

日本標準商品分類番号
871179

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

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

オーラップ錠1mg

オーラップ錠3mg

オーラップ細粒1%

ピモジド製剤

Orap® Tablets 1mg・3mg, Fine Granules 1%

	錠 1mg	錠 3mg
承認番号	14800AMZ00594	14800AMZ00593
薬価収載	1974年2月	
販売開始	1974年4月	
効能追加	1982年4月	

	細粒 1%
承認番号	21900AMX00019
薬価収載	2007年6月
販売開始	1974年4月
効能追加	1982年4月

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示 (製造後5年)

【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、ボサコナゾール)、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、コビシ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、又はバルピツール酸誘導体、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

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
オーラップ錠 1mg	1錠中 日局 ピモジド 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	1錠中 日局 ピモジド 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%	1g中 日局 ピモジド 10mg	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

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
オーラップ錠 1mg	素錠	うすい 紅色				111
			直径	厚さ	重量	
			約6.5mm	約2.7mm	約100mg	
オーラップ錠 3mg	素錠	白色				131
			直径	厚さ	重量	
			約6.5mm	約2.7mm	約100mg	

	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

【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。]

【使用上の注意】

1. 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）が起りやすい。]

2. 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。

3. 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。

** (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
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 (ノクサファイル) 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) キヌブリスチン・ダ ルホブリスチン (シナシッド) アプレピタント (イメンド) ホスアプレピタント (プロイメンド) コビ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 (プレバイミス)	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。

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 (レキサプロ)	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。

(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。

4. 副作用

○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¹⁾。(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)

(1)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。

(2)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

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
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。

5. 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. 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。]

7. 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。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]

9. 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的症状(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。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾(外国人データ)

統合失調症患者にピモジド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。

(注)本剤の承認された1日最高量は「統合失調症」の場合は9mgである。

2. 代謝及び排泄³⁾

成人患者(統合失調症)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0.12%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、小児患者の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。

【臨床成績】

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。

単独・併用別	効果						合計
	著効	有効	やや有効	不変	悪化	不明	
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%

単独投与群の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。

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%

単独投与群とは、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。

【薬効薬理】

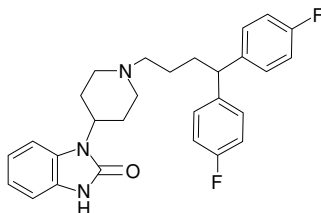
- ピモジドは神経遮断剤に特有な薬理作用として、ラット、イヌ又はサルで強い条件反射抑制作用、抗アポモルヒネ作用、抗アンフェタミン作用、カタレプシー惹起作用等を示し、これらの作用はクロルプロマジンよりも明らかに強く、ハロペリドールと同等もしくはやや強い。また、ピモジドの作用はクロルプロマジンやハロペリドールに比べて発現が比較的緩徐であるが、持続は明らかに長い⁴⁾⁵⁾。
- ピモジドはマウスでの麻酔増強作用、ラットでの体温下降作用はクロルプロマジンやハロペリドールよりはるかに弱く、また、末梢でのアセチルコリン、ヒスタミン及びアドレナリンに対する拮抗作用も弱い⁴⁾⁵⁾。
- ピモジドはラットでの脳内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⁶⁾。
- 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^{7)~11)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピモジド (Pimozide)

化学名：1-[1-[4,4-Bis(4-fluorophenyl)butyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

構造式：



分子式：C₂₈H₂₆F₂N₃O

分子量：461.55

融点：216~220℃

性状：ピモジドは白色～微黄白色の粉末である。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。

【包装】

錠 1 mg : 100錠 (10錠×10)

錠 3 mg : 100錠 (10錠×10)

細粒 1% : 100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.42, 1980 [R-03890]
- McCreadie, R.G. et al. : Brit. J. Clin. Pharmacol. 7 (5) : 533, 1979 [ORP-01058]
- 野口英世 他：社内報告書 (成人及び小児患者・薬物動態) (CLR850001)
- 人見正博 他：基礎と臨床 6 (3) : 620, 1972 [ORP-00001]
- Janssen, P.A.J. et al. : Arzneimittel-Forschung 18 (3) : 261, 1968 [ORP-00020]
- Anden, N.E. et al. : Eur. J. Pharmacol. 11 (3) : 303, 1970 [ORP-00037]
- 大平英範 他：新薬と臨床 21 (6) : 997, 1972 [ORP-00006]
- 森 温理 他：診療と新薬 9 (4) : 871, 1972 [ORP-00003]
- 木村 敏：精神医学 14 (8) : 755, 1972 [ORP-00017]
- 工藤義雄 他：医学のあゆみ 82 (11) : 726, 1972 [ORP-00013]
- 竹尾生気 他：診療と新薬 9 (3) : 653, 1972 [ORP-00004]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

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
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371

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

Etm024SgM
ORP31120Z01