

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

抗パーキンソン剤
日本薬局方 トリヘキシフェニジル塩酸塩錠
トレミン[®]錠 2mg
トレミン[®]散 1%
TREMINE[®] Tablets 2mg, Powder 1%

剤形	錠：白色裸錠（割線入り） 散：白色散剤（粉末）
製剤の規制区分	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	錠：1 錠中 日局トリヘキシフェニジル塩酸塩 2mg 含有 散：1g 中 日局トリヘキシフェニジル塩酸塩 10mg 含有
一般名	和名：トリヘキシフェニジル塩酸塩（JAN） 洋名：Trihexyphenidyl Hydrochloride（JAN）
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：錠：1984 年 6 月 19 日 散：2008 年 9 月 10 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：錠：1965 年 11 月 1 日 散：2008 年 12 月 19 日（販売名変更による） 発売年月日：錠：1964 年 11 月 4 日 散：1965 年 11 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター フリーダイヤル：0120-024-961 受付時間：月～金 9:00～18:00（祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx

本 IF は 2010 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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もつことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ①IF 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。

電子媒体での 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 を薬剤師等が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材料であり、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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10

2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	14
7. 透析等による除去率	14
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	16
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	17
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
11. 小児等への投与	17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	18
15. その他の注意	18
16. その他	18
IX. 非臨床試験に関する項目	19
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	20
X. 管理的事項に関する項目	21
1. 規制区分	21
2. 有効期間又は使用期限	21
3. 貯法・保存条件	21
4. 薬剤取扱い上の注意点	21
5. 承認条件等	21
6. 包装	21
7. 容器の材質	21
8. 同一成分・同効薬	21
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22

11. 薬価基準収載年月日	22
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	22
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
14. 再審査期間	22
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22
 X I . 文 献	 23
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23
 X II . 参考資料	 24
1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24
 X III . 備 考	 25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トレミンはパーキンソン病の代表的な治療薬トリヘキシフェニジル塩酸塩を含有する薬剤で、わが国では発売以来 40 年以上にわたって広く臨床使用されている。

塩酸トリヘキシフェニジルは、1949 年、Denton らによって合成され、同年、Doshay らがはじめて臨床報告を発表した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

パーキンソン治療薬として、ドパミン前駆物質、ドパミン受容体刺激薬、抗コリン剤などが使用されているが、本剤は最も一般的に使用されている抗コリン剤の 1 つである。本剤の投与で振戦、強直、アキネジア等の症状の改善がみられる。また、吸収・排泄が速く、蓄積作用、習慣性はほとんどない。特に、軽症例、振戦を主症状とする例、唾液分泌が著しい例、レボドパ等の他剤で効果が少ない例や副作用などで使用できない例に有用である。

- (1) 本剤はパーキンソニズムに使用される代表的な抗コリン剤である。
- (2) 特に振戦と筋固縮に効果があり、比較的速効的に作用する。
- (3) 副作用や禁忌のためレボドパが使用できない症例に有用である。
- (4) 主な副作用は、抗コリン作用による口渇・散瞳・便秘・尿閉等、精神錯乱・幻覚・せん妄等の精神症状などである。
 - 1) 抗ニコチン作用を示し、スコポラミンより強い。(ウサギニコチン誘発振戦)
 - 2) 抗トレモリン作用は硫酸アトロピンに比し弱いが、塩酸ビペリデン、塩酸プロメタジンより強い。(マウストレモリン誘発振戦)。
 - 3) 副交感神経抑制作用は、硫酸アトロピンの約 1/10 であった。(イヌ迷走神経電気刺激法)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

トレミン®錠 2mg

トレミン®散 1%

(2) 洋名：

TREMIN® tablets 2mg

TREMIN® powder 1%

(3) 名称の由来：

パーキンソン病の主要な症状であるTREMOR(振戦)をもじってパーキンソン病治療薬の概念をあらわした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

トリヘキシフェニジル塩酸塩 (JAN)

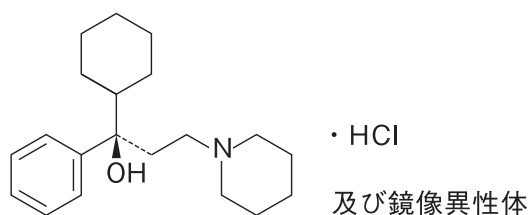
(2) 洋名(命名法)：

Trihexyphenidyl hydrochloride (JAN)、Trihexyphenidyl (INN)

(3) ステム：

不明

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)

(1RS)-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

該当しない

7. CAS登録番号

52-49-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

本品はエタノール（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。

(3) 吸湿性

吸湿性はほとんどない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 250℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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。

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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	トレミン錠 2mg	トレミン散 1%
剤形	裸錠（割線入り）	散剤（粉末）
色	白色	白色
外形・大きさ	   直径 6.4mm 厚さ 3.0mm	

(2) 製剤の物性

錠 2mg：重量偏差 2%以下、崩壊時間約 2 分（旧日局）

散 1%：粒度試験 42 号ふるい（ 350μ ）を通過する

(3) 識別コード

錠 2mg：

(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 錠中トリヘキシフェニジル塩酸塩 2mg 含有。

散 1%：1g 中トリヘキシフェニジル塩酸塩 10mg 含有。

(2) 添加物

錠 2mg：トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

散 1%：トウモロコシデンプン、乳糖水和物

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、及び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) トレミン錠 2mg

極度の加湿条件（相対湿度 80%及び 90%）下に 4 ヶ月保存した場合、錠剤表面の光沢が減少したが、相対湿度 60%下では室温及び加温保存ともに外観・含量の変化はなかった。また、10000-11000 ルクスの曝光下 120 時間保存した場合、変化はみられなかった。

室温・加湿・4 ヶ月保存

温度・湿度	光	保存容器	結 果
室温・RH60%	散光	無色シャーレ・開せん	変化なし
室温・RH90%	散光	無色シャーレ・開せん	含量変化なし、錠剤表面の光沢が減少

加温・加湿・4 ヶ月保存

温度・湿度	光	保存容器	結 果
37° ・RH60%	遮光	無色シャーレ・開せん	変化なし
37° ・RH80%	遮光	無色シャーレ・開せん	含量変化なし、錠剤表面の光沢が減少
37° ・RH90%	遮光	無色シャーレ・開せん	含量変化なし、錠剤表面の光沢が減少
45° ・RH60%	遮光	無色シャーレ・開せん	変化なし

曝光・120 時間保存

温度・湿度	光	保存容器	結 果
室温	蛍光灯※	無色シャーレ・開せん	変化なし

※10000-11000 ルクス

(2) トレミン散

いずれの条件下でも変化はみられなかった。

温度・湿度	光	保存容器	保存期間	結 果
室温 —	遮光	褐色瓶・密せん	4 ヶ月	変化なし
室温 —	室内光	無色シャーレ・開せん	4 ヶ月	変化なし
室温 ・ RH70%	遮光	無色シャーレ・開せん	4 ヶ月	変化なし
35° ・ RH60%	遮光	無色シャーレ・開せん	4 ヶ月	変化なし
35° ・ RH80%	遮光	無色シャーレ・開せん	4 ヶ月	変化なし
45° —	遮光	褐色瓶・密せん	4 ヶ月	変化なし
室温 —	蛍光灯※	無色シャーレ・開せん	32 時間	変化なし

※10000-11000 ルクス

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

試験法 溶出試験法（パドル法）

条件 回転数 50rpm

試験液 溶出試験第2液（pH6.8）

溶出規格

製剤	規定時間	溶出率
トレミン錠 2mg	30 分	70%以上
トレミン散 1%	15 分	85%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

(1) 錠 2mg

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩錠」の確認試験による。

(2) 散 1%

1) ピクラー生成反応

2) 薄層クロマトグラフィー

3) 塩化物

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 錠 2mg

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩錠」の定量法による。

(2) 散 1%

日局「トリヘキシフェニジル塩酸塩錠」の定量法に準じる。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物（副生成物、分解物）

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・ 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

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

パーキンソン用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。

2. 用法及び用量

向精神薬投与による場合：

向精神薬投与による場合には、通常、成人には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：

その他の場合には、通常、成人には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

570症例についてトレミン錠の有効性が検討されたが、そのうち特発性、脳炎後及び動脈硬化性パーキンソニズムを含むパーキンソニズムに対する有効率は84.8%（145/171）、向精神薬投与によるパーキンソニズム、ジスキネジア及びアカシジアを含む薬物性錐体外路障害に対する有効率は84.0%（137/163）であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

塩酸トリヘキシフェニジル製剤とレボドパ、塩酸ピロヘプチン、塩酸塩酸プロメタジン等の抗パーキンソン剤との二重盲検臨床試験により、パーキンソンニズムにおける塩酸トリヘキシフェニジル製剤の有用性が確認されている。

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

第3級アミノプロパノール誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

詳細な作用機序は不明であるが、中枢（線状体）のコリン作動性レセプターを部分的に遮断し、脳幹神経節におけるコリン作動性活性とドパミン作動性活性の均衡を保つと考えられている。唾液分泌は抑制され、平滑筋は弛緩する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

《抗振戦作用/抗コリン作用》^{1,2)}

ウサギにおけるニコチン誘発振戦及びマウスにおけるトレモリン誘発振戦に対して抑制作用を示した。また、フィゾスチグミンの致死毒性に対する防御作用は、アトロピンより弱いが塩酸ピペリデン又は塩酸プロメタジンに比し強かった。

ED ₅₀ /PD ₅₀ 値 (mg/kg)	ニコチン 誘発振戦	トレモリン 誘発振戦	フィゾスチグミン 誘発致死
トリヘキシフェニジル塩酸塩	3.3	1.5	5.5
硫酸アトロピン	49※	1.4	1.9
塩酸ピペリデン	—	2.7	8.9
塩酸プロメタジン	—	5.4	24.6

※スコパミン

《抗痙攣作用》³⁾

ウサギ摘出腸管における塩化バリウム誘発収縮に対して抑制作用を示した。

《副交感神経抑制作用》³⁾

イヌの迷走神経の電気刺激法を用いた試験において、副交感神経抑制作用は硫酸アトロピンの約 1/10 であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間

1 時間 (USP-DI 1995 Vol. I、抗ジスキネジア剤の項)

作用持続時間

6～12 時間 (USP-DI 1995 Vol. I、抗ジスキネジア剤の項)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

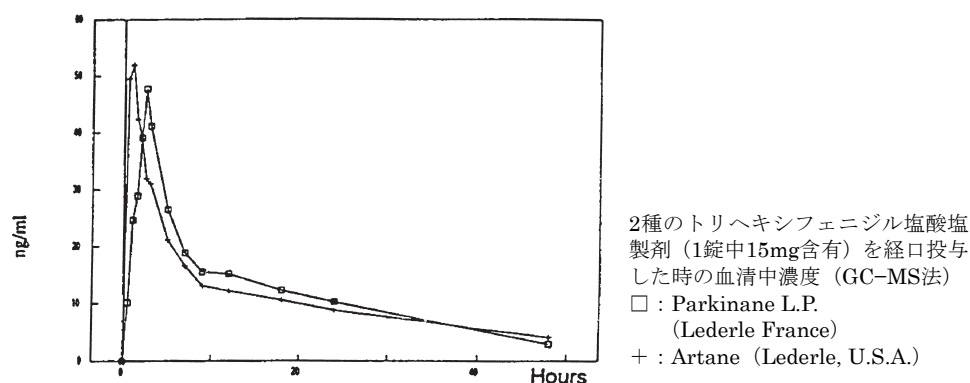
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

約 2 時間

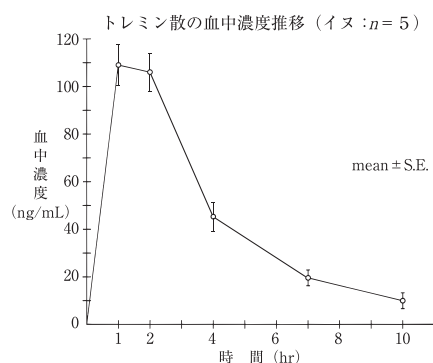
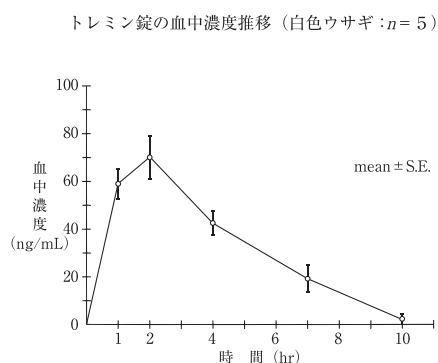
(3) 臨床試験で確認された血中濃度



未治療のジストニー患者 3 例にトリヘキシフェニジル塩酸塩 10mg を経口投与したとき、血中濃度は急速な分布相と緩徐な排泄相の 2 相性を示し、半減期は 3.2 ± 0.3 時間であった。一方、トリヘキシフェニジル塩酸塩を長期間（0.75～4 年間）投与しているジストニー患者 14 例における血中濃度は、緩徐な排泄相のみを示し、半減期は 1.3～>12 時間の範囲で>12 時間の 1 例を除く平均値は 3.2 時間であった。半減期と年齢、投与期間、病因、重症度には関連がなかった。

〈参考〉動物データ（ウサギ、イヌ）⁶⁾

白色ウサギにトレミン錠 20 錠（トリヘキシフェニジル塩酸塩として 40mg）及びイヌにトレミン散 20 g（トリヘキシフェニジル塩酸塩として 200mg）をそれぞれ経口投与した後のトリヘキシフェニジルの血中濃度は次のとおりである。



(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⁷⁾

(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) バイオアベラビリティ

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = 334 \pm 243 \text{ ng/h/mL}$$

$$C_{\text{max}} = 30.8 \pm 15.2 \text{ ng/mL}$$

$$T_{\text{max}} = 2.0 \pm 0.8 \text{ h}$$

$$T_{1/2} = 8.67 \pm 3.23 \text{ h}$$

（健常成人男子 24 名、トリヘキシフェニジル塩酸塩 15mg 含有錠剤 1 錠投与、血中濃度測定法：ガスクロマトグラフ法）

(4) 消失速度定数

$K = 0.0918 \pm 0.0363 \text{ h}^{-1}$ （健常成人男子 24 名、トリヘキシフェニジル塩酸塩 15mg 含有錠剤 1 錠投与、血中濃度測定法：ガスクロマトグラフ法）

(5) クリアランス

$CL_0 = 42.6 \pm 23.4 \text{ L/h}$ （健常成人男子 24 名、トリヘキシフェニジル塩酸塩 15mg 含有錠剤 1 錠投与、血中濃度測定法：ガスクロマトグラフ法）

(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

腸管から速やかに吸収される（AHFS Drug Information 1995, Trihexyphenidyl Hydrochloride の項）

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

ヒトに経口投与したときの尿中代謝産物として次の3種の化合物が同定されている。

(Ⅰ) 1-(Hydroxycyclohexyl)-1-phenyl-3-piperidinopropan-1-ol

(Ⅱ) 1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-piperidinopropene

(Ⅲ) 1-(Hydroxycyclohexyl)-1-phenyl-3-piperidinopropene

トリヘキシフェニジル：1-Cyclohexyl-1-phenyl-3-piperidinopropan-1-ol

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関する酵素 (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⁸⁾

(1) 排泄部位及び経路

健常成人男子にトリヘキシフェニジル塩酸塩 5mg を経口投与したときの尿中排泄率は、72 時間で約 56% であった。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

(1) 腹膜透析

(2) 血液透析

(3) 直接血液灌流

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 緑内障の患者〔抗コリン作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- (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. 1. 効能又は効果」の項参照

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) 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。〕
- (2) 不整脈又は頻拍傾向のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 高血圧の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (6) 高温環境にある患者〔発汗抑制が起こりやすい。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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。〕
- (9) 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かえる場合には、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。

（解説）

本剤の急激な増量や中止により、悪性症候群等の重篤な副作用があらわれる可能性がある⁹⁾。

長期間投与後に中止した場合、不安、錐体外路症状の再発又は悪化、頻脈、起立性低血圧、睡眠障害などの離脱症状が発現する可能性がある。（USP-DI 1995、抗ジスキネジア剤の項）

- (2) 本剤投与中は定期的に隅角検査及び眼底検査を行うことが望ましい。

（解説）

本剤の投与により緑内障があらわれる可能性がある。

- (3) 眠気、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

(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
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）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、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。
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等)	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。	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。
他の抗パーキンソン病薬 (レボドパ、アマンタジン等)	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。	作用機序は明らかでない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した（再審査対象外）。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）：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（0.1～5%未満）：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（頻度不明）：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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上または頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系		見当識障害 ^{注1)} 、神経過敏 ^{注1)} 、興奮 ^{注1)} 、眩暈 ^{注1)} 、運動失調 ^{注1)} 、眠気、頭痛、倦怠感等	気分高揚 ^{注1)} 、多幸症 ^{注1)}
消化器	口渇	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振等	
泌尿器		排尿困難、尿閉等	
過敏症		発疹等 ^{注2)}	
循環器		心悸亢進等	
眼	調節障害	散瞳等	

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) 項目的別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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投与しないことが望ましい。
[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

乳児・小児に対しては治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[乳児・小児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

該当しない

13. 過量投与

〈参考〉

USP-DI 2006 Vol. I、抗ジスキネジア剤の項には次の記載がある。

《過量投与時の症状》

重篤な抗コリン作用（協調異常又はふらつき、重篤な嗜眠状態、重篤な口腔・鼻腔・咽頭の渇き、速い心拍、呼吸短縮又は呼吸異常、皮膚の熱感・乾燥・潮紅）、中枢抑制（重篤な嗜眠状態）、中枢刺激（幻覚、けいれん、睡眠障害）中毒性精神障害（気分又は精神変調）：特に向精神薬で治療中の患者
《過量投与時の治療》

抗ジスキネジア剤の過量投与時の治療法として推奨されているものは次のとおりである。

- ・昏睡前状態、けいれんあるいは精神病状態の場合を除き、催吐又は胃洗浄を行う。
- ・心血管系及び中枢神経系の中毒反応の治療にサリチル酸フィゾスチグミン 1～2mg の筋注又は緩徐静注、必要により 2 時間後の再投与する（小児には初回 0.5mg、5 分間隔で反復投与するが、最高 2mg までとする）。
- ・興奮に対しては少量のジアゼパム又は短時間作用型バルビツール剤を投与する。
- ・散瞳にはピロカルピン 0.5% を投与する。
- ・呼吸補助と支持療法を行う。
- ・意図的な過量服用が判明又は疑われた場合には、精神科医へ紹介すること。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

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^{3, 10)}

(1) 中枢神経に及ぼす作用

イヌに本剤 5～10mg/kg を経口投与してもなんら症状はみられなかったが、20 又は 40mg/kg では平衡障害と嗜眠傾向がみられた。

(2) 血圧に及ぼす影響

麻酔イヌに本剤 1～5mg/kg を静脈内投与した場合、血圧下降がみられた。高用量 (20～25mg/kg) 投与では顕著で持続的な血圧下降が認められた。また、エーテル麻酔イヌに静脈内投与した場合、一過性の血圧下降がみられたが、アトロピンに比し軽度であった。

(3) 呼吸器に及ぼす影響

麻酔イヌに本剤を静脈内投与した場合、致死量まで呼吸器系への影響はなかった。

(4) 局所麻酔作用

ネコを用いたフライ刺激毛法による試験及びモルモットへの皮内注射による試験で局所麻酔作用が認められた。

(5) 散瞳作用

本剤の 1% 溶液をネコ結膜囊に滴下した場合、硫酸アトロピンの 1% 溶液と同程度の散瞳作用がみられたが、硫酸アトロピンに比し持続時間は短かった。ネコに腹腔内投与した場合は、本剤の散瞳作用持続時間は硫酸アトロピンより長かった。

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

「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¹¹⁾

ウサギに塩酸トリヘキシフェニジル、ビペリデン及びハロペリドール各 0.8mg/kg を同時に静脈内投与し、ガスクロマトグラフ法で血漿中の薬物を分別定量した。得られた薬物速度論的パラメーターは次のとおりであった。

パラメーター	トリヘキシフェニジル	ビペリデン	ハロペリドール
AUC (ng min/mL)	10.0×10^3	8.92×10^3	13.0×10^3
Vd (L/kg)	17.6	18.4	16.7
CL (mL/min/kg)	79.7	89.7	61.7

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD₅₀ 値 mg/kg)

	マウス	イヌ
経口	217	—
腹腔内	162	195
静脈内	39	30

(2) 反復投与毒性試験

ラットとマウスに 100mg/kg/日を 12～16 週間経口投与、イヌに 20mg/kg/日を 15 週間経口投与、ラットに 10mg/kg/日を 12～16 週間腹腔内投与及びウサギに 30mg/kg/日を 12～16 週間腹腔内投与した試験で、薬物に起因すると思われる一般症状、体重増加、臨床検査値等の異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた反復投与毒性試験で生殖能には変化がなかった。

(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

製剤：トレミン錠 2mg 処方せん医薬品^{注)}

トレミン散 1% 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

有効成分：トリヘキシフェニジル塩酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

気密・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

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

錠 2mg：1000 錠（バラ）

散 1%：500g

7. 容器の材質

	錠 2mg ボトル包装 1,000 錠	散 1% ボトル包装 500g
ボトル本体	高密度ポリエチレン	高密度ポリエチレン
ボトルキャップ	金属（ブリキ）	金属（ブリキ）
あて紙	片面アルミニウムの紙	片面アルミニウムの紙
パッキン	低密度ポリエチレン	低密度ポリエチレン
クッションパッキング	低密度ポリエチレン	—

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アーテン錠、アーテン散、セドリーナ錠、ピラミスチン錠、ピラミスチン散、他

同 効 薬：ビペリデン塩酸塩、プロフェナミン塩酸塩、ピロヘプチン塩酸塩、

マザチコール塩酸塩水和物、メチキセン塩酸塩

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

錠 2mg : 1984 年 6 月 19 日 15900AMY00098000

(国内における最初の承認年月日 : 1964 年 9 月 22 日)

散 1% : 2008 年 9 月 10 日 22000AMX02072000

(旧販売名 : トレミン散)

(国内における最初の承認年月日 : 1965 年 8 月 18 日)

(シェリング・プラウ取得による承認年月日 : 1980 年 3 月 6 日)

11. 薬価基準収載年月日

錠 2mg : 1965 年 11 月 1 日

散 1% : 2008 年 12 月 19 日

(旧販売名 トレミン散 : 1965 年 11 月 1 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

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

再審査結果 : 該当しない

再評価結果 : 1977 年 10 月 28 日

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
トレミン®錠 2mg	101199922	1169001F1016	611240423
トレミン®散 1%	101201902	1169002B1108	620008663

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

	資料番号
1) Cahen, R.L., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1951, 103 (1), 44	《119791》
2) Nose, T., et al. Eur. J. Pharmacol. 1970, 10 (1), 83	《119792》
3) Cunningham, R.W., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 96 (2), 151	《77952》
4) Desage, M., et al. J. Chromatography 1991, 571 (1-2), 250	《119824》
5) Burke, R.E., et al. Ann. Neurol. 1985, 18 (1), 35	《119823》
6) Shaw M. et al. : 社内資料	《106986》
7) Cheung, W.K., et al. J. Pharmaceut. Sci. 1988, 77 (9), 748	《119822》
8) Nation, R.L., et al. Xenobiotica 1978, 8 (3), 165	《78041》
9) 垂井清一郎ほか, 薬剤副作用軽減化の工夫 1986, 145-53	《120793》
10) Priddle, O.D., et al. J. Am. Pharm. Assoc. 1953, 42 (10), 609	《119821》
11) Yokogawa, K., et al. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33 , 4581	《119820》

2. その他の参考文献

なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の有効成分塩酸トリヘキシフェニジルは、アメリカ薬局方、ヨーロッパ薬局方などに収載されており、世界各国で市販されている。

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

該当資料なし