

CQ5. リスペリドン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：

- ・ アドレナリン（ボスミン）を投与されている場合には、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、併用は禁忌です。
- ・ 中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等→催眠鎮痛剤）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。
- ・ ドパミン作動薬（抗パーキンソン薬）は、相互に作用を減弱することがあります。
- ・ 降圧薬を服用すると降圧作用が増強することがあります。
- ・ カルバマゼピンと併用すると、リスペリドンおよびリスペリドンの代謝物の血中濃度が低下することがあります。

アルコールについて：

リスペリドンの服用中にアルコールを摂取すると相互に作用を増強してしまうことがありますので、アルコール摂取を避けるように言われています。

お茶類について：

リスペリドン液剤を服用する際に、茶葉抽出飲料（紅茶、烏龍茶、日本茶等）及びコーラは、混合すると含量が低下することがあるため、これらとの混合は避けます。

身体疾患等の身体状況について：

身体疾患等の症状を悪化させる場合があるため、十分な観察が必要です。

⇒観察のポイント

心・血管疾患の既往、てんかん等のけいれん性疾患の既往、低血圧、肝機能（肝障害の有無）、併用薬物、アルコール摂取状況、服薬方法を把握しておきましょう。

【解説】

服用する際の注意

併用してはならない薬（併用禁忌）：

アドレナリン

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。

一緒に飲まない方がよい薬、併用する際に注意が必要な薬（併用注意）：

中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）

リスペリドン及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用により、相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。

ドパミン作動薬

本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性があり、相互に作用を減弱することがある。

降圧薬

リスペリドンおよびこれらの薬剤の降圧作用により、降圧作用が増強することがある。

カルバマゼピン

カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、リスペリドンの代謝が促進され、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。

アルコール

アルコールの有する中枢神経抑制作用により、相互に作用を増強することがある。

（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要p. 9）

リスパダール内用液の使用法

茶葉抽出飲料（紅茶、烏龍茶、日本茶等）及びコーラは、混合すると含量が低下することがあるので、希釈して使用することは避けるよう指導すること。（ヤンセン・リスパダール用法・用量）

（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要p. 7）

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。〕
- 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。〕
- 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おそれがある。〕
- 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。〕
- 5) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 8) 高齢者
- 9) 小児
- 10) 薬物過敏症の患者

- 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 (Syndrome malin) が起こりやすい。〕

(ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要p. 8)

<引用文献>

- APA：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ペンディウム．佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平監訳(2006), 医学書院
- NICE：National institute for health and clinical excellence (NICE). Schizophrenia-atypical antipsychotics: the clinical effectiveness and cost effectiveness of newer atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. 2002.
- ヤンセン 2008 年 10 月作成 製品情報概要：ヤンセンファーマ株式会社. リスパダール製品情報概要. 2008.

(3) オランザピン Olanzapine (商品名：ジプレキサ)

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. オランザピンはどんな症状に効きますか

Answer

オランザピンは、これまでの研究結果から、急激に再発した患者の陽性症状の改善に効果があり、統合失調症の認知機能障害や、治療抵抗性のある患者にも効果があるとされています。

ハロペリドールに比べ、症状改善効果があるとされていますが、ほかの非定型抗精神病薬との比較で、特に効果が優れているという結果は今のところありません。

【解説】

<急激に再発した患者の陽性症状の改善>

急激に再発した患者を対象としたプラセボ対照試験(プラセボ、第一世代抗精神病薬(ハロペリドール、クロルプロマジン)、他の第二世代抗精神病薬と比較)では、オランザピンは臨床改善度(たとえば、総合精神病理評価尺度で20%以上の改善)を増加させるとともに、総合精神病理と陽性症状の改善に効果があることがいくつかの研究で示されている。<APA p.309> なお、陰性症状に対する効果は、プラセボとの比較でいかなる投与量でも一定した結果は得られていない。(APA, p309)

<統合失調症の認知機能に効果がある>

ハロペリドールに比べ、認知機能に有意の改善が認められた研究がある一方で、包括的認知機能に対する効果に優位差が認められなかったという報告もある。(APA, p310)

個々の認知機能では、オランザピンは運動機能、言語性流暢性、非言語流暢性、構成、直後想起、実行機能全般、知覚機能と注意を有意に改善した。オランザピンの認知機能に対する効果の程度とその臨床的意義については、あまり解明されておらず、更なる研究が必要である。(APA, p310)

<治療抵抗性の患者に効果がある>

治療抵抗性の患者に対し、14週の二重盲検試験で、ハロペリドールと比較しオランザピンは総合精神病理と陰性症状を有意に改善した。別の研究では、ハロペリドールと比較し、

総合精神病理、陽性症状、陰性症状、気分症状を有意に改善し、治療反応率も治療完了率もより高かった。(APA, p310)

＜ハロペリドールに比べ、同等かそれ以上の症状改善効果・再発予防効果がある＞

ハロペリドールとの実薬対照試験では、オランザピンは臨床改善度を同等かそれ以上に良くし、総合精神病理と陽性・陰性症状を改善させた。さらにメタ解析では、ハロペリドールに比べ、総合精神病理、陽性・陰性症状の改善、治療改善度において控えめだがより優れていることを示した。(APA, p309) また、ハロペリドールとの二重盲検試験で、再発率を低下させた。一年の追跡期間における再発率は、ハロペリドール治療群で 28%、オランザピン治療群では 19.7%であった。(APA, p310)

＜他の第二世代抗精神病薬と比較し、有用性に差異はない＞

二世世代抗精神病薬との比較では、オランザピンが優れているという二本の研究を除き、一般的には精神症状の治療に関して薬剤間での有用性に差異はない。(APA, p310)

CQ2. オランザピンの効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか

Answer

最高血中濃度に達するのは錠剤で 3.4～4.8 時間、口腔内崩壊錠 3.8 時間、細粒 3.2 時間という実験結果がありますが、オランザピンの錠剤、口腔内崩壊錠、細粒のいずれも生物学的に同等とされています。

【解説】

薬物動態

健康成人男子を対象に薬物動態を測定したところ、最高血中濃度到達時間は、錠剤で 3.4～4.8 時間(実験による)、口腔内崩壊錠で 3.8 時間、細粒で 3.2 時間であり、一週間以内に定常状態となった。剤形が異なっても、生物学的に同等とされている(イーライリリー)。排泄半減期は平均 33 時間(21～54 時間)のため、1 日 1 回の投与でよい。(APA p.311)

CQ3. オランザピ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

投与方法：初発の統合失調症患者への経口非定型抗精神病薬として、ほかのいくつかの薬剤とともに第一選択薬とされています。排泄半減期が33時間であるため、1日1回の投与でよいとされています。重篤な副作用を起こす可能性があり、糖尿病患者など、使用できない患者がいるので注意が必要です。

投与量：日本の添付文書では、開始時は5~10mgを1日1回経口投与、維持量として1日1回10mg経口投与、年齢、症状により適宜増減、ただし1日量は20mgを超えないようにとされています。性差、年齢、喫煙の有無によって、クリアランスが異なるため、投与量に注意する必要があり、特に高齢者では2.5~5mgの少量から投与を開始する必要があります。

剤形：日本では、2.5mg、5mg、10mgの錠剤、5mg、10mgの口腔内崩壊錠、1%細粒が発売されています。

【解説】

投与量について

- ・ NICEガイドラインの推奨投与量は、5~20mgである。[NICE, p233]
- ・ APAガイドラインでは、急性期に対しては1日10~20mgのオランザピンが効果的だが、治療抵抗性がある患者では、高用量(60mg/日)投与の報告もある。(APA, p311)
- ・ 日本イーライリリー社のジプレキサ添付文書では、「通常、成人にはオランザピンとして5~10mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日10mg経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、一日量は20mgを超えないこと。」と表記されている。(イーライリリー)

投与方法について

- ・ 排泄半減期は33時間(21~54時間の範囲)のため、一日一回の投与でよい(APA, p311)
- ・ 鎮静効果があるため、寝る前に飲むとよいとされる(忍容性を改善する)(APA, p311)
- ・ オランザピンは、amisulpride、クエチアピン、リスペリドン、zotepineとともに、初発の統合失調症患者に経口の非定型抗精神病薬として第一選択薬である[NICE, p4]

投与禁忌について

ジプレキサ錠添付文書(イーライリリー)によると、昏睡状態の患者、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、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、アドレナリンを投与中の患者(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)、糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者は、投与禁忌とされている。

オランザピンの代謝について

主に肝臓の CYP1A2 酵素によって代謝されるが、CYP1A2 の酵素誘導物質(喫煙など)はオランザピンの血中濃度を低下させるため、一定の投与量下でも喫煙状況の変化が有用性や副作用に影響を与える。(APA, p311) また、オランザピンの代謝には性差がある可能性があり、同量投与であっても、女性の方が血中濃度が高くなる。(APA, p311)

CQ4. オランザピンの使用で気をつけるべき副作用はありますか

Answer

オランザピン治療中は、体重増加、糖代謝異常、高脂血症が出現しやすくなります。体重増加は、非定型抗精神病薬のなかでも、特にオランザピンで頻度が高いことがわかっています。また著しい血糖値上昇と糖尿病性昏睡等の重大な副作用に注意が必要であり、血糖値測定、体重測定、食生活などを慎重に観察する必要があります。

⇒観察ポイント

治療中全般：体重、血糖値、検査値(コレステロール、中性脂肪等)、食生活の観察、睡眠や排便の状況、飲水量・尿量増加など糖尿病を疑う症状
投与量調整中・治療早期：錐体外性副作用、起立性低血圧、反射性頻脈、鎮静

【解説】

一般的な副作用

オランザピンの副作用のうち、高頻度で起こるのは体重増加、代謝異常であり、体重増加、糖代謝異常、高脂血症のモニタリングが必要である。(APA, p311) 体重増加は、非定型薬のなかでも特に頻度が高いことがわかっている [NICE, p242]。中等度で起こる副作用は、抗コリン作用、低頻度で起こる副作用は錐体外路性副作用、鎮静、起立性低血圧、頻脈、心伝導障害、血中プロラクチン濃度上昇、性機能障害である。投与量調整中や治療早期には、錐体外性副作用、起立性低血圧、反射性頻脈、鎮静に注意を払う。起立性低血圧は、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用でより起こりやすくなる (APA, p311)。

体重増加についての報告では、定型薬との比較で 26 週までの短期間での決定的な影響は認められなかったが、3～12 ヶ月間のデータは平均 4kg の増加を認めた [NICE, p115]。

国内での副作用の報告では、オランザピン錠の承認時までの国内臨床試験において、580 例中、副作用が 377 例 (65.0%) に認められ、承認時および製造販売後調査において 7403 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 2555 例 (34.51%) で 5612 件認められた。主な副

作用は体重増加 571 件(7.71%)、傾眠 297 件(4.01%)、不眠 257 件(3.47%)、便秘 238 件(3.21%)、アカシジア 232 件(3.13%)、食欲亢進 195 件(2.63%)、トリグリセリド上昇 162 件(2.19%)であった(再審査期間終了時)。(イーライリリー)

生命を脅かす可能性のある副作用

○高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

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出現し、死亡に至る場合があるため、オランザピン投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと、また投与にあたってはこの副作用のおそれを患者・家族に十分に説明し、口渇、多飲、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必要がある。(イーライリリー)

Q05. オランザピンを服用するにあたり気をつけることはありますか

Answer

薬剤の添付文書で【警告】と記されているように、著しい血糖値の上昇とそれに関する重大な副作用を起こす危険性があり、十分注意して使用する必要があります。また使用にあたっては、患者や家族に説明を十分に行う必要があります。

⇒観察ポイント (Q4 観察ポイント参照)

【解説】

【警告】

- ・ 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。
- ・ 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、口渇、多飲、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、直ちに投与を中止し、医師の診察を受けるよう、指導すること。

(イーライリリー)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 昏睡状態の患者(昏睡状態を悪化させるおそれがある。)
2. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者(中枢神経抑制作用が増強される)
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. アドレナリンを投与中の患者(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)

5. 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

(イーライリリーより、一部加筆)

<引用文献>

APA：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ペンディウム. 佐藤
光源, 樋口輝彦, 井上新平監訳(2006), 医学書院

NICE：National institute for health and clinical excellence (NICE). Schizophrenia-
atypical antipsychotics: the clinical effectiveness and cost effectiveness
of newer atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. 2002.

イーライリリー：日本イーライリリー社「ジブレキサ錠」添付文書(2009年1月改定、第11
版)、「ジブレキサザイデリス錠」添付文書(2009年1月改定、第3版)、「ジブレ
キサ細粒」添付文書(2009年1月改定、第5版)

(4) クロザピン Clozapine (商品名：未定…日本未発売)

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

CQ1. クロザピンはどんな症状に効きますか

Answer

クロザピンは、定型抗精神病薬に比べ、治療抵抗性の統合失調症患者に対する治療効果が優れていることが、研究によって示されています。また、治療抵抗性統合失調症患者での再発率や再入院率を減らす可能性もあるとされています。さらに、希死念慮や自殺未遂の頻度を減らすのに効果的であるということが、いくつかの研究で支持されています。

【解説】

<治療抵抗性の統合失調症患者における治療効果がある>

結果の解釈に注意を要するものの、複数の長期的、短期的研究において、クロザピンは、定型抗精神病薬よりも、臨床的な改善を示しています。また、治療抵抗性の統合失調症患者においては、4 つの短期的研究、2 つの長期的研究で、定型抗精神病薬より、クロザピンの方が、より臨床的な改善を示したという結果を得た[1]。治療抵抗性の統合失調症患者を対象とした 5 つの研究のメタ分析では、定型抗精神病薬治療群と比較して、クロザピン治療群は 2.5 倍以上の治療反応基準に達していた。[2]

<治療抵抗性の統合失調症患者の再発率や再入院率を減らす>

州立病院で通常の治療を受けた患者と比較して、クロザピンで治療された患者では再入院の頻度が有意に低かった。ハロペリドールと比較した二重盲検試験では、再入院率に差異を認めることは出来なかったが、在院期間が短かった[2]。オープンラベル観察試験での予備的知見では、クロザピンは治療抵抗性の統合失調症患者における再発の危険性を減少させた。[2]

2 つの長期的研究では、治療抵抗性統合失調症患者の再発率や再入院率において、クロザピンが優れているという結果には至らなかったが、クロザピン使用群の退院と 1 年以内の再入院は、その傾向が認められた。[1]

<敵意や攻撃性の程度を減少させる>

いくつかの研究では、クロザピンが、治療抵抗性症状をもつ患者の敵意や攻撃性の程度

を減少させる、としている。しかし、クロザピンに関するオープン試験や二重盲検試験によると、認知機能に対する効果に関しては一定した結果が得られていない。[2]

<陰性症状>

クロザピンは、治療抵抗性統合失調症患者の陰性症状の改善に関して、定型抗精神病薬より効果的であることがわかっている。[3]

<希死念慮や自殺未遂の頻度を減らすのに効果的である可能性がある>

クロザピンは、希死念慮や自殺未遂を認められたような自殺の危険性の高い統合失調症または統合失調感情障害の患者を対象とした RCT で、希死念慮と自殺未遂の頻度を減らすのに有用だったことが示された。[2] 1 件の後ろ向き研究では、クロザピンによる治療を受けていた患者の自殺率が、全患者における自殺率に比べて少なかったという結果を受け、クロザピンの使用と自殺のリスクを下げることを関連づけている。また、1 件の、コントロールされていない前向き研究（評価期間 3.5 年）では、クロザピン服用により、自殺の頻度を減らした。[4]

<引用文献>

- 1, 4) Bagnall Anne-Marie, Jones Lisa, Ginnelly Laura et al (2003). A RAPID AND SYSTEMATIC REVIEW OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN SCHIZOPHRENIA. The National Institute for Clinical Excellence (NICE). pp. 75-76.
- 2, 3) 米国精神医学会 (2004). 米国精神医学会ガイドラインコンペンディウム. 佐藤光源他訳 (2006). 医学書院. pp. 303-304.

CCQ2. クロザピンの効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか

Answer

患者にとって、クロザピンが有効かどうかを決定するのに適切な期間は、少なくとも 8 週間から最大 6 ヶ月は必要であるといわれています。

【解説】

クロザピンが有効な患者の大部分において、治療最初の 6~12 週で最も臨床的改善を認めるが、その効果は 6~12 ヶ月後も持続する。12 週間投与というのが、クロザピンに反応するかどうかを決定するのに適切な期間であると言われているが[1]、臨床効果の判定には、8 週間から最大 6 ヶ月は必要であるとも言われている。[2]

※吸収と排泄については以下の通りである。

○最高血中濃度到達時間 T_{max} は、1～6時間。[3]

ガイドラインによっては、1.5～3.6時間 [4]、また、添付文書では、2.5時間（100mg投与時）[5]と示されている。

○排泄半減期は約12時間である。

排泄半減期は約12時間であり、2-3日後に定常血漿濃度に達する [1]。6～30時間[2]、と示されているガイドラインもある。

<引用文献>

- 1) 米国精神医学会 (2004) . 米国精神医学会ガイドラインコンペンディウム. 佐藤光源他訳 (2006) . 医学書院. 307.
- 2) Perry PJ, Miller D, Arndt SV, et al: Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory schizophrenic patients Am J Psychiatry, 148 :231-235, 1991
- 3) Collins E. J., Lalonde P., Jones B D. et al (1992). Clozapine in the Treatment of Refractory Schizophrenia: Canadian Policies and Clinical Guidelines. Canadian Journal of Psychiatry. 37. 485. →ガイドライン 18
- 4) Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Liberman. et al (2005) . World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry. 6(3). 144. →ガイドライン 108
- 5) NOVARTIS2005 年作成 Prescribing Information. p.3

QQ3. クロザピンはどのように処方されますか（処方量、パターン）

Answer

投与方法について：クロザピンは他の抗精神病薬が有効でなかった場合に限って処方されます。

投与量について：クロザピンの至適用量の明確な指針はまだでいてませんが、150～600 mg/日の用量範囲が推奨されています。

【解説】

投与方法について

APA(米国精神医学会)によると、クロザピンは、他の抗精神病薬治療に対して反応性が不良な患者に対して検討されるべきものであるといわれている。

投与量について

対照試験の結果では、統合失調症に対するクロザピンの至適用量の明確な指針はまだでないが 150～600 mg/日の用量範囲が推奨されている。[1]異なるクロザピン投与量を無作為に割り付けした試験はまだないため、精神科医が最適な量と考えて投与した研究のデータしか利用できない。血漿中のクロザピン濃度が 200～400ng/ml（通常 300～400mg/日の投与量）で最も臨床効果が得られるという研究があり、血漿中のクロザピン濃度が用量調整に有用といわれている[2]。

また、2003 年統合失調症患者予後研究チームによると、適切なクロザピン投与量は 300～800mg/日で少なくとも 8 週間継続するように言われている。[3]血中濃度は 600mg/日で達成されるが、350mg/日以下であれば、副作用出現の許容程度までゆっくりと 800mg まで増やすべきであると示している。[3]

処方パターンとしては、低用量から開始し、忍容できる目標用量まで徐々に増量（25～50mg/日以内の増加）する。[4]

服用回数について

各ガイドラインの中で、服用回数について明確な記載はなかったが、臨床的には、日中の鎮静を最小限にするために、就寝前に投与されている。[5]

投与時の注意点について

好中球減少症（ $<1500/\text{mm}^3$ ）あるいは白血球減少（ $<3000/\text{mm}^3$ ）を示した患者、以前に使用された薬剤でこのような感受性を認めた患者には処方しない。[6]また、処方前検査で白血球数が $3500/\text{mm}^3$ 未満の患者、骨髓増殖障害の既往をもつ患者、以前にクロザピン投与による無顆粒球症や顆粒球減少症の既往をもつ患者には投与すべきではない。[7]

さらに、急速な増量は顕著な血圧低下、鎮静、けいれんの危険性があるため行わない。用量調整の間は起立時の脈拍、血圧、めまいの訴えなど心血管系状態をモニターする。クロザピン投与開始時や用量調整時に副作用が重篤な場合があるので、この期間は入院治療が好ましいといわれている。[8]

<引用ガイドライン>

- 1, 2, 4, 6, 7, 8) 米国精神医学会 (2004) . 米国精神医学会ガイドラインコンペンディウム, 佐藤光源他訳 (2006) . 医学書院. 259.
- 3) Anthony F. Lehman, Julie Kreyenbuhl, and Robert W. Buchanan, et al (2004) . The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003. Schizophrenia Bulletin. 30(2).198-199.
- 5) E. J. COLLINS, P. LALONDE, and D. ADDINGTON, et al (1992). Clozapine in the Treatment of Refractory Schizophrenia: Canadian Policies and Clinical Guidelines. Can. J. Psychiatry. 37, 485.

CQ4. クロザピンに気をつけるべき副作用はありますか

Answer

クロザピンは鎮静効果、起立性低血圧・頻脈、抗コリン作用（便秘）、体重増加・代謝異常（血糖異常、脂質異常）の危険性が高いといわれています。また、唾液過多や流涎は比較的良好に見られる副作用です。さらに、クロザピン投与後の最初の数週間に 38℃以上の発熱を認めることがあります。

悪性症候群が起こることはまれですが、生命を脅かす副作用として、無顆粒球症（0.5～1%）、けいれん発作（約 2%）、心筋炎・心筋症があります。無顆粒球症の早期発見のためにも投与後 6 ヶ月間は毎週の採血が必要とされています。

また、頻度は低いものの、重篤な合併症として肺炎、深部静脈血栓症、肺塞栓、肝炎、好酸球増多症などがありますが、報告例が少ないため、クロザピンとこれら合併症との関連性については解明されていません。

⇒観察のポイント

血液検査データ（白血球数、好中球数、血糖値、コレステロール値）、バイタルサイン、ふらつき、めまい、振戦、排尿・排便状況、口渴、体重の変化、流涎、倦怠感、胸痛、

【解説】

一般的な副作用

クロザピンは急性・慢性の錐体外路症状の危険性が非常に低く、心伝導異常、抗プロラクチン血症・性機能障害の危険性はいずれも低いといわれている。[1]

クロザピンは強い抗コリン作用があるため、抗コリン作用のある薬剤を追加投与する際には、便秘や認知障害などの副作用に特段の注意を払う必要がある。[2]

クロザピンに伴う発熱は、一般的に自然に解消されるが、発熱は悪性症候群、無顆粒球症、心筋炎の症状でもあり、発熱を認めた場合には、これら生命を脅かす可能性のある副作用に関する評価が必要である。[3]

また、いくつかのガイドラインにおいて、めまいや振戦、悪心、排尿障害、口渴などの報告がある。[4][5]

生命を脅かす可能性のある副作用

○無顆粒球症

無顆粒球症は好中球数の絶対数が $500/\text{mm}^3$ 以下と定義される症状であるが、クロザピン投与中の無顆粒球症の発生率は、APA によると年間 1.3%と推定されている。無顆粒球症は治療開始後の最初の 6 か月間に最も発生の危険が高いため、この期間は毎週白血球数と好中球数のチェックが必要である。6 ヶ月以降は発生の危険性が著しく減少するため、2

週ごとにチェックする。クロザピン投与中は白血球数 3000/mm³ 以上、好中球数 1500/mm³ 以上になるようにする。[6] 無顆粒球症はクロザピン投与を即座に中止すれば通常は可逆的であるため、無顆粒球症が出現したらクロザピン投与をすぐに中止し、敗血症などの二次的合併症に備えて集中治療を行う必要がある。[7]

○心筋炎

多くの場合治療の早期に発生しており、クロザピン投与開始後数か月経過すると心筋炎の危険性は減少する。[8] 看護のポイントとしては、患者に心筋炎の徴候（発熱、倦怠感、胸痛、動悸、頻脈、呼吸困難、末梢性浮腫など）があれば教えてもらうよう伝えておくことである。迅速な臨床評価が重要であり、これらの症状が他の原因で説明できない時は心血管系の精査が必要となる。心血管系の評価が必要な症状として、ほかに低血圧、脈圧の低下、心電図上の ST-T 波異常や不整脈、末梢血検査による好酸球増多などがある。[9]

○けいれん発作

クロザピンは用量依存性にけいれん発作の危険性を伴う。全体的なけいれん発作発生率は 2.8% であるが、低用量投与群（<300mg/日）では 1%、中等量投与群（300～599mg/日）では 2.7%、高用量投与群（>599mg/日）では 4% である。けいれん発作の発生は急激な増量とも関係するため、投与量の調整には十分な留意が必要である[10]。

<引用ガイドライン>

- 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10) 米国精神医学会 (2004) . 米国精神医学会ガイドラインコンペンディウム. 佐藤光源他訳 (2006) . 医学書院. 304.
- 4) E. J. COLLINS, P. LALONDE, and D. ADDINGTON, at el (1992). Clozapine in the Treatment of Refractory Schizophrenia: Canadian Policies and Clinical Guidelines. Can. J. Psychiatry. 37. 486. →ガイドライン18
- 5) Anthony F. Lehman, Julie Kreyenbuhl, and Robert W. Buchanan, at el (2004) . The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003. Schizophrenia Bulletin. 30(2). 25S-28S →ガイドライン15

CQ5. クロザピンを服用する際に気をつけることはありますか

Answer

クロザピンが、無顆粒球症を引き起こすメカニズムはまだ明らかでなく、骨髓機能を抑制する危険性を増す恐れがあるため骨髓機能抑制作用をもつほかの薬との併用は禁忌です。

エピネフリンを投与されている場合には、その作用を逆転させることがあるので、併用は禁忌です。また、クロザピンは、降圧剤、抗コリン剤の作用を増強する可能性があります。

喫煙は、クロザピンの血中濃度を減少させるので、クロザピンを服用している患者がそれまで吸っていたタバコを止めた場合、血中濃度が上昇する恐れがあります。一方、コーヒーなどに含まれるカフェインは、クロザピンの血中濃度を上昇させるので、併用には注意が必要です。

アルコール、ベンゾジアゼピン系薬物、他の向精神薬との併用にも注意が必要です。特に、ベンゾジアゼピン系薬物を併用している患者では呼吸停止や心停止が起こる場合があります。また、カルバマゼピンなどの薬物との併用は、重大な副作用を引き起こす確率を高めるため、勧められません。

⇒観察のポイント

心・血管・呼吸器系疾患の既往・治療歴、併用薬物の有無・内容、喫煙状況、アルコール摂取状況、服薬状況を把握しておきましょう。

【解説】

CYP1A2 誘導体（例えばフェニトイン、ニコチン、リファンピシン）は、クロザピン濃度を顕著に減少させる。[1][3] また、チトクロム 450 阻害薬（例えばシメチジン、カフェイン、エリスロマイシン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン）の併用は、クロザピン血中濃度をかなり上昇させる。[1]

カルバマゼピンなどの薬剤との併用は、白血球数を低下させ、無顆粒球症発生の危険性を高めるとされ [1]、骨髓抑制機能があると知られている薬剤（他の抗精神病薬、抗うつ薬、カルバマゼピン）を必要とする患者への使用を推奨しない [2]。

クロザピンとベンゾジアゼピン系薬物や他の精神賦活薬との併用を行っている患者では、呼吸停止や心停止が起こる場合がある。クロザピンとベンゾジアゼピン系薬物や他の向精神薬との併用は注意したほうがよい。[1] 特に、興奮している患者へのベンゾジアゼピン系との併用 IM は、突然死の危険性があり、勧められない。[4]

各ガイドラインに記載は無いが、製薬会社の添付文書には、エピネフリンとの併用は行

うべきでないこと、降圧剤・抗コリン剤の作用を高める恐れがあること、またアルコールとの併用には注意を要すること、とある。[5]

<引用文献>

- 1) 米国精神医学会 (2004) . 米国精神医学会ガイドラインコンペンディウム. 佐藤光源他 訳 (2006) . 医学書院. 307.
- 2) Collins E. J., Lalonde P., Jones B D. et al (1992). Clozapine in the Treatment of Refractory Schizophrenia: Canadian Policies and Clinical Guidelines. Canadian Journal of Psychiatry. 37. 484. →ガイドライン 18
- 3, 4) Peter Falkai, Thomas Wobrock, Jeffrey Liberman. et al (2005) . World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part I: Acute treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry. 6(3). 144. →ガイドライン 108
- 5) NOVARTIS 2005 年作成 Prescribing Information p. 19

(5) クエチアピン quetiapine (商品名: セロクエル)

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

CQ1. クエチアピンはどんな症状に効きますか

Answer

精神症状に対する効果は、従来の定型抗精神病薬と同じ程度ですが、錐体外路症状（パーキンソン症状、アカシジア）が少ないことが特徴です。また、認知機能の改善にも効果的であることが報告されています。リスベリドンに比べて、抗うつ効果があることも報告されています。

【解説】

プラセボ（抗精神病薬を服用していない場合）と比べて、症状はより大きく改善しますが、副作用の出現はほとんど見られません。

プラセボ（偽薬）と比較した研究[短期・中期の効果（26 週まで）]

- ・ 中断率：中断率は比較的高いが、プラセボに比べるとクエチアピンの方が低い (RR=0.84) [NICE, p120]
- ・ 臨床反応率 (BPRS)：クエチアピンで有意に高い (Schulz) [NICE, p128] <318, 931, 932 : A×3>
- ・ 症状の改善率 (PANSS, BPRS)：クエチアピンの方が有意に改善 (RR=0.79) [NICEp. 121]
総合精神病理、陽性症状の改善に有効<318, 931, 932 : A×3>
陰性症状の改善には一貫した結果はない。<318, 931, 932 : A×3>
- ・ 錐体外路症状のための服薬治療、パーキンソン症状、アカシジア、ジストニア：差なし [NICE, p121]

従来型（定型）抗精神病薬と比べて、症状の改善は同じ程度が優れた効果が示されています。また、認知機能に対する効果も期待できます。

従来型（定型）抗精神病薬に比べて、副作用の錐体外路症状が少ないことが特徴です。一方、中断率は比較的高いことが報告されています。

[定型抗精神病薬と比較した研究[短期・中期の効果（26 週まで）]

- ・ 症状の改善：同等または時にすぐれた効果をもつ [NICE, p123] <933-936 : A×4>
- ・ 臨床反応率：同等または時にすぐれた効果 <933-935 : A×3>

- ・ ハロペリドールより反応率は高い (Schulz) [NICE, p128] <936 : A>
- ・ 認知機能：認知全般、言語性の推理能力と流暢性、直後想起で有意な改善<937 : A>
- ・ 認知全般、実行機能、注意、言語性記憶で有意な改善<938 : A>
- ・ パーキンソン症状：クエチアピンで優位に少ない (RR=0.24) [NICE, p123]
- ・ アカシジア：クエチアピンで優位に少ない (RR=0.27) [NICE, p123]
- ・ 錐体外路症状のための服薬：クエチアピンで優位に少ない (RR=0.32) [NICE, p123]
- ・ 中断率：クエチアピンの方が高いが判断は難しい[NICE, p123]

用量による効果の違い

クエチアピン高用量と低用量の比較では、高用量の方が症状の改善は大きい一方で、めまいの頻度が高くなることが報告されています。

- ・ 症状の改善：高用量の方が改善 (RR=0.85) [NICE, p126]
- ・ 副作用：差なし[NICE, p126]
- ・ めまい：低用量の方が少ない[NICE, p126]

リスペリドンやオランザピンとの比較では、陽性・陰性症状に対する効果は同程度または少し低いという報告もあり、評価は一定していません。うつ症状への効果が期待できることが示されています。また、錐体外路症状が少ないことが特徴的です。

リスペリドンとの比較

- ・ うつ症状（ハミルトンうつ尺度）：クエチアピンで有意に改善 (Reinstein, 1999) [NICE, p126]
- ・ うつ症状に対する再発予防効果が、クエチアピンのほうが高い<907 : A>
- ・ 総合精神病理症状、陽性症状、陰性症状の再発予防に同等の効果<907 : A>
- ・ 錐体外路症状：クエチアピンで有意に少ない (Reinstein, 1999) [NICE, p126]

CQ2. クエチアピ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2～3時間と考えられます。

【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。クエチアピン 100mg を 1 日 2 回、計 7 回反復投与した際の、最高血中濃度までの到達時間は約 2.6 時間、血漿中の半減期は約 3.5 時間、排泄半減期は約 6 時間でした<940>（アステラ

ス製薬添付文書)。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2～3時間と考えられます。

**CQ3. クエチアピ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：

クエチアピンの至適投与量は150～600mg/日とされています。最大量は750mg/日、維持量は、150～600mg/日です。

服用回数について：

通常、1日2～3回に分けて服用します。クエチアピンの排泄半減期は6時間であることから、1日2回服用で効果があるといわれています。

剤形について：

錠剤：25mg、100mg

細粒：50%（1g 中リスペリドン 500mg）があります。

【解説】

- クエチアピンは、統合失調症の急性期では300～750mg/日の服用が効果的である。（APA, p312）
- クエチアピンの導入時は75～100mg/日から開始し、1日最大100mgの割合で増量されます。治療の初期には少しずつ処方量が増やされますので、内服量の増加に伴って、後述する副作用の出現や、精神症状の変化をアセスメントしておくことが大切です。
- 排泄半減期が6時間のため、通常1日2～3回で処方されます（APA, p312）。
- 急性期には急速増量法（1日200mgずつ増量）が用いられる場合もあり、特に服用初期には起立性低血圧に対する注意が重要です。また、起立性低血圧、めまい、ふらつき、などが見られるため、就寝前に服用量を増やすなどの工夫も大切です。