

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ヤンセンファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-260
	成分名 (一般名)	リスペリドン
	販売名	リスパダール®
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	せん妄
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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12mgをこえないこと。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      ) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし      ) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由) リスペリドンのせん妄を効能・効果とした開発は、主に以下の点から、困難であると考えられる。なお、詳細な理由は「要望の妥当性」の項に記載した。	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧米等 6 か国で承認されていないこと</li> <li>・ 関連する治療ガイドラインでの記載は限定されたものであること</li> <li>・ 適切な試験デザインで実施された臨床試験成績がないこと</li> <li>・ せん妄の原因の特定が必要で、それによる適切な用法用量の検討が必要であり、現時点のエビデンスでは適切な用法用量が推定困難なこと</li> </ul>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性  (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>せん妄とは、脳機能の失調によって起こる注意障害を伴った軽い意識混濁を基盤とする症候群であり、不安や精神運動興奮などの精神症状を発現する。</p> <p>せん妄そのものやそのために生じる合併症によって入院が長引き、生命予後に影響を与える可能性はあるものの、せん妄そのものが生命に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。しかしながら、せん妄の原因が致命的な身体異常であることが多いため、緊急度の高い症状としての認識が必要とされている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>国内において、せん妄に関わる効能・効果として、チアプリド（グラマリール<sup>®</sup>）が「脳梗塞後遺症に伴うせん妄」に対して承認されている。また、国内外ではハロペリドールについては十分なエビデンスがあり、ガイドライン上も標準治療とされているが、リスペリドンについては国内外において、エビデンスレベルの高い臨床試験は実施されておらず、有用性は明らかではない。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	せん妄の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	せん妄の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	せん妄の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	せん妄の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	せん妄の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪州	販売名 (企業名)	せん妄の承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果	

み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<p>要望書では4つのガイドラインが記載されていたが、いずれのガイドラインも治療には抗精神病薬の使用が述べられているものの、明確にリスペリドン推奨している記述は見られない。また、APAのガイドラインではリスペリドン、オランザピン、クエチアピンは最近一部の医師によって用いられていると記述されているが、引用している論文は、数例程度のケースレポートであり、管理された質の高い臨床試験に基づいたエビデンスはないと考える。</p> <p>以上よりリスペリドンにおいて標準的な使用とは考えられない。</p> <p>(要望書に記載のあったガイドライン)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Sendelbach S, Guthrie PF. Acute confusion/delirium. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Mar. 66 p. [131 references]</li> <li>2) American Medical Directors Association (AMDA). Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2008. 36 p. [36 references]</li> <li>3) Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, Rushton CH, Kaufman DC, American Academy of Critical Care Medicine. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 Mar;36(3):953-63. [149 references]</li> <li>4) American Psychiatric Association(APA). Practice guideline: Treatment of Patients With Delirium,</li> </ol>

			<p>1999 May(revision 2004 August)</p> <p>なお、ガイドライン 1) については入手不可だったため、以下のガイドラインを参照した。</p> <p>1) Sendelbach S, Guthrie PF. Evidence-Based Guideline Acute Confusion/Delirium. <i>Journal of Gerontological Nursing</i> 2009; <b>35</b>(11): 11-8.</p> <p>2) National Quality Measures Clearinghouse; Acute confusion/delirium;  <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14340&amp;search=Antipsychotic+Agents">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14340&amp;search=Antipsychotic+Agents</a></p>
英国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考	<p>要望書では2つのガイドラインが記載されていた。NICE では、せん妄に対するリスペリドンの報告としては数報の論文が引用されているが、明確にリスペリドンを推奨する記載はない。</p> <p>また、Royal College of Physicians of London では、せん妄のマネジメントとしてハロペリドールが推奨されているが、リスペリドンを推奨する記載はない。以上よりリスペリドンにおいて標準的な使用とは考えられない。</p> <p>(要望書に記載のあったガイドライン)</p> <p>1) National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Delirium: diagnosis, prevention and management. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jul. 29 p. (Clinical guideline; no. 103).</p> <p>2) Royal College of Physicians of London: The</p>	

			prevention, diagnosis and management of delirium in older people (NATIONAL GUIDELINES). 2006 June.
独国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
加国	ガイドライン名	Canadian Coalition for Seniors' Mental Health (CCSMH). National Guidelines for Seniors' Mental Health: The Assessment and Treatment of Delirium. 2006 May.	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) Although the research base in older individuals is limited, haloperidol continues to be a first line agent for the treatment of the symptoms of delirium in older persons. 2) Atypical antipsychotics may be considered as	

		alternative agents as they have lower rates of extra-pyramidal signs.
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>1) Initial dosages of haloperidol are in the range of 0.25mg to 0.5 mg od-bid. The dose can be titrated as needed, and severely agitated persons may require higher dosage.</p> <p>2) Administration/Dosing Strategies: There is little evidence to guide dosing strategies in the use of atypical antipsychotics in the older person with delirium. Suggested initial dosing ranges in an older person with delirium include: <u>risperidone initiated at 0.25 mg od-bid</u>, olanzapine at 1.25-2.5 mg per day, or quetiapine at 12.5- 50 mg per day.</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>1) Breitbart W, Marotta R, Platt M, Weisman H, Derevenco H, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. <i>Am J Psychiatry</i> 1996; <b>153</b>(2): 231-7.</p> <p>2) Han C, Kim Y. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. <i>Psychosomatics</i> 2004; <b>45</b>(4): 297-301.</p>
	備考	<p>抗精神病薬はせん妄の症状を軽減する最適な治療で、ハロペリドールは今日までに得られたエビデンスから最適な抗精神病薬であることが示されている。</p> <p>一方、非定型抗精神病薬は、錐体外路症状が少ないことから選択肢の一つとしている。</p> <p>ガイドラインでは、せん妄を有する高齢者でのリスペリドンを含む非定型抗精神病薬の投与量を示すエビデンスはほとんどないことが述べられ、推奨する開始用量のみが示されている。</p> <p>また、ガイドラインで引用されているリスペリドンに関する無作為化比較試験は Han (2004) (試験概要は 3. (1) を参照) の 1 報のみであり、エビデンスは少ないと考える。</p>

	豪州	ガイドライ ン名	Clinical Epidemiology and Health Service Evaluation Unit, Melbourne Health in collaboration with the Delirium Clinical Guidelines Expert Working Group. Commissioned on behalf of the Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC), by the AHMAC Health Care of Older Australians Standing Committee (HCOASC). Clinical Practice Guidelines for the Management of Delirium in Older People. 2006 October.
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	<u>Antipsychotic medication is indicated to treat behavioural disturbance (eg severe agitation) and/or emotional disturbance (eg severe anxiety) in delirium</u> when: it is causing significant distress to the patient; it is placing them or others at risk; it is preventing essential investigations or treatment; and the symptoms cannot be managed using non-pharmacological methods. <u>Antipsychotic medications can help relieve the anxiety, fear and hallucinations associated with delirium and produce a sedative effect, allowing the person to rest and be receptive to care giving.</u> However, the over use of antipsychotic medication has the potential to be a perpetuating factor in the course of delirium through a reduction in ambulation, reduced oral intake and impaired communication.
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	Commence at low dose, eg. Haloperidol 0.25 mg orally; or if existing extrapyramidal signs, olanzapine 2.5 mg orally; or <u>risperidone 0.25 mg orally.</u>
		ガイドライ ンの根拠論 文	1) Australian Society for Geriatric Medicine (2005). Position Statement No.13. Delirium in Older People. 2) Inouye SK, Current concepts: Delirium in Older Persons. <i>New England Journal of Medicine</i> 2006. <b>354</b> (11): 1157-65.
		備考	せん妄での重度の行動障害、情動症状に対して、ハロペリドールの0.25-0.50 mg、オランザピンの2.5 mg、またはリスペリドン0.25 mgからの投与開始が



			考慮される旨記載されているが、用量調節のための頻繁なモニタリングが必要とされている。また、ガイドラインに引用されているリスペリドンの無作為化比較試験は Han (2004) (試験概要は 3. (1) を参照) の 1 報のみで、その他 (3 報) はケースレポートやオープン試験でありエビデンスレベルは低い。
--	--	--	---

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

学会の要望書で記載があった検索式とその検索結果は以下に示す。

- 1) 無作為化比較試験については、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) を検索した。

・ CCTR

Delirium AND antipsychotic = 39 hits (2011/09/02)

この 39 件からタイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連する文献を 12 件選択した。

- 2) 国内文献については、医学中央雑誌 (医中誌) を検索した。

・ 医学中央雑誌 Web(ver.5)

#1: ((せん妄/TH or せん妄/AL)) and (PT=会議録除く SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)= 880 hits  
#2: (#1) and (PT=症例報告除く, 会議録除く RD=メタアナリシス ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験 診療ガイドライン SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)= 6 hits.

この 6 件からタイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連する文献を 0 件選択した。

- 3) その他、ランダム化比較試験については、PubMed を検索した。

・ PubMed

("Delirium/drug therapy"[Mesh]) AND "Antipsychotic Agents/therapeutic use"[Mesh], Limit Humans, Clinical Trials = 27 hits

この 27 件からタイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連するランダム化比較試験を 6 件選択したが、いずれも、1) の CCTR に登録されているものであった。

- 4) 現在進行中の臨床試験を探知するため、World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) search portal を検索した。

・ WHO ICTRP search portal

Keyword: delirium =112 hits  
delirium AND risperidone =1 hit  
delirium AND haloperidol =6 hits  
delirium AND olanzapine =1 hit  
delirium AND quetiapine =0 hit  
delirium AND aripiprazole =0 hit

以上より、わが国では現在、1件のハロペリドールによるせん妄予防試験が行われていることが分かる。

JPRN-UMIN000001039; A randomized placebo-controlled study of small dose and short duration Haloperidol prophylaxis for elderly at risk for postoperative delirium.

学会からの要望書に記載された公表論文を以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; **45**(4): 297-301.
- 2) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthvelu P, Chapple S, Philips B, Adyemo T, Farewell D, Bisson JI. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of psychosomatic research* 2010; **69**(5): 485-90.
- 3) Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, Gulczynski D, Bierbaum BE, Sweeney GA, Hoikala KA, Cotter JJ, Potter AW. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010; **51** (5): 409-18.
- 4) Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, Bahk WM. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *International clinical psychopharmacology* 2005; **20** (6): 311-4.
- 5) de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Dijkstra M, van Dis H, Vreeswijk R, Kat MG, Eikelenboom P, van der Ploeg T, van Gool WA. Early symptoms in the prodromal phase of delirium: a prospective cohort study in elderly patients undergoing hip surgery. *The American journal of geriatric psychiatry* 2007; **15** (2): 112-21).
- 6) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Critical care medicine* 2010; **38** (2) :419-27.
- 7) Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care* 2007; **35** (5): 714-9.
- 8) Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun

BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine* 2010; **38** (2) :428-37.(ネガティブトリアル)

- 9) Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; **53** (10): 1658-66.
- 10) Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006; **10** (42): 188-90.
- 11) Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. *Intensive care medicine* 2004; **30** (3): 444-9.
- 12) Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology* 2010; **25** (4): 298-302.

<日本における臨床試験等>

- 1) JPRN-UMIN000001039; A randomized placebo-controlled study of small dose and short duration Haloperidol prophylaxis for elderly at risk for postoperative delirium.(現在進行中の臨床試験)

学会からの要望書に記載された<海外における臨床試験等>で示された公表論文 12報のうち、リスペリドンに関する公表論文 3 報について、概略を記載する。

【リスペリドンに関する公表論文の概略】

- 1) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; **45**(4): 297-301.
- 7) Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care* 2007; **35** (5): 714-9.
- 12) Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology* 2010; **25** (4): 298-302.

文献	試験デザイン等	有効性・安全性	投与量	平均年齢
1)	せん妄*治療におけるリスペリドン (n=12) とハロペリドール (n=12) との無作為化二重盲検試験  *DSM-III-R のせん妄に該当する患者かつ、	【有効性】 Memorial Delirium Assessment Scale (以下、MDAS) では、2 群ともベースラインから顕著に改善した。また、2 群間に統計学的有意差はなかった。 レスポンスするまで (定義: MDAS 13 点以下) の平均日数の比較では、	1 日 2 回 可変用量  初期用量 リスペリドン: 1 回 0.5 mg  ハロペリドール	ハロペリドール群: 66.5 歳  リスペリドン群: 65.6 歳

	Delirium Rating Scale が 13 点以上	<p>ハロペリドール群で 4.22 日、リスペリドン群で 4.17 日で有意差はなかった。</p> <p>3 日間でレスポンスした被験者の割合は、ハロペリドール群で 58.3%、リスペリドン群で 33.3%だった。</p> <p>結論として、「本試験はサンプルサイズが小さいため一般化には限界がある」と記載あり。</p> <p><b>【安全性】</b> 24 例の被験者のうち、臨床的意義ある副作用を起こした者はいなかった。</p> <p>ハロペリドール群の 1 例で軽度のアカシジアを発現したが、この被験者の忍容性は試験期間において良好だった。</p>	<p>ル: 1 回 0.75 mg</p> <p>投与期間: 7 日</p> <p>リスペリドン 平均投与量 1.02 mg/日</p> <p>ハロペリドール 平均投与量 1.71 mg/日</p>	
7)	心肺のバイパス手術後のせん妄患者を対象としたリスペリドン (n=63) とプラセボ (n=63) との無作為化二重盲検比較試験	<p><b>【有効性】</b> 術後のせん妄の発現割合を比較。リスペリドン群ではせん妄が発現した患者は 7/63 例、プラセボ群は 20/63 例で有意差がみられた (p=0.009)。</p> <p><b>【安全性】</b> 術後のリスペリドン群とプラセボ群の有害事象の発現割合はせん妄以外は差がなかった。</p> <p>術後せん妄の有無別での安全性の集計では、せん妄あり群ではせん妄なし群と比較して、覚醒後からその後の応答までの時間、術後呼吸不全、術後腎不全、ICU 滞在時間、入院日数で大きいまたは長かった。</p>	術後の麻酔からの覚醒時にリスペリドン 口腔内崩壊錠 1 mg を投与。	40 歳以上
12)	せん妄患者**を対象としたリスペリドン (n=17) とオランザピン (n=15) との評価者ブラインドの無作為化比較試験	<p><b>【有効性】</b> Delirium Rating Scale-Revised-98 ではどの評価ポイントでも 2 群間に有意差なかったが、Day 1 では有意傾向 (p=0.076) でオランザピンが優勢だった。</p> <p>2 群ともベースラインと比較してどのポイントでも有意差が認められた。</p> <p>年齢別 (70 歳以上、未満) では、レスポンスを示した患者の割合は、リスペリドンの 70 歳未満群で 100% だった。リスペリドン、オランザピンはそれぞれ 92.3%、80.0% だった。逆に 70 歳以上ではリスペリドンは 33.3% に対してオランザピンは 70% であった。</p> <p><b>【安全性】</b> 2 剤ともに良好な忍容性が示された。</p> <p>有害事象名とその発現割合をリスペリドン、オランザピンの順に記載すると、振戦 (11.8%、6.7%)、運動</p>	<p>平均開始用量 リスペリドン 0.6 ± 0.2 mg/日 (range, 0.25-1 mg/日)</p> <p>オランザピン 1.8 ± 0.6 mg/日 (range, 1.25-2.5 mg/日)</p> <p>最終観察時平均投与量 リスペリドン 0.9 ± 0.6 mg/日 (range, 0.25-2 mg/日)</p> <p>オランザピン 2.4 ± 1.7 mg/日 (range, 1.25-7.5 mg/日)</p> <p>投与期間: 7 日</p>	36-82 歳 (中央値, 70 歳).

		<p>緩徐(11.8%、6.7%)、アキネジアはオランザピン 13.3%のみでみられた。</p> <p>すべての EPS は軽度から中程度だった。</p> <p>また、日中の傾眠の悪化又は睡眠時間の増加は、リスペリドン、オランザピンそれぞれ 29.4%、33.3%であった。</p>		
--	--	---	--	--

以上より、術後せん妄を除いては、リスペリドンのせん妄に対する有効性を示したエビデンスレベルの高い大規模研究は行われていないと結論付けた。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

学会からの要望書に記載された公表論文 10 報のうち、リスペリドンに係る公表論文は 9 報であった。

なお、学会より提出された要望書に記載された検索式を以下に示す。

### ① Cochrane Database of Systemetic Reviews (CDSR)

Delirium AND antipsychotic = 2 hits (2011/09/02)

この 2 件から、タイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連する文献を 1 件選択した。

### ② Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

Delirium AND antipsychotic = 9 hits (2011/09/02)

この 9 件からタイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連する文献を 7 件選択した。

### ③ PubMed

メタ分析を検索した。

("Delirium/drug therapy"[Mesh]) AND "Antipsychotic Agents/therapeutic use"[Mesh], Limit: Humans, Meta-Analysis = 3 hits

この 3 件からタイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連する文献を 3 件選択した。うち 1 件は上記①の CDSR で選択した系統的総説であった。

学会からの要望書に記載された公表論文を以下に示す。

#### ①CDSR より

- 1) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2 Art. No.: CD005594. DOI: 10.1002/14651858.CD005594.pub2. (2009 January)

#### ②DARE より

- 2) Schrader SL, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk

- DM. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at - risk elderly patients. *Neurologist* 2008; **14**(2): 134-7.
- 3) Seitz DP, Gill SS, Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; **68**(1): 11-21.
  - 4) Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliative and Supportive Care* 2005; **3**(3): 227-37.
  - 5) Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; **65**(3): 273-82.
  - 6) Holroyd - Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *Canadian Medical Association Journal* 2010; **182**(5): 465-70.
  - 7) Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, Guzman O, Farber M, Ademuyiwa A, Singh R. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults: a systematic evidence review. *Journal of General Internal Medicine* 2009; **24**(7): 848-53.
  - 8) Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital - associated delirium in medically or surgically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; **40**(11): 1966-73.
- ③PubMed より(①、②との重複除く)**
- 9) Pelland C, Trudel JF. Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2009; **7**(2): 109-19.
  - 10) Locca JF, Zumbach S, Büla C, Bugnon O. [Management of elderly patients with delirium or dementia in Swiss nursing homes]. *Rev Med Suisse* 2007; **3**(132): 2519-20, 2522, 2524 passim.

いずれの論文においても、リスペリドンの有用性は示唆されているものの、well-controlled, well-designed の試験が必要であるとの結論となっている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

Caraceni A, Grassi L. Delirium: acute confusional states in palliative medicine. 2<sup>nd</sup> eds. OUP; NY: 2003.2010.

以下のような限定的な記載にとどまっている。

- リスペリドンはハロペリドールに変わる薬剤かもしれないが、いまだハロペリドールがせん妄に対して最も使用されている薬剤である
- 各向精神薬の副作用プロファイル

Drug	Sedative	Hypotensive	Extrapyramidal	Anticholinergic
Haloperidol	+	+	++++	+
Droperidol	++	++	++++	++
Methotrimeprazine	++++	+++	++	+++
Promazine	++	++	+	++
Chlorpromazine	+++	+++	++	+++
Clozapine	++++	+	-	+++
Olanzapine	++	-	-	++
Risperidone	++	+++	+	+

- 激越または攻撃性を呈する高齢者患者に対し、0.5 mg-2.0 mg を使用した。せん妄患者がわずかに含まれていたが、低用量で効果が見られた (Ravona-Springer et al. 1998; Sipahimalani and Masand 1997)
- 用量は 3-4 mg で使用することが可能である
- 錠剤の服用が難しい患者には液剤がある
- 薬疫学研究では、リスペリドンの使用により 1.6%の患者でせん妄が発現したとの報告がある
- DBT では HAN (2004) による、28 例においてハロペリドールとリスペリドンの比較試験があり、2 剤に差がないことが示されている
- 上記に類似した報告が Mittal et.al (2004)、Parellada (2004) により示されており、良好な反応を示した患者を含むほぼすべてのせん妄患者において低用量 (0.75 mg-2.5 mg/日) が使用されていた

<日本における教科書等>

1) 該当せず

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

学会の要望書で記載があった検索式及び選択したガイドラインを以下に示す。

診療ガイドラインについては、まず National Guideline Clearinghouse (NGC) を検索した。

・ NGC

Keyword: delirium(Indexing keywords: Disease or Condition) = 14 hits

この 14 件からタイトル、要約を参照し、せん妄の抗精神病薬療法に関連するガイドラインを 4 件選択した。

次に、American Psychiatric Association (APA) の診療ガイドラインを検索したところ、1999 年 5 月刊のガイドラインの改訂版が 2004 年 8 月に出版されているが、現在より

5年以上前に作成されたものであり、米国 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) の NGC の基準に照らし合わせると、現今の最新のエビデンスを反映するものではない。

続いて、各国のせん妄ガイドラインを検討すべく、google 検索を行い、豪州、加国のガイドラインを同定した。

- 1) National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Delirium: diagnosis, prevention and management. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jul. 29 p. (Clinical guideline; no. 103).
- 2) Sendelbach S, Guthrie PF. Acute confusion/delirium. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Mar. 66 p. [131 references]
- 3) Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, Rushton CH, Kaufman DC, American Academy of Critical Care Medicine. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 Mar;36(3):953-63. [149 references]
- 4) American Medical Directors Association (AMDA). Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2008. 36 p. [36 references]
- 5) American Psychiatric Association (APA). Practice guideline: Treatment of Patients With Delirium, 1999 May (revision 2004 August)

以上より要望書では、英国、米国及び学会等のガイドラインを挙げていたが、リスペリドンについて明確に言及しているものがほとんど存在していないこと、リスペリドンの記述があっても、その根拠となる論文は、数報の臨床論文やケース レポートでありエビデンスとしては乏しいと思われる。

<日本におけるガイドライン等>

せん妄の治療指針—日本総合病院精神医学会治療指針(1).

日本総合病院精神医学会 薬物療法検討小委員会【編】. 星和書店; 2005年(2010年8月初版第4刷)

本治療指針では「抗精神病薬などによる薬物療法」に関して、「初期鎮静後もせん妄が出現して原因疾患に対する治療を行っても急速にはせん妄の消退が期待できない場合、現時点における実証水準およびわが国の状況を踏まえると次のような薬物療法が進められる」としている。その上で、「内服ができない理由が拒薬の場合」と「内服が可能で興奮を伴う場合」に、リスペリドンの使用を考慮することが記載されている。リスペリドンの投与量は、いずれの場合も、「初期投与量は0.5から2 mgで、効



果不十分な場合に同量程度の追加を繰り返し、翌日の投与量はそれを参考に決定し、夕方以降に投与量が多くなるように設定する」としている。

なお、本治療指針では、リスペリドンの使用例として4つの報告を紹介しているが、ほとんどが10例程度の報告であり、「ただしこの報告は、痴呆、ベンゾジアゼピン系薬剤や抗精神病薬の服用例、終末期、パーキンソン病などの併存例は除外していることから、せん妄としてはそれほど難渋しない症例が対象になったことは否定できない。その他の症例報告は散見されるが、現時点ではこれ以上の実証水準の報告は見当たらない。」としている。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

##### 1) 該当なし

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

要望効能・効果の「せん妄」は、以下の状況を踏まえると、現時点で当該効能・効果を裏づけるエビデンスは十分ではないため、承認取得の対象とする効能・効果として妥当ではないと考える。

- ・ 欧米等6か国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）で承認されていない。
- ・ せん妄の治療ガイドラインにおいて、リスペリドンに関して使用用量を含んだ明確な記載があるものは欧米等6か国のうち豪州と加国のガイドラインのみである。豪州のガイドラインはせん妄での重度の行動障害、情動症状に対しての使用に限定され、加国のガイドラインは非定型向精神病薬は錐体外路症状の発現が少ないことから選択肢の一つになりえることを述べ、リスペリドンについては開始用量を記載しているのみである。
- ・ 適切な試験デザイン（十分な例数の患者を対象とした無作為化試験など）で実施された臨床試験成績がない。
- ・ せん妄には様々な要因があり、治験を行う上ではせん妄の原因の特定が必要である。また、せん妄の原因を特定した上での適切な用法用量の検討が必要で、現時点のエビデンスでは適切な用法用量が推定困難である。

また、要望効能・効果には認知症患者でのせん妄も含まれているが、認知症患者に対しては以下のようにリスペリドンの添付文書で注意喚起しているところであり、当該患者での使用は推奨されない。

- ・ 使用上の注意：慎重投与  
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。]

・ 使用上の注意：その他の注意

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。

なお、せん妄は、中枢神経系疾患、内科的疾患、依存性薬物からの離脱など多様な要因からなる意識障害または意識変容であるとされている。したがって、治療にあたり原因疾患の特定が重要であり、承認取得の対象となる効能・効果とする場合にも、せん妄の原因の特定が必要と考えられる。実際に、現在本邦でせん妄に関連する適応が承認されているチアプリドの効能・効果は、「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」であり、その原因となる疾患が特定されたものとなっている。

< 要望用法・用量について >

前述のとおり、効能・効果が妥当とは考え難いため、要望された用法・用量の妥当性も明確ではないと考える。

また、せん妄を有する患者では原因と考えられる疾患や状態、合併症、併用薬及び年齢などを考慮し、個々の患者に適切な用法・用量が検討される必要がある。したがって、統合失調症での承認用法・用量と同様の用法・用量を、せん妄の患者に適応させることは妥当ではないと考える。

< 臨床的位置づけについて >

せん妄は一般身体疾患、薬剤やアルコール離脱などの直接的な生理学的影響により起こるものであるため、治療の基本原則は原因疾患の同定と治療にある。その上で、せん妄を誘発する環境要因（例えば、入院という環境の変化、昼夜の区別が付きにくい ICU の環境、昼夜逆転、心理的ストレスなど）を除去する。しかし、原疾患の治療に期間を要する・困難である場合もあり、また近年ではせん妄の治療の可否が原疾患の治療成績にも大きな影響を与えることが明らかになってきており、薬物療法が検討されることがある。

しかしながら、薬物療法としてのリスペリドンは、国内外においてせん妄に対するエビデンスは十分に示されているとは考えがたく、国内外のガイドラインからは第一選択薬とは言えない状況である。

また、せん妄は高齢者に圧倒的に多く認められるため、若年者に比べ循環器系・呼吸器系にリスクのある高齢者に使用する場合には、十分な注意が必要である。さらに、せん妄は認知症患者にも認められるが、リスペリドンは認知症に関連した精神病症状

を有する高齢患者に対する使用について添付文書で注意喚起を行っているところであり、その使用は推奨されない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

「企業としての開発の意思」の項に記載した以下の理由より、リスペリドンのせん妄を効能・効果とした開発は困難であると考えられることから、せん妄を対象とした臨床試験の実施も困難であるとする。

- ・ 欧米等 6 か国で承認されていないこと
- ・ 関連する治療ガイドラインでの記載は限定されたものであること
- ・ 適切な試験デザインで実施された臨床試験成績がないこと
- ・ せん妄の原因の特定が必要で、それによる適切な用法用量の検討が必要であり、現時点のエビデンスでは適切な用法用量が推定困難なこと

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Sendelbach S, Guthrie PF. Evidence-Based Guideline Acute Confusion/Delirium. *Journal of Gerontological Nursing* 2009; **35**(11): 11-8.
- 2) National Quality Measures Clearinghouse; Acute confusion/delirium;  
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14340&search=Antipsychotic+Agents>