

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本精神神経学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>5 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アリピプラゾール</p>
	<p>販売名</p>	<p>エビリファイ®</p>
	<p>会社名</p>	<p>大塚製薬</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床精神神経薬理学会 (選定理由) 日本臨床精神神経薬理学会は、臨床精神薬理学に関する国内最大の学術団体であり、製薬企業とも密な連携を取っている。</p> <p>日本総合病院精神医学会 (選定理由) 日本総合病院精神医学会は、せん妄を診断・治療することの多い、総合病院に勤務する医師・医療従事者の団体であり、すでに 2005 年にせん妄ガイドラインを刊行している。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>せん妄</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は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が、1日量は30mgを超えないこと。</p>

	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)
<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、該当すると考え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 checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>せん妄は、高齢者、手術後などに一過性に出現し、精神運動興奮、錯乱、幻覚妄想など多彩な精神症状を伴う、可逆性の軽度の意識障害あるいは意識変容であり、高齢者におけるせん妄は生命予後を悪化させる臨床的に重篤な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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>ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p><b>(1)わが国におけるせん妄薬物療法の現状</b></p> <p>せん妄(以下、本症)は、高齢者等に一過性かつ急激に出現する可逆性の軽度の意識障害もしくは意識変容で、見当識障害、精神運動興奮、錯乱、幻覚妄想など、多彩な精神症状を伴う疾患である。本症は高齢者を中心に内科・外科・集中治療等の病棟で頻繁にみられ、対応に苦慮する病態であるにも関わらず、本症を適応症として国内で承認されている向精神薬はまったく存在しない。わずかに、チアプリド(グラマリール®)が「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行動、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」の効能・効果を承認されているにすぎず、脳梗塞後遺症以外を原因とするせん妄の薬物療法を、国内承認の範囲で行うことが不可能となっている。</p> <p>かような状況を受けて、医療現場では、患者の安全のため、せん妄に対し、抗精神病薬が適応外使用され、せん妄の治療が行われているのが現状であり、いわゆる保険病名として「統合失調症」が付記されている。医師が実際の診断とは異なる病名を保険請求のために記載することは、他の医療従事者と連携して行われるべき患者の治療方針の決定やマネジメントや家族等の患者の状態に対する理解が正しく適切に行われず倫理的にも問題があること、医療機関のコンプライアンス体制に影響を与えること、疾病統計が正しく行われず公共政策的にも影響を及ぼしうること、などの点から問題があり</p>	

	<p>改善すべきである。そこで、現在医療現場で広く使用されており、ガイドライン等でも推奨される医薬品の使用方法が適応を取得することが必要不可欠である。</p> <p><b>(2) 要望医薬品アリピプラゾールについて</b></p> <p>要望医薬品アリピプラゾールは、「統合失調症」を効能・効果として国内承認を受けている非定型抗精神病薬であり、せん妄に対しても適応外使用されている。</p> <p>Lonergan らによるコクランシステマティックレビュー(CDSR)によると、せん妄に対する抗精神病薬の治療効果を調べた質の高い臨床試験 (concealment の保たれたランダム化比較試験) は 3 件しかなく、それらによると、ハロペリドールの効果とオランザピンやリスペリドンの効果は、プラセボよりは高く、またこれら抗精神病薬 3 者の効果は同等である。副作用としては、錐体外路症状、口渇、眠気だったが、いずれも軽微であった。この CDSR の出版された後に実施された質の高い RCT は 5 件あり、うちハロペリドール、ジスラシドン、プラセボを 3 群比較した 1 件(MIND 試験) がネガティブトライアルであったが、他の 4 件ではオランザピン(2 件)、リスペリドン(1 件=オランザピンと同等の治療効果)、クエチアピン(2 件) でせん妄の治療に有効であった。</p> <p>いっぽう、Campbell らによる入院患者に対するせん妄の向精神薬による予防効果をみた系統的総説によると、ハロペリドール、リスペリドンの有用性が示された臨床試験がそれぞれ 1 件あるにとどまる。</p> <p>これらの知見を要約すると、せん妄の予防・治療に関する薬物療法の効果を裏付けるエビデンスは皆無ではないものの、乏しい。しかしながら、せん妄がしばしば精神運動興奮、錯乱を伴うことより、エビデンスは乏しくとも、鎮静作用を有する向精神薬が必要となる。こうした事情は、認知症の周辺症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)でも同様であり、高齢者の病棟マネジメントにおいて、患者の問題行動による事故を防ぐ意味でも、エビデンスは乏しくとも、鎮静作用を有する向精神薬が必要である。</p> <p>以上の医学的必要性より、要望医薬品アリピプラゾールをはじめとする 5 剤(リスペリドン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール)の承認を希望するものである。</p> <p><b>(3) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</b></p> <p>以上より、要望医薬品アリピプラゾールは、医療上の有用性の判断基準「ア既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	<p><b>(1) 今回要望した 5 つのせん妄治療薬の優先順位について</b></p> <p>文献からは低用量ハロペリドールの治療における有効性と比較的安全性</p>

	<p>が示唆される場所である。ハロペリドールには、経口・筋中、静注など、さまざまな投与経路があり、最大で 100mg/日まで投与されうる薬である。また、薬価も安い。副作用としては、錐体外路症状や過鎮静があるが、上記のメリットを勘案すると、少なくともせん妄（アルコール離脱性せん妄を除く）の治療には、薬物療法としてはハロペリドールが第一選択であろう。ただし、経口投与できる患者に関しては、錐体外路症状が比較的少ないことから、エビデンスの点からは、オランザピンやリスペリドンも選択肢としてもよい。クエチアピンについての臨床試験は見つからなかったが、クエチアピンは非定型抗精神病薬の中でももっとも錐体外路症状を来しにくい薬剤であり、クエチアピンも承認されることを希望する。アリピプラゾールについても、従来型抗精神病薬に比し、錐体外路症状を来しにくい薬剤であり、承認されることを希望する。</p>
--	--

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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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に下線）	
米国	販売名（企業名）	Abilify(Otsuka)	
	効能・効果	ABILIFY is an atypical antipsychotic indicated as oral formulations for the: Treatment of schizophrenia. • Adults: Efficacy was established in four 4-6 week trials and one maintenance trial in patients with schizophrenia. • Adolescents (ages 13-17): Efficacy was established in one 6-week trial in patients with schizophrenia. Acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as monotherapy and as an adjunct to lithium or valproate. • Adults: Efficacy was established in four 3-week monotherapy trials and one 6-week adjunctive trial in patients with manic or mixed episodes. • Pediatric Patients (ages 10-17): Efficacy was established in one 4-week monotherapy trial in patients with manic or mixed episodes. Maintenance treatment	

			<p>of bipolar I disorder, both as monotherapy and as an adjunct to lithium or valproate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults: Efficacy was established in one maintenance monotherapy trial and in one maintenance adjunctive trial.</li> <li>• Adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD).</li> <li>• Adults: Efficacy was established in two 6-week trials in patients with MDD who had an inadequate response to antidepressant therapy during the current episode.</li> </ul> <p>Treatment of irritability associated with autistic disorder.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pediatric Patients (ages 6-17 years): Efficacy was established in two 8week trials in patients with autistic disorder. as an injection for the: Acute treatment of agitation associated with schizophrenia or bipolar I disorder.</li> <li>• Adults: Efficacy was established in three 24-hour trials in agitated patients with schizophrenia or manic/mixed episodes of bipolar I disorder.</li> </ul>	
		<p>用法・用量</p>	<p>Schizophrenia – adults: 10-30mg/day          Schizophrenia – adolescents: 2-30mg/day          Bipolar mania – adults: monotherapy: 15-30mg/day          Bipolar mania – adults: adjunct to lithium or valproate: 10-30mg/day          Bipolar mania – pediatric patients: monotherapy or as an adjunct to lithium or valproate: 2-30mg/day          As an adjunct to antidepressants for the treatment of major depressive disorder – adults: 2-15mg/day          Irritability associated with autistic disorder – pediatric patients: 2-15mg/day</p>	

		備考	
	英国	販売名（企業名）	Abilify (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd)
		効能・効果	<p>ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents 15 years and older.</p> <p>ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in patients who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment.</p>
		用法・用量	<p>Schizophrenia: the recommended starting dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day with a maintenance dose of 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals.</p> <p>ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 15 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.</p> <p>Manic episodes: the recommended starting dose for ABILIFY is 15 mg administered on a once-a-day schedule without regard to meals as monotherapy or combination therapy (see section 5.1). Some patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.</p> <p>Recurrence prevention of manic episodes in Bipolar I Disorder: for preventing recurrence of manic episodes in patients who have been receiving aripiprazole as</p>

		<p>monotherapy or combination therapy, continue therapy at the same dose. Adjustments of daily dosage, including dose reduction should be considered on the basis of clinical status.</p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	Abilify (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd)
	効能・効果	<p>ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents 15 years and older.</p> <p>ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in patients who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment.</p>
	用法・用量	<p>Schizophrenia: the recommended starting dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day with a maintenance dose of 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals.</p> <p>ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 15 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.</p> <p>Manic episodes: the recommended starting dose for ABILIFY is 15 mg administered on a once-a-day schedule without regard to meals as monotherapy or combination therapy (see section 5.1). Some patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30</p>

		mg. Recurrence prevention of manic episodes in Bipolar I Disorder: for preventing recurrence of manic episodes in patients who have been receiving aripiprazole as monotherapy or combination therapy, continue therapy at the same dose. Adjustments of daily dosage, including dose reduction should be considered on the basis of clinical status.	
	備考		
仏国	販売名 (企業名)	Abilify (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd)	
	効能・効果	ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents 15 years and older. ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in patients who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment.	
	用法・用量	Schizophrenia: the recommended starting dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day with a maintenance dose of 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals.  ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 15 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.  Manic episodes: the recommended starting dose for ABILIFY is 15 mg administered	



		<p>on a once-a-day schedule without regard to meals as monotherapy or combination therapy (see section 5.1). Some patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.</p> <p>Recurrence prevention of manic episodes in Bipolar I Disorder: for preventing recurrence of manic episodes in patients who have been receiving aripiprazole as monotherapy or combination therapy, continue therapy at the same dose.</p> <p>Adjustments of daily dosage, including dose reduction should be considered on the basis of clinical status.</p>	
		備考	
加国	販売名 (企業名)	Aripiprazole (Bristol-Myers Squibb Canada)	
	効能・効果	<p>Schizophrenia:</p> <p>ABILIFY (aripiprazole) is indicated for the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. In controlled clinical trials, ABILIFY was found to improve both positive and negative symptoms.</p> <p>ABILIFY has been shown to be more effective than placebo in maintaining clinical improvement for up to 26 weeks.</p> <p>Bipolar Disorder:</p> <p>ABILIFY (aripiprazole) is indicated for the treatment of manic or mixed episodes in Bipolar I Disorder as acute monotherapy or cotherapy with lithium or divalproex sodium when there is an insufficient acute response to these agents alone.</p> <p>ABILIFY as cotherapy with lithium or divalproex sodium has been shown to be more effective than placebo plus mood</p>	

			<p>stabilizer in maintaining clinical improvement for up to 1 year in patients with manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder</p>	
		用法・用量	<p>Schizophrenia: Usual Dose in Adults: The recommended starting and target dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Doses in the range of 10 to 30 mg/day have been established as effective in clinical trials. However, greater efficacy has not been demonstrated at doses higher than 10 mg/day. Dosage increases, if needed, should only be made after 2 weeks, the time needed to achieve steady state. The maximum daily dose should not exceed 30 mg/day.</p> <p>Bipolar Disorder: Usual Dose in Adults: <i>Monotherapy</i> The recommended starting dose for ABILIFY as acute monotherapy is 15 mg given once a day. <i>Cotherapy with lithium or valproate</i> The recommended starting dose for ABILIFY as acute and/or maintenance cotherapy with lithium or valproate at therapeutic serum levels is 10 to 15 mg given once daily. The dose can be increased to 30 mg/day based on clinical response.</p>	
		備考		
豪国	販売名（企業名）	Abilify(Otsuka Pharmaceutical)		
	効能・効果	ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia including maintenance of clinical improvement during continuation therapy.		

			<p>Acute treatment of manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder in adults as monotherapy and in combination with lithium or valproate; Maintenance treatment of manic or mixed episodes in Bipolar I Disorder in adults as monotherapy.</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>Schizophrenia-Adults: The recommended starting dose for ABILIFY tablets and orally disintegrating tablets is 10 or 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Doses in the range of 10 to 30 mg/day have been effective in clinical trials. Daily dosage may be adjusted on the basis of individual clinical status within the range of 10-30 mg daily. Dosage increases should not be made before 2 weeks, the time needed to achieve steady state. There is no evidence that doses higher than 15 mg/day are more effective than the recommended starting dose of 10-15mg .</p> <p>The maintenance dose for ABILIFYT tablets or orally disintegrating tablets is 15 mg/day.</p> <p>Bipolar I Disorder:Acute Treatment-Adults: The recommended starting and target dose of Abilify tablets or orally disintegrating tablets is 15mg as monotherapy or as combination therapy with lithium or valproate given once a day, without regard to meals. The dose can be increased to 30mg/day based on clinical response. The safety of doses above 30mg/day has not been evaluated in clinical trials.</p>	

			<p>Maintenance Therapy-Adults:                  Patients responding to aripiprazole for an acute or mixed episode may be continued on monotherapy aripiprazole at 15 mg or 30 mg daily for a further 9 weeks.                  Maintenance of effect has not been demonstrated beyond 26 weeks.</p> <p>Patients given aripiprazole for an acute manic or mixed episode may be continued on monotherapy at the same dose.                  Adjustments of daily dosage, including dose reductions should be considered on the basis of clinical status.</p>	
		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み、該当国にチェックし、該当	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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	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] 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] 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 Psychiatric Association(APA). Practice guideline: Treatment of Patients With Delirium, 1999 May(revision 2004 August)	
	効能・		1)• Prophylactic use of haloperidol has some effect on the duration and severity of delirium in postoperative patients who	

<p>国の標準的使用内容を記載する。）</p>		<p>効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p> <p>are at intermediate or high risk of developing delirium (Kalisvaart et al., 2005; Lonergan et al., 2007. Evidence Grade = B2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Atypical antipsychotic medications reduce the severity of delirium in elderly and/or postoperative patients</u> (Alao &amp; Moskowitz, 2006; Straker, Shapiro, &amp; Muskin, 2006. Evidence Grade = C1).</li> <li>• Postoperative patients who receive gabapentin for managing pain experience less delirium (Leung et al., 2006. Evidence Grade = A2).</li> </ul> <p>2) Administration of medications such as antipsychotics, antidepressants, cholinesterase inhibitors and memantine, anticonvulsants, and anxiolytics (is recommended as drug therapy)</p> <p>3) <u>Neuroleptic agents, such as haloperidol, are effective at reducing delirium-induced agitation.</u></p> <p>4) <u>Antipsychotic medications are the pharmacologic treatment of choice in most cases of delirium because of their efficacy in the treatment of psychotic symptoms.</u> Haloperidol is most frequently used because of its short half-life, few or no anticholinergic side effects, no active metabolites, and lower likelihood of causing sedation. Haloperidol may be administered orally or intramuscularly, but it appears to cause fewer extrapyramidal side effects when administered intravenously. An optimal dose range for patients with delirium has not been determined. Initial doses of haloperidol in the range of 1–2 mg every 2–4 hours as needed have been used, and even lower starting doses (e.g., 0.25–0.50 mg every 4 hours as needed) are suggested for elderly patients. Titration to higher doses may be required for patients who continue to be agitated. Although total daily intravenous doses in the hundreds of milligrams have been given under closely monitored conditions, much lower doses usually suffice. <u>Continuous intravenous infusions of antipsychotic medications can be used for patients who have required multiple bolus doses of antipsychotic medications.</u> Initiating haloperidol with a bolus dose of 10 mg followed by continuous intravenous infusion of 5–10 mg/hour has been suggested. Droperidol, either alone or followed by haloperidol, can be considered for patients with delirium and acute agitation for whom a more rapid onset of action is required.</p>
-------------------------	--	---

		<p>The ECG should be monitored in patients receiving antipsychotic medications for delirium, and a QTc interval longer than 450 msec or more than 25% over baseline may warrant a cardiology consultation and consideration of discontinuation of the antipsychotic medication. <u>The availability of new antipsychotic medications (risperidone, olanzapine, and quetiapine) with their different side effect profiles has led some physicians to use these agents for the treatment of delirium.</u></p>
	用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	<p>1) Not described 2) Not described 3) Not described 4) Not described</p>
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	<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 prevention, diagnosis and management of delirium in older people(NATIONAL GUIDELINES). 2006 June.</p>
	効能・効果 (または効能・効果)	Short-term haloperidol or olanzapine, as indicated

		<p>に関連のある記載箇所)</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1) If a person with delirium is distressed or considered a risk to themselves or others and verbal and non-verbal de-escalation techniques are ineffective or inappropriate, consider giving short-term (usually for one week or less) haloperidol or olanzapine. Start at the lowest clinically appropriate dose and titrate cautiously according to symptoms.</p> <p>2) Use one drug only – haloperidol is currently recommended starting at the lowest possible dose and increasing in increments if necessary after an interval of two hours. Review all medication at least every 24 hours. The preferred drug is haloperidol 0.5 mg orally which can be given up to two hourly. A maximum dosage of 5 mg (orally or IM) in 24 hours is a general guide but may need to be exceeded depending on the severity of distress, severity of the psychotic symptoms, weight and sex. Haloperidol can be given IM, 1–2 mg. An alternative in patients with dementia with Lewy bodies and those with Parkinson’s disease is lorazepam 0.5–1 mg orally which can be given up to two hourly (maximum 3 mg in 24 hours). If necessary, lorazepam can be given 0.5–1.0 mg IV or IM (dilute up to 2 ml with normal saline or water) up to a maximum of 3 mg in 24 hours.</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1) Unknown</p> <p>2)</p> <p>① Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. <i>Psychosomatics</i> 2004; <b>45</b>; 297–301.</p> <p>② Breitbart W, Marotta R, Platt MM 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>; 231–7.</p> <p>③ American Psychiatric Association. <i>Practice guideline for the treatment of patients with delirium</i>. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.</p>
	<p>備考</p>	
<p>独</p>	<p>ガイ</p>	

	国	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)		



	能・効果に関する記載箇所)	
	用法・用量（または用法・用量に関する記載箇所)	
	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・効果に関する記載箇所)	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.

	所)	
	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: risperidone initiated at 0.25 mg od-bid, 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	
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)	<p><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</u></p>

	<p>に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)</p>	<p><u>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.</p>
	<p>用 法・ 用 量 (ま たは 用 法・ 用 量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)</p>	<p>Commence at low dose, eg. Haloperidol 0.25 mg orally; or if existing extrapyramidal signs, olanzapine 2.5 mg orally; or risperidone 0.25mg orally.</p>
	<p>ガ イ ド ラ イ ン の 根 拠 論 文</p>	<p>① Australian Society for Geriatric Medicine (2005). Position Statement No.13. Delirium in Older People. [Online] Access 6 February 2006, from <a href="http://www.asgm.org.au/documents/PositionStatementNo13_001.pdf">www.asgm.org.au/documents/PositionStatementNo13_001.pdf</a></p> <p>② Inouye SK, Current concepts: Delirium in Older Persons. <i>New England Journal of Medicine</i> 2006. <b>354</b>(11): 1157-65.</p>
	<p>備 考</p>	

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>

1) 無作為化比較試験については、CCTR を検索した。

・ Cochrane Central Register of Controlled Trials(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) 総説・メタ分析については、CDSR、DARE、PubMed を検索した。

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。

② 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。

3) 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。

- 4) 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。

なお、EMBASE および PsycINFO は、検索できる施設にアクセスできず、使用できなかった。しかしながら、CCTR のランダム化比較試験データベースとしての網羅性の高さを考慮すると、これ以上の検索は不要であると考えた。

- 5) 診療ガイドラインについては、まず NGC を検索した。

・ National Guideline Clearinghouse(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 National Guideline Clearinghouse(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。

- 6) 現在進行中の臨床試験を探知するため、WHO ICTRP search portal を検索した。

・ World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform(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。

- a) JPRN-UMIN000001039; A randomized placebo-controlled study of small dose and short duration Haloperidol prophylaxis for elderly at risk for postoperative delirium. (ただし、この試験に関する記載を読むと、介入の項に、” No treatment will be applied to the control group”と書いてあり、プラセボ試験であるか疑問である。)

<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, Bissonn 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. ●(ネガティブトリアール)
- 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. ★
- 1 0) 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.  
(ただし、論文抄録を読む限り、Hu H, Deng W, Yang H. A prospective random control study comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. *Chongqing Medical Journal* 2004; **8**: 1234-7. ★と各介入に割り付けられた人数、被験者の合計人数などが一致しており、重複出版と思われる。)
- 1 1) 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.
- 1 2) 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. ●

★ CDSR で質の高い RCT とされているもの

● concealment の保たれた RCT(★以外で)

<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)

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

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): 134-137.

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): 227-237.

5) Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; **65**(3): 273-282.

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): 465-470.

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): 848-853.

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): 1966-1973.

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.

(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>

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



<日本における教科書等>

1)

(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>

- 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)

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本総合病院精神医学会 薬物療法検討小委員会【編】. せん妄の治療指針—日本総合病院精神医学会治療指針(1). 星和書店; 2005年(2010年8月初版第4刷)

(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)

(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>

- 1) せん妄の予防および治療に対する効能・効果が承認されることを希望する。

<要望用法・用量について>

1) 要望医薬品の統合失調症における承認用法・用量と同等の用法・用量が承認されることを希望する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) せん妄の誘因(入院による環境の変化、ICUにおける過剰な刺激、心理的ストレス、身体的ストレスなど)を除去した上で、せん妄のハイリスク患者に対し、循環器系・呼吸器系の評価を十分に行った上で、慎重に投与する。
- 2) せん妄のハイリスク患者やせん妄を発症した患者に対し要望医薬品を投与する前後で、頻繁に精神医学的評価を行う。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) せん妄を発症した高齢者に対する抗精神病薬の治療効果に関するランダム化比較試験。
- 2) 高齢者に対する抗精神病薬のせん妄の予防効果に関するランダム化比較試験。

#### 5. 備考

<その他>

- 1)

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 宇都宮健輔, 中村純. せん妄の最新薬物治療ガイドライン. 臨床精神薬理 2011; 14: 969-76.