



— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2009年1月

抗精神病剤

リスパダール[®]錠 1mg・2mg・3mg・細粒 1%

リスパダール[®]内用液 1mg/mL

リスパダール[®]OD錠 1mg・2mg

(一般名：リスペリドン)

製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、「使用上の注意」全文をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡(平成21年1月9日付)に基づく改訂)

部：改訂箇所

改訂後	改訂前
<p>10. その他の注意</p> <p>2)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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、<u>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關与するとの報告がある。</u></p>	<p>10. その他の注意</p> <p>2)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、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。</p>

【改訂理由】

(厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡(平成21年1月9日付)に基づく改訂)

「その他の注意」の項：認知症関連の精神病症状を有する高齢者に対する使用上の注意を変更

米国FDAは、2008年6月16日付で、2005年の非定型抗精神病薬に関する措置と同様に、定型抗精神病薬の製造業者に対し、高齢の認知症患者に定型抗精神病薬を使用した場合、死亡率が高くなるリスクと、高齢の認知症患者の行動障害に対してこれらの薬剤が適応を取得していない旨の2点について、添付文書に「枠組み警告」と「警告」を追加するよう、発表しました。

この対応を受け、国内において検討を行った結果、従来「その他の注意」の項2)に高齢の認知症患者に非定型抗精神病薬を投与した場合、死亡率が高くなるリスクについての注意を記載していましたが、高齢の認知症患者への定型抗精神病薬の投与についても「その他の注意」の項2)に追記し、注意喚起を図ることと致しました。

(FDA Alert)

通知日：2008年6月16日

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm

【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) パルピ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。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の患者

【使用上の注意】

1. 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[錠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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 9) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 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。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) 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うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 5) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)の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、多尿、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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。

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 ボスミン	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。

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(バルピツール酸誘導体等)	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。	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。
降圧薬	降圧作用が増強されることがある。	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。
カルバマゼピン	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下されることがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。

4. 副作用

総症例4,038例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は1,170例中2,917件(28.97%)に認められた。その主なものはアカシジア201件(4.98%)、不眠(症)166件(4.11%)、便秘110件(2.72%)、振戦107件(2.65%)、流涎103件(2.55%)、眠気99件(2.45%)、不安96件(2.38%)、筋強剛92件(2.28%)、焦躁感87件(2.15%)、倦怠(感)84件(2.08%)であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満)：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(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、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) 遅発性ジスキネジア(0.1~5%未満)：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。
- (3) 麻痺性イレウス(頻度不明)：他の抗精神病薬で、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、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により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)で制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ため注意すること。
- (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。
- (5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：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、異常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。
- (6) 横紋筋融解症(0.1%未満)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、異常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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) 不整脈(0.1%未満)：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- (8) **脳血管障害(0.1%未満)**：脳血管障害があらわれることがあるので、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。
- (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。口渇、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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹	
循環器 ^{注2)}		頻脈、血圧低下、起立性低血圧、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、高血圧、不整脈、末梢循環不全	
錐体外路症状 ^{注4)}	パーキンソン症候群(振戦、流涎、筋強剛、寡動、歩行障害、仮面様顔貌等)	アカシジア(静坐不能)、ジスキネシア(構音障害、嚙下障害、口周囲・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等)	
肝臓 ^{注1)}		肝機能異常	
眼		眼の調節障害	
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進、下痢・腹痛、胃不快感、腹部膨満感	
内分泌		月経異常、乳汁分泌、射精障害、高プロラクチン血症	女性型乳房、勃起不全、持続勃起症
泌尿器 ^{注5)}		排尿障害、尿閉、BUN及びクレアチニンの上昇、尿失禁	
精神神経系	不安・焦躁	不眠、眠気、ふらつき、頭痛・頭重、興奮、抑うつ、妄想、めまい、過剰鎮静、幻覚、立ちくらみ、自殺企図、ぼんやり、痙攣発作、性欲異常、緊張、しびれ感	
血液		貧血、白血球増多、白血球減少、血小板減少	
その他		倦怠感、口渇、CK(CPK)の上昇、脱力感、疲労感、トリグリセライドの上昇、体重増加、鼻閉、発汗、発熱、浮腫	

注1)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。

注2)増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。

注3)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4)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5)異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

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、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。

特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている。〕

10. その他の注意

- 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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關与するとの報告がある。
- 本剤は動物実験(イヌ)で制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。
- 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ヵ月間経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。

【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) バルピ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。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の患者

【使用上の注意】

1. 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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 9) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 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。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) 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うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 5) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記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、口渇、多飲、多尿、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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。

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 ポスミン	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。

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(バルピツール酸誘導体等)	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。	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。
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。
カルバマゼピン	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。

4. 副作用

リスパダール錠・細粒の承認時及び使用成績調査における総症例4,038例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は1,170例中2,917件(28.97%)に認められた。その主なものはアカシジア201件(4.98%)、不眠(症)166件(4.11%)、便秘110件(2.72%)、振戦107件(2.65%)、流涎103件(2.55%)、眠気99件(2.45%)、不安96件(2.38%)、筋強剛92件(2.28%)、焦躁感87件(2.15%)、倦怠(感)84件(2.08%)であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%未満)：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(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、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) 遅発性ジスキネジア(0.1~5%未満)：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。
- (3) 麻痺性イレウス(頻度不明)：他の抗精神病薬で、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、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により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)で制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ため注意すること。
- (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。
- (5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：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、異常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。
- (6) 横紋筋融解症(0.1%未満)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、異常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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) 不整脈(0.1%未満)：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- (8) **脳血管障害(0.1%未満)**：脳血管障害があらわれることがあるので、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。
- (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。口渇、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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹	
循環器 ^{注2)}		頻脈、血圧低下、起立性低血圧、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、高血圧、不整脈、末梢循環不全	
錐体外路症状 ^{注4)}	パーキンソン症候群(振戦、流涎、筋強剛、寡動、歩行障害、仮面様顔貌等)	アカシジア(静坐不能)、ジスキネシア(構音障害、嚙下障害、口周囲・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等)	
肝臓 ^{注1)}		肝機能異常	
眼		眼の調節障害	
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進、下痢・腹痛、胃不快感、腹部膨満感	
内分泌		月経異常、乳汁分泌、射精障害、高プロラクチン血症	女性型乳房、勃起不全、持続勃起症
泌尿器 ^{注5)}		排尿障害、尿閉、BUN及びクレアチニンの上昇、尿失禁	
精神神経系	不安・焦躁	不眠、眠気、ふらつき、頭痛・頭重、興奮、抑うつ、妄想、めまい、過剰鎮静、幻覚、立ちくらみ、自殺企図、ぼんやり、痙攣発作、性欲異常、緊張、しびれ感	
血液		貧血、白血球増多、白血球減少、血小板減少	
その他		倦怠感、口渇、CK(CPK)の上昇、脱力感、疲労感、トリグリセライドの上昇、体重増加、鼻閉、発汗、発熱、浮腫	

注1)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。

注2)増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。

注3)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4)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5)異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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(0.5mL))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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

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、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。

特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- 1) **投与経路**：内服用にのみ使用させること。
- 2) **薬剤交付時**：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。
- 3) **配合変化**
抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)との配合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。

10. その他の注意

- 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。
- 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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するとの報告がある。
- 3) 本剤は動物実験(イヌ)で制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。
- 4) 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ヵ月間経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。

【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) パルピトゥ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。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の患者

《用法・用量に関連する使用上の注意》

(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。

【使用上の注意】

1. 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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 9) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 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。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) 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うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 5) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)の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、多尿、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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。

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 ポスミン	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。

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(バルピトゥール酸誘導体等)	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。	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。
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。
カルバマゼピン	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。

4. 副作用

リスパダール錠・細粒の承認時及び使用成績調査における総症例4,038例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は1,170例中2,917件(28.97%)に認められた。その主なものはアカシジア201件(4.98%)、不眠(症)166件(4.11%)、便秘110件(2.72%)、振戦107件(2.65%)、流涎103件(2.55%)、眠気99件(2.45%)、不安96件(2.38%)、筋強剛92件(2.28%)、焦躁感87件(2.15%)、倦怠(感)84件(2.08%)であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、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(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、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) 遅発性ジスキネジア(0.1~5%未満)：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。
- (3) 麻痺性イレウス(頻度不明)：他の抗精神病薬で、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、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により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)で制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ため注意すること。
- (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。

- (5) **肝機能障害、黄疸(頻度不明)**：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、異常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。
- (6) **横紋筋融解症(0.1%未満)**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、異常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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) **不整脈(0.1%未満)**：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) **脳血管障害(0.1%未満)**：脳血管障害があらわれることがあるので、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。
- (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。口渇、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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹	
循環器 ^{注2)}		頻脈、血圧低下、起立性低血圧、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、高血圧、不整脈、末梢循環不全	
錐体外路症状 ^{注4)}	パーキンソン症候群(振戦、流涎、筋強剛、身動、歩行障害、仮面様顔貌等)	アカシジア(静坐不能)、シスキネジア(構音障害、嚙下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等)	
肝臓 ^{注1)}		肝機能異常	
眼		眼の調節障害	
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進、下痢・腹痛、胃不快感、腹部膨満感	
内分泌		月経異常、乳汁分泌、射精障害、高プロラクチン血症	女性型乳房、勃起不全、持続勃起症
泌尿器 ^{注5)}		排尿障害、尿閉、BUN及びクレアチニンの上昇、尿失禁	
精神神経系	不安・焦躁	不眠、眠気、ふらつき、頭痛・頭重、興奮、抑うつ、妄想、めまい、過剰鎮静、幻覚、立ちくらみ、自殺企図、ぼんやり、痙攣発作、性欲異常、緊張、しびれ感	
血液		貧血、白血球增多、白血球減少、血小板減少	
その他		倦怠感、口渇、CK(CPK)の上昇、脱力感、疲労感、トリグリセライドの上昇、体重増加、鼻閉、発汗、発熱、浮腫	

注1)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。

注2)増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。

注3)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4)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5)異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

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、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。

特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

1) 薬剤交付時

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報告されている。]

2) 服用時(OD錠のみの注意事項)

(1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(2) 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

10. その他の注意

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。

2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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するとの報告がある。

3) 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。

4) 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ヵ月間経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。

