

アドレナリン製剤の使用上の注意の改訂について

平成 29 年度第 12 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議品目

平成 30 年 8 月 3 日

医 薬 安 全 対 策 課

1. 品目の概要

- 〔一 般 名〕 アドレナリン
〔販 売 名〕 エピペン 他
〔承認取得者〕 マイラン EPD 合同会社 他
〔効能・効果〕 蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療

2. 背景

- α 遮断作用を有する抗精神病薬とアドレナリン製剤を併用すると血圧低下（昇圧反転）を起こすおそれがあり、併用は禁忌とされている。
- 平成 29 年 6 月に日本アレルギー学会から①欧米の添付文書や、ガイドラインにおいて、アドレナリン製剤と α 遮断作用を有する抗精神病薬との併用が禁忌とされていないこと、②食物アレルギーによるアナフィラキシーと自閉症等の発達障害の合併症例が増加傾向にあり、医療現場でも併用する機会が増えてきていることから、アドレナリン製剤と α 遮断作用を有する抗精神病薬との併用が可能となるよう添付文書の改訂に関する要望書が提出された。

3. 調査会での検討結果（別紙 1）

- 以下の理由から、①アドレナリン製剤については、「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない旨の記載を追記し、② α 遮断作用を有する抗精神病薬についても「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く旨を追記することで差し支えないと判断された。
- （1）米国及び英国のアドレナリン製剤の添付文書において α 遮断作用を有する抗精神病薬は併用禁忌となっておらず、相互作用の項において併用により昇圧反転を引き起こす旨の注意喚起がされている。
- （2）国内外のガイドライン等において、アドレナリン製剤の投与はアナフィラキシー治療の第一選択とされており、 α 遮断作用を有する抗精神病薬との併用について禁忌の記載はない。
- （3）国内における副作用報告の集積状況については、アドレナリン製剤と α

遮断作用を有する抗精神病薬との併用による血圧低下関連症例は5例報告されているが、いずれも回復している。

4. 調査会の結果を受けて実施した措置（別紙2）

- 上記調査結果を踏まえ、厚生労働省では、アドレナリン製剤と α 遮断作用を有する抗精神病薬について添付文書の改訂指示通知を平成30年3月27日に発出した。

【改訂案】 アドレナリン（エピペン注射液 0.15%、同注射液 0.3%）

下線部追記、取消線部削除

現行			改訂案		
【禁忌】 次の薬剤を投与中の患者〔「併用禁忌」の項参照〕ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬			(記載なし)		
3.相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			3.相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 セレネース トロペロン等 フェノチアジン系薬剤 ウインタミン等 イミノジベンジル系薬剤 デフェクトン等 ゾテピン ロドピン リスペリドン リスパダール α 遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になると考えられている。	関連記載なし	関連記載なし	関連記載なし

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
関連記載なし	関連記載なし	関連記載なし

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<u>抗精神病薬</u> <u>ブチロフェノン系薬剤</u> <u>セレネース</u> <u>トロペロン等</u> <u>フェノチアジン系薬剤</u> <u>ウインタミン等</u> <u>イミノジベンジル系薬剤</u> <u>デフェクトン等</u> <u>ゾテピン</u> <u>ロドピン</u> <u>リスペリドン</u> <u>リスパダール</u> <u>α遮断薬</u>	<u>本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。</u>	<u>これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になると考えられている。</u>

【改訂案】アドレナリン（ボスミン注 1%）

下線部追記、取消線部削除

現行			改訂案		
【禁忌】 1. 次の薬剤を投与中の患者〔「併用禁忌」の項参照〕 （1）ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬 （2）省略			【禁忌】 1. 次の薬剤を投与中の患者〔「併用禁忌」の項参照〕 （1）ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬 <u>（ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない。）</u> （2）省略		
2. 相互作用 （1）併用禁忌（併用しないこと）			2. 相互作用 （1）併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 （セレネース、トロペロン等） フェノチアジン系薬剤 （ウインタミン等） イミノジベンジル系薬剤 （デフェクトン等） ゾテピン （ロドピン）	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	省略	抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 （セレネース、トロペロン等） フェノチアジン系薬剤 （ウインタミン等） イミノジベンジル系薬剤 （デフェクトン等） ゾテピン （ロドピン）	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。 <u>アナフィラキシーショックの救急治療時以外には併用しない。</u>	省略

リスペリドン (リスパダール) α遮断薬				リスペリドン (リスパダール) α遮断薬			
----------------------------	--	--	--	----------------------------	--	--	--

【改訂案】アセナピンマレイン酸塩、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンフマル酸塩、クロカプラミン塩酸塩水和物、クロルプロマジン塩酸塩、クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩、クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール、スピペロン、ゾテピン、チミペロン、ハロペリドール、パリペリドン、ピバンペロン塩酸塩、フルフェナジンデカン酸エステル、フルフェナジンマレイン酸塩、ブレクスピプラゾール、ブロムペリドール、プロクロルペラジンメシル酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロペリシアジン、ペルフェナジン、ペルフェナジンフェンジソ酸塩、ペルフェナジンマレイン酸塩、塩酸ペルフェナジン、ペロスピロン塩酸塩水和物、モサブラミン塩酸塩、リスペリドン（経口剤）、レボメプロマジンマレイン酸塩、レボメプロマジン塩酸塩

下線部追記

現行			改訂案		
【禁忌】 アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]			【禁忌】 アドレナリンを投与中の患者（ <u>アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く</u> ） [「相互作用」の項参照]		
【使用上の注意】 (3) 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと）			【使用上の注意】 (3) 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (ボスミン)	省略	省略	アドレナリン (<u>アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く</u>) (ボスミン)	省略	省略

【改訂案】アリピプラゾール水和物、ハロペリドールデカン酸エステル、パリペリドンパルミチン酸エステル、リスペリドン（注射剤）

下線部追記

現行			改訂案		
【禁忌】 アドレナリン、クロザピンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）			【禁忌】 アドレナリン <u>（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）</u> 、クロザピンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）		
【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （ボスミン）	省略	省略	アドレナリン <u>（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）</u> （ボスミン）	省略	省略

【改訂案】クロザピン

下線部追記

現行			改訂案		
【禁忌】 アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）			【禁忌】 アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者 <u>（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）</u> （「相互作用」の項参照）		
【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン作動薬 アドレナリン （ボスミン） ノルアドレナリン （ノルアドリナリン）	省略	省略	アドレナリン作動薬 アドレナリン <u>（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）</u> （ボスミン） ノルアドレナリン （ノルアドリナリン）	省略	省略

【改訂案】プロナセリン

下線部追記

現行			改訂案														
【禁忌】 (1)～(2) 省略 (3) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤(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)、HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、テラプレビル、コビススタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (4) 省略			【禁忌】 (1)～(2) 省略 (3) アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）〔「相互作用」の項参照〕 (4) アゾール系抗真菌剤(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)、HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、テラプレビル、コビススタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (5) 省略 現行の(4)の通り														
【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アドレナリン (ボスミン)</td><td>省略</td><td>省略</td></tr></table>			薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン (ボスミン)	省略	省略	【使用上の注意】 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アドレナリン (<u>アナフィラキ</u></td><td>省略</td><td>省略</td></tr></table>			薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン (<u>アナフィラキ</u>	省略	省略
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
アドレナリン (ボスミン)	省略	省略															
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
アドレナリン (<u>アナフィラキ</u>	省略	省略															

	<u>シーの救急治療 に使用する場合 を除く)</u> (ボスミン)		
--	---	--	--

薬生安発 0327 第 2 号
平成 30 年 3 月 27 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成 30 年 3 月 15 日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙 1 から別紙 7 までのとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

【医薬品名】 アセナピンマレイン酸塩
アリピプラゾール
オランザピン
クエチアピルフマル酸塩
クロカプラミン塩酸塩水和物
クロルプロマジン塩酸塩
クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・
フェノバルビタール
クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩
スピペロン
ゾテピン
チミペロン
ハロペリドール
パリペリドン
ピバンペロン塩酸塩
フルフェナジンデカン酸エステル
フルフェナジンマレイン酸塩
ブレクスピプラゾール
プロクロルペラジンマレイン酸塩
プロクロルペラジンメシル酸塩
プロペリシアジン
ブロムペリドール
ペルフェナジン
塩酸ペルフェナジン
ペルフェナジンフェンジゾ酸塩
ペルフェナジンマレイン酸塩
ペロスピロン塩酸塩水和物
モサプラミン塩酸塩
リスペリドン（経口剤）
レボメプロマジン塩酸塩
レボメプロマジンマレイン酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔禁忌〕の項の「アドレナリンを投与中の患者」の記載を

「アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）」

と改め、[相互作用] の「併用禁忌」の項の「アドレナリン」の記載を

「アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)」

と改める。

(注) クロカプラミン塩酸塩水和物、クロルプロマジン塩酸塩、クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩、スピペロン、ゾテピン、チミペロン、ハロペリドール、ピパンペロン塩酸塩、フルフェナジンデカン酸エステル、フルフェナジンマレイン酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロクロルペラジンメシル酸塩、プロペリシアジン、ブロムペリドール、ペルフェナジン、塩酸ペルフェナジン、ペルフェナジンフェンジゾ酸塩、ペルフェナジンマレイン酸塩、モサプラミン塩酸塩、レボメプロマジン塩酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩に関して、患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

【医薬品名】 アリピプラゾール水和物
パリペリドンパルミチン酸エステル
ハロペリドールデカン酸エステル
リスペリドン（注射剤）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[禁忌] の項の「アドレナリン、クロザピンを投与中の患者」の記載を

「アドレナリン （アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者」

と改め、[相互作用] の「併用禁忌」の項の「アドレナリン」の記載を

「アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）」

と改める。

（注）ハロペリドールデカン酸エステル、リスペリドン（注射剤）に関して、患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

【医薬品名】 クロザピン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[禁忌] の項の「アドレナリン作動薬を投与中の患者」の記載を

「アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者 （アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）」

と改め、[相互作用] の「併用禁忌」の項の「アドレナリン作動薬」の記載を

「アドレナリン作動薬 [アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、ノルアドレナリン]」

と改める。

【医薬品名】 ブロナンセリン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔禁忌〕の項の「アドレナリン、アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、テラプレビル、コビススタットを投与中の患者」の記載を

「アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）」

「アゾール系抗真菌剤（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）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、テラプレビル、コビススタットを投与中の患者」

と改め、〔相互作用〕の「併用禁忌」の項の「アドレナリン」の記載を

「アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）」

と改める。

【医薬品名】 アドレナリン

(各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療の効能を有する製剤)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔禁忌〕の項の「ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬」の記載を

「次の薬剤を投与中の患者

ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬 (ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない。)」

と改め、〔相互作用〕の「併用禁忌」の項の抗精神病薬、 α 遮断薬に関する記載を

「抗精神病薬（ブチロフェノン系薬剤、フェノチアジン系薬剤、イミノジベンジル系薬剤、ゾテピン、リスペリドン）、 α 遮断薬〔臨床症状・措置方法：本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。アナフィラキシーショックの救急治療時以外には併用しない。〕」

と改める。

【医薬品名】 アドレナリン

(蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療の効能を有する製剤)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[禁忌] の項の

「次の薬剤を投与中の患者（ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬）」

を削除し、[相互作用] の「併用禁忌」の項の

「抗精神病薬（ブチロフェノン系薬剤、フェノチアジン系薬剤、イミノジベンジル系薬剤、ゾテピン、リスペリドン）、 α 遮断薬」

を削除し、「併用注意」の項に

「抗精神病薬（ブチロフェノン系薬剤、フェノチアジン系薬剤、イミノジベンジル系薬剤、ゾテピン、リスペリドン）、 α 遮断薬」

を追記する。

アナフィラキシー補助治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注エピペン[®] 注射液 0.15 mgEpiPEN[®]

アドレナリン注射液

日本薬局方 アドレナリン注射液

エピペン[®] 注射液 0.3 mgEpiPEN[®]

貯 法：室温・遮光保存
使用期限：容器および外装に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	0.15 mg	0.3 mg
承認番号	21700AMY00081	21500AMY00115
薬価収載	2011年9月	
販売開始	2005年4月	2003年8月

【警 告】

- (1)本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己注射できるよう、本剤の保存方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を患者に対して指導し、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。〔本剤を誤った方法で使用するとう指等への誤注射等の重大な事故につながるおそれがある。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項および〔適用上の注意〕の項参照〕
- (2)本剤を患者に交付する際には、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用エピペントレーナーを用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。〔適用上の注意〕の項参照〕
- (3)本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるため、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、本剤使用後には必ず医療機関を受診し、適切な治療を受けるよう指導すること。
- (4)本剤が大量投与または不慮に静脈内に投与された場合には、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす場合があるので、静脈内に投与しないこと。また、患者に対しても投与部位についての適切な指導を行うこと。〔適用上の注意〕の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合にはこの限りではない）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者〔アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。〕
- (3)動脈硬化症の患者〔本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮および基質的閉塞があらわれるおそれがある。〕
- (4)甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の患者では、頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。〕
- (5)糖尿病の患者〔肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。〕
- (6)心室性頻拍等の重症不整脈のある患者〔本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。〕

- (7)精神神経症の患者〔一般に交感神経作動薬の中樞神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性および精神病的状态等があるので悪化するおそれがある。〕
- (8)コカイン中毒の患者〔コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。〕
- (9)投与量が0.01 mg/kgを超える患者（0.15 mg製剤については15 kg未満、0.3 mg製剤については30 kg未満の患者）〔過量投与になるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療すること。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕(2)の項参照〕

【組成・性状】

エピペン注射液0.15 mgおよびエピペン注射液0.3 mgは、1 管 2 mL 入り製剤であるが、0.3 mL注射される。

販売名	エピペン注射液0.15 mg	エピペン注射液0.3 mg
成分・含量（1 管中）	アドレナリン 1 mg/ 2 mL	アドレナリン 2 mg/ 2 mL
添加物	ピロ亜硫酸ナトリウム3.34 mg/ 2 mL	
pH	2.3～5.0	
性状	無色澄明の液	

【効能・効果】

蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)アナフィラキシー反応は、病状が進行性であり、初期症状（しびれ感、違和感、口唇の浮腫、気分不快、吐き気、嘔吐、腹痛、じん麻疹、咳込みなど）が患者により異なることがあるので、本剤を患者に交付する際には、過去のアナフィラキシー発現の有無、初期症状等を必ず聴取し、本剤の注射時期について患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に適切に指導すること。
- (2)また、本剤の注射時期については、次のような目安も参考とし、注射時期を遺失しないよう注意すること。
 - 1) 初期症状が発現し、ショック症状が発現する前の時点。
 - 2) 過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンに誤って摂取し、明らかな異常症状を感じた時点。

【用法・用量】

通常、アドレナリンとして0.01 mg/kgが推奨用量であり、患者の体重を考慮して、アドレナリン0.15 mg又は0.3 mgを筋肉内注射する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 通常、成人には0.3 mg製剤を使用し、小児には体重に応じて0.15 mg製剤又は0.3 mg製剤を使用すること。
- (2) 0.01 mg/kgを超える用量、すなわち、体重15 kg未満の患者に本剤0.15 mg製剤、体重30 kg未満の患者に本剤0.3 mg製剤を投与すると、過量となるおそれがあるので、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮する必要があるが、0.01 mg/kgを超える用量を投与することの必要性については、救命を最優先し、患者ごとの症状を観察した上で慎重に判断すること。
- (3) 本剤は投与量を安定化するため、1 管中 2 mLの薬液が封入されているが、投与されるのは約0.3 mLであり、注射後にも約1.7 mLの薬液が注射器内に残るように設計されていることから、残液の量をみて投与しなかったと誤解するおそれがあるので注意すること。
- (4) 本剤には安全キャップが装着されており、安全キャップを外すと、予期せぬときに作動するおそれがあるので、本剤の注射を必要とする時まで、絶対に安全キャップを外さないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (5) 本剤は一度注射すると、再度注射しても薬液が放出しない仕組みとなっているので、同一の製剤を用いて二度注射しないこと。
- (6) 本剤は臀部からの注射を避け、大腿部の前外側から注射すること。また、緊急時には衣服の上からでも注射可能である。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (7) 本剤の誤注射を防止するため、指または手等をオレンジ色のニードルカバー先端にあてないよう注意すること。なお、もし指または手等に誤って本剤を注射した場合には、直ちに医療機関を受診して、適切な処置を受けるよう指導すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (8) 本剤を患者に交付する際には、上記事項について患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して十分指導すること。

※※【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) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者〔併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が增大するおそれがある。〔「相互作用」の項参照〕〕
- (2) 高血圧の患者〔本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。〕
- (3) 肺気腫のある患者〔肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 心疾患のある患者〔本剤の β 刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、 α 受容体、 β 受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。
- (2) 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因および病期により異なることがあるので、治療に際し**本剤の選択、使用時期には十分注意**すること。
- (3) 本剤は心筋酸素需要を増加させるため、心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること。
- (4) 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの**初期治療後は他の昇圧薬**を用いること。
- (5) 過度の昇圧反応を起こすことがあり、**急性肺水腫、不整脈、心停止等**を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。

- (6) 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用および手指等への誤注射等のリスクについても、十分に説明し指導すること。

3. 相互作用

※※(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
イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 プロタノール [®] 等	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤の β 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

(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
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン ^{注1)} イソフルラン ^{注2)} セボフルラン ^{注3)} デスフルラン ^{注4)}	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系抗うつ薬 イミプラミン、 アミトリプチリン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) ミルナシبران等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
※※ 抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 フェノチアジン系薬剤 イミノジベンジル系薬剤 ゾテピン リスベリドン α 遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になると考えられている。
分娩促進薬 オキシトシン等 バクカアルカロイド類 エルゴタミン等	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋の β 受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
非選択性 β 遮断薬 プロプラノロール等	血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	β 遮断作用により、本剤の α 刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。
利尿剤 チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等 チアジド系類似剤 インダパミド等 ループ利尿剤 フロセミド等 カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン	本剤の作用が減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、利尿剤の一時休業等を行うこと。	併用により本剤の血管反応性を低下させることがある。

※注1：ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は2.1 $\mu\text{g/kg}$ と報告されている¹⁾。
※注2：イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は6.7 $\mu\text{g/kg}$ と報告されている¹⁾。
※注3：セボフルラン麻酔中、5 $\mu\text{g/kg}$ 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5 $\mu\text{g/kg}$ ～14.9 $\mu\text{g/kg}$ のアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された²⁾。
※注4：デスフルラン麻酔中、7.0 $\mu\text{g/kg}$ 未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0 $\mu\text{g/kg}$ ～13.0 $\mu\text{g/kg}$ のアドレナリンを投与した場合、50%（6/12例）の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された³⁾。

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明^{注5)}）

- 1) **肺水腫**（初期症状：血圧異常上昇）：肺水腫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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **呼吸困難**：呼吸困難があらわれることがあるので、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。
- 3) **心停止**（初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶）：心停止があらわれることがあるので、初期症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上または不明 ^{注5)}	0.1～5%未満
循環器	心悸亢進	胸内苦悶、不整脈、顔面潮紅・蒼白、血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、不安、振戦	
過敏症	過敏症状等	
消化器	悪心・嘔吐	
その他	熱感、発汗	

注5：自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から投与を開始するなど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または産婦には投与しないことが望ましい。〔胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

- (1) ときに心室細動、脳出血等があらわれることがあるので注意すること。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意すること。
- (2) 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。
- (3) 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

9. 適用上の注意

本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解するとともに、患者に交付する際には、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に以下の内容を必ず交付前に説明すること。

- (1) 本剤を適切に注射するためには、携帯用ケースのふたを開けて注射器を取り出し、青色の安全キャップを外し、投与部位が動かないようにしっかり押さえ、大腿部の前外側にオレンジ色のニードルカバー先端を数秒間強く押し付けて注射する。適正に本剤が作動した場合には、オレンジ色のニードルカバーが伸びる。
- (2) 本剤を大腿部の前外側以外の尻や身体他の部分に注射しないこと。
- (3) 注射時に投与部位が動くとき注射部位を損傷したり、針が曲がって抜けなくなったりするおそれがあるので⁴⁾、投与部位をしっかり押さえるなど注意すること。

- (4) 本剤は光で分解しやすいため、携帯用ケースに収められた状態で保存し、使用前に携帯用ケースから取り出すこと。
- (5) 本剤は15℃～30℃で保存することが望ましいので、冷所または日光のあたる高温下等に放置しないこと。
- (6) 本剤には有効期限が記載されている。有効期間に注意して、有効期限が来る前に新しい製品の処方を受けること。
- (7) 本剤が変色していたり、沈殿物が認められたりしないか定期的に確認すること。認められた場合、本剤を使用せず新しい製品の処方を受けること。
- (8) 本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には、医療機関等へ本剤を提出すること。
- (9) 携帯用ケース及び本剤を落とさないように注意すること。落としてしまった場合、破損や漏れがないか確認すること。

【薬物動態】

代謝・排泄

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化され、大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

【薬効薬理】

本剤は、化学的に合成した副腎髄質ホルモン（アドレナリン）を含有しており、交感神経の α 、 β 受容体に作用する。

1. 循環器系に対する作用^{5,6)}

心臓においては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強め、心拍出量を増大するので強心作用をあらわす。血管に対しては、収縮作用と拡張作用の両方をあらわし、心臓の冠動脈を拡張し、皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる。

2. 血管以外の平滑筋に対する作用^{5,6)}

気管支筋に対して弛緩作用をあらわし、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる。

3. その他の作用⁷⁾

喘息において、肥満細胞から抗原誘発性の炎症性物質を遊離することを抑制し、気管支分泌物を減少させ、粘膜の充血を減らす効果もある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：〔日局〕アドレナリン（Adrenaline）

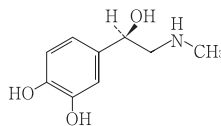
〔日局別名〕エピネフリン

化学名：4-[(1R)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

分子式：C₉H₁₃NO₃

分子量：183.20

構造式：



性状：本品は白色～灰白色の結晶性の粉末である。

本品はギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

本品は空気又は光によって徐々に褐色となる。

【承認条件】

- (1) 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方・使用されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
- (2) 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。

【包装】

エピベン注射液0.15 mg：1本

エピベン注射液0.3 mg：1本

【主要文献】

- 1) Johnston R R, et al. : Anesth Analg 1976 ; 55 (5) : 709-712
- 2) Navarro R, et al. : Anesthesiology 1994 ; 80 : 545-549
- 3) Mark A, et al. : Anesthesiology 1993 ; 79 : 943-947
- 4) Brown J C, et al. : Ann Emerg Med 2016 ; 67 (3) : 307-315
- 5) 島本暉朗ほか：薬理学(医学書院)1964 : 340-347
- 6) 高木敬次郎：薬物学(南山堂) : 1987 : 84-85
- 7) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第9版(廣川書店)
1999 : 268-275

※【文献請求先】

マイランEPD合同会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-938-837

®登録商標

※製造販売元

マイランEPD合同会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

貯 法	室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本薬局方 アドレナリン注射液

ボスミン® 注1mg

BOSMIN® INJECTION

日本標準商品分類番号
8 7 2 4 5 1
承認番号22100AMX01195
薬価収載1950年9月
販売開始2009年9月
再評価結果1999年3月

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- ** 1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (1) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬(ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない。)
 - (2) イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬(ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)
2. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者(点眼・結膜下注射使用時) [閉塞隅角緑内障患者の発作を誘発することがある。]

【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)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者 [アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。]
3. 動脈硬化症の患者 [本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮及び基質的閉塞があらわれるおそれがある。]
4. 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の患者では、頻脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。]
5. 糖尿病の患者 [肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。]
6. 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者 [本剤の β 刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。]
7. 精神神経症の患者 [一般に交感神経作動薬の中樞神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性及び精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。]
8. コカイン中毒の患者 [コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。]

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 アンプル中に次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添 加 物
ボスミン 注 1 mg	アドレナリン(日局) 1 mg/1 mL(0.1%w/v)	クロロブタノール 3 mg、 亜硫酸水素ナトリウム 0.5 mg、 塩化ナトリウム、塩酸

2. 製剤の性状

販 売 名	pH (日本薬局方)	浸 透 圧 比 (生理食塩液対比)	外 観
ボスミン 注 1 mg	2.3~5.0	約 1	無色澄明の液

【効 能 ・ 効 果】

- 下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解
気管支喘息、百日咳
- 各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療
- 局所麻酔薬の作用延長
- 手術時の局所出血の予防と治療
- 心停止の補助治療
- 虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止

【用 法 ・ 用 量】

[気管支喘息及び百日咳に基づく気管支痙攣の緩解、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療、心停止の補助治療]

アドレナリンとして、通常成人 1 回 0.2~1 mg(0.2~1 mL)を皮下注射又は筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

蘇生などの緊急時には、アドレナリンとして、通常成人 1 回 0.25mg(0.25mL)を超えない量を生理食塩液などで希釈し、できるだけゆっくりと静注する。なお、必要があれば、5~15分ごとにくりかえす。

[局所麻酔薬の作用延長]

アドレナリンの0.1%溶液として、血管収縮薬未添加の局所麻酔薬10mLに1~2滴(アドレナリン濃度1:10~20万)の割合に添加して用いる。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[手術時の局所出血の予防と治療]

アドレナリンの0.1%溶液として、単独に、又は局所麻酔薬に添加し、局所注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止]

アドレナリンの0.1%溶液として、点眼するか又は結膜下に0.1mg(0.1mL)以下を注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者 [併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が增大するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
- (2) 高血圧の患者 [本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。]
- (3) 肺気腫のある患者 [肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。]
- (4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (5) 心疾患のある患者 [本剤の β 刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。]
- (6) 脊椎麻酔を行う患者 [局所麻酔薬に添加して用いる場合、脊髄への血液供給を妨げるおそれがある。]
- (7) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、 α 受容体、 β 受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。
- (2) 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因及び病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。
- (3) 本剤は心筋酸素需要を増加させるため、心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること。
- (4) 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。
- (5) 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。
- (6) 点眼・結膜下注射(眼領域)使用時には、隅角の所見が未確定のまま投与しないこと。また、全身症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

3. 相互作用

** (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
抗精神病薬 ブチロフェノン系薬剤 (セネース、トロペロン等) フェノチアジン系薬剤 (ウインタミン等) イミゾベンジル系薬剤 (クレミン等) ゾテピン (ロドピン) セロトニン・ドーパミン 拮抗薬 (リスパダール等) 多元受容体標的 化抗精神病薬 (セロクエル等) ドーパミン受容体 部分作動薬 (エビリファイ) α遮断薬 イソプレナリン塩酸塩 等のカテコールアミン 製剤、アドレナリン 作動薬 プロタノール等	本剤の昇圧作用の 反転により、低血圧 があらわれること がある。アナフィラ キシーショックの 救急治療時以外には 併用しない。	これらの薬剤のα 遮断作用により、 本剤のβ刺激作用 が優位になると 考えられている。
イソプレナリン塩酸塩 等のカテコールアミン 製剤、アドレナリン 作動薬 プロタノール等	不整脈、場合によ り心停止があらわ れることがある。 蘇生等の緊急時以外 には併用しない。	これらの薬剤のβ 刺激作用により、 交感神経興奮作用 が増強すると考え られている。

(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
* ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン ^{注1)} 、 イソフルラン ^{注2)} 、 セボフルラン ^{注3)} 、 デスフルラン ^{注4)}	頻脈、心室細動発 現の危険性が増大 する。	これらの薬剤に より、心筋のカ テコールアミン 感受性が亢進す ると考えられて いる。
モノアミン酸化酵素 阻害薬	本剤の作用が増強 され、血圧の異常 上昇をきたすこと がある。	本剤の代謝酵素を 阻害することによ り、カテコールア ミン感受性が亢進 すると考えられて いる。
三環系抗うつ薬 イミプラミン、 アミトリプチリン等 セロトニン・ノル アドレナリン再取り 込み阻害剤 (SNRI) ミルナシプラン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等 メチルフェニデート	本剤の作用が増強 され、血圧の異常 上昇をきたすこと がある。	アドレナリン作動 性神経終末での カテコールアミン の再取り込みを 遮断し、受容体 でのカテコール アミン濃度を上昇 させると考えら れている。
分娩促進薬 オキシトシン等 バツカアルカロイド類 エルゴタミン等	本剤の作用が増強 され、血圧の異常 上昇をきたすこと がある。	これらの薬剤の 血管平滑筋収縮 作用により、血圧 上昇作用を増強 すると考えられ ている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があ らわれることがあ る。	ともに異所性刺激 能を有し、不整脈 発現の可能性が 高くなると考え られている。
キニジン	心室細動があらわ れることがある。	相互に心筋に対 する作用を増強 すると考えられ ている。

甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があら われることがある。	甲状腺ホルモン は心筋のβ受容 体を増加させる ため、カテコー ルアミン感受性 が亢進すると考 えられている。
非選択性β遮断薬 プロプラノロール等	血圧上昇、徐脈が あらわれることが ある。	β遮断作用によ り、本剤のα刺 激作用が優位に なると考えられ ている。
血糖降下薬 インスリン等	血糖降下薬の作用 を減弱させること がある。	本剤の血糖上昇 作用によると考 えられている。
プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、 痙攣等があらわれ ることがある。	機序は明らかで はないが、本剤 の血管収縮作用、 血圧上昇作用に 影響を及ぼすと 考えられている。
利尿剤 チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド、 ヒドロクロチアジド 等 チアジド系類似剤 インダパミド等 ループ利尿剤 フロセミド等 カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン	本剤の作用が減弱 することがある。 手術前の患者に使用 する場合、利尿剤 の一時休薬等を行う こと。	併用により本剤 の血管反応性を 低下させること がある。

注1) ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1μg/kgと報告されている¹⁾。

この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。

注2) イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7μg/kgと報告されている¹⁾。

この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。

注3) セボフルラン麻酔中、5μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5μg/kg～14.9μg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された²⁾。
アドレナリン5μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。

*注4) デスフルラン麻酔中、7.0μg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0μg/kg～13.0μg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%(6/12例)の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された³⁾。
アドレナリン7.0μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する。

4. 副作用 (再審査対象外)

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{注1)})

- 1) 肺水腫 (初期症状：血圧異常上昇)：肺水腫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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 呼吸困難：呼吸困難があらわれることがあるので、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。
- 3) 心停止 (初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶)：心停止があらわれることがあるので、初期症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上又は 頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	心悸亢進	胸内苦悶、 不整脈、 顔面潮紅・蒼白、 血圧異常上昇	
精神神経系	頭痛、めまい、 不安、振戦		
過敏症	過敏症状等		
消化器	悪心・嘔吐		
その他	熱感、発汗		
点眼・結膜下 注射(眼領域) 使用時	長期連用時 眼瞼、結膜の 色素沈着、 鼻涙管の色素 沈着による 閉鎖 ^{注2)} 無水晶体眼の 患者への連用時 黄斑部の浮腫、 微少出血、 血管痙攣 全身症状 ^{注3)}	結膜・眼瞼・ 目のまわり等の 過敏症状、 結膜充血、眼痛	長期連用時 角膜の色素 沈着

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 涙道洗浄により取り除くことができる。

注3) このような症状があらわれた場合は、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から投与を開始するなど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又は産婦には投与しないことが望ましい。[胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では安全性が確立されていないため、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

8. 過量投与

- (1) ときに心室細動、脳出血等があらわれることがあるので注意すること。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意すること。
- (2) 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。
- (3) 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

9. 適用上の注意

- (1) 併用：本剤にて心肺蘇生時、炭酸水素ナトリウムとの混注は避けること。
- (2) 静脈内投与時：静脈内に投与する場合には、血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。
- (3) 点滴静注時：点滴静注で大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死があらわれることがあるので注意すること。
- (4) 局所麻酔薬添加時：局所麻酔薬に添加して用いる場合には、耳、指趾、又は陰茎に投与しないこと。
- (5) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - 1) 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。

- 2) くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

- (6) 点眼時：原則として患者は横臥位を取り、患眼を開眼させ、結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼し、涙嚢部を圧迫させた後開眼する。

- (7) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

【薬 物 動 態】

代謝、排泄

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化され、大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸及び硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

【薬 効 薬 理】

ボスミン注 1 mgは、化学的に合成した副腎髄質ホルモン(アドレナリン)の1,000倍液であり、交感神経の α 、 β 受容体に作用する。

1. 循環器系に対する作用^{4,5)}

心臓においては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強め、心拍出量を増大するので強心作用をあらわす。

血管に対しては、収縮作用と拡張作用の両方をあらわし、心臓の冠動脈を拡張し、皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる。

2. 血管以外の平滑筋に対する作用^{4,5)}

気管支筋に対して弛緩作用をあらわし、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる。また、虹彩筋に対する収縮作用により散瞳がみられる。

3. その他の作用⁵⁾

局所麻酔薬の作用を増強させ、効力を持続させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

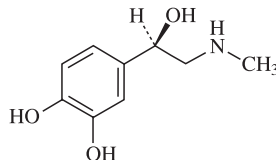
一般名：アドレナリン(Adrenaline)

*化学名：4-[(1R)-1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol

分子式：C₉H₁₃NO₃

分子量：183.20

構造式：



*性 状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。ギ酸又は酢酸(100)に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる。

【取 扱 い 上 の 注 意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

【 包 装 】

ボスミン注 1 mg (1 mL) 10アンプル 20アンプル
(日本薬局方アドレナリン注射液)

【主 要 文 献】

- 1) Johnston RR, et al. : Anesth Analg. 1976 ; 55(5) : 709-712
- 2) Navarro R, et al. : Anesthesiology 1994 ; 80(3) : 545-549
- * 3) Moore MA, et al. : Anesthesiology 1993 ; 79(5) : 943-947
- 4) 島本暉朗ほか：薬理学(医学書院)1964 : 340-347
- 5) 高木敬次郎ほか：薬物学(南山堂)1967 : 118-121

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

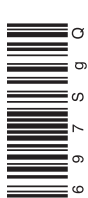
TEL：0120-189-132



製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



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

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

抗精神病剤
日本薬局方

クエチアピンフマル酸塩錠 セロクエル[®]25mg錠 セロクエル[®]100mg錠 セロクエル[®]200mg錠

日本薬局方

クエチアピンフマル酸塩細粒 セロクエル[®]細粒50%

Seroquel[®] 25mg Tablets・100mg Tablets・
200mg Tablets, Fine Granules 50%

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

日本標準商品分類番号

8 7 1 1 7 9

	25mg錠	100mg錠
承認番号	21200AMY00239	21200AMY00240
薬価収載	2001年2月	
販売開始	2001年2月	
再審査結果	2010年3月	
国際誕生	1997年7月	

	200mg錠	細粒50%
承認番号	22100AMX02083	21600AMZ00431
薬価収載	2009年11月	2004年6月
販売開始	2009年11月	2004年6月
再審査結果	—	2010年3月
国際誕生	1997年7月	

【警 告】

- (1)著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- (2)投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2)バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- ※(3)アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）（「相互作用」の項参照）
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5)糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
セロクエル 25mg錠	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 28.78mg (クエチアピンとして 25mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、 リン酸水素カルシウム水和物、 ポビドン、デンプングリコール 酸ナトリウム、ステアリン酸マ グネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、黄 色三二酸化鉄、三二酸化鉄
セロクエル 100mg錠	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 115.13mg (クエチアピンとして 100mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、 リン酸水素カルシウム水和物、 ポビドン、デンプングリコール 酸ナトリウム、ステアリン酸マ グネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、黄 色三二酸化鉄

	有効成分	添加物
セロクエル 200mg錠	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 230.26mg (クエチアピンとして 200mg)	結晶セルロース、乳糖水和物、 リン酸水素カルシウム水和物、 ポビドン、デンプングリコール 酸ナトリウム、ステアリン酸マ グネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン
セロクエル 細粒50%	1g中 日局 クエチアピンフマル酸塩 575.65mg (クエチアピンとして 500mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、 ヒドロキシプロピルセルロース、 部分アルファー化デンプン、ア スバルテーム（L-フェニルアラ ニン化合物）、ラウリル硫酸ナ トリウム、含水二酸化ケイ素

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
セロクエル 25mg錠	フィルム コーティ ング錠	うすい 黄みの 赤色	表	裏	側面	SEROQUEL 25
			直径	厚さ	重量	
			約6.0mm	約3.5mm	約103mg	
セロクエル 100mg錠	フィルム コーティ ング錠	うすい 黄色	表	裏	側面	SEROQUEL 100
			直径	厚さ	重量	
			約8.5mm	約4.5mm	約256mg	
セロクエル 200mg錠	フィルム コーティ ング錠	白色	表	裏	側面	SEROQUEL 200
			直径	厚さ	重量	
			約11mm	約5.4mm	約514mg	

	剤形	色
セロクエル細粒50%	細粒	白色

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはクエチアピンとして1回25mg、1日2又は3回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1日投与量は150～600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。

なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1日量として750mgを超えないこと。

【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)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血漿中濃度が上昇することがある。少量（例えば1回25mg 1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕
- (2)心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
- (3)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おそれがある。〕
- *(4)不整脈又はその既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者、又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与によりQT間隔が延長する可能性がある。〕
- (5)自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7)糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
- (2)本剤の投与により、低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- (3)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- (4)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- (5)本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧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。
- (6)本剤は主として中枢神経系に作用するため、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。
- (7)前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため観察を十分行いながら前治療薬の用

量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

- *(8)投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (9)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. 相互作用

本剤は複数の経路で広範に代謝される。本剤の代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。

(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
*** アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (ボスミン)	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。
* CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ^{①)} フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約5倍に増加し、Cmax及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した ^{①)} 。
* 強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、本剤を減量するなどして慎重に投与すること。 併用により本剤の血漿中濃度が高値となり、QT間隔が延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。外国人に強いCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤：国内未発売）を併用投与したとき、クエチアピンのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与の3.35倍及び6.22倍であった ^{①)} 。
* CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

注)これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、錠剤投与症例584例中365例(62.5%)に副作用が認められ、主な副作用は不眠

(19.3%)、神経過敏 (17.8%)、傾眠 (14.2%)、倦怠感 (10.8%)、不安 (10.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT (GPT) 上昇 (8.3%)、CK (CPK) 上昇 (7.4%)、T_i減少 (7.1%)、AST (GOT) 上昇 (6.6%)、プロラクチン上昇 (6.3%)、LDH上昇 (5.5%) 等であった。

市販後の調査では、1,158例中309例 (26.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は傾眠 (4.3%)、高血糖 (3.3%)、便秘 (1.9%)、肝機能障害 (1.6%)、倦怠感 (1.3%) であった。また、臨床検査値異常は、ALT (GPT) 上昇 (2.0%)、CK (CPK) 上昇 (1.9%)、体重増加 (1.3%)、コレステロール増加 (1.1%)、 γ -GTP上昇 (1.0%) 等であった。

(再審査結果通知：2010年 3 月)

以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1)重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**：高血糖 (1～5 %未満) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (いずれも頻度不明^(注)) から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**：低血糖 (頻度不明^(注)) があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：悪性症候群 (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、それにひきつづ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、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 4) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症 (頻度不明^(注)) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 5) **痙攣**：痙攣 (1 %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など適切な処置を行うこと。
- 6) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症 (頻度不明^(注))、白血球減少 (1～5 %未満) があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、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。
- 7) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害 (1～5 %未満)、黄疸 (頻度不明^(注)) 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。
- 8) **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の症状) を来し、麻痺性イレウス (1 %未満) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウス (1 %未満) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **遅発性ジスキネジア**：口周部等の不随意運動 (1 %未満) があらわれ、投与中止後も持続することがある。

10) **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 (いずれも頻度不明^(注)) 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。

注) 国内自発報告の副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	5 %以上	1～5 %未満	1 %未満	頻度不明 ^(注)
* 精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	焦躁感、鎮静、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意	統合失調性反応、協調不能、レストレスレッグス症候群、軽躁、注意力障害、過眠症、自殺念慮、自傷行動
* 錐体外路症状		アカシジア、振戦、構音障害、筋強剛、流涎過多、運動緩慢、歩行障害、ジスキネジア、嚥下障害	ジストニア、眼球回転発作、パーキンソン症候群	構語障害、錐体外路障害
* 血液			顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少	白血球数増加
* 循環器系		頻脈、起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張、動悸、心電図QT延長
* 肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇	ビリルビン血症	肝機能検査異常
* 呼吸器系			去痰困難、鼻炎	咳増加、鼻閉
* 消化器系		便秘、食欲減退、悪心	食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、胃炎、胃不快感	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、過食、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、肺炎
眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注)
* 代謝・内分泌		高プロラクチン血症、T ₃ 減少、高コレステロール血症	T ₃ 減少、月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症、TSH減少、TSH上昇、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、尿糖陽性、FT ₄ 減少、乳汁漏出症
* 過敏症			発疹	血管浮腫、そう痒、湿疹
* 泌尿器系			排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇	持続勃起、射精異常、インポテンズ、頻尿、膀胱炎、尿蛋白陽性
* その他		倦怠感、無力症、CK (CPK) 上昇、口内乾燥、体重増加	意欲低下、多汗、発熱、体重減少、胸痛、筋肉痛、舌麻痺、しびれ感、背部痛、浮腫、末梢性浮腫、はてり、歯痛、関節痛	顔面浮腫、頸部硬直、腫瘍、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、ざ瘡、脱毛症、薬剤離脱症候群（不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐）、口渴、回転性めまい、悪寒、靱帯捻挫

*注) 外国の副作用、国内自発報告及び同一有効成分含有のビプレッソの副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では少量（例えば 1 回 25mg 1 日 1 回）から投与を開始し、1 日増量幅を 25～50mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが 30～50% 低く、AUC は約 1.5 倍であり、高い血漿中濃度が持続する傾向が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。また、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。]
- (2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には、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

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。まれに昏睡、死亡に至る症例が報告されている。

処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤の α -受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるため投与しないこと。

9. 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。]

10. 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。
- (2) 国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎障害が報告されている。
- (3) 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、本剤を含む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。
- (4) イヌで長期大量（100mg/kg/日を 6 及び 12 カ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル（最大 225mg/kg/日を 56 週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤に関連した角膜混濁は認められなかった。
- (5) ラットに 24 カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上 の雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが²⁾、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 統合失調症患者にクエチアピンを 1 回用量 25～100mg の範囲で漸増して 1 日 2 回反復経口投与した。100mg の用量で 7 回反復投与した後の血漿中クエチアピン濃度推移及び薬物動態パラメータは図 1 及び表 1 のとおりである³⁾。
非高齢者では、投与約 2.6 時間後に最高血漿中濃度（平均 397ng/mL）に達した。血漿中からのクエチアピンの消失は速やかであり、半減期は 3.5 時間であった。また、高齢者における血漿中濃度は非高齢者よりも高く推移し、高齢者の AUC_{0-12h}（平均 2.59 μ g $\cdot$ h/mL）は非高齢者（平均 1.69 μ g $\cdot$ h/mL）の約 1.5 倍であった。（錠剤投与時のデータ）

図1 統合失調症患者にクエチアピン100mgを1日2回反復投与時の血漿中クエチアピン濃度推移
(平均値±標準誤差、非高齢者：n=12、高齢者：n=11)

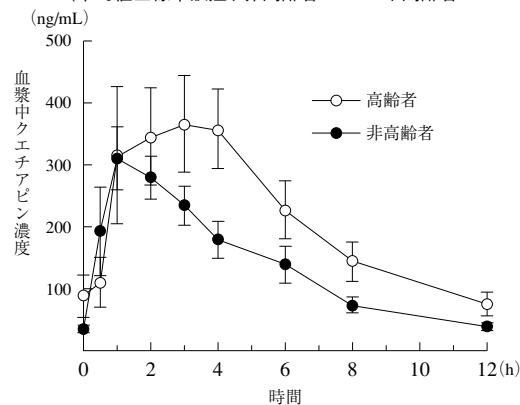


表1 統合失調症患者にクエチアピン100mgを1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

群	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
非高齢者	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1
高齢者	11	483±96	2.9±0.3	2.59±0.54	3.6±0.3	50.9±6.7

(平均値±標準誤差)

- (2)外国人統合失調症患者にクエチアピンを1回用量25～250mgの範囲で漸増して1日3回反復経口投与した。1回用量を75mg、150mg及び250mgとしたときの定常状態における薬物動態パラメータは表2のとおりである。血漿中クエチアピン濃度は用量に比例して増加し、男女差は認められなかった。(錠剤投与時のデータ)

表2 外国人統合失調症患者にクエチアピンを1日3回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

用量	性	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) a)	AUC _{0-8h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
75mg tid	男	277±54	1.0(0.5-3.0)	1.07±0.19	2.7±0.1 b)	89±12
	女	294±41	1.0(0.5-3.0)	1.20±0.17	3.4±0.3 b)	86±16
150mg tid	男	625±121	1.0(0.5-4.0)	2.30±0.33	3.0±0.3 b)	78±10
	女	572±63	1.5(0.5-4.0)	2.41±0.34	4.4±0.8 b)	73±8
250mg tid	男	778±108	1.5(0.5-4.0)	3.38±0.46	5.8±0.3 c)	87±10
	女	879±72	1.5(1.0-3.0)	4.08±0.53	6.6±0.8 c)	72±9

(平均値±標準誤差、n=11～13)

a) 中央値 (範囲)、b) 投与後3～8時間の半減期、c) 終末相の半減期

- (3)健康成人男子にクエチアピン25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表3のとおりである⁴⁾。(細粒剤投与時のデータ)

表3 健康成人にクエチアピン25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
65.29±31.43	0.72±0.19	172.0±77.1	2.88±0.59

(平均値±標準誤差、n=38)

2. 肝機能障害の影響 (外国人データ)

肝機能障害患者 (アルコール性肝硬変) にクエチアピン25mgを単回経口投与したところ、クエチアピンのCmax及びAUCinfは健康成人よりも高く (約1.5倍)、t_{1/2}は健康成人よりも長かった (約1.8倍)⁵⁾。(錠剤投与時のデータ)

表4 外国人肝機能障害患者にクエチアピン25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) a)	AUCinf (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
肝機能障害患者	78.5±14.4	1.0(0.5-1.5)	0.386±0.077	5.5±1.0	79.4±10.7
健康成人	53.0±3.5	1.25(0.6-3.0)	0.248±0.020	3.1±0.2	105±8

a) 中央値 (範囲)

(平均値±標準誤差、n=8)

3. 吸収及び食事の影響

クエチアピンの経口吸収性は良好であり、クエチアピンのCmax及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった。(錠剤投与時のデータ)

4. 蛋白結合率

ヒト血漿中におけるクエチアピンの蛋白結合率は83.0%であった⁶⁾。

5. 代謝⁷⁾

- (1)クエチアピンは複数の経路で広範囲に代謝され、クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4であった。
- (2)ヒト血漿中の主要代謝物は有意な薬理活性を示さなかった。
- (3)*In vitro*試験において、未変化体及び代謝物はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4活性に対して弱い阻害作用を示したが、ヒトでの血漿中濃度の約10倍以上の濃度でみられる作用であり、薬物相互作用の惹起を示唆するものではないと考えられた。

6. 排泄

- (1)健康成人男子にクエチアピン20mgを単回経口投与したところ、尿中への未変化体の排泄率は投与量の1%未満であった⁸⁾。(錠剤投与時のデータ)
- (2)外国人統合失調症患者に¹⁴C標識クエチアピンを経口投与したところ、尿及び糞中の放射能排泄率はそれぞれ投与量の72.8%及び20.2%であった。また、尿糞中放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった⁹⁾。(錠剤投与時のデータ)

【臨床成績】

二重盲検比較試験 (2試験) を含む、国内で実施された総計553例における臨床試験において、最終全般改善度の改善率から、本剤は統合失調症の治療に有効であることが証明された。(錠剤投与時のデータ) 結果は以下のとおりである。

1. 統合失調症553例に対する中等度以上の改善率は42% (232/553) であった。また、二重盲検比較試験の2試験において、統合失調症に対する本剤の有用性が認められた¹⁰⁾¹¹⁾。
2. 治療抵抗性患者を対象としたオープン試験で、本剤は中等度以上の改善率40.9% (9/22) を示し、この群の患者に有効であることが示唆された¹²⁾。

また、海外における二重盲検比較試験により、本剤は1日2回投与でも有効であることが示された。これは、統合失調症患者を対象に、海外で実施されたポジトロン放出型断層撮影 (PET) 試験で、作用発現に重要な5-HT₂受容体及びD₂受容体に対するクエチアピンの占有が、最大12時間持続したことから証明される¹³⁾。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1)受容体親和性

ラット脳組織を用いた*in vitro*試験で、ドパミンD₁及びD₂受容体、セロトニン5HT₁及び5HT₂受容体、ヒスタミンH₁受容体、アドレナリンα₁及びα₂受容体に対して親和性を示したが、ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、ドパミンD₂受容体に比して、セロトニン5HT₂受容体に対する親和性は高かった¹⁴⁾。

- (2)ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

ドパミン作動薬のアポモルヒネにより誘発した行動 (リスザルの瞬目反応、マウスのよじ登り運動及び遊泳障害)¹⁴⁾並びにセロトニン作動薬のキパジンで誘発した行動 (ラット首振り運動)¹⁵⁾を、用量依存的に抑制した。

- (3)錐体外路系に対する作用

サルにおけるジストニア惹起作用及びラットにおけるカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールに比べて弱かった。ラットでの電気生理学的試験では辺縁系に対し選択的な作用を示し、錐体外路症状との関連が深いとされる黒質線条体系に対しては作用を示さなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、錐体外路障害の発現頻度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

- (4)血漿中プロラクチンに対する作用

ラットにおいて、血漿中プロラクチン濃度推移はハロペリドールと異なり、持続的な上昇を示さなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロラクチン濃度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

*2. 作用機序¹⁴⁾

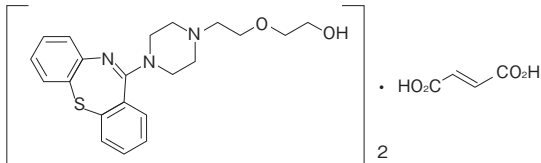
本薬の薬理学的特徴はドパミンD₂受容体に比してセロトニン5HT_{2A}受容体に対する親和性が高いこと、及び種々の受容体に対して親和性があることであり、これらが臨床における作用に寄与しているものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クエチアピンフマル酸塩（Quetiapine Fumarate）

化学名：2-[2-(4-Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]ethoxy]ethanol hemifumarate

構造式：



分子式：(C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂・C₄H₄O₄

分子量：883.09

融 点：約174℃（分解）

分配係数：(1-オクタノール／水系)

pH3.0 0.35

pH5.0 30.85

pH7.0 389.70

性 状：クエチアピンフマル酸塩は白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

*【包 装】

25mg錠：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（バラ）

100mg錠：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（バラ）

200mg錠：100錠（10錠×10）、500錠（バラ）

細粒50%：100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- * 1) アストラゼネカ(株)社内資料（薬物相互作用）(DIR000055)
- 2) Vonderhaar, B.K. : Pharmacol. Ther. 79 (2) : 169, 1998 [R-03226]
- 3) アストラゼネカ(株)社内資料（統合失調症患者・第Ⅲ相多施設共同オープン試験）(DIR000065)
- 4) 社内報告書（健康成人・薬物動態）(DIR040001)
- 5) アストラゼネカ(株)社内資料（海外肝障害患者・薬物動態）(DIR000049)
- 6) アストラゼネカ(株)社内資料（ヒト血漿・蛋白結合）(DIR000050)
- 7) アストラゼネカ(株)社内資料（ヒト肝ミクロソーム・代謝）(DIR000054)
- 8) 村崎光邦 他：臨床評価 27 (1) : 101, 1999 [SEQ-00080]
- 9) アストラゼネカ(株)社内資料（海外統合失調症患者・排泄）(DIR000051)
- 10) 村崎光邦 他：臨床精神薬理 4 (1) : 127, 2001 [SEQ-00200]
- 11) 工藤義雄 他：臨床医薬 16 (12) : 1807, 2000 [SEQ-00210]
- 12) 前田久雄 他：臨床精神薬理 2 (6) : 653, 1999 [SEQ-00044]
- 13) Gefvert, O. et al. : Psychopharmacology 135 (2) : 119, 1998 [SEQ-00003]
- 14) Goldstein, J.M. : Schizophrenia, Breaking Down Barriers (Wiley) 177-208, 1996 [SEQ-00079]
- 15) アストラゼネカ(株)社内資料（ラット・薬理作用）(DIR000047)

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



提携

AstraZeneca UK Ltd

®：アストラゼネカグループの登録商標です。

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

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。

トロペロン錠0.5mg

トロペロン錠1mg

トロペロン錠3mg

トロペロン細粒1%

TOLOPELON® TABLETS, FINE GRANULES

チミペロン製剤

	錠0.5mg	錠1mg
承認番号	15800AMZ00614	15800AMZ00615
薬価収載	1984年3月	1984年3月
販売開始	1984年3月	1984年3月
再審査結果	1991年3月	1991年3月

	錠3mg	細粒1%
承認番号	15800AMZ00616	21400AMZ00142
薬価収載	1984年3月	2002年7月
販売開始	1984年3月	2002年9月
再審査結果	1991年3月	1991年3月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 昏睡状態の患者[症状が悪化するおそれがある。]
2. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制薬の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強される。]
3. 重症の心不全患者[一過性の血圧低下、頻脈等があらわれるおそれがある。]
4. パーキンソン病のある患者[錐体外路症状が悪化するおそれがある。]
5. 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- ** 6. アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(「相互作用」の項参照)
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【効 能 ・ 効 果】

統合失調症

【用 法 ・ 用 量】

チミペロンとして、1日0.5～3mgよりはじめ徐々に増量し、通常成人1日3～12mgを分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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・血管疾患、低血圧、又はこれらの疑いのある患者[一過性の血圧低下があらわれることがある。]
 - (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[痙攣閾値を低下させることがある。]
 - (3) 肝障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。また、血中濃度が上昇するおそれがある。]
 - (4) 甲状腺機能亢進状態にある患者[錐体外路症状が起こりやすい。]
 - (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (6) 小児等(「小児等への投与」の項参照)
 - (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - (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)が起こるおそれがある。]
2. 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ないよう注意すること。
 - (2) 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等の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) 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. 相互作用

(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	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 及び β 刺激薬であるが、本剤の α 遮断作用により、 β 刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されると考えられている。

(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
中枢神経抑制薬 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強することがある。用量を調節する。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
トロペロン錠0.5mg	チミペロン0.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
トロペロン錠1mg	チミペロン1mg	
トロペロン錠3mg	チミペロン3mg	
トロペロン細粒1%	チミペロン10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
トロペロン錠0.5mg	素錠	白色		0.5		D125
			6.0	2.4	90	
トロペロン錠1mg	素錠	白色		1		D126
			7.0	2.5	130	
トロペロン錠3mg	素錠(割線入り)	白色		3		D127
			8.0	3.1	200	
トロペロン細粒1%	細粒	白色	—			—

アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
リチウム	類似化合物で心電図変化、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。観察を十分に行う。	機序は明らかでないが、ブチロフェノン系薬剤は脳内ドパミン受容体とアデニルシクラーゼ活性を遮断し、リチウムもアデニルシクラーゼ活性を抑制して、相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
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。	相互に抗ドパミン作用を増強すると考えられている。
タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンクエン酸塩が弱い抗ドパミン作用(D ₂)を有すると考えられている。
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用を減弱することがある。	抗ドパミン作用を有するため、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗すると考えられている。
カルバマゼピン	類似化合物(ハロペリドール)で作用が減弱し、運動性興奮や譫妄状態を起こすとの報告がある。観察を十分に行う。	カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、類似化合物(ハロペリドール)の代謝が促進され、血中濃度が減少(平均60%)するとの報告がある。

4. 副作用

承認前の調査863例中報告された副作用は61.6%(532例)で、主な副作用はアカシジア25.0%(216件)、パーキンソン症候群24.1%(208件)、ジスキネジア15.3%(132件)等の錐体外路症状、口渇10.7%(92件)、食欲不振9.5%(82件)、便秘9.4%(81件)等の消化器症状、睡眠障害21.3%(184件)、不安・焦燥15.4%(133件)、眠気10.9%(94件)等の精神神経症状であった。また、長期投与調査102例中報告された副作用は42.2%(43例)で副作用の種類に変化はなかった。承認後における使用成績調査(6年間)4,469例中報告された副作用は26.3%(1,174例)で、主な副作用はアカシジア5.5%(245件)、パーキンソン症候群6.1%(272件)、ジスキネジア2.5%(113件)等の錐体外路症状、便秘1.8%(81件)、口渇1.7%(78件)等の消化器症状、眠気3.5%(157件)、不安・焦燥1.9%(87件)等の精神神経症状であった。また、長期投与調査118例中報告された副作用は33.1%(39例)で副作用の種類に変化はなかった。

(1) 重大な副作用

- 1) Syndrome malin(悪性症候群)(頻度不明^{注1)})：無動減黙、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、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) 麻痺性イレウス(頻度不明^{注1)})：腸管麻痺(初期症状：食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩、腸内容物のうっ滞等)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が認めら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。
- 3) 遅発性ジスキネジア(頻度不明^{注1)})：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。

- 4) 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明^{注1)})：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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 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) 重大な副作用(類薬)

- 1) 心室頻拍(Torsades de pointesを含む)：類似化合物(ハロペリドール)で心室頻拍(Torsades de pointesを含む)が報告されているので、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など適切な処置を行うこと。
- 2) 抗利尿ホルモン不適合併分泌症候群(SIADH)：類似化合物(ハロペリドール)で、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併分泌症候群(SIADH)があらわれることが報告されているので、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。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
循環器		血圧低下、頻脈、動悸、血圧上昇、胸内苦悶感、心電図変化(洞性徐脈、洞性頻脈、洞性不整脈、不完全脚ブロック、T波の変化、QT間隔の延長等)	動悸、徐脈	
肝 臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
錐体外路症状	アカシジア(静坐不能)、パーキンソン症候群(手指振戦、固縮、流涎等)	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、構音障害、舌のもつれ等)、嚥下困難、歩行異常		
眼		視調節障害、かすみ目		
過敏症		発疹等		
血 液		貧血、白血球増加、血小板減少、血小板増加、血糖値低下、血糖値上昇等		
消化器		口渇、食欲不振、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲亢進		
内分泌		月経異常	乳汁分泌、乳房痛	血中プロラクチン値上昇 ^{注2)}
精神神経系	睡眠障害	痙攣、意識障害、錯乱、眠気、不安・焦燥、興奮・易刺激性、めまい・ふらつき、頭痛、知覚異常、衝動行為、性的高揚、抑うつ、しびれ感等		

その他		倦怠感、脱力感、立ちくらみ、鼻閉、発汗、排尿障害、発熱、総コレステロール上昇、BUN上昇、クレアチニン値上昇、尿蛋白・ウロビリノーゲン・尿糖等の判定が偽陽性ないし陽性化	浮腫、耳鳴、鼻血	
-----	--	--	----------	--

注 1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 本剤は中枢のドパミン神経系に対して抑制的に作用するため、血中プロラクチン値が上昇することがある。

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あらわれやすいので、少量から投与を開始するなど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

*(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。[類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例が報告されている。また、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。]

(2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されており、また類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

錐体外路症状等、中枢神経系の副作用が起こりやすい。

8. 過量投与

(1) 症状

主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状(筋強剛、振戦、ジストニア症状)等である。また、呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常(Torsades de pointesを含む)があらわれることがある。小児では血圧上昇があらわれたとの報告もある。

(2) 処置

特異的な解毒剤はないので維持療法を行う。呼吸抑制があらわれた場合には、気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行う。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液・血漿製剤、アルブミン製剤、ノルアドレナリン等の昇圧薬(アドレナリンは禁忌)等による血圧の確保等の処置を行う。また、QT延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン病薬を投与する。

9. 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、更には穿孔をお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

- (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。
- (3) マウスの雄で臨床最大用量の30倍(6.2mg/kg/日)以上、雌で115倍(23.2mg/kg/日)以上をそれぞれ長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移¹⁾

統合失調症患者にチミペロン 6 mgを食後単回経口投与した場合、血漿中濃度は投与後3.3時間で最高濃度(5.9ng/mL)に達し、その後、消失半減期5.9時間で速やかに低下した。なお、本剤の血中からの消失には大きな個人差が認められた。

単回経口投与におけるチミペロンの薬物動態パラメータ

Tmax (hr)	3.286±0.561
Cmax (ng/mL)	5.947±1.873
t _{1/2} (hr)	5.906±2.664

(mean±SE, n = 7)

(2) 血漿蛋白結合率²⁾

¹⁴C-チミペロンの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は超遠心分離法で95%以上、平衡透析法で約90～96%、ゲル濾過法では約77～79%であった。なお、¹⁴C-チミペロンとヒト血漿蛋白との結合は可逆的であった。

2. 分 布

参考(動物実験)

ラット、サルに¹⁴C-チミペロンを経口投与すると高い組織移行性を示し³⁾、抗精神病作用発現に関連したドパミン受容体が局在する脳領域に高濃度に分布した⁴⁾。なお、中枢性ドパミン受容体親和性に関する実験により、抗精神病作用発現の活性本体は未変化体であることが確認されている⁵⁾。

3. 代 謝³⁾

参考(動物実験)

ラットでチミペロンはN-脱アルキル化とブチロフェノン側鎖の還元により代謝され、3種の代謝物を生成することが確認されている。ラットでは、脳、血漿及び組織内に未変化体が主として、尿中に主要代謝物として2,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2-thioxo-1H-benzimidazoleが存在した。

4. 排 泄

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-チミペロン0.5mg/kgを経口投与した場合、尿中排泄率は投与後24時間で投与量の約34%、72時間で約36%であった。また、糞中排泄率は投与後24時間で約23%、72時間で約53%であり、72時間までに合計約89%が排泄された³⁾。

【臨 床 成 績】

国内75施設で実施された統合失調症患者620例(罹病期間3年以上約70%、重症例約60%を含む)を対象とした臨床試験において改善率は著明改善及び中等度改善では32%(199例)であり、軽度改善を含めると60%(373例)であった。特に幻覚・妄想状態、興奮状態、自発性欠如、感情鈍麻、接触性障害等の症状に改善効果が認められている⁶⁾。

また、国内65施設で総計243例について実施された3種の二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

【薬 効 薬 理】

トロペロンはブチロフェノン系の抗精神病剤である。

1. 薬理作用

チミペロンの行動薬理学的特長は主薬効である抗メタンフェタミン作用、抗アポモルフィン作用及び条件回避反応抑制作用が強いのに対して、錐体外路系副作用と関連するカタレプシー惹起作用、協調運動抑制作用等の非特異的作用が弱いことである。

(1) 抗メタンフェタミン作用⁷⁾

ラットにおける抗メタンフェタミン常同行動作用はハロペリドールの約9倍、クロルプロマジンの約300倍であり、マウスにおける抗メタンフェタミン運動亢進作用はハロペリドールの約3倍である。

(2) 抗アポモルフィン作用⁷⁾

ラットにおける抗アポモルフィン常同行動作用はハロペリドールの約8倍、クロルプロマジンの約150倍であり、イヌにおける抗アポモルフィン嘔吐作用はハロペリドールの約56倍、マウスにおける抗アポモルフィン常同行動作用はハロペリドールの約10倍である。

(3) 条件回避反応抑制作用⁷⁾

ラットにおける条件回避反応に対する抑制作用はハロペリドールの約10倍、クロルプロマジンの約190倍である。

(4)カタレプシー惹起作用⁷⁾

ラットにおけるカタレプシー惹起作用はハロペリドールの約4倍の効力を示し、マウスにおいてはハロペリドールよりも若干弱く、さらにヘキソバルビタール麻酔増強作用及び協調運動抑制作用(マウス)はハロペリドールのそれぞれ1/10及び1/2の効力である。

(5)脳内ドパミン代謝促進作用

ラットにおける脳内のドパミン代謝促進作用はハロペリドールの約3～6倍、クロルプロマジンの約70～150倍である。

2.作用機序

中枢神経系におけるドパミン作動性神経等に対する抑制作用が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

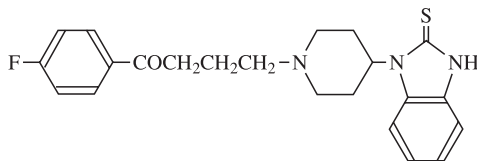
一般名：チミペロン(Timiperone)

化学名：4'-fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazolinyloxy)butyryloxy]phenyl piperidine

分子式：C₂₂H₂₄FN₃OS

分子量：397.51

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。クロロホルムに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：200～203℃

【包装】

トロペロン錠0.5mg	(プラスチックボトル) 100錠 (PTP) 1,000錠
トロペロン錠 1 mg	(プラスチックボトル) 100錠 (PTP) 1,000錠
トロペロン錠 3 mg	(プラスチックボトル) 100錠 (PTP) 1,000錠
トロペロン細粒 1 %	100g

【主要文献】

- 1) 村崎光邦ほか：診療と新薬 1982；19(2)：443-462
- 2) Sudo K, et al.：Chem Pharm Bull. 1983；31(4)：1411-1414
- 3) Tachizawa H, et al.：Drug Metab Dispos. 1981；9(5)：442-448
- 4) 須藤賢一ほか：薬学雑誌 1983；103(3)：342-349
- 5) Tachizawa H, et al.：Eur J Pharmacol. 1979；59(3-4)：245-251
- 6) 山角 駿ほか：薬理と治療 1980；8(S-1)：161-177
- 7) Yamasaki T, et al.：Arzneimittelforschung 1981；31(I)(4)：701-707

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL：0120-189-132



製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

抗精神病薬

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

エビリファイ錠 1mg
エビリファイ錠 3mg
エビリファイ錠 6mg
エビリファイ錠 12mg
エビリファイ散 1%

アリピプラゾール製剤
ABILIFY®

	エビリファイ 錠1mg	エビリファイ 錠3mg	エビリファイ 錠6mg	エビリファイ 錠12mg	エビリファイ 散1%
承認番号	22800AMX 00691	21800AMZ 10013	21800AMZ 10014	21900AMX 00907	21800AMZ 10012
薬価収載	2016年11月	2006年 6月	2006年 6月	2007年 6月	2006年 6月
販売開始	2016年11月	2006年 6月	2006年 6月	2007年 6月	2006年 6月
効能追加	2016年 9月				
再審査結果	2018年 3月				
国際誕生	2002年 7月				

貯 法：室温保存

(エビリファイ錠 プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかりと締めること。)

(エビリファイ錠 PTP包装品：アルミビロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。)

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

HD77B2B27

【警告】

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

※※【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
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[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
3. アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(「3.相互作用」の項参照)
4. 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

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ錠 1mg	1錠中 アリピプラゾール 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 3mg	1錠中 アリピプラゾール 3mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 6mg	1錠中 アリピプラゾール 6mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 12mg	1錠中 アリピプラゾール 12mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ散 1%	1g中 アリピプラゾール 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

2. 製剤の性状

販売名	性状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
エビリファイ錠 1mg	微赤白色の素錠		6	2.5	約95	OG74

販売名	性状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
エビリファイ錠 3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72
エビリファイ錠 6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71
エビリファイ錠 12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70
エビリファイ散 1%	白色の散剤					

【効能・効果】

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
 - (1) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
 - (2) 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

【用法・用量】

- 統合失調症
 通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 双極性障害における躁症状の改善
 通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
 通常、成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
 通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

●全効能共通

本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。〔**薬物動態**〕の項参照)

●統合失調症の場合

(1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔**臨床成績**〕の項参照)

(2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

●双極性障害における躁症状の改善の場合

躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合

本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔**臨床成績**〕の項参照)

●小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合

定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

※※〔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)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2)心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]
- (3)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。]
- (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]〔**警告**〕の項、「2. 重要な基本的注意(4)」、「(6)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 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注意すること。
- (2)統合失調症の場合、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。
- (3)統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。

(4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔**警告**〕の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

(5)低血糖があるおそれがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖」の項参照〕

(6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔**警告**〕の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照)

(7)原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(8)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (9)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (10)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (11)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (12)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。〔「4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。〔**薬物動態**〕の項参照)

(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 (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
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。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整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。
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。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キンジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 〔 薬物動態 〕の項参照)
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 〔 薬物動態 〕の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 〔 薬物動態 〕の項参照)

4. 副作用

統合失調症

国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(0.1%)

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、それにひきつづ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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

長期投与により、口周部等の不随意運動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は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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の症状)をきたし、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。

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

5) 横紋筋融解症(0.1%)

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。

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(5)、(6)〕の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、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。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 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. 重要な基本的注意(12)〕の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害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。

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚	記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)
錐体外路症状	アカンジア、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作	錐体外路障害、反射亢進
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	起立血圧異常、狭心症
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病	肺炎、歯肉痛、舌障害
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、単球減少、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇	脂肪肝、ALP 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG 上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、癢痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重増加	体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰腫乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋攣縮

*：自発報告、海外又は持続性注射アリビプラゾール製剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。]

7. 小児等への投与

(1)統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

(2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である([薬物動態]の項参照)。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

- (1)PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用すること。[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。]
- (2)小児の手の届かない所に保管すること。

10. 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。
- (2)げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- (3)サル反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (4)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、本剤を含む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。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。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關与するとの報告がある。
- (5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人20例にアリピプラゾール6mgを空腹時単回経口投与した場合、最終相半減期は約61時間であった(図1、表1)³⁾。

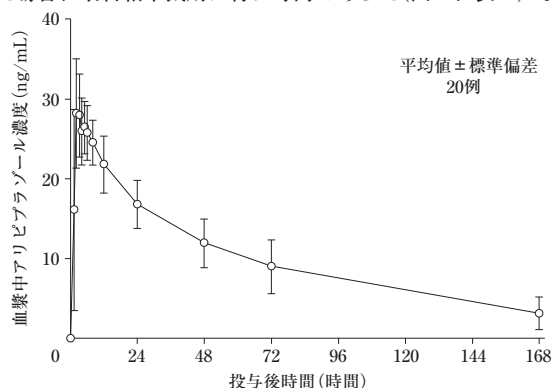


図1 健康成人におけるアリピプラゾール6mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピプラゾール6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng・hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差、20例)

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)⁴⁾。

表2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{24hr} (ng・hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投与 14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(—:算出せず、平均値±標準偏差、15例)

*:活性代謝物、 **:投与間隔間のAUC

アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均の C_{max} の累積係数は3.4～6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A～C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者：健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

〔臨床成績〕

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである¹⁶⁾。

(1)一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第Ⅱ相試験での、統合失調症患者53例における改善率^{注)}は、47.2%(25/53例)であった。

(2)二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

●最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

●最終全般改善度を主要評価項目とし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3)長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率^{注)}は32.5%(82/252例)であった。

注) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群：-2.9(n=102)、15mg/日群：-15.5(n=99)、30mg/日群：-11.4(n=100)又はプラセボ群：-5.0(n=103)、20mg/日群：-14.5(n=98)、30mg/日群：-13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：-23(n=107)、10mg/日群：-150(n=103)、15mg/日群：-11.7(n=103)、20mg/日群：-14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale、YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4、-2.7]であり、統計学的な有意差が認められた($p < 0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4、-2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群 $p = 0.006$ 、3mg群 $p < 0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	—	—
アリピプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を投与中のうつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

4. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²³⁾

DSM^{注)}・IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(6～17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回8週間投与したとき、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた(p=0.044、投与群及びベースラインの体重区分(≥40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表9)。

注) American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)

表9 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1		

(平均値±標準偏差、a)投与群及びベースラインの体重区分(≥40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)

(2)長期投与試験²⁴⁾

二重盲検試験を完了した患者(6～17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1～15 mg/日で1日1回投与したとき、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表10)。

表10 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

ベースライン	8週	24週	48週	96週
17.7±10.0(85)	13.5±9.9(83)	13.3±9.9(62)	11.6±8.8(46)	14.9±10.3(26)

(平均値±標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

*in vitro*受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²⁵⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁶⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁵⁾。*in vitro*及び*in vivo*試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{25, 27, 28)}。

(3)ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁹⁾。

(4)セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてセロトニン5-HT_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾。マウス脳内のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5)セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

セロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した³⁰⁾。また、*in vitro*試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁷⁾。

(8)血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

*in vitro*試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁸⁾。

2. 作用機序

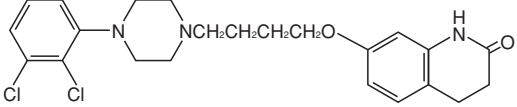
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール[Aripiprazole(JAN、INN)]

化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₈H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにほとんど溶けない。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔包 装〕

- エビリファイ錠1mg：[PTP]100錠(10錠×10)
エビリファイ錠3mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠
エビリファイ錠6mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠
エビリファイ錠12mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠
エビリファイ散1%：[プラスチックボトル]100g、500g

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 社内資料(単回経口投与試験)
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)

- 10)社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11)社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12)社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13)社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14)社内資料(年齢、性別による影響)
- 15)社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16)社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17)社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18)社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19)社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20)社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21)社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22)社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23)社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験)
- 24)社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験)
- 25)Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 26)Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 27)Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 28)Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 29)Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 30)Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414