資料1-1

平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

アドレナリン製剤の使用上の注意の改訂について

<	目	涉	7	>																												
概要	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	1
医薬	品等	争の)安	全	性	に	係	る	調	査	結	果	:幸	告	書	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	2
参考	資料	斗 1		添	付	文	書			•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	33
参考	資料	斗2	2.	ア	ド	レ	ナ	IJ	ン	と	α	遮	断	作	用	0	ある	5方	七精	青神	疖	亨漢	₹Ø)	併	· 用]禁	松	訳に		對 一	ナる	5
				添	付:	文	書	坆	訂	に	関	す	る	要	望	書																
				(<u> </u>	般	 	寸	法	人	日	本	T	レ	ル	ギー	一片	24	<u>></u>)		•				•	•	•		•	•	•	59

アドレナリン製剤とα遮断作用を有する抗精神病薬 との併用禁忌の解除について

平成30年3月15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 3]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. 調査結果

- 〇 国内外の規制状況
 - 本邦: 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。
 - 海外: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。
- 国内外の学会ガイドライン、教科書
 - 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。
- 〇 国内副作用報告
 - ・ 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。

3. 審議上の論点

上記調査結果を踏まえ、アナフィラキシーの救急治療時における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禁忌を解除してはどうか。

調査結果報告書

平成30年3月2日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名] アドレナリン

[販売名] 別添1のとおり

[承認取得者] 別添1のとおり

[効能・効果] 別添1のとおり

[用法・用量] 別添1のとおり

[備 考] 特になし

[調査担当部] 安全第二部

II. 今回の調査の経緯

1. 本邦におけるアドレナリン製剤の状況

アドレナリンは、交感神経 α 及び β アドレナリン受容体に作用し、交感神経興奮様作用を示す。 心臓では心拍数、心筋収縮力及び心拍出量を増加させ、強心作用を表す(β1 刺激作用)。また、 皮膚及び粘膜の血管を収縮させる作用(α1 刺激作用)、骨格筋及び内臓(冠動脈を含む)の血管 を拡張させる作用、並びに気管支平滑筋を弛緩し、気管支を拡張させる作用(β2 刺激作用)等が ある。

現行、アドレナリン製剤としては、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を効能・効果」とするアドレナリン 1mg/2mL 注射液及びアドレナリン 2mg/2mL 注射液 (以下、「アナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤」)、気管支喘息、百日咳の気管支痙攣の緩解、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、局所麻酔薬の作用延長、手術時の局所出血の予防と治療、虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止を効能・効果 ²とするアドレナリン 1mg/1mL 注射液(以下、「ショック補助治療等アドレナリン製剤」)、気管支喘息、百日咳の気管支痙攣の緩解、局所麻酔薬の作用延長(粘膜面の表面麻酔に限る)、手術時の局所出血の予防と治療、耳鼻咽頭科領域における局所出血及び粘膜の充血・腫脹、外創における局所出血を効能・効果 ³とするアドレナリン 1mg/1mL (気管支痙攣緩解治療等アドレナリン外用製剤)、硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔を効能・効果 ⁴とするアドレナリン 0.011mg/1mL リドカイン塩酸塩 5mg/1mL 注射液、アドレナリン 0.01mg/1mL リドカイン塩酸塩 10mg/1mL 注射液及びアドレナリン 0.0125mg/mL リドカイン塩酸塩 20mg/1mL 注射液(麻酔使用アドレナリン製剤)、歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔を効能・効果 ⁵とするアドレナリン酒石酸水素塩 0.025mg/1mL リドカイン塩酸塩 20mg/1mL 歯科用カートリッジ(歯科使用アドレナリン製剤)等がある。

2. 今回の調査に至った経緯

一般社団法人日本アレルギー学会より、「アドレナリンと α 遮断作用のある抗精神病薬の併用禁忌に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課(以下、「安全対策課」)宛に提出された。アナフィラキシーの治療については、「アナフィラキシーガイドライン第 1 版」(一般社団法人日本アレルギー学会; 2014)において、アドレナリンが第一選択薬とされているが、リスペリドン、アリピプラゾール等の α 遮断作用を有する抗精神病薬の添付文書において、アドレナリンは併用禁忌とされている。日本アレルギー学会からは、当該抗精神病薬の使用患者においては、アナフィラキシー発現時に、第一選択薬であるアドレナリン注射剤を使用できない状況となっていること等から、アドレナリン注射剤と α 遮断作用を有する抗精神病薬の添付文書において併用禁忌となっている状況を解除することが要望された。当該要望書を受

¹ 承認年月日:蜂毒に起因するアナフィラキシー反応の補助(平成15年8月1日)、食物及び薬物アレルギーに起因するアナフィラキシー反応の補助(平成17年3月4日)

² 承認年月日: 平成9年6月26日 (販売名変更による)

³ 承認年月日:平成9年6月26日(販売名変更による)

⁴ 承認年月日:昭和31年2月1日(旧許可年月日)

⁵ 承認年月日:平成21年6月29日(販売名変更による)

け、安全対策課は、平成 30 年 2 月 14 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に対して、「α 遮断作用を有する抗精神病薬服用中の患者に対するアナフィラキシー救急治療のためのアドレナリン製剤投与の安全性に係る調査」の調査を依頼した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象 品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議 等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

Ⅲ. 機構における調査

上記調査依頼内容に関連する記載として、アドレナリン製剤の添付文書においては、禁忌及び 併用禁忌の項に「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 6があ り、これら記載のある製剤のうちアナフィラキシー治療時に使用される旨の記載があるアナフィ ラキシー補助治療用アドレナリン製剤、ショック補助治療等アドレナリン製剤を調査対象とした。

1. 本邦における副作用報告の集積状況

本邦における副作用報告について、アナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤及びショック補助治療等アドレナリン製剤の平成 30 年 1 月 18 日までの期間 7 に製造販売承認取得者が入手した α 遮断作用を有する抗精神病薬及び α 遮断薬の併用例における血圧低下関連 8 は、5 例報告があり、併用薬はハロペリドール 1 例、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配合剤及びレボメプロマジンマレイン酸塩 1 例、アリピプラゾール 1 例、リスペリドン 1 例、リスペリドン及びクロルプロマジン塩酸塩 1 例であった(副作用名はいずれも「血圧低下」であり、転帰は「回復」であった)(別添 2)。

2. 海外における添付文書の記載及び副作用報告の集積状況

米国及び英国のアナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤及びショック補助治療等アドレナリン製剤を含む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及び α 遮断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、また処置として levarterenol(本邦未承認)等の昇圧剤の投与が別途必要となることがある旨の記載がある(別紙)。

さらに、海外における副作用報告を調査した結果、5例の報告があり、併用薬はクエチアピンフマル酸塩3例、カルベジロール1例、クロザピン1例、であった(副作用名は「血圧低下」2例、「収縮期血圧低下」1例、「平均動脈圧低下」1例及び「血圧変動」1例であり、転帰は「回復」4例及び「不明」1例であった)(別添2)。

 $^{^{6}}$ α 遮断作用を有する医薬品の併用により β 受容体刺激作用優位になり、昇圧作用の反転による低血圧があらわれることが薬理学的に想定された(ショック補助治療等アドレナリン製剤インタビューフォーム(第 12 版))。

 $^{^7}$ アナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤は承認日(平成 15 年 8 月 1 日)より、ショック補助治療用等アドレナリン製剤は平成 9 年 4 月 1 日からの集計。

⁸ 国際医薬用語集(MedDRA)Ver. 20.1 の基本語に「血圧低下」、「低血圧」及び「血圧変動」を含む事象。

3. 国内外の教科書及び治療ガイドラインにおける記載

3.1. 教科書

内科学の一般的な教科書では、Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition(McGraw-Hill Professional; 2015. p2116)において、アナフィラキシーは初期症状の数分から数時間後に死亡となることから、アナフィラキシーの早期対処は必須であり、治療としてアドレナリンを皮下注射または筋肉注射する旨、Goldman-Cecil Medicine 24th edition(Elsevier; 2012. p1613)においては、アナフィラキシーは死亡に至る可能性のある最も重要な緊急性を要するアレルギー反応であり、アドレナリンの筋肉注射が第一選択である旨の記載がある。また、小児科学の一般的な教科書であるNelson Textbook of Pediatrics 20th edition(Elsevier; 2015. p1131)においては、アナフィラキシーは発症すると急速に進行し死亡にいたる重篤なアレルギー反応であり、治療の第一選択はアドレナリンの筋肉注射または静脈注射である旨の記載がある。

救急診療指針改訂第4版(へるす出版; 2011. p586)においては、アナフィラキシーは致死的であるため速やかな対応が必要であり、最初に行なうべき治療の1つとしてアドレナリンの筋肉注射あるいは静脈注射がある旨の記載がある。

3.2. ガイドライン

欧州アレルギー学会(European Academy of Allergy & Clinical Immunology)及び世界アレルギー機構(World Allergy Organization)のガイドライン(Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines 9 及び World Allergy Organization Guideline for the Assessment and Management of Anaphylaxis 10)において、アドレナリン筋肉注射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及び α 遮断薬の併用禁忌について記載はなく、患者の急な容態の変化にも対応できるようアドレナリン製剤の使用と併せて、医療機関においては院内の救急体制を利用、医療機関以外においては救急車などの支援を要請することが基本的な治療手順とされている。また、本邦においても、一般社団法人日本アレルギー学会のアナフィラキシーガイドライン第1版において、アドレナリン筋肉注射は第一選択とされており、使用後、救急車を要請する等医療体制の支援を要請することとされている。さらに、日本小児アレルギー学会で作成された食物アレルギー診療ガイドライン 2016(協和企画; 2016. p141)においては、アナフィラキシーに対してアドレナリン筋肉注射は第一選択であり、 α 遮断作用を有する抗精神病薬とアドレナリン製剤は、添付文書上併用禁忌であるが、これら抗精神病薬が使用されている患者がアナフィラキシーに至ったときには、医師の裁量の下、救命のためにアドレナリンを使用することは許容されると考える旨の記載がなされている。

4. 文献等

平成 30 年 1 月 18 日までに機構へ報告された研究報告及び措置報告のうち、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬又は α 遮断薬との併用に関連した報告はなかった。

⁹ http://www.eaaci.org/foodallergyandanaphylaxisguidelines/Food%20Allergy%20-%20web%20version.pdf

World Allergy Organization J, 2011; 4:13-37

また、一般社団法人日本小児心身医学会薬事委員会及び一般社団法人日本小児精神神経学会薬事委員会が実施した処方実態調査では、調査対象の3病院において、2011年9月から2017年3月の診療録を確認したところ、アドレナリン製剤とリスペリドン又はアリピプラゾールの処方が重なり併用された症例は7例であったが、併用によると考えられる血圧低下は認めなかった旨が報告されている11。

Ⅳ. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

アドレナリンと α 遮断薬の併用については、薬理学的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態であり、迅速な救急処置が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリン製剤を使用することは、リスクを考慮しても許容出来ると考える。また、国内で集積された副作用の情報では重篤な転帰に至った症例はなく、海外添付文書においてもアドレナリンと α 遮断薬については禁忌とされていないことから、機構は、 α 遮断作用を有する抗精神病薬及び α 遮断薬を使用中の患者においてアナフィラキシー又はアナフィラキシーショックが発現した場合に限っては、アナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤及びショック補助治療等アドレナリン製剤の使用は差し支えないと判断した。

また、アナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤及びショック補助治療等アドレナリン製 剤の添付文書については、以下のとおり改訂することが適切と判断した。

- アナフィラキシー補助治療用アドレナリン製剤については、禁忌及び併用禁忌の項に記載のある「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」の記載を削除し、当該医薬品との併用は併用注意の項にて注意喚起すること
- ショック補助治療等アドレナリン製剤については、アナフィラキシーショック発現時にはα遮断作用を有する抗精神病薬及びα遮断薬を使用中の患者に対しても使用が可能となるよう、禁忌及び併用禁忌の項の「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」の記載に「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」旨を追記すること

なお、α 遮断作用を有する抗精神病薬の添付文書において、アドレナリンが併用禁忌となっている製剤(参考資料)については、上記アドレナリン製剤の添付文書の改訂に伴い、禁忌及び併用禁忌の項のアドレナリンに係る記載に「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」旨を追記することが適切と判断した。

¹¹「薬事委員会より-アドレナリン製剤とリスペリドン、アリピプラゾールの処方と併用に関する予備調査-」子どもの心とからだ 2017; 26: 296-8

以上の機構判断について、専門委員より、アナフィラキシーが生命にかかわりうることを考えるとたとえ血圧低下が生じるリスクがあったとしても臨床的に意義のある妥当な判断との意見もあり、支持された。

V.総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが適切であると判断した。

【改訂案】アドレナリン (エピペン注射液 0.15%、同注射液 0.3%)

					下級部追記、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] 系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α 遮断薬	作用禁忌」の項 精神病薬、α逃	参照] ブチロフェノン 鉱野薬	(記載なし)		
3 相互作用			3 相互作用		
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)			(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	(インハス	
薬剤名	臨床症状· #醫七注	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・ #署方法	機序・危険因子
抗精神病薬	本剤の昇圧	いたの一様型のは	関連記載なし	関連記載なし	関連記載なし
ブチロフェノン系薬剤	作用の反転	遮断作用により、本			
セレネース	により、低	剤の 8 刺激作用が			
トロペロン等	血圧があら	優位になると考え			
フェノチアジン系薬剤―	かれること	られている。			
ウインタミン等	15 to 50.				
イミノジベンジル系薬剤					
デフェクトン等					
ベラーブ					
コドルン					

(2) 併用注意 (併用に注意すること) 薬剤名 薬剤名 排電方法 開連記載なし 関連記載なし 関連記載なし 関連記載なし 関連記載なし 関連記載なし アンスノス系薬剤 ウインタミン等 イミノジベンジル系薬剤 ガラピン リスペリドン リスペリドン リスペリドン リスペリドン リスペリドン リスペリドン リスペゲール 東崎 東	リヌペリドン リヌパダール e 猫野漢					
協麻症状・ 機序・危険因子 措置方法 関連記載なし 関連記載なし 近近 担	(2) 併用注意 (併用に注意す	(A)		(2) 併用注意 (併用に注意すること)	すること)	
関連記載なし 関連記載なし 抗 近 近 近 近 で で で で で で	薬剤名	臨床症状· 培署 七注	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状· 培醫方法	機序•危險因子
ブナロフェノン系薬剤 ウインタミン等 ウインタミン等 グラビン ロドピン リスペリドン リスペリドン リスペリドン リスペリドン ロボビが薬 ロボビル ロボビル ロボビル ロボビル ロボビル ロボビル薬 ロボビル薬 ロボビル薬 ロボビル薬 ロボビル薬 ロボビル薬 ロボビル ロボー ロボー	関連記載なし	関連記載なし	関連記載なし	抗精神病薬	本剤の昇圧	これらの薬剤のα
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 リスペリドン リスペリドン リスペダール ロ 遮断薬				ブチロフェノン系薬剤	作用の反転	遮断作用により、本
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 ツテピン リスペリドン リスペダール α 遮断薬				セレネース	により、低	剤の B 刺激作用が
フェノチアジン系薬剤 ディングペンジル系薬剤 デアェクトン等 ブラピン ロドピン リスペリドン リスペダール 東地断薬				トロペロン等	血圧があら	優位になると考え
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 リスペリドン リスパダール 東地瀬				フェノチアジン系薬剤	われること	られている。
イミノジベンジル系薬剤 ブラピン ロドピン リスペリドン リスペリドン リスペダール				ウインタミン等	がある。	
<u>デフェクトン等</u> <u>ゾテピン</u> ロドピン リスペリドン リスペダール				イミノジベンジル系薬剤		
<u>ブテピン</u> <u>ロドピン</u> <u>リスペリドン</u> <u>リスパダール</u> <u>ロ 遮断薬</u>				デフェクトン等		
ロドピン リスペリドン リスパダール α				ゾテピン		
リスペリドン リスパダール α				ロドドン		
リスパダール <u>α</u> 遮断薬				リスペリドン		
α 遮断薬				リスパダール		
				α遮断薬		

【改訂案】アドレナリン (ボスミン注1%)

				下線部追記、	3、取消線部削除
	現行			改訂案	
[林识]			[禁]		
1. 次の薬剤を投与中の患者 [「併用禁忌」の項	[「併用禁忌」の項参	[参照]	1. 次の薬剤を投与中の患者[「併用禁忌」の項参照]	「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、	- ノチアジン系等の抗	t精神病薬、α遊	(1) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、	ノチアジン系等の抗	精神病薬、α 遮
斯			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	キシーショックの数	急治療時はこの
(2) 省略			限りでない。)		
			(2) 省略		
2. 相互作用			2. 相互作用		
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	(구.		(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	(구	
薬剤名	臨床症状・	機序・危険因	薬剤名	臨床症状·	機序·危險因
	措置方法	\		措置方法	h
抗精神病薬	本剤の昇圧作用の	省略	抗精神病薬	本剤の昇圧作用	省唇
ブチロフェノン系薬剤	反転により、低血		ブチロフェノン系薬剤	の反転により、	
(セレネース、トロペロ	圧があらわれるこ		(セレネース、トロペロン	低血圧があらわ	
ン等)	とがある。		(れることがあ	
フェノチアジン系薬剤			フェノチアジン系薬剤	5. <u>アナフィラ</u>	
(ウインタミン等)			(ウインタミン等)	キシーショック	
イミノジベンジル系薬剤			イミノジベンジル系薬剤	の救急治療時以	
(デフェクトン等)			(デフェクトン等)	外には併用しな	
ゾテピン			ゾデピン	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	

α 遮断薬	α 遮断薬
(リスパダール)	(リスパダール)
リスペリドン	リスペリドン
(ロドピン)	(ロドピン)

10

7 ℃ ルフェナジンマフィン 製植、ブワクスパプしジール、ブロムペリドール、プロクロルページンメシル製植、プロクロガページンマフィン 17、 スパペロン、 ゾアパン、 チミペロン、 ハロペリドール、 パリペリドン、 のパンペロン 植製植、 ファフェナジンデカン製工ステル、 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 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ン酸塩、ペルフェナジンマレイン酸塩、塩酸ペルフェナジン、 【改訂案】アセナパンマフィン酸塩、アリパプラゾール、オランザパン、クエチアパンフマル酸塩、クロカプリミン塩酸塩水粘物、 スパロン植製植状的粒、モサプリミン植製植、リスペリドン(絡口強)、フボメプロマジントフィン製植、フボメプロマジン植製植 下線部追記

	現行			改訂案	
アドレナリンを投与	アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]	の項参照]	アドレナリンを投与中	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	をアナフィラキシー
			の救急治療に使用する	<u>の教急治療に使用する場合を除く)</u> [「相互作用」の項参照]	用」の項参照]
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
(3) 相互作用			(3) 相互作用		
1) 併用禁忌 (併用しないこと)	用しないこと)		1) 併用禁忌 (併用しないこと)	しないこと)	
薬剤名	臨床症狀·措置方法	機序•危険因子	薬剤名	臨床症狀·措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	省略	省略	アドレナリン	省略	省略
(ボスミン)			(アナフィラキシ		
			一の救急治療に使		
			用する場合を除く)		
			(ボスミン)		

【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)下級訂案

	現行			改訂案	
[禁]			[禁]		
アドレナリン、クロウ	アドレナリン、クロザピンを投与中の患者(「イ	(「相互作用」の項参照)	アドレナリン (アドレ	ナリンをアナフィラキ	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	コザピンを投与中の患	<u>する場合を除く)、クロザピンを投与中の患者(「相互作用」の項参</u>
			照)		
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
3. 相互作用			3. 相互作用		
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	しないこと)		(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	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	省略	省略	アドレナリン	省略	省略
(ポスミン)			(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)		

【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(、	アドレナリン作動薬(アドレナリン、ノルアド	レナリン)を投与中	アドレナリン作動薬(フ	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	レナリン)を投与中
の患者 (「相互作用」の項参照))項参照)		の患者 (アドレナリンを	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	急治療に使用する場
			<u>合を除く)</u> (「相互作用」の項参照)	の項参照)	
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
3. 相互作用			3. 相互作用		
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	ないこと)		(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	(そこれを	
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	省略	省略	アドレナリン作動薬	省略	省略
アドレナリン			アドレナリン		
(ポスポン)			(アナフィラキシー		
ノルアドレナリン			の救急治療に使用す		
(ノルアドリナリ			る場合を除く)		
2			(ボスミン)		
			ノルアドレナリン		
			(ノルアドリナリ		
			~		
		-			

	現行			改訂案	
【禁词】					
(1)~(2) 省略			(1)~(2) 省略		
(3) アドレナリン、	(3) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤(イトラ	トラコナゾール、ボリ	(3) アドレナリンを	段与中の患者 (アドレ	(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
コナゾール、ミ	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、ホスフルコナ	シーの救急治療(シーの救急治療に使用する場合を除く) [「相互作用」)[「相互作用」の項参
ゾール)、HIV:	ゾール)、HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビ	トナビル、インジナビ	照〕		
ル、ロピナビル	ル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキ	ネルフィナビル、サキ	(4) アゾール系抗真[歯剤(イトラコナゾール	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
ナビル、ダルナ	ナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホス	ホスアンプレナビル)、	コナゾール、フ	レコナゾール、ホスフ、	コナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール)、HIVプ
テラプレビル、	テラプレビル、コビシスタットを投与中の	中の患者〔「相互作用」	ロテアーゼ阻害	到(リトナビル、インシ	ロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、ロピナビル・
の項参照〕			リトナビル配合	削、ネルフィナビル、	リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビ
(4) 省略			ル、アタザナビ)	レ、ホスアンプレナビ	ル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、テラプレビル、コ
			ビシスタットを打	ビシスタットを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]	作用」の項参照〕
			(5) 省略 現行の(4)の通り	の通り	
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
3. 相互作用			3. 相互作用		
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	/ないこと)		(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	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	省略	省略	アドレナリン	省略	省略
(ポスポン)			(アナフィラキシー		
			の教急治療に使用		
			する場合を除く)		



15

一般名	販売名	承認取得者	成分・含量	効能・効果	用法・用量
アドレナリン	エピペン注	マイラン EPD	アドレナリン	蜂毒、食物及び薬物等に起因す	通常、アドレナリンとして 0.01mg/kg
	射液 0.15mg、	合同会社	$1 \mathrm{mg/2mL}$	るアナフィラキシー反応に対	が推奨用量であり、患者の体重を考慮
	エプパン音		アドレナリン	する補助治療 (アナフィラキシ	して、アドレナリン0.15mg又は0.3mg
	射液 0.3mg		2 mg/2 mL	一の既往のある人またはアナ	を筋肉内注射する。
				フィラキシーを発現する危険	
				性の高い人に限る	
	ボスミン注	第一三共株式	アドレナリン	下記疾患に基づく気管支痙攣	[気管支喘息及び百日咳に基づく気
	1mg、他	会社、他	1mg/ 1 mL	の緩解	管支痙攣の緩解、各種疾患もしくは
				気管支喘息、百日咳	状態に伴う急性低血圧又はショック
				・各種疾患もしくは状態に伴	時の補助治療、心停止の補助治療]
				う急性低血圧又はショック	アドレナリンとして、通常成人1回
				時の補助治療	0.2~1mg(0.2~1mL)を皮下注射又は
				・局所麻酔薬の作用延長	筋肉内注射する。なお、年齢、症状
				手術時の局所出血の予防と	により適宜増減する。蘇生などの緊
				治療	急時には、アドレナリンとして、通
				・心停止の補助治療	常成人1回0.25mg(0.25mL)を超えない
				・虹彩毛様体炎時における虹彩	量を生理食塩液などで希釈し、でき
				癒着の防止	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。

国内副作用の集積状況

ζ I V	在最	11444	五山田沙垣	α遮断作用を有する抗精神病薬	手体肿	三 11 11 11	十二十二八人
No.	F	1 年 为1		及び医薬品併用	里馬江	韦 尔/开	ノトアノン/対法和田
1	80 代	男性	上田田田	ハロペリドール	重篤	回復	脊髄くも膜下麻酔
				クロルプロマジン塩酸塩・プロ			
ć	47		는 보 보	メタジン塩酸塩・フェノバルビ	舟	Ī	7. F
7	2 00	文 中	1111年145 ト	タール配合剤、	里馬	国	五川(川)
				レボメプロレジントワイン酸塩			
3	20代	男性	世王低下	リスペリドン	非重篤	回復	局所麻酔
-	47 00		上型上	リスペリドン、	十二	#/	香 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
4	ر کا 0د	₩. ₩		クロルプロマジン塩酸塩	<u> </u>	国	
5	分0亿	女性	上级王师	アリピプラゾール	重篤	回復	腰部脊椎管狭窄症

海外副作用の集積状況

, IV	左膝	1111111111	TA 田外恒	α 遮断作用を有する抗精神病薬	手傑肿	11 11	アドレナリン使用理
NO.	E E	14.50		及び医薬品併用	里馬江	韦公开	Щ
1	50代	女性	血圧低下	クエチアピンフマル酸塩	重篤	回復	低血圧
2	30代	男性	血圧低下	クエチアピンフマル酸塩	非重篤	回復	低血圧
3	20代	男性	収縮期血圧低下	クエチアピンフマル酸塩	重篤	回復	低血圧
4	30代	为省	血圧変動	カルベジロール	重篤	不明	不明
5	50代	男性	平均動脈圧低下	クロザピン	非重篤	回復	血圧上昇

アドレナリンが禁忌とされているα遮断作用を有する抗精神病薬

ない。	4 年 出	本 影
	耿冗石	承認以待在
アセナピントレイン酸塩	シクレスト舌下錠 5mg、同舌下錠 10mg	Meiji Seika ファルマ株式会社
	エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg、同持続性水懸筋注用 400mg、	
アリピプラゾール水和物	同持続性水懸筋注用 300mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400mg シ	大塚製薬株式会社
	ジンロ	
	エビリファイ錠 1mg、同錠 3mg、同錠 6mg、同錠 12mg、同散 1%、同	
アリピプラゾール	OD 錠 3mg、同 OD 錠 6mg、同 OD 錠 12mg、同 OD 錠 24mg、同内用	大塚製薬株式会社 他
	液 0.1% 街	
オランザピン (注射)	ジプレキサ筋注用 10mg	日本イーライリリー株式会社
	ジプレキサ錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 10mg、同ザイディス錠 2.5mg、	
オンプサビン(南口)	同サイディス錠 5mg、同サイディス錠 10mg、同細粒 1% 他	日本イーフィッツー休込訳行 6
エトトレンシューに基本	セロクエル 25mg 錠、同 100mg 錠、同 200mg 錠、同細粒 50% 他	アステラス製薬株式会社 他
ノナノントン数温	ビプレッソ徐放錠 50mg、同徐放錠 150mg	アステラス製薬株式会社
1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1	クロフェクトン錠 10mg、同錠 25mg、同錠 50mg	全星薬品工業株式会社
ノロムノノン・温暖塩小和物	クロフェクトン顆粒 10% 他	田辺三菱製薬株式会社 他
クロザピン	クロザリル錠 25mg、同錠 100mg	ノバルティス ファーマ株式会社
クロルプロマジン塩酸塩 (注射)	コントミン筋注 10mg、同筋注 25mg、同筋注 50mg	田辺三菱製薬株式会社
	コントミン糖衣錠 12.5mg、同糖衣錠 25mg、同糖衣錠 50mg、同糖衣	ロ、江三 業制 薬 性 ず 今 社
クロルプロマジン塩酸塩 (経口)	錠 100mg	日心一後衆衆体れな仕
	クロルプロマジン塩酸塩錠 25mg「ツルハラ」	鶴原製薬株式会社
クロルプロマジンフェノールフタリン 酸塩	ウインタミン細粒(10%)	塩野義製薬株式会社

19

——般名	販売名	承認取得者
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	ベゲタミン-A 配合錠、同-B 配合錠	塩野義製薬株式会社
メピペロン	スピロピタン鯨 0.25mg、同鯨 1mg	サンノーバ株式会社
ゾオピン	ロドピン錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg、同細粒 10%、同細粒50% 他	アステラス製薬株式会社 他
チミペロン (注射)	トロペロン注 4mg	第一三共株式会社
チミペロン (経口)	トロペロン錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 3mg、同細粒 1% 他	第一三共株式会社 他
ハロペリドール (注射)	セレネース注 5mg 他	大日本住友製薬株式会社 他
ハロペリドール (経口)	セレネース錠 0.75mg、同錠 1mg、同錠 1.5mg、同錠 3mg、同細粒1%、同内服液 0.2% 他	大日本住友製薬株式会社 他
	ハロマンス注 50mg、同注 100mg	ヤンセンファーマ株式会社
ハロペリドールデカン酸エステル	ネオペリドール注 50、同注 100	ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社
パリペリドン	インヴェガ錠 3mg、同錠 6mg、同錠 9mg	ヤンセンファーマ株式会社
パリペリドンパルミチン酸エステル	ゼプリオン水懸筋注 22mg シリンジ、同水懸筋注 20mg シリンジ、同水懸筋注 12mg シリンジ、同水懸筋注 100mg シリンジ、同水懸筋注	ヤンセンファーマ株式会社
	150mg シリンジ	
アペンペロン塩酸塩	プロピタン錠 50mg、同散 10%	サンノーバ株式会社
フルフェナジンデカン酸エステル	フルデカシン筋注 25mg	田辺三菱製薬株式会社
フルフェナジンマレイン酸塩	フルメジン糖衣錠 (0.25) 、同糖衣錠 (0.5) 、同糖衣錠 (1) 、同散 0.2%	田辺三菱製薬株式会社
ブレクスピプラゾール	レキサルティ錠 1mg、同錠 2mg	大塚製薬株式会社
プロクロルペラジンメシル酸塩	ノバミン筋注 5mg	塩野義製薬株式会社
プロクロルペラジンマレイン酸塩	ノバミン錠 5mg	塩野義製薬株式会社

一般名	販売名	承認取得者
ブロナンセリン	ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、同散 2%	大日本住友製薬株式会社
プロペリシアジン	ニューレプチル錠 2mg、同錠 10mg、同錠 22mg、同細粒 10%、同内 服液 1%	高田製薬株式会社
ブロムペリドール	インプロメン錠 1mg、同錠 3mg、同錠 6mg、同細粒 1% 他	ヤンセンファーマ株式会社 他
塩酸ペルフェナジン	ピーゼットシー筋注 2mg	田辺三菱製薬株式会社
ペルフェナジン	トリラホン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、同散 1%	共和薬品工業株式会社
ペルフェナジンフェンジブ酸塩	ピーゼットシー散 1%	田辺三菱製薬株式会社
ペルフェナジンマレイン酸塩	ピーゼットシー糖衣錠 2mg、同糖衣錠 4mg、同糖衣錠 8mg	田辺三菱製薬株式会社
ペロスピロン塩酸塩水和物	ルーラン錠 4mg、同錠 8mg、同錠 16mg 他	大日本住友製薬株式会社 他
モサプラミン塩酸塩	クレミン錠 10mg、同錠 25mg、同錠 50mg、同顆粒 10%	田辺三菱製薬株式会社
リスペリドン (注射)	リスパダール コンスタ筋注用 25mg、同コンスタ筋注用 37.5mg、同コンスタ筋注用 50mg	ヤンセンファーマ株式会社
リスペリドン (経口)	リスパダール錠 1mg、同錠 2mg、同錠 3mg、同細粒 1%、同 OD 錠 0.5mg、同 OD 錠 1mg、同 OD 錠 2mg、同内用液 1mg/mL 他	ヤンセンファーマ株式会社 他
ニュールニージ、在場を	ヒルナミン筋注 25mg	塩野義製薬株式会社
アペンコンン「温暖油	レボトミン筋注 25mg	田辺三菱製薬株式会社
半輩、ハンド、ふってよった。	ヒルナミン錠 (2mg) 、同錠 (52mg) 、同錠 (20mg) 、同散 20%、同細粒 10% 他	塩野義製薬株式会社 他
見盆ノフム、ノハミストンでと	レボトミン錠 2mg、同錠 25mg、同錠 50mg、同散 10%、同散 20%、同顆粒 10% 他	田辺三菱製薬株式会社 他

海外添付文書における関連記載の記載状況 (主なα) 遮断作用を有する抗精神病薬)

一般名	米国添付文書 (USPI) (2017年2月)	欧州添付文書 (SPC) (2017年10月)
アリピプラゾール	 1 INDICATIONS AND USAGE ABILIFY oral Tablets, Orally-Disintegrating Tablets, and Oral Solution are indicated for the treatment of: Schizophrenia Schizophrenia Schizophrenia ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes associated with Autistic Disorder Hritability Associated with Autistic Disorder Treatment of Tourette's disorder ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in adults who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment. ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes responded to aripiprazole treatment. ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes responded to aripiprazole treatment. ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes responded to aripiprazole mania ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes responded to aripiprazole mania ABILIFY is indicated for the treatment up to 12 weeks of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older. ABILIFY is contraindicated in patients with a history of a Hypersensitivity reaction to aripiprazole. Reactions have excipients listed in section 6.1. 	4.1 Therapeutic indications ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents aged 15 years and older. ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in adults who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment. ABILIFY is indicated for the treatment up to 12 weeks of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older. 4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

一般名	米国添付文書 (USPI) (2017 年 2 月)	英国添付文書 (SPC) (2015 年 6 月)
	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Schizophrenia	4.1 Therapeutic indications RISPERDAL is indicated for the treatment of schizophrenia.
	RISPERDAL (risperidone) is indicated for the treatment of	RISPERDAL is indicated for the treatment of moderate to
	schizophrema. Efficacy was established in 4 short-term trials in adults, 2 short-term trials in adolescents (ages 13 to 17	severe manic episodes associated with bipolar disorders. RISPERDAL is indicated for the short-term treatment (up to 6
	years), and one long-term maintenance trial in adults.	weeks) of persistent aggression in patients with moderate to
	1.2 Bipolar Mania	severe Alzheimer's dementia unresponsive to non-
	Monotherapy RISPERDAL is indicated for the treatment of acute manic or	pharmacological approaches and when there is a risk of harm to self or others.
	mixed episodes associated with Bipolar I Disorder. Efficacy	RISPERDAL is indicated for the short-term symptomatic
	was established in 2 short-term trials in adults and one short-	treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in conduct
	term trial in children and adolescents (ages 10 to 17 years).	disorder in children from the age of 5 years and adolescents
	Adjunctive Therapy	with subaverage intellectual functioning or mental retardation
	RISPERDAL adjunctive therapy with lithium or valproate is	diagnosed according to DSM-IV criteria, in whom the severity
	indicated for the treatment of acute manic or mixed episodes	of aggressive or other disruptive behaviours require
リスペリドン	associated with Bipolar I Disorder. Efficacy was established	pharmacologic treatment. Pharmacological treatment should
-	in one short-term trial in adults.	be anintegral part of a more comprehensive treatment
	1.3 Irritability Associated with Autistic Disorder	programme, including psychosocial and educational
	$\overline{}$	intervention. It is recommended that risperidone be prescribed
	associated with autistic disorder, including symptoms of	by a specialist in child neurology and child and adolescent
	aggression towards others, deliberate self-injuriousness,	psychiatry or physicians well familiar with the treatment of
	temper tantrums, and quickly changing moods. Efficacy was	conduct disorder of children and adolescents.
	established in 3 short-term trials in children and adolescents	
	4 CONTRAINDICATIONS	4.3 Contraindications
	RISPERDAL is contraindicated in patients with a known	Hypersensitivity to the active substance or to any of the
	hypersensitivity to either risperidone or paliperidone, or to any	excipients listed in section 6.1.
	of the excipients in the RISPERDAL formulation.	
	Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions	
	and angioedema, have been reported in patients treated with	
	risperidone and in patients treated with paliperidone.	
	Paliperidone is a metabolite of risperidone.	

海外添付文書アドレナリン (エピネフリン) 製剤におけるα遮断薬併用、昇圧反転に関連する記載 (一部抜粋)

O USAGE CONTRAINDICATIONS DRUG INTERACTIONS	None.	The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are aniagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as beutaneous use. t of allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise induced The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are aniagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as phentolamine. Ergot alkaloids may reverse the pressor effects of epinephrine and reversal of the pressor effects of epinephrine may result in further I lowering of blood pressure.	in the emergency treatment of allergic reactions (Type I) including nissects (e.g., order Hymenoptera, which including insects (e.g., triatone) and bitting insects (e.g., triatone) and hypertensive effects of epinephrine at a sidopathic anaphylaxis. Including individuals with a history of anaphylactic reactions. The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are antagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as phentolaministration in patients who are determined to be at applylaxis, including individuals with a history of anaphylactic reactions. The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are antagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as phentolaministration as emergency supportive therapy only efforts of epinephrine.
INDICATIONS AND USAGE	Adrenaclick® is indicated in the emergency treatment of allergic reactions (anaphylaxis to stinging insects (e.g., order Hymenoptera, which includes beyllow jackets and fire ants), and biting insects (e.g., triatoma, mosquitoes), immunotherapy, foods, drugs, diagnostic testing substances (e.g., radiocontrother allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise-induced anaph. Adrenaclick is intended for immediate administration in patients who are de increased risk for anaphylaxis, including individuals with a history of anaph. Adrenaclick is intended for immediate administration as emergency support and is not a replacement or substitute for immediate medical care.	Adrenalin® is available as a single-use 1 mL vial and a multiple-use 30 mL intramuscular and subcutaneous use. Emergency treatment of allergic reactions (Type I), including anaphylaxis, v from allergic reactions to insect stings, biting insects, foods, drugs, sera, dia, substances and other allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise anaphylaxis.	Auvi-Q® is indicated in the emergency treatment of allergic reactions (Type I) including anaphylaxis to stinging insects (e.g., order Hymenoptera, which include bees, wasps, hornets, yellow jackets and fire ants) and biting insects (e.g., triatoma, mosquitoes), allergen immunotherapy, foods, drugs, diagnostic testing substances (e.g., radiocontrast media) and other allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise-induced anaphylaxis. Auvi-Q is intended for immediate administration in patients who are determined to be at increased risk for anaphylaxis, including individuals with a history of anaphylactic reactions. Auvi-Q is intended for immediate self-administration as emergency supportive therapy only and is not a substitute for immediate medical care.
ACTIVE INGREDIENTS	epinephrine	epinephrine	epinephrine
DRUG NAME	ADRENACLICK (05/2016)	ADRENALIN (08/2017)	③ AUVI-Q (11/2017)
	ACTIVE INDICATIONS AND USAGE CONTRAINDICATIONS	ACTIVE INDICATIONS AND USAGE CONTRAINDICATIONS INGREDIENTS Adrenaclick® is indicated in the emergency treatment of allergic reactions (Type I) including anaphylaxis to stinging insects (e.g., order Hymenoptera, which includes bees, wasps, homets, yellow jackets and fire ants), and biting insects (e.g., triatoma, mosquitoes), allergen immunotherapy, foods, chugs, diagnostic testing substances (e.g., radiocontrast media), and other allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise-induced anaphylaxis. Adrenaclick is intended for immediate administration in patients who are determined to a replacement or substitute for immediate medical care. Adrenaclick is intended for immediate medical care.	ACTIVE INDICATIONS AND USAGE INDICATIONS AND USAGE INDICATIONS INDICATIONS

The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are antagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as phentolamine. Ergot alkaloids may also reverse the pressor effects of epinephrine.
None.
EpiPen and EpiPen Jr are indicated in the emergency treatment of allergic reactions (Type I) including anaphylaxis to stinging insects (e.g., order Hymenoptera, which include bees, wasps, hornets, yellow jackets and fire ants) and biting insects (e.g., triatoma, mosquitoes), allergen immunotherapy, foods, drugs, diagnostic testing substances (e.g., radiocontrast media) and other allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise-induced anaphylaxis. EpiPen and EpiPen Jr are intended for immediate administration in patients who are determined to be at increased risk for anaphylaxis, including individuals with a history of anaphylactic reactions. Anaphylactic reactions. Anaphylactic reactions may occur within minutes after exposure and consist of flushing, apprehension, syncope, tachycardia, thready or unobtainable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarrhea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnea due to laryngeal spasm, pruritus, rashes, urticaria or angioedema. EpiPen and EpiPen Jr are intended for immediate administration as emergency supportive therapy only and are not a substitute for immediate medical care.
epinephrine
© FPIPEN (04/2017)

The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are antagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as phentolamine. Ergot alkaloids may also reverse the pressor effects of epinephrine.	The vasoconstricting and hypertensive effects of epinephrine are antagonized by alphaadrenergic blocking drugs, such as phentolamine. Ergot alkaloids: may reverse the pressor effects of epinephrine.
None.	None.
EpiPen and EpiPen Jr are indicated in the emergency treatment of allergic reactions (Type I) including anaphylaxis to stinging insects (e.g., order Hymenoptera, which include bees, wasps, hornets, yellow jackets and fire ants) and biting insects (e.g., triatoma, mosquitoes), allergen immunotherapy, foods, drugs, diagnostic testing substances (e.g., radiocontrast media) and other allergens, as well as idiopathic anaphylaxis or exercise-induced anaphylaxis. EpiPen and EpiPen Jr are intended for immediate administration in patients who are determined to be at increased risk for anaphylaxis, including individuals with a history of anaphylactic reactions. Anaphylactic reactions may occur within minutes after exposure and consist of flushing, apprehension, syncope, tachycardia, thready or unobtainable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarrhea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnea due to laryngeal spasm, pruritus, rashes, uticaria or angioedema. EpiPen and EpiPen Jr are intended for immediate administration as emergency supportive therapy only and are not a substitute for immediate medical care.	SYMJEPI contains epinephrine, a non-selective alpha and betaadrenergic receptor agonist, indicated in the emergency treatment of allergic reactions (Type I) including anaphylaxis
epinephrine	epinephrine
(6) EPIPEN JR.(04/2017)	52 SYMJEPI (06/2017) epinephrine

counteract circulatory collapse of hypotension caused effects resulting in further lowering of blood pressure bronchodilating effects of adrenaline are antagonised Alpha-blockers such as phentolamine antagonise the and the vasoconstriction and hypertension caused by by β-adrenergic blocking drugs such as propranolol, by phenothiazines: a reversal of adrenaline's pressor Interaction with other medicinal products and other specifically reverses the antihypertensive effects of high doses of adrenaline are antagonised by alphaadrenergic neurone blockers such as guanethidine adrenergic blocking agents such as phentolamine. adrenaline overdose (See section 4.9). Adrenaline properties, ergot alkaloids can reverse the pressor Alpha and beta blocking agents: The cardiac and Phenothiazine: Adrenaline should not be used to vasoconstriction and hypertension effects of adrenaline. This effect may be beneficial in Because of their alpha-adrenergic blocking with the risk of severe hypertension. Alpha-adrenergic blocking agents: response to adrenaline forms of interaction may occur. Adrenaline 1 in 1000 should not be used in fingers, toes, halogenated hydrocarbon anaesthetics and adrenaline is contraindicated for use during general anaesthesia with arteriosclerosis. Adrenaline injection is contraindicated Hypersensitivity to adrenaline, sodium metabisulfite or in patients with narrow angle glaucoma. Adrenaline is Adrenaline should not be used during the second stage (other than anaphylactic shock), organic heart disease, These should be regarded as relative and not absolute ears, nose or genitalia owing to the risk of ischaemic contraindicated for use in fingers, toes, ears, nose or Adrenaline is contraindicated in patients with shock chloroform, trichloroethylene, or cyclopropane, and or cardiac dilatation, as well as most patients with contraindications in life threatening emergency arrhythmias, organic brain damage, or cerebral should be used cautiously, it at all, with other of labour (see pregnancy and lactation). Adrenaline Injection BP 1 in 1000 may be used in the treatment of acute allergy any of the other ingredients. Contraindications tissue necrosis. genitalia. Cardiopulmonary Resuscitation in adults children and newborn and anaphylactic shock. Therapeutic indications Acute anaphylaxis acid tartrate acid tartrate ingredients adrenaline adrenaline Active Injection BP 1 in prefilled syringe) 英国 SPC(UKPI) 1000 (12/2017) 1:10,000 (glass (Epinephrine) (Epinephrine) Name of the Adrenaline Adrenaline (07/2017)medicinal Injection Θ (N) 28

Alpha-adrenergic blocking agents: Alpha-blockers antagonise the vasoconstriction and hypertension effects of adrenaline, increasing the risk of hypotension and tachycardia.	Alpha-adrenergic blocking agents: Alpha-blockers such as phentolamine antagonise the vasoconstriction and hypertension effects of adrenaline. This effect may be beneficial in adrenaline overdose. (See section 4.9). Phenothiazines: Phenothiazines block alpha-adrenergic receptors. Adrenaline should not be used to counteract circulatory collapse or hypotension caused by phenothiazines; a reversal of the pressor effects of Adrenaline may result in further lowering of blood pressure.
Patients with known hypersensitivity to an excipient, where an alternative presentation of adrenaline or alternative vasopressor is available.	Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Adrenaline should not be used during labour or, with local anaesthesia of peripheral structures including digits and ear lobe. Use in the presence of ventricular fibrillation, cardiac dilatation, coronary insufficiency, organic brain disease or atherosclerosis, except in emergencies where the potential benefit clearly outweighs the risk. Use if solution is discoloured.
Cardiopulmonary resuscitation Acute anaphylaxis in adults	Adrenaline is a direct-acting sympathomimetic agent. Adrenaline may be used to provide rapid relief of severe hypersensitivity reaction to drugs and other allergens, and in the emergency treatment of anaphylactic shock
adrenaline tartrate	adrenaline acid tartrate
Adrenaline 1 mg/10 ml (1:10,000), ③ solution for injection in pre- filled syringe (01/2018)	65 Adrenaline 99 Injection BP 40 1/1000 (1mg/1ml) (12/2015)

Alpha-blockers antagonise the vasoconstriction and hypertension effects of adrenaline, increasing the risk of hypotension and tachycardia	The administration of fast-acting vasodilators or α -blockers can counteract the effects of adrenaline on blood pressure. β -blockers can inhibit the stimulating effect of adrenaline.
These should be regarded as relative and not absolute contraindications in life threatening emergency situations. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 Adrenaline is contraindicated in patients with shock (other than anaphylactic shock), organic heart disease, or cardiac dilatation, as well as most patients with arrhythmias, organic brain damage, or cerebral arteriosclerosis. Adrenaline injection is contraindicated in patients with narrow angle glaucoma. Adrenaline is contraindicated for use during general anaesthesia with chloroform, trichloroethylene, or cyclopropane, and should be used cautiously, if at all, with other halogenated hydrocarbon anaesthetics. Adrenaline is contraindicated for use in fingers, toes, ears, nose or genitalia. Adrenaline should not be used during the second stage of labour (see pregnancy and lactation)	There are no absolute contraindications to the use of Emerade in an allergic emergency.
Cardiopulmonary Resuscitation Acute Anaphylaxis when intramuscular route has been ineffective.	Emerade is indicated for the emergency treatment of severe acute allergic reactions (anaphylaxis) triggered by allergens in foods, medicines, insect stings or bites, and other allergens as well as for exercise-induced or idiopathic anaphylaxis.
adrenaline acid tartrate	adrenaline tartrate, epinephrine bitartrate
Dilute Adrenaline (Epinephrine) (5) Injection 1:10,000 (ampoules) (01/2018)	Emerade, 150 micrograms, solution for injection in pre- filled pen (01/2017)

There are no known absolute contraindications to the use of EpiPen® auto injector during an allergic emergency. Clinical conditions where special prescribed in sections 4.4 and 4.5 There are no known absolute contraindications to the rapidly acting vasodilators or alpha-adrenergic blocking drugs. If prolonged hypotension follows such measures, it may be counteracted by rapidly acting vasodilators or alpha-adrenergic blocking drugs. If prolonged hypotension follows such as levarterenol.
EpiPen® auto injectors are automatic injection devices containing adrenaline for allergic emergencies. The auto injectors should be used only by a person with a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reactions. Which a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reactions with a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reactions. Which a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reactions. Which a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reactions. Which a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reactions. Survey, as indicated in the emergency treatment of anaphylactic reactions are altored anaphylaxis. Such reactions are altored anaphylaxis. Such reactions are altored anaphylaxis. Such reactions and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnoca due to laryngeal spasm, pruritus, rashes, urticaria, thready or unobtainable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarchoea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnoca due to laryngeal spasm, pruritus, rashes, urticaria, bronchospasm and hypotension because it is a hintid and primary therapeutic agent in the treatment of anaphylaxis by every recognised authority in allergy, and its appropriate use in these circumstances is widely documented in medical literature. Adrenaline is recommended as the surface of the chemical muscles, blood vessels and other tissues. Adrenaline is recommended as the initial and primary therapeutic agent in the treatment of anaphylaxis by every recognised authority in allergy, and its appropriate use in these circumstances is widely documented in medical literature.
Epi for with inje (and (and as i min tack tack voice) or a adrenaline such line init. Example adrenaline such wid drug sym sym sym init.
EpiPen Adrenaline (Epinephrine) Auto-Injector 0.3mg (11/2017)

		
EpiPen® Jr. auto injectors are automatic injection devices containing adrenaline for allergic emergencies. The auto injector is intended for children at a body weight of 7.5-25 kg. The auto injectors should be used only by a person with a history or an acknowledged risk of an anaphylactic reaction. The auto injectors are indicated in the emergency treatment of allergic reactions (anaphylaxis) to insect stings or bites, foods, drugs and other allergens as well as idiopathic or exercise induced anaphylaxis. Such reactions may occur within minutes after exposure and consist of flushing, apprehension, syncope, tachycardia, thready or unohatinable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarrhoea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnoca due to laryngeal spasm, pruritus, rashes, urticaria or angioedema. For these reasons auto injectors should always be carried by such persons in situations of potential risks. Adrenaline is recommended as the initial and primary therapeutic agent in the treatment of anaphylaxis by every recognised authority in allergy, and its appropriate use in these circumstances is widely documented in medical literature. Adrenaline is recommended as the initial and primary therapeutic agent in the treatment of anaphylaxis by every recognised authority in allergy, and its appropriate use in these circumstances is widely documented in medical literature. Jext 150 micrograms Solution for screeks and other tissues. Adrenaline is recommended as the initial and primary therapeutic agent in the treatment of anaphylaxis by every recognised authority in allergy, and its appropriate use in these circumstances is widely documented in medical literature. Jext 150 micrograms Solution for adrenaline glectively reverse acute allergic reactions ariticated in the emergency treatment of severe acute allergic anaphylaxis, to insect sings or bites, foods, drugs and other allergens as well as indiperent in the effects of the chemical anaphylaxis by every recogn	Pressor effects of adrenaline may be counteracted by rapidly acting vasodilators or alpha-adrenergic blocking drugs. If prolonged hypotension follows such measures, it may be necessary to administer another pressor drug, such as levarterenol.	The alpha- and beta-stimulating effect can be inhibited by concomitant use of alpha- and beta-blocking drugs as well as parasympathomimetic drugs.
EpiPen Jr Adrenaline (Epinephrine) Auto-Injector 0.15mg (11/2017) Jext 150 micrograms Solution for adrenaline Injection in pre-falled pen (11/2016)	There are no known absolute contraindications to the use of EpiPen® Jr. during an allergic emergency. Clinical conditions where special precautions are advised and drug interactions are prescribed in sections 4.4 and 4.5	There are no absolute contraindications to the use of Jext during an allergic emergency.
EpiPen Jr Adrenaline (Epinephrine) Auto-Injector 0.15mg (11/2017) Jext 150 micrograms Solution for Injection in prefilled pen (11/2016)		
		Jext 150 micrograms Solution for Injection in prefilled pen (11/2016)

日本標準商品分類番号

 $8\ 7\ 2\ 4\ 5\ 1$

※※2018年1月改訂(第12版 製造販売元変更) ※2017年2月改訂

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 mg

EPIPEN® 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** mg

FPIPEN

 承認番号
 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

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

【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手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ので、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]

【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

【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枢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。]
- (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 $0.15\,\mathrm{mg}$ およびエピペン注射液 $0.3\,\mathrm{mg}$ は、1 管 $2\,\mathrm{mL}$ 入り製剤であるが、 $0.3\,\mathrm{mL}$ 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2mg/2mL	
添加物	ピロ亜硫酸ナトリウム3.34 mg/2 mL		
pН	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を誤って摂取し、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2mL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増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
抗精神病薬	本剤の昇圧作用の反転によ	これらの薬剤の α 遮断作用
ブチロフェノン系薬剤	り、低血圧があらわれるこ	により、本剤のβ刺激作用
セレネース®	とがある。	が優位になると考えられて
トロペロン®等		いる。
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®		
a 遮断薬		
イソプロテレノール等のカ	不整脈、場合により心停止	これらの薬剤のβ刺激作用
テコールアミン製剤、アド	があらわれることがある。	により、交感神経興奮作用
レナリン作動薬	蘇生等の緊急時以外には併	が増強すると考えられてい
プロタノール [®] 等	用しない。	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) ミルナシブラン等 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 バッカクアルカロイド類 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 a 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 ヒドロクロタチアジド等 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 スピロノラクトン	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 $21 \, \mu g/kg$ 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67 μg/kgと報告されている)。
- ※注3: セボフルラン麻酔中、 $5\mu g/kg$ 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、 $5\mu g/kg \sim 14.9\mu g/kg$ 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、 $7.0\,\mu g/kg$ 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、 $7.0\,\mu g/kg$ ~ $13.0\,\mu g/kg$ 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		系系	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の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 a、 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】

エピペン注射液0.15 mg: 1 本 エピペン注射液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) 高木敬次郎ほか:薬物学(南山堂)1967:118-121

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】

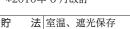
 マイランEPD合同会社
 くすり相談室

 〒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 1 1番2号



使用期限包装に表示の使用期限 内に使用すること。

劇薬、処方箋医薬品※

アドレナリン注射液 日本薬局方

ボスミン注1mg

BOSMIN® INJECTION

日本標準商品分類番号 872451

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
 - (2)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(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枢神経系 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。]

性 状】 【組 成

1.組 成

1アンプル中に次の成分を含有

販う	も 名	有効成分	添加物
		アドレナリン(日局) 1 mg/ 1 mL(0.1ʷ/ _v %)	クロロブタノール 3 mg、 亜硫酸水素ナトリウム 0.5mg、 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

果】 【効 能 効

- ○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0.2~1mg(0.2~1mL)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

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増大 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	本剤の昇圧作用の	これらの薬剤のα
ブチロフェノン系薬剤	反転により、低血圧	遮断作用により、
(セレネース、トロペロン等)	があらわれること	本剤のβ刺激作用
フェノチアジン系薬剤	がある。	が優位になると
(ウインタミン等)		考えられている。
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		
イソプロテレノール	不整脈、場合によ	これらの薬剤の β
等のカテコールアミン	り心停止があらわ	刺激作用により、
製剤、アドレナリン	れることがある。	交感神経興奮作用
作動薬	蘇生等の緊急時以外	が増強すると考え
プロタノール等	には併用しない。	られている。

(2

	作動楽	穌生等の緊急時以外	が増強すると考え		
	プロタノール等	には併用しない。	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				
**					
*		頻脈、心室細動発			
	麻酔薬	現の危険性が増大	より、心筋のカ		
	ハロタン ^{注1)} 、	する。	テコールアミン		
	イソフルラン ^{注2)} 、		感受性が亢進す		
	セボフルラン ^{注3)} 、		ると考えられて		
	デスフルラン ^{注4)}		いる。		
	モノアミン酸化酵素	本剤の作用が増強	本剤の代謝酵素を		
	阻害薬	され、血圧の異常	阻害することによ		
		上昇をきたすこと	り、カテコールア		
		がある。	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	本剤の作用が増強	アドレナリン作動		
	イミプラミン、	され、血圧の異常			
	アミトリプチリン等	上昇をきたすこと	カテコールアミン		
		がある。	の再取り込みを		
		11-00-00	遮断し、受容体		
	アドレナリン再取り 込み阻害剤(SNRI)		恋めし、文合体でのカテコール		
	ミルナシプラン等		アミン濃度を上昇		
	その他の抗うつ薬		させると考えら		
	マプロチリン等		れている。		
*	メチルフェニデート				
	分娩促進薬	本剤の作用が増強			
		され、血圧の異常			
	バッカクアルカロイド類	上昇をきたすこと	作用により、血圧		
	エルゴタミン等	がある。	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	ともに異所性刺激		
		らわれることがあ	能を有し、不整脈		
		る。	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。	する作用を増強		
		,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	すると考えられ		
			ている。		
	甲状腺製剤	冠不全発作があら			
	チロキシン等	われることがある。			
	プロイングサ	47400000000000	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		
	1F/88+D.M. 0 /#m/c***		えられている。		
		血圧上昇、徐脈が			
	フロファノロール等	あらわれることが			
		ある。	激作用が優位に		
			なると考えられ		
			ている。		

	血糖降下薬	血糖降下薬の作用	本剤の血糖上昇
	インスリン等	を減弱させること	作用によると考
		がある。	えられている。
	ブロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、	機序は明らかで
		痙攣等があらわれ	はないが、本剤
		ることがある。	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	本剤の作用が減弱	併用により本剤
	チアジド系利尿剤	することがある。	の血管反応性を
	トリクロルメチアジド、	手術前の患者に使用	低下させること
	ヒドロクロロチアジド	する場合、利尿剤	がある。
	等	の一時休薬等を行う	
	チアジド系類似剤	こと。	
	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		
	スピロノラクトン		

*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 $2.1\mu g/kg$ 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、5 µg/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、 $5 \mu g/kg \sim 14.9 \mu g/kg$ 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)。 アドレナリン $5 \mu g/kg$ 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、 $7.0\mu g/kg \sim 13.0\mu g/kg$ 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 $nc^{3)}$ 。

> アドレナリン7.0 μ g/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(再審查対象外)

(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 眼上 眼上 眼上 東流着 原 次 管 の は ま 深 着 鎖 は る よ り は り は り は り は り は り は り は り は り は り	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
	全身症状注3)		

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、患眼を開瞼させ、結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼し、涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。
- (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

O

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

506749-05



**2017年10月改訂(第27版) *2016年6月改訂

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

コクエル。25mg錠 セロクエル。100mg錠 ロクエル200mg錠

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

クエチアピンフマル酸塩細粒

25mg Tablets · 100mg Tablets · Seroquel 200mg Tablets, Fine Granules 50%

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。]

	25mg錠	100mg錠
承認番号	21200AMY00239	21200AMY00240
薬価収載	2001年	F 2 月
販売開始	2001年	F 2 月

2010年3月

1997年7月

日本標準商品分類番号 871179

	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	1007名	F 7 日

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(「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
	1 錠中	結晶セルロース、乳糖水和物、
	日局	リン酸水素カルシウム水和物、
セロクエル	クエチアピンフマル酸塩	ポビドン、デンプングリコール
200mg錠	230. 26mg	酸ナトリウム、ステアリン酸マ
	(クエチアピンとして	グネシウム、ヒプロメロース、
	200mg)	マクロゴール、酸化チタン
	1 g中	乳糖水和物、結晶セルロース、
	日局	ヒドロキシプロピルセルロース、
セロクエル	クエチアピンフマル酸塩	部分アルファー化デンプン、ア
細粒50%	575.65mg	スパルテーム (L-フェニルアラ
	(クエチアピンとして	ニン化合物)、ラウリル硫酸ナ
	500mg)	トリウム、含水二酸化ケイ素

再審査結果

国際誕生

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形	・大きる	۲.	重量	識別コード	
		コ / 1 異 0 0 7	表	裏		側面		
セロクエル 25mg錠	コーティ		OQUEL 25				SEROQUEL 25	
	ング錠	赤色	直径	厚さ		重量		
			約6.0mm	約3.5n	nm	約103mg		
			表	裏		側面		
セロクエル 100mg錠	フィルム コーティ ング錠	うすい 黄色	S 100				SEROQUEL 100	
				直径	厚さ		重量	
			約8.5mm	約4.5n	nm	約256mg		
			表	裏		側面		
セロクエル 200mg錠	フィルム コーティ ング錠	白色	ROQUEL S 200				SEROQUEL 200	
			直径	厚さ		重量		
				約11mm	約5.4n	nm	約514mg	
			割形.					

剤形 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 $150\sim600$ mg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25mg1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、血糖値の測定や口渇、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ので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 (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	中枢神経抑制作用が	薬力学的相互作用を起こ
	アルコール	増強することがある	すことがある。
		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。	to the comment of the
**	CYP3A4誘導作用を	本剤の作用が減弱す	本剤の主要代謝酵素である。
	有する薬剤造	ることがある。	るCYP3A4の誘導により、
	フェニトイン カルバマゼピン		本剤のクリアランスが増加することがある。外国
	バルビツール酸誘		加りることがある。外国 人におけるフェニトイン
	グルビアール酸語 導体		併用投与例において、本
	リファンピシン		剤の経口クリアランスが
	等		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	本剤の作用を増強す	本剤の主要代謝酵素であ
	用を有する薬剤	るおそれがあるので、	るCYP3A4を <u>強く</u> 阻害す
	イトラコナゾール	個々の患者の症状及	るため、 <u>血</u> 漿中濃度が上
	等	び忍容性に注意し、	昇する可能性がある。
		本剤を減量するなど	外国人に強いCYP3A4阻
		して慎重に投与すること。	害剤であるケトコナゾー ル (祭口刻:国内土 八吉)
		こと。 併用により本剤の血	ル(経口剤:国内未発売) を併用投与したとき、ク
		操中濃度が高値とな	エチアピンのCmax及び
		り、OT間隔が延長	AUCはそれぞれ単独投
		するおそれがある。	与の3.35倍及び6.22倍で
			<u>あった¹)。</u>
**	CYP3A4阻害作用を	本剤の作用を増強す	本剤の主要代謝酵素であ
	有する薬剤	るおそれがあるので、	るCYP3A4を阻害するた
	エリスロマイシン	個々の患者の症状及	め、血漿中濃度が上昇す
	等	び忍容性に注意し、	る可能性がある。
		慎重に投与すること。	
	汁/>ねこの排刻た	机片由止より担人 い	・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

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_4 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(いずれも頻度不明型)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(頻度不明能)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^油)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 $^{(\pm)}$)、白血球減少($1 \sim 5$ %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($1\sim5$ %未満)、黄疸(頻度不明 $^{\text{le}}$)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。
- 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^油)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
**	精神経系	不眠、湯如性、眠	不安、頭痛、めまい	焦の顕的の低い、大学の大学のでは、一個では、大学のは、大学のでは、大学のは、大学のは、大学のは、大学のは、大学のは、大学のは、大学のは、大学の	協調不能、レス トレスレッグス 症候群 <u>、軽躁、</u> 注意力障害、過 眠症、自殺念慮、
**	錐体外路 症状			ジストニア、眼球回 転発作、パーキンソ ン症候群	
**	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			低血圧、高血圧、徐 脈、不整脈、失神	血管拡張 <u>、動悸、</u> 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 <u>、過食、</u> 腹部膨満、胃食 道逆流性疾患、 <u>膵炎</u>
	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 ₄ 減 少、高コレス	T ₃ 減少、月経異常、甲状腺疾患、 高脂血症、高力	痛風、低ナトリ ウム血症、水中 毒、多飲症 <u>、TSH</u>
			テロール血症	リウム血症、肥 満症	減少、TSH上昇、 高トリグリセリ ド血症、高尿酸 血症、尿糖陽性、 FT4減少、乳汁 漏出症
**	過敏症			発疹	血管浮腫、そう 痒 <u>、湿疹</u>
**	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 ンス、頻尿 <u>、膀</u> 脱炎、尿蛋白陽 性
** *	その他		倦怠感、無力症、CK (CPK) 症、CK (CPK) 上昇、口内乾燥、体重増加	意欲低下、多浜、 発熱、保体 体筋しび、 大変 、本の は で が は が は が に 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	硬直、腫瘤、過量投与、骨盤痛、 歯牙障害、関節症、滑液包炎、

**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25mg1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ので投与しないこと。

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、本剤と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】

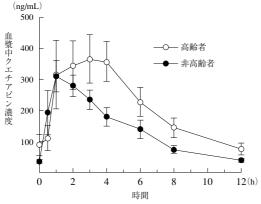
1.血中濃度

(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 $2.59\mu g \cdot h/mL$)は非高齢者(平均 $1.69\mu g \cdot h/mL$)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

(平均值土標準誤差、非高齢者:n=12、高齢者:n=11)



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	男女	277± 54 294± 41	1.0(0.5-3.0) 1.0(0.5-3.0)	1.07±0.19 1.20±0.17	2.7±0.1 b) 3.4±0.3 b)	89±12 86±16
150mg tid	男女	625±121 572± 63	1.0(0.5-4.0) 1.5(0.5-4.0)	2.30±0.33 2.41±0.34	3.0±0.3b) 4.4±0.8b)	78±10 73± 8
250mg tid	男女	778±108 879± 72	1.5(0.5-4.0) 1.5(1.0-3.0)	3.38±0.46 4.08±0.53	5.8±0.3 c) 6.6±0.8 c)	87±10 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)

健康成人にクエチアピン25mgを単回投与したときの薬 **物動能パラメータ**

175245765			
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

2. 肝機能障害の影響(外国人データ) ロアルの (平均値±標準偏差、n=38)

肝機能障害患者 (アルコール性肝硬変) にクエチアピン25 mg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 \pm 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(新囲)

(平均值土標準誤差、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
- (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、尿及び糞中へ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101100
- 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5HT。受容体及びD。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 らも証明される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 α_1 及び α_2 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) **・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)150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10。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バミンD.受容体に比してセロトニン5HT.2. 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-ylpiperazin-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(㈱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(㈱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(㈱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(㈱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

*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



44697SgP SEQ31127Z01

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。

抗精神病剤 劇薬、処方箋医薬品※

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%

日本標準商品分類番号 871179

錠0.5mg 錠1 mg 承認番号15800AMZ0061415800AMZ00615 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 3 mg	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	審了	 括	果	1991年3月	1991年3月

TOLOPELON® TABLETS. FINE GRANULES

チミペロン製剤

※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(「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)

状】 【組 成 性

1.組 成

1錠又は細粒 1g中にそれぞれ次の成分を含有

	0	
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
トロペロン 錠 1 mg	チミペロン 1 mg	マグネシウム
1	チミペロン 3 mg	
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

			外形	識別
販売名	剤 形	色	古汉 冝々 舌々 1	祖 別コード
トロペロン 錠0.5mg	素錠	白色	0.5	ට 125
20100			6.0 2.4 90	
トロペロン 錠 1 mg	素錠	白色	1 1 1	ව 126
2AC 1 1116			7.0 2.5 130	
トロペロン 錠 3 mg	素錠 (割線入り)	白色	3	ව 127
wc 5 111g			8.0 3.1 200	
トロペロン 細粒 1 %	細粒	白色	_	_

【効 能 効 果】

統合失調症

【用 法 • 用 量]

チミペロンとして、1日0.5~3 mg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せ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	アドレナリンはアドレ			
ボスミン	を反転させ、重篤な	ナリン作動性α及び			
	血圧低下を起こす	β 刺激薬であるが、			
	ことがある。	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。			
n/					

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



		ļ
アルコール	1 11-11-1-11	相互に中枢神経抑制
	増強することがある。	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	が、ブチロフェノン系
	路症状、持続性のジ	
	スキネジア、突発性	受容体とアデニルシク
	のSyndrome malin	ラーゼ活性を遮断し、
	(悪性症候群)、非可	リチウムもアデニル
	逆性の脳障害を起こ	シクラーゼ活性を抑制
	すとの報告がある。	して、相互に中枢神経
	観察を十分に行う。	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、	内分泌機能異常、	相互に抗ドパミン作用
ドンペリドン	錐体外路症状が発現	を増強すると考えら
	しやすくなる。	れている。
タンドスピロン	錐体外路症状を増強	タンドスピロンクエン
クエン酸塩	するおそれがある。	酸塩が弱い抗ドパミン
		作用(D2)を有すると
		考えられている。
ドパミン作動薬	ドパミン作動薬の	抗ドパミン作用を有
レボドパ等	作用を減弱すること	するため、ドパミン
	がある。	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	カルバマゼピンの肝
	リドール)で作用が	薬物代謝酵素誘導作用
	減弱し、運動性興奮	により、類似化合物
	や譫妄状態を起こす	(ハロペリドール)の
	との報告がある。	代謝が促進され、
	観察を十分に行う。	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、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	斯度不昭 注1)
循環器	3 70以上	血圧低下、頻脈、		次(文1197)
1/日/永台		血圧上昇、胸内		
		苦悶感、心電図	1不加(
		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		
OT 0##		の延長等)		
肝臓		AST(GOT)上昇、		
△# / 	コムンバコ	ALT(GPT)上昇等 ジスキネジア		
症状		(痙攣性斜頸、 顔面及び頸部の		
	症候群 (手指振戦、	攀縮、後弓反張、 眼球回転発作、		
	(于疳派戦、 固縮、流涎等)			
	山柏、 流処寺/	情日障舌、 舌のもつれ等)、		
		嚥下困難、		
		歩行異常		
眼		祖調節障害、		
即X		かすみ目		
		発疹等		
血液		貧血、白血球増加、		
ш /Х		血小板減少、		
		血小板増加、		
		血糖值低下、		
		血糖値上昇等		
消化器		口渇、食欲不振、		
HILES		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、	血由プロ
יאי רלניו		71/1年 次 市	乳房痛	ラクチン値
			2 C//2 /HI	ト昇注2)
精神神経系	睡服障害	痙攣、意識障害、		→ /1
コロコナ デルエノバ	マエザベド予ロ	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、		
		はい向物、抑リノ、 しびれ感等		
l	l	しいない歌寺		

L			
その他	倦怠感、脱力感、	浮腫、	
	立ちくらみ、鼻閉、	耳鳴、	
	発汗、排尿障害、	鼻血	
	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		

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

 $(\text{mean} \pm \text{SE}, n = 7)$

(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 14 С-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 14 C-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】

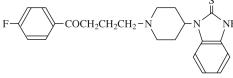
一般名:チミペロン(Timiperone)

化学名: 4'-fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazolinyl)

piperidino] butyrophenone

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。

点:200~203℃

トロペロン錠0.5mg (プラスチックボトル) 100錠

1,000錠 (PTP)

トロペロン錠 1 mg (プラスチックボトル) 100錠

(PTP) 1,000錠

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

トロペロン細粒1% 100g

文 【主 要 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





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

貯 法:室温保存 使用期限:外箱等に表示

エビリファイ。持続性水懸筋注用300mg エビリファイ。持続性水懸筋注用400mg

アリピプラゾール水和物持続性注射剤

ABILIFY, prolonged release aqueous suspension for IM injection

	持続性水懸 筋注用300mg	持続性水懸 筋注用400mg	
承認番号	22700AMX00644	22700AMX00645	
薬価収載	2015年 5 月		
販売開始	2015年 5 月		
国際誕生	2002年 7 月		

WD99X2B06

〔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、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。]
- アドレナリン、クロザピンを投与中の患者(「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]

本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥製剤で、用時懸濁して用いる筋注用注射剤である。懸濁用液として日局注射用水2mLを添付している。

販売名	エビリファイ持続性 水懸筋注用300mg	エビリファイ持続性 水懸筋注用400mg	
有効成分・含量*	アリピプラゾール水和物 390mg(アリピプラゾール として375mg)	アリピプラゾール水和物 494mg(アリピプラゾール として475mg)	
添加物*	カルメロースナトリウム $(15.6\mathrm{mg})$ 、D $-$ マンニトール $(78.0\mathrm{mg})$ 、リン酸 二水素ナトリウムー水和 物 $(1.39\mathrm{mg})$ 、水酸化ナトリウム $(\mathrm{pH調整剂})$	カルメロースナトリウム (19.76mg)、Dーマンニ トール (98.8mg)、リン酸 工水素ナトリウムー水和 物 (1.76mg)、水酸化ナト リウム (pH調整剤)	
性状			
pН			
浸透圧比(生理食 塩液に対する比)			
did vin a la little a promise de la constante de la consta			

*: 懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからア リピプラゾール300mg又は400mgを注射可能な量を確保するために過 量充填されている。

〔効能・効果〕

統合失調症

[用法・用量]

通常、成人にはアリピプラゾールとして1回400mgを4週 に1回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、 忍容性に応じて1回量300mgに減量すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1)本剤は、臀部筋肉内又は三角筋内のみに投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。
- (2)本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は2週間を目処に、以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

切替え前の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量	切替え後の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量(2週間)
6~15mg/日	6mg/日
18~24mg/日	12mg/日
30mg/日	15mg/日

(3)本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。]

臀部筋肉投与時	22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合: 23G(青)、針の長さ1インチ(25mm) 体重90kg以上の場合: 22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)

(4)本剤とCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又はCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。(「9. 適用上の注意」の項参照)

	減量後の 本剤の用量
本剤400mg単剤投与に相当する用量	
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれか を併用する場合	300mg
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも 併用する場合	200mg
本剤300mg単剤投与に相当する用量	
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれか を併用する場合	200mg
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも 併用する場合	160mg

(5)本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。([薬物動態]の項参照)

※※[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(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃 の予防を目的とする製剤であることから、急性期の 治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような 不安定な患者には用いないこと。また、本剤投与に あたっては以下の点に留意すること。
 - 1) 一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。(《用法·用量に関連する使用上の注意》の項、「4. 副作用」の項及び「8. 過量投与」の項参照)
 - 2)過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。
 - 3)過去にアリピプラゾールによる治療の経験がある場合であっても、現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、原則として、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後に本剤を投与すること。
- (2)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。
- (3)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。
- (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。(「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)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、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。
- (9)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。

- (10)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。
- (1)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 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 受容体連漸作用に接位 β 受容体連漸後作用が優位 β となり、血圧降下作用が 増強される。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で 使用し、他の抗精神病薬 とは併用しないこととさ れている。本剤は半減内 が長いため、本剤が上減内 がら消失するまでクロザ ピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失する までに時間を要する。

(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 キニジン、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。 (《用法・用量に関連する 使用上の注意》の項参照)	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。 (《用法・用量に関連する 使用上の注意》の項参照)	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

国際共同実薬対照二重盲検試験において、本剤を投与された228例中(国内症例118例を含む)、副作用が130例(国内症例79例を含む)(57.0%)に認められた。主な副作用は、注射部位疼痛(27.2%)、注射部位紅斑(14.5%)、注射部位硬結(11.0%)、注射部位腫脹(6.6%)、体重増加(6.6%)、アカシジア(6.6%)であった。

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(頻度不明*)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに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(頻度不明*)

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(頻度不明*)

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(頻度不明*)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

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ることがあるので、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(0.4%)

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(頻度不明*)

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、白血球減少(頻度不明*)

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(11)」の項参照)

11) 肝機能障害(1.3%)

AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-P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

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、めま、、傾眠、、頭痛、不安	睡う常病経乱知妄力殺覚眠つ思反過、覚想障企害、、、遊退注、、、選退注、、、異躁神錯症、意自幻	精性進迷撃語不焦経症忘痺攣起気応削病臓,神隆、、的、安燥障、、、、、力、御的買、水、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、	
錐体外路 症状	アカシジア	ジアニ張振筋行涎キジ(常寡、、ア異戦強異、剛常、、	眼球回転発 作、眼球単キ 上、パン症候 群	錐体外路障害、構音障害、反射亢進、嚥下障害、反射亢進、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂	
循環器			高血圧	低血圧、心電図異常 (期外収縮、QT延長 等)、頻脈、心悸亢 進、起立血圧異常、起 立性低血圧、狭心症、 徐脈	
消化器		悪心、下痢	便秘、嘔吐、 食欲不振	腹痛、食欲亢進、胃 炎、口内炎、歯肉痛、 舌障害、び唇炎、消化 不良、びら及性胃炎、 胃腸炎、四唇腫脹 腸炎、四唇腫脹 腹部 腹部 臓流性疾患、膵炎 逆流性疾患、膵炎	
血液			血小板減少、 白血球増多	へ 中、 増リ アース で が で が で が で が で が で が で が で が で が	
内分泌		血中甲状腺 刺激ホルモ ン増加	卵巣障害	プロラクチン低下、プロラクチン上昇、月経 異常	
肝臓			ALT(GPT) 上昇	AST(GOT)上昇、y-GTP 上昇、LDH上昇、LDH 低下、Al-P上昇、Al-P 低下、総ビリルビン上 昇、総ビリルビン低 下、脂肪肝、肝炎、黄 疸	
腎臓			ケトン尿、尿糖	蛋白尿、尿沈渣異常、 BUN上昇、BUN低 下、クレアチニン上 昇、尿比重上昇、尿比 重低下、尿ウロビリ ノーゲン上昇、尿ビリ ルビン上昇、、尿中 NAG上昇、、中 減少、血中尿酸減少、 尿量減少	
泌尿器				尿潜血、排尿障害、頻 尿、膀胱炎、血尿、多 尿、尿閉、尿失禁	
過敏症			発疹	湿疹、瘙痒症、薬物過 敏症、紅斑、光線過敏 性反応、酒さ、血管浮 腫、蕁麻疹	
皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、 ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮 症、色素沈着障害、脂 漏、男性型多毛症、脱 毛	

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
代謝異常		血中インス リン増加、 高血糖	高尿酸血症、 脂質、ロール デテス・カリン リン リン リン リン リン ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、 ドラ、	口渇、コレステロール 低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血 症、リン脂質低下、医 放症、CK(CPK)低 下、水中毒、トリグリ セライド低下、血中プ ドウ糖変動
呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気 管支炎、咽喉頭症状、 咽頭炎、しゃっくり、 鼻乾燥、嚥下性肺炎
眼				霧視、視力障害、調節 障害、羞明、眼乾燥、 眼の異常感、眼痛、眼 のチカチカ
注射部位	注解 財班 部結 部位注紅射 化位注 紅射 使 计 化 计 位 注 紅射 硬 射 脹		注射部位瘙 痒感、注射 部位不快感	
その他	体重増加	疲労、体重減少	筋梢カ下性乳感転脱破蛭り、器頭、倒臼折、網浮ウ、温油流の関密性の、器頭、倒臼折、水が、大、熱、節牙	群、顏面浮腫、低体温、疼痛、多汗、寝

*:国際共同実薬対照二重盲検試験以外の国内外臨床試験又は経口ア リピプラゾール製剤において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、経口アリピプラゾール製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。[経口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。]

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:

経口アリピプラゾール製剤の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。 本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に2倍量 (800mg)まで成人に本剤を過量投与された報告があ るが、経口剤と比較して特記すべき症状は報告され ていない。

処置

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に投与した場合は、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。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

(1)調製時

- 1) 本剤の使用にあたっては、[**取扱い方法**]を熟読すること。
- 2) 添付の懸濁用液(日局注射用水)で懸濁すること。 300mgバイアルは懸濁用液1.5mL、400mgバイア ルは懸濁用液1.9mLで懸濁すること。
- 3) 用時調製し、懸濁液が均質になるように30秒間激しく振とうし、懸濁させること。
- 4) 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投 与できない場合は、バイアル内において室温で保 存し、4時間以内に投与すること。ただし、その場 合は投与前に60秒間激しく振とうし、再懸濁させ ること。

(2)投与時

1) 以下の表に従った注射針を用いること。

臀部筋肉投与時	22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合: 23G(青)、針の長さ1インチ(25mm) 体重90kg以上の場合: 22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)

- 2) 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - ①注射部位は、臀部の外側上部又は三角筋のみと し、他の筋肉内には投与しないこと。
 - ②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反 復注射は行わないこと。
 - ③バイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与すること。また、バイアルからの採取は1回のみとし、残液は廃棄すること。

投与量	160mg	200mg	300mg	400mg
注射容量	0.8mL	1.0mL	1.5mL	2.0mL

- ④注射部位に疼痛、硬結等をみることがある。
- ⑤注射部位をもまないように患者に指示すること。

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)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、経口アリピプラゾール製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、経口アリピプラゾール製剤の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関与するとの報告がある。
- (3)げっ歯類(マウス、ラット)の経口投与による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(経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の100倍に相当)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。

(4)サルの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/日以上の用量で、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/日以上の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。

[薬物動態]

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与(臀部筋肉内投与)

統合失調症患者11例に本剤300mg(5例)及び400mg(6例)を臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す²⁾。

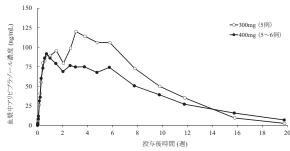


図1 統合失調症患者における臀部筋肉内単回投与時の血漿中ア リピプラゾールの濃度推移(中央値)

丰1 殿郊笠内出同地与時の変物制能パラメータ

衣1 質部肋肉内単凹投与時の薬物動態ハフメータ				
化合物	t _{max}	C _{max}	t _{1/2,z}	AUC
	(hr)	(ng/mL)	(hr)	(mg•hr/L)
300mg(5例)				
未変化体	648	136	302	201
	(96.3-816)	(95.2-791)	(187-660)	(170-250)
主代謝物	984	25.8	368	39.1
(OPC-14857*)	(168.4-1273)	(19.1-118)	(222-702)	(32.9-57.2)
400mg(6例)				
未変化体	841	126	781	141
	(120-1680)	(38.8-168)	(388-984)	(107-267)
主代謝物	841	26.1	605 ^a	45.0°
(OPC-14857*)	(120-1680)	(12.8-35.1)	(432-760)	(24.4-59.6)
由电荷(是小 是士) *· 洋州 华 谢 · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				

中央值(最小-最大)、*:活性代謝物、a:5例

(2)反復投与

1) 臀部筋肉内投与

統合失調症患者28例に本剤300mg(12例)及び400mg(16例)を臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前[初回投与後12週(84日)]までにほぼ定常状態に達した。本剤300mg及び400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールトラフ濃度の中央値(42.980ng/mL)からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールCmaxの中央値(310.160ng/mL)までの範囲内を推移した³)(図2、表2)。

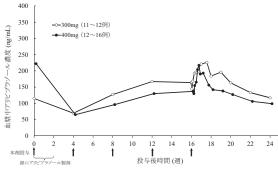


図2 統合失調症患者における臀部筋肉内反復投与時の血漿中ア リピプラゾールの濃度推移(中央値)

本剤投与開始後2週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

表2 臀部筋肉内5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t _{max}	C _{max}	t _{1/2,z}	AUC _{28d}
	(hr)	(ng/mL)	(hr)	(mg·hr/L)
300mg(11例)				
未変化体	120	244	- a	126
	(71.3-672)	(105-409)	(505-808)	(63.1-245)
主代謝物	263	72.8	1030 ^b	40.6
(OPC-14857*)	(47.3-672)	(53.7-107)	(544-1720)	(26.8-58.3)
400mg(13例)				
未変化体	95.7	217	1030 ^c	104
	(48.0-669)	(124-424)	(759-3020)	(71.7-251)
主代謝物	120	68.0	- d	35.9
(OPC-14857*)	(8.00-673)	(40.5-129)	(884-2440)	(20.4-76.2)

中央値(最小最大)、*:活性代謝物、a:2例、b:4例、c:8例、d:2例、 - :算出不可

2) 三角筋内投与

統合失調症患者13例に本剤400mgを三角筋内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前[初回投与後12週(84日)]までにほぼ定常状態に達した。本剤400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾールシランに関係の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾールに対した。本部は、100円では

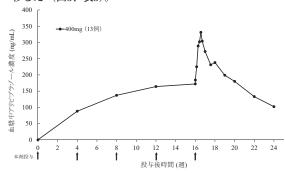


図3 統合失調症患者における三角筋内反復投与時の血漿中アリ ピプラゾールの濃度推移(中央値)

表3三角筋内5回目投与後の薬物動態パラメータ

表6 二/1m/16日日及了医50米的35/8/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5/5				
化合物	t _{max}	C _{max}	t _{1/2,z}	AUC _{28d}
	(hr)	(ng/mL)	(hr)	(mg·hr/L)
400mg(13例)				
未変化体	95.8	331	825 ^a	153
	(48.5-262)	(190-595)	(551-2030)	(69.4-324)
主代謝物	123	96.5	1060 ^b (558-2240)	54.6
(OPC-14857*)	(94.9-671)	(71.0-148)		(31.6-89.7)

中央値(最小-最大)、*:活性代謝物、a:12例、b:10例

233例の日本人及び外国人の統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、400mgを臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与したときの定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の推移を推定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について、幾何平均値の比の信頼区間は0.8~1.25の範囲であった5)。

2. 分布

統合失調症患者における本剤400mgを臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与したときの分布容積 $(V_s/F/BW)$ の中央値は114L/kg及び44.8L/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 (V_{ss}/BW) の平均値は4.94L/kgであった。アリピプラゾール錠において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

本薬は主として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。臀部筋肉内に本剤400mg及び300mg5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC284の割合の中央値はそれぞれ約34及び33%であった。また、三角筋内に本剤400mg5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC284の割合の中央値は約34%であった。

4. 排泄(外国人による成績)

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

健康成人に"C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

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

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 71 。

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Cmax及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した 10 。

6. その他(外国人における成績)

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

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¹¹⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-PughA \sim 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 12 。

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¹³⁾。

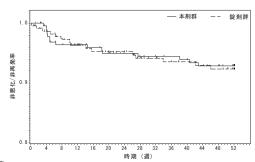
性別・喫煙:薬物動態に性差はみられなかった¹³⁾。また、統合 失調症患者でのポピュレーションファーマコキネ ティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかっ た¹⁴⁾。

[臨床成績]

アリピプラゾール錠で症状の安定した統合失調症患者(455例、国内症例237例を含む)を対象に実施したアリピブラゾール錠に対する国際共同実薬対照二重盲検試験¹⁵⁾において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。精神症状の非悪化/非再発率において本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された(表4)。また、精神症状の悪化/再発までの時間は図4のとおりであった。

行光千(一重自快剂)					
切上 数象			26週後		
投与群	例数	非悪化/非再発率(%)ª	SEª	錠剤群に 対する差	95%信頼 区間
本剤群	228	95.0	1.5	0.3	-3.9.4.5
錠剤群	227	94.7	1.6	0.3	-3.9,4.3

a: カプラン・マイヤー法による26週後(183日)の精神症状の非悪化/非再発率



at risk数 本利群 228 221 211 205 200 194 186 184 182 180 176 173 171 141 錠利群 227 217 203 191 179 176 174 166 163 157 156 155 152 116

図4 精神症状の悪化/再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線(二重盲検期)

〔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 D_2^{16} 、ヒトドパミン D_3 、ヒトセロトニン5- HT_{1a}^{17} 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 D_4 、ヒトセロトニン5- HT_{2c} 、ヒトセロトニン5- HT_{7} 、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミン H_1 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 M_1 、ラット心臓ムスカリン M_2 及びモルモット回腸ムスカリン M_3 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 D_2 受容体に対して部分アゴニストとして作用した 16)。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 D_2 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 D_2 受容体に対してアゴニストとして作用した 16 , 18 , 19)。

(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²⁰⁾。

(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_{LA}受容体に対して部分 アゴニストとして作用した^{L7}。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-HT2A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 $^{21)}$ 。また、 in vitro試験で、セロトニンによるラット 21 制胞内 Ca^{2+} 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EDs。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¹⁸⁾。

(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¹⁹⁾。

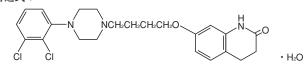
2. 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用、ドパミン D_3 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:アリピプラゾール水和物[Aripiprazole Hydrate(JAN)] 化学名:7-|4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy|-3,4dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrate

構造式:



分子式: C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂·H₂O

分子量:466.40

性 状:白色の結晶である。テトラヒドロフラン、酢酸(100)、ベンジルアルコールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水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]

エビリファイ持続性水懸筋注用300mg:

1バイアル(懸濁用液 日局注射用水2mL及びPSFバイアルアダ プター(医療機器届出番号:11B1X10017000015)1個を添付)

エビリファイ持続性水懸筋注用400mg:

1バイアル(懸濁用液 日局注射用水2mL及びPSFバイアルアダ プター(医療機器届出番号:11B1X10017000015)1個を添付)

〔主要文献及び文献請求先〕

- 1) Schlotterbeck, P. et al.: Int. J. Neuropsychopharmacol., 10(3), 433, 2007
- 2)社内資料(単回筋肉内投与試験)
- 3)社内資料(反復筋肉内投与試験)
- 4)社内資料(反復三角筋内投与試験)
- 5)社内資料(注射剤の母集団薬物動態解析2)
- 6)社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) Kubo, M. et al.: Drug Metabol. Pharmacokin., 20(1), 55-64, 2005
- 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(腎障害患者における薬物動態)
- 12)社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 13)社内資料(年齢、性別による影響)
- 14) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 15) 社内資料(注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験)
- 16) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., $\mathbf{302}(1)$, 381-389 , 2002
- 17) Jordan, S. et al.: Eur. J. Pharmacol., 441 (3), 137-140, 2002
- 18) Kikuchi, T. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995 19) Inoue, T. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 20) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., $\mathbf{597} \, (1\text{-}3)$, 27-33, 2008
- 21) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., $\mathbf{18}(3)$, 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

〔取扱い方法〕

■準備するもの(1 バイアルあたり)



<エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg/400 mg>



<懸濁用液> 日局注射用水 2 mL 1 バイアル



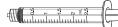
<パイアルアダプター> ブリスター容器入り 1個 ・包装が破損、汚損している場合や

製品に破損等の異常が認められる

場合は使用しないこと。

<医療施設でご用意いただくもの>





2.5 mLのルアーロック付 シリンジ 2 本 (注射用水用、懸濁液投与用)

- 注)本剤の懸濁には添付されている日局注射用水を使用すること。バイアルは単回使用とすること。
- 1 バイアル(本剤及び日局注射用水)からプラスチック製キャップを外し、ゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。
- ② シリンジに注射針を装着し、あらかじめ決められた量*の日局注射用水を吸引する。 吸引後、バイアル内に残存した注射用水は廃棄すること。
 - *300mgバイアルは、日局注射用水1.5 mL 400mgバイアルは、日局注射用水1.9 mL
- ③ 本剤1バイアルに日局注射用水をゆっくりと 注入する。

注入後、バイアル内を常圧に戻すため、シリンジのプランジャーロッドをわずかに引き戻し空気を抜いた後に、バイアルから注射針・シリンジを外す。

注射針・シリンジは適切に廃棄すること。



4 30秒間バイアルを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。

懸濁後、直ちに投与せずにやむを得ず 保存する場合は、室温で4時間以内と し、投与前に60秒間バイアルを激しく 上下に振り、再懸濁させること。

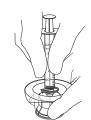


- 5 懸濁液の入ったバイアルのゴム栓を消毒用アルコール綿で 消毒する。
- 6 バイアルアダプターの容器の蓋を剥がし、容器に入れたまま、投与に用いるシリンジを装着する。

液漏れがおこらないように、シリンジを回してルアー接続 部でロックし、バイアルアダプターとシリンジを確実に接 続する。



注)汚染防止のため、容器から取り出さないこと。

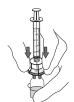


注) 汚染防止のため、バイアルアダプ ターは容器の外側をつかむこと。

- ② シリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出す。
 - 注)汚染防止のため、バイアルアダプターの内側には触れないこと。



| 8 | 水平な平面にバイアルを置き、手で支える。 バイアルアダプターの外側をつかみ、バイア ルに装着する。カチリと音がするまでバイア ルのゴム栓にバイアルアダプターをしっかり と押し込む。



9 投与量に応じた注射容量**の懸濁液をシリンジにゆっくりと吸引する。

吸引後、バイアルアダプターからシリンジを外す。使用後はバイアルからバイアルアダプターを取り外さずに廃棄すること。

**投与量160 mg は注射容量0.8 mL 投与量200 mg は注射容量1.0 mL 投与量300 mg は注射容量1.5 mL 投与量400 mg は注射容量2.0 mL



10 シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。 液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。

臀部筋肉投与時	22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合: 23G(青)、針の長さ 1インチ(25mm) 体重90kg以上の場合: 22G(黒)、針の長さ 1 ¹ / ₂ インチ(38mm)

注射針のキャップをまっすぐ取り外す。

注射針を上に向けた状態で、プランジャーロッドをゆっく り押し、シリンジ内の空気を抜く。

本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。

選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるところまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。

注射部位をもまないようにする。

投与完了後、バイアル・バイアルアダプター、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

2017年6月30日

厚生労働省

医薬 · 生活衛生局安全対策課

課長 佐藤大作殿

一般社団法人 日本アレルギー学会 理事長 斎藤 博久

「アドレナリンと α 遮断作用のある抗精神病薬の併用禁忌に関する添付文章改訂の要望書」

謹啓 時下、ますますご清祥の段、お慶び申しあげます。平素より格段のご高配を賜り、厚く御礼申し あげます。

アドレナリン注射液は国内外のアナフィラキシーガイドラインにおいてアナフィラキシー治療の第1 選択薬として推奨されております。しかし、アドレナリン注射液と α 遮断作用を有する抗精神病薬(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、グデピン、リスペリドン、アリピプラゾール)の添付文書には相互作用として併用禁忌とされています。この根拠はこれらの抗精神病薬の α 遮断作用によりアドレナリンの β 刺激作用が優位になり低血圧に陥ると考えられる薬理作用上の観点からと推測されます。しかし、欧米でのこれらの添付文書においては相互作用として併用禁忌の扱いとはなっておらず、また、欧米のアナフィラキシーのガイドラインにおいてもアドレナリンの絶対的な禁忌はないとされております。

近年、食物アレルギーによるアナフィラキシーと自閉症をはじめとした発達障害の合併症例が臨床現場において増加傾向にあります。2016年2月抗精神病剤「リスパダール®」が小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する適応が追加承認され、リスペリドンを処方されている児がアナフィラキシーに至った場合にはアナフィラキシーに対する第一選択薬であるアドレナリンが添付文書上は使用できないことになってしまいました。さらに「エビリファイ®」も2016年9月に同適応が追加承認されました。このような状況を解決するために日本小児アレルギー学会発刊の「食物アレルギーガイドライン2016」においてこれらの問題を解決すべく「臨床現場においてはこれらの処方がなされている児に対して医師の裁量によりアドレナリン注射液の使用は可能である」と記載致しました。しかし、アナフィラキシーの補助治療薬である「エピペン®」の処方ができない状況に陥るため医療従事者にとって依然として困惑する状況となっております。

さらに小児科領域のみならず精神神経科領域において長年に渡りこの両者の添付文書上の併用禁忌は認識されておりましたが、救急の臨床現場や病棟内での急変時の対応において、別添のとおり使用されている実態があり、その使用によって直接有害事象を引き起こしたと考えられる症例は認められておりません。このような臨床現場での問題を解決するためにアドレナリン注射液等と α 遮断作用を有する抗精神病薬(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、ゾデピン、リスペリドン、アリピプラゾール等)の添付文書において相互作用として併用禁忌になっている状況を解除することを要望いたします。

集生安発 0704第 1号

謹白

関西医科大学小児科関連 3 病院における 2011 年 9 月~2017 年 3 月のエピネフリン製剤と リスペリドン、アリピプラゾールの処方ならびに処置の実績

日本小児心身医学会薬事委員会と日本小児精神神経学会薬事委員会とで企画・立案し、関西医科大学小児科の協力により、関西医科大学小児科関連3病院で、2011年9月~2017年3月のエピネフリン製剤とリスペリドン、アリピプラゾールの処方ならびに処置の実績調査(診療録調査)を行いました。以下に概要を示します。

社会医療法人真美会 中野こども病院(大阪市 http://www.nakano-kodomo.or.jp/)

(外来患者数年間約55,000人、期間の合計約30万人強。365日24時間の二次救急を担当する病院であり、他機関にて発達障害治療中の患者が時間外で受診すると想定される)

1. エピネフリン製剤の使用

エピペン処方: のべ 95 回 (30 人)

ボスミン注:のべ221回

ボスミン吸入:のべ3,547回

2. リスペリドン(リスパダール)、アリピプラゾール(エビリファイ)の処方

リスパダール処方: のべ 532 回 エビリファイ処方: のべ 371 回

3. 1. 2. の両者の処方、処置のある者

ボスミン吸入とリスパダールが重なったもの1人1回ボスミン吸入とエビリファイが重なったもの2人4回

- *エピペン処方とボスミン注については重なったものなし。
- * 重なったものについては、同時期ではなく時期のずれあり。

4. 3.の症例

<u>症例①</u> 男児 2013 年 5 月生 自閉症スペクトラム障害(ASD)+精神発達遅滞(DQ44) 2016 年 7 月 クループで受診、ボスミン吸入実施された。

12月 中野こども病院でリスパダール処方開始。

本児はボスミン吸入時に他院での通院や診断はなく、リスパダール、エビリファイの服薬はなかったと推測される。

症例② 男児 2008 年 10 月生 ASD+精神発達遅滞(療育手帳 B1)

気管支喘息、食物アレルギー

2013年8月~ 他院(自閉症専門機関)にてASDと診断されフォローされていた。

2013年10月 ボスミン吸入

2014年9月 ボスミン吸入2回

2016 年 1 月 他院(自閉症専門機関)から中野こども病院への転院希望 2016 年 3 月 中野こども病院でエビリファイの処方開始。

本児はボスミン吸入時中野こども病院では抗精神薬を処方していないものの、前医の自閉症専門機関で処方されていた可能性がある(高い)。尚、現在食物アレルギーに対して食物負荷試験を行っている。

<u>症例③</u> 男児 2009 年 12 月生 ASD+精神発達遅滞(療育手 B2)+注意欠陥多動性障害 2012 年 12 月 ボスミン吸入

2015 年 8 月 他院(自閉症専門機関)から中野こども病院への転院希望 2016 年 1 月 中野こども病院でエビリファイの処方開始。

本児はボスミン吸入時中野こども病院では抗精神薬を処方していないものの、前医の自閉症専門機関で処方されていた可能性がある(高い)。尚、現在食物アレルギーに対して食物負荷試験を行っている。

関西医科大学総合医療センター(http://www.kmu.ac.jp/takii/)

(調査期間中、神経疾患、心身症・発達障害、アレルギー疾患を専門としていた)

1. エピネフリン製剤の使用

エピペン処方:190人 ボスミン注:195人 ボスミン吸入:195人

2. リスペリドン(リスパダール)、アリピプラゾール(エビリファイ)の処方 リスパダール処方:330人

エビリファイ処方:103人

3. 1. 2. の両者の処方、処置のある者

ボスミン吸入とリスパダールが重なったもの1人

ボスミン吸入とエビリファイが重なったもの1人

ボスミン吸入とリスパダール、エビリファイが重なったもの1人

*エピペン処方とリスパダール、エビリファイが重なったものはなし。

4. 3.の症例

症例① 男児 2005年2月生 高機能自閉症スペクトラム障害 (ASD)

2013年 関西医科大学滝井病院(現総合医療センター)小児科でアリピプラゾールの治験参加中(実薬服用中)にクループ発症し、ボスミン吸入を実施。

呼吸器症状は軽快し、血圧低下を含む他の有害事象は認めず。

治験を実施した大塚製薬からは、当時の情報の詳細を厚生労働省に提出する許可あり。 症例② 女児 2006年2月生 脳性まひ 重症心身障害児 寝たきりの重症心身障害児で頻回に呼吸器感染症を繰り返していた。また興奮に対してリスパダールを投薬されていた。

2013 年、呼吸器感染で呼吸困難となったため、ボスミン吸入を実施。血圧低下を含む他の有害事象は認めず。

<u>症例③</u> 男児 2004年7月生 高機能自閉症スペクトラム障害(ASD) 愛着障害 アトピー、気管支喘息のためフォロー中、また ASD と愛着障害の行動障害に対して リスパダールを投薬されていた。

2012 年 11 月、気管支喘息発作に対してボスミン吸入。血圧低下を含む他の有害事象は認めず。

症例④ 男子 1996 年生 脊髄小脳変性症

脊髄小脳変性症の進行により、寝たきりであったが、ストレスに対して過敏であった ため、リスパダールを処方されていた。

2015年10月、拡張型心筋症が進行し、血圧低下を認めたため、救命処置としてボスミン投与。投与にても救命しえなかった。ただしリスパダールとボスミンとの併用による急激な血圧低下は認めず、死因とは考えていない。

関西医科大学附属病院(http://www.kmu.ac.jp/hirakata/)

(小児の救急はもとより、小児の全領域の患者の診療を行っている)

1. エピネフリン製剤の使用

エピペン処方:283人

ボスミン注:35人 (救命のための使用がほとんど)

ボスミン吸入:263人 ボスミン外用:3人

2. リスペリドン(リスパダール)、アリピプラゾール(エビリファイ)の処方

リスパダール処方:43人 エビリファイ処方:22人

3. 1. 2. の両者の処方、処置のある者

ボスミン吸入とリスパダールが重なったもの 1 人 ボスミン吸入とエビリファイが重なったもの 1 人 *エピペン処方とリスパダール、エビリファイが重なったものはなし。

4. 3.の症状

ボスミン吸入時に血圧低下などの有害事象を認めず。