

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

オーラップ錠[®]1mg オーラップ錠[®]3mg オーラップ細粒[®]1% Orap[®] Tablets 1mg・3mg, Fine Granules 1%

剤 形	素錠、細粒剤		
製 剤 の 規 制 区 分	オーラップ錠 1mg、3mg：処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること) オーラップ細粒 1%：劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)		
規 格 ・ 含 量	オーラップ錠 1mg：1錠中に日局 ピモジド 1mg を含有する。 オーラップ錠 3mg：1錠中に日局 ピモジド 3mg を含有する。 オーラップ細粒 1%：1g 中に日局 ピモジド 10mg を含有する。		
一 般 名	和 名：ピモジド (JAN) 洋 名：Pimozide (JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日		錠 1mg ・ 錠 3mg	細粒 1%
	製造販売承認年月日	1973 年 8 月 8 日	2007 年 1 月 23 日(販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	1974 年 2 月 1 日	2007 年 6 月 15 日(販売名変更による)
	発 売 年 月 日	1974 年 4 月 22 日	1974 年 4 月 22 日(旧販売名)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問 い 合 わ せ 窓 口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/		

本 IF は 2020 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」
<http://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、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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を掲載する医薬品情報提供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、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、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

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…………… 2
7. CAS登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目…………… 3

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

IV. 製剤に関する項目…………… 4

1. 剤形…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
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…………… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 5
7. 溶出性…………… 6
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. 注意が必要な容器・外観が特殊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…………… 12
5. 代謝…………… 13
6. 排泄…………… 13
7. トランスポーターに関する情報…………… 14
8. 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…………… 16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 16
7. 相互作用…………… 16
8. 副作用…………… 19
9. 高齢者への投与…………… 23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 23
11. 小児等への投与…………… 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 23
13. 過量投与…………… 23
14. 適用上の注意…………… 23
15. その他の注意…………… 23
16. その他…………… 23

IX. 非臨床試験に関する項目…………… 24

1. 薬理試験…………… 24
2. 毒性試験…………… 24

X. 管理的事項に関する項目…………… 25

1. 規制区分…………… 25
2. 有効期間又は使用期限…………… 25
3. 貯法・保存条件…………… 25
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 25
5. 承認条件等…………… 25
6. 包装…………… 25
7. 容器の材質…………… 25
8. 同一成分・同効薬…………… 25

目 次

9.	国際誕生年月日	26
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	26
11.	薬価基準収載年月日	26
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	26
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
14.	再審査期間	26
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16.	各種コード	26
17.	保険給付上の注意	26
X I .	文献	27
1.	引用文献	27
2.	その他の参考文献	27
X II .	参考資料	28
1.	主な外国での発売状況	28
2.	海外における臨床支援情報	31
X III .	備考	33
	その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オーラップは、ベルギーの Janssen 社で開発された diphenylbutylpiperidine を基本骨格とした神経遮断剤である。

ベルギーの Janssen 研究所では、すでに butyrophenone 系の神経遮断剤として、haloperidol、trifluoperidol 及び spiroperidol 等の開発に成功しているが、1960 年頃より化学構造的に新規な diphenylbutylpiperidine を基本骨格とした誘導体の広範な合成研究を行ってきた。これらの誘導体の中には中枢神経系に対して神経遮断剤として興味ある作用を示すものがあり、広範な薬理スクリーニングの結果、はじめての diphenylbutylpiperidine 誘導体として、pimozide を選び出し、神経遮断剤として開発するに至った。

オーラップは、薬理学的には既存の神経遮断剤にみられる典型的な作用、すなわちカタレプシー及び眼瞼下垂惹起作用、抗アポモルヒネ作用、抗アンフェタミン作用及び条件回避反応の抑制作用などを示すが、既存の神経遮断剤より作用の持続が長く、また鎮静作用及び自律神経系に対する作用が比較的弱いという特徴を有している。これらの作用は、経口投与でも著明であり、同等の量で皮下投与に匹敵する効果を示した。

これらの薬理学的研究等より、オーラップは新しい神経遮断剤としての臨床効果に期待が持たれ、1967 年よりベルギーをはじめとした諸外国において精神分裂病(現 統合失調症)を対象とした臨床試験を開始し、逐次発売された。

日本国内では 1969 年より基礎試験及び臨床試験が開始され、1973 年 8 月に精神分裂病(現 統合失調症)の適応で承認を取得し、1982 年 4 月には小児の行動異常に対して適応を追加した。

その後、細粒剤については平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更承認を 2007 年 1 月に取得し、新販売名を「オーラップ細粒 1%」とした。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 薬理学的特徴

- 1)条件反射抑制作用、抗アポモルヒネ作用、カタレプシー惹起作用に関してハロペリドールと同等以上の強い効果を示す。
(VI. 2. (2)「薬効を裏付ける試験成績」1)の項参照)
- 2)作用発現は比較的緩徐であり、かつ作用持続時間が長い。
(VI. 2. (2)「薬効を裏付ける試験成績」1)の項参照)
- 3)麻酔増強作用に関しては非常に弱い。また、大量投与でも電気ショック痙攣閾値に変化を与えない。
(VI. 2. (2)「薬効を裏付ける試験成績」2)3)の項参照)
- 4)抗アセチルコリン作用・抗ヒスタミン作用及び抗アドレナリン作用はクロルプロマジン、ハロペリドールよりも弱い。
(VI. 2. (2)「薬効を裏付ける試験成績」2)の項参照)
- 5)脳内ドパミン受容体を選択的に遮断する。
(VI. 2. (2)「薬効を裏付ける試験成績」4)の項参照)

(2) 臨床的特徴

- 1)それほど高度でない無為、自閉、接触性・疎通性障害等などに効果がある。
(VI. 2. (2)「薬効を裏付ける試験成績」5)の項参照)
- 2)作用持続時間が長く、1 日 1 回投与でも効果が認められる。
(VI. 2. (3)「作用発現時間・持続時間」の項参照)
- 3)統合失調症において、総症例 2,832 例中、副作用は 583 例(20.6%)に認められ、主なものは睡眠障害 206 件(7.27%)、振戦 118 件(4.17%)、アカシジア 113 件(3.99%)等であった。
(年次報告終了時：1978 年 2 月)
小児の自閉性障害等において、総症例 330 例中、副作用は 89 例(27.0%)に認められ、主なものは眠気 49 件(14.85%)、流涎 10 件(3.03%)等であった。
(効能・効果追加時：1982 年 4 月)
なお、重大な副作用として、心室頻拍、突然死、悪性症候群(Syndrome malin)、痙攣発作、低ナトリウム血症、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症が認められている。
(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

オーラップ錠 1mg
オーラップ錠 3mg
オーラップ細粒 1%

(2) 洋名

Orap Tablets 1mg
Orap Tablets 3mg
Orap Fine Granules 1%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ピモジド (JAN)

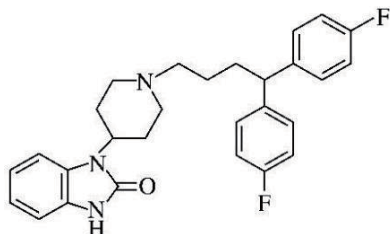
(2) 洋名（命名法）

Pimozide (JAN)
pimozide (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：C₂₈H₂₉F₂N₃O
分子量：461.55

5. 化学名（命名法）

1-{1-[4,4-Bis(4-fluorophenyl)butyl]piperidin-4-yl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：R6238

7. CAS 登録番号

2062-78-4

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～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶解度				(37℃)
条件	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
溶解度(μg/ml)	46μg/mL	164μg/mL	1μg/mL 以下	2μg/mL

(3) 吸湿性

37℃相対湿度 50.0～91.0%に 2 日間保存し、吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：216～220℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa'：約 7.02

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}(283\text{nm})$ ：137(メタノール)

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	結 果
室内散光	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
45℃	無色透明ガラス瓶(密栓)	12 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
35℃、75%RH	無色透明ガラス瓶(開放)	6 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
室温	無色透明ガラス瓶(密栓)	12 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。

測定項目：性状、溶状、含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「ピモジド」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「ピモジド」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、外観及び性状

<錠剤>

販売名	剤形	外形・大きさ・重量			色	識別コード	硬度(Kp)	摩損度(%)
オーラップ錠 1mg	素錠	表	裏	側面	うすい 紅色	 111	約 5	約 0.03
								
		直径	厚さ	重量				
		約 6.5mm	約 2.7mm	約 100mg				
オーラップ錠 3mg	素錠	表	裏	側面	白色	 131	約 6	約 0.09
								
		直径	厚さ	重量				
		約 6.5mm	約 2.7mm	約 100mg				

<細粒剤>

販売名	剤形	色	におい	味
オーラップ細粒 1%	細粒	白色	なし	やや甘い

比容(mL/g)		安息角(°)	逃飛率(%)	粒度分布(%)		
タッピング前	タッピング後			～32 号	～150 号	200 号～
約 1.9	約 1.7	約 39	約 27	1 以下	80 以上	2 以下

(2) 製剤の物性

「(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(3) 識別コード

「(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(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

オーラップ錠 1mg : 1 錠中に日局 ピモジド 1mg を含有する。

オーラップ錠 3mg : 1 錠中に日局 ピモジド 3mg を含有する。

オーラップ細粒 1% : 1g 中に日局 ピモジド 10mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

販売名	添加物
オーラップ錠 1mg	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色 5 号アルミニウムレーキ
オーラップ錠 3mg	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム
オーラップ細粒 1%	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

IV. 製剤に関する項目

(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

錠 1mg・3mg：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃、60%RH	PTP 包装及び無色透明ガラス瓶 (密栓)	60 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。

測定項目：性状、含量、溶出性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
無包装試験	錠 1mg	30℃、75%RH	遮光・開放	3 箇月	硬度が 5.0→2.2kg に低下したほかは、変化を認めなかった。
		40℃	気密容器・遮光	3 箇月	硬度が 5.0→2.2kg に低下したほかは、変化を認めなかった。
		1000lx	気密容器	25 日	各項目とも変化を認めなかった。
	錠 3mg	30℃、75%RH	遮光・開放	3 箇月	硬度が 4.8→2.7kg に低下したほかは、変化を認めなかった。
		40℃	気密容器(遮光)	3 箇月	各項目とも変化を認めなかった。
		1000lx	気密容器	25 日	各項目とも変化を認めなかった。

測定項目：性状、硬度、崩壊試験、含量

社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件にて実施

細粒：

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室内散光	無色透明ガラス瓶(密栓)	6 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
45℃	無色透明ガラス瓶(密栓)	12 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
35℃、75%RH	無色透明ガラス瓶(開栓)	6 箇月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。

測定項目：性状、含量、薄層クロマトグラフィー

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃、60%RH	ガラス瓶(密栓)	60 箇月	各項目とも変化を認めず安定である。

測定項目：性状、含量、溶出性

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）

「アステラス製薬医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)<https://amn.astellas.jp/>」を参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

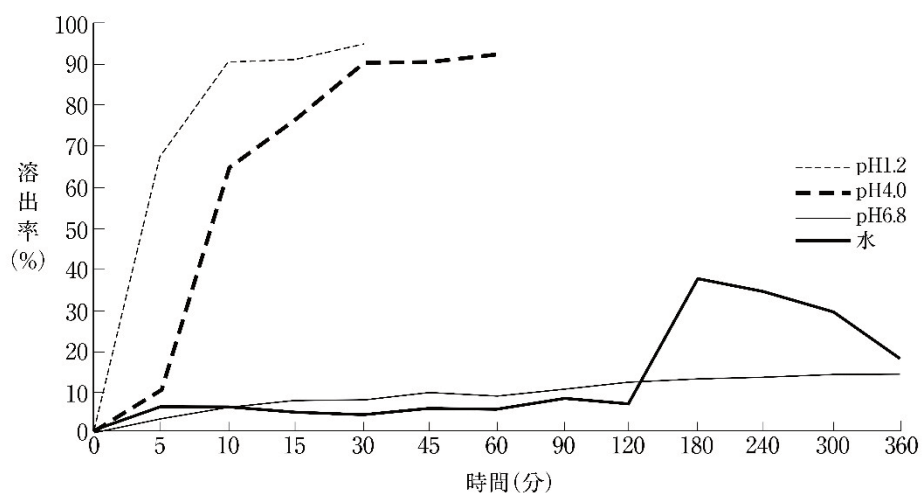
<ピモジド錠 1mg>

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

溶出率：30 分間で 80%以上



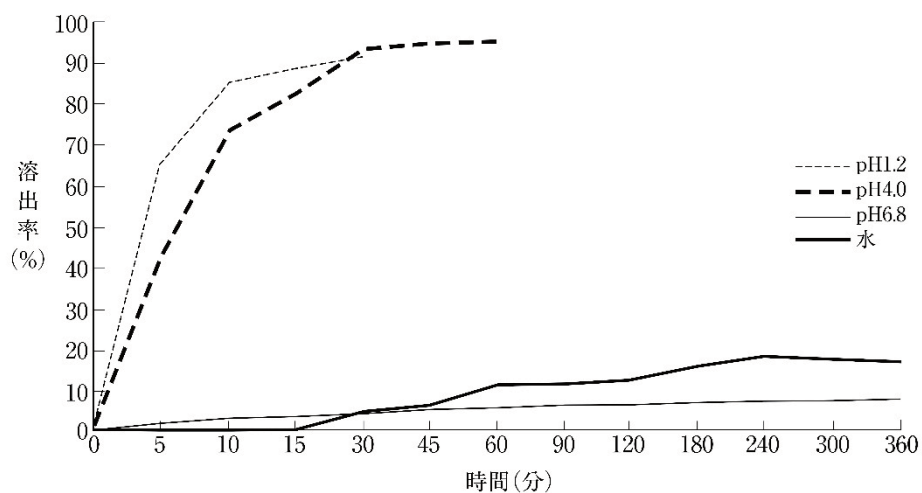
<ピモジド錠 3mg>

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

溶出率：30 分間で 80%以上



IV. 製剤に関する項目

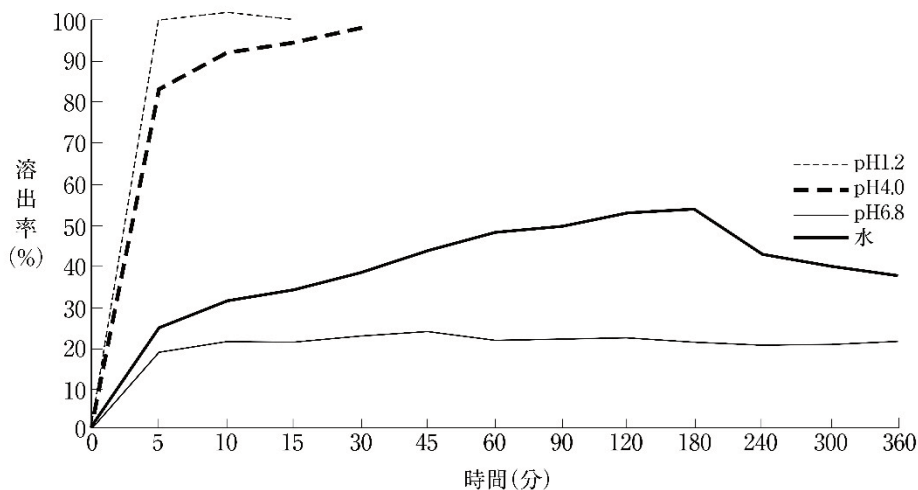
<ピモジド細粒 1%>

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

溶出率：15 分間で 80%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

<錠剤>

(1) ドラージェンドルフ試液による呈色沈殿反応

(2) 薄層クロマトグラフィー

<細粒剤>

(1) 紫外線可視吸光度測定法

(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

紫外可視吸光度測定法(極大吸収波長 415nm(錠)、282nm(細粒)付近)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○統合失調症

○小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う下記の症状

動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常行動

睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状

常同症等がみられる精神症状

2. 用法及び用量

○統合失調症の場合

ピモジドとして通常成人には、次の量を1日1回、必要に応じ2～3回に分割し、経口投与する。

初期量は1～3mg、症状に応じ4～6mgに漸増する。最高量は9mgまでとする。維持量は通常6mg以下である。

なお、症状に応じ適宜増減する。1日1回の投与の場合は朝の投与が望ましい。

○小児の自閉性障害等の場合

ピモジドとして通常小児には、1日1回1日量1～3mgを経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、1日量6mgまで増量することができ、場合により1日2回に分割投与することもできる。

なお、本剤投与により安定した状態が得られた場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬継続の可否を決めること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

小児の自閉性障害等の場合

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へ投与する場合は、抗痙攣剤、精神安定剤等を併用するとともに観察を十分に行うこと。[痙攣発作を起こすおそれがある。]

(解説)

てんかん痙攣発作は抗精神病薬を投与し始めた初期、大量投与中あるいは急に増量したときなどに発現し、てんかん発作の既往を有する患者では発作が増すといわれているため、注意を要する。

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

1) 統合失調症

一般臨床試験で得られた統合失調症 377 例について検討した結果は次のとおりであった。

効果 単独・併用別	著効	有効	やや有効	不変	悪化	不明	合計
単独投与群	31 (15.6)	53 (42.2)	40 (62.3)	41	31 [15.6]	3	199
併用投与群	11 (6.2)	48 (33.1)	44 (57.9)	50	25 [14.0]		178
計	42 (11.1)	101 (38.2)	84 (60.5)	91	56 [14.9]	3	377

()内は累積%、[]内は%

単剤投与群の 199 例中には、本剤の効果判定に影響を及ぼさないと考えられる眠剤又は抗パーキンソン剤等の薬剤併用例も含む。

V. 治療に関する項目

2) 小児行動異常

一般臨床試験で得られた小児、思春期の患者 244 例について検討した結果は次のとおりであった。

効果 単独・併用別	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計
単独投与群	19 (13.6)	39 (41.4)	54 (80.0)	26	2 [1.4]	140
併用投与群	22 (21.2)	40 (59.6)	21 (79.8)	19	2 [1.9]	104
計	41 (16.8)	79 (49.2)	75 (79.9)	45	4 [1.6]	244

()内は累積%、[]内は%

単剤投与群とは、本剤の効果判定に影響を及ぼすと考えられる neuroleptica、minor tranquilizer、抗うつ剤、抗痙攣剤、脳代謝賦活剤等の薬剤の併用のない例を示す。

(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

diphenylbutylpiperidine 系薬剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

脳内ドパミン受容体

2) 作用機序

神経遮断剤に特有な薬理作用としての条件反射抑制作用、抗アポモルヒネ作用、抗アンフェタミン作用、カタレプシー惹起作用等を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) ピモジドは神経遮断剤に特有な薬理作用として、ラット、イヌ又はサルで強い条件反射抑制作用、抗アポモルヒネ作用、抗アンフェタミン作用、カタレプシー惹起作用等を示し、これらの作用はクロルプロマジンよりも明らかに強く、ハロペリドールと同等もしくはやや強い。また、ピモジドの作用はクロルプロマジンやハロペリドールに比べて発現が比較的緩徐であるが、持続は明らかに長い^{1,2)}。
- 2) ピモジドはマウスでの麻酔増強作用、ラットでの体温下降作用はクロルプロマジンやハロペリドールよりはるかに弱く、また、末梢でのアセチルコリン、ヒスタミン及びアドレナリンに対する拮抗作用も弱い^{1,2)}。
- 3) ピモジドはマウスの電気ショック痙攣閾値に有意な変化をもたらさない¹⁾。
- 4) ピモジドはラットでの脳内ドパミンやノルアドレナリン濃度には明らかな影響はなく、大量で低下させる。また、脳内ドパミン受容体を選択的に遮断し、その代謝回転率を亢進させるが、ノルアドレナリン系においては、その受容体を遮断せず代謝回転率だけを高める³⁾。
- 5) ピモジドは無為、自閉、接触性・疎通性障害等の症状を改善するとともに、自発性亢進、作業への積極的参加、作業能率の増進をもたらすなど社会性を喚起する目的に適した効果が得られる。また、一定の精神的活動水準の維持、症状の安定化作用も認められる。一方、催眠鎮静作用は弱く、自律神経系の作用も少ない⁴⁻⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

ピモジドのラット条件回避反応抑制作用は、投与後 2 時間ではほとんどみられなかったが、投与後 3.5-4 時間には最高効果を示し、24 時間後でもほとんど減少しなかった¹⁾。
本剤の大きな特徴は作用発現が遅く、かつ持続時間が長いことである。

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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

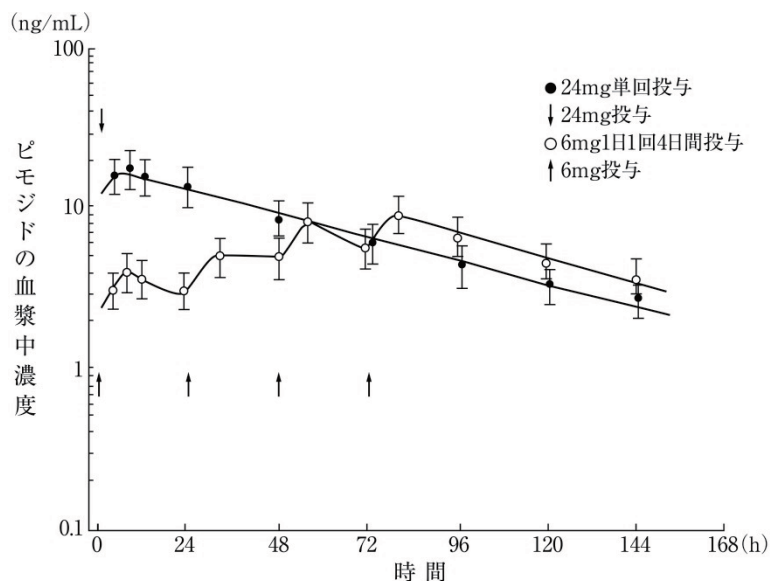
1) 統合失調症患者（外国人データ）⁹⁾

統合失調症患者 9 例にピモジド 24mg を 1 回投与した場合、緩やかに吸収され、血漿中濃度は投与約 8 時間後にピークに達した後、消失半減期約 53 時間で低下した。また、統合失調症患者にピモジド 6mg を 24 時間間隔で 4 回投与した場合、各回投与 8 時間後の血漿中濃度は徐々に上昇したが、3 回目の投与 8 時間後の血漿中濃度と 4 回目のそれとは差がみられなかった。

	$t_{1/2}(h)$
単回投与時	53 ± 3.1
連続投与時	55 ± 6.8

mean $\pm$ SE

(注)本剤の承認された用法・用量は、統合失調症の場合、「ピモジドとして通常成人には、次の量を 1 日 1 回、必要に応じ 2～3 回に分割し、経口投与する。初期量は 1～3mg、症状に応じ 4～6mg に漸増する。最高量は 9mg までとする。維持量は通常 6mg 以下である。」である。



2) 健康成人（外国人データ）¹⁰⁾

健康成人 7 例にピモジド 6mg を単回経口投与した時のパラメータは以下のとおりである。

t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0- ∞) (ng/mL $\cdot$ h)	CL(mL/h/kg)	Vd(mL/kg)
5.7 ± 1.5	4.4 ± 2.7	21 ± 12	146 ± 188	1.21 ± 0.6	30 ± 15

mean $\pm$ SD

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

(6) 分布容積

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

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> 脳内移行性(イヌ)¹¹⁾

イヌに³H 標識ピモジドを皮下投与し、投与後 6 時間に屠殺し脳内分布をみたところ、脳全体の放射活性の濃度は投与量の約 0.13%であったが、分布の高い部位は脳下垂体尾状核、Chemoreceptor trigger zone などであり、ピモジドの薬理作用と関連しているものと考えられた。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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(ラット)¹²⁾

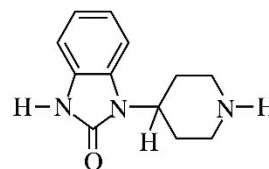
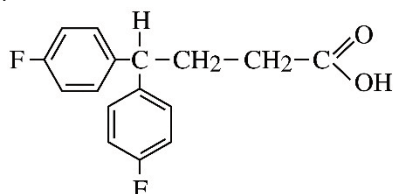
ラットに ³H 標識ピモジドを皮下及び経口投与した場合、投与後 1 時間以内に、血液、脳、肝臓、肺等に放射活性の分布がみられた。総放射活性の各臓器での分布状態は、血液中のそれとほぼ同様に投与後 8～16 時間に最高となり、以後漸減した。いずれの投与経路においても分布濃度は消化管を除き肝臓において最も高かった。また長時間の投与でも吸収と排泄のパターンが同じなので連続投与による体内蓄積は起こらないと考えられる。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主な代謝経路 : 酸化的 *N*-脱アルキル化反応¹³⁾

主な代謝物¹⁴⁾ :



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2¹³⁾

(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人 32 例にピモジド 2mg を単回投与したデータを、CYP2D6 の Poor metabolizer(PM)及び Extensive metabolizer(EM)、Intermediate metabolizer(IM)の 30 日間連続投与モデルに外挿したところ、PM は EM、IM に比べて、AUC でそれぞれ 3.7 倍、2.4 倍、 C_{max} でそれぞれ 2.9 倍、2.1 倍上昇した。また、半減期は EM で約 31 時間であったのに対し、PM では約 61 時間であった。

(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

成人 4 例にピモジド 3mg を 1 回経口投与した場合、未変化体の尿中排泄率はわずかで、投与 72 時間後までに投与量の $0.120 \pm 0.068\%$ を示した。尿中の主代謝物は 4-bis(*p*-fluorophenyl)butyric acid(抱合体)及び *N*-4-piperidyl-2-benzimidazolinone であった。また、小児患者 4 例に 2 又は 3mg 投与した場合もピモジドとその代謝物の尿中排泄パターンは、成人患者とほとんど差が認められなかった¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

成人 4 例に、ピモジド 3mg を経口投与した時の服薬 72 時間までの尿中排泄率は、未変化体ピモジド $0.120 \pm 0.068\%$ 、代謝物、M-1(非抱合体： $2.01 \pm 0.68\%$ 、抱合体 $24.38 \pm 4.20\%$)、M-2($21.99 \pm 0.76\%$)であった。

小児患者 4 例に、ピモジド 2 又は 3mg を経口投与した時の服薬 72 時間までの尿中排泄率は、未変化体ピモジド $0.039 \pm 0.016\%$ 、代謝物、M-1(非抱合体： $1.66 \pm 0.58\%$ 、抱合体 $17.94 \pm 2.47\%$)、M-2 ($22.70 \pm 6.79\%$)であった¹⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

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)先天性 QT 延長症候群のある患者、先天性 QT 延長症候群の家族歴のある患者、不整脈又はその既往歴のある患者 [QT 延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。]
- (2)QT 延長を起こしやすい患者 [QT 延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。]
 - 1)QT 延長を起こすことが知られている薬剤(スルトプリド等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
 - 2)低カリウム血症、低マグネシウム血症のある患者
 - 3)著明な徐脈のある患者
- (3)HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビルを含有する薬剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤)、アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポサコナゾール)、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、キヌプリスチン・ダルホプリスチン、アプレピタント、ホスアプレピタント、コビススタットを含有する薬剤、レテルモビル、パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラムを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4)昏睡状態の患者、又は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 [中樞神経抑制作用を増強させるおそれがある。]
- (5)うつ病の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (6)パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者 [錐体外路症状が悪化するおそれがある。]
- (7)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1)(2)いずれの病態、症状も QT 延長、不整脈等の素因を有するため、これらの患者に本剤を投与すると、より副作用発現の危険性が高くなる。
- (3)「7. 相互作用」の項参照。抗 HIV 薬であるスタリビルド配合錠(一般名：エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)、プレジコビックス配合錠(一般名：ダルナビル エタノール付加物・コビススタット)、ゲンボイヤ配合錠(一般名：エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)及びシムツーザ配合錠(一般名：ダルナビル エタノール付加物・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)、深在性真菌症治療剤であるノクサフィル(錠、点滴静注)(一般名：ポサコナゾール)、抗サイトメガロウイルス化学療法剤であるプレバイミス(錠、点滴静注)(一般名：レテルモビル)の添付文書には、「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、ピモジドの記載があることから、本剤においても「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載し、注意喚起することとした。
- (4)本剤は中樞神経抑制作用を有していることから、一般的にこれらの患者に本剤を投与すると、中樞神経抑制作用が増強し重篤な状態に陥る可能性がある。
- (5)本剤の投与により、抑うつ状態を呈したという報告がある。
- (6)本剤は抗ドパミン作用を有するため、パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者ではその症状を増悪させるおそれがある。
- (7)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の再投与により再び過敏症が発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)心疾患(うっ血性心不全等)のある患者〔心電図異常を起こすおそれがある。〕
- (2)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〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕
- (3)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (4)腎障害のある患者〔心電図異常を起こすおそれがある。〕
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)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。〕

(解説)

- (1)(4)心不全などの心疾患を合併している患者、腎障害のある患者では心電図異常が起こりやすいことが報告されている。
- (2)てんかん痙攣発作は抗精神病薬を投与し始めた初期、大量投与中あるいは急に増量した時などに発現し、てんかん発作を有する患者については発作が増すといわれている。
- (3)本剤は肝臓で大部分代謝を受けるため、肝障害のある患者では未変化体の血中濃度が長時間高く維持されるおそれがある。また、本剤は動物実験で静脈内、皮下、経口投与のいずれにおいても消化管を除き肝臓に最も高く分布し、血液中の分布濃度より高いことが認められている。
- (5)「9. 高齢者への投与」の項参照
- (6)一般的にこれらの患者では悪性症候群が起こりやすいといわれている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1)ときに眠気、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。
- (2)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。
- (3)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。

(解説)

- (1)フェノチアジン系及びその類似構造を持つ薬剤に共通する事項であり、このような副作用は自動車の運転や危険を伴う機械操作に従事する者にとって重大な事故の原因となる可能性があるため、事故防止の観点から注意喚起している。
- (2)欧州各国において抗精神病薬使用患者での血栓塞栓症のリスクについて注意喚起がなされ、これを踏まえ、国内においても血栓塞栓症関連の注意喚起を行うこととした。
- (3)ピモジドの制吐作用(最小 ED₅₀ 値での比較)は皮下・経口投与でハロペリドールの 1.5 倍、皮下投与でクロルプロマジンの約 60 倍の活性を有し、その作用持続時間が著しく長い。
従って、本剤は薬物中毒や腸閉塞、脳腫瘍の患者での嘔吐症状を隠蔽する可能性があるため、注意する必要がある。

7. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP3A4 が主に関与し、CYP2D6 も関与している。また、CYP1A2 が関与している可能性もある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT延長を起こすことが知られている薬剤 スルトプリド (バルネチール) 等	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する薬剤 (ノービア、カレトラ) ネルフィナビル (ビラセプト) アタザナビル (レイアタツ) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) ダルナビルを含有する薬剤 (プリジスタ、プレジコビックス、シムツーザ) アゾール系抗真菌剤 (外用剤を除く) イトラコナゾール (イトリゾール) ボリコナゾール (ブイフェンド) ミコナゾール (フロリード) フルコナゾール (ジフルカン) ホスフルコナゾール (プロジフ) ボサコナゾール (ノクサフィル) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) エリスロマイシン (エリスロシン) キヌプリスチン・ダルホプリスチン (シナシッド) アブレピタント (イメンド) ホスアブレピタント (プロイメンド) コビススタットを含有する薬剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) レテルモビル (プレパイミス)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤がチトクロム P450(CYP3A4)による薬物代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パロキセチン (パキシル) フルボキサミン (ルボックス、デプロメール)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇するおそれがある。
セルトラリン (ジェイゾロフト)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	機序は不明であるが、併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
エスシタロプラム (レクサプロ)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	機序は不明であるが、エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムとの併用により QT 延長がみられたとの報告がある。

(解説)

抗 HIV 薬であるスタリビルド配合錠(一般名：エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩)、プレジコビックス配合錠(一般名：ダルナビル エタノール付加物・コビススタット)、ゲンボイヤ配合錠(一般名：エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)及びシムツーザ配合錠(一般名：ダルナビル エタノール付加物・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)、深在性真菌症治療剤であるノクサフィル(錠、点滴静注)(一般名：ポサコナゾール)、抗サイトメガロウイルス化学療法剤であるプレバイミス(錠、点滴静注)(一般名：レテルモビル)の添付文書には、「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、ピモジドの記載があることから、本剤においても「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載し、注意喚起することとした。

セルトラリンについては、外国文献において、本剤との併用により本剤の C_{max} が 35%増加、AUC が 37%増加との有意な変化が認められている¹⁶⁾。

(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	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
メトクロプラミド ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ 等	相互に作用を減弱させることがある。	本剤は抗ドパミン作用を有するため、作用が拮抗する。
アルコール 飲酒	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
グレープフルーツジュース	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがあるので、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	グレープフルーツジュースがチトクロム P450(CYP3A4)による薬物代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

○統合失調症

総症例 2,832 例中、副作用は 583 例(20.6%)に認められ、主なものは睡眠障害 206 件(7.27%)、振戦 118 件(4.17%)、アカシジア 113 件(3.99%)等であった¹⁷⁾。(年次報告終了時：1978 年 2 月)

○小児の自閉性障害等

総症例 330 例中、副作用は 89 例(27.0%)に認められ、主なものは眠気 49 件(14.85%)、流涎 10 件(3.03%)等であった。(効能・効果追加時：1982 年 4 月)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1)心室頻拍、突然死：心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)(0.1%未満)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。
また、心電図異常(QT 間隔の延長、T 波の平低化や逆転、二峰性 T 波ないし U 波の出現等)に続く突然死が報告されているので、特に QT 部分の変化があれば中止すること。
- 2)悪性症候群(Syndrome malin)：悪性症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、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、類似化合物(ハロペリドール等)の投与中、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 3)痙攣発作：痙攣発作(0.1～5%未満)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投与を中止すること。
- 4)低ナトリウム血症：意識障害、痙攣等を伴う低ナトリウム血症(0.1%未満)を起こすことがある。このような症状があらわれた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、ナトリウム補正等の適切な処置を行うこと。
- 5)無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球減少(各0.1%未満)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。
- 6)肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症(各0.1%未満)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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
錐体外路症状 ^{注1)}	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎等)	アカシジア(静坐不能)、ジスキネジア(眼球回転発作、構音障害、嚥下障害等)	
精神神経系 ^{注2)}	不眠、眠気	不穏、興奮、多動、易刺激、幻覚・妄想の顕性化	
循環器			低血圧
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
眼		調節障害	
過敏症 ^{注3)}		発疹、そう痒感	
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘、腹痛	下痢
泌尿器		排尿障害、頻尿、夜尿	
内分泌 ^{注4)}	プロラクチン値の上昇		
その他		口渇、発汗、頭痛、倦怠感、性欲亢進、頻脈、めまい・ふらつき、便失禁、肥満、鼻出血	顔面浮腫、体温調節障害

注1)このような症状があらわれた場合には減量又は抗パーキンソン剤との併用等適切な処置を行うこと。

注2)特に前治療剤からオーラップ療法に移行する場合に前治療剤を急激に中止又は減量すると、このような症状があらわれやすいので、前治療剤は徐々に減量することが望ましい。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量・休薬や、前治療剤の量をもとに戻すなど適切な処置を行うこと。

注3)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4)本剤はプロラクチン値を上昇させることがあるので、長期投与に際しては乳汁分泌、月経異常等の発現に留意し、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

使 用 領 域	小児領域	統合失調症などの成人領域		
調 査 時 期	承認時迄の調査	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査	合 計
調 査 症 例 数	330	521	2,311	2,832
副 作 用 発 現 症 例 数	89	252	331	583
副 作 用 発 現 率	27.0%	48.4%	14.3%	20.6%

副 作 用 の 種 類	発現症例数・件数(%)	発現症例数・件数		発現症例数・件数(%)
錐体外路系	27	217	229	446
流涎	10(3.03)	22	19	41(1.45)
振戦	6(1.82)	42	76	118(4.17)
パーキンソニズム	3(0.91)	46	14	60(2.12)
筋強剛	3(0.91)	29	26	55(1.94)
アカシジア	2(0.61)	63	50	113(3.99)
ジスキネジア	2(0.61)	1	10	11(0.39)
眼球回転発作	1(0.30)	8	8	16(0.56)
発語障害		5	19	24(0.85)
錐体外路症状の増強			5	5(0.18)
嚥下障害		1		1(0.04)
筋緊張低下			1	1(0.04)
膏顔			1	1(0.04)
精神神経系	74	193	202	395
眠気	49(14.85)	8	17	25(0.88)
不穏・不安・焦燥	9(2.73)	30	44	74(2.61)
睡眠障害	7(2.12)	105	101	206(7.27)
過鎮静	4(1.21)			
痙攣	3(0.91)		1	1(0.04)
多動	1(0.30)	3	2	5(0.18)
精神運動興奮	1(0.30)		5	5(0.18)
幻覚・妄想の出現・増強		34	17	51(1.80)
徘徊		12	6	18(0.64)
暴力を振う			3	3(0.11)
多夢			3	3(0.11)
抑うつ感情		1		1(0.04)
心気症			1	1(0.04)
多弁			1	1(0.04)
行動障害			1	1(0.04)
皮膚系	4	5	3	8
発疹	3(0.91)	4		4(0.14)
そう痒感	1(0.30)	1	2	3(0.11)
尋常性座瘡			1	1(0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使 用 領 域	小児領域	統合失調症などの成人領域		
調 査 時 期	承認時迄の調査	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査	合 計
副 作 用 の 種 類	発現症例数・件数(%)	発現症例数・件数		発現症例数・件数(%)
自律神経系	16	52	46	98
倦怠感	5(1.52)	12	15	27(0.95)
頻尿	5(1.52)	1		1(0.04)
めまい・ふらつき・立ちくらみ	3(0.91)	16	9	25(0.88)
しびれ感	1(0.30)			
夜尿	1(0.30)			
便失禁	1(0.30)			
口渇		12	15	27(0.95)
頭痛・頭重		2	7	9(0.32)
発汗		3		3(0.11)
目のかすみ		2		2(0.07)
排尿障害		2		2(0.07)
視力調節障害		1		1(0.04)
羞明		1		1(0.04)
消化器系	9	37	26	63
悪心・嘔吐	6(1.82)	14	9	23(0.81)
食欲不振	2(0.61)	12	11	23(0.81)
胃部不快感	1(0.30)	1	1	2(0.07)
便秘		6	3	9(0.32)
下痢		1	1	2(0.07)
腹痛		2		2(0.07)
食欲亢進		1		1(0.04)
腹部膨満感			1	1(0.04)
その他	3	5	19	24
肥満	2(0.61)			
鼻出血	1(0.30)			
性欲亢進		4	1	5(0.18)
脱力感			4	4(0.14)
るい瘦			4	4(0.14)
動悸・頻脈			3	3(0.11)
顔面浮腫		1	1	2(0.07)
閉経			1	1(0.04)
心筋障害			1	1(0.04)
口唇亀裂			1	1(0.04)
胸痛			1	1(0.04)
胸内苦悶			1	1(0.04)
AST(GOT)・ALT(GPT)上昇			1	1(0.04)
計	133	509	525	1,034

(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(原則禁忌を含む)(6)」及び「(3) その他の副作用 過敏症」の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用が起こりやすいので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、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。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。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症状：心電図異常、錐体外路症状等を引き起こすことがある。

処置：特異的な解毒薬はないので、主として対症療法及び維持療法を行う。心電図異常がみられた場合は心電図モニタリングを直ちに開始し正常化するまで継続すること。

14. 適用上の注意

＜オーラップ錠 1mg、3mg＞

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、更には穿孔を起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。]

(解説)

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

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。また、突然死した症例では、大量投与されていた例が多いとの報告があるので、投与量には十分注意すること。
- (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)小児の自閉性障害等の場合：本剤の投与により安定した状態が認められた場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬継続の可否を決めるが、学齢期の小児では学校の長期休暇に合わせて休薬期間を設けるなどの配慮が望ましい。

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

(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

ピモジドの自律神経系及び循環器系などに及ぼす影響を調べた。

イヌに対する各種薬剤の昇圧作用に対する拮抗作用をみた実験において、ピモジドは、抗エピネフリン作用を示したが、その効果は chlorpromazine や haloperidol の 1/10 以下であった。また、抗アセチルコリン及び抗ヒスタミン作用を示さなかった。

ピモジドは、モルモット摘出腸管では強い自働運動抑制作用を示したが、イヌの生体位腸管における抑制作用は一過性であった。

0.1～2.0mg/kg を短時間に、また 10mg/kg を徐々に静脈内に投与した場合、投与量に比例した血圧下降、心拍数減少、心収縮抑制及び冠血流量の増大などを示した。

その他、マウスにおいて鎮痛作用は事実上認めがたく、ネコにおいて交感神経節遮断作用もなく、ラットにおいて尿及び電解質排泄量に対して影響を示さなかった。

(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 LD ₅₀ (mg/kg)					
投与経路	動物種	マウス		ラット	
	性	雄	雌	雄	雌
静脈内		143	110	120	90
腹腔内		1,070	1,450	890	350
皮下		> 16,000	> 16,000	> 11,000	> 11,000
経口		4,000	5,800	> 4,000	1,100

中毒症状：歩行障害、眼瞼下垂等薬物の中枢抑制作用によるものと思われるもの以外は特にみられなかった¹⁸⁾。

(2) 反復投与毒性試験

SD 系ラットに 0.06～250mg/kg を 1 ヶ月間、0.06～16mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した試験では、乳腺腺房の増殖、分泌像及び子宮重量の減少がみられ、大量投与群では体重増加が抑制され、黄体数の減少と子宮内膜上皮の萎縮が認められたが、これらの変化は投与の中止により、速やかに回復している。その他、特記すべき異常所見は認められていない¹⁸⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ICR 系マウスに 1～4mg/kg、SD 系ラットに 0.5～2mg/kg を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¹⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 毒性における種差、性差、系統差

急性毒性試験では、ウサギ又はイヌでは他の神経遮断剤と同程度の LD₅₀ を示し、消化管からの吸収も速いと思われるが、ラット、マウスでは LD₅₀ も弱く消化管からの吸収も遅いものと思われる¹⁸⁾。

2) 依存性

雌雄ラットに 1 日 1 回 7 週間 2mg/kg より 4、8、16mg/kg と漸次増量し、途中 2 回の 2 日間の中止期間をのぞいて連日経口投与し、投与終了後 4 日間まで観察したところ、異常な体重変動及び禁断症状はみられなかった。したがって、ピモジドは身体的依存性を生じないものと思われる¹⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オーラップ錠 1mg、3mg
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
オーラップ細粒 1%
劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ピモジド
劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後 5 年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)」の項参照

＜オーラップ錠 1mg、3mg＞

「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 1mg : 100 錠(10 錠×10)

錠 3mg : 100 錠(10 錠×10)

細粒 1% : 100g

7. 容器の材質

PTP シート(錠) : 表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

ボトル(錠) : キャップ－ブリキ、ボトル－ガラス、詰め物－ポリエチレン

ボトル(細粒) : キャップ－ブリキ、ボトル－褐色ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：(統合失調症)ハロペリドール、チミペロン、ブロムペリドール
(小児の自閉性障害、精神遅滞)なし

X. 管理的事項に関する項目

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

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
オーラップ錠 1mg	1973 年 8 月 8 日※	14800AMZ00594	1974 年 2 月 1 日
オーラップ錠 3mg		14800AMZ00593	
オーラップ細粒 1%	2007 年 1 月 23 日	21900AMX00019	2007 年 6 月 15 日
(旧製品名)オーラップ細粒	1973 年 8 月 8 日※	14800AMZ00595	1974 年 2 月 1 日

製造販売一部変更承認年月日：1982 年 4 月 23 日(効能・効果の追加による)

※製造承認年月日

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

1982 年 4 月 23 日 下記の効能・効果追加

○小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う下記の症状

動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常行動

睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状

常同症等がみられる精神症状

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

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(厚生労働省告示第 107 号：平成 18 年 3 月 6 日付)と其の一部改正(厚生労働省告示第 97 号：平成 20 年 3 月 19 日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
オーラップ錠 1mg	101459402	1179022F1022	611170064
オーラップ錠 3mg	101460002	1179022F2029	611170065
オーラップ細粒 1%	101458702	1179022C1034	620004959

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 人見 正博 他：基礎と臨床, 6(3) : 620, 1972 [ORP00001]
- 2) Janssen, P. A. J. et al. : Arzneimittel-Forschung, 18(3) : 261, 1968 [ORP00020]
- 3) Anden, N. E. et al. : Eur. J. Pharmacol., 11(3) : 303, 1970 [ORP00037]
- 4) 大平 英範 他：新薬と臨床, 21(6) : 997, 1972 [ORP00006]
- 5) 森 温理 他：診療と新薬, 9(4) : 871, 1972 [ORP00003]
- 6) 木村 敏：精神医学, 14(8) : 755, 1972 [ORP00017]
- 7) 工藤 義雄 他：医学のあゆみ, 82(11) : 726, 1972 [ORP00013]
- 8) 竹尾 生気 他：診療と新薬, 9(3) : 653, 1972 [ORP00004]
- 9) McCreadie, R. G. et al. : Brit. J. Clin. Pharmacol., 7(5) : 533, 1979 [ORP01058]
- 10) Desta, Z. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 65(1) : 10, 1999 [ORP01947]
- 11) Janssen, P. A. J. et al. : Arzneimittel-Forschung, 18(3) : 282, 1968 [ORP00022]
- 12) Janssen, P. A. J. et al. : Arzneimittel-Forschung, 18(3) : 279, 1968 [ORP00021]
- 13) Desta, Z. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 285(2) : 428, 1998 [ORP01939]
- 14) 社内報告書(成人及び小児患者・薬物動態)(CLR850001)
- 15) Rogers, H. L. et al. : J. Clin. Psychiat., 73(9) : 1187, 2012 [ORP-02053]
- 16) Alderman, J. : Clin. Ther., 27(7) : 1050, 2005 [ORP-02019]
- 17) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報, No. 42, 1980 [R03890]
- 18) 渡辺 信夫 他：基礎と臨床, 6(3) : 629, 1972 [ORP00002]

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

Pimozide は Orap などの商品名で、米国、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアをはじめとする世界 30 カ国以上で発売されている。
(2016 年 2 月現在)

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

○小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う下記の症状

動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常行動

睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状

常同症等がみられる精神症状

【用法・用量】

○統合失調症の場合

ピモジドとして通常成人には、次の量を 1 日 1 回、必要に応じ 2～3 回に分割し、経口投与する。

初期量は 1～3mg、症状に応じ 4～6mg に漸増する。最高量は 9mg までとする。維持量は通常 6mg 以下である。

なお、症状に応じ適宜増減する。1 日 1 回の投与の場合は朝の投与が望ましい。

○小児の自閉性障害等の場合

ピモジドとして通常小児には、1 日 1 回 1 日量 1～3mg を経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、1 日量 6mg まで増量することができ、場合により 1 日 2 回に分割投与することもできる。

なお、本剤投与により安定した状態が得られた場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬継続の可否を決めること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

小児の自閉性障害等の場合

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へ投与する場合は、抗痙攣剤、精神安定剤等を併用するとともに観察を十分に行うこと。[痙攣発作を起こすおそれがある。]

米国における発売状況

国 名	米国
会 社 名	Teva Pharmaceuticals USA
販 売 名	ORAP® (Pimozide) Tablets
剤形・規格	Tablet : 1 mg, 2 mg
承認年月日	1984 年 7 月 31 日
効能・効果	ORAP (pimozide) is indicated for the suppression of motor and phonic tics in patients with Tourette's Disorder who have failed to respond satisfactorily to standard treatment. ORAP is not intended as a treatment of first choice nor is it intended for the treatment of tics that are merely annoying or cosmetically troublesome. ORAP should be reserved for use in Tourette's Disorder patients whose development and/or daily life function is severely compromised by the presence of motor and phonic tics. Evidence supporting approval of pimozide for use in Tourette's Disorder was obtained in two controlled clinical investigations which enrolled patients between the ages of 8 and 53 years. Most subjects in the two trials were 12 or older.

用法・用量	General The suppression of tics by ORAP requires a slow and gradual introduction of the drug. The patient's dose should be carefully adjusted to a point where the suppression of tics and the relief afforded is balanced against the untoward side effects of the drug. An ECG should be done at baseline and periodically thereafter, especially during the period of dose adjustment. Periodic attempts should be made to reduce the dosage of ORAP to see whether or not tics persist at the level and extent first identified. In attempts to reduce the dosage of ORAP, consideration should be given to the possibility that increases of tic intensity and frequency may represent a transient, withdrawal-related phenomenon rather than a return of disease symptoms. Specifically, one to two weeks should be allowed to elapse before one concludes that an increase in tic manifestations is a function of the underlying disease syndrome rather than a response to drug withdrawal. A gradual withdrawal is recommended in any case. Children Reliable dose response data for the effects of ORAP (pimozide) on tic manifestation in Tourette's Disorder patients below the age of twelve are not available. Treatment should be initiated at a dose of 0.05 mg/kg preferably taken once at bedtime. The dose may be increased every third day to a maximum of 0.2 mg/kg not to exceed 10 mg/day. At doses above 0.05 mg/kg/day, CYP 2D6 genotyping should be performed. In poor CYP 2D6 metabolizers, ORAP doses should not exceed 0.05 mg/kg/day, and doses should not be increased earlier than 14 days. Adults In general, treatment with ORAP should be initiated with a dose of 1 to 2 mg a day in divided doses. The dose may be increased thereafter every other day. Most patients are maintained at less than 0.2 mg/kg/day, or 10 mg/day, whichever is less. Doses greater than 0.2 mg/kg/day or 10 mg/day are not recommended. At doses above 4 mg/day, CYP 2D6 genotyping should be performed. In poor CYP 2D6 metabolizers, ORAP doses should not exceed 4 mg/day, and doses should not be increased earlier than 14 days.
-------	---

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017473s046lbl.pdf

(2020 年 3 月 24 日アクセス)

X II. 参考資料

英国における発売状況

国 名	英国
会 社 名	Eumedica S.A.
販 売 名	Orap® 4 mg tablets
剤形・規格	Tablet : 4 mg
承認年月日	2002 年 4 月 7 日
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Orap is an antipsychotic of the diphenylbutyl-piperidine series and is indicated in: - Chronic schizophrenia, for the treatment of symptoms and prevention of relapse. - Other psychoses, especially paranoid and monosymptomatic hypochondriacal psychoses (eg delusional parasitosis). Orap is indicated in adults and children over 12 years old.
用法・用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Orap is intended for once daily oral administration in adults and children over 12 years of age. Since individual response to antipsychotic drugs is variable, dosage should be individually determined and is best initiated and titrated under close clinical supervision. In determining the initial dose, consideration should be given to the patient's age, severity of symptoms and previous response to other neuroleptic drugs. Dose increases should be made at weekly intervals or longer, and by increments of 2-4 mg in the daily dose. The patient should be reviewed regularly to ensure the minimum effective dose is being used. <u>Chronic schizophrenia:</u> The dose ranges between 2 and 20 mg daily, with 2 mg as a starting dose. This may be increased according to response and tolerance to achieve an optimum response. <u>Other psychoses, paranoid states and monosymptomatic hypochondriacal psychoses (MHP):</u> An initial dose of 4 mg daily which may then be gradually increased, if necessary, according to response, to a maximum of 16 mg daily. <u>Use in elderly:</u> Elderly patients require half the normal starting dose of pimozide. <u>Paediatric population (less than 12 years old)</u> No data are available <u>Method of Administration</u> Oral use.

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6911>

(2020 年 3 月 24 日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦における海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

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」

妊婦、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。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。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C(2011 年 8 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2019 年 11 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017473s046lbl.pdf

(2020 年 3 月 24 日アクセス)

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs 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.

<https://www.tga.gov.au/node/4012>

(2020 年 3 月 24 日アクセス)

(2) 小児等に関する記載

本邦における用法・用量の項及びその他の注意の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【用法・用量】

○小児の自閉性障害等の場合

ピモジドとして通常小児には、1 日 1 回 1 日量 1～3mg を経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、1 日量 6mg まで増量することができ、場合により 1 日 2 回に分割投与することもできる。

なお、本剤投与により安定した状態が得られた場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬継続の可否を決めること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

小児の自閉性障害等の場合

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へ投与する場合は、抗痙攣剤、精神安定剤等を併用するとともに観察を十分に行うこと。〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕

その他の注意

(3)小児の自閉性障害等の場合：本剤の投与により安定した状態が認められた場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬継続の可否を決めるが、学齢期の小児では学校の長期休暇に合わせて休薬期間を設けるなどの配慮が望ましい。

X II. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011 年 8 月)	Reliable dose response data for the effects of ORAP (pimozide) on tic manifestation in Tourette's Disorder patients below the age of twelve are not available. Treatment should be initiated at a dose of 0.05 mg/kg preferably taken once at bedtime. The dose may be increased every third day to a maximum of 0.2 mg/kg not to exceed 10 mg/day. At doses above 0.05 mg/kg/day, CYP 2D6 genotyping should be performed. In poor CYP 2D6 metabolizers, ORAP doses should not exceed 0.05 mg/kg/day, and doses should not be increased earlier than 14 days.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/017473Orig1s046.pdf

(2020 年 3 月 24 日アクセス)

英国の SPC (2018 年 3 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Orap is intended for once daily oral administration in adults and children over 12 years of age. Since individual response to antipsychotic drugs is variable, dosage should be individually determined and is best initiated and titrated under close clinical supervision. In determining the initial dose, consideration should be given to the patient's age, severity of symptoms and previous response to other neuroleptic drugs. Dose increases should be made at weekly intervals or longer, and by increments of 2-4 mg in the daily dose. The patient should be reviewed regularly to ensure the minimum effective dose is being used. <u>Chronic schizophrenia:</u> The dose ranges between 2 and 20 mg daily, with 2 mg as a starting dose. This may be increased according to response and tolerance to achieve an optimum response. <u>Other psychoses, paranoid states and monosymptomatic hypochondriacal psychoses (MHP):</u> An initial dose of 4 mg daily which may then be gradually increased, if necessary, according to response, to a maximum of 16 mg daily. <u>Use in elderly:</u> Elderly patients require half the normal starting dose of pimozide. <u>Paediatric population (less than 12 years old)</u> No data are available <u>Method of Administration</u> Oral use.
-------------------------	--

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6911>

(2020 年 3 月 24 日アクセス)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号