

「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成 23 年 3 月

製造販売元 大原薬品工業株式会社

お問い合わせ先：安全性調査部

TEL：03-6740-7701

FAX：03-6740-7703

抗精神病剤
劇薬、処方せん医薬品^{注1)}

リスペリドン錠1「オーハラ」 リスペリドン錠2「オーハラ」 リスペリドン錠3「オーハラ」 リスペリドン細粒1%「オーハラ」

RISPERIDONE TABLETS1,2,3「OHARA」

RISPERIDONE FINE GRANULES1%「OHARA」

(リスペリドン製剤)

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

この度、弊社製品『リスペリドン錠1・2・3、細粒1%「オーハラ」』の【使用上の注意】を改訂いたしますので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容〔___部：追記箇所（事務連絡）、_____部：追記箇所・——部：削除箇所（自主改訂）〕

事務連絡（平成23年3月22日付）及び自主改訂により変更いたします。

改訂後		改訂前	
【使用上の注意】 4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用（頻度不明） 1)～12) <略：現行どおり> (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。		【使用上の注意】 4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1)重大な副作用（頻度不明） 1)～12) <略> (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。	
	副作用の頻度 頻度不明		副作用の頻度 頻度不明
<略：現行どおり>	<略：現行どおり>	<略>	<略>
代謝および栄養障害	食欲不振、 <u>高脂血症</u> 、食欲亢進、多飲症、食欲減退、 <u>高尿酸血症</u> 、 <u>水中毒</u>	代謝および栄養障害	食欲不振、食欲亢進、多飲症、食欲減退、 <u>高尿酸血症</u> 、 <u>水中毒</u>
<略：現行どおり>	<略：現行どおり>	<略>	<略>
神経系障害 ^{注3)}	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー、鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジー、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、 <u>味覚異常</u> 、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	神経系障害 ^{注3)}	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー、鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジー、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、末梢性ニューロパチー、協調運動異常、 <u>過眠症</u> 、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害
<略：現行どおり>	<略：現行どおり>	<略>	<略>
注2) <略：現行どおり>		注2) <略>	
注3) 症状があらわれた場合には必要に応じ、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3) 症状があらわれた場合には必要に応じ、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4) ～6) <略：現行どおり>		注4) ～6) <略>	

改訂後	改訂前
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。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。〕</p> <p>(2) <略：現行どおり></p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。妊娠後期のリスクペリドンを製剤投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。〕</p> <p>(2) <略></p>

2. 改訂理由

- 事務連絡(部)：厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成23年3月22日付)に基づき改訂いたします。
- 自主改訂(部、部)：先発会社の改訂に伴い、本剤においても同様の記載をいたします。

☆ 改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「DSU 医薬品安全対策情報 No.198号」に掲載されます。

【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ことがある。〕
- (3) アドレナリンを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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) 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〔本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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。〕(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (9) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (10) 小児(「7. 小児等への投与」の項参照)
- (11) 薬物過敏症の患者
- (12) 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。(「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (5) 低血糖があらわれることがあるので、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。(「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)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(口渇、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。(「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (7) 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ので、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注意すること。(「4. 副作用(1) 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 CYP 2D6 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(バルビツール酸誘導体等)	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。
CYP2D6を阻害する薬剤(パロキセチン等)	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。
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤(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)	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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1)悪性症候群(Syndrome malin)：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：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：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、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)：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：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：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：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：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：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。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 10)低血糖：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 11)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うこと。
- 12)肺塞栓症、深部静脈血栓症：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ので、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うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

		副作用の頻度
		頻度不明
感染症および寄生虫症		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、下気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、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
血液およびリンパ系障害		貧血、血小板減少症、好中球減少症
免疫系障害 ^{注2)}		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
* 代謝および栄養障害		食欲不振、高脂血症、食欲亢進、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、妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、リビドー亢進、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
* 神経系障害 ^{注3)}		アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー、鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジー、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、味覚異常、末梢性ニューロパシー、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
眼障害		調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下、眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障
耳および迷路障害		耳痛、回転性めまい、耳鳴
心臓障害 ^{注4)}		頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈、徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈
血管障害 ^{注5)}		起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅、末梢循環不全
呼吸器、胸郭および縦隔障害		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		便秘、流涎過多、悪心、嘔吐、嚥下障害、口内乾燥、胃不快感、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、消化不良、上腹部痛、唾液欠乏、腸閉塞、膵炎、歯痛、糞塊充塞、便秘、口唇炎
肝胆道系障害 ^{注2)}		肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹、痒疹症、湿疹、過角化、紅斑、ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部粗糠疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変
筋骨格系および結合組織障害		筋固縮、筋肉痛、斜頸、筋攣縮、関節硬直、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
腎および尿路障害 ^{注6)}		排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁
生殖系および乳房障害		月経障害、無月経、乳汁漏出症、不規則月経、射精障害、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、持続勃起症、膣分泌物異常、乳房腫大
全身障害および投与局所様態		易刺激性、倦怠感、口渇、無力症、疲労、歩行障害、発熱、気分不良、胸部不快感、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、薬剤離脱症候群

		副作用の頻度
		頻度不明
臨床検査		ALT(GPT)増加、CK(CPK)増加、AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血圧低下、血中プロラクチン増加、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、心電図異常 ^{注4)} 、心電図QT延長 ^{注4)} 、好酸球数増加、γ-GTP増加、グリコヘモグロビン増加、血小板数減少、総蛋白減少、体重減少、体重増加、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、A/P増加、心電図T波逆転 ^{注5)} 、血中尿酸増加、尿中血陽性、肝酵素上昇、尿糖陽性
傷害、中毒および処置併発症		転倒・転落、引っかき傷、処置による疼痛

- 注2)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3)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4)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5)増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。
- 注6)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。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。〕
- (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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。

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、更には穿孔を起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

- (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与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カ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。