が経時的に増加(いずれも規格内)し, 含量の低下(規格内)が認められた。また, 不溶性微粒子数の増加(規格内)傾向が認められたが, 他の試験項目は変化なし。
加速試験*2	40℃, 75%RH		ガラスシリンジ +滅菌袋+紙箱	6ヵ月	フルフェナジンが経時的に増加(規格外)し, 含量の低下(規格内)が認められた。
苛酷試験	温度	50℃*3	ガラスシリンジ +滅菌袋+紙箱	30日	フルフェナジンが経時的に増加(規格内)し, 含量の低下(規格内)が認められた。
	光	25℃, D65 ランプ (2000lx) *4	ガラスシリンジ +滅菌袋	121 万 lx・h 300W・h/m ²	変化なし

*1. 試験項目：外観, 純度試験[液体クロマトグラフィー(HPLC)], 水分, 不溶性微粒子試験, 紫外可視吸光度, 含量

*2. 試験項目：性状, 純度試験[液体クロマトグラフィー(HPLC), 薄層クロマトグラフィー(TLC)], 溶出物試験, 水分, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 無菌試験, 含量

*3. 試験項目：性状, 純度試験[液体クロマトグラフィー(HPLC)], 含量

*4. 試験項目：性状, 純度試験[液体クロマトグラフィー(HPLC)], 水分, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 溶出試験, 含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

油性注射剤のため他剤との配合混注は避けること。

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

- (1) 塩化パラジウム(Ⅱ)試液による呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

フルフェナジン(加水分解物)

1-オキシド体, 4-オキシド体, アリル体(酸化分解物)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

フルデカシンキット筋注 25mg の使用方法については、「XⅢ. 備考」を参照すること。

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

○フルデカシン筋注 25mg

通常成人には、フルフェナジンデカン酸エステルとして1回 12.5mg ～ 75mg を4週間隔で筋肉内注射する。

薬量及び注射間隔は病状又は本剤による随伴症状の程度に応じて適宜増減並びに間隔を調節する。

なお、初回用量は、可能な限り少量より始め、50mgを超えないものとする。

○フルデカシンキット筋注 25mg

通常成人には、フルフェナジンデカン酸エステルとして1回 12.5 ～ 75mg を4週間隔で筋肉内注射する。

薬量及び注射間隔は病状又は本剤による随伴症状の程度に応じて適宜増減並びに間隔を調節する。

なお、初回用量は、可能な限り少量より始め、50mgを超えないものとする。

3. 臨床成績

<フルデカシン筋注 25mg の臨床成績>

(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：

統合失調症に対する有効率は、中等度改善以上 28.4% (107例/377例)、軽度改善以上 59.7% (225例/377例)であった。また、投与量及び投与間隔はそれぞれ約 70%が1回 25.0 ～ 50.0mg、4週間隔であった¹⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

<単回投与試験²⁾>

目的	安全性及び体内動態を検討
対象	慢性統合失調症患者* ¹ 6例(男4例, 女2例)
投与方法	フルフェナジンデカン酸エステル 25mg を1回投与
検査項目	錐体外路症状及びそれ以外の副作用, 臨床検査値
結果	・ 4週間の観察期間中に症状の悪化した症例は認められなかった。 ・ 副作用：認められなかった。 ・ 臨床検査値異常：白血球増多1件, LDH上昇1件, 中性脂肪上昇1件, 尿酸上昇1件, PRL上昇2件が4例に認められた。 本剤の4週間にわたる効果持続が確認された。

2) 工藤 義雄 他：臨床精神医学 1990；19 (13)：1935-1953

<連続投与試験³⁾>

目的	安全性及び体内動態を検討
対象	慢性統合失調症患者 ^{※1} 6例(男2例,女4例)
投与方法	フルフェナジンデカン酸エステル 1回 25～50mg を4週間間隔で6回投与(中止2例:1例は転院により1回のみ,1例は副作用により2回のみ)
検査項目	錐体外路症状及びそれ以外の副作用,臨床検査値
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状の悪化した症例は認められなかった。 ・ 副作用:5例^{※2} (いずれも軽～中等度)に認められた。 ・ 臨床検査値異常:PRL異常1件,CK(CPK)上昇1件が2例に認められた。 <p>本剤の4週間にわたる効果持続が確認された。錐体外路症状を含む副作用が出現し,中止例が1例認められた。</p>

3) 山下 謙二 他:臨床精神医学 1990;19(13):1954-1964

※1. 本剤は強い薬理作用を有し,かつ持続性製剤であるため健常成人に投与する場合は推定臨床投与量よりも低用量を投与せざるを得ないが,低用量投与では経時的な血漿中濃度の検討は困難である。また,単回投与においては4週間,連続投与においては24週間の観察期間を要し,その期間,行動を束縛することは不可能である。そのため,健常成人ではなく,慢性統合失調症患者に投与した。

※2. 副作用

52歳・女:アカシジア,食欲不振,眩暈,不安,悪心・嘔吐,視覚障害,不眠,パーキンソニズム

20歳・女:アカシジア,パーキンソニズム,食欲不振,便秘,視覚障害,口渇,倦怠感

24歳・男:パーキンソニズム,アカシジア,視覚障害,倦怠感,抑うつ

34歳・女:口渇,鼻閉

31歳・男:パーキンソニズム,アカシジア

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

目的	臨床常用量の検討, 連続投与における有効性, 安全性, 有用性の検討及び血中濃度推移の検討 ^{2~7)}
対象	統合失調症患者 42 名 (男 26 例, 女 16 例)
試験方法	多施設オープン試験
使用薬剤	1 バイアル中フルフェナジンデカン酸エステル 25mg
併用薬剤	原則として他の抗精神病薬は使用しない。他の向精神薬, 睡眠導入剤, 抗パーキンソン剤及び他の薬剤については規定しなかった。Wash Out は行わなかった。
投与方法	フルフェナジンデカン酸エステル 12.5 ~ 50.0mg を原則として 4 週間ごとに 6 ヶ月 (少なくとも 3 ヶ月以上) 臀筋内投与
検査項目	Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), 慶應大学式精神症状評価尺度 (KORS), 重症度, 全般改善度, 錐体外路症状及び副作用, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査, 理化学検査, 血圧など。
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最終全般改善度：「中等度改善」以上 21.4% (9/42), 「軽度改善」以上 54.8% (23/42) ・ 最終概括安全度：「副作用なし」 54.8%, 「軽い副作用が出現したが試験継続」 35.7%, 「副作用のため減量又は治療にて試験継続」 7.1%, 「副作用 (悪性症候群前駆期症状の発現) のため試験を中止」 2.4% ・ 全般有用度：「かなり有用」以上 28.6%, 「やや有用」以上 81.0% ・ 副作用：パーキンソニズム 12 件, 倦怠感 5 件, アカシジア, 口渇各 4 件, 不眠 2 件, 頻脈, 心悸亢進, 便秘, 視覚障害, 月経異常, 射精不能, 不安, 易刺激, 頭痛, 光線過敏症, 脱毛各 1 件 ・ 臨床検査値異常：PRL 上昇 5 件, LH 上昇 4 件, 好中球, 好酸球, ALT(GPT), γ-GTP 及び CK(CPK) の上昇並びに血色素量及び TSH の減少が各々 2 件など。 ・ 血中濃度の推移：「VII. 薬物動態に関する項目」の「(3) 通常用量での血中濃度」の項参照。 <p>以上の結果から, 本剤の臨床常用量 12.5 ~ 75.0mg で効果は 4 週間もしくはそれ以上持続することが認められ, 安全性においても副作用のため中止したのは 1 例のみで, 有用度においても「やや有用」以上で 81.0% を示したことから, 本剤の安全性及び有用性が認められたと考えられた。</p>

2) 工藤 義雄 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1935-1953

3) 山下 謙二 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1954-1964

4) 工藤 義雄 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1984-1998

5) 恩田 光信 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2023-2032

6) 太田 保之 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2061-2074

7) 阿部 哲夫 他：薬理と治療 1991 ; 19 (1) : 359-371

目的	臨床常用量の検討, 連続投与における有効性, 安全性, 有用性の検討 ^{4~6, 8~11)}
対象	統合失調症患者 145 例(男 82 例, 女 63 例)
試験方法	多施設オープン試験
使用薬剤	1 バイアル中フルフェナジンデカン酸エステル 25mg
併用薬剤	原則として他の抗精神病薬は使用しない。他の向精神薬, 睡眠導入剤, 抗パーキンソン剤及び他の薬剤については規定しなかった。Wash Out は行わなかった。
投与方法	初回投与量は 50.0mg までとし, その後は症状に応じ, 最高 100.0mg までを原則として 4 週間ごとに 3 ヶ月以上 6 ヶ月まで筋肉内投与 ^{注)}
検査項目	Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), 慶應大学式精神症状評価尺度 (KORS), 重症度, 全般改善度, 錐体外路症状及び副作用, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査, 理化学検査, 血圧など。
結果	<ul style="list-style-type: none"> 最終全般改善度: 「中等度改善」以上 31.0%(45/145), 「軽度改善」以上 68.3%(99/145) 最終概括安全度: 「副作用なし」 64.1%, 「軽い副作用が出現したが試験継続」 8.3%, 「副作用のため減量又は治療にて試験継続」 26.2%, 「副作用のため試験を中止」 1.4% 全般有用度: 「かなり有用」以上 53.1%, 「やや有用」以上 88.3% 副作用: パーキンソニズム 21 件, アカシジア 16 件, 不眠 13 件, 便秘 10 件, 悪心・嘔吐, 倦怠感各 6 件, 急性ジストニア, 食欲不振各 5 件, ジスキネジア, 腹部膨満, 月経異常, 易刺激, 興奮各 4 件, 血圧低下, 視覚障害, 眠気, 眩暈, 頭痛各 3 件, 頻脈, 不安, 発汗各 2 件, 遅発性ジスキネジア, 心悸亢進, 口渇, 食欲亢進, 体重増加, 体重減少, 焦燥感, 発疹, 瘙癢, 脱力感各 1 件 臨床検査値異常: PRL 上昇 34 件, 中性脂肪及び CK(CPK)の上昇各 6 件, 単球の減少及び Al-P の上昇が各 5 件, 血色素量及び尿酸の減少並びにγ-GTP 上昇が各々 4 件など。 <p>以上の結果から, 本剤の臨床常用量は 12.5 ~ 75.0mg で効果は 4 週間もしくはそれ以上持続することが認められ, 本剤の安全性及び有用性が認められた。</p>

4) 工藤 義雄 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1984-1998

5) 恩田 光信 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2023-2032

6) 太田 保之 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2061-2074

8) 田代 哲男 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1999-2014

9) 豊田 純三 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2015-2022

10) 武田 俊彦 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2033-2040

11) 帆秋 善生 他: 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2041-2060

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 12.5mg ~ 75mg を 4 週間隔で筋肉内投与である。

(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¹²⁾ :

経口ハロペリドールを対照薬として実薬とプラセボを組み合わせたダブル・ダミー方式の二重盲検法による比較臨床試験で、同等の安全性と、有意に優れた改善度及び有用度が認められた。

12) 金野 滋 他：臨床評価 1991 ; 19 (1) : 15-45

3) 安全性試験^{13~15)} :

目的	長期連続投与における有用性の検討
対象	統合失調症患者 63 例(男 28 例, 女 35 例)
試験方法	多施設オープン試験
使用薬剤	1 バイアル中フルフェナジンデカン酸エステル 25mg
併用薬剤	原則として他の抗精神病薬は使用しない。他の向精神薬, 睡眠導入剤, 抗パーキンソン剤及び他の薬剤については規定しなかった。Wash Out は行わなかった。
投与方法	12.5 ~ 50.0mg を原則として 4 週間ごとに 1 年(少なくとも 6 ヶ月以上)筋肉内投与(1 回当たりの投与量の分布は 5.0 ~ 100.0mg であった。) ^{注)}
検査項目	Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), 慶應大学式精神症状評価尺度(KORS), 重症度, 全般改善度, 錐体外路症状及び副作用, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査, 理化学検査, 血圧など。
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最終全般改善度：「中等度改善」以上 42.9% (27/63), 「軽度改善」以上 58.7% (37/63) ・ 最終概括安全度：「副作用なし」 44.4%, 「軽い副作用が出現したが試験継続」 23.8%, 「副作用のため減量又は治療にて試験継続」 20.6%, 「副作用のため試験を中止」 9.5%, 「不明」 1.6% ・ 全般有用度：「かなり有用」以上 65.1%, 「やや有用」以上 76.2% ・ 副作用：アカシジア 20 件, パーキンソニズム 10 件, 倦怠感 8 件, 不眠 7 件, 眠気 6 件, 口渇 5 件, 血圧降下 4 件, 便秘, 頭痛, 不安, 鼻閉各 3 件, 頻脈, 心悸亢進, 視覚障害, 月経異常, 眩暈, 易刺激各 2 件, 急性ジストニア, 遅発性ジスキネジア, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 腹部膨満, 興奮, 硬結各 1 件 ・ 臨床検査値異常：PRL 上昇 6 件, ヘマトクリット値及び血色素量の減少各 3 件, TSH 上昇及び総蛋白減少が各 2 件

13) 山下 謙二 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1973-1983

14) 功刀 弘 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2075-2081

15) 原岡 陽一 他：臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2082-2091

注) 承認外用法・用量使用症例を含む。本剤の承認されている用法・用量は 1 回 12.5mg ~ 75mg を 4 週間隔で筋肉内投与である。

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)：

使用成績調査：

1993年9月1日から1997年1月18日までの4年間に全国379施設を対象に連続調査方式により実施した。

有効性の解析対象症例は3,902例で、主治医による5段階6区分の改善度評価(著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化, 判定不能)に基づき、「中等度改善」以上を有効例, 「不変」及び「悪化」を無効例とした。有効率は36.9% (1,438/3,902例), 無効率は28.2% (1,099/3,902例)であった。

解析の結果, 治療区分, 年齢, 投与期間, 有効性に影響を及ぼす薬剤との併用(抗躁薬, 抗精神病薬), 合併症(神経系, 感覚器の疾患)において無効率に有意差が認められた。

安全性評価対象症例4,001例中副作用発現症例率は11.77% (471/4,001例)であった。主な副作用はパーキンソニズム・パーキンソン症候群177件, アカシジア73件, 振戦等29件, 肝機能異常あるいは肝機能障害21件, 不眠症19件であった。副作用の詳細については, VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目参照。

特定使用成績調査：

使用成績調査として収集した症例を対象に高齢者(65歳以上), 腎機能障害患者(合併症として), 肝機能障害患者(合併症として), 妊産婦のいずれかに該当する症例について, 安全性及び有効性を検討した。有効性の判定は, 主治医による5段階6区分の改善度評価(著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化, 判定不能)に基づき, 「中等度改善」以上を有効例, 「不変」及び「悪化」を無効例とした。

○ 高齢者

高齢者における有効率は37.5% (45/120例), 無効率は22.5% (27/120例)であった。副作用発現症例率は18.03% (22/122例)で使用成績調査全体での発現率11.77%に比して高かったが, 高齢者に特有の傾向は認められなかった。

○ 腎機能障害患者

腎機能障害患者における有効率は25.0% (3/12例), 無効率は8.3% (1/12例)であった。副作用発現症例率は25.00% (3/12例)でこれらは全て肝疾患を合併していた症例でみられた肝・胆管系障害であった。

○ 肝機能障害患者

肝機能障害患者における有効率は37.4% (55/147例), 無効率は19.7% (29/147例)であった。副作用発現症例率は18.83% (29/154例)で

使用成績調査全体での発現率11.77%に比して高かったが、肝・胆管系障害及び代謝栄養障害での頻度が高いためと考えられた。

○妊産婦

該当症例は2例で、有効性については1例が判定不能(人工中絶による投与中止)、他の1例は著明改善であった。副作用はみられなかった。

○長期使用

使用成績調査において長期使用が可能であった症例を対象に、レトロスペクティブ方式により最長3年間の追跡調査(使用成績調査での期間を含めると最長で6年間)を実施した。

有効性について875例が解析対象とされ、無効率は28.34%(248/875例)であった。安全性について副作用発現率は16.47%(171/1,038例)で、主な副作用はパーキンソニズム5.3%、 γ -GTP上昇1.5%、アカシジア1.6%等であり、重篤な副作用として横紋筋融解症1例、悪性症候群3例がみられた。

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

塩酸フルフェナジン
フルフェナジンマレイン酸塩
フェノチアジン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

フルフェナジンデカン酸エステルは筋肉内投与後緩徐に血中へ移行し、移行後は速やかに加水分解されてフルフェナジンとなり、薬理作用を発現する¹⁶⁾。

フルフェナジンの作用機序は、まだ完全には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¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) *in vitro* ラット線条体への³H]-SCH23390 及び³H]-Spiroperidol 結合抑制試験¹³⁾

ラット線条体ドパミン D₁ 及び D₂ 受容体に対するフルフェナジンの IC₅₀ 値はそれぞれ 19.5nmol/L 及び 4.28nmol/L を示し、フルフェナジンのドパミン受容体に対する高い親和性が認められた。なお、フルフェナジンデカン酸エステルの IC₅₀ 値はフルフェナジンとほぼ同等であった。

フルフェナジンのドパミン受容体に対する親和性 (IC₅₀ 値, nmol/L)

薬物	D ₁	D ₂
	³ H]-SCH23390	³ H]-Spiroperidol
フルフェナジン	19.5	4.28
フルフェナジンデカン酸エステル	21.4	3.83

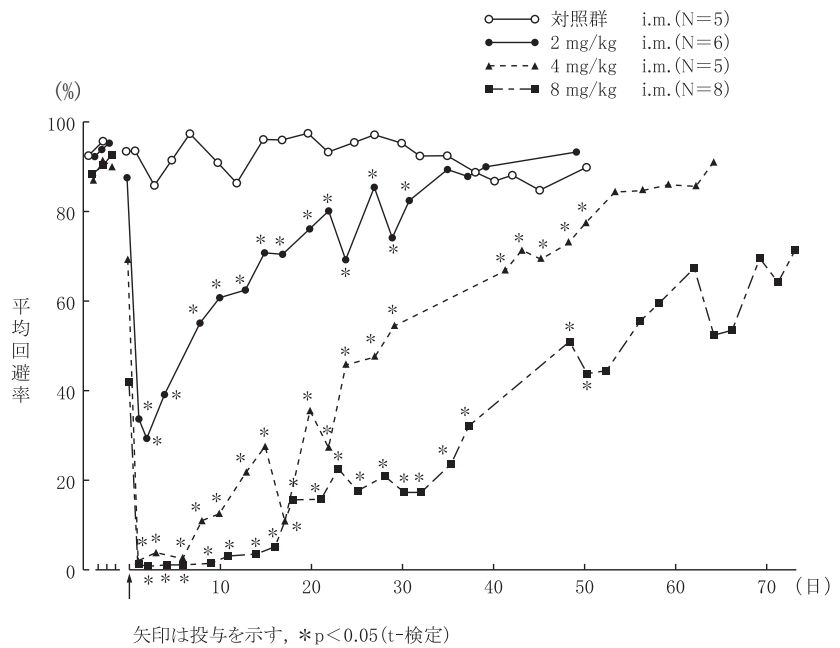
2) *in vivo* 試験

マウス及びラットでは、筋肉内投与により、弁別回避反応に対する持続的抑制作用^{18,19)}、メタンフェタミン誘発運動興奮に対する抑制作用²⁰⁾及びアポモルフィン誘発常同行動に対する持続的抑制作用²¹⁾が認められた。

① 弁別回避抑制反応^{18,19)}

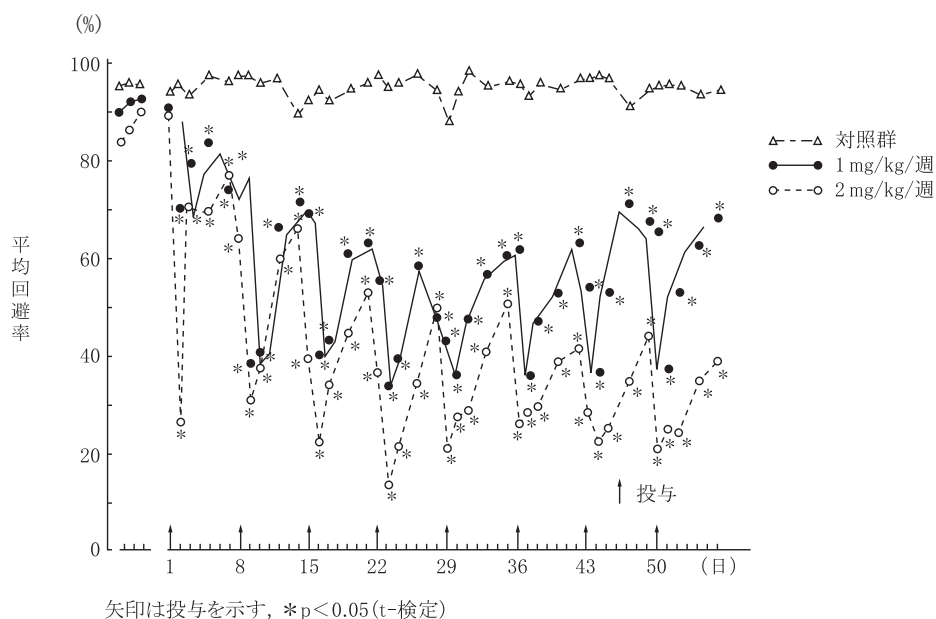
視聴覚刺激に呼応してレバーを押すことで電撃ショックを回避するよう条件付けたラットを用いて、弁別回避反応に及ぼすフルフェナジンデカン酸エステルの抑制反応を検討した。

フルフェナジンデカン酸エステル投与により回避反応は著しく抑制され、反応率及び回避率がともに低下した。また、回避反応抑制効果は、投与3日後が最大で、4及び8mg/kg投与では反応率がほぼゼロにまで低下し、回避率も投与前の約1/4のレベルまで減少した。2mg/kg投与では反応率と回避率が投与前値のそれぞれ約50%及び30%にまで低下した。投与3日後から回避反応は次第に回復し始めたが、2及び4mg/kg投与群では回避反応抑制効果はそれぞれ30日及び50日間持続し、8mg/kg投与群では100日間以上にわたって回避反応を抑制した。



フルフェナジンデカン酸エステル単回投与後のラット弁別回避反応

また、フルフェナジンデカン酸エステル1及び2mg/kgを1週間に1回、8週間にわたって反復投与し、同様に検討した結果、フルフェナジンデカン酸エステル投与1～2日後には用量依存的な回避反応の抑制が認められた。回避反応はその後緩徐に回復する傾向がみられたが、1週間以内に投与前のレベルまでには到達しなかった。すなわち、反復投与期間を通して用量依存的でしかもV字型の回避反応抑制効果の週間変動が繰り返され、その抑制効果は5回目の投与まで増強した。



フルフェナジンデカン酸エステル(1及び2mg/kg筋肉内)1週間隔で8週間投与した場合のラット弁別回避反応

なお、フルフェナジンデカン酸エステル投与後の血中フルフェナジン濃度推移は、フルフェナジンエナント酸エステルに比較してフルフェナジンデカン酸エステル投与の場合に3～4倍持続することが計算値より推定されており、本剤の薬理作用の持続性と相関していた。

② メタンフェタミン誘発運動興奮抑制作用²⁰⁾

マウスを用いてメタンフェタミン誘発運動興奮に対するフルフェナジンデカン酸エステルの抑制作用を検討した。メタンフェタミン誘発自発運動(ambulation)は、フルフェナジンデカン酸エステル前投与(9mg/kgを1時間前に筋肉内投与)により抑制がみられた。

③ アポモルフィン誘発常同行動抑制作用²¹⁾

マウスを用いてアポモルフィン誘発常同行動に対するフルフェナジンデカン酸エステルの抑制作用を検討した。常同行動(舌なめずり行動)はフルフェナジンデカン酸エステル5mg/kg投与では3日後、10mg/kg投与では5日後、20mg/kg投与では14日後まで抑制が認められ、アポモルフィンに対する明らかな拮抗作用を示した。

3) 代謝物の薬理作用¹³⁾

代謝物のラット線条体ドパミン受容体に対する親和性(IC₅₀値, nmol/L)

薬物	D ₁	D ₂
	[³ H]-SCH23390	[³ H]-Spiroperidol
7-ヒドロキシフルフェナジン(M1)	223	6.70
フルフェナジンスルホキシド(M2)	385	89.4
フルフェナジン N-オキシド(M3)	5480	769

7-ヒドロキシフルフェナジン及びフルフェナジンスルホキシドはフルフェナジンデカン酸エステル同様、マウスにおいて open-field 法による自発運動²¹⁾及びメタンフェタミン誘発運動興奮²⁰⁾を抑制し、体温降下作用及びカタレプシー誘発作用を示した。ラット²²⁾においてはアポモルフィン誘発の常同行動を抑制した。

代謝物の作用発現はフルフェナジンに比較して遅く、また、フルフェナジンスルホキシドの作用は7-ヒドロキシフルフェナジンよりやや弱く、*in vitro*でのドパミン受容体に対する親和性と一致する結果であった。

(3) 作用発現時間・持続時間：

前記(2)項参照

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

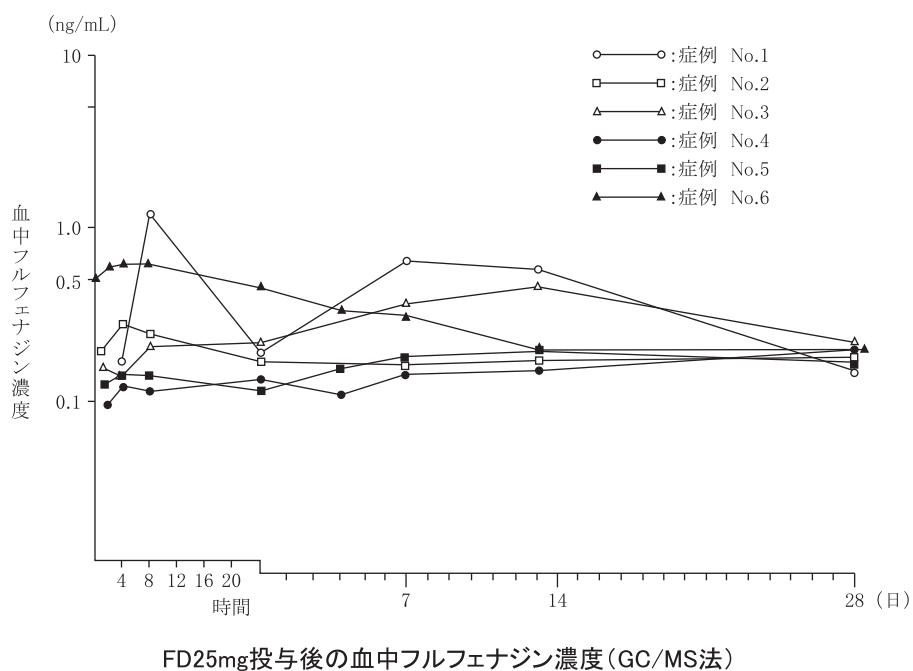
(2) 最高血中濃度到達時間：

フルフェナジンデカン酸エステルは筋肉内投与後緩徐に血中に移行するため、個体差による変動が認められ、一定の値は示されていない。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾：

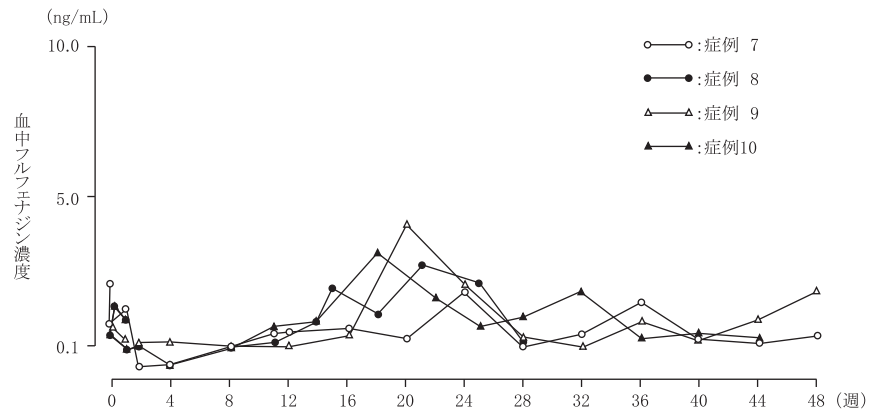
<単回投与>

統合失調症患者(6例)にフルフェナジンデカン酸エステル(FD) 25mgを1回筋肉内投与後の血漿中フルフェナジン濃度は、1日目以降0.12～0.64ng/mLで推移し、投与後28日目には0.15～0.21ng/mLを示した。



<連続投与>

4週間隔で投与した連続投与試験では、血漿中フルフェナジン濃度は個体差はあるものの5回投与でほぼプラトーに達した。12回にわたる長期投与例においてもプラトーに達した後は血漿中濃度の上昇傾向は認められなかった。



FD長期投与例における血中フルフェナジン濃度(GC/MS法)

(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

投与後の血中濃度は検出限界に近い低値であり、その消失は非常に緩徐であることから、薬物速度論的パラメータは算出できなかった。

(フルフェナジンはヒト血漿蛋白に対し97%以上の高い結合率を示した。)

(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

(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>

フルフェナジンはヒト血漿蛋白に対し 97%以上の結合率を示した。

3. 吸収

フルフェナジンデカン酸エステルは筋肉内投与後緩徐に血中に移行し、エステラーゼによりフルフェナジンに変換される。

<参考>動物のデータ¹⁶⁾

雄ラット及びイヌに 5mg/kg 筋肉内投与した際の薬動学的パラメータを下表に示す。

ラット及びイヌにおける薬動学的パラメータ (n = 3)

動物種	tmax (day)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (day)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)
ラット	4	10.66	29	0.516
イヌ	7	9.67	26	0.442

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物のデータ¹⁶⁾

雄ラットに ¹⁴C-フルフェナジンデカン酸エステルを筋肉内投与後、7日目の放射能濃度は、下垂体に血漿中濃度の 13 倍、線条体に 11 倍、以下大脳皮質、視床、海馬、橋・延髄、中脳視床下部、小脳の順に 5.6 ~ 7.1 倍の濃度が認められた。

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ²³⁾

妊娠 5 日目ラットに ¹⁴C-フルフェナジンデカン酸エステルを筋肉内投与した際の胎児濃度は、投与後 7 日では母体血漿とほぼ同濃度であったが、投与後 14 日では 3.3 倍の濃度を示した。胎児組織では肝臓が最も高い濃度を示し、血液が最も低かった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ²³⁾

分娩直後の哺育中ラットに ¹⁴C-フルフェナジンデカン酸エステルを筋肉内投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後 9 日に 4.91ng/mL (フルフェナジンデカン酸エステル換算)を示した後、17 日では 9 日の濃度の 48% に低下した。投与後 9 日及び 13 日の乳汁中濃度は血漿中濃度の約 2 倍であった。

(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>動物のデータ¹⁶⁾

雄ラットに ¹⁴C-フルフェナジンデカン酸エステルを筋肉内投与後、7 日目に放射能濃度は内側腸骨リンパ節で最高値を示し、次いでハーダー腺、肝臓、肺、腎臓、精巣上体、膵臓及び甲状腺で高値であった。

投与後 28 日ではハーダー腺及び肝臓で高値を示し、次いで腎臓、内側腸骨リンパ節、甲状腺、肺及び脾臓で高値であった。

投与後 84 日目には甲状腺と脾臓が 7 日目の 37 及び 32% に、他の組織は 15% 以下に低下した。

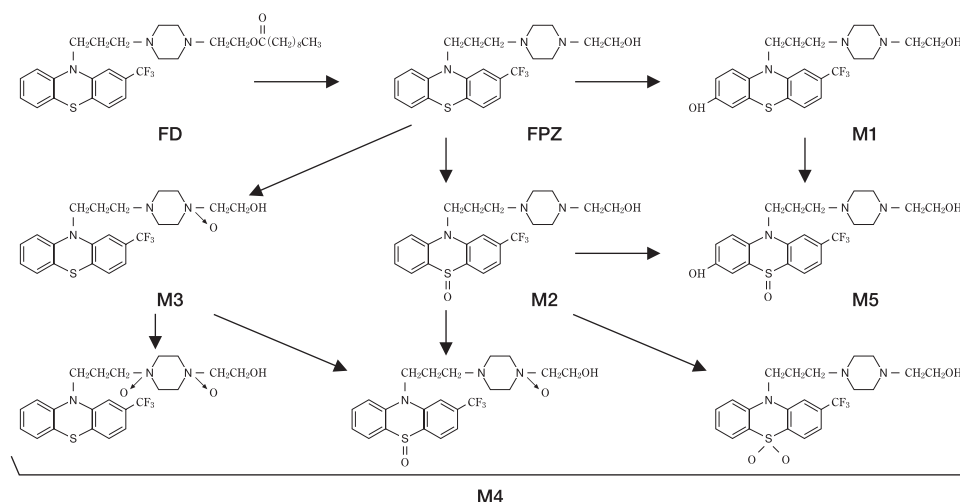
フルフェナジンデカン酸エステルは投与後脳内に分布し、中でも線条体で高値を示した。一方、投与部位では投与後 7、28 及び 84 日目にそれぞれ投与量の 61.2、15.4 及び 3.2% が認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

<参考>外国人のデータ²⁴⁾

フルフェナジンデカン酸エステルは筋肉内投与後緩徐に血中に移行し、エステラーゼによりフルフェナジンに変換される。その後は肝臓で代謝され、主として糞中に排泄される。主代謝物として 7-ヒドロキシフルフェナジン及びフルフェナジンスルホキシドが同定された。



フルフェナジンデカン酸エステルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

CYP2D6

(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：

フルフェナジンデカン酸エステルは筋肉内投与後緩徐に血中に移行し、加水分解によりフルフェナジンに変換される。

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及びフルフェナジンスルホキシド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¹³⁾。

(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：

<参考>外国人のデータ²⁵⁾

尿中, 糞中

(2) 排泄率：

<参考>外国人のデータ²⁵⁾

統合失調症患者(3例)にフルフェナジンデカン酸エステル 25mg を単回筋肉内投与後の累積尿糞中回収率(30日間)は10～23%であった。

(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) 昏睡状態の患者〔昏睡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・麻酔剤等の中樞神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中樞神経抑制剤の作用を延長し増強させる。〕
- (3) 重症の心不全患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) パーキンソン病の患者〔錐体外路症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 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
- (6) アドレナリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照)
- (8) クロザピンを投与中,あるいは投与を検討されている患者〔クロザピンは原則として単剤で使用し,他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。〕(「相互作用」の項参照)

<解説>

- (1) フェノチアジン系薬剤は中樞神経抑制作用を有し,昏睡状態を増強する^{a)}。
- (2) 中樞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樞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) アドレナリン作動性 α -受容体遮断作用や末梢血管拡張作用及び中樞神経抑制作用の一部としての血圧反応機能の低下などが要因となり症状を悪化させるおそれがある^{d)}。
- (4) 錐体外路症状を悪化させるおそれがある^{d)}。
- (5) 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。
- (6) 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)}。
- (7) 「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照
- (8) 「相互作用」の項参照

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^{a)}。

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(現段階では定められていない)

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(現段階では定められていない)

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) 薬物過敏症の患者
- (6) 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。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (8) 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。]

<解説>

- (1) 肝障害又は血液障害を悪化させるおそれがある^{a)}。
- (2) 褐色細胞腫, 動脈硬化症, 心疾患の疑いのある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り痙攣閾値を低下させることがある^{a)}。

- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 「高齢者への投与」の項参照
- (8) 本剤投与中の患者が、高温環境にある場合、体温調節中枢を抑制するため、高熱反応を起こすおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、抗精神病薬の長期投与が必要な慢性精神病患者に使用するものである。本剤を用いる場合は、過去の治療で抗精神病薬の投与により症状が安定した患者に投与することが望ましい。
- (2) 本剤の投与にあたっては、本剤が持効性製剤であることを考慮して、初回用量は患者の既往歴、病状、過去の抗精神病薬への反応に基づいて決める。なお、複数の抗精神病薬を使用している場合は、可能な限り整理した後、できるだけ低用量より始め、必要に応じ漸増することが望ましい。投与初期に用量の不足による精神症状の再発の可能性も考えられるが、その場合には原則として、本剤以外の抗精神病薬の追加が望ましい。また、次回投与時にはその間の十分な臨床観察を参考に用量調節を行う必要がある。
- (3) 本剤による副作用の種類はフルフェナジン製剤のそれと同様のものであるが、本剤が持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意する必要がある。
 - 1) 本剤投与においても、他のフルフェナジン製剤と同様、**Syndrome malin**（悪性症候群）や重篤な錐体外路症状に対しては抗パーキンソン剤等による対症療法を速やかに行うこと（「副作用」の項参照）。
 - 2) 誤用等による過量投与により呼吸抑制、血圧低下、過度の鎮静等が生じた場合には、気道の確保、人工呼吸、輸液・血漿・アルブミン製剤・ノルアドレナリン等の昇圧剤（アドレナリンは禁忌）等による血圧の確保等の処置を行うこと。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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)～(3) 本剤は、持効性製剤であることから、投与にあたっては考慮が必要である。
- (4) 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記載している。
- (5) 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ので記載している。
- (6) 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。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

(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。
クロザピン (クロザリル)	クロザピンは、原則として単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は筋肉内投与後緩徐に血中に移行し、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、クロザピンと併用しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

<解説>

- ・アドレナリン：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)}。
- ・クロザピン：「臨床症状・措置方法」参照。

(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。
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ため, 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。

<解説>

- ・ **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, c, f}。
- ・ **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。一方、抗コリン剤はフェノチアジン系薬剤の抗精神病作用の抑制作用を有する^g。
- ・ **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^h。
- ・ **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があるⁱ。
- ・ **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^{j, k}。
- ・ **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^{l, m}。
- ・ **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ⁿ。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

フルデカシン筋注 25mg の副作用発現状況
 総症例数 4,390 例中 632 例(14.40%) 1,045 件の副作用が報告されている。主な副作用はパーキンソニズム 249 件(5.67%), アカシジア 127 件(2.89%)等の錐体外路症状, 不眠 51 件(1.16%), 倦怠感 32 件(0.73%)等であった。(再審査終了時)

(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)(0.1%未満)：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な処置を行うこと。
- 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)**(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、異常が認められた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。
- 5) **遅発性ジスキネジア**(頻度不明)：抗精神病薬の長期投与により、遅発性ジスキネジア(口周部、四肢等の不随意運動)が発症することがある。通常、抗パーキンソン剤を投与しても、この症状は軽減しない場合があり、本剤投与の継続の必要性を、他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。
- 6) **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、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。
- 2) **再生不良性貧血**：他のフェノチアジン系化合物(クロロプロマジン)で、再生不良性貧血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こと。

- 3) **眼障害**：他のフェノチアジン系化合物(クロルプロマジン)の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報告されている。
- 4) **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報告されている。

<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側面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**：抗精神病薬共通の注意事項。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,顆粒球減少症,白血球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ⁿ⁾。
- 3) **麻痺性イレウス**：本剤投与との関連性が否定できない麻痺性イレウスを来したとする症例が集積されている。
- 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,抗精神病薬は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^{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が,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ている^{a)}。
- 6) **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^{p)}。

(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		脈拍上昇	血圧降下, 頻脈, 心悸亢進	心電図異常
肝臓 ^{注1)}		ビリルビン上昇, アルブミン減少	AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP 上昇	総タンパクの減少, Al-P, LDH, A/G 比の上昇
錐体外路症状 ^{注3)}		パーキンソン症候群(振戦, 筋強剛, 流涎等) ^{注2)}	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, 構音障害, 舌のもつれ等), アカシジア(静坐不能)	
眼			視覚障害	
過敏症 ^{注4)}				発疹, 光線過敏症
血液		リンパ球減少, 単球減少, 血小板減少性紫斑病 ^{注1)}		貧血, 顆粒球減少, 血小板減少
消化器			便秘, 悪心・嘔吐, 腹部膨満, 口渇	食欲亢進
内分泌			月経異常	体重増加, 体重減少, 射精不能
精神神経系			不眠, 不安, 易刺激, 眠気, 眩暈, 頭痛, 興奮, 抑うつ, 昏迷	焦燥感
その他		BUN 上昇	倦怠感, 鼻閉, 脱力感, 発熱, CK(CPK)上昇	脱毛, 発汗, 集中力障害, 痙攣

注1) 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。
注2) 5%以上
注3) これらの症状があらわれた場合には, 必要に応じて抗パーキンソン剤の投与等, 適切な処置を行うこと。
注4) 異常が認めら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：

○副作用発現率(フルデカシン筋注 25mg の副作用発現状況)

	承認時までの状況	承認時以降の累計	計
調査症例数	389	4,001	4,390
副作用発現症例数	161	471	632
副作用発現件数	415	630	1,045
副作用発現症例率	41.39%	11.77%	14.40%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
光線過敏症	1(0.26)	—	1(0.02)
紅斑	—	1(0.02)	1(0.02)
顔面紅斑	—	1(0.02)	1(0.02)
そう痒	1(0.26)	—	1(0.02)
そう痒症〔皮膚〕	—	1(0.02)	1(0.02)
脱毛(症)	1(0.26)	1(0.02)	2(0.05)
小水疱性皮疹	—	1(0.02)	1(0.02)
発疹	1(0.26)	—	1(0.02)
筋・骨格系障害			
非炎症性関節腫脹	—	1(0.02)	1(0.02)
ジストニア〔遅発性〕	—	1(0.02)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害			
無動(症)	—	1(0.02)	1(0.02)
無動緘黙(症)	—	1(0.02)	1(0.02)
アカシジア	54(13.88)	73(1.82)	127(2.89)
足踏み	—	1(0.02)	1(0.02)
運動不穏	—	1(0.02)	1(0.02)
ジスキネジア	8(2.06)	9(0.22)	17(0.39)
眼球挙上	—	13(0.32)	14(0.32)
上方注視	—	1(0.02)	
書字障害	—	2(0.05)	2(0.05)
ジストニア	6(1.54)	3(0.07)	9(0.21)
下顎運動障害	—	1(0.02)	1(0.02)
開口障害	—	1(0.02)	1(0.02)
口咽頭痙攣	—	1(0.02)	1(0.02)
緊張亢進	—	1(0.02)	1(0.02)
筋強剛	—	3(0.07)	3(0.07)
痙攣	1(0.26)	1(0.02)	2(0.05)
てんかん	—	2(0.05)	2(0.05)
痙攣発作	—	2(0.05)	2(0.05)
構音障害	—	5(0.12)	5(0.11)
昏迷	1(0.26)	4(0.10)	5(0.11)
振戦麻痺	—	18(0.45)	29(0.66)
振戦〔口囲〕	—	1(0.02)	
振戦〔手指〕	—	10(0.25)	
ふるえ	—	1(0.02)	1(0.02)
パーキンソンニズム	—	168(4.20)	249(5.67)
パーキンソン症候群	72(18.51)	9(0.22)	
舌のもつれ	—	1(0.02)	1(0.02)
歩行障害	—	1(0.02)	1(0.02)
眩暈	9(2.31)	1(0.02)	16(0.36)
めまい	—	4(0.10)	
めまい感	—	1(0.02)	
立ちくらみ	—	1(0.02)	1(0.02)
ふらつき(感)	—	1(0.02)	1(0.02)
口周囲不随意運動	—	4(0.10)	4(0.09)
口唇不随意運動	—	2(0.05)	2(0.05)
遅発性ジスキネジア	2(0.51)	6(0.15)	8(0.18)
悪性症候群	—	4(0.10)	4(0.09)

	承認時までの状況	承認時以降の累計	計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
自律神経系障害			
口渇	20(5.14)	7(0.17)	27(0.62)
心悸亢進	7(1.80)	2(0.05)	9(0.21)
唾液分泌過多	—	1(0.02)	1(0.02)
流涎	—	5(0.12)	5(0.11)
発汗	2(0.51)	—	2(0.05)
視覚障害			
視力異常	9(2.31)	—	9(0.21)
目のチカチカ	1(0.26)	—	1(0.02)
羞明	—	1(0.02)	1(0.02)
視力障害	—	2(0.05)	2(0.05)
霧視(感)	—	1(0.02)	1(0.02)
調節障害	4(1.03)	—	4(0.09)
複視	1(0.26)	1(0.02)	2(0.05)
精神障害			
感情鈍麻	—	1(0.02)	1(0.02)
鎮静〔過度〕	—	1(0.02)	2(0.05)
鎮静	—	1(0.02)	
眠気	10(2.57)	13(0.32)	23(0.52)
幻視	—	1(0.02)	1(0.02)
戦闘反応	—	1(0.02)	1(0.02)
自殺企図	—	1(0.02)	1(0.02)
いらいら感	—	1(0.02)	1(0.02)
興奮	8(2.06)	2(0.05)	10(0.23)
刺激性	11(2.83)	3(0.07)	14(0.32)
焦燥感	1(0.26)	2(0.05)	3(0.07)
易怒性	—	2(0.05)	2(0.05)
不安	11(2.83)	3(0.07)	14(0.32)
不眠(症)	32(8.23)	19(0.47)	51(1.16)
うつ病〔精神病的〕	—	1(0.02)	16(0.36)
抑うつ〔情緒〕	—	1(0.02)	
抑うつ	—	12(0.30)	
抑うつ状態	1(0.26)	—	
抑うつ反応	—	1(0.02)	
性欲減退	—	1(0.02)	
衝動行為	—	1(0.02)	1(0.02)
精神症状	—	2(0.05)	2(0.05)
集中力障害	1(0.26)	2(0.05)	3(0.07)
消化管障害			
胃潰瘍	—	1(0.02)	1(0.02)
イレウス	—	1(0.02)	1(0.02)
嚥下障害	—	2(0.05)	2(0.05)
嚥下困難	—	2(0.05)	2(0.05)
嘔気	—	1(0.02)	15(0.34)
悪心	—	1(0.02)	
嘔吐	12(3.08)	1(0.02)	
食欲亢進	1(0.26)	—	1(0.02)
食欲不振	10(2.57)	—	10(0.23)
腹部膨満	7(1.80)	—	7(0.16)
便秘	26(6.68)	6(0.15)	32(0.73)
麻痺性イレウス	—	2(0.05)	2(0.05)
麻痺〔腸管〕	—	1(0.02)	1(0.02)

	承認時までの状況	承認時以降の累計	計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
肝臓・胆管系障害			
黄疸	—	1(0.02)	1(0.02)
肝機能異常	—	4(0.10)	21(0.48)
肝機能検査異常	—	2(0.05)	
肝機能障害	—	14(0.35)	
肝機能障害の増悪	—	1(0.02)	
肝障害	—	5(0.12)	
AST (GOT) 上昇	—	9(0.22)	9(0.21)
ALT (GPT) 上昇	—	11(0.27)	11(0.25)
脂肪肝	—	1(0.02)	1(0.02)
LAP 上昇	—	3(0.07)	3(0.07)
γ-GTP 上昇	—	8(0.20)	8(0.18)
代謝・栄養障害			
Al-P 上昇	—	4(0.10)	4(0.09)
A/G 比異常	—	1(0.02)	1(0.02)
LDH 上昇	—	4(0.10)	4(0.09)
CK (CPK) 上昇	—	5(0.12)	5(0.11)
高脂血症	—	3(0.07)	3(0.07)
高尿酸血症	—	1(0.02)	1(0.02)
血中尿酸上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
体重減少	1(0.26)	—	1(0.02)
体重増加	1(0.26)	2(0.05)	3(0.07)
低カリウム血症	—	1(0.02)	1(0.02)
総蛋白減少〔血清〕	—	3(0.07)	3(0.07)
糖尿病悪化	—	1(0.02)	1(0.02)
血清総蛋白上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
心・血管障害(一般)			
低血圧	—	1(0.02)	19(0.43)
血圧降下	12(3.08)	5(0.12)	
血圧低下	—	1(0.02)	
心電図異常	—	1(0.02)	1(0.02)
頸部浮腫	—	1(0.02)	1(0.02)
心拍数・心リズム障害			
期外収縮〔心室性〕	—	1(0.02)	1(0.02)
頻脈	8(2.06)	1(0.02)	9(0.21)
呼吸器系障害			
鼻閉	5(1.29)	1(0.02)	6(0.14)
いびき	—	1(0.02)	1(0.02)
赤血球障害			
貧血	—	2(0.05)	2(0.05)
赤血球数減少	—	1(0.02)	1(0.02)
ヘマトクリット値低下	—	1(0.02)	1(0.02)
ヘモグロビン減少	—	1(0.02)	1(0.02)
白血球・網内系障害			
顆粒球減少(症)	—	1(0.02)	1(0.02)
白血球減少(症)	—	4(0.10)	4(0.09)
白血球増多(症)	—	1(0.02)	1(0.02)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少(症)	—	1(0.02)	1(0.02)
泌尿器系障害			
尿失禁	—	1(0.02)	1(0.02)
排尿困難	—	1(0.02)	1(0.02)
排尿障害	—	1(0.02)	1(0.02)

	承認時までの状況	承認時以降の累計	計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
男性生殖(器)障害			
射精不能	2(0.51)	—	2(0.05)
女性生殖(器)障害			
月経異常	9(2.31)	1(0.02)	11(0.25)
月経不順	—	1(0.02)	
非産褥性乳汁分泌	—	1(0.02)	3(0.07)
乳汁漏出	—	1(0.02)	
乳汁分泌誘発	—	1(0.02)	
無月経	—	4(0.10)	4(0.09)
一般の全身障害			
頭痛	9(2.31)	3(0.07)	12(0.27)
発熱	—	6(0.15)	7(0.16)
熱感	—	1(0.02)	
倦怠(感)	25(6.43)	7(0.17)	32(0.73)
全身倦怠(感)	—	3(0.07)	3(0.07)
意欲減退	—	2(0.05)	2(0.05)
脱力感	1(0.26)	4(0.10)	5(0.11)
メージ症候群	—	1(0.02)	1(0.02)
適用部位障害			
注射部腫脹	1(0.26)	—	1(0.02)
注射部疼痛	2(0.51)	1(0.02)	3(0.07)
注射部硬結	6(1.54)	1(0.02)	7(0.16)
注射部疼痛性硬結	—	2(0.05)	2(0.05)
注射部発赤	1(0.26)	—	1(0.02)

(再審査終了時)

(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 :

1) 合併症別副作用発現率(使用成績調査)

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
無	3,136	352	11.22
有	864	119	13.77

2) 性別副作用発現率(使用成績調査)

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
男	2,201	236	10.72
女	1,800	235	13.06

3) 年齢別副作用発現率(使用成績調査)

年齢別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
20歳未満	38	10	26.32
20～29歳	587	85	14.48
30～39歳	814	90	11.06
40～49歳	1,251	129	10.31
50～59歳	888	98	11.04
60～69歳	363	49	13.50
70歳以上	60	10	16.67

4) 投与量別副作用発現率(使用成績調査)

維持投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
≤12.5mg	167	48	28.74
12.5mg < ≤25mg	2,667	262	9.82
25mg < ≤50mg	766	87	11.36
50mg < ≤75mg	141	13	9.22
75mg < ≤100mg	30	6	20.00
100mg <	5	0	0

5) 投与期間別副作用発現率(使用成績調査)

維持投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
≤1 ヶ月	4,001	233	5.82
1 ヶ月 < ≤3 ヶ月	3,672	159	4.23
3 ヶ月 < ≤6 ヶ月	2,630	62	2.36
6 ヶ月 < ≤12 ヶ月	622	5	0.80
12 ヶ月 <	23	0	0

(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>

(5) 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

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <抜粋>

(5) 薬物過敏症の患者

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)}			発疹, 光線過敏症

注) 異常が認められた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状, 脱力感, 運動失調, 排泄障害が起りやすいので, 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, 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, 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。

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。〔本剤は動物実験で催奇形性作用は認められていないが, 死産児の増加が認められている。類似化合物(フルフェナジンエナント酸エステル)で動物における催奇形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。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には, 授乳を中止させること。〔動物実験で乳汁中への移行がみられている。〕

<解説>

- (1) 動物実験で催奇形性作用は認められていないが, 死産児の増加の胎児毒性が報告されていること, 類似化合物(フルフェナジンエナント酸エステル)で動物における催奇形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。
- 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)⁴⁾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。
- (2) 動物実験で乳汁中への移行がみられている²³⁾ことより, 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止すること。

11. 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。)

<解説>

本剤は小児を対象とした臨床試験を実施していないことより, 平成9年4月25日付薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基づき, 臨床試験データが十分でない場合に準じて記載している。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

13. 過量投与

症状：

主な症状は呼吸抑制, 血圧低下, 過度の鎮静等である。

処置：

気道の確保, 人工呼吸, 輸液・血漿・アルブミン製剤・ノルアドレナリン等の昇圧剤(アドレナリンは禁忌)等による血圧の確保等の処置を行うこと。

14. 適用上の注意

フルデカシン筋注 25mg

(1) 投与経路：

筋肉内注射にのみ使用し, 深部に注射すること。

(2) 筋肉内注射時：

- 1) 筋肉内注射により局所の硬結, 疼痛, 発赤, 腫脹等がみられることがある。
- 2) 筋肉内注射にあたっては, 組織・神経等への影響を避けるため, 下記の点に注意すること。
 - ① 同一部位への反復注射は避けること。また, 小児には特に注意すること。
 - ② 神経走行部位を避けるよう注射すること。
 - ③ 注射針を刺入したとき, 激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には, 直ちに針を抜き, 部位をかえて注射すること。

フルデカシンキット筋注 25mg

(1) 投与経路：

筋肉内注射にのみ使用し, 深部に注射すること。

(2) 投与时：

- 1) 本剤を使用する際は, チップキャップを外し, 適当な注射針を取り付け投与すること。
- 2) 紙箱から取り出した際は, 速やかに使用すること。[本剤は, 光により含量低下を起こす。]
- 3) 病状等に応じて, 本剤の全量 25mg (1mL) を 1 回で投与しない場合, 原則として, 薬量の一部を廃棄し, シリンジ内の薬量を予め適切な量に調整したのち投与すること。

(3) 筋肉内注射時：

- 1) 筋肉内注射により局所の硬結, 疼痛, 発赤, 腫脹等がみられることがある。
- 2) 筋肉内注射にあたっては, 組織・神経等への影響を避けるため, 下記の点に注意すること。

- ① 同一部位への反復注射は避けること。また、小児には特に注意すること。
- ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- ③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

- (1) 本剤による治療中、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。
- (3) 本剤を雌ラットに 14 週間筋肉内投与した試験において、3.2mg/kg/週以上の投与量で乳腺の過形成が認められている。

<解説>

- (1) 本剤投与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^り。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関与するとの報告がある^り。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関し、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関与する旨、医療専門家に通知を発出した。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。
- (3) 「IX. 非臨床試験に関する項目－2－ (2)」参照。

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 :

1) 中枢神経系に対する作用

フルフェナジンデカン酸エステルはマウスにおいて自発運動抑制, 筋弛緩作用, 睡眠増強作用を示し, これらの作用は投与後 21 ~ 28 日間持続した。また, フルフェナジンデカン酸エステルはマウスの体温を一時的に下降させ, ラット脳波では, 自発脳波の高電位徐波化及び海馬シータ波を脱同期化したが, いずれも一時的なものであった。なお, 音以外の刺激による覚醒反応には影響を及ぼさなかった。最大電撃痙攣に対してフルフェナジンデカン酸エステルは痙攣増発作用を示したが, pentetrazol 痙攣に対する作用は認められなかった。マウス stretching, ラット脳内カテコールアミン量に著明な変化は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

フルフェナジンデカン酸エステルは 5mg/kg 投与後, 麻酔イヌの血圧は時間の経過と共にわずかに下降する傾向がみられたが, 顕著な血圧降下はみられなかった。心拍数は投与後徐々に減少した。呼吸及び心電図に著明な変化は認められなかったが, 投与後わずかな徐脈化の傾向が認められ, 心拍数の減少と一致した。血流量に対する作用は認められなかった。

3) 自律神経系に対する作用

フルフェナジンデカン酸エステルはウサギ瞳孔径に影響を与えなかったが, 驚愕による散瞳を投与 7 日目に一時軽度抑制した。

4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

フルフェナジンデカン酸エステルは摘出子宮(妊娠及び非妊娠), 摘出腸管及び摘出気管の自動運動にはそれ自体著明な作用を示さなかった。しかし, 腸管輸送を軽度抑制した。

また, フルフェナジンデカン酸エステルは摘出回腸のヒスタミン及びアセチルコリンによる収縮, 摘出腸管のヒスタミン及びセロトニンによる収縮及びノルアドレナリン, アドレナリン及びドパミンによる弛緩, 摘出気管のヒスタミンによる収縮, 摘出輸精管のノルアドレナリン及びアドレナリンによる収縮を軽度抑制した。しかしながら, ウサギにフルフェナジンデカン酸エステルを投与後に摘出した腸平滑筋ではセロトニン及びアドレナリンを除きこれらの作用はほとんど影

響を受けなかった。フルフェナジンデカン酸エステルは摘出腸管のアセチルコリン及びバリウムによる収縮, 摘出気管のアセチルコリンによる収縮及び摘出胃のセロトニンによる収縮に対して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 :

急性毒性^{26, 27)} :

動物種		LD ₅₀ 値 (mg/kg)	
		投与経路	
		筋肉内	経口
マウス	♂	60 ~ 120	—
	♀	85 ~ 120	—
ラット	♂	1,111	80
	♀	576	19
イヌ	♂	> 1,500	—
	♀	> 1,500	—

観察期間

マウス, ラット 14 日間

イヌ 28 日間

(2) 反復投与毒性試験 :

亜急性毒性

ラットに 3.2, 6.3, 12.5, 25.0mg/kg を 1 週間に 1 回, 14 週間筋肉内投与した結果, 雄の各投与群及び雌の 6.3mg/kg 以上の投与群で摂餌量及び摂水量の減少に伴う体重増加抑制が認められた。また, 本剤の薬理作用によると思われる乳腺の過形成が雌の投与群で認められたが, 休薬により回復が認められた。

イヌに 1.6, 3.2, 6.3, 12.5mg/kg を 1 週間に 1 回, 14 週間筋肉内投与した結果, 軽度の自発運動の抑制及び振戦が投与初期に観察され, 赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン濃度及び血小板数の減少が散見された。また, 乳腺の増生が 1.6mg/kg 及び 12.5mg/kg 群の一部にみられたが, 投与量との相関性もなく, 本剤の乳腺に対する作用は明らかではなかった。

慢性毒性^{28, 29)}

ラットに 1.0, 3.5, 12.5mg/kg を 4 週間に 1 回, 52 週間筋肉内投与した結果, 12.5mg/kg 群で自発運動の抑制及び閉眼, 3.5mg/kg 以上で摂餌量・摂水量の減少, 体重増加抑制が認められた。

イヌに 0.7, 2.1, 6.3mg/kg を 4 週間に 1 回, 52 週間筋肉内投与した結果, 6.3mg/kg 群では赤血球系項目の増加がごく軽度に抑制された。また, 1 例で水晶体に限局的混濁がみられ, この例を含む一部の動物で水晶体線維の変性が認められた。

最大無作用量は, ラットで 1.0mg/kg, イヌで 2.1mg/kg と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{30~33)} :

ラット Seg I, II, III 試験(1, 5, 25mg/kg, 筋肉内投与)及びウサギ Seg II 試験(1.6, 3.2, 6.4mg/kg, 筋肉内投与)を実施した結果, ラットでは 5mg/kg 以上の投与群で摂餌抑制及びそれに伴う体重増加抑制が, 更に, 25mg/kg 群では一般症状で眼瞼下垂, 立毛, 背彎姿勢及び鎮静が認められた。生殖に及ぼす影響としては, 5mg/kg 以上の群で性周期に対する影響, 死産児数の増加, F1 の 4 日生存率の低下及び体重増加抑制が, 25mg/kg 群では発育遅延及び離乳率の低下が認められた。ウサギでは 5mg/kg 以上の群で摂餌量の減少が, 25mg/kg 群で排糞量減少及び体重増加抑制が認められた。しかしながら, いずれの動物でも催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 依存性

フルフェナジンデカン酸エステルは中枢神経抑制作用を有する薬物であり, その活性本体はフルフェナジンであるが, 従来より依存性のないこと又は乱用されないことが知られているクロルプロマジンと構造が類似していること, 薬理作用及び使用目的が類似している等の理由からフルフェナジンデカン酸エステルの依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性³⁴⁾

モルモット, マウス及びウサギを用いて全身性アナフィラキシー試験, 受身皮膚アナフィラキシー試験及び能動皮膚アナフィラキシー試験を実施したが, いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

3) 変異原性³⁵⁾

微生物を用いた復帰突然変異試験, 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験, マウス骨髄細胞を用いた小核試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった。

4) がん原性

フルフェナジンデカン酸エステルの類似薬である塩酸フルフェナジン及びフルフェナジンエナント酸エステルは統合失調症治療薬としてそれぞれ 1962 年及び 1969 年に上市されて以来, 抗精神病薬として使用されており, がん原性を疑わせるような副作用の報告は認められていない。

また, ラット及びイヌにおける試験ではフルフェナジンデカン酸エステルの未変化体は血中に存在せず, 血中でフルフェナジンに変換されるため, 生体内運命は塩酸フルフェナジンの場合と同様の挙動を示す

ことが明らかとなった。フルフェナジンデカン酸エステルには変異原性が認められておらず、更に外国添付文書(アメリカ、イギリス及びカナダ)にも、フルフェナジンデカン酸エステルのがん原性に関連して注意を喚起するような記載は認められない。

以上の背景から、フルフェナジンデカン酸エステルががん原性を有する可能性は低いことが推定されたので、本剤のがん原性試験は実施しなかった。

5) 局所刺激性³⁶⁾

白色ウサギにフルフェナジンデカン酸エステル製剤 0.5mL (12.5mg に相当)を単回筋肉内投与した。その結果、溶媒であるゴマ油を投与した場合と同様に間質において吸収の遅延による嚢胞形成が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：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：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

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：

○フルデカシン筋注 25mg

本剤は冷蔵庫又は約 10℃以下に保存するとき、フルフェナジンデカン酸エステル^{注)}の結晶が一部析出し、更にゴマ油が一部固体油を析出するため、液がわずかに濁るが、15℃以上の室温に放置するとき速やかに再溶解し澄明となる。

○フルデカシンキット筋注 25mg

(1) 本剤は冷蔵庫又は約 10℃以下に保存するとき、フルフェナジンデカン酸エステル^{注)}の結晶が一部析出し、更にゴマ油が一部固体油を析出するため、液がわずかに濁るが、15℃以上の室温に放置するとき速やかに再溶解し澄明となる

(2) シリンジを滅菌袋から取り出した後は、速やかに使用すること。

(3) シリンジに破損等が認められるときは使用しないこと。

(4) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

(5) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

(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措置方法- (4)」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

フルデカシン筋注 25mg : 1mL×5 瓶

フルデカシンキット筋注 25mg : 1mL×5 シリンジ

7. 容器の材質

○ フルデカシン筋注 25mg

着色ガラス製バイアル瓶, ゴム栓, アルミニウムキャップ+紙箱

○ フルデカシンキット筋注 25mg

無色ガラス製シリンジ, ゴム製チップキャップ+ポリプロピレン製
プランジャー, ゴム製プランジャーストッパー+滅菌袋+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:

なし

同効薬:

ハロペリドールデカン酸エステルなど

9. 国際誕生年月日

1966 年 4 月 21 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

○ フルデカシン筋注 25mg

承認年月日: 2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)

承認番号: 21400AMY00081000

○ フルデカシンキット筋注 25mg

承認年月日: 2002 年 3 月 11 日

承認番号: 21400AMZ00238000

○ フルデカシン注 25mg (旧販売名)

承認年月日: 1993 年 1 月 19 日

承認番号: (5AM 輸) 第 10 号

11. 薬価基準収載年月日

○ フルデカシン筋注 25mg

2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)

○ フルデカシンキット筋注 25mg

2002 年 6 月 14 日

○フルデカシン注 25mg (旧販売名)

1993年3月19日(経過措置期間終了:2003年3月31日)

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

○フルデカシン筋注 25mg

再審査結果公表年月日:2001年12月10日

内容:薬事法第14条の2(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

○フルデカシンキット筋注 25mg

該当しない

14. 再審査期間

○フルデカシン筋注 25mg

1993年1月19日~1999年1月18日(終了)

○フルデカシンキット筋注 25mg

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
フルデカシン筋注 25mg	101330602	1172405A1031	640463106
フルデカシンキット筋注 25mg	114973902	1172405G1026	640462017

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 田辺三菱製薬(株) : フルフェナジンデカン酸エステル臨床試験のまとめ
(社内資料)
- 2) 工藤 義雄 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1935-1953
- 3) 山下 謙二 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1954-1964
- 4) 工藤 義雄 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1984-1998
- 5) 恩田 光信 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2023-2032
- 6) 太田 保之 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2061-2074
- 7) 阿部 哲夫 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (1) : 359-371
- 8) 田代 哲男 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1999-2014
- 9) 豊田 純三 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2015-2022
- 10) 武田 俊彦 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2033-2040
- 11) 帆秋 善生 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2041-2060
- 12) 金野 滋 他 : 臨床評価 1991 ; 19 (1) : 15-45
- 13) 山下 謙二 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 1973-1983
- 14) 功刀 弘 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2075-2081
- 15) 原岡 陽一 他 : 臨床精神医学 1990 ; 19 (13) : 2082-2091
- 16) 江角 凱夫 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (1) : 67-85
- 17) Anden, N. E. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1970 ; 11 : 303-314
- 18) Kurihara, H. et al. : Psychopharmacology 1979 ; 65 : 1-6
- 19) Kurihara, H. et al. : J. Toxicol. Sci. 1979 ; 4 : 87-98
- 20) Yamada, K. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1980 ; 248 : 76-85
- 21) 陳 博忠 : 日薬理誌 1978 ; 74 : 871-883
- 22) Yamada, K. et al. : Psychopharmacology 1980 ; 67 : 39-43
- 23) 江角 凱夫 他 : 薬理と治療 1991 ; 19 (1) : 87-98
- 24) Curry, S. H. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1979 ; 7 : 325-331
- 25) Schreiber, E. C. et al. : Therapie, 1973 ; 28 : 441-449
- 26) 河上 喜之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (2) : 87-94
- 27) 河上 喜之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (2) : 75-85
- 28) 野村 岳之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (2) : 29-54
- 29) 野村 岳之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (2) : 55-74
- 30) 野村 岳之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 1-10
- 31) 河上 喜之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 11-41
- 32) 野村 岳之 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 63-70
- 33) 畠山 義朗 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 43-61
- 34) 津田 敏治 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 97-106
- 35) 鈴木 修三 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 71-95
- 36) 須永 昌男 他 : 実中研・前臨床研究報 1990 ; 16 (1) : 107-118

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 3 版, 新興医学出版社 2000 ; 98-99
- b) 仲川 義人：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 1989 ; 21-41
- d) 中野 眞汎：医薬品の使用禁忌とその理由(改訂 4 版), 医薬ジャーナル社 1998 ; 43-43
- e) 酒井 正雄：向精神薬の副作用 I , 中央公論事業 1978 ; 32-34
- f) 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
- g) 河相 和昭 他：広島医学 1985 ; 38 (11) : 1315-1318
- h) 梅本 綾 他：薬局, 1996 ; 47 (1) : 119-126
- i) 山根 俊夫 他：産婦中四会誌 1985 ; 33 (2) : 192-195
- j) 吉井 文均 他：臨床神経学 1982 ; 22 (5) : 385-392
- k) 江原 嵩 他：臨床精神医学 1983 ; 12 (8) : 1045-1051
- l) Mims, R. B. et al. : J. Clin. Endocrinol. 1975 ; 40 : 256-259
- m) Frye, P. E. et al. : J. Clin. Psychiatry 1982 ; 43 (6) : 252-253
- n) 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 ; 1-25
- o) Prescrire International 1994 ; 3 (9) : 14-16
- p) 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
- q) 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
- r) Gill, S. S. et al. : Ann. Intern. Med. 2007 ; 146 (11) : 775-786
- s) 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>

2011年12月現在,フルフェナジンデカン酸エステルとして米国,イギリス,カナダ,オーストラリア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】

フルフェナジンデカン酸エステルとして,1回12.5～75mgを4週間間隔で筋肉内注射する。薬量及び注射間隔は病状又は本剤による随伴症状の程度に応じて適宜増減並びに間隔を調節する。なお,初回用量は,可能な限り少量より初め,50mgを超えないものとする。

米国における発売状況

販売名	Prolixin Decanoate Injection
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
発売年	不明
剤形・規格	Injection, 25mg/mL, 1mL シリンジ, 5mL バイアル
効能・効果	本剤は,長期非経口抗精神病薬療法を必要とする患者(例えば,慢性統合失調症)の治療に用いるための長時間作用型非経口精神病剤である。 精神遅滞患者の行動障害の治療における有効性は証明されていない。
用法・用量	フルフェナジンデカン酸エステルによる治療開始には,下記の用量が推奨される:大半の患者で,12.5～25mg(0.5～1mL)の用量で治療を開始する。作用は,一般に,注射の24～72時間後にあらわれ,精神症状に対する作用は48～96時間以内に顕著になる。その後の用量と投与間隔は患者の反応に応じて決める。維持療法として投与する場合は,1回の注射で,4週間又はそれ以上にわたって統合失調症症状抑制効果が持続する。 フェノチアジン系薬物を使用していない患者は,フルフェナジンデカン酸エステルを投与する前に,フルフェナジンに対する患者の反応を検討して適当な用量を確立するために,最初にフルフェナジンの短時間作用型製剤を投与することが望ましい。短時間作用型製剤の固定1日量で安定化した患者では,長時間作用型フルフェナジンデカン酸エステル注射剤へ切替える。フルフェナジンデカン酸エステルへの切替えが行われた後には,各注射時に患者の注意深い臨床監視と適当な用量調整を行う。 激越性の強い患者は,最初に塩酸フルフェナジン注射剤などの短時間作用型フェノチアジン化合物で治療してもよい。急性症状が消失した後で,25mgのフルフェナジンデカン酸エステルを投与し,その後の用量は必要に応じて調整する。 高リスク患者(フェノチアジンに対する過敏症の既往歴がある患者,有害反応の素因となる障害がある患者):経口用又は非経口用塩酸フルフェナジンで慎重に治療を開始する。薬理作用と適当な用量が明らかになれば同等量のフルフェナジンデカン酸エステルを投与する。その後の用量調整は患者の反応に従って行う。 用量は100mgを超えてはならない。50mgを超える用量が必要な場合,次の用量とその後の投与は12.5mg間隔で増量する。

DailyMed [Prolixin Decanoate Injection (Bristol-Myers Squibb Company), 2006年8月更新]より

英国における発売状況

販売名	Modecate Injection 25mg/mL Modecate Concentrate Injection 100mg/mL
会社名	sanofi-aventis
発売年	不明
剤形・規格	Injection, 25mg/mL, 0.5, 1, 2mL アンプル Injection, 100mg/mL, 0.5, 1mL アンプル
効能・効果	統合失調症患者, 特に妄想型精神病の治療及び維持療法
用法・用量	<p>Modecate 注射液 25mg/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 以前にデポ型フルフェナジン製剤が投与されたことのない患者： 最初に 0.5mL (60 歳以上の患者では 0.25mL) を臀部に深く筋肉内注射する。作用は、一般に、注射の 24 ～ 72 時間後にあらわれ、精神症状に対する作用は 48 ～ 96 時間以内に顕著になる。その後の用量と投与間隔は患者の反応に応じて決める。維持療法として投与する場合は、1 回の注射で、4 週間又はそれ以上にわたって統合失調症症状抑制効果が持続する。大半の患者で 2 ～ 5 週間間隔で、0.5 ～ 4.0mL の用量範囲で維持できる。 ・ 既に経口フルフェナジンによる維持療法を受けている患者： 反応が個々の患者間で大きく異なるため、デポ製剤の同効量を予測するのは不可能である。 ・ デポ型フルフェナジン製剤による維持療法を受けている患者： デポ型療法中止後に症状が再発した患者は、以前に投与されていた同じ用量を再開できる。しかし、十分なコントロールが得られるまでは、治療開始後の初期には注射回数を増加する必要があるかもしれない。 <p>Modecate 濃縮注射液 100mg/mL</p> <p>注射液の容量を小さくすることが望ましい場合には、Modecate 濃縮液に直接移行できる。1mL の Modecate 濃縮注射液は 4mL の Modecate 注射液に相当する。</p>

eMC [Modecate Injection 25mg/mL, Modecate Concentrate Injection 100mg/mL (sanofi-aventis), 2011 年 7 月改訂] 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

- (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。〔本剤は動物実験で催奇形性作用は認められていないが、死産児の増加が認められている。類似化合物(フルフェナジンエナンチオマー)で動物における催奇形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。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験で乳汁への移行がみられている。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	不明(2006年8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〔Prolixin Decanoate Injection(Bristol - Myers Squibb Company), 2006年8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、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。

Usage in Pregnancy

The safety for the use of this drug during pregnancy has not been established ; therefore, the possible hazards should be weighed against the potential benefits when administering this drug to pregnant patients.

オーストラリアの分類：C

Drug 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 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。)

	記載内容
米国の添付文書 (2006年8月) *1	CONTRAINDICATIONS (抜粋) Fluphenazine decanoate is not intended for use in children under 12 years of age. WARNINGS (抜粋) Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) Since there is not adequate experience in children who have received this drug, safety and efficacy in children have not been established.
英国の添付文書 (2011年7月) *2	POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION Dosage of Administration <u>Children</u> : Not recommended for children.

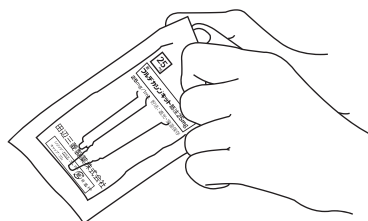
*1 : DailyMed [Prolixin Decanoate Injection (Bristol-Myers Squibb Company), 2006年8月更新]より

*2 : eMC [Modecate Injection 25mg/mL, Modecate Concentrate Injection 100mg/mL (sanofi-aventis), 2011年7月改訂]より

その他の関連資料

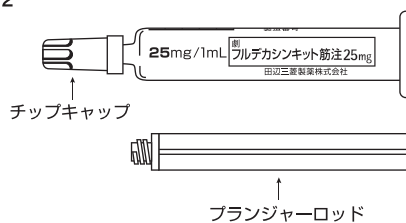
〈フルデカシンキット筋注25mgの使用方法〉

図 1



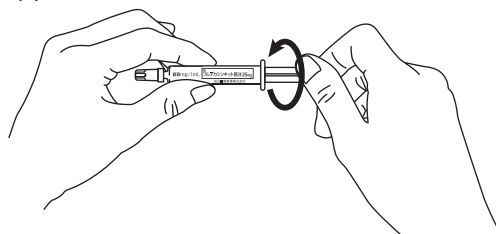
滅菌袋を開いてください。

図 2



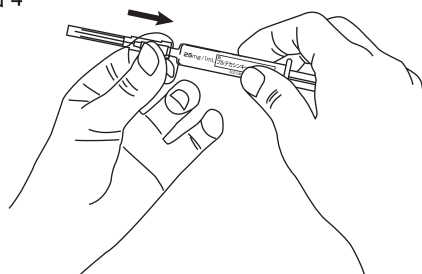
袋の中には薬液(1 mL)を充填した注射筒と
プランジャーロッドが入っています。

図 3



注射筒後部のストッパーにプランジャーロッドを
ねじって入れセットしてください。

図 4



注射筒先端のチップキャップを外して、
市販の注射針をセットしてください。