

## 医薬品インタビューフォーム

精神神経用剤

クロルプロマジン製剤

錠：日本薬局方 クロルプロマジン塩酸塩錠

ウインタミン<sup>®</sup>錠12.5mgウインタミン<sup>®</sup>錠50mgウインタミン<sup>®</sup>錠25mgウインタミン<sup>®</sup>錠100mgウインタミン<sup>®</sup>細粒(10%)Wintermin<sup>®</sup>

剤形	糖衣錠, 細粒剤			
製剤の規制区分	錠 12.5 mg, 錠 25 mg : 処方せん医薬品 <sup>注1)</sup> 錠 50 mg, 錠 100 mg, 細粒 (10%) : 劇薬, 処方せん医薬品 <sup>注1)</sup> 注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること			
規格・含量	錠 12.5 mg : 1錠中 クロルプロマジン塩酸塩 12.5 mg 錠 25 mg : 1錠中 クロルプロマジン塩酸塩 25 mg 錠 50 mg : 1錠中 クロルプロマジン塩酸塩 50 mg 錠 100 mg : 1錠中 クロルプロマジン塩酸塩 100 mg 細粒 (10%) : 1g中 クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩 180 mg (クロルプロマジン塩酸塩として 100 mg に相当)			
一般名	和名		洋名	
	錠	クロルプロマジン塩酸塩	Chlorpromazine Hydrochloride	
	細粒	クロルプロマジン フェノールフタリン酸塩	Chlorpromazine Phenolphthalinate	
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 12.5 mg	1985年 7月 23日	1955年 9月 1日	1955年 4月
	錠 25 mg	1985年 7月 23日	1956年 9月 1日	1955年 11月
	錠 50 mg	1985年 7月 23日	1956年 9月 1日	1955年 7月
	錠 100 mg	1985年 7月 23日	1959年 3月 1日	1962年 3月
	細粒 (10%)	1977年 7月 7日	1977年 10月 1日	1977年 10月
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.shionogi.co.jp/med/">http://www.shionogi.co.jp/med/</a>			

本 IF は 2010 年 3 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/> にてご確認下さい。



# 目 次

※印：必要に応じて薬剤師の先生方に医薬情報担当者（MR）とのインタビューにより記載していただく項目

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	9. 溶出試験 .....	14
1. 開発の経緯 .....	1	10. 生物学的試験法 .....	14
2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との 比較.....	1	11. 製剤中の原薬確認試験.....	15
3. 主な外国での発売状況 .....	2	12. 製剤中の原薬定量法 .....	15
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	13. 力価 .....	15
1. 商品名 .....	3	14. その他.....	15
2. 一般名 .....	3	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>16</b>
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 効能・効果.....	16
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 用法・用量.....	16
5. 化学名（命名法） .....	4	3. 臨床適用 .....	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	5	※4. その他の薬理作用 .....	17
7. CAS登録番号.....	5	5. 治療の特徴.....	17
<b>III. 原薬の性状に関する項目</b> .....	<b>6</b>	<b>VI. 使用上の注意に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 原薬の規制区分 .....	6	1. 警告とその理由 .....	18
2. 起源.....	6	2. 禁忌とその理由.....	18
3. 物理化学的性質 .....	6	3. 慎重投与とその理由.....	19
4. 原薬の安定性.....	8	4. 一般的注意とその理由及び 処置方法 .....	21
5. 原薬の確認試験法.....	8	5. 相互作用 .....	23
6. 原薬の純度試験法.....	8	6. 副作用 .....	27
7. 構造上関連のある化合物又は 化合物群 .....	8	7. 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法.....	34
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>9</b>	8. 高齢者への使用に関する注意 .....	34
1. 剤形.....	9	9. 妊娠又は妊婦への使用に関する 注意 .....	35
2. 製剤上の特徴.....	10	10. 授乳婦への使用に関する注意.....	35
3. 製剤の組成 .....	10	11. 低出生体重児，新生児，乳児，幼児， 小児への使用に関する注意 .....	35
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する 注意.....	10	12. 臨床検査値への影響 .....	36
5. 製剤の安定性.....	11	13. 過量投与時 .....	36
6. 他剤との配合変化 （物理化学的変化） .....	12	14. 適用上の注意.....	37
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	13	15. 薬剤交付時の注意事項.....	37
8. 混入する可能性のある夾雑物.....	13	16. その他.....	38

<b>VII. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>39</b>	<b>X. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に 関する項目</b> .....	<b>48</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群 .....	39	1. 有効期間又は使用期限.....	48
2. 薬理作用 .....	39	2. 貯法・保存条件 .....	48
3. 薬理学的特徴 .....	40	3. 薬剤取扱い上の注意点.....	48
<b>VIII. 体内薬物動態に関する項目</b> .....	<b>41</b>	4. 包装 .....	48
1. 血中濃度の推移, 測定法 .....	41	5. 同一成分, 同効薬.....	48
2. 薬物速度論的パラメータ .....	41	6. 製造販売承認年月日, 承認番号 .....	49
3. 作用発現時間 .....	42	7. 薬価基準収載年月日 .....	49
4. 作用持続時間 .....	42	8. 再審査期間の年数.....	49
5. 吸収.....	42	9. 長期投与の可否 .....	49
6. 分布.....	42	10. 薬価基準収載医薬品コード .....	49
7. 代謝.....	44	<b>XI. 文献</b> .....	<b>50</b>
8. 排泄.....	45	1. 引用文献 .....	50
9. 透析等による除去率.....	45	2. その他の参考文献.....	52
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>46</b>	3. 文献請求先.....	52
1. 一般薬理 .....	46		
2. 毒性.....	46		
3. 動物での体内動態 .....	47		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フランスのローヌ・プーラン研究所（現サノフィ・アベンティスグループ）で麻酔強化作用を有するフェノチアジン誘導体の探索を目的として合成研究が進められ、1950年に Charpentier によってクロルプロマジンが合成された。

1951年に Laborit らはクロルプロマジンが麻酔薬の作用を強化し、人工冬眠（artificial hibernation）をもたらすことを報告した。

更に、1953年には Delay と Deniker はクロルプロマジンが精神病の多彩な症状に改善効果をもつことを報告した。

我が国では1955年3月に承認、同年4月発売され、統合失調症の治療に画期的な進歩をもたらした。

その後、1997年6月5日に再評価結果が公表され、「神経症における不安・緊張・抑うつ」が効能追加となった。

### 2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

- (1) 中枢神経系において、抗ノルアドレナリン作用、抗ドパミン作用等多面的な薬理作用をもつ。〔マウス等〕（39～40頁）
- (2) 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。主な副作用は、過敏症状、光線過敏症、白血球減少症、顆粒球減少症、血小板減少性紫斑病、血圧降下等であった。（27～28頁）
- (3) 重大な副作用：Syndrome malin（悪性症候群）、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、白血球減少、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、眼障害、SLE様症状、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症があらわれることがある。突然死、心室頻拍、肺塞栓症、深部静脈血栓症が報告されている。（27～28頁）

### 3. 主な外国での発売状況

表 I - 1 主な外国での発売状況

販売名	会社名	国名
Amplictil	Aventis Pharma (現 Sanofi-Aventis)	ブラジル
Chloractil	DDSA	イギリス
Chlorazin	Streuli	スイス
Clorazine	Pasadena	アメリカ
Fenactil	Polfa	ポーランド
Hibernal	Rhône-Poulenc Rorer (現 Sanofi-Aventis)	スウェーデン
	Egis	ハンガリー
Klorproman	Orion	フィンランド
Largactil	Hawgreen	イギリス
	Primal	香港
	Rhône-Poulenc Rorer (現 Sanofi-Aventis)	イタリア, フランス, オーストラリア, カナダ, デンマーク
Plegomazine	Egis	チェコスロバキア
Promachel	Rachelle	アメリカ
Propaphenin	Rodleben	ドイツ
Prozin	Lusofarmaco	イタリア
Tarocetyl	Taro	イスラエル
Thorazine	GlaxoSmithKline	アメリカ

Index Nominum : International Drug Directory, 18th ed.,  
(Swiss Pharmaceutical Society ed.), 2004, pp. 259-260,  
Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart

## II. 名称に関する項目

### 1. 商品名

#### (1) 和名

ウインタミン<sup>®</sup>錠12.5mg

ウインタミン<sup>®</sup>錠25mg

ウインタミン<sup>®</sup>錠50mg

ウインタミン<sup>®</sup>錠100mg

ウインタミン<sup>®</sup>細粒(10%)

#### (2) 洋名

Wintermin<sup>®</sup>

#### (3) 名称の由来

winter (冬) + amine : 人工冬眠にちなんで命名された。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

##### 1) 錠

クロルプロマジン塩酸塩 (JAN) [日局]

##### 2) 細粒

クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩 (JAN) [局外規]

#### (2) 洋名 (命名法)

##### 1) 錠

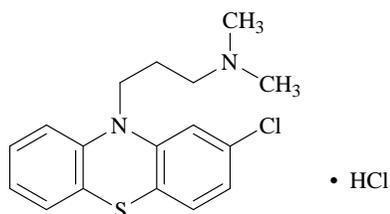
Chlorpromazine Hydrochloride (JAN)

##### 2) 細粒

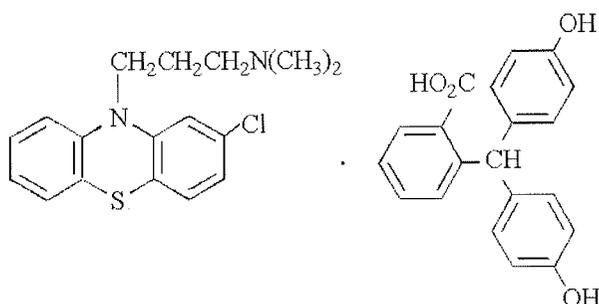
Chlorpromazine Phenolphthalinate (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

(1) クロルプロマジン塩酸塩



(2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩



### 4. 分子式及び分子量

(1) クロルプロマジン塩酸塩

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>S · HCl

分子量：355.33

(2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>S · C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

分子量：639.20

### 5. 化学名（命名法）

(1) クロルプロマジン塩酸塩

3-(2-Chloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N,N*-dimethylpropylamine  
monohydrochloride (IUPAC)

(2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

*N*-[3-(2-Chlorophenothiazin-10-yl) propyl] -*N,N*-dimethylamine  
phenolphthalinate (IUPAC)

## 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

特になし

## 7. CAS登録番号

- (1) クロルプロマジン塩酸塩  
69-09-0
- (2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩  
102974-44-7

### Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

#### 1. 原薬の規制区分

- (1) クロルプロマジン塩酸塩  
劇薬
- (2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩  
劇薬

#### 2. 起源

1950年に Charpentier（フランスのローヌ・プーラン研究所，現サノフィ・アベンティスグループ）によって合成された。

#### 3. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

- 1) クロルプロマジン塩酸塩<sup>1)</sup>  
白色～微黄色の結晶性の粉末で，においはないか，又はわずかに特異なにおいがある。  
光によって徐々に着色する。
- 2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩<sup>2)</sup>  
白色～微黄白色の結晶性の粉末で，においはない。

##### (2) 溶解性

- 1) クロルプロマジン塩酸塩<sup>1)</sup>

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度：20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 未満		極めて溶けやすい
エタノール (95)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
酢酸 (100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
無水酢酸	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

\*：日局 15 通則 29 による

2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩<sup>2)</sup>

表Ⅲ－2 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
アセトン	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

\* : 日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

1) クロルプロマジン塩酸塩<sup>1)</sup>

融点 : 194 ~ 198℃

2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩<sup>2)</sup>

融点 : 198 ~ 202℃

(5) 酸塩基解離定数<sup>3)</sup>

1) クロルプロマジン塩酸塩

$pK_a = 9.3$  (第三アミノ基)

2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

$pK_a = 9.3$  (第三アミノ基)

(6) 分配係数

1) クロルプロマジン塩酸塩<sup>4)</sup>

134896 [1-オクタノール/水]

2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 4. 原薬の安定性

### (1) 粉末状態の安定性

#### 1) クロルプロマジン塩酸塩

温度，湿度には安定であるが，光には極めて弱く，露光により徐々に着色する。

#### 2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

温度，湿度には安定であるが，光には極めて弱く，露光により徐々に着色する。

### (2) 溶液状態の安定性

#### 1) クロルプロマジン塩酸塩<sup>5)</sup>

水溶液を約 30°Cで暗室中に放置しても 30 日間以上分解を認めないが，紫外線を照射すると窒素ガス置換アンプル中でも分解して着色する。

#### 2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

該当資料なし

## 5. 原薬の確認試験法

### (1) クロルプロマジン塩酸塩

日局「クロルプロマジン塩酸塩」の確認試験による。

### (2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

局外規「フェノールフタリン酸クロルプロマジン\*」の確認試験による。

\*：日本薬局方外医薬品規格 2002，2002，p. 480，じほう，東京

## 6. 原薬の純度試験法

### (1) クロルプロマジン塩酸塩

日局「クロルプロマジン塩酸塩」の純度試験及び定量法による。

### (2) クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩

局外規「フェノールフタリン酸クロルプロマジン\*」の純度試験及び定量法による。

\*：日本薬局方外医薬品規格 2002，2002，p. 480，じほう，東京

## 7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

フェノチアジン系化合物

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状（錠）

販売名	ウインタミン錠 12.5mg	ウインタミン錠 25mg	ウインタミン錠 50mg	ウインタミン錠 100mg
成分・含量 (1錠中)	クロルプロマジン 塩酸塩 12.5 mg	クロルプロマジン 塩酸塩 25 mg	クロルプロマジン 塩酸塩 50 mg	クロルプロマジン 塩酸塩 100 mg
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, タルク, ステアリン酸マグネシウム, 白糖, ゼラチン, アラビアゴム末, 安息香酸ナトリウム, 沈降炭酸カルシウム, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, カルナウバロウ 12.5 mg 錠, 25 mg 錠, 50 mg 錠は赤色 3 号, 黄色 5 号を含有 100 mg 錠は青色 1 号, 黄色 5 号を含有			
性状・剤形	うすい赤だいたい色の糖衣錠で, においはない。	赤だいたい色の糖衣錠で, においはない。	赤だいたい色の糖衣錠で, においはない。	淡黄褐色の糖衣錠で, においはない。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 6.1 mm 厚さ 約 3.7 mm	直径 約 6.1 mm 厚さ 約 3.7 mm	直径 約 9.2 mm 厚さ 約 5.1 mm	直径 約 9.2 mm 厚さ 約 5.1 mm
重量	約 0.12 g	約 0.12 g	約 0.35 g	約 0.35 g
識別コード	 090 12.5	 090 25	 090 50	 090 100

表IV-2 組成・性状（細粒）

販売名	ウインタミン細粒(10%)
成分・含量 (1g中)	クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩 180 mg (クロルプロマジン塩酸塩として 100 mg に相当)
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, 含水二酸化ケイ素
性状・剤形	白色の細粒剤である。

(2) 製剤の物性

ウインタミン細粒 (10%)

流動性：安息角 ( $\theta^\circ$ ) ;  $38^\circ 30'$

飛散性：逃飛率 ; 7%

(3) 識別コード

9 頁「表IV-1 組成・性状 (錠)」参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の有無及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

## 2. 製剤上の特徴

## 3. 製剤の組成

(1) 原薬 (活性成分) の含量

9 頁「表IV-1 組成・性状 (錠)」及び「表IV-2 組成・性状 (細粒)」参照

(2) 保存剤, 賦形剤, 安定剤, 溶媒, 溶解補助剤, 基剤等

9 頁「表IV-1 組成・性状 (錠)」及び「表IV-2 組成・性状 (細粒)」参照

(3) 添付溶解液の組成及び内容量

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. 製剤の安定性

### (1) 苛酷試験

#### 1) ウインタミン錠 12.5 mg

##### 曝光試験

試験条件：密閉室内の 40 W 蛍光灯下 1000 lx の位置で就業日の昼間のみ照射を行い，その総時間から露光量を計算した。

(室内の温湿度条件 25 ± 3℃, 50 ± 10%RH)

**表Ⅳ－3 製剤の安定性（曝光試験，錠 12.5 mg）**

品名	試験項目（判定基準）	露光量 (lx・hr)			
		0 (開始時)	10 万	30 万**	60 万
ウインタミン錠 12.5 mg 表示貯法：遮光 試料形態：褐色装置瓶	外観（淡紅色糖衣錠）	同左	変化なし	変化なし	変化なし
	含量* (93 ~ 107%)	98.9%	99.1%	98.4%	98.4%

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；紫外可視吸光度測定法

\*\*：30 万 lx・hr は一般調剤室（明るさ 1500 lx）にて 20 日間保存に相当する。

塩野義製薬製造部内報告

#### 2) ウインタミン細粒 (10%)

**表Ⅳ－4 製剤の安定性〔苛酷試験，細粒 (10%)〕**

	保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
				試験開始時	3 ヶ月
細粒 (10%)	冷所	瓶保存	外観	白色の細粒剤	変化なし
			含量* (%)	100.4	100.2
	45℃ (加温)	瓶・密栓保存	外観	白色の細粒剤	変化なし
			含量* (%)	100.4	100.3
	45℃・75%RH	瓶・開放保存	外観	白色の細粒剤	変化なし
			含量* (%)	100.4	99.7

細粒 (10%)	1800 lx	ガラスシャーレ開放	外観	保存期間	
				試験開始時	17 日**
				白色の細粒剤	変化なし

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；紫外可視吸光度測定法

\*\*：1800 lx で 17 日保存は 73 万 lx・hr に相当する。

塩野義製薬製造部内報告

(2) 長期保存試験

表IV-5 製剤の安定性（長期保存試験，錠）

（錠 12.5 mg のみ 1 ロットの成績，他は 3 ロットの平均）

保存条件	保存形態	含量・剤形	試験項目	保存期間			
				試験開始時	1年	2年	3年
室温・散光	PTP 包装 ／紙箱入	12.5 mg 錠	外観	うすい赤だいたい色の糖衣錠で，においはない。	変化なし	変化なし	変化なし
			含量* (%)	99.8	99.3	100.1	101.6
		25 mg 錠	外観	赤だいたい色の糖衣錠で，においはない。	変化なし	変化なし	変化なし
			含量* (%)	99.3	99.2	99.4	99.4
		50 mg 錠	外観	赤だいたい色の糖衣錠で，においはない。	変化なし	変化なし	変化なし
			含量* (%)	96.1	98.3	99.2	99.2
		100 mg 錠	外観	淡黄褐色の糖衣錠で，においはない。	変化なし	変化なし	変化なし
			含量* (%)	99.8	100.2	100.0	99.0

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

表IV-6 製剤の安定性〔長期保存試験，細粒（10%）〕

（3 ロットの平均）

保存条件・保存形態	試験項目	保存期間					
		試験開始時	1年	2年	3年	4年	5年
室温・散光 アルミ袋，紙箱入	外観	白色の細粒剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	含量* (%)	101.4	104.6	102.8	105.3	103.7	99.7

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；HPLC

塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) ウインタミン細粒（10%）と酸化マグネシウムとの配合変化<sup>6)</sup>

高湿度下で保存すると淡紅色に着色する。着色の原因は酸化マグネシウムが吸湿によりアルカリ性を呈し，細粒中に当初から微量に夾雑（約 0.16%）\*していたフェノールフタレインの変色域に達するためであり，単純な酸-塩基反応である。この配合処方により淡紅色に着色を呈しても主薬含量\*の変化は認められない。

\*：測定法；HPLC

表IV-7 配合変化〔ウインタミン細粒 (10%) : 0.5 g〕

(1 ロットの成績)

配合製剤	配合量	実験条件	試験項目								
			外観変化 <sup>注</sup>						含量* (%)		
			直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	試験開始時	30日
酸化マグネシウム (丸石)	0.5 g	5℃, 52%RH, 遮光	全期間変化なし						100	99.7	
		20℃, 75%RH, 遮光	-	-	±	±	+	+	+	100	99.6
		30℃, 92%RH, 遮光	△	±	+	+	+	+	+	100	99.6

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；HPLC

注：経時的变化の判定基準；変化が全く認められないもの (-)，わずかに淡紅色を帯びたもの (±)，淡紅色に変わったもの (+)

(2) ウインタミン細粒 (10%) と天然ケイ酸アルミニウムとの配合変化<sup>7)</sup>

ウインタミン細粒とアドソルビン原末 (天然ケイ酸アルミニウム) との混合により，下表のとおり経時的に外観変化が認められた。FT-ラマンスペクトル法により配合後の構造変化の有無を確認したところ，スペクトルに変化がみられたことから，構造変化が着色に関与していることが示唆された。

表IV-8 配合変化〔ウインタミン細粒 (10%) : 0.25 g〕

(1 ロットの測定値)

配合製剤	配合量	実験条件 <sup>注1</sup>	試験項目						
			外観変化 <sup>注2</sup>						
			直後	1日	3日	7日	14日	21日	28日
アドソルビン原末 (第一三共)	0.25 g	22 ~ 27℃, 40 ~ 54%RH, 遮光	-	-	+	+	+	+	++

注1：混合物はセロハンポリラミネート紙に包んだ。

注2：経時的变化の判定基準；変化が全く認められないもの (-)

わずかな着色 (+) = わずかな赤味を帯びた白色

何らかの着色 (++) = 淡い赤味を帯びた白色

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

[参 考]

ウインタミン細粒 (10%) 中の夾雑物について

12 頁「6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)」の項参照

## 9. 溶出試験

### (1) 錠<sup>1)</sup>

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。(60 分間の溶出率は 75%以上)

条件：回転数 75 rpm

試験液 溶出試験第 2 液

分析法 紫外可視吸光度測定法

### (2) 細粒<sup>8)</sup>

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。(15 分間の溶出率は 80%以上)

条件：回転数 75 rpm

試験液 溶出試験第 1 液

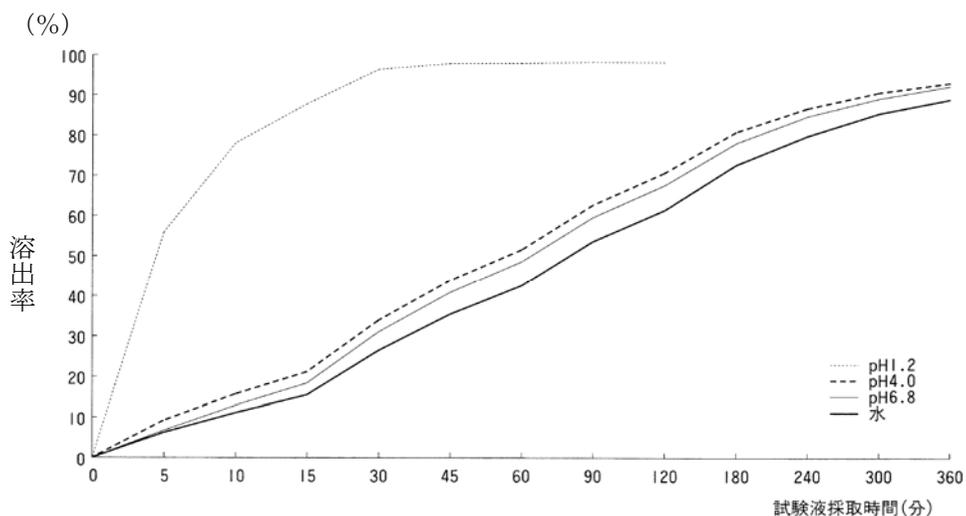
分析法 紫外可視吸光度測定法

[参考] 品質再評価時の溶出試験結果

条件：回転数 75 rpm

試験液 pH 1.2 (基準液), pH 4.0, pH 6.8, 水

分析法 紫外可視吸光度測定法



図IV-1 溶出試験 [ウインタミン細粒 (10%)]

## 10. 生物学的試験法

該当しない

## 11. 製剤中の原薬確認試験

### (1) 錠

日局「クロルプロマジン塩酸塩錠」の確認試験による。

### (2) 細粒

- 1) 塩化第二鉄試液添加による呈色
- 2) 融点測定
- 3) フェリシアン化カリウム試液添加による呈色

## 12. 製剤中の原薬定量法

### (1) 錠

日局「クロルプロマジン塩酸塩錠」の定量法による。

### (2) 細粒

紫外可視吸光度測定法により定量する。

## 13. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

※印：必要に応じて薬剤師の先生方に医薬情報担当者（MR）とのインタビューにより記載していただく項目

### 1. 効能・効果

統合失調症，躁病，神経症における不安・緊張・抑うつ，悪心・嘔吐，吃逆，破傷風に伴う痙攣，麻酔前投薬，人工冬眠，催眠・鎮静・鎮痛剤の効力増強

### 2. 用法・用量

#### (1) 用量

#### (2) 用法

通常，成人にはクロルプロマジン塩酸塩として 1 日 30 ～ 100 mg を分割経口投与する。

精神科領域において用いる場合には，クロルプロマジン塩酸塩として，通常 1 日 50 ～ 450 mg を分割経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

#### ※(3) 最大使用投与量・投与期間

#### ※(4) 小児用量

幼児，小児では錐体外路症状，特にジスキネジアが起りやすいので，慎重に投与すること。

参考：

小児では，発達段階や症状の程度により，個人差が特に著しいが，多くの場合 1 回体重 1 kg あたり 0.5 ～ 1 mg を，1 日 3 ～ 4 回をめどとし，症状の程度により加減する。

生後 6 ヶ月未満の乳児への使用は避けることが望ましい。

#### ※(5) 高齢者用量

高齢者では，起立性低血圧，錐体外路症状，脱力感，運動失調，排泄障害等が起りやすいので，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。

#### ※(6) 臓器障害時の投与量

肝障害のある患者には慎重に投与すること。

※(7) 透析時の補正投与量

※(8) 特殊患者群に対する注意

19 頁「VI. 2. 禁忌とその理由 原則禁忌」及び「VI. 3. 慎重投与とその理由」  
の項参照

※(9) 特別な投与法

### 3. 臨床適用

(1) 臨床効果

※(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

### ※4. その他の薬理作用

### 5. 治療的特徴

特になし

## VI. 使用上の注意に関する項目

(\_\_\_\_\_印：2010年3月改訂，添付文書第14版)

### 1. 警告とその理由

添付文書に記載なし

### 2. 禁忌とその理由

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 昏睡状態，循環虚脱状態にある患者 [これらの状態を悪化させるおそれがある。]

(解説)

フェノチアジン系化合物には中枢神経抑制作用，末梢血管拡張作用による血圧降下作用があるので，昏睡状態，循環虚脱状態を悪化させるおそれがある。

[参考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I. Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992, pp. 8, 32-33, 40-41, 45, 塩野義製薬，大阪

2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。]

(解説)

バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制作用の増強や作用持続時間の延長がみられる。

[参考]

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992, p. 23, 32, 塩野義製薬，大阪

3. アドレナリンを投与中の患者 [「5. 相互作用」の項参照]

4. 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患者

(解説)

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

[参 考]

昆 宰市ほか：日本医事新報，1992，(3568)，14

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992，p. 33，塩野義製薬，大阪

**【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）の疑いのある患者 [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)

クロルプロマジンとは体温調節に関与するノルアドレナリン，セロトニン等の受容体を遮断し，高熱反応を起こすことがある。また，脳出血，脳腫瘍，頭蓋骨骨折等の脳障害により体温調節機構が機械的に損傷されると発熱がみられる。

[参 考]

入来正躬ほか：生理学 2，1986，pp. 596-597，文光堂，東京

Baldessarini, R. J. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻（高折修二ほか監訳），2007，p. 579，廣川書店，東京

### 3. 慎重投与とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

**(1) 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。]**

(解 説)

フェノチアジン系薬物による胆汁うっ滞を伴うびまん性肝炎（臨床症状として閉塞性黄疸）あるいは慢性肝障害，また，顆粒球減少症等の種々の血液障害の発現が報告されている。

[参 考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992，pp. 42-49，塩野義製薬，大阪

(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。]

(解 説)

フェノチアジン系化合物は抗アドレナリン作用による血圧降下作用あるいは心臓に対する直接作用により，血圧の急速な変動を起こすことがある。褐色細胞腫は，大量のカテコールアミンを分泌し，血圧上昇を起こすが，抗アドレナリン作用のある薬剤投与中は起立性低血圧に注意する。

[参 考]

松島英介ほか：神経精神薬理，1994，**16** (10)，619

三浦幸雄：今日の治療指針 1998 年版（日野原重明ほか監修），1998，p. 582，医学書院，東京

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992，pp. 32-34，塩野義製薬，大阪

(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。]

(解 説)

疫学的調査で，過去 12 ヶ月の間に抗精神病薬を使用したことのある喘息患者は，使用しなかった喘息患者に比べて喘息による死亡又は瀕死の危険性が 3.2 倍高いことが報告されている<sup>9)</sup>。

[参 考]

瀬尾憲正ほか：呼吸，1988，**7** (5)，559

上野勝彦ほか：最新医学，1990，**45** (5)，938

(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。]

(解 説)

フェノチアジン系化合物は痙攣閾値を低下させ，痙攣発作を起こしやすくする。

[参 考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992，p. 11，塩野義製薬，大阪

笹 征史：日本医事新報，1990，(3452)，134

(5) 幼児，小児 [「11. 低出生体重児，新生児，乳児，幼児，小児への使用に関する注意」の項参照]

(6) 高齢者 [「8. 高齢者への使用に関する注意」の項参照]

(7) 高温環境にある患者 [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)

抗精神病薬は体温調節に関与するノルアドレナリン，セロトニン等の受容体を遮断し，高熱反応を起こすことがある<sup>10)</sup>。

高温多湿の環境下に置かれたとき等に突然高熱を発して虚脱状態に陥ることがある。

[参 考]

入来正躬ほか：生理学 2，1986，pp. 596-597，文光堂，東京

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992，pp. 32-34，塩野義製薬，大阪

(8) 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) が起こりやすい。]

(解 説)

悪性症候群を発症した患者の 8 割以上が発症前に精神運動興奮による身体衰弱，拒食等による脱水や低栄養状態を呈している。したがって，栄養障害や脱水が著しく身体的疲弊の著明なものに対する抗精神病薬の投薬にあたっては，慎重かつ十分な監視の下に，できるだけ経口投与から始めること<sup>11)</sup>。

#### 4. 一般的注意とその理由及び処置方法

##### 重要な基本的注意

(1) 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。

(解 説)

本剤は強力な催眠・鎮静作用を示す。そのため自動車の運転に必要な判断力、注意集中度、視覚の正確さ等の能力も影響を受けることが指摘されている。

[参 考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版, 1992, p. 8, 塩野義製薬, 大阪

(2) 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)

フェノチアジン系薬剤は CTZ (化学受容器引き金帯) におけるドパミン受容体遮断作用による制吐作用を有する。このため嘔吐症状が不顕性化されることがあるので、診断、治療等に注意が必要である。

(3) 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)

欧州医薬品庁 (EMA) は 2009 年 10 月に抗精神病薬の投与と静脈血栓塞栓症発現の因果関係が否定できないとの検討結果を公表し、添付文書に静脈血栓塞栓症に関する注意を記載するよう通達した\*1)。これを受けて、同年 12 月にドイツ連邦医薬品・医療機器庁 (BfArM) は、抗精神病薬の添付文書の警告、副作用の項に注意記載するよう通達した\*2)。

国内においても、抗精神病薬の投与と関連があると考えられる肺塞栓症、静脈血栓症等の報告<sup>12-14)</sup>があることから、使用上の注意「重要な基本的注意」の項に肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症発現の危険因子の追記及び「重大な副作用」の項に肺塞栓症、深部静脈血栓症を追記し、注意喚起を図ることとなった。(2010 年 3 月追記)

\*1 : <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwpp/66624309en.pdf>

\*2 : [http://www.bfarm.de/clin\\_012/nn\\_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/antipsychotika/anhoerung\\_\\_antipsych,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/anhoerung\\_\\_antipsych.pdf](http://www.bfarm.de/clin_012/nn_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/antipsychotika/anhoerung__antipsych,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/anhoerung__antipsych.pdf)

## 5. 相互作用

### (1) 併用療法時の注意

#### 1) 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
アドレナリン ボスミン	臨床症状：アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンの $\alpha$ 作用が遮断され、 $\beta$ 作用が優位になることがある <sup>15)</sup> 。

(解 説)

アドレナリンは $\alpha$ 及び $\beta$ アドレナリン作動性を有する。本剤は $\alpha$ アドレナリン作動性のみを遮断するので、 $\beta$ 作動性はそのまま残るため血管拡張作用のみが顕著となり低血圧が発現する。

[参 考]

Gokhale, S. D. et al. : Brit. J. Pharmacol., 1964, **23**, 508

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992, p. 22, 塩野義製薬，大阪

#### 2) 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することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。 なお，バルビツール酸誘導体等の抗痙攣作用は，フェノチアジン系薬剤との併用によっても増強されることはないので，この場合抗痙攣剤は減量してはならない。	共に中枢神経抑制作用を有する。

(解 説)

バルビツール酸誘導体：相互に中枢神経抑制作用が増強され，睡眠の延長と低血圧，眠気，精神機能の抑制等が増強される。長期併用は相互に代謝酵素を誘導するので，相互に作用が減弱される。

麻酔剤：相互に中枢抑制作用が増強され，重篤な血圧低下，循環障害が生じることがある。ほかに電解質異常，高熱，呼吸抑制を起こすことがある<sup>16)</sup>。

[参 考]

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992, p. 23, 32, 塩野義製薬，大阪

米国薬剤師会編：医薬品相互作用とその評価 新訂第2版（久保文苗ほか監訳），1978, pp. 240-243, 薬事日報社，東京

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	共に中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

本剤はエタノールの存在下で、肝の CYP1A2<sup>17)</sup> による代謝が抑制される。このため本剤の中枢神経抑制作用が増強され、種々の精神運動機能（判断力、集中性、協調運動や複雑な機械操作能力等）の低下、更に過鎮静、低血圧、低体温を起こすことがある。

[参考]

Farmer, P. S. : Can. Pharm. J., 1984, **117** (6), 253

Parker, W. J. et al. : J. Am. Pharm. Assoc., New Ser., 1970, **10** (12), 664

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992，pp. 22-23，塩野義製薬，大阪

斎藤太郎：Mebio, 1986, **3** (6), 84

田所作太郎：日本医事新報，1974，(2625)，136

野村文夫ほか：Medicina, 1986, **23** (3), 394

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に降圧作用を有する。

(解説)

本剤は交感神経遮断作用，血管拡張作用を有し，心機能に対して抑制的に作用するため，血圧降下作用を増強して，重篤な起立性低血圧を起こすことがある<sup>18)</sup>。

[参考]

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992，pp. 26-27，塩野義製薬，大阪

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトロピン様作用を有する薬剤	相互に抗コリン作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に抗コリン作用を有する。

(解説)

本剤も抗コリン作用を有するため，口渇，かすみ目，眼圧上昇（緑内障の悪化），排尿障害，頻脈，腸管麻痺，散瞳等の作用が増強される<sup>19)</sup>。

[参考]

酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992，pp. 27-28，塩野義製薬，大阪

Hansten, P. D. : 薬物相互作用 第V版（関口慶二監訳），1987，p. 378，

医歯薬出版，東京

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	臨床症状：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との報告がある。 措置方法：観察を十分に行い，慎重に投与すること。 なお，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

(解 説)

発現機序は不明であり，クロルプロマジン等のフェノチアジン系薬剤とリチウムの併用により，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との報告があるので，このような症状があらわれた場合には両薬剤共に投与を中止する。

[参 考]

Stevenson, R. N. et al. : Postgrad. Med. J., 1989, **65**, 936

仲川義人編：医薬品相互作用 第2版，1998, p. 241, 医薬ジャーナル社，大阪

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドンペリドン メトクロプラミド	臨床症状：内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなることがある。 措置方法：観察を十分に行い，慎重に投与すること。	共にドパミン受容体遮断作用を有する。

(解 説)

ドンペリドン又はメトクロプラミドとの併用により，手指振戦，筋硬直等の錐体外路症状やプロラクチン分泌亢進による乳汁分泌，無月経等の内分泌機能調節異常が発現しやすくなることがある。

発現機序は，本剤及びドンペリドン，メトクロプラミドが共に線条体や下垂体のドパミン受容体遮断作用を有するためと考えられている。

[参 考]

葛原茂樹ほか：月刊薬事，1996, **38** (3), 691

Pinder, R. M. et al. : Drugs, 1976, **12**, 81

厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 18, 1976, pp. 71-73

仲川義人編：医薬品相互作用 第2版，1998, pp. 574-575, 医薬ジャーナル社，大阪

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤, ブ ロモクリプチンメ シル酸塩	相互に作用を減弱することがあ るので, 投与量を調節するなど 慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作 用を有する。

(解 説)

共にドパミン受容体 (D<sub>2</sub>) に作用するため, 本剤とドパミン作動薬の併用は相互に作用を減弱することがある。

[参 考]

Jenkins, R. B. et al. : JAMA, 1970, **212** (13), 2265

Robbins, R. J. et al. : Am. J. Med., 1984, **76**, 921

### 3) 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	相互に作用し, 有機燐殺虫剤の 毒性を増強することがある。	共にコリンエステラーゼ阻害 作用を有する。

(解 説)

フェノチアジン系化合物は有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し, その毒性を強める。食欲不振, 発汗, 流涎, 嘔気, 嘔吐, 腹痛, 下痢, 倦怠感, 頭痛, めまい等の症状があらわれることがある。

[参 考]

酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 1992, p. 34, 塩野義製薬, 大阪

仲川義人編 : 医薬品相互作用 第2版, 1998, pp.184-185, 医薬ジャーナル社, 大阪

## (2) 食物, 嗜好品等による影響

### 2) 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
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強 することがある。	共に中枢神経抑制作用を有す る。

(解 説)

24 頁「5. (1) 2) 併用注意 (アルコール)」参照

## 6. 副作用

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。

### (1) 重大な副作用

- 1) **Syndrome malin (悪性症候群) (頻度不明)** : 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共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) **突然死, 心室頻拍 (頻度不明)** : 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) に続く突然死, 心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) 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。

- 3) **再生不良性貧血, 溶血性貧血, 無顆粒球症, 白血球減少 (頻度不明)** : 再生不良性貧血, 溶血性貧血<sup>20)</sup>, 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, 減量又は投与を中止すること。

- 4) **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。

- 5) **遅発性ジスキネジア (0.1 ~ 5%未満), 遅発性ジストニア (頻度不明)** : 長期投与により, 遅発性ジスキネジア, 遅発性ジストニア等の不随意運動があらわれ, 投与中止後も持続することがある。

- 6) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (0.1%未満)** : 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, このような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<sup>21,22)</sup>。

- 7) **眼障害（頻度不明）**：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ある。
- 8) **SLE 様症状（頻度不明）**：SLE 様症状があらわれることがある。
- 9) **肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：AST（GOT），ALT（GPT）， $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **横紋筋融解症（頻度不明）**：横紋筋融解症があらわれることがあるので，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。
- 11) **肺塞栓症，深部静脈血栓症（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) 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
過敏症 <sup>注1</sup>		<b>過敏症状，光線過敏症</b>	
血液 <sup>注2</sup>		<b>白血球減少症，顆粒球減少症，血小板減少性紫斑病</b>	
循環器 <sup>注3</sup>		血圧降下，頻脈，不整脈，心疾患の悪化	
消化器		食欲亢進，食欲不振，舌苔，悪心・嘔吐，下痢，便秘	
錐体外路症状		パーキンソン症候群（手指振戦，筋強剛，流涎等），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，後弓反張等），アカシジア（静坐不能）	
眼		縮瞳，眼圧亢進，視覚障害	
内分泌系			体重増加，女性化乳房，乳汁分泌，射精不能，月経異常，糖尿
精神神経系		錯乱，不眠，眩暈，頭痛，不安，興奮，易刺激，痙攣	
その他		口渇，鼻閉，倦怠感，発熱，浮腫，尿閉，無尿，頻尿，尿失禁，皮膚の色素沈着	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：症状（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。

注3：観察を十分に行い，慎重に投与すること。

(解説)

- ・「心室頻拍」：国内において、本剤や他社クロルプロマジン製剤との因果関係を否定できない「心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。(2005年12月追記)

以下に代表的な症例の概要を示す。(他社クロルプロマジン製剤)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置	
女・30代	統合失調症 (なし)	900 mg 約3ヵ月間	投与開始約3ヵ月目	突然意識消失出現 翌日転院。心電図にて giant T wave, QT 延長, R on T type の心室性期外収縮, 多形性心室頻拍, 心室細動, long-short phenomenon を認めたため, Torsades de pointes と診断。直ちに除細動を行い, リドカイン, 塩酸プロプラノロール, 塩酸プロカインアミド, ステロイドを投与。また, ショックになったため, 昇圧剤として塩酸ドパミン等を投与して心肺蘇生を行った。一時は昏睡状態であったが, 翌日午後より徐々に回復した。
併用薬	マレイン酸レボメプロマジン, 塩酸ビペリデン			

- ・「無顆粒球症」：国内において、本剤や他のクロルプロマジン製剤〔ベゲタミン錠（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「無顆粒球症」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。（2005年11月追記）

以下に代表的な症例の概要を示す。（他社クロルプロマジン製剤）

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置			
女・20代	統合失調症 (アレルギー 体質, アトピー 性皮膚炎)	200 mg 2日間 349 mg 2日間 499 mg 10日間 399 mg 14日間 351 mg 8日間	投与開始日 投与開始 8 日目 28 日目 30 日目 36 日目 (投与中止日) 投与中止 14 日後	本剤, ハロペリドール投与開始 マレイン酸レボメプロマジン投与開始 発熱し, 急性扁桃腺炎発症。その後, レボ フロキサシン 3 錠, 非ピリン系感冒剤 (4) 6 錠投与 解熱しないため, レボフロキサシン 6 錠, 非ピリン系感冒剤 (4) 6 錠, ジクロフェナ クナトリウム (25 mg) 3 錠, レバミピド 3 錠, 塩化デカリニウム, ポビドンヨード投与 その後も連日 39℃台の発熱が続き, ジクロ フェナクナトリウム坐薬にて一時的な解熱 がみられるのみ。咽頭痛による嚥下障害, 呼吸困難, 開口障害が増悪し, 高熱持続 採血検査施行。その結果, 無顆粒球症の所 見あり。即日, 無顆粒球症による重症感染 症との判断で救急救命センターに搬送 ICU・無菌室で治療し, 真菌性肺炎, 呼吸 困難等の重篤な状態は, 無顆粒球症の改善 と共に回復した。 DLST 結果 (SI 値: 1.8 以上が陽性) クロルプロマジン (1.8) クロルプロマジン+レボメプロマジン+ハロ ペリドール (2.2)		
併用薬	マレイン酸レボメプロマジン, ハロペリドール					
臨床検査 の推移			投与開始	投与中止		
			6 日前	中止日 投与 36 日目	9 日後	21 日後
		白血球数 (mm <sup>3</sup> )	6900	900	2300	6600
	白血球 分画	好中球分画 (%)	75	0	—	—
		好酸球分画 (%)	6	0	—	—
		好塩基球分画 (%)	0	0	—	—
		単球分画 (%)	4	1	—	—
		リンパ球分画 (%)	15	99	—	—
		赤血球数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	603	480	—	279
		ヘモグロビン (g/dL)	18.8	13.5	—	7.5
	ヘマトクリット (%)	55.0	39.2	—	—	
	血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	19.4	28.7	—	41.8	

- ・「遅発性ジストニア」：国内において、本剤や他のクロルプロマジン製剤〔ベゲタミン錠（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「遅発性ジストニア」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。（2005年12月追記）

以下に代表的な症例の概要を示す。（他社クロルプロマジン製剤）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置	
男・20代	統合失調症 (なし)	150 mg 約3ヵ月間 <再投与> 75 mg 約11ヵ月間 37.5 mg 約2年9ヵ月間	再投与開始約7ヵ月目  不明	構音障害出現。発語内容が不明瞭となるが、特に処置なし。 頸部が右を向くジストニアが出現 その後、本剤、ハロペリドール、スルピリドを中止し、マレイン酸レボメプロマジンのみ統合失調症に使用する。 頸部ジストニアに対しては、塩酸ビペリデンを中止し、クロナゼパムを使用したが発症なし。因果関係は不明であるが、右上肢の筋力低下としびれ感を訴える。その他、右足をギヤロップするような奇症と考えられる症状もみられた。
併用薬	ハロペリドール、クロルプロマジン・プロメタジン配合剤、マレイン酸レボメプロマジン、スルピリド、塩酸ビペリデン			

- ・「横紋筋融解症」：国内において、本剤や他のクロルプロマジン製剤〔ベゲタミン錠（塩野義）及び他社クロルプロマジン製剤〕との因果関係を否定できない「横紋筋融解症」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。（2005年12月追記）

(1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

該当資料なし

(2) 背景別副作用出現率

該当資料なし

### (3) 副作用発生原因及び処置方法

#### 1) Syndrome malin (悪性症候群)<sup>23)</sup>

発生原因：不明な点が多いが、ドパミン受容体遮断作用による視床下部、基底核、脳幹機能のドパミン作動性の急激な低下によるとの説がある。

処置方法：投与を即時中止する。（ただし、併用している抗パーキンソン病薬は、中断によって症状が悪化するので急に中断しない。）補液、気道確保、体冷却、ドパミン作動薬のプロモクリプチンメシル酸塩と末梢筋弛緩薬であるダントロレンナトリウム等を投与する。

[参 考]

笠原洋勇：精神科治療学，1986，**1** (1)，33

融 道夫ほか：最新医学，1984，**39** (6)，1177

#### 2) 腸管麻痺<sup>23)</sup>

発生原因：抗コリン作用による腸管の蠕動や分泌の低下による。

処置方法：投与を中止し、浣腸、ガス排泄、腹部の温あみ、ネオスチグミンメチル硫酸塩の筋肉内注射等を行う。

注 意：フェノチアジン系薬剤を投与中の急性腸管麻痺又は腸閉塞による死亡例の報告がある。腹痛、胃痛、腹部膨満感等の腹部症状にも注意が必要である。

#### 3) 過敏症又は光線過敏症<sup>23)</sup>

発生原因：アレルギー反応による。（光感作が関連していると考えられる。）

処置方法：投与を中止する。

#### 4) 顆粒球減少症<sup>23)</sup>

発生原因：アレルギー反応によるものと考えられる。投与後 3 ～ 8 週に発症のピークがある。

処置方法：投与を中止することにより治癒する例が多い。

#### 5) 肝機能障害<sup>23)</sup>

発生原因：一種のアレルギー反応によるものと考えられる。投与後 2 ～ 4 週間以内に起こる。

処置方法：投与を中止し、肝庇護薬を投与することにより 2 ～ 3 週間で消失する。

6) 血圧降下<sup>23)</sup>

発生原因：抗ノルアドレナリン作用による。

処置方法：投与初期の起立性低血圧は投与継続により程度は軽くなる。投与後 30 分程度臥床させることで予防可能である。重篤な低血圧を生じたらショック体位をとらせ、頭を低く、下肢を高くする。昇圧剤を用いる場合にはノルアドレナリンを用いる。（アドレナリンは作用を逆転させることがある。）

[参 考]

上島国利：医薬ジャーナル，1993，29 (4)，723

7) 遅発性ジスキネジア<sup>23)</sup>

発生原因：長期にわたる線条体ドパミン受容体遮断によるドパミン受容体の感受性亢進

処置方法：薬剤の減量，変更

8) 急性ジストニア<sup>24-26)</sup>

発生原因：ドパミン受容体遮断作用による。治療開始後 2 ～ 3 日に最も出現しやすく 48 時間 syndrome ともよばれる。小児，高齢者では起こりやすい。特に嘔吐，食欲不振による脱水症を伴う場合は発現しやすいので注意が必要である。メトクロプラミドとの併用により錐体外路症状が発現しやすくなるので，観察を十分にを行い，慎重に投与すること。

臨床症状：眼球がひきつる，視線が固定する，舌が自然に突出する，顎が動かない，首が曲がる，体がねじれる，背中が反りかえる，手足の痙攣等が発現する。

処置方法：抗パーキンソン薬（プロメタジン塩酸塩，乳酸ビペリデン等の抗コリン薬）の筋肉内注射により短時間で改善する。

9) 縮瞳，眼圧亢進，視覚障害<sup>23)</sup>

発生原因：抗コリン作用及び抗ノルアドレナリン作用による。

処置方法：眼圧亢進は投与を中止する。視覚障害（かすみ目等）は一過性のものである。訴えの強い場合には減量する。

[参 考]

吉田ゆかりほか：薬事新報，1993，(1792)，414

10) 女性化乳房，乳汁分泌，射精不能，月経異常<sup>23)</sup>

発生原因：ドパミン受容体遮断作用によりプロラクチン分泌が増加する。

処置方法：薬剤を変更又は減量する。

[参 考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I. Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992, pp. 34-37, 塩野義製薬，大阪

11) 興奮，易刺激<sup>23)</sup>

発生原因：抗コリン作用による。

処置方法：減量又は他剤に変更する。必要に応じて対症療法を行う。

(4) 日本でみられていない外国での副作用報告及びその出典

## 7. 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）】

#### 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患者

#### 副作用

(2) その他の副作用		
頻度	5%以上又は頻度不明	0.1 ~ 5%未満
種類		
過敏症 <sup>注1</sup>	<b>過敏症状，光線過敏症</b>	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

## 8. 高齢者への使用に関する注意

高齢者では，起立性低血圧，錐体外路症状，脱力感，運動失調，排泄障害等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。

(解 説)

高齢者では体重，体内総水分量，アルブミンの減少等により血漿中濃度が上昇する傾向がある。したがって，初期投与量を減量し，徐々に増量する必要がある。

[参 考]

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I. Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版，1992, pp. 77-78, 塩野義製薬，大阪

## 9. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。  
〔動物試験（げっ歯類）では、大量投与で胎児死亡、流産等の胎児毒性が報告されている。また、妊婦に投与した場合、新生児に振戦等があらわれることがある。〕

〔参 考〕

酒井正雄ほか：向精神薬の副作用 I . Phenothiazine 系薬物および類似の構造を持つ薬物 改訂版, 1992, pp. 68-71, 塩野義製薬, 大阪

## 10. 授乳婦への使用に関する注意

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。（「VIII. 体内薬物動態に関する項目」の項参照）〕

(解 説)

フェノチアジン系化合物は乳汁中に移行するので、乳児に眠気を起こす可能性があり、また、ジストニアや遅発性ジスキネジアの危険性が増大する。ほとんどのフェノチアジン系化合物は母親のプロラクチン分泌を増加させる<sup>27)</sup>。

43 頁「VIII. 6. (3) 母乳中への移行性」の項参照

〔参 考〕

佐藤孝道ほか：妊娠と薬, 1992, pp. 173-176, 薬業時報社, 東京

## 11. 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児, 小児への使用に関する注意

幼児, 小児では錐体外路症状, 特にジスキネジアが起りやすいので, 慎重に投与すること。

(解 説)

幼児, 小児では錐体外路症状が起りやすい。特に嘔吐, 食欲不振による脱水症を伴う場合は発現しやすいので注意が必要である<sup>24-26)</sup>。

## 12. 臨床検査値への影響

添付文書に記載なし

[参 考]

### (1) 尿検査

尿色調変化（紫赤～赤褐色）を起こすことがある<sup>28)</sup>。

ビリルビンの偽陽性反応を起こすことがある<sup>27,29)</sup>。

### (2) 生化学的検査

血清中尿酸値の低下（排泄上昇）を起こすことがある<sup>30)</sup>。

血中 Na 値の減少を起こすことがある<sup>31)</sup>。（Cl の排泄に伴う Na の喪失）

### (3) 免疫学的検査

免疫学的妊娠反応は偽陽性を起こすことがある<sup>27,32)</sup>。

## 13. 過量投与時

**徴候、症状：**傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制，血圧降下と錐体外路症状である。その他，激越と情緒不安，痙攣，口渇，腸閉塞，心電図変化及び不整脈等があらわれる可能性がある。

**処置：**本質的には対症療法かつ補助療法である。早期の胃洗浄は有効である。

(解 説)

[症 状]<sup>23)</sup>

- (1) 初期には，錯乱や失見当識を有する譫妄ないし興奮状態を示すが，次第に意識障害が進行し，昏睡に至る。攣縮，ジストニー様運動，痙攣等が神経症状として出現する。

瞳孔は縮小し，深部反射は減弱する。また，脳波は汎性徐波と低電圧を示す。

心循環系障害として，頻脈と著明な低血圧が主症状であるが，ときに不整脈が出現する。ショックの遷延や心停止は死の原因となる。

- (2) 急性中毒症状の治療は対症療法であり，特異的な解毒剤はない。

[処 置]

- (1) 胃洗浄をできるだけ早期に行う。特にフェノチアジン系抗精神病薬は水溶性であり，また，胃の活動性を低下させるので，かなり時間が経過していても有効である。

- (2) 痙攣発作に対しては，ジアゼパム，フェニトインの静注でコントロール可能である。

- (3) 心電図によりモニタリングを行う。

- (4) 臨床症状や血液ガス分析により、必要があれば酸素吸入，人工呼吸を行う。
- (5) 低血圧に対しては，乳酸添加リンゲル液等の等張液やブドウ糖液の点滴静注を行うが，輸液のみで回復しない際には，ノルアドレナリンを加える。
- (6) 不整脈や循環不全が起こればリドカイン，フィゾスチグミン（昇圧作用のないもの）を点滴中に加える。

[参 考]

松浦雅人ほか：医薬ジャーナル，1996，**32** (5)，1256

#### 14. 適用上の注意

(1) **調剤時**：ときに接触皮膚炎等の過敏症状を起こすことがあるので，特に細粒剤を取り扱うときにはゴム手袋等を使用するなど，直接の接触を極力避け，付着のおそれのあるときはよく洗浄すること。

(2) **薬剤交付時**：下記「15. 薬剤交付時の注意事項」の項参照

(3) **投与時**：治療初期に起立性低血圧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等適切な処置を行うこと。

#### 15. 薬剤交付時の注意事項

##### 重要な基本的注意

(1) 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。

##### 相互作用

##### 2) 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
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	共に中枢神経抑制作用を有する。

(解 説)

24 頁「5. (1) 2) 併用注意（アルコール）」参照

3) 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	相互に作用し、有機燐殺虫剤の毒性を増強させることがある。	共にコリンエステラーゼ阻害作用を有する。

(解説)

26 頁「5. (1) 3) 接触注意」参照

#### 適用上の注意

(2) **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。)

## 16. その他

(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。

## VII. 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

フェノチアジン系化合物，ブチロフェノン系化合物，ゾテピン等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>27)</sup>

抗精神病作用：脳内のドパミン神経，ノルアドレナリン神経及びセロトニン神経のシナプス後受容体を遮断することによって，抗精神病作用を示すと考えられている。

制吐作用：中枢作用として，延髄の化学受容体引き金帯（chemoreceptor trigger zone；CTZ）においてドパミン（D<sub>2</sub>）受容体を遮断する。

鎮静作用：脳内ノルアドレナリン神経のシナプス後受容体遮断作用によるとされている。

(2) 効力を裏付ける試験成績

表Ⅶ－１ 行動変化とレセプター結合に対する作用<sup>33)</sup>

項目			動物種*	クロルプロマジン	ハロペリドール
抗 ド パ ミ ン 作 用	アンフェタミンによる 運動亢進の抑制	ED <sub>50</sub>	マウス	3.84 mg/kg <i>p.o.</i>	0.18 mg/kg <i>p.o.</i>
	アポモルフィンによる よじ登り行動の抑制	ED <sub>50</sub>	マウス	1.97 mg/kg <i>p.o.</i>	0.17 mg/kg <i>p.o.</i>
	アポモルフィンによる 嘔吐の抑制	ED <sub>50</sub>	イヌ	3.27 mg/kg <i>p.o.</i>	0.15 mg/kg <i>p.o.</i>
	ドパミン受容体 (D <sub>2</sub> ) への親和性	Ki	ラット 線条体	8.6 nmol/L	0.8 nmol/L
抗 ノ ル ア ド レ ン 作 用	ノルアドレナリンによ る致死への拮抗	ED <sub>50</sub>	マウス	5.67 mg/kg <i>p.o.</i>	37.39 mg/kg <i>p.o.</i>
	ノルアドレナリン受容 体 (α <sub>1</sub> ) への親和性	Ki	ラット 大脳皮質	8 nmol/L	35 nmol/L
自発運動抑制作用		ED <sub>50</sub>	マウス	4.39 mg/kg <i>p.o.</i>	0.40 mg/kg <i>p.o.</i>
抗 セ ロ ト ン 作 用	トリプタミンによる首 振り運動の抑制	ED <sub>50</sub>	マウス	2.00 mg/kg <i>p.o.</i>	5.18 mg/kg <i>p.o.</i>
	セロトニン受容体 (5-HT <sub>2</sub> ) への親和性	Ki	ラット 大脳皮質	22 nmol/L	96 nmol/L
条件反射抑制作用		ED <sub>50</sub>	ラット	15.09 mg/kg <i>p.o.</i>	0.97 mg/kg <i>p.o.</i>

\*：系統；マウス（DS系雄），ラット（Wistar系雄），イヌ（ビーグル雄）

ED<sub>50</sub>：50%有効量，Ki：阻害定数

本剤の薬理作用と臨床効果の関係

- (1) 条件反射抑制作用を含めた抗ドパミン作用は、幻覚・妄想や概念の統合障害等の陽性症状の改善及び悪心・嘔吐の改善に関連する。
- (2) 自発運動抑制作用を含めた抗ノルアドレナリン作用は、躁状態や緊張状態の改善に関連する。
- (3) 抗セロトニン作用は、思考の貧困化や感情鈍麻等の陰性症状の改善に関連する。

### 3. 薬理学的特徴

上記「表Ⅶ－1 行動変化とレセプター結合に対する作用」参照

## Ⅷ. 体内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

30 ~ 350 ng/mL<sup>34)</sup>

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 通常用量での血中濃度

- 1) 精神病患者女性 8 例にクロルプロマジン塩酸塩 100 mg を単回経口投与したときの薬物速度論的パラメータを表Ⅷ-1 に示す<sup>35)</sup>。(海外データ)

表Ⅷ-1 薬物速度論的パラメータ〔精神病患者(血漿中),  
クロルプロマジン塩酸塩 100 mg 単回経口投与〕

	投与量	n	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	F* (%)
精神病患者 (女性)	100 mg	8	2 ~ 3	838	30.5	32 (10 ~ 69)

\* : F ; biologic bioavailability (単回筋肉内投与での AUC 値を用いて算出した相対的な生物学的利用率)

測定法 : GC (Gas Chromatography ; ガスクロマトグラフィー) (mean)

- 2) クロルプロマジン 1 回 50 mg を経口投与した未治療の統合失調症患者 6 例において, 3 ~ 4 時間後には血中最大レベルに到達したが, 各測定値は 13.8 ~ 33.9 ng/mL と著明な個人差がみられた。また, 投与量と血中濃度との相関関係も認められなかった<sup>36,37)</sup>。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

750 ng/mL 以上<sup>34)</sup>

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) 消失速度定数 (海外データ)

0.219 ~ 0.461 /hr<sup>38)</sup>

(3) 分布容積

21 (10 ~ 35) L/kg<sup>39)</sup>

(4) 血漿蛋白結合率

95 ~ 98%<sup>34)</sup>

(5) クリアランス (海外データ)

65.8 ~ 83.5 L/hr<sup>40)</sup>

(6) バイオアベイラビリティ (海外データ)

41 頁「表Ⅷ-1 薬物速度論的パラメータ〔精神病患者 (血漿中), クロルプロマジン塩酸塩 100 mg 単回経口投与〕」参照

### 3. 作用発現時間

(1) 抗精神病作用：定常血漿中濃度に達するのは約 4 ~ 7 日，最大効果があらわれるまでに約 6 週間 ~ 6 ヶ月を要することがある<sup>5)</sup>。

(2) 鎮静・催眠作用：投与後，2 時間以内<sup>5,37)</sup>

### 4. 作用持続時間

10 時間以内<sup>5)</sup>

### 5. 吸収

部位：胃及び上部小腸壁<sup>34)</sup>

### 6. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する<sup>41)</sup>。

(2) 血液—胎盤関門通過性

胎盤を通過する<sup>41)</sup>。分娩時，臍帯血では母体血の約 37%を示した<sup>42)</sup>。また，400 ~ 600 mg/日を毎日投与されていた婦人の出産後新生児に錐体外路症状が生じたという報告がある。また，分娩間近に 500 mg 以上を服用すると新生児に呼吸抑制を起こす頻度が高くなる<sup>43,44)</sup>。

(3) 母乳中への移行性 (海外データ)

クロルプロマジン投与中の授乳婦 4 例の血漿中濃度が 16 ~ 52 ng/mL のとき、母乳中濃度は 7 ~ 98 ng/mL であった。4 例の母親のうち 2 例が授乳し、高濃度 (92 ng/mL) の母乳を与えられた乳児では傾眠が発現したが、低濃度 (7 ng/mL) の母乳を与えられた乳児では副作用がなかった<sup>45)</sup>。

(4) 髄液への移行性 (海外データ)

髄液中濃度は血漿中濃度にかかわらず血漿中濃度の約 3% である<sup>46)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

腸管から容易に吸収され<sup>36)</sup>、全身によく分布し特に肺、肝、副腎、脾臓に多く、体内に長期間残留する。投与を中止して 3 ヶ月後も代謝物が排出されるという。また腸肝循環も活発に行われる<sup>1)</sup>。

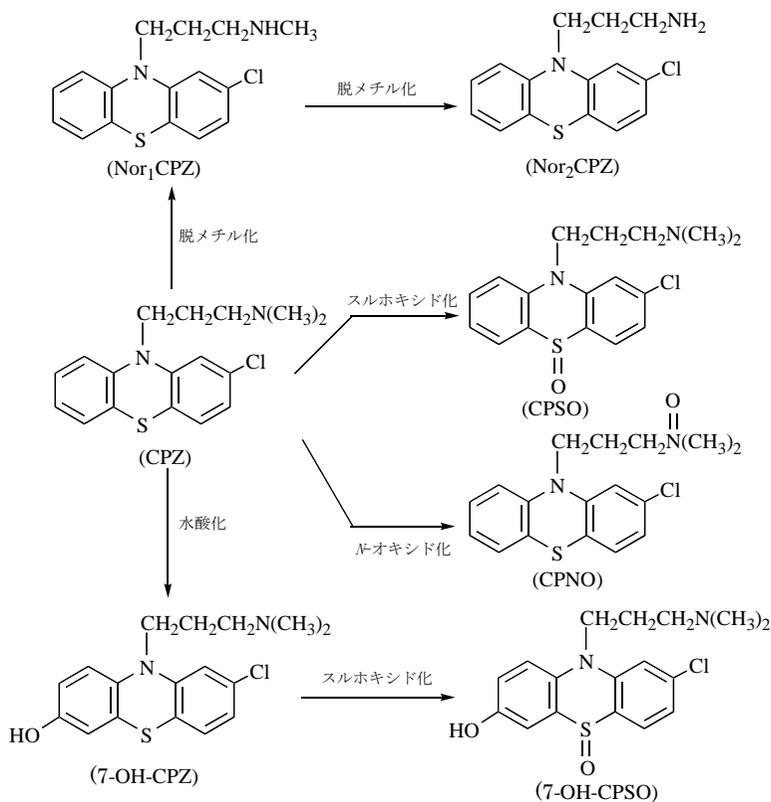
## 7. 代謝

クロルプロマジンは CYP2D6 に対する親和性が強いので、CYP2D6 で代謝される他の薬物の代謝を阻害する可能性がある<sup>47)</sup>。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

1) 小腸壁及び肝臓で代謝され、約 168 の代謝産物が存在する<sup>34)</sup>。その 30 ~ 40 は尿中に発見されている。主代謝経路は、フェノチアジン骨格の S-酸化と水酸化、側鎖の N-脱メチル化と N-酸化であり、尿中に未変化体あるいはグルクロン酸抱合等を受けて排泄される<sup>36,37)</sup>。

2) 肝代謝には主として CYP2D6 が関与する<sup>48)</sup>。(海外データ)



図Ⅷ-1 クロルプロマジンの主代謝経路<sup>39)</sup>

### (2) 初回通過効果の有無及びその割合

あり<sup>39)</sup>

### (3) 代謝物の活性の有無

Chlorpromazine *N*-oxide (CPNO) 及び mono-*N*-desmethyl chlorpromazine (Nor1CPZ) が chlorpromazine にかなり近い活性を有し<sup>36)</sup>, 7-hydroxy chlorpromazine (7-OH-CPZ) も活性代謝物である<sup>1)</sup>。

### (4) 活性代謝物の速度論的パラメータ

Chlorpromazine *N*-oxide : 血中半減期 6.7 時間<sup>1)</sup>

7-hydroxychlorpromazine (7-OH-CPZ) ; 血中半減期 25 時間<sup>1)</sup>

## 8. 排泄

### (1) 排泄部位

小腸壁及び肝臓で代謝され、尿、糞便又は汗に排泄される。腎臓より排泄された未変化体やその他の脂溶性の代謝物は、尿細管より再吸収され、また、腸管からの再吸収も知られている<sup>34,36)</sup>。

### (2) 排泄率

一般に投与量の約半分ずつが代謝物として尿と糞へ排泄される。未変化体は経口投与量の1%未満が尿中へ<sup>1)</sup>, 経口投与量の0.03%未満が糞便中へそれぞれ排泄されるので、ほぼ完全に吸収され、体内からの排泄はその代謝率に依存しているといわれている<sup>34,36)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

除去できない<sup>49)</sup>。

### (2) 血液透析

除去できない<sup>49)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

除去できる<sup>49)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

抗コリン作用<sup>33)</sup> (*in vitro*)

表Ⅸ-1 アセチルコリンによる摘出回腸の収縮の抑制

薬剤	IC <sub>50</sub> (g/mL)
クロルプロマジン	0.95 × 10 <sup>-6</sup>
プロペリシアジン	4.75 × 10 <sup>-6</sup>

IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度

(Hartley 系雄性モルモット)

表Ⅸ-2 アセチルコリン受容体への親和性

薬剤	Ki (nmol/L)
クロルプロマジン	81
プロペリシアジン	1300

(Wistar 系雄性ラット大脳皮質)

### 2. 毒性

#### (1) 急性毒性<sup>50)</sup>

表Ⅸ-3 急性毒性

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物, 薬剤	投与経路	投与経路			
		経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	クロルプロマジン	380	400	115	77
	プロペリシアジン	530	375	115	44

#### (2) 亜急性毒性

該当資料なし

#### (3) 慢性毒性

該当資料なし

#### (4) 生殖試験

ラットの妊娠 14 日目にクロルプロマジン塩酸塩 100 mg/kg を単回腹腔内投与し、16 ～ 20 日の間に得られた胎児に種々の奇形がみられた。鎖肛 22%、合指 13%、指短縮 44%、小耳症 41%、出血 57%、成長抑制 82%が妊娠 20 日目までに生じた<sup>43)</sup>。

#### (5) その他の特殊毒性

該当資料なし

### 3. 動物での体内動態

#### (1) 吸収

該当資料なし

#### (2) 分布

##### 1) 血液－脳関門通過性

妊娠 19 日目のラット (SD 系) に <sup>3</sup>H-標識クロルプロマジン塩酸塩 5 mg/kg を皮下投与すると、母体脳内への移行は極めて高かったが、投与 4 時間後の濃度は投与 1 時間後に比して約半分に減少していた<sup>51)</sup>。

##### 2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 19 日目のラット (SD 系) に <sup>3</sup>H-標識クロルプロマジン塩酸塩 5 mg/kg を皮下投与すると、速やかに胎児内に移行し、その胎児血漿中濃度推移は母体とほぼ等しかった<sup>51)</sup>。

#### (3) 代謝

該当資料なし

#### (4) 排泄

該当資料なし

#### (5) その他

## X. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：錠剤－外箱等に表示（使用期間 3 年）

細粒剤－外箱等に表示（使用期間 5 年）

（11 頁「IV. 5. 製剤の安定性」の項参照）

### 2. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること

37 頁「VI. 14. 適用上の注意」の項参照

### 4. 包装

ウインタミン錠 12.5 mg : PTP 100 錠（10 錠× 10）,  
PTP 1000 錠（10 錠× 100）

ウインタミン錠 25 mg : 瓶 1000 錠  
PTP 100 錠（10 錠× 10）,  
PTP 1000 錠（10 錠× 100）

ウインタミン錠 50 mg : 瓶 1000 錠  
PTP 100 錠（10 錠× 10）,  
PTP 1000 錠（10 錠× 100）

ウインタミン錠 100 mg : 瓶 100 錠,  
瓶 1000 錠

ウインタミン細粒（10%） : アルミ袋 500 g

### 5. 同一成分, 同効薬

同一成分薬：コントミン糖衣錠（田辺三菱）等

同 効 薬：レボメプロマジンマレイン酸塩, プロクロルペラジンマレイン酸塩,  
プロペリシアジン, ハロペリドール, ゾテピン等

## 6. 製造販売承認年月日，承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
錠 12.5 mg	1985 年 7 月 23 日*	16000AMZ01728000
錠 25 mg	1985 年 7 月 23 日*	16000AMZ01729000
錠 50 mg	1985 年 7 月 23 日*	16000AMZ01730000
錠 100 mg	1985 年 7 月 23 日*	16000AMZ01731000
細粒 (10%)	1977 年 7 月 7 日	15200AMZ00533000

\*：法改正により承認取得した局方品

## 7. 薬価基準収載年月日

ウインタミン錠 12.5 mg : 1955 年 9 月 1 日

ウインタミン錠 25 mg : 1956 年 9 月 1 日

ウインタミン錠 50 mg : 1956 年 9 月 1 日

ウインタミン錠 100 mg : 1959 年 3 月 1 日

ウインタミン細粒 (10%) : 1977 年 10 月 1 日

## 8. 再審査期間の年数

再評価結果通知年月日：1997 年 6 月 5 日

## 9. 長期投与の可否

厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）で定められた「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。

## 10. 薬価基準収載医薬品コード

ウインタミン錠 12.5 mg : 1171001F1014

ウインタミン錠 25 mg : 1171001F2010

ウインタミン錠 50 mg : 1171001F3017

ウインタミン錠 100 mg : 1171001F4013

ウインタミン細粒 (10%) : 1171005C1024

## XI. 文献

### 1. 引用文献

(文献請求番号)

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, 2006, C-1333-1338, 廣川書店, 東京
- 2) 日本薬局方外医薬品規格 2002, 2002, p. 480, じほう, 東京
- 3) Avery's Drug Treatment, (Speight, T. M. et al. ed.), 1997, 4th ed., p. 1656 Adis International Limited, Auckland, New Zealand
- 4) Takacs-Novak, K. et al. : J. Pharm. Biomed. Anal., 1996, **14**, 1405 199600849
- 5) 日本薬剤師研修センター編 : JPDI 2006, 2006, pp. 562-566, じほう, 東京
- 6) 稲田節子ほか : 病院薬学, 1990, **16** (2), 107 199000811
- 7) 細見光一ほか : 薬学雑誌, 2004, **124** (9), 587 200600443
- 8) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 No. 27, 2007, p. 147, 薬事日報社, 東京
- 9) Joseph, K. S. : Br. Med. J., 1996, **312** (7023), 79 199600771
- 10) 白石弘巳ほか : 精神医学, 1992, **34** (6), 627 199200443
- 11) 伊藤 斉ほか : 臨床精神医学, 1976, **5** (9), 1157 197600323
- 12) 丸橋達也ほか : Therapeutic Research, 2004, **25** (6), 1227 200502293
- 13) 浜中聡子ほか : 日本救急医学会雑誌, 2003, **14**, 688 200803945
- 14) 上條吉人ほか : 日本臨床救急医学会雑誌, 2000, **3**, 173 200902046
- 15) Martin, W. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, **130**, 37 196000111
- 16) Gold, M. I. : Anesth. Analg. (N.Y.), 1974, **53** (6), 844 197400598
- 17) 石崎高志 : 臨床精神医学, 1997, **26** (2), 137 199700765
- 18) White, W. B. : Arch. Intern. Med., 1986, **146** (9), 1833 198602787
- 19) Warnes, H. et al. : Can. Med. Assoc. J., 1967, **96** (15), 1112 196700228
- 20) Van Der Weyden, M. B. et al. : Acta Haematol., 1985, **73** (2), 111 198503137
- 21) Matuk, F. et al. : Arch. Neurol., 1977, **34** (6), 374 197700653
- 22) 山本 節 : 精神医学, 1981, **23** (8), 827 198101378
- 23) 上島国利ほか : 精神科治療学, 1991, **6** (6), 655 199100739
- 24) 木谷信行 : 小児科臨床, 1972, **25** (9), 1217 197200211
- 25) 前川喜平 : 治療, 1975, **57** (2), 595 197500573
- 26) 志村稔美ほか : 小児科診療, 1978, **41** (7), 914 197800693

- 27) USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 2007, 27th ed., pp.2351-2373, Thomson Micromedex., Greenwood Village
- 28) 林 康之 : 臨床検査 MOOK 10. 投薬と検査, 1982, p. 1, 金原出版, 東京
- 29) 林 康之 : 臨床医, 1987, **13** (10), 2014 198701354
- 30) 村井哲夫 : 薬局, 1993, **44** (7), 993 199301720
- 31) 村井哲夫 : 薬局, 1993, **44** (6), 821 199301719
- 32) 高木繁夫ほか : Medicina, 1984, **21** (S-12), 2118 199801307
- 33) 塩見輝雄ほか : 薬理と治療, 1984, **12** (10), 4419 198402375
- 34) 渡辺昌祐ほか : 抗精神病薬の選び方と用い方, 1995, pp. 53-58, 新興医学出版社, 東京 199500832
- 35) Dahl, S. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1977, **21** (4), 437 197700815
- 36) 桜井征彦ほか : 臨床精神医学, 1975, **4** (2), 189 197500317
- 37) 立山萬里ほか : 臨床精神医学, 1979, **8** (7), 761 197900387
- 38) Whitfield, L. R. et al. : J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, **6** (3), 187 199801311
- 39) 小口勝司 : 臨床精神医学, 1991, **20** (3), 255 199102573
- 40) Loo, J. C. K. et al. : Commun. In Psychopharmacol., 1980, **4**, 121 199801308
- 41) AHFS Drug Information 2000, (McEvoy, G. K. et al. ed.), 2000, p. 2102, Am. Soc. Health-Syst. Pharm., Bethesda, Md.
- 42) 中島一憲ほか : 精神医学, 1988, **30** (8), 907 198802216
- 43) 佐藤孝道ほか : 実践 妊娠と薬, 1992, p. 173, 薬業時報社, 東京
- 44) 西村秀雄監修 : 催奇形性等発生毒性に関する薬品情報, 第2版, 1986, p. 253, 東洋書店, 東京
- 45) Wiles, D. H. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1978, **5**, 272 197800929
- 46) Alfredsson, G. et al. : Psychopharmacol., 1976, **48**, 123 197600808
- 47) 千葉 寛 : 治療, 1994, **76** (9), 2214 199401231
- 48) Muralidharan, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, **50**, 121 200300401
- 49) 黒沢 尚ほか : 神経精神薬理, 1992, **14** (2), 111 199201469
- 50) Julou, L. et al. : C. R. Soc. Biol., 1963, **157**, 1242 196300099
- 51) 渡辺敏樹ほか : Jpn. J. Psychopharmacol., 1990, **10**, 351 199002089

## 2. その他の参考文献

## 3. 文献請求先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

日本病院薬剤師会の IF 様式に基づいて作成

®：登録商標



製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

大阪府中央区道修町3丁目1番8号