

拍、心室性頻脈(頻度不明):心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈が現れることがあるので、投与中は循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う カ)悪性症候群(頻度不明):無動減黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱する場合には、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共にダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行う。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、急性腎不全に移行することがある。

c.その他の副作用呼吸器(しゃっくり、せき、喀痰)、循環器(不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動)、精神神経系(せん妄、覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛)、消化器(悪心、嘔吐、嘔気)、肝臓(AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT低下、LDH上昇、Al-P上昇)、過敏症(搔痒感、紅斑、じんま疹、発疹等)、その他(体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK(CPK)上昇)

(7)高齢者への投与(省略)

(8)妊婦、産婦、授乳婦等への投与 a.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない]ア)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある イ)妊娠末期の妊婦への投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制が現れたとの報告がある。なお、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ニトラゼパム)で新生児に筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことが報告されている ウ)分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)が現れることが、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている b.授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる[ヒト母乳中への移行が認められている]

(9)小児等への投与 a.低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない b.低出生体重児及び新生児に対して急速静注をしてはならない[特にフェンタニルとの併用症例において、急速静注後、重度の低血圧症及びけいれん発作が報告されている] c.小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理を行う先任者をおいて、処置中の患者の観察を行うことが望ましい d.幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である[成人に比べて幼児及び小児における血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。薬物動態の項参照] e.低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある[低出生体重児及び新生児では各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また本剤の呼吸器系への作用に対して脆弱である。薬物動態の項参照]

(10)適用上の注意 a.投与時 ア)動注した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しない イ)急速に静注した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与する ウ)静注した場合、ときに血管痛、静脈炎が現れることがある b.調製時:略 c.輸液容器・輸液セット使用时:略

(11)過量投与 a.症状:過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である b.処置:過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)の投与を考慮する[その他の注意の項参照]

(12)その他の注意 a.フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読む ア)長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である イ)フルマゼニル投与の対象はベンゾジアゼピン系薬剤によって、覚せい遅延又は呼吸抑制が認められた患者、過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者、大量服薬された中毒患者である ウ)ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ薬を併用している場合、フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が低下し、三(四)環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある エ)投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある b.鎮痛作用を持たないので、必要ならば鎮痛剤を併用する

	(14)規制等:(向)(習)(指)(要)
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどうい現実的な問題があるのか	(1)けいれん自体に対する適応がない (2)小児等への安全性は確立していない、しかし、一方で小児の薬物動態のデータはあり、慎重投与としての注意で認められている。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況	承認状況: 添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 術前の sedation/anxiolysis/amnesia 目的で筋注ないし静注 気管支鏡、消化器内視鏡、膀胱鏡、心血管造影、心カテーテル、腫瘍治療、放射線手技、創傷縫合などの診断的、治療の手技において施行前または施行中の sedation/anxiolysis/amnesia 目的で単独又は他の中枢神経抑制薬と併用で静注 他の麻酔薬使用前の全身麻酔導入目的で静注。麻酔性前投薬使用下では、短時間で相対的に狭い用量範囲で麻酔導入が得られる。また、酸素と笑気による麻酔の付加薬として用いられる。 全身麻酔の一環として、又は救急医療において気管内挿管、人工呼吸下の鎮静を目的に持続静注。 用法・用量 小児では成人と比較して一般により高用量を必要とする。若年(6歳未満)では年長児と比較してより多い体重あたり用量が必要であり、より慎重なモニターが要求される。肥満の小児では理想体重で計算するべきである。麻薬やその他の鎮静剤と併用する場合には呼吸抑制、気道閉塞、低換気の高まる。小児においてこの薬剤を使用する場合には状況に応じて適切な鎮静法の専門的ガイドラインを遵守する必要がある。 間歇的静注 1. 6ヶ月未満:6ヶ月未満の挿管していない小児に対する使用経験は少ない。生理学的特性として新生児から小児のそれにいつ移行するのかは明確でない。従って推奨される用量は不明である。6ヶ月未満の小児では特に気道閉塞や低換気に陥るリスクが高いため、慎重な観察の元に効果をみながら少量ずつ増量すべきである。 2. 6ヶ月から5歳:初期量 0.05-0.1mg/kg。必要とする鎮静段階まで達するのに総量として0.6mg/kgまで必要とすることがあるが、通常6mgは超えない。高用量では鎮静の遷延と低換気の高まる。 3. 6歳から12歳:初期量は0.025-0.05mg/kg。必要とする鎮静段階まで達するのに総量として0.4mg/kg 高用量では鎮静の遷延と低換気の高まる。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌:成分に過敏症を示す患者。ベンゾジアゼピン系薬剤は狭隅角緑内障の患者には禁忌である。適切な治療を受けている広隅角緑内障では使用できる。眼疾患のない患者ではミダゾラムによる導入後に眼圧は中程度に低下する。緑内障の患者では検討されていない。 警告:特に一般的な(in noncritical care setting)鎮静目的で使用される場合、呼吸抑制ないし呼吸停止を来すことがある。早期に発見し、適切な処置を行わないと死亡、低酸素性脳症を来すことがある。パルスオキシメーターなど呼吸・心機能の持続モニタリングを行うことのできる病院または外来で使用すべきである。器具の操作と気道確保に習熟した医師がいて、蘇生薬、適切なサイズの蘇生マスク、挿管チューブが即座に使用できるようにするべきである。小児を深く鎮静する際には処置に携わる医師以外に、専任で処置の間患者の状態を監視する医師が必要である。

	<p>まで必要とすることがあるが、通常 10mg は超えない。 高用量では鎮静の遷延と低換気のリスクがある。</p> <p>4. 12歳から16歳:成人の用量と同等である。高用量では鎮静の遷延が起こりうる。この年齢層では成人より高用量を必要とすることがあるが、通常 10mg を超えることはない。 麻薬やその他の鎮静剤が前投薬として使用されている場合には減量して使用するべきである。リスクの高いまたは衰弱している小児では併用薬の有無に拘わらず、より少量を使用すべきである。</p> <p>持続静注 気管内挿管下では、鎮静を導入するために 0.05-0.2mg/kg を2-3分で初回静注し、必要な効果が得られる。(急速静注は行わない) 効果を持続させるために、持続静注を行うことがある。自発呼吸下でも気管内挿管して行われる。他の中枢神経抑制薬を併用している場合には補助呼吸を行うことが望ましい。薬物動態と臨床経験から、持続静注は 0.06-0.12mg/kg/hr で開始すべきである。必要に応じておおよそ 25%の割合で増量、減量でき、必要な鎮静レベルを維持するために追加の静注を行うことがある。定期的に標準的なスケールを用いて鎮静レベルを判定することが推奨される。エリスロマイシンその他の P4503A4 活性抑制薬剤を使用している場合、肝機能障害、低心拍出量を合併する場合、新生児では代謝は遅延することがある。重症患者、特に麻薬併用またはミダゾラムを急速静注した場合には低血圧がみられることがある。循環動態に問題のある小児では、負荷量は少量ずつ増量し、低血圧などの循環動態の異常を慎重に観察すべきである。これらの場合には呼吸抑制のリスクも高く呼吸数と酸素飽和度の慎重な観察が必要である。</p> <p>新生児 未熟児または新生児の薬理的動態と臨床経験から、気管内挿管下に、32週未満では 0.03mg/kg/hr、32週以降では 0.06mg/kg/hr で持続静注を開始する。新生児では静注負荷は行うべきでない。治療濃度を得るには最初の数時間はむしろ持続静注をより速い速度で行う。特に24時間を過ぎた後は蓄積を少なくするためにより少量を使用するように、静注量は頻回に慎重に評価すべきである。これはベンジルアルコールの代謝物に関連した副反応をさけるために特に重要である。重症の未熟児、新生児では、特にフェンタニル併用やミダゾラムを急速に静注した場合には低血圧を来すことがある。無呼吸のリスクが高まるため、気管内挿管をしていない未熟児または未熟児の既往のある例では嚴重な注意が必要である。</p> <p>副作用 小児に静注した場合に以下の副作用の文献報告がある。酸素飽和度低下 4.6%、無呼吸 2.8%、低血圧 2.7%、逆説的反応 2.0%、吃逆 1.2%、けいれん様症状 1.1%、眼振 1.1%。気道に関連した反応の多くは、他の中枢神経抑制薬を併用した場合、またミダゾラムが単一の鎮静薬として使用されていない場合にみられている。 新生児に使用した場合に低血圧とけいれんに関する情報。</p>
<p>5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)</p>	
<p>Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)</p>	<p>該当する Cochran Review はない。 Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Appleton et al, で review の対象となっているが、適切な論文として採用されていない。</p>
<p>Cochraen Review の採用文献</p>	<p>(別添可)</p>
<p>5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載</p>	
<p>教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Antiepileptic Drugs . pp159 - 168 5th ed 2002</p>	<p>けいれん重積症の第一選択薬としてベンゾジアゼピン系薬をあげ、midazolam の報告もあるが、むしろ点鼻、頬粘膜からの吸収がよいので、入院前の治療選択肢として有用である。</p>
<p>Pediatr Neurol 1999;20:-259-264 Holmes GL et al</p>	<p>ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、ペントバルビタールとミダゾラムを比較した。2剤とも発作抑制に有効であるが、低血圧、覚醒遅延、肺炎合併などの有害事象合併がペントバルビタールでは高いため、ミダゾラムの有用性が高い。</p>
<p>L Child Neurol 1998;13: 581-587 Pellock JM</p>	<p>ジアゼパム、ロラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール治療に抵抗性のけいれん重積症に対して、従来はペントバルビタールか全身麻酔治療が行われていた。これらは集中</p>

	治療下に行う必要がある。ミダゾラムはこのような状態にも有効性が期待でき、小児の難治性けいれん重積症治療の有用な選択肢である。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
日本の添付文書	(小児及び新生児患者:生後1年以上の小児術後患者のCLは健常成人被験者と同様又は高値、t1/2は健常成人被験者と同様又は低値であったが、新生児救命救急患者ではt1/2が顕著に延長(6.5-12時間)、CLが減少(1.2-2ml/分/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は朱雀のいずれにあるのかはとくていされていない)
アメリカの添付文書	1歳以上の小児において、単回静注後の代謝動態は成人と同等であるとする10の研究がある。体重換算でのクリアランスは(0.19-0.80L/hr/kg)と成人と同等か高い、半減期は(0.78-3.3hr)と同等か短いことが報告されている。全身麻酔又は集中治療の場面で、持続静注の間及びその後の動態は成人と同等とされている。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Singhi S et al. J Child Neurol 2002;17:106-110	ジアゼパム、フェニトインが無効であった、40例の難治性けいれん重積症に対して、ジアゼパムとミダゾラムのランダム化対照オープン試験を行った。発作抑制効果は両者で同等であったが、特に中枢神経感染症の例において、ミダゾラムでは発作の再燃と死亡率においてジアゼパムより高率であった。
Donald L et al. J Child Neurol 1999;14:602-609	難治性けいれん重積症に対するジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタール、ペントバルビタール、インフルレンの有効性をメタ分析で評価した。他の薬剤と比較してジアゼパムの有効性は有意に低かった。ミダゾラムでは死亡率は有意に低かった。
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Rivera R et al. Crit Care Med 1993;21:991-994	ジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインが無効であった24例の小児のけいれん重積症に対して、前方視的にミダゾラム静注を試み、全例で有効であった。呼吸循環動態に重大な影響はなかった。
Yoshikawa H et al. Brain Dev 2000;22:239-242	27例、38機会のけいれん重積症に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究。対象の内10例16機会では第1選択であった。34機会でも有効であり、重大な有害事象は認めなかった。
Koul RL et al Arch Dis Child. 1997;76:445-448	20例のけいれん重積症(12例は多剤に抵抗性)に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究。19例で有効であり、有害事象は認められなかった。
Igartua J et al Crit Care Med. 1999;27:1982-1985	8例(内7例は急性症候性)の難治性けいれん重積症に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究。7例で有効であり、重大な有害事象は認められなかった。
浜野晋一郎、他 脳と発達 2003;35:304-309	45例53機会の小児けいれん重積症に対してミダゾラム静注療法を行った後方視的研究。初期導入静注では79.2%、その後の持続静注では72.4%で有効であった。5機会に酸素飽和度の低下、1機会に減量中の不穏状態を認めた。有効性、安全性の面で優れた薬剤である。
皆川公夫、他 脳と発達 2003;35:484-490	45例、82機会のけいれん重積症およびけいれん群発に対してミダゾラム静注を行った後方視的研究。有効率は全体で85.4%、てんかん群で86.4%、急性症候性で82.6%、重積例で89.7%、群発例で75.0%であった。ミダゾラムに関連する副反応は喘鳴2機会と軽度呼吸抑制1機会のみであった。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	日本でけいれん重積症に適応の認められている薬剤はジアゼパム、フェニトイン、ペントバルビタールであるが、治療中に呼吸循環動態の有害事象が出現する例があり、治療中の全身管理に慎重を期す必要がある。また、それらに対して治療抵抗性の例もみられる。海外ではロラゼパム、フォスフェニトイン、フェノバルビタール静注薬があり、有効性が認められているが、日本では導入されていない。従って、臨床現場では有効性が高く、かつ安全性の高い他の選択肢が求められている。ミダゾラムはその要請にこたえるベンゾジアゼピン系薬剤であり、日常的に使用されているのが実情である。

開発が行われなかった理由	ドイツにおいては過去にけいれん重積症に適応をとっていたが、EU統合に際して他の国の承認基準に適合していなかったため、薬剤に問題はなかったが承認を取り下げざるを得ない状況であった。その他の国ではすでにロラゼパム、フォスフェニトイン、フェノバルビタール静注薬があり、新たにミダゾラムを承認申請する情勢ではなかったと推察される。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
前方視的施設共同オープン化試験	アメリカでもFDAの承認が得られていないため、日本において新たに有効性、安全性のデータを集積する必要がある。けいれん重積症は救急事態であるので、プラセボ対象試験は行えない。また、ジアゼパムの高い有効性は広く認められているために、無治療の重積症に対して第1選択として使用するには倫理的問題が生じる。従って、ジアゼパム治療に抵抗性の症例に対するオープン試験として設定することが実際的である。安全性についてはすでに後方視的施設共同研究が行われている。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
厚労省大澤班	山之内製薬	多施設共同研究計画への協力を得たが、企業として独自に治験を行う意志はないとのことであった。

塩酸リドカイン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	塩酸リドカイン(キシロカイン その他)
b. 剤型	注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	新生児、乳児、幼児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	けいれん重積症、けいれん発作頻発状態の改善 成人と同一か否か: はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか: はい 不整脈、麻酔剤
f. 年間症例数の予測(5万例を超えるか?)	不明 おそらく5万例はこえないであろう
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	アストラゼネカ テルモ その他
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有(抗不整脈薬として承認) 小児での承認 無(安全性は確立していない)
c. 海外での開発・販売企業	アストラゼネカ
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有(抗不整脈薬、麻酔薬として) 小児での承認 有(上記適応として)
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	キシロカイン その他
b. 効能・効果、対象疾患	1. 麻酔剤(省略) 2. 内科的使用(1)期外収縮(心室性、上室性)、発作性頻拍(心室性、上室性)(2)急性心筋梗塞時及び手術に伴う心室性不整脈の予防 3. 筋注用溶解液(省略)
c. 用法・用量	1. と3. は省略 2. (1)(点滴用1%を除く)静脈内1回投与方法:塩酸リドカインとして1回50-100mg(1-2mg/kg)を1-2分で、緩徐に静注。効果が認められない場合には、5分後に同量を投与。また、効果の持続を期待するときには10-20分間隔で同量を追加投与しても差し支えないが、1時間内の基準最高投与量は300mgとする。静注の効果は、通常10-20分で消失する。(2)点滴静脈内投与方法(静注用シリンジを除く):静脈内1回投与が有効で、効果の持続を期待する場合に、心電図の連続監視下に点滴静注を行う。塩酸リドカインとして1分間に1-2mgの速度で静注。必要な場合には投与速度を増してもよいが、1分間に4mg以上の速度では重篤な副作用が現れるので4mgまでにとどめる[10%点滴用10mlを500mlのブドウ糖液等に加えた場合、点滴速度は0.5-1ml/分(1-2mg/分)、最高2ml/分(4mg/分)である]。必要に応じて24時間あるいはそれ以上連続投与しても差し支えないが、過量投与を避けるため、心電図の連続監視と頻回の血圧測定が必要である。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	内科的使用:(1)禁忌(a)重篤な刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者[心停止を起こすおそれがある](b)本剤の成分またはアニリド系局所麻酔薬に対し過敏症の既往のある患者 (2)慎重投与(a)著明な洞性徐脈、刺激伝導障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある](b)循環血液量が減少している患者、ショック状態にある患者、あるいは心不全のある患者[心停止を起こすおそれがある](c)重症の肝機能障害または人脳障害のある患者[中毒症状が発現しやすくなる](d)高齢者(高齢者への投与の項参照) (3)重要な基本的注意(a)過量投与を避けるため、できるだけ(点滴投与の場合は必ず)頻回の血圧測定及び心電図の連続監視下で投与する(b)他の不整脈薬(リン酸ジソピラミド)でテルフェナジンとの相互作用により、QT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある (4)相互作用 併用注意 シメチジン(リドカインの血中濃度が上昇したとの報告がある) ムプロロール、プロプラノロール、ナドロール(リドカインの血中濃度が上昇することがある) リトナビル(リドカインのAUCが上昇することが予想される) セイウオトギリソウ(リドカインの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある)ので、リドカイン投与時はセイウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する (5)副作用:使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である (a)重大な副作用(ア)刺激伝導系抑制、ショック:ときにPQ間隔の延長又

	<p>はQRS幅の増大等の刺激伝導系の抑制、あるいは徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止をきたすことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、適切な処置を行う(イ)意識障害、振戦、けいれん:意識障害、振戦、けいれん等の中毒症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、直ちに中止し、適切な処置を行う(過量投与の項参照)(ウ)悪性高熱:まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症ミオグロビン尿(ポークワイン色尿)等を伴う重篤な悪性高熱が現れることがある。本剤を投与中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに中止し、ダントロレンナトリウムの静注、全身冷却、純酸素での過換気、酸塩基平衡の是正等、適切な処置を行う。また、本剤は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図る(ハ)その他の副作用 中枢神経系(せん妄、めまい、眠気、不安、多幸感、嘔吐、しびれ感等)</p> <p>(6)高齢者への投与(省略) (7)妊婦、産婦、授乳婦等への投与(省略) (8)小児等への投与:小児等への安全性は確立していない (9)過量投与:(a)徴候、症状(ア)中枢神経系の症状:初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等が現れる。症状が進行すると意識消失、全身けいれんが現れ、これらの症状の伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が現れるおそれがある。より重篤な場合は心停止を来すこともある(イ)心血管系の症状:血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室性細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等が現れる(ハ)処置:呼吸を維持し、酸素を十分に投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦やけいれんが著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤(チオペンタールナトリウム等)を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合は直ちに心マッサージを開始する。(10)適用上の注意(a)投与時:高度の洞性徐脈、あるいは房室ブロック等の徐拍性不整脈と共に心室性不整脈(期外収縮、頻拍)が認められる場合には人工ペースメーカーによって心拍を増加させ、本剤を用いる(ハ)調製時:(省略)</p>
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるのか	<p>(1) 効能効果が成人でも認められていない</p> <p>(2) 小児等への安全性が確立していない</p>
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況	<p>承認状況:適応疾患を特定して承認されている</p> <p>添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 局所麻酔、心室性不整脈 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌:過敏症</p>
欧州の状況	<p>承認状況:米国と同様</p> <p>添付文書の記載内容: 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p>
5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	該当する論文はない。新生児けいれんの治療薬評価のプロトコールが提案されている。
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
Antiepileptic Drugs 5 th ed Levy RH et al ed. Lippincott Williams & Wilkins 2002 p163	記載内容のサマリー 他の抗けいれん薬に抵抗性のけいれん重積症に対してリドカインが有効であった小規模の症例報告、新生児や呼吸疾患を有する患者への有用性の報告について言及しているが、他剤と比較してより有効であることは十分に証明されていない、と記述している。

Curr Opin Neurol. 2003;16:177-181 Neonatal seizures and their treatment. Rennie JM et al	新生児けいれんの治療選択について述べている。第1選択はフェノバルビタールであり、およそ1/3の症例で有効とされるが、より重度の背景を有する症例ではフェニトインとならんで、リドカインが第2選択となり、新生児ではベンゾジアゼピン系薬剤より有効である。有効な治療法の検討をさらに進める必要がある。
Acad Emerg Med. 1997;4:918-922 Lidocaine in the treatment of status epilepticus. Walker LA et al	報告された文献をreviewし、他剤無効の難治性てんかん重積症に対するリドカインの有効性を示し、ベンゾジアゼピン、フェニトインが無効であった場合に、ペントバルビタール使用の前にリドカインを試みるガイドラインを提案している。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
	けいれん重積症におけるデータの報告はない
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
該当論文なし	
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
Hayashi K et al. J Tokyo Wom Med Univ E32-39, 2000	ジアゼパムの無効であったけいれん発作群発(間欠期に意識の回復する状態)の生後4ヶ月から22歳の22症例に対してリドカイン静注を行い、初回発作で基礎疾患の無い9症例中8例、てんかんとして治療中の13症例17機会では消失は3例4機会、減少が5例6機会であった。副作用が問題となった症例は無かった。(後方視的症例研究)
田辺卓也ら 脳と発達 1999;31:14-20	ジアゼパム無効であったけいれん重積症12例にリドカインを使用した。消失3例、無効3例、増悪2例であった。リドカインの効果は一過性であったり、部分発作を全般化させることもあり、使用に当たって注意すべきであると述べている。(後方視的症例研究)
高橋寛 日児臨薬誌 1997;10:44-48	0-22歳のけいれん重延状態40例に対してリドカインを試みた。有効率は50%で脳炎では効果が乏しかった。(後方視的症例研究)
佐田佳美ら 脳と発達 1997;29:39-44	けいれん重積症および難治性けいれんの10例にリドカインを試み9例で有効であった。基礎疾患にかかわらず、広い疾患群で効果が認められた。副作用は4例で筋トーンスの低下、徐脈、幻視・幻聴であった。(後方視的症例研究)
Hellstrom-Westal L et al. Acta Paediatr Scand 1988;77:79-84	仮死、頭蓋内出血、髄膜炎などによる難治性けいれんを来し、PBの静注が無効であった、在胎25週から43週の新児46症例に対してリドカインを試みた。83%で有効であり、副作用は認めなかった。(後方視的症例研究)
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	現在、けいれん及びけいれん重積状態に対する静注治療薬はジアゼパム、フェニトイン、ペントバルビタールが認可されている。効果発現が速やかで、かつ持続性であること、呼吸循環動態への影響が少なく、使用しやすいこと、が治療薬として望まれるが、上記薬剤にはそれぞれ欠点がある。個々の症例の発作の特徴に応じて薬剤選択ができることが望まれる。リドカインは有効性は相対的に低いものの、他剤無効例に対して有効であることも報告されている。効果の持続性、安全性において他の薬剤と比較して利点もあり、治療選択肢の1つとして認められることが望ましい
開発が行われなかった理由	臨床の立場から企業への積極的な働きかけがなかった。 後方視的研究のみでエビデンスとして不十分であった。 企業側に開発の動機付けがなかった。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
前方視的オープン試験	けいれん重積症は救急疾患であるため、二重盲検にそぐわない。標準的な治療薬であるジアゼパム無効例に対するオープン試験がより現実的である。けいれん頻発する難治性てんかんに対してはICをとる時間的余裕もあるので、他剤との比較試験を設定することは可能であるが、各使用方法が異なるため、二重盲検には不相当である。

8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
		業の広報担当への一般的な接触に止まっている。

フルボキサミン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：フルボキサミン、商品名：デプロメール（明治） ルボックス（藤沢）
b. 剤型	25mg 錠, 50mg 錠
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	7 歳以上 16 歳未満
e. 効能・効果、対象疾患	うつ病およびうつ状態、強迫性障害 成人と同一か否か：はい・ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	5 万例は超える
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発：明治製菓(株)、ソルベイ明治製菓 販売：明治製菓(株)、藤沢薬品工業(株)
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有、承認年月日 1999 年 4 月 小児での承認 無、 開発状況（製剤追加の場合も含む） 社会不安障害適応追加申請中
c. 海外での開発・販売企業	米国、英国、オランダ、スイス、ドイツ、フランスなど約 80 カ国
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日 1983 年 7 月（うつ病、スイス） 小児での承認 有 承認年月日 1984 年 12 月（強迫性障害、米国） 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	デプロメール
b. 効能・効果、対象疾患	うつ病およびうつ状態 強迫性障害
c. 用法・用量	通常、成人にはマレイン酸フルボキサミンとして、1 日 50mg を初期用量とし、1 日 150mg まで増量し、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	(1) 慎重投与 1) 肝障害のある患者[本剤の AUC が増大又は半減期が延長する。] 2) 重篤な腎障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある。] 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[痙攣をおこすことがある。] 4) 躁うつ病患者[躁転、自殺企図があらわれることがある。] 5) 脳の器質的障害又は精神分裂病の素因のある患者[精神症状を増悪させることがある。] 6) 心疾患のある患者[房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。] 7) 高齢者[[高齢者への投与]の項参照] 8) 小児[[小児等への投与]の項参照] (2) 重要な基本的注意 1) 眠気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。 2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、この様な患者には、注意深く観察しながら投与すること。 3) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、頭痛、嘔気、めまい、不安感、不眠、集中力の低下等があらわれることが報告されているので、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。
e. その他の問題点	

f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	<p>承認状況：1994年12月</p> <p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 強迫性障害 用法・用量 成人：初期用量は50mgで1日1回、就寝時に投与することが望ましい。1日300mgを超えない範囲で4～7日毎に50mgずつ増量する。また、1日量が100mgを超える場合には2回に分割して投与することが望ましい。等量に分割できない場合には、就寝時の用量を多くする。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <p>1. 患者への情報 マレイン酸フルボキサミン錠を処方する場合は下記の事項について患者に指示すること。</p> <p>(1) 認識能あるいは運動能への影響：すべての向精神薬は判断力、思考力あるいは運転能力を障害するおそれがあるため、マレイン酸フルボキサミン錠の投与が自動車の運転等危険を伴う機械の取り扱いに有害な影響を及ぼさないと確認されるまで、それらの機械の操作に十分注意するよう指示すること。</p> <p>(2) 妊娠：マレイン酸フルボキサミン錠の服用中に妊娠と診断された場合、あるいは妊娠を計画している場合は、医師に相談するよう指示すること。</p> <p>(3) 授乳：授乳している場合はマレイン酸フルボキサミン錠の服用について、医師に相談するよう指示すること。（使用上の注意—授乳婦への投与の項参照）</p> <p>(4) 併用療法：あらゆる処方薬あるいは市販薬はマレイン酸フルボキサミン錠と臨床的に意義のある相互作用を起こす可能性があるため、この様な薬剤を服用している場合あるいは服用する予定がある場合には医師に相談するよう指示すること。</p> <p>(5) アルコール：他の向精神薬の場合と同様にマレイン酸フルボキサミン錠服用中の飲酒は避けるよう指示すること。</p> <p>(6) アレルギー反応：マレイン酸フルボキサミン錠による治療中に、発疹、蕁麻疹、あるいは投与中に関連するアレルギー症状が現れた場合には医師に相談するよう指示すること。</p> <p>2. 禁忌 テルフェナジン、アステミゾールあるいはシサプリドとマレイン酸フルボキサミン錠の併用は禁忌である（警告および使用上の注意の項参照）。マレイン酸フルボキサミン錠はマレイン酸フルボキサミンに対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。</p> <p>3. 一般的注意 (1) 躁病・軽躁病の賦活化：原発性のうつ病に罹患している患者を対象とした市販前試験において、フルボキサミン投与患者の約1%に躁病が発現した。また、強迫性障害患者を対象とした10週間投与試験では、プラセボ投与患者の全63名にはみられなかったのに対し、フルボキサミン投与患者57名のうち2名（4%）に躁病反応が認められた。さらに、躁病・軽躁病の賦活化は、他の市販抗うつ薬の投与を受けた大感情障害患者の少数例からも報告されている。したがって、他のすべての抗うつ薬の場合と同様に、躁病の既往歴のある患者にマレイン酸フルボキサミン錠を投与する場合は注意が必要である。</p> <p>(2) てんかん発作：市販前試験においてフルボキサミン投与患者の約0.2%にてんかん発作が発現したとの報告がある。したがって、てんかんの既往歴のある患者にマレイン酸フルボキサミン錠を投与する場合は十分注意し、発作が起こった場合には投与を中止すること。</p>

	<p>(3) 自殺:原発性のうつ病であるかあるいは強迫性障害等の別の原発性障害に関連したものであるにもかかわらず、自殺企図のおそれはうつ症状を呈する患者に固有のものである。したがって、初期治療の間、自殺の危険性のある患者は集中管理することが望ましい。また、過量服用の危険性を減らすため、最小有効量のマレイン酸フルボキサミン錠を処方するとともに、管理を十分にを行うことが必要である。</p>
英国の状況	<p>承認状況：うつ病（1986年12月） 強迫性障害（1995年4月）</p> <p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 うつ病患者における症状の治療 強迫性障害患者における症状の治療 用法・用量 錠剤は唾まず水と一緒に服用すること。 成人（高齢者を含む） 有効用量は通常1日100mg～200mgとするが、場合により1日300mgまで増量する。初期用量は1日100mgとすることが望ましい。有効用量に到達するまで漸増するが、最大用量は1日300mgとする。1日用量が100mgを超える場合は分割して投与する。10週が経過しても強迫症状に改善が認められない場合は、本剤の投与を再検討すること。強迫性障害は慢性疾患であり、本剤により奏効している患者では10週間以上の継続投与が妥当と考える。患者個々に慎重な用量調節を行い、最小有効量を維持すること。また、投与の必要性について定期的に評価すること。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 自動車の運転 本剤は1日150mgあるいはそれ以下の用量で自動車の運転および機械の操作に伴う精神運動能力にいかなる影響も及ぼさない。しかし、すべての精神作用薬と同様に患者が自動車の運転および機械の操作といった潜在的に危険を伴う作業に従事している場合は、その能力について十分注意するよう指示すること。 2. 禁忌 本剤とモノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬との併用およびMAO阻害薬の投与中止後にMAO阻害薬の投与を開始する場合は7日間の間隔を設けること。 3. 警告 (1) 場合によって効果発現が2週間あるいはそれ以上遅延することがあるので、投与初期には患者の状態を十分に観察すること。 (2) 他の抗うつ薬と同様に、てんかんの既往を有する患者に対して本剤を投与する場合は、慎重に行う。痙攣が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。 (3) 本剤と電気痙攣療法の併用については臨床経験がほとんど無い。 (4) 換状態に移行した場合には、本剤の投与を中止すること。
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
論文は添付ファイルのとおり	
Goodman WK et. al. Fluvoxamine in the treatment of Obsessive-compulsive disorder and related condition. J Clin. Psychiatry 58(supple5) 32-47 1997	フルボキサミンは強迫性障害、強迫関連スペクトラムに有効である。

5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)		
対象とする年齢の小児の PK データ		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
FDA への申請データ中に小児 PK データはある		
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
M. A. Riddle et al. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40: 2 February, 2001	8~17 歳の小児の強迫性障害患者 120 名を対象として、フルボキサミンを 1 日 50mg~200mg を 10 週間投与しプラセボ対照群と比較した。CY-BOCS を評価スケールとし用い実薬投与群において有意な有効性が認められた。	
その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
Cosgrove PFV. Fluvoxamin in the treatment of depressive illness in children and adolescents. J Psychopharmacol 8: 118-123, 1994	8 歳から 18 歳の小児のうつ病の患児にフルボキサミン投与し、効果、安全性ともに成人より例よりも有用である。	
古荘純一他。小児科領域での選択的セロトニン再取り込み阻害剤の使用経験。小児臨床薬理学会雑誌, 14, 49-51, 2001	学童期の小児 5 例 (7 歳から 12 歳) の強迫性障害に説明と同意に基づきフルボキサミンを投与したところ、3 例に有効であった。	
齋藤万比古、他。マレイン酸フルボキサミンの小児のうつ病および強迫性障害に対する特別調査。小児の精神と神経 43, 213-230, 2003。	国内 40 施設、183 症例の小児での検討で、有効性と安全性は成人と大差なく、小児に特有な安全性の問題もなかった。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	うつ病や強迫性障害は小児期に発症することが少なくない一方で副作用の少ない適切な薬剤がない。最近の調査では、小児期のうつ病や強迫性障害は少なくとも 1~2% の有病率と考えられる。実際小児における処方例も年間数千人程度と考えられるが、実際のある有病率から推測するとまだ多くの小児にフルボキサミンを使用することが必要と思われる。さらに、強迫性障害やうつ病は慢性に経過し自然に軽快することは少ない。小児期に治療されず、成人期にはじめて治療を受けると、その間の児童の苦痛や人格形成における悪影響は想像に難くない。最近の研究で脳の機能的障害であることも明らかになり、薬物治療を行うことは不可欠であると考えられる。	
開発が行われなかった理由	小児の使用経験がない。 小児の精神疾患の適応を日本で取得するには、まず小児での薬物動態を評価し、次に各診断名毎に PhaseII と PhaseIII を実施することが原則とされているが、わが国で小児の強迫性障害やうつ病の診断基準も明らかではなく実施することは現実的に困難である。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
適応外使用通知に則った申請。学会が中心となり多施設臨床試験を行うことも必要。	海外では相当の小児の使用経験があり、科学的な根拠となりうる論文も存在する。またわが国での成人の治験でも 1% 強の小児例が含まれており相当の使用経験がある。1 製薬会社主導で特別調査もすでに行われ、わが国においても小児例の報告も数件存在する。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
全国 40 施設の担当専門医	明治製菓	フルボキサミン (商品名デプロメール) を投与した小児 183 症例の解析を特別調査として行い、有効性・安全性は成人と大差はなく、小児に特有の問題もないと学会誌に報告。

小児神経科専門医 10 名	明治製菓	各施設で倫理委員会で承認を得て、また対象患者に説明と同意を得て 投与を行い、有効性、安全性の評価を行っている。現在約 10 例解析中。
------------------	------	--

フルボ小児文献(日本語)

	表題	ジャーナル	執筆者
1	子どものうつ	Modern Physician Vol.22 No.9 2002-9 1079-1082	笠原 麻里(国府台病院、児童精神科)
2	児童・思春期精神障害の成因及び治療に関する研究	厚生省「精神・神経疾患研究委託費」 63公-3 昭和63年度研究報告書 平成元年3月	班長 白橋 宏一郎
3	自閉症に対する抗うつ薬の使用 —新しい抗うつ薬SSRIについて—	小児科、Vol.41、No.7、 2000,1316-1322	堀口 寿広、加我 牧子 (国立精神・神経セ 精神保健研)
4	小児の心因性疾患に対するフルボキサミンの臨床効果	新薬と臨床 Vol.49 No.4 2000 98-103	加納 健一、有阪 治(獨協医科大学、小児科)
5	小児科領域での選択的セロトニン再取り込み阻害剤の使用経験 —第2報学童の小児に対する有用性の検討—	日本小児臨床薬理学会雑誌 Vol.14 No.1 2001 49-51	古荘 純一 et al.(昭和大学医学部小児科)
6	選択的セロトニン再取り込み阻害剤の使用経験—本邦における小児科領域での最初の使用報告—	小児科、Vol.41、No.7、 2000,1659-1661	古荘 純一 et al.(昭和大学医学部小児科)
7	小児期の強迫性障害の薬物療法	臨床精神薬理 3:2000,1161-1166	新井 卓 (神奈川県立こども医療センター精神科)
8	自閉性障害児におけるfluvoxamine(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)の臨床効果	脳と発達, 33(4): 314-318, 2001.	福田冬季子 ¹ , 杉江秀夫 ¹ , 伊藤政孝 ¹ , 杉江陽子 ² (¹ 浜松市発達医療総合センター小児神経科, ² 浜松医科大学小児科)
9	自閉症児の自傷行為・攻撃行動に対するfluvoxamine投与の試み	脳と発達, 34(3): 249-253, 2002.	横山浩之 ^{1, 2} , 廣瀬三恵子 ¹ , 萩野谷和裕 ¹ , 宗形光敏 ^{1, 2} , 飯沼一宇 ¹ (¹ 東北大学医学部附属病院小児科, ² 公立気仙沼総合病院小児科)

リスペリドン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：Risperidone（リスペリドン） 商品名：Risperdal（リスパダール）
b. 剤型	錠剤（1mg 錠、2mg 錠、3mg 錠） 細粒剤（1%：1g 中にリスペリドン 10mg 含有） 内用液（1mg/ml）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ 海外での小児の用法用量は 50kg 以上の患者ではリスペリドン 0.5～1.5mg/日を 1 日 1 回、50kg 未満の患者では 0.25～0.75mg/日を 1 日 1 回となっている（海外での成人および小児の開発・承認状況「小児の承認：小児への推奨用量」の項参照）。この海外での小児の用法用量を日本でも適用すると仮定すると、0.25mg 単位で処方可能な剤型が必要である。上記に示す日本の製剤の中では内用液が 0.25mg 単位の処方調整ができ対応可能である（内用液 0.25ml 採取が可能でこれはリスペリドン 0.25mg に該当する）。細粒剤でも理論的には処方対応可能であるが、調整が繁雑となり現実的ではない。 ただし錠剤での服用を望む患者がいるであろうことを想定すると、錠剤の 0.25mg 錠および 0.5mg 錠の製造が望まれる。
d. 対象年齢	
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	年間症例数の予測は困難なため、疾患の有病率（DSM-IV 参照）、年齢層別有病者数（ http://www.epidb.com ）および当該年齢人口から算出される対象疾患の有病者数を予測した。有病者数は有病率もしくは年齢層別別有病者数のデータ入手が可能であった下記の 5 疾患について算出した。なお、小児の定義を 7～15 歳として各疾患の小児の推定有病者数を算出した。 1) 行為障害：有病率と当該年齢人口から算出 5～6歳から発症が認められる。前青年期から青年初期の発症が一般的。診断基準において発症年齢の下限なし。 - 18歳以前の男児：6～16%（DSM-IV） - 18歳以前の女児：2～9%（DSM-IV） - 小児を7～15歳で定義した場合の人口：男児5,813,932 女児5,534,127 計11,348,059（中位推計2001年） - 推定有病者数：男児639,533 女児304,377 計943,910 2) 反抗挑戦性障害：有病率と当該年齢人口から算出 学齢期以前の発症が多い。思春期以前は男児に多いが、思春期以降は男女差なし。 - 2～16%（DSM-IV） - 小児を7～15歳で定義した場合の人口：11,348,059（中位推計2001年） - 推定有病者数：1,021,325 3) 自閉性障害：年齢層別有病者数と当該年齢人口から算出 3歳以前に発症。 - 年齢層別有病者数：0～9歳 29,262 10～19歳 64,050 - 当該年齢人口：0～6歳 8,293,000 7～9歳 3,609,000 10～15歳 7,762,000 16～19歳 5,970,000（推計2001年） - 推定有病者数：45,077 4) チック障害：年齢層別有病者数と当該年齢人口から算出 18歳未満で発症。 - 年齢層別有病者数：0～9歳 203,751 10～19歳 516,414 - 当該年齢人口：0～6歳 8,293,000 7～9歳 3,609,000 10～15歳 7,762,000 16～19歳 5,970,000（推計2001年） - 推定有病者数：353,511 5) トウレット障害：年齢層別有病者数と当該年齢人口から算出 18歳未満で発症。

	<ul style="list-style-type: none"> - 年齢層別有病者数：0～9歳 36,207 10～19歳 91,767 - 当該年齢人口：0～6歳 8,293,000 7～9歳 3,609,000 10～15歳 7,762,000 16～19歳 5,970,000 (推計 2001年) - 推定有病者数：62,819
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	ヤンセンファーマ株式会社 〒141-8633 東京都品川区東五反田 3-1-5 TEL:03-3445-2211
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・無 承認年月日：1996年4月16日 (適応症：統合失調症) 小児での承認 有・無 小児の開発は実施していない 添付文書 小児に関する使用上の注意記載内容 「小児に対する安全性は確立していない」 開発状況 (製剤追加の場合も含む) 剤型追加として持効性製剤の開発治験実施中第 II 相試験
c. 海外での開発・販売企業	Janssen-Cilag (ヤンセン・シラグ)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有/無 承認年月日：1992年12月の英国での承認を初めとして、これまでに米国、ドイツ、フランスなど世界 90 カ国以上で承認されている。 小児での承認 有/無 DBD (Disruptive Behavior Disorders:破壊的行動障害) を適応症として、2001年5月のチェコでの承認を初めとして、これまでにドイツ、スウェーデン、オーストラリアなど世界 22 カ国で承認されている。 DBD は一般的に認められている診断名ではないが、行動面での症状を的確に特徴づける包括的な名称であり、診断としては Conduct Disorder (行為障害)、Oppositional Defiant Disorder (反抗挑戦性障害)、Disruptive Behavior Disorder Not Otherwise Specified (特定不能の破壊的行動障害) などが DBD に該当すると考えられている。 小児での推奨用量： DBD 治療では統合失調症治療よりさらに少ない用量 (1/5～1/10) を用いることが推奨される。 体重が 50kg 以上の患者では、初回用量は 1回 0.5mg 1日 1回投与が推奨される。用量調節が必要であれば 0.5mg を 1日量として 1日おきに漸増することができる (それ以上早く増量しない)。多くの場合、至適用量は 1回 1mg 1日 1回投与である。ただし、個々の患者によって 0.5mg/日でよいこともあるし、1.5mg/日必要な場合もある。 体重が 50kg 未満の患者では、初回用量は 1回 0.25mg 1日 1回が推奨される。用量調節が必要であれば 0.25mg を 1日量として 1日おきに漸増することができる。多くの場合、至適用量は 1回 0.5mg 1日 1回投与である。ただし、個々の患者によって 0.25mg/日でよいこともあるし、0.75mg/日必要な場合もある。 5～14 歳の DBD 患者を対象とした長期試験において、リスパダール 0.02～0.06mg/kg/日で治療効果は維持し、忍容性も良好であることが示された。 開発中であれば開発国と開発状況を記載 カナダ、フランスなど 8 カ国で申請中。 米国では適応症の問題から FDA が申請を受け入れなかった。 英国、イタリアでは承認が却下された。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	リスパダール
b. 効能・効果、対象疾患	統合失調症
c. 用法・用量	通常、成人にはリスベリドンとして 1回 1mg 1日 2回より始め、徐々に増量。維持量は通常 1日 2～6mg を原則として 1日 2回に分けて経口投与。年齢、症状により適宜増減。1日量は 12mg をこえないこと。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	禁忌： 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>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ことがある]</p> <p>3) エピネフリンを投与中の患者[エピネフリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある]</p> <p>4) 本剤の成分に対し過敏症の患者</p> <p>慎重投与：</p> <p>1) 心・血管系疾患、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ことがある]</p> <p>2) 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]</p> <p>3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往のある患者[痙攣閾値を低下させるおそれがある]</p> <p>4) 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]</p> <p>5) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある]</p> <p>6) 腎障害のある患者[本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある]</p> <p>7) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、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]</p> <p>8) 高齢者[高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、少量(1回0.5mg)から投与するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること]</p> <p>9) 小児[小児に対する安全性は確立していない]</p> <p>10) 薬物過敏症の患者</p> <p>11) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群が起りやすい]</p> <p>重要な基本的注意：</p> <p>1) 治療初期にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、少量から徐々に増量し、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 眠気、注意力・集中度・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。</p> <p>3) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみ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。</p> <p>相互作用 併用禁忌：</p> <p>エピネフリン：エピネフリンの作用を逆転させ血圧効果起こすことがある。</p> <p>重大な副作用：</p> <p>1) 悪性症候群(0.1%未満)</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア(0.1~5%未満)</p> <p>3) 麻痺性イレウス(頻度不明)</p> <p>4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(頻度不明)</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)</p> <p>6) 黄紋筋融解症(0.1%未満)</p> <p>7) 不整脈(0.1%未満)</p> <p>8) 脳血管障害(0.1%未満)</p>
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況：承認状況	<p>承認状況：</p> <p>1993年12月に精神病の諸症状の軽減を適応として承認取得(錠剤1mg/2mg/3mg/4mg)。その後、内溶液剤(1996年)、0.25mg錠剤(1999年)、0.5mg錠剤(1999年)、即溶錠剤(2003年)、持効性製剤(2003年)の剤型追加の承認を得ている。適応症については、2003年10月に適応症の記載が統合失調症の治療に改訂され、2003年12月に双極性障害が追加承認された。</p>

<p>米国の状況：添付文書</p>	<p>小児の適応症追加申請はしていない。</p> <p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患：統合失調症 用法・用量：(主な項目)</p> <p>1) 統合失調症：通常初回量 1日1回又は1日2回投与。 開発早期に実施された臨床試験では1mg1日2回投与から開始し、安全性に問題がなければ2日目と3日目に1回1mg1日2回増量し、3日目までに3mg1日2回投与まで増量した。その後の比較試験では1日用量を最高8目までとして1日1回で投与し、本剤の安全性および有効性が確認されている。いずれの投与回数で投与する場合にも、患者によってはさらに時間をかけて増量することが医学的に適切な場合もある。通常活性代謝物が定常状態に到達するのに約1週間かかるため、これ以降の用量調節は1週間以上の間隔で行う。本剤の有効性について検証した臨床試験では、1日用量4~16mgで抗精神病作用が示されたが、効果は一般に1日用量4~8mgで最大となった。1日用量6mg(1日2回)を上回る用量はそれ以下の用量よりも有効性が高いことは示されておらず、錐体外路症状および他の副作用の発現を増加させることから一般には推奨されていない。1日1回投与を裏付ける1つの試験においては、4mgよりも8mgでより高い有効性が示された。1日用量16mgを上回る用量の安全性は臨床試験において評価されていない。</p> <p>2) 双極性障害： 1日量2~3mgを1日1回投与から開始する。用量調節は24時間以上の間隔において1mgの用量幅で増減することが推奨される。本剤の効果は1日用量1~6mgで発現することが示されているが、1日量6mgを上回る用量については検討されていない。</p> <p>3) 小児への投与： 小児における安全性および有効性は確立されていない。</p> <p>4) 特定患者における用量： 高齢者ないし衰弱している患者、重度の腎障害又は肝障害のある患者、低血圧の素因のある患者又は低血圧の危険性のある患者において推奨される初回用量は1回0.5mg1日2回投与である。これらの患者では1回0.5mg1日2回以上を上回るペースで増量しないこと。1回1.5mg1日2回を超えて増量する場合には、1週間以上の間隔で行うこと。さらに時間をかけて増量した方が医学的に適切な場合もある。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 警告： 1) 悪性症候群：悪性症候群と呼ばれる致死性の症候群が抗精神病薬で報告されている。 2) 遅発性ジスキネジア：抗精神病薬投与患者には不可逆性となりうる不随意ジスキネジア様症候群が発現することがある。 3) 痴呆の高齢患者における脳卒中を含む脳血管性有害事象：高齢の痴呆性精神病患者を対象とした試験で死亡例を含む脳血管性有害事象が報告されている。 4) 高血糖および糖尿病：リスパダールを含む非定型抗精神病薬を投与された患者において高血糖が報告されており、症例によっては重症であったり、ケトアシドーシス及び高浸透性昏睡あるいは死に至るケースもある。疫学的研究により、非定型抗精神病薬投与患者において緊急な治療を要する高血糖関連の有害事象が発現する危険性が増加することが示唆されている。</p> <p>一般的注意： 1) 起立性低血圧 2) 痙攣発作 3) 嚥下困難 4) 高プロラクチン血症 5) 認知障害及び運動障害</p>
-------------------	---

	<p>6) 持続勃起 7) 血栓性血小板減少性紫斑病 8) 制吐作用 9) 体温調節 10) 自殺</p>
英国の状況：承認状況	<p>承認状況： 1992年12月に統合失調症およびその他の精神病状態の治療と、統合失調症に伴う情動症状の軽減を効能効果として承認取得（錠剤 1mg/2mg/3mg/4mg）。その後、内溶液剤（1995年）、0.5mg 錠剤（2000年）、持効性製剤（2002年）、即溶錠剤（2003年）の剤型追加の承認を得ている。</p>
英国の状況：添付文書	<p>添付文書の記載内容 効能・効果、対象疾患：統合失調症およびその他の精神病状態の治療と、統合失調症に伴う情動症状の軽減 用法・用量：（主な項目） 1) 成人： 本剤は1日1回又は2回投与が可能である。急性期、慢性期を問わず、全ての患者は1日2mgから開始する。投与2日目には1日4mgまで増量する。ただし、初回エピソードの患者など、より緩徐な用量漸増スケジュールを適応した方がよい場合もある。それ以降はその用量を維持するか、必要に応じて更に調節する。通常、効果的とされる用量は1日4～6mgであるが、4mgより低用量となる患者もある。 一般に1日10mgを上回る用量がそれ以下の用量より有効性が高いということは示されていない一方、錐体外路症状のリスクは高まる。1日16mgを上回る用量の安全性については広く評価されていないため、使用しないこと。 2) 高齢者： 初回用量としては1日0.5mg1日2回が推奨される。この用量は個々の症状に応じて0.5mgずつ1日2回増量し、1～2mg1日2回までの用量に調節することができる。 本剤の高齢者における忍容性は良好である。 3) 小児： 15歳未満の小児への使用は推奨されていない。 4) 腎障害・肝障害のある患者 初回用量としては1日0.5mg1日2回投与が推奨される。この用量は個々の症状に応じて0.5mgずつ1日2回増量し、1～2mg1日2回までの用量に調節することができる。腎障害ないし肝障害のある患者に対しては、更に多数例での使用経験が得られるまで慎重に投与する。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 警告及び使用上の注意： 1) 本剤はそのα遮断作用により起立性低血圧を特に投与開始時の用量漸増期に誘発することがある。 2) QT間隔の延長と関連のある心疾患をはじめ、心疾患のある患者に対しては慎重に投与すること。臨床試験において本剤はQTc間隔の延長と関連性を示さなかった。 3) より強い鎮静が必要な場合には、本剤の用量を上げるより、むしろ別の薬剤（例：ベンゾジアゼピン系薬剤等）を追加すべきである。 4) ドパミン受容体拮抗作用のある薬剤は、主に舌ないし顔の不随意運動などのような遅発性ジスキネジアを誘発する。 5) 高齢者や腎障害・肝障害のある患者に対しては開始用量及びその後の増量幅ともに通常の半量を用いることが推奨される。 6) パーキンソン病患者に対して本剤を処方する際には、理論的には本剤によってこの疾患が悪化しうることから慎重に行うこと。 7) 従来の抗精神病薬はてんかんの閾値を下げるということがわかっている。てんかん患者に対して本剤を投与する際には慎重に行うことが推奨される。 8) 他の抗精神病薬と同様、本剤によって体重が増加することがあることを患者に説明しておくこと。</p>