

リスペリドン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：Risperidone（リスペリドン） 商品名：Risperdal（リスペラダール）
b. 剤型	錠剤（1mg錠、2mg錠、3mg錠） 細粒剤（1%：1g中にリスペリドン 10mg 含有） 内用液（1mg/ml）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ 海外での小児の用法用量は 50kg 以上の患者ではリスペリドン 0.5～1.5mg/日を 1 日 1 回、50kg 未満の患者では 0.25～0.75mg/日を 1 日 1 回となっている（海外での成人および小児の開発・承認状況「小児の承認：小児への推奨用量」の項参照）。この海外での小児の用法用量を日本でも適用すると仮定すると、0.25mg 単位で処方可能な剤型が必要である。上記に示す日本の製剤の中では内用液が 0.25mg 単位の処方調整ができ対応可能である（内用液 0.25ml 採取が可能でこれはリスペリドン 0.25mg に該当する）。細粒剤でも理論的には処方対応可能であるが、調整が繁雑となり現実的ではない。 ただし錠剤での服用を望む患者がいるであろうことを想定すると、錠剤の 0.25mg 錠および 0.5mg 錠の製造が望まれる。
d. 対象年齢	
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か：はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	年間症例数の予測は困難なため、疾患の有病率（DSM-IV 参照）、年齢層別有病者数（ http://www.epidb.com ）および当該年齢人口から算出される対象疾患の有病者数を予測した。有病者数は有病率もしくは年齢層別有病者数のデータ入手が可能であった下記の 5 疾患について算出した。なお、小児の定義を 7～15 歳として各疾患の小児の推定有病者数を算出した。 1) 行為障害：有病率と当該年齢人口から算出 5～6 歳から発症が認められる。前青年期から青年初期の発症が一般的。診断基準において発症年齢の下限なし。 <ul style="list-style-type: none"> - 18 歳以前の男児：6～16% (DSM-IV) - 18 歳以前の女児：2～9% (DSM-IV) - 小児を 7～15 歳で定義した場合の人口：男児 5,813,932 女児 5,534,127 計 11,348,059 (中位推計 2001 年) - 推定有病者数：男児 639,533 女児 304,377 <u>計 943,910</u> 2) 反抗挑戦性障害：有病率と当該年齢人口から算出 学齢期以前の発症が多い。思春期以前は男児に多いが、思春期以降は男女差なし。 <ul style="list-style-type: none"> - 2～16% (DSM-IV) - 小児を 7～15 歳で定義した場合の人口：11,348,059 (中位推計 2001 年) - 推定有病者数：<u>1,021,325</u> 3) 自閉性障害：年齢層別有病者数と当該年齢人口から算出 3 歳以前に発症。 <ul style="list-style-type: none"> - 年齢層別有病者数：0～9 歳 29,262 10～19 歳 64,050 - 当該年齢人口：0～6 歳 8,293,000 7～9 歳 3,609,000 10～15 歳 7,762,000 16～19 歳 5,970,000 (推計 2001 年) - 推定有病者数：<u>45,077</u> 4) チック障害：年齢層別有病者数と当該年齢人口から算出 18 歳未満で発症。 <ul style="list-style-type: none"> - 年齢層別有病者数：0～9 歳 203,751 10～19 歳 516,414 - 当該年齢人口：0～6 歳 8,293,000 7～9 歳 3,609,000 10～15 歳 7,762,000 16～19 歳 5,970,000 (推計 2001 年) - 推定有病者数：<u>353,511</u> 5) トウレット障害：年齢層別有病者数と当該年齢人口から算出 18 歳未満で発症。

	<ul style="list-style-type: none"> - 年齢層別有病者数：0～9歳 36,207 10～19歳 91,767 - 当該年齢人口：0～6歳 8,293,000 7～9歳 3,609,000 10～15歳 7,762,000 16～19歳 5,970,000（推計 2001年） - 推定有病者数：62,819
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. 国内外での開発・販売企業と開発状況

a. 国内での開発・販売企業	<p>ヤンセンファーマ株式会社 〒141-8633 東京都品川区東五反田 3-1-5 TEL:03-3445-2211</p>
b. 国内での成人および小児の開発状況	<p>成人での承認 有・無 承認年月日：1996年4月16日（適応症：統合失調症） 小児での承認 有・無 小児の開発は実施していない 添付文書 小児に関する使用上の注意記載内容 「小児に対する安全性は確立していない」 開発状況（製剤追加の場合も含む） 剤型追加として持効性製剤の開発治験実施中第II相試験</p>
c. 海外での開発・販売企業	Janssen-Cilag（ヤンセン・シラグ）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	<p>成人での承認 有／無 承認年月日：1992年12月の英国での承認を初めとして、これまでに米国、ドイツ、フランスなど世界90カ国以上で承認されている。 小児での承認 有／無 DBD（Disruptive Behavior Disorders:破壊的行動障害）を適応症として、2001年5月のチェコでの承認を初めとして、これまでにドイツ、スウェーデン、オーストラリアなど世界22カ国で承認されている。 DBDは一般的に認められている診断名ではないが、行動面での症状を的確に特徴づける包括的な名称であり、診断としては Conduct Disorder（行為障害）、Oppositional Defiant Disorder（反抗挑戦性障害）、Disruptive Behavior Disorder Not Otherwise Specified（特定不能の破壊的行動障害）などがDBDに該当すると考えられている。 小児での推奨用量： DBD治療では統合失調症治療よりさらに少ない用量（1/5～1/10）を用いることが推奨される。 体重が50kg以上の患者では、初回用量は1回0.5mg1日1回投与が推奨される。用量調節が必要であれば0.5mgを1日量として1日おきに漸増することができる（それ以上早く增量しない）。多くの場合、至適用量は1回1mg1日1回投与である。ただし、個々の患者によって0.5mg/日でよいこともあるし、1.5mg/日必要な場合もある。 体重が50kg未満の患者では、初回用量は1回0.25mg1日1回が推奨される。用量調節が必要であれば0.25mgを1日量として1日おきに漸増することができる。多くの場合、至適用量は1回0.5mg1日1回投与である。ただし、個々の患者によって0.25mg/日でよいこともあるし、0.75mg/日必要な場合もある。 5～14歳のDBD患者を対象とした長期試験において、リスペダール0.02～0.06mg/kg/日で治療効果は維持し、忍容性も良好であることが示された。 開発中であれば開発国と開発状況を記載 カナダ、フランスなど8カ国で申請中。 米国では適応症の問題からFDAが申請を受け入れなかった。 英国、イタリアでは承認が却下された。</p>

3. 日本の添付文書の記載内容

a. 商標名	リスペダール
b. 効能・効果、対象疾患	統合失調症
c. 用法・用量	通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より始め、徐々に增量。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。年齢、症状により適宜増減。1日量は12mgをこえないこと。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	禁忌： 1) 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある]

	<p>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]</p> <p>3) エピネフリンを投与中の患者[エピネフリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある]</p> <p>4) 本剤の成分に対し過敏症の患者</p> <p>慎重投与：</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>3) てんかん等の痙攣性疾病、又はこれらの既往のある患者[痙攣閾値を低下させるおそれがある]</p> <p>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]</p> <p>5) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>8) 高齢者[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、半減期が延長する所以あるので、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]</p> <p>9) 小児[小児に対する安全性は確立していない]</p> <p>10) 薬物過敏症の患者</p> <p>11) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群が起こりやすい]</p> <p>重要な基本的注意：</p> <p>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、少量から徐々に增量し、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。</p> <p>2) 眼気、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。</p> <p>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ので観察を十分に行い、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。</p> <p>相互作用 併用禁忌：</p> <p>エピネフリン：エピネフリンの作用を逆転させ血圧効果起こすことがある。</p> <p>重大な副作用：</p> <p>1) 悪性症候群（0.1%未満）</p> <p>2) 遲発性ジスキネジア（0.1～5%未満）</p> <p>3) 麻痺性イレウス（頻度不明）</p> <p>4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（頻度不明）</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）</p> <p>6) 黄紋筋融解症（0.1%未満）</p> <p>7) 不整脈（0.1%未満）</p> <p>8) 脳血管障害（0.1%未満）</p>
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況：承認状況	<p>承認状況：</p> <p>1993 年 12 月に精神病の諸症状の軽減を適応として承認取得（錠剤 1mg/2mg/3mg/4mg）。その後、内溶液剤（1996 年）、0.25mg 錠剤（1999 年）、0.5mg 錠剤（1999 年）、即溶錠剤（2003 年）、持効性製剤（2003 年）の剤型追加の承認を得ている。適応症については、2003 年 10 月に適応症の記載が統合失調症の治療に改訂され、2003 年 12 月に双極性障害が追加承認された。</p>

【国内】先発オルソチアモジン錠の適応症追加申請はしていない。	
米国の状況：添付文書	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患：統合失調症 用法・用量：(主な項目) 1) 統合失調症：通常初回量 1日1回又は1日2回投与。 開発早期に実施された臨床試験では1mg 1日2回投与から開始し、安全性に問題がなければ2日目と3日目に1回1mg 1日2回増量し、3日目までに3mg 1日2回投与まで増量した。その後の比較試験では1日用量を最高8日までとして1日1回で投与し、本剤の安全性および有効性が確認されている。いずれの投与回数で投与する場合にも、患者によってはさらに時間をかけて增量する必要がある。通常活性代謝物が定常状態に到達するのに約1週間かかるため、これ以降の用量調節は1週間以上の間隔で行う。 本剤の有効性について検証した臨床試験では、1日用量4~16mgで抗精神病作用が示されたが、効果は一般に1日用量4~8mgで最大となった。1日用量6mg(1日2回)を上回る用量はそれ以下の用量よりも有効性が高いことは示されておらず、錐体外路症状および他の副作用の発現を増加させることから一般には推奨されていない。1日1回投与を裏付ける1つの試験においては、4mgよりも8mgでより高い有効性が示された。1日用量16mgを上回る用量の安全性は臨床試験において評価されていない。 2) 双極性障害： 1日量2~3mgを1日1回投与から開始する。用量調節は24時間以上の間隔をおいて1mgの用量幅で増減することが推奨される。本剤の効果は1日用量1~6mgで発現することが示されているが、1日量6mgを上回る用量については検討されていない。 3) 小児への投与： 小児における安全性および有効性は確立されていない。 4) 特定患者における用量： 高齢者ないし衰弱している患者、重度の腎障害又は肝障害のある患者、低血圧の素因のある患者又は低血圧の危険性のある患者において推奨される初回用量は1回0.5mg 1日2回投与である。これらの患者では1回0.5mg 1日2回以上を上回るペースで増量しないこと。1回1.5mg 1日2回を超えて増量する場合には、1週間以上の間隔で行うこと。さらに時間をかけて増量した方が医学的に適切な場合もある。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 警告： 1) 悪性症候群：悪性症候群と呼ばれる致死性の症候群が抗精神病薬で報告されている。 2) 遅発性ジスキネジア：抗精神病薬投与患者には不可逆性となりうる不随意ジスキネジア様症候群が発現することがある。 3) 痴呆の高齢患者における脳卒中を含む脳血管性有害事象：高齢の痴呆性精神病患者を対象とした試験で死亡例を含む脳血管性有害事象が報告されている。 4) 高血糖および糖尿病：リスバダールを含む非定型抗精神病薬を投与された患者において高血糖が報告されており、症例によっては重症であったり、ケトアシドーシス及び高浸透性昏睡あるいは死に至るケースもある。疫学的研究により、非定型抗精神病薬投与患者において緊急な治療を要する高血糖関連の有害事象が発現する危険性が増加することが示唆されている。 一般的注意： 1) 起立性低血圧 2) 痙攣発作 3) 嘔下困難 4) 高プロラクチン血症 5) 認知障害及び運動障害
3. 日本の添付文書の記載内容	
3.1 薬理作用	
3.2 用法・用量	
3.3 臨床試験成績	
3.4 不良反応	
3.5 注意事項	

Neuropsychopharmacol. 2002; 26(10): 1567-1576	6) 持続勃起 7) 血栓性血小板減少性紫斑病 8) 制吐作用 9) 体温調節 10) 自殺	6) 持続勃起 7) 血栓性血小板減少性紫斑病 8) 制吐作用 9) 体温調節 10) 自殺
英國の状況：承認状況 J. Psychopharmacol. 1994; 8(2): 167-170	承認状況： 1992年12月に統合失調症およびその他の精神病状態の治療と、統合失調症に伴う情動症状の軽減を効能効果として承認取得（錠剤 1mg/2mg/3mg/4mg）。その後、内溶液剤（1995年）、0.5mg錠剤（2000年）、持効性製剤（2002年）、即溶錠剤（2003年）の剤型追加の承認を得ている。	承認状況： 1992年12月に統合失調症およびその他の精神病状態の治療と、統合失調症に伴う情動症状の軽減を効能効果として承認取得（錠剤 1mg/2mg/3mg/4mg）。その後、内溶液剤（1995年）、0.5mg錠剤（2000年）、持効性製剤（2002年）、即溶錠剤（2003年）の剤型追加の承認を得ている。
英國の状況：添付文書 J. Psychopharmacol. 1994; 8(2): 167-170	添付文書の記載内容 効能・効果、対象疾患：統合失調症およびその他の精神病状態の治療と、統合失調症に伴う情動症状の軽減 用法・用量：（主な項目） 1) 成人： 本剤は1日1回又は2回投与が可能である。急性期、慢性期を問わず、全ての患者は1日2mgから開始する。投与2日目には1日4mgまで増量する。ただし、初回エピソードの患者など、より緩徐な用量漸増スケジュールを適応した方がよい場合もある。それ以降はその用量を維持するか、必要に応じて更に調節する。通常、効果的とされる用量は1日4～6mgであるが、4mgより低用量となる患者もある。 一般に1日10mgを上回る用量がそれ以下の用量より有効性が高いということは示されていない一方、錐体外路症状のリスクは高まる。1日16mgを上回る用量の安全性については広く評価されていないため、使用しないこと。 2) 高齢者： 初回用量としては1日0.5mg1日2回が推奨される。この用量は個々の症状に応じて0.5mgずつ1日2回增量し、1～2mg1日2回までの用量に調節することができる。 本剤の高齢者における忍容性は良好である。 3) 小児： 15歳未満の小児への使用は推奨されていない。 4) 腎障害・肝障害のある患者 初回用量としては1日0.5mg1日2回投与が推奨される。この用量は個々の症状に応じて0.5mgずつ1日2回增量し、1～2mg1日2回までの用量に調節することができる。腎障害ないし肝障害のある患者に対しては、更に多数例での使用経験が得られるまで慎重に投与する。	添付文書の記載内容 効能・効果、対象疾患：統合失調症およびその他の精神病状態の治療と、統合失調症に伴う情動症状の軽減 用法・用量：（主な項目） 1) 成人： 本剤は1日1回又は2回投与が可能である。急性期、慢性期を問わず、全ての患者は1日2mgから開始する。投与2日目には1日4mgまで増量する。ただし、初回エピソードの患者など、より緩徐な用量漸増スケジュールを適応した方がよい場合もある。それ以降はその用量を維持するか、必要に応じて更に調節する。通常、効果的とされる用量は1日4～6mgであるが、4mgより低用量となる患者もある。 一般に1日10mgを上回る用量がそれ以下の用量より有効性が高いということは示されていない一方、錐体外路症状のリスクは高まる。1日16mgを上回る用量の安全性については広く評価されていないため、使用しないこと。 2) 高齢者： 初回用量としては1日0.5mg1日2回が推奨される。この用量は個々の症状に応じて0.5mgずつ1日2回增量し、1～2mg1日2回までの用量に調節することができる。 本剤の高齢者における忍容性は良好である。 3) 小児： 15歳未満の小児への使用は推奨されていない。 4) 腎障害・肝障害のある患者 初回用量としては1日0.5mg1日2回投与が推奨される。この用量は個々の症状に応じて0.5mgずつ1日2回增量し、1～2mg1日2回までの用量に調節することができる。腎障害ないし肝障害のある患者に対しては、更に多数例での使用経験が得られるまで慎重に投与する。
使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 警告及び使用上の注意： 1) 本剤はそのα遮断作用により起立性低血圧を特に投与開始時の用量漸増期に誘発することがある。 2) QT間隔の延長と関連のある心疾患をはじめ、心疾患のある患者に対しては慎重に投与すること。臨床試験において本剤はQTc間隔の延長と関連性を示さなかった。 3) より強い鎮静が必要な場合には、本剤の用量を上げるより、むしろ別の薬剤（例：ベンゾジアゼピン系薬剤等）を追加すべきである。 4) ドバミン受容体拮抗作用のある薬剤は、主に舌ないし顔の不随意運動などのような遲発性ジスキネジアを誘発する。 5) 高齢者や腎障害・肝障害のある患者に対しては開始用量及びその後の増量幅とともに通常の半量を用いることが推奨される。 6) パーキンソン病患者に対して本剤を処方する際には、理論的には本剤によってこの疾患が悪化しうることから慎重に行うこと。 7) 従来の抗精神病薬はてんかんの閾値を下げることがわかっている。てんかん患者に対して本剤を投与する際には慎重に行なうことが推奨される。 8) 他の抗精神病薬と同様、本剤によって体重が増加することがあることを患者に説明しておくこと。	使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 警告及び使用上の注意： 1) 本剤はそのα遮断作用により起立性低血圧を特に投与開始時の用量漸増期に誘発することがある。 2) QT間隔の延長と関連のある心疾患をはじめ、心疾患のある患者に対しては慎重に投与すること。臨床試験において本剤はQTc間隔の延長と関連性を示さなかった。 3) より強い鎮静が必要な場合には、本剤の用量を上げるより、むしろ別の薬剤（例：ベンゾジアゼピン系薬剤等）を追加すべきである。 4) ドバミン受容体拮抗作用のある薬剤は、主に舌ないし顔の不随意運動などのような遅発性ジスキネジアを誘発する。 5) 高齢者や腎障害・肝障害のある患者に対しては開始用量及びその後の増量幅とともに通常の半量を用いることが推奨される。 6) パーキンソン病患者に対して本剤を処方する際には、理論的には本剤によってこの疾患が悪化しうることから慎重に行うこと。 7) 従来の抗精神病薬はてんかんの閾値を下げることがわかっている。てんかん患者に対して本剤を投与する際には慎重に行なうことが推奨される。 8) 他の抗精神病薬と同様、本剤によって体重が増加することがあることを患者に説明しておくこと。	

5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 (全文は資料として別添)	リスペリドンの小児使用について Cochran Review として評価されているものはない。 現在、小児精神病治療としては、小児期発症統合失調症（添付(1)）の試験が進行中であり、プロトコールが提示されている。
Cochrane Review の採用文献 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gm/2001/ (2001) 摘載時間：(第 2009) 摘載冊子	Cochran Library に添付(2),(3)の文献が紹介されている。 添付(2) : Toren P, et al, J Clin Psychiatry, 59(12):644-656, 1998 添付(3) : Bryden KE, et al, J Child Adolescent Psychopharmacol., 11(2):113-130, 2001
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書：添付(4) Martindale 33thEd, p704-705	Tourette's 使用例の記載あり。小児へ 4mg/日の過量投与で EPS 発現の記載あり。
教科書：添付(5) The American psychiatric psychiatric publishing textbook of clinical psychiatry 4thEd, p1420-1421	リスペリドンは小児の統合失調症、広汎性発達障害、Tourette's 障害に対し、既存薬剤に比べ効果が高いかもしれない。Tourette's はリスペリドンが第一選択薬
教科書：添付(6) Maudsley prescribing guidelines 7thEd, 2003 p169, p174	精神病の第一選択薬は非定型抗精神病薬、Tourette's、Tic はリスペリドンである (p169)。小児への投与量は統合失調症で 2~4mg/日、攻撃性（興奮時）で 0.25~2mg/日 (p174)。
ガイドライン：添付(7) The Expert Consensus Guideline Series, Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, J Clin Psychiatry, 64(Suppl. 12), 2003 P28	リスペリドン投与量：小児期 1~2mg/日、青年（13-18 歳）期 2.5~4mg/日 思春期を含む場合は 0.02~0.08mg/kg から開始する。用量調整は 24 時間以上の間隔 での追加投与で、通常は 1 日最大 8mg を目標とする。ただし、1 日最大 8mg を上回る用量につ いては検討されていない。参考文献 (S)
ガイドライン：添付(8) 注意欠陥/多動性障害 - AD/HD - の診断・治療ガイドライン、AD/HD の診断・治療研究会編集、じほう、p182	チック障害には、リスペリドン 0.5~4mg
ガイドライン：添付(9) 向精神薬治療ガイドライン 第4版日本語版、原著オーストラリア治療ガイドライン委員会、医薬ビジラントセンター、p221, p225	広汎性発達障害は非定型抗精神病薬を投与 (p221)、リスペリドンでは 1~2mg/日。 小児思春期におけるリスペリドンの用量は 0.02~0.08mg/kg を 2 分割し、最大 4mg/日とする (p225)。
一流雑誌の総説：添付(2) Cochran Library 掲載 Toren,P. et al., J.Clin.Psychiatry, 59,644-656,1998	統合失調症でのリスペリドン投与量は 4~10mg/日 (0.05~0.17mg/kg/日)、広汎性発達障害では 0.75~2.7mg/日 (0.03~0.06mg/kg/日)、その他精神疾患では 0.5~10mg/日 (p650)。
一流雑誌の総説：添付(3) Cochran Library 掲載 Bryden KE, et al, J Child Adolescent Psychopharmacol., 11(2):113-130, 2001	P115-117 の Table1 に臨床報告レポートに掲載されたリスペリドンの投与量が記載 されている。
一流雑誌の総説：添付(10) Schwartz,T.L, et al., Psychosomatics, 43(3),171-174,2002	自閉症でのリスペリドン投与量は、0.5~1mg/日で開始し、必要時 4mg まで增量。
一流雑誌の総説：添付(11) Jankovic,J. N.Eng.J.Med. 345(16),1184-1192,2001	Tourette 症候群のリスペリドン初期投与量は 0.5mg/日
一流雑誌の総説：添付(12) Kutcher,S, et al,	50kg 前後でリスペリドンの投与量が異なる (p23)

Eur.Neropsychopharmacol. 14,11-18,2004																					
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）																					
5-2-1. 対象とする年齢の小児のPKデータ																					
PKデータ：添付(13) Casaer,P. et al, Pediat. Neurol. 11(2),89,1994	6例の自閉症小児患者（平均4.7才、3-7才）にリスペリドン0.015mg/kg(3症例)、0.030mg/kg(3症例)を投与し、血中リスペリドン(RIS)、活性代謝産物9-OHリスペリドン(9-OH-RIS)濃度をRIAにて測定した。PHARMACOKINETICSは以下の通りである。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cmax(ng/ml)</th> <th>Tmax(hr)</th> <th>T1/2(hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.015mg/kg群 RIS</td> <td>10.2±2.2</td> <td>1</td> <td>約2</td> </tr> <tr> <td>9-OH-RIS</td> <td>8.2±2.3</td> <td>1-4</td> <td>11-16</td> </tr> <tr> <td>0.030mg/kg群 RIS</td> <td>15.1±3.9</td> <td>1</td> <td>約2</td> </tr> <tr> <td>9-OH-RIS</td> <td>11.7±3.5</td> <td>1-4</td> <td>11-16</td> </tr> </tbody> </table> <p>成人に比べ、小児では活性代謝物9-OHリスペリドンの半減期が30-35%短かった。</p>		Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)	T1/2(hr)	0.015mg/kg群 RIS	10.2±2.2	1	約2	9-OH-RIS	8.2±2.3	1-4	11-16	0.030mg/kg群 RIS	15.1±3.9	1	約2	9-OH-RIS	11.7±3.5	1-4	11-16
	Cmax(ng/ml)	Tmax(hr)	T1/2(hr)																		
0.015mg/kg群 RIS	10.2±2.2	1	約2																		
9-OH-RIS	8.2±2.3	1-4	11-16																		
0.030mg/kg群 RIS	15.1±3.9	1	約2																		
9-OH-RIS	11.7±3.5	1-4	11-16																		
5-2-2. 重盲検等の対照薬を用いた比較試験																					
広汎性発達障害：添付(14) Arnold,L.E. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 42(12),1443-1450,2003	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=94例（自閉症） / 平均年齢=8.8歳（5~17歳） リスペリドン投与量：記載なし 8週での効果を9ポイントスケールにて比較検討（1=ノーマライズ、5=不变、9=ひどい）。エンドポイント時の評価はリスペリドン：2.8±1.2、プラセボ：4.5±1.3 ($p < .001$)。																				
広汎性発達障害：添付(15),(16) Research units. et al, N.Eng.J.Med. 347,314-321,2002 山崎晃資：臨床精神薬理,6(7),965-974,2003	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=101例（自閉症） / 平均年齢=8.8±2.7歳（5~17歳） リスペリドン投与量=平均1.8±0.7mg/day (0.5~3.5mg) 8週後にirritabilityスコアが25%減少した、もしくはCGI-Iスケールが著明に改善したと評価された患者は、リスペリドン群が有意に多かった。錐体外路症状はみられなかつたが、リスペリドン群に食欲、疲労、眠気、めまい、流涎がより頻度高く認められた。																				
広汎性発達障害：添付(17) Hekkings,J.A. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 11(3),229-238,2001	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=19例 / 年齢=6~65歳 リスペリドン維持用量=1.8mg/day (1~3mg) 体重の増加作用をプラセボと比較。1年経過後の体重は8-12才：平均8.4kg、13-16才：平均8.4kg、平均21-51才：5.4kgの増加だった。																				
行為障害：添付(18) Snyder,R. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 41(9),1026-1036,2002	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=110例 / 年齢=5~12歳 リスペリドン投与量=0.98mg/day (0.4~3.8mg/day) 6週の効果を比較した結果、リスペリドン群プラセボ群に比し、N-CBRFの問題行動スコアは1週後より有意に減少した。主な副作用は傾眠、食欲増加、頭痛、消化器症状、体重増加がみられた。																				
行為障害：添付(19) Turgay,A. et al, Pediatrics, 110(3),1-12,2002	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=77例 / 年齢=8.7歳（6~14歳） リスペリドン投与量=1.38mg/day (0.02~0.06mg/kg/day) N-GBRFの問題行動スコアはRIS群で(33.3→26.1)、プラセボ群では(33.5→26.1)と変化した。副作用として眠気、頭痛、体重増加、錐体外路症状、プロラクチン上昇がみられた。																				
行為障害：添付(20) Aman,M.G. et al, Am.J.Psychiatry, 159,1337-1346,2002	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=118例 / 年齢=8.7歳（5~12歳） リスペリドン投与量=1.16mg/day (0.006~0.092mg/kg/day) リスペリドン群はプラセボ群に比し、N-GBRFの問題行動スコアは1週後より有意に減少した。主な副作用は傾眠、頭痛、嘔気、消化器症状、体重増加。																				
行為障害：添付(21) Findling,R.L. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 39(4),509-516,2000	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=20例 / 年齢=9.2歳（6~14歳） リスペリドン投与量=0.028mg/kg/day (0.75~2.0mg/day) 攻撃性の評価基準となるPAAPPスコアはプラセボ群に比し、リスペリドン群で減																				

	少傾向が強くみられた。副作用は体重増加と食欲増加がみられた。
トウレット障害：添付(22) Seahill,L. et al, Neurology, 60,1130-1135,2003	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=34例 / 年齢=19.7±17.0歳（6~62歳） リスペリドン投与量=平均2.5mg/日 YGTSS 総チックスコアはリスペリドン投与群がプラセボ投与群に比し、有意に減少した。また TSSS 概括重症度評価もリスペリドン群が有意に減少した。リスペリドン投与群で平均2.8kgの体重増加がみられた。
トウレット障害：添付(23) Bruggeman,R. et al, J.Clin.Psychiatry, 62(1),50-56,2001	二重盲検試験（対照薬：ビモジド） n=50例 / 年齢：リスペリドン群=平均20歳（11~50歳） ビモジド群=平均23.5歳（11~45歳） 投与量：リスペリドン=平均3.8mg/日（0.5~6mg） ビモジド=平均2.9mg/日（1~6mg） 両群ともにTSSSにおいてチック症状の著明な改善が認められた。エンドポイントにおいてTSSS 概括重症度評価が非常に軽度か、もしくは全く症状がなくなるまでになった割合はリスペリドン群で54%、ビモジド群で38%だった。錐体外路症状はリスペリドン群の方が少なかった。
トウレット障害：添付(24) Gaffney,G.R. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 41(3),330-336,2002	単盲検試験（対照薬：クロニジン） 年齢=7~17歳 投与量：リスペリドン=平均1.5±0.9mg/日 クロニジン=平均0.175±0.075mg/日（ともに試験終了時） YGTSSによる評価においてリスペリドンの効果はクロニジンと同等であった。
異常行動（Aberrant Behavior）：添付(25) Zarcone,J.R. et al, Am.J.Mental Retardation, 106(6), 525-538,2001	二重盲検試験（対照薬：プラセボ） n=20例 / 年齢=6~65歳 リスペリドン投与量：小児/青年期=平均1.8mg/日（1.0~2.6mg） 成人：平均3.5mg/日（2.5~4.52mg） Aberrant Behavior Checklist-Community の平均総スコアの50%低下により、参加患者の50%が奏効者と確認された。副作用には体重増加（84%の患者）および鎮静（40%の患者）が含まれた。
5-2-3. その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
広汎性発達障害：添付(26) Malone,R.P. et al., J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 41(2),140-147,2002	オープン試験 n=22例（自閉症）/平均年齢=7.1±3.3歳（2.9~16.3歳） リスペリドン投与量=平均1.2mg/日 6ヶ月の長期の効果を検討。CGI及びCPRSにて有意な改善が認められた。ジスキネジアは認められなかつた。
広汎性発達障害：添付(27) Mashi,G. et al., J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 40(10),1206-1214,2001	オープン試験 n=24例 / 平均年齢=4.6歳（3.6~6.6歳） リスペリドン投与量=平均0.5mg/日 16週での効果を検討。CPRSは25%以上、CARS総スコアは14%の改善が認められた。10%に体重増加がみられた。
広汎性発達障害：添付(28) Zuddas,A. et al, J.Child Adolesc.Psychopharmacol. 10(2),79-90,2000	オープン試験 n=13例（自閉症11例、PDDNOS2例） 平均年齢=12.3±3.8歳（7~17歳） リスペリドン投与量：6ヶ月後平均=2.7±2mg/日 ：1年後の平均=2.7±0.5mg/日 長期での効果を検討。10/11例のPDDによる行動障害を著明に改善。12ヶ月後まで投与を継続した例では効果は安定していたが、6ヶ月で中止した例では症状の再発が見られた。試験期間中最も頻度の高い副作用は体重増加だった。
広汎性発達障害：添付(29) McDougle,C.J. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 36(5),685-693,1997	オープン試験 n=18例（自閉：11例、アスペルガー障害：3例、小児期崩壊性障害：1例、PDDNOS：3例） 平均年齢=10.2±3.7歳 リスペリドン投与量=平均1.8±1.0mg/日

	CGI**において 12/18 例に効果がみられた。症状では常勤行為、攻撃性、衝動性、また社会的関係性の障害に関わるいくつかの要素において顕著な改善が認められた。最も頻度が高い副作用は体重増加だった。
広汎性発達障害：添付(30) Findling,R.L. et al, Psychopharmacol.Bulletin, 33(1),155-159,1997	オープン試験 n=6 例（自閉症） 平均年齢=5.9 歳 リスペリドン投与量=平均 1.1mg/日 8 週での効果を検討。Children's Psychiatric Rating Scale (p <.005)、CGI (p <.001) と有意な改善が認められた。 副作用は体重増加と鎮静。
広汎性発達障害：添付(31) Masi,G. et al, J.Clin.Psychiatry, 64,1039-1047,2003	レトロスペクティブ試験 n=53 例 平均年齢=4.6±0.7 才 リスペリドン投与量=0.55±0.2mg/日 3 年間調査。25 例 (47.2%) が試験期間を継続。
広汎性発達障害：添付(32) 西村美緒,他, 脳と発達, 35,473-477,2003	症例報告（国内） n=9 例 平均年齢=5-10 歳 リスペリドン投与量=0.02-0.05mg/kg/日 8/9 例改善
行為障害：添付(33) Ercan,E.S. et al, Cur.Therapeutic Res. 64(1),55-64,2003	オープン試験 n=21 例 平均年齢=10.8 歳 (6-16 歳) リスペリドン投与量=平均 1.27mg/日 (0.75-2.0mg/日) 16 名 (80%) で CGI スコアの改善が認められた。体重増加、過鎮静などの副作用がみられたが、重篤な例はなかった。
トウレット障害：添付(34) Bruun,R.D. et al, J.Clin.Psychiatry, 57,29-31,1996	オープン試験 n=38 例 平均年齢=平均 24.7 歳 (8-53 歳) リスペリドン投与量=平均 2.7mg/日 (0.5-9mg) YGTSS による評価で 22/38 例 (58%) において改善が認められ、かつ前治療薬よりもリスペリドンを好んだ。
トウレット障害：添付(35) Lombroso,P.J. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 34(9),1147-1152,1995	オープン試験 n=7 例 平均年齢=平均 12.9 歳 (11-16 歳) リスペリドン投与量=1-2.5mg/日 YGTSS,CY-BOCS にて評価した結果、チックスコアは 18% から 66% の間で有意に減少した。最も頻度の高い副作用は体重増加 (8-14 ポンド)。
攻撃的行動 (Aggressive Behavior) : 添付(36) Buitelaar,J.K., J.Child Adoles.Psychopharmacol, 10(1),19-26,2000	オープン試験 n=26 例 平均年齢=10-18 歳 リスペリドン投与量=0.5-4mg/日 14/26 例 (54%) に興奮の著明な改善が認められた。副作用は 2 例に体重増加が認められた。
攻撃的行動 (Aggressive Behavior) : 添付(37) Schreier,H.A., J.Child Adoles.Psychopharmacol, 49-59,1998	オープン試験 n=11 例 平均年齢=平均 9.8 歳 (5.5-16 歳) リスペリドン投与量=0.75-2.5mg/日 8/11 例 (73%) がリスペリドンの治療に反応した。臨床的に中等度から著明改善と判定されたのは 7 例/8 例だった。副作用は軽度の鎮静と体重増加だった。
双極性障害：添付(38) Frazier,J.A. et al, J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry, 38(8),960-965,1999	レトロスペクティブ試験 n=28 例 平均年齢=10.4±3.8 歳 リスペリドン投与量=平均 1.7±1.3mg/日

	82%に躁状態と興奮の改善が認められ、62%には精神症状の改善が認められた。8%だけが ADHD の症状を呈していた。
統合失調症：添付(39) 上田均, 新規抗精神病薬のすべて 先端医学社, 120-123,2003	症例報告(国内) n=2 例 年齢=13 歳,14 歳 リスペリドン投与量=1-2mg/日 リスペリドンは 0.5-1mg/日の低用量から投与開始すること
5-2-4. 総説文献 (5-1で紹介した文献を除く)	
学習障害：添付(40) 宮尾益知, 小児科, 44(4),531-532,2003	トウレットにはリスペリドン(p532)
Lesch-nyhan 症候群：添付(41) 花岡繁, 小児内科, 35(S),508-509,2003	自傷行為にはリスペリドン(p509)
自閉：添付(42) Posey,D.J. et al, Current Opinion in Investigational Drugs, 3(8),1212-1216,2002	リスペリドン自閉の総説：リスペリドンの自閉への使用は良い
自閉：添付(43) Hollander,E. et al, LANCET, 362,732-733,2003	リスペリドンのような非定型抗精神病薬は定型にくらべて副作用が少ない
チック障害/トウレット障害：添付(44) 金生由紀子, 臨床精神薬理, 3(11),1135-1144,2000	リスペリドンはアメリカでの使用頻度が増加
ADHD：添付(45) 佐久間文子,他, 分子精神医学, 2(4),323-329,2002	リスペリドン用量は 0.5-6mg/日
統合失調症：添付(46) Findling,R.L. et al, Exp.Opin.Pharmacother. 1(5),935-945,2000	開始用量は 1-2mg/日、 その他の精神疾患は 0.25mg/日
行為障害/精神遅滞：添付(47) Bassarath,L., Can.J.Psychiatry, 48(6),367-373,2003	リスペリドンはこれら 2 疾患の EBM の高い文献を有する(p370)
5-2-5. その他参考資料	
抗精神病薬用量と人種：添付(48) 精神科薬物療法研究会編：精神分裂病と気分障害の治療手順 星和書店, 156-162,1998	西洋人種と東洋人種の比較、西洋人種と日本人との比較
リスペリドンの安全性(PMS データ)：添付(49) Mackay,F.J. et al, Human Psychopharmacol.Clin.Exp. 13,413-418,1998	7684 例の PMS データのうち 15 歳未満の小児患者は 98 例であった。そのうち 49 例は ADHD 患者であり、有効性評価 47 例の ADHD 患者における有効例は 39 例 (83%) であった。 肝機能検査値異常によるリスペリドン投与中止例が 7 歳の小児に認められたが (1 /98 例) それ以外に重篤な症例はなかった。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	海外では、破壊的行動障害のみならず自閉症などでも有効性が報告されている。また統合失調症に使用されている定型抗精神病薬に比べて、副作用が少なく安全な薬剤である。種々の疾患で有効の可能性指摘され、また従来の薬剤に比べて副作用も少なく、小児にとっては非常に有用な薬剤と考えられる。 破壊的行動障害は、有病率も高く、行動修正療法などの治療も奏功しにくいため、薬物治療は有力な治療法である。また広汎性発達障害の行動異常にも有力であると考えられ、早期の適応申請が望まれる。
開発が行われなかった理由	海外でのリスペリドンの小児領域の適応拡大は DBD (Disruptive Behavior Disorders) という分類で対応しているが、DBD は一般的に受け入れられている診

	<p>断名ではない。日本では正式な診断名がないものを適応症として承認を得ることは困難である。小児の精神疾患の適応を日本で取得するには、まず小児での薬物動態を評価し、次に各診断名毎にPhaseIIとPhaseIIIを実施することが原則とされている。このようなステップを行為障害、反抗挑戦性障害、特定不能の破壊的行動障害、さらには広汎性発達障害やチック障害についてそれぞれ個別に実施することは現実的に不可能である。</p> <p>リスペリドンが成人での統合失調症の適応を日本で取得した当初、小児への適応拡大については「抗精神病薬なので成人で十分使用経験を積んで安全性を確認した上で検討するべきである」としていたが、上述のように各診断名毎での数多くの臨床試験を実施することが現実的に困難であることから日本での開発はおこなわないので現状である。</p>	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
古荘純一	製薬会社（ヤンセンファーマ）	小児の保険適応の申請の意向があるかどうかを確認したが、現実的に困難であり、医師主導であればそれを支援する考えはあるとの返事を得た。