

第4章 抗精神病薬のその他の副作用

CQ4-1 悪性症候群に推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

悪性症候群が疑われた場合は抗精神病薬を中止し、集中的な身体的治療・管理（補液、必要に応じて人工換気、体温、脈拍、血圧のモニタリングなど）を行うとともに、その他の身体疾患などを慎重に除外し、診断を確定することが望ましい。

悪性症候群に対するダントロレン治療は、肝機能障害のリスクがあるが、死亡率を低下させ、悪性症候群の改善が認められるため行うことが望ましい。

悪性症候群に対するブロモクリプチン治療は、精神症状の悪化のリスクがあるが、死亡率を低下させ、悪性症候群の改善が認められるため行うことが望ましい。

悪性症候群に対する電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）は死亡率の低下は認められないものの、精神症状を改善させ、悪性症候群を改善させる可能性があるため行うことが望ましい。

悪性症候群の予防のために、抗精神病薬の高用量投与、多剤併用、急な増量や減量、高力価の第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）の使用、抗コリン薬の突然の中止をしないことが望ましい。

【解説】

悪性症候群は発熱、下痢、筋強剛、錯乱、意識障害、血圧変動、頻脈などのさまざまな自律神経障害、クレアチンキナーゼの上昇、横紋筋融解症、急性腎不全、白血球数増加、肝機能検査値異常などの症状を呈する、生命の危険を伴う（特に高齢者では致死的となる可能性が高い）重篤な副作用¹⁻⁸⁾である。発生率は0.01～3%^{1, 9-11)}であり、悪性症候群の危険因子に、精神病症状、器質的な脳疾患（神経疾患）、アルコール使用障害、パーキンソン病、甲状腺機能亢進症、精神運動激越、精神遅滞、男性であること、若年、激越、脱水、身体拘束、抗精神病薬の急速投与もしくは非経口投与などがある^{7, 8, 12-21)}。本邦の臨床試験や使用成績調査のデータからは、概ね0.5%未満と報告されている²²⁾。悪性症候群は稀で不均質な疾患であること、生命の危険を伴う事象であることなどから、本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため²³⁾、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

抗精神病薬の中止と継続を比較した研究は認められなかったが、多くの研究において、また専門医による日常診療においても、まずは抗精神病薬を中止しており、また中止しなかった場

合に死亡につながる可能性があることから、抗精神病薬を中止することが望ましい。悪性症候群が疑われた場合は抗精神病薬を中止し、集中的な身体的治療・管理（補液、必要に応じて人工換気、体温、脈拍、血圧のモニタリングなど）を行うとともに、その他の身体疾患などを慎重に除外し、診断を確定していくことが望ましい^{1-5,7)}。また、抗精神病薬による治療が中断されるため精神症状悪化に注意する必要がある。抗精神病薬と抗コリン薬を併用している場合、抗コリン薬の減量中止は悪性症候群を悪化させる可能性が指摘されているため^{21, 24)}注意を要する。

悪性症候群に対するダントロレン治療に関しては、身体的治療のみの群と比較したケースシリーズ [n (患者数) = 734] による解析²⁵⁾ では、身体的治療のみの群の死亡率は 21% だったのに対して、ダントロレン使用群は 9~10% と有意に低かった。また、本邦におけるオープンラベル試験²⁶⁾ (n = 27) では、ダントロレン使用により 77.8% で悪性症候群の改善効果が認められた。精神症状の変化についての報告はなかった。一方で、ダントロレンによる有害な副作用として肝機能障害が報告されている²⁷⁾。心血管系虚脱を発生する可能性が指摘²³⁾されていることから、カルシウム拮抗薬との併用は避ける。以上より、悪性症候群に対するダントロレン治療は、肝機能障害のリスクがあるが、死亡率を低下させ、悪性症候群の改善が認められるため行うことが望ましい^{1-3,7)}。

悪性症候群に対するブロモクリプチン治療に関しては、身体的治療のみの群と比較したケースシリーズ (n = 734) による解析²⁵⁾ では、身体的治療のみの群の死亡率は 21% であったのに対して、ブロモクリプチン使用群（単独群・併用群）は 8~10% と有意に死亡率が低かった。また、悪性症候群 95 症例に対してブロモクリプチン併用治療を実施したことにより、88% (83 症例) が悪性症候群の症状が軽減し、ブロモクリプチン単剤で治療を実施した 54 症例のうち 94% (51 症例) が臨床的な改善を認めた²⁵⁾。一方で、ブロモクリプチンによる有害な副作用としては、精神症状の悪化が報告されている^{28, 29)}。以上より、悪性症候群に対するブロモクリプチン治療は精神症状の悪化のリスクがあるが、死亡率を低下させ、悪性症候群の改善が認められるため行うことが望ましい。

悪性症候群に対する ECT に関しては、ケースシリーズ (n = 734)³⁰⁾ において、特異的な治療を受けなかった群の死亡率が 21% であったのに対して ECT 治療群 (n = 29) の死亡率は 10.3% と低下する傾向はあったものの、統計学的な有意差は認められなかった。また、別のケースシリーズ (n = 45) においては、約 90% の症例に対して ECT により悪性症候群と精神症状の改善が認められたが、心循環器系の副作用と高カリウム血症が発生した³¹⁾。以上より、悪性症候群に対する ECT は死亡率の低下は認められないものの、精神症状を改善させ、悪性症候群を改善させる可能性があるため行うことが望ましい。

その他の治療として、アマンタジン²⁵⁾、ベンゾジアゼピン受容体作動薬^{32, 33)}、L-ドパ³⁴⁾、アポモルヒネ³⁵⁾、カルバマゼピン³⁶⁾ などの報告がある⁷⁾ ものの、いずれも症例数は乏しく、

一定の結論にいたるほどのエビデンスは得られていない。

続いて悪性症候群の予防に関する知見を述べる。悪性症候群 (n=67)、コントロール (n=254) のケースコントロール研究¹⁶⁾では、抗精神病薬の総用量よりは抗精神病薬の種類と変更における用量が悪性症候群と直接関連しており、悪性症候群の予防のために、抗精神病薬の高用量投与、多剤併用、急な増量や減量、高力価のFGAsの使用、抗コリン薬の突然の中止をしないことが望ましい^{3,7,16)}。また、悪性症候群から改善した後に抗精神病薬を再開したケースシリーズ研究 (n=44) では少なくとも5日間の休薬期間を推奨^{3,7,37)}している。極少量から開始し、身体的、生化学的なパラメーターを綿密にモニタリングすることが望ましい^{3,7)}。また、抗精神病薬を再開する場合には、悪性症候群の原因となった抗精神病薬と構造的に異なる薬剤、もしくはドパミン受容体への親和性の低い薬剤 (クエチアピン、クロザピン) の使用を検討し、持効性注射薬と高力価のFGAsの使用は避けることが望ましい^{3,7,16,37-39)}。

【参考文献】

- 1) 日本神経精神薬理学会(編)：統合失調症薬物治療ガイドライン。医学書院，東京，2016
<https://www.jsnp-org.jp/csinfo/03.html>
- 2) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): Schizophrenia Guidelines
<https://cinp.org/Guidelines/>
- 3) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 2: Update 2012 on the Long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects (2013)
<https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>
- 4) Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB: The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull 36: 94-103, 2010
- 5) American Psychiatric Association (APA): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition. Am J Psychiatry 161(2 Suppl):1-56, 2004
- 6) Barnes TR, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 25: 567-620, 2011
- 7) Taylor D, Barnes TRE, Young AH: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition, Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
- 8) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142: 1137-1145, 1985
- 9) Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, et al: Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. Pharmacopsychiatry 37 (Suppl 1): S54-S64, 2004

- 10) Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, et al: Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients. *Br J Psychiatry* 161: 254-257, 1992
- 11) Caroff SN: Neuroleptic malignant syndrome. In Mann SC, Caroff SN, Keck PE Jr, et al(eds): *Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions*, 2nd Edition, pp1-44, American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2003
- 12) Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al: Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 914-918, 1989
- 13) Rosebush PI, Mazurek MF: Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 338: 149-151, 1991
- 14) Lee JW: Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 44: 499-507, 1998
- 15) Gurrera RJ: A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatr Scand* 135: 398-408, 2017
- 16) Su YP, Chang CK, Hayes RD, et al: Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 130: 52-60, 2014
- 17) Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J: Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry* 57: 512-518, 2012
- 18) Hermesh H, Manor I, Shiloh R, et al: High serum creatinine kinase level: possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 22: 252-256, 2002
- 19) Viejo LF, Morales V, Puñal P, et al: Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 107: 45-49, 2003
- 20) Spivak B, Weizman A, Wolovick L, et al: Neuroleptic malignant syndrome during abrupt reduction of neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 81: 168-169, 1990
- 21) Spivak B, Gonen N, Mester R, et al: Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. *Int Clin Psychopharmacol* 11: 207-209, 1996
- 22) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. *臨床精神薬理* 24: 1153-1169, 2021
- 23) Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN: Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 164: 870-876, 2007
- 24) Davis JM, Caroff SN, Mann SC: Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30: 325-331, 2000
- 25) Sakkas P, Davis JM, Hua J, et al: Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 21: 157-164, 1991
- 26) 山脇成人, 盛生倫夫, 風祭 元, 他: ダントロレンナトリウムの悪性症候群に対する有用性および投与方法に関する検討. *基礎と臨床* 27: 1045-1066, 1993
- 27) Utili R, Boitnott JK, Zimmerman HJ: Dantrolene-associated hepatic injury. Incidence and character. *Gastroenterology* 72: 610-616, 1977

- 28) Meltzer HY, Kolakowska T, Robertson A, et al: Effect of low-dose bromocriptine in treatment of psychosis : the dopamine autoreceptor-stimulation strategy. *Psychopharmacology (Berl)* 81: 37-41, 1983
- 29) Brambilla F, Scarone S, Pugnetti L, et al: Bromocriptine therapy in chronic schizophrenia: effects on symptomatology, sleep patterns, and prolactin response to stimulation. *Psychiatry Res* 8: 159-169, 1983
- 30) Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, et al: Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 7: 111-120, 1991
- 31) Trollor JN, Sachdev PS: Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 33: 650-659, 1999
- 32) Tural U, Onder E: Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci* 64: 79-87, 2010
- 33) Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, et al: Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr* 5: 54-57, 2000
- 34) Shoop SA, Cernek PK: Carbidopa/levodopa in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 31: 119, 1997
- 35) Lattanzi L, Mungai F, Romano A, et al: Subcutaneous apomorphine for neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 163: 1450-1451, 2006
- 36) Terao T: Carbamazepine in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 45: 381-382, 1999
- 37) Wells AJ, Sommi RW, Crismon ML: Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Drug Intell Clin Pharm* 22: 475-480, 1988
- 38) Olmsted TR: Neuroleptic malignant syndrome: guidelines for treatment and reinstatement of neuroleptics. *South Med J* 81: 888-891, 1988
- 39) Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, et al: Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 15: 45-62, 2015

CQ4-2 抗精神病薬による体重増加に推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

抗精神病薬による体重増加への治療法として、体重測定、食事変更、栄養教育、運動などを含めた生活習慣への介入を行うことが望ましい。抗精神病薬の減量は体重減少にはつながらず、行わないことが望ましい。体重増加のリスクが低い抗精神病薬への変更は精神症状の悪化に注意しつつ益と害を勘案した上で考慮する。

抗精神病薬による体重増加への予防法については、どの抗精神病薬を用いるにしても投与開始前後の定期的な体重測定を行うことが望ましい。

【解説】

体重増加は、抗精神病薬、特に第二世代抗精神病薬(second generation antipsychotics:SGAs)でしばしば経験する副作用の1つであり¹⁻⁴⁾、代謝性障害や心血管疾患などの危険因子となり、生命予後の悪化につながる可能性がある。肥満者数は世界的に増加しており、特に若年や先進国では肥満者数の増加が著しい⁵⁾。このような肥満者数の増加を背景に、抗精神病薬による体重増加の影響はさまざまな代謝性疾患の危険因子となっている。また、肥満による容姿への嫌悪感から抗精神病薬の服薬アドヒアランスが低下し、結果として精神症状の悪化につながる可能性がある。したがって、精神症状の改善のみならず生命予後や生活の質(quality of life:QOL)の観点からも回避もしくは改善していくべき副作用である⁶⁾。病態生理としては、抗精神病薬のヒスタミンH₁受容体親和性やセロトニン5-HT_{2C}受容体親和性との関連が指摘されている⁷⁾。さらに、食事摂取制限不足や運動不足といった統合失調症患者に特徴的なライフスタイルも体重増加に影響する可能性が報告されている⁹⁾。本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験(randomized controlled trial:RCT)を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

重度精神障害を有する18歳以上の肥満患者〔体格指数(body mass index:BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、アジア人ではBMI $\geq 23\text{kg/m}^2$ 〕を対象に生活への介入(行動への介入、自己測定、食事変更、栄養教育、運動)の体重増加への有効性を調べた17本のRCTのメタ解析によると、生活への介入は通常治療に比べて6か月後および12か月後において、わずかではあるが有意な体重減少効果が認められた¹⁰⁾。しかし、本メタ解析は掲げたアウトカムのうち体重増加の改善のみしか扱っておらず、非一貫性や非直接性などエビデンスに影響する因子が顕著であるため、推奨とはしなかった。『モーズレイ処方ガイドライン 第13版』でも、主に食事の改善と身体活動の増加を目的とした行動的生活習慣プログラムを推奨しており¹¹⁾、抗精神病薬による体重増加に対する生活習慣への介入は望ましいとした。

CQ2-2において、安定した統合失調症患者では、抗精神病薬の減量は抗精神病薬の用量維持に比べ、体重の減少について有意な差がなく減量することを推奨していないため、本CQでもそれを採用とした。統合失調症ないしは統合失調症圏の患者を対象に、抗精神病薬による体重増加および代謝系有害事象への介入として抗精神病薬の変薬と同一薬継続の有効性を比較したRCTに関する系統的レビューが存在する¹²⁾。変薬による効果は認められなかったが、変薬した患者群では試験からの離脱率が高いというバイアスがあり、結果の解釈は困難である。しかし、諸外国のガイドラインでは体重増加がみられた場合に、体重増加のリスクが低い抗精神病薬への変更が勧められている^{11, 13, 14)}。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、精神症状の悪化に注意しつつ益と害を勘案した上で考慮されたい。

統合失調症を対象に抗精神病薬起因性の代謝系有害事象を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検RCTのメタ解析を含む系統的レビューが報告されている¹⁵⁾。メトホルミンとアリピプラゾールについてはプラセボを上回る有効性が認められたが、前者は本邦では2型糖尿病のみが保険適用であり、後者は抗精神病薬の併用となりCQ1-3では行わないことを弱く推奨している上に長期的な有害事象が不明であるため、ともに推奨とはしなかった。同様に、オランザピンやクロザピンによる体重増加に対しリラグルチドが改善作用を示したとするRCTが報告されている[n(患者数)=103]が¹⁶⁾、本邦ではリラグルチドは2型糖尿病のみに保険適用であるため、準推奨への記載はなしとした。

抗精神病薬による体重増加の予防法について、どの抗精神病薬を用いるにしても、体重増加の予防のために投与開始前後の定期的な体重測定を行うのが望ましく、海外のガイドラインにおいても定期的な体重測定が予防に有効であることが記載されている^{11, 17, 18)}。特に児童思春期においては成人よりも測定間隔を短くし、身長も同時に測定することを勧めており参考にされたい¹⁸⁾。Pillingerらは18種類の抗精神病薬による体重、BMIなどに関するRCTのネットワークメタ解析[N(研究数)=100, n=25,952]から、クロザピンとオランザピンの治療時には、体重増加や他の代謝系副作用に留意するよう結論づけている¹⁹⁾。諸外国のガイドラインでも、クロザピンとオランザピンが体重増加によるリスクが高いとされている^{11, 13)}。日本の臨床研究における頻度情報によると²⁰⁾、第一世代抗精神病薬(first generation antipsychotics: FGAs)であるハロペリドールでは体重増加の報告はないが体重減少が報告されており(7%)、SGAsでは体重増加の頻度が高く、クロザピン、オランザピン、パリペリドンが15%程度、その他のSGAsでは、2~7%程度であった。

以上のことから、抗精神病薬を用いた薬物治療を行う際、体重増加を予防する必要がある場合には薬剤ごとの体重増加や他の代謝系副作用のリスクを患者や家族などに情報提供するこ

とが望ましく、使用する薬剤を共同意思決定することがアドヒアランス向上につながると考えられる。

最後に、「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」では、体重増加のみならず、糖尿病の予防や治療についても詳しいため参照されたい²¹⁾。

【参考文献】

- 1) Jeon SW, Kim YK: Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci* 18: 2174, 2017
- 2) Guenette MD, Chintoh A, Remington G, et al: Atypical antipsychotic-induced metabolic disturbances in the elderly. *Drugs Aging* 31: 159-184, 2014
- 3) Volpato AM, Zugno AI, Quevedo J: Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Braz J Psychiatry* 35: 295-304, 2013
- 4) Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE: Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS Drugs* 25: 1035-1059, 2011
- 5) Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al: Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 377: 13-27, 2017
- 6) Wirshing DA: Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 18): 13-26, 2004
- 7) Koponen H, Saari K, Savolainen M, et al: Weight gain and glucose and lipid metabolism disturbances during antipsychotic medication: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:294-298, 2002
- 8) Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 374: 542-546, 1995
- 9) Brown S, Birtwistle J, Roe L, et al: The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 29: 697-701, 1999
- 10) Naslund JA, Whiteman KL, McHugo GJ, et al: Lifestyle interventions for weight loss among overweight and obese adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 47: 83-102, 2017
- 11) Taylor D, Barnes TRE, Young AH: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* 13th edition Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
- 12) Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, et al: Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD006629, 2010
- 13) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

- Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects (2013)
<https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>
- 14) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): Schizophrenia Guidelines
<https://cinp.org/Guidelines/>
 - 15) Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al: Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 40: 1385-1403, 2014
 - 16) Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al: Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 74: 719-728, 2017
 - 17) Dixon L, Perkins D, Calmes C: Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline For the Treatment of Patients with Schizophrenia. 2009
 - 18) Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. Clinical Guideline155, NICE, 2016
 - 19) Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al: Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 7: 64-77, 2020
 - 20) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. *臨床精神薬理* 24: 1153-1169, 2021
 - 21) 日本精神神経学会・日本糖尿病学会・日本肥満学会: 統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド. 2020年5月
https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Prevention_Guide_for_Obesity_and_Diabetes_in_Patients_with_Schizophrenia.pdf

CQ4-3 抗精神病薬による便秘に推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

抗精神病薬服用中に慢性便秘がみられた場合、まずは大腸癌やクローン病などの身体疾患、他の向精神薬や他の薬剤の併用などの原因を検討し、抗精神病薬による慢性便秘であることを同定する必要がある。慢性便秘症を起こしやすい薬剤として、抗コリン作用を持つ薬剤（抗うつ薬、抗精神病薬、抗パーキンソン薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、第一世代の抗ヒスタミン薬など）が挙げられているため、抗精神病薬に併用しないことが望ましい。

抗精神病薬による便秘である場合、原因薬剤が精神症状に効果があり、イレウスに至るなど重篤化しておらず、患者の忍容性に問題がないならば、抗精神病薬を継続する。ラクツロース、マグネシウム製剤、ピコスルファートナトリウムの追加投与は便秘を改善させる可能性があるが、新たな副作用に注意すべきである。適切な運動、栄養補助食品の使用、十分な水分摂取は便秘の改善には望ましい。

便秘を予防するために、問診はもちろんのこと、聴診、触診、打診といった身体的診察により早期に便秘傾向を発見することが望ましい。慢性便秘を起こしやすい上記の薬剤は抗精神病薬に併用しないことが望ましい。抗精神病薬の選択としては、便秘を発症する可能性の低い薬剤を用いることを考慮する。

【解説】

一般人口における慢性便秘症の有病率は報告により差はあるが（2～27%）、2013年厚生労働省の国民生活調査によると、便秘の有訴者数は男性2.6%、女性4.9%とされており、一方、米国では全年齢を通して15%とされている¹⁻³⁾。統合失調症患者、あるいは抗精神病薬を含めた向精神薬を内服している患者について、便秘の有病率を調査した大規模な研究は今のところ存在しない。本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

抗精神病薬服用中に生じた慢性便秘に対して、大腸癌やクローン病などの他の身体疾患、他の向精神薬や他の薬剤の併用などの他の原因を検討し、鑑別診断を行う必要がある原因に従った治療を行う。本邦の『慢性便秘症診療ガイドライン2017』においては、「抗コリン作用を持つ薬剤（抗うつ薬、一部の抗精神病薬、抗パーキンソン薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、第一世代の抗ヒスタミン薬など）の消化管運動の緊張や蠕動運動、腸液分泌の抑制作用や、向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬）のもつ抗コリン作用といった薬理作用の影響により、慢性便秘症を生じる可能性が高くなる」と記載されている¹⁾。したがって、これらの薬剤を長期に服用している統合失調症患者においては、便秘の有病率は一般人口に比べ多く、重篤になりやす

いことが予想されるため、抗精神病薬に併用しないことが望ましい。抗精神病薬をはじめとする向精神薬、副作用予防に用いられる抗パーキンソン薬による腸管運動機能の低下により恒常的に糞塊が停滞し、腸壁が押し広げられることによって物理的に伸展され続ける。すると腸管平滑筋の断裂が起こり筋層が薄くなり、筋層内のアウエルバッハ神経叢の変性が起こり、さらに蠕動機能が低下するという悪循環に陥る。これによって抗精神病薬の増量や抗パーキンソン薬の追加などによって、容易にイレウスとなる恐れがある。また、腸管のバリア機能、免疫機能の低下から敗血症を起こす恐れもある⁴⁾。

抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。一方で、原因薬剤が精神症状に効果があり、イレウスに至るなど重篤化していない場合や患者の忍容性に問題がない場合は、抗精神病薬を継続することを、世界生物学的精神医学会ガイドラインが言及している⁵⁾。その際の治療的介入について、De Hertらによる緩下薬の使用頻度を電子媒体より記録した後方視的研究を基に⁶⁾、ラクツロース、マグネシウム製剤、ピコスルファートナトリウムなどの緩下薬の追加投与を推奨し、非薬物的介入として適切な運動、栄養補助食品の使用、十分な水分摂取を促すことを推奨している⁵⁾。

予防についてのエビデンスも十分には存在しない。唯一世界生物学的精神医学会ガイドラインにおいては、極力便秘発症リスクの少ない抗精神病薬を用いること、聴診、触診、打診といった身体的診察により早期に発見することを推奨している⁵⁾。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした⁷⁾。便秘の発生頻度はクロザピンが約30%、ハロペリドール、オランザピン、リスペリドン、ブロナンセリン、パリペリドン、ペルフェナジン、クエチアピン、アリピプラゾールが約5~15%、アセナピン、ブレクスピプラゾール、ルラシドンが約3%であった。

抗精神病薬による便秘症は、高頻度で重症である可能性があるにもかかわらず、他の副作用や一般的な慢性便秘症に比して国内外ともに明らかにエビデンスが不足していると考えられるため、今後の知見の集積が強く望まれる。

【参考文献】

- 1) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会(編): 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 南江堂, 東京, 2017
- 2) Higgins PD, Johanson JF: Epidemiology of constipation in North America : a systematic review. Am J Gastroenterol 99 : 750-759, 2004

- 3) Vazquez Roque M, Bouras EP: Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging* 10 : 919-930, 2015
- 4) 長嶺敬彦: 抗精神病薬の「身体副作用」がわかる. 医学書院, 東京, 2006
- 5) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2 : update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 14 : 2-44, 2013
- 6) De Hert M, Hudyana H, Dockx L, et al: Second-generation antipsychotics and constipation : a review of the literature. *Eur Psychiatry* 26: 34-44, 2011
- 7) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他 : わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. *臨床精神薬理* 24: 1153-1169, 2021

CQ4-4 抗精神病薬による QT 延長に推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

すべての抗精神病薬に QT 延長リスクがあることを念頭に置き、定期的な検査によるモニタリングを実施することが望ましい。抗精神病薬服薬中に生じた QT 延長に対して、不整脈や電解質異常などの身体疾患、向精神薬を含めた QT 延長リスクのある薬剤の併用の有無や、抗精神病薬の剤数や用量などについて検討し、抗精神病薬による QT 延長であることを同定する必要がある。特に QTc 500msec 以上の場合には、循環器内科に速やかに相談して治療方針を決定する。抗精神病薬による QT 延長である場合、抗精神病薬の用量を減量する、あるいは、QT 延長を起こしにくい薬物治療へ変更することが望ましい。

QT 延長の予防法としては、抗精神病薬の静注、最大用量を超えた投与、多剤併用を可能な限り避けることが望ましい。

【解説】

QT 延長症候群は、心電図に T 波の形態異常を伴う QT 延長を認め、torsade de pointes と呼ばれる特殊な心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じて、めまい、失神などの脳虚血症状や突然死をきたしうる¹⁾。心不全、心筋症、冠動脈疾患、高血圧、左室肥大などの基礎心疾患の合併により QT 延長が助長される¹⁾。中高齢者に多く、女性に多く、電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症など）による例がよく知られている¹⁾。そのほか、糖尿病、神経性食欲不振症、下垂体不全、甲状腺機能低下症などの代謝障害に伴う QT 延長がある¹⁾。心電図の QT 時間は、さまざまな要因で常に変動し、特に心拍数の多寡によって大きく変化するため、心拍数で補正した値 (QTc) を用いて評価するのが一般的である。また、QT 延長症候群は自覚症状がないため、最低 1 年に 1 度の定期的な心電図検査によるモニタリングを実施することが望ましい。

本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないため、抗精神病薬による QT 延長についてもこの一般原則を前述し、その次に一般原則で対応が困難な場合に検討する治療法について以下に述べた。

まず QT 延長の治療法に関して、上記に示した不整脈や電解質異常などの身体疾患、向精神

薬を含めた QT 延長リスクのある薬剤の併用の有無や、抗精神病薬の剤数や用量などについて検討し、抗精神病薬による QT 延長であることを同定する必要がある。抗精神病薬により QT 延長が生じた場合、抗精神病薬の用量を減量する、あるいは、QT 延長を起こしにくい薬物治療へ変更する^{2,3)}。抗精神病薬の多剤併用治療時に QT 延長は高頻度にみられるため、単剤化を試みる。一方、QTc が 500msec 以上を認めた場合には、速やかに循環器専門医に相談する¹⁾。

諸外国のガイドラインやネットワークメタ解析などの結果より、抗精神病薬の QT 延長が起こりやすい治療として、抗精神病薬の静注、最大用量を超えた投与、多剤併用が挙げられた⁴⁻⁶⁾。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした⁷⁾。定量的な順位付けは困難であり、臨床上の参考にするための目安として理解されたい。すべての抗精神病薬において QT 延長のリスクがあるが、いずれも 2%未満として報告されている。

次に QT 延長の予防法に関して、すべての抗精神病薬は QT 延長を起こす可能性があるため、使用に際しては最初に記述した患者の背景因子に注意して、抗精神病薬の静注、最大用量を超えた投与、多剤併用を可能な限り避けることが望ましい^{2,8,9)}。

【参考文献】

- 1) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会: 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017年改訂版) (2018年3月23日発行 2022年2月7日更新)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf
- 2) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): Schizophrenia Guidelines
<https://cinp.org/Guidelines/>
- 3) Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 14: 2-44, 2013
- 4) Taylor DM, Barnes TRE, Young AH: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
- 5) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 394: 939-951, 2019
- 6) Barbui C, Bighelli I, Carrà G, et al: Antipsychotic dose mediates the association between polypharmacy and corrected QT interval. PLoS One 11: e0148212, 2016

- 7) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. 臨床精神薬理 24: 1153-1169, 2021
- 8) Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, et al: British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. Arrhythm Electrophysiol Rev 8: 161-165, 2019
- 9) Barnes TR, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 25: 567-620, 2011

CQ4-5 抗精神病薬による性機能障害に推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

抗精神病薬服用中に生じた性機能障害については患者自ら訴えることが少ないため、医師から問診をして評価を行うことが望ましい。抗精神病薬服用中に生じた性機能障害に対して、身体疾患や他の薬剤そして統合失調症そのものの影響などを除外し、抗精神病薬による性機能障害であることを同定する必要がある。抗精神病薬による性機能障害が発現した際は、原則として原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与する。原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討する。

抗精神病薬による性機能障害の予防法として、十分なエビデンスのあるものはない。

【解説】

性機能障害には、性欲減退や勃起やオーガズムの障害、月経障害や無月経、乳汁濾出症、乳房肥大などの狭義の性機能障害と、高プロラクチン血症、更に広義には血中プロラクチン増加などの検査値の変化も含まれる。男性の方が女性よりも性機能障害は高頻度（49～59%と25～49%）で、男性では性欲減退、勃起不全、射精障害が多く、女性では無月経、性欲減退が多いとされる¹⁻³⁾。このように、性機能障害の頻度は高いにもかかわらず、抗精神病薬服用中に生じた性機能障害については患者からの訴えがあることが少ないため、医師から問診をして評価を行うことが望ましい。また、抗精神病薬服用中には高頻度で性機能障害が生じるが、身体疾患や他の薬剤そして統合失調症そのものの影響などを除外し、抗精神病薬による性機能障害であることを同定する必要がある。また、健常者においても性機能障害の頻度は男女共に約38%と高く²⁾、抗精神病薬を服用する統合失調症患者に特有の問題ではないことも知っておく必要がある。

本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないことは言うまでもないであろう。

第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）から第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）への切り替えの研究では、性機能障害、精神症状の悪化、錐体外路症状などの状態について一貫した結果は得られておらず^{4,5)}、SGAsからSGAsへの切り替えの研究においても性機能障害と精神症状について有意な差がなかった^{6,7)}。このように抗精神病薬の変更については一貫した結果が得られなかった。抗精神病薬の減量による性機

能障害や高プロラクチン血症の改善について、十分なエビデンスは得られなかった。各国のガイドラインにおいて減量についての明確な推奨はなく、減量による改善を考慮する際は、患者の状態、高プロラクチン血症や性機能障害の改善の益と精神症状悪化などの害のバランスなどから検討することが望ましい。

併用療法についてはアリピプラゾール少量の併用の RCT⁸⁻¹²⁾、芍薬甘草湯の併用の RCT¹³⁾、シルデナフィルの併用の RCT¹⁴⁾ が報告されているがいずれも小規模の研究であり、性機能障害の改善と精神症状の改善について信頼するに足る一貫した結果が得られていないため、併用は推奨されない。アリピプラゾール少量の併用についてはプロラクチン値の低下が報告されているが、よりエビデンスレベルが高く推奨と位置付けられている CQ1-3 において抗精神病薬の併用は推奨されていないため、推奨されない。芍薬甘草湯は主な副作用として低カリウム血症が 0.2%に生じ¹⁵⁾、甘草は偽アルドステロン症が生じやすい¹⁶⁾。

予防法についての系統的レビュー、RCT はなく、十分なエビデンスは存在しない。海外のガイドラインでも予防についての明確な推奨はなく、世界生物学的精神医学会および欧州神経精神薬理学会のガイドラインにおいて、抗精神病薬による高プロラクチン血症の予防には、プロラクチン値の上昇が最小限、または上昇がない抗精神病薬を選択するようコメントされているのみである^{17,18)}。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした¹⁹⁾。定量的な順位付けは困難であり、臨床上の参考にするための目安として理解されたい。ほとんどの抗精神病薬はそのドパミン受容体拮抗作用を介して血中プロラクチン濃度を増大させることが知られている。よって、全般的な傾向として、「血中プロラクチン増加」の頻度は高いが（80%以下）、その結果として引き起こされると考えられる「高プロラクチン血症」や「月経障害」はそれより少なく（7%以下）、「乳汁漏出症」と「無月経」については更に少ない（3%以下）。頻度の高い血中プロラクチン増加は、リスペリドンとその持効性注射薬、パリペリドンとその持効性薬で 25～80%と高く、次にブロナンセリン、ハロペリドール、クロザピンが 15%程度であり、その他の薬剤は数%以下であった。一方で、アリピプラゾール（約 40%）やクエチアピン（約 5%）では血中プロラクチン減少が報告されている。血中プロラクチン増加の頻度と性機能障害の頻度に大きな乖離があるため、血中プロラクチン値増加がないもしくは少ない薬剤の選択が必ずしも性機能障害の予防につながるわけではないことを理解した上で参考とすべきである。

【参考文献】

- 1) Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, et al: Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 29: 125-147, 2003

- 2) Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, et al: Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 288-293, 2010
- 3) Khawaja MY: Sexual dysfunction in male patients taking antipsychotics. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 17: 73-75, 2005
- 4) Mahmoud A, Hayhurst KP, Drake RJ, et al: Second generation antipsychotics improve sexual dysfunction in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Schizophr Res Treatment* 2011: 596898, 2011
- 5) Covell NH, McEvoy JP, Schooler NR, et al: Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 73: 669-675, 2012
- 6) Nakonezny PA, Byerly MJ, Rush AJ: The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine. *J Sex Marital Ther* 33: 203-216, 2007
- 7) Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ: Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind pilot trial. *Psychiatry Res* 159: 115-120, 2008
- 8) Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R: Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJPsych Open* 1: 172-177, 2015
- 9) Chen JX, Su YA, Bian QT, et al: Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 58: 130-140, 2015
- 10) Zhao J, Song X, Ai X, et al: Adjunctive aripiprazole treatment for risperidone-induced hyperprolactinemia: an 8-week randomized, open-label, comparative clinical trial. *PLoS One* 10: e0139717, 2015
- 11) Qiao Y, Yang F, Li C, et al: Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res* 237: 83-89, 2016
- 12) Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, et al: Adjunct aripiprazole reduces prolactin and prolactin-related adverse effects in premenopausal women with psychosis: results from the DAAMSEL clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 38: 317-326, 2018
- 13) Zheng W, Cai DB, Li HY, et al: Adjunctive peony-glycyrrhiza decoction for antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Gen Psychiatr* 31: e100003, 2018
- 14) Gopalakrishnan R, Jacob KS, Kuruvilla A, et al: Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *Am J Psychiatry* 163: 494-499, 2006

- 15) 牧 綾子, 久田孝光, 香取征典: ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)の副作用発現頻度調査. 診断と治療 104: 947-958, 2016
- 16) 萬谷直樹, 岡 洋志, 佐橋佳郎, 他: 甘草の使用量と偽アルドステロン症の頻度に関する文献的調査. 日本東洋医学雑誌 66: 197-202, 2015
- 17) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 14: 2-44, 2013
- 18) Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, et al: Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. Eur Neuropsychopharmacol 19: 520-532, 2009
- 19) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. 臨床精神薬理 24: 1153-1169, 2021