

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

精神安定剤

指定医薬品

メレルル[®] 10
指定医薬品

メレルル[®] 25
劇薬、指定医薬品

メレルル[®] 50
劇薬、指定医薬品

メレルル[®] 100
Melleril[®]

塩酸チオリダジン錠

	メレルル10	メレルル25	メレルル50	メレルル100
承認番号	(A輸)862	(A輸)863	(A輸)859	(A輸)861
薬価収載	1963年1月			
販売開始	1962年4月			
再評価結果	1997年6月			

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態、循環虚脱状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕
- 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。〕
- エピネフリンを投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- 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
- *5. QT延長を起こすことが知られている薬剤(テルフェナジン、アステミゾール、キニジン等)を投与中の患者〔QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。〕(「3.相互作用」の項参照)
- *6. 肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害する薬剤又は肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される薬剤〔選択的セロトニン再取り込み阻害剤(フルボキサミン、パロキセチン、フルオキセチン(国内未承認))、三環系抗うつ剤(イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン等)、β-遮断剤(プロプラノロール、ピンドロール等)等]を投与中の患者〔QT延長、心室性不整脈等を起こすおそれがある。〕(「3.相互作用」の項参照)
- *7. 重篤な不整脈、特にQT延長症候群のある患者〔Torsades de pointes等の報告があり、症状を悪化させるおそれがある。〕
8. 重篤な血液障害の既往歴のある患者〔白血球減少症や無顆粒球症等の報告があり、症状を悪化させるおそれがある。〕

【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)】

皮膚下部の脳障害(脳炎、脳腫瘍、頭部外傷後遺症等)の疑いがある患者〔高熱反応があらわれるおそれがある。〕、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。〕

【組成・性状】

メレルル10	成分・含量	1錠中塩酸チオリダジン(日局)10mg		
	** 添加物	トウモロコシデンプン、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、酸化チタン、アラビアゴム、白糖、カルナウバロウ		
	外観・性状	白色の糖衣錠		
	外形 識別コード			
	大きさ(約)	直径:5.9mm 厚さ:3.7mm 重量:0.10g		

メレルル25	成分・含量	1錠中塩酸チオリダジン(日局)25mg		
	** 添加物	トウモロコシデンプン、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、酸化チタン、アラビアゴム、白糖、カルナウバロウ		
	外観・性状	白色の糖衣錠		
	外形 識別コード			
大きさ(約)	直径:8.3mm 厚さ:5.0mm 重量:0.26g			
メレルル50	成分・含量	1錠中塩酸チオリダジン(日局)50mg		
	** 添加物	トウモロコシデンプン、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、酸化チタン、アラビアゴム、白糖、カルナウバロウ		
	外観・性状	白色の糖衣錠		
	外形 識別コード			
大きさ(約)	直径:9.1mm 厚さ:5.5mm 重量:0.34g			
メレルル100	成分・含量	1錠中塩酸チオリダジン(日局)100mg		
	** 添加物	トウモロコシデンプン、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、酸化チタン、アラビアゴム、白糖、カルナウバロウ		
	外観・性状	白色の糖衣錠		
	外形 識別コード			
大きさ(約)	直径:10.3mm 厚さ:5.4mm 重量:0.39g			

【効能又は効果】

統合失調症

神経症における不安・緊張・抑うつ及び興奮

下記における不安・焦燥・興奮・多動

うつ病、精神薄弱、老年精神病

【用法及び用量】

塩酸チオリダジンとして、通常成人1日30～90mg(高用量の場合には200mg)を分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、原則として1日400mgまで増量することができる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は心毒性等の重篤な副作用が報告されているため、使用に際しては低用量から開始するなど慎重に投与すること。

- *2. 本剤の長期投与後の中止にあたっては徐々に減量した後、中止すること。〔急激な投与中止により悪心、嘔吐、胃不快感、振戦、めまい、不安、激越、不眠、ジスキネジア等の症状があらわれるおそれがある。〕

【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) 肝障害又は血液障害のある患者〔肝障害又は血液障害を悪化させるおそれがある。〕
- * (2) 腎障害の患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 小児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕
- (7) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 高温環境にある者〔体温調節中枢を抑制するため、環境温度に影響されるおそれがある。〕
- (9) 脱水・栄養不良状態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。〕
- (10) QT延長の既往歴のある患者又は低カリウム血症、低マグネシウム血症のある患者〔QT延長が起こるおそれがある。〕
- (11) 眼圧亢進、緑内障、尿閉 (前立腺肥大症等) 及び慢性便秘、又はその既往歴のある患者〔本剤は抗コリン作用を有しており、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (12) 循環調節障害 (起立性低血圧等) の患者〔起立性低血圧の報告があり、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- * (1) **QT延長、重篤な不整脈等**があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、心電図を測定するなど心疾患 (うっ血性心不全、伝導障害、不整脈、先天性QT延長症候群等) の有無に注意すること。
- (2) 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**。
- (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。
- (4) 起立性低血圧による失神があらわれることがあるので、本剤投与中は血圧を測定するなど十分観察を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2D6により代謝される。また、肝薬物代謝酵素CYP2D6により代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する。

* (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
エピネフリン (ボスミン)	エピネフリンの作用を逆転させ、血圧低下を起こすことがある。	本剤は α 遮断作用を有し、併用によりエピネフリンの β 作用が優位になることがある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 テルフェナジン (トリルダン) アステミゾール (ヒスマナール) キニジン等	QT延長、心室性不整脈等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間隔の延長を起こすことがあるため。

肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害する薬剤又は肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される薬剤 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン (ルボックス、デプロメール) パロキセチン (パキシル) フルオキセチン (国内未承認) 三環系抗うつ剤 イミプラミン (トフラニール等) アミトリプチリン (トリプタノール等) クロミプラミン (アナフラニール) 等 β -遮断剤 プロプラノロール (インデラル等) ピンドロール (カルビスケン等) 等	肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害する薬剤により本剤の代謝が遅延し、血中濃度が上昇する。 また、肝薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される薬剤は本剤と競合的に代謝阻害を示し、本剤又は併用薬の血中濃度を上昇させる。
---	--

* (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 フェノバルビタール チオペンタール アモバルビタール ケタミン カルバマゼピン等	睡眠・精神機能抑制の増強、麻酔効果の増強・延長、血圧降下等があらわれることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。なお、フェノバルビタールは肝代謝酵素誘導により本剤の作用を減弱することがある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇又は下降することがあり、本剤又はフェニトインの投与量の調節を必要とすることがある。	機序は明らかでない。
麻薬系鎮痛剤 モルヒネ ペチジン等	呼吸抑制、低血圧、過度の鎮静、昏睡を起こすことがある。	いずれも中枢神経抑制作用を有する。また麻薬系鎮痛剤の代謝が競合的に阻害されるため。
クエチアピン	クエチアピンの作用を減弱させることがある。	クエチアピンのクリアランスが増加し、血中濃度が低下した。
アルコール (飲酒)	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。アルコールの摂取を制限する。	いずれも中枢神経抑制作用を有するため。
降圧剤 レセルピン等	降圧剤の作用を増強し、血圧を低下させることがある。	本剤は α 遮断作用を有し、降圧作用を増強する。
グアナチジン	グアナチジンの降圧作用を減弱することがある。	本剤はグアナチジンの交感神経への取り込みを阻害すると考えられる。

チアジド系利尿剤	降圧作用を増強し血圧を低下させることがある。また、利尿剤によるカリウム低下が本剤による循環器系の副作用を増強させるおそれがある。	本剤はα遮断作用を有し、降圧作用を増強する。
抗コリン作用を有する薬剤 アトロピン プロバンテリン等	相互に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。	いずれも抗コリン作用を有するため。
ドパミン作動薬 レボドパ プロモクリプチン等	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有するため、ドパミン作動薬と拮抗する。
血糖降下剤 スルフォニル尿素系 トルブタミド等 ビグアナイド系 ブホルミン メトホルミン	血糖降下作用を減弱させることがある。血糖値を測定し投与量を調節すること。	エピネフリンの分泌を促進、インスリンの分泌を抑制することがある。
リチウム製剤	副作用（中枢神経症状、錐体外路症状）があらわれやすいとの報告がある。	機序は明らかでない。
血液凝固阻止剤	抗凝血作用が阻害されることがある。	機序は明らかでない。
制酸剤	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の消化管吸収を低下させることがあるため。

(3)接触に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
有機リン殺虫剤 フェニトロチオン等	相互に作用を増強することがある。	本剤はコリンエステラーゼ阻害作用を増強する。一方、本剤は抗コリン作用を有し、症状を隠蔽する。

4. 副作用

本剤は使用成績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報告をもとに集計した。総症例1,396例中373例(26.7%)に副作用がみられた。その主なものは眠気・傾眠113件(8.1%)、口渇95件(6.8%)、けん怠感89件(6.4%)、鼻閉83件(5.9%)、手指振戦22件(1.6%)、めまい18件(1.3%)、心悸亢進14件(1.0%)等であった。

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 1) 悪性症候群 (Syndrome malin)：**発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、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) 不整脈：**心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動等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、適切な処置を行うこと。
- 3) 突然死：**血圧降下、心電図異常(QT間隔の延長、T波の平低化や逆転、二峰性T波ないしU波の出現等)につづく突然死が報告されているので、特にQT部分に変化があれば投与を中止すること。また、フェノチアジン系化合物投与中の心電図異常は、大量投与されていた例に多いとの報告がある。
- 4) 再生不良性貧血、溶血性貧血：**類薬(クロルプロマジン)で再生不良性貧血、溶血性貧血があらわれたとの報告がある。

- 5) 無顆粒球症：**無顆粒球症があらわれることがあるので、異常(初期症状として発熱、咽頭痛、全身けん怠等)があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 麻痺性イレウス：**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。
- 7) 遅発性ジスキネジア：**長期投与により、口周部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。
- 8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)：**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。
- 9) 眼障害：**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。
- 10) SLE様症状：**SLE様症状があらわれることがある。

(2)その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注1)}	—	過敏症状(発疹等)	光線過敏症
血 液 ^{注2)}	白血球減少症、顆粒球減少症、血小板減少性紫斑病、白血球増多、貧血	—	—
肝 臓 ^{注2)}	—	黄疸	肝障害
循 環 器 ^{注3)}	頻脈、不整脈、心疾患悪化	血圧降下、起立性低血圧、血圧上昇、心悸亢進	—
消 化 器	下痢	食欲亢進、食欲不振、悪心、便秘	嘔吐
錐体外路症状	ジスキネジア(痙攣性斜頸、顔面及び頸部の攣縮、後弓反張、眼球回転発作等)	パーキンソン症候群(手指振戦、筋強剛、流涎等)	アカシジア(静座不能)
眼	視覚障害、霧視	—	—
内 分 泌	体重増加、女性型乳房、射精不能、勃起不全、持続勃起	乳汁分泌、月経異常	—
精神神経系	眠気・傾眠、錯乱、焦燥感、易刺激、激越、幻覚、抑うつ、痙攣、多動	不眠、眩暈、頭痛	—
そ の 他	口渇、鼻閉、けん怠感、発熱、浮腫、尿閉、尿失禁、耳下腺腫脹	—	—

注1) このような場合には、投与を中止すること。

注2) 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。

注3) 観察を十分に行い、慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと

が望ましい。〔動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用（口蓋裂の増加）が報告されている。〕

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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。

8. 過量投与

徴候、症状：傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制、血圧低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、呼吸抑制等があらわれる可能性がある。

治療：本質的には対症療法かつ補助療法である。早期には胃洗浄が有効である。

9. 適用上の注意

(1)**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、このような場合には減量等適切な処置を行うこと。

(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)

10. その他の注意

本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

統合失調症患者にチオリダジン200mgを1回経口投与した後の血漿中濃度は3.3時間で最高0.75 μ g/mLを示した。

(外国人のデータ)

*2. 代謝

血中濃度ピーク時の未変化体は28%であった。血中の主な代謝物は側鎖S-酸化体であるメソリダジン及びスルホリダジンであり、これらは薬理活性を有する。他に環S-酸化体及び未同定代謝物が認められている。¹⁾

チオリダジンの主な代謝酵素は肝薬物代謝酵素CYP2D6であり、メソリダジンへのS-酸化にはCYP2D6が関与している。その他にCYP2C19、CYP1A2によって代謝される経路も示唆されている。^{2,3)}

(外国人のデータ)

3. 排泄⁴⁾

統合失調症患者におけるチオリダジンを投与後の排泄率は糞中30~45%（5日間）及び尿中31~36%（16日間）であった。

(外国人のデータ)

【薬効薬理】

1. 静穏作用

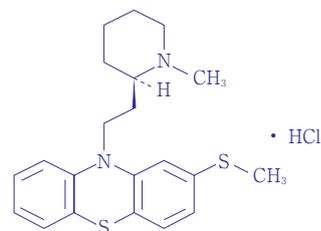
感情興奮抑制作用が運動抑制に先行してあらわれる(ラット)。⁵⁾感情の興奮を弱めて静穏作用に導く(ヒト)。⁶⁾また、激越型のうつ状態の患者に対し効果を示す。⁷⁾

2. 運動抑制作用

自発運動や条件回避反応を抑制したり、カタレプシーを起させたりする作用が弱い(ラット)。⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：塩酸チオリダジン (Thioridazine Hydrochloride)

化学名：10-[2-[(*RS*)-1-Methylpiperidin-2-yl]ethyl]-2-methylsulfanylphenothiazine monohydrochloride

分子式：C₂₁H₂₆N₂S₂ · HCl

分子量：407.04

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはなく、水、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

光によって徐々に着色する。

融点：159~164℃

【包装】

メレリル10	500錠 (PTP)	1,000錠 (PTP・バラ)
メレリル25	500錠 (PTP)	1,000錠 (PTP・バラ)
メレリル50	500錠 (PTP)	1,000錠 (バラ)
メレリル100	500錠 (バラ)	

【主要文献】

- 1) Vanderheeren, F. A. J. et al. : Europ. J. clin. Pharmacol. 11 (2), 135, 1977 [MELM02056]
- 2) Eap, C. B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 59(3), 322, 1996 [MELM03449]
- 3) Carrillo, J. A. et al. : Clin. Psychopharmacol. 19(6), 494, 1999 [MELM03583]
- 4) Charalampous, K. D. et al. : Dis. nerv. Syst. 35(11), 494, 1974 [MELM01818]
- 5) Taeschler, M. et al. : Nature 184 (Suppl. 11), 823, 1959 [MELM00042]
- 6) Reeves, J. E. : Arizona Med. 17(2), 90, 1960 [MELM00046]
- 7) Cohen, S. : West. Med. 5, 359, 1964 [MELM00490]
- 8) Taeschler, M. et al. : Schweiz. Med. Wschr. 88(48), 1216, 1958 [MELM00004]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.novartis.co.jp

製造

武州製薬株式会社

埼玉県川越市大字竹野1番地

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS