

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
リスペリドン内用液「杏林」を適正に使用して
いただるために

抗精神病剤 効薬 処方箋医薬品*

リスペリドン内用液 1 mg/mL 「杏林」

RISPERIDONE 薬価基準収載

一般名：日本薬局方 リスペリドン内服液

*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
リスペリドン内用液「杏林」の概要	01
リスペリドン内用液「杏林」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

リスペリドン内用液「杏林」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。

リスペリドン内用液「杏林」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) 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ペダール®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(Syndrome malin)(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先発医薬品リスペダール®の結果に基づき算出しました。

リスペリドン内用液「杏林」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・用量に関する使用上の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。

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(0.25mL)より開始し、4日目より1日0.5mg(0.5mL)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(0.25mL)ずつ増量する。但し、1日量は1mg(1mL)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(0.5mL)より開始し、4日目より1日1mg(1mL)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(0.5mL)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(2.5mL)、45kg以上の場合は3mg(3mL)を超えないこと。

7. 用法及び用量に関する注意

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有する経口製剤との併用は、避けること。

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間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、曆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ぬ」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) 痘学

「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) 痘因

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されています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) 驚見聰 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科的併存障害は、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

- レット症候群
- 選択性緘默（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、これまで受けている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。2.3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

特定の背景を有する患者については、「使用上の注意」で後述のように規定しています。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、9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者、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、9.3 肝機能障害患者については「リスペリドン内用液「杏林」の安全性に関する注意事項」の項をご参照ください。

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弊のある患者

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

妊娠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¹⁾。

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（0.5mL））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]

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。

リスペリドン内用液「杏林」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°C以上)、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘默、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死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(プロモクリプチン、アマンタジン等)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ではなく、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、恶心・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(GOT)、ALT(GPT)、 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、肝機能障害の徵候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST(GOT)、ALT(GPT)、 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(CPK)、AST(GOT)、ALT(GPT)、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、同時に急性腎不全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(CPK)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。急性腎不全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塞栓症(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。

https://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。このような心電図变化には、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延長が起こ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」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-情緒的関係の欠落で、例えば、対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、まとまりのわるい言語的、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的欠陥、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したり友人を作ることの困難さ、または仲間に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) 常規的または反復的な身体の運動、物の使用、または会話(例:おもちゃを一列に並べたり物を叩いたりするなどの単調な常規運動、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かなければならない(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、必要があるときの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つきりとある。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、完全な文章で話すコミュニケーションに参加することができるので、他者との会話のやりとりに失敗したり、友人を作ろうとする試みが奇妙でたいでうまくいかないような人	行動の柔軟性のなさが、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

発売元
キヨーリンリメディオ株式会社
富山県南砺市井波885番地

リスペリドン内用液1mg/mL「杏林」

製造販売元
同仁医薬化工株式会社
福島県福島市瀬上町東中川原8-1



(01)14987060310610

2025年12月作成