

令和6年10月

医療関係者各位

株式会社陽進堂

## 「使用上の注意」改訂のお知らせ

### 抗精神病薬

アリピプラゾール錠 3mg「YD」  
アリピプラゾール錠 6mg「YD」  
アリピプラゾール錠 12mg「YD」  
アリピプラゾール錠 24mg「YD」  
(アリピプラゾール錠)

### 抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤

オランザピン錠 2.5mg「YD」  
オランザピン錠 5mg「YD」  
オランザピン錠 10mg「YD」  
(オランザピン錠)

### 抗精神病剤

ブロナンセリン錠 2mg「YD」  
ブロナンセリン錠 4mg「YD」  
ブロナンセリン錠 8mg「YD」  
(ブロナンセリン錠)

今般、自主改訂により下記の通り使用上の注意事項を変更致しましたので、お知らせ申し上げます。  
(下線部分が変更箇所です。)

ご使用に際しましては、下記改訂内容をご参照賜りますようお願い申し上げます。

### 記

#### 〈改訂内容〉

アリピプラゾール錠 3mg「YD」、アリピプラゾール錠 6mg「YD」、アリピプラゾール錠 12mg「YD」、  
アリピプラゾール錠 24mg「YD」

改訂後	改訂前 (部：削除)
<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 変更なし 15.1.2 外国で実施された高年齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本剤の 3 試験（計 938 例、平均年齢 82.4 歳；56～99 歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。</p> <p>15.2 変更なし</p>	<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 省略 15.1.2 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)を有する高年齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本剤の 3 試験（計 938 例、平均年齢 82.4 歳；56～99 歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。</p> <p>15.2 省略</p>

オランザピン錠 2.5mg 「YD」、オランザピン錠 5mg 「YD」、オランザピン錠 10mg 「YD」

改訂後	改訂前 (部：削除)
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉</p> <p>15.1.1 変更なし</p> <p>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、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。 なお、本剤の 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關与するとの報告がある。</p> <p>〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉</p> <p>15.1.3 変更なし</p> <p>15.2 変更なし</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉</p> <p>15.1.1 省略</p> <p>15.1.2 外国で実施された認知症に關連した精神病症状（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。 なお、本剤の 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關与するとの報告がある。</p> <p>〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉</p> <p>15.1.3 省略</p> <p>15.2 省略</p>

ブロナンセリン錠 2mg 「YD」、ブロナンセリン錠 4mg 「YD」、ブロナンセリン錠 8mg 「YD」

改訂後	改訂前 (部：削除)																		
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1～2.3 変更なし</p> <p>2.4 イトラコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボサコナゾール、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、エンシトレルビル、コビススタットを含む製剤、ロナファルニブを投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>2.5 変更なし</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1～2.3 省略</p> <p>2.4 イトラコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボサコナゾール、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、エンシトレルビル、コビススタットを含む製剤を投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>2.5 省略</p>																		
<p>10. 相互作用</p> <p>変更なし</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">変更なし</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン）</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td> <td>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 17 倍、C<sub>max</sub> が 13 倍に増加したとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	変更なし			CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 17 倍、C <sub>max</sub> が 13 倍に増加したとの報告がある。	<p>10. 相互作用</p> <p>省略</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">省略</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン）</td> <td>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td> <td>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 17 倍、C<sub>max</sub> が 13 倍に増加したとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	省略			CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 17 倍、C <sub>max</sub> が 13 倍に増加したとの報告がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
変更なし																			
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 17 倍、C <sub>max</sub> が 13 倍に増加したとの報告がある。																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
省略																			
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤の AUC が 17 倍、C <sub>max</sub> が 13 倍に増加したとの報告がある。																	

改訂後	改訂前 (部：削除)
<p>ホスフルコナゾール (プロジフ)                      ポサコナゾール (ノクサフィル)                      リトナビルを含む製剤 (ノービア、カレトラ、パキロビッド)                      ダルナビル (ブリジスタ)                      アタザナビル (レイアタツ)                      ホスアンプレナビル (レクシヴァ)                      エンシトレルビル (ゾコーバ)                      コビシスタットを含む製剤 (ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ)                      ロナファルニブ (ゾキンヴィ)                      [2.4、16.7.3 参照]</p> <p>10.2 変更なし</p>	<p>ホスフルコナゾール (プロジフ)                      ポサコナゾール (ノクサフィル)                      リトナビルを含む製剤 (ノービア、カレトラ、パキロビッド)                      ダルナビル (ブリジスタ)                      アタザナビル (レイアタツ)                      ホスアンプレナビル (レクシヴァ)                      エンシトレルビル (ゾコーバ)                      コビシスタットを含む製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ)                      [2.4、16.7.3 参照]</p> <p>10.2 省略</p>
<p>15. その他の注意                      15.1 臨床使用に基づく情報                      15.1.1 変更なし                      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、<u>類薬の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。</u>なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、<u>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。</u></p> <p>15.2 変更なし</p>	<p>15. その他の注意                      15.1 臨床使用に基づく情報                      15.1.1 省略                      15.1.2 外国で実施された<u>認知症に關連した精神病症状(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、類薬の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。</u>なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、<u>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。</u></p> <p>15.2 省略</p>

〈改訂理由〉

全品目共通

●「臨床使用に基づく情報」の項における記載整備

先般、レキササルティ (一般名：ブレクスピプラゾール) の効能追加\*に係る一部変更承認申請の専門協議にて、抗精神病薬のクラスラベリングにより注意喚起されている「外国で実施された認知症に關連した精神病症状 (承認外効能又は効果) を有する高齢患者を対象とした～ (略)」に關して議論がなされ、注意喚起の対象が明確であるかの主旨において、以下の見解が示されました。

- ・現在の医療現場では、「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン (第 2 版)」<sup>1)</sup>を参照して、治療方針の決定や使用する薬剤の有効性及び安全性の理解を深めており、認知症患者に対して抗精神病薬を投与する場合の注意事項として、「高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡率が 1.6~1.7 倍高くなる (米国食品医薬品局 (FDA)、2005 年及び 2008 年)」と記載されているように、高齢の認知症患者に抗精神病薬を投与した場合に死亡リスクが上昇すると理解されている。

—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。—

- ・現在の注意喚起事項である「認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者」の「精神病症状」を適切な表現に置き換えることは難しい。
- ・高齢認知症患者への抗精神病薬投与による死亡リスクの上昇を示唆する報告はいくつかある<sup>2)~4)</sup>。

これらの見解を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）において、抗精神病薬のクラスラベリングの記載が見直され、注意喚起の対象患者についての表現を「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）」の記載に合わせ、「認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者」から「高齢認知症患者」に改めることが適切と判断されました。

\*追加された効能又は効果

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

[参考資料]

- 1) かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）  
平成27年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班作成  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000135953.html>
- 2) Valeria Calsolaro, et al.: Pharmaceuticals (Basel). 2021; 14(3): 246
- 3) Stephen J Ralph, et al.: J Alzheimers Dis Rep. 2018; 2(1): 1-26
- 4) Sudeep S Gill, et al.: Ann Intern Med. 2007; 146(11): 775-86

## プロナンセリン錠 2mg/4mg/8mg 「YD」

### ●「禁忌」、「併用禁忌」の改訂

先発製剤において相互作用相手薬記載との整合に伴う改訂が行われたため、同様に改訂して注意喚起することといたしました。

- DSU No.331(2024年12月発行)掲載予定
- 最新の電子添文につきましては、以下ホームページをご参照ください。  
陽進堂ホームページの医療関係者様向けサイト(<https://www.yoshindo.co.jp/>)  
医薬品医療機器総合機構のホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)
- 専用アプリ「添文ナビ」を用いてGS1バーコードを読み取ることで、電子添文を確認頂くこともできます。

製品名	GS1バーコード
アリピプラゾール錠「YD」	
オランザピン錠「YD」	
プロナンセリン錠「YD」	

お問い合わせは、担当MR又は弊社医薬営業本部までご連絡ください。  
（株）陽進堂 医薬営業本部 ☎ 0120-647-734

以上