

**リスパダール錠 1mg**  
**リスパダール錠 2mg**  
**リスパダール細粒 1%**  
**リスパダール OD 錠 0.5mg**  
**リスパダール OD 錠 1mg**  
**リスパダール OD 錠 2mg**  
**リスパダール内用液 1mg/mL**  
**に係る医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヤンセンファーマ株式会社に  
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**ヤンセンファーマ株式会社**

リスパダール錠 1mg, リスパダール錠 2mg  
 リスパダール細粒 1%, リスパダール OD 錠 0.5mg  
 リスパダール OD 錠 1mg, リスパダール OD 錠 2mg  
 リスパダール内用液 1mg/mL に係る  
 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	リスパダール錠 1mg リスパダール錠 2mg リスパダール細粒 1% リスパダール OD 錠 0.5mg リスパダール OD 錠 1mg リスパダール OD 錠 2mg リスパダール内用液 1mg/mL	有効成分	リスペリドン
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	871179
提出年月			平成28年12月

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
悪性症候群	4	QT 延長	17	該当なし	
錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	5				
麻痺性イレウス	6				
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)	7				
肝機能障害/黄疸	8				
横紋筋融解症	9				
不整脈	10				
脳血管障害	11				
高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡	12				
低血糖	13				
無顆粒球症/白血球減少	14				
静脈血栓塞栓症	15				
持続勃起症	16				
1.2. 有効性に関する検討事項					
日常診療下における有効性	20 頁				頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	21
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性)	21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性)	23

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	24
追加のリスク最小化活動	
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における医療従事者向け適正使用資材の作成と提供	24
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における患者及びその家族向け適正使用資材の作成と提供	24

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 12 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田 3-5-2

氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社

代表取締役社長 クリストファー・フウリガン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①-③1996年4月16日 ④ 2009年7月13日 ⑤,⑥ 2007年3月15日 ⑦ 2002年3月28日	薬効分類	871179
再審査期間	①-⑦ 4年	承認番号	① 21200AMY00114000 ② 21200AMY00115000 ③ 21200AMY00116000 ④ 22100AMX02102000 ⑤ 21900AMX00514000 ⑥ 21900AMX00515000 ⑦ 21400AMY00139000
国際誕生日	1993年6月1日		
販売名	① リスパダール錠 1mg ② リスパダール錠 2mg ③ リスパダール細粒 1% ④ リスパダール OD 錠 0.5mg ⑤ リスパダール OD 錠 1mg ⑥ リスパダール OD 錠 2mg ⑦ リスパダール内用液 1mg/mL		
有効成分	リスペリドン		
含量及び剤型	① 1錠中リスペリドン 1mg ② 1錠中リスペリドン 2mg		

	<p>③ 1g 中リスペリドン 10mg</p> <p>④ 1錠中リスペリドン 0.5mg</p> <p>⑤ 1錠中リスペリドン 1mg</p> <p>⑥ 1錠中リスペリドン 2mg</p> <p>⑦ 1mL 中リスペリドン 1mg</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>1)統合失調症</p> <p>①-⑥ 通常，成人にはリスペリドンとして1回 1mg 日2回より開始し，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 を超えないこと。</p> <p>⑦ 通常，成人にはリスペリドンとして1回 1mg (1mL) 1日2回より開始し，徐々に増量する。維持量は通常1日 2～6mg (2～6mL) 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 (12mL) を超えないこと。</p> <p>2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性</p> <p>①-⑥体重 15kg 以上 20kg 未満の患者：</p> <p>通常，リスペリドンとして1日1回 0.25mg より開始し，4日目より1日 0.5mg を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが，増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として 0.25mg ずつ増量する。但し，1日量は1mg を超えないこと。</p> <p>体重 20kg 以上の患者：</p> <p>通常，リスペリドンとして1日1回 0.5mg より開始し，4日目より1日 1mg を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが，増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として 0.5mg ずつ増量する。但し，1日量は，体重 20kg 以上 45kg 未満の場合は 2.5mg，45kg 以上の場合は 3mg を超えないこと。</p> <p>⑦体重 15kg 以上 20kg 未満の患者：</p> <p>通常，リスペリドンとして1日1回 0.25mg (0.25mL) より開始し，4日目より1日 0.5mg (0.5mL) を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが，増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として 0.25mg (0.25mL) ずつ増量する。但し，1日量は1mg (1mL) を超えないこと。</p> <p>体重 20kg 以上の患者：</p> <p>通常，リスペリドンとして1日1回 0.5mg (0.5mL) より開始し，4日目より1日 1mg (1mL) を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが，増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として 0.5mg (0.5mL) ずつ増量する。但し，1日量は，体重 20kg 以上 45kg 未満の場合は 2.5mg (2.5mL) ，45kg 以上の場合は 3mg (3mL) を超えないこ</p>

	と。
効能又は効果	①-⑦統合失調症，小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。
備考	2016年2月29日に小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能効果で承認事項一部変更承認を取得 <ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症：再審査期間終了</li> <li>・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：再審査期間中</li> </ul>

変更の履歴
前回提出日： <u>2016年3月10日</u>
変更内容の概要： <u>①追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化計画の「市販直後調査」を削除し，医薬品安全性監視計画の一覧及びリスク最小化計画の一覧における「市販直後調査」の実施状況及び報告書作成予定日を更新。</u> <u>②医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧の「特定使用成績調査」の実施状況を「2016年6月より実施予定」から「実施中」に更新。</u>
変更理由： <u>①市販直後調査終了のため。</u> <u>②特定使用成績調査を開始したため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の重篤な副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても発現事例が報告されている。生命に関わる事象であり、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。</li></ol></li><li>・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け適正使用資材</li><li>2. 患者及びその家族向け適正使用資材</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性及び慎重投与の必要性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。</p>

錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

重要な特定されたリスクとした理由：

ドパミン D2 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の副作用として知られており、統合失調症における国内臨床試験においても、錐体外路障害関連事象が認められている。また、リスペリドン経口剤の自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年を対象とした国内臨床試験においては、よだれが報告されている。一般的に抗精神病薬の副作用として発現頻度が高く、本剤の長期使用により遅発性ジスキネジアが発現するおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「過量投与」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性及び慎重投与の必要性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

麻痺性イレウス

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、国内外の製造販売後において発現事例が報告されている。重症化した場合、重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け適正使用資材
2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。



抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、国内外の製造販売後において発現事例が報告されている。重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け適正使用資材
2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

肝機能障害/黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

統合失調症における国内臨床試験や国内外の製造販売後において発現事例が報告されている。重症化した場合、重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け適正使用資材
2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

## 横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても報告されている。横紋筋融解症の特徴である急性腎不全は、発症した場合に重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

### 【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

### 【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

不整脈

重要な特定されたリスクとした理由：

統合失調症における国内臨床試験や国内外の製造販売後において、心室性期外収縮等の不整脈が報告されている。重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

脳血管障害

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験では報告はなく，小児を対象とした海外臨床試験においても報告されていないが，抗精神病薬の副作用として知られており，高齢認知症患者を対象とした海外臨床試験や国内外の製造販売後において報告されている。機能不全や死亡に繋がるおそれがあり，重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また，調査結果を基に，必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し，注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに，発現時の具体的な症状等を記載し，注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し，当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し，適正使用への理解を促すため。また，使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し，必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても発現事例が報告されている。糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることもあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性及び慎重投与の必要性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験では報告はないが、非定型抗精神病薬の副作用として知られており、国内外の製造販売後においても発現事例が報告されている。意識障害等、重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性及び慎重投与の必要性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

無顆粒球症/白血球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても報告されている。重症化した場合、重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け適正使用資材
2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。



静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても報告されている。重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

持続勃起症

重要な特定されたリスクとした理由：

α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症の発現は、抗精神病薬の副作用として知られている。本剤の国内外の臨床試験では報告はないが、国内外の製造販売後において報告があり、手術や性機能不全に至った症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「重大な副作用」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

【選択理由】

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

重要な潜在的リスク

QT 延長

重要な潜在的リスクとした理由：

リスペリドン経口剤の統合失調症における国内臨床試験において報告はないが、リスペリドン持効性注射剤の統合失調症における国内臨床試験において心電図 QT 延長が報告されている。また、リスペリドン経口剤の自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年を対象とした国内臨床試験において、心電図 QT 延長が報告されている。抗精神病薬の重要な副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても発現事例が報告されている。QT 延長は、トルサード ド ポワント (TdP) や突然死のリスクファクターであり、特に併用薬や既往歴など QT 延長に影響をあたえる可能性のある状況では TdP のリスクを上昇させることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

【選択理由】

当該事象含め小児期の自閉スペクトラム症患者における副作用発現状況をより詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 添付文書の「慎重投与」、「その他の副作用」、「過量投与」の項に当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、先天性 QT 延長症候群を有する患者に対する注意を記載する。
  
- ・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け適正使用資材
  2. 患者及びその家族向け適正使用資材

**【選択理由】**

医療従事者並びに患者及びその家族に対し、当該リスクが発現する可能性及び慎重投与の必要性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。また、使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1. 2 有効性に関する検討事項

日常診療下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験（RIS-AUT-JPN-01）は、DSM-IV-TRによる「自閉性障害」を対象としており、本剤の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する有効性に関する情報は十分得られていないことから、特定使用成績調査にて日常診療下における有効性を把握する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）」を参照。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 悪性症候群，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），肝機能障害/黄疸，横紋筋融解症，不整脈，脳血管障害，高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡，低血糖，無顆粒球症/白血球減少，静脈血栓塞栓症，持続勃起症，QT 延長</p> <p><b>【目的】</b> 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対するリスパダール錠 1 mg・2 mg，細粒 1%，OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg，内用液 1 mg/mL（以下，本剤）の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。</p> <p><b>【調査計画】</b> 調査実施期間：2016 年 6 月から 2019 年 11 月（登録期間：2016 年 6 月から 2018 年 5 月） 調査予定症例数：330 例（登録症例数として） 実施方法：EDC システムを利用し，中央登録方式にて実施する。観察期間は 12 カ月。 重点調査項目：悪性症候群，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），肝機能障害/黄疸，横紋筋融解症，不整脈，脳血管障害，高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡，低血糖，無顆粒球症/白血球減少，静脈血栓塞栓症，持続勃起症，QT 延長，成長及び体重増加へ及ぼす影響，鎮静の発現状況，自殺及び敵意・攻撃性関連の発現状況</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 国内臨床試験（RIS-AUT-JPN-01）は，DSM-IV-TR による「自閉性障害」を対象としており，本剤の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する使用時における情報は十分得られていないことから，使用実態下における安全性及び有効性について把握する目的で特定使用成績調査を実施する。</p> <p>目標症例数： 1%以上の頻度で発現する事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出するためには 300 例を収集することが必要となることから，過去に統合失調症を対象に実施した本剤経口剤における長期使用に関する特別調査において全体の 1 割程度が中止・脱落していたことを考慮し，本調査の登録目標症例数を 330 例とする。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 「安全性定期報告」により定期的に報告を行い，「再審査申請資料」として最終的な報告</p>

を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下を含め医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含め本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。



### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）」を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における医療従事者向け適正使用資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 悪性症候群，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），肝機能障害/黄疸，横紋筋融解症，不整脈，脳血管障害，高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡，低血糖，無顆粒球症/白血球減少，静脈血栓塞栓症，持続勃起症，QT 延長</p> <p><b>【目的】</b> 安全性検討事項について注意喚起し，医薬品の適正使用を医療従事者に対し周知するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 承認後，医薬情報担当者が医療従事者に資材を提供し，説明する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 承認から2年以内は半年ごと，以後，再審査期間終了まで1年ごとに，内容の更新が必要か検討する。</p>
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における患者及びその家族向け適正使用資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 悪性症候群，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），肝機能障害/黄疸，横紋筋融解症，不整脈，脳血管障害，高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡，低血糖，無顆粒球症/白血球減少，静脈血栓塞栓症，持続勃起症，QT 延長</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について患者の理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 承認後，医薬情報担当者が医療従事者に資材を提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 承認から2年以内は半年ごと，以後，再審査期間終了まで1年ごとに，内容の更新が必要か検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の医薬品安全性監視活動： 副作用，文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	実施期間：2016 年2月29日から 2016年8月31日 報告予定時期： 2016年10月	<u>終了</u>	<u>作成済(2016年 10月提出)</u>
特定使用成績調査（小 児期の自閉スペクトラ ム症に伴う易刺激性）	330例	安全性定期報告 の報告時，再審査 申請時	<u>実施中</u>	安全性定期報 告の報告時，再 審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（小児 期の自閉スペクトラム症 に伴う易刺激性）	330例	安全性定期報告 の報告時，再審 査申請時	<u>実施中</u>	安全性定期報告 の報告時，再審 査申請時

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：2016年2月29日 から2016年8月31日 報告予定時期：2016年10月	<u>終了</u>
小児期における自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における医療従事者向け適正使用資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
小児期における自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における患者及びその家族向け適正使用資材	安全性定期報告時	実施中