

わっているかもしれないが、最初は1回12.5mgで、1日1~2回。あとは25mgから50mgきざみで増量する、第2週目の終わりには300mg~450mg位になって、あとは週に1、2回かえてもいいが、増量幅が120mg以上になってはいけない、となっている。英国のほうが増量のスピードが遅い。漸増漸減方式でクロザピンの投与をやる場合は少しゆっくりと言われるけど、一般的には分2の処方である。

日本での処方を考えることになるので、米国、英国の例を書くよりは、日本の添付文書を書いたほうがよい。添付文書はすでにできあがっているはずなのでOpenにして頂ける範囲で記載する。細かいところは、不必要。

一番重大なのは、急激な増量がこわいということである。血圧が急降下する等もあるので、注意が必要。2日間飲み忘れがあった場合と3日間飲み忘れがあった場合と対応が違う。2日までなら同量でよいが、3日目となると12.5mgからやり直しである。米国の添付文書に記載してある。引用は添付文書よりと記載すればよい。150mgから600mgとあるのは米国だから。最高投与量はいずれも900mg。

CQ4、CQ5「気をつけること？副作用？」

順番としてCQ5の方が重要ではないか。特に無顆粒球症は重要なので、順番としては前にあったほうがいだろう。

無顆粒球減少症についてはもう少し記載があった方が好ましい。原則は毎週採血が必要で、採血をしないと薬がでない、ということは知っておかないといけない。白血球の結果がでなければ、処方をしてはい

けない。

現在の記載では、2週ごとのチェックとなっているが、厳密には、要求水準が変わってきている。最初は毎週だった、18週位までにこれがおこるので、versionによって変わってきている。英国では、なにも異常がなければ、18週は2週に週に1回、それ以降は4週に1回。

これはAPAなので米国によると、と明記すべきだろう。

無顆粒球症について記述をたすとすれば、観察ポイント、採血しないと処方できないなど。また、症状として発熱が出てることがある。そうなったらすでにまずいが…白血球減少しているだけなら、クロザピンを中止して、発熱してから対処すればいいのでは、無顆粒球症はそう特殊な病気ではなく、400~500位なら無菌室の適応までではない、と血液内科の医師は言うので精神科医とは感覚が違う。無顆粒球症についてのコメントを解説案にももう少し加えた方がよい。

ノイトロジンの投与は頻繁に行うものかについては、わからない。高価であるので、日本においては、実際に治験で使用した人がいる。

無顆粒球症が一度おきたら再投与してはいけない、という点も加筆してほしい。

### (3) 錐体外路症状・悪性症候群について

まず錐体外路症状について、シンプソンの尺度は妥当性と信頼性の検討はおこなわれていなかったと思う。海外では使っているが、「信頼性・妥当性の検証がなされている評価尺度のうち」記述が誤りとなる。「評価尺度のうち」という記述にすれ

ばよいか。

これらの尺度は日本であまり使用されているとは思えない。他に日本でよく使われる尺度は、異常不随意運動評価尺度(AIMS)がある。しかし、治験以外では使っていないのではないかと評価というよりは、どういうものがあってどういうことに注意すべきかというところが重要である。従ってDIEPSSの記載だけで十分である。

#### 悪性症候群について

クロザピンの「38度以上の高熱が」という記載は悪性症候群の話と違うのではないかと？クロザピンを飲んでいて、最初に考えないといけないのは、心筋症と無顆粒球症である。まずそれをルールアウトする。しかし、ただの発熱という良性的発熱もある。その場合は、解熱剤でいい場合もある。

CQ3「悪性症候群の兆候が見られた場合にはどのような対応が考えられますか」

ここでいう、「心血管系症状」「腎症状」とは一体どんな症状か？腎症状とはつまり腎不全、または腎機能障害、心血管系症状とは？腎症状という言葉も一般的ではないだろう。具体的に記述すると良い。

#### (4) 性と生殖について

「エストロゲン濃度を下げる」「骨粗鬆症」のところ、乳がんを引き起こす可能性がある、というのはどこに記載されているのか。エストロゲン濃度を下げるとするのは正しいが、乳がんについて書いてないか確認する。

続いてp2「性機能障害の頻度」について。解説案のその1で、「高プロラクチン血症を発症したのが28名中3名…」何の薬

から切り替えて(元々何を内服していて)元々28名中何人が高プロラクチン血症なのか分からないと評価ができない。次の81名中9名というの、高プロラクチン血症が多いのか少ないのかわからない。記述を明確にする。

ここは性機能障害の話であるが、最初にてでくるのは高プロラクチン血症の話である。実際、性機能障害の有病率は日本でやろうとすると患者さんが教えてくれないことが多いので難しい。高プロラクチン血症の数値で代替するしかない、というのわかる。であれば、高プロラクチン血症の発生頻度について、にすべきでは？記述すべきなのは、高プロラクチン血症の%、臨床試験などにでていると思う。性機能障害の有病率の把握が難しいので高プロラクチン血症で代替する方法があり、ここではそれで示している、という記述にした方がいい。

最後の催奇形性については、最初の頃にあった妊娠出産などの項目の流れであるが、全く別のもののように感じる。

#### (5) メタボリックシンドロームについて

1Pの一番下「オランザピン投与開始から6ヶ月以内に7割の患者さんが高血糖を出現するという意見もある」、リスクの高い薬剤で15ないし20%低い薬剤で5~11%とある。ここに記述してあるものについてはガイドラインから記載している。

これは記述が逆で、高血糖だった患者のうちオランザピンを内服していた患者が6ヶ月で7割だという内容だと思われる。

高血糖に対して、日本では、クエチアピ

ンに関して 2003 年に緊急安全情報がでていて禁忌になっているが記載されていない。現在、オランザピンとクエチアピンいずれも糖尿病に関して禁忌である。

クエチアピンの方が死亡率が高かったかどうか、記憶がないが、緊急安全情報がでていたのでクエチアピンの記載についても確認する。

p2 体重増加について。治験において 7%以上増加したのがあるという記載ではないのか？臨床試験において、7%を基準にすることは多いが、4%5%も増加は増加である。

糖尿病の診断基準は HbA1c でつけるのか、空腹時血糖で 120 以上ではなかったか、確認する。糖尿病の人の経過観察に HbA1c を使うとかつて聞いたことがある。

#### ケアについて

「2 週間に 1 回採血を行い、血糖値と HbA1c を」とあるが、血糖値はともかく HbA1c は 2 週間に 1 回だと保険診療ではねられると思う。保健診療点数を確認する。アドヒアランスを後にして先にコミュニケーション等。

#### (6) その他

A. ペロスピロン、プロナンセリンについて

ペロスピロンとプロナンセリンでは、プロナンセリンの方が RCT の数が多い。ペロスピロンは、2 つの RCT のみ。プロナンセリンは HP とリスペリドンを対照にそれぞれ 1 つずつある。論文として発表されているか不明だが、海外では、容量設定試験が行われている。従って EBM の数はプロナンセリンの方が多い。

ペロスピロンを掲載するならプロナンセリンを掲載した方がよい。

プロナンセリンは非定型薬でよいか。精神科専門医の見解では、非定型と主張しているの、いわれている、と書くしかない。

B. スイッチングに際しての Ns-Dr のコミュニケーションについて

難しい。医者の問題が非常に大きい。医者がこういう考え方で薬をつかっていますというのがある程度みえていけばいいが、みえてない。そもそも話すという必然性を認識していないことが多い。医者への対応は個別対応にならざるを得ない。対人関係技能の問題になっているところがあって、医師と看護師の治療方針のトラブルは、知識、認識の問題によるのではなく、単なる対人関係技能の問題と思う。

ある先生が、患者さんの家族会で話をしてしたが、医師に 1 時間時間をとってほしいという難しい。そこで、A4 の紙 1 枚位にこういうことでと箇条書きで書いてくれるとわかりやすいということもあった。

C. リスベリドンのデポ剤について

リスベリドンのデポ剤は、今申請中のはず。6 ヶ月以上先ではないか。

クロザピンのデポ剤というのは、ないだろう。

#### (7) アドヒアランス

コンプライアンス・アドヒアランスは治療遵守と服薬遵守と両方ありうと思うが、治療はつづけていないけど服薬はつづけているということはあるにないわけだ

から、前者は前者、後者は後者として記述しているが、もう少しわかりやすくする。

機能低下という普通の人はわかりにくいのではないか。症状の悪化といった方がよい。

MMAA という尺度はあるのか？ROMI 尺度はほとんど使われていない。よく使われている、使いやすいやつでない、DAI-10 または DAI-30 はみんな使っている。SAI-1 は実はあまり多くない。SWM は何かわからない。

CQ2「患者さんが薬を飲むのをやめてしまうのはどうしてですか」

この部分は良いと思う。p4 の副作用のところ「不快な副作用」は、なにか副作用の発生率がぬけているのだと思う。

#### (8) 全体的

たくさん薬を出せばいいというものではない、というのはどこかに掲載されるのか？15 年前くらいまでは、大は小をかねるという考え方があった。副作用に関してルーズだった。HP5mg では効果があるかわからないから、5mg か 10mg なら最初から 30mg/日を処方する、有名な病院でも 1 日静注で 8 アンブルとかあった。つい最近までまれではなかったし、今でもそれが正しいと信じている病院もある。ある病院では新規抗精神病薬をつかわないと決めるところもあるとか。

ガイドラインのはじめにの部分でこのガイドラインができた背景を書く予定だが、ここに多剤併用が批判されてきている現状があることを記載しておいた方がよい。最近の若い人はこういう時代があったことを知らない。一方でクラシックな病

院にいてこういったことがあることを知らない人もいて、色々である。

今回のガイドラインを非定型に絞ったというのは、これから導入がすすむだろうという前提で、そのために看護師が経験の長さに関係なく知識をもっていることが大事だということなので、そういった時代の流れがあつてこういうことを知っておいてほしいとの内容を記載することが大事である。

メタボの話では、オランザピンがやりだまとしてあがっていて、それに異論はない。しかし、実はリスベリドン全面的に安全なのか、アリピプラゾールははっきりオランザピンよりも安全なことが明確にしめされていて、添付文書上は血糖フォローをしなさいと書いてあつたりする。

新規抗精神病薬は、全体としてメタボのリスクが高いと認知されていて、その中で最もリスクがあるのがオランザピン、クロザピンだけである、となっていて、これをみると、オランザピンの話だけしかでないのではやや問題があるような気がする。メタボに関しては、この薬剤はリスクが高いけれど他の薬剤は低い、というふうにとられないように、他の薬剤も比較すれば低いけれども無視できないと記載した方がよい。リスクのほとんどない抗精神病薬というのはない。ないと書くのは問題がある。ことによるとあまり差がないかもしれない。

## 2) 薬剤の効果と副作用の特徴

### ＜検索用語とプロセス＞

検索語を「統合失調症(schizophrenia)」and「非定型抗精神病薬の薬剤名」とし、検索対象年を2002-2007年9月と設定して、検索を行った。検索エンジンは、医学中央雑誌Web、The Cochrane library、PubMedを用いた。CINAHLは、薬剤班においては、薬剤の効果と副作用の特徴に関するエビデンスを集積することが目的であったため用いなかった。分析方法にRCT、またはレビュー(システマティックレビュー以外の総説等も含む)を用いた文献を採用した。

各検索エンジンにおける検索結果は、表3に示すとおりである。なお、PubMedとThe Cochrane libraryで重複した文献は除去し、件数を表示した。

これらの検索結果から、一次検索文献として、レビュー候補文献を選択した。選択基準は、最初、

- ・ 分子遺伝学、レセプター等に関する実験論文などは除外
- ・ 新しい理論や、新薬の開発につながる実験研究等も除外

としたが、薬剤の効果と副作用の特徴に関するエビデンスを示す文献を採用するために、さらに選択基準を絞ることとした。

- ・ 非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬、あるいは、非定型抗精神病薬とプラセボの比較研究をしており、さらに研究方法として、RCT、システマティックレビュー、メタ分析を用いていること。
- ・ 剤形の比較、デポ剤と内服に関する比較研究は除外
- ・ 非定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の比較研究は、備考欄に記載し

た上除外した。

ペロスピロンは、どのレベルの研究でもレビュー候補文献とする(ペロスピロンは、日本のみの発売で、ガイドラインレビューにおいても皆無であり、上記の選定基準の場合、ペロスピロンに関する文献は非常に少ないため)。

## (1) 非定型抗精神病薬 全般

### CQ1. 非定型抗精神病薬はどんな症状に効きますか

#### Answer

非定型抗精神病薬は陽性症状に効果があることが示されています。ただし陰性症状に対する効果についてのエビデンスは不十分です。

#### 【解説】

非定型抗精神病薬は統合失調症の急性期患者に対する第1選択薬と考えられており、米国精神医学会（APA）のガイドラインでは、初回エピソードの統合失調症患者に対しては、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジブラシドン、アリピプラゾールによる治療検討が推奨されています。

非定型抗精神病薬は、精神病理全般、認知症状、陰性症状、気分症状の治療においてより優れた効果があるという証拠が集約されてきていますが議論中であり、現在までのところ、ある1つの非定型抗精神病薬が他と比べて優れているという明確な証拠はありません。（APA, p260）

表1は、各非定型抗精神病薬の臨床的有効性について、米国の教科書に示されているデータを示しています。

2)-(1)-表1 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の臨床的有効性

	定型抗精神病薬	リスペリドン	オランザピン	クロザピン	クエチアピン	アリピプラゾール
用量(mg/日)	変動する	2-8	5-20	25-600	150-750	10-15
急性の精神症状全て	+++	+++	+++	+++	+++	+++
急性の陽性症状	+++	+++	+++	+++	+++	+++
急性の陰性症状	+	+++	+++	+++	+++	+++
治療抵抗性の精神症状	0	?	?	++	?	?

有効性：+ = 軽度、++ = 中程度、+++ = 著明、? = 不確か、0 = なし。

Laraia MT. 第27章 精神薬理学。スチュアート GW & ラライア MT. 精神科看護—原理と実践。東京：エルゼビア・ジャパン，2007：p793 表27-16を引用改変。（Laraiaの表の元はSchatzberg AF, Nemeroff CB: The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology, ed 3, Washington DC, 2004, American Psychiatric Publishingより）

**CG2. 非定型抗精神病薬の効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか**

**Answer**

抗精神病薬投与による臨床効果が発現するまでの期間は、以前は4～6週と比較的長くかかると思われていましたが、最近では、より短い期間である1～2週で既に効果が出現するのではないかと考えられるようになってきているようです。しかし、ある薬剤の効果に限界があると判断して他の薬剤に切り替えるべきかの判断をいつ行うかについては、なお今後の臨床研究が必要であると思われる。

**【解説】**

① Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. (米国の標準的精神医学の教科書。)

患者がある特定の薬剤に反応して改善しているのかを判定するためにはその薬剤によって4-6週間継続治療を行うのが通常である。

② Kane JM et al: The expert consensus guideline series: Optimizing pharmacological treatment of psychotic disorders. J. Clin. Psychiatry 64 (Suppl 12): 1-97, 2003.

(米国の臨床精神薬理専門家が推奨する薬物治療ガイドライン。)

もし患者が最初もしくは2番目に投与された抗精神病薬に対してほとんど反応がない場合でも、薬剤を変更するまでに、最小3週間、最長で6週間は継続する。もし患者がある薬剤に対して、部分的にでも反応する場合は、それが患者への最初の投薬の場合は4-10週間、2番目の投薬の場合は5-11週間継続する。

③ Agid O et al: The "delayed onset" of antipsychotic action- an idea whose time has come and gone. J. Psychiatry Neurosci. 31: 93-100, 2006.

この総説は以前から提唱されていた抗精神病薬の効果発現にはある程度の長期間の投与(3週間以上)が必要であるとの考えに対し、効果発現は既に投与後1-2週目頃には生じているとの最近の説を述べている。

抗精神病薬による臨床症状改善効果は、通常投与開始後1週目において既に出現し、その後、さらに長期にわたって徐々に改善していく。例えば、臨床症状改善効果の程度は2週目において、その後の2週目(投与開始後4週目)よりも大きく出現する。さらに投与1月目の臨床症状改善効果の程度は、投与1年目よりも大きく出現する。

以上をまとめると、以前は比較的長くかかると思われていた抗精神病薬投与による臨床効果発現期間は、最近ではより短いと考えられるようになってきているようです。しかし、ある薬剤の効果に限界があると判断して他の薬剤に切り替えるべきかの判断をいつ行うかについては、なお今後の臨床研究が必要であると思われる。

**Q03. 非定型抗精神病薬はどのように処方されますか、  
どんな飲み方が効果的ですか**

**Answer**

**投与量および服用回数について：**

推奨される用量の範囲は薬剤により異なります。また、服用回数は、その薬剤の半減期（時間）や、服用する患者の身体状況、生活習慣により異なります。患者の希望や生活習慣に合わせた服用回数や服用の時間を患者が医師と相談できるよう配慮します。

**剤形について：**

非定型抗精神病薬の経口薬には、錠剤のほかに、口腔内崩壊錠、散剤・細粒、液剤があります(2009年3月現在)。これら剤形の違いにより、服用のしやすさ等の特徴が異なりますので服用する患者の希望や状況に配慮して剤形も考慮すると良いでしょう。

**【解説】**

日本で発売されている全ての非定型抗精神病薬に錠剤があります。その他には、散剤・細粒（オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール）、口腔内崩壊錠（オランザピン、リスペリドン）、液剤（リスペリドン）があります(2009年3月現在)。これら剤形の違いにより、服用のしやすさ、持ち運びやすさ等の特徴が異なります。服用する患者の希望や状況に配慮して剤形も考慮すると良いでしょう。

以下に、地域における精神科ケアにおいてよく用いられる各剤型の特徴を紹介します。

**錠剤**

もっとも広く用いられている剤型で、ほとんど全ての薬剤で使用可能です。他の剤型に比べ、値段が安く、また一包化しやすく、飲み残しの心配もないという長所があります。

**デポ剤**

筋肉内注射によって、筋肉内に薬剤を注入し、徐々に体内に吸収されるものです。その利点として、投与が確実であり、維持治療期のコンプライアンスが簡便になるということが挙げられます。その一方で、安定した定常状態に達するまでに数ヶ月を要し、排泄も非常に緩徐であるため急性精神病エピソードには適さないこと、柔軟な投与量の変更が困難なこと、副作用が出てすぐには身体から抜くことができないこと、注射時の痛みと注射部位の疼痛、腫脹などの注射部位反応、注射後の一過性のディスフォリアが挙げられます。

**内用液**

水なしでも服用可能であり、また錠剤の嚥下に困難がある患者さんや、急性期にある患者さん、筋肉注射を拒否する患者さんに用いるために開発されました。従来の薬剤より血中濃度の上昇が速やかであることにより、急性期使用に有用であるとする報告に加え、これまで筋肉注射を施行していた急性期症状を呈する事例の大部分がリスパダール内用液で



代用できる可能性も示唆されています。一方、併用薬のある患者さんでは一包化ができず煩雑さを増す可能性も指摘されています。また、水、ジュースまたは汁物に混ぜて服用することも可能ですが、紅茶、ウーロン茶、日本茶などのお茶類およびコーラと混ぜることは、薬の含量が低下することがあるため行ってはいけません。また、水分に混ぜて与薬できるという特徴から、非告知投与の復権を懸念する意見もあります。

#### **口腔内崩壊錠**

服用時に口腔内で速やかに崩壊・溶解する製剤で、水なしで服用が可能です。嚥下困難のある方や小児、高齢者への有用性が期待されており、またオランザピン口腔内崩壊錠はリスペリドン内用液同様、血中濃度上昇が通常の錠剤より速やかとされています。一方、これも内用液と同様、併用薬のある患者さんでは一包化ができず煩雑さを増す可能性が指摘されています。

#### Q04. 非定型抗精神病薬にも副作用はありますか

##### Answer

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して錐体外路症状を起こしにくいことが示されていますが、副作用がないというわけではありません。

起こり得る副作用について治療開始時に患者さんに説明すると共に、治療中も患者さんに尋ねたり、副作用症状がないか観察したりすることが必須です。

##### ⇒観察のポイント

治療開始時：バイタルサイン（脈拍、血圧、体温）、体重、身長、BMI、血液検査（完全血球算定、腎機能、肝機能、血糖値）、糖尿病の既往および家族歴、心疾患の既往、心電図

治療中：バイタルサイン（脈拍、血圧、体温）、体重、血中プロラクチン値、性機能異常（月経異常、乳汁分泌、射精障害、勃起不全）、ふらつき、めまい、錐体外路性副作用（小刻み歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）、口渇、多飲、多尿、頻尿、血糖値

##### 【解説】

各薬剤に特有の副作用はそれぞれですので、服用している薬剤毎に特に注意する点を把握し、観察する必要があります。表2は副作用症状とその頻度の一覧を示しています。

2)-(1)-表2 ハロペリドールと非定型抗精神病薬の副作用

	ハロペリドール	リスペリドン	オランザピン	クロザピン	クエチアピン	アリピプラゾール
錐体外路性副作用 ／遅発性ジスキネジア	+++	+	0	0	0	0
プロラクチン濃度上昇	+++	+++	0	0	0	0
体重増加	+	++	+++	+++	++	0
血糖異常	0	++	+++	+++	++	0
脂質異常	0	++	+++	+++	++	0
QTc延長	0	+	0	0	0	0
鎮静	++	+	+	+++	++	+
低血圧	0	+	+	+++	++	0
抗コリン性副作用	0	0	++	+++	0	0

0 = 危険性がない、あるいは治療域で稀にしか副作用が起きない。+ = 軽度あるいは治療域で時に副作用が起こる。++ = 治療域で時々副作用を起こす。+++ = 治療域で頻繁に副作用を起こす。

米国精神医学会(2004)、米国精神医学会治療ガイドラインコンベンディウム、佐藤光源、樋口輝彦、井上新平監訳(2006)、医学書院：p262 表4を引用改変。(表はTandon R: Antipsychotic agents, in Current Psychotherapeutic Drugs, 2nd Ed. Edited by Quitkin FM, Adams DC, Bowden CL, Heyer ES, Rifkin A, Sellers EM, Tandon R, Taylor BP. Philadelphia, Current Medicine, 1998, pp120-154 より採用されている)

CG5. 非定型抗精神病薬を服用するにあたり気をつけることはありますか  
一緒に飲まない方がよい薬はありますか。  
アルコール・カフェイン・タバコは一緒に服用してもいいですか

**Answer**

一緒に飲む際に注意が必要な薬：

非定型抗精神病薬は、アドレナリンとの併用は禁忌です。これは、アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがあるためです。

また、一般に、中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等→催眠鎮痛剤）との併用は、相互に作用を増強することがあるので注意が必要です。

アルコールについて：

一般に、アルコールを摂取すると相互に作用が増強され、薬の作用や副作用が強くてでることがあるため、アルコール摂取は避けるように言われています。

タバコについて：

一般に、喫煙する人は、喫煙しない人に比べて薬の血中濃度が低下することがあると言われています。

**【解説】**

次頁の表3は、非定型抗精神病薬と薬剤やアルコール等との相互作用を示しています。

2)-(1)-表3 非定型抗精神病薬とその他の併用薬剤等との相互作用

併用薬剤	リスパ リド <sup>1</sup>	オランザ ピン <sup>2</sup>	クエチア ピン <sup>3</sup>	アripipraz ラゾール <sup>4</sup>	ベロス ピロン <sup>5</sup>	臨床症状	機序
中枢抑制薬 アルコール	○	○	○	○	○	中枢神経抑制作用増強	薬力学的相互作用
カルバマゼピン、フェニトイン (抗てんかん薬)、リファンピシ ン(抗菌薬)など	○		○	○		作用の減弱	本剤のクリアランスが上昇
抗コリン薬		○		○		抗コリン性副作用の増強	抗コリン作用による
ドパミン作動薬	○	○		○	○	ドパミン作用の減弱	ドパミン拮抗作用
フルボキサミン(SSRI)		○				血中濃度上昇	CYP1A2阻害作用
喫煙		○				血中濃度低下	CYP1A2誘導作用
降圧薬	○			○	○	降圧作用増強	
エリスロマイシン(抗菌薬)、 イトラコナゾール(抗真菌薬) など			○	○	○	作用の増強	本剤のクリアランスが低下
H2ブロッカー					○	胃液分泌抑制	ともに胃液分泌抑制作用を有する
ドンペリドン、メトクロプラ ミド(健胃・制吐薬)					○	内分泌機能調節異常または 錐体外路症状が発現しやすくなる	ともにドパミン受容体の遮断作用を有する
オメプラゾール(潰瘍薬)		○				血中濃度低下	CYP1A2誘導作用
キニジン(抗不整脈)				○		血中濃度上昇	CYP2D6阻害作用

吉尾隆. 第二世代抗精神病薬の種類と薬理. In 石郷岡純編集. チームで変える! 第二世代抗精神病薬による統合失調症治療. 東京: 中山書店, 2006. p329より引用改変

## (2) リスペリドン risperidone (商品名リスパダール、その他ジェネリック薬多数)

1. <>内の数字はAPAで根拠として引用している文献番号。数字の後のA~GはAPAの示している文献のエビデンスレベルを示すコードをそのまま用いている。A×3あるいはAAAとは、レベルAの論文が3本引用されていることを示す。
2. □内はNICEからの表記

### Q01. リスペリドンはどんな症状に効きますか

#### Answer

リスペリドンは陽性症状の改善に効果があることが研究により示されています。  
また、これまでの定型抗精神病薬と比較しても、陽性症状の改善効果が高いことが研究により示されています。  
しかしながら、陰性症状の改善効果に関しては、一定した見解は得られていません。

#### 【解説】

##### プラセボ（偽薬）と比較した研究

プラセボ（抗精神病薬を服用していない場合）と比べて、陽性症状が改善することが示されています。

- リスペリドンは急激に再発した患者に対する統合失調症の総合精神病理と陽性症状の治療に効果的であることを一貫して示している<886-888:A×3>。
- 臨床改善度（例えば、総合精神病理評価尺度で20%以上の改善）の増加にも効果的である<886-887:A×2, 889:G×1>。
- 陰性症状に対する効果に関しては、プラセボ群との比較で一定した見解は得られていない<886-887:A×2, 889:G×1>。

##### 定型抗精神病薬と比較した研究

従来型（定型）抗精神病薬と比べて、陽性症状の改善においてやや優れていることが示されています。陰性症状の改善に関しては一定した見解が得られていません。再発率に関しては、ハロペリドールと比較するとリスペリドンで低いことが示されています。

ハロペリドール<886-887:A×2, 890-892:AAA, 893:A-, 894:A>やペルフェナジン<895:A>と比較

- 総合精神病理と陽性症状の反応性と改善度において同等あるいはそれ以上

#### 【短期、中期の効果：】

- PANSS（陽性症状評価尺度）の改善について述べた研究でファンネルプロット解析を行うと、非対称であり、陽性症状に対するリスペリドンの優位性は誇張されている

可能性がある [NICEp. 133]

- 不安：いずれが優位か判断できず [NICEp. 133]
- 興奮：定型抗精神病薬と比較してリスペリドンの効果が優位 [NICEp. 134]
- 認知機能：短期の記憶や集中には違いなし [NICEp. 134]
- 退院：判断できず [NICEp. 134]
- 不眠：違いなし [NICEp. 135]

#### 【長期の効果：】

- リスペリドンで他の定型抗精神病薬と比較して PANSS（陽性症状評価尺度）の改善 [NICEp. 140]
- 興奮：リスペリドンは定型抗精神病薬より優位 [NICEp. 140]
- 認知機能：言語習得技能はリスペリドンが定型抗精神病薬より低い [NICEp. 140]
- 1年後の再発：リスペリドンはハロペリドールと比較して再発率が低い [NICEp. 140]

#### 初回エピソードの急性期治療<271:A>：

- HPD と比較して治療反応率、総合精神病理の改善度、陽性症状改善度で同等の治療効果。（APA, p307）

#### 治療抵抗性の統合失調症患者に対する有用性：

- 8 週間の二重盲検試験リスペリドンとハロペリドールは総合精神病理の改善に関してほぼ同等の効果<903:A>。
- 14 週間の二重盲検試験では HPD と比較して総合精神病理得点を有意に改善、しかし陽性症状、陰性症状の得点では有意差無し<820:A>。
- 12 週間の二重盲検試験では HPD と比較して総合精神病理と陰性症状の改善により優れていた<904:A>。

#### 維持期の治療<382:A>：

- ハロペリドールと比較して優れた再発予防効果。
- ハロペリドールと比較して有意に総合精神病理の改善。（APA, p308）

#### メタ分析：ハロペリドールやペルフェナジンと比較

- 陽性症状の改善においてやや優れている<889:G, 896:A, 897:E>
- 総合精神病理の改善と反応率の増加においてやや優れている<82:E, 86:D, 88:E, 89:E, 889:G, 898:E, 899:E, 900:G>
- 陰性症状の改善に関しては一定した見解は得られていない<82:E, 86:D, 88:E, 89:E, 889:G, 896:A, 897:E, 898:E, 899:E, 900:G>

#### 非定型抗精神病薬と比較した研究

クロザピンとの比較では、顔脈と過流涎の発生率がリスペリドンで低く、アカシジア、口渇、インポテンス、不眠の発生率はリスペリドンで高いとの結果、オランザピンとの比較では、体重増加と口渇はリスペリドンで少なく、錐体外路症状（EPS）の発生率はリスペ

リドンで高いとの結果、クエチアピンとの比較では、抑うつクエチアピンの方が抑うつの改善効果が高く、EPS も少ないという結果があります。

#### リスペリドンとクロザピンの比較 [NICEp. 142-4]

臨床効果については違いなし。

- 頻脈 (tachycardia) と過流涎 (hypersalivation) はクロザピンと比較して発生率が少ない。
- アカシジア (akathisia)、口渇 (dry mouth)、インポテンス (impotence)、不眠 (insomnia) はクロザピンと比較して発生率が高い。

しかしながら、この結果は一つの研究 [Chowdhury, 1999] の結果のみで、信頼区間も広いいため、解釈には慎重を要する。

#### リスペリドンとオランザピンの比較 [NICEp. 146-8] [Conley, 2001; Tran 1997]

臨床効果については違いなし。

- 錐体外路症状はオランザピンで発生率が少ない。
- 体重増加はオランザピンと比較するとリスペリドンで少ない。
- 口渇はオランザピンよりリスペリドンで少ない。

#### リスペリドンとアミスルプリドの比較 [NICEp. 150] 日本では未発売のため今回は入れず。

#### リスペリドンとクエチアピンの比較 [NICEp. 152-] [Reinstein, 1999]

- リスペリドンとクエチアピンではクエチアピンの方が抑うつの改善効果が高かった。
- EPS はリスペリドン群で多かった。

#### 急性期エピソードの治療：リスペリドンと他の第二世代抗精神病薬と比較

- 薬物治療に反応する患者と抵抗性の患者の両者の精神症状に対して薬物間の差異認められず < 848, 902, 905-907: AAAAA >

Q02. リスペリドンの効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか

Answer

通常、1つの抗精神病薬の効果を判断するには、4~6週を要すると言われています。

効果の持続に関しては、血漿中濃度の上昇から考えると効果が最も強くなるまでの時間は約3~4時間と考えられ、作用が続く時間は約21時間と考えられます。また、リスペリドンは錠剤と比較すると液剤の方がやや速い効果発現を期待できます。

【解説】

薬物の効果が出るまでの時間を考える際には、薬物動態を考える必要があります。リスペリドンは、経口投与した場合、主に肝臓で代謝され、主代謝物として9-ヒドロキシリスペリドンが産生されます。この9-ヒドロキシリスペリドンは、薬理作用としてリスペリドンの未変化体とほぼ同等かやや弱い活性を示すとされています。このため、リスペリドンの効果が出るまでの時間を考える際には、リスペリドンの未変化体血漿中濃度と主代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンの濃度の推移を検討する必要があります。

健康成人にリスペリドン1mg（錠または内容駅）を経口投与したところ、未変化体血漿中濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失半減期は約4時間であった。9-ヒドロキシリスペリドン（主代謝物）血漿中濃度は投与後約3時間で最高値に達した後、約21時間の半減期で消失した（LC-MS/MS法にて測定）（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要 p.27）。

上記の血漿中濃度の上昇から考えると、効果が最も強くなるまでの時間は約3~4時間と考えられ、作用が続く時間は約21時間と考えられます。

また、リスペリドンの未変化体血漿中濃度が最高値に達するまでの時間（ $T_{max}$ ）は錠剤で平均（SD）1.13（0.36）時間、内用液で0.81（0.22）時間で有意に内用液の方が短い時間で血漿中濃度が最高値に達しています。また、主代謝物の $T_{max}$ に関しても、有意な違いこそありませんが錠剤で平均（SD）3.27（2.54）時間、内用液で2.67（2.45）時間と内用液の方が短い時間で血中濃度が上昇しています（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要 p.27）。このことから考えると、液剤の方が錠剤より早い効果発現を期待できると考えることができます。



**CQ3. リスペリドンはどのように処方されますか、  
どんな飲み方が効果的ですか**

**Answer**

**投与量について：**

リスペリドンの至適投与量は大半の成人患者で2~6mg/日とされています。高用量の服用は効果的でないばかりか、錐体外路症状を引き起こしてしまいます。

**服用回数について：**

リスペリドンの代謝産物の半減期（約24時間）から考慮すると、1日1回投与が可能であると考えられます。しかし、リスペリドンは起立性低血圧を起こすことがあるため、高齢者や、薬物調整中の患者では、1日2回投与が有用であるとされています。

**剤形について：**

錠剤：1mg、2mg、3mg、

OD錠：1mg、2mg、

細粒：1%（1g中リスペリドン10mg）、

内用液：1mg/mLがあります。

**【解説】**

- 至適投与量は大半の成人患者で2~6mg/日とされている。高用量の場合、それほど効果的でないばかりか錐体外路性副作用をしばしば引き起こす。（APA, p308）
- リスペリドンそれ自体の排泄半減期は3時間だが、その代謝産物の半減期は約24時間であり、多くの場合、リスペリドンは1日1回投与が可能である。しかし、起立性低血圧を起こすことがあり、高齢者のように体位性の変化に鋭敏な患者や薬物調整を行っている患者では1日2回投与が有用である。（APA, p309）

**錠、OD錠及び細粒：**

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より始め、徐々に増量する。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する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mgをこえないこと。

**(OD錠のみの注意事項)：** 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

**内用液：**

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg（1mL）1日2回より始め、徐々に増量する。維持量は通常1日2~6mg（2~6mL）を原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mg（12mL）をこえないこと。

（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要 p.7）

#### CQ4. リスペリドンに気をつけるべき副作用はありますか

##### Answer

リスペリドンの副作用について：

リスペリドン服用で高頻度に起きると言われており、注意が必要な副作用はプロラクチン上昇と性機能異常（月経異常、乳汁分泌、射精障害等）です。血中プロラクチン値は血液検査によりわかりますが、性機能異常は聞かなければわからず、また患者さんからは相談しにくい内容でもあるため、医療者から積極的に訊く必要があります。

その他に中等度の頻度で生じる副作用として錐体外路性副作用、低頻度から中等度の頻度で生じる副作用として起立性低血圧、頻脈、体重増加と代謝異常があります。特に、治療初期は、起立性低血圧（ふらつき、めまい）に注意が必要です。

また、リスペリドンの服用により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれることがあるため、糖尿病の諸症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）の発言に注意し、血糖値の観察を十分に行う必要があります。

なお、リスペリドンも服用する量に応じて鎮静を引き起こしますが、他の第1世代および第2世代抗精神病薬と比較して、通常の投与量範囲内（ $<6\text{mg}/\text{日}$ ）での過鎮静の危険性は比較的低いと言えます。

##### ⇒観察のポイント

治療初期：起立性低血圧（ふらつき、めまい）、頻脈、鎮静、糖尿病の既往および家族歴、血糖値

治療中：プロラクチン上昇、性機能異常（月経異常、乳汁分泌、射精障害、勃起不全）、ふらつき、めまい、血圧、脈脈、口渇、多飲、多尿、頻尿、体重、血糖値

##### 【解説】

##### リスペリドンの一般的な副作用

高頻度：プロラクチン上昇と性機能異常

中等度の頻度：起立性低血圧、頻脈、体重増加と代謝異常

低頻度から中等度の頻度：錐体外路性副作用、

低頻度：過鎮静、抗コリン作用

まれ：悪性症候群

##### リスペリドンの投与を開始する際に気をつけること

- 治療初期に $\alpha$ 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ります（APA, p320）。めまい、ふらつき、低血圧等の起立性低血圧の症状の出現があり得ることを患者に話し、それらの症状が見られた場合には、医療者に伝えてもらいた

いこと、起居動作をゆっくり行うなどの転倒防止策を患者に話します。

- リスペリドンの投与により、高血糖や糖尿病の悪化（ヤンセン 2008 年 10 月作成 製品情報概要 p. 8）、性機能異常（APA, p323）、体重増加（APA, p322）の副作用が現れる可能性があります。投与を開始する患者にはあらかじめ説明し、糖尿病症状（口渇、多飲、多尿、頻尿）、性機能異常（月経異常、乳汁分泌、射精障害、勃起不全）、体重増加などの症状があらわれた場合にはすぐに医療者に伝えて欲しいと話しておきます。

#### リスペリドンの投与中に気をつけること

- 看護師は、バイタルサイン測定時に低血圧、頻脈について、また、患者の行動から、ふらつき、めまい、多飲、多尿、頻尿がないかを観察します。さらに、定期的な体重測定、血液検査により体重や血糖値、血中プロラクチン値のモニタリングを行います。また、患者にも自覚症状がないか確認します。
- 特に性機能異常（女性では月経異常、乳汁分泌、男性では射精障害、勃起不全、女性化乳房など）については、患者から訴えがないと見逃されやすく、また、患者からは相談しにくい内容であるため、医療者から積極的に訊く姿勢が求められます。また、これらの症状が見られた場合にはこれらの副作用の少ない薬剤へと変更することで軽減・消失する可能性が高いことをあらかじめ患者に情報提供しておくことも重要です。

#### 各副作用に関するデータ

##### 性機能異常：（APA, p323）

- プロラクチンの上昇はリスペリドンと第 1 世代抗精神病薬でよく起こる<1089:G>。
- 女性患者は男性患者よりもプロラクチン上昇に対する感受性が高い<1090:F>。
- プロラクチン上昇は第 1 世代抗精神病薬よりもリスペリドンでより起こりやすい。その理由は、リスペリドンが血液脳関門を比較的通過しにくいことによるかもしれない。これは下垂体が血液脳関門の外にあり、リスペリドン濃度がその周辺でより高くなることによる<1091:G>。
- チオリダジンとリスペリドンでは逆行性射精が報告されている。抗アドレナリンおよび抗セロトニン作用によるようである<886:A>。
- 持続勃起症はきわめて希に起こる<1104:F>。

##### 鎮静：

- 用量依存的な鎮静を引き起こす<A>が、他の第 1 世代および第 2 世代抗精神病薬と比較して、通常の投与量範囲内（<6mg/日）での鎮静の危険性は比較的低い。（APA, p320）

##### 起立性低血圧と頻脈：

- リスペリドンは起立性低血圧と反射性頻脈を引き起こすことがある。（APA, p320）

#### 体重増加：

- リスペリドンとオランザピンでも体重増加はよくみられる。リスペリドンでは、体重増加は治療最初の10週間で平均2.1kg<1043:F>、1年後では平均2.3kgである<382:A>。(APA, p322)
- リスペリドンを1年以上服用した患者の増加体重の平均は3.3kg [Amery 1998(262)], [NICE, p154]

#### 遅発性ジスキネジア (Tardive dyskinesia)：

- リスペリドンでの年間発生率 (yearly rate)：0.0006% (他の定型抗精神病薬では3-5%) [NICE, p154] [Tooley, 1997 (263)]

#### 悪性症候群：

- 悪性症候群の発生はまれ。(APA, p308)
- 悪性症候群 (Neuroleptic malignant syndrome: NMS) の3基準で見るとクロザピンで9ケース、リスペリドンで8ケース。しかし、分母は不明。[Hasan 1998 (133)] [Nice, p154]
- リスペリドンでの年間発生率 (yearly rate)：0.017% (他の抗精神病薬では0.2%) [NICE, p154] [Tooley, 1997 (263)]

#### 心伝導

- 心伝導に多少影響を与えるが、臨床的に問題となるほどではない。(APA, p308)

#### 定型抗精神病薬との比較

##### (短期服用)

- 錐体外路症状：リスペリドンで定型抗精神病薬より少ない [NICE, p135]
- 頭痛：判断できず [NICE, p135]
- 抗コリン作用：違いなし [NICE, p135]
- 体重増加：リスペリドン服用者は定型抗精神病薬服用者より体重が増加しやすい。 [NICE, p135]
- リスペリドンと定型抗精神病薬で胃腸障害、循環器系の問題、中枢神経系の問題、鼻炎、性機能障害の副作用についての違いはなかった。 [NICE, p136]

##### (長期-26週以上服用)

- 錐体外路症状：リスペリドンで定型抗精神病薬より少ない [NICE, p140]
- 日中の眠気：リスペリドンで定型抗精神病薬より少ない [NICE, p140]