

適正使用ガイド

「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に
リスペリドン「ニプロ」を適正に使用していただくために

抗精神病剤 劇薬 処方箋医薬品*

リスペリドン「ニプロ」

錠1mg 錠2mg 錠3mg・細粒1%

RISPERIDONE 薬価基準収載

一般名：日本薬局方 リスペリドン錠・細粒

*注意—医師等の処方箋により使用すること

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ことがある。]
- 2.3 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 参照]
- 2.4 本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者

目次

はじめに	01
リスペリドン「ニプロ」の概要	01
リスペリドン「ニプロ」の用法・用量	02
自閉スペクトラム症とは	03
1) 定義、症状	03
2) 疫学	04
3) 病因	04
自閉スペクトラム症の診断と治療	05
1) 併存障害	05
2) 鑑別診断	05
3) 診断のためのツール	06
4) 症状評価のためのツール	06
5) 治療	07
患者選択に関する注意	08
1) 禁忌	08
2) 特定の背景を有する患者に関する注意	08
3) 対象となる疾患・症状	09
4) 投与対象年齢	09

リスペリドン「ニプロ」の安全性に関する注意事項	10
1) 悪性症候群	10
2) 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	10
3) 麻痺性イレウス	10
4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)	10
5) 肝機能障害/黄疸	11
6) 横紋筋融解症	11
7) 不整脈	11
8) 高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡	11
9) 低血糖	11
10) 無顆粒球症/白血球減少	11
11) 静脈血栓塞栓症	12
12) 持続勃起症	12
13) QT延長	12
14) 体重増加	12
15) 傾眠	12
16) 自殺傾向	13
関連資料	14
DSM-5 (抜粋)	14

はじめに

本冊子では、「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」を対象に本剤を投与する際の注意点について解説します。本剤をご使用いただく前には、電子化された添付文書(以下「電子添文」という)に加えて本冊子をご精読の上、安全確保にご留意いただけますようお願い致します。

リスペリドン「ニプロ」の概要

- (1) ベンズイソオキサゾール骨格を有する抗精神病薬SDA(セロトニン・ドパミン・アンタゴニスト)です。
- (2) 錠、細粒の剤形選択が可能です。原薬の苦味を防ぐ目的で、錠はフィルムコーティング錠とし、細粒はマトリックスの中に原薬を保持させています。
- (3) 安全性

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時＞

小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした先発医薬品リスパダール®の国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は38例中32例(84.2%)に認められました。その主なものは傾眠24例(63.2%)、体重増加13例(34.2%)、食欲亢進10例(26.3%)、高プロラクチン血症4例(10.5%)、不安3例(7.9%)、よだれ3例(7.9%)、浮動性めまい2例(5.3%)、便秘2例(5.3%)、倦怠感2例(5.3%)でした。

なお、重大な副作用として悪性症候群(頻度不明)、遅発性ジスキネジア(0.55%)、麻痺性イレウス(頻度不明)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)、横紋筋融解症(頻度不明)、不整脈(頻度不明)、脳血管障害(頻度不明)、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)、低血糖(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(頻度不明)、肺塞栓症(頻度不明)、深部静脈血栓症(頻度不明)、持続勃起症(頻度不明)があらわれることがあります。

「重大な副作用」の項における副作用の頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出しました。

リスペリドン「ニプロ」の用法・用量

本剤の追加承認された効能・効果「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」における用法・用量及び用法・用量に関連する注意は下記の通りです。定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないようお願いします。ただし、リスペリドン錠3mg「ニプロ」はこの効能・効果の適応外となりますのでご注意ください。

錠*、細粒の用法・用量

体重15kg以上20kg未満の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。

体重20kg以上の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

*錠3mgは適応外です。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを含む経口製剤との併用は、避けること。

〈錠剤〉

7.2 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。

自閉スペクトラム症とは

1) 定義、症状

自閉症は1943年にKannerにより「情緒的接触の自閉的障害」として報告され、その後、疾患の概念や分類が徐々に変化していきました。

2013年に公表された米国精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders;DSM)」の第5版(DSM-5、日本語版2014年¹⁾)では、新たに「神経発達症群/神経発達障害群」という枠組みが作られ、その中で「自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder;ASD)」という分類と診断基準が設定されました。DSM-5における自閉スペクトラム症は、以前には早期幼児自閉症、小児自閉症、カナー型自閉症、高機能自閉症、非定型自閉症、特定不能の広汎性発達障害、小児期崩壊性障害、及びアスペルガー障害と呼ばれていた障害を包括しています¹⁾。

自閉スペクトラム症の基本的特徴は、①持続する相互的な社会的コミュニケーションや対人的相互反応の障害、②限定された反復的な行動、興味、または活動の様式、という2つの中核的な領域の欠陥で、これらの症状は幼児期早期から認められ、日々の活動を制限するか障害します¹⁾。

機能的な障害が明らかとなる局面は個々の特性や環境によって異なります。主要な診断的特徴は発達期の中に明らかとなりますが、治療的介入、代償、及び現在受けている支援によって、少なくともいくつかの状況ではその困難が隠されている可能性があり、また障害の徴候は自閉症状の重症度、発達段階、暦年齢によって大きく変化することが考慮されたため、本疾患をスペクトラムという単語で表現しています。DSM-IV-TRの「自閉性障害」の診断基準では3歳以前に症状が存在することを必要としていましたが、DSM-5では特定の年齢には言及せず、「症状は発達早期に存在していなければならない」とされています。なお、DSM-5では上記の基本的特徴①あるいは②が現在だけでなく過去に存在した場合もその診断基準を満たすことを明示しており、診断の際には縦断的な評価・病歴の聴取が重要となります。また、自閉スペクトラム症には、上記のような中核症状以外にも易刺激性等の周辺症状があります。易刺激性の具体的な症状としては、自傷行為や攻撃性等が挙げられます²⁾。自閉スペクトラム症の特性は生涯を通じて存続するため、幼児期から成人期に至るまでライフステージに沿った支援が必要となります³⁾。

疾患の解説では参考資料に基づき、DSM-IVにおける「自閉性障害」とDSM-5における「自閉スペクトラム症」が混在していますのでご注意ください。

2) 疫学

「自閉スペクトラム症」の有病率は、DSM-5では子どもと成人のいずれも1%と推定されています¹⁾。また、自閉スペクトラム症は男性に多いことが知られており、女性の4倍と推定されています¹⁾。国内では、2006年に報告された名古屋市西部地域療育センターで約14,000人の6～8歳児を対象に実施された調査によると、「自閉性障害」の有病率は0.6%であり、この調査においても男性は女性の約4倍であったことが報告されています⁴⁾。

3) 病因

自閉スペクトラム症の原因は未だ明確ではありません。環境要因としては、両親の高年齢、低出生体重、バルプロ酸への胎児曝露といったさまざまな非特異的危険要因が関与する可能性があると考えられています¹⁾。また、遺伝的要因や生理学的要因の関与も考えられており、現在、自閉スペクトラム症の15%の症例で既知の遺伝子変異との関連が認められています¹⁾。

1) 日本精神神経学会 日本語版用語監修:高橋 三郎、大野 裕 (監訳) DSM-5®精神疾患の診断・統計マニュアル:医学書院, 2014

2) Carroll, D., et al.:Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 23(1):57-72, 2014

3) 日戸由刈, 本田秀夫:精神科治療学, 23(増刊号):107-112, 2008

4) 鷺見聡 他:小児の精神と神経, 46(1):57-60, 2006

自閉スペクトラム症の診断と治療

1) 併存障害

自閉スペクトラム症は、他の神経発達症群や精神障害と併存しやすいことが知られており、約70%の症例で他の精神疾患を有していると推定されています¹⁾。自閉スペクトラム症にみられる精神的併存障害は、行動問題として攻撃的行動、自傷行為など、精神疾患としては不安症、抑うつ障害、強迫症など多岐にわたります。他に身体問題として、てんかん、消化管症状、免疫機能異常、睡眠障害などの併存も報告されています⁵⁾。

2) 鑑別診断

DSM-5では、自閉スペクトラム症との鑑別に注意が必要な疾患として以下を挙げています(表1)。これらの疾患の中には自閉スペクトラム症と併存しているケースも多く(「1) 併存障害」参照)、併存しているのか、それとも自閉スペクトラム症とは異なる疾患であるのかを判断して、治療計画を立てる必要があります。また、易刺激性はさまざまな疾患・状態でみられる症状です(表2)。本剤の追加承認された効能・効果は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」であるため、易刺激性症状を呈する他の疾患・状態についても留意するようお願い致します。

なお、自閉スペクトラム症は、以前には早期幼児自閉症、小児自閉症、カナー型自閉症、高機能自閉症、非定型自閉症、特定不能の広汎性発達障害、小児期崩壊性障害、及びアスペルガー障害と呼ばれていた障害を包括しています。

表1 自閉スペクトラム症との鑑別に注意が必要な疾患

<ul style="list-style-type: none">● レット症候群● 選択性緘黙(かんもく)● 言語症群、社会的(語用論的)コミュニケーション症● 自閉スペクトラム症を伴わない知的能力障害(知的発達症)● 常同運動症● 注意欠如・多動症(AD/HD)● 統合失調症

表2 易刺激性症状を呈する場合がある主な疾患・状態

<ul style="list-style-type: none">● 抑うつ障害・双極性障害● 統合失調症● 強迫症● 解離症● 摂食障害● パーソナリティ障害	<ul style="list-style-type: none">● 自閉スペクトラム症以外の神経発達症● アルコール・物質関連障害● 抗うつ薬の使用(副作用)● 月経前症候群● 脳器質性精神障害(認知症、脳血管障害、脳腫瘍等)
--	---

3) 診断のためのツール

自閉スペクトラム症の診断を行うためのツールには、スクリーニングを目的とするものと診断を目的とするものがあり、その方法としては質問紙法、行動観察法、(半)構造化面接法があります。それぞれの主なツールは次の通りです。

質問紙法(世界的にコンセンサスが得られ、本邦でも使用できるもの):SRS(Social responsiveness scale)、SCDC(Social and communication disorders checklist)、AQ(Autism spectrum quotient)、RBS-R(Repetitive behavior scale-revised)など(いずれもスクリーニング目的で使用)

行動観察法 : ADOS 2(Autism Diagnostic Observation Schedule 2)、CARS 2(Childhood Autism Rating Scale 2) (いずれも補助診断のために使用可能)

(半)構造化面接法 : 状態の評価のための日本自閉症協会版広汎性発達障害評価尺度テキスト改訂版(Pervasive Developmental Disorder Autism Spectrum Disorder Rating Scale-Text Revision;PARS-TR)

PARSには短縮版も存在します。このほか、補助診断のために本邦で使用できるツールとして、トレーニングを受けた臨床面接者によって実施される包括的な診断面接法であるADI-R(Autism Diagnostic Interview-Revised)、半構造化面接のツールであるDISCO(Diagnostic Interview for Social and Communication disorders)などがあります。

4) 症状評価のためのツール

異常行動チェックリストであるABC(Aberrant behavior checklist)は、自閉スペクトラム症における行動上の問題を幅広く評価するために用いられ、日本語版(ABC-Japanese version;ABC-J*)も出版されています⁶⁾。

*ABC-J:Aberrant behavior checklist-Japanese version(異常行動チェックリスト日本語版)⁶⁾

ABCは、小児を含む全ての年齢層の障害及び知的障害をもつ患者(発達障害)に対する治療効果に関連する徴候の変化を測定するために開発された評価スケールである。ABCは58項目で構成される標準化されたチェックリストであり、58項目それぞれに0~3ポイントのスコアがある。

ABCは5つのサブスケール[興奮性(Irritability)、無気力/社会的引きこもり(Lethargy/social withdrawal)、常同行動(Stereotypic behavior)、多動/不服従(Hyperactivity/noncompliance)、及び不適切な言語(Inappropriate speech)]で構成される。ABC-Jは、日本における知的障害者に対する向精神薬による薬物治療の現状について調査研究を行うために、Onoにより1994年に改訂されたAberrant Behavior Checklist-Communityを翻訳して作成された。

5) 治療

自閉スペクトラム症の治療には非薬物療法と薬物療法がありますが、未だ根本的治療法が見つかっていないため、療育や教育といった非薬物療法が治療の主体となっています。

代表的な教育プログラムとして、アメリカのノースカロライナ大学で開発されたTEACCHが知られています。TEACCHは、患者やその家族、支援者を対象にした包括的なプログラムです。患者に何が求められているかを理解しやすくすることに重点を置いており、「毎日のスケジュールを提示する」、「視覚的にわかりやすくする」、「積極的生産的日課を設定する」などの要素によって患者に見通しを立たせることで、主体性をもって自ら行動しやすい状況を作ることができます⁷⁾。

薬物療法は、自閉スペクトラム症の中核症状に対する効果は期待できませんが、攻撃性、かんしゃく、刺激性、多動性、自傷行為、硬直性、不安、睡眠障害といった周辺症状が行動的介入に反応しない場合や、行動的介入の大きな妨げになる場合に検討されます⁸⁾。

薬物療法を行動分析と適切な心理教育的介入に組み合わせて用いれば、薬物療法なしではとても得られないような行動変化がみられる可能性があります⁸⁾。このように、周辺症状に対する薬物治療(対症療法)による行動変化が生じると、自閉スペクトラム症の治療やQOLの向上、療育、教育への導入をスムーズに行うことが可能となります。

すでにDSM-IVで自閉性障害、アスペルガー障害、または特定不能の広汎性発達障害の診断が十分に確定している場合は自閉スペクトラム症の診断が下され、これまで受けていた治療は継続可能です。

なお、薬物療法はあくまで対症療法ですので、漫然と長期投与しないようご注意ください。

1) 日本精神神経学会 日本語版用語監修:高橋 三郎、大野 裕(監訳) DSM-5®精神疾患の診断・統計マニュアル:医学書院, 2014

5) Lai, MC., et al.:Lancet, 383(9920):896-910, 2014

6) 小野善郎 訳・著:異常行動チェックリスト日本語版(ABC-J)による発達障害の臨床評価:じほう, 2006

7) 森健治 他:四国医学雑誌, 63(5/6):187-193, 2007

8) マイケル・ラター 他編, 長尾圭造 他監訳:新版 児童青年精神医学:明石書店, 2015

患者選択に関する注意

「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に対して本剤を投与する際は、電子添文及び下記をご参照の上、投与の可否を十分ご検討ください。

1) 禁忌

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ことがある。]
- 2.3 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)[10.1参照]
- 2.4 本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者

「禁忌」については、上記のように規定しています。3)のアドレナリンを投与中の患者に関しては、アドレナリンとの併用により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、アドレナリンを併用禁忌としています(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)。

2) 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 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。
- 9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者
QTが延長する可能性がある。
- 9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者
悪性症候群が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1参照]
- 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おそれがある。
- 9.1.5 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。
- 9.1.6 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。[8.3、8.5、11.1.9参照]
- 9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
悪性症候群が起こりやすい。[11.1.1参照]
- 9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.12参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5、16.6.1参照]

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

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

〈統合失調症〉

9.7.1 13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら少量(1回0.5mg)から投与するなど、慎重に投与すること。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。[16.6.1参照]

「特定の背景を有する患者に関する注意」については、上記のように規定しています。不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者、肝機能障害のある患者、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については「リスペリドン〔ニプロ〕の安全性に関する注意事項」の項をご参照ください。

3) 対象となる疾患・症状

本剤の追加承認された効能・効果は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」であり、易刺激性を伴わない自閉スペクトラム症に対する投与は適応外ですので十分ご注意ください。また、他疾患等に起因する易刺激性に対する投与も適応外のため、類似症状を呈する他の疾患との鑑別にも注意が必要です。

4) 投与対象年齢

本剤の投与は、原則5歳以上18歳未満が対象となります。5歳未満の幼児に対する安全性及び有効性は確立していません。

リスペリドン「ニプロ」の安全性に関する注意事項

「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に対して本剤を投与する際、特に注意すべきと考えられる副作用について解説します。

1) 悪性症候群

悪性症候群とは、抗精神病薬投与中に、①発熱(38℃以上)、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致命的となる可能性のある副作用です。発症機序は不明ですが、ドパミン受容体遮断仮説、GABA欠乏仮説、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セロトニン不均衡仮説等が考えられています。

治療は、原因薬剤の投与中止、輸液、全身の冷却、呼吸管理などのほか、筋弛緩薬(ダントロレン)や、ドパミン作動薬(ブロモクリプチン、アママンタジン等)の投与も有効です。

2) 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

錐体外路症状は、抗精神病薬によって惹起される不随意運動症候群です。抗精神病薬のドパミン受容体拮抗作用により、錐体外路系において運動を調節している黒質線条体でドパミン受容体が遮断されることにより発現すると考えられています。錐体外路症状があらわれた場合には、原因薬剤の減量・中止、他剤への変更又は抗パーキンソン薬の投与等を行います。

錐体外路症状の一つである遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与後に発現する主として口周囲・顔面の異常不随意運動です。症状としては、口のもぐもぐ運動、舌の蠕動運動、舌打ち等があり、その他、四肢体幹に舞踊病様・アテトーゼ様運動を生じることもあります。

治療方法に確立されたものはなく、原因薬剤の減量・中止、他の抗精神病薬への切替えが行われます。

3) 麻痺性イレウス

麻痺性イレウスとは、腸管に器質的閉塞がないにもかかわらず腸管内容物の停滞による逆流を生じる病態であり、主症状として、悪心・嘔吐、便秘、腹痛、腹部膨満等があります。

この原因として、薬剤の抗コリン作用による腸管の拡張や蠕動の低下が考えられます。

治療は、主原因である抗コリン作用を有する薬剤の投与中止、保存的治療(腹部の加温、浣腸、腸運動促進剤の投与等)や外科的な処置が行われます。

4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

SIADHとは、ADH(抗利尿ホルモン)の分泌が抑制されるべき状態であるにもかかわらず、ADHが過剰に分泌されて腎尿細管で水分が再吸収されるため、希釈性の低Na血症(135mEq/L以下)、低浸透圧血症、痙攣、意識障害等をきたす疾患です。

ADHの分泌が亢進する原因として、悪性腫瘍、中枢性神経疾患、薬物等が考えられています。治療は、水分の摂取制限が第一とされており、薬剤が原因の場合は投与の中止を考慮します。

5) 肝機能障害/黄疸

AST、ALT、 γ -GTP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ので、観察を十分に行い、肝機能障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST、ALT、 γ -GTP上昇等の異常が認められた場合、投与を中止する等、適切な処置を行うようお願いします。

6) 横紋筋融解症

横紋筋融解症とは、骨格筋の融解、壊死により筋肉細胞成分の血液中への流出がみられる病態です。自覚症状として四肢の脱力、痛み、倦怠感、着色尿などがあり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンの増加のほかCK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められます。また、同時に急性腎障害等の重篤な腎障害の併発が多く認められます。

したがって横紋筋融解症の前駆症状と考えられる全身倦怠感、筋肉痛の出現が認められた場合には直ちに被疑薬の投与を中止し、CK及び血中・尿中ミオグロビンを測定します。腎障害を予防するため、水分の負荷とともに利尿に努めます。急性腎障害例では必要に応じて血液透析も考慮します。

7) 不整脈

心房細動、心室性期外収縮、心電図異常(QT延長、ST低下、T波の平低化、U波の出現等)等があらわれることがあるので、動悸、胸が痛む、胸部の不快感、脈が跳ぶような感じ、めまい等の症状、心電図異常が認められた場合は、投与を中止する等、適切な処置を行うようお願いします。

8) 高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡

本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行ってください。発現機序は不明ですが、抗精神病薬がグルコース輸送蛋白を阻害することによって、インスリン抵抗性を引き起こし、高血糖が発症する可能性が示唆されています⁹⁾。

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では、本剤の投与により血糖値が上昇することがあるため「特定の背景を有する患者に関する注意」に規定しています。

9) 低血糖

発現機序は不明ですが、非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されています。正常であれば、約70~110mg/dLの範囲内に血糖値を維持しますが、血糖値の低下により、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の症状があらわれます¹⁰⁾。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うようお願いします。

10) 無顆粒球症/白血球減少

無顆粒球症、白血球減少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ってください。

11) 静脈血栓塞栓症

2009年10月、欧州CHMP(医薬品委員会)は、抗精神病薬で静脈血栓症(VTE)の症例が報告されていること、抗精神病薬の投与前及び投与中はVTEの危険因子を確認すること、また予防的措置を講ずるべきであることを電子添文に反映するよう勧告*しました。

定型及び非定型の抗精神病薬において、肺塞栓症、VTE等の血栓塞栓症が報告されています。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に投与する場合にはご注意ください。

また、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ってください。

*欧州CHMPの勧告内容(原文)は以下のサイトをご参照ください。

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Antipsychotics/CMDh-PhVWP-011-2009-Rev0.pdf

12) 持続勃起症

抗精神病薬の投与で、 α 交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあります。外科的な処置が必要になる場合もありますので、症状があらわれた場合は泌尿器科医と相談するなど適切にご対応ください。

13) QT延長

抗精神病薬の投与で、QT延長等の心電図異常があらわれることがあります。このような心電図変化には、抗精神病薬のもつキニジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与しています。

心電図に異常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ってください。不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者では、本剤の投与によりQT延長が起りやすくなる可能性があることから、「特定の背景を有する患者に関する注意」や「相互作用」に規定しています。

14) 体重増加

本剤の投与により、体重が増加することがあります。作用機序は不明ですが、本剤の5-HT₂受容体遮断作用とH₁受容体遮断作用による可能性が示唆されています¹¹⁾。

15) 傾眠

本剤の投与により、眠気等を発現することがあります。症状があらわれた場合は、薬剤の減量や中止など適切な処置を行ってください。

欧州における本剤の電子添文では、傾眠は小児(5~17歳)患者において発現頻度が5%以上かつ成人を対象とした臨床試験でみられる頻度の少なくとも2倍の報告があった旨が記述されています。

16) 自殺傾向

本剤は小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性のほか、統合失調症の適応症も有しています。統合失調症は自殺の危険性が高い疾患であることはよく知られており、特に1950年代以降の薬物療法導入後の自殺率の上昇が、国内外で報告されています¹²⁾。しかしながら、統合失調症の自殺には動機不明で予測不能なものが多く、薬物療法との直接的な関連性を類推することは殆ど不可能とされています。

本剤は国内において統合失調症患者での自殺関連症例が報告されており、薬剤との因果関係は明確にはなっていませんが、自殺に関する本邦の統合失調症治療薬での記載状況を考慮の上、安全性確保措置として、自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者に対する投与については「特定の背景を有する患者に関する注意」に規定しています。

自閉性障害患者集団では、一般集団と比較して自殺リスクは高い傾向にあるものの、うつ病患者群よりそのリスクが低いこと、患者背景や併存疾患により自殺リスクが高まることが報告されています¹³⁾。

9) Haupt, DW., et al.: J. Clin. Psychiatry, 62(suppl 27):15-26, 2001

10) 新崎孝夫 他:医療薬学フォーラム2009/第17回 クリニカルファーマシーシンポジウム講演要旨集:193, 2009

11) 佐々木幸哉 他:臨床精神医学, 29(2):205-211, 2000

12) 山上皓:臨床精神医学, 8(11):1269-1278, 1979

13) Mayes, SD., et al.: Res Autism Spectrum Disord, 7(1):109-119, 2013

関連資料

DSM-5 (抜粋)

自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害¹⁾

Autism Spectrum Disorder

診断基準 **299.00 (F84.0)**

A. 複数の状況で社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における持続的な欠陥があり、現時点または病歴によって、以下により明らかになる(以下の例は一例であり、網羅したものではない; 本文参照)。

- (1) 相互の対人的-情緒的関係の欠陥で、例えば、対人的に異常な近づき方や通常の会話のやりとりのできないことといったものから、興味、情動、または感情を共有することの少なさ、社会的相互反応を開始したり応じたりすることができないことに及ぶ。
- (2) 対人的相互反応で非言語的コミュニケーション行動を用いることの欠陥、例えば、まとものわい言語的、非言語的コミュニケーションから、アイコンタクトと身振りの異常、または身振りの理解やその使用の欠陥、顔の表情や非言語的コミュニケーションの完全な欠陥に及ぶ。
- (3) 人間関係を発展させ、維持し、それを理解することの欠陥で、例えば、さまざまな社会的状況に合った行動に調整することの困難さから、想像上の遊びを他者と一緒に行ったり友人を作ることの困難さ、または仲間に対する興味の欠如に及ぶ。

▶ **現在の重症度を特定せよ**

重症度は社会的コミュニケーションの障害や、限定された反復的な行動様式に基づく(表3参照)。

B. 行動、興味、または活動の限定された反復的な様式で、現在または病歴によって、以下の少なくとも2つにより明らかになる(以下の例は一例であり、網羅したものではない; 本文参照)。

- (1) 常同的または反復的な身体の運動、物の使用、または会話(例:おもちゃを一行に並べたり物を叩いたりするなどの単調な常同運動、反響言語、独特な言い回し)。
- (2) 同一性への固執、習慣への頑ななこだわり、または言語的、非言語的な儀式的行動様式(例:小さな変化に対する極度の苦痛、移行することの困難さ、柔軟性に欠ける思考様式、儀式のようなあいさつの習慣、毎日同じ道順をたどったり、同じ食物を食べたりすることへの要求)
- (3) 強度または対象において異常なほど、きわめて限定され執着する興味(例:一般的ではない対象への強い愛着または没頭、過度に限局したまたは固執した興味)
- (4) 感覚刺激に対する過敏さまたは鈍感さ、または環境の感覚的側面に対する並外れた興味(例:痛みや体温に無関心のように見える、特定の音または触感に逆の反応をする、対象を過度に嗅いだり触れたりする、光または動きを見ることに熱中する)

▶ **現在の重症度を特定せよ**

重症度は社会的コミュニケーションの障害や、限定された反復的な行動様式に基づく(表3参照)。

- C. 症状は発達早期に存在していなければならない(しかし社会的要求が能力の限界を超えるまでは症状は完全に明らかにならないかもしれないし、その後の生活で学んだ対応の仕方によって隠されている場合もある)。
- D. その症状は、社会的、職業的、または他の重要な領域における現在の機能に臨床的に意味のある障害を引き起こしている。
- E. これらの障害は、知的能力障害(知的発達症)または全般的発達遅延ではうまく説明されない。知的能力障害と自閉スペクトラム症はしばしば同時に起こり、自閉スペクトラム症と知的能力障害の併存の診断を下すためには、社会的コミュニケーションが全般的な発達の水準から期待されるものより下回っていないなければならない。

注: DSM-IVで自閉性障害、アスペルガー障害、または特定不能の広汎性発達障害の診断が十分確定しているものには、自閉スペクトラム症の診断が下される。社会的コミュニケーションの著しい欠陥を認めるが、それ以外は自閉スペクトラム症の診断基準を満たさないものは、社会的(語用論的)コミュニケーション症として評価されるべきである。

▶**該当すれば特定せよ**

知能の障害を伴う、または伴わない

言語の障害を伴う、または伴わない

関連する既知の医学的または遺伝学的疾患、または環境要因(コードするときの注:関連する医学的または遺伝学的疾患を特定するための追加のコードを用いること)

関連する他の神経発達症、精神疾患、または行動障害(コードするときの注:関連する神経発達症、精神疾患、または行動障害を特定するための追加のコードを用いること)

緊張病を伴う(定義については、他の精神疾患に関連する緊張病の診断基準を参照せよ、118頁)
〔コードするときの注:緊張病の併存を示すため、自閉スペクトラム症に関連する緊張病293.89(F06.1)の追加のコードを用いること〕

表3 自閉スペクトラム症の重症度水準¹⁾

重症度水準	社会的コミュニケーション	限局された反復的な行動
レベル3 「非常に十分な支援を要する」	言語的および非言語的社会的コミュニケーション技能の重篤な欠陥が、重篤な機能障害、対人的相互反応の開始の非常な制限、および他者からの対人的申し出に対する最小限の反応などを引き起こしている。例えば、意味をなす会話の言葉がわずかしかなくて相互反応をほとんど起こさなかったり、相互反応を起こす場合でも、必要があるときにみに異常な近づき方をしたり、非常に直接的な近づき方のみに反応したりするような人	行動の柔軟性のなさ、変化に対処することへの極度の困難さ、またはあらゆる分野において機能することを著しく妨げるような他の限局された反復的な行動。焦点または活動を変えることへの強い苦痛や困難さ
レベル2 「十分な支援を要する」	言語的および非言語的社会的コミュニケーション技能の著しい欠陥で、支援がなされている場面でも社会的機能障害が明らかであったり、対人的相互反応を開始することが制限されていたり、他者からの対人的申し出に対する反応が少ないか異常であったりする。例えば、単文しか話さず、相互反応が狭い特定の興味に限られ、著しく奇妙な非言語的コミュニケーションを行うような人	行動の柔軟性のなさ、変化に対処することへの困難さ、または他の限局された反復的な行動。事情を知らない人にも明らかなるほど高頻度に認められ、さまざまな状況で機能することを妨げている。焦点または活動を変えることへの苦痛や困難さ
レベル1 「支援を要する」	適切な支援がないと、社会的コミュニケーションの欠陥が目立った機能障害を引き起こす。対人的相互反応を起こすことが困難であるし、他者からの対人的申し出に対して非定型のまたはうまくいかない反応をするような事例がいくつもはっきりとある。対人的相互反応への興味が低下しているように見えることもある。例えば、完全な文章で話しコミュニケーションに参加することができるのに、他者との会話のやりとりで失敗したり、友人を作ろうとする試みが奇妙でたいていうまくいかないような人	行動の柔軟性のなさ、1つ以上の状況で機能することに著しい妨げとなっている。いろいろな活動相互で切り替えをすることの困難さ、組織化や計画の立案をすることでの問題（自立を妨げている）

DSM-IVからDSM-5への主要な変更点¹⁾

自閉スペクトラム症はDSM-5の新しい疾患であり、DSM-IVの自閉性障害(自閉症)、アスペルガー障害、小児期崩壊性障害、レット障害、および特定不能の広汎性発達障害を包括する。これは、1) 対人コミュニケーションと対人的相互反応の欠陥、2) 行動、関心、活動における限定的で反復的な様式、という2つの中核的な領域の欠陥によって特徴づけられる。

1) 日本精神神経学会 日本語版用語監修:高橋 三郎、大野 裕 (監訳) DSM-5®精神疾患の診断・統計マニュアル, P49-50, P51, P801:医学書院, 2014

抗精神病剤

日本薬局方 リスペリドン錠・細粒

リスペリドン

錠1mg・2mg・3mg「ニプロ」
細粒1%「ニプロ」

Risperidone TABLETS, FINE GRANULES

商品名	和名 リスペリドン錠1・2・3mg「ニプロ」 リスペリドン細粒1%「ニプロ」	洋名 Risperidone TABLETS, FINE GRANULES	一般名	和名 リスペリドン	洋名 risperidone (JAN)
錠1mg	錠2mg	錠3mg	細粒1%	日本標準商品分類番号	871179
承認番号	30700AMX00105	30700AMX00106	30700AMX00107	30700AMX00108	販売会社 ニプロ株式会社
薬価収載	2025年12月				
製造販売会社	全星薬品工業株式会社				
販売開始	2007年7月				
貯	2008年7月				
2007年7月	室温保存				
規制区分	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)				
有効期間	3年				

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 パ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。]
- 2.3 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 参照]
- 2.4 本剤の成分及びパリエリドンに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リスペリドン錠1mg「ニプロ」	リスペリドン錠2mg「ニプロ」	リスペリドン錠3mg「ニプロ」
成分・分量(1錠中)	日局 リスペリドン1mg	日局 リスペリドン2mg	日局 リスペリドン3mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、セルロース、ヒドロメロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロメロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロメロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ
販売名	リスペリドン細粒1%「ニプロ」		
成分・分量(1g中)	日局 リスペリドン10mg		
添加剤	乳糖水和物、D-マンニトール、ヒドロメロース、無水ケイ酸		

3.2 製剤の性状

販売名	リスペリドン錠1mg「ニプロ」	リスペリドン錠2mg「ニプロ」	リスペリドン錠3mg「ニプロ」	
性状	色調 白色			
剤形	割線入りフィルムコーティング錠			
外形				
規格	錠径(mm) 厚み(mm) 重量(mg)	6.6 3.2 97	7.1 3.8 134	8.1 4.5 204
識別コード	NP-R1	NP-R2	NP-R3	
販売名	リスペリドン細粒1%「ニプロ」			
性状・剤形	白色・細粒			

4. 効能又は効果

(リスペリドン錠1mg「ニプロ」、リスペリドン錠2mg「ニプロ」、リスペリドン錠3mg「ニプロ」)

- 統合失調症
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

(リスペリドン錠3mg「ニプロ」)

統合失調症

5. 効能又は効果に関連する注意

(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性)

5.1 原則として5歳以上18歳未満の患者に使用すること。

6. 用法及び用量

6.1 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1日1mg 1日2回より開始し、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2mgを超えないこと。

6.2 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

6.2.1 体重15kg以上20kg未満の患者

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。

6.2.2 体重20kg以上の患者

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の活性代謝物はパリエリドンであり、パリエリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリエリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。

(錠剤)

7.2 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 投与初期、再投与時、増量時に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。
- 8.2 眠気、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ため、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。

8.3 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるため、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.5、9.1.6、11.1.9 参照]

8.4 低血糖があらわれることがあるため、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。[8.5、11.1.10 参照]

8.5 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.3及び8.4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。[8.3、8.4、9.1.6、11.1.9、11.1.10 参照]

(統合失調症)

8.6 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。

(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性)

8.7 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

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 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。

9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群のある患者

QTが延長する可能性がある。

9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群が起りやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1 参照]

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おそれがある。

9.1.5 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。

9.1.6 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。[8.3、8.5、11.1.9 参照]

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲労のある患者

悪性症候群が起りやすい。[11.1.1 参照]

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.12 参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5、16.6.1 参照]

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

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

(統合失調症)

9.7.1 13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性)

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら少量(1回0.5mg)から投与するなど、慎重に投与すること。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。[16.6.1 参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP2D6で代謝される。また、一部CYP3A4の関与も示唆される。

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 [2.3 参照]	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。	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
中枢神経抑制剤(パルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるため、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	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る。

● 詳細は電子添文等をご参照ください。

● 禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
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。
CYP2D6を阻害する薬剤(パロキセチン等)[16.7.1 参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
CYP3A4を誘導する薬剤(カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシム、フェノバルビタール)[16.7.1 参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用による。
CYP3A4を阻害する薬剤(イトラコナゾール等)[16.7.1 参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用による。
QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長があらわれるおそれがある。	QT延長作用が増強するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動緘黙、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がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給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、白血球の増加や血清CK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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.3、9.1.7 参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア(0.55%)

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 痙攣性イレウス(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、痙攣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。なお、本剤は動物実験(イヌ)で嘔吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。[15.2.1 参照]

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。

11.1.5 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP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。[9.3、16.6.1 参照]

11.1.6 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を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。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。

11.1.7 不整脈(頻度不明)

心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害(頻度不明)

11.1.9 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)
高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、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等の適切な処置を行うこと。[8.3、8.5、9.1.6 参照]

11.1.10 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾倒、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。[8.4、8.5 参照]

11.1.11 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

11.1.12 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、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。[9.1.8 参照]

11.1.13 持続勃起症(頻度不明)

α 交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎、胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症、好中球減少症
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害			高プロラクチン血症
代謝及び栄養障害	食欲不振	食欲亢進	高脂血症、多飲症、食欲減退、高尿酸血症、水中毒
精神障害	不眠症、不安	激越、うつ病、幻覚、躁病、妄想、緊張、錯乱状態、リビドー亢進	抑うつ症状、被害妄想、精神症状、睡眠障害、自殺企図、徘徊、リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、睡眠時遊行症
神経系障害 ^(注1)	アカシジア、振戦、構音障害、内分分泌障害	鎮静、運動低下、立ちくらみ、ジスキネジア、無動、しびれ感、痙攣、仮面状顔貌、頭痛	パーキンソンニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、注意力障害、構音障害、よだれ、嗜眠、意識レベルの低下、会話障害(舌のもつれ等)、味覚異常、記憶障害、てんかん、末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害、意識消失

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼障害		調節障害、視力低下	眼球回転発作、眼瞼痙攣、眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痛、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群
耳及び迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴
心臓障害 ^(注2)		頻脈、動悸、心室性期外収縮、上室性期外収縮	洞性頻脈、房室ブロック、右脚ブロック、徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈
血管障害 ^(注3)		潮紅	起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、末梢循環不全
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気
胃腸障害	流涎過多、便秘、悪心、嘔吐	嚥下障害、腹部膨満、胃不快感、下痢、腹痛、消化不良、上腹部痛	口内乾燥、胃炎、唾液欠乏、腸閉塞、肺炎、歯痛、糞塊充塞、便秘、口唇炎、舌腫脹
肝胆道系障害			肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		多汗症、発疹	そう痒症、湿疹、過角化、紅斑、ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部批癬疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛	斜頸、筋攣縮、関節硬直	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢痛、関節痛、姿勢異常、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛、筋痙攣
腎及び尿路障害		排尿困難、頻尿	尿閉、尿失禁
生殖系及び乳房障害	月経障害	乳汁漏出症、射精障害	無月経、不規則月経、女性化乳房、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、月経遅延、希発月経、陰分泌異常、乳房腫大、乳房分泌
全身障害及び投与所見	易刺激性、倦怠感、口渴	無力症、疲労、歩行障害、胸部不快感、発熱	気分不良、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発、浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、悪寒、薬物離脱症候群
臨床検査		ALT増加、CK増加、血圧低下、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加、体重増加、体重減少	AST増加、血中クレアチニン増加、血中プロラクチン増加、LDH増加、血中プロラクチン増加、血中ナトリウム減少、血中尿素増加、心電図異常 ^(注2) 、心電図QT延長 ^(注2) 、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、血小板数減少、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、ALP増加、ヘマトクリット減少、心電図T波逆転 ^(注2) 、血中尿酸増加、尿中血陽性、肝酵素上昇、尿糖陽性
傷害、中毒及び処置合併症			転倒・転落、引っかき傷、処置による疼痛

注1) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

注2) 心電図に異常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。

注3) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾倒、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、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、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。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。

15.1.3 本剤を含む α 1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は動物実験(イヌ)で嘔吐作用を有することから、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性化する可能性がある。[11.1.3 参照]

15.2.2 げっ歯類(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7～75倍(0.63～10mg/kg/日)を18～25ヵ月間抗口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫瘍(ラット)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。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

22. 包装

(リスペリドン錠1mg【ニプロ】)

100錠【10錠(PTP)×10】

1,000錠【容器、バラ】

(リスペリドン錠2mg【ニプロ】)

100錠【10錠(PTP)×10】

1,000錠【容器、バラ】

(リスペリドン錠3mg【ニプロ】)

100錠【10錠(PTP)×10】

1,000錠【容器、バラ】

(リスペリドン細粒1%【ニプロ】)

100g【容器】

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

【お問い合わせ先】
ニプロ株式会社 医薬品情報室

TEL: 0120-226-898

受付時間 9:00~17:15 (土・日・祝日・その他弊社休日を除く)

販売
ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号

製造販売元
全星薬品工業株式会社
大阪市阿倍野区旭町1-2-7