

抗精神病薬

劇薬 / 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

ジプレキサ[®] 筋注用 10mg

オランザピン 速効性筋注製剤

ZYPREXA[®] Rapid Acting Intra-Muscular Injection 薬価基準収載

適正使用ガイド

1. 警告

- 1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]
- 1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、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すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） [10.1、13.2参照]

目次

1. はじめに	3
2. ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病	4
3. ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド	5
(1)対象患者選択のための情報	5
(2)用法及び用量	8
(3)本剤で期待される鎮静の程度	9
(4)使用に関する注意	11
①オランザピン経口剤と異なる主な注意点とその理由	11
②警告	14
③禁忌	14
④特定の背景を有する患者に関する注意	15
⑤非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用	16
⑥耐糖能異常	17
⑦低血圧/徐脈	19
⑧他の重要な基本的注意	20
⑨薬物相互作用(非経口ベンゾジアゼピン製剤除く)	21
⑩重大な副作用とその対策	22
4. ジプレキサ筋注用10mgの適用上の注意	24
(1)投与方法	24
(2)調製方法	24
(3)配合変化	24
(4)保管方法	24
5. 参考文献	25

適正使用のためのQ&A

Drug Information

1. はじめに

オランザピンは、チエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬です。オランザピンはSDA (serotonin-dopamine antagonist) と称される薬物群が特徴としている5-HT_{2A}/D₂受容体親和性比が高いという点を満たしているだけでなく、その他複数の受容体に対しても比較的高い親和性を有しています。このような多数の神経伝達物質受容体に対する作用を介して統合失調症の様々な症状(陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状など)に対する薬効が発現し(多元作用型: multi-acting)、また多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる(受容体標的化: receptor-targeting) MARTA (Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotic) という概念の下に、まずオランザピン経口剤(フィルムコート錠)が開発されました。

オランザピン経口剤は、統合失調症の治療薬として2019年12月時点で日本を含む世界91カ国で承認されています。さらに、非経口的治療が必要となる統合失調症の急性期治療薬として、また定型抗精神病薬による錐体外路症状やQT延長といった安全性の問題を改善するためにオランザピンの筋注製剤(以下、本剤)が開発され、2019年12月現在55カ国で承認されています。

日本では、2000年12月にオランザピン経口剤(ジプレキサ錠)が統合失調症の適応で承認された後、2001年11月にジプレキサ細粒、2005年3月にジプレキサザイデイス錠5mg及び10mg、2015年9月にジプレキサザイデイス錠2.5mgが承認されました^{注1)}。

急性期の精神運動興奮を有する統合失調症の患者は、感情的な混乱や苦痛、危険な行動のリスクが大きく、なるべく迅速に治療を開始し、症状を改善させることが重要です。そのような状況下では、経口投与が困難または不可能な場合があり、その際には、抗精神病剤の筋注又は静注、精神神経安定剤の筋注などが用いられていました^{注2)1)2)}。日本においても非経口的薬物療法による速やかな鎮静を必要とする急性期の統合失調症患者の精神運動興奮に対し、本剤の開発に着手しました。

国内で実施されたプラセボ対照臨床試験において、統合失調症における精神運動興奮(統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮・焦燥又は激越を有する患者)に対する本剤の有効性及び安全性が検討され、その症状改善効果は投与後15分と早期から認められました(探索的な解析)。また、海外試験の結果より、現在日本で広く使用されている定型抗精神病薬の筋注に対しても非劣性が示されました。以上の国内外の臨床試験の結果から、2012年9月に「統合失調症における精神運動興奮」の適応が承認されました。統合失調症における精神運動興奮を呈し、急激な精神運動興奮等で緊急を要するとして本筋注剤の投与を受ける患者を対象に、日常診療下における本筋注剤治療による安全性及び有効性を検討するための使用成績調査を実施し2018年12月に再審査申請を行った結果、2019年12月11日に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第14条第2項第3号(承認拒否自由)イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果を得ました。

本剤は、統合失調症による急激な精神運動興奮等で緊急を要する患者に対して、国内で最初の非定型抗精神病薬の注射剤として、統合失調症の治療に治療選択肢を提供することができると考えられます。

この適正使用ガイドは、本剤を適正に使用いただくため、処方にあたって注意すべき情報、重大な副作用とその対策、適正使用のためのQ&A等について紹介したものです。本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドをご熟読のうえ、注意事項を十分ご理解いただき、適正使用をお願い申し上げます。

注1) 本邦におけるオランザピン経口剤(ジプレキサ錠、ジプレキサ細粒及びジプレキサザイデイス錠)の効能又は効果は、統合失調症(2000年承認)、双極性障害の躁症状(2010年承認)及びうつ症状の改善(2012年承認)、抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(2017年承認)である。

注2) ハロペリドール、クロルプロマジン、レボプロマジンの効能又は効果等については、最新の電子添文を参照ください。

2. ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病

1. 警告

1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]

1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

本剤は緊急を要する場合に使用する薬剤であり、投与期間は短期間ではありますが、オランザピンとして本剤でもオランザピン経口剤と同様のリスクが否定できないことから、本項目を設定しました。

<オランザピン経口剤での警告、糖尿病患者及び糖尿病の既往歴のある患者への禁忌の設定理由>

2001年6月のオランザピン経口剤発売以降2002年4月10日までにオランザピン経口剤との関連性が否定できない高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の重篤な症例が9例(うち死亡例が2例)報告され、これらの症例は、オランザピン経口剤投与前に糖尿病と診断されていたか、あるいは糖尿病の危険因子(肥満、家族歴など)を有していたため、2002年4月警告及び禁忌に糖尿病関連の記載を設定致しました(オランザピン経口剤に関する厚生労働省医薬局安全対策課長通知：平成14年4月16日付 医薬安発第0416001号)³⁾。

血糖モニタリング等に関するジプレキサ筋注用10mg投与に関する注意事項

初回投与前

> 血糖値の測定等

- ✓患者に関する情報が十分でない場合には、可能な限り投与前に血糖値の測定等を行う。
- ✓糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しない。

> 患者及びその家族への説明及び指導

- ✓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ことを可能な限り投与前に十分に説明する。
- ✓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、直ちに医師の診察を受けることを可能な限り投与前に指導する。

> 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た場合の対応(〇〇病院に搬送する等)について、あらかじめ十分に想定しておく。(参照：「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑩重大な副作用とその対策」22頁～)

初回投与

初回投与後

> 投与前に血糖値の測定等ができなかった場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行う。

> 口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意し、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行う(特に、糖尿病又はその既往歴のある患者あるいはその危険因子を有する患者では注意する)。

> 上記の糖尿病及び高血糖の兆候が認められた場合には、必要に応じ糖尿病専門医に相談の上、迅速かつ適切な対応を行う。

追加投与

> 前回投与時の血糖値等の観察結果を踏まえて、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。

「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑥耐糖能異常」(17頁～)及び「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑩重大な副作用とその対策」(22頁～)も参照ください。

3. ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド

(1) 対象患者選択のための情報

4. 効能又は効果

統合失調症における精神運動興奮

5. 効能又は効果に関連する注意

急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いること。

本邦における効能又は効果は「統合失調症における精神運動興奮」です。

統合失調症以外の精神運動興奮に対する投与は適応外であり、有効性も確立されていません。

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に対する投与は、ジプレキサ経口剤(錠、細粒1%、ザイディス錠)の効能又は効果であり、ジプレキサ筋注10mgは適用外のためご使用いただけません。

◆本剤の有効性が確認された患者

<国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)における対象患者⁴⁾⁵⁾>

統合失調症(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision : DSM-IV-TR)の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者^{**}

初回投与前にAgitation-Calmness Evaluation Scale(ACES)⁶⁾ 評点が1点又は2点である患者

※※明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者とは以下のいずれかの基準を満たすもの。

- ①過去2週間以内に興奮、焦燥又は激越が発現・増悪した患者
- ②急速精神安定化を必要とする患者
- ③診察や処置のために特別な配慮(複数名の医療スタッフ、特別な場所など)を要する患者

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)

◆(参考)本剤の投与が推奨されない患者

国内プラセボ対照臨床試験(RA03試験)⁷⁾⁸⁾より、以下の患者では本剤が有効でないことが考えられます(下記の概要参照)。従って、以下の患者への本剤の投与は推奨されません。

- ・非精神病性の興奮が明らかに疑われる患者
- ・治療抵抗性で慢性的に高度な精神運動興奮が固定した患者

* (RA03試験：事後解析)プラセボ群と有意な差が認められなかった要因

プラセボ群と有意な差が認められなかった要因を探索するため、試験開始時の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類により患者を分類し、事後解析を実施しました。試験開始時点の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類別4パターン(図1)による検討において、ジプレキサ筋注に反応しない症例及びプラセボに反応する症例集団が確認され、非精神病性の興奮と考えられる急性興奮、焦燥又は激越を有する患者及び治療抵抗性で慢性的に高いPANSS-EC合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状を有する患者[図1内(4)]が特定されました。従って、これら患者へのジプレキサ筋注の投与は推奨されません。

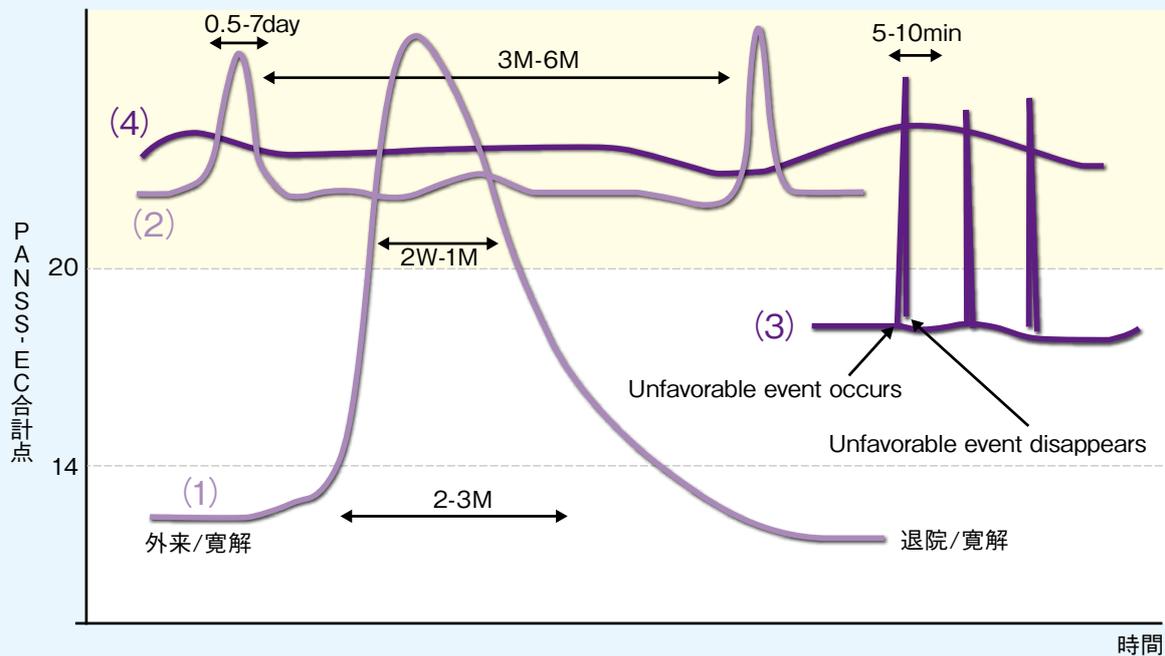


図1 試験開始時点の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類により患者を4パターンに分類

- (1) 統合失調症の急性増悪に伴ったAcute Agitation 30% (9/30例)
- (2) 慢性期統合失調症の周期的な病状悪化に伴ったAcute Agitation 37% (11/30例)
- (3) 非精神病性の興奮と考えられるAcute Agitation 20% (6/30例)
- (4) 治療抵抗性で慢性的に高いPositive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC)⁹⁾合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状13% (4/30例)

表1 国内プラセボ対照臨床試験 (RA03試験⁷⁾⁸⁾ 開始時の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類別のPANSS-EC合計点の2時間後変化量

	ジプレキサ筋注群 (例数)	プラセボ群 (例数)	p値 ^{a)}
適応対象症例	-7.0±4.0 (9)	-2.0±1.9 (11)	0.002
(1) 統合失調症の急性増悪に伴った急性興奮、焦燥又は激越	-6.4±5.5 (5)	-2.5±1.9 (4)	—
(2) 慢性期統合失調症の周期的な病状悪化に伴った急性興奮、焦燥又は激越	-7.8±1.0 (4)	-1.7±2.0 (7)	—
適応除外症例	-2.0±4.5 (6)	-9.0±1.6 (4)	0.018
(3) 非精神病性の興奮と考えられる急性興奮、焦燥又は激越	-7.0±2.8 (2)	-9.0±1.6 (4)	—
(4) 治療抵抗性で慢性的に高いPANSS-EC合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状	0.5±2.4 (4)	—	—

平均値±標準偏差

a) t検定、多重性を調整していない

7) 片桐秀晃他：新薬と臨床. 2012; 61 (1): 30-41

8) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (RA03試験) (承認時評価資料)

◆【RA03試験の試験概要】⁷⁾⁸⁾

- 目 的**：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に、ジプレキサ筋注用10mg投与群(以下、ジプレキサ筋注群)及びプラセボ筋注投与群(以下、プラセボ群)の初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量を比較することによりジプレキサ筋注用10mgの有効性を検証する。
- 試 験 デ ザ イ ン**：多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験
- 対 象**：DSM-IV-TR診断基準により統合失調症と診断された20歳以上65歳未満の入院患者で、初回投与前にPANSS-EC合計点が20点以上かつACES評点が1点又は2点であり、抗精神病薬の筋注による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に判断した患者(ジプレキサ筋注群17例、プラセボ群16例)。
- 方 法**：ジプレキサ筋注用10mg又は生理食塩液を1回筋肉内投与した。患者が治験薬投与後に反応しない又は治療効果が不十分で、治験責任医師又は治験分担医師が妥当と判断した場合は、初回投与と同用量の治験薬を1回のみ、初回投与2～8時間後までの間に追加投与可能とした。
- 主 要 評 価 項 目**：初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量
(検証的な解析項目)
- 事 後 解 析**：試験開始時点の興奮、焦燥又は激越の状態及び種類により患者を4パターンに分類、興奮、焦燥又は激越の状態及び種類別のPANSS-EC合計点の2時間後の変化量(〈適応対象症例〉統合失調症の急性増悪に伴った急性興奮、焦燥又は激越、慢性期統合失調症の周期的な病状悪化に伴った急性興奮、焦燥又は激越〈適応除外症例〉非精神病性の興奮と考えられる急性興奮、焦燥又は激越、治療抵抗性で慢性的に高いPANSS-EC合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状) など
- 解 析 計 画**：有効性及び安全性の解析は、最大の解析対象集団とし、ベースライン値及び少なくとも1回の投与後の観測値を持つ全ての患者を対象とした。ジプレキサ筋注群とプラセボ群の比較には、Studentのt検定を用いた。統計学的検定の有意水準は両側5%とした。欠測値はlast observation carried forward(LOCF)により補完した。

◆【RA03試験の有効性】⁷⁾⁸⁾

主要評価項目の結果：初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量(平均値±標準偏差)は、ジプレキサ筋注群で-4.7±4.8、プラセボ群で-4.6±4.5であり、有意な差は認められなかった(p=0.940、Studentのt検定、検証的な解析によるp値)。

◆【RA03試験の安全性】⁷⁾⁸⁾

有 害 事 象：本試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ジプレキサ筋注群で17例中2例(11.8%)認められ、その内訳は、血圧上昇、尿中ブドウ糖陽性各1例であった。プラセボ群では16例中0例であった。本治験では死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の追加投与により、過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるので、追加投与の必要性を慎重に判断し、追加投与後は患者の状態を十分に観察すること。

経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに本剤の投与を終了すること。国内外臨床試験において、3日間を超えて連用した経験はない。

◆ 通常用量

国内臨床試験(RACD試験)において、臨床用量と推定された10mgを基準としたプラセボ対照比較試験を実施し、日本人の統合失調症患者の精神運動興奮(統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者)に対する本剤10mgの有効性及び安全性が検討されました⁴⁾⁵⁾。

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)

◆ 投与回数(追加投与)

国内臨床試験(RACD試験)において、比較的重症で本剤10mgの1回投与に反応しない、あるいは治療効果が不十分であった患者に対し、初回投与後2時間以降に本剤10mgを追加投与することにより、症状を十分にコントロールできる場合があることが示されました。しかし、本剤追加投与時に最も多く発現した副作用は傾眠であり、本剤の追加投与により過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるため、追加投与の必要性を慎重に判断し、追加投与後は患者の状態を十分に観察してください⁴⁾⁵⁾(参照：「適正使用のためのQ&A Q3、Q4」[4](#) [5](#)頁)。

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)

◆ 投与の継続

本剤は「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合」に使用する薬剤です。国内外臨床試験において、3日間を超えて本剤を使用した経験はなく、長期投与した場合の有効性及び安全性は明確になっていません(参照：「適正使用のためのQ&A Q5」[5](#)頁)。経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに本剤の投与を終了してください(参照：「適正使用のためのQ&A Q7」[7](#)頁)。

(3) 本剤で期待される鎮静の程度

本剤は、過鎮静や睡眠状態を目的とした薬剤ではありません。

鎮静の程度は、下記を参考に、それぞれの患者の状態に応じて決定してください。

国内プラセボ対照第Ⅲ相試験(RACD試験⁴⁾⁵⁾)では、ベースライン時のACES評点の平均値は1.6、すなわち、患者自身で興奮・焦燥がコントロール(抑制)することができないレベルが、本剤投与2時間後にはACES評点の平均値は3.5と自分で興奮や鎮静が覚醒状態でコントロールできるレベルになっているということであり、かつ、本剤投与2時間後にACES評点が8又は9といった過鎮静の状態、すなわち、持続的な睡眠状態に至った患者は認められませんでした。

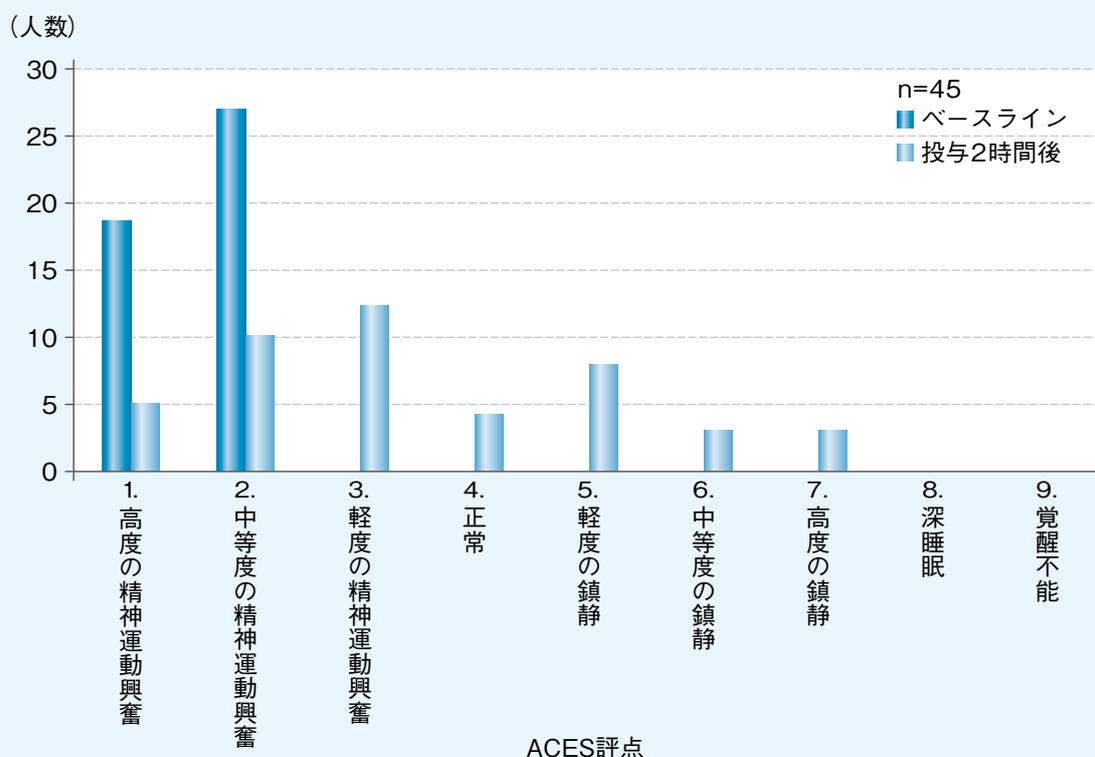


図2 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験⁴⁾⁵⁾)におけるACES評点の被験者分布の変化

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験) (承認時評価資料)

◆【RACD試験の試験概要】⁴⁾⁵⁾

目的：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に、ジプレキサ筋注用10mg投与群(以下、ジプレキサ筋注群)及びプラセボ筋注投与群(以下、プラセボ群)の初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量を比較することによりジプレキサ筋注用10mgの有効性を検証する。

試験デザイン：多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験

対象：DSM-IV-TR診断基準により統合失調症と診断され、統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する20歳以上、65歳未満の入院患者で、治験薬初回投与前にACES評点が1点又は2点である患者(ジプレキサ筋注群45例、プラセボ群45例)。

方法：ジプレキサ筋注用10mg又は生理食塩液を1回筋肉内投与した。患者が治験薬初回投与に反応しない又は治療効果が不十分で、治験責任医師又は治験分担医師が妥当と判断した場合は、1回のみ、治験薬初回投与2時間後の評価以降、治験薬初回投与4時間後までの間に追加投与可能とした。

主要評価項目：初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量
(検証的な解析項目)

副次評価項目：初回投与2時間後のACES評点 など

解析計画：有効性及び安全性の解析は、最大の解析対象集団とし、ベースライン値及び少なくとも1回の投与後の観測値を持つ全ての患者を対象とした。ジプレキサ筋注群とプラセボ群の比較には、ANOVAを用いた。統計学的検定の有意水準は両側5%とした。欠測値はLOCFによって補完した。

◆【RACD試験の有効性】⁴⁾⁵⁾

主要評価項目の結果：初回投与2時間後のPANSS-EC合計点の変化量(平均値±標準偏差)は、ジプレキサ筋注群で-9.2±4.5、プラセボ群で-2.8±5.6であり、有意な差が認められた($p < 0.001$ 、ANOVA、検証的な解析によるp値)。

◆【RACD試験の安全性】⁴⁾⁵⁾

有害事象：本試験における治験薬との因果関係が否定できない有害事象はジプレキサ筋注群45例中9例(20.0%)、プラセボ群45例中4例(8.9%)に認められた。いずれかの投与群で2例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠(ジプレキサ筋注群7例、プラセボ群2例)であった。本治験では死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 使用に関する注意

① オランザピン経口剤と異なる主な注意点とその理由

◆ 禁忌

	ジプレキサ筋注用10mg	オランザピン経口剤
電子添文記載	<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]</p> <p>2.2 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。]</p> <p>2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.4 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1、13.2参照]</p>	<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1~2.4 ジプレキサ筋注用の2.1~2.4と同様</p> <p>2.5 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者 [1.1、11.1.1参照]</p>
異なる理由	<p>オランザピン経口剤では糖尿病患者、糖尿病の既往歴のある患者への投与は禁忌となっていますが、ジプレキサ筋注は、緊急を要する場合に使用する薬剤であり、投与期間は短期間であるため、経口剤と比較して安全性上のリスクは小さいと考えられたこと、また「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合」に用いられるという臨床現場では、投与前に糖尿病を確認することは困難な場合が想定され、投与は基本的に緊急時の使用であるため、当該患者への投与は禁忌となっておりません。そのため、以下の「警告、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意」等の項目で糖尿病患者への投与も含めて注意喚起を行っています。</p>	

◆ 警告

	ジプレキサ筋注用10mg	オランザピン経口剤
電子添文記載	<p>1. 警告</p> <p>1.1 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、<u>投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。</u>[11.1.1参照]</p> <p>1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、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すること。また、口渴、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]</p>	<p>1. 警告</p> <p>1.1 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。 [2.5、11.1.1参照]</p> <p>1.2 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、口渴、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。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]</p>
異なる理由	<p>ジプレキサ筋注は、「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合」に用いられるという臨床現場では、投与前の血糖測定が困難な場合が想定され、本剤投与時に糖尿病の有無が不明な状況で事後的に糖尿病と分かるケースも十分考えられます。このことから、糖尿病の有無が不明の患者においても、緊急時には、リスク・ベネフィットを考慮した上で医師の判断による投与が必要となる場合もあることから記載しました。ただし、その場合においても、血糖値の測定などの観察を十分行うことや、可能な限り投与前に高血糖に関連する重大な副作用が発現する場合があることを患者及び家族に説明する必要があることから経口剤に準じた記載を行いました。</p>	

注) 本剤と経口剤の電子添文を比較し、異なる記載について下線を付与した。

◆重要な基本的注意

	ジプレキサ筋注用10mg	オランザピン経口剤
電子添文記載	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 オランザピンの投与により、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、口渴、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど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ので、注意すること。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]</p> <p>8.2 オランザピンの投与により、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に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2参照]</p> <p>8.3 本剤の投与に際し、可能な限り投与前に、上記8.1及び8.2の副作用が発現する可能性があることを患者及びその家族に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]</p> <p>8.4 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与後の死亡例が報告されている。[10.2参照]</p> <p>8.5 めまい、起立性低血圧、徐脈、低換気が認められることがあるので、これらの徴候があらわれた場合には、横臥位にさせ、観察を十分に行うこと。[9.1.2、10.2参照]</p> <p>8.6 本剤投与後に抗精神病薬を投与する場合には、適切な投与間隔をあげ、投与後は患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>8.7 オランザピン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。</p> <p>8.8 オランザピン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在化することがあるので注意すること。</p> <p>8.9 傾眠、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、高所での作業あるい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。</p>	<p>8. 重要な基本的注意 (効能共通)</p> <p>8.1 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]</p> <p>8.2 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。[8.3、11.1.2参照]</p> <p>8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.1及び8.2の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]</p> <p>8.4 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。</p> <p>8.5 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在化することがあるので注意すること。</p> <p>8.6 傾眠、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高所での作業あるい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。</p> <p>(双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善)</p> <p>8.7 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(双極性障害におけるうつ症状の改善)</p> <p>8.8 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。[9.1.7、15.1.3参照]</p> <p>8.8.1 大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害におけるうつ症状を含む)を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図の発現のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。</p> <p>8.8.2 うつ症状を有する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>8.8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.8.5、9.1.8、9.1.9参照]</p> <p>8.8.4 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>8.8.5 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.8.3、9.1.8、9.1.9参照]</p>

	ジプレキサ筋注用10mg	オランザピン経口剤
異なる理由	<p>8.4 臨床試験において、ジプレキサ筋注と非経口ベンゾジアゼピン製剤(ロラゼパム筋注^{注)})併用時に傾眠がより多く発現、また傾眠持続時間が遷延し、相加的な薬力学効果の増強が認められました。また、海外での市販後の自発報告において、本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用例において、投与後に、非常にまれですが死亡例が報告されていることから、安易な非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用は避けることを意図し当該記載を行いました。</p> <p>8.5 ジプレキサ筋注の作用から、めまい、起立性低血圧、徐脈、低換気が起こることが報告されているため注意喚起を記載しています。</p> <p>8.6 ジプレキサ筋注の対象疾患患者では、緊急時の投与後、抗精神病薬の追加又は切り替え投与を行う機会が生じる可能性があり、投与後短時間での使用により相互作用が懸念されることから当該記載を行いました。 注) 本邦未承認剤形</p>	

◆ 特定の背景を有する患者に関する注意

	ジプレキサ筋注用10mg	オランザピン経口剤
電子添文記載	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴のある患者</p> <p>9.1.1 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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 [1.2, 8.1, 8.3, 11.1.1参照]</p> <p>9.1.2 重篤な心血管疾患を有する患者 低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。 [8.5参照]</p> <p>9.1.3 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者 抗コリン作用により症状を悪化させることがある。</p> <p>9.1.4 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。</p> <p>9.1.5 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者 本剤の血漿中濃度が増加することがある。[9.8参照]</p> <p>9.1.6 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 [11.1.10参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者 肝障害を悪化させることがある。</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 2.5~5mgの少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察すること。また、本剤のクリアランスを低下させる他の要因(非喫煙者、女性等)を併せ持つ高齢者では、特に注意すること。高齢者では、一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性がある。[9.1.5参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴のある患者 (効能共通)</p> <p>9.1.1 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 [1.2, 8.1, 8.3, 11.1.1参照]</p> <p>9.1.2 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者 抗コリン作用により症状を悪化させることがある。</p> <p>9.1.3 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。</p> <p>9.1.4 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者 本剤の血漿中濃度が増加することがある。[9.8参照]</p> <p>9.1.5 心・血管疾患(心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等)、脳血管疾患及び低血圧が起りやすい状態(脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等)を有する患者 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。</p> <p>9.1.6 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 [11.1.10参照]</p> <p>(双極性障害におけるうつ症状の改善)</p> <p>9.1.7 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[8.8, 15.1.3参照]</p> <p>9.1.8 脳の器質的障害のある患者 他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。[8.8.3, 8.8.5, 9.1.9参照]</p> <p>9.1.9 衝動性が高い併存障害を有する患者 他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。[8.8.3, 8.8.5, 9.1.8参照]</p> <p>9.3~9.7: ジプレキサ筋注用の9.5~9.7と同様</p> <p>9.8 高齢者 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性等)を併せ持つ高齢者では、2.5~5mgの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。高齢者は一般的に生理機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下していることがある。[9.1.4参照]</p>
異なる理由	<p>9.1.1 ジプレキサ筋注では、糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者は「禁忌」となっていないため、特定の背景を有する患者に関する注意に当該記載が行われています。(「警告」「禁忌」における注意喚起が異なる理由参照)。</p> <p>9.1.2 ジプレキサ筋注の薬物動態を考慮すると、重篤な心血管疾患を有する患者又は低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤(抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬等)の中枢神経抑制作用を有する薬剤)を投与している患者では、当該事象の発現リスクが高くなる可能性があるため記載しました。</p>	

②警告

1. 警告

1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]

1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明すること。また、口渴、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

「2.ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病」(4頁)、「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑥耐糖能異常」(17頁～)、及び「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑩重大な副作用とその対策」(22頁～)も参照ください。

③禁忌

(注意)糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者への本剤の投与は禁忌ではありませんが、糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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への本剤の投与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限定されていますので、ご注意ください。(参照:「2.ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病」4頁、及び「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑥耐糖能異常」17頁～)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]

2.2 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。]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) [10.1、13.2参照]

2.1 承認時の国内安全性評価対象症例234例中、傾眠12例(5.1%)に認められるなど中枢神経抑制性の副作用が認められています。

2.2 オランザピンには中枢神経抑制作用が認められています。従って、バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤と併用することにより、中枢神経抑制作用が増強される可能性があるため、個々の患者の状態に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が十分考えられますので、このような患者には本剤の投与を避けてください。

2.4 アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 両受容体の刺激剤であり、本剤と併用すると、本剤の α 受容体遮断作用によりアドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下が発現するおそれがあります。アドレナリンあるいはアドレナリン含有製剤との併用は行わないでください。なお、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において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病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に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与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を使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、アナフィラキシーの救急治療は除外とされました。加えて、令和5年にアドレナリン含有歯科麻酔薬とオランザピンを含む α 阻害作用を有する抗精神病薬の併用に関する注意喚起レベルについての検討が医薬品医療機器総合機構によって実施され、公表文献等に基づく評価・専門委員の意見聴取の結果、併用禁忌ではなく併用注意と改訂することが適切と判断されました。

④特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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

[1.2、8.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 重篤な心血管疾患を有する患者

低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。[8.5 参照]

9.1.3 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者

抗コリン作用により症状を悪化させることがある。

9.1.4 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。

9.1.5 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者

本剤の血漿中濃度が増加することがある。[9.8 参照]

9.1.6 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

[11.1.10 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者

肝障害を悪化させることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

2.5～5mgの少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察すること。また、本剤のクリアランスを低下させる他の要因(非喫煙者、女性等)を併せ持つ高齢者では、特に注意すること。高齢者では、一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性がある。[9.1.5 参照]

⑤非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.4 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与後の死亡例が報告されている。[10.2参照]

10. 相互作用(抜粋)

10.2 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
非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルニトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 [8.4参照]	過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。

非経口ベンゾジアゼピン製剤等との併用について、本剤とロラゼパム筋注^{注)}を併用した際の薬物相互作用を検討したところ、血漿中オランザピン、ロラゼパム及びロラゼパム代謝物(抱合体)濃度には、併用投与による顕著な影響はなく薬物動態学的相互作用は認められませんでした。しかし、本剤とロラゼパム筋注併用時に傾眠持続時間が、本剤単剤投与時に比べ3.3時間、ロラゼパム筋注単剤投与時に比べ5.8時間遷延し、相加的な薬力学効果の増強が認められました¹⁰⁾。

さらに、海外での市販後の自発報告において、本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用例において、投与後に、非常にまれですが死亡例が報告されています。

海外市販後の2004年1月1日から2005年9月30日までの激越の症状を有する患者に本剤を投与し、有害事象が報告された症例を分析した結果¹¹⁾、ベンゾジアゼピン系製剤投与の有無情報があつた症例(97例)のうち、非致死重篤症例の85.7%(24/28例)及び致死症例の51.7%(15/29例)がベンゾジアゼピン系製剤(経口剤及び非経口剤)との併用によるものでした。全ての致死症例(ベンゾジアゼピン系製剤併用の有無にかかわらず)のうち最も多くみられた事象は心臓系(12/29例、41.4%)、血管系(10/29例、34.5%)、呼吸器系(4/29例、13.8%)でした。また、2011年3月末時点における海外市販後安全性データの検討においては、本剤と関連が否定できない致死例のうちの58%がベンゾジアゼピン系製剤(経口剤又は非経口剤)の投与歴を有している、又は投与を受けていました。これらベンゾジアゼピン系製剤投与致死例の45%が非経口ベンゾジアゼピン系薬剤が投与されていました。また、25%が本剤と同タイミングでベンゾジアゼピン系製剤が投与されていました。主に使用されていたのは、クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム及びミダゾラムでした。

非経口ベンゾジアゼピン製剤等との併用は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は本剤と併用しないでください。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の臨床状態を慎重に評価し、患者に過鎮静や心肺機能低下が発現しないよう厳重に監視してください。

ロラゼパム筋注^{注)}と本剤の併用によって低血圧が発現した症例が報告されています¹²⁾。

注)本邦未承認剤形

⑥耐糖能異常

1. 警告

1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]

1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 オランザピンの投与により、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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど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ので、注意すること。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 オランザピンの投与により、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に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2参照]

8.3 本剤の投与に際し、可能な限り投与前に、上記8.1及び8.2の副作用が発現する可能性があることを患者及びその家族に説明し、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、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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

[1.2、8.1、8.3、11.1.1参照]

本剤は、急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる薬剤であり、経口抗精神病薬等による管理が可能になった段階で速やかに本剤の投与を終了してください。

本剤における承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象234例中(5試験の併合解析)、本剤投与群に認められた血糖関連の副作用は、尿中ブドウ糖陽性1例(0.4%)及びケトン尿1例(0.4%)でした。なお、国内臨床試験では、本剤投与群において糖尿病の既往又は合併症を有する患者が5例登録されましたが、これらの患者において高血糖に関連する副作用はみられませんでした。

また、国内プラセボ対照臨床試験(3試験¹⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾)の併合解析における本剤10mg投与時の血糖(空腹時又は随時)変動はわずかであり、臨床上問題となる変動は認められませんでした。

表2 国内プラセボ対照臨床試験(3試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾併合解析における血糖値の経時推移

	空腹時血糖値 (mg/dL)		随時血糖値 (mg/dL)	
	プラセボ群	ジプレキサ筋注10mg投与群	プラセボ群	ジプレキサ筋注10mg投与群
ベースライン	84.7±15.5 (24)	84.8±10.0 (17)	105.2±26.0 (69)	101.1±26.9 (76)
24時間後	77.7±21.0 (3)	90.0 (1)	106.6±25.1 (88)	107.8±30.5 (92)
24時間後変化量	1.0±23.9 (3)	—	4.5±31.5 (68)	4.6±28.1 (74)

平均値±標準偏差(評価例数)

しかしながら、投与前に糖尿病であった患者に対してオランザピン経口剤を投与中に重篤な高血糖を発現した症例が認められており、本剤の使用状況においても糖尿病又はその既往のある患者あるいはその危険因子を有する患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限定されています。

また投与前における患者及び家族への説明、投与後の血糖値の測定等の必要性についても、「警告」、「重要な基本的注意8.1及び8.3」の項で経口剤と同様に注意喚起することとしました。

なお、オランザピン経口剤への切り替えに当たっては、当該電子添文を参照してください(オランザピン経口剤は糖尿病患者及び糖尿病の既往歴のある患者は禁忌です)。

「2.ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病」(4頁)、及び「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑩重大な副作用とその対策」(22頁～)の項も参照ください。

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)

7) 片桐秀晃他：新薬と臨床. 2012; 61(1): 30-41

8) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RA03試験)(承認時評価資料)

13) 小野久江他：新薬と臨床. 2009; 58(2): 163-180

14) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較用量反応試験(RA02試験)(承認時評価資料)

⑦低血圧/徐脈

(参照：「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑤非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用」16頁)

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.5 めまい、起立性低血圧、徐脈、低換気が認められることがあるので、これらの徴候があらわれた場合には、横臥位にさせ、観察を十分に行うこと。[9.1.2、10.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 重篤な心血管疾患を有する患者

低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。[8.5参照]

重篤な心血管疾患を有する患者又は低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤(抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬等)の中枢神経抑制作用を有する薬剤)を投与している患者では、オランザピンの薬理作用により当該事象の発現リスクが高くなる可能性があります。このような患者に投与する場合には十分な注意が必要となることから、「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」にて注意喚起することとしました。

本剤の国内臨床試験では以下のような副作用が認められています。

- 承認時までの国内臨床試験の安全性評価対象234例中(5試験の併合解析)、起立性低血圧が2例(0.9%)、浮動性めまい5例(2.1%)、低血圧1例(0.4%)が報告されていますが、徐脈は認められませんでした。
- バイタルサインにおいて、初回投与後の有害事象として報告された臨床的に重要と考えられる変化の発現は認められませんでした。
- 国内プラセボ対照臨床試験(3試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾)の併合解析の安全性評価対象193例における徐脈、低血圧関連事象の副作用発現率は下表の通りでした。

表3 国内プラセボ対照臨床試験(3試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾)併合解析における徐脈、低血圧関連事象の副作用発現率

	ジプレキサ筋注群	プラセボ群
浮動性めまい	2.1%(4/193例)	1.1%(1/93例)
起立性低血圧	1.0%(2/193例)	1.1%(1/93例)
徐脈	0.0%(0/193例)	1.1%(1/93例)

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)

7) 片桐秀晃他：新薬と臨床. 2012; 61(1): 30-41

8) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RA03試験)(承認時評価資料)

13) 小野久江他：新薬と臨床. 2009; 58(2): 163-180

14) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較用量反応試験(RA02試験)(承認時評価資料)

⑧他の重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 オランザピンの投与により、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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど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ので、注意すること。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 オランザピンの投与により、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に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、可能な限り投与前に、上記8.1及び8.2の副作用が発現する可能性があることを患者及びその家族に説明し、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、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]
- 8.4 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与後の死亡例が報告されている。[10.2参照]
- 8.5 めまい、起立性低血圧、徐脈、低換気が認められることがあるので、これらの徴候があらわれた場合には、横臥位にさせ、観察を十分に行うこと。[9.1.2、10.2参照]
- 8.6 本剤投与後に抗精神病薬を投与する場合には、適切な投与間隔をあげ、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
- 8.7 オランザピン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。
- 8.8 オランザピン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在化することがあるので注意すること。
- 8.9 傾眠、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、高所での作業あるい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。

⑨薬物相互作用(非経口ベンゾジアゼピン製剤除く)

(参照:「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑤非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用」16頁)

●経口ベンゾジアゼピン製剤、抗コリン薬、及び抗精神病薬

国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験2試験(RA03試験⁸⁾及びRACD試験⁹⁾のデータを用いて、経口ベンゾジアゼピン製剤、抗コリン薬、及び抗精神病薬の本剤の有効性及び安全性に与える影響を検討しました(経口ベンゾジアゼピン製剤、抗コリン薬、及び抗精神病薬は前治療薬として服用)。

結果、経口ベンゾジアゼピン製剤、抗コリン薬、及び抗精神病薬の前治療としての服用の有無で本剤の有効性及び有害事象の発現率に違いは認められませんでした。なお、これらの薬剤は薬力学的相互作用の観点から全て併用注意となっておりますのでご注意ください。

●その他(海外データ)

その他、本剤と併用される可能性のある主な薬剤との薬物動態的相互作用は以下の通りです。なお、中枢神経抑制作用を有する薬剤は薬力学的相互作用の観点から全て併用注意となっておりますのでご注意ください。

また、下記以外の薬剤との相互作用については、DI頁をご確認ください。

●カルバマゼピン(経口剤、外国人)

オランザピンの代謝にはCYP1A2が関与することが示されており、CYP1A2を誘導することが知られているカルバマゼピン(経口剤)とオランザピンカプセル*の併用により、オランザピンのクリアランスが上昇し、血漿中オランザピン濃度が低下する¹⁵⁾ため、本剤との併用は「併用注意」となっています。

●フルボキサミン(経口剤、外国人)

オランザピンの代謝にはCYP1A2が関与することが示されており、CYP1A2を阻害することが知られているフルボキサミン(経口剤)とオランザピン経口剤の併用により、オランザピンのクリアランスが低下し、血漿中オランザピン濃度が上昇する¹⁶⁾ため、本剤との併用は「併用注意」となっています。

●バルプロ酸(経口剤、外国人)¹⁷⁾

オランザピン経口剤併用時、バルプロ酸の血漿中濃度推移はオランザピン経口剤併用投与による影響を受けませんでした。

●リチウム(経口剤、外国人)¹⁸⁾¹⁹⁾

オランザピンカプセル*併用投与時、オランザピン単剤及び併用時のオランザピンの薬物動態パラメータに大きな差は認められませんでした。

●ジアゼパム(経口剤、外国人)¹⁸⁾

オランザピンカプセル*併用時、オランザピンとジアゼパム間に薬物動態学的な相互作用は認められませんでした。

●ビペリデン(経口剤、外国人)¹⁸⁾

オランザピンカプセル*併用時、オランザピンとビペリデン間には、薬物動態学的又は薬力学的な相互作用を示す所見は認められませんでした。

●イミプラミン(経口剤、外国人)¹⁸⁾²⁰⁾

オランザピンカプセル*併用時、オランザピンとイミプラミン間に臨床的に意義のある相互作用を示す所見は認められませんでした。

*オランザピンカプセルは、オランザピン錠開発途中に用いた製剤であり、オランザピンカプセル5mgとオランザピン錠(普通錠)5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

⑩重大な副作用とその対策

11. 副作用(抜粋)

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖(頻度不明)、糖尿病性ケトアシドーシス(頻度不明)、糖尿病性昏睡(頻度不明)

高血糖があらわれ、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、血糖値の測定や、口渴、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。[1.1、1.2、8.1、8.3、9.1.1参照]

11.1.2 低血糖(頻度不明)

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。[8.2、8.3参照]

11.1.3 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、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、水分補給、体冷却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、血清CKの上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。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。

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.5 痙攣(頻度不明)

痙攣(強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等)があらわれることがある。

11.1.6 遅発性ジスキネジア(頻度不明)

長期投与により、不随意運動(特に口周部)があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.7 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.8 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

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。[9.1.6参照]

11.1.11 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること²¹⁾。

- 11.1.1 高血糖が示唆される症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)が本剤投与中に認められた場合は血糖値を測定し、糖尿病の有無を診断してください。
- 血糖値の測定の必要性及び頻度については、他の臨床検査と同様、患者の臨床状態に応じて決定してください。
- 糖尿病、糖尿病の既往歴がある、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がある場合は、血糖値や臨床症状を観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は投与しないでください。
- 糖尿病は、血糖値(空腹時が望ましい)、電解質、HbA1c値、トリグリセリド値及びコレステロール値等の適切な臨床検査値に基づいた治療が必要です。
- 実際に糖尿病性昏睡あるいは糖尿病性ケトアシドーシスに至った場合には発現初期の適切な治療が予後を決定するため、投与を中止し、バイタルサインを確認し、血管を確保し、生理食塩水など、糖を含まない輸液で維持しながら、十分な治療のできる糖尿病専門医のいる医療機関に直ちに搬送する必要があります。
- 「2.ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病」(4頁)、「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑥耐糖能異常」(17頁～)も参照ください。
- 11.1.2 低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行う必要があります。重篤症例ではブドウ糖の静注が必要となる場合もあります。
- 11.1.3 抗精神病薬による悪性症候群の危険因子として、急激な増量や頻回の筋肉内投与が考えられています²²⁾。
- 発熱、意識障害、筋強剛等の錐体外路症状、発汗、頻脈等の症状があらわれた場合には、投薬を中止し、水分補給、体冷却などの全身管理を迅速に行うことが必要です。
- 薬物療法として、ドパミン作動薬やダントロレンナトリウム(筋小胞体からのCa遊離を抑制する末梢筋弛緩薬)が用いられます。
- 11.1.4 オランザピンによる肝機能障害、黄疸の発現機序は不明ですが、肝機能障害、黄疸が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置が必要です。
- 11.1.5 痙攣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必要があります。
- 11.1.6 遅発性ジスキネジアの徴候が認められた場合には、患者の状態に応じて減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要です。
- 11.1.7 筋肉痛、脱力感、CK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、水分の補給、利尿薬の投与など適切な処置を行う必要があります。
- 11.1.8 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)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必要があります。
- 11.1.9 無顆粒球症、白血球減少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必要があります。
- 11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症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必要があります。
- 11.1.11 薬剤性過敏症症候群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必要があります。

4. ジプレキサ筋注用10mgの適用上の注意

(1) 投与方法

- 1) 本剤は、「**筋注製剤**」です。
筋肉内注射のみに使用し、静脈内投与又は皮下投与は絶対に行わないでください。
(参照:「適正使用のためのQ&A Q11」[10](#)頁)
- 2) 投与前には異物がないか目視にて確認してください。
- 3) 投与量を調整する場合は以下の用量を参考にしてください。

表4 ジプレキサ筋注用10mgにおける投与量の調整

用量(mg)	投与量(mL)
10.0	バイアル内溶解液全量
7.5	1.5
5.0	1.0
2.5	0.5

なお、本製品のバイアルラベルには注射筒等に貼付できる「**分割ラベル**」を採用しています。
切り取って貼付する部分には製品名・投与経路(筋注)が記載されておりますので、誤投与の防止に適宜ご利用ください。

(2) 調製方法

- 1) 2.1mL*の日局注射用水で溶解する。
 - 2) 本剤溶解時、溶液は黄色澄明を呈する。
 - 3) 溶解後、速やかに使用すること。
 - 4) 溶解した残液は使用しないこと。
 - 5) ジアゼパムの注射剤と混合すると沈殿が起るため混合しないこと。
 - 6) ハロペリドールの注射剤と混合するとpHが低下し本剤が分解されるため混合しないこと。
- ※ 本剤は、溶液の吸引及び投与時の損失を考慮し、2.1mLにて溶解時に1バイアルからオランザピン10mgを採取可能なように、増し仕込み(過剰充填:1バイアル中オランザピンとして11.0mg)されています。

(3) 配合変化

「(2)調製方法」の項参照。

(4) 保管方法

室温にて保存してください。凍結保存しないでください。凍結保存における安定性は確認されていません。

5. 参考文献

- 1) 精神医学講座担当者会議(編集:佐藤 光源 他): 統合失調症治療ガイドライン第2版.医学書院.2008; 137-171
- 2) 日本精神科救急学会: 精神科救急医療ガイドライン(2)(薬物療法). 2009
<http://www.jaep.jp/gl/gl-2-2.pdf>(2020/2/4アクセス)
- 3) 緊急安全性情報 平成14年4月(No.02-1)
<https://www.pmda.go.jp/files/000147314.pdf>(2020/2/4アクセス)
- 4) Katagiri H, et al. : BMC Psychiatry. 2013; 13: 20
- 5) 社内資料: 統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)
- 6) 小野久江他: 臨床精神薬理. 2007; 10(6): 1063-1066
- 7) 片桐秀晃他: 新薬と臨床. 2012; 61(1): 30-41
- 8) 社内資料: 精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RA03試験)(承認時評価資料)
- 9) Kay SR., et al. : Schizophr. Bull. 1990; 16(3): 537-545
- 10) 社内資料: 健康成人を対象としたオランザピン筋注とロラゼパム筋注との薬物相互作用試験
- 11) Marder SR, et al. : J. Clin. Psychiatry. 2010; 71(4): 433-441
- 12) Zacher JL, et al. : J. Clin. Psychiatry. 2005; 66(12): 1614-1615
- 13) 小野久江他: 新薬と臨床. 2009; 58(2): 163-180
- 14) 社内資料: 精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較用量反応試験(RA02試験)(承認時評価資料)
- 15) Lucas RA , et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54(8): 639-643
- 16) Maenpaa J, et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 61(2): 225
- 17) 社内資料: 双極 I 型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
- 18) Callaghan JT, et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999; 37: 177-193
- 19) Demolle D, et al. : Therapie. 1995; 50(suppl): 486
- 20) Callaghan JT, et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997; 37: 971
- 21) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 22) 日域広昭他: 日本内科学会雑誌. 2007; 96(8): 1627-1633
- 23) Wright P, et al. : Am. J. Psychiatry. 2001; 158(7): 1149-1151
- 24) Wright P, et al. : Can. J. Psychiatry. 2003; 48(11): 716-721
- 25) Wright P, et al. : Clin. Ther. 2003; 25(5): 1420-1428
- 26) 社内資料: 急性非器質性精神病患者を対象とした第 I 相非盲検試験

抗精神病薬

劇薬／処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ジプレキサ[®] 筋注用 10mg

オランザピン 速効性筋注製剤

ZYPREXA[®] Rapid Acting Intra-Muscular Injection 薬価基準収載

適正使用のためのQ & A

1. 警告

- 1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]
- 1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1、13.2参照]

目次

適正使用のためのQ&A	2
Q1.ジプレキサ筋注用10mgは糖尿病又はその既往歴のある患者に投与可能か？	3
Q2.ジプレキサ筋注用10mgと非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用は可能か？	4
Q3.ジプレキサ筋注用10mgの2回目(追加投与)の可否判断は？	4
Q4.ジプレキサ筋注用10mgの2回目投与(追加投与)は、どの程度時間をあければ可能か？ なぜ2時間以上間隔をあげなくてはいけないのか？ ...	5
Q5.ジプレキサ筋注用10mgは連日投与可能か？	5
Q6.オランザピン経口剤を含む経口抗精神病薬を服用中の患者にジプレキサ筋注用10mgを投与した場合の安全性は？	6
Q7.ジプレキサ筋注用10mgからオランザピン経口剤を含めた経口抗精神病薬への切り替え時の安全性は？ 切り替え方法は？ ...	7
Q8.高齢者におけるジプレキサ筋注用10mgの投与量の規定は？	9
Q9.ジプレキサ筋注用10mgの投与部位、注射針の規定は？	9
Q10.ジプレキサ筋注用10mg 2回目投与時の投与部位は、1回目と同じでも良いか？	10
Q11.筋注以外の投与(静注又は皮下注)は可能か？	10
Q12.溶解後、何時間後まで使用可能か？ 残液を使用して良いか？	10
Q13.注射用水以外の他溶液に溶解しても良いか？	10

【ジプレキサ筋注用10mgの警告、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】

1.警告

- 1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]
- 1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

8.重要な基本的注意(抜粋)

- 8.1 オランザピンの投与により、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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど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ので、注意すること。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 オランザピンの投与により、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に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、可能な限り投与前に、上記8.1及び8.2の副作用が発現する可能性があることを患者及びその家族に説明し、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、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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
[1.2、8.1、8.3、11.1.1参照]

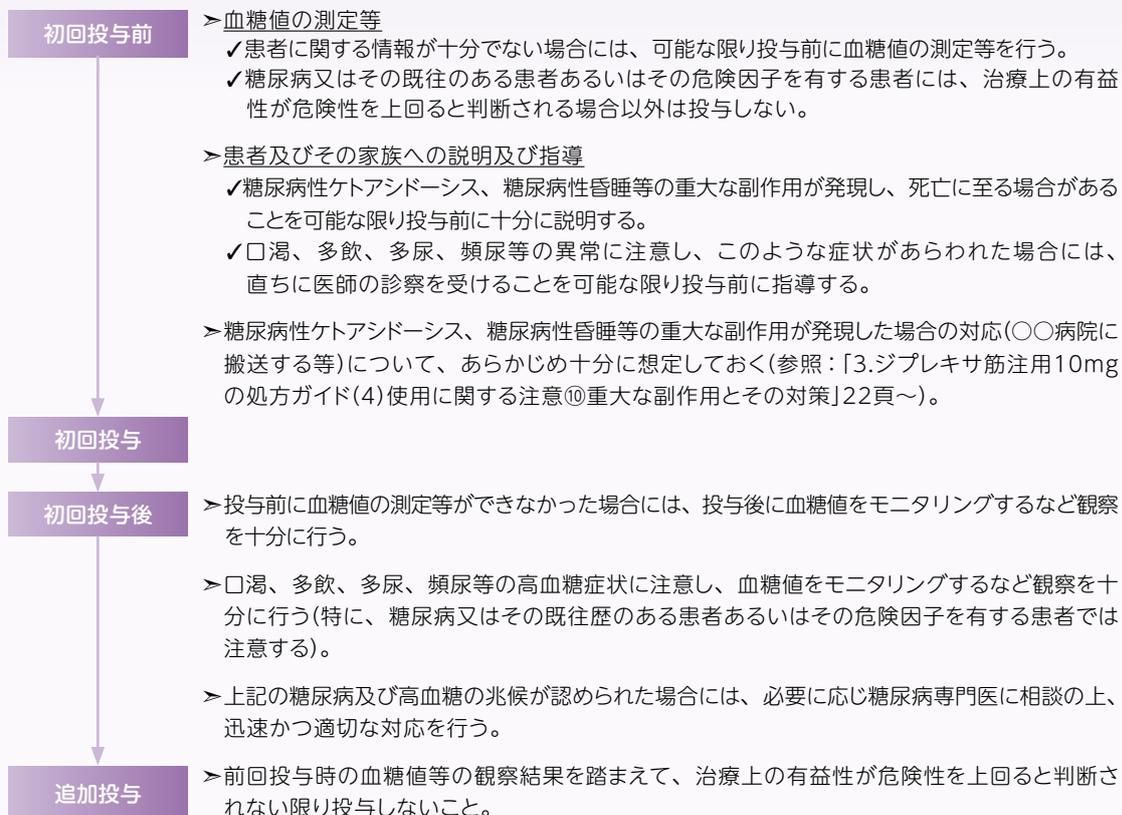
適正使用のためのQ&A

Q1 ジプレキサ筋注用10mgは糖尿病又はその既往歴のある患者に投与可能か？

A 本剤の糖尿病又はその既往歴のある患者への投与は、「禁忌」ではありません（注：オランザピン経口剤は「禁忌」です。オランザピン経口剤の禁忌設定理由は、「2.ジプレキサ筋注用10mgと糖尿病」（4頁）を参照ください）。

- ただし、糖尿病又はその既往歴のある患者あるい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以外は投与しないでください（参照：本剤電子添文「警告」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」）。
- 投与前に血糖値の測定等や糖尿病、その既往歴又はその危険因子があることの判断が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行ってください。
- 血糖モニタリング等に関する本剤投与に関する注意事項は、下記を参照ください。
- 本剤の血糖値への影響等に関しては、「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑥耐糖能異常」（17頁～）、その他「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑩重大な副作用とその対策」（22頁～）等も参照ください。

血糖モニタリング等に関するジプレキサ筋注用10mg投与に関する注意事項



「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑥耐糖能異常」（17頁～）、及び「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑩重大な副作用とその対策」（22頁～）も参照ください。

Q2 ジプレキサ筋注用10mgと非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用は可能か？

A 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないでください(参照：本剤電子添文「併用注意」「重要な基本的注意」)。

- 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあります。
- やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察してください。
- 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用に関する注意事項は、「3.ジプレキサ筋注用10mgの処方ガイド(4)使用に関する注意⑤非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用」(16頁)を参照ください。

Q3 ジプレキサ筋注用10mgの2回目(追加投与)の可否判断は？

A 本剤は、「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合」に使用する薬剤です。そのような状況が、本剤投与後2時間以降にわたっても認められた場合にのみ、追加投与を考慮してください。

- その際、警告、用法及び用量(本剤の投与は1回10mg、回数上限は1日2回)、特定の背景を有する患者に関する注意の項目等をご確認の上、2回目の本剤投与のリスク・ベネフィットを評価し、投与の要否を十分に検討してください。
- 本剤の追加投与により、過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるので、追加投与後は患者の状態を十分に観察してください(参照：本剤電子添文「用法及び用量」)。
- 2回目の投与は、1回目投与後必ず2時間以上あけて投与してください。

【ジプレキサ筋注用10mgの重要な基本的注意、併用注意(抜粋)】

【8.重要な基本的注意(抜粋)】

8.4 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与後の死亡例が報告されている。[10.2参照]

【10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)】

10.2 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
非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルニトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 [8.4参照]	過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。

Q4 ジプレキサ筋注用10mgの2回目投与（追加投与）は、どの程度時間をあければ可能か？ なぜ2時間以上間隔をあけてはいけないのか？

A 本剤の効果発現時期を考慮し、2時間以上の間隔をあけるよう設定しております。

- 2回目の投与を行う場合は、症状に応じ10mgまでの投与量を、最初の投与から少なくとも2時間をあけて投与してください。
- 本剤初回投与後2時間未満にて追加投与を行った臨床試験は実施しておらず、本剤初回投与後2時間未満での追加投与時の安全性は確立しておりません。

Q5 ジプレキサ筋注用10mgは連日投与可能か？

A 本剤は緊急を要する場合に使用し、経口投与による治療が可能となり次第本剤投与を終了し、経口による治療へ移行することが必要です。

- 本剤は、「急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合」に使用する薬剤です。
- 国内外臨床試験において、3日間を超えて本剤を使用した経験はありません。

<参考>本剤を3日間連日投与した際の安全性

3日間にわたり本剤が投与された海外臨床薬理試験²⁶⁾(注1) (対象患者26例。ジプレキサ筋注2.5～10mgを3日間^(注1)で最大9回投与^(注1)。初日はジプレキサ筋注2.5～10mgの単回投与とし、2～3日目は投与量を最大20mgとして1日最大4回^(注1)投与において、投与2日目以降に発現した有害事象は以下の通りでした。

表 I 3日間連日投与した際の有害事象

事象名	例数(発現日)
振戦	1例 (Day2)
頭痛	2例 (Day2 及び Day3)
浮動性めまい	1例 (Day3)
徐脈	1例 (Day5)

重篤な有害事象の発現はなく、臨床検査や心電図検査でも問題となる変化は認められませんでした。また、バイタルサインで認められた変化は、臨床的に重要なものではなく、問題となる錐体外路症状も認められませんでした。

26) 社内資料：急性非器質性精神病患者を対象とした第I相非盲検試験

<注1>【ジプレキサ筋注用10mgの効能又は効果、用法及び用量】

【効能又は効果】：統合失調症における精神運動興奮

【用法及び用量】：通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

【効能又は効果に関連する注意】、「用法及び用量に関連する注意」についてはDI頁をご参照ください。

Q6 オランザピン経口剤を含む経口抗精神病薬を服用中の患者にジプレキサ筋注用10mgを投与した場合の安全性は？

A 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験2試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾において、本剤投与前に投与されていた抗精神病薬（前治療薬）の有無、投与量（クロルプロマジン換算：500mg以下/500mg～1000mg/1000mg超）、及び前治療薬の最終投与から本剤初回投与までの時間（6時間以内/6～24時間以内）別に有害事象の発現率を検討しました。結果、抗精神病薬の前治療により有害事象の発現割合が高くなる傾向及び重症化する傾向は認められませんでした。また、前治療抗精神病薬の投与量（クロルプロマジン換算）が高い患者、及び前治療抗精神病薬の最終投与から本剤初回投与までの期間が短い患者において、有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められませんでした。

表Ⅱ 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験2試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾における抗精神病薬による前治療の有無別有害事象発現率

	前治療薬なし		前治療薬あり	
	ジプレキサ筋注群	プラセボ群	ジプレキサ筋注群	プラセボ群
有害事象発現率	42.9% (3/7例)	40.0% (2/5例)	25.5% (14/55例)	10.7% (6/56例)

表Ⅲ 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験2試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾における前治療抗精神病薬の直前投与量及び本剤投与までの時間別有害事象発現率

前治療薬最終投与量 ^{b)}	0～6時間以内 ^{a)}		6～24時間 ^{a)}	
	ジプレキサ筋注群	プラセボ群	ジプレキサ筋注群	プラセボ群
0～500mg以下	29.2% (7/24例)	0.0% (0/19例)	21.1% (4/19例)	10.5% (2/19例)
500超～1000mg以下	40.0% (2/5例)	20.0% (1/5例)	14.3% (1/7例)	30.0% (3/10例)
1000mg超	—	0.0% (0/2例)	—	0.0% (0/1例)

a) 前治療抗精神病薬の最終投与から筋注（本剤、プラセボ）投与までの時間

b) 筋注（本剤、プラセボ）投与前24時間以内の最終投与量のクロルプロマジン換算

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（RACD試験）（承認時評価資料）

7) 片桐秀晃他：新薬と臨床. 2012; 61(1): 30-41

8) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（RA03試験）（承認時評価資料）

Q7 ジプレキサ筋注用10mgからオランザピン経口剤を含めた経口抗精神病薬への切り替え時の安全性は？ 切り替え方法は？

A ◎安全性

- 国内プラセボ対照臨床試験3試験⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾では、試験中止例で安全性観察期間中の有害事象及び抗精神病薬を含む併用薬剤の情報を収集しました。
結果、ジプレキサ筋注群193例中34例が治験を中止し、23例で安全性観察期間に経口抗精神病薬が投与されました。本剤投与後に使用された経口抗精神病薬は次の8頁表Ⅳの通りであり、このうち安全性観察期間中、オランザピン経口剤を含む経口抗精神病薬投与後に新たな有害事象を発現した症例は1例(軽度の嘔吐、本剤初回投与後28.0時間に発現し、30分後に消失)でした。
- 海外プラセボ及びハロペリドール対照臨床試験(HGHB 試験)²⁵⁾では、本剤群に割り付けられた患者は、本剤投与後の4日間(Day2~5)オランザピン経口剤を投与されました。オランザピン経口剤の投与期間中に認められた有害事象はオランザピン経口剤で一般的に認められるものであり、特に頻度が高い有害事象はありませんでした。さらに、オランザピン経口剤への切り替えにより統合失調症の精神運動興奮の再燃・悪化は認められませんでした。

A ◎経口抗精神病薬への切り替え方法

体系的な切り替え方法は確立していませんが、経口投与による治療が可能となり次第速やかに本剤投与を終了し、経口抗精神病薬に切り替えてください。なお、臨床経験から患者の容体を見極め、経口抗精神病薬の用量を判断してください。

- オランザピン経口剤への切り替えに当たっては、当該電子添文を参照してください(オランザピン経口剤は糖尿病患者及び糖尿病の既往歴のある患者は禁忌です)。

4) Katagiri H., et al : BMC Psychiatry 2013 ; 13 : 20

5) 社内資料：統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RACD試験)(承認時評価資料)

7) 片桐秀晃他：新薬と臨床. 2012; 61(1): 30-41

8) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RA03試験)(承認時評価資料)

13) 小野久江他：新薬と臨床. 2009; 58(2): 163-180

14) 社内資料：精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較用量反応試験(RA02試験)(承認時評価資料)

25) Wright P, et al. : Clin. Ther. 2003; 25(5): 1420-1428

表IV 国内プラセボ対照試験3試験においてジプレキサ筋注投与後に使用された経口抗精神病薬

試験名	症例	本剤投与後に使用された経口抗精神病薬	用量	薬剤使用までの時間(hr)*
RA02	1	リスベリドン	4mg	7.2
		リスベリドン	2mg	18.7
	2	ハロペリドール	15mg	15.8
		アリピプラゾール	6mg	22.3
		クロルプロマジン塩酸塩、プロメタジン、フェノバルビタール配合剤	1錠	15.8
	3	リスベリドン	1mg	3.2
リスベリドン		1mg	16.6	
RA03	4	クロルプロマジン塩酸塩	100mg	24.0
		ブロムペリドール	6mg	24.0
	5	プロナンセリン	8mg	26.0
		クロルプロマジン塩酸塩、プロメタジン、フェノバルビタール配合剤	1錠	28.0
		プロナンセリン	8mg	40.0
	6	オランザピン	20mg	6.9
		ゾテピン	50mg	4.4
		スルトブリド	200mg	4.4
	7	リスベリドン	2mg	23.5
	RACD	8	プロナンセリン	12mg
スルトブリド			100mg	22.0
9		オランザピン	5mg	21.9
10		オランザピン	5mg	22.3
11		オランザピン	10mg	2.8
		ブロムペリドール	3mg	8.0
		マレイン酸レボメプロマジン	25mg	3.8
		オランザピン	10mg	8.0
11		オランザピン	10mg	19.5
		プロナンセリン	4mg	21.7
12		プロナンセリン	4mg	21.6
14		プロナンセリン	12mg	22.7
		ゾテピン	100mg	22.7
15		クロルプロマジン塩酸塩	100mg	22.0
		プロナンセリン	8mg	22.0
		チミペロン	4mg	22.0
16		プロナンセリン	8mg	23.7
		オランザピン	10mg	23.7
17		プロナンセリン	4mg	21.9
18		スルトブリド	200mg	21.4
		プロナンセリン	8mg	21.4
19		プロナンセリン	12mg	22.0
20		プロナンセリン	8mg	21.7
21	プロナンセリン	8mg	21.5	
	スルトブリド	200mg	23.5	
22	プロナンセリン	8mg	23.8	
23	リスベリドン	2mg	23.0	

*:ジプレキサ筋注の最終投与からの時間

Q8 高齢者におけるジプレキサ筋注用10mgの投与量の規定は？

A 高齢者では、2.5～5mgの少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

- 高齢者では一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性があります。また、オランザピンのクリアランスを低下させる他の要因(非喫煙者、女性等)を併せ持つ高齢者では、特に注意してください。
- 国内臨床試験において、高齢者(65歳以上)は除外されておりますが、海外プラセボ対照臨床試験(HGHB試験²³⁾²⁴⁾の本剤投与患者群の高齢者(65歳以上)の患者では、治療下有害事象の発現は認められませんでした。

23) Wright P, et al. : Am. J. Psychiatry. 2001; 158(7): 1149-1151

24) Wright P, et al. : Can. J. Psychiatry. 2003; 48(11): 716-721

Q9 ジプレキサ筋注用10mgの投与部位、注射針の規定は？

A ◎投与部位
特に投与部位は限定しておりません。

- 海外第I相臨床薬理試験において、本剤5mgを臀部又は三角筋部に投与しましたが、臀部及び三角筋部への本剤単回投与後の薬物動態に実質的な差はないと考えられました。
- 同試験において投与部位反応関連の有害事象は認められませんでした。投与部位による発現頻度別及び重症度別その他の有害事象は以下表Vの通りでした。
- 国内外プラセボ対照臨床試験では臀部外側上部に投与しました。

表V 海外第I相臨床薬理試験における有害事象の部位別発現例数の割合及び重症度

有害事象名	投与部位	例数	有害事象の重症度			発現例数計
			高度	中等度	軽度	
傾眠	大臀筋	12	6	4	—	10(83%)
	三角筋	6	2	3	1	6(100%)
起立性低血圧	大臀筋	12	—	1	1	2(17%)
	三角筋	6	—	3	—	3(50%)

A ◎注射針
特に注射針のサイズ規定はありません。各患者に合わせ、筋肉内投与に適切な注射針のサイズを選択ください。

- 国内臨床試験では、23Gの注射針を使用しました。

【ジプレキサ筋注用10mgの特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】

9.8 高齢者

2.5～5mgの少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察すること。また、本剤のクリアランスを低下させる他の要因(非喫煙者、女性等)を併せ持つ高齢者では、特に注意すること。高齢者では、一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性がある。[9.1.5参照]

Q10 ジプレキサ筋注用10mg 2回目投与時の投与部位は、1回目と同じでも良いか？

A 2回目投与時の投与部位の規定はありませんが、一般的に同一部位に繰り返し注射することは避けていただくことが望ましいです。

Q11 筋注以外の投与（静注又は皮下注）は可能か？

A 本剤は、「筋肉内投与（筋注）」製剤です。

- 静脈内及び皮下への投与への本剤投与時の安全性・有効性は確立しておりませんので、本剤は筋肉内投与のみに使用し、静脈内及び皮下への投与は絶対に行わないでください。
- 海外市販後自発報告安全性データベースにおいて2011年3月末時点で本剤の静注投与が報告された症例のうち、41%で有害事象が報告されています。報告頻度が高い有害事象は、頻脈、低血圧、多汗症及び鎮静であり、2例で死亡転帰が報告されています。

Q12 溶解後、何時間後まで使用可能か？
残液を使用して良いか？

A 溶解後、速やかに使用してください。
残液は使用せず、破棄してください。

Q13 注射用水以外の他溶液に溶解しても良いか？

A 本剤は、日局注射用水に溶解し、使用する薬剤です。
注射用水以外（生理食塩水、ブドウ糖溶液など）への溶解は、推奨しておりません。

抗精神病薬

劇薬／処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

ジプレキサ[®] 筋注用10mg

オランザピン 速効性筋注製剤

ZYPREXA[®] Rapid Acting Intra-Muscular Injection 薬価基準収載

日本標準商品分類番号

871179

承認番号	22400AMX01386
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年12月
再審査期間	2012年9月～2018年9月

貯法：室温保存、有効期間：24ヵ月

警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂には十分ご留意下さい。

1. 警告

- 1.1 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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[1.1.1.1参照]
- 1.2 投与にあたっては、可能な限り投与前に、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すること。また、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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2 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。〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）[10.1、13.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジプレキサ筋注用10mg	
有効成分	1バイアル中オランザピンとして11.0mg ^{注)}	
添加剤	乳糖水和物	55.0mg
	酒石酸	3.85mg
	pH調節剤	適量

注)本剤は溶解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10mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ジプレキサ筋注用10mg	
性状・剤形	黄色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）（注射剤）	
pH	5.3～5.9 5mg/mL（注射用水）	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.3 5mg/mL（注射用水）	

4. 効能又は効果

統合失調症における精神運動興奮

5. 効能又は効果に関連する注意

急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の追加投与により、過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるので、追加投与の必要性を慎重に判断し、追加投与後は患者の状態を十分に観察すること。経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに本剤の投与を終了すること。国内外臨床試験において、3日間を超えて連用した経験はない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 オランザピンの投与により、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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の高血糖症状に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど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ので、注意すること。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 オランザピンの投与により、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に注意するとともに、血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。[8.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、可能な限り投与前に、上記8.1及び8.2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、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]
- 8.4 非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与は、過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。本剤と非経口ベンゾジアゼピン製剤との併用投与後の死亡例が報告されている。[10.2参照]
- 8.5 めまい、起立性低血圧、徐脈、低換気が認められることがあるので、これらの徴候があらわれた場合には、横臥位にさせ、観察を十分に行うこと。[9.1.2、10.2参照]
- 8.6 本剤投与後に抗精神病薬を投与する場合には、適切な投与間隔をあげ、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
- 8.7 オランザピン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。
- 8.8 オランザピン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在化することがあるので注意すること。
- 8.9 傾眠、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、高所での作業あるい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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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
[1.2、8.1、8.3、11.1.1参照]
 - 9.1.2 重篤な心血管疾患を有する患者
低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。[8.5参照]
 - 9.1.3 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者
抗コリン作用により症状を悪化させることがある。
 - 9.1.4 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。
 - 9.1.5 本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性、高齢者）を併せ持つ患者
本剤の血漿中濃度が増加することがある。[9.8参照]
 - 9.1.6 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
[11.1.10参照]
- 9.2 肝機能障害患者
- 9.3 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者
肝障害を悪化させることがある。
- 9.4 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。
- 9.5 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が報告されている。
- 9.6 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7 高齢者
2.5～5mgの少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態を十分に観察すること。また、本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、特に注意すること。高齢者では、一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性がある。[9.1.5参照]

10. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素CYP1A2が関与している。また、CYP2D6も関与していると考えられている。[16.4.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は 歯科領域における浸潤麻酔もしくは 伝達麻酔に使用する場合を除く） （ボスミン） [2.4、13.2参照]	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 -受容体刺激作用が優位となり、 血圧降下作用が増強される。

10.2 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
非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 [8.4参照]	過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 経口ベンゾジアゼピン製剤等	適切な投与間隔をあげる、減量するなど注意すること。	
低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤 [8.5参照]	低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。	併用によりこれらの事象のリスクが増加するおそれがある。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン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	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くなる可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン [16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
カルバマゼピン [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素(CYP1A2)を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
* アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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 -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖 (頻度不明)、糖尿病性ケトアシドーシス (頻度不明)、糖尿病性昏睡 (頻度不明)
高血糖があらわれ、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、血糖値の測定や、口渴、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。[1.1、1.2、8.1、8.3、9.1.1参照]

11.1.2 低血糖 (頻度不明)

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。[8.2、8.3参照]

11.1.3 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、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、水分補給、体冷却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、血清CKの上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。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。

11.1.4 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、AI-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.5 痙攣 (頻度不明)

痙攣(強直間代性、部分発作、ミオクロナス発作等)があらわれることがある。

11.1.6 遅発性ジスキネジア (頻度不明)

長期投与により、不随意運動(特に口周部)があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.8 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 無顆粒球症、白血球減少 (頻度不明)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (頻度不明)

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。[9.1.6参照]

11.1.11 薬剤性過敏症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%	頻度不明
精神神経系	傾眠	浮動性めまい	健忘、下肢静止不能症候群、吃音
錐体外路症状			アカシジア
循環器		起立性低血圧	低血圧、頻脈、徐脈
消化器		口渴	食欲亢進、便秘、肺炎、腹部膨満、流涎過多
血液			白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
内分泌			プロラクチン上昇
肝臓			ALT上昇、AST上昇、AI-P上昇、総ビリルビン上昇、肝炎、 γ -GTP上昇
泌尿器			尿失禁、尿閉
過敏症			発疹、光線過敏症、アレルギー反応
代謝異常			末梢性浮腫、尿糖、尿酸値上昇、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
その他			体重増加、疲労、無力症、離脱反応、CK上昇、脱毛症、持続勃起症、関節痛、鼻出血、発熱

13. 過量投与

13.1 症状

オランザピンの過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状(頻度10%以上)としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、誤嚥、高血圧あるいは低血圧、不整脈(頻度2%以下)及び心肺停止があらわれることがある。オランザピン経口剤において、450mg程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2gの急性過量投与での生体例も報告されている。

13.2 処置

アドレナリン、ドパミン、あるいは他の β -受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるので使用してはならない。[2.4、10.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 2.1mLの日局注射用水で溶解する。

14.1.2 本剤溶解時、溶液は黄色澄明を呈する。

14.1.3 溶解後、速やかに使用すること。

14.1.4 溶解した残液は使用しないこと。

14.1.5 ジアゼパムの注射剤と混合すると沈殿が起るため混合しないこと。

14.1.6 ハロペリドールの注射剤と混合するとpHが低下し本剤が分解されるため混合しないこと。

14.1.7 投与量を調整する場合は以下の用量を参考にすること。

用量 (mg)	投与量 (mL)
10.0	バイアル内溶解液全量
7.5	1.5
5.0	1.0
2.5	0.5

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前には異物がないか目視にて確認すること。

14.2.2 筋肉内注射にのみ使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 オランザピンによる治療中、原因不明の突然死が報告されている。

*15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、オランザピン経口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。なお、オランザピン経口剤の5試験では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢(80歳以上)、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性試験において、雌マウス(8mg/kg/日以上、21ヵ月)及び雌ラット(2.5/4mg/kg/日以上、21ヵ月、投与211日に増量)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおけるオランザピンあるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。

20. 取扱い上の注意

凍結しないこと。

22. 包装

10mg[1バイアル]

詳細は電子添文をご参照下さい。

**2024年11月改訂(第3版)

*2023年10月改訂(第2版)

®登録商標

最新の電子添文情報は、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
にてご確認ください。



製造販売元

チェプラファーム株式会社

東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0021 東京都千代田区外神田4丁目14-1

TEL: 0120-772-073

<https://www.cheplapharm.jp/>