



—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

使用上の注意改訂のお知らせ

2009年1月

持効性抗精神病剤

ネオペリドール[®]注 50 ネオペリドール[®]注 100

(一般名：ハロペリドールデカン酸エステル注射液)

発売元

 ヤンセン ファーマ株式会社

製造販売元

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、「使用上の注意」全文をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡(平成21年1月9日付)に基づく改訂)

_____部：改訂箇所、——部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>1) 重大な副作用 <略></p> <p>(4) <u>横紋筋融解症</u>：横紋筋融解症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不全の発症に注意すること。</p> <p>2) 重大な副作用(類薬) <略></p> <p>(4) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることが報告されているので、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不全の発症に注意すること。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>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。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>1) 重大な副作用 (記載なし)</p> <p>2) 重大な副作用(類薬) <略></p> <p>(4) <u>横紋筋融解症</u>：横紋筋融解症があらわれることが報告されているので、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不全の発症に注意すること。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>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。</p>

改訂後	改訂前
<p>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關与するとの報告がある。</p> <p>3)類似化合物(ハロペリドール)を雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常量の10倍(1.25mg/kg/日)以上で乳腺腫瘍の発生頻度が、40倍(5mg/kg/日)以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。</p>	<p>2)類似化合物(ハロペリドール)を雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常量の10倍(1.25mg/kg/日)以上で乳腺腫瘍の発生頻度が、40倍(5mg/kg/日)以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。</p>

【改訂理由】

(厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡(平成21年1月9日付)に基づく改訂)

1. 「重大な副作用」の項：横紋筋融解症を追記

従来「重大な副作用(類薬)」の項に横紋筋融解症の注意を記載していましたが、国内において横紋筋融解症の副作用発現症例が集積されたことから、「重大な副作用(類薬)」から削除し「重大な副作用」の項に追記し注意喚起することと致しました。

No.	性 年齢	原疾患 (合併症) 既往歴	発現日	臨床経過 下線：発現日	転帰
1	男性 10代	精神発達遅滞 自閉症	本剤投与 5日後	<p>本剤投与開始：自閉症、精神発達遅滞のため養護学校へ通学。自傷他害のため、鎮静目的にて、本剤50mg筋注施行。</p> <p>本剤投与4日後：傾眠傾向、嘔吐2回、食欲不振を認めた。</p> <p>本剤投与5日後：流涎、振戦、眼球上転、斜頸を認め、救急外来受診。CT、髄液検査、ECG、血液検査施行。CT、髄液検査、ECGは問題なし。CK 1182 IU/Lと高値を認めたため入院。入院経過中、急性ジスキネジア、パーキンソン症状を認めた。尿の色調は褐色(本剤投与8日後まで)。横紋筋融解症の自他覚症状：筋肉痛、利尿低下。</p> <p>発現翌日：ヒドロキシジンパモ酸塩50mg/日静注施行。症状落ち着いたが、尿閉を認めた。CK 1149 IU/L。</p> <p>発現2日後：ピペリデン塩酸塩10mg/日静注施行。症状改善。尿検査：ミオグロビン10μg/mL、潜血(-)</p> <p>不明：輸液投与し、経過観察。</p> <p>発現4日後：CK 246 IU/L。</p> <p>発現5日後：急性ジスキネジア、パーキンソン症候群(錐体外路症状)、麻痺性イレウス、傾眠、横紋筋融解症回復。</p>	発現5日後 回復
併用薬：なし					

2. 「その他の注意」の項：認知症関連の精神病症状を有する高齢者に対する使用上の注意を追記

米国FDAは、2008年6月16日付で、2005年の非定型抗精神病薬に関する措置と同様に、定型抗精神病薬の製造業者に対し、高齢の認知症患者に定型抗精神病薬を使用した場合、死亡率が高くなるリスクと、高齢の認知症患者の行動障害に対してこれらの薬剤が適応を取得していない旨の2点について、添付文書に「枠組み警告」と「警告」を追加するよう、発表しました。

この対応を受け、国内において検討を行った結果、高齢の認知症患者への定型抗精神病薬の投与について「その他の注意」の項に追記し、注意喚起を図ることと致しました。

なお、日本国内において高齢の認知症患者の行動障害に対する適応は、いずれの薬剤も取得しておりません。

(FDA Alert)

通知日：2008年6月16日

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm

【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剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
- 3) 重症の心不全患者[心筋に対する障害作用や血圧降下が報告されている。]
- 4) パーキンソン病の患者[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」1)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]

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤を増量する場合は慎重に行うこと。[本剤の急激な増量により悪性症候群(Syndrome malin)が起こることがある。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 2) 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ことがある。]
- 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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 7) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者、脳に器質的障害のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。]
- 8) 高温環境下にある患者[体温調節中枢を抑制するため、高熱反応が起こるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は、抗精神病薬の長期投与が必要な慢性精神病患者に使用するものである。本剤を用いる場合は、過去の治療で抗精神病薬の投与により症状が安定した患者に投与することが望ましい。現在ハロペリドール以外の抗精神病薬を使用している場合は、ハロペリドールに対する予期しない副作用が起こる可能性を防ぐために、まず、経口ハロペリドールを投与した後、本剤に切り替える。
- 2) 本剤の投与にあたっては、本剤が持効性製剤であることを考慮して、初回用量は患者の既往歴、病状、過去の抗精神病薬への反応に基づいて決める。できるだけ低用量より始め、必要に応じ漸増することが望ましい。投与初期に用量の不足による精神症状の再発の可能性も考えられるが、その場合には原則として、本剤以外のハロペリドール製剤の追加が望ましい。また、次回投与時にはその間の十分な臨床観察を参考に用量調節を行う必要がある。
- 3) 本剤による副作用の種類はハロペリドール製剤のそれと同様のものであるが、本剤が持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、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必要がある。[「副作用」、「過量投与」の項参照]
- 4) 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。
- 5) 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による**嘔吐症状を不顕性化**することがあるので注意すること。

3. 相互作用

ハロペリドールは主として薬物代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4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(ホスミン)	血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンのα作用を本剤が阻害しβ作用のみが発現し、アドレナリンの作用を逆転させる。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制等が強く発現するおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用を増強する。
リチウム	類薬(ハロペリドール)との併用で心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の悪性症候群(Syndrome malin)、非可逆性の脳障害を起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
薬物代謝酵素(主にCYP3A4)を誘導する薬剤 カルバマセピン リファンピシン等	類薬(ハロペリドール)で作用が減弱するとの報告がある。	薬物代謝酵素誘導作用により、ハロペリドールの血中濃度が低下すると推定される。
タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	動物実験(ラット)において、類薬(ハロペリドール)の抗ドパミン作用の増強が認められている。
抗ドパミン作用を有する薬剤 ヘンザミド系薬剤 メクロプラミド スルピリド チアプリド等 ドンペリドン等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	相加的に抗ドパミン作用が増強する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチンメシル酸塩等	左記薬剤のドパミン作動薬としての作用が減弱するおそれがある。	本剤がドパミン作動性神経において、左記薬剤の作用に拮抗する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン作動性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の抗コリン系の副作用が強くあらわれることがある。 また、類薬(ハロペリドール)で精神症状が悪化したとの報告がある。	併用により抗コリン作用が強くあらわれる。
アルコール(飲酒)	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。	相互に作用を増強する。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、2,585例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は809例(発現率31.3%)で、2,408件であった。

主な副作用はアカシジア217件(8.4%)、振戦154件(6.0%)、パーキンソンニズム73件(2.8%)等の錐体外路症状のほか、倦怠感123件(4.8%)、睡眠障害79件(3.1%)等であり、注射部反応、注射部硬結等の注射部位障害が143例(5.5%)、165件にみられた。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%未満)：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や、筋強剛を伴う嚥下困難から嚥下性肺炎が発現することがある。
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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照]
- (2) 麻痺性イレウス(0.1%未満)：腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イ

レウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。なお、この悪心・嘔吐は本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

(3) **遅発性ジスキネジア**：長期投与により、遅発性ジスキネジア(口周部等の不随意運動、四肢の不随意運動等を伴うことがある。)が発症することがある。抗パーキンソン剤を投与しても、症状が軽減しない場合があるので、このような症状があらわれた場合には本剤の投与継続の必要性を他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。

(4) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症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不全の発症に注意すること。

2) 重大な副作用(類薬)

類薬(ハロペリドール等)で以下の重大な副作用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。

(1) **心室頻拍**：心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長があらわれること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)**：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。必要に応じ水分摂取の制限を行うこと。

(3) **無顆粒球症**：初期症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠等があらわれることがあるので、このような場合には血液検査を行うこと。

3) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器		動悸、頻脈、血圧低下、徐脈、胸内苦悶感、血圧上昇、心電図異常(心室性期外収縮、心房性期外収縮等)	
肝臓		肝障害 (AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDH、ビリルビン上昇等)	
錐体外路症状	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎、寡動、歩行障害、仮面様顔貌、嚔下障害、構音障害等)、アカシジア(静坐不能)	ジスキネジア(口周部、四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、後弓反張、眼球上転発作等)	
眼		眼の調節障害	
過敏症		発疹	
血液		白血球・顆粒球増加	白血球減少、貧血*、血沈の亢進
消化器		食欲不振、口渇、便秘、悪心・嘔吐、胃不快感、下痢	腹痛、食欲亢進、腹部膨満感
内分泌		体重増加、体重減少、月経異常	乳汁分泌、インポテンツ
呼吸器			呼吸困難、喉頭攣縮*
精神神経系		睡眠障害、頭痛・頭重、不安・焦躁感、興奮・易刺激性、抑うつ、眠気、脳波異常	緊張、離人感、意識障害
注射部位	注射局所の反応(発赤、腫脹、疼痛、硬結等)		
その他	脱力感・倦怠感、めまい・ふらつき・立ちくらみ	発汗、発熱、鼻閉、排尿障害、のぼせ、浮腫、CK(CPK)上昇、高脂血症	BUN上昇、尿糖の陽性化

* 頻度不明

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。[動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用は認められていないが、胎児死亡率、新生児死亡率の増加が認められている。また、類似化合物(ハロペリドール)で催奇形作用を疑う症例及び動物実験で口蓋裂(マウス)、脳奇形(ハムスター)等の催奇形作用及び着床数の減少、胎児吸収の増加(マウス)、流産率の上昇(ラット)等の胎児毒性が報告されている。]

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。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行がみられており、また、類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

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。

処置：特異的な解毒剤はないので支持・対症療法を行う。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剤(**アドレナリンは禁忌**)等の投与により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、抗パーキンソン剤を投与する。

9. 適用上の注意

1) 投与経路

筋肉内注射にのみ使用し、深部に注射すること。

2) 筋肉内注射時

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。

- 同一部位への反復注射は避けること。また、小児には特に注意すること。
- 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 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には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 局所の発赤、腫脹、疼痛、硬結等がみられることがある。

3) アンブルカット時

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

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、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するとの報告がある。

3) 類似化合物(ハロペリドール)を雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常用量の10倍(1.25mg/kg/日)以上で乳腺腫瘍の発生頻度が、40倍(5mg/kg/日)以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。

 ヤンセン ファーマ株式会社

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社