

リスパダール コンスタ筋注用
25mg, 同 37.5mg, 同 50mg
に関する資料

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帰属するものであり、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 コンスタ筋注用
25mg , 同 37.5mg , 同 50mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.4 特許状況

ヤンセン ファーマ株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

リスパダール コンスタ筋注用
25 mg, 同 37.5 mg, 同 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2	本剤の対象疾患及び位置付け.....	5
1.5.3	本剤の開発経緯.....	7
1.5.3.1	非臨床試験の概要.....	7
1.5.3.2	臨床開発の経緯.....	9
1.5.3.3	本承認申請に用いる臨床データパッケージ.....	19

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

リスペリドンは、ベンズイソオキサゾール骨格を有する抗精神病薬で、薬理的にはドパミン D₂受容体及びセロトニン 5-HT₂受容体に対する強力な親和性を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニスト (SDA) に分類される薬剤である (図 1.5.1-1)。

リスペリドン (リスパダール[®]) は、抗精神病薬に共通する強力なドパミン D₂受容体拮抗作用により統合失調症における陽性症状に優れた効果を有する一方で、セロトニン 5-HT₂受容体拮抗作用によって陰性症状にも効果を示し、錐体外路系の副作用を軽減するなど優れた特徴を有する非定型抗精神病薬である。1992年に英国で承認されて以来、現在では世界各国で使用されており、国内においても統合失調症を適応症として錠剤、細粒剤 (以上、1996年承認)、内用液 (2002年承認) 及び口腔内崩壊錠 (2007年承認) が市販され、広く臨床使用されている。

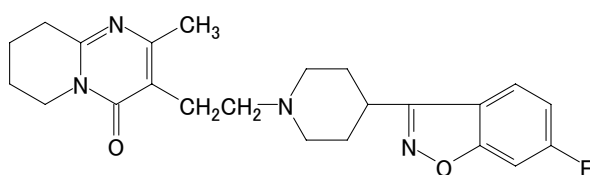


図 1.5.1-1. リスペリドンの構造式

リスパダール コンスタ筋注用 (以下、本剤) は、リスペリドンの徐放性製剤として、Janssen Research Foundation (ベルギー、現在は米国の Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L. L. C.) により開発された、世界で最初の非定型抗精神病薬の持効性注射剤である。リスペリドンはその化学構造に遊離水酸基を有していないため、従来の抗精神病薬の持効性注射剤のように脂肪酸エステル化による徐放製剤化が不可能であった。そこで、本剤ではリスペリドンを生体内分解性ポリマーである d, l-ラクチド-グリコリド共重合体 (75 : 25) (以下、PLGA) を用いてマイクロスフェアとし、用時、懸濁用液にて懸濁して臀部筋肉内投与することで、この共重合体が注射部位で加水分解を受けてリスペリドンを数週間にわたって緩徐に放出させることを可能にした。

1.5.2 本剤の対象疾患及び位置付け

本剤の対象疾患である統合失調症は、長期維持治療が必要な慢性精神疾患で、有病率は人口のおよそ 1%とされ^{1),2)}、国内では約 73 万人 (2002 年 10 月、厚生労働省調査) が罹患しているとされている³⁾。その症状は、幻覚や妄想、思考障害等の陽性症状と情動鈍麻や意欲低下、社会的引きこもり等の陰性症状に分類され、これに社会生活機能障害や認知機能障害が加わり、患者ごとに多岐にわたる様々な病態を呈する。その治療においては、初発時や急性期における早期治療だけでなく、維持治療期における精神症状の再発・再燃の予防と生活の質の向上が非常に重要な目標に位置付けられている。

統合失調症治療の中心は薬物療法であり、1950年代のクロルプロマジン、ハロペリドールの臨床使用に始まり、その後次々と導入されたいわゆる定型抗精神病薬がその主軸であった。定型抗精神病薬は選択的なドパミン D₂受容体拮抗作用を主作用とし、統合失調症の陽性症状に対して優れた臨床効果を有していたが、一方で錐体外路系副作用が高頻度で発現し、陰性症状や認知機能障害を一層悪化させるという欠点を併せ持っていた。これに対して 1972 年以降、ドパミン D₂受容体拮抗作用に加え、セロトニン 5-HT₂受容体をはじめとした他の受容体への拮抗作用を併せ持つことにより、錐体外路系副作用の軽減や陰性症状の改善等の定型抗精神病薬にはなかった特徴を有する抗精神病薬、いわゆる非定型抗精神病薬が次々と登場した。現在ではその先駆的な薬剤となったリスペリドンををはじめとするいくつかの非定型抗精神病薬が臨床使用可能であり、定

型抗精神病薬に比べて患者の生活の質を向上させ、社会復帰をもたらすと言われており、統合失調症治療の国際的なガイドライン⁴⁾でも第一選択薬となっている。

抗精神病薬による薬物療法においては、定型抗精神病薬が導入された当初は、対症療法的な考えに基づく多剤併用や、鎮静効果を期待した大量投与が行われていた。このような多剤・大量療法は、個々の薬剤の有効性が評価できない、至適用量の決定が困難、副作用の原因が特定できない、更には服薬の煩雑化や薬物相互作用のリスク増大等の様々な問題を有していることが指摘され、また、抗精神病薬の効果は併用により必ずしも増強されず、特に非定型抗精神病薬の特徴は単剤投与でこそ発揮されるとの知見から、欧米では早くから単剤療法へと移行していった。一方、国内においては、3剤以上を併用する世界でも特異的な多剤・大量療法が長い間残存していたが、近年になってようやく単剤療法へと動き始めた。これに相俟って、非定型抗精神病薬が台頭してきたことで、統合失調症の治療に対する考え方も、患者の管理から社会復帰及び地域社会における治療継続へと重点が置かれるようになってきた。

既述のとおり、統合失調症治療においては、早期治療だけでなく、維持治療期における精神症状の再発・再燃の予防と生活の質の向上が重要とされている。維持治療の成功が患者の早期社会復帰及び社会生活の継続に繋がることは言うまでもない。その成否を決定する要因として最も重要なものは、薬物療法における治療の遵守（以下、アドヒアランス）である。海外の研究報告では、怠薬による統合失調症再発のリスクは、アドヒアランスの良好な場合に比べて約5倍高く⁵⁾、また、抗精神病薬を継続的に服薬した場合と症状発現時に断続的に服薬した場合では、1年後の再発率はそれぞれ7～33%及び29～55%と断続的に服薬した場合で高い⁶⁾。このようなことから、アドヒアランスの向上が統合失調症における維持治療を成功に導く課題となっている。

アドヒアランス低下の原因としては、患者に病識がなく薬物治療の必要性を認識できないこと、薬剤による効果が不十分でその効用を患者自身が実感していないこと、多剤処方により服薬が煩雑になること、錐体外路症状等の不快な副作用の存在、また、人前で服薬することに対する羞恥心や服薬そのものに対するストレス等が挙げられ、アドヒアランスを規定する因子は患者によって多岐にわたる。このような原因に対して、非定型抗精神病薬は、陽性症状のみならず陰性症状への効果も有し、定型抗精神病薬に比べて精神症状を良好にコントロールできることにより、治療効果への自覚や服薬の必要性に対する認識の向上をもたらしている。また、副作用の面でも定型抗精神病薬に比べて錐体外路症状が軽減されるなど服薬し易い薬剤といえる。しかしながら、国内で最近実施された患者への調査結果では、飲み忘れや症状改善・副作用発現による自己判断での服薬量の調整・中断等が多くみられ、アドヒアランス不良な患者が認められている⁷⁾。これは、定型・非定型にかかわらず、患者が確実に服薬することを前提とする経口剤治療では、アドヒアランス向上という点において限界があることを示している。

この問題を解決するひとつの選択肢が抗精神病薬の持効性注射剤、いわゆるデポ剤である。持効性注射剤の最大のメリットは薬剤投与の確実性であり、ある一定の間隔で投与することにより、薬効を維持することが可能である。また、経口剤のように服薬管理の必要が無く、患者本人あるいは家族等の負担が少ない。一方では、副作用発現時には体内からの消失までに長期間を要することから安全性の面でリスクもある。現在、国内で臨床使用可能な持効性注射剤はデカン酸フルフェナジン及びデカン酸ハロペリドールであるが、いずれも定型抗精神病薬であるため、特に安全性の面で錐体外路系副作用への懸念等もあり、その使用割合は低い。

以上のように、非定型抗精神病薬の経口剤は優れた治療効果を有し、副作用のリスクは少ないものの、アドヒアランスに関する信頼性は持効性注射剤ほど確実ではなく、一方、定型抗精神病薬の持効性注射剤は外来通院が継続され、注射への拒否がない限り薬剤投与は確実であるが、錐体外路系副作用のリスクが高くなる。アドヒアランスの向上が再発リスクを減少することを踏まえると、現在の統合失調症の維持治療における再発・再燃予防の更なる改善の観点からも、これらの長所を併せ持つ非定型抗精神病薬の持効性注射剤の臨床導入が待ち望まれている⁸⁾。

非定型抗精神病薬であるリスペリドンは、経口剤として世界各国で臨床使用され、その有効性及び安全性が確立されており、国内でも統合失調症の治療薬として処方率の高い薬剤である。そのリスペリドンの徐放化を可能とした本剤は、国内で最初の非定型抗精神病薬の持効性注射剤である。既に本剤が導入されている海外では、1年間の投与において入院患者の割合が減少し、医

療財源利用率を軽減したとの報告⁹⁾もあるように、本剤は、患者の社会復帰あるいは地域社会での治療継続に向けて、多剤・大量療法から単剤療法を目指して変わりつつある国内の統合失調症薬物治療において、アドヒアランス向上という重要な課題に対して、有意義かつ新たな選択肢になることが期待される。

1.5.3 本剤の開発経緯

1.5.3.1 非臨床試験の概要

本剤の非臨床試験における開発の経緯を図 1.5.3-1 に示す。なお、本剤の有効成分であるリスペリドンの薬理試験（効力を裏付ける試験，作用機序及び一般薬理試験），非臨床薬物動態試験並びに毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，抗原性試験，依存性試験及び類縁物質における単回投与毒性試験）は，既承認の経口剤開発時に実施又は文献考察しており，その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている。したがって，以下では本剤開発時に実施した試験について述べる。

1.5.3.1.1 品質に関する試験

本剤は，リスペリドンを PLGA でマイクロスフェアとした製剤で，1 g 当たり 381 mg のリスペリドンを含む。PLGA は，骨プレートや徐放性製剤等に用いられる一般的な生分解性の医療用ポリマーである。生体内でポリマーが徐々に分解されることにより，薬物の緩徐な放出が可能となる。製剤は，1 パイアル中にリスペリドンを 25 mg，37.5 mg 又は 50 mg 含有し，用時，専用の懸濁用液で懸濁して用いる。本剤が持効性注射剤であることから，規格及び試験方法では，注射剤として設定する項目に加えて放出試験を設定し，品質を担保している。

リスペリドンマイクロスフェアの安定性試験として，長期保存試験（5℃，36 ヶ月），加速試験（25℃/60%RH，6 ヶ月）及び光安定性試験を実施した。専用懸濁用液の安定性試験として，長期保存試験（5℃及び25℃/60%RH，36 ヶ月），加速試験（40℃，6 ヶ月）及び苛酷試験（-20℃，6 ヶ月及び曝光）を実施した。これらの試験結果より，貯法及び有効期間を保存温度 2～8℃，遮光で 36 ヶ月と設定した。

1.5.3.1.2 薬理試験

効力を裏付ける試験として，本剤の薬理作用の発現時間と持続時間を確認した。また，安全性薬理試験としてリスペリドン及びその主代謝物である 9-OH-リスペリドンの心室再分極過程に及ぼす影響並びに血小板機能，凝固及び線溶系に対する影響を検討した。

1.5.3.1.3 薬物動態試験

薬物動態試験として，本剤を筋肉内投与したときの血漿中濃度，組織内分布及び代謝について検討した。また，血漿中濃度に及ぼす製剤の専用懸濁用液の影響についても併せて検討した。

1.5.3.1.4 毒性試験

毒性試験として，本剤を用いたラット及びイヌにおける単回筋肉内投与毒性試験，ラットにおける 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験及び 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験，イヌにおける 6 及び 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験，ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験，ラットにおける 24 ヶ月間反復筋肉内投与がん原性試験，ラットにおける胚・胎児発生に関する試験及びモルモットにおける抗原性試験を実施し，臨床投与経路の違いによる毒性学的影響を検討した。

	試験項目
品質に関する試験	規格及び試験方法
	安定性
薬理試験	効力を裏付ける試験
	副次的薬理
	安全性薬理
	薬力学的薬物相互作用
薬物動態試験	吸収、分布、代謝、排泄
	薬物動態学的薬物相互作用
	その他の薬物動態試験
毒性試験	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生毒性
	局所刺激性
	その他の毒性

国内で実施した試験： ○-----○ 海外で実施した試験： ●-----●

図 1.5.3-1. リスパダール コンスタ筋注用 25 mg, 37.5 mg 及び 50 mg の開発の経緯（非臨床試験）

1.5.3.2 臨床開発の経緯

本剤の臨床開発の経緯を図 1.5.3-2 に示す。

1.5.3.2.1 海外臨床試験

Janssen Research Foundation は、1999 年に本剤の第 I 相臨床試験に着手し、約 5 年間にわたり 5 つの単回投与試験及び 3 つの反復投与試験にて本剤の薬物動態を検討した。これらの臨床試験はいずれも本剤のパイロット製剤で実施されたものであったが、その後、マイクロスフェアの製造スケール拡大に伴う工程改善及び懸濁用液の処方変更により、現在海外で市販されている最終製剤（以下、市販予定用製剤）へ改良された。市販予定用製剤については、パイロット製剤との単回投与薬物動態試験（RIS-INT-54 試験）を実施し、同等性を確認した。

パイロット製剤を用いた反復投与薬物動態試験（RIS-INT-32 試験）の結果、本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg 2 週間隔投与とリスペリドン錠の推奨用量範囲である 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日投与において、定常状態における活性成分（未変化体リスペリドン及びその主代謝物である 9-OH-リスペリドン）の全身曝露量（血漿中濃度－時間曲線下面積 [以下, AUC]）及び平均血漿中濃度（以下, $C_{ss,av}$ ）が、対応するそれぞれの用量で同等であったことより、有効性に関しても同様な用量関係が成立すると想定した。本剤を投与したときのマイクロスフェアからのリスペリドンの放出は、少量の「初期放出」、放出がほとんどない約 3 週間の「ラグタイム」の後、「約 2 週間のゼロ次放出（一定速度での放出）」を含む約 3 週間にわたる緩徐な放出である「主要放出」から構成されていることが推定された。この製剤学的特性から、本剤初回投与後の血漿中薬物濃度が十分な濃度に達しないラグタイムの間、抗精神病薬の血漿中薬物濃度を治療域に維持するため、3 週間の抗精神病薬の経口剤併用投与が推奨された。また、本剤を 2 週間隔で筋肉内投与することにより、最高血漿中薬物濃度（以下, C_{max} ）/最低血漿中薬物濃度（ C_{min} ）比が小さく安定した血漿中活性成分濃度推移が得られると予測されたため、投与間隔として「2 週間」が推奨された。

以上の検討結果及びパイロット製剤と市販予定用製剤の同等性が確認されたことを受けて、1999 年より市販予定用製剤を用いて実施した 3 つの大規模な第 III 相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験 [RIS-USA-121 試験]、リスペリドン錠に対する非劣性試験 [RIS-INT-61 試験]、長期投与試験 [RIS-INT-57 試験]）においては、本剤の用法・用量として、25 mg, 50 mg 及び 75 mg 2 週間隔投与が選択された。また、本剤初回投与後 3 週間（長期投与試験は最初の 2 週間は必須）はリスペリドン錠を併用投与する試験デザインにて実施された。

第 III 相臨床試験の結果、本剤（25 mg, 50 mg 又は 75 mg）の最低用量の 25 mg において明らかかな有効性が検証されたことから、25 mg を臨床推奨用量として設定することが妥当と判断された。また、50 mg は陽性・陰性症状評価尺度（以下, PANSS）総スコアが 25 mg に比して更に減少し、すべての PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量でプラセボ注射剤に比し減少を示したのに加え、間接的な有効性の尺度となる効果不十分による試験の中止例も少なかったことから、錐体外路症状等の発現はやや増加するものの、一部の患者では 25 mg より高用量が至適用量になると判断された。一方、75 mg については、50 mg を上回る有効性は示されず、安全性においては錐体外路症状の発現リスクが更に高まることが示唆されるなど、その使用を推奨するようなデータは得られなかったため、最高用量は 50 mg と設定された。なお、単回投与薬物動態試験（RIS-INT-72 試験）において、25 mg 及び 50 mg の中間用量である 37.5 mg の薬物動態パラメータが本剤 75 mg までの用量範囲で用量相関性を示したこと、25 mg 及び 50 mg の有効性が明らかにされていたことから、37.5 mg も有効性を示すものと考え、25 mg と 50 mg の間で用量を調節する選択肢のひとつとして設定された。

海外ではこれらの臨床試験データに基づき、2002 年 4 月にドイツで統合失調症を適応として本剤 25 mg, 37.5 mg 及び 50 mg 2 週間隔投与が承認された。その後、同年 8 月に英国で、2003 年 10 月には米国で承認され、2008 年 12 月までに 92 の国と地域で同適応症及び同用法・用量にて承認されている。

以下に本承認申請における主要な海外臨床試験の概略を示す。

(1) 第II相薬物動態試験 (RIS-INT-32 試験 : 評価資料 5.3.1.2.1)

19■■年■■月から19■■年■■月にかけて、統合失調症患者（統合失調感情障害等含む）86例を対象に、本剤パイロット製剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg（2週間隔, 10週間投与）を反復投与したときの定常状態における薬物動態の検討及び本剤とリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日の定常状態における生物学的利用率の比較を目的として、第II相薬物動態試験を実施した。

本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg 2週間隔投与時並びにそれぞれに対応するリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日投与時の定常状態における活性成分の AUC 及び $C_{ss,av}$ の製剤間比（本剤/リスペリドン錠）並びにその 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲（80%~125%）内にあった。このことから、対応するそれぞれの用量において本剤とリスペリドン錠の曝露量が同等であることが示された。また、本剤による血漿中薬物濃度の変動は小さく、活性成分の C_{max} の平均値はリスペリドン錠投与時に比べ有意に低かった（25~32%低下）。

有効性の解析対象集団である Intent to treat（以下、ITT）集団において、各投与群で PANSS 総スコア及び PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量が減少する傾向が認められた。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は 77.9%（67/86 例）であった。主な有害事象は鼻咽頭炎、頭痛、精神障害に分類される事象（不眠症、不安、精神病性障害、うつ病）及び頻脈であったが、用量依存性は認められなかった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 4 例であった。その内訳は、入院 [2 件] 及び過量投与、精神病性障害、不安及び自殺念慮、うつ病 [2 件] 及び自殺念慮であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上の成績から、本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg 2週間隔投与時とそれぞれに対応するリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日投与時の定常状態における活性成分の曝露量の生物学的同等性が示された。また、本剤反復投与時の忍容性は良好であった。

(2) 第I相薬物動態試験 (RIS-INT-54 試験 : 評価資料 5.3.3.2.3)

19■■年■■月から19■■年■■月にかけて、統合失調症患者及び統合失調感情障害患者 56 例を対象に、本剤の市販予定用製剤について、25 mg, 50 mg 又は 75 mg 単回投与時の薬物動態プロファイルの検討及び本剤パイロット製剤 50 mg との生物学的利用率の比較を目的として、第I相薬物動態試験を実施した。

市販予定用製剤の血漿中活性成分濃度は用量に比例して増加した。また、活性成分、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータ (C_{max} , 0 時点から時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積 [以下、 $AUC_{(0-t)}$] 及び AUC) についても用量に比例した増加が認められ、本剤 25~75 mg の用量範囲において、用量相関性が示された。また、市販予定用製剤 50 mg 及びパイロット製剤 50 mg を単回投与したときの血漿中薬物濃度推移プロファイルは類似していた。両製剤の生物学的利用率に関しては、 C_{max} はパイロット製剤より市販予定用製剤の方が 45%高かったが、 $AUC_{(0-t)}$ 及び AUC については製剤間比（市販予定用製剤/パイロット製剤）及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の許容範囲（80%~125%）内であったことから、両製剤の曝露量は同等であることが示された。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は 91.1%（51/56 例）であり、主な有害事象は体重増加、頭痛、不安、不眠症、精神病性障害であった。大半の有害事象は軽度又は中等度であり、発現割合に用量依存性はみられなかった。本試験中 2 例が死亡し、その他の重篤な有害事象は 5 例で発現したが、1 例で発現した精神病性障害（治験薬との因果関係は「可能性小」）以外の事象については、いずれも治験薬との因果関係は「多分なし」又は「関連性なし」と報告された。臨床検査値及び心臓血管系パラメータ（心電図及びバイタルサイン）に一貫した変化は認められなかった。

以上の成績から、本剤の市販予定用製剤及びパイロット製剤を単回投与したときの血漿中薬物濃度推移の類似性及び両製剤の曝露量は同等であることが示され、また、市販予定用製剤の忍容性も良好であることが示された。

(3) 第I相薬物動態試験 (RIS-INT-72 試験：評価資料 5.3.3.2.4)

20■■年■■月から20■■年■■月にかけて、統合失調症患者 76 例を対象に、市販予定用製剤の本剤の中間用量 37.5 mg 又は 62.5 mg 単回投与時における薬物動態プロファイル及び安全性、忍容性の検討を目的として、第I相薬物動態試験を実施した。なお、薬物動態の比較にあたっては本剤 50 mg を内部標準用量とした。

本剤 37.5 mg、50 mg 又は 62.5 mg を単回投与したときの血漿中活性成分濃度は用量に比例して増加した。また、それぞれの活性成分、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータの C_{max} 及び AUC には用量に比例した増加が認められ、37.5 mg 及び 62.5 mg の薬物動態パラメータは 25 mg 及び 75 mg で得られたパラメータ値の範囲内にあった。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は 56.6% (43/76 例) であり、発現割合に用量依存性は認められなかった。主な有害事象は、頭痛、不眠症、インフルエンザ、鼻咽頭炎及び不安であった。50 mg 群の 1 例が自殺により死亡したが、治験薬との因果関係は「関連性なし」と報告された。その他の重篤な有害事象は 37.5 mg 群の 1 例 (頸部腫瘤)、50 mg 群の 1 例 (発熱及び肺炎)、62.5 mg 群の 1 例 (不安) で発現した。

以上の成績から、RIS-INT-54 試験の結果と合わせて、本剤 25～75 mg の範囲における用量相関性が示された。また、本剤の良好な安全性及び忍容性が示された。

(4) 第III相プラセボ対照二重盲検比較試験 (RIS-USA-121 試験：評価資料 5.3.5.1.2)

19■■年■■月から20■■年■■月にかけて、統合失調症及び統合失調感情障害患者 439 例を対象に、本剤 25 mg、50 mg 又は 75 mg (2 週間隔、12 週間投与) の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。また、定常状態における血漿中薬物濃度を測定した。

本項では統合失調症患者 (400 例) に関する解析結果について述べる。

有効性解析対象集団 (統合失調症 ITT 集団) において、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ注射剤群では 2.5 であったのに対して、本剤 25 mg 群が -6.1、50 mg 群が -8.7 及び 75 mg 群が -5.6 と、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ注射剤群に比して統計学的に有意な減少を示した。また、最終評価時の臨床上的医師の印象による変化 (以下、CGI-C) において中等度改善以上と評価された被験者の割合も、プラセボ注射剤群に比し本剤群で高かった。最終評価時における PANSS 下位評価尺度の Positive symptoms スコア及び Negative symptoms スコアでは、本剤投与群のいずれにおいてもプラセボ注射剤群に比して統計学的に有意な減少を示した。その他の PANSS 下位評価尺度スコアでは、50 mg 群及び 75 mg 群において、プラセボ注射剤群に比して統計学的に有意な減少を示した。しかしながら、50 mg 群及び 75 mg 群におけるスコアの減少は同程度であった。二重盲検期に効果不十分により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ注射剤群が 30.4% と最も高く、次いで 25 mg 群の 23.7% であった。50 mg 群 (15.3%) と 75 mg (13.8%) には大きな違いはみられなかった。

本剤 25 mg 群、50 mg 群及び 75 mg 群における定常状態の血漿中薬物濃度は用量に比例して増加した。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、プラセボ注射剤群 82.7% (81/98 例)、本剤 25 mg 群 79.8% (79/99 例)、50 mg 群 83.5% (86/103 例) 及び 75 mg 群 82.0% (82/100 例) であり、いずれの投与群も同程度であった。主な有害事象は、精神障害に分類される事象で不眠症、激越、精神病性障害及び不安であり、激越及び精神病性障害の発現割合は、本剤群に比しプラセボ注射剤群でやや高かった。本剤群間では発現割合に一定の傾向はみられなかった。神経系障害に分類される有害事象の発現割合は、本剤 50 mg 群及び 75 mg 群において全般的に高かった。中でも頭痛、アカシジア及び錐体外路障害は、プラセボ注射剤群又は本剤 25 mg 群に比して、本剤 50 mg 群及び 75 mg 群で発現割合が高かった。また、胃腸障害に分類される有害事象及び体重増加の発現割合は、プラセボ注射剤群に比し本剤群において高かった。その他の有害事象は、本剤群とプラセボ注射剤群で大きな違いはみられなかった。プラセボ注射剤群において 1 例が死亡した。死亡を含めた重篤な有害事象は、二重盲検期において 65 例で発現したが、プラセボ注射

剤群で最も発現割合の高かった精神病性障害を除いて、有害事象の種類に投与群間で明らかな傾向はみられなかった。

以上の成績より、本剤 25 mg, 50 mg 及び 75 mg はいずれの投与量もプラセボ注射剤に比し、統合失調症の治療に有効であることが示された。また、50 mg の有効性は 25 mg に比してやや高く、75 mg は 50 mg を上回る有効性を示さないことが明らかになった。また、本剤による治療の安全性及び忍容性は、プラセボ注射剤に比して良好であった。

(5) 第 III 相二重盲検非劣性試験 (RIS-INT-61 試験 : 評価資料 5.3.5.1.3)

19■■年■■月から20■■年■■月にかけて、統合失調症患者 640 例を対象に、リスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日からそれぞれに対応する本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg (2 週間隔, 12 週間投与) に切り替えたときの有効性の検証を目的として、リスペリドン錠との二重盲検非劣性試験を実施した。また、血漿中薬物濃度の測定及び安全性の検討を行った。

有効性解析対象集団 (Per Protocol Set) において、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の群間差及び 95%信頼区間は、0.9 [- 0.90 ; 2.78] であった。信頼区間の上限値 2.78 は上限同等限界 6 を下回ったことから、本剤のリスペリドン錠に対する非劣性が検証された。更に非劣性の結論は、臨床上的医師の印象の重症度 (以下, CGI-S) においても支持された。効果不十分により試験を中止した被験者は、本剤群で 12 例、リスペリドン錠群で 8 例であった。本剤群の大半 (8 例) は 75 mg 群であった。

本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg の血漿中活性成分濃度はそれぞれに対応するリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg と類似していた。定常状態における血漿中薬物濃度は、両群とも検討した用量範囲において用量に比例した増加を示した。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、リスペリドン錠群で 58.9% (189/321 例)、本剤群で 61.1% (195/319 例) と同程度であった。主な有害事象は、不眠症、不安及び頭痛であった。二重盲検期においてリスペリドン錠群の 1 例が死亡した。死亡を含めた重篤な有害事象の発現割合は、リスペリドン錠群で 9.3% (30/321 例)、本剤群で 9.1% (29/319 例) と両群で同程度であった。重篤な有害事象のうち発現割合が高い事象は精神障害に分類される事象であった。

以上の成績より、本剤のリスペリドン錠に対する有効性の非劣性が検証され、また、本剤の安全性及び忍容性はリスペリドン錠と同様に良好であることが示された。

(6) 第 III 相長期投与試験 (RIS-INT-57 試験 : 評価資料 5.3.5.2.2)

19■■年■■月から20■■年■■月にかけて、統合失調症患者及び統合失調感情障害患者 725 例 (65 歳以上の高齢者 57 例含む) を対象に、本剤 25 mg, 50 mg 及び 75 mg (2 週間隔, 50 週間投与) の長期安全性、忍容性及び有効性の検討を目的として、第 III 相長期投与試験を実施した。また、血漿中薬物濃度の測定を行った。

本剤の投与量は、導入期におけるリスペリドン錠の投与量より設定し、観察期において精神症状が発現しており、かつ錐体外路症状がないか極めて軽度である場合に、25 mg ごとの増量を可能とした。

本項では統合失調症患者 (615 例) に関する解析結果について述べる。

有効性解析対象集団 (ITT 集団) において、最終評価時における最頻投与量別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は、25 mg 群が - 8.04, 50 mg 群が - 8.32, 75 mg 群が - 3.26 と、すべての用量群において有意な減少を認めた。また、25 mg 群及び 50 mg 群は、75 mg 群と比してスコアの減少が大きかった。

本剤の血漿中活性成分濃度は、いずれの用量においても試験期間を通して安定しており、長期投与においても過度の蓄積はなかった。定常状態における血漿中薬物濃度は、用量に比例した増加を示した。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、本剤の最頻投与量別にみると、25 mg 群 81.7% (98/120 例)、50 mg 群 84.2% (192/228 例) 及び 75 mg 群 86.5% (231/267 例) と、いずれの用量群でも同程度であった。主な有害事象は、精神障害に分類される事象が最も多く、不安、不眠症、精神病性障害、うつ病、激越、睡眠障害及び幻聴であった。不安、不眠症、うつ病及び幻聴は、用量依存的に発現割合が高くなる傾向がみられた。また、精神病性障害では 75 mg 群が 25 mg 群及び 50 mg 群に比し発現割合が高かった。その他の事象では、用量群間に明らかな発現割合の違いはみられなかった。本剤投与後に本剤 25 mg 群及び 75 mg 群では各 2 例、50 mg 群で 3 例の計 7 例が死亡した。死因の内訳は、自殺が 4 例、心不全及び肺水腫が 1 例、心不全、乳癌が各 1 例であった。自殺は基礎疾患としての精神症状に起因すると考えられ、心不全は基礎疾患及び既往歴としての心疾患に起因すると考えられた。

以上の成績から、本剤の長期投与による有効性は、65 歳以上の高齢者も含めた統合失調症患者において最長 12 ヶ月間維持されることが示された。また、本試験の結果は本剤の長期的な安全性及び忍容性を裏付けるものであった。

1.5.3.2.2 その他の海外臨床試験

(1) 第 I 相薬物動態試験 (RIS-P01-101 試験 : 評価資料 5.3.3.1.1)

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、日本人及び白人の健康成人各 24 例を対象に、リスペリドン錠 1 mg 単回投与及び反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の比較検討を目的として、第 I 相薬物動態試験を実施した。

リスペリドン錠 1 mg を単回及び反復投与したときの活性成分、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中薬物濃度推移は、日本人群及び白人群において類似していた。活性成分、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの曝露量並びに C_{max} に両群で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、両群ともに 100% (24/24 例) であった。最も多く報告された有害事象は、2 例の白人被験者を除くすべての被験者に発現した傾眠、日本人群でやや多く認められた起立性低血圧 (日本人群 9 例、白人群 5 例) 及び浮動性めまい (日本人群 8 例、白人群 3 例) であった。また、群間で発現割合に 25% 以上の差が認められた有害事象は頭痛 (日本人群 4.2%、白人群 29.2%)、不眠症 (日本人群 0%、白人群 25.0%) であり、白人群で発現割合が高かった。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。

以上の成績から、日本人と白人におけるリスペリドンの薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性は、大きな違いはないと考えられた。

(2) 第 IIIb 相臨床試験 (RIS-USA-259 試験 : 参考資料 5.3.5.2.3)

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、リスペリドン以外の経口抗精神病薬により治療されていた統合失調症患者 141 例を対象に、本剤 25 mg、37.5 mg 又は 50 mg (2 週間隔、12 週間投与) に切り替えたときの安全性、忍容性及び有効性の検討を目的として、探索的非盲検試験を実施した。

本試験は、前治療抗精神病薬がハロペリドール (以下、HAL)、フマル酸クエチアピン (以下、QUET) 又はオランザピン (以下、OLA) の患者を対象とし、それぞれ RIS/HAL 群 (46 例)、RIS/QUET 群 (45 例) 又は RIS/OLA 群 (50 例) として解析を行った。

本試験では、症状悪化のために抗精神病薬を追加する必要がある場合は、治験担当医師の判断でリスペリドン錠を投与することを可能としていたが、被験者の 59.7% (77/129 例) がリスペリドン錠の追加投与を受けなかった。また、効果不十分により試験を中止した割合は 4.3% (6 例) と低く、投与群別の内訳は、RIS/HAL 群が 3 例 (6.5%)、RIS/QUET 群が 2 例 (4.4%) 及び RIS/OLA 群が 1 例 (2.0%) であった。

有効性解析対象集団（ITT 集団）において、評価時期ごとの PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は、投与群全体ではベースラインに比して統計学的に有意な減少を示した。また、各投与群では 8 週時、12 週時及び最終評価時の PANSS 総スコアの平均値において、ベースラインに比して減少が認められた。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、RIS/HAL 群 82.6%（38/46 例）、RIS/QUET 群 82.2%（37/45 例）、RIS/OLA 群 76.0%（38/50 例）であり、主な有害事象は頭痛、不眠症、不安、下痢、激越及び精神病性障害であった。頭痛、腹痛、尿失禁は RIS/QUET 群に、下痢、便秘は RIS/HAL 群に比較的多く認められた。観察期及び本剤最終投与後 30 日以内に死亡例は認められなかった。観察期において発現したその他の重篤な有害事象の発現割合は 15.6%（22/141 例）であり、その内訳は RIS/HAL 群 23.9%（11/46 例）、RIS/QUET 群 13.3%（6/45 例）及び RIS/OLA 群で 10.0%（5/50 例）であった。重篤な有害事象のうち発現割合が高かったのは、精神障害に分類される事象であった。

以上の成績から、経口抗精神病薬で治療されていた統合失調症患者において、前治療薬の種類や用量にかかわらず、リスペリドン経口剤による導入期を必要とせず、本剤 25 mg へ安全かつ有効に切替えて示された。

(3) 第 IIIb 相臨床試験（RIS-INT-85 試験：参考資料 5.3.5.2.4）

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、定型抗精神病薬の持効性注射剤により治療されていた統合失調症患者 166 例を対象に、本剤 25 mg、37.5 mg 又は 50 mg（2 週間隔、12 週間投与）に切り替えたときの安全性、忍容性及び有効性の検討を目的として、探索的非盲検試験を実施した。

本試験は、前治療抗精神病薬が Flupentixol decanoate（以下、FLU）、フルフェナジン（以下、FLUP）、デカン酸ハロペリドール（以下、HALD）又は Zuclopentixol decanoate（以下、ZUC）の患者を対象とし、それぞれ RIS/FLU 群（41 例）、RIS/FLUP 群（33 例）、RIS/HALD 群（50 例）、RIS/ZUC 群（42 例）として解析を行った。

本試験では、症状悪化のために抗精神病薬を追加する必要がある場合は、治験担当医師の判断でリスペリドン錠を投与することを可能としていたが、被験者の 72.9%（121/166 例）がリスペリドン錠の追加投与を受けなかった。また、効果不十分による試験中止は全体で 2 例（1.2%）と少なかった。

有効性解析対象集団（ITT 集団）において、いずれの投与群でも、PANSS 総スコアの平均値がベースラインから最終評価時にかけて減少し、CGI-S の評価結果でもすべての投与群において同様の改善傾向が認められた。

安全性の解析対象集団における有害事象の発現割合は、RIS/FLU 群 68.3%（28/41 例）、RIS/FLUP 群 51.5%（17/33 例）、RIS/HALD 群 54.0%（27/50 例）、RIS/ZUC 群 57.1%（24/42 例）と、RIS/FLU 群及び RIS/ZUC 群で高かった。主な有害事象は、精神病性障害、不眠症、不安、睡眠障害、頭痛、浮動性めまい、血中プロラクチン増加、血中ブドウ糖増加、鼻咽頭炎、下痢、歯痛、高プロラクチン血症及び咳嗽であった。死亡例は認められず、観察期において発現したその他の重篤な有害事象の発現割合は 8.4%（14/166 例）であった。その内訳は、RIS/FLU 群 7.3%（3/41 例）、RIS/FLUP 群 6.1%（2/33 例）、RIS/HALD 群 4.0%（2/50 例）、RIS/ZUC 群 16.7%（7/42 例）と、RIS/ZUC 群で高かったものの、その他の投与群では発現割合は同程度であった。主な重篤な有害事象は、精神病性障害、不眠症及び統合失調症であった。

以上の成績から、定型抗精神病薬の持効性注射剤で治療されていた統合失調症患者において、リスペリドン経口剤による導入期を必要とせず、安全かつ有効に本剤への切替えができることが示された。

1.5.3.2.3 国内臨床試験

国内においては、本剤の開発に着手するにあたり、20■年■月に当時の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）に治験相談（参考資料 5.4.1）を行い、本剤が日本人に初めて投与されることから、経口リスペリドン単剤で治療中の統合失調症患者を対象とする必要があるとの助言を得て、第 I 相単回投与薬物動態試験（RIS-JPN-16 試験：本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg 単回投与）を実施した。その結果、日本人における本剤 75 mg 単回投与までの忍容性、並びに 25～75 mg の範囲で用量依存的な血漿中薬物濃度の上昇を確認した。

次いで、20■年■月に行われた医薬品機構の治験相談（参考資料 5.4.2）において、第 III 相臨床試験を実施する前に、予想される臨床用量の反復投与時の薬物動態及び忍容性を確認する必要があるとの助言を得て、統合失調症患者を対象として第 I/II 相反復投与薬物動態試験（RIS-SIV-101 試験：本剤 25 mg, 37.5 mg 又は 50 mg を 2 週間隔, 12 週間投与）を実施した。用量については、海外での申請用量である 3 用量（25 mg, 37.5 mg 及び 50 mg）を選択した。その結果、活性成分の薬物動態より、本剤 25～50 mg の C_{max} , AUC 及び平均血漿中濃度推移は用量相関性を示し、定常状態における $C_{ss,av}$ は海外で実施された反復投与試験の結果と類似していることが確認された。また、副次評価として実施した有効性の検討においては、いずれの用量においても PANSS 総スコアはベースラインより減少し、経口抗精神病薬から切り替えるにあたり、その有効性は本剤投与後も維持されることが示唆された。更に、安全性においては、試験期間中に発現した有害事象の種類や頻度は、既存のリスペリドン経口剤でこれまでに報告されている事象、若しくは本剤の海外臨床試験で報告されている事象と大きく異なるものではなかった。

これらの結果を受け、20■年■月に本剤開発における 3 回目の治験相談（参考資料 5.4.3）を行い、本剤の有効性及び安全性を検証するためには、リスペリドン経口剤との比較試験を行うことが適切であるとの助言を得て、統合失調症患者を対象にリスペリドン錠に対する有効性の非劣性及び安全性の比較検討を目的とした第 III 相非劣性試験（RIS-JPN-S31 試験：漸増法により、本剤 25 mg, 37.5 mg 又は 50 mg 2 週間隔, 若しくはリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日を 24 週間投与）を実施した。その結果、主要評価である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量において、本剤群はリスペリドン錠群に比し大きく劣らないことが示唆され、副次評価においてもその結果が支持された。また、安全性においては、試験期間中に発現した有害事象はいずれもリスペリドン経口剤で既知のものであり、その頻度も全般的に同様であった。

また、RIS-JPN-S31 試験で本剤群に割り付けられ、試験を完了した被験者を対象とした 48 週までの長期継続投与試験（RIS-JPN-S32 試験：本剤 25 mg, 37.5 mg 又は 50 mg 2 週間隔投与）の結果、約 1 年間にわたる本剤長期投与時の有効性及び安全性が確認された。

これらの試験結果をもとに、国内承認申請を行うこととした。

各臨床試験の概略を以下に示す。

(1) 第 I 相薬物動態試験 (RIS-JPN-16 試験 : 評価資料 5.3.3.2.1)

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、リスペリドン経口剤単剤で治療中の統合失調症患者 13 例を対象に本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg 単回投与時の安全性の検討及び薬物動態学的特性の推定を目的として第 I 相薬物動態試験を実施した。

本剤の血漿中リスペリドン、9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度推移を推定した結果、いずれの用量においても投与後 2~3 週のマイクロスフェアからリスペリドンの放出がほとんどみられないラグタイムの後、主要放出があり、投与後 4~5 週に C_{max} に達し、7 週には消失するといった推移を示した。また、25~75 mg の用量範囲での C_{max} 及び $AUC_{(25day \rightarrow t)}$ に用量に伴う増加が認められた。本試験結果は海外で実施された単回投与薬物動態試験 (RIS-INT-54 試験) の結果と大きく異ならず、日本人と外国人の血漿中薬物濃度推移は類似していると考えられた。

安全性解析対象集団において、有害事象は 13 例中 12 例、計 28 件発現した。その内訳は、25 mg 群で 2 件 (2/2 例)、50 mg 群で 8 件 (4/4 例)、75 mg 群で 18 件 (6/7 例) であった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 75 mg 群の 1 例において本剤投与 56 日目に肺炎が認められたが、本剤投与 74 日目に回復し、本剤との因果関係は否定された。

以上の成績から、本剤 75 mg 単回投与までの忍容性が示され、本剤の薬物動態プロファイルは海外試験における成績と大きく異なるものではないことが示された。

(2) 第 I/II 相薬物動態試験 (RIS-SIV-101 試験 : 評価資料 5.3.3.2.2)

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、統合失調症患者 28 例を対象に、本剤 25 mg, 37.5 mg 又は 50 mg 反復投与時 (2 週間隔, 12 週間投与) の薬物動態、安全性及び有効性の検討を目的として、第 I/II 相薬物動態試験を実施した。

いずれの用量においても血漿中リスペリドン、9-OH-リスペリドン及び活性成分濃度は初回投与後 6 週 (投与 4 回目) には定常状態に達した。定常状態における活性成分の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 6 回目投与後 6.59~9.45 日で用量による差はなかった。定常状態における活性成分の C_{max} 、 $AUC_{(10w \rightarrow 12w)}$ 及び $C_{ss \text{ av}}$ には 25~50 mg の範囲で用量相関性を認め、最終投与後の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 3.93~4.14 日であり用量による差はなかった。

安全性解析対象集団における有害事象は 28 例中 27 例に発現したが、発現割合に用量依存性は認められず、また、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象は、血中プロラクチン増加、上気道の炎症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。RIS-JPN-16 試験の成績との比較でも、有害事象の種類や発現割合が大きく異なることはなく、反復投与によって有害事象が増加する傾向はなかった。

副次的に検討した有効性については、本剤からの薬物放出がほとんどみられないラグタイム以降の 4 週から PANSS 総スコアがベースラインに比べ減少し、定常状態と考えられる 12 週時まで経時的に減少した。その後も血漿中活性成分が消失すると考えられる 18 週までスコアの減少は維持された。また、CGI-C についても PANSS 総スコアと同様、経時的な症状の改善を認めた。

以上の成績より、本剤 25~50 mg 反復投与時の定常状態における薬物動態は線形であることが確認された。また、本剤反復投与時の忍容性が確認され、統合失調症に対する有効性が示された。

(3) 第 III 相非劣性試験 (RIS-JPN-S31 試験 : 評価資料 5.3.5.1.1)

20 年 月 から 20 年 月 にかけて、統合失調症患者 198 例を対象に、本剤 25 mg, 37.5 mg 又は 50 mg (2 週間隔, 24 週間投与) の有効性についてリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日 (24 週間投与) に対する非劣性を検証することを目的として、第 III 相非劣性試験を実施した。また安全性についても比較検討した。

有効性解析対象集団である最大の解析対象集団 (FAS) において、主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の群間差及びその 95% 信頼区間は -0.3 [-5.35; 4.82] であった。信頼区間の上限は非劣性の限界値として試験計画時に

設定した7を下回った。また、試験終了後の考察において、海外第III相非劣性試験で設定されていた限界値6と比べてもそれを下回っていた。更に、PANSSの副次解析及びCGI-C等の副次評価項目もこの結果を支持するものであった。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、本剤群93.2% (137/147例)、リスペリドン錠群96.1% (49/51例)と、両群でほぼ同程度であった。本剤群で発現した主な有害事象は、不眠症、血中プロラクチン増加、鼻咽頭炎、体重増加、便秘、精神症状及び血中トリグリセリド増加であったが、これらの事象はリスペリドン錠群にも認められており、発現割合も概ね同程度であった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は本剤群11.6% (17/147例、22件)及びリスペリドン錠群5.9% (3/51例、3件)に発現したが、いずれもリスペリドンの有害事象として既知の事象であった。

以上の成績より、統合失調症患者に対して本剤の有効性がリスペリドン錠に比し大きく劣らないことが示唆され、また、本剤の全般的な安全性、忍容性もリスペリドン錠と同様であることが確認された。

(4) 第III相長期継続投与試験 (RIS-JPN-S32 試験 : 評価資料 5.3.5.2.10)

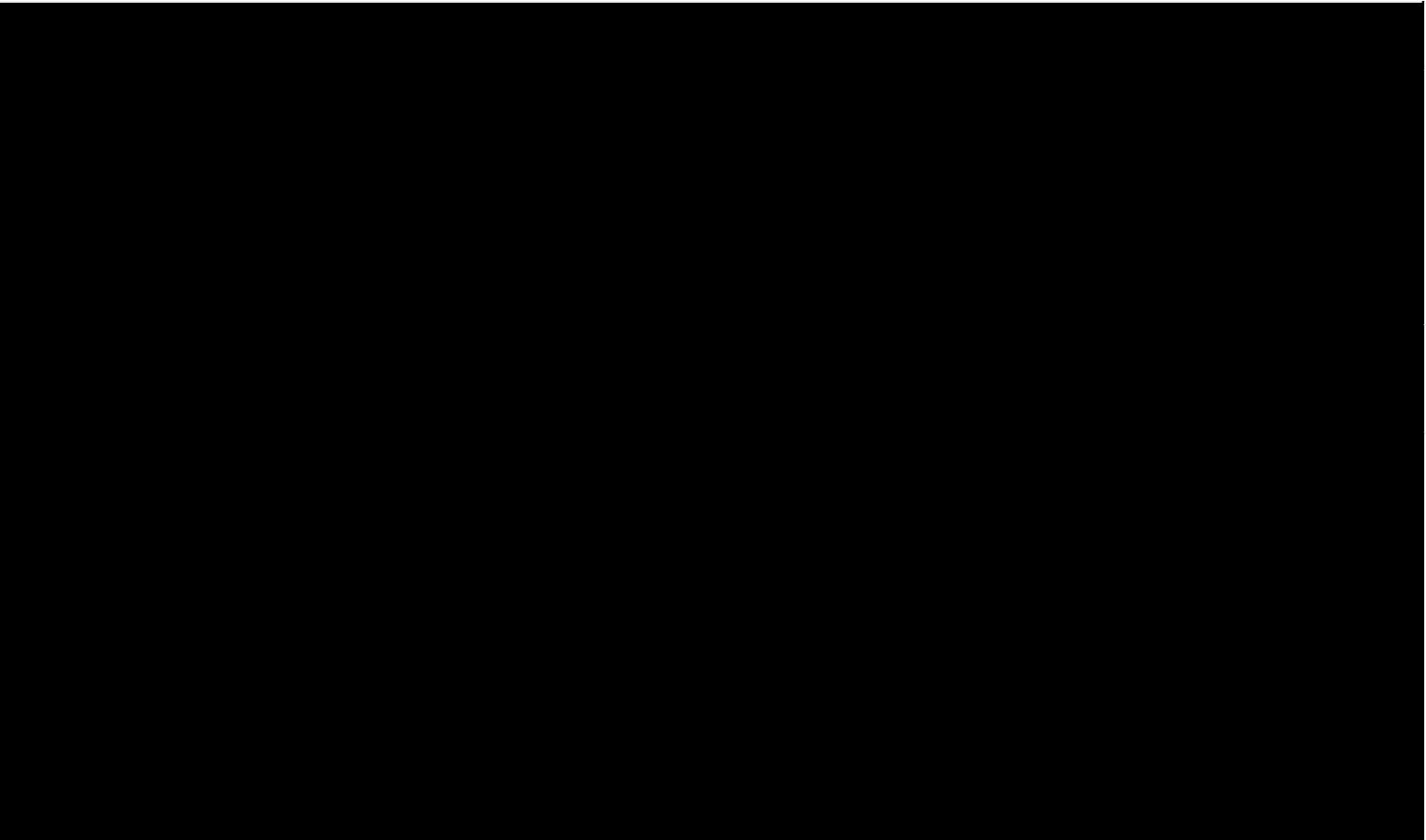
20██年██月から、RIS-JPN-S31試験において本剤群に割り付けられ、同試験を完了した被験者83例を対象に、本剤25mg、37.5mg又は50mg長期投与時(2週間隔、48週間投与)の安全性及び有効性を検討することを目的として、第III相長期継続投与試験を実施した。

有効性解析対象集団であるFASにおいて、PANSS総スコア及びPANSS下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量は、48週までのいずれの評価時期においてもベースラインに比して有意な減少を示した。

安全性解析対象集団における有害事象の発現割合は、97.6% (81/83例)であった。主な有害事象は鼻咽頭炎、不眠症、血中プロラクチン増加及び体重増加であった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象の発現割合は7.2% (6/83例)で、発現した事象は妄想、精神症状、異常行動、不安及び多飲症であった。発現した有害事象は、RIS-JPN-S31試験と比べてその種類や発現割合に大きな変化はなく、本剤の長期投与における安全性が確認された。

以上の成績より、本剤長期投与時の安全性が確認され、また、経口抗精神病薬で治療中の統合失調症患者を本剤に切り替えた場合、前治療抗精神病薬の治療効果を48週間にわたって維持することが示された。

区分	試験項目
臨床試験	第I相
	第II相
	第III相
	第IIIb相



国内で実施した試験： ○-----○ 海外で実施した試験： ●-----● (評価資料及び参考資料)

図 1.5.3-2. リスパダール コンスタ筋注用 25 mg, 37.5 mg 及び 50 mg の開発の経緯 (臨床試験)

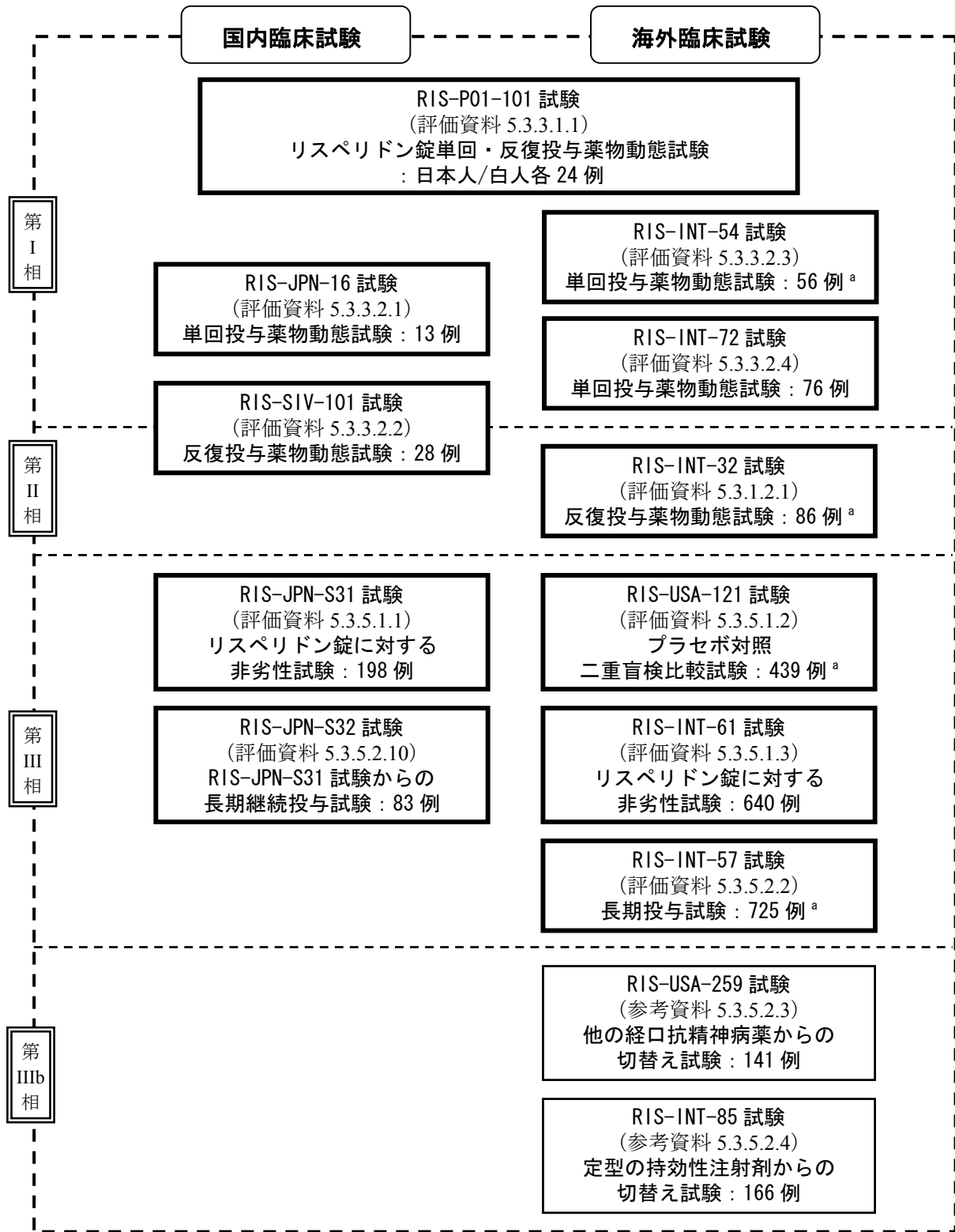
1.5.3.3 本承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請においては、前項に示した国内で実施したすべての臨床試験（RIS-JPN-16 試験、RIS-SIV-101 試験、RIS-JPN-S31 試験、RIS-JPN-S32 試験）及び海外で実施した臨床試験 6 試験（RIS-INT-32 試験、RIS-INT-54 試験、RIS-INT-72 試験、RIS-USA-121 試験、RIS-INT-61 試験、RIS-INT-57 試験）並びにリスペリドン経口剤の日本人と白人の薬物動態試験（RIS-P01-101 試験）を評価資料とし、海外で実施した他の経口抗精神病薬からの切替え試験（RIS-USA-259 試験）及び他の持効性注射剤からの切替え試験（RIS-INT-85 試験）の 2 試験を参考資料として臨床データパッケージを構成した。本申請における臨床データパッケージを図 1.5.3-3 に示す。

これらの国内臨床試験及び海外臨床試験成績に基づき、以下の効能・効果、用法・用量にて本承認申請を行うこととした。

効能・効果：統合失調症

用法・用量：通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 25 mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。
なお、初回量は 25 mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1 回量は 50 mg を超えないこと。



太線枠 : 評価資料, 被験者数 : 各群に割り付けられ, 治験薬を投与された例数
 a : 統合失調感情障害等を含む

図 1.5.3-3. 臨床データパッケージ

参考文献

- 1) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
- 2) Schizophrenia and public health. Geneva: World Health Organization; 1998.
- 3) 厚生労働省ホームページ. 東京: 厚生労働省. 厚生労働省統計表データベース. 平成 14 年度患者調査. 1 上巻第 64 表 総患者数, 性・年齢階級×傷病分類別. Available from: http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/2002/toukeihyou/0004439/t0091901/j64_001.html.
- 4) McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. Expert consensus guideline series; Treatment of schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 11):8-80.
- 5) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.
- 6) Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996;334(1):34-41.
- 7) 在宅・通院の患者さんに対する精神科薬の効果と副作用についてのアンケート調査－報告書－. 財団法人全国精神障害者家族会連合会, 聖マリアンナ医科大学 神経精神科, 同統合失調症治療センター; 平成 18 年 6 月.
- 8) 青葉安里, 山口 登, 太田共夫, 元 圭史. 定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への国際的展開－我が国の現状を踏まえて－. *臨床精神薬理* 2001;4(7):899-911.
- 9) Leal A, Rosillon D, Mehnert A, Jarema M, Remington G. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:811-6.

リスパダール コンスタ筋注用
25mg, 同 37.5mg, 同 50mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リスパダールコンスタ筋注用は、2008年12月現在、「統合失調症」の治療薬として、米国、英国、ドイツをはじめ92の国と地域で承認されている。表1.6-1に外国における承認取得状況を示す。

また、次頁以降に米国及び英国における添付文書（原文及び和訳）と本剤の企業中核データシート（CCDS，原文）を示す（表1.6-2～表1.6-6）。

表 1.6-1. 外国における承認取得状況

(2008年12月10日現在)

国名	承認年月	国名	承認年月
アルバニア	2003年12月	フィンランド	2003年2月
アルゼンチン	2003年3月	フランス	2003年10月
アルメニア	2006年5月	ジョージア	2005年12月
アルーバ	2003年6月	ドイツ	2002年4月
オーストラリア	2003年3月	ギリシャ	2004年1月
オーストリア	2002年8月	グアテマラ	2003年7月
バハマ	2003年8月	ホンジュラス	2003年8月
バーレーン	2003年5月	香港	2003年5月
バルバドス	2003年8月	ハンガリー	2003年3月
ベルギー	2003年7月	アイスランド	2002年10月
バミューダ	2003年8月	インド	2004年8月
ボリビア	2004年2月	インドネシア	2005年8月
ブラジル	2004年3月	アイルランド	2002年12月
ブルガリア	2003年5月	イスラエル	2002年12月
カナダ	2004年7月	イタリア	2005年8月
ケイマン諸島	2003年8月	ジャマイカ	2003年6月
チリ	2004年2月	ヨルダン	2005年1月
中国	2005年12月	カザフスタン	2004年1月
コロンビア	2003年4月	韓国	2003年1月
コスタリカ	2003年11月	クウェート	2003年6月
クロアチア	2004年5月	ラトビア	2003年4月
キュラソー島	2003年7月	レバノン	2003年5月
キプロス	2004年4月	リトアニア	2003年1月
チェコ共和国	2003年2月	ルクセンブルグ	2004年1月
デンマーク	2002年12月	マケドニア	2005年6月
ドミニカ共和国	2003年6月	マレーシア	2004年10月
エクアドル	2005年2月	マルタ	2007年8月
エジプト	2006年12月	メキシコ	2002年6月
エルサルバドル	2003年12月	オランダ	2002年10月
エストニア	2003年4月	ニュージーランド	2002年8月

国名	承認年月	国名	承認年月
ニカラグア	2003年10月	スロバキア	2003年4月
ノルウェイ	2003年4月	スロベニア	2003年6月
オマーン	2004年3月	南アフリカ	2005年7月
パナマ	2004年6月	スペイン	2003年2月
パラグアイ	2006年1月	スウェーデン	2004年3月
ペルー	2005年9月	スイス	2002年6月
フィリピン	2003年7月	台湾	2003年10月
ポーランド	2004年4月	タイ	2003年6月
ポルトガル	2003年8月	トリニダードトバゴ	2003年6月
カタール	2004年2月	トルコ	2004年1月
ルーマニア	2003年11月	アラブ首長国連邦	2003年5月
ロシア	2004年4月	英国	2002年8月
ルワンダ	2005年1月	米国	2003年10月
サウジアラビア	2004年2月	ウルグアイ	2003年5月
セルビア	2004年1月	ベネズエラ	2004年10月
シンガポール	2003年7月	イエメン	2005年3月

表 1.6-2 米国添付文書（2008 年 10 月改訂）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RISPERDAL® CONSTA® safely and effectively. See full prescribing information for RISPERDAL® CONSTA®.

RISPERDAL® CONSTA® (risperidone) LONG-ACTING INJECTION

Initial U.S. Approval: 2003

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. RISPERDAL® CONSTA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis. (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	October 2008
Warnings and Precautions (5.1)	October 2008
Warnings and Precautions, Priapism (5.11)	October 2008

INDICATIONS AND USAGE

RISPERDAL® CONSTA® is an atypical antipsychotic agent indicated for the treatment of schizophrenia.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For patients who have never taken oral RISPERDAL®, tolerability should be established with oral RISPERDAL® prior to initiating treatment with RISPERDAL® CONSTA® (2)
- Administer by deep intramuscular (IM) deltoid or gluteal injection. Each injection should be administered by a health care professional using the appropriate enclosed safety needle (1-inch for deltoid administration alternating injections between the two arms and 2-inch for gluteal administration alternating injections between the two buttocks). Do not administer intravenously. (2)
- 25 mg intramuscular (IM) every 2 weeks. Patients not responding to 25 mg may benefit from a higher dose of 37.5 mg or 50 mg. The maximum dose should not exceed 50 mg every 2 weeks. (2)
- Oral RISPERDAL® (or another antipsychotic medication) should be given with the first injection of RISPERDAL® CONSTA®, and continued for 3 weeks (and then discontinued) to ensure adequate therapeutic plasma concentrations from RISPERDAL® CONSTA®. (2)
- Upward dose adjustment of RISPERDAL® CONSTA® should not be made more frequently than every 4 weeks. Clinical effects of each upward dose adjustment should not be anticipated earlier than 3 weeks after injection. (2)
- Avoid inadvertent administration into a blood vessel. (5.14)
- See Full Prescribing Information Section 2.6 for instructions for use.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Vial kits: 12.5, 25, 37.5, and 50 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to the product (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Cerebrovascular events, including stroke, in elderly patients with dementia-related psychosis. RISPERDAL® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis (5.2)
- Neuroleptic Malignant Syndrome: Manage with immediate discontinuation and close monitoring (5.3)
- Tardive Dyskinesia: Discontinue treatment if clinically appropriate (5.4)
- Hyperglycemia and Diabetes Mellitus- in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients taking risperidone. Patients with diabetes mellitus should have glucose levels monitored regularly. Patients with risk factors for diabetes mellitus should undergo fasting glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. All patients taking risperidone should be monitored for symptoms of hyperglycemia. Symptomatic patients should undergo fasting glucose testing. (5.5)

- Hyperprolactinemia: Risperidone treatment may elevate prolactin levels. Long-standing hyperprolactinemia, when associated with hypogonadism, can lead to decreased bone density in men and women. (5.6)
- Orthostatic hypotension: associated with dizziness, tachycardia, bradycardia, and syncope can occur, especially during initial dose titration with oral risperidone. Use caution in patients with cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and conditions that could affect hemodynamic responses. (5.7)
- Potential for cognitive and motor impairment: has potential to impair judgment, thinking, and motor skills. Use caution when operating machinery, including automobiles. (5.8)
- Seizures: Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that potentially lower the seizure threshold. (5.9)
- Dysphagia: Esophageal dysmotility and aspiration can occur. Use cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia. (5.10)
- Priapism: has been reported. Severe priapism may require surgical intervention. (5.11)
- Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): has been reported. (5.12)
- Avoid inadvertent administration into a blood vessel (5.14)
- Suicide: The possibility of a suicide attempt is inherent in Schizophrenia. Close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. (5.16)
- Increased sensitivity in patients with Parkinson's disease or those with dementia with Lewy bodies: has been reported. Manifestations include mental status changes, motor impairment, extrapyramidal symptoms, and features consistent with Neuroleptic Malignant Syndrome. (5.17)
- Diseases or conditions that could affect metabolism or hemodynamic responses: Use with caution in patients with such medical conditions (e.g., recent myocardial infarction or unstable cardiac disease) (5.17)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions in clinical trials (≥ 5%) were: headache, parkinsonism, dizziness, akathisia, fatigue, constipation, dyspepsia, sedation, weight increased, pain in extremity, and dry mouth. (6)

The most common adverse reactions that were associated with discontinuation from clinical trials were agitation, depression, anxiety, and akathisia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen, L.P. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Due to CNS effects, use caution when administering with other centrally-acting drugs. Avoid alcohol. (7.1)
- Due to hypotensive effects, hypotensive effects of other drugs with this potential may be enhanced. (7.2)
- Effects of levodopa and dopamine agonists may be antagonized. (7.3)
- Cimetidine and ranitidine increase the bioavailability of risperidone. (7.5)
- Clozapine may decrease clearance of risperidone. (7.6)
- Fluoxetine and paroxetine increase plasma concentrations of risperidone. (7.11)
- Carbamazepine and other enzyme inducers decrease plasma concentrations of risperidone. (7.12)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Renal or Hepatic Impairment: dose appropriately with oral RISPERDAL® prior to initiating treatment with RISPERDAL® CONSTA®. A lower starting dose of RISPERDAL® CONSTA® of 12.5 mg may be appropriate in some patients. (2.1)
- Nursing Mothers: should not breast feed. (8.3)
- Pediatric Use: safety and effectiveness not established in patients less than 18 years of age. (8.4)
- Elderly: dosing for otherwise healthy elderly patients is the same as for healthy nonelderly. Elderly may be more predisposed to orthostatic effects than nonelderly. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: October 2008

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS – INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Dosage in Special Populations
 - 2.2 Maintenance Therapy
 - 2.3 Reinitiation of Treatment in Patients Previously Discontinued
 - 2.4 Switching from Other Antipsychotics
 - 2.5 Co-Administration of RISPERDAL[®] CONSTA[®] with Certain Other Medications
 - 2.6 Instructions for Use
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
 - 5.2 Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
 - 5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
 - 5.4 Tardive Dyskinesia
 - 5.5 Hyperglycemia and Diabetes Mellitus
 - 5.6 Hyperprolactinemia
 - 5.7 Orthostatic Hypotension
 - 5.8 Potential for Cognitive and Motor Impairment
 - 5.9 Seizures
 - 5.10 Dysphagia
 - 5.11 Priapism
 - 5.12 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)
 - 5.13 Body Temperature Regulation
 - 5.14 Administration
 - 5.15 Antiemetic Effect
 - 5.16 Suicide
 - 5.17 Use in Patients with Concomitant Illness
 - 5.18 Osteodystrophy and Tumors in Animals
 - 5.19 Monitoring: Laboratory Tests
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials
 - 6.2 Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of RISPERDAL[®] CONSTA[®]
 - 6.3 Discontinuations Due to Adverse Reactions
 - 6.4 Dose Dependency of Adverse Reactions in Clinical Trials
 - 6.5 Changes in Body Weight
 - 6.6 Changes in ECG
 - 6.7 Pain Assessment and Local Injection Site Reactions
 - 6.8 Postmarketing Experience

- 7 DRUG INTERACTIONS**
 - 7.1 Centrally-Acting Drugs and Alcohol
 - 7.2 Drugs with Hypotensive Effects
 - 7.3 Levodopa and Dopamine Agonists
 - 7.4 Amitriptyline
 - 7.5 Cimetidine and Ranitidine
 - 7.6 Clozapine
 - 7.7 Lithium
 - 7.8 Valproate
 - 7.9 Digoxin
 - 7.10 Topiramate
 - 7.11 Drugs That Inhibit CYP 2D6 and Other CYP Isozymes
 - 7.12 Carbamazepine and Other CYP 3A4 Enzyme Inducers
 - 7.13 Drugs Metabolized by CYP 2D6
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Labor and Delivery
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
- 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**
 - 9.1 Controlled Substance
 - 9.2 Abuse
 - 9.3 Dependence
- 10 OVERDOSAGE**
 - 10.1 Human Experience
 - 10.2 Management of Overdosage
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**
 - 17.1 Orthostatic Hypotension
 - 17.2 Interference with Cognitive and Motor Performance
 - 17.3 Pregnancy
 - 17.4 Nursing
 - 17.5 Concomitant Medication
 - 17.6 Alcohol

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. [See *Warnings and Precautions (5.1)*]

1 INDICATIONS AND USAGE

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) is indicated for the treatment of schizophrenia [see *Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For patients who have never taken oral RISPERDAL[®], it is recommended to establish tolerability with oral RISPERDAL[®] prior to initiating treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®].

RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be administered every 2 weeks by deep intramuscular (IM) deltoid or gluteal injection. Each injection should be administered by a health care professional using the appropriate enclosed safety needle [see *Dosage and Administration (2.6)*]. For deltoid administration, use the 1-inch needle alternating injections between the two arms. For gluteal administration, use the 2-inch needle alternating injections between the two buttocks. Do not administer intravenously.

The recommended dose is 25 mg IM every 2 weeks. Although dose response for effectiveness has not been established for RISPERDAL[®] CONSTA[®], some patients not responding to 25 mg may benefit from a higher dose of 37.5 mg or 50 mg. The maximum dose should not exceed 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] every 2 weeks. No additional benefit was observed with dosages greater than 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®]; however, a higher incidence of adverse effects was observed.

A lower initial dose of 12.5 mg may be appropriate when clinical factors warrant dose adjustment, such as in patients with hepatic or renal impairment, for certain drug interactions that increase risperidone plasma concentrations [*see DRUG INTERACTIONS (7.11)*] or in patients who have a history of poor tolerability to psychotropic medications. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials.

Oral RISPERDAL[®] (or another antipsychotic medication) should be given with the first injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®] and continued for 3 weeks (and then discontinued) to ensure that adequate therapeutic plasma concentrations are maintained prior to the main release phase of risperidone from the injection site [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Upward dose adjustment should not be made more frequently than every 4 weeks. The clinical effects of this dose adjustment should not be anticipated earlier than 3 weeks after the first injection with the higher dose.

In patients with clinical factors such as hepatic or renal impairment or certain drug interactions that increase risperidone plasma concentrations [*see DRUG INTERACTIONS (7.11)*], dose reduction as low as 12.5 mg may be appropriate. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials.

Do not combine two different dose strengths of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in a single administration.

The efficacy of RISPERDAL[®] CONSTA[®] has not been evaluated in controlled clinical trials for longer than 12 weeks. Therefore, the physician who elects to use RISPERDAL[®] CONSTA[®] for extended periods should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient.

2.1 Dosage in Special Populations

Elderly

For elderly patients treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®], the recommended dosage is 25 mg IM every 2 weeks. Oral RISPERDAL[®] (or another antipsychotic medication) should be given with the first injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®] and should be continued for 3 weeks to ensure that adequate therapeutic plasma concentrations are maintained prior to the main release phase of risperidone from the injection site [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Renal or Hepatic Impairment

Patients with renal or hepatic impairment should be treated with titrated doses of oral RISPERDAL[®] prior to initiating treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®]. The

recommended starting dose is 0.5 mg oral RISPERDAL[®] twice daily during the first week, which can be increased to 1 mg twice daily or 2 mg once daily during the second week. If a total daily dose of at least 2 mg oral RISPERDAL[®] is well tolerated, an injection of 25 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] can be administered every 2 weeks. Oral supplementation should be continued for 3 weeks after the first injection until the main release of risperidone from the injection site has begun. In some patients, slower titration may be medically appropriate. Alternatively, a starting dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] of 12.5 mg may be appropriate. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials.

Patients with renal impairment may have less ability to eliminate risperidone than normal adults. Patients with impaired hepatic function may have an increase in the free fraction of the risperidone, possibly resulting in an enhanced effect [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Elderly patients and patients with a predisposition to hypotensive reactions or for whom such reactions would pose a particular risk should be instructed in nonpharmacologic interventions that help to reduce the occurrence of orthostatic hypotension (e.g., sitting on the edge of the bed for several minutes before attempting to stand in the morning and slowly rising from a seated position). These patients should avoid sodium depletion or dehydration, and circumstances that accentuate hypotension (alcohol intake, high ambient temperature, etc.). Monitoring of orthostatic vital signs should be considered [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

2.2 Maintenance Therapy

Although no controlled studies have been conducted to answer the question of how long patients should be treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®], oral risperidone has been shown to be effective in delaying time to relapse in longer-term use. It is recommended that responding patients be continued on treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] at the lowest dose needed. Patients should be periodically reassessed to determine the need for continued treatment.

2.3 Reinitiation of Treatment in Patients Previously Discontinued

There are no data to specifically address reinitiation of treatment. When restarting patients who have had an interval off treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®], supplementation with oral RISPERDAL[®] (or another antipsychotic medication) should be administered.

2.4 Switching from Other Antipsychotics

There are no systematically collected data to specifically address switching schizophrenic patients from other antipsychotics to RISPERDAL[®] CONSTA[®], or concerning concomitant administration with other antipsychotics. Previous antipsychotics should be continued for

3 weeks after the first injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®] to ensure that therapeutic concentrations are maintained until the main release phase of risperidone from the injection site has begun [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. For schizophrenic patients who have never taken oral RISPERDAL[®], it is recommended to establish tolerability with oral RISPERDAL[®] prior to initiating treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®]. As recommended with other antipsychotic medications, the need for continuing existing EPS medication should be re-evaluated periodically.

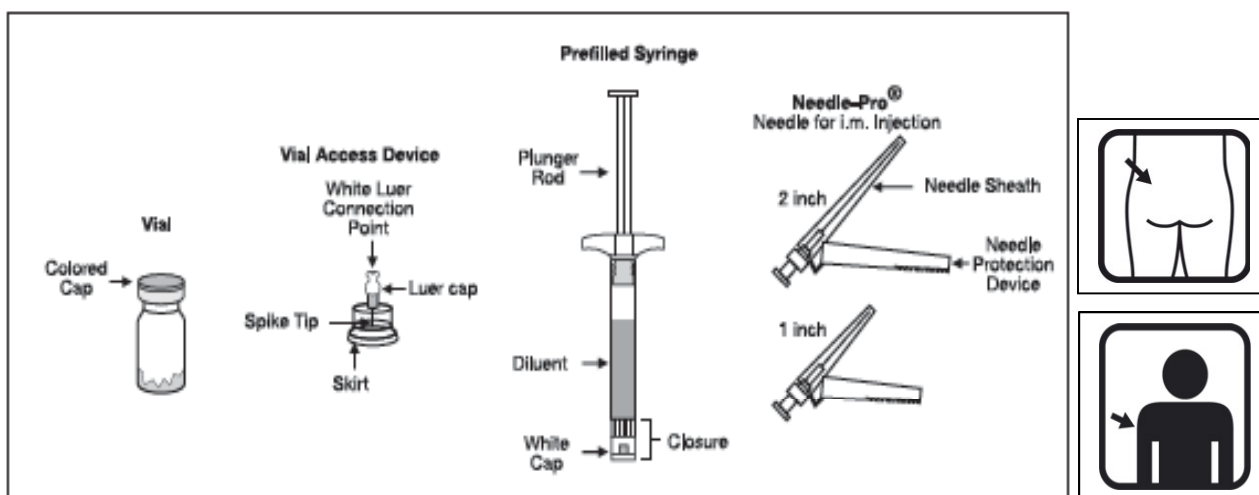
2.5 Co-Administration of RISPERDAL[®] CONSTA[®] with Certain Other Medications

Co-administration of carbamazepine and other CYP 3A4 enzyme inducers (e.g., phenytoin, rifampin, phenobarbital) with risperidone would be expected to cause decreases in the plasma concentrations of the sum of risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined, which could lead to decreased efficacy of RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. The dose of risperidone needs to be titrated accordingly for patients receiving these enzyme inducers, especially during initiation or discontinuation of therapy with these inducers [see *Drug Interactions (7.11)*]. At the initiation of therapy with carbamazepine or other known CYP 3A4 hepatic enzyme inducers, patients should be closely monitored during the first 4-8 weeks, since the dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] may need to be adjusted. A dose increase, or additional oral RISPERDAL[®], may need to be considered. On discontinuation of carbamazepine or other CYP 3A4 hepatic enzyme inducers, the dosage of RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be re-evaluated and, if necessary, decreased. Patients may be placed on a lower dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] between 2 to 4 weeks before the planned discontinuation of carbamazepine or other CYP 3A4 inducers to adjust for the expected increase in plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone. For patients treated with the recommended dose of 25 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] and discontinuing from carbamazepine or other CYP3A4 enzyme inducers, it is recommended to continue treatment with the 25-mg dose unless clinical judgment necessitates lowering the RISPERDAL[®] CONSTA[®] dose to 12.5 mg or necessitates interruption of RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials.

Fluoxetine and paroxetine, CYP 2D6 inhibitors, have been shown to increase the plasma concentration of risperidone 2.5-2.8 fold and 3-9 fold respectively. Fluoxetine did not affect the plasma concentration of 9-hydroxyrisperidone. Paroxetine lowered the concentration of 9-hydroxyrisperidone by about 10%. The dose of risperidone needs to be titrated accordingly when fluoxetine or paroxetine is co-administered. When either concomitant fluoxetine or paroxetine is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the

dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®]. When initiation of fluoxetine or paroxetine is considered, patients may be placed on a lower dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] between 2 to 4 weeks before the planned start of fluoxetine or paroxetine therapy to adjust for the expected increase in plasma concentrations of risperidone. When fluoxetine or paroxetine is initiated in patients receiving the recommended dose of 25 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®], it is recommended to continue treatment with the 25-mg dose unless clinical judgment necessitates lowering the RISPERDAL[®] CONSTA[®] dose to 12.5 mg or necessitates interruption of RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. When RISPERDAL[®] CONSTA[®] is initiated in patients already receiving fluoxetine or paroxetine, a starting dose of 12.5 mg can be considered. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials. The effects of discontinuation of concomitant fluoxetine or paroxetine therapy on the pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone have not been studied. [See Drug Interactions (7.11)]

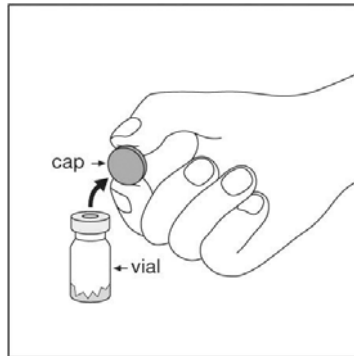
2.6 Instructions for Use



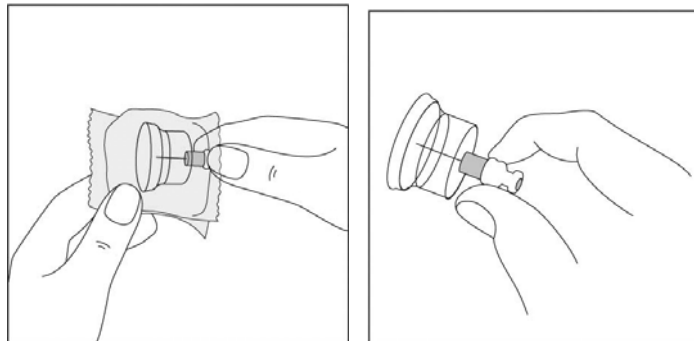
RISPERDAL[®] CONSTA[®] must be reconstituted **only** in the diluent supplied in the dose pack, and must be administered with **only** the appropriate needle supplied in the dose pack for gluteal (2-inch needle) or deltoid (1-inch needle) administration. All components are required for administration. Do not substitute any components of the dose pack. To assure that the intended dose of risperidone is delivered, the full contents from the vial must be administered. Administration of partial contents may not deliver the intended dose of risperidone.

Remove the dose pack of RISPERDAL® CONSTA® from the refrigerator and allow it to come to room temperature prior to reconstitution.

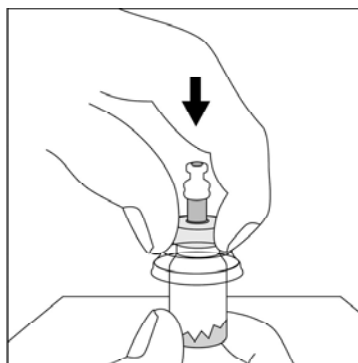
1. Flip off the plastic colored cap from the vial.



2. Peel back the blister pouch and remove the SmartSite® Needle-Free Vial Access Device by holding the white luer cap. Do not touch the spike tip of the access device at any time.



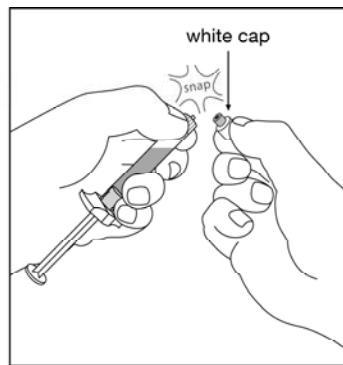
3. Place vial on a hard surface. Hold the base of the vial. Orient the SmartSite® Access Device vertically over the vial so that the spike tip is at the center of the vial's rubber stopper. With a straight downward push, press the spike tip of the SmartSite® Access Device through the center of the vial's rubber stopper until the device securely snaps onto the vial top.



4. Swab the syringe connection point (blue circle) of the SmartSite[®] Access Device with preferred antiseptic prior to attaching the syringe to the SmartSite[®] Access Device.

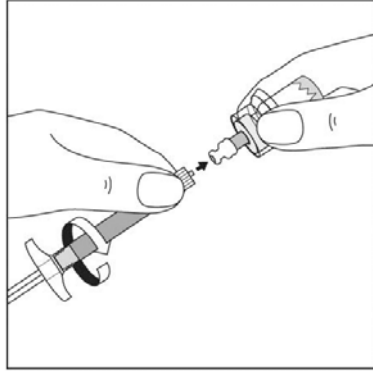


5. The prefilled syringe has a white cap consisting of 2 parts: a knurled collar and a smooth cap. To open the syringe, hold the syringe by the knurled collar and **snap** off the smooth cap (**DO NOT TWIST OFF THE CAP**). Remove the white cap together with the rubber tip cap inside.

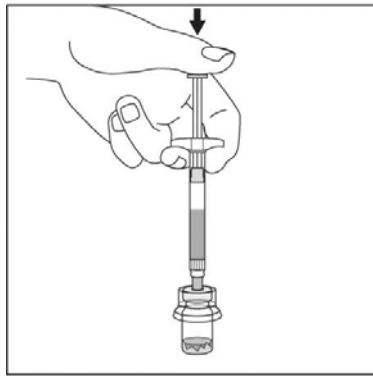


For all syringe assembly steps, hold the syringe only by the white collar, located at the tip of the syringe. Be careful to not overtighten components when assembling. Overtightening connections may cause syringe component parts to loosen from the syringe body.

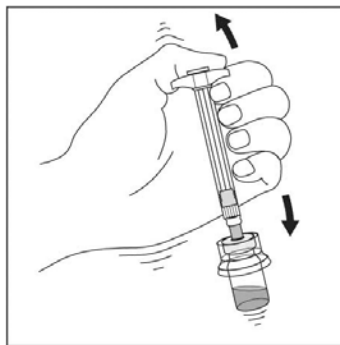
6. While holding the **white collar** of the syringe, **press** the syringe tip into the blue circle of the SmartSite[®] Access Device and **twist** in a clockwise motion to attach the syringe to the SmartSite[®] Access Device. Hold the skirt of the SmartSite[®] Access Device during attachment to prevent it from spinning. Keep the syringe and SmartSite[®] Access Device aligned.



7. Inject the entire contents of the syringe containing the diluent into the vial.

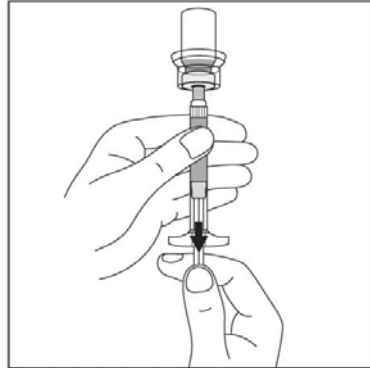


8. Shake the vial vigorously while holding the plunger rod down with the thumb for a minimum of 10 seconds to ensure a homogeneous suspension. When properly mixed, the suspension appears uniform, thick, and milky in color. The particles will be visible in liquid, but no dry particles remain.

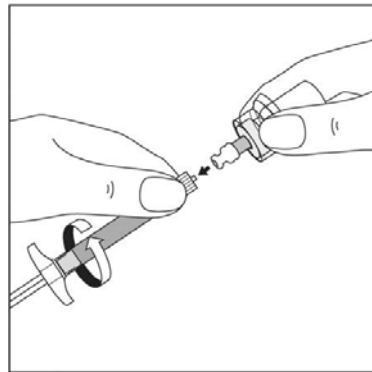


9. Do not store the vial after reconstitution or the suspension may settle. *If 2 minutes pass before injection, re-suspend by shaking vigorously.*

10. Invert the vial completely and slowly withdraw the suspension from the vial into the syringe. Tear section of the vial label at the perforation and apply detached label to syringe for identification purposes.



11. While holding the **white collar** of the syringe, unscrew the syringe from the SmartSite[®] Access Device. Discard both the vial and access device appropriately.

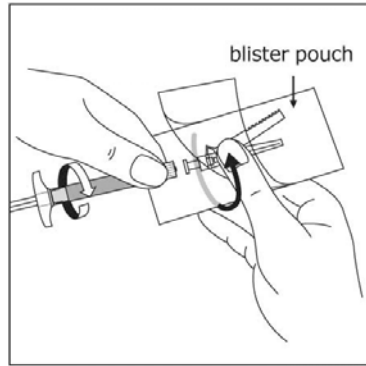


12. Select the appropriate needle:

For GLUTEAL injection, select the **20G TW 2-inch** needle (longer needle with **yellow** colored hub in blister with **yellow** print)

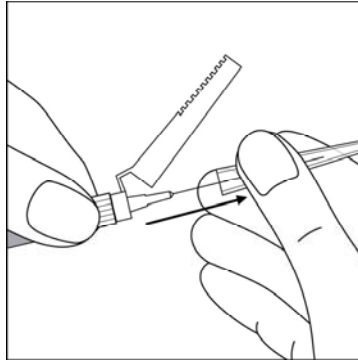
For DELTOID injection, select the **21G UTW 1-inch** needle (shorter needle with **green** colored hub in blister with **green** print)

13. Peel the blister pouch of the Needle-Pro[®] device open halfway. Grasp sheath using the plastic peel pouch. While holding the **white collar** of the syringe, attach the leucor connection of the Needle-Pro[®] device to the syringe with an easy clockwise twisting motion.

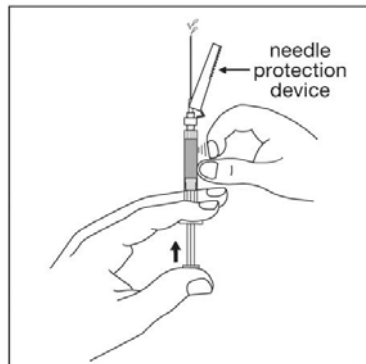


14. *If 2 minutes pass before injection, re-suspend by shaking vigorously.*

15. While holding the **white collar** of the syringe, pull the sheath away from the needle- do not twist the sheath because it could result in loosening the needle.



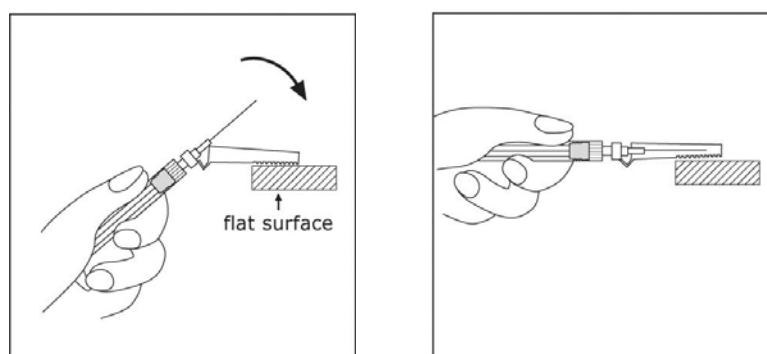
16. Tap the syringe gently to make any air bubbles rise to the top. De-aerate syringe by moving plunger rod carefully forward, with the needle in an upright position. Inject the entire contents of the syringe intramuscularly (IM) into the selected gluteal or deltoid muscle of the patient within 2 minutes to avoid settling. Gluteal injection should be made into the upper-outer quadrant of the gluteal area. **DO NOT ADMINISTER INTRAVENOUSLY.**



WARNING: To avoid a needle stick injury with a contaminated needle, do not:

- intentionally disengage the Needle-Pro[®] device
- attempt to straighten the needle or engage Needle-Pro[®] device if the needle is bent or damaged
- mishandle the needle protection device that could lead to protrusion of the needle from it

17. After injection is complete, use only one hand and tabletop or other hard surface to snap needle into the orange needle protector device before discarding. Discard needle appropriately. Also discard the other (unused) needle.



Upon suspension in the diluent, it is recommended to use RISPERDAL[®] CONSTA[®] immediately. RISPERDAL[®] CONSTA[®] must be used within 6 hours of suspension. Resuspension of RISPERDAL[®] CONSTA[®] will be necessary prior to administration, as settling will occur over time once the product is in suspension. Keeping the vial upright, shake vigorously back and forth for as long as it takes to resuspend the microspheres. Once in suspension, the product should not be exposed to temperatures above 77°F (25°C).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is available in dosage strengths of 12.5, 25 mg, 37.5 mg, and 50 mg risperidone. It is provided as a dose pack, consisting of a vial containing the risperidone microspheres, a pre-filled syringe containing 2 mL of diluent for RISPERDAL[®] CONSTA[®], a SmartSite[®] Needle-Free Vial Access Device, and two Needle-Pro[®] safety needles for intramuscular injection (a 21 G UTW 1-inch needle with needle protection device for deltoid administration and a 20 G TW needle with needle protection device for gluteal administration).

4 CONTRAINDICATIONS

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the product.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) is not approved for the treatment of dementia-related psychosis (see Boxed Warning).

5.2 Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Cerebrovascular adverse events (e.g., stroke, transient ischemic attack), including fatalities, were reported in patients (mean age 85 years; range 73-97) in trials of oral risperidone in elderly patients with dementia-related psychosis. In placebo-controlled trials, there was a significantly higher incidence of cerebrovascular adverse events in patients treated with oral risperidone compared to patients treated with placebo. RISPERDAL[®] CONSTA[®] is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [*See also Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with antipsychotic drugs. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to identify cases in which the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection, etc.) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central nervous system pathology.

The management of NMS should include: (1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy; (2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and (3) treatment of any concomitant serious medical

problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for uncomplicated NMS.

If a patient requires antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, the potential reintroduction of drug therapy should be carefully considered. The patient should be carefully monitored, since recurrences of NMS have been reported.

5.4 Tardive Dyskinesia

A syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to rely upon prevalence estimates to predict, at the inception of antipsychotic treatment, which patients are likely to develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of developing tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible are believed to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase. However, the syndrome can develop, although much less commonly, after relatively brief treatment periods at low doses.

There is no known treatment for established cases of tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment, itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and thereby may possibly mask the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that: (1) is known to respond to antipsychotic drugs, and (2) for whom alternative, equally effective, but potentially less harmful treatments are not available or appropriate. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®], drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] despite the presence of the syndrome.

5.5 Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics including RISPERDAL[®]. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse events in patients treated with the atypical antipsychotics. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse events in patients treated with atypical antipsychotics are not available.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

5.6 Hyperprolactinemia

As with other drugs that antagonize dopamine D₂ receptors, risperidone elevates prolactin levels and the elevation persists during chronic administration. Risperidone is associated with higher levels of prolactin elevation than other antipsychotic agents.

Hyperprolactinemia may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotropin secretion. This, in turn, may inhibit reproductive function by impairing gonadal steroidogenesis in both female and male patients. Galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported in patients receiving prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated with hypogonadism may lead to decreased bone density in both female and male subjects.

Tissue culture experiments indicate that approximately one-third of human breast cancers are prolactin dependent *in vitro*, a factor of potential importance if the prescription of these

drugs is contemplated in a patient with previously detected breast cancer. An increase in pituitary gland, mammary gland, and pancreatic islet cell neoplasia (mammary adenocarcinomas, pituitary and pancreatic adenomas) was observed in the risperidone carcinogenicity studies conducted in mice and rats [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Neither clinical studies nor epidemiologic studies conducted to date have shown an association between chronic administration of this class of drugs and tumorigenesis in humans; the available evidence is considered too limited to be conclusive at this time.

5.7 Orthostatic Hypotension

RISPERDAL[®] CONSTA[®] may induce orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia, and in some patients, syncope, especially during the initial dose-titration period with oral risperidone, probably reflecting its alpha-adrenergic antagonistic properties. Syncope was reported in 0.8% (12/1499 patients) of patients treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®] in multiple-dose studies. Patients should be instructed in nonpharmacologic interventions that help to reduce the occurrence of orthostatic hypotension (e.g., sitting on the edge of the bed for several minutes before attempting to stand in the morning and slowly rising from a seated position).

RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be used with particular caution in (1) patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischemia, heart failure, or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, and conditions which would predispose patients to hypotension, e.g., dehydration and hypovolemia, and (2) in the elderly and patients with renal or hepatic impairment. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in all such patients, and a dose reduction should be considered if hypotension occurs. Clinically significant hypotension has been observed with concomitant use of oral RISPERDAL[®] and antihypertensive medication.

5.8 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence was reported by 5% of patients treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®] in multiple-dose trials. Since risperidone has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] does not affect them adversely.

5.9 Seizures

During premarketing testing, seizures occurred in 0.3% (5/1499 patients) of patients treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Therefore, RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be used cautiously in patients with a history of seizures.

5.10 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in patients with advanced Alzheimer's dementia. RISPERDAL[®] CONSTA[®] and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia. *[See also Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*

5.11 Priapism

Priapism has been reported during postmarketing surveillance *[see Adverse Reactions (6.8)]*. Severe priapism may require surgical intervention.

5.12 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

A single case of TTP was reported in a 28 year-old female patient receiving oral RISPERDAL[®] in a large, open premarketing experience (approximately 1300 patients). She experienced jaundice, fever, and bruising, but eventually recovered after receiving plasmapheresis. The relationship to RISPERDAL[®] therapy is unknown.

5.13 Body Temperature Regulation

Disruption of body temperature regulation has been attributed to antipsychotic agents. Both hyperthermia and hypothermia have been reported in association with oral RISPERDAL[®] or RISPERDAL[®] CONSTA[®] use. Caution is advised when prescribing RISPERDAL[®] CONSTA[®] for patients who will be exposed to temperature extremes.

5.14 Administration

RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be injected into the deltoid or gluteal muscle, and care must be taken to avoid inadvertent injection into a blood vessel. *[See Dosage and Administration (2) and Adverse Reactions (6.8)]*

5.15 Antiemetic Effect

Risperidone has an antiemetic effect in animals; this effect may also occur in humans, and may mask signs and symptoms of overdose with certain drugs or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumor.

5.16 Suicide

The possibility of a suicide attempt is inherent in schizophrenia, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. RISPERDAL[®] CONSTA[®] is to be administered by a health care professional *[see Dosage and Administration (2)]*; therefore, suicide due to an overdose is unlikely.

5.17 Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with RISPERDAL[®] CONSTA[®] in patients with certain concomitant systemic illnesses is limited. Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies who receive antipsychotics, including RISPERDAL[®] CONSTA[®], are reported to have an increased sensitivity to antipsychotic medications. Manifestations of this increased sensitivity have been reported to include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, extrapyramidal symptoms, and clinical features consistent with the neuroleptic malignant syndrome.

Caution is advisable when using RISPERDAL[®] CONSTA[®] in patients with diseases or conditions that could affect metabolism or hemodynamic responses. RISPERDAL[®] CONSTA[®] has not been evaluated or used to any appreciable extent in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were excluded from clinical studies during the product's premarket testing.

Increased plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone occur in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min/1.73 m²) treated with oral RISPERDAL[®]; an increase in the free fraction of risperidone is also seen in patients with severe hepatic impairment. Patients with renal or hepatic impairment should be carefully titrated on oral RISPERDAL[®] before treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] is initiated at a dose of 25 mg. A lower initial dose of 12.5 mg may be appropriate when clinical factors warrant dose adjustment, such as in patients with renal or hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.1)*].

5.18 Osteodystrophy and Tumors in Animals

RISPERDAL[®] CONSTA[®] produced osteodystrophy in male and female rats in a 1-year toxicity study and a 2-year carcinogenicity study at a dose of 40 mg/kg administered IM every 2 weeks.

RISPERDAL[®] CONSTA[®] produced renal tubular tumors (adenoma, adenocarcinoma) and adrenomedullary pheochromocytomas in male rats in the 2-year carcinogenicity study at 40 mg/kg administered IM every 2 weeks. In addition, RISPERDAL[®] CONSTA[®] produced an increase in a marker of cellular proliferation in renal tissue in males in the 1-year toxicity study and in renal tumor-bearing males in the 2-year carcinogenicity study at 40 mg/kg administered IM every 2 weeks. (Cellular proliferation was not measured at the low dose or in females in either study.)

The effect dose for osteodystrophy and the tumor findings is 8 times the IM maximum recommended human dose (MRHD) (50 mg) on a mg/m² basis and is associated with a plasma exposure (AUC) 2 times the expected plasma exposure (AUC) at the IM MRHD. The no-effect dose for these findings was 5 mg/kg (equal to the IM MRHD on a mg/m² basis). Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose was one third the expected plasma exposure (AUC) at the IM MRHD.

Neither the renal or adrenal tumors, nor osteodystrophy, were seen in studies of orally administered risperidone. Osteodystrophy was not observed in dogs at doses up to 14 times (based on AUC) the IM MRHD in a 1-year toxicity study.

The renal tubular and adrenomedullary tumors in male rats and other tumor findings are described in more detail in Section 13.1 (Carcinogenicity, Mutagenesis, Impairment of Fertility).

The relevance of these findings to human risk is unknown.

5.19 Monitoring: Laboratory Tests

No specific laboratory tests are recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Increased mortality in elderly patients with dementia-related psychosis [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]
- Cerebrovascular adverse events, including stroke, in elderly patients with dementia-related psychosis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Neuroleptic malignant syndrome [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Tardive dyskinesia [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hyperglycemia and diabetes mellitus [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hyperprolactinemia [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Orthostatic hypotension [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Potential for cognitive and motor impairment [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Seizures [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Dysphagia [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Priapism [*see Warnings and Precautions (5.11)*]

- Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- Disruption of body temperature regulation [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Avoidance of inadvertent injection into a blood vessel [*see Warnings and Precautions (5.14)*]
- Antiemetic effect [*see Warnings and Precautions (5.15)*]
- Suicide [*see Warnings and Precautions (5.16)*]
- Increased sensitivity in patients with Parkinson's disease or those with dementia with Lewy bodies [*see Warnings and Precautions (5.17)*]
- Diseases or conditions that could affect metabolism or hemodynamic responses [*see Warnings and Precautions (5.17)*]
- Osteodystrophy and tumors in animals [*see Warnings and Precautions (5.18)*]

The most common adverse reactions in clinical trials ($\geq 5\%$) were: headache, parkinsonism, dizziness, akathisia, fatigue, constipation, dyspepsia, sedation, weight increased, pain in extremity, and dry mouth.

The most common adverse reactions that were associated with discontinuation from the 12-week double-blind, placebo-controlled (causing discontinuation in $\geq 1\%$ of patients) were agitation, depression, anxiety, and akathisia [*see Adverse Reactions (6.3)*].

The data described in this section are derived from a clinical trial database consisting of 2392 patients exposed to one or more doses of RISPERDAL[®] CONSTA[®] for the treatment of schizophrenia. Of these 2392 patients, 332 were patients who received RISPERDAL[®] CONSTA[®] while participating in a 12-week double-blind, placebo-controlled trial. Two hundred two (202) of the 332 were schizophrenia patients who received 25 mg or 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®]. The conditions and duration of treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] varied greatly and included (in overlapping categories) double-blind, fixed- and flexible-dose, placebo- or active-controlled studies and open-label phases of studies, inpatients and outpatients, and short-term (up to 12 weeks) and longer-term (up to 4 years) exposures. Safety was assessed by collecting adverse events and performing physical examinations, vital signs, body weights, laboratory analyses, and ECGs.

Adverse events during exposure to study treatment were obtained by general inquiry and recorded by clinical investigators using their own terminology. Consequently, to provide a meaningful estimate of the proportion of individuals experiencing adverse events, events were grouped in standardized categories using MedDRA terminology.

Throughout this section, adverse reactions are reported. Adverse reactions are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of RISPERDAL[®] CONSTA[®] (adverse drug reactions) based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal association for RISPERDAL[®] CONSTA[®] often cannot be reliably established in individual cases. Further, because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The majority of all adverse reactions were mild to moderate in severity.

6.1 Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials

Table 1 lists the adverse reactions reported in 2% or more of RISPERDAL[®] CONSTA[®]-treated patients with schizophrenia in one 12-week double-blind, placebo-controlled trial.

Table 1. Adverse Reactions in $\geq 2\%$ of RISPERDAL[®] CONSTA[®]-Treated Patients with Schizophrenia in a 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

System Organ Class Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Event		
	RISPERDAL [®] CONSTA [®] 25 mg (N=99)	RISPERDAL [®] CONSTA [®] 50 mg (N=103)	Placebo (N=98)
Eye disorders			
Vision blurred	2	3	0
Gastrointestinal disorders			
Constipation	5	7	1
Dry mouth	0	7	1
Dyspepsia	6	6	0
Nausea	3	4	5
Toothache	1	3	0
Salivary hypersecretion	4	1	0
General disorders and administration site conditions			
Fatigue*	3	9	0
Edema peripheral	2	3	1
Pain	4	1	0
Pyrexia	2	1	0
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	2	0	1
Investigations			
Weight increased	5	4	2
Weight decreased	4	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Pain in extremity	6	2	1
Nervous system disorders			
Headache	15	21	12
Parkinsonism*	8	15	9
Dizziness	7	11	6
Akathisia*	4	11	6
Sedation*	5	6	3
Tremor	0	3	0
Syncope	2	1	0
Hypoesthesia	2	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	4	2	3
Sinus congestion	2	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Acne	2	2	0
Dry skin	2	0	0

* Fatigue includes fatigue and asthenia. Parkinsonism includes extrapyramidal disorder, musculoskeletal stiffness, muscle rigidity, and bradykinesia. Akathisia includes akathisia and restlessness. Sedation includes sedation and somnolence.

6.2 Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of RISPERDAL[®] CONSTA[®]

The following adverse reactions occurred in < 2% of the patients in the above 12-week double-blind, placebo-controlled trial. In addition, the following also includes adverse reactions reported in RISPERDAL[®] CONSTA[®]-treated patients who participated in other studies, including double-blind, active-controlled and open-label studies in schizophrenia.

Blood and lymphatic system disorders: anemia, neutropenia

Cardiac disorders: tachycardia, atrioventricular block first degree, palpitations, sinus bradycardia, bundle branch block left, bradycardia, sinus tachycardia, bundle branch block right

Ear and labyrinth disorders: ear pain, vertigo

Endocrine disorders: hyperprolactinemia

Eye disorders: conjunctivitis

Gastrointestinal disorders: diarrhea, vomiting, abdominal pain, stomach discomfort, gastritis

General disorders and administration site conditions: injection site pain, chest discomfort, chest pain, influenza like illness, sluggishness, malaise, induration, injection site induration, injection site reaction

Immune system disorders: hypersensitivity

Infections and infestations: nasopharyngitis, influenza, bronchitis, urinary tract infection, rhinitis, ear infection, pneumonia, lower respiratory tract infection, pharyngitis, sinusitis, viral infection, infection, localized infection, cystitis, gastroenteritis, subcutaneous abscess

Injury and poisoning: fall, procedural pain

Investigations: blood prolactin increased, alanine aminotransferase increased, electrocardiogram abnormal, gamma-glutamyl transferase increased, blood glucose increased, hepatic enzyme increased, aspartate aminotransferase increased

Metabolism and nutritional disorders: increased appetite, decreased appetite

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders: myalgia, back pain, arthralgia, buttock pain, muscular weakness, neck pain, musculoskeletal chest pain

Nervous system disorders: dyskinesia, dystonia, tardive dyskinesia, drooling, paresthesia, dizziness postural, convulsion

Psychiatric disorders: insomnia, agitation, anxiety, sleep disorder, depression, libido decreased, nervousness

Renal and urinary disorders: urinary incontinence

Reproductive system and breast disorders: amenorrhea, erectile dysfunction, galactorrhea, sexual dysfunction, gynecomastia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, dyspnea, rhinorrhea

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash, eczema, pruritus

Vascular disorders: hypertension, hypotension, orthostatic hypotension

6.3 Discontinuations Due to Adverse Reactions

Approximately 11% (22/202) of RISPERDAL[®] CONSTA[®]-treated patients in the 12-week double-blind, placebo-controlled trial discontinued treatment due to an adverse event, compared with 13% (13/98) who received placebo. The adverse reactions associated with discontinuation in two or more RISPERDAL[®] CONSTA[®]-treated patients were: agitation (3%), depression (2%), anxiety (1%), and akathisia (1%).

6.4 Dose Dependency of Adverse Reactions in Clinical Trials

Extrapyramidal Symptoms:

Two methods were used to measure extrapyramidal symptoms (EPS) in the 12-week double-blind, placebo-controlled trial comparing three doses of RISPERDAL[®] CONSTA[®] (25 mg, 50 mg, and 75 mg) with placebo, including: (1) the incidence of spontaneous reports of EPS symptoms; and (2) the change from baseline to endpoint on the total score (sum of the subscale scores for Parkinsonism, dystonia, and dyskinesia) of the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS).

As shown in Table 1, the overall incidence of EPS-related adverse reactions (akathisia, dystonia, Parkinsonism, and tremor) in patients treated with 25 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] was comparable to that of patients treated with placebo; the incidence of

EPS-related adverse reactions was higher in patients treated with 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®].

The median change from baseline to endpoint in total ESRS score showed no worsening in patients treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®] compared with patients treated with placebo: 0 (placebo group); -1 (25-mg group, significantly less than the placebo group); and 0 (50-mg group).

Dystonia

Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

6.5 Changes in Body Weight

In the 12-week double-blind, placebo-controlled trial, 9% of patients treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®], compared with 6% of patients treated with placebo, experienced a weight gain of >7% of body weight at endpoint.

6.6 Changes in ECG

The electrocardiograms of 202 schizophrenic patients treated with 25 mg or 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] and 98 schizophrenic patients treated with placebo in the 12-week double-blind, placebo-controlled trial were evaluated. Compared with placebo, there were no statistically significant differences in QTc intervals (using Fridericia's and linear correction factors) during treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®].

6.7 Pain Assessment and Local Injection Site Reactions

The mean intensity of injection pain reported by patients using a visual analog scale (0 = no pain to 100 = unbearably painful) decreased in all treatment groups from the first to the last injection (placebo: 16.7 to 12.6; 25 mg: 12.0 to 9.0; 50 mg: 18.2 to 11.8). After the sixth injection (Week 10), investigator ratings indicated that 1% of patients treated with 25 mg or 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] experienced redness, swelling, or induration at the injection site.

In a separate study to observe local-site tolerability in which RISPERDAL[®] CONSTA[®] was administered into the deltoid muscle every 2 weeks over a period of 8 weeks, no patient

discontinued treatment due to local injection site pain or reaction. Clinician ratings indicated that only mild redness, swelling, or induration at the injection site was observed in subjects treated with 37.5 mg or 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] at 2 hours after deltoid injection. All ratings returned to baseline at the predose assessment of the next injection 2 weeks later. No moderate or severe reactions were observed in any subject.

6.8 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of risperidone; because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency: agranulocytosis, alopecia, anaphylactic reaction, angioedema, atrial fibrillation, diabetic ketoacidosis in patients with impaired glucose metabolism, inappropriate antidiuretic hormone secretion, hypothermia, intestinal obstruction, jaundice, mania, pancreatitis, priapism, QT prolongation, sleep apnea syndrome, thrombocytopenia, and water intoxication. In addition, the following adverse reactions have been observed during postapproval use of RISPERDAL[®] CONSTA[®]: cerebrovascular disorders, including cerebrovascular accidents, and diabetes mellitus aggravated.

Retinal artery occlusion after injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®] has been reported during postmarketing surveillance. This has been reported in the presence of abnormal arteriovenous anastomosis.

Serious injection site reactions including abscess, cellulitis, cyst, hematoma, necrosis, nodule, and ulcer have been reported with RISPERDAL[®] CONSTA[®] during postmarketing surveillance. Isolated cases required surgical intervention.

7 DRUG INTERACTIONS

The interactions of RISPERDAL[®] CONSTA[®] with coadministration of other drugs have not been systematically evaluated. The drug interaction data provided in this section is based on studies with oral RISPERDAL[®].

7.1 Centrally-Acting Drugs and Alcohol

Given the primary CNS effects of risperidone, caution should be used when RISPERDAL[®] CONSTA[®] is administered in combination with other centrally-acting drugs or alcohol.

7.2 Drugs with Hypotensive Effects

Because of its potential for inducing hypotension, RISPERDAL[®] CONSTA[®] may enhance the hypotensive effects of other therapeutic agents with this potential.

7.3 Levodopa and Dopamine Agonists

RISPERDAL[®] CONSTA[®] may antagonize the effects of levodopa and dopamine agonists.

7.4 Amitriptyline

Amitriptyline did not affect the pharmacokinetics of risperidone or of risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined following concomitant administration with oral RISPERDAL[®].

7.5 Cimetidine and Ranitidine

Cimetidine and ranitidine increased the bioavailability of oral risperidone by 64% and 26%, respectively. However, cimetidine did not affect the AUC of risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined, whereas ranitidine increased the AUC of risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined by 20%.

7.6 Clozapine

Chronic administration of clozapine with risperidone may decrease the clearance of risperidone.

7.7 Lithium

Repeated doses of oral RISPERDAL[®] (3 mg twice daily) did not affect the exposure (AUC) or peak plasma concentrations (C_{max}) of lithium (n=13).

7.8 Valproate

Repeated doses of oral RISPERDAL[®] (4 mg once daily) did not affect the pre-dose or average plasma concentrations and exposure (AUC) of valproate (1000 mg/day in three divided doses) compared to placebo (n=21). However, there was a 20% increase in valproate peak plasma concentration (C_{max}) after concomitant administration of oral RISPERDAL[®].

7.9 Digoxin

Oral RISPERDAL[®] (0.25 mg twice daily) did not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of digoxin.

7.10 Topiramate

Oral RISPERDAL[®] administered at doses from 1-6 mg/day concomitantly with topiramate 400 mg/day resulted in a 23% decrease in risperidone C_{max} and a 33% decrease in risperidone $AUC_{0-12 \text{ hour}}$ at steady state. Minimal reductions in the exposure to risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined, and no change for 9-hydroxyrisperidone were observed. This interaction is unlikely to be of clinical significance. There was no clinically relevant effect of oral RISPERDAL[®] on the pharmacokinetics of topiramate.

7.11 Drugs That Inhibit CYP 2D6 and Other CYP Isozymes

Risperidone is metabolized to 9-hydroxyrisperidone by CYP 2D6, an enzyme that is polymorphic in the population and that can be inhibited by a variety of psychotropic and other drugs [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Drug interactions that reduce the metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone would increase the plasma concentrations of risperidone and lower the concentrations of 9-hydroxyrisperidone. Analysis of clinical studies involving a modest number of poor metabolizers (n=70 patients) does not suggest that poor and extensive metabolizers have different rates of adverse effects. No comparison of effectiveness in the two groups has been made.

In vitro studies showed that drugs metabolized by other CYP isozymes, including 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, and 3A4, are only weak inhibitors of risperidone metabolism.

Fluoxetine and Paroxetine

Fluoxetine (20 mg once daily) and paroxetine (20 mg once daily), CYP 2D6 inhibitors, have been shown to increase the plasma concentration of risperidone 2.5-2.8 fold and 3-9 fold respectively. Fluoxetine did not affect the plasma concentration of 9-hydroxyrisperidone. Paroxetine lowered the concentration of 9-hydroxyrisperidone by about 10%. When either concomitant fluoxetine or paroxetine is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®]. When initiation of fluoxetine or paroxetine is considered, patients may be placed on a lower dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] between 2 to 4 weeks before the planned start of fluoxetine or paroxetine therapy to adjust for the expected increase in plasma concentrations of risperidone. When fluoxetine or paroxetine is initiated in patients receiving the recommended dose of 25 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®], it is recommended to continue treatment with the 25-mg dose unless clinical judgment necessitates lowering the RISPERDAL[®] CONSTA[®] dose to 12.5 mg or necessitates interruption of RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. When RISPERDAL[®] CONSTA[®] is initiated in patients already receiving fluoxetine or paroxetine, a starting dose of 12.5 mg can be considered. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials. [See also DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.5)]. The effects of discontinuation of concomitant fluoxetine or paroxetine therapy on the pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone have not been studied.

Erythromycin

There were no significant interactions between oral RISPERDAL[®] and erythromycin.

7.12 Carbamazepine and Other CYP 3A4 Enzyme Inducers

Carbamazepine co-administration with oral RISPERDAL[®] decreased the steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone by about 50%. Plasma concentrations of carbamazepine did not appear to be affected. Co-administration of other known CYP 3A4 enzyme inducers (e.g., phenytoin, rifampin, and phenobarbital) with risperidone may cause similar decreases in the combined plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone, which could lead to decreased efficacy of RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. At the initiation of therapy with carbamazepine or other known hepatic enzyme inducers, patients should be closely monitored during the first 4-8 weeks, since the dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] may need to be adjusted. A dose increase, or additional oral RISPERDAL[®], may need to be considered. On discontinuation of carbamazepine or other CYP 3A4 hepatic enzyme inducers, the dosage of RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be re-evaluated and, if necessary, decreased. Patients may be placed on a lower dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] between 2 to 4 weeks before the planned discontinuation of carbamazepine or other CYP 3A4 enzyme inducers to adjust for the expected increase in plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone. For patients treated with the recommended dose of 25 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] and discontinuing from carbamazepine or other CYP 3A4 enzyme inducers, it is recommended to continue treatment with the 25-mg dose unless clinical judgment necessitates lowering the RISPERDAL[®] CONSTA[®] dose to 12.5 mg or necessitates interruption of RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. The efficacy of the 12.5 mg dose has not been investigated in clinical trials. [See also *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.5)*]

7.13 Drugs Metabolized by CYP 2D6

In vitro studies indicate that risperidone is a relatively weak inhibitor of CYP 2D6. Therefore, RISPERDAL[®] CONSTA[®] is not expected to substantially inhibit the clearance of drugs that are metabolized by this enzymatic pathway. In drug interaction studies, oral RISPERDAL[®] did not significantly affect the pharmacokinetics of donepezil and galantamine, which are metabolized by CYP 2D6.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

The teratogenic potential of oral risperidone was studied in three embryofetal development studies in Sprague-Dawley and Wistar rats (0.63-10 mg/kg or 0.4 to 6 times the oral maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m² basis) and in one embryofetal development study in New Zealand rabbits (0.31-5 mg/kg or 0.4 to 6 times the oral MRHD

on a mg/m² basis). The incidence of malformations was not increased compared to control in offspring of rats or rabbits given 0.4 to 6 times the oral MRHD on a mg/m² basis. In three reproductive studies in rats (two peri/post-natal development studies and a multigenerational study), there was an increase in pup deaths during the first 4 days of lactation at doses of 0.16-5 mg/kg or 0.1 to 3 times the oral MRHD on a mg/m² basis. It is not known whether these deaths were due to a direct effect on the fetuses or pups or to effects on the dams.

There was no no-effect dose for increased rat pup mortality. In one peri/post-natal development study, there was an increase in stillborn rat pups at a dose of 2.5 mg/kg or 1.5 times the oral MRHD on a mg/m² basis. In a cross-fostering study in Wistar rats, toxic effects on the fetus or pups, as evidenced by a decrease in the number of live pups and an increase in the number of dead pups at birth (Day 0), and a decrease in birth weight in pups of drug-treated dams were observed. In addition, there was an increase in deaths by Day 1 among pups of drug-treated dams, regardless of whether or not the pups were cross-fostered. Risperidone also appeared to impair maternal behavior in that pup body weight gain and survival (from Days 1 to 4 of lactation) were reduced in pups born to control but reared by drug-treated dams. These effects were all noted at the one dose of risperidone tested, i.e., 5 mg/kg or 3 times the oral MRHD on a mg/m² basis.

No studies were conducted with RISPERDAL[®] CONSTA[®].

Placental transfer of risperidone occurs in rat pups. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. However, there was one report of a case of agenesis of the corpus callosum in an infant exposed to risperidone *in utero*. The causal relationship to oral RISPERDAL[®] therapy is unknown. Reversible extrapyramidal symptoms in the neonate were observed following postmarketing use of risperidone during the last trimester of pregnancy.

RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2 Labor and Delivery

The effect of RISPERDAL[®] CONSTA[®] on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

Risperidone and 9-hydroxyrisperidone are also excreted in human breast milk. Therefore, women should not breast-feed during treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] and for at least 12 weeks after the last injection.

8.4 Pediatric Use

RISPERDAL[®] CONSTA[®] has not been studied in children younger than 18 years old.

8.5 Geriatric Use

In an open-label study, 57 clinically stable, elderly patients (≥65 years old) with schizophrenia or schizoaffective disorder received RISPERDAL[®] CONSTA[®] every 2 weeks for up to 12 months. In general, no differences in the tolerability of RISPERDAL[®] CONSTA[®] were observed between otherwise healthy elderly and nonelderly patients. Therefore, dosing recommendations for otherwise healthy elderly patients are the same as for nonelderly patients. Because elderly patients exhibit a greater tendency to orthostatic hypotension than nonelderly patients, elderly patients should be instructed in nonpharmacologic interventions that help to reduce the occurrence of orthostatic hypotension (e.g., sitting on the edge of the bed for several minutes before attempting to stand in the morning and slowly rising from a seated position). In addition, monitoring of orthostatic vital signs should be considered in elderly patients for whom orthostatic hypotension is of concern [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

Concomitant use with Furosemide in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

In two of four placebo-controlled trials in elderly patients with dementia-related psychosis, a higher incidence of mortality was observed in patients treated with furosemide plus oral risperidone when compared to patients treated with oral risperidone alone or with oral placebo plus furosemide. No pathological mechanism has been identified to explain this finding, and no consistent pattern for cause of death was observed. An increase of mortality in elderly patients with dementia-related psychosis was seen with the use of oral risperidone regardless of concomitant use with furosemide. RISPERDAL[®] CONSTA[®] is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. [*See Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) is not a controlled substance.

9.2 Abuse

RISPERDAL[®] CONSTA[®] has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse. Because RISPERDAL[®] CONSTA[®] is to be administered by health care professionals, the potential for misuse or abuse by patients is low.

9.3 Dependence

RISPERDAL[®] CONSTA[®] has not been systematically studied in animals or humans for its potential for tolerance or physical dependence.

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

No cases of overdose were reported in premarketing studies with RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Because RISPERDAL[®] CONSTA[®] is to be administered by health care professionals, the potential for overdose by patients is low.

In premarketing experience with oral RISPERDAL[®], there were eight reports of acute RISPERDAL[®] overdose, with estimated doses ranging from 20 to 300 mg and no fatalities. In general, reported signs and symptoms were those resulting from an exaggeration of the drug's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, and extrapyramidal symptoms. One case, involving an estimated overdose of 240 mg, was associated with hyponatremia, hypokalemia, prolonged QT, and widened QRS. Another case, involving an estimated overdose of 36 mg, was associated with a seizure.

Postmarketing experience with oral RISPERDAL[®] includes reports of acute overdose, with estimated doses of up to 360 mg. In general, the most frequently reported signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of the drug's known pharmacological effects, i.e., drowsiness, sedation, tachycardia, hypotension, and extrapyramidal symptoms. Other adverse reactions reported since market introduction related to oral RISPERDAL[®] overdose include prolonged QT interval and convulsions. Torsade de pointes has been reported in association with combined overdose of oral RISPERDAL[®] and paroxetine.

10.2 Management of Overdosage

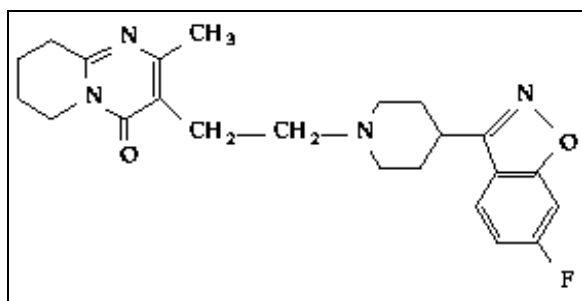
In case of acute overdosage, establish and maintain an airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring to detect possible arrhythmias. If antiarrhythmic therapy is administered, disopyramide, procainamide, and quinidine carry a theoretical hazard of QT prolonging effects that might be additive to those of risperidone. Similarly, it is reasonable to expect that the alpha-blocking properties of bretylium might be additive to those of risperidone, resulting in problematic hypotension.

There is no specific antidote to risperidone. Therefore, appropriate supportive measures should be instituted. The possibility of multiple drug involvement should be considered. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures, such as

intravenous fluids and/or sympathomimetic agents (epinephrine and dopamine should not be used, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of risperidone-induced alpha blockade). In cases of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medication should be administered. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

11 DESCRIPTION

Risperidone is a psychotropic agent belonging to the chemical class of benzisoxazole derivatives. The chemical designation is 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one. Its molecular formula is $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ and its molecular weight is 410.49. The structural formula is:



Risperidone is practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, and soluble in methanol and 0.1 N HCl.

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) Long-Acting Injection is a combination of extended-release microspheres for injection and diluent for parenteral use.

The extended-release microspheres formulation is a white to off-white, free-flowing powder that is available in dosage strengths of 12.5, 25, 37.5, or 50 mg risperidone per vial. Risperidone is micro-encapsulated in 7525 polylactide-co-glycolide (PLG) at a concentration of 381 mg risperidone per gram of microspheres.

The diluent for parenteral use is a clear, colorless solution. Composition of the diluent includes polysorbate 20, sodium carboxymethyl cellulose, disodium hydrogen phosphate dihydrate, citric acid anhydrous, sodium chloride, sodium hydroxide, and water for injection. The microspheres are suspended in the diluent prior to injection.

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is provided as a dose pack, consisting of a vial containing the microspheres, a pre-filled syringe containing the diluent, a SmartSite[®] Needle-Free Vial Access Device, and two Needle-Pro[®] 20 G TW safety needles (a 21 G UTW 1-inch needle

with needle protection device for deltoid administration and a 20 G TW 2-inch needle with needle protection device for gluteal administration).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of RISPERDAL[®] CONSTA[®], as with other drugs used to treat schizophrenia, is unknown. However, it has been proposed that the drug's therapeutic activity in schizophrenia is mediated through a combination of dopamine Type 2 (D₂) and serotonin Type 2 (5HT₂) receptor antagonism.

RISPERDAL[®] is a selective monoaminergic antagonist with high affinity (K_i of 0.12 to 7.3 nM) for the serotonin Type 2 (5HT₂), dopamine Type 2 (D₂), α₁ and α₂ adrenergic, and H₁ histaminergic receptors. RISPERDAL[®] acts as an antagonist at other receptors, but with lower potency. RISPERDAL[®] has low to moderate affinity (K_i of 47 to 253 nM) for the serotonin 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, and 5HT_{1A} receptors, weak affinity (K_i of 620 to 800 nM) for the dopamine D₁ and haloperidol-sensitive sigma site, and no affinity (when tested at concentrations >10⁻⁵ M) for cholinergic muscarinic or β₁ and β₂ adrenergic receptors.

12.2 Pharmacodynamics

The clinical effect from RISPERDAL[®] CONSTA[®] results from the combined concentrations of risperidone and its major metabolite, 9-hydroxyrisperidone [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Antagonism at receptors other than D₂ and 5HT₂ [*see Clinical Pharmacology (12.1)*] may explain some of the other effects of RISPERDAL[®] CONSTA[®].

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After a single intramuscular (gluteal) injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®], there is a small initial release of the drug (< 1% of the dose), followed by a lag time of 3 weeks. The main release of the drug starts from 3 weeks onward, is maintained from 4 to 6 weeks, and subsides by 7 weeks following the intramuscular (IM) injection. Therefore, oral antipsychotic supplementation should be given during the first 3 weeks of treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] to maintain therapeutic levels until the main release of risperidone from the injection site has begun [*see Dosage and Administration (2)*]. Following single doses of RISPERDAL[®] CONSTA[®], the pharmacokinetics of risperidone, 9-hydroxyrisperidone (the major metabolite), and risperidone plus 9-hydroxyrisperidone were linear in the dosing range of 12.5 mg to 50 mg.

The combination of the release profile and the dosage regimen (IM injections every 2 weeks) of RISPERDAL[®] CONSTA[®] results in sustained therapeutic concentrations. Steady-state plasma concentrations are reached after 4 injections and are maintained for 4 to 6 weeks after the last injection. Following multiple doses of 25 mg and 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®], plasma concentrations of risperidone, 9-hydroxyrisperidone, and risperidone plus 9-hydroxyrisperidone were linear.

Deltoid and gluteal intramuscular injections at the same doses are bioequivalent and, therefore, interchangeable.

Distribution

Once absorbed, risperidone is rapidly distributed. The volume of distribution is 1-2 L/kg. In plasma, risperidone is bound to albumin and α 1-acid glycoprotein. The plasma protein binding of risperidone is approximately 90%, and that of its major metabolite, 9-hydroxyrisperidone, is 77%. Neither risperidone nor 9-hydroxyrisperidone displaces each other from plasma binding sites. High therapeutic concentrations of sulfamethazine (100 mcg/mL), warfarin (10 mcg/mL), and carbamazepine (10 mcg/mL) caused only a slight increase in the free fraction of risperidone at 10 ng/mL and of 9-hydroxyrisperidone at 50 ng/mL, changes of unknown clinical significance.

Metabolism and Drug Interactions

Risperidone is extensively metabolized in the liver. The main metabolic pathway is through hydroxylation of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by the enzyme, CYP 2D6. A minor metabolic pathway is through N-dealkylation. The main metabolite, 9-hydroxyrisperidone, has similar pharmacological activity as risperidone. Consequently, the clinical effect of the drug results from the combined concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone.

CYP 2D6, also called debrisoquin hydroxylase, is the enzyme responsible for metabolism of many neuroleptics, antidepressants, antiarrhythmics, and other drugs. CYP 2D6 is subject to genetic polymorphism (about 6%-8% of Caucasians, and a very low percentage of Asians, have little or no activity and are “poor metabolizers”) and to inhibition by a variety of substrates and some non-substrates, notably quinidine. Extensive CYP 2D6 metabolizers convert risperidone rapidly into 9-hydroxyrisperidone, whereas poor CYP 2D6 metabolizers convert it much more slowly. Although extensive metabolizers have lower risperidone and higher 9-hydroxyrisperidone concentrations than poor metabolizers, the pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined, after single and multiple doses, are similar in extensive and poor metabolizers.

The interactions of RISPERDAL[®] CONSTA[®] with coadministration of other drugs have not been systematically evaluated in human subjects. Drug interactions are based primarily on experience with oral RISPERDAL[®]. Risperidone could be subject to two kinds of drug-drug interactions. First, inhibitors of CYP 2D6 interfere with conversion of risperidone to 9-hydroxyrisperidone [*see Drug Interactions (7.11)*]. This occurs with quinidine, giving essentially all recipients a risperidone pharmacokinetic profile typical of poor metabolizers. The therapeutic benefits and adverse effects of RISPERDAL[®] in patients receiving quinidine have not been evaluated, but observations in a modest number (n=70) of poor metabolizers given oral RISPERDAL[®] do not suggest important differences between poor and extensive metabolizers. Second, co-administration of carbamazepine and other known enzyme inducers (e.g., phenytoin, rifampin, and phenobarbital) with oral RISPERDAL[®] cause a decrease in the combined plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone [*see Drug Interactions (7.12)*]. It would also be possible for risperidone to interfere with metabolism of other drugs metabolized by CYP 2D6. Relatively weak binding of risperidone to the enzyme suggests this is unlikely [*see Drug Interactions (7.11)*].

Excretion

Risperidone and its metabolites are eliminated via the urine and, to a much lesser extent, via the feces. As illustrated by a mass balance study of a single 1 mg oral dose of ¹⁴C-risperidone administered as solution to three healthy male volunteers, total recovery of radioactivity at 1 week was 84%, including 70% in the urine and 14% in the feces.

The apparent half-life of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone following RISPERDAL[®] CONSTA[®] administration is 3 to 6 days, and is associated with a monoexponential decline in plasma concentrations. This half-life of 3-6 days is related to the erosion of the microspheres and subsequent absorption of risperidone. The clearance of risperidone and risperidone plus 9-hydroxyrisperidone was 13.7 L/h and 5.0 L/h in extensive CYP 2D6 metabolizers, and 3.3 L/h and 3.2 L/h in poor CYP 2D6 metabolizers, respectively. No accumulation of risperidone was observed during long-term use (up to 12 months) in patients treated every 2 weeks with 25 mg or 50 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®]. The elimination phase is complete approximately 7 to 8 weeks after the last injection.

Renal Impairment

In patients with moderate to severe renal disease treated with oral RISPERDAL[®], clearance of the sum of risperidone and its active metabolite decreased by 60% compared with young healthy subjects. Although patients with renal impairment were not studied with RISPERDAL[®] CONSTA[®], it is recommended that patients with renal impairment be

carefully titrated on oral RISPERDAL[®] before treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] is initiated at a dose of 25 mg. A lower initial dose of 12.5 mg may be appropriate when clinical factors warrant dose adjustment, such as in patients with renal impairment [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Hepatic Impairment

While the pharmacokinetics of oral RISPERDAL[®] in subjects with liver disease were comparable to those in young healthy subjects, the mean free fraction of risperidone in plasma was increased by about 35% because of the diminished concentration of both albumin and α_1 -acid glycoprotein. Although patients with hepatic impairment were not studied with RISPERDAL[®] CONSTA[®], it is recommended that patients with hepatic impairment be carefully titrated on oral RISPERDAL[®] before treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] is initiated at a dose of 25 mg. A lower initial dose of 12.5 mg may be appropriate when clinical factors warrant dose adjustment, such as in patients with hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Elderly

In an open-label trial, steady-state concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone in otherwise healthy elderly patients (≥ 65 years old) treated with RISPERDAL[®] CONSTA[®] for up to 12 months fell within the range of values observed in otherwise healthy nonelderly patients. Dosing recommendations are the same for otherwise healthy elderly patients and nonelderly patients [*see Dosage and Administration (2)*].

Race and Gender Effects

No specific pharmacokinetic study was conducted to investigate race and gender effects, but a population pharmacokinetic analysis did not identify important differences in the disposition of risperidone due to gender (whether or not corrected for body weight) or race.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis - Oral

Carcinogenicity studies were conducted in Swiss albino mice and Wistar rats. Risperidone was administered in the diet at doses of 0.63, 2.5, and 10 mg/kg for 18 months to mice and for 25 months to rats. These doses are equivalent to 2.4, 9.4, and 37.5 times the oral maximum recommended human dose (MRHD) for schizophrenia (16 mg/day) on a mg/kg basis, or 0.2, 0.75, and 3 times the oral MRHD (mice) or 0.4, 1.5, and 6 times the oral MRHD (rats) on a mg/m² basis. A maximum tolerated dose was not achieved in male mice. There was a significant increase in pituitary gland adenomas in female mice at doses 0.75 and 3 times the

oral MRHD on a mg/m² basis. There was a significant increase in endocrine pancreatic adenomas in male rats at doses 1.5 and 6 times the oral MRHD on a mg/m² basis. Mammary gland adenocarcinomas were significantly increased in female mice at all doses tested (0.2, 0.75, and 3 times the oral MRHD on a mg/m² basis), in female rats at all doses tested (0.4, 1.5, and 6 times the oral MRHD on a mg/m² basis), and in male rats at a dose 6 times the oral MRHD on a mg/m² basis.

Carcinogenesis - Intramuscular

RISPERDAL[®] CONSTA[®] was evaluated in a 24-month carcinogenicity study in which SPF Wistar rats were treated every 2 weeks with intramuscular (IM) injections of either 5 mg/kg or 40 mg/kg of risperidone. These doses are 1 and 8 times the MRHD (50 mg) on a mg/m² basis. A control group received injections of 0.9% NaCl, and a vehicle control group was injected with placebo microspheres. There was a significant increase in pituitary gland adenomas, endocrine pancreas adenomas, and adrenomedullary pheochromocytomas at 8 times the IM MRHD on a mg/m² basis. The incidence of mammary gland adenocarcinomas was significantly increased in female rats at both doses (1 and 8 times the IM MRHD on a mg/m² basis). A significant increase in renal tubular tumors (adenoma, adenocarcinomas) was observed in male rats at 8 times the IM MRHD on a mg/m² basis. Plasma exposures (AUC) in rats were 0.3 and 2 times (at 5 and 40 mg/kg, respectively) the expected plasma exposure (AUC) at the IM MRHD.

Dopamine D₂ receptor antagonists have been shown to chronically elevate prolactin levels in rodents. Serum prolactin levels were not measured during the carcinogenicity studies of oral risperidone; however, measurements taken during subchronic toxicity studies showed that oral risperidone elevated serum prolactin levels 5- to 6-fold in mice and rats at the same doses used in the oral carcinogenicity studies. Serum prolactin levels increased in a dose-dependent manner up to 6- and 1.5-fold in male and female rats, respectively, at the end of the 24-month treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] every 2 weeks. Increases in the incidence of pituitary gland, endocrine pancreas, and mammary gland neoplasms have been found in rodents after chronic administration of other antipsychotic drugs and may be prolactin-mediated.

The relevance for human risk of the findings of prolactin-mediated endocrine tumors in rodents is unknown [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Mutagenesis

No evidence of mutagenic potential for oral risperidone was found in the *in vitro* Ames reverse mutation test, *in vitro* mouse lymphoma assay, *in vitro* rat hepatocyte DNA-repair assay,

in vivo oral micronucleus test in mice, the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila*, or the *in vitro* chromosomal aberration test in human lymphocytes or in Chinese hamster cells.

In addition, no evidence of mutagenic potential was found in the *in vitro* Ames reverse mutation test for RISPERDAL[®] CONSTA[®].

Impairment of Fertility

Oral risperidone (0.16 to 5 mg/kg) was shown to impair mating, but not fertility, in Wistar rats in three reproductive studies (two mating and fertility studies and a multigenerational study) at doses 0.1 to 3 times the oral maximum recommended human dose (MRHD) (16 mg/day) on a mg/m² basis. The effect appeared to be in females, since impaired mating behavior was not noted in the mating and fertility study in which males only were treated. In a subchronic study in Beagle dogs in which oral risperidone was administered at doses of 0.31 to 5 mg/kg, sperm motility and concentration were decreased at doses 0.6 to 10 times the oral MRHD on a mg/m² basis. Dose-related decreases were also noted in serum testosterone at the same doses. Serum testosterone and sperm values partially recovered, but remained decreased after treatment was discontinued. No no-effect doses were noted in either rat or dog.

No mating and fertility studies were conducted with RISPERDAL[®] CONSTA[®].

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in the treatment of schizophrenia was established, in part, on the basis of extrapolation from the established effectiveness of the oral formulation of risperidone. In addition, the effectiveness of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in the treatment of schizophrenia was established in a 12-week, placebo-controlled trial in adult psychotic inpatients and outpatients who met the DSM-IV criteria for schizophrenia.

Efficacy data were obtained from 400 patients with schizophrenia who were randomized to receive injections of 25, 50, or 75 mg RISPERDAL[®] CONSTA[®] or placebo every 2 weeks. During a 1-week run-in period, patients were discontinued from other antipsychotics and were titrated to a dose of 4 mg oral RISPERDAL[®]. Patients who received RISPERDAL[®] CONSTA[®] were given doses of oral RISPERDAL[®] (2 mg for patients in the 25-mg group, 4 mg for patients in the 50-mg group, and 6 mg for patients in the 75-mg group) for the 3 weeks after the first injection to provide therapeutic plasma concentrations until the main release phase of risperidone from the injection site had begun. Patients who received placebo injections were given placebo tablets.

Efficacy was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), a validated, multi-item inventory, composed of five subscales to evaluate positive symptoms,

negative symptoms, disorganized thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression.

The primary efficacy variable in this trial was change from baseline to endpoint in the total PANSS score. The mean total PANSS score at baseline for schizophrenic patients in this study was 81.5.

Total PANSS scores showed significant improvement in the change from baseline to endpoint in schizophrenic patients treated with each dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] (25 mg, 50 mg, or 75 mg) compared with patients treated with placebo. While there were no statistically significant differences between the treatment effects for the three dose groups, the effect size for the 75 mg dose group was actually numerically less than that observed for the 50 mg dose group.

Subgroup analyses did not indicate any differences in treatment outcome as a function of age, race, or gender.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (risperidone) is available in dosage strengths of 12.5, 25, 37.5, or 50 mg risperidone. It is provided as a dose pack, consisting of a vial containing the risperidone microspheres, a pre-filled syringe containing 2 mL of diluent for RISPERDAL[®] CONSTA[®], a SmartSite[®] Needle-Free Vial Access Device, and two Needle-Pro[®] safety needles for intramuscular injection (a 21 G UTW 1-inch needle with needle protection device for deltoid administration and a 20 G TW 2-inch needle with needle protection device for gluteal administration).

12.5-mg vial/kit (NDC 50458-309-11): 12.5 mg of a white to off-white powder provided in a vial with a violet flip-off cap (NDC 50458-309-01).

25-mg vial/kit (NDC 50458-306-11): 25 mg of a white to off-white powder provided in a vial with a pink flip-off cap (NDC 50458-306-01).

37.5-mg vial/kit (NDC 50458-307-11): 37.5 mg of a white to off-white powder provided in a vial with a green flip-off cap (NDC 50458-307-01).

50-mg vial/kit (NDC 50458-308-11): 50 mg of a white to off-white powder provided in a vial with a blue flip-off cap (NDC 50458-308-01).

Storage and Handling

The entire dose pack should be stored in the refrigerator (36°- 46°F; 2°- 8°C) and protected from light.

If refrigeration is unavailable, RISPERDAL[®] CONSTA[®] can be stored at temperatures not exceeding 77°F (25°C) for no more than 7 days prior to administration. Do not expose unrefrigerated product to temperatures above 77°F (25°C).

Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe RISPERDAL[®] CONSTA[®].

17.1 Orthostatic Hypotension

Patients should be advised of the risk of orthostatic hypotension and instructed in nonpharmacologic interventions that help to reduce the occurrence of orthostatic hypotension (e.g., sitting on the edge of the bed for several minutes before attempting to stand in the morning and slowly rising from a seated position) [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

17.2 Interference with Cognitive and Motor Performance

Because RISPERDAL[®] CONSTA[®] has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®] does not affect them adversely [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

17.3 Pregnancy

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy and for at least 12 weeks after the last injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®] [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

17.4 Nursing

Patients should be advised not to breast-feed an infant during treatment and for at least 12 weeks after the last injection of RISPERDAL[®] CONSTA[®] [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

17.5 Concomitant Medication

Patients should be advised to inform their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, since there is a potential for interactions [*see Drug Interactions (7)*].

17.6 Alcohol

Patients should be advised to avoid alcohol during treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®]
[see *Drug Interactions (7.1)*].

[INSERT NEW COMPONENT CODE]

Revised October 2008

©Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2007

Risperidone is manufactured by:
Janssen Pharmaceutical Ltd.
Wallingstown, Little Island, County Cork, Ireland

Microspheres are manufactured by:
Alkermes, Inc.
Wilmington, Ohio

Diluent is manufactured by:
Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg or Langenargen, Germany

or

Cilag AG
Schaffhausen, Switzerland

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is manufactured for:
Janssen, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

RISPERDAL[®] CONSTA[®]

Long-Acting Suspension for Intramuscular Injection



WHAT IS RISPERDAL[®] CONSTA[®] USED FOR?

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is used to treat a group of disorders called psychoses (e.g. schizophrenia). It is also used to treat bipolar disorder, formerly called manic depressive illness. Both sets of conditions are brain function disorders. Psychosis includes symptoms like unusual or bizarre thoughts, including suspiciousness, impaired perception (like hearing a voice of someone who is not there), confusion, and being excessively introverted or becoming alienated from society. The symptoms of bipolar disorder include changing moods (depression and/or euphoria), being excessively friendly and without inhibitions, extreme changes in motivation or energy, irritability, aggressiveness, or actions including poor judgment. These symptoms of both disorders result in disturbed mental state, anxiety, and tension.



WHEN NOT TO USE RISPERDAL[®] CONSTA[®]

Do not take RISPERDAL[®] CONSTA[®] if you know that you are oversensitive to it. Oversensitivity to RISPERDAL[®] CONSTA[®] can be recognized, for instance, by skin rash, itching, shortness of breath, or swollen face. If any of these occur, see your doctor.

WARNING

Studies in elderly patients with dementia have shown that RISPERDAL[®] taken by itself or with furosemide, is associated with a higher rate of death. Tell your doctor if you are taking furosemide. Furosemide is a drug which is sometimes used to treat high blood pressure, some heart problems or to treat swelling of parts of the body caused by the build up of too much fluid.

In elderly patients with dementia, sudden change in mental state or sudden weakness or numbness of the face, arms or legs, especially on one side, or instances of slurred speech have been seen. If any of these should occur, even for a short period of time, seek medical attention right away.

Low blood pressure can result from using RISPERDAL[®] CONSTA[®] together with medications to treat high blood pressure. So, if you need to use both RISPERDAL[®] CONSTA[®] and medications to reduce blood pressure, consult your doctor.

During long-term treatment, RISPERDAL[®] CONSTA[®] might cause involuntary twitching in the face. Should this happen, consult your doctor.

Very rarely, a state of confusion, reduced consciousness, high fever or stiff muscles might occur. If this should happen, contact a doctor right away and tell him or her that you are receiving RISPERDAL[®] CONSTA[®].

In very rare cases, high blood sugar has been reported. Contact your doctor if you experience symptoms, such as excessive thirst or urination.

RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be used with caution, and only after consultation with your doctor, if you have heart problems, particularly irregular heart rhythm, abnormalities in electrical activity of the heart, or if using medications that can change the heart's electrical activity.

WHAT SPECIAL PRECAUTIONS SHOULD YOU TAKE?

If you have never taken any form of RISPERDAL[®], you should begin with oral RISPERDAL[®] before beginning treatment with RISPERDAL[®] CONSTA[®].

Weight Gain

Try to eat moderately, since RISPERDAL[®] CONSTA[®] could cause weight gain.

Cardiovascular diseases, Diabetes, Parkinson's disease, Lewy body dementia, or epilepsy

If you are suffering from any of these disorders, inform your doctor. Medical supervision might be necessary while you receive RISPERDAL[®] CONSTA[®] and your dose or treatment may have to be adjusted.

Elderly People and People With Impaired Kidney Or Liver Function

See How to Take RISPERDAL[®] CONSTA[®] and How Much



Pregnancy

If you are pregnant or if you are planning to become pregnant, you should inform your doctor, who will decide if you can take RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Shaking, muscle stiffness and difficulty in feeding, all of which are reversible, may occur in newborns, if a mother used RISPERDAL[®] CONSTA[®] in the last trimester of her pregnancy.



Breast-feeding

Do not breast-feed if you are receiving RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Consult your doctor in this case.



Driving or operating machinery

RISPERDAL[®] CONSTA[®] might affect your alertness or driving ability. You are, therefore, advised not to drive or to operate machines before your doctor has assessed your personal sensitivity to RISPERDAL[®] CONSTA[®].



Other medicines and alcohol

Inform your doctor if you are taking any other medicine. Your doctor will tell you which medicines you can use along with RISPERDAL[®] CONSTA[®].

RISPERDAL[®] CONSTA[®] can increase the effect of alcohol and drugs that reduce the ability to react ("tranquilizers", narcotic painkillers, certain antihistamines, certain antidepressants). Do not drink alcohol and only take such drugs if your doctor prescribes them.

The following drugs may change the effect of RISPERDAL[®] CONSTA[®]. Therefore, inform your doctor if you start or stop taking any of these drugs:

- Drugs used to treat Parkinson's disease, such as dopamine agonists, e.g. levodopa.
- If you are taking medicines for high blood pressure, consult your doctor, as taking these medicines together with RISPERDAL[®] CONSTA[®] may cause the blood pressure to drop too low.
- RISPERDAL[®] CONSTA[®] should be used with caution when taking medications that may change the electrical activity of the heart, such as but not restricted to: medicines for malaria, heart rhythm disorders, allergies, other antipsychotics, antidepressants, water tablets or other medicines affecting body salts (sodium, potassium, magnesium).
- Carbamazepine, a drug mainly used for epilepsy or trigeminal neuralgia (severe pain attacks in the face) may decrease the level of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in your blood.
- Fluoxetine and paroxetine, drugs mainly used to treat depression, and various anxiety disorders, may increase the level of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in your blood. Therefore, tell your doctor if you start and/or stop taking fluoxetine or paroxetine.

Tell your doctor if you are taking furosemide (See WARNING)

The following drugs are unlikely to change the effect of RISPERDAL[®] CONSTA[®]:

- Cimetidine and ranitidine, two drugs used to reduce stomach acid, may slightly increase the level of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in your blood, but they are unlikely to change the effect of RISPERDAL[®] CONSTA[®].

- Erythromycin, an antibiotic, does not have an effect on the level of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in the blood.
- Topiramate, a drug used to treat epilepsy and migraine, does not have a significant effect on the level of RISPERDAL[®] CONSTA[®] in the blood.
- Galantamine and donepezil, drugs used to treat dementia, do not have an effect on RISPERDAL[®] CONSTA[®].
- RISPERDAL[®] CONSTA[®] is unlikely to change the effect of the following drugs:
- RISPERDAL[®] CONSTA[®] does not show an effect on lithium or valproate, two drugs used to treat mania, or on digoxin, a heart medication.



HOW TO TAKE RISPERDAL[®] CONSTA[®] AND HOW MUCH?

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is given as an intramuscular injection (a shot) either in the arm or buttock every two weeks. Injections should be alternated between right and left sides, and should not be given intravenously.

Adults

The recommended dose is 25 milligrams every two weeks as an injection. A higher dose of 37.5 or 50 milligrams may be necessary. *For some patients, a lower starting dose of 12.5 milligrams might be used.* Your doctor may prescribe oral RISPERDAL[®] for the first three weeks following your first injection (shot), and will decide on the dose of RISPERDAL[®] CONSTA[®] that is right for you.

Elderly people

The recommended dose is 25 milligrams by injection every two weeks. Your doctor may prescribe oral RISPERDAL[®] for the first three weeks following your first injection (shot).

People with impaired kidney or liver function

You should start on oral RISPERDAL[®] for the first two weeks, working your way up to 2 milligrams per day. If that is well-tolerated, then you may begin receiving 25 milligrams of RISPERDAL[®] CONSTA[®] by injection every two weeks. *For some patients, a lower starting dose of Risperdal Consta at 12.5 milligrams might be used.* Your doctor may prescribe oral RISPERDAL[®] for the first three weeks following your first injection (shot).

Children

RISPERDAL[®] CONSTA[®] has not been studied in children younger than 18 years.



UNDESIREE EFFECTS

Like all medicines, RISPERDAL[®] CONSTA[®] can cause side effects. Listed below are adverse reactions related to RISPERDAL[®] CONSTA[®] treatment. Should you experience these symptoms, please consult your doctor.

Very common side effects (in more than 1 in 10 patients)

- inability to sleep, anxiety, depression, irritability, feeling of inner restlessness,
- headache, nose and throat infection,
- tremor, reduced movements, rigid movements, unstable posture.

Common side effects (in more than 1 in 100 patients but less than 1 in 10 patients) may include:

- restlessness, fatigue, dizziness, drowsiness, sleep disorder, sleepiness, feeling dizzy when staying still,
- weight increased, toothache, weight decreased,
- constipation, diarrhea, nausea, vomiting, excessive secretion of saliva, dry mouth, abdominal pain or stomach discomfort, stomach infection,
- flu, cough, infection of the breathing passages, urinary tract infection, nose congestion, sore throat, increase in body temperature, difficulty breathing, urinary incontinence, ear infection, lung infection (pneumonia), nose infection, “pink eye”, flu-like illness, sinus infection, viral infection,
- blurred vision,
- back pain, muscle spasm, pain in arms and legs, joint pain, involuntary movement of face or limb muscles, muscle pain, muscle weakness, swelling of the arms and legs, fall, abnormal gait, abnormal posture,
- blood prolactin hormone level increased, liver enzymes increased, decrease in hemoglobin or red blood cell count (anemia), blood sugar increased,
- no menstruation, menstrual disorder, erectile dysfunction, breast discharge,
- high blood pressure, fast beating heart, chest pain, low blood pressure, abnormal electrical conduction of the heart, abnormal electrical tracing of the heart (ECG),
- rash, injection site pain, skin redness, face puffiness,
- eating disorder (anorexia).

Uncommon side effects (in more than 1 in 1000 patients but less than 1 in 100 patients) may include:

- nervousness, poor attention, feeling very sleepy, exhausted, or weary, excessive sleep, elated mood (mania), feeling “out of sorts”, sluggishness,
- sinus congestion, runny nose,
- bladder infection, stomach and intestine infection, ear pain, drooling,
- allergy, sudden swelling of lips and eyes along with difficulty breathing,
- neck pain, buttock pain, musculoskeletal chest pain, pain during injection procedure, injection site swelling, chest discomfort, swelling and thickening of skin at injection site,
- decreased appetite, increased appetite,
- decreased sexual drive, sexual dysfunction, enlargement of breast in men, breast discomfort, menstruation delayed, infrequent or very light menstruation,

- reduced sensation of skin to pain and touch, intense itching of the skin, acne, a sensation of tingling, pricking, or numbness of skin, dry skin, abscess under the skin, hair loss,
- feeling dizzy after changing body position, drop in blood pressure after standing, fainting,
- abnormal heart rhythm, slow beating heart, awareness of heart beating, abnormal electrocardiogram,
- body shakes rapidly and uncontrollably (convulsion),
- decrease in white blood cells that help against infection, decrease in platelets (blood cells that help you stop bleeding),
- impaired, slow, or diminished body movements, slurring speech.

Rare side effects (in more than 1 in 10,000 patients but less than 1 in 1000 patients) may include:

- trouble breathing during sleep,
- obstruction of intestine,
- yellowing of the skin and the eyes (jaundice),
- inappropriate secretion of a hormone that controls urine volume.,
- inflammation of the pancreas.

Very rare side effects (in less than 1 in 10,000 patients) may include:

- no granulocytes (a type of white blood cell to help you against infection),
- life-threatening complications of uncontrolled diabetes,
- prolonged and painful erection,
- dangerously excessive intake of water,
- severe allergic reaction resulting in difficulty in breathing and shock,
- sudden loss of vision or blindness,
- injection site reactions that may require medical attention, including accumulation of pus caused by bacterial infection, deep skin infection, a sac or lump under the skin, accumulation of blood or severe bruise, dead cells or tissues, and skin ulcer.

RISPERDAL® Oral

Furthermore, the following adverse reactions have been reported with the use of RISPERDAL® Oral. Even if you are not being treated with RISPERDAL® Oral and you experience any of the following, consult your doctor:

- bed wetting, difficulty in urination, urination at short intervals, vaginal discharge,
- tonsillitis, eye infection, skin infection, fungal infection of nails,
- lack of emotion, confusion, poor attention, loss of consciousness, balance disorder,
- unresponsive to stimuli, stroke, decreased blood supply to the brain, brain blood vessel disorder, sudden weakness or numbness of the face, arms, or legs, especially on one side, or instances of slurred speech that last for less than 24 hours (these are called mini-strokes or strokes),
- eye discharge, eye rolling, eye swelling, ringing in the ears, nose bleeding, eyelid margin crusting, dry eye, increased tears, painful oversensitivity to light, increased pressure within the eyeball,

- wheezing, pneumonia caused by inhaling food, hoarseness, cough with sputum, lung congestion, breathing passage congestion, crackly lung noise, sinus congestion, breathing passage disorder, fast shallow breathing,
- very hard feces, fecal incontinence, abdominal discomfort, thirst, lip swelling, inflammation of the colon, reduced saliva,
- skin discoloration, skin lesion, skin disorder, red skin rash, thickening of the skin, rash with pimples and raised areas,
- joint stiffness, neck pain, breakdown of muscle and pain in muscles,
- edema, body temperature increased, drug allergy, speech disorder, movement disorder,
- eosinophil (white blood cells that help you against allergy and asthma) count increased, blood creatine phosphokinase increased,
- inability to reach orgasm, ejaculation disorder, ejaculation failure, breast enlargement, semen flows backwards into bladder,
- change in consciousness with increased body temperature and twitching of muscles,
- flushing, oily skin inflammation, dandruff, rash all over the body,
- discomfort, chills, arm or leg coldness, drug withdrawal syndrome.

It should be emphasized, though, that most people will not have any such problems. However, do not hesitate to report any undesired effects to your doctor or pharmacist. Further, If you notice any side effects not mentioned in this leaflet, inform your doctor or pharmacist.



OVERDOSE

While overdose is less likely to occur with injections than with oral medication, information pertaining to oral RISPERDAL[®] overdose is presented here.

In overdose, one or more of the following signs may occur: reduced consciousness, drowsiness, sleepiness, excessive trembling, excessive muscle stiffness, fast beating heart, and low blood pressure. Cases of abnormal electrical conduction in the heart (QT prolongation) and convulsion have been reported. Overdose can happen if you are taking other medications together with RISPERDAL[®]. If you experience the above symptoms please contact your doctor.

Information for the Doctor in Case of Overdose

- *Establish and maintain a clear airway if patient has lost consciousness.*
- *Inject sympathomimetic agents if blood pressure is low.*
- *ECG monitoring is required: consider transfer to hospital.*



WHAT IS IN RISPERDAL[®] CONSTA[®]?

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is a so-called antipsychotic.

The actual medicine in RISPERDAL[®] CONSTA[®] is risperidone.

RISPERDAL[®] CONSTA[®] is an extended release formulation, consisting of a long-acting powder containing risperidone dissolved in a liquid solution for injection. RISPERDAL[®] CONSTA[®] is available in doses containing [12.5 milligrams,] 25 milligrams, 37.5 milligrams, or 50 milligrams of risperidone.

Registration holder/Manufacturer:

To be completed by the operating company.

Latest update of this package insert: 14 October 2008

What you Should Know about Medicines

Always inform your doctor or pharmacist if you are using other medicines because some drugs should not be taken together.

Medicines are very well tested before they can be given to patients. There should therefore be little chance of something going wrong if they are used correctly, that is if you use them as follows:

- only for the purpose for which you were given the medicine*
- only in the recommended amount*
- only for the recommended period of time.*

Keep all medicines out of the reach of children.

Never allow others to use medicines recommended for you and never use medicines prescribed for others.

Keep all medicines in their original packaging and in a dry place (never in the bathroom, for example!).

Make a habit of returning unused or old medicines to your pharmacist.

If someone has taken an overdose of a medicine, call a doctor or the poison control centre (tel.)

表 1.6-3 米国添付文書（2008 年 10 月改訂）和訳

処方情報骨子

本骨子は RISPERDAL[®] CONSTA[®]を安全かつ有効に使用するための情報をすべて網羅しているわけではないため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の全処方情報も参照のこと。

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (リスペリドン) 持効性注射剤

米国における初回承認：2003年

警告：認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡率上昇「枠囲みした警告」の詳細については、全処方情報を参照のこと。

抗精神病薬で治療を受けた認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者では、死亡リスクが上昇する。認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者の治療について RISPERDAL[®] CONSTA[®]は承認を得ていない。(5.1)

直近の主な改訂

枠囲みした警告：2008年10月

警告及び使用上の注意 (5.1)：2008年10月

警告及び使用上の注意、持続勃起症 (5.11)：2008年10月

適応症及び使用法

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は統合失調症治療用の非定型抗精神病薬である。

用法及び用量

- RISPERDAL[®]経口剤の投与経験のない患者の場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与を開始する前に、RISPERDAL[®]経口剤を投与して忍容性を確認しておくこと。(2)
- 投与は三角筋または臀部筋肉内深部への筋肉内注射とする。投与は同梱されている安全針のうち適切な方を使用して医療専門家が実施する（三角筋投与用 1 インチ針：両腕に交互に投与、臀部投与用 2 インチ針：左右の臀部に交互に投与）。静脈内に投与しないこと。(2)
- 2週ごとに 25 mg を筋注する。25 mg が無効な患者でも、37.5 mg または 50 mg への増量が有効なことがある。最大用量は 50 mg/2週以下とする。(2)
- RISPERDAL[®] CONSTA[®]による血漿中薬物濃度が治療域内に十分維持されるように、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の初回投与後 3 週間、RISPERDAL[®]経口剤（または他の抗精神病薬）を投与すること。(2)
- RISPERDAL[®] CONSTA[®]の増量間隔は最低 4 週間以上とすることとする。各増量後の臨床効果については、注射投与から 3 週間以上を経過してから判断すること。(2)
- 誤って血管内に投与しないこと。(5.14)
- 使用法については、全処方情報 2.6 項を参照のこと。

剤形及び力価

- バイアルキット：12.5, 25, 37.5 及び 50 mg (3)

禁忌

- 本品に対する過敏症 (4)

警告及び使用上の注意

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性事象。認知症に関連した精神病症状を有する患者への RISPERDAL[®]投与は認められていない。(5.2)
- 悪性症候群：直ちに投与を中止の上、慎重に観察して対応すること。(5.3)
- 遅発性ジスキネジア：臨床的必要性に応じて投与を中止すること。(5.4)
- 高血糖及び糖尿病- リスペリドン投与患者で高血糖が報告されており、一部の症例では、非常に高度なり、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡、死亡が認められているため、糖尿病患者では血糖値を定期的に測定すること。糖尿病の危険因子がある患者では、治療開始時及び治療中定期的に空腹時血糖値検査を実施すること。リスペリドン投与中は高血糖症状の有無について、必ず患者の観察を実施し、症状を呈した患者については空腹時血糖値検査を実施すること。(5.5)
- 高プロラクチン血症：リスペリドン投与によりプロラクチン濃度が上昇することがある。高プロラクチン血症が長期化し、性腺機能低下を伴う場合、男女を問わず骨密度の低下が懸念される。(5.6)
- 起立性低血圧：浮動性めまい、頻脈、徐脈、失神を伴う可能性があり、特にリスペリドン経口剤の初回増量時に多くみられる。心血管障害、脳血管障害、その他血行動態反応に影響のある病態を有する患者では慎重に投与すること。(5.7)
- 認知及び運動障害の可能性：判断、思考、運動能力に影響を及ぼす可能性がある。自動車、機械類を操作するときには注意すること。(5.8)
- 発作：発作の既往を有する患者及び発作発現の素因を有する患者では慎重に投与すること。(5.9)
- 嚥下障害：食道運動異常及び誤嚥が発現することがあるため、嚥下性肺炎のリスクのある患者では慎重に投与すること。(5.10)
- 持続勃起症：持続勃起症が報告されている。重度の持続勃起症では手術が必要となる場合もある。(5.11)
- 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)：血栓性血小板減少性紫斑病が報告されている。(5.12)
- 誤って血管内に投与しないこと。(5.14)
- 自殺：統合失調症では自殺企図の可能性が否定できないため、自殺の高リスク患者に投与するときは慎重に観察すること。(5.16)
- パーキンソン病、レビー小体型認知症患者における感受

性亢進: このような症例における感受性亢進の報告がある。症状としては、精神状態変化、運動障害、錐体外路症状、悪性症候群に特徴的な症状が認められる。(5.17)

- 代謝または血行動態反応に影響する可能性のある疾患または状態: このような病態 (例: 最近の心筋梗塞や不安定な心疾患の発現歴) を有する患者では慎重に投与すること。(5.17)

副作用

- 臨床試験で頻度の高かった副作用 (≥5%): 頭痛、パーキンソニズム、浮動性めまい、アカシジア、疲労、便秘、消化不良、鎮静、体重増加、四肢痛、口内乾燥 (6)
- 臨床試験中止の原因となった副作用のうち頻度が高かったものは、激越、うつ病、不安、アカシジアであった。(6)

副作用が疑われるときは、Janssen, L.P. (1-800-JANSSEN (1-800-526-7736)) または FDA (1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch) まで連絡のこと。

相互作用

- 中枢神経系作用があるため、他の中枢神経作用薬との併用投与は慎重に行うこと。アルコールの摂取は避けること。(7.1)
- 血圧低下作用があるため、血圧低下作用を持つ他の薬剤の効果を増強する可能性がある。(7.2)
- レボドパ及びドパミン作動薬の効果を拮抗する可能性がある。(7.3)
- シメチジン及びラニチジンはリスペリドンの生物学的利用率を上昇させる。(7.5)
- クロザピンにより、リスペリドンのクリアランスが低下することがある。(7.6)
- フルオキセチン及びパロキセチンは血漿中リスペリドン濃度を上昇させる。(7.11)
- カルバマゼピン等の酵素誘導剤は血漿中リスペリドン濃度を低下させる。(7.12)

特殊集団への投与

- 腎機能障害/肝機能障害: RISPERDAL[®] CONSTA[®] 投与開始前に RISPERDAL[®] 経口剤を適切に投与すること。患者によっては、RISPERDAL[®] CONSTA[®] の開始用量をより低い 12.5 mg とすることが適当な場合もある。(2.1)
- 授乳婦: 授乳しないこと。(8.3)
- 小児への投与: 18 歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。(8.4)
- 高齢者: 健康な高齢者への投与は健康な非高齢者と同様とする。ただし、高齢者は非高齢者よりも起立性の影響を発現しやすい傾向がある。(8.5)

「患者への情報提供」は 17 項を参照のこと。

改訂日: 2008 年 10 月

全処方情報：目次*

警告：認知症に関連した精神病症状を有する 高齢患者での死亡率上昇

1 適応症及び使用方法

2 用法及び用量

2.1 特別な患者への使用

2.2 維持投与

2.3 投与が中止された患者での投与の再開

2.4 他の抗精神病薬からの切り替え

2.5 RISPERDAL® CONSTA®とある種の他の薬剤との併用

2.6 使用方法の説明

3 剤形及び力価

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡率上昇

5.2 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性有害事象

5.3 悪性症候群（NMS）

5.4 遅発性ジスキネジー

5.5 高血糖及び糖尿病

5.6 高プロラクチン血症

5.7 起立性低血圧

5.8 認知及び運動障害の可能性

5.9 発作

5.10 嚥下障害

5.11 持続勃起症

5.12 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

5.13 体温調節

5.14 投与

5.15 制吐作用

5.16 自殺

5.17 合併症のある患者での使用

5.18 動物における骨形成異常及び腫瘍

5.19 モニタリング：臨床検査

6 副作用

6.1 二重盲検プラセボ対照臨床試験で頻度が高かった副作用

6.2 RISPERDAL® CONSTA®の市販前検討で認められたその他の副作用

6.3 副作用による中止

6.4 臨床試験における副作用の用量依存性

6.5 体重変化

6.6 心電図の変化

6.7 疼痛評価及び局所注射部位反応

6.8 市販後の使用経験

7 薬物相互作用

7.1 中枢作用薬及びアルコール

7.2 降圧効果のある薬剤

7.3 レボドパ及びドパミン作動薬

7.4 アミトリプチリン

7.5 シメチジン及びラニチジン

7.6 クロザピン

7.7 リチウム

7.8 パルプロ酸

7.9 ジゴキシン

7.10 トピラマート

7.11 CYP2D6 及びその他の CYP アイソザイムを阻害する薬剤

7.12 カルバマゼピン等の CYP3A4 酵素誘導剤

7.13 CYP2D6 によって代謝される薬剤

8 特殊集団への投与

8.1 妊婦

8.2 分娩・出産

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

9.2 乱用

9.3 依存

10 過量投与

10.1 臨床経験

10.2 過量投与の治療

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

14 臨床試験

16 包装/保存及び取扱い上の注意

17 患者への情報提供

17.1 起立性低血圧

17.2 認知及び運動障害

17.3 妊婦

17.4 授乳婦

17.5 併用薬

17.6 アルコール

*全処方情報で割愛した項目は掲載していない。

全処方情報

警告: 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡率上昇

抗精神病薬で治療を受けた認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者では、死亡リスクが上昇する。主に非定型抗精神病薬の投与患者を対象としたプラセボ対照試験 17 試験（最頻試験期間 10 週間）の解析から、薬剤の投与を受けた患者の死亡リスクは、プラセボ投与を受けた患者に比べて 1.6~1.7 倍高いことが明らかになった。ある典型的な 10 週間の対照試験での死亡率は、薬剤投与群で約 4.5%、プラセボ投与群で約 2.6%であった。死因は様々であるが、大部分の死亡が心血管系障害（例えば、心不全、突然死）または感染症（例えば、肺炎）によるものであると考えられた。複数の観察試験によると、非定型抗精神病薬と同様、従来の抗精神病薬も死亡率を上昇させる可能性がある。観察試験で認められた死亡率の上昇について、特定の患者背景ではなく抗精神病薬がどの程度関与しているのかは明確になっていない。認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療を適応症とした RISPERDAL[®] CONSTA[®]（リスペリドン）の承認は得られていない。
（「警告及び使用上の注意」（5.1）参照）

1 適応症及び使用法

RISPERDAL[®] CONSTA[®]（リスペリドン）は統合失調症の治療に適用される。（「臨床試験」（14）参照）。

2 用法及び用量

RISPERDAL[®]経口剤の投与経験のない患者の場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与を開始する前に、RISPERDAL[®]経口剤を投与して忍容性を確認しておくことが推奨される。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は 2 週間隔で三角筋または臀部筋肉内深部に投与すること。投与は同梱されている安全針のうち適切な方を使用して医療専門家が実施する（「用法及び用量」（2.6）参照）。

三角筋に投与する場合、1 インチ針を用いて両腕に交互に注射し、臀部投与の場合は 2 インチ針を用いて左右の臀部に交互に注射すること。静脈内に投与しないこと。

推奨用量は 25 mg/2 週の筋肉内投与である。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の有効性に関する用量相関性は確立されていないが、25 mg に反応しない患者の一部は、37.5 mg または 50 mg という高用量が有効なことがある。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の最大用量は 50 mg/2 週を超えないこととする。50 mg を上回る用量の RISPERDAL[®] CONSTA[®]を投与しても有効性は増強されず、有害事象の発現率が高くなることが明らかになっている。

肝機能障害患者や腎機能障害患者、血漿中リスペリドン濃度を上昇させるような薬物相互作用（「薬物相互作用」(7.11) 参照）、向精神薬において忍容性不良となったことのある患者等、臨床上的要因により必要な場合には開始用量を 12.5 mg とするよう用量調節を行ってもよい。ただし、臨床試験では、用量 12.5 mg の有効性は検討されていない。

注射部位からのリスペリドンの主要な放出が始まるまで、血漿中薬物濃度が治療域内に十分維持されるように、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の初回投与後 3 週間、RISPERDAL[®]経口剤（または他の抗精神病薬）を投与すべきである（「臨床薬理」(12.3) 参照）。

4 週間隔より頻回に増量を実施すべきではない。増量して最初の投与を実施してから 3 週間より早期に、増量の臨床効果を期待すべきではない。

肝機能障害患者や腎機能障害患者、血漿中リスペリドン濃度を上昇させるような薬物相互作用（「薬物相互作用」(7.11) 参照）が懸念される患者については、12.5 mg まで減量が必要な場合もある。ただし、臨床試験では、用量 12.5 mg の有効性は検討されていない。

1 回の投与で異なる力価の RISPERDAL[®] CONSTA[®]を併用してはならない。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]について、比較対照試験では 12 週間を超える有効性は検討されていないため、12 週間を超えて本剤を投与する場合、医師は当該患者における長期のリスク/ベネフィットを定期的に検討すること。

2.1 特別な患者への使用

高齢者

高齢患者における RISPERDAL[®] CONSTA[®]の推奨用量は 25 mg/2 週筋肉内投与である。注射部位からのリスペリドンの主要な放出が始まるまで、血漿中薬物濃度が治療域内に十分維持されるように、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の初回投与後 3 週間、RISPERDAL[®]経口剤（または他の抗精神病薬）を投与すべきである（「臨床薬理」(12.3) 参照）。

腎機能障害または肝機能障害

肝機能及び腎機能障害のある患者では、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与開始前に RISPERDAL[®]経口剤用量を漸増する。1 週目の推奨開始用量は RISPERDAL[®]経口剤 0.5 mg の 1 日 2 回投与とし、第 2 週にはこれを 1 mg、1 日 2 回投与または 2 mg、1 日 1 回投与に増量することができる。1 日量として 2 mg 以上の RISPERDAL[®]経口剤に良好な忍容性を示した場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®] 25 mg の 2 週に 1 回投与を開始することができる。注射部位からのリスペリドンの主要な放出が始まるまで、RISPERDAL[®] CONSTA[®]初回投与

後3週間にわたり経口剤の投与を継続すべきである。一部の患者ではより長い用量調節期間が必要な場合もある。

もう一つの選択肢として、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の開始用量を12.5 mgとするのが適当な場合もある。ただし、臨床試験では、用量12.5 mgの有効性は検討されていない。

腎機能障害のある患者では、健常成人と比較してリスペリドンの排泄能が低い可能性がある。肝機能障害のある患者では血漿中におけるリスペリドンの遊離分画の割合が上昇し、効果が増強される可能性がある（「臨床薬理」(12.3)参照）。高齢患者、低血圧反応を発現する素因のある患者、あるいは低血圧反応によって身体に危険を及ぼす可能性がある患者には、起立性低血圧の発生を予防するために適切な薬物療法以外の方法（例えば、朝ベッドから立ち上がる前に、数分間にわたりベッドの端に座る、座っている姿勢からゆっくり立ち上がるなど）の指導を行うべきである。このような患者では、ナトリウムの欠乏や脱水症及び低血圧を悪化させるような状況（飲酒、高温環境など）を避けるべきである。また、起立時のバイタルサインのモニタリングを実施すべきである（「警告及び使用上の注意」(5.9)参照）。

2.2 維持投与

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を患者にどの程度の期間にわたり投与すべきかを検討した臨床試験は実施されていないが、リスペリドン経口剤の長期投与が再発遅延に有効であることが明らかになっている。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の反応例では、必要最小限の用量で治療を継続することが推奨される。定期的に患者の再評価を行い、継続投与の必要性を判断すべきである。

2.3 投与が中止された患者での投与の再開

投与の再開について特に検討したデータはない。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与を中断した患者で投与を再開する場合、RISPERDAL[®]経口剤（または他の抗精神病薬）の追加投与を行うべきである。

2.4 他の抗精神病薬からの切り替え

統合失調症患者における他の抗精神病薬からRISPERDAL[®] CONSTA[®]への切り替え、または他の抗精神病薬の併用について系統的に検討したデータはない。前治療の抗精神病薬は、注射部位からのリスペリドンの主要な放出が開始するまで血漿中薬物濃度を治療域内に維持するために、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の初回投与後3週間にわたり継続投与する（「臨床薬理」(12.3)参照）。RISPERDAL[®]経口剤の投与経験のない統合失調症患者の場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]での治療を開始する前に、RISPERDAL[®]経口剤で忍容性を確認することが推奨される。他の抗精神病薬でも推奨されているように、投与中のEPS治療薬の

継続投与の必要性について、定期的に評価を行うべきである。

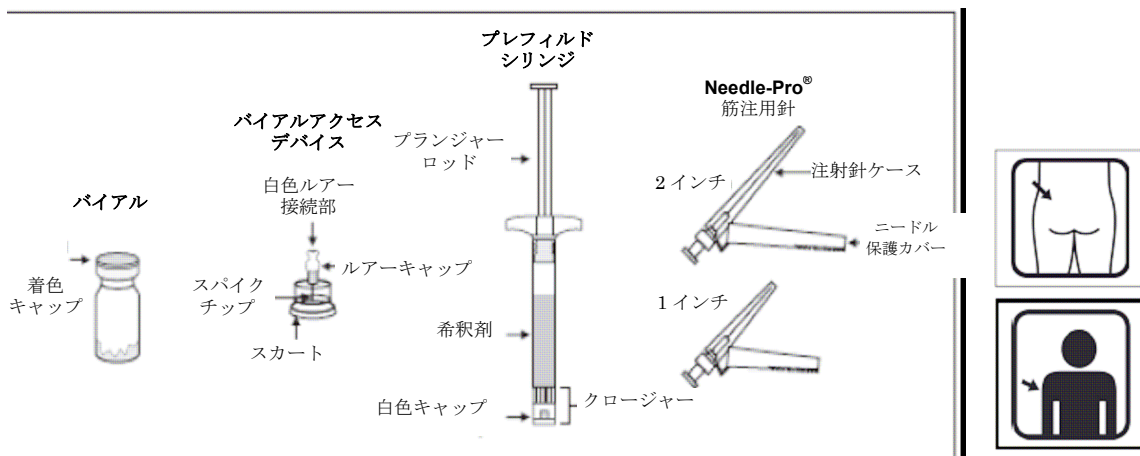
2.5 RISPERDAL® CONSTA®とある種の他の薬剤との併用

カルバマゼピン及びその他の CYP3A4 酵素誘導剤 (例えば、フェニトイン、リファンピン、フェノバルビタール) とリスペリドンとを併用投与すると、リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンとを合わせた血漿中濃度が低下し、RISPERDAL® CONSTA®の有効性を減弱する可能性がある。これらの酵素誘導剤の投与を受けている患者では、特にこれらの誘導剤の投与を開始する際または中止する際に、これに合わせてリスペリドンの用量を調節する必要がある (「薬物相互作用」(7.11) 参照)。カルバマゼピンまたは他の CYP3A4 肝酵素誘導剤の投与を開始する場合、RISPERDAL® CONSTA®の用量を調節する必要性が生じる可能性があるため、最初の 4~8 週間にわたり、患者のモニタリングを慎重に行う必要がある。増量または RISPERDAL®経口剤の追加投与について検討する必要性が生じる可能性がある。カルバマゼピン及びその他の CYP3A4 肝酵素誘導剤の投与を中止する場合、RISPERDAL® CONSTA®の用量の再評価を行い、必要であれば、減量する。カルバマゼピン及びその他の CYP3A4 誘導剤の投与中止が予定されている場合、リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンとを合わせた血漿中濃度の上昇が予想されるため、これに合わせて、その前 2~4 週間にわたり RISPERDAL® CONSTA®の用量を減量してもよい。推奨用量である 25 mg の RISPERDAL® CONSTA®を投与され、カルバマゼピン等の CYP3A4 酵素誘導剤を中止する患者の場合、臨床的な判断から RISPERDAL® CONSTA®の用量を 12.5 mg まで減量する、あるいは投与を中断する必要がなければ、25 mg での治療を継続することが推奨される。ただし、臨床試験では、用量 12.5 mg の有効性は検討されていない。

CYP2D6 阻害剤であるフルオキセチン及びパロキセチンは、リスペリドンの血漿中濃度をそれぞれ 2.5~2.8 倍及び 3~9 倍上昇させることが明らかになっている。フルオキセチンは 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度には影響しなかった。パロキセチンは 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を約 10%低下させた。フルオキセチンまたはパロキセチンを併用投与する場合、これに合わせてリスペリドンの用量を調節する必要がある。フルオキセチンまたはパロキセチンの併用を開始または中止する場合、医師は RISPERDAL® CONSTA®の用量について検討すべきである。フルオキセチンまたはパロキセチンの投与開始が予定されている場合、開始の 2~4 週間前から低用量 RISPERDAL® CONSTA®に切り替えれば予想されるリスペリドンの血漿中濃度の上昇に備えることができる。RISPERDAL® CONSTA®を推奨用量である 25 mg で投与している患者でフルオキセチンまたはパロキセチンの投与を開始するときは、臨床的な判断から RISPERDAL® CONSTA®の用量を 12.5 mg まで減量する、あるいは投与を中断する必要がなければ、25 mg での治療を継続することが推奨される。逆に既にフルオキセチンまたはパロキセチンを投与されている患者で RISPERDAL® CONSTA®の投与を開始するときは、開始用量を 12.5 mg としてもよい。ただ

し、臨床試験では、用量 12.5 mg の有効性は検討されていない。併用中のフルオキセチンまたはパロキセチンを中止したときのリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態に対する影響は検討していない（「薬物相互作用」(7.11) 参照）。

2.6 使用方法の説明



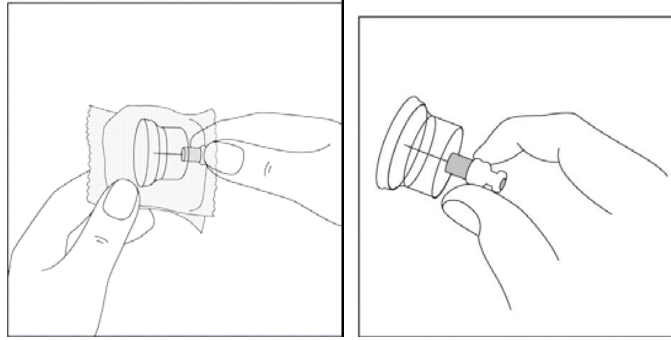
RISPERDAL[®] CONSTA[®]の溶解には、必ず投与パックに同梱の懸濁用液を用い、投与の際は必ず投与パックに同梱の注射針（臀部投与用：2 インチ針，三角筋投与用：1 インチ針）から該当する方を選択して用いること。投与には同封されている全ての材料が必要である。投与パックに入っている器具を他のもので代用しないこと。所定のリスペリドン用量の投与となるよう、バイアル内の全量を投与すること。全量投与でない場合、所定のリスペリドン用量が投与されないおそれがある。

冷蔵庫から RISPERDAL[®] CONSTA[®] 投与パックを取り出し、懸濁する前に室温に戻す。

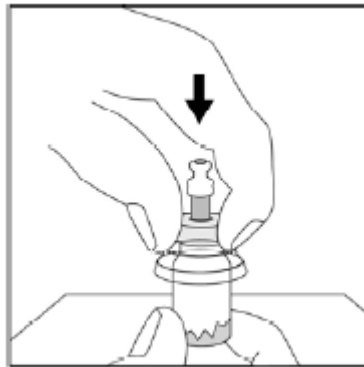
1. バイアルからプラスチック製着色キャップを取り外す。



2. ブリスターパックをはがし、白色ルアーキャップを持って SmartSite[®] ニードルフリーバイアルアクセスデバイスを取り出す。アクセスデバイスのスパイクチップには決して触れないこと。



3. バイアルを表面の固い物の上に置く。バイアルの土台部分を持ち、スパイクチップがバイアルのゴム栓の中心にくるように SmartSite[®]アクセスデバイスをバイアルの真上に持って行く。SmartSite[®]アクセスデバイスのスパイクチップをバイアルのゴム栓の中心に向かってデバイスがバイアル上部にカチッとハマるまで真っ直ぐ下に押し込む。



4. SmartSite[®]アクセスデバイスにシリンジを取り付ける前に、できれば消毒剤を用いて SmartSite[®]アクセスデバイスの接続部（青い円）を拭くこと。

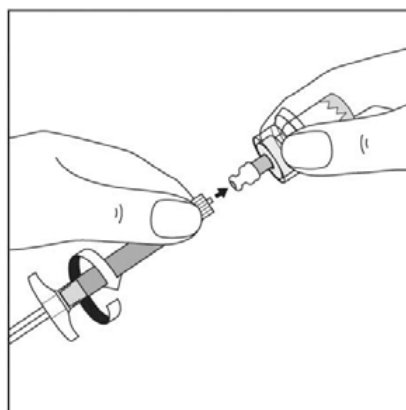


5. プレフィルドシリンジには、刻み目のついた首の部分と滑らかなキャップの 2 つの部分からなる白色キャップがついている。シリンジを開封するときは、刻み目のついた首の部分を持って滑らかなキャップをポンとはずす（キャップをねじ切らないこと）。白色キャップは中にあるゴム製のチップキャップと一緒に取り外す。

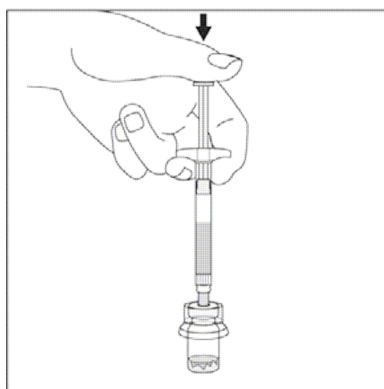


組み立て中にシリンジを持つときは、必ず上部の白色キャップを持つこと。組み立てに際しては部品を締め付けすぎないこと。接続部を締め付けすぎるとシリンジ本体と部品との接続が緩んでしまうおそれがある。

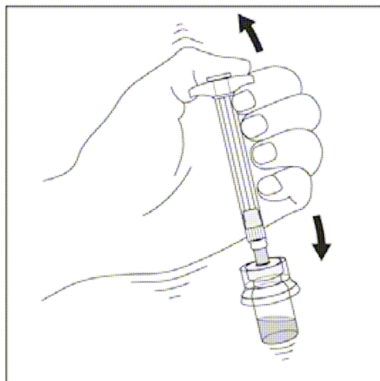
6. 白い首の部分を持ってシリンジの先端を SmartSite[®]アクセスデバイスの青い円に押し込み、時計方向に回してシリンジと SmartSite[®]アクセスデバイスを接続する。また、空回りしないように、SmartSite[®]アクセスデバイスのスカート部分を持ち、シリンジと SmartSite[®]アクセスデバイスが一直線に並ぶようにする。



7. シリンジの全内容物（懸濁用液）をバイアルに注入する。

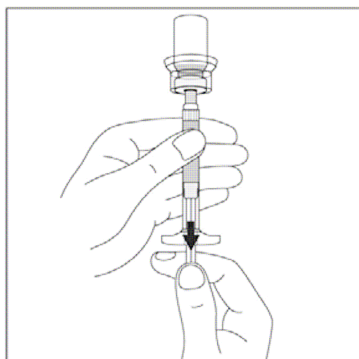


8. プランジャーロッドを親指で下向きに押さえながら、均一な懸濁液となるよう 10 秒以上、バイアルを激しく振り混ぜる。適切に懸濁された場合、懸濁液は一様で濃密な乳白色となる。液体中に粒子は見えても、乾いた粒子が残っていない。

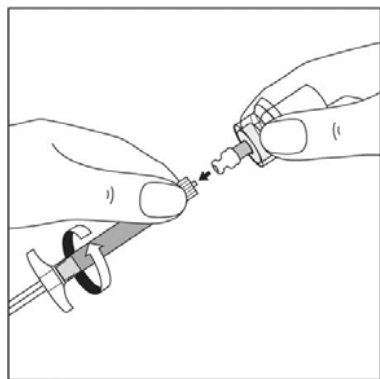


9. 懸濁液が沈降することがあるので、懸濁後のバイアルを保存しないこと。投与までに 2 分間経過した場合、激しく振り混ぜて再懸濁させること。

10. バイアルを完全に反転させ、懸濁液をゆっくりバイアルからシリンジ内に移す。識別のため、ミシン目に沿ってバイアルラベルの一部を切り離し、切り離した部分をシリンジに貼付する。



11. 白い首の部分を持って、シリンジを回して SmartSite[®]アクセスデバイスを取り外す。バイアル及びアクセスデバイスは適切に廃棄すること。

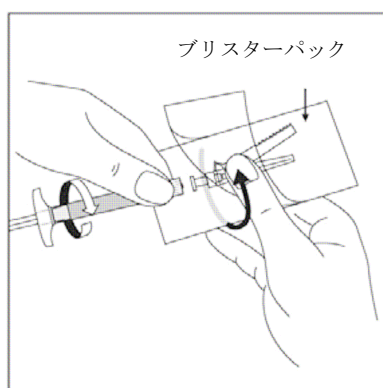


12. 適切な針の選択

臀部注射には、20G TW 2-インチ針を使用する（黄色で印刷されたブリスターに入った針基が黄色い長い方の針）。

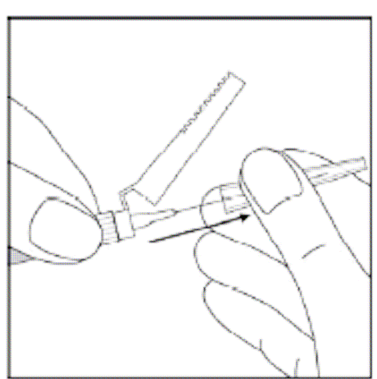
三角筋注射には、21G UTW 1-インチ針を使用する（緑色で印刷されたブリスターに入った針基が緑色の短い方の針）。

13. Needle-Pro[®]デバイスのブリスターパックを半分まで開封する。プラスチック製ブリスターパックの上から注射針ケースを持つ。シリンジの白い首の部分を持って時計方向に軽く回し Needle-Pro[®]デバイスのルーアー接続部をシリンジに接続する。

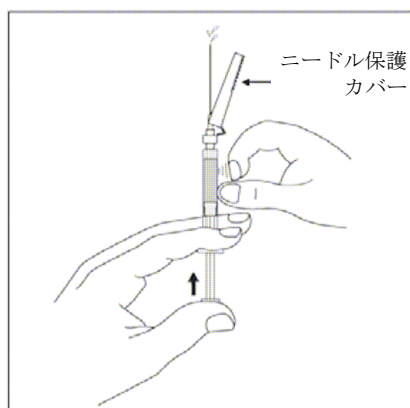


14. 投与までに2分間経過した場合、激しく振り混ぜて再懸濁させる。

15. シリンジの白い首の部分を持って針から注射針ケースをはずす。注射針が緩むおそれがあるため、ケースを回さないようにすること。



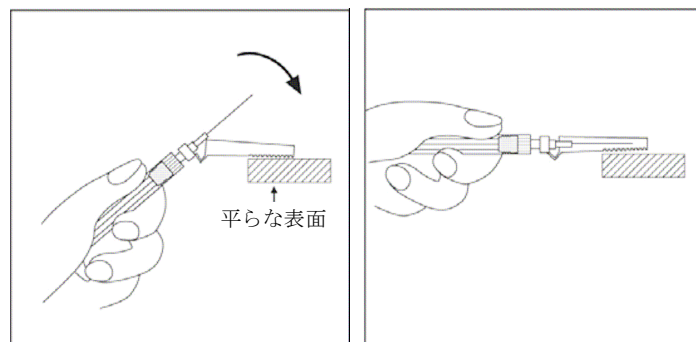
16. シリンジを軽くたたいて気泡があれば上部に浮上させるようにする。注射針を上に向けて、プランジャーロッドを慎重に押して気泡を除去する。懸濁液の沈降を避けるため、2分以内にシリンジの全内容物を患者の臀部または三角筋のどちらかに筋肉内投与する。臀部への投与は臀部を4分割したときの上側かつ外側の部分に行う。**静脈内投与しないこと。**



警告：汚染された注射針による針刺し事故を回避するため、以下の点に注意すること。

- Needle-Pro[®]デバイスを故意に切り離さないようにすること。
- 注射針が曲がったり、損傷した場合、注射針をまっすぐにしたり、Needle-Pro[®]デバイスを無理にはめ込んだりしようとしなすこと。
- ニードル保護カバーの取り扱いを誤って、ニードル保護カバーから注射針を突出させないようにすること。

17. 投与が完了したら、片手でテーブルの上またはその他の表面が堅い場所を利用して、注射針をオレンジ色の保護カバーにはめ込んでから廃棄する。注射針は適切に廃棄すること。また、その他の（未使用の）針についても同様に廃棄すること。



懸濁用液に懸濁させた RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、速やかに使用することが推奨される。RISPERDAL[®] CONSTA[®]は懸濁後 6 時間以内に使用しなければならない。製品を懸濁させた後、時間が経過することで懸濁液が沈降することがあるので、投与前に RISPERDAL[®] CONSTA[®]を再懸濁させる必要がある。マイクロスフェアが再懸濁するまで、バイアルを垂直に維持しながら、前後に激しく振り混ぜる。懸濁させた製品を 77°F (25°C) を超える温度に曝露させないこと。

非経口投与医薬品の場合、溶液及び容器の性質上可能な場合には、投与前に異物または変色がないことを確認すること。

3 剤形及び力価

力価 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg, 50 mg の RISPERDAL[®] CONSTA[®] (リスペリドン) が市販されている。本品は、リスペリドンマイクロスフェアの入ったバイアル、RISPERDAL[®] CONSTA[®] 用懸濁用液 2 mL が充填されたプレフィルドシリンジ、SmartSite[®] ニードルフリーバイアルアクセスデバイス及び Needle-Pro[®] 筋肉内投与用安全注射針 2 本 (三角筋投与用としてニードル保護カバーの付いた 21G UTW 1 インチ注射針及び臀部投与用としてニードル保護カバーの付いた 20G TW 注射針) から構成される投与パックとして提供される。

4 禁忌

本製品に対する過敏症の既往歴がある患者に RISPERDAL[®] CONSTA[®] (リスペリドン) を投与しないこと。

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡率上昇

抗精神病薬の投与を受けた認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者では、死亡リスクが上昇する。認知症患者の精神病症状の治療を適応症とした RISPERDAL[®] CONSTA[®] (リスペリドン) の承認は得られていない (「枠囲みした警告」を参照)。

5.2 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性有害事象

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者 (平均年齢 85 歳 ; 範囲 73~97 歳) にリスペリドンを経口投与した臨床試験において、致命的なものを含めて脳血管性有害事象 (例えば、脳卒中、一過性虚血発作) が報告されている。いくつかのプラセボ対照試験において、リスペリドン経口剤投与を受けた患者の脳血管性有害事象発生率は、プラセボ投与を受けた患者に比べて有意に高かった。認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療を適応症とした RISPERDAL[®] CONSTA[®] の承認は得られていない。 (「枠囲みした警告」, 「警告及び使用上の注意」 (5.1) も参照)。

5.3 悪性症候群 (NMS)

抗精神病薬に関連して、ときに悪性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome; ; NMS) と呼ばれる死にいたる可能性がある複合症状が報告されている。NMS で発現する臨床症状は高熱、筋硬直、精神状態変化、及び自律神経不安定症の徴候 (不規則脈または血圧、頻脈、発汗、心律動異常) である。追加徴候として、クレアチンフォスフォキナーゼ上昇、ミオグロビン尿 (横紋筋融解) 及び急性腎不全が発現することがある。

この症候群の患者の診断評価は複雑である。診断する際には、重篤な医学的疾患 (例えば、

肺炎、全身感染など）と未治療または適切に治療されていない錐体外路徴候・症状（EPS）の両方を含む臨床症状を示す症例を特定することが重要である。その他、鑑別診断の際に考慮すべき重要事項は、中枢性抗コリン作動性毒性、熱中症、薬原性の熱及び中枢神経系異常などである。

NMS の管理では、以下の点を注意すべきである：(1) 抗精神病薬及び併用療法に必須でない他の薬剤の投与を直ちに中止する；(2) 集中的な対症療法及び医学的モニタリングを開始する；(3) 特別な治療法が存在する重篤な随伴疾患の治療を行う。合併症を伴わない NMS の特別な薬物治療法についての一般的な合意はない。

NMS から回復した患者が抗精神病薬治療を必要とする場合、薬物療法の再導入について慎重に考慮する必要がある。NMS の再発が報告されていることから、慎重に患者のモニタリングを行うこと。

5.4 遅発性ジスキネジー

抗精神病薬治療を受けた患者で、不可逆的ともなる不随意運動異常が発現することがある。この症候群の有病率は高齢者、特に高齢女性で最も高いと考えられるが、抗精神病薬治療を開始する時点で、有病率推定値に基づいて、本症候群を発現する可能性が高い患者を予測することはできない。遅発性ジスキネジーの誘発性に関して抗精神病薬の間に差があるかどうかは不明である。

治療期間が長くなり、患者に投与された抗精神病薬の累積投与量合計が増えると、遅発性ジスキネジーの発現リスク及びこれが不可逆的なものとなる可能性が上昇すると考えられている。しかしながら、頻度ははるかに低い、低用量で比較的短期間投与した場合でも本症候群が発現する可能性がある。

確立された遅発性ジスキネジーの治療法はないが、抗精神病薬の投与を中止すると、本症候群は部分的または完全に寛解することがある。しかしながら、抗精神病薬治療自身が本症候群の徴候及び症状を抑制（または部分的に抑制）することがあるので、発症過程がマスクされる可能性がある。本症候群の長期経過に対するこの症状抑制の影響は不明である。

このようなことを考慮すると、遅発性ジスキネジーが発現する可能性が最小限となるように RISPERDAL[®] CONSTA[®]を処方すべきである。抗精神病薬の長期投与は、原則として次のような背景のある患者に行うべきである：(1) 抗精神病薬に反応することが明らかである患者；(2) 同等の有効性を示すが不利益の少ない代替治療法が存在しない、または不適切である患者。長期投与を必要とする患者の場合、十分な臨床反応が得られる最小用量と

最短治療期間を見つけるようにすべきである。継続治療の必要性については定期的に再評価すること。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与を受けている患者で遅発性ジスキネジーの徴候及び症状が発現した場合、本剤の投与中止を検討すべきである。しかしながら、本症候群が存在するにもかかわらず、RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与が必要である患者もいる。

5.5 高血糖及び糖尿病

RISPERDAL[®]を含む非定型抗精神病薬投与を受けた患者で高血糖が報告されており、一部の症例では、過度の高血糖やケトアシドーシスまたは高浸透圧性昏睡または死亡が認められている。統合失調症患者では糖尿病のリスクが増大する背景があり、また非定型抗精神病薬を服用していない集団でも糖尿病発生率が上昇していることから、非定型抗精神病薬使用と高血糖の関係について評価するのは困難である。これらの所見から、抗精神病薬の使用と高血糖関連の有害事象発現の関連性は完全には明らかになっていない。しかしながら、疫学的調査では、非定型抗精神病薬投与を受けている患者では、高血糖関連有害事象のリスクが上昇することが示唆されている。非定型抗精神病薬投与を受けている患者での正確な高血糖関連有害事象発現リスク推定値は得られていない。

糖尿病の確定診断を受けた患者に非定型抗精神病薬を用いる治療を開始する場合、血糖コントロールが悪化していないかどうか定期的にモニターする必要がある。糖尿病の危険因子（例えば、肥満、糖尿病の家族歴）がある患者に非定型抗精神病薬を用いる治療を開始する場合、治療開始時及び治療中定期的に空腹時血糖値検査を実施すること。非定型抗精神病薬を用いる治療を受ける全ての患者について、多飲、多尿、多食、虚弱などの高血糖症状がないかどうかモニターする必要がある。非定型抗精神病薬の投与中に高血糖症状を発現した患者には、空腹時血糖検査を実施すること。一部の患者では非定型抗精神病薬の投与を中止することで高血糖が軽減されることもあるが、高血糖の被疑薬の投与を中止したにもかかわらず、糖尿病治療の継続が必要となる患者もいる。

5.6 高プロラクチン血症

ドパミン D₂受容体拮抗作用を示す他の薬剤同様、リスペリドンはプロラクチン濃度を上昇させ、長期投与中、濃度上昇が持続する。他の抗精神病薬と比べてリスペリドンによるプロラクチン濃度上昇は大きいとされている。

高プロラクチン血症により視床下部の GnRH が抑制され、下垂体からのゴナドトロピン分泌が減少することがある。これに伴い、男女問わず患者の性腺におけるステロイド産生に障害を来し、生殖機能が阻害されるおそれがある。プロラクチン濃度を上昇させる薬剤

の投与患者において、乳汁漏出、無月経、女性化乳房、インポテンスが報告されている。高プロラクチン血症が長期化し、性腺機能低下を伴う場合、男女を問わず骨密度の低下が懸念される。

in vitro 組織培養試験から、ヒト乳がんの約3分の1がプロラクチン依存性であることが示唆されており、過去に乳がんと診断された患者にこれらの薬剤を投与する場合に考慮すべき重要な因子である。マウス及びラットを用いたリスペリドンのがん原性試験では、下垂体、乳腺、膵島細胞の新生物（乳腺癌、下垂体癌、膵癌）の増加が認められた（「非臨床毒性試験」（13.1）参照）。これまでに実施された臨床試験及び疫学的試験において、この種の薬剤の長期投与とヒト発がん性との関連性は明らかになっていない。現時点で入手されている証拠は限られているため、最終的結論を出すことはできないと考えられる。

5.7 起立性低血圧

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、 α アドレナリン受容体拮抗作用により、浮動性めまい、頻脈、及び一部の患者では失神を伴う起立性低血圧が誘発されることがあり、特にリスペリドン経口剤の初回増量期に多くみられる。複数の反復投与試験において RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与を受けた患者の0.8%（12/1499）で失神が報告された。患者には、起立性低血圧の発生を予防するために薬物療法以外の方法（例えば、朝、ベッドから立ち上がる前に、数分間にわたりベッドの端に座る、座っている姿勢からゆっくり立ち上がるなど）の指導を行うべきである。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は次のような患者には特に注意して投与しなければならない：

(1) 心血管疾患（心筋梗塞、心筋虚血、心不全、伝導異常などの病歴）、脳血管疾患及び脱水症や循環血液量減少のような低血圧の素因となる疾患がある患者；(2) 高齢患者、腎機能障害患者または肝機能障害患者。このような患者においてはすべて、起立時のバイタルサインのモニタリングを実施し、低血圧が発現した場合には用量の減量を考慮すべきである。RISPERDAL[®]経口剤と降圧薬の併用で臨床的に問題となる低血圧が観察されている。

5.8 認知及び運動障害の可能性

反復投与試験では RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与を受けた患者の5%で傾眠が報告された。リスペリドンは、判断、思考または運動能力に影響を及ぼす可能性があるため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与によってこれらの悪影響が生じることがないことを十分に確認するまで、自動車の運転を含めて危険な機械類の操作には十分注意する必要がある。

5.9 発作

臨床試験中、RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与を受けた患者の0.3% (5/1499) で発作が報告された。従って、発作歴のある患者には慎重にRISPERDAL[®] CONSTA[®]を投与すること。

5.10 嚥下障害

抗精神病薬治療に関連して、食道運動異常及び誤嚥が報告されている。進行したアルツハイマー型認知症患者では、嚥下性肺炎を頻繁に罹病し、死亡原因となる。嚥下性肺炎リスクのある患者にRISPERDAL[®] CONSTA[®]及び他の抗精神病薬を使用する場合は、注意が必要である（「枠囲みした警告」及び「警告及び使用上の注意」(5.1) も参照）。

5.11 持続勃起症

市販後調査中に持続勃起症が報告されている（「副作用」(6.8) 参照）。重度の持続勃起症では手術が必要となる場合もある。

5.12 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

市販前の大規模なオープン試験（患者約 1,300 名）において、RISPERDAL[®]経口剤の投与を受けた1例（28歳の女性患者）でTTPが報告された。この患者は黄疸、発熱及び挫傷を発現したが、血漿交換を受けた後、最終的に回復した。RISPERDAL[®]投与との因果関係は不明である。

5.13 体温調節

抗精神病薬によって体温調節作用に障害を生じさせると報告されている。RISPERDAL[®]経口剤及びRISPERDAL[®] CONSTA[®]投与にて高体温と低体温の両方が報告されている。極端な温度環境に曝露される可能性のある患者にRISPERDAL[®] CONSTA[®]を処方する場合は注意が必要である。

5.14 投与

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は三角筋または臀筋に注射投与するが、誤って血管内に投与しないよう注意すること（「用法及び用量」(2) 及び「副作用」(6.8) 参照）。

5.15 制吐作用

リスペリドンは動物で制吐作用を示す。ヒトでも制吐作用が発現する可能性があり、ある種の薬剤の過量投与あるいは腸閉塞、ライ症候群、脳腫瘍のような疾患の徴候及び症状をマスクする可能性がある。

5.16 自殺

自殺企図は統合失調症に特有のものであり、高リスク患者の薬物治療では綿密な監視が必要である。RISPERDAL[®] CONSTA[®]は医療専門家が投与することになっている（「用法及び用量」(2) 参照）ため、過量投与による自殺が発現する可能性は低い。

5.17 合併症のある患者での使用

ある種の全身性合併症のある患者での RISPERDAL[®] CONSTA[®]の臨床経験は限られている。パーキンソン病またはレビー小体型認知症患者は RISPERDAL[®] CONSTA[®]を含む抗精神病薬に対する感受性が高いとの報告がある。これまでに報告されたこの感受性上昇で発現する症状には、錯乱、鈍麻、頻回の転倒を伴う姿勢不安定、錐体外路症状、悪性症候群とみられる臨床像が含まれる。

代謝または血行動態反応に影響する可能性のある疾患または状態にある患者に RISPERDAL[®] CONSTA[®]を投与する際には注意を払うことが望ましい。最近の心筋梗塞歴または不安定な心疾患のある患者を対象とした RISPERDAL[®] CONSTA[®]の評価や使用経験はない。本製品の市販前に実施された臨床試験では、このような診断を受けた患者は除外されていた。

重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス < 30 mL/min/1.73 m²）に RISPERDAL[®]を経口投与すると、リスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度が上昇し、重度肝機能障害患者でも遊離型リスペリドン濃度が上昇した。腎機能または肝機能障害患者の治療を行う場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]を 25 mg の用量で用いる治療を開始する前に、RISPERDAL[®]経口剤で慎重に用量調節する必要がある。腎機能障害または肝機能障害のある患者等、臨床上的要因により用量調節が必要な場合は、これより低用量の 12.5 mg を開始用量としてもよい（「用法及び用量」(2.1) 参照）。

5.18 動物における骨形成異常及び腫瘍

雄性及び雌性ラットに 40 mg/kg の RISPERDAL[®] CONSTA[®]を 2 週間隔で筋肉内投与した 1 年間の毒性試験及び 2 年間のがん原性試験において、骨形成異常が認められた。

ラットに 40 mg/kg の RISPERDAL[®] CONSTA[®]を 2 週間隔で筋肉内投与した 2 年間のがん原性試験において、雄ラットで尿細管腫瘍（腺腫、腺癌）及び副腎髄質褐色細胞腫が認められた。さらに、40 mg/kg の RISPERDAL[®] CONSTA[®]2 週間隔筋肉内投与によって、1 年間の毒性試験の雄ラット及び 2 年間のがん原性試験で腎臓腫瘍が発生した雄ラットで腎臓組織の細胞増殖マーカーの上昇が誘発された。（いずれの試験においても、低用量または雌ラットでは細胞増殖については測定しなかった。）

骨形成異常及び腫瘍発現用量は mg/m^2 ベースで筋肉内投与 (IM) 時のヒト最高推奨用量 (MRHD) (50 mg) の 8 倍であり、この用量での血漿曝露量 (AUC) は、最高推奨用量をヒトに筋肉内投与したときに予想される血漿曝露量 (AUC) の 2 倍である。これらの所見に関する無影響量は $5 \text{ mg}/\text{kg}$ であった (mg/m^2 ベースで筋肉内投与 MRHD と同等)。無影響量における血漿曝露量 (AUC) は筋肉内投与 MRHD で予想される血漿曝露量 (AUC) の 3 分の 1 であった。

リスペリドン経口投与試験では、腎臓腫瘍、副腎腫瘍または骨形成異常のいずれも認められなかった。イヌでの 1 年間毒性試験で (AUC に基づいて) 筋肉内投与 MRHD の最大 14 倍の用量まで投与しても、骨形成異常は認められなかった。

雄ラットにおける尿細管及び副腎髄質腫瘍及びその他の腫瘍所見については、13.1 項 (「がん原性、変異原性、受胎能障害」) でさらに詳細に解説する。

これらの所見のヒトにおける発現リスクは不明である。

5.19 モニタリング：臨床検査

特別な臨床検査は推奨されていない。

6 副作用

下記については本添付文書の他の項で詳細情報を記載した。

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡率上昇 (「枠囲みした警告」, 「警告及び使用上の注意」 (5.1) 参照)
- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性有害事象 (「警告及び使用上の注意」 (5.2) 参照)
- 悪性症候群 (NMS) (「警告及び使用上の注意」 (5.3) 参照)
- 遅発性ジスキネジア (「警告及び使用上の注意」 (5.4) 参照)
- 高血糖及び糖尿病 (「警告及び使用上の注意」 (5.5) 参照)
- 高プロラクチン血症 (「警告及び使用上の注意」 (5.6) 参照)
- 起立性低血圧 (「警告及び使用上の注意」 (5.7) 参照)
- 認知及び運動障害の可能性 (「警告及び使用上の注意」 (5.8) 参照)
- 発作 (「警告及び使用上の注意」 (5.9) 参照)
- 嚥下障害 (「警告及び使用上の注意」 (5.10) 参照)
- 持続勃起症 (「警告及び使用上の注意」 (5.11) 参照)
- 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (「警告及び使用上の注意」 (5.12) 参照)
- 体温調節障害 (「警告及び使用上の注意」 (5.13) 参照)

- 血管内誤投与の防止（「警告及び使用上の注意」（5.14）参照）
- 制吐作用（「警告及び使用上の注意」（5.15）参照）
- 自殺（「警告及び使用上の注意」（5.16）参照）
- パーキンソン病患者及びレビー小体型認知症患者における感受性亢進（「警告及び使用上の注意」（5.17）参照）
- 代謝または血行動態反応に影響する可能性のある疾患または状態（「警告及び使用上の注意」（5.17）参照）
- 動物における骨形成異常及び腫瘍（「警告及び使用上の注意」（5.18）参照）

臨床試験で5%以上と頻度が高かった副作用は、頭痛、パーキンソニズム、浮動性めまい、アカシジア、疲労、便秘、消化不良、鎮静、体重増加、四肢痛、口内乾燥であった。

12週間の二重盲検プラセボ対照試験で中止の原因となった副作用のうち、中止例が被験者の1%以上と頻度が高かったものは、激越、うつ病、不安、アカシジアであった（「副作用」（6.3）参照）。

本項のデータソースは、統合失調症の治療として1回以上 RISPARDAL® CONSTA®を投与された2392例の臨床試験データベースである。2392例のうち、332例は12週間の二重盲検プラセボ対照で RISPARDAL® CONSTA®の投与を受けた患者である。この332例のうち、202例が統合失調症患者で、本剤25 mgまたは50 mgの投与を受けた。本剤投与の条件及び期間は、重複を含め「二重盲検」「固定/可変用量」、「プラセボ/実薬対照試験」、「非盲検試験」、「入院患者/外来患者」、「短期投与（12週間まで）/長期投与（4年間まで）」等多岐にわたる。安全性評価は、有害事象の収集及び理学的検査、バイタルサイン、体重、臨床検査、心電図をもとに実施した。

治験投与中の有害事象は治験責任医師が一般的な問診により収集し、自身の用語で記録したため、有害事象の発現率を有効に推定するため、各事象は MedDRA 用語集の標準的分類により分類した。

本項では、全体を通じて副作用について報告する。副作用とは、これまでに得られた有害事象情報を包括的に評価した結果、RISPARDAL® CONSTA®との因果関係が否定できない有害事象をいう。個別症例について、RISPARDAL® CONSTA®との因果関係を正確に推定するのは困難な場合も多い。また、臨床試験の実施条件が多岐にわたるため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率と他の薬剤の臨床試験における発現率との直接的な比較はできず、また、実臨床における発現率とも異なる可能性がある。

重症度別では，副作用のほとんどは軽度から中等度であった。

6.1 二重盲検プラセボ対照臨床試験で頻度が高かった副作用

12週間の二重盲検プラセボ対照試験において RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与を受けた統合失調症患者の2%以上に発現した副作用を表1に一覧表で示した。

表 1. 12 週間の二重盲検プラセボ対照試験において RISPERDAL® CONSTA® の投与を受けた統合失調症患者の 2%以上 に発現した副作用

SOC 副作用	事象報告症例の割合 (%)		プラセボ (N=98)
	RISPERDAL® 25 mg (N=99)	CONSTA® 50 mg (N=103)	
眼障害			
霧視	2	3	0
胃腸障害			
便秘	5	7	1
口内乾燥	0	7	1
消化不良	6	6	0
悪心	3	4	5
歯痛	1	3	0
流涎過多	4	1	0
全身障害および投与局所様態			
疲労*	3	9	0
末梢性浮腫	2	3	1
疼痛	4	1	0
発熱	2	1	0
感染症および寄生虫症			
上気道感染	2	0	1
臨床検査			
体重増加	5	4	2
体重減少	4	1	1
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	6	2	1
神経系障害			
頭痛	15	21	12
パーキンソニズム*	8	15	9
浮動性めまい	7	11	6
アカシジア*	4	11	6
鎮静*	5	6	3
振戦	0	3	0
失神	2	1	0
感覚鈍麻	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	4	2	3
副鼻腔うっ血	2	0	0
皮膚および皮下組織障			
ざ瘡	2	2	0
皮膚乾燥	2	0	0

*疲労と無力症を合わせて疲労とし、錐体外路障害、筋骨格硬直、筋固縮、運動緩慢を含めてパーキンソニズムとした。また、アカシジアと落ち着きのなさを合わせてアカシジアとし、鎮静と傾眠を合わせて鎮静とした。

6.2 RISPERDAL® CONSTA®の市販前検討で認められたその他の副作用

上記の12週間二重盲検プラセボ対照試験で2%未満の被験者に発現した副作用を以下に示す。また、下の一覧には、統合失調症を対象とした二重盲検、実薬対照試験または非盲検試験を含め上記以外の試験に参加し、RISPERDAL® CONSTA®を投与された被験者に発現した副作用も含む。

血液およびリンパ系障害: 貧血, 好中球減少症

心臓障害: 頻脈, 第一度房室ブロック, 動悸, 洞性徐脈, 左脚ブロック, 徐脈, 洞性頻脈, 右脚ブロック

耳および迷路障害: 耳痛, 回転性めまい

内分泌障害: 高プロラクチン血症

眼障害: 結膜炎

胃腸障害: 下痢, 嘔吐, 腹痛, 胃不快感, 胃炎

全身障害および投与局所様態: 注射部位疼痛, 胸部不快感, 胸痛, インフルエンザ様疾患, 不活発, 倦怠感, 硬結, 注射部位硬結, 注射部位反応

免疫系障害: 過敏症

感染症および寄生虫症: 鼻咽頭炎, インフルエンザ, 気管支炎, 尿路感染, 鼻炎, 耳感染, 肺炎, 下気道感染, 咽頭炎, 副鼻腔炎, ウイルス感染, 感染, 限局性感染, 膀胱炎, 胃腸炎, 皮下組織膿瘍

傷害および中毒: 転倒・転落, 処置による疼痛

臨床検査: 血中プロラクチン増加, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, 心電図異常, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中ブドウ糖増加, 肝酵素上昇, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

代謝および栄養障害: 食欲亢進, 食欲減退

筋骨格系、結合組織および骨障害: 筋肉痛、背部痛、関節痛、殿部痛、筋力低下、頸部痛、筋骨格系胸痛

神経系障害: ジスキネジー、ジストニー、遅発性ジスキネジー、よだれ、錯感覚、体位性めまい、痙攣

精神障害: 不眠症、激越、不安、睡眠障害、うつ病、リビドー減退、神経過敏

腎および尿路障害: 尿失禁

生殖系および乳房障害: 無月経、勃起不全、乳汁漏出、性機能不全、女性化乳房

呼吸器、胸郭および縦隔障害: 鼻閉、咽喉頭疼痛、呼吸困難、鼻漏

皮膚および皮下組織障害: 発疹、湿疹、そう痒症

血管障害: 高血圧、低血圧、起立性低血圧

6.3 副作用による中止

12週間の二重盲検プラセボ対照試験で有害事象のため投与を中止した被験者の割合は、プラセボ投与例が13% (13/98)であったのに対し RISPARDAL® CONSTA®の投与例では約11% (22/202)であった。RISPARDAL® CONSTA®投与患者の2例以上で投与中止に至った副作用は、激越 (3%)、うつ病 (2%)、不安 (1%) 及びアカシジア (1%) であった。

6.4 臨床試験における副作用の用量依存性

錐体外路症状

RISPARDAL® CONSTA®3 用量 (25 mg, 50 mg, 75 mg) について12週間の二重盲検プラセボ対照試験における (1) 錐体外路症状 (EPS) の自発報告の件数及び (2) 錐体外路症状評価尺度 (ESRS) 総スコア (パーキンソニズム、ジストニー、ジスキネジーに関するサブスケールスコアの合計) のベースラインからエンドポイントまでの変化量を指標として EPS について評価した。

表1に示すように、RISPARDAL® CONSTA®25mg 投与群における EPS 関連副作用 (アカシジア、ジストニー、パーキンソニズム及び振戦) の発現率はプラセボ投与群と同等であった。EPS 関連副作用の発現率は RISPARDAL® CONSTA®50mg 投与群の患者で高かった。

ESRS 総スコアのベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値において、プラセボ投与群と比較して RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与群の悪化傾向は認められず、変化量の中央値は 0 (プラセボ群), -1 (25 mg 群, プラセボ群に比べて有意に低下), 0 (50 mg 群) であった。

ジストニー

クラス効果: 筋肉群の異常収縮が遷延する病態であるジストニーの症状は、感受性の高い患者では投与開始から数日中に発現することもある。ジストニーの症状として、頸部筋の痙攣があるが、進行度合いによっては咽喉絞扼感、嚥下困難、呼吸困難、舌突出に至ることもある。これらの症状は低用量でも発現し得るが、力価の高い第一世代抗精神病薬を高用量で投与したときには頻度、重症度ともに高くなる。急性ジストニーの発現リスクは、男性、若年層で高くなる。

6.5 体重変化

12 週間の二重盲検プラセボ対照試験において、試験終了時点で 7% を越える体重増加が認められた患者の割合は、RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与群で 9% であったのに対して、プラセボ群では 6% であった。

6.6 心電図の変化

統合失調症患者を対象にした 12 週間の二重盲検プラセボ対照試験で 25 または 50 mg の RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与群 202 例及びプラセボ投与群 98 例の心電図の評価が実施された。プラセボと比較して、RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与中の QTc 間隔 (Fridericia 式を用いて線形補正) に統計的有意差は認められなかった。

6.7 疼痛評価及び局所注射部位反応

ビジュアルアナログスケール (0=疼痛なし~100=耐え難い疼痛) を使用して患者が報告した注射部位疼痛の平均強度は、全ての投与群において初回投与から最終投与までの間に低下する傾向を示した (プラセボ群: 16.7 から 12.6 に低下; 25 mg 群: 12.0 から 9.0 へ低下; 50 mg 群: 18.2 から 11.8 へ低下)。6 回目投与後 (第 10 週) における担当医師による評価では、注射部位の発赤、腫脹または硬結が認められた患者の割合は RISPERDAL[®] CONSTA[®] 25 または 50 mg 投与群においてそれぞれ 1% であった。

8 週間にわたり RISPERDAL[®] CONSTA[®]を 2 週間ごとに三角筋内投与して局所忍容性を検討した別の試験では、注射部位疼痛/注射部位反応により投与を中止した症例はなかった。医師の評価によると、本剤 37.5 mg または 50 mg の三角筋投与 2 時間後の時点で被験者の注射部位に認められたのは、軽度の発赤、腫脹、硬結のみであった。2 週間後の次回投与

前評価ではすべてベースラインのスコアまで回復していた。中等度、高度の反応を発現した被験者はいなかった。

6.8 市販後の使用経験

承認後のリスペリドン投与において確認された副作用は、無顆粒球症、脱毛症、アナフィラキシー反応、血管浮腫、心房細動、血糖代謝障害患者における糖尿病性ケトアシドーシス、抗利尿ホルモン不適合分泌、低体温、腸閉塞、黄疸、躁病、腭炎、持続勃起症、QT延長、睡眠時無呼吸症候群、血小板減少症、水中毒であるが、自発報告であるため母集団の大きさが不明であり、確実な発現率の推定は不可能である。さらに、承認後のRISPERDAL[®] CONSTA[®]投与において、脳血管発作を含む脳血管障害、糖尿病増悪が副作用として認められている。

市販後調査においてRISPERDAL[®] CONSTA[®]投与後に網膜動脈閉塞が認められたが、この網膜動脈閉塞は動静脈吻合異常の存在下における発現であった。

また、市販後調査のRISPERDAL[®] CONSTA[®]投与において、膿瘍、蜂巣炎、嚢胞、血腫、壊死、小結節、潰瘍等の重篤な注射部位反応が報告されている。孤発ではあるが、手術を要した症例もあった。

7 薬物相互作用

RISPERDAL[®] CONSTA[®]と他の薬剤との併用による相互作用に関する体系的な評価は行われていない。ここで示す薬物相互作用データはRISPERDAL[®]経口剤の試験から得られたものである。

7.1 中枢作用薬及びアルコール

リスペリドンは中枢神経系作用を有することから、他の中枢神経系作用薬またはアルコールとRISPERDAL[®] CONSTA[®]を併用する場合、注意が必要である。

7.2 降圧効果のある薬剤

RISPERDAL[®] CONSTA[®]には低血圧を惹起する可能性があるため、同様の作用を有する他の治療薬と併用した場合、降圧作用が増強される可能性がある。

7.3 レボドパ及びドパミン作動薬

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、レボドパやドパミン作動薬の作用に拮抗する可能性がある。

7.4 アミトリプチリン

RISPERDAL[®]経口剤と併用投与したとき、アミトリプチリンはリスペリドン単独、リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドンいずれの薬物動態にも影響しなかった。

7.5 シメチジン及びラニチジン

シメチジン及びラニチジンは経口リスペリドンの生物学的利用率をそれぞれ 64%及び26%上昇させた。しかしながら、シメチジンがリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンを合わせた AUC に影響しなかったのに対して、ラニチジンはリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンを合わせた AUC を 20%上昇させた。

7.6 クロザピン

クロザピンとリスペリドンを長期併用投与すると、リスペリドンのクリアランスが低下する可能性がある。

7.7 リチウム

RISPERDAL[®]を反復経口投与（3 mg 1 日 2 回）しても、リチウムの曝露量（AUC）または最高血漿中濃度（C_{max}）に影響を及ぼさなかった（n=13）。

7.8 バルプロ酸

RISPERDAL[®]を反復経口投与（4 mg 1 日 1 回）しても、プラセボと比較して、バルプロ酸（1,000 mg/day, 3 回分割投与）の投与前または平均血漿中濃度及び曝露量（AUC）に影響が生じることはなかった（n=21）。しかしながら、バルプロ酸の最高血漿中濃度（C_{max}）はRISPERDAL[®]併用経口投与後に 20%上昇した。

7.9 ジゴキシン

RISPERDAL[®]経口剤（0.25 mg 1 日 2 回）はジゴキシンの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

7.10 トピラマート

RISPERDAL[®]経口剤を 1~6 mg/日の用量でトピラマート 400 mg/日と併用投与したとき、リスペリドンの C_{max} が 23%低下し、定状態における AUC_{0-12 hour} も 33%低下した。リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンを合わせた曝露量の低下はわずかで、9-ヒドロキシリスペリドンのみの曝露量に変化はなかったため、この相互作用が臨床的に問題になるとは考え難い。一方、RISPERDAL[®]経口剤はトピラマートの薬物動態に臨床的に問題となるような影響を与えなかった。

7.11 CYP2D6 及びその他の CYP アイソザイムを阻害する薬剤

リスペリドンは CYP2D6 によって 9-ヒドロキシリスペリドンに代謝される。この酵素には遺伝多型が認められるが、その活性は種々の向精神薬及びその他の薬剤によって阻害される可能性がある（「臨床薬理」(12.3) 参照）。リスペリドンから 9-ヒドロキシリスペリドンへの代謝を抑制する薬物相互作用は、リスペリドンの血漿中濃度を上昇させ、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を低下させると考えられる。poor metabolizer (n=70) をある程度含んだ臨床試験の結果から、poor metabolizer と extensive metabolizer の間で有害事象発生率に差がないことが示唆されている。これら 2 群の有効性の比較は行われていない。

1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 など、他の CYP アイソザイムによって代謝される薬剤はリスペリドン代謝の弱い阻害剤でしかないことが *in vitro* 試験で明らかになっている。

フルオキセチン及びパロキセチン

CYP2D6 阻害剤であるフルオキセチン (20 mg 1 日 1 回) 及びパロキセチン (20 mg 1 日 1 回) は、リスペリドンの血漿中濃度をそれぞれ 2.5~2.8 倍及び 3~9 倍上昇させることが明らかになっている。フルオキセチンは 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度には影響しなかった。パロキセチンは 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を約 10% 低下させた。フルオキセチンまたはパロキセチンの併用を開始または中止する場合、医師は RISPERDAL[®] CONSTA[®] の用量について検討すべきである。フルオキセチンまたはパロキセチンの投与開始が予定されている場合、開始の 2~4 週間前から低用量 RISPERDAL[®] CONSTA[®] に切り替えれば予想されるリスペリドンの血漿中濃度の上昇に備えることができる。また、RISPERDAL[®] CONSTA[®] を推奨用量である 25 mg で投与されている患者でフルオキセチン、パロキセチンの投与を開始するときは、臨床的判断から RISPERDAL[®] CONSTA[®] を 12.5 mg に減量する必要がある場合あるいは投与を中断する必要がある場合を除き、原則として 25 mg での治療を継続することが推奨される。一方、既にフルオキセチンまたはパロキセチンを投与されている患者で RISPERDAL[®] CONSTA[®] の投与を開始するときは、初回用量を 12.5 mg とすることも検討するが、臨床試験では 12.5 mg における有効性の検討は行われていない（「用法及び用量」(2.5) も参照）。また、フルオキセチンまたはパロキセチンの併用投与を中止したときのリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態に対する影響に関する検討は行われていない。

エリスロマイシン

RISPERDAL[®] 経口剤とエリスロマイシンの間に有意な相互作用は認められなかった。

7.12 カルバマゼピン等の CYP3A4 酵素誘導剤

RISPERDAL[®] 経口剤とカルバマゼピンを併用投与したとき、定常状態におけるリスペリド

ン及び9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度が約50%低下したが、カルバマゼピンの血漿中濃度への影響は認められなかった。この他のCYP3A4酵素誘導剤（例えば、フェニトイン、リファンピン、フェノバルビタール）とリスペリドンを併用投与すると、リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンを合わせた血漿中濃度が同様に低下したため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の有効性が低下する可能性がある。カルバマゼピンまたは他の肝酵素誘導剤の投与を開始する場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の用量を調節する必要性が生じる可能性があるため、最初の4～8週間にわたり、患者のモニタリングを慎重に行う必要がある。増量またはRISPERDAL[®]経口剤の追加投与について検討する必要性が生じる可能性がある。カルバマゼピン及びその他CYP3A4肝酵素誘導剤の投与を中止する場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の用量の再評価を行い、必要であれば、減量する。カルバマゼピン、その他のCYP3A4酵素誘導剤の投与中止が予定されている場合、リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンを合わせた血漿中濃度の上昇が予想されるため、これに合わせて、その前2～4週間にわたりRISPERDAL[®] CONSTA[®]の用量を減量してもよい。推奨用量である25 mgのRISPERDAL[®] CONSTA[®]を投与されている患者でカルバマゼピン等のCYP3A4酵素誘導剤を中止する場合、臨床的な判断からRISPERDAL[®] CONSTA[®]を12.5 mgに減量する必要がある場合あるいは投与を中断する必要がある場合を除き、原則として25 mgでの治療を継続することが推奨される。臨床試験では12.5 mgにおける有効性の検討は行われていない（「用法及び用量」(2.5)も参照）。

7.13 CYP2D6によって代謝される薬剤

in vitro 試験において、リスペリドンはCYP2D6の比較的弱い阻害剤であることが示唆されている。従って、RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、この酵素経路によって代謝される薬剤のクリアランスを本質的に阻害しないと予想される。薬物相互作用試験において、RISPERDAL[®]経口剤はCYP2D6によって代謝されるドネペジル及びガランタミンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

8 特殊集団への投与

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーC

リスペリドンを経口投与したときの催奇形性作用は、Sprague-Dawley系ラット及びWistar系ラットを用いた胚-胎児発生毒性試験（0.63～10 mg/kg, mg/m²ベースで経口投与MRHDの0.4～6倍）3試験及びニュージーランドウサギを用いた胚-胎児発生毒性試験（0.31～5 mg/kg, mg/m²ベースで経口投与MRHDの0.4～6倍）1試験において検討された。mg/m²ベースで経口投与MRHDの0.4～6倍を投与したラットまたはウサギの次世代の奇形発生率が、対照群に比べて上昇することはなかった。ラットを用いた生殖毒性試験3試験（周産期/授乳期発育試験2試験及び多世代試験1試験）において、mg/m²ベースで経口投与

MRHD の 0.1~3 倍に相当する 0.16~5 mg/kg 投与群で、授乳期間最初の 4 日間の出生児死亡率が上昇した。これらの死亡が胎児または出生児への直接的な影響によるものか、あるいは母動物に対する影響によるものかは不明である。

ラット出生児死亡率上昇に関する無影響量は求められなかった。周産期/授乳期発生毒性試験 1 試験において、 mg/m^2 ベースで経口投与 MRHD の 1.5 倍に相当する 2.5 mg/kg 投与群で、ラット死亡胎児数が増加した。Wistar 系ラットの交叉哺育試験において、胎児又は出生児に対する毒性作用が認められ、出生時 (0 日) の生存胎児数減少及び死亡胎児数増加、ならびに薬物を投与した母動物から生まれた出生児の出生時体重が減少した。さらに、出生児の交叉哺育の有無に関わらず、薬物を投与した母動物から生まれた出生児で生後 1 日の死亡数が増加した。リスペリドンは母動物の行動にも影響を与えられ、リスペリドンを投与した母動物に哺育させた対照群由来の新生児では体重増加及び生存率 (哺育 1~4 日目) が低下した。これらの影響は全て、検討した 1 つのリスペリドン用量すなわち mg/m^2 ベースで経口投与 MRHD の 3 倍に相当する 5 mg/kg で認められた。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を用いた試験は実施されていない。

ラット出生児においてリスペリドンの胎盤移行が観察された。妊婦を対象とした適切な比較試験は実施されていない。しかしながら、リスペリドンの子宮内曝露を受けた小児 1 例で脳梁無形成の症例報告があった。RISPERDAL[®] 経口剤療法との因果関係は不明である。リスペリドン市販後において妊娠後期での使用で、新生児の可逆的錐体外路症状が報告されている。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]の妊娠中の使用は、予想される有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合に制限すべきである。

8.2 分娩・出産

ヒトにおける分娩・出産に対する RISPERDAL[®] CONSTA[®]の影響は不明である。

8.3 授乳婦

リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンはヒト母乳中に移行するため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]を用いる治療中及び最終投与後少なくとも 12 週間は授乳すべきではない。

8.4 小児への投与

18 歳未満の小児患者を対象とした RISPERDAL[®] CONSTA[®]の試験は実施されていない。

8.5 高齢者への投与

症状の安定した統合失調症または統合失調感情障害の高齢者（65 歳以上）57 例を含む RISPERDAL[®] CONSTA[®]を 12 ヶ月間にわたり 2 週間隔で投与したオープン試験において、高齢患者と非高齢患者の間で RISPERDAL[®] CONSTA[®]の忍容性に差は認められなかった。従って、高齢患者に対する推奨用法は非高齢患者と同一である。高齢患者は非高齢患者と比較して起立性低血圧を発現しやすいので、高齢患者には起立性低血圧の発生を予防するのに役立つ薬物療法以外の方法（例えば、朝、ベッドから立ち上がる前に、数分間にわたりベッドの端に座る、座っている姿勢からゆっくり立ち上がるなど）の指導を行うべきである。さらに、起立性低血圧が問題となる高齢患者では、起立時バイタルサインのモニタリングを考慮すべきである（「警告及び使用上の注意」（5.8）参照）。

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者におけるフロセミドとの併用投与

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象としたプラセボ対照試験 4 試験中 2 試験において、フロセミドとリスペリドン経口剤の併用投与を受けた患者で、リスペリドン経口剤の単独投与またはプラセボ経口剤とフロセミドの投与を受けた患者に比べて、死亡率が上昇した。この知見を説明する病理発生メカニズムは特定されておらず、死因に一貫したパターンは認められなかった。認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者において、フロセミドの併用投与に関係なくリスペリドン経口剤の使用に関連して死亡率が上昇した。認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者の治療を適応症とした RISPERDAL[®] CONSTA[®]の承認は得られていない。（「枠囲みした警告」，「警告及び使用上の注意」（5.1）を参照）。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

RISPERDAL[®] CONSTA[®]（リスペリドン）は規制物質ではない。

9.2 乱用

RISPERDAL[®] CONSTA[®]乱用の可能性に関しては、動物においてもヒトにおいても体系的に検討されていない。RISPERDAL[®] CONSTA[®]は医療専門家が投与することになっているので、患者による誤用または乱用が起こる可能性は低い。

9.3 依存

RISPERDAL[®] CONSTA[®]の耐性または身体依存が生じる可能性に関しては、動物においてもヒトにおいても体系的に検討されていない。

10 過量投与

10.1 臨床経験

RISPERDAL[®] CONSTA[®]の臨床試験では、過量投与の報告はない。RISPERDAL[®] CONSTA[®]は医療専門家が投与することになっているので、患者による過量投与が起こる可能性は低い。

RISPERDAL[®]経口剤の臨床試験において、推定用量 20～300 mg の範囲で 8 例の過量投与の報告があったが、死亡例はない。一般に報告された症状は本剤における既知の薬理作用の増強に由来するものであり、眠気や鎮静、頻脈や低血圧、錐体外路症状が含まれる。推定用量 240 mg の過量投与 1 例で、低ナトリウム血症、低カリウム血症、QT 間隔延長、QRS 幅増大が認められた。推定用量 36 mg の別の過量投与 1 例では発作が認められた。

RISPERDAL[®]経口剤に関する市販後使用成績では、最高推定用量 360 mg までの急性過量投与の報告が含まれていた。最も高頻度に報告された症状は、本剤における既知の薬理作用の増強に由来するものであり、眠気、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状が含まれる。市販後に報告された RISPERDAL[®]経口剤の過量投与と関係があるその他の副作用として、QT 間隔延長、痙攣が認められた。RISPERDAL[®]経口剤とパロキセチンの併用過量投与でトルサード ド ポアンが認められている。

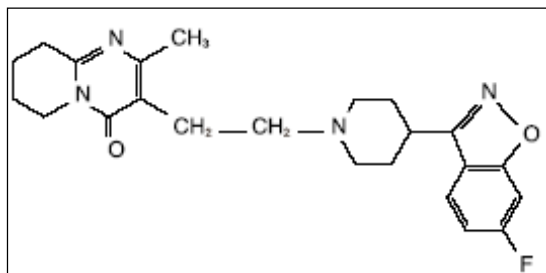
10.2 過量投与の治療

過量投与の処置は、気道を確保し、酸素の供給と換気を十分に行うこと。速やかに心血管系モニタリングを開始し、不整脈がないかどうか確認するための継続的な心電図モニタリングを実施すること。抗不整脈療法を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンはリスペリドンの作用に相加して QT 間隔延長作用をもたらす危険性がある。同様に、ブレチリウムの α 遮断作用がリスペリドンの作用に相加し、臨床的に問題となる低血圧を引き起こすことが予測される。

RISPERDAL[®]に特別な解毒剤はない。従って、適切な対症療法を開始すること。なお、複数の薬物が関与している可能性を考慮する必要がある。血圧低下及び循環虚脱については、輸液または交感神経作動薬のような適切な処置で治療すること（リスペリドンによる α 遮断の状況下では β 刺激作用が低血圧を悪化させる可能性があるため、エピネフリン及びドパミンは使用しないこと）。重症の錐体外路症状が発現した場合には、抗コリン作動薬を投与すること。また、患者が回復するまで、綿密な医学的監視及びモニタリングを継続すること。

11 性状

リスペリドンはベンズイソキサゾール誘導体の化学物質分類に属する向精神薬である。化学名は 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 分子式は $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, 分子量は 410.49 である。化学構造式は以下の通りである。



リスペリドンは水にほとんど溶けず、塩化メチレンに溶けやすく、メタノール及び 0.1N 塩酸にやや溶けやすい。

RISPERDAL[®] CONSTA[®] (リスペリドン) 持効性注射剤は、注射用徐放性マイクロスフェアと非経口投与用懸濁用液を組み合わせたものである。

徐放性マイクロスフェア製剤は白色～微黄白色の流動性粉末で、バイアル当たりのリスペリドン含有量 12.5, 25, 37.5 または 50 mg のものがある。リスペリドンは濃度 381 mg/g マイクロスフェアで 7525 poly lactide-co-glycolide (PLG) 中に封入されている。

非経口投与用懸濁用液は無色澄明の液体である。懸濁用液には、ポリソルベート 20, カルメロースナトリウム, リン酸水素二ナトリウム二水和物, 無水クエン酸, 塩化ナトリウム, 水酸化ナトリウム及び注射用水が含まれている。投与前にマイクロスフェアをこの懸濁用液に懸濁させて使用する。

RISPERDAL[®] CONSTA[®] はマイクロスフェアを含有するバイアル, 懸濁用液を充填したプレフィルドシリンジ, SmartSite[®] ニードルフリーバイアルアクセスデバイス及び Needle-Pro[®] 20G TW 安全針 2 本 (三角筋投与用としてニードル保護カバーの付いた 21G UTW 1 インチ注射針及び臀部投与用としてニードル保護カバーの付いた 20G TW 2 インチ注射針) から構成される投与パックとして供給される。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

RISPERDAL[®] CONSTA[®] の作用機序は、統合失調症の治療に使用される他の薬剤同様、不明である。しかしながら、統合失調症における本剤の薬理活性は、ドパミン D_2 受容体及び

セロトニン 5HT₂ 受容体の拮抗作用を介していると推定されている。

RISPERDAL[®]は選択的モノアミン受容体拮抗薬で、セロトニン 5HT₂ 受容体、ドパミン D₂ 受容体、 α 1 及び α 2 アドレナリン受容体及び H₁ ヒスタミン受容体に対して高い親和性 (K_i = 0.12~7.3 nM) を示す。RISPERDAL[®]はその他の受容体でも拮抗薬として作用するが、その力価は低い。RISPERDAL[®]のセロトニン 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5HT_{1A} 受容体に対する親和性は低~中等度 (K_i = 47~253 nM) であり、ドパミン D₁ 受容体及びハロペリドール感受性 σ 受容体に対して弱い親和性 (K_i = 620~800 nM) を示し、コリン作動性ムスカリン受容体または β 1 及び β 2 アドレナリン受容体に対して親和性を示さない (濃度 > 10⁻⁵ M で検討した場合)。

12.2 薬力学

RISPERDAL[®] CONSTA[®]の臨床効果はリスペリドンとその主代謝物である 9-ヒドロキシリスペリドンの2つによるものである (「臨床薬理」 (12.3) 参照)。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の持つこの他の作用については、D₂ 及び 5HT₂ 以外の受容体に対する拮抗作用から一部説明できる (「臨床薬理」 (12.1) 参照)。

12.3 薬物動態

吸収

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を臀部に単回筋肉内投与すると、小規模な初期放出 (投与量の 1% 未満) がみられ、3 週間のラグタイムが続く。筋肉内 (IM) 投与後の主要薬物放出は 3 週間後に始まり、4 週間後から 6 週間後まで維持され、7 週間後までに消失する。従って、注射部位からのリスペリドンの主要な放出が始まるまで、血漿中薬物濃度が治療域内に維持されるように、RISPERDAL[®] CONSTA[®]初回投与後 3 週間は、経口抗精神病薬の継続投与が必要である (「用法及び用量」 (2) 参照)。

用量を 12.5 mg~50 mg として RISPERDAL[®] CONSTA[®]を単回投与後、リスペリドン、9-ヒドロキシリスペリドン (主代謝物)、リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態は線形性を示す。

このような RISPERDAL[®] CONSTA[®]の放出プロファイルと投与方法 (2 週間隔 IM 投与) が組み合わさることによって、血漿中薬物濃度が治療域に維持される。血漿中薬物濃度は 4 回投与後に定常状態に達し、最終投与 4~6 週間後まで維持される。RISPERDAL[®] CONSTA[®]25 及び 50 mg を反復投与すると、リスペリドン、9-ヒドロキシリスペリドン及びリスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度は線形性を示す。

三角筋と臀部への同用量での筋肉内投与は生物学的に同等であるため、どちらに投与してもよい。

分布

吸収されたリスペリドンは速やかな分布を示し、分布容積は1~2 L/kgである。血漿中で、リスペリドンはアルブミン及び α 1-酸性糖タンパク質に結合した形で存在する。リスペリドンの血漿タンパク結合率は約90%、主代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンのタンパク結合率は77%である。リスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンが血漿タンパク結合部位で相互に置換されることはない。高い治療濃度のスルファメタジン（100 mcg/mL）、ワルファリン（10 mcg/mL）及びカルバマゼピン（10 mcg/mL）の存在は、濃度10 ng/mLのリスペリドン及び50 ng/mLの9-ヒドロキシリスペリドンの遊離画分をわずかに上昇させるだけであり、このような変化の臨床的意義は不明である。

代謝及び薬物相互作用

リスペリドンの大部分が肝臓で代謝される。主要代謝経路は酵素 CYP2D6 によるリスペリドンから9-ヒドロキシリスペリドンへの水酸化である。副次的代謝経路はN-脱アルキル化を介する経路である。主代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンは、リスペリドンと類似した薬理活性を示す。従って、本剤の臨床作用は、リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンの総和濃度によるものである。

CYP2D6 はデブリソキン水酸化酵素とも呼ばれ、多数の向精神薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、その他の薬剤の代謝に関与する酵素である。CYP2D6 は遺伝多型を示し（白人の約6~8%及びアジア人の極少数の割合はこの活性をほとんど、あるいは全く持たないため「poor metabolizer」と呼ばれる）、種々の基質及び基質以外の物質、顕著なものとしてキニジンによって阻害される。CYP2D6 の extensive metabolizer は速やかにリスペリドンを9-ヒドロキシリスペリドンへと変換するが、poor metabolizer の変換速度ははるかに遅い。extensive metabolizer では、poor metabolizer に比べて、リスペリドン濃度が低く、9-ヒドロキシリスペリドン濃度が高いが、単回及び反復投与後のリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンを合わせた薬物動態は extensive metabolizer と poor metabolizer で類似している。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]と他の薬剤の併用投与で起こり得る相互作用について、ヒト被験者を対象とした体系的な検討は行われていないため、薬物相互作用については主にRISPERDAL[®]経口剤の使用経験をもとに検討する。リスペリドンは2種類の薬物相互作用を受ける可能性がある。第一に、CYP2D6 阻害薬はリスペリドンから9-ヒドロキシリスペリドンへの変換を阻害する（「薬物相互作用」（7.11）を参照）。このような相互作用はキニジンとの間で起こり、本質的に投与を受けた患者全員が poor metabolizer に典型的なリスペ

リドン薬物動態プロファイルを示すようになる。キニジン投与を受けている患者における RISPERDAL[®] の治療上の利益及び副作用に関する評価は行われていないが、RISPERDAL[®] 経口剤の投与を受けた少数の poor metabolizer (n=70) での観察結果から、poor metabolizer と extensive metabolizer の間に重要な差がないことが示唆されている。第二に、カルバマゼピン及び他の酵素誘導剤（例えば、フェニトイン、リファンピン及びフェノバルビタール）と RISPERDAL[®] 経口剤を併用投与すると、リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンの総濃度が低下する（「薬物相互作用」(7.12) を参照）。また、リスペリドンが CYP2D6 によって代謝される他の薬剤の代謝を阻害する可能性もある。この酵素に対するリスペリドンの結合親和性が比較的弱いことから、このような現象が起こる可能性は低いことが示唆される（「薬物相互作用」(7.11) を参照）。

排泄

リスペリドン及びその代謝物は尿を介して排泄され、これよりはるかに少ない量が糞中に排泄される。健常成人男性 3 名に 1 mg の ¹⁴C-リスペリドンを溶液として単回経口投与したマスバランス試験によって立証されているように、1 週間後の総放射能回収率は 84% であり、尿中に 70%、糞中に 14% が回収された。

RISPERDAL[®] CONSTA[®] 投与後のリスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドンの見かけの半減期は 3~6 日であり、血漿中薬物濃度は 1 相性に減少する。この 3~6 日という半減期は、マイクロスフェアの加水分解とその後のリスペリドンの吸収に関連している。リスペリドン及びリスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドンのクリアランスは、CYP2D6 extensive metabolizer でそれぞれ 13.7 L/h 及び 5.0 L/h、CYP2D6 poor metabolizer で 3.3 L/h 及び 3.2 L/h であった。25 または 50 mg の RISPERDAL[®] CONSTA[®] を 2 週間隔で投与した患者において、長期使用（最大 12 ヶ月）してもリスペリドンの蓄積は認められなかった。消失相は最終投与約 7~8 週間後に終了する。

腎機能障害

RISPERDAL[®] 経口剤を用いる治療を受けた中等度~重度腎疾患患者では、リスペリドンとその活性代謝物合計のクリアランスが若齢健常被験者に比べて 60% 低下した。腎機能障害患者を対象とした RISPERDAL[®] CONSTA[®] の試験は実施されていないが、腎機能障害患者において RISPERDAL[®] CONSTA[®] 25 mg の投与を開始する前に、RISPERDAL[®] 経口剤を用いて慎重に用量調節することが推奨される。腎機能障害のある患者等、臨床上の要因により用量調節が必要な場合は、これより低用量の 12.5 mg を開始用量としてもよい（「用法及び用量」(2.1) 参照）。

肝機能障害

肝疾患患者に RISPERDAL[®]経口剤を投与したときの薬物動態は若齢健常被験者と同等であったが、アルブミン及び α 1-酸性糖タンパク質両方の濃度が低下したため、血漿中の遊離型リスペリドン濃度平均値は約 35% 上昇した。肝機能障害患者を対象とした RISPERDAL[®] CONSTA[®] の試験は実施されていないが、肝機能障害患者において RISPERDAL[®] CONSTA[®] 25 mg の投与を開始する前に、RISPERDAL[®]経口剤で慎重に用量調節することが推奨される。肝機能障害のある患者等、臨床上の要因により用量調節が必要な場合は、これより低用量の 12.5 mg を開始用量としてもよい（「用法及び用量」(2.1) 参照）。

高齢者

オープンラベル試験において、健康な高齢患者（65 歳以上）に最高 12 ヶ月間にわたり RISPERDAL[®] CONSTA[®]を投与したときの定常状態におけるリスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン濃度は健康な非高齢患者で認められた濃度範囲内であった。健康な高齢患者と非高齢患者における推奨投与方法は同じである（「用法及び用量」(2) 参照）。

人種及び性別の影響

人種及び性別の影響について検討する特別な薬物動態試験は実施されていないが、ポピュレーションファーマコキネティクス解析において、性別（体重に関する調整の有無を問わない）または人種によってリスペリドン分布に大きな差がないことが確認された。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

がん原性—経口投与

Swiss albino 系マウス及び Wistar 系ラットを用いてがん原性試験を実施した。リスペリドンは 0.63, 2.5 及び 10 mg/kg の用量で、マウスでは 18 ヶ月間、ラットでは 25 ヶ月間にわたり混餌投与した。これらの用量は、mg/kg ベースで比較すると、統合失調症に対する経口投与時のヒト最大推奨用量 (MRHD) (16 mg/day) の 2.4, 9.4 及び 37.5 倍に相当し、mg/m² ベースで比較すると、マウスでは経口投与 MRHD の 0.2, 0.75 及び 3 倍、ラットでは経口 MRHD の 0.4, 1.5 及び 6 倍に相当する。雄マウスでは、最大耐用量に達しなかった。mg/m² ベースで経口投与 MRHD の 0.75 及び 3 倍の投与を受けた雌マウスで下垂体腺腫の発生率が有意に上昇した。mg/m² ベースで経口投与 MRHD の 1.5 及び 6 倍の投与を受けた雄ラットで膵臓内分泌腺腫の発生率が有意に上昇した。また、検討した全ての用量 (mg/m² ベースで経口 MRHD の 0.2, 0.75, 3 倍) の雌マウス、検討した全ての用量 (mg/m² ベースで経口 MRHD の 0.4, 1.5, 6 倍) の雌ラット、及び mg/m² ベースで経口投与 MRHD の 6 倍の投与を受けた雄ラットで乳腺腺腫発生率が有意に上昇した。

がん原性—筋肉内投与

RISPERDAL[®] CONSTA[®]のがん原性試験は、SPF Wistar ラットを用いた 5 mg/kg または 40 mg/kg のリスペリドン相当量を 2 週間隔筋肉内投与した 24 ヶ月間がん原性試験で評価された。これらの用量は mg/m² ベースで MRHD (50 mg) の 1 及び 8 倍に相当する。対照群には 0.9% 塩化ナトリウムを投与し、溶媒対照群にはプラセボマイクロスフェアを投与した。mg/m² ベースで筋肉内投与 MRHD の 8 倍の用量で、下垂体腺腫、膵臓内分泌腺腫、及び副腎髄質クロム親和性細胞腫の発生率が有意に上昇した。両用量 (mg/m² ベースで筋肉内投与 MRHD の 1 倍及び 8 倍) の雌ラットで乳腺腺癌の発生率が有意に上昇した。mg/m² ベースで筋肉内投与 MRHD の 8 倍の投与を受けた雄ラットで腎尿細管腫瘍 (腺腫, 腺癌) の発生率が有意に上昇した。ラットの血漿曝露量 (AUC) は、筋肉内投与 MRHD で予想される血漿曝露量 (AUC) の 0.3 倍及び 2 倍 (それぞれ、5 及び 40 mg/kg) であった。

ドパミン D₂ 受容体拮抗薬をげっ歯類に投与すると、慢性的にプロラクチン濃度が上昇することが明らかになっている。リスペリドン経口剤のがん原性試験では、血清プロラクチン濃度は測定されなかったが、亜慢性毒性試験で得られた測定値からリスペリドンの経口投与によって、がん原性試験で用いた用量と同じ用量において、マウス及びラットの血清プロラクチン濃度が 5~6 倍上昇することが明らかになった。RISPERDAL[®] CONSTA[®] を 2 週間隔で 24 ヶ月投与した試験において、雄ラット及び雌ラットのそれぞれで血清プロラクチン濃度がそれぞれ 6 倍及び 1.5 倍まで用量に依存して上昇した。他の抗精神病薬を長期投与したげっ歯類で下垂体、膵臓内分泌腺及び乳腺腫瘍の発生率が上昇すると報告されており、プロラクチンに関連するものであると考えられている。

げっ歯類におけるプロラクチン依存性内分泌腫瘍に関する知見のヒトへの関連性は不明である (「警告及び使用上の注意」(5.7) 参照)。

変異原性

リスペリドン経口剤に関する遺伝毒性試験において、*in vitro* Ames 復帰突然変異試験、*in vitro* マウスリンパ腫試験、*in vitro* ラット肝細胞 DNA 修復試験、*in vivo* マウス経口投与小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、またはヒトリンパ球またはチャイニーズハムスター細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施したが、リスペリドンに変異原性 (遺伝毒性) は認められなかった。

さらに、RISPERDAL[®] CONSTA[®] に関する *in vitro* Ames 復帰突然変異試験において、変異原性は認められなかった。

生殖能障害

3つの生殖試験（交尾・受精能試験2試験及び多世代試験1試験）において、 mg/m^2 ベースで経口投与MRHD（16 mg/kg）の0.1～3倍の用量（0.16～5 mg/kg）のリスペリドンを経口投与すると、Wistar系ラットの交尾行動に抑制が認められたが、受精能には影響は認められなかった。交尾行動の障害は、雄ラットのみ薬物処置を行った交尾・受精能試験では認められなかったことから、雌ラットへの影響によると考えられた。ビーグル犬に0.31～5 mg/kgのリスペリドンを経口投与した亜慢性試験において、 mg/m^2 ベースで経口投与MRHDの0.6～10倍に相当する用量で、精子の運動能及び濃度が低下した。また、同じ用量において用量に比例した血清テストステロン濃度の低下も認められた。血清テストステロン濃度及び精子の運動性の低下は、投与の終了によってわずかに回復したが、低下は持続したままであった。ラット及びイヌのいずれにおいても無影響量は求められなかった。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を用いた交尾・受精能試験は実施されていない。

14 臨床試験

統合失調症治療においてRISPERDAL[®] CONSTA[®]が有効であるという根拠の一部は、リスペリドン経口剤で有効性が確立されていることから外挿することで得られたものである。これに加えて、統合失調症に関するDSM-IV基準を満たす入院及び外来成人統合失調症患者を対象とした12週間プラセボ対照試験において、統合失調症治療におけるRISPERDAL[®] CONSTA[®]の有効性が確立された。

有効性データはRISPERDAL[®] CONSTA[®] 25, 50, 75 mgまたはプラセボを2週間隔投与する群にランダム割付けされた統合失調症患者400名から得られた。1週間の導入期間中、患者は他の抗精神病薬の投与を中止し、RISPERDAL[®]経口剤4 mg投与まで用量調節した。RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与群の患者には、注射部位からのリスペリドンの主要放出が始まるまで、血漿中薬物濃度を治療域に維持するため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]初回投与後3週間にわたり、RISPERDAL[®]経口剤を投与した（25 mg群の患者には2 mg, 50 mg群の患者には4 mg, 75 mg群の患者には6 mg）。プラセボ投与群の患者には、プラセボ錠を投与した。

有効性は陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）を用いて評価した。これはバリデートされた多項目調査一覧表で、陽性症状、陰性症状、解体型思考、抑制できない敵意/興奮、不安/抑うつについて評価する5つのサブスケールから構成される。

この臨床試験の主要有効性変数はベースラインからエンドポイントまでのPANSS総スコアの変化量であった。この試験に参加した統合失調症患者のベースライン時点におけるPANSS総スコア平均値は81.5であった。

プラセボ投与を受けた患者と比較して、各用量 (25, 50, 75 mg) の RISPERDAL[®] CONSTA[®] 投与を受けた統合失調症患者では、ベースラインからエンドポイントまでの変化量に有意な改善が認められた。3 用量群の治療効果に統計的有意差は認められなかったが、75 mg 投与群で認められた効果の大きさは 50 mg 投与群で認められた効果に比べて数値的に小さかった。

年齢、人種または性別をパラメータとした部分集団解析において、治療結果の差が示唆されることはなかった。

16 包装/保存及び取扱い上の注意

力価 12.5, 25 mg, 37.5 mg, 50 mg の RISPERDAL[®] CONSTA[®] (リスペリドン) が市販されている。本品は、リスペリドンマイクロスフェアの入ったバイアル、RISPERDAL[®] CONSTA[®] 用懸濁用液 2 mL が充填されたプレフィルドシリンジ、SmartSite[®] ニードルフリーバイアルアクセスデバイス及び Needle-Pro[®] 筋肉内投与用安全注射針 2 本 (三角筋投与用としてニードル保護カバーの付いた 21G UTW 1 インチ注射針及び臀部投与用としてニードル保護カバーの付いた 20G TW 2 インチ注射針) から構成される投与パックとして提供される。

12.5 mg バイアル/キット (NDC 50458-309-11) : 白色～微黄白色の粉末 (リスペリドンとして 12.5 mg) が入った紫色のフリップオフキャップ付きバイアル (NDC 50458-309-01)

25 mg バイアル/キット (NDC 50458-306-11) : 白色～微黄白色の粉末 (リスペリドンとして 25 mg) が入ったピンク色のフリップオフキャップ付きバイアル (NDC 50458-306-01)

37.5 mg バイアル/キット (NDC 50458-307-11) : 白色～微黄白色の粉末 (リスペリドンとして 37.5mg) が入った緑色のフリップオフキャップ付きバイアル (NDC 50458-307-01)

50 mg バイアル/キット (NDC 50458-308-11) : 白色～微黄白色の粉末 (リスペリドンとして 50 mg) が入った青色のフリップオフキャップ付きバイアル (NDC 50458-308-01)

保存及び取扱い

投与パック全体を冷蔵庫 (36～46°F ; 2～8°C) に入れて、遮光保存すること。

冷蔵庫が利用できない場合、77°F (25°C) を超えない温度で投与前 7 日以内であれば、RISPERDAL[®] CONSTA[®] を保存することができる。冷蔵していない製品を 77°F (25°C) を

超える温度に曝露させないこと。

子供の手の届かない場所に保管すること。

17 患者への情報提供

医師は RISPERDAL[®] CONSTA[®]を処方する前に、患者と以下の事項について話し合うことが望ましい。

17.1 起立性低血圧

起立性低血圧が発現するリスクがあることを患者に説明し、起立性低血圧の発生を抑制するのに役立つ薬物療法以外の方法（例えば、朝、ベッドから立ち上がる前に、数分間にわたりベッドの端に座る、座っている姿勢からゆっくり立ち上がるなど）の指導を行う（「警告及び使用上の注意」（5.8）参照）。

17.2 認知及び運動障害

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、判断、思考または運動能力に影響を及ぼす可能性があるため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]投与によってこれらの悪影響が生じることがないことを十分に確認するまで、自動車の運転を含めて危険な機械類の操作には十分注意するよう患者に注意を喚起する必要がある（「警告及び使用上の注意」（5.9）参照）。

17.3 妊婦

治療中及び RISPERDAL[®] CONSTA[®]の最終投与後最低 12 週間の間に妊娠した、あるいは妊娠を希望している場合、医師に報告するよう患者に指示すること（「特殊集団への投与」（8.1）参照）。

17.4 授乳婦

治療中及び RISPERDAL[®] CONSTA[®]の最終投与後最低 12 週間にわたり、乳児に授乳しないよう患者に指示すること（「特殊集団への投与」（8.2）参照）。

17.5 併用薬

薬物相互作用の可能性があるため、処方箋薬または一般薬の如何に関係なく、何らかの薬剤を使用している、あるいは使用する予定がある場合、医師に報告するよう患者に指示すること（「薬物相互作用」（7）参照）。

17.6 アルコール

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を用いる治療中、アルコールの摂取を避けるよう患者に指示する

こと（「薬物相互作用」（7.1）参照）。

[新規成分名を記載]

改訂日：2008年10月

©Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2007

製造（リスペリドン）

Janssen Pharmaceutical Ltd.

Wallingstown, Little Island, County Cork, Ireland

製造（マイクロスフェア）

Alkermes, Inc.

Wilmington, Ohio

製造（懸濁用液）

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg or Langenargen, Germany

または,

Cilag AG

Schaffhausen, Switzerland

提供先（RISPERDAL[®] CONSTA[®]）

Janssen, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

RISPERDAL[®] CONSTA[®]

長時間作用型筋肉内注射用懸濁用液



RISPERDAL[®] CONSTA[®]はどのような薬で、何に使われるのですか？

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、精神病（例：統合失調症）と呼ばれる疾患分類の治療に使用されます。また、以前は躁うつ病と呼ばれていた双極性障害の治療薬としても用いられます。いずれの疾患も、脳機能に障害がみられます。精神病の症状には、不信感、認知障害（そこにいない人の声が聞こえるなど）、錯乱、過度の内向性や社会からの疎外感などと言った異常な思考や奇異な考えがあります。二極性障害の症状として、気分（抑うつ気分あるいは高揚気分）が変化したり、極端に好意的で拒絶する態度がみられなかったり、意欲や気力、興奮性、攻撃性、あるいは行動（判断力の低下など）に著しい変化がみられます。これらの両疾患の症状が結果として、精神状態に異常を来したり、不安や緊張を引き起こします。



RISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用してはならないのはどのようなときですか？

本剤に対する過敏症がある場合にはRISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用しないでください。RISPERDAL[®] CONSTA[®]に対する過敏症は、皮疹、かゆみ、息切れ、顔の腫れなどの形で認められます。このような症状が現れた場合は、医師の診察を受けてください。

警告

高齢認知症患者を対象とした試験から、RISPERDAL[®]の単独投与またはフロセミドとの併用投与によって死亡率が高くなることが明らかになっています。フロセミドを服用している場合は、医師に報告してください。フロセミドは高血圧、一部の心臓障害、あるいは身体の一部に過剰の体液が貯留することで起こる腫れを治療するのに使用される薬剤です。

高齢認知症患者において、精神状態の突然の変化、顔面、腕または脚（特に片側）の突然の脱力またはしびれ感、あるいは不明瞭言語の発現が認められています。このような症状のいずれかが発現した場合、短期間であっても、直ちに医学的処置を受けるようにしてください。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を高血圧治療薬と併用すると、低血圧が生じる可能性があります。このため、RISPERDAL[®] CONSTA[®]と高血圧治療薬の両薬剤を使用する必要がある場合は、医師に相談してください。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]の長期投与によって、不随意顔面痙攣が誘発されることがあります。もしこのような症状が発生した場合には、医師に相談してください。

ごく稀に錯乱状態、意識低下、高熱または筋肉硬直などが起こることがあります。このような症状が発生した場合には速やかに医師に連絡し、RISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用していることを報告してください。

非常に稀な症例として高血糖が報告されています。異常な喉の渇きまたは多尿などの症状を経験した場合には、医師に連絡してください。

心臓に障害（特に不整脈）がある場合や心臓の電気活動に異常がみられる場合、あるいは心臓の電気活動に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用している場合は、医師と相談の上、注意しながらRISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用してください。

特に注意しなければならないことは何か？

どのような剤形であれ、今までにRISPERDAL[®]を一度も使用したことがない場合、RISPERDAL[®] CONSTA[®]での治療を開始する前に、RISPERDAL[®]経口剤で治療を開始して下さい。

体重増加

RISPERDAL[®] CONSTA[®]によって体重増加が誘発されることがあるため、食事は控えめにするようにしてください。

心血管疾患、糖尿病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、またはてんかん

これらの疾患のいずれかにかかっている場合は、医師に申し出てください。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与を受けている間は、医学的監視が必要になるかもしれません。また、用量もしくは治療法を変更する必要もあるでしょう。

高齢者および腎機能/肝機能障害患者

「RISPERDAL[®] CONSTA[®]の用法および用量は？」参照。



妊婦

妊娠している、あるいは妊娠を希望している場合は医師に申し出てください。RISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用してよいかどうか、医師が判断します。妊娠後期にRISPERDAL[®]

CONSTA[®]を使用した場合、可逆的ではあるものの新生児に震え、筋肉硬直、摂食困難などが認められています。



授乳婦

RISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用している間の授乳は避けてください。このような場合には、医師に相談してください。



車の運転または機械類の操作

RISPERDAL[®] CONSTA[®]によって注意力または運転能力に影響が生じる可能性があります。従って、RISPERDAL[®] CONSTA[®]に対するあなたの感受性について医師が評価するまで、車の運転や機械類の操作に従事することはお勧めできません。



その他の薬剤およびアルコール

他に何か薬剤を使用している場合には、医師に報告してください。RISPERDAL[®] CONSTA[®]と併用してもよい薬剤がどれか、医師が判断します。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]によって、アルコールの影響や反応性を低下させる薬剤（「精神安定薬」、麻薬性鎮痛薬、特定の抗ヒスタミン薬、特定の抗うつ薬）の作用が増強される可能性があります。アルコールは摂取せず、医師が処方した薬剤のみを使用するようにしてください。

以下の薬剤によってRISPERDAL[®] CONSTA[®]の効果に変化が生じる可能性があります。従って、これらの薬剤のいずれかの使用を開始または中止する場合には、医師に相談してください。

- ドパミン作動薬（例えば、レボドパ）等のパーキンソン病治療薬
- 高血圧治療薬を服用している場合には、RISPERDAL[®] CONSTA[®]と併用することで血圧が大幅に低下する恐れがありますので、医師に相談してください。
- 心臓の電気活動に変化をもたらす薬剤、例えば抗マラリア薬、抗不整脈薬、抗アレルギー薬、他の抗精神病薬、抗うつ薬、浄水剤、または体内の電解質（ナトリウム、カリウム、マグネシウム）に影響を及ぼす他の製剤などを服用している際にRISPERDAL[®] CONSTA[®]を使用する場合には注意が必要である。
- 主にてんかんまたは三叉神経痛（重度の顔面の疼痛発作）に使用されるカルバマゼピンは、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の血中濃度を低下させる恐れがあります。

- 主にうつ病や様々な不安障害の治療薬として使用されるフルオキセチンおよびパロキセチンは、血中RISPERDAL[®] CONSTA[®]濃度を上昇させる可能性があります。従って、フルオキセチンまたはパロキセチンの使用を開始または中止する場合は、医師に報告してください。

フロセミドを服用している場合には、医師に報告してください（「警告」参照）。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]の効果に変化を及ぼす可能性が低い薬剤には以下のようなものがあります：

- 胃酸分泌抑制に使用されるシメチジンおよびラニチジンは血中RISPERDAL[®] CONSTA[®]濃度をわずかに上昇させる可能性がありますが、RISPERDAL[®] CONSTA[®]の効果に変化が生じる可能性は低いです。
- 抗生物質エリスロマイシンは血中RISPERDAL[®] CONSTA[®]濃度に影響しません。
- てんかんおよび偏頭痛の治療に使用されるトピラメートは、血中RISPERDAL[®] CONSTA[®]濃度に大きな影響を及ぼしません。
- 認知症の治療に使用されるガランタミンおよびドネペジルはRISPERDAL[®] CONSTA[®]の効果に影響しません。
- RISPERDAL[®] CONSTA[®]が以下の薬剤の効果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられます。
- RISPERDAL[®] CONSTA[®]は、躁病治療に用いられるリチウムやバルプロ酸、あるいは心疾患治療薬であるジゴキシンの効果に影響を及ぼしません。



RISPERDAL[®] CONSTA[®]の用法および用量は？

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は2週間隔で腕または臀部のいずれかに筋肉内投与（注射）します。投与は左右交互に行い、静脈内に投与しないようにしてください。

成人

推奨用量は25 mg 2週間隔投与です。37.5または50 mgという高用量が必要になることもあります。一部の患者さんでは、開始用量に12.5 mgの低用量を用いる場合があります。初回投与（注射）後、最初の3週間は医師がRISPERDAL[®]経口剤を処方することがあります。また、あなたに適したRISPERDAL[®] CONSTA[®]の用量を医師が決定します。

高齢者

推奨用量は25 mg 2週間隔投与です。初回投与（注射）後、最初の3週間は医師がRISPERDAL[®]経口剤を処方することがあります。

腎機能または肝機能障害患者

最初の2週間はRISPERDAL[®]経口剤を用いて、徐々に2 mg/dayへと増量しながら治療を開始します。もし、この用量が十分に安全である場合には、RISPERDAL[®] CONSTA[®] 25 mg 2週間隔投与を開始することができます。一部の患者さんでは、開始用量にRISPERDAL CONSTA 12.5 mgの低用量を用いる場合があります。初回投与（注射）後、最初の3週間は医師がRISPERDAL[®]経口剤を処方することがあります。

小児

18歳未満の小児を対象としたRISPERDAL[®] CONSTA[®]の試験は実施されていません。



副作用

他の薬剤と同様、RISPERDAL[®] CONSTA[®]にも副作用が生じる可能性があります。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の投与に関連する副作用には以下のものがあります。これらの症状が現れた場合には、医師に相談してください。

非常に高頻度に見られる副作用（10名中2名以上）：

- ・ 不眠症、不安、うつ病、いらいら感、気分的に落ち着かない感じ、
- ・ 頭痛、鼻およびのどの感染症、
- ・ 振戦、動作の低下、動作のぎこちなさ、不安定な姿勢。

高頻度に見られる副作用（100名中2名以上、10名中1名未満）には以下があります：

- ・ 落ち着きのなさ、疲労、めまい、うとうと状態、睡眠障害、眠気、じっとしている際のふらつき感、
- ・ 体重増加、歯痛、体重減少、
- ・ 便秘、下痢、悪心、嘔吐、唾液分泌過多、口内乾燥、腹痛または胃の不快感、胃の感染症、
- ・ インフルエンザ、咳、気道感染症、尿路感染症、鼻詰まり、のどの痛み、体温上昇、呼吸困難、尿失禁、耳の感染症、肺の感染症（肺炎）、鼻の感染症、結膜炎、インフルエンザ様疾患、副鼻腔感染症、ウイルス感染症、
- ・ かすみ目、
- ・ 背部痛、筋痙攣、腕および脚の痛み、関節痛、顔面または四肢の筋肉の不随意痙攣、筋肉痛、筋力低下、腕および脚の腫れ、転倒、異常歩行、異常な姿勢、
- ・ 血中プロラクチンホルモン濃度増加、肝酵素増加、ヘモグロビンまたは赤血球数の減少（貧血）、血糖値上昇、

- 無月経，月経異常，勃起不全，乳房からの分泌物，
- 高血圧，頻脈，胸痛，低血圧，心臓の電気伝導異常，心電図（ECG）異常
- 発疹，注射部位の痛み，皮膚の発赤，顔面の腫れ，
- 摂食障害（食欲不振）

低頻度にみられる副作用（1,000名中2名以上，100名中1名未満）には以下があります：

- 神経過敏，注意散漫，強い眠気，疲労困憊または疲れ，過剰な睡眠，高揚気分（躁病），体調不良，緩慢な動作，
- 副鼻腔うっ血，鼻汁，
- 膀胱の感染症，胃および腸の感染症，耳痛，よだれ，
- アレルギー，呼吸困難を伴う口唇および眼の突然の腫れ，
- 頸部の痛み，臀部の痛み，筋骨格系胸痛，注射中の痛み，注射部位の腫れ，胸の不快感，注射部位の皮膚の腫れおよび肥厚，
- 食欲減退，食欲増大，
- 性衝動の低下，性機能障害，男性の乳房肥大，乳房の不快感，月経遅延，希発月経または非常に軽い月経，
- 痛みと接触に対する皮膚の感覚の低下，皮膚の激しいかゆみ，ざ瘡，皮膚のヒリヒリ感，チクチク感またはしびれ感，皮膚乾燥，皮下の膿瘍，脱毛，
- 体勢を変えた後のふらふら感，起立後の血圧低下，失神，
- 不整脈，徐脈，動悸，心電図異常，
- 急激で抑えられない体の震え（痙攣），
- 感染症から身を守る働きを持つ白血球の減少，血小板（出血を止める役割を果たす血球）の減少，
- 運動障害，動作緩慢または運動低下，不明瞭発語。

稀な副作用（10,000名中2名以上，1,000名中1名未満）には以下があります：

- 睡眠中の呼吸困難，
- 腸閉塞，
- 皮膚および眼の黄色化（黄疸），
- 尿量を制御するホルモンの異常な分泌，
- 膝炎。

非常に稀な副作用（10,000名中1名未満）には以下があります：

- 顆粒球（感染症から身を守る働きを持つ白血球の1種）の消失，
- 生命を脅かすコントロール不良な糖尿病の合併症，
- 長時間の痛みを伴う勃起，

- 危険を及ぼすほどの過剰な水分摂取,
- 呼吸困難およびショックへと至る重度のアレルギー反応,
- 突発的な視力喪失あるいは失明
- 治療を必要とする注射部位の反応(細菌感染症による膿汁の蓄積, 皮膚深部の感染症, 皮下嚢または皮下のしこり, 血液貯留または重度の打ち身, 死細胞あるいは壊死組織, および皮膚潰瘍など)。

RISPERDAL[®]経口剤

さらに, RISPERDAL[®]経口剤の使用に伴って以下の副作用が報告されています。RISPERDAL[®]経口剤による治療を受けていなくても, 以下のような副作用が現れた場合には医師に相談してください。

- 夜尿, 排尿困難, 頻尿, おりもの,
- へんとう炎, 眼の感染症, 皮膚の感染症, 爪の真菌感染症,
- 感情欠如, 錯乱, 注意散漫, 意識消失, 平衡障害,
- 刺激に対する無反応, 脳卒中, 脳への血液供給量低下, 脳血管障害, 顔面, 腕または脚(特に片側)の突然の脱力あるいはしびれ感, または24時間以内に消失する不明瞭発語の発現(ミニ脳卒中または脳卒中とも呼ばれる),
- 目やに, 眼球上転, 眼の腫れ, 耳鳴り, 鼻出血, 瞼の縁の痂皮形成, ドライアイ, 涙の増加, 痛みを伴う光過敏症, 眼球内の圧力上昇,
- 喘鳴, 食べ物の吸引が原因の肺炎, 嘔声, たんを伴う咳, 肺うっ血, 気道うっ血, パチパチという肺の雑音, 副鼻腔うっ血, 気道障害, 浅く速い呼吸,
- 非常に硬い糞便, 便失禁, 腹部不快感, のどの渇き, 口唇の腫れ, 結腸炎, 唾液減少,
- 皮膚変色, 皮膚病変, 皮膚障害, 赤みを帯びた皮疹, 皮膚の肥厚, にきびおよび隆起した部位を伴う発疹,
- 関節のこわばり, 頸部の痛み, 筋破壊および筋肉痛,
- むくみ, 体温上昇, 薬物アレルギー, 言語障害, 運動障害,
- 好酸球(アレルギーや喘息に関与する白血球の1種)数の増加, 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加,
- 無オルガスム症, 射精障害, 射精不能, 乳房肥大, 膀胱への精液の逆流,
- 体温上昇および筋肉の痙攣を伴う意識の変化,
- 潮紅, 油性皮膚炎, ふけ, 全身に及ぶ発疹,
- 不快感, 悪寒, 腕および脚の冷感, 退薬症候群。

ただし, このような症状が現れることはほとんどありませんが, 好ましくない影響がみられた場合には迷わず医師または薬剤師に報告してください。また, このリーフレットで言及されていない副作用にお気づきになりましたら, 医師または薬剤師にお伝えください。



過量投与

経口投与に比べて注射剤では過量投与が発生する可能性は低いと考えられますが、ここでは経口RISPERDAL[®]の過量投与に関する情報を示します。

過量投与の際には、意識低下、うとうと状態、眠気、過度の震え、過度の筋肉硬直、頻脈および低血圧などの症状が単独または複数で起こる可能性があります。心臓の電気伝導異常（QT延長）および痙攣の症例が報告されています。他の薬剤をRISPERDAL[®]と一緒に服用していると、過量投与が生じることがあります。上記の症状が現れた場合には医師に連絡してください。

過量投与が起こった場合の医師向け情報

- 患者が意識を失った場合、気道を確保すること。
- 血圧が低い場合、交感神経作用薬を投与すること。
- 心電図モニタリングを行い、病院への搬送を検討すること。



RISPERDAL[®] CONSTA[®]はどのような薬ですか？

RISPERDAL[®] CONSTA[®]はいわゆる抗精神病薬です。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]に含まれる有効成分はリスペリドンです。

RISPERDAL[®] CONSTA[®]は徐放性製剤で、リスペリドンを含む長時間作用性粉末を注射用溶液に懸濁して使用します。RISPERDAL[®] CONSTA[®]の市販用量は、リスペリドンとして12.5 mg, 25 mg, 37.5 mgまたは50 mgです。

承認取得者/製造者：

事業者記入欄

本添付文書の最終更新日：2008年10月14日

薬剤に関して知っておかなければならないこととは？

一部の薬剤とは併用してはならないため、他の薬剤を使用している場合には必ず医師または薬剤師に報告してください。

薬剤を患者さんに投与できるようになるのは、十分な試験が行われた後のことです。したがって、正しく使用した場合、すなわち以下の事項に従って使用した場合に何らかの問題が生じることはほとんどありません。

- 処方された目的のみに使用する。
- 推奨用量のみを使用する。
- 推奨期間のみにわたり使用する。

薬剤は全て子供の手の届かない場所に保管してください。

あなた自身に勧められた薬剤を他の人に譲ったり、他の人に処方された薬剤を使用することは絶対にやめてください。

薬剤は全て元の包装のまま、湿気の少ない場所で保管してください（例えば、浴室で保管するようなことは絶対にやめてください！）。

未使用の薬剤または古い薬剤は薬剤師に返却する習慣をつけてください。

もし誰かが過量の薬剤を使用した場合には、医師または中毒管理センターに連絡してください。

表 1.6-4 英国添付文書（2006年2月改訂）

SUMMARY PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Risperdal Consta ▼ 25 mg, 37.5 mg, 50 mg.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 25 mg, 37.5 mg or 50 mg risperidone.

For excipients see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release powder and solvent for suspension for injection, for intramuscular use.

Consisting of

- **Vial with powder:** White to off-white free-flowing powder
- **Pre-filled syringe of solvent:** Clear, colourless aqueous solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Risperdal Consta is indicated for the treatment of schizophrenic psychoses and other psychotic conditions, in which positive symptoms (such as hallucinations, delusions, thought disturbances, hostility, suspiciousness), and/or negative symptoms (such as blunted affect, emotional and social withdrawal, poverty of speech) are prominent. Risperdal Consta also alleviates affective symptoms (such as depression, guilt feelings, anxiety) associated with schizophrenia.

Risperdal Consta is also effective in maintaining the clinical improvement during continuation therapy in patients who have shown an initial treatment response to oral risperidone or another antipsychotic drug.

Risperdal Consta is not licensed for the treatment of behavioural symptoms of dementia (see section 4.4).

4.2. Posology and method of administration

Risperdal Consta should be administered every two weeks by deep intramuscular gluteal injection using the enclosed safety needle. Injections should alternate between the buttocks. Do not administer intravenously. For instructions for use see 6.6.

Adults

As with all anti-psychotic medications it is good clinical practice to maintain patients on the lowest effective dose which in the case of Risperdal Consta is 25 mg (intra-muscular injection) every two weeks. The maximum dose should not exceed 50 mg every two weeks.

Where patients are not stabilised on oral risperidone the recommended dose is 25 mg Risperdal Consta every two weeks. Should a dosage adjustment be required, see paragraph 4 for guidance on dose increments. Patients with no previous history of risperidone use should be pre-treated with oral Risperdal for several days as clinically feasible, to assess tolerability before the first injection.

For those patients stabilised on a fixed dose of oral risperidone for two weeks or more, the following conversion scheme should be considered. Patients treated with a dosage of 4 mg or less oral risperidone should receive 25 mg Risperdal Consta, patients treated with higher oral doses should be considered for the higher Risperdal Consta dose of 37.5 mg.

Dose increments from 25 mg to 37.5 mg or from 37.5 mg to 50 mg should be considered after a minimum of four weeks after the previous dose adjustment. The effect of this dosage adjustment on the patient's clinical status should not be anticipated earlier than three weeks after the first injection with the higher dose.

Supplementation with oral risperidone, where appropriate, with the previously used dose, should be provided during the first three weeks after the first injection with Risperdal Consta to ensure coverage until the main release phase of risperidone from the injection site has begun.

After the first three weeks of Risperdal Consta treatment, oral risperidone should be discontinued. However, if clinically appropriate, oral risperidone up to 4 mg/day can be temporarily added to the treatment with Risperdal Consta while establishing an individual patient's optimal dose. The clinical value of adding oral risperidone should be routinely reassessed and, if there is continuing need for oral supplementation, consideration should be given to increasing the dose of Risperdal Consta.

Elderly (>65 years)

The only recommended dose for this age group is 25 mg intramuscularly every two weeks. Sufficient oral risperidone cover should be ensured for at least three weeks during the lag period following the first Risperdal Consta injection (see also 5.2. for pharmacokinetic properties).

Children and adolescents

Risperdal Consta has not been studied in children and adolescents younger than 18 years.

Hepatic and renal impairment

Risperdal Consta has not been studied in hepatically and renally impaired patients, and should therefore be used with caution. If hepatically or renally impaired patients require treatment with Risperdal Consta, a starting dose of 0.5 mg b.i.d. oral risperidone is recommended during the first week. In the second week 1 mg b.i.d. or 2 mg o.d. can be given. If an oral dose of at least 2 mg daily is well tolerated, an injection of 25 mg Risperdal Consta can be administered every two weeks.

4.3. Contraindications

Risperdal Consta is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the product or the diluent (see 6.1 List of excipients).

4.4. Special warnings and special precautions for use

Elderly patients with dementia

Elderly patients with dementia treated with atypical antipsychotic drugs had an increased mortality compared to placebo in a meta-analysis of 17 controlled trials of atypical antipsychotic drugs, including Risperdal. In placebo-controlled trials with Risperdal in this population, the incidence of mortality was 4.0% for Risperdal –treated patients compared to 3.1% for placebo-treated patients. The mean age (range) of patients who died was 86 years (67-100).

In these trials treatment with furosemide plus risperidone was associated with a higher incidence of mortality compared to treatment with risperidone or furosemide alone, however, the mechanism for an interaction is unclear.

Concomitant use of risperidone with other diuretics (*mainly thiazide diuretics used in low dose*) was not associated with similar findings.

No consistent pattern for cause of death observed. Nevertheless caution should be exercised and the risks and benefits of the combination of risperidone and furosemide or co-medication with other potent diuretics considered prior to the decision to use. Irrespective of treatment, dehydration was an overall risk factor for mortality and should therefore be carefully avoided in elderly patients with dementia.

Cerebrovascular Adverse Events (CAE)

Risperdal Consta is not recommended for the treatment of behavioural symptoms of dementia because of an increased risk of cerebrovascular adverse events (including cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks).

Data from randomised clinical trials conducted in elderly (>65 years) patients with dementia indicate that there is an approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse events (including cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks) with oral risperidone, compared with placebo. Cerebrovascular adverse events occurred in 3.3% (33/989) of patients treated with risperidone and 1.2% (8/693) of patients treated with placebo. The Odds Ratio (95% exact confidence interval) was 2.96 (1.33, 7.45).

Physicians should consider carefully the risk of cerebrovascular adverse events with Risperdal (given the observations in elderly patients with dementia detailed above) before treating any patient with a previous history of CVA/TIA. Consideration should also be given to other risk factors for cerebrovascular disease including hypertension, diabetes, current smoking, atrial fibrillation, etc.

In all patients, the tolerability to oral Risperdal should have been established prior to initiation of treatment with Risperdal Consta.

Alpha-blocking activity

Due to the alpha-blocking activity of risperidone, orthostatic hypotension can occur, especially during initiation of treatment. The risk benefit of further treatment with Risperdal Consta should be assessed if clinically relevant hypotension persists.

Risperidone should be used with caution in patients with known cardiovascular disease including those associated with prolongation of the QT interval. In clinical trials, risperidone was not associated with an increase in QTc intervals. As with other antipsychotics, caution is advised when prescribing with medications known to prolong the QT interval.

If further sedation is required, an additional drug (such as a benzodiazepine) should be administered rather than increasing the dose of Risperdal Consta.

Tardive Dyskinesia/Extrapyramidal Symptoms (TD/EPS)

Drugs with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia, characterised by rhythmical involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. It has been reported that the occurrence of extrapyramidal symptoms is a risk factor for the development of tardive dyskinesia. However, in patients treated with oral

Risperdal for a minimum of 1 year, the overall severity of extrapyramidal symptoms, as well as the occurrence of new onset tardive dyskinesia was reduced compared with patients treated with classic neuroleptics. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotic drugs should be considered.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Neuroleptic malignant syndrome, characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated CPK levels, has been reported to occur with neuroleptics. In this event all antipsychotic drugs including risperidone should be discontinued.

Caution should also be exercised when prescribing risperidone to patients with Parkinson's disease since, theoretically, it may cause a deterioration of the disease.

Hyperglycemia

Hyperglycaemia or exacerbation of pre-existing diabetes has been reported in very rare cases during treatment with Risperdal. Appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus (see also section 4.8 Undesirable effects).

Other

Classical neuroleptics are known to lower the seizure threshold. Caution is recommended when treating patients with epilepsy.

As with other antipsychotics, patients should be advised of the potential for weight gain.

Acute withdrawal symptoms, including nausea, vomiting, sweating, and insomnia have very rarely been described after abrupt cessation of high doses of antipsychotic drugs. Recurrence of psychotic symptoms may also occur, and the emergence of involuntary movement disorders (such as akathisia, dystonia and dyskinesia) has been reported. Therefore gradual withdrawal is advisable.

Risperdal Consta has not been studied in children and adolescents younger than 18 years of age.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Possible interactions of risperidone with other drugs have not been systematically evaluated. Given the primary CNS effects of risperidone it should be used with caution in combination with other centrally acting drugs, including alcohol.

Risperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists.

Carbamazepine has been shown to decrease the plasma levels of the antipsychotic fraction of risperidone. A similar effect might be anticipated with other drugs which stimulate metabolising enzymes in the liver. On initiation of carbamazepine or other hepatic enzyme-inducing drugs, the dosage of risperidone should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of such drugs, the dosage of risperidone should be re-evaluated and decreased if necessary.

Phenothiazines, tricyclic antidepressants and some beta-blockers may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction. Fluoxetine and paroxetine, CYP2D6 inhibitors, may increase the plasma concentration of risperidone but less so of the active antipsychotic fraction. When concomitant fluoxetine or paroxetine is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of Risperdal. Based on *in vitro* studies, the same interaction may occur with haloperidol.

Amitriptyline does not affect the pharmacokinetics of risperidone or the active antipsychotic fraction. Cimetidine and ranitidine increase the bioavailability of risperidone, but only marginally that of the active antipsychotic fraction.

Erythromycin, a CYP 3A4 inhibitor, does not change the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction. The cholinesterase inhibitor galantamine does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction. A study of donepezil in non-elderly healthy volunteers also showed no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risperidone and the antipsychotic fraction.

When risperidone is taken together with other highly protein-bound drugs, there is no clinically relevant displacement of either drug from the plasma proteins.

Risperdal does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of valproate. In patients on long-term lithium and older/typical neuroleptic therapy, no significant change occurred in the pharmacokinetics of lithium after substitution of the concomitant neuroleptic with risperidone.

Risperidone does not affect the pharmacokinetic parameters of lithium and valproate.

See section 4.4 (Special warnings and special precautions for use) regarding increased mortality in elderly patients with dementia concomitantly receiving furosemide.

4.6. Pregnancy and Lactation

Pregnancy

Although, in experimental animals, risperidone did not show direct reproductive toxicity, some indirect, prolactin- and CNS-mediated effects were observed, typically delayed oestrus and changes in mating and nursing behaviour in rats. No teratogenic effect of risperidone was noted in any study. The safety of risperidone for use during human pregnancy has not been established. Therefore, risperidone should only be used during pregnancy if the benefits outweigh the risks.

Lactation

In animal studies, risperidone and 9-hydroxyrisperidone are excreted in the milk. It has been demonstrated that risperidone and 9-hydroxyrisperidone are also excreted in human breast milk. Therefore, women receiving risperidone should not breast feed.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Risperidone may interfere with activities requiring mental alertness. Therefore, patients should be advised not to drive or operate machinery until their individual susceptibility is known.

4.8. Undesirable effects

In the clinical trials the following undesirable effects associated with Risperdal Consta at doses within the therapeutic range have been reported:

Common (>1/100):

Weight gain, depression, fatigue and extrapyramidal symptoms. In a 1-year trial, patients who most frequently received 50 mg of Risperdal Consta once every two weeks had the largest average weight gain of 2.7 kg. The incidence of extrapyramidal symptoms in patients administered Risperdal Consta at doses up to 50 mg was comparable to that in the placebo group from a pooled analysis including non-randomised studies. Only the following EPS-related symptoms: extrapyramidal disorder, hyperkinesia, hypokinesia, bradykinesia, hyporeflexia, and tremor were reported at a higher incidence in the 50 mg dose group compared with the placebo group.

Uncommon (>0.1/100):

Weight decrease, nervousness, sleep disorder, apathy, impaired concentration, abnormal vision, hypotension, syncope, rash, pruritus, peripheral oedema, injection site reaction. Symptoms of hyperprolactinaemia such as nonpuerperal

lactation, amenorrhoea, abnormal sexual function, ejaculation failure, decreased libido and impotence.

The following have occasionally been reported: tardive dyskinesia and seizures.

Hematological variations such as increased or decreased white blood cell count have been found, likewise in some patients, increases in hepatic enzymes have been reported.

In addition, the following undesirable effects have been reported with oral risperidone; constipation, abdominal pain, rhinitis, urinary incontinence, priapism, somnolence, dizziness, insomnia, agitation, anxiety, headache, dyspepsia, nausea/vomiting, body temperature dysregulation, hyponatraemia with normal or excess body water due to either polydipsia or the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Cerebrovascular accidents have been observed during treatment with risperidone. (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Hyperglycemia and exacerbation of pre-existing diabetes have been reported in very rare cases during risperidone treatment.

Withdrawal reactions have been reported in association with antipsychotic drugs (see 4.4 Special warnings and special precautions for use).

4.9. Overdose

While overdosage is less likely to occur with parenteral than with oral medication, information pertaining to oral is presented.

Symptoms:

In general, reported signs and symptoms have been those resulting from an exaggeration of the drug's known pharmacological effects. These include drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, and extrapyramidal symptoms. In overdose, rare cases of QT-prolongation have been reported. In case of acute overdosage, the possibility of multiple drug involvement should be considered.

Treatment:

Establish and maintain a clear airway, and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring to detect possible arrhythmias.

There is no specific antidote to Risperdal. Therefore appropriate supportive measures should be instituted. Hypotension and circulatory collapse should be

treated with appropriate measures such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medication should be administered. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. Pharmacological Properties

5.1. Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group:

Risperdal Consta: antipsychotic drugs: ATC code: N05AX08.

Solvent for Risperdal Consta: solvents and diluting agents: ATC code: V07AB

Risperidone is a potent D₂ antagonist which is considered a selective monoaminergic antagonist with unique properties. It has a high affinity for serotonergic 5-HT₂ and dopaminergic D₂ receptors. Risperidone binds also to α₁-adrenergic receptors, and, with lower affinity, to H₁-histaminergic and α₂-adrenergic receptors. Risperidone has no affinity for cholinergic receptors. Although risperidone is a potent D₂ antagonist, that is considered to improve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less depression of motor activity and induction of catalepsy than classical neuroleptics. Balanced central serotonin and dopamine antagonism may reduce extrapyramidal side effect liability and extend the therapeutic activity to the negative and affective symptoms of schizophrenia.

Further information on clinical trials

The effectiveness of Risperdal Consta (25 mg and 50 mg) in the management of the manifestations of psychotic disorders (schizophrenia/schizoaffective) was established in one 12-week, placebo-controlled trial in adult psychotic inpatients and outpatients who met the DSM-IV criteria for schizophrenia. In a 12-week comparative trial in stable patients with schizophrenia, Risperdal Consta was shown to be as effective as the oral tablet formulation (Figure 1). The long-term (50 weeks) safety and efficacy of Risperdal Consta was also evaluated in an open-label trial of stable psychotic inpatients and outpatients who met the DSM-IV criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder. Over time efficacy was maintained with Risperdal Consta. The safety information is available in the safety section (Figure 2).

Figure 1. Mean total PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) score over time (12 weeks) (LOCF- Last Observation Carried Forward) in patients with schizophrenia (n= 283)

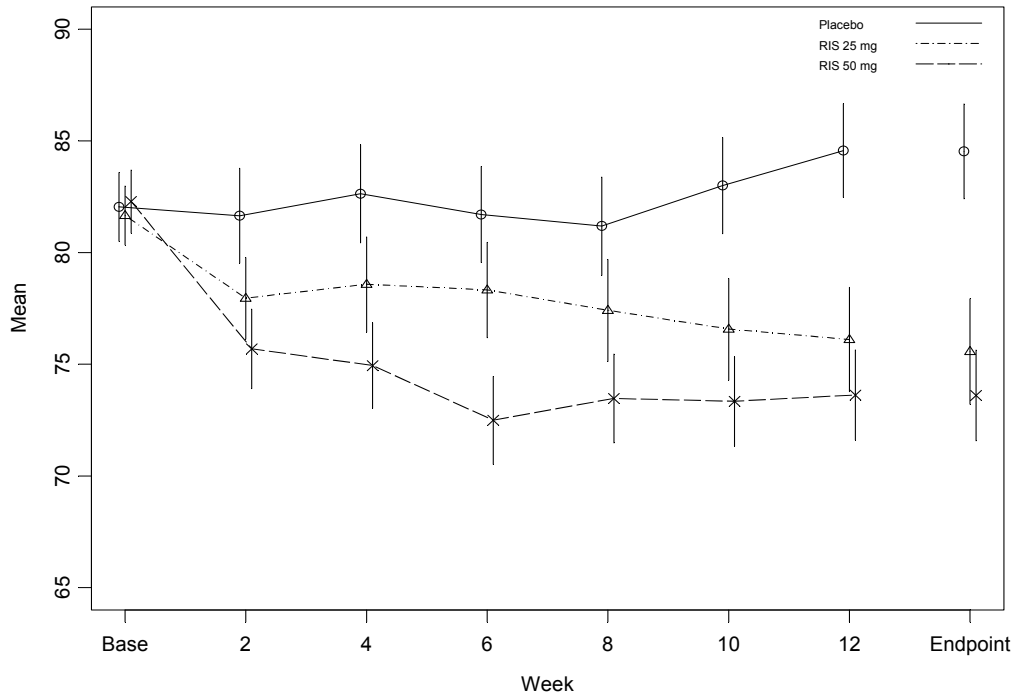
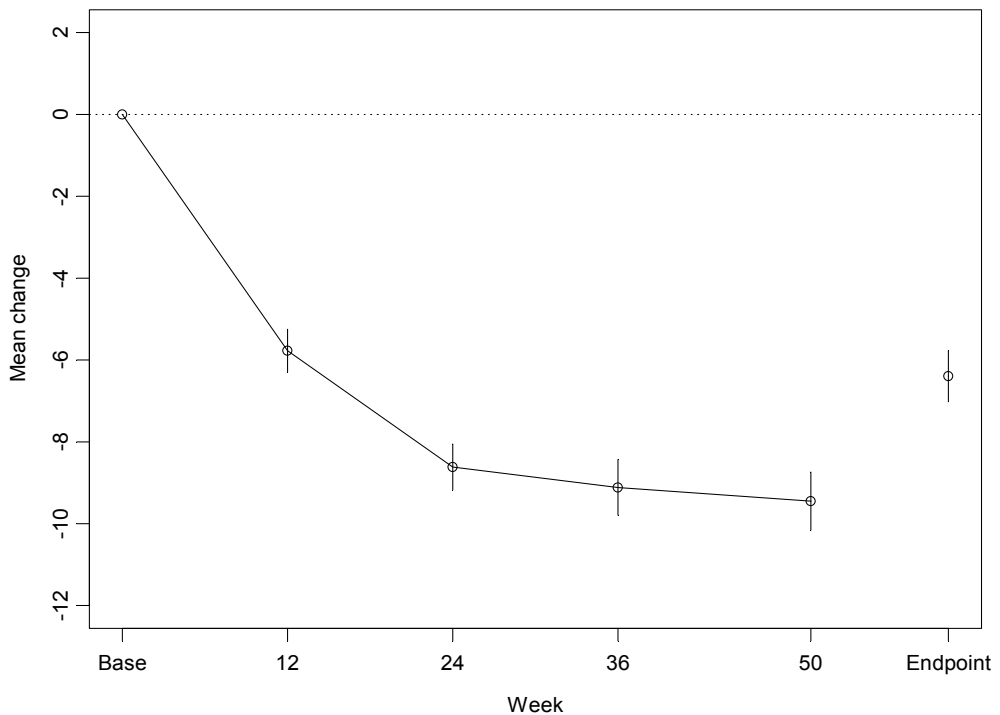


Figure 2. Mean change from baseline in total PANSS score for pooled data from patients treated with 25, 50, or 75 mg in the 50-week open-label trial (n= 667)



Negative changes indicate improvement

5.2. Pharmacokinetic properties

Risperidone is metabolised by cytochrome CYP2D6 to 9-hydroxyrisperidone which has a similar pharmacological activity as risperidone. Risperidone plus 9-hydroxyrisperidone form the active antipsychotic fraction. Another metabolic pathway of risperidone is N-dealkylation.

General characteristics of risperidone after administration of Risperdal Consta in patients

After a single i.m. injection with Risperdal Consta the release profile consists of a small initial release of drug (<1% of the dose), followed by a lag time of three weeks. Following i.m. injection the main release of drug starts from three weeks onwards, is maintained from four to six weeks and subsides by week seven. Antipsychotic supplementation should therefore be given during the first three weeks of Risperdal Consta treatment (see section 4.2).

The combination of the release profile and the dosage regimen (i.m. injection every two weeks) result in sustained therapeutic plasma concentrations. Therapeutic plasma concentrations remain until four to six weeks after the last Risperdal Consta injection. The elimination phase is complete approximately seven to eight weeks after the last injection.

The absorption of risperidone from Risperdal Consta is complete.

Risperidone is rapidly distributed. The volume of distribution is 1-2 l/kg. In plasma, risperidone is bound to albumin and α_1 -acid glycoprotein. The plasma protein binding of risperidone is 90 %, that of 9-hydroxyrisperidone is 77%.

Active moiety and risperidone clearances were 5.0 and 13.7 L/h in extensive metabolisers, and 3.2 and 3.3 L/h in poor metabolisers according to the CYP2D6 metabolic phenotype, respectively.

After repeated i.m. injections with 25 or 50 mg Risperdal Consta every two weeks, median trough and peak plasma concentrations of active moiety fluctuated between 9.9-19.2 ng/ml and 17.9-45.5 ng/ml respectively. The pharmacokinetics of risperidone are linear in the dose range of 25–50 mg injected every two weeks. No accumulation of risperidone was observed during long-term use (12 months) in patients who were injected with 25–50 mg every two weeks.

Special populations

Elderly:

In an open-label trial with Risperdal Consta, steady-state concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone in elderly patients treated up to 12 months fell within the range of values observed in non-elderly patients.

Renal Impairment:

In patients with moderate to severe renal disease treated with oral Risperdal, clearance of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone was decreased by 60%, compared with young healthy subjects. Although patients with renal impairment were not studied with Risperdal Consta, it is recommended that patients with renal impairment be carefully titrated on oral Risperdal before treatment with Risperdal Consta is initiated (See Posology and method of administration).

Hepatic Impairment:

Whereas the pharmacokinetics of oral Risperdal in subjects with liver disease were comparable to those in young healthy subjects, the mean free fraction of risperidone in plasma was increased by about 35% because of the diminished concentration of both albumin and α_1 -acid glycoprotein. Although patients with hepatic impairment were not studied with Risperdal Consta, it is recommended that patients with hepatic impairment be carefully titrated on oral Risperdal before treatment with Risperdal Consta is initiated (See Posology and Method of Administration).

Pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship

There was no relationship between the plasma concentrations of the active moiety and the change in total PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) and total ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) scores across the assessment visits in any of the phase-III trials where efficacy and safety was examined.

5.3. Preclinical safety data

Similar to the results of the (sub)chronic toxicity studies with oral risperidone in rats and dogs, the major effects of treatment with Risperdal Consta (up to 12 months of intramuscular administration) were prolactin-mediated mammary gland stimulation, male and female genital tract changes, and central nervous system (CNS) effects, related to the pharmacodynamic activity of risperidone.

Risperdal Consta administration to male and female rats for 12 and 24 months produced osteodystrophy at a dose of 40 mg/kg/2 two weeks. The effect dose for osteodystrophy in rats was on an mg/m^2 basis eight times the maximum recommended human dose and is associated with a plasma exposure two times the maximum anticipated exposure in humans at the maximum recommended dose. No osteodystrophy was observed in dogs treated for 12 months with Risperdal Consta up to 20 mg/kg every two weeks. This dose yielded plasma exposures up to 14 times the maximum recommended human dose.

There was no evidence of mutagenic potential.

As expected for a potent dopamine D₂-antagonist, in an intramuscular carcinogenicity study in Wistar Han rats (doses of 5 and 40 mg/kg every two weeks), prolactin-mediated increased incidences of endocrine pancreas, pituitary gland and adrenal medullary tumours were observed at 40 mg/kg, while mammary gland tumours were present at 5 and 40 mg/kg.

Hypercalcaemia postulated to contribute to an increased incidence of adrenal medullary tumours was observed in both dose groups. There is no evidence to suggest that hypercalcaemia might cause pheochromocytomas in humans.

Renal tubular adenomas occurred in male rats at 40 mg/kg/2 weeks but did not occur in oral carcinogenicity studies with Wistar rats or in Swiss mice; their relevance to humans is unknown. No renal tumours occurred in the low dose, the NaCl 0.9%, or the microspheres vehicle control group.

The relevance of the osteodystrophy, the prolactin-mediated tumours and of the presumed rat substrain-specific renal tumours in terms of human risk is unknown

Local irritation at the injection site in dogs and rats was observed after administration of high doses of Risperdal Consta. In a 24-month IM carcinogenicity study in rats, no increased incidence of injection site tumours was seen in either the vehicle or active drug groups.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipient(s)

Risperdal Consta

7525 DL JN1 poly-(d,l-Lactide-co-glycolide)polymer

Solvent for Risperdal Consta

citric acid anhydrous, disodium hydrogen phosphate dihydrate, polysorbate 20, carmellose sodium, sodium chloride, sodium hydroxide, water for injections.

6.2. Incompatibilities

Risperdal Consta should not be mixed or diluted with drugs or fluids other than the supplied Solvent for Risperdal Consta.

6.3. Shelf life

Risperdal Consta: 36 months.

Solvent for Risperdal Consta: 36 months.

After reconstitution: Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 6 hours at 25°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4. Special precautions for storage

The entire pack should be stored in a refrigerator. Store at 2°C to 8°C. Keep containers in the outer carton. It should not be exposed to temperatures above 25°C.

If refrigeration is unavailable, Risperdal Consta can be stored at temperatures not exceeding 25°C for no more than 7 days prior to administration.

6.5. Nature and contents of container

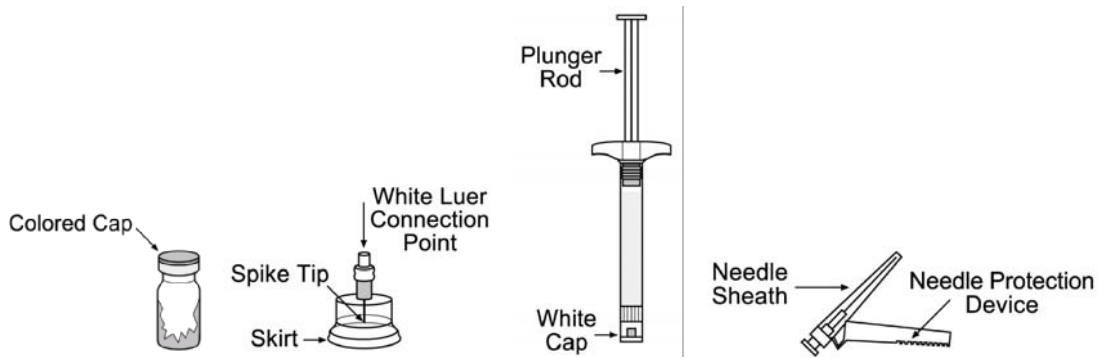
Risperdal Consta is packaged in the following container/closure configuration:

- One vial containing Risperdal Consta prolonged-release powder for suspension for injection.
- One prefilled syringe containing the Solvent for Risperdal Consta.
- One Alaris SmartSite Needle-Free Vial Access Device for reconstitution
- One Needle-Pro needle for intramuscular injection (safety 20G 2" TW needle with needle protection device). (To be used with Risperdal Consta only).

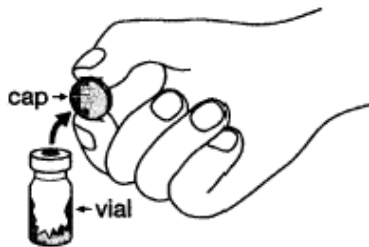
6.6. Instructions for use and handling

Instructions for Alaris SmartSite Needle-Free Vial Access Device

Risperdal Consta powder may only be suspended in the Solvent for Risperdal Consta supplied in the dose pack and must be administered with the components supplied in the dose pack.
--



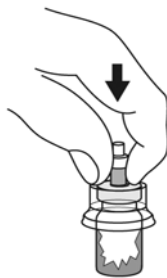
1. Remove the dose pack of Risperdal Consta from the refrigerator and allow it to come to room temperature prior to reconstitution.
2. Flip off the plastic coloured cap from the vial of Risperdal Consta.



3. Peel back the blister pouch and remove the SmartSite Needle-Free Vial Access Device by holding the white luer cap. Do **not** touch the spike tip of the access device at any time.



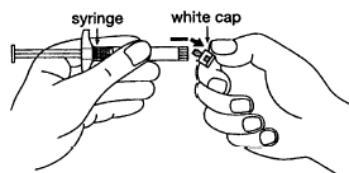
4. Press the spike tip of the SmartSite Access Device through the vial's rubber stopper until the device clicks into place.



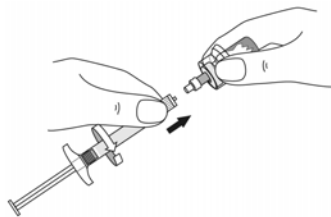
5. Swab the connection point (blue circle) of the SmartSite Access Device with preferred antiseptic prior to attaching the syringe to the SmartSite.



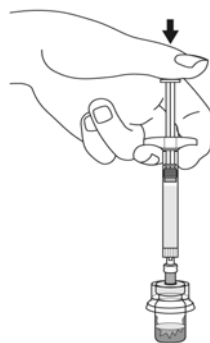
6. Open the syringe by breaking the seal of the white cap and remove the white cap together with the rubber tip cap inside.



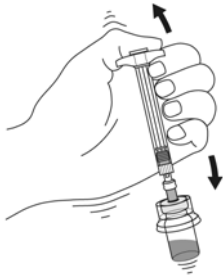
7. Press the syringe tip into the blue circle of the SmartSite Access Device (as shown in the picture below) and **twist** in a clockwise motion to ensure that the syringe is securely attached to the white luer cap of the access device. Keep the syringe and SmartSite Access Device aligned, and hold the skirt of the access device during attachment to prevent spinning.



8. Inject the entire contents (diluent) of the syringe into the vial.

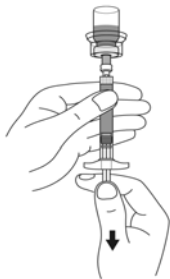


9. Shake the vial vigorously for at least 10 seconds (holding the plunger rod down with the thumb). Mixing is complete when the suspension appears uniform, thick, and milky in colour and all the powder is fully dispersed.

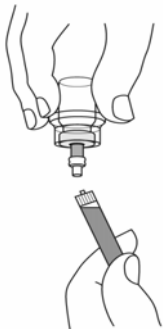


10. Do not store the vial after reconstitution or the suspension may settle.

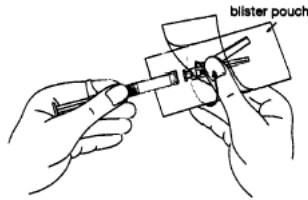
11. Invert the vial completely and slowly withdraw the suspension from the vial. For identification purposes, tear section of the vial label at the perforation and apply detached section to the syringe.



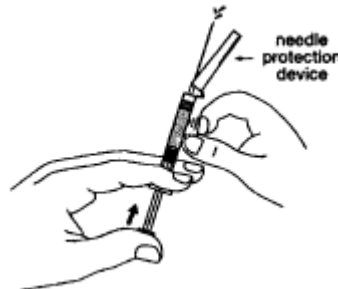
12. Unscrew the syringe from the Smartsite Access device. Discard the vial and access device appropriately.



13. Peel the blister pouch of the Needle-Pro device open half way. Grasp sheath using the plastic peel pouch.



14. Attach the luer connection of the Needle- Pro device with an easy clockwise twisting motion, to the syringe. Seat the needle firmly on the Needle-Pro device with a push and clockwise twist.
15. Prepare the patient for injection.
16. Resuspension of Risperdal Consta will be necessary prior to administration as settling will occur over time once product is reconstituted. Shake vigorously for as long as it takes to resuspend the microspheres.
17. Pull sheath away from the needle. Do not twist sheath as needle may be loosened from Needle-Pro device.
18. Tap the syringe gently to make any air bubbles rise to the top.



19. Remove air bubbles from the syringe barrel by moving the plunger rod forward with the needle in an upright position. Inject the entire content of the syringe intramuscularly into the buttock of the patient.
20. **WARNING:** To avoid a needle stick injury with a contaminated needle, do not:
- intentionally disengage the Needle- Pro device
 - attempt to straighten the needle or engage Needle- Pro device if the needle is bent or damaged
 - mishandle the needle protection device that could lead to protrusion of the needle from the needle protector sheath

21. After procedure is completed, press the needle into the sheath using a one-handed technique. Perform a one-handed technique by GENTLY pressing the sheath against a flat surface. As the sheath is pressed, the needle is firmly engaged into the sheath.



22. Visually confirm that the needle is fully engaged into the needle protection sheath.
23. Immediately discard appropriately.

ADMINISTRATION DETAILS

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag Ltd
Saunderton
High Wycombe
Buckinghamshire
HP14 4HJ
UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

Risperdal Consta 25 mg:	PL 00242/0375
Risperdal Consta 37.5 mg:	PL 00242/0376
Risperdal Consta 50 mg:	PL 00242/0377
Solvent for Risperdal Consta:	PL 00242/0382

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

8 August 2002

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

28th February 2006

11. LEGAL CATEGORY

POM

Risperdal® Consta®

risperidone

Prolonged-release Powder and Solvent for Suspension for Injection

Information for people who are given Risperdal Consta

REMEMBER – This medicine has been prescribed for **you only**.

This leaflet contains important information that applies only to Risperdal Consta. Please read it carefully all the way through and **please do not throw it away as you may need to refer to it again**.

If there is anything that you do not understand or if you need more information or advice, you should ask your pharmacist, nurse or doctor.

What is your medicine and what is it for?

The name of your medicine is Risperdal Consta, one of a group of medicines called antipsychotics. The ingredient that makes Risperdal Consta work is called risperidone. The other ingredients (excipients) are: 7525 DL JN1 poly-(d,l-lactide-co-glycolide) polymer, polysorbate 20, carmellose sodium, disodium hydrogen phosphate dihydrate, citric acid anhydrous, sodium chloride, sodium hydroxide and water.

Risperdal Consta is used to treat conditions in adults, which affect the way you think, feel and/or act. These conditions may cause symptoms such as confusion, hallucinations (e.g. hearing, seeing or sensing things which are not there), delusions, unusual suspiciousness, emotional and social withdrawal. With these conditions you may also feel depressed, guilty, anxious or tense.

Risperdal Consta is available in three different doses (25 mg, 37.5 mg or 50 mg) for injection into the muscle in your buttock every two weeks.

It is supplied as a pack that contains everything needed to mix and administer it:

- A small bottle containing white powder (within this powder risperidone is attached to other particles which help to release the risperidone once it is injected into the body)
- A syringe prefilled with liquid to be added to the powder
- Needle-free access device for reconstitution
- One needle for reconstitution and administration

Who has made your medicine?

The manufacturers are Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium and McGregor Cory Ltd, Banbury, UK. The licence holder is Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire HP14 4HJ, UK.

When should Risperdal Consta not be used?

You will not be given Risperdal Consta if you have ever had an allergic reaction to risperidone or any of the other ingredients listed in the 'What is your medicine and what is it for?' section above. An allergic reaction may be recognised as a rash,

itching, swollen face or lips, or shortness of breath. You should tell your doctor if this has happened to you.

Before you receive Risperdal Consta

You should tell your doctor if:

- You are pregnant, trying to become pregnant, or breast feeding. You should not breast feed if you are using Risperdal Consta.

Ask your doctor for advice if:

- You suffer from heart or blood vessel disease, liver or kidney disease, epilepsy or dementia.

- You suffer from and/or are taking medicines for Parkinson's Disease (levodopa or other dopamine agonists). Your doctor will decide if you can use Risperdal Consta and if the dose will need to be altered.

- You have had a stroke or transient ischaemic attack (temporary reduction in blood flow to the brain)

You should also tell your doctor if you have other risk factors for blood vessel disease, for example you have high blood pressure, diabetes, or you smoke or have a heart disorder called atrial fibrillation.

Tell your doctor if you are taking furosemide. Furosemide is a drug which is sometimes used to treat high blood pressure, or to treat swelling of parts of the body caused by the build-up of too much fluid. Studies in elderly patients have shown that taking Risperdal in combination with furosemide may be harmful.

Always tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking any other medicines, even those you have bought yourself, because taking some medicines together can be harmful.

If you are taking any of the following, using Risperdal Consta as well may make you feel more drowsy:

- Medicines taken for anxiety or to help you to sleep (tranquillisers)
- Certain painkillers
- Some antihistamines (such as chlorpheniramine)
- Certain antidepressants.

Only take these medicines while you are on Risperdal Consta if your doctor says that you can.

If you are starting or stopping taking the following drugs you should speak with your doctor:

- Carbamazepine, commonly used to treat epilepsy or facial neuralgia
- Fluoxetine or paroxetine (medicines for treating depression)
- Haloperidol (a medicine with similar uses to risperidone)
- These may change the effect of Risperdal Consta, and so you may need a different dose.

Tell your doctor if you are taking:

- Phenothiazines (medicines taken for anxiety or to help you sleep)
- Tricyclic anti-depressants
- Beta-blockers (medicines for raised blood pressure)

Risperidone does not interact with lithium or valproate.

Treatment with Risperdal Consta will not be started until it is known that you can tolerate Risperdal treatment by mouth (tablets or oral solution).

While using Risperdal Consta

- You should be careful how much alcohol you drink. The combined effect of Risperdal Consta and alcohol might make you feel drowsy.
- Risperdal Consta might change your alertness so you should not drive or operate machinery until the doctor sees how the injection affects you.
- If you have diabetes or you have a risk of getting diabetes, your doctor may check your blood sugar levels while you are receiving Risperdal Consta. (See also "If you think your medicine makes you feel ill").

How to use Risperdal Consta

Risperdal Consta should be given only after the powder has been mixed with the liquid in the syringe. (The last section of this leaflet contains instructions for your doctor or nurse on how they should do this.)

Risperdal Consta should then be injected into one buttock. Next time the injection will be given into the other buttock, and so on.

The usual dose of Risperdal Consta is 25 mg, once every 2 weeks. In some cases, your doctor might decide to administer a higher dose. You will only have an injection every two weeks.

The injection will not start to take effect for three weeks (because the active ingredient takes time to be released from the injection site) and so you will need extra medication during this time. You should discuss with your doctor how best to do this.

Depending on how well the treatment is working, your doctor may decide to adjust the dose of Risperdal Consta or to add oral Risperdal (tablets or solution) for a short time.

You should not be given more than 50 mg Risperdal Consta every two weeks. If you need extra oral Risperdal, you should not take more than 4 mg per day.

If you are aged over 65 years, you should be treated with 25 mg of Risperdal Consta.

Do not stop your treatment just because you feel better. It is important that you carry on using Risperdal Consta for as long as your doctor has told you to.

If you stop taking Risperdal Consta, you should do so gradually, especially if you have been taking a high dose, unless your doctor has told you otherwise. Stopping treatment suddenly may cause effects such as feeling sick, vomiting, sweating, sleeplessness, muscle stiffness or jerky movements, or your original medical problem may come back. Always follow your doctor's instructions carefully.

If you miss an injection you should tell your doctor or nurse because it should be given as soon as possible.

If you think that you have been given more than you should have, or if you think that you have been given more than one injection every two weeks, contact a doctor or hospital straight away.

If you think your medicine makes you feel ill

There are usually few side effects when Risperdal Consta is used in the way your doctor, nurse or pharmacist has described. Do not be alarmed by this list of possible side effects. You may not have any of them.

Side effects which may occur are:

Depression, fatigue and weight gain. Also trembling, hyperactivity, pronounced muscle stiffness, excess saliva or slowness of movement.

Uncommon side effects which may occur are:

Weight loss, nervousness, sleep disorders (feeling sleepy, or not being able to sleep), apathy, concentration difficulties, blurred vision, lowered blood pressure, fainting, skin rash, itching, swelling of the ankles, inappropriate milk secretion, menstruation disorders, ejaculation failure, decreased libido, sexual potency problems, redness and itching at the site of the injection.

Occasionally tardive dyskinesia (uncontrollable jerky movements), seizures (convulsions) and an illness consisting of fever, faster breathing, sweating, muscle stiffness and reduced consciousness have been reported. If any of these occur, contact a doctor at once and tell him or her that you were given Risperdal Consta.

Rarely, changes in blood cell count, and increases in liver enzymes have been reported.

The following extra undesired effects have been reported with Risperdal tablets and liquid: constipation, stomach ache, blocked or itchy nose, leakage of urine, continuous erection of the penis, agitation, anxiety, headache, indigestion, feeling or being sick (nausea or vomiting), dizziness or a desire to drink large amounts of water (leading to water intoxication).

You may experience a slight fall in blood pressure in the early stages of the treatment, resulting in dizziness. This will usually pass off by itself.

You may also experience changes in your heart rhythm or marked changes in your body temperature or uncontrollable movements, mainly of the face or tongue. If any of these occurs, contact your doctor as soon as possible.

Occasionally strokes or transient ischaemic attacks may occur in people taking Risperdal. If you experience sudden weakness or numbness of the face, arms or legs, especially on one side, or instances of slurred speech, seek medical attention.

Very rarely, cases of raised blood sugar and worsening of diabetic symptoms have been reported. See your doctor if you experience symptoms, such as excessive thirst or urination.

Tell your doctor or pharmacist if you notice these or any other side effects.

Please also refer to the “While using Risperdal Consta” section above.

How to store Risperdal

As with all medicines, Risperdal Consta should be kept in a safe place where children cannot see or reach it. Keep the entire pack of Risperdal Consta in a refrigerator (between 2 and 8°C). Do not store the contents out of the carton.

Do not use the injection after the expiry date printed on the packaging.

Always return any left-over medicines to your pharmacist. Only keep them if your doctor tells you to.

This leaflet was revised in February 2006.

® registered trademark

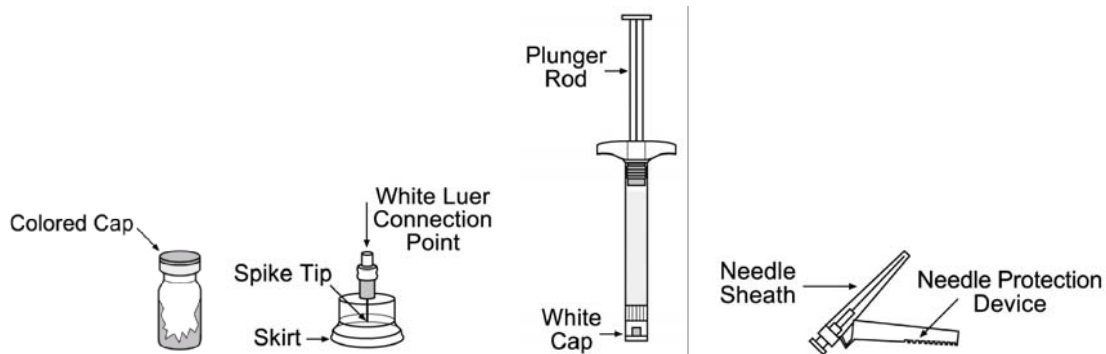


JANSSEN-CILAG Ltd

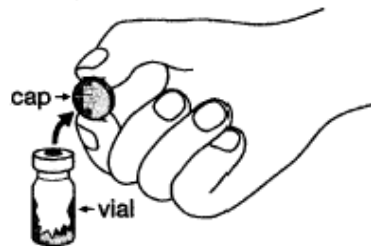
Information for the person administering RISPERDAL CONSTA

Instructions for use and handling

Risperdal Consta powder may **only** be suspended in the Solvent for Risperdal Consta supplied in the dose pack and must be administered with the components supplied in the dose pack.



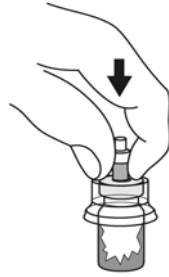
1. Remove the dose pack of Risperdal Consta from the refrigerator and allow it to come to room temperature prior to Risperdal Consta constitution.
2. Flip off the plastic coloured cap from the vial of Risperdal Consta.



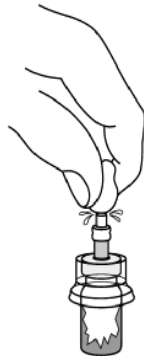
3. Peel back the blister pouch and remove the SmartSite[®] Needle-Free Vial Access Device by holding the white luer cap. Do **not** touch the spike tip of the access device at any time.



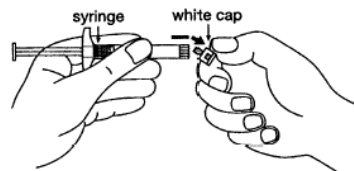
4. Press the spike tip of the SmartSite Access Device through the vial's rubber stopper until the device clicks into place.



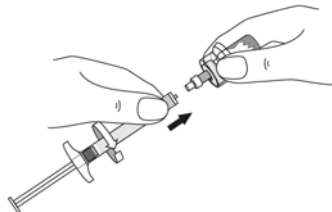
5. Swab the connection point (blue circle) of the SmartSite Access Device with preferred antiseptic prior to attaching the syringe to the SmartSite.



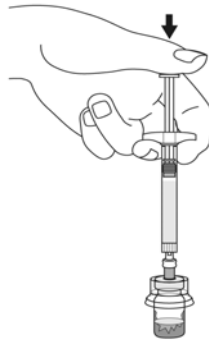
6. Open the syringe by breaking the seal of the white cap and remove the white cap together with the rubber tip cap inside.



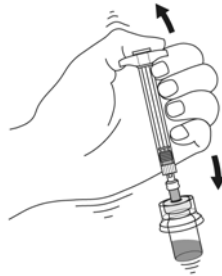
7. Press the syringe tip into the blue circle of the SmartSite Access Device (as shown in the picture below) and **twist** in a clockwise motion to ensure that the syringe is securely attached to the white luer cap of the access device. Keep the syringe and SmartSite Access Device aligned, and hold the skirt of the access device during attachment to prevent spinning.



8. Inject the entire contents (diluent) of the syringe into the vial.

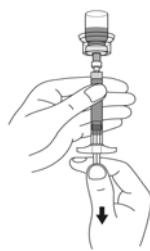


9. Shake the vial vigorously for at least 10 seconds (holding the plunger rod down with the thumb). Mixing is complete when the suspension appears uniform, thick, and milky in color and all the powder is fully dispersed.

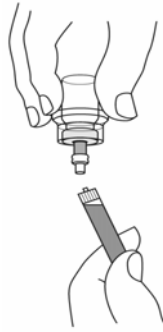


10. Do not store the vial after reconstitution or the suspension may settle.

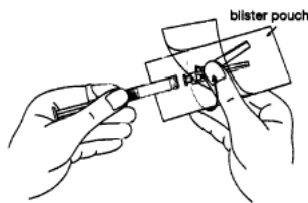
11. Invert the vial completely and slowly withdraw the suspension from the vial. For identification purposes, tear section of the vial label at the perforation and apply detached section to the syringe.



12. Unscrew the syringe from the Smartsite Access device. Discard the vial and access device appropriately.



13. Peel the blister pouch of the Needle-Pro[®] device open half way. Grasp sheath using the plastic peel pouch.



14. Attach the luer connection of the Needle- Pro device with an easy clockwise twisting motion, to the syringe. Seat the needle firmly on the Needle-Pro device with a push and clockwise twist.
15. Prepare the patient for injection.
16. Resuspension of Risperdal Consta will be necessary prior to administration as settling will occur over time once product is reconstituted. Shake vigorously for as long as it takes to resuspend the microspheres.
17. Pull sheath away from the needle. Do not twist sheath as needle may be loosened from Needle-Pro device.
18. Tap the syringe gently to make any air bubbles rise to the top.



19. Remove air bubbles from the syringe barrel by moving the plunger rod forward with the needle in an upright position. Inject the entire content of the syringe intramuscularly into the buttock of the patient.
20. **WARNING:** To avoid a needle stick injury with a contaminated needle, do not:
- Intentionally disengage the Needle- Pro device

- Attempt to straighten the needle or engage Needle- Pro device if the needle is bent or damaged
- Mishandle the needle protection device that could lead to protrusion of the needle from the needle protector sheath

21. After procedure is completed, press the needle into the sheath using a one-handed technique. Perform a one-handed technique by GENTLY pressing the sheath against a flat surface. As the sheath is pressed, the needle is firmly engaged into the sheath.



22. Visually confirm that the needle is fully engaged into the needle protection sheath.
23. Immediately discard appropriately.



JANSSEN-CILAG Ltd
Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire
HP14 4HJ, UK

表 1.6-5 英国添付文書（2006 年 2 月改訂）和訳

製品特性概要

1. 医薬品の名称

Risperdal Consta 25 mg , 37.5 mg , 50 mg。

2. 定性的及び定量的組成

各バイアルはリスペリドン 25 mg , 37.5 mg 又は 50 mg を含有する。
添加物については、セクション 6.1 を参照。

3. 剤形

筋肉内投与用の徐放性粉末と懸濁用液。

本製品は以下のものから構成される。

- 粉末入りバイアル：白色～微黄白色の流動性粉末
- 溶媒入りプレフィルドシリンジ：無色澄明な水溶液

4. 臨床特性

4.1. 適応症

Risperdal Consta は、陽性症状（幻覚、妄想、思考障害、敵意、疑い深さなど）及び/又は陰性症状（情動鈍麻、感情的・社会的引きこもり、発語の乏しさなど）を呈する統合失調症ならびにその他の精神病的疾患の治療に適用される。また、Risperdal Consta は、統合失調症に伴う情動症状（抑うつ、罪責感、不安など）の軽減にも適用される。

Risperdal Consta は、リスペリドン経口剤又は別の抗精神病薬に対して初期治療反応を示した患者の継続治療において、臨床改善を維持するのにも有効である。

Risperdal Consta は、認知症の行動症状の治療を適応症とした認可を受けていない（セクション 4.4 参照）。

4.2. 用法及び用量

Risperdal Consta は、2 週間隔で同梱されている安全針を用いて臀部筋肉内深部に投与する。投与は左右の臀部筋に交互に行うこと。静脈内投与しないこと。調製方法の説明については、セクション 6.6 を参照。

成人

全ての抗精神病薬と同様に、臨床診療上、最小有効量で患者を維持管理することが適切である。Risperdal Consta の場合、最小有効量は 25 mg2 週間隔投与（筋肉内投与）である。最大用量が 50 mg2 週間隔投与を超えないようにすること。

リスペリドン経口剤で患者の症状が安定しない場合、Risperdal Consta の推奨用量は 25 mg 2 週間隔投与である。用量調節が必要な場合の増量幅に関するガイダンスについては、パラグラフ 4 を参照。過去にリスペリドンを使用したことのない患者の場合、臨床的に可能であれば、数日間にわたりリスパダール経口剤を用いて前治療を行い、初回投与前に忍容性について評価すべきである。

一定用量のリスペリドン経口剤で 2 週間以上にわたり安定していた患者の場合、以下の切り替え方法を考慮すること。4 mg 以下のリスペリドン経口剤にて治療を受けていた患者には、25 mg の Risperdal Consta を投与し、これより高用量のリスペリドン経口剤にて治療を受けていた患者には、37.5 mg の Risperdal Consta からの投与を考慮すること。

25 mg から 37.5 mg 又は 37.5 mg から 50 mg に増量する場合、それ以前の用量調節後、最低 4 週間以上経過してから検討すること。増量して最初の投与から 3 週間は、患者の臨床状態に対するこの用量調節の効果は期待できない。

Risperdal Consta の初回投与後最初の 3 週間にわたり、注射部位からのリスペリドンの主要な放出が始まるまで、確実に治療濃度が維持されるように、適宜、前に使用していた用量のリスペリドン経口剤を継続投与することを考慮する。

Risperdal Consta を用いる治療の最初の 3 週間が経過したら、リスペリドン経口剤の投与は中止すること。しかしながら、臨床上適切であれば、個々の患者の至適用量を確立するまでの間、一時的に最大 4 mg/日のリスペリドン経口剤を追加することができる。リスペリドン経口剤を追加することの臨床的意義については、定期的に再評価し、経口剤の投与を継続する必要がある場合、Risperdal Consta の用量を増量することを考慮する。

高齢者 (> 65 歳)

この年齢層の唯一の推奨用量は 25 mg 2 週間隔筋肉内投与である。少なくとも初回 Risperdal Consta 投与後のラグ期間である最初の 3 週間にわたり、十分なリスペリドン経口剤を継続投与すべきである（薬物動態特性については、セクション 5.2 も参照）。

小児及び青年

小児及び 18 歳未満の青年を対象とした Risperdal Consta の試験は実施されていない。

肝機能及び腎機能障害のある患者

肝機能及び腎機能障害のある患者を対象とした Risperdal Consta の試験は実施されていないため、このような患者には慎重に使用すること。肝機能又は腎機能障害のある患者が Risperdal Consta を用いる治療を必要とする場合、1 週目の開始用量としてリスペリドン経口剤 0.5 mg 1 日 2 回投与が推奨される。2 週目には、1 mg 1 日 2 回投与又は 2 mg 1 日 1 回投与が可能である。最低 2 mg/日の経口投与に忍容性を示した場合に、Risperdal Consta 25 mg の 2 週間隔投与が可能である。

4.3. 禁忌

本製品又は懸濁用液に対する過敏症の既往歴がある患者に Risperdal Consta を投与しないこと（セクション 6.1「添加物一覧」を参照）。

4.4. 特別な警告及び特別な使用上の注意

高齢認知症患者

リスパダールを含む非定型抗精神病薬に関する比較対照試験 17 試験で得られたデータを用いて実施したメタアナリシスにおいて、非定型抗精神病薬で治療を受けた高齢認知症患者では、プラセボ群の患者に比べて、死亡率が高かった。高齢認知症患者を対象としたリスパダールのプラセボ対照試験における死亡率は、リスパダール治療患者で 4.0%、プラセボ治療患者で 3.1%であった。死亡した患者の平均年齢（範囲）は 86（67～100）歳であった。

これらの臨床試験において、フロセミド+リスペリドン併用治療では、リスペリドン又はフロセミド単独治療に比べて死亡率が上昇したが、相互作用メカニズムは不明である。リスペリドンと他の利尿薬（主として低用量のチアジド系利尿薬）を併用しても類似した所見は認められなかった。

死亡原因に関する一貫した傾向は認められなかった。しかしながら、注意を払うとともに使用を決定する前にリスペリドンとフロセミド又は他の強力な利尿薬を併用したときのリスクとベネフィットについて比較考慮すること。治療に関係なく、水分欠乏は死亡に関する危険因子であるため、高齢認知症患者では脱水状態にならないように注意すること。

脳血管性有害事象 (CAE)

脳血管性有害事象（脳血管発作及び一過性虚血発作を含む）のリスクが上昇することから、認知症の行動症状の治療に Risperdal Consta は推奨されない。

高齢（> 65 歳）認知症患者を対象として実施したランダム化臨床試験で得られたデータから、プラセボ群と比較して、リスペリドン経口投与群で脳血管性有害事象（脳血管発作及び一過性虚血発作を含む）のリスクが約 3 倍上昇することが示されている。脳血管性有害事象の発生率は、リスペリドン治療患者で 3.3%（33/989）、プラセボ治療患者で 1.2%（8/693）であり、オッズ比（95% 信頼区間）は 2.96（1.33, 7.45）であった。

（高齢認知症患者において上記で詳述した所見が得られていることから、）脳血管発作/一過性虚血発作の既往歴のある患者の治療を行う前に、医師はリスパダール投与による脳血管性有害事象リスクについて慎重に考慮する必要がある。また、高血圧、糖尿病、喫煙、心房細動など、脳血管疾患に関する他の危険因子についても考慮する必要がある。

全ての患者において、Risperdal Consta 治療を開始する前に、リスパダール経口剤に対する忍容性を確認しておくべきである。

α遮断作用

リスペリドンにはα遮断作用があるため、特に治療開始時に起立性低血圧が誘発される可能性がある。臨床的に問題となる低血圧が持続する場合、Risperdal Consta を用いる治療を継続したときのリスクとベネフィットについて評価すること。

QT 間隔延長を伴う心血管疾患を含めて、心血管疾患に罹患していることが明らかになっている患者には慎重にリスペリドンを使用すること。臨床試験において、リスペリドンと QTc 間隔延長の間に関連性は認められなかった。他の抗精神病薬同様、QT 間隔を延長させることが知られている薬剤とともに処方する際には注意が必要である。

強力な鎮静が必要な場合、Risperdal Consta の用量を増加させるのではなく、別の薬剤（ベンゾジアゼピン系薬剤など）を追加投与すべきである。

遅発性ジスキネジー/錐体外路症状 (TD/EPS)

ドパミン受容体拮抗作用のある薬剤は、主に舌や顔の律動的不随意運動を特徴とする遅発性ジスキネジーが誘発されることがある。錐体外路症状の発現は遅発性ジスキネジーの危険因子であると報告されている。しかしながら、リスパダール経口剤での治療を1年以上受けた患者では、定型抗精神病薬を用いる治療を受けた患者に比べて、錐体外路症状の重症度及び新たな遅発性ジスキネジーの発生率が低下した。遅発性ジスキネジーの症状又は徴候が現れた場合、全ての抗精神病薬の中止を検討すること。

悪性症候群 (NMS)

抗精神病薬によって、高体温、筋硬直、自律神経不安定症、意識変容及びクレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) 上昇を特徴とする悪性症候群が発現すると報告されている。このような事象が発現した場合、リスペリドンを含む全ての抗精神病薬の中止を検討すること。

リスペリドンによってパーキンソン病の悪化が誘発される可能性があるため、パーキンソン病患者にリスペリドンを処方する場合にも注意が必要である。

高血糖

リスパダールを用いる治療中、非常に稀に高血糖又は既存糖尿病の増悪が報告されている。糖尿病患者及び糖尿病を発現する危険因子のある患者では、適切な臨床モニタリングを行うことが推奨される（セクション 4.8「副作用」も参照）。

その他

定型抗精神病薬は痙攣閾値を低下させることが知られている。てんかん患者を治療する際には注意を払うことが推奨される。

他の抗精神病薬同様、体重が増加する可能性があることを患者に説明しておくこと。

高用量の抗精神病薬の投与を突然中止した後、非常に稀に悪心、嘔吐、発汗、不眠症を含む急性退薬症状が報告されている。精神症状が再発することもあり、(アカシジア、ジストニー、ジスキネジーなどの)不随意運動障害の発現が報告されている。従って、徐々に退薬することが推奨される。

小児及び 18 歳未満の青年を対象とした Risperdal Consta の試験は実施されていない。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の形の相互作用

リスペリドンと他の薬剤との間で起こり得る相互作用について、体系的な検討は行われていない。リスペリドンは主として中枢神経系に作用することから、アルコールを含めて他の中枢神経系作用薬と併用する際には注意が必要である。

リスペリドンはレボドパ及び他のドパミン作動薬の作用に拮抗することがある。

カルバマゼピンはリスペリドンの活性成分の血漿中濃度を低下させることが明らかになっている。肝薬物代謝酵素を誘導する他の薬剤と併用した場合にも同様の作用が起こる可能性がある。カルバマゼピン又は他の肝薬物代謝酵素誘導剤の投与を開始する際には、リスペリドンの用量を見直し、必要に応じて増量すること。逆に、このような薬剤の投与を中止する際には、リスペリドンの用量を見直し必要に応じて減量すること。

フェノチアジン、三環系抗うつ薬及びある種の β 遮断薬はリスペリドンの血漿中濃度を上昇させる可能性があるが、活性成分の濃度は上昇させない。CYP2D6 阻害作用を示すフルオキセチン及びパロキセチンは、リスペリドンの血漿中濃度を上昇させる可能性があるが、活性成分の濃度はそれほど上昇させない。フルオキセチン又はパロキセチンの併用投与を開始又は中止する場合、医師はリスパダールの用量について再評価する必要がある。*in vitro* 試験から判断して、ハロペリドールでも同様の相互作用が生じる可能性がある。アミトリプチリンはリスペリドン又は活性成分の薬物動態に影響しない。シメチジン及びラニチジンはリスペリドンの生物学的利用率を上昇させるが、活性成分の生物学的利用率はごくわずかに上昇するだけである。CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシンはリスペリドン及び活性成分の薬物動態を変化させない。コリンエステラーゼ阻害薬であるガランタミンはリスペリドン及び活性成分の薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を示さない。非高齢健常者を対象としたドネベジルでの試験でも、リスペリドン及び活性成分の薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが明らかになっている。

リスペリドンと他のタンパク結合率の高い薬剤を併用しても、臨床的に問題となる血漿タンパク結合の置換はいずれの薬剤についても起こらない。

リスパダールはバルプロ酸の薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが明らかになっている。リチウムと旧型/定型抗精神病薬を用いる長期治療を受けている患者において、併用抗精神病薬をリスペリドンに置換しても、リチウムの薬物動態に有意な変化は生じない。

リスペリドンはリチウム及びバルプロ酸の薬物動態パラメータに影響しない。

フロセミドの併用投与を受けた高齢認知症患者での死亡率上昇については、セクション 4.4「特別な警告及び特別な使用上の注意」を参照。

4.6. 妊婦及び授乳婦

妊婦

実験動物において、リスペリドンに直接的な生殖毒性は観察されなかったが、プロラクチン及び中枢神経系を介する間接的作用、その典型的なものとして、ラットの発情遅延や交尾・授乳行動の変化などが観察された。いずれの試験においても、リスペリドンに催奇形性作用は認められなかった。ヒトにおいて、リスペリドンを妊娠中に使用したときの安全性は確立されていない。従って、妊娠中の使用はベネフィットがリスクを上回ると判断される場合に制限すること。

授乳婦

動物試験において、リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの乳汁移行が認められている。また、リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンはヒト乳汁中にも分泌されることが確認されている。従って、リスペリドン投与を受けている女性は授乳を控えるべきである。

4.7. 車の運転及び機械類の操作能力に対する影響

リスペリドンは集中力を必要とする作業の妨げになる可能性がある。従って、個々の感受性が明らかになるまで、車の運転や機械類の操作に従事しないよう患者に助言する必要がある。

4.8. 副作用

臨床試験において、治療用量範囲内の Risperdal Consta に関連して以下の副作用が報告されている。

頻度の比較的高いもの (>1/100):

体重増加、うつ病、疲労及び錐体外路症状。1年間試験において、Risperdal Consta 50 mg の 2 週間隔投与の頻度が最も高かった患者で最大の体重増加が認められ、平均で 2.7 kg であった。非ランダム化試験を含むプール解析において、最大 50 mg の Risperdal Consta 投与を受けた患者における錐体外路症状発生率はプラセボ投与を受けた患者と同等であった。プラセボ群に比べて 50 mg 投与群で高い発生率で報告された EPS 関連症状は、錐体外路障害、運動亢進、運動低下、運動緩慢、反射低下及び振戦のみであった。

頻度の比較的低いもの (>0.1/100):

体重減少，神経過敏，睡眠障害，無感情，集中力障害，視力障害，低血圧，失神，皮疹，そう痒症，末梢性浮腫，注射部位反応。非産褥性乳汁分泌や無月経，性功能異常，射精不能，リビドー減退及びインポテンスなどの高プロラクチン血症症状。

ときに遅発性ジスキネジーや痙攣発作が報告されている。

白血球数の増加又は減少のような血液学的検査値変動が認められており，同様に，一部の患者で肝酵素上昇が報告されている。

さらに，リスペリドンの経口投与に関連して以下の副作用，すなわち，便秘，腹痛，鼻炎，尿失禁，持続勃起，傾眠，浮動性めまい，不眠症，激越，不安，頭痛，消化不良，悪心/嘔吐，体温調節障害，体液正常型低ナトリウム血症又は多飲又は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）による体液貯留型低ナトリウム血症が報告されている。リスペリドンを用いる治療中に脳血管発作が認められている。（セクション 4.4「特別な警告及び特別な使用上の注意」を参照）。

リスペリドン治療中，非常に稀に，高血糖又は既存糖尿病の増悪が報告されている。

抗精神病薬に関連して退薬反応が報告されている（セクション 4.4「特別な警告及び特別な使用上の注意」を参照）。

4.9. 過量投与

経口投与に比べて非経口投与では，過量投与が発生する可能性は低いが，経口投与に関連する情報を示す。

症状：

一般的に，報告された徴候や症状は本剤の既知の薬理作用が過剰に発現したことによるものである。このような症状には，眠気や鎮静，頻脈や低血圧，錐体外路症状が含まれる。過量投与において，稀に QT 間隔延長が報告されている。急性過量投与の際には，複数の薬剤が関与している可能性があることを考慮する必要がある。

治療：

気道を確保し，酸素の供給と換気を十分に行うこと。速やかに心血管系モニタリングを開始し，不整脈がないかどうか確認するための継続的心電図モニタリングを実施すること。

リスパダールに特別な解毒薬は存在しない。従って，適切な対症療法を開始すること。低血圧及び循環虚脱については，静脈内輸液及び/又は交感神経作用薬のような適切な措置を用いて治療すること。重度錐体外路症状が発現した場合，抗コリン作動薬を投与すること。患者が回復するまで綿密な医学的監視及びモニタリングを継続すること。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：

Risperdal Consta：抗精神病薬：ATCコード：N05AX08

Risperdal Consta 用懸濁用液：溶媒及び希釈剤：ATCコード：V07AB

リスペリドンは強力な D₂ 受容体拮抗薬であるとともに、固有の特性を有する選択的モノアミン拮抗薬でもある。本剤はセロトニン 5-HT₂ 受容体及びドパミン D₂ 受容体に対して高い親和性を示す。また、リスペリドンは α₁ アドレナリン受容体に結合するとともに、これより親和性は低い、H₁ ヒスタミン受容体及び α₂ アドレナリン受容体にも結合する。リスペリドンはコリン受容体には結合親和性を示さない。リスペリドンは強力な D₂ 受容体拮抗薬であり、統合失調症の陽性症状を改善すると考えられるが、運動活性の抑制及びカタレプシーの誘導作用は定型抗精神病薬に比べて弱い。バランスのとれた中枢性セロトニン及びドパミン拮抗作用を示すことから、錐体外路系副作用を誘発する傾向が低く、統合失調症の陰性症状及び感情症状に対しても治療効果がある。

臨床試験に関する追加情報

統合失調症に関する DSM-IV 基準を満たす入院及び外来成人精神病患者を対象とした 12 週間プラセボ対照臨床試験において、精神病性障害(統合失調症/統合失調感情障害)の症状管理に Risperdal Consta (25 mg 及び 50 mg) が有効であることが確認された。症状の安定した統合失調症患者を対象とした 12 週間比較試験において、Risperdal Consta が経口錠と同程度に有効であることが明らかになった(図 1)。統合失調症又は統合失調感情障害に関する DSM-IV 基準を満たす入院及び外来の症状の安定した精神病患者を対象としたオープンラベル試験において、Risperdal Consta の長期(50 週間)安全性及び有効性についても評価が行われた。Risperdal Consta では長期間の有効性が持続した。安全性情報は安全性のセクションに示す(図 2)。

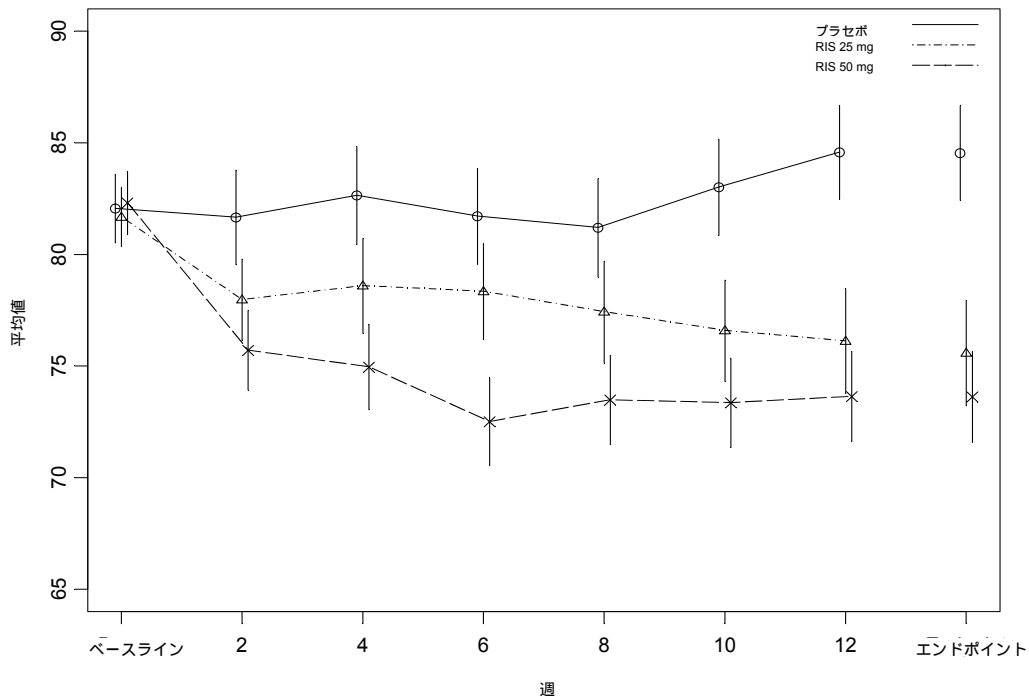
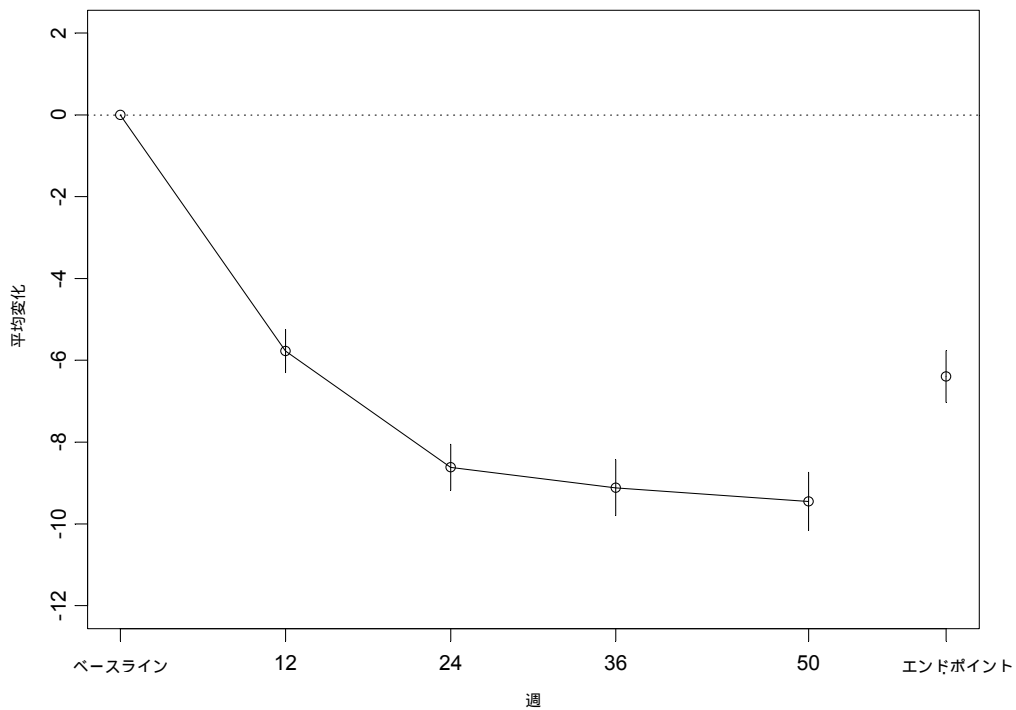


図 1. 統合失調症患者における PANSS(陽性・陰性症状評価尺度)総スコア平均値の経時変化(12週間)(LOCF法 - 最終観測値で欠測値を補完する方法)(n = 283)



マイナスの変化は改善を示す

図 2. 50週間オープンラベル試験で 25, 50 又は 75 mg の治療を受けた患者から得られたプールデータにおける PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化 (n = 667)

5.2. 薬物動態特性

リスペリドンはチトクローム CYP2D6 によってリスペリドンと類似した薬理活性を示す 9-ヒドロキシリスペリドンに代謝される。リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンが活性成分を構成する。もう 1 つのリスペリドンの代謝経路は N-脱アルキル化である。

患者に Risperdal Consta を投与した後の全般的リスペリドン特性

Risperdal Consta を単回筋肉内投与すると、小規模な初期放出（投与量の 1%未満）がみられ、3 週間のラグタイムが続く。筋肉内投与後の主要薬物放出は 3 週間後に始まり、4 週間後から 6 週間後まで維持され、7 週間後までに消失する。従って、Risperdal Consta 初回投与後 3 週間にわたり、抗精神病薬の継続投与が必要である（セクション 4.2 参照）。

このような放出プロファイルと投与方法（2 週間隔筋肉内投与）を組み合わせることによって、血漿中薬物濃度が治療域に維持される。Risperdal Consta の最終投与 4～6 週間後まで血漿中薬物濃度が治療域内に維持される。消失相は最終投与約 7～8 週間後に完了する。

Risperdal Consta からのリスペリドンの吸収は完全である。

リスペリドンは速やかな分布を示し、分布容積は 1～2 L/kg である。血漿中において、リスペリドンはアルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク質に結合した形で存在する。リスペリドンの血漿タンパク結合率は 90%、9-ヒドロキシリスペリドンのタンパク結合率は 77%である。

活性成分及びリスペリドンのクリアランスは、CYP2D6 の代謝表現型による extensive metaboliser で 5.0 及び 13.7 L/h、poor metaboliser で 3.2 及び 3.3 L/h であった。

用量 25 又は 50 mg の Risperdal Consta を 2 週間隔で反復筋肉内投与したときの活性成分の最低及び最高血漿中濃度中央値はそれぞれ 9.9～19.2 ng/mL 及び 17.9～45.5 ng/mL の範囲で変動した。用量 25～50 mg の範囲（2 週間隔投与）でリスペリドンの薬物動態は線形性を示す。25～50 mg を 2 週間隔投与した患者において、長期使用（12 ヶ月）してもリスペリドンの蓄積は認められなかった。

特別な母集団

高齢者：

Risperdal Consta に関するオープンラベル試験において、最高 12 ヶ月間にわたり治療を受けた高齢患者の定常状態におけるリスペリドン + 9-ヒドロキシリスペリドン濃度は非高齢患者で認められた濃度範囲内であった。

腎機能障害：

中等度～重度腎障害患者にリスパダールを経口投与したときのリスペリドン + 9-ヒドロキシリス

ペリドンのクリアランスは、若齢健常成人に比べて 60%低下した。腎機能不全患者を対象とした Risperdal Consta の試験は実施されていないが、腎機能不全患者に Risperdal Consta を用いる治療を開始する前に、リスパダール経口剤を用いて慎重な用量調節を行うことが推奨される（「用法及び用量」のセクションを参照）。

肝機能障害：

肝疾患患者におけるリスパダール経口剤の薬物動態は若齢健常成人と同等であったが、アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク質両方の濃度が低下したため、血漿中の遊離型リスパダール濃度平均値は約 35%上昇した。肝機能障害患者を対象とした Risperdal Consta の試験は実施されていないが、肝機能障害患者に Risperdal Consta を用いる治療を開始する前に、リスパダール経口剤で慎重に用量調節することが推奨される（「用法及び用量」のセクションを参照）。

薬物動態/薬力学関係

有効性及び安全性について検討した第 III 相試験のいずれにおいても、評価来院を通して、活性成分の血漿中薬物濃度と PANSS（陽性・陰性症状評価尺度）総スコア及び ESRS（錐体外路症状評価尺度）総スコアの変化の間に相関性は認められなかった。

5.3. 前臨床安全性データ

ラット及びイヌを用いたリスパダール経口投与（亜）慢性毒性試験の結果同様、Risperdal Consta を投与（最高 12 ヶ月間の筋肉内投与）した時の主要作用は、リスパダールの薬力学活性に関連するプロラクチン依存性乳腺刺激、雌雄生殖器官変化、及び中枢神経系（CNS）作用であった。

12 及び 24 ヶ月間にわたり雄性及び雌性ラットに用量 40 mg/kg の Risperdal Consta を 2 週間隔で投与した試験において、骨形成異常が認められた。ラットにおける骨形成異常発現用量は mg/m^2 ベースでヒトでの最高推奨用量の 8 倍であり、これに関連する血漿曝露量は、最高推奨用量をヒトに投与したときに予想される最高曝露量の 2 倍である。イヌに最高 20 mg/kg の Risperdal Consta を 12 ヶ月間にわたり 2 週間隔投与しても骨形成異常は認められなかった。この用量で得られた血漿曝露量はヒトに最高推奨用量を投与したときの最大 14 倍に相当する。

変異原性作用を示す証拠は得られなかった。

強力なドパミン D_2 受容体拮抗作用から予想されるように、Wistar Han ラットを用いた筋肉内投与がん原性試験において（用量 5 及び 40 mg/kg の 2 週間隔投与）、40 mg/kg 投与群でプロラクチン依存性に膵臓内分泌腺、下垂体及び副腎髄質腫瘍の発生率が上昇する一方、5 及び 40 mg/kg 投与群の両方で乳腺腫瘍が認められた。

副腎髄質腫瘍の発生率上昇に寄与したと推定される高カルシウム血症が両用量群で認められた。ヒトで高カルシウム血症によってクロム親和性細胞腫が誘発されることを示唆する証拠は得られていない。

40 mg/kg を 2 週間隔筋肉内投与した雄性ラットで尿細管腺腫が発生したが、Wistar 系ラット又は Swiss 系マウスを用いた経口投与がん原性試験では発生しなかった。ヒトに対するこの知見の意義は不明である。低用量群、0.9%NaCl 群又はマイクロスフェア溶媒対照群では、腎腫瘍は発生しなかった。

ヒトへのリスクの点からみた骨形成異常、プロラクチン依存性腫瘍及びラット亜系特異的腎腫瘍の意義は不明である。

イヌ及びラットに高用量の Risperdal Consta を投与した場合、注射部位に局所刺激が認められた。ラットを用いた 24 ヶ月間筋肉内投与がん原性試験において、溶媒投与群又は実薬投与群のいずれにおいても、注射部位腫瘍の発生率は上昇しなかった。

6. 製剤特性

6.1. 添加物一覧

Risperdal Consta

7525 DL JN1 poly-(d,l-Lactide-co-glycolide)polymer

Risperdal Consta 用懸濁用液

無水クエン酸、リン酸水素二ナトリウム二水和物、ポリソルベート 20、カルメロースナトリウム、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム及び注射用水。

6.2. 配合禁忌

Risperdal Consta と供給された Risperdal Consta 用懸濁用液以外の薬剤又は液体を混和したり、これらを用いて希釈しないこと。

6.3. 使用期限

Risperdal Consta：36 ヶ月。

Risperdal Consta 用懸濁用液：36 ヶ月。

懸濁後：25°C で 24 時間にわたる物理化学的使用時安定性が確認されている。微生物学的観点から、本製品は速やかに使用すべきである。速やかに使用しない場合、使用前の保存期間及び保存条件は使用者の責任であり、管理・検証された無菌条件で懸濁しない限り、通常、25°C で 6 時間以上保存しないこと。

6.4. 特別な保存上の注意

パック全体を 2°C ~ 8°C の冷蔵庫で保存すること。容器を外箱に入れた状態で保管すること。25°C を超える温度に曝露すべきではない。

冷蔵庫が利用できない場合、25°C を超えない温度で投与前 7 日以内であれば、Risperdal Consta を保存することができる。

6.5. 包装

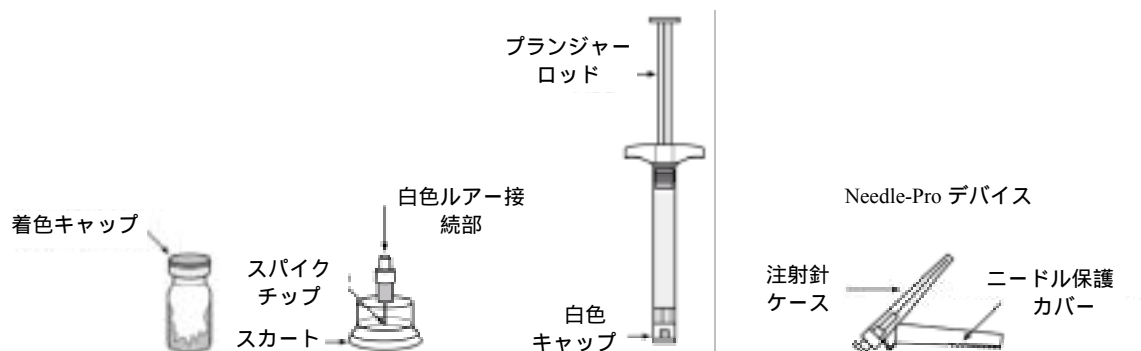
Risperdal Consta は以下の容器/栓形態で包装されている。

- 注射用懸濁用 Risperdal Consta 徐放性粉末を含有するバイアル 1 本
- Risperdal Consta 用懸濁用液を充填したプレフィルドシリンジ 1 本
- 薬液懸濁用 Alaris SmartSite ニードルフリーバイアルアクセスデバイス 1 個
- 筋肉内注射用 Needle-Pro 注射針 1 本 (ニードル保護カバーのついた 20G 2" TW 安全針) (Risperdal Consta 専用)

6.6. 使用及び取り扱い説明

Alaris SmartSite ニードルフリーバイアルアクセスデバイスの使用説明

Risperdal Consta 粉末は、投与パックに入っている Risperdal Consta 用懸濁用液に懸濁させた後、投与パックに入っている器具を用いて投与すること。



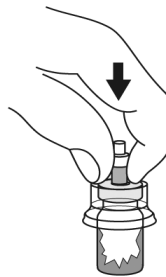
1. 冷蔵庫から Risperdal Consta 投与パックを取り出し、懸濁する前に室温に戻す。
2. Risperdal Consta のバイアルからプラスチック製着色キャップを取り外す。



3. プリスターパックをはがし、白色ルアーキャップを持って SmartSite ニードルフリーバイアルアクセスデバイスを取り出す。アクセスデバイスのスパイクチップには決して触れないこと。



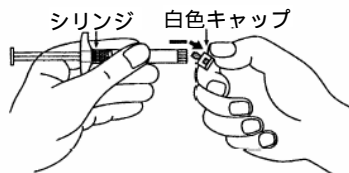
- SmartSite ニードルフリーアクセスデバイスのスパイクチップを、カチッと止まるまでバイアルのゴム栓に押し込む。



- SmartSite にシリンジを取り付ける前に、できれば消毒剤を用いて SmartSite アクセスデバイスの接続部（青い円）を拭くこと。

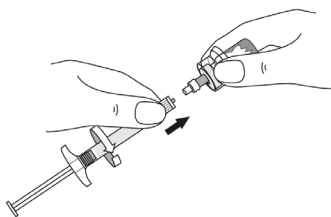


- 白色キャップの封を破りシリンジを開封し、白色キャップと内側のゴム製のチップキャップを一緒に取り外す。

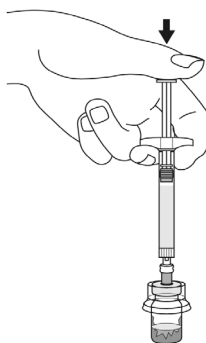


- （下の図に示すように）シリンジの先端を SmartSite アクセスデバイスの青い円に押し込み、時計方向に回してシリンジがアクセスデバイスの白色ルーアーキャップに確実に接続されるようにする。接続する際、シリンジと SmartSite アクセスデバイスが一直線に並ぶようにし、空

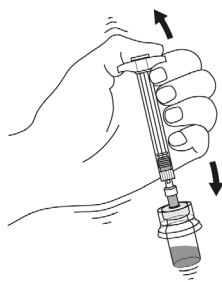
回りしないように、アクセスデバイスのスカート部分を持つ。



8. シリンジの全内容物（懸濁用液）をバイアルに注入する。

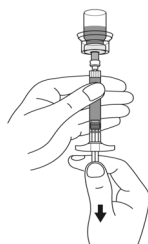


9. （プランジャーロッドを親指で下向きに押さえながら）10 秒以上、バイアルを激しく振り混ぜる。懸濁液が一様で濃密な乳白色になり、全ての粉末が完全に分散した時点で懸濁完了となる。

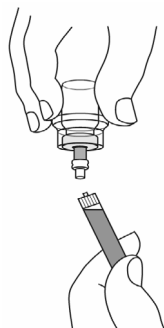


10. 懸濁液が沈降することがあるので、懸濁後のバイアルを保存しないこと。

11. バイアルを完全に反転させ、懸濁液をゆっくり抜き取る。識別のため、メシ目に沿ってバイアルラベルの一部を切り離し、切り離れた部分をシリンジに貼付する。



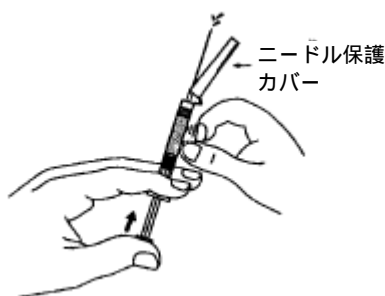
12. ねじをゆるめて SmartSite アクセスデバイスからシリンジを取り外す。バイアルとアクセスデバイスを適切に廃棄する。



13. Needle-Pro デバイスのプリスターパックを半分まで開封する。プラスチック製プリスターパックの上から注射針ケースを持つ。

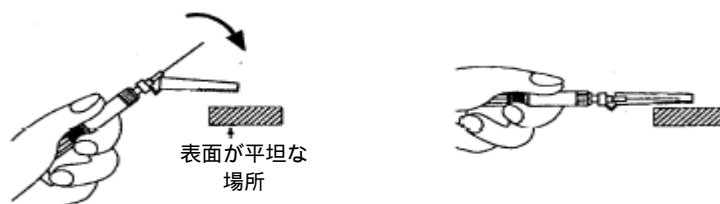


14. 時計方向に軽く回して Needle-Pro デバイスのルアー接続部をシリンジに接続する。押し込んで時計方向に回すことで、シリンジを Needle-Pro デバイスにしっかり固定する。
15. 患者への投与準備をする。
16. 製品を懸濁させた後、時間が経過することで懸濁液が沈降することがあるので、投与前に Risperdal Consta を再懸濁させる必要がある。マイクロスフィアが再懸濁するまで、激しく振り混ぜる。
17. 注射針ケースをはずす。Needle-Pro デバイスから注射針が緩まないように、ケースを回さないようにすること。
18. シリンジを軽くたたいて気泡があれば上部に浮上させるようにする。



19. 注射針を上に向けて、プランジャーロッドを押してシリンジ内から気泡を除去する。シリンジの全内容物を患者の臀部に筋肉内投与する。

20. **警告**：汚染された注射針による針刺し事故を回避するため、以下の点に注意すること。
- Needle-Pro デバイスを故意に切り離さないようにすること。
 - 注射針が曲がったり、損傷した場合、注射針をまっすぐにしたり、Needle-Pro デバイスを無理にはめ込んだりしようとするしないこと。
 - ニードル保護カバーの取り扱いを誤って、ニードル保護カバーから注射針を突出させないようにすること。
21. 投与が完了したら、片手で注射針を保護カバーに押し込む。表面が平坦な場所に片手でカバーをやさしく押し付ける。カバーが押し付けられると、注射針がカバーにきっちりはまり込む。



22. 注射針がニードル保護カバーに完全にはまり込んでいることを目視確認する。
23. 直ちに、適切に廃棄すること。

規制管理に関する詳細情報

7. 承認取得者

Janssen-Cilag Ltd
Saunderton
High Wycombe
Buckinghamshire
HP14 4HJ
UK

8. 承認番号

Risperdal Consta 25 mg : PL 00242/0375
Risperdal Consta 37.5 mg : PL 00242/0376
Risperdal Consta 50 mg : PL 00242/0377
Risperdal Consta 用懸濁用液 : PL 00242/0382

9. 承認日/更新日

2002年8月8日

10. 本文改訂日

2006年2月28日

11. 法律上の分類

処方箋薬

Risperdal® Consta®

リスペリドン

徐放性粉末及び注射用懸濁用液

Risperdal Consta 投与を受ける患者用説明文書

注意 - 本剤はあなた専用処方されたものです。

本リーフレットには、Risperdal Consta のみに当てはまる重要な情報が含まれています。最後までよく読むとともに再び参照する必要があるかもしれないので、捨てないようにしてください。

わからない点がある場合、あるいは更に詳しい情報又は助言が必要な場合は、薬剤師、看護師又は医師に相談してください。

本剤はどのような薬で、何のためのものか？

あなたに処方された薬剤の名前は Risperdal Consta で、抗精神病薬と呼ばれる薬剤の 1 つです。Risperdal Consta に含まれる有効成分はリスペリドンと呼ばれるものです。その他の成分(添加物)は、7525 DL JN1 poly-(d,l-lactide-co-glycolide)polymer, ポリソルベート 20, カルメロースナトリウム, リン酸水素二ナトリウム二水和物, 無水クエン酸, 塩化ナトリウム, 水酸化ナトリウム及び水です。

Risperdal Consta は、思考、感情及び/又は行動に影響する成人疾患の治療に使用されます。これらの疾患によって、錯乱、幻覚(実際に存在しないものを聞いたり、見たり、感じたりすること)、妄想、異常な疑い深さ、感情的又は社会的引きこもりのような症状が誘発されることがあります。また、このような症状によって抑うつ感、罪悪感、不安感、緊張感などが生じることもあります。

3 用量 (25 mg, 37.5 mg 又は 50 mg) の Risperdal Consta が市販されており、2 週間隔で臀部に筋肉内投与されます。

本剤を懸濁して、投与するために必要なもの全てを含むパックで提供されます。

- 白色粉末の入った小さなボトル(この粉末内でリスペリドンが他の粒子と結合し、リスペリドンが体内に投与されたときに放出するのを助けています)
- 粉末に添加する溶媒が予め充填されたシリンジ
- 調製用ニードルフリーアクセスデバイス
- 調製及び投与用注射針 1 本

Risperdal Consta を製造したのは誰か？

製造業者は Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium 及び McGregor Cory Ltd, Banbury, UK です。承認取得者は Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire HP14 4HJ, UK です。

Risperdal Consta を使用してはならないのはどのようなときか？

リスペリドン又は上記の「本剤はどのような薬で、何のためのものか？」のセクションに記載されているその他の成分に対してアレルギー反応を示したことがある場合、Risperdal Consta を使用すべきではありません。アレルギー反応は、発疹、そう痒、顔面又は口唇浮腫、息切れなどの形で認められます。このような症状が現れたことがある場合、医師に連絡してください。

Risperdal Consta の投与前

以下の事項に該当する場合、医師に報告してください。

- 妊娠している、妊娠を希望している、あるいは授乳中である。Risperdal Consta を使用している間の授乳は避けてください。

以下の事項に該当する場合、医師に相談してください。

- 心臓血管疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、てんかん又は認知症に罹患している。
- パーキンソン病に罹患している、あるいはパーキンソン病治療薬（レボドパ又はその他のドーパミン作動薬）を服用している。Risperdal Consta を使用できるかどうか、また用量調節が必要かどうか、医師が判断します。
- 脳卒中又は一過性虚血発作（一時的脳血流低下）を経験したことがある。

高血圧、糖尿病、喫煙、心房細動と呼ばれる心疾患など、血管疾患に関する他の危険因子がある場合も医師に報告してください。

フロセミドを服用している場合、医師に報告してください。フロセミドは高血圧の治療や、身体の一部に過剰の体液が貯留することで誘発される浮腫の治療に使用される薬剤です。高齢患者を対象とした試験で、Risperdal とフロセミドの併用は有害であることが明らかになっています。

他の薬剤を使用している場合、あなた自身が購入したものであっても、ある種の薬剤と併用することで有害な影響が生じる可能性があるため、医師、看護師又は薬剤師に必ず報告してください。

以下に示す薬剤のいずれかを使用している場合、Risperdal Consta を併用することで、より強い眠気が生じる可能性があります。

- 抗不安薬又は睡眠薬（精神安定薬）
- ある種の鎮痛薬
- 一部の抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミンなど）
- ある種の抗うつ薬

Risperdal Consta にて治療中にこのような薬剤を使用する場合、医師が許可するもののみを使用するようにしてください。

以下の薬剤の使用を開始又は中止する場合、医師に相談してください。

- カルバマゼピン（てんかん又は顔面神経痛の治療に使用される）
- フルオキセチン又はパロキセチン（うつ病の治療に使用される）
- ハロペリドール（リスペリドンと類似した用途に使用される）
- これらの薬剤は Risperdal Consta の効果に影響する可能性があるため、用量を調節する必要があるかもしれません。

以下に示す薬剤を使用している場合、医師に報告してください。

- フェノチアジン系薬剤（不安又は睡眠障害の治療に使用される）
- 三環系抗うつ薬
- β 遮断薬（高血圧の治療に使用される）

リスペリドンがリチウム又はバルプロ酸と相互作用することはありません。

あなたがリスペリドンの経口投与（錠剤又は内用液剤）による治療で問題ないことが明らかになるまで、Risperdal Consta での治療が開始されることはありません。

Risperdal Consta の投与中

- 飲酒量に注意してください。Risperdal Consta とアルコールの併用で眠気が生じることがあります。
- Risperdal Consta によって注意力又は集中力に変化が生じることがあるため、投与によってどのような影響が生じるか医師が確認するまで、車の運転や機械類の操作を行わないようにしてください。
- 糖尿病に罹患している場合、あるいは糖尿病になるリスクがある場合、Risperdal Consta の投与中は、医師が血糖値を調べる必要があります（「本剤によって体調が悪くなると感じる場合」のセクションも参照）。

Risperdal Consta はどのように使用するのか？

Risperdal Consta を使用する場合、粉末とシリンジに入っている溶媒を懸濁してから投与してください。（本リーフレットの最後のセクションに、本剤の調製方法に関する医師又は看護師用説明文書があります。）

次に、Risperdal Consta を一方の臀部に投与します。次回の投与はもう一方の臀部にというように、交互に実施します。

Risperdal Consta の通常用量は 25 mg 2 週間隔投与です。医師がより高用量を投与するように判断することもあります。あなたは 2 週間隔で投与を受けただけです。

（有効成分が注射部位から放出されるまでに時間がかかることから）投与後、効果が得られるようになるまでに約 3 週間かかるため、この間追加の薬剤が必要になります。そのために何が最良

であるか、医師と相談してください。

本剤の治療効果に応じて、医師が Risperdal Consta の用量を調節したり、短期間にわたりリスパダール経口剤（錠剤又は内用液）を追加したりすることがあります。

50 mg 2 週間隔を超える用量の Risperdal Consta を投与しないでください。リスパダール経口剤を追加投与する必要がある場合、4 mg/day を超える用量を服用しないでください。

年齢が 65 歳を超えている場合、Risperdal Consta 25 mg で治療を受けるべきです。

改善が感じられるという理由だけで治療を中止しないようにしてください。医師が指示する限り、Risperdal Consta を用いる治療を継続することが重要です。

Risperdal Consta の使用を中止する場合、特に高用量を使用していた場合は医師が特にそれ以外の指示をしない限り徐々に使用量を減らすべきです。突然に治療を中止すると、悪心、嘔吐、発汗、不眠、筋肉硬直、痙攣様運動のような症状が誘発されたり、あなたの病気が再発したりすることがあります。常に医師の指示に注意深く従うようにしてください。

投与を忘れた場合、できるだけ速やかに投与する必要があるため、医師又は看護師に報告するようにしてください。

必要量以上に投与した、あるいは 2 週間隔投与以上の頻度で投与したと考えられる場合、直ちに医師又は病院に連絡するようにしてください。

本剤によって体調が悪くなると感じる場合

医師、看護師又は薬剤師が説明した方法で Risperdal Consta を使用した場合、通常、副作用が生じることはほとんどありません。ここに予想される副作用を示しますが、あまり心配しないでください。これらのいずれも発現しないかもしれません。

発現する可能性のある副作用は以下の通りです。

うつ病、疲労及び体重増加。震え、活動亢進、顕著な筋肉硬直、唾液分泌過剰又は運動緩慢。

稀に発現する可能性のある副作用は以下の通りです。

体重減少、神経過敏、睡眠障害（眠い、又は眠ることができない）、無感情、集中困難、霧視、血圧低下、失神、皮疹、そう痒、足関節部腫脹、乳汁分泌異常、月経異常、射精不能、リビドー減退、性交能障害、注射部位の発赤及びそう痒。

ときに、遅発性ジスキネジー（制御できない痙攣様運動）、発作（痙攣）及び発熱・呼吸速迫・発汗・筋肉硬直・意識低下からなる疾患が報告されています。これらのいずれかが発現した場合、速やかに医師に連絡し、Risperdal Consta を使用していることを報告するようにしてください。

稀に、赤血球数変化及び肝酵素上昇が報告されています。

この他にも、リスパダール錠及び内用液で、便秘、胃痛、鼻づまり、鼻そう痒、尿漏れ、持続勃起症、激越、不安、頭痛、消化障害、吐き気又は吐く（悪心又は嘔吐）、浮動性めまい、大量の水を飲みたくなる（水中毒の原因になる）などの副作用が報告されています。

治療の初期段階で軽度の血圧低下による、浮動性めまいを起こす可能性もありますが、通常、自然に消失します。

また、心拍リズムの変化、体温の顕著な変化又は主に顔面や舌などの制御できない運動を経験するかもしれません。これらのいずれかが発現した場合、速やかに医師に連絡してください。

リスパダールを使用している患者でときに脳卒中又は一過性虚血発作が発現することがあります。顔面、腕又は下肢（特に片側）の突然の脱力又はしびれ感、あるいは不明瞭言語を経験した場合、医学的処置を受けるようにしてください。

ごく稀に、血糖値の上昇や糖尿病症状の悪化が報告されています。異常な喉の渇き又は多尿などの症状を経験した場合、医師の診察を受けるようにしてください。

これらの副作用あるいは他の副作用に気づいた場合、医師又は薬剤師に連絡してください。

上記の「Risperdal Consta の投与中」のセクションも参照してください。

リスパダールの保管方法

全ての薬剤同様、Risperdal Consta は子供の目や手の届かない安全な場所に保管してください。Risperdal Consta パック全体を冷蔵庫（2～8°C）に入れて保存してください。箱から内容物を出して保管しないようにしてください。

箱に印刷された使用期限を過ぎた注射剤を使用しないでください。

不要になった注射剤は必ず薬剤師に返却してください。医師が指示した場合に限り、そのまま保管してください。

本リーフレットは2006年2月に改定されました。

® 登録商標

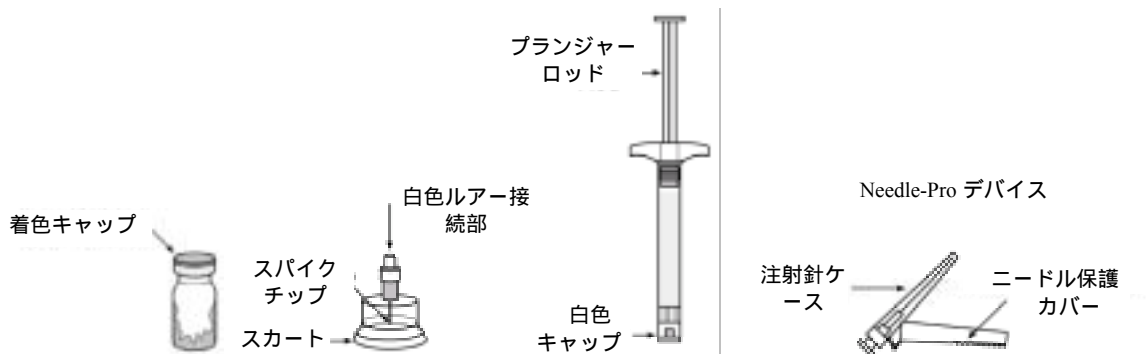


JANSSEN-CILAG Ltd

Risperdal Consta 投与担当者情報

使用及び取り扱い説明

Risperdal Consta 粉末は、投与パックに入っている Risperdal Consta 用懸濁用液に懸濁させた後、投与パックに入っている器具を用いて投与すること。



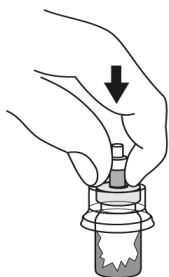
1. 冷蔵庫から Risperdal Consta 投与パックを取り出し、懸濁する前に室温に戻す。
2. Risperdal Consta のバイアルからプラスチック製着色キャップを取り外す。



3. ブリスターパックをはがし、白色ルアーキャップを持って SmartSite[®] ニードルフリーバイアルアクセスデバイスを取り出す。アクセスデバイスのスパイクチップには決して触れないこと。



4. SmartSite[®] ニードルフリーアクセスデバイスのスパイクチップを、カチッと止まるまでバイアルのゴム栓に押し込む。



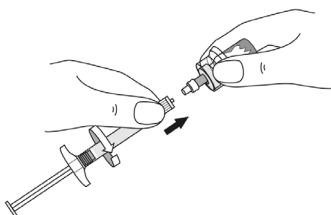
5. SmartSite[®] にシリンジを取り付ける前に、できれば消毒剤を用いて SmartSite[®] アクセスデバイスの接続部（青い円）を拭くこと。



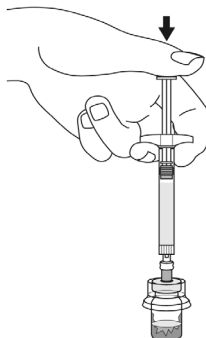
6. 白色キャップの封を破り、シリンジを開封し、白色キャップと内側のゴム製チップキャップを一緒に取り外す。



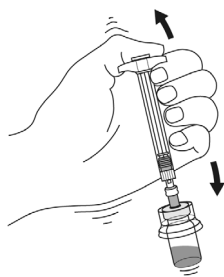
7. (下の図に示すように) シリンジの先端を SmartSite[®] アクセスデバイスの青い円に押し込み、時計方向に回してシリンジがアクセスデバイスの白色ルアーキャップに確実に接続されるようにする。接続する際、シリンジと SmartSite[®] アクセスデバイスが一直線に並ぶようにし、空回りしないように、アクセスデバイスのスカート部分を持つ。



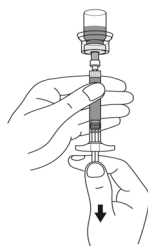
8. シリンジの全内容物（懸濁用液）をバイアルに注入する。



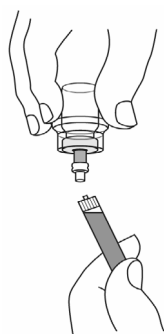
9. （プランジャーロッドを親指で下向きに押さえながら）10 秒以上、バイアルを激しく振り混ぜる。懸濁液が一様で濃密な乳白色になり、全ての粉末が完全に分散した時点で懸濁完了となる。



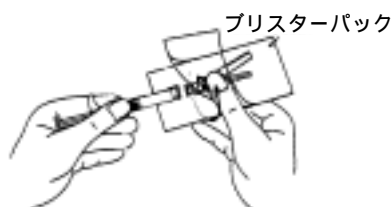
10. 懸濁液が沈降することがあるので、懸濁後のバイアルを保存しないこと。
11. バイアルを完全に反転させ、懸濁液をゆっくり抜き取る。識別のため、ミシン目に沿ってバイアルラベルの一部を切り離し、切り離れた部分をシリンジに貼付する。



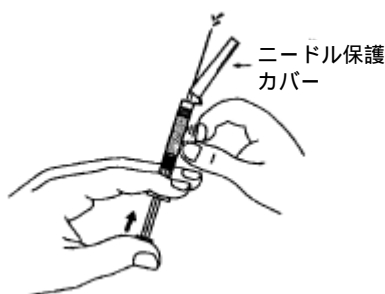
12. ねじをゆるめて SmartSite[®] アクセスデバイスからシリンジを取り外す。バイアルとアクセスデバイスを適切に廃棄する。



13. Needle-Pro[®]デバイスのプリスターパックを半分まで開封する。プラスチック製プリスターパックの上から注射針ケースを持つ。



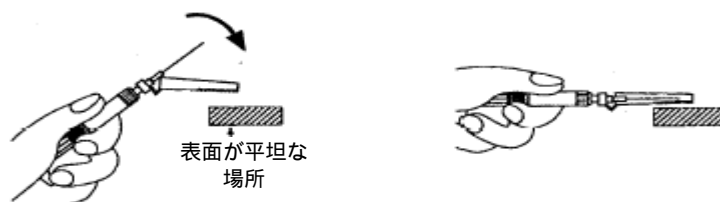
14. 時計方向に軽く回して Needle-Pro[®]デバイスのルアー式接続部をシリンジに接続する。押し込んで時計方向に回すことで、シリンジを Needle-Pro[®]デバイスにしっかり固定する。
15. 患者への投与準備をする。
16. 製品を懸濁させた後、時間が経過することで懸濁液が沈降することがあるので、投与前に Risperdal Consta を再懸濁させる必要がある。マイクロスフィアが再懸濁するまで激しく振り混ぜる。
17. 注射針ケースをはずす。Needle-Pro[®]デバイスから注射針が緩まないように、ケースを回さないようにすること。
18. シリンジを軽くたたいて気泡があれば上部に浮上させるようにする。



19. 注射針を上に向けて、プランジャーロッドを押してシリンジ内から気泡を除去する。シリンジの全内容物を患者の臀部に筋肉内投与する。
20. **警告：**汚染された注射針による針刺し事故を回避するため、以下の点に注意すること。
- Needle-Pro[®]デバイスを故意に切り離さないようにすること。

- 注射針が曲がったり、損傷した場合、注射針をまっすぐにしたり、Needle-Pro[®] デバイスを無理にはめ込んだりしようとしないうこと。
- ニードル保護カバーの取り扱いを誤って、ニードル保護カバーから注射針を突出させないようにすること。

21. 投与が完了したら、片手で注射針を保護カバーに押し込む。表面が平坦な場所に片手でカバーをやさしく押し付ける。カバーが押し付けられると、注射針がカバーにきっちりはまり込む。



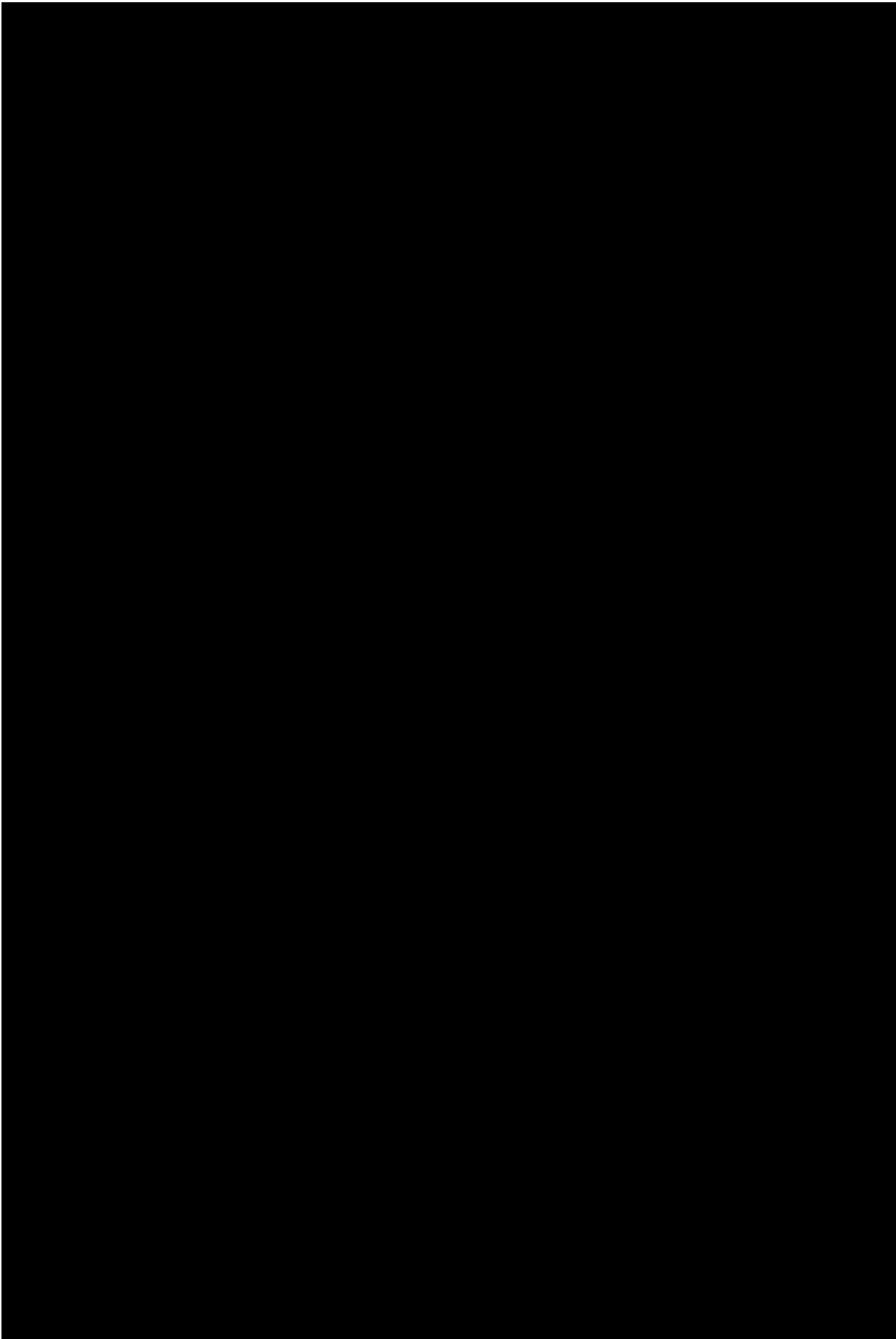
22. 注射針がニードル保護カバーに完全にはまり込んでいることを目視確認する。

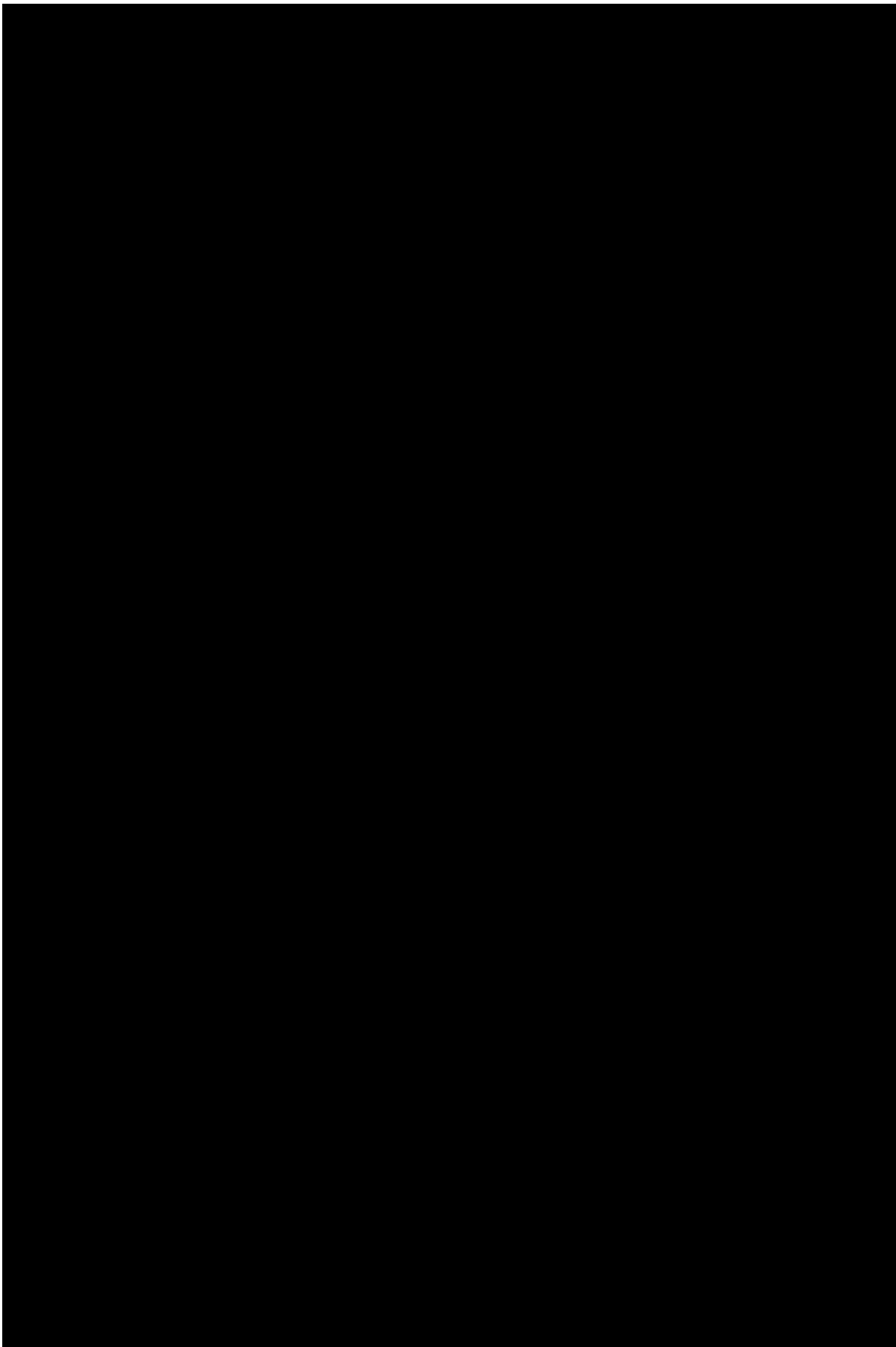
23. 直ちに、適切に廃棄すること。

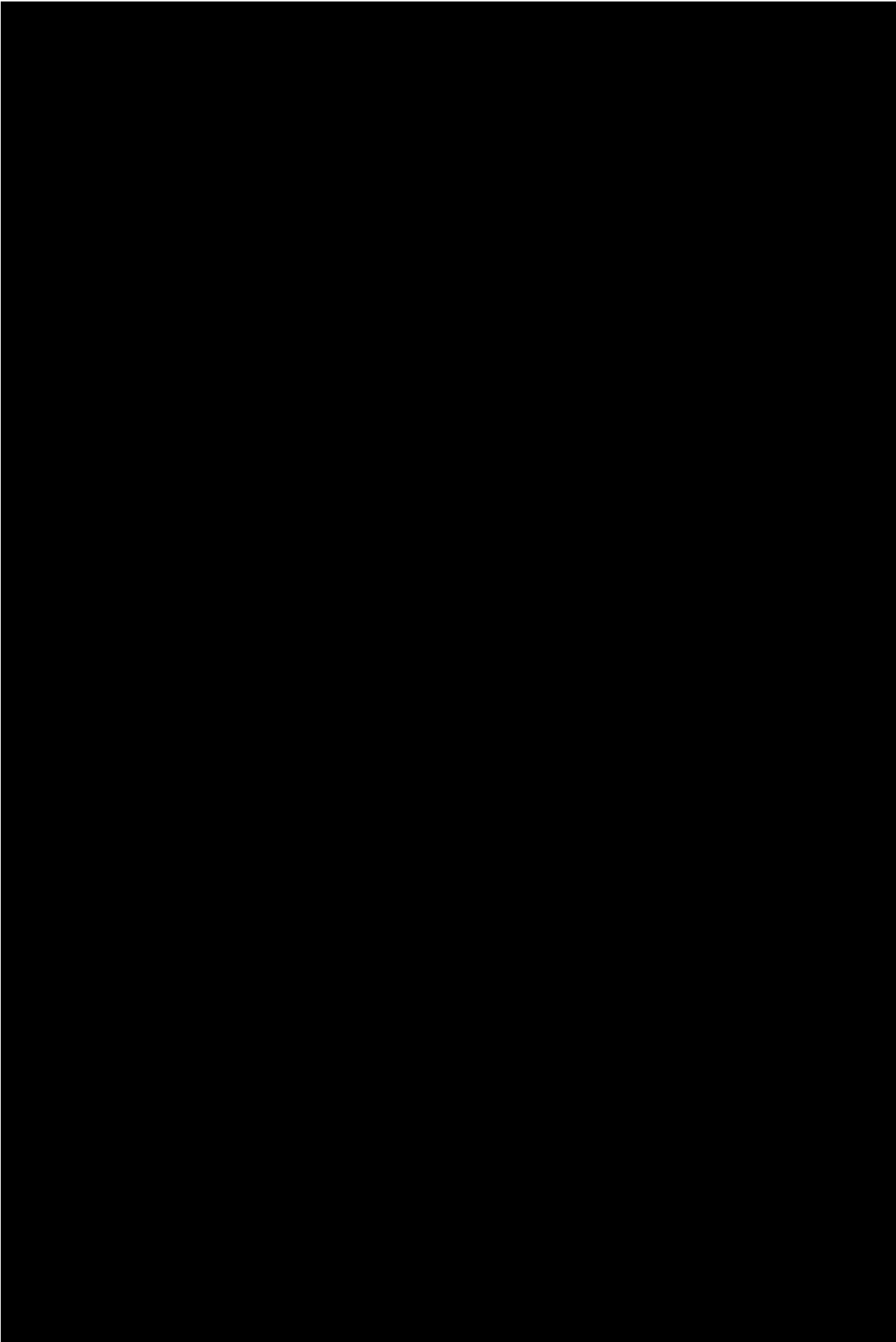


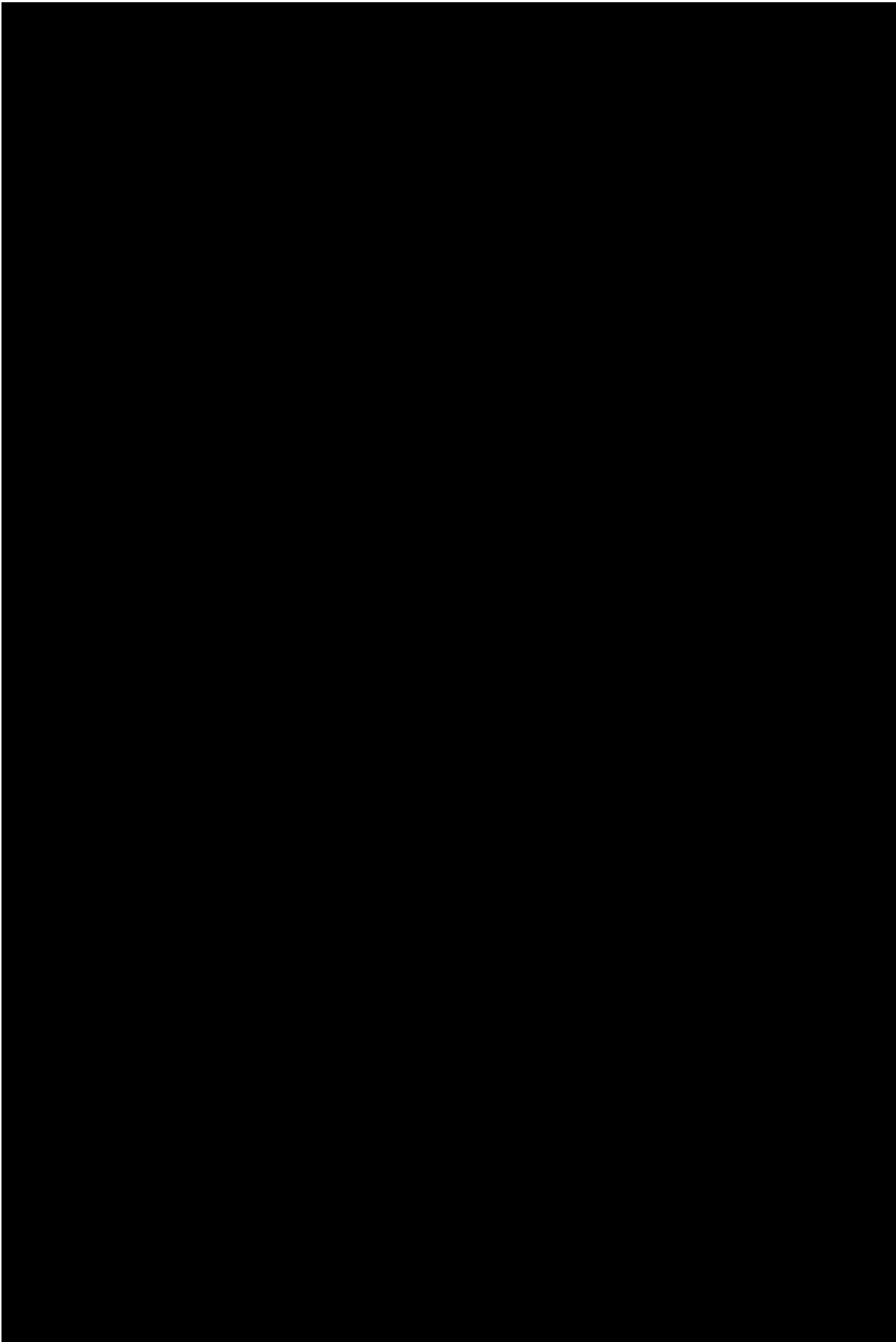
JANSSEN-CILAG Ltd
Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire
HP14 4HJ, UK

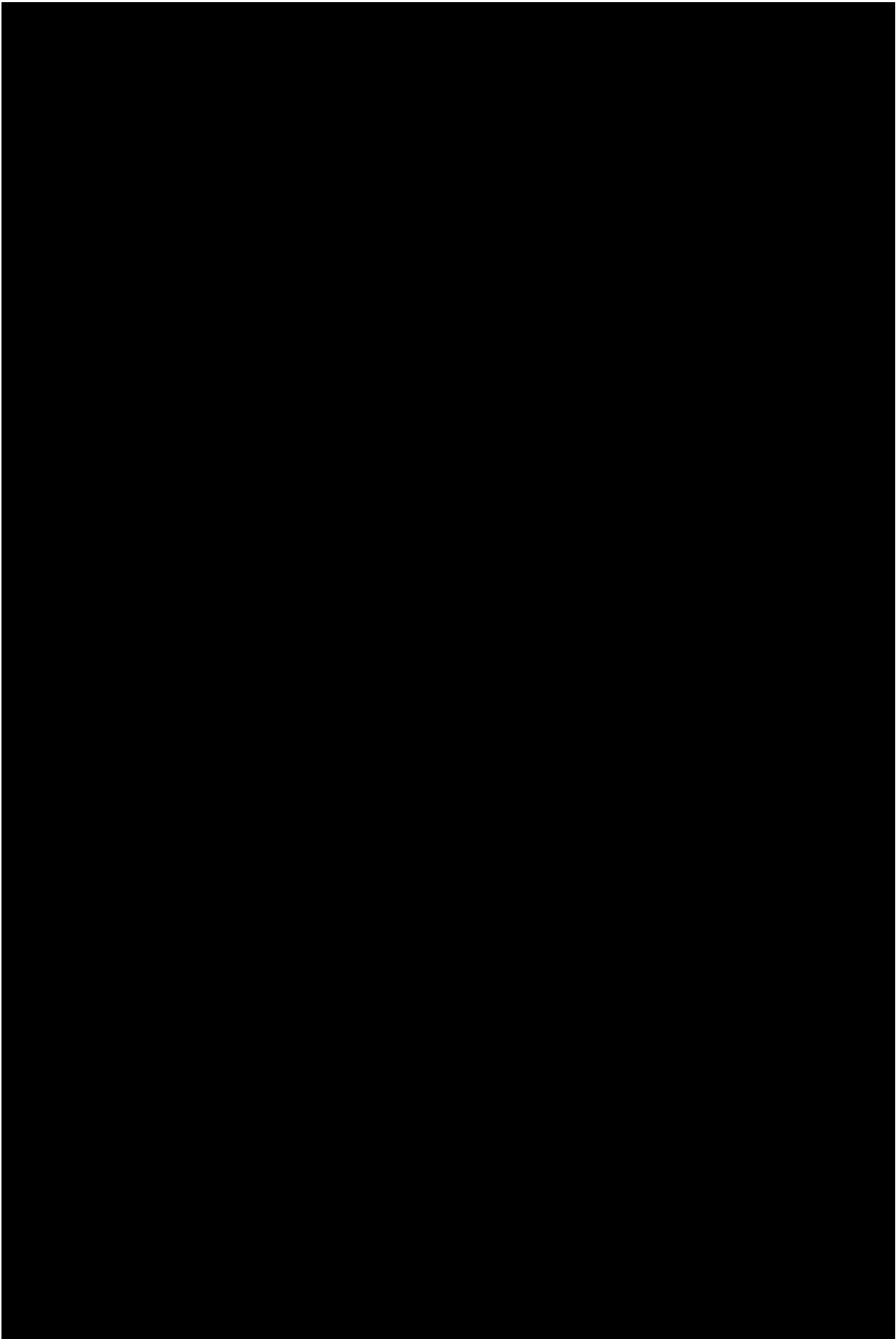
表 1.6-6 企業中核データシート (CCDS)
(200■年 ■月改訂)

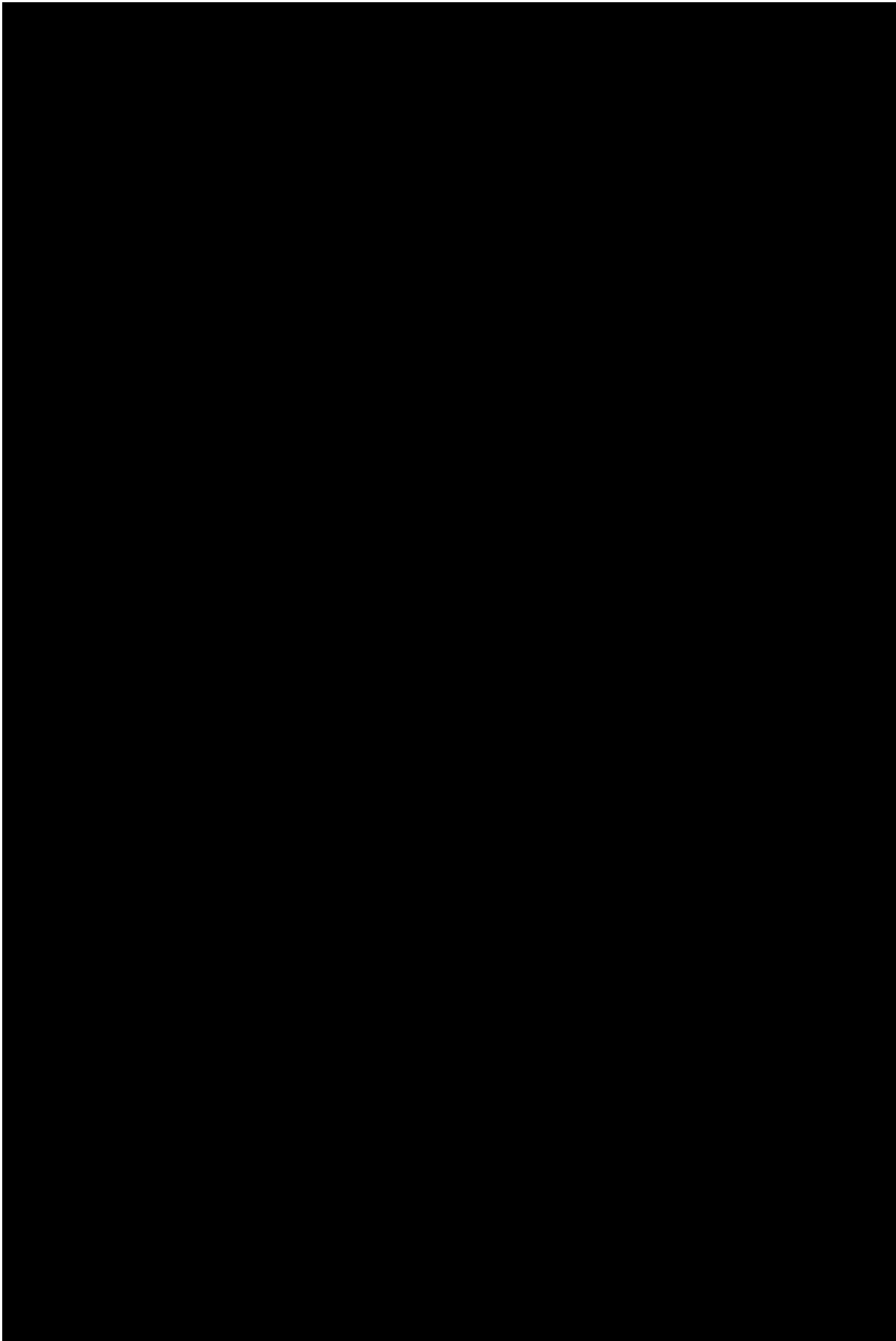


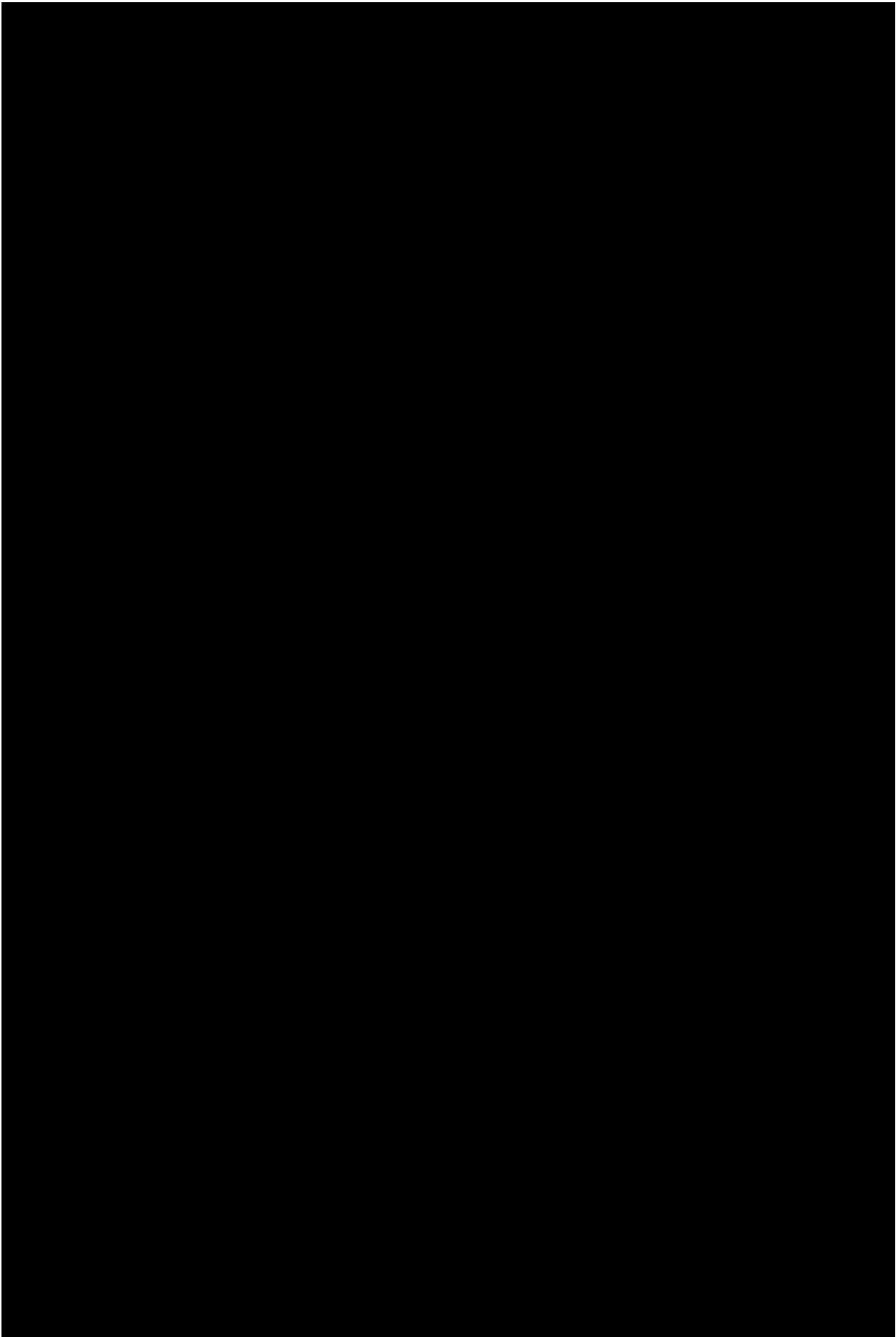


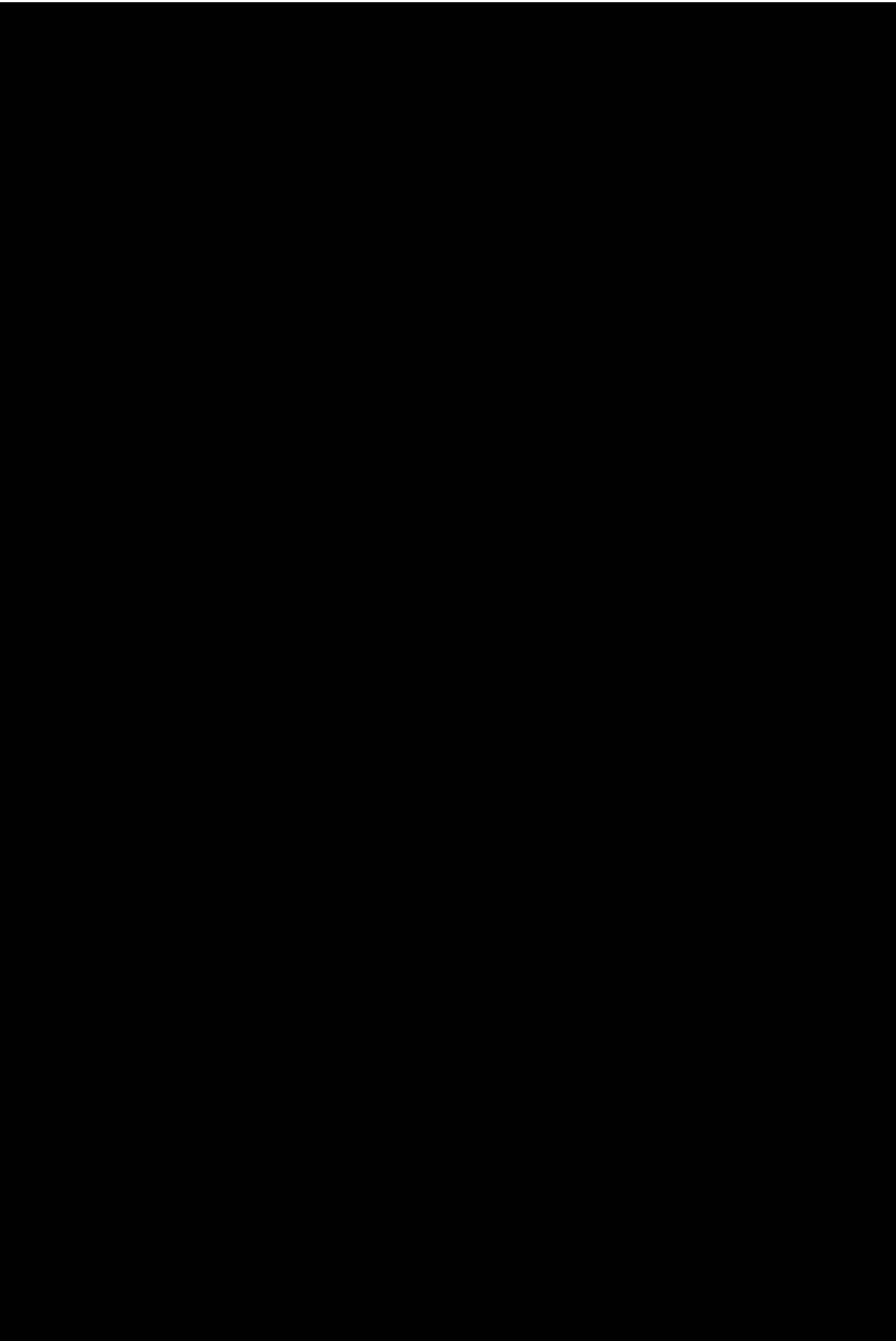


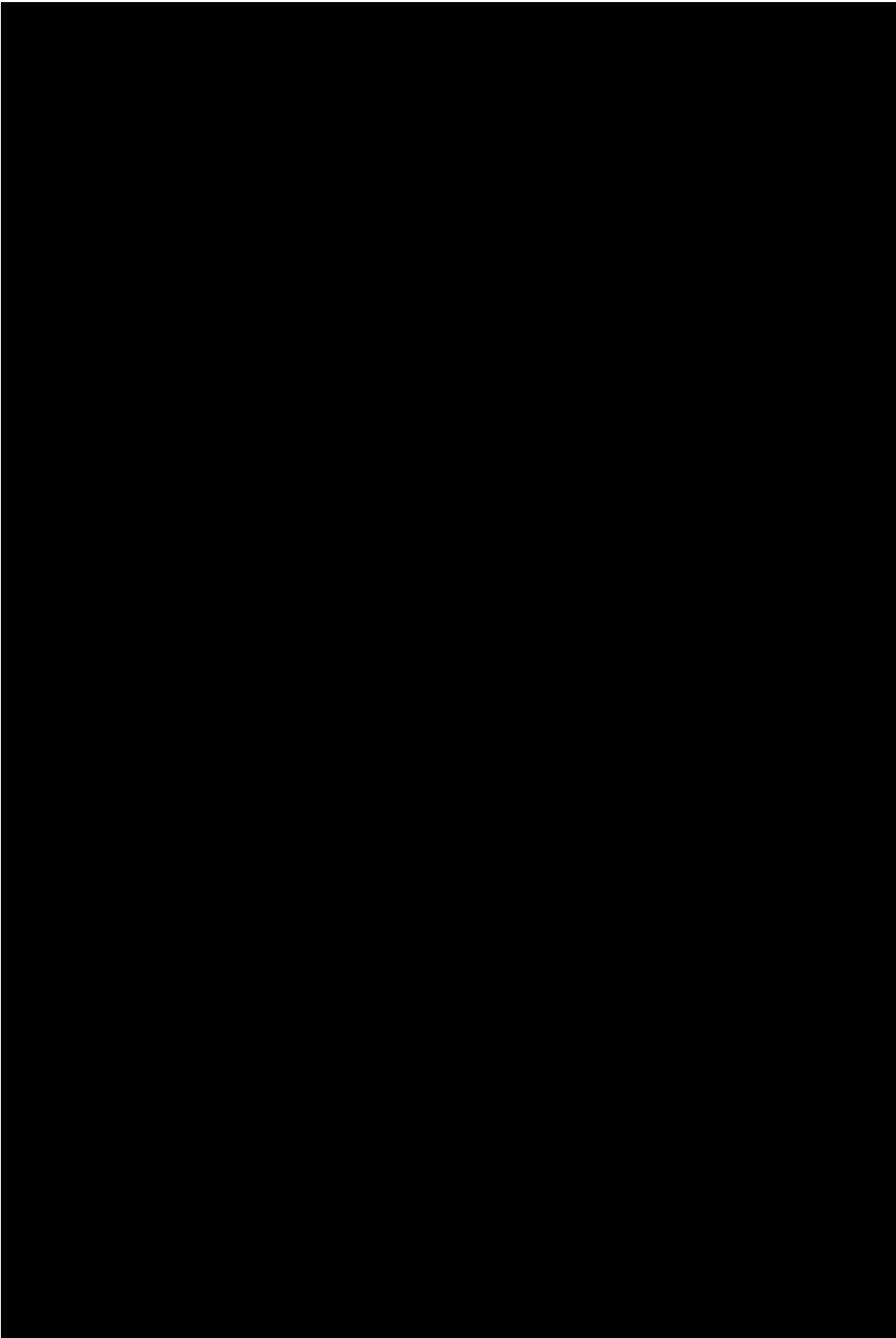


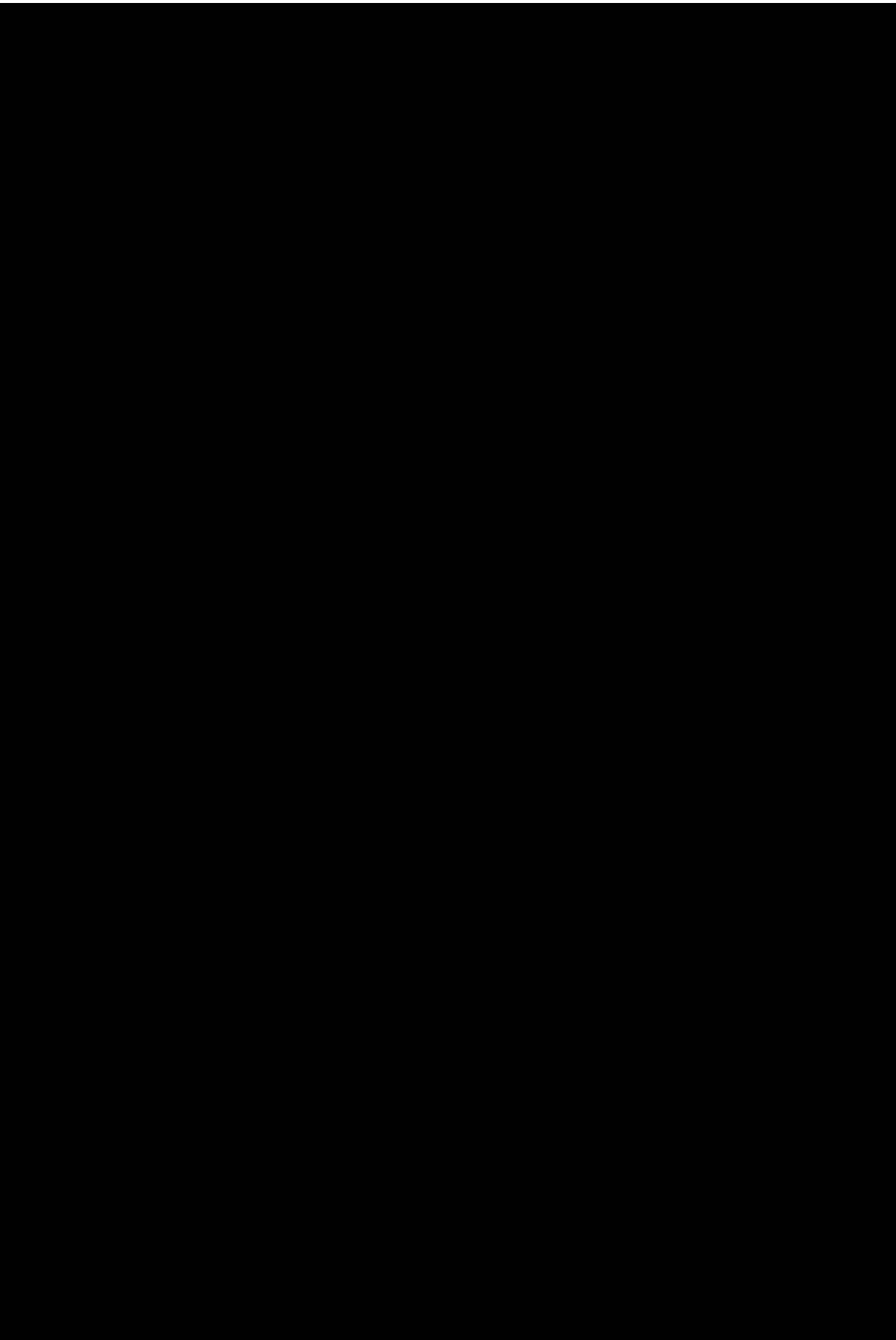


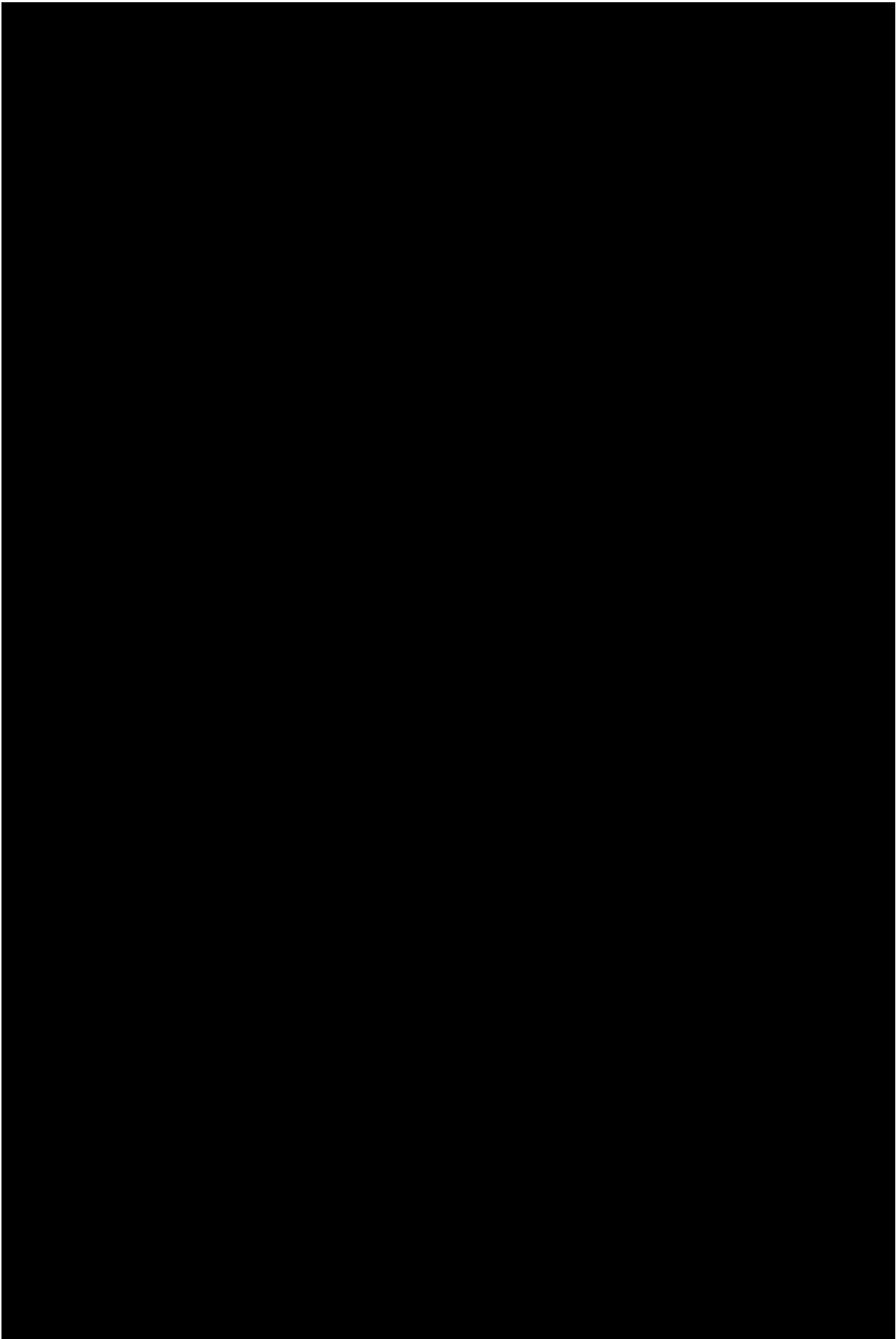


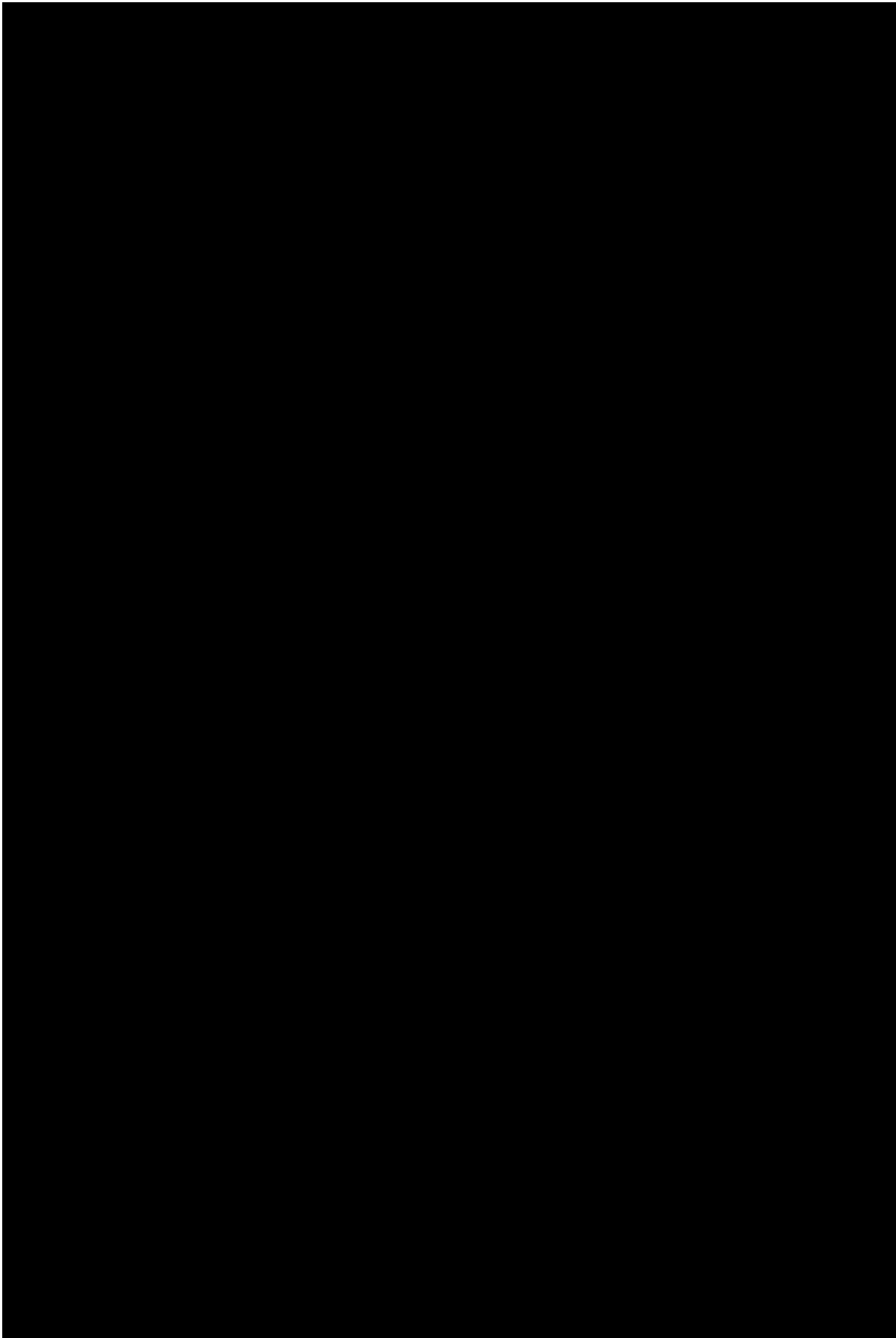


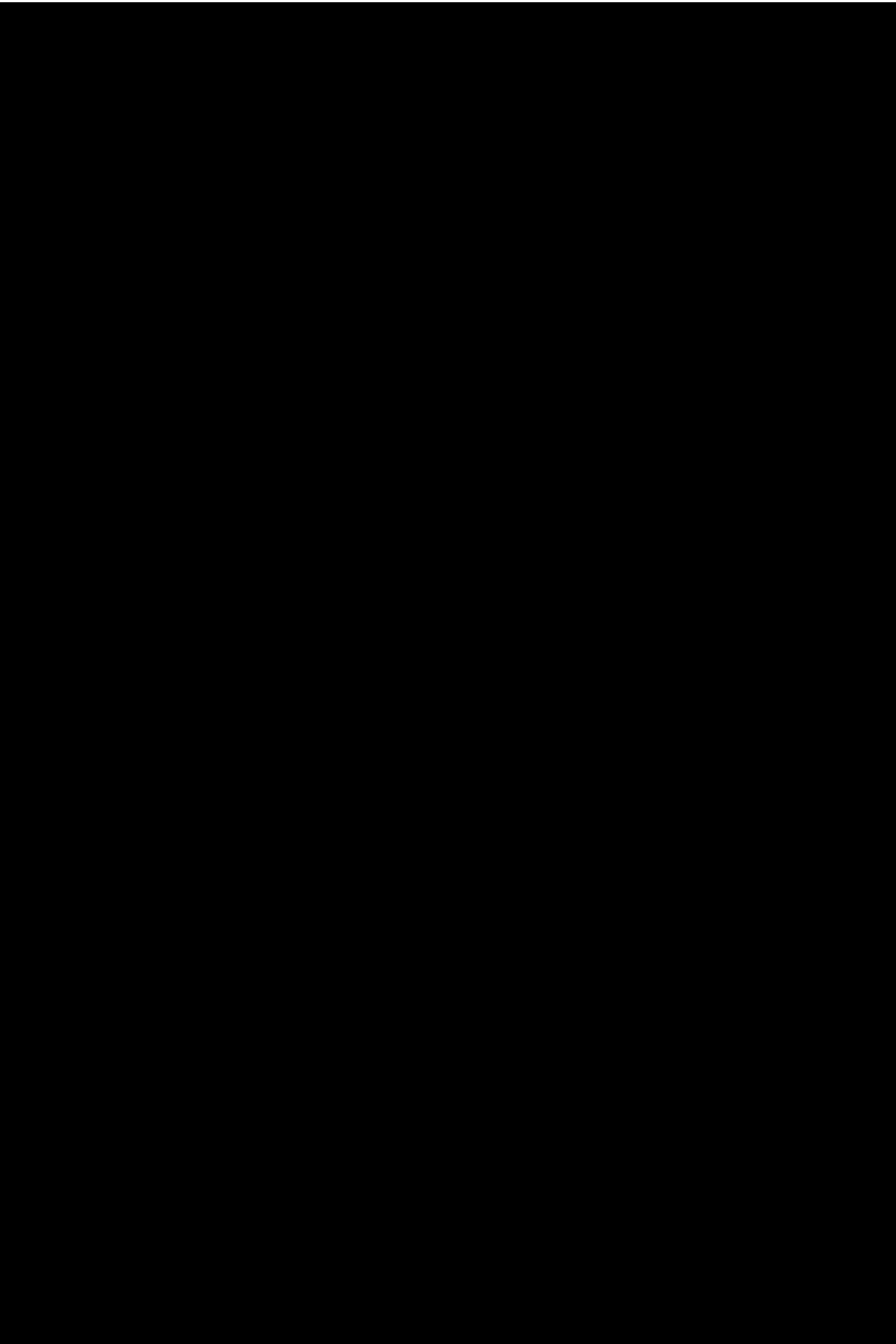


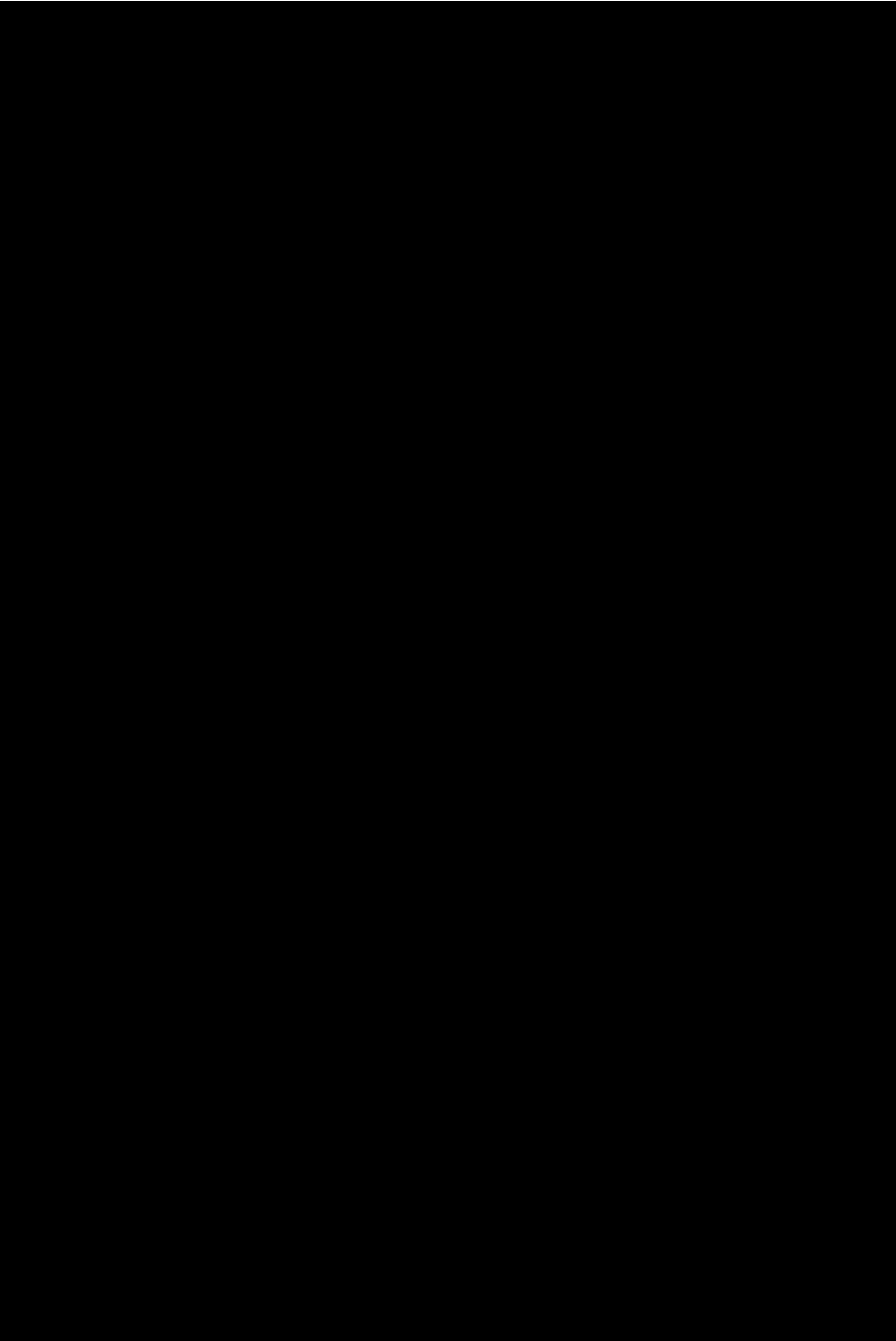


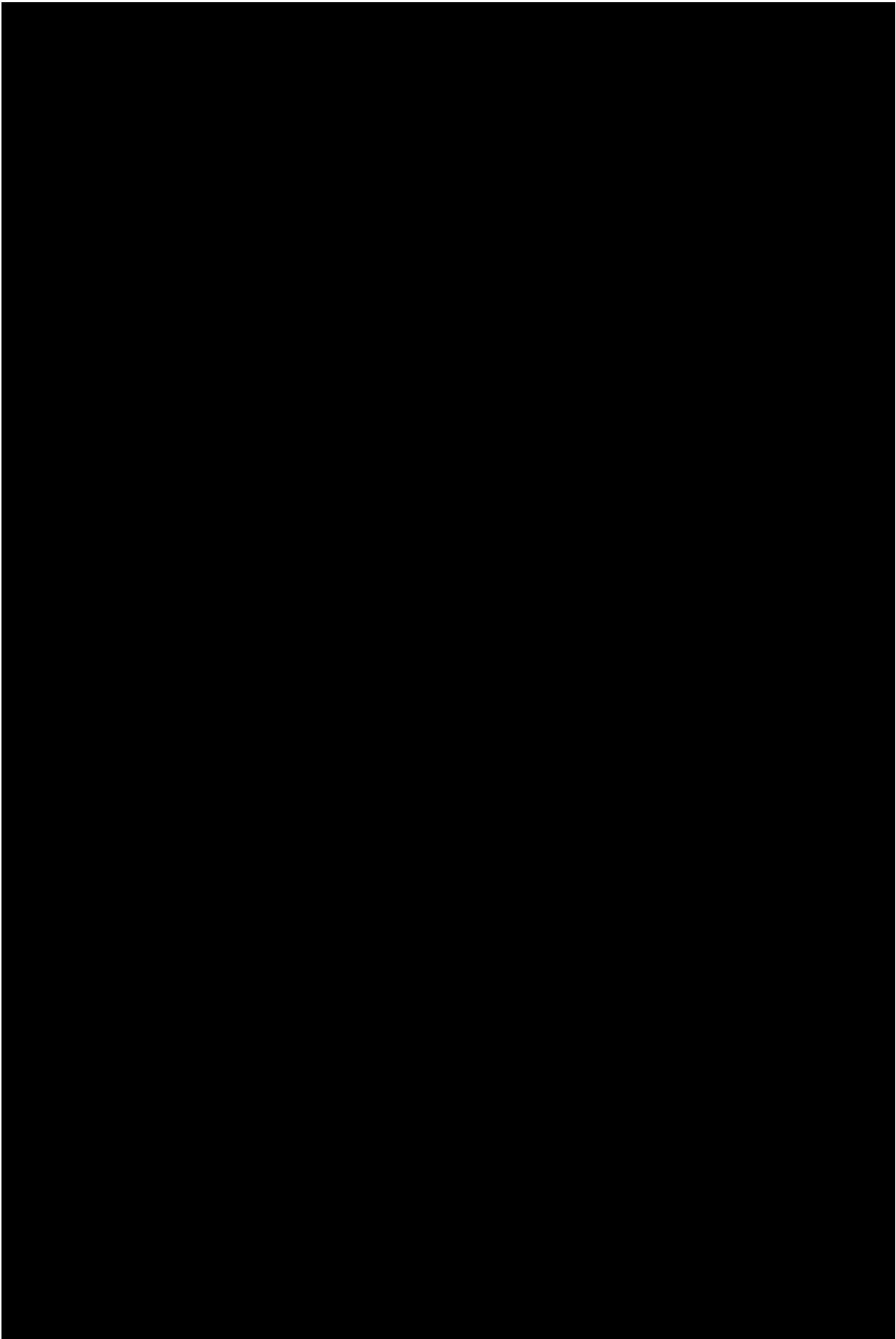


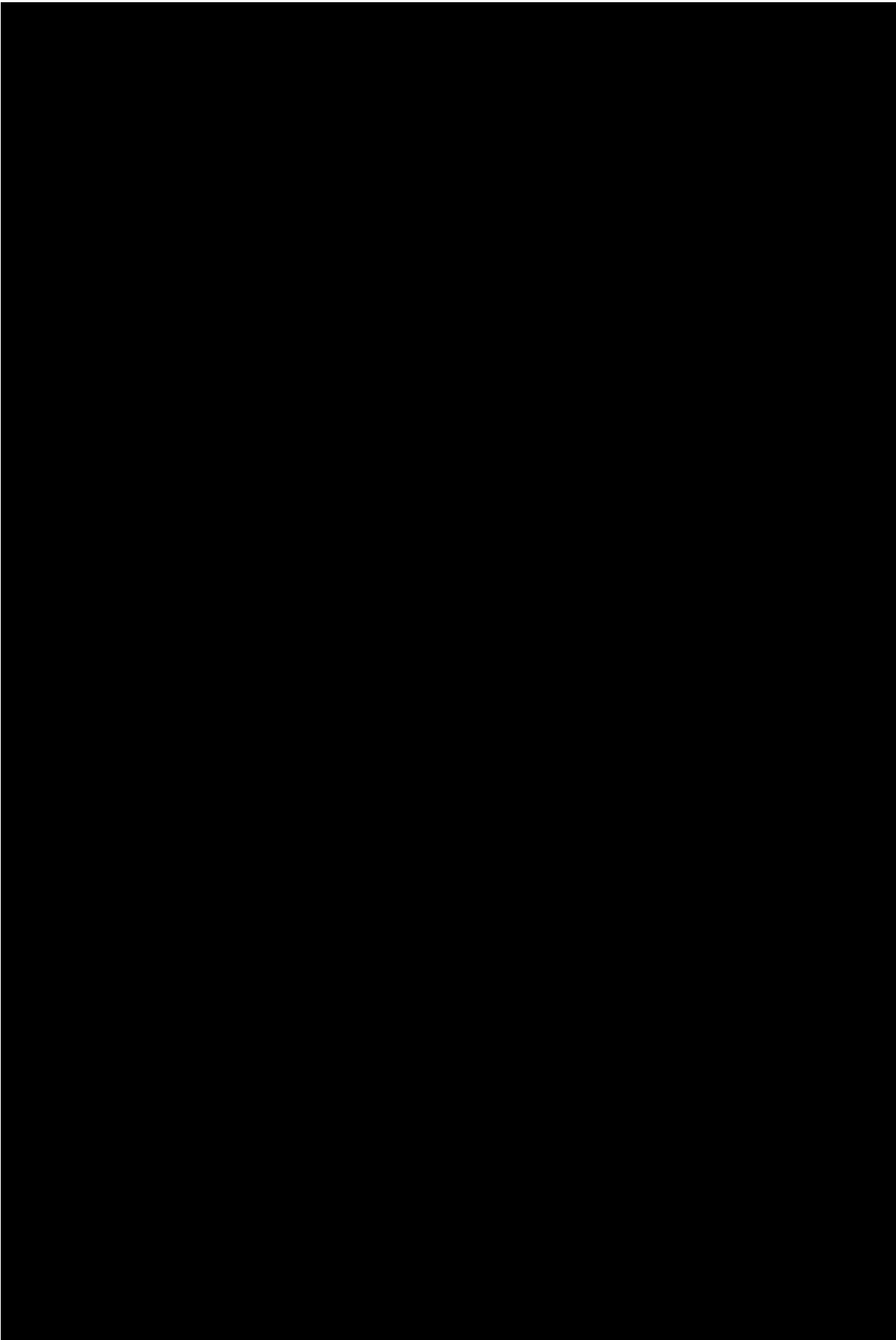


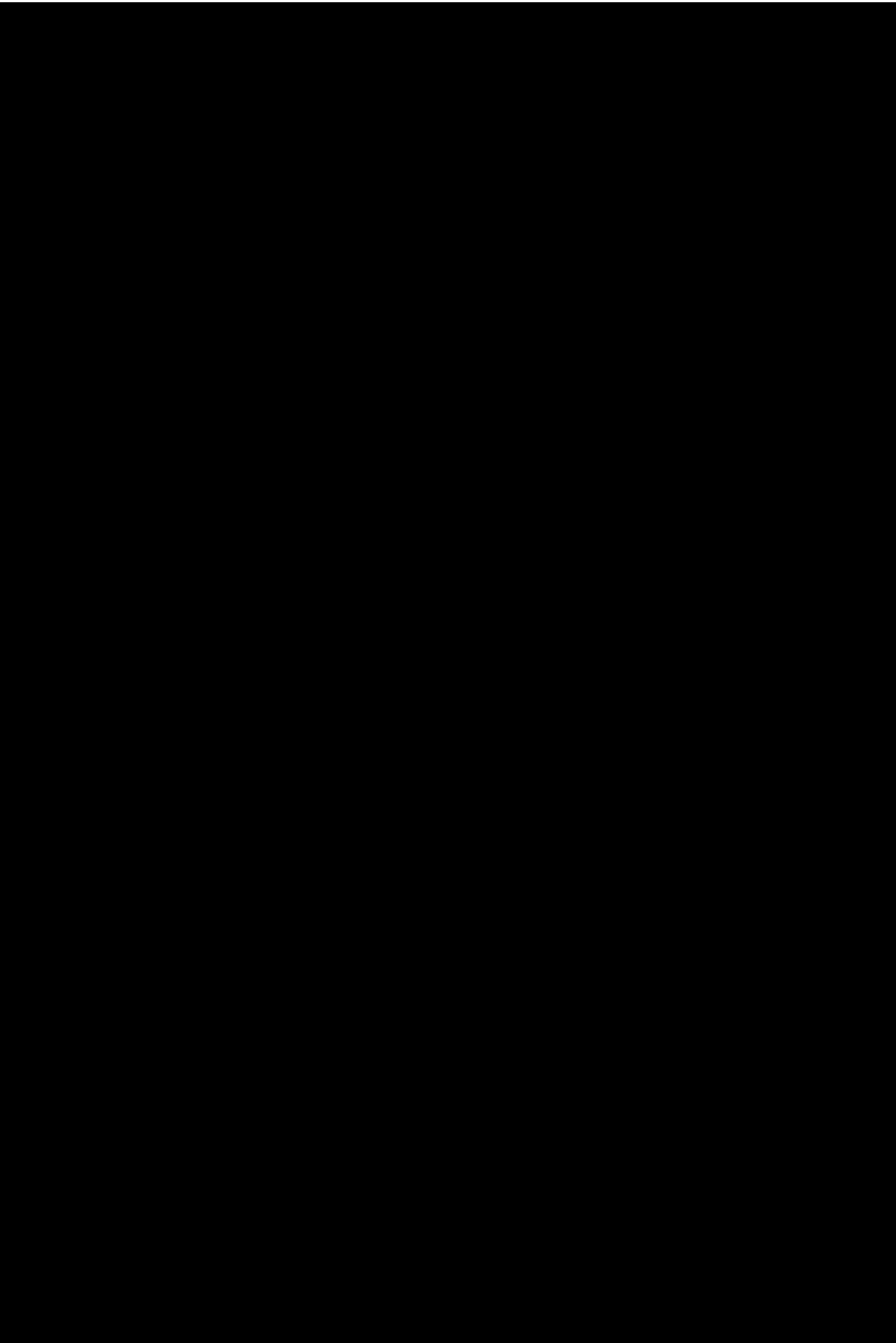


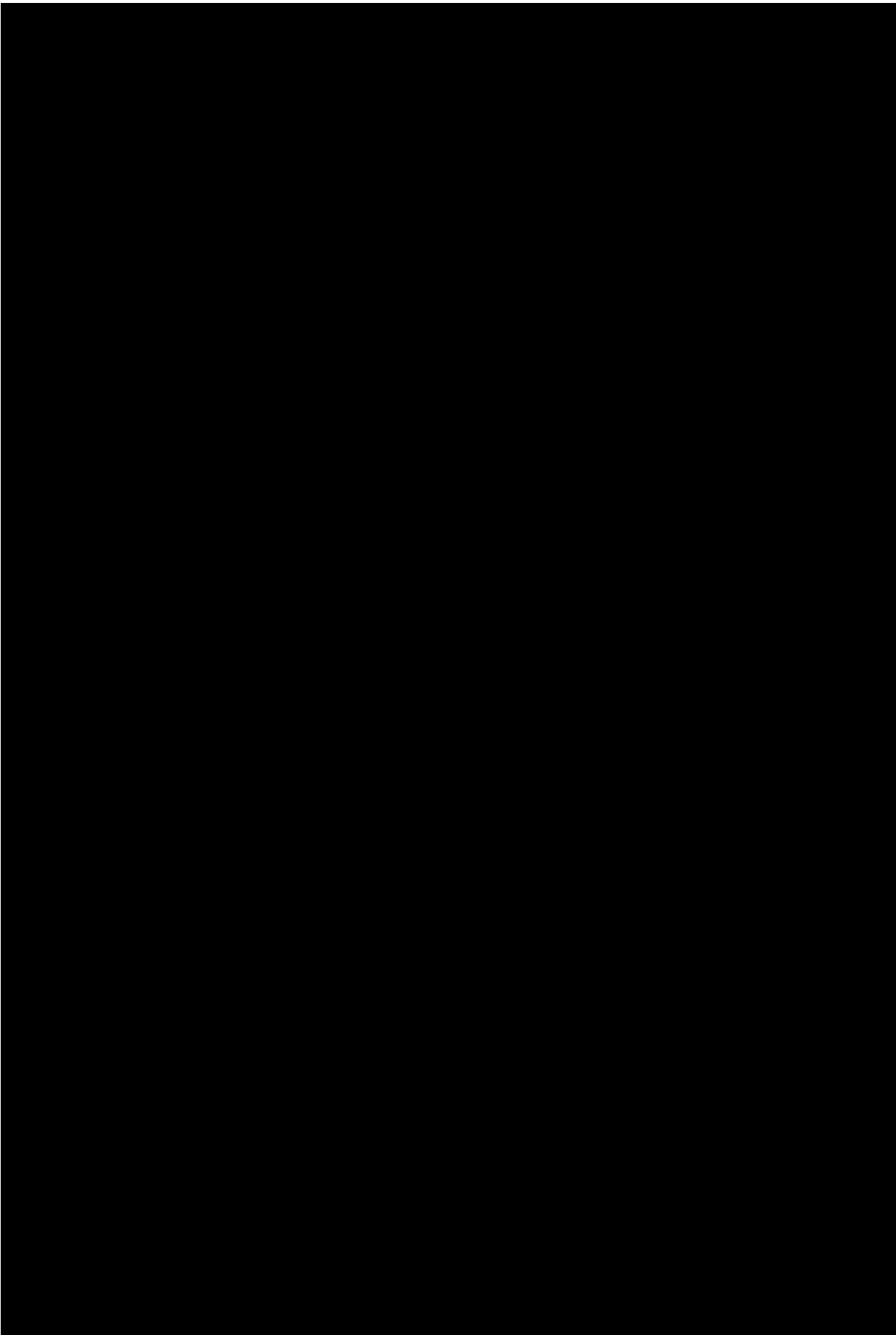


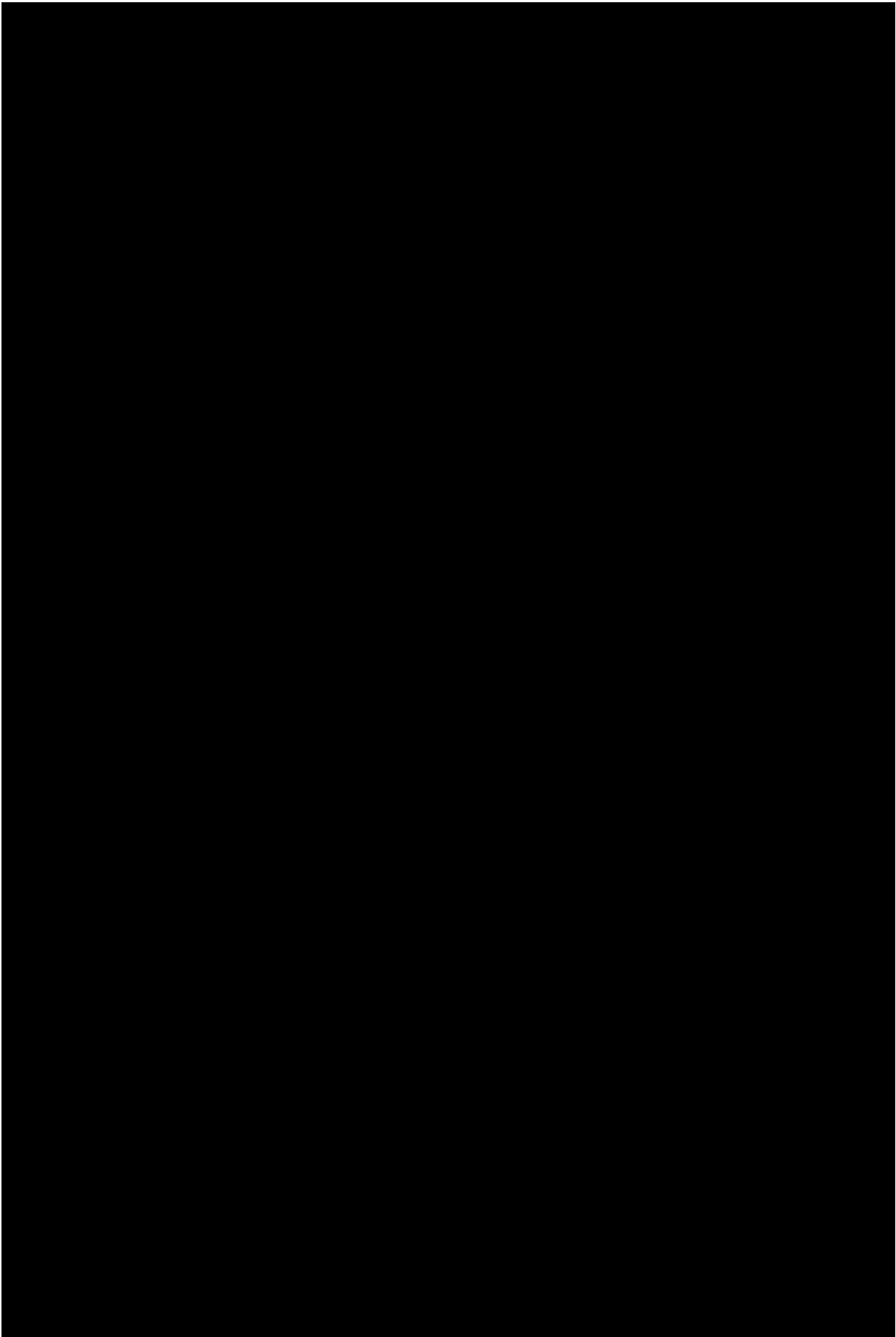


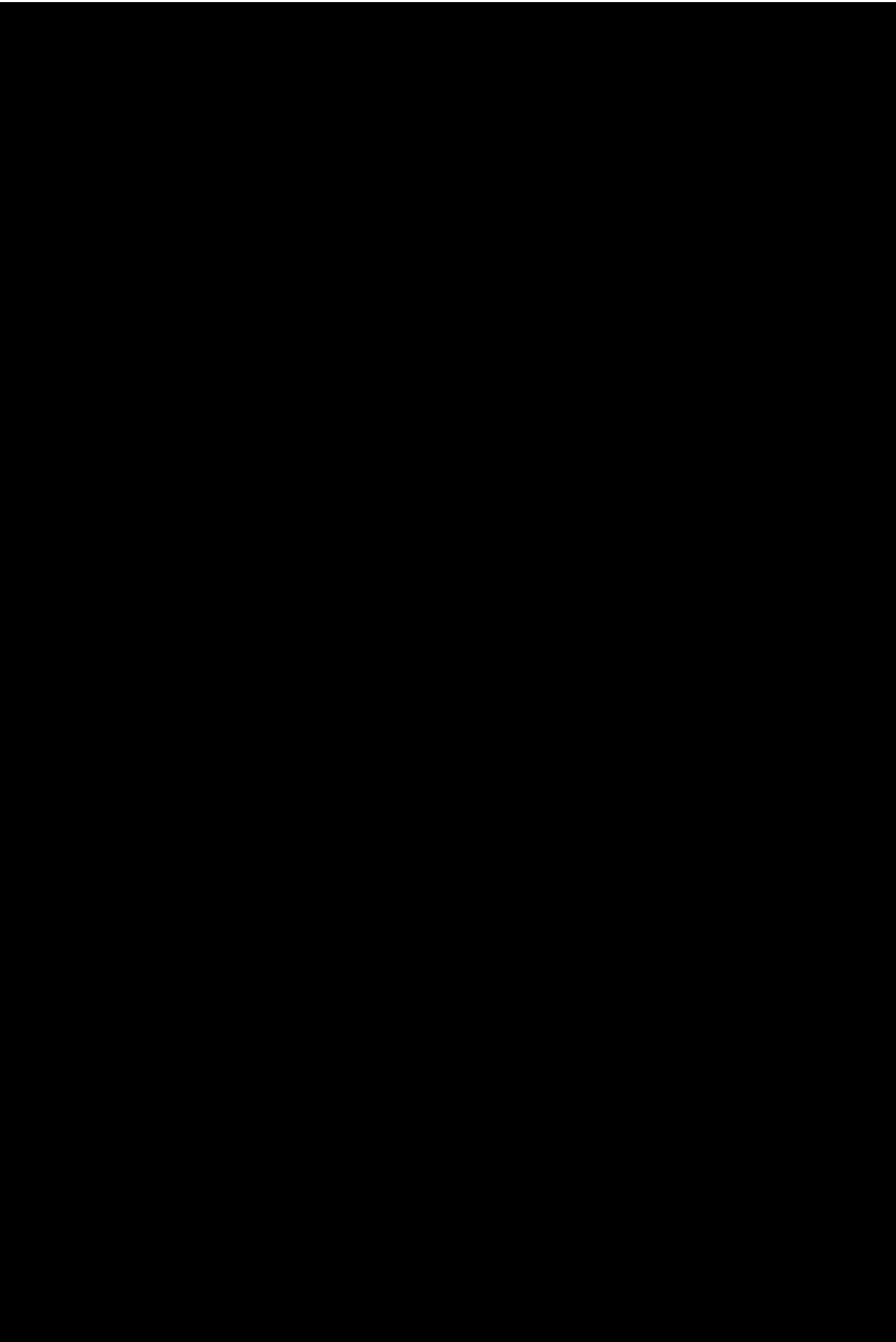


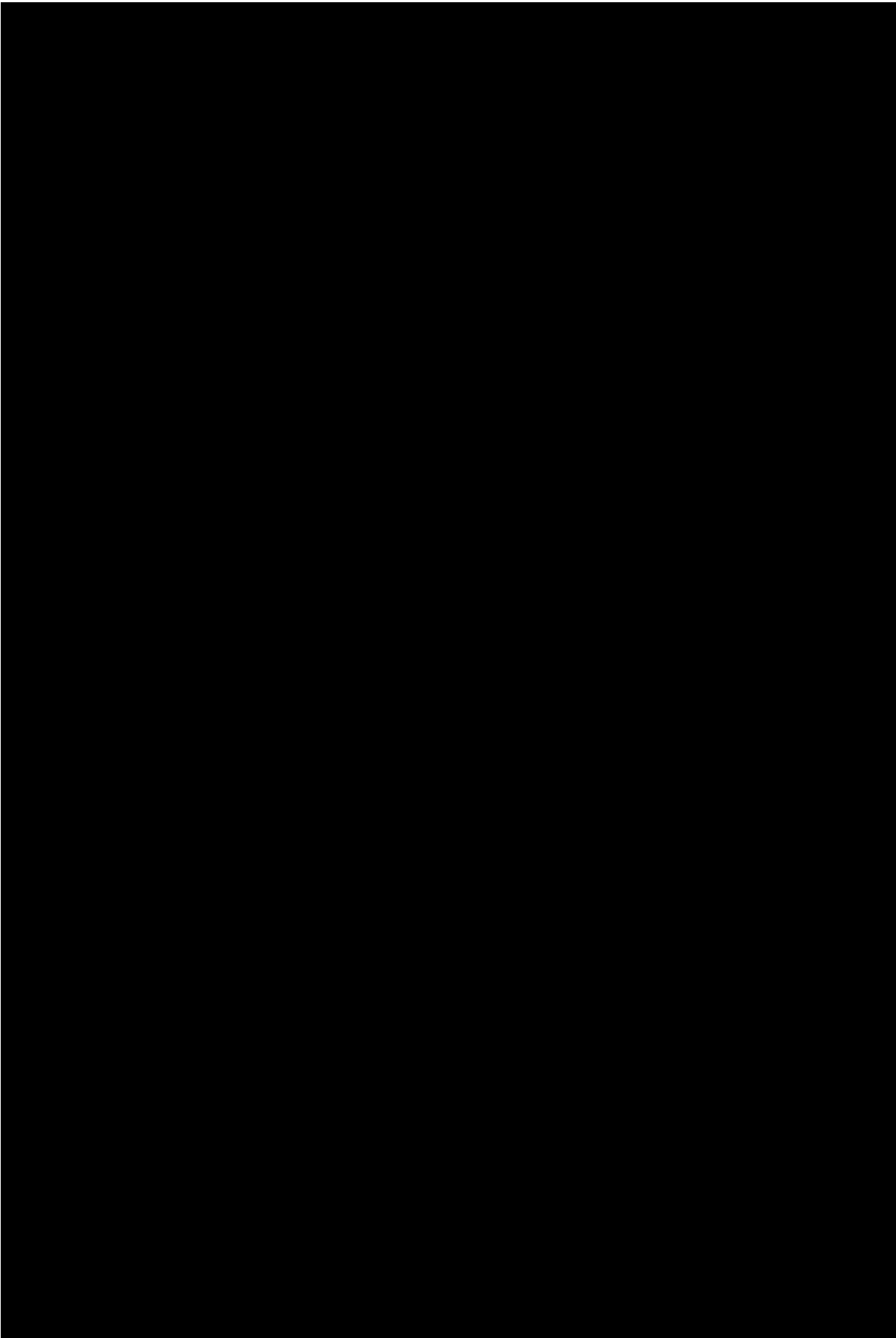


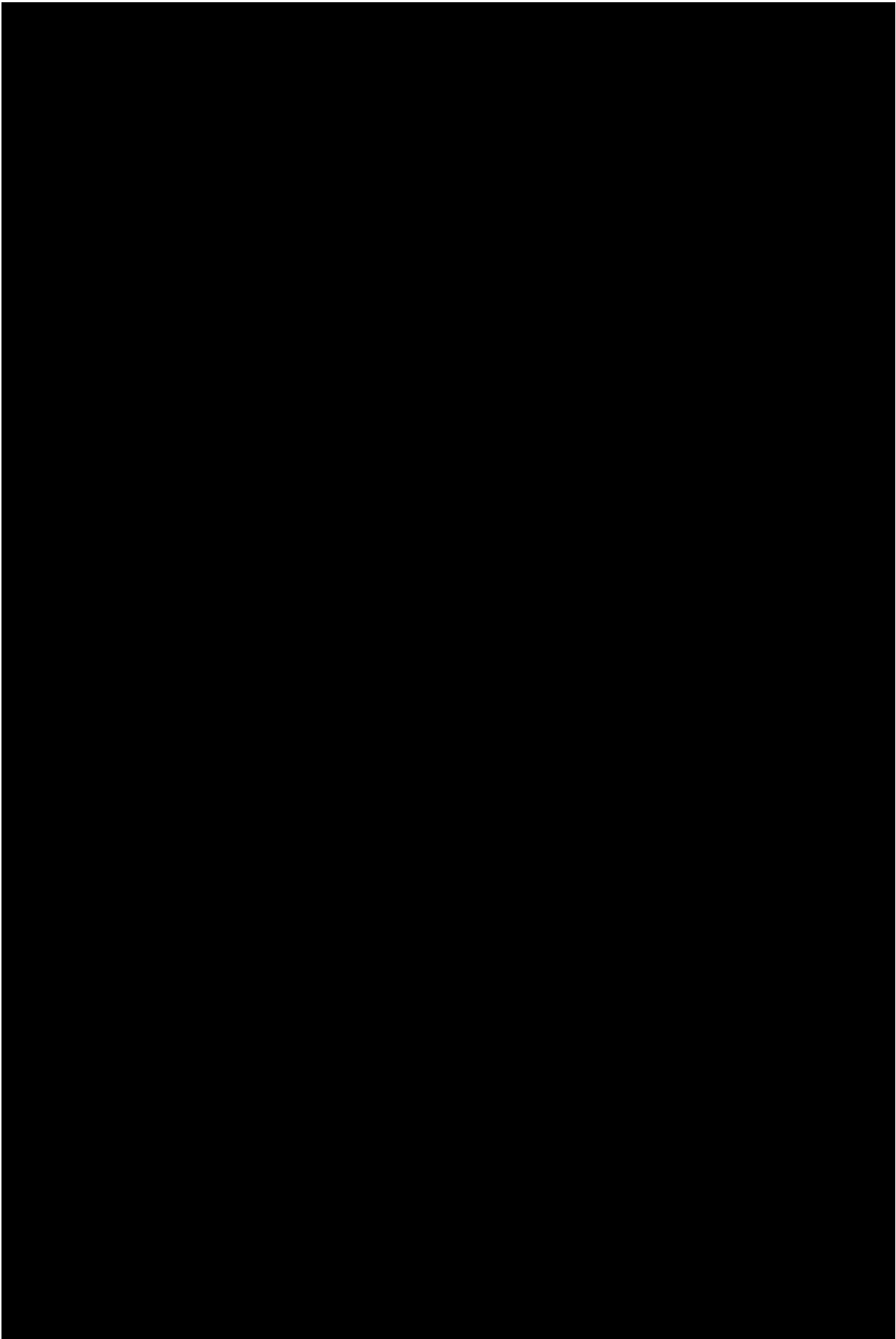


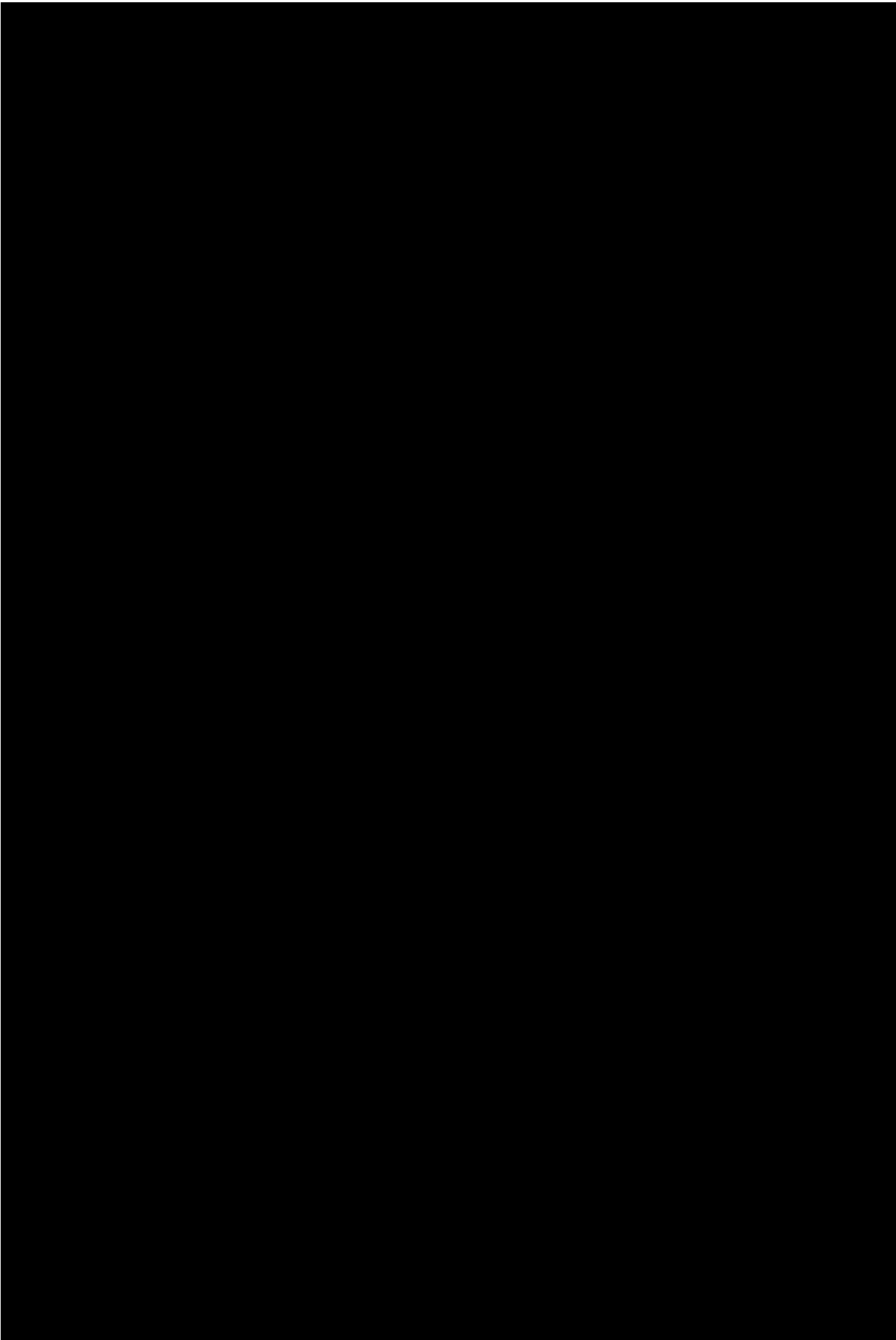


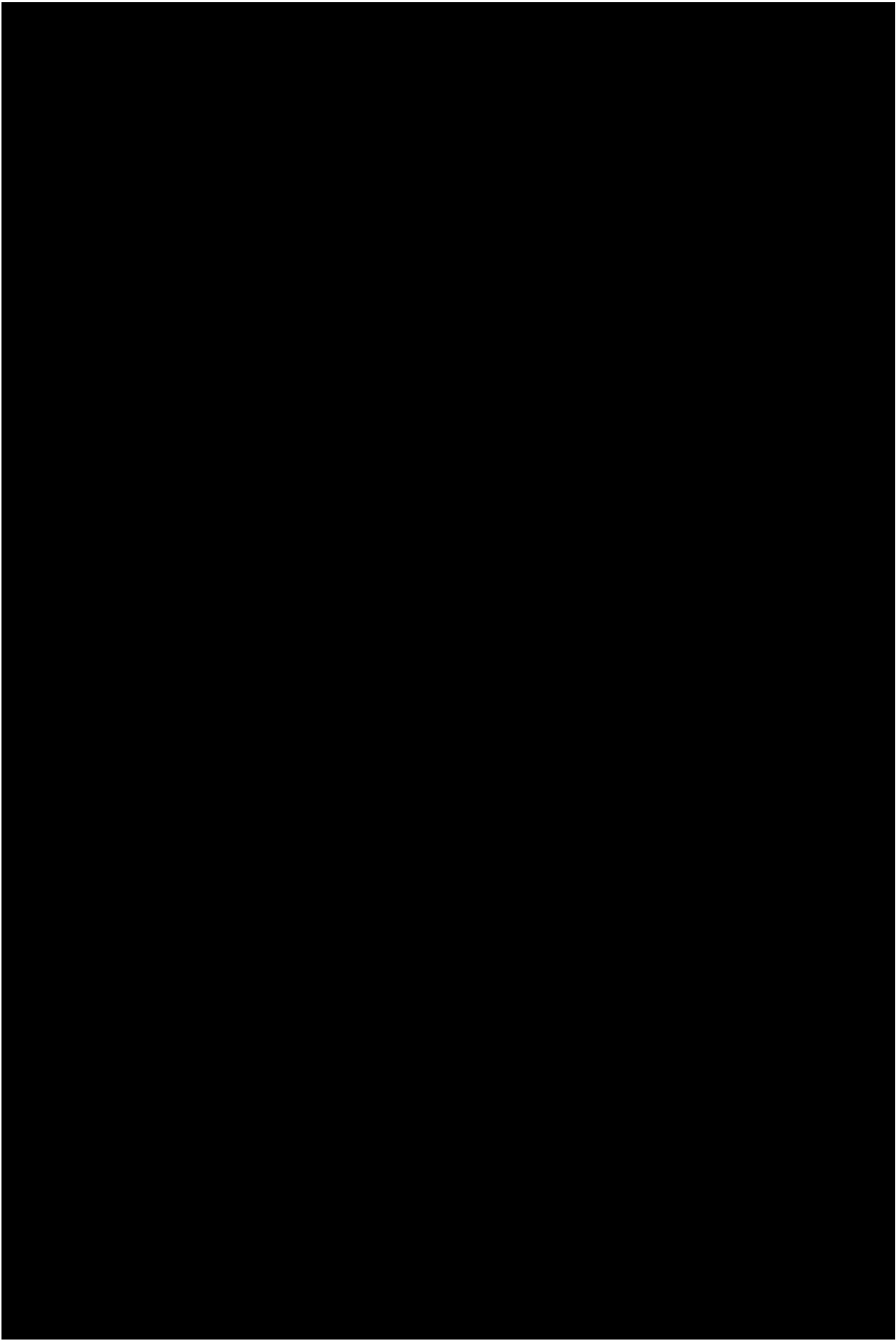


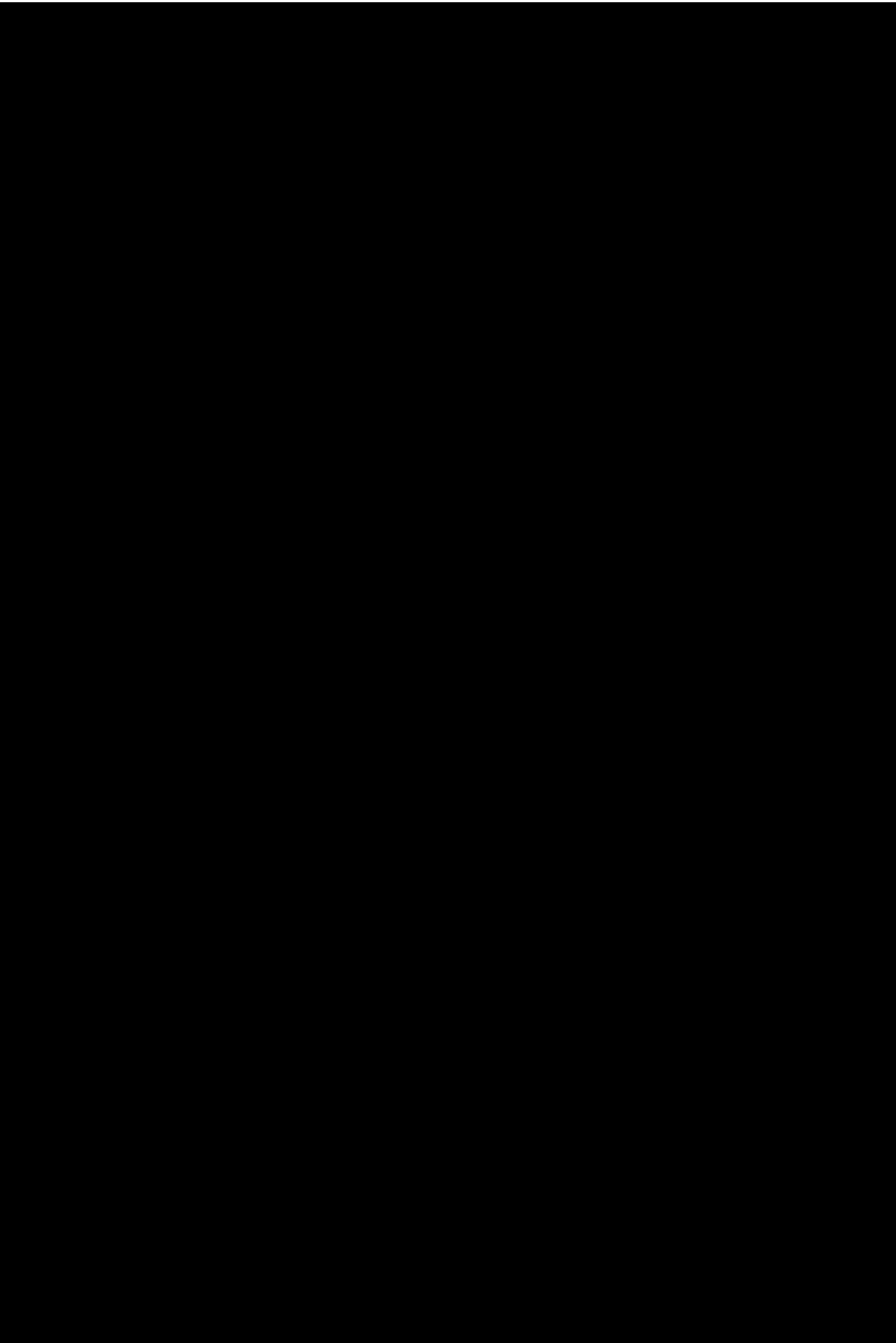


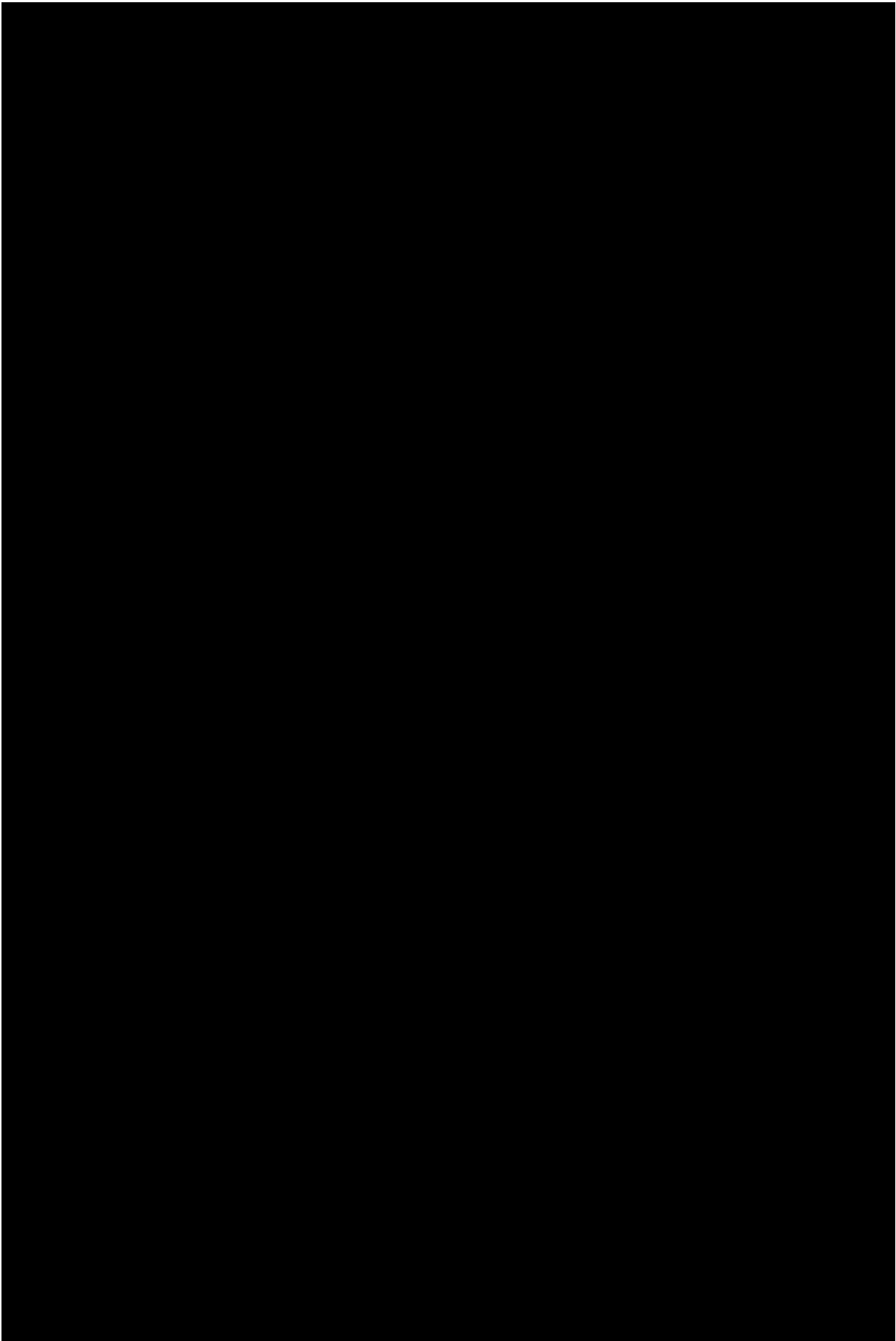


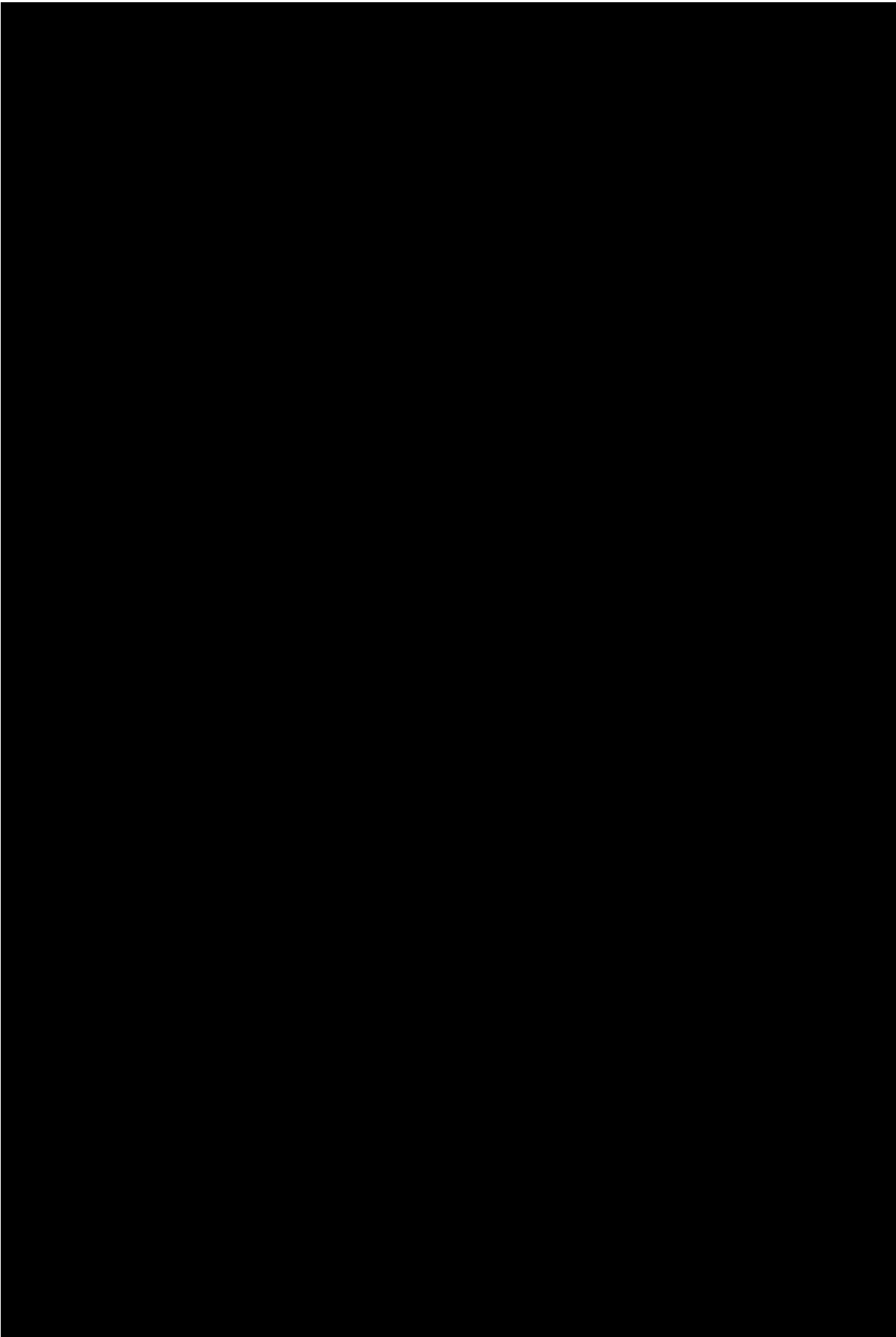


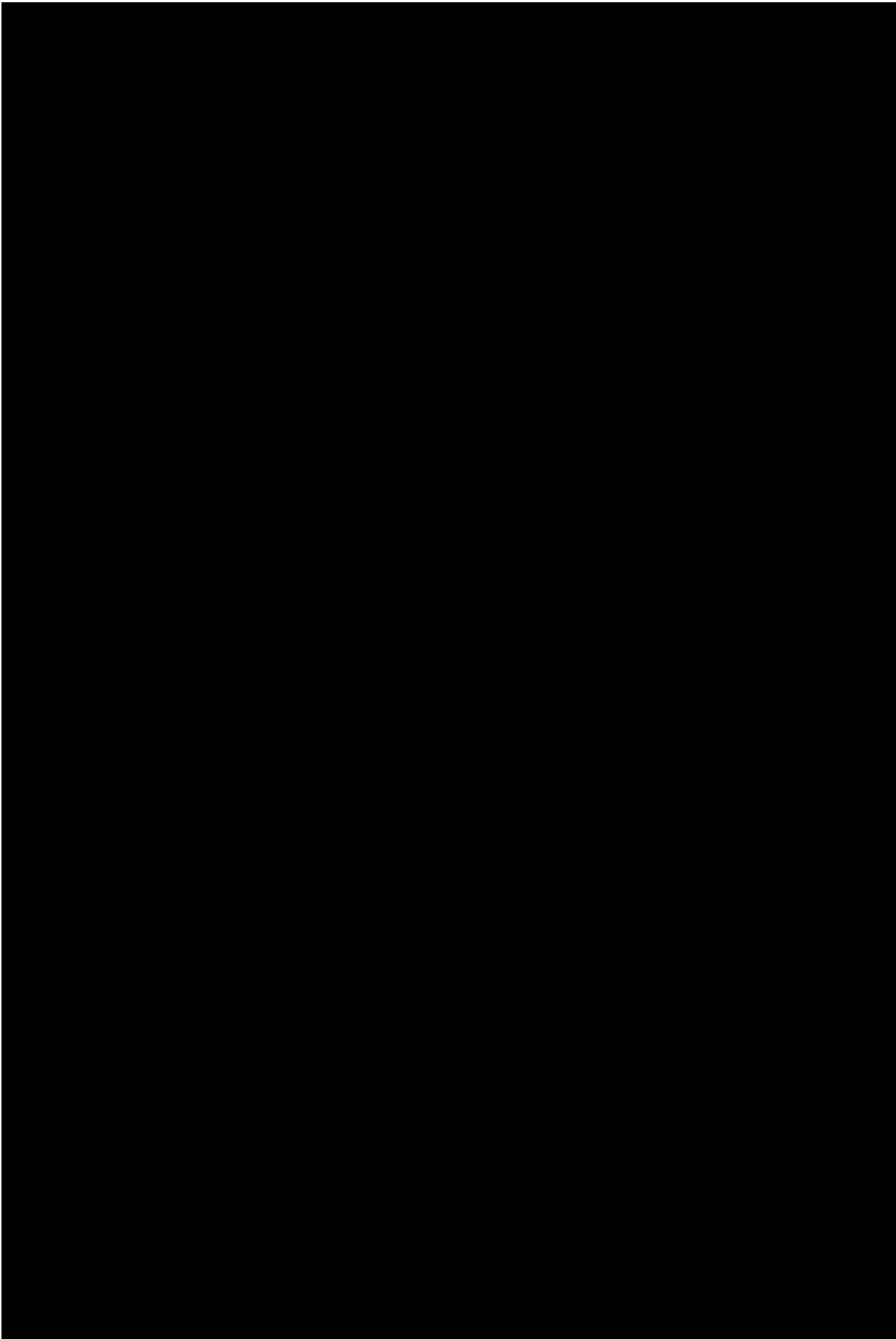


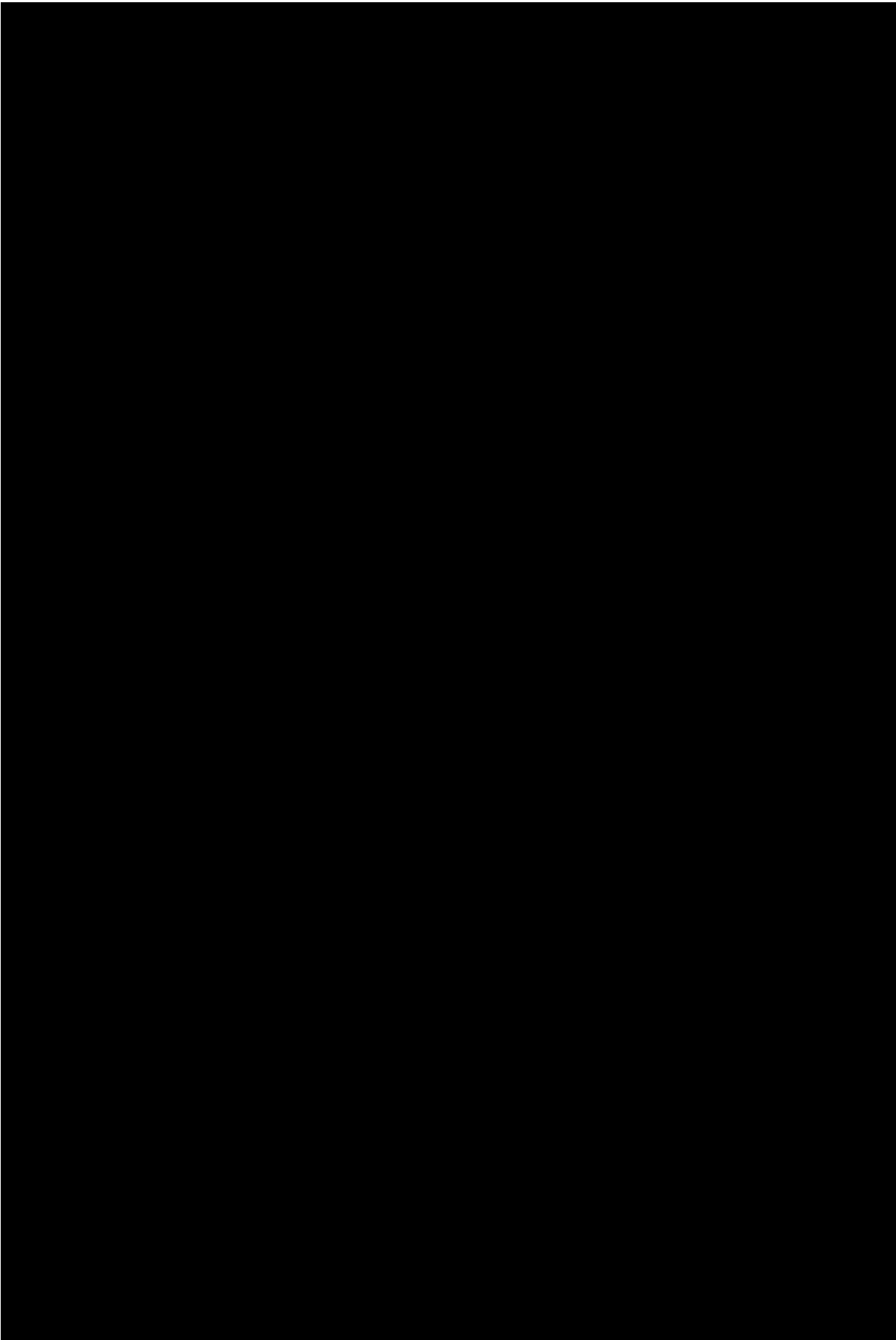


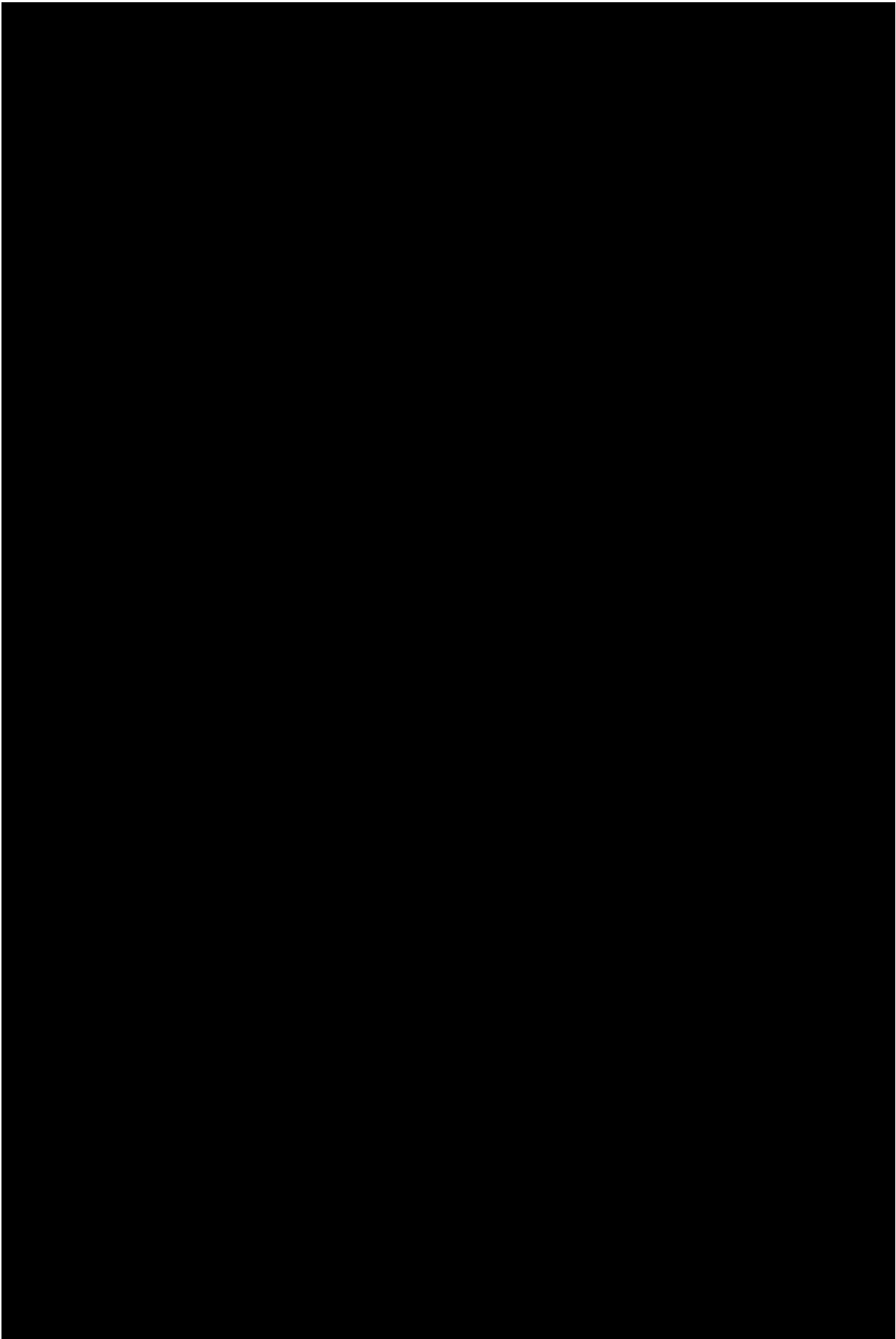


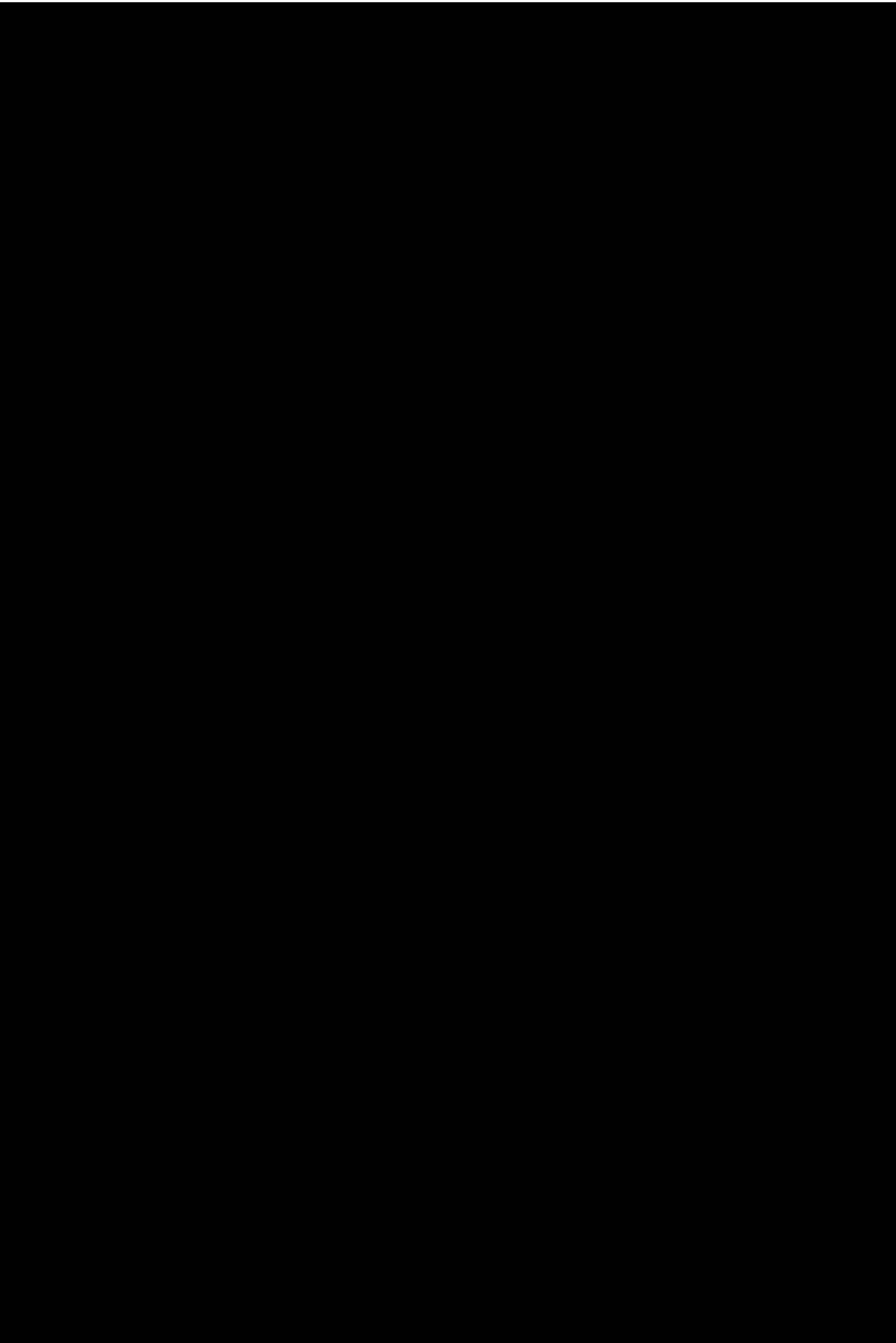


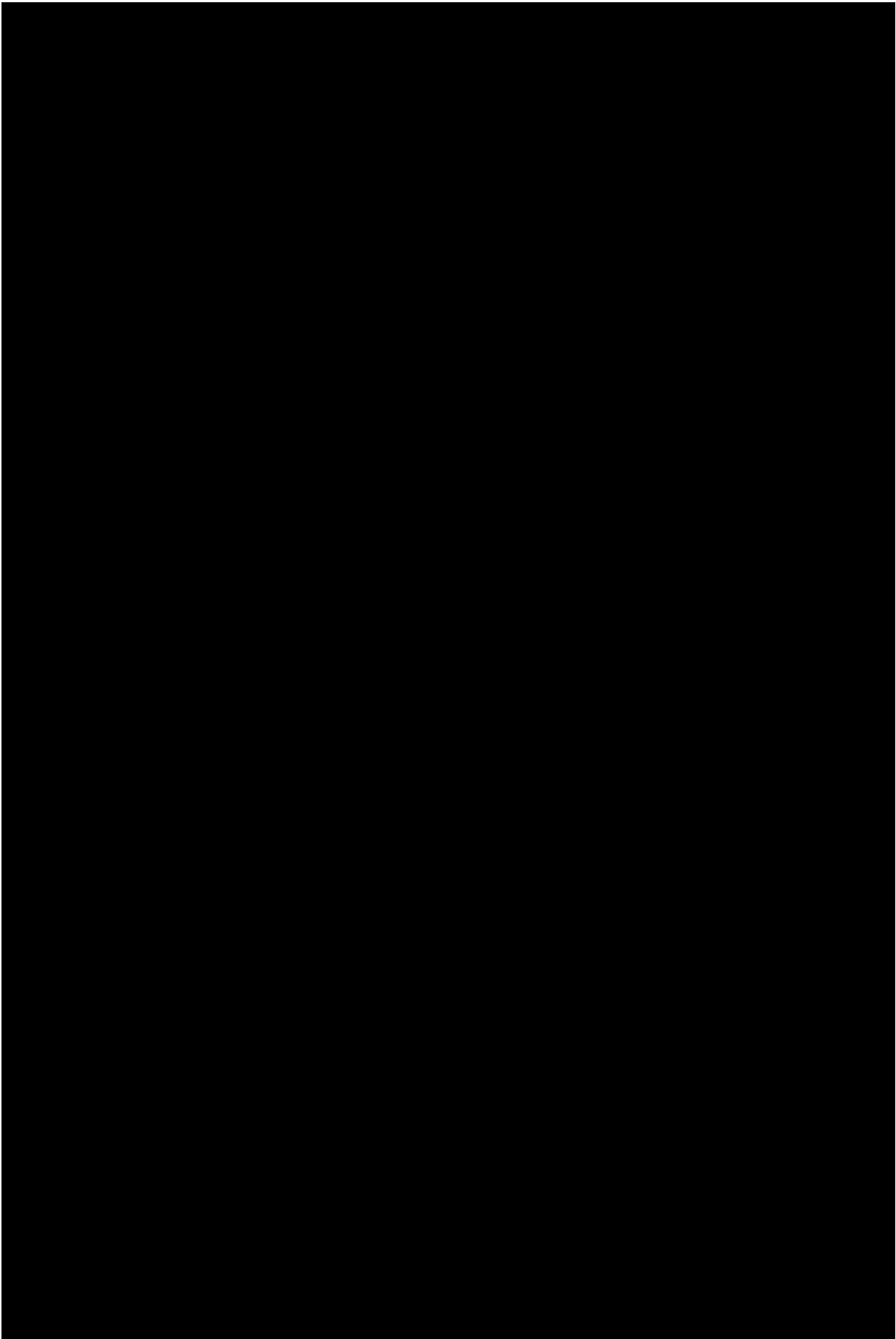


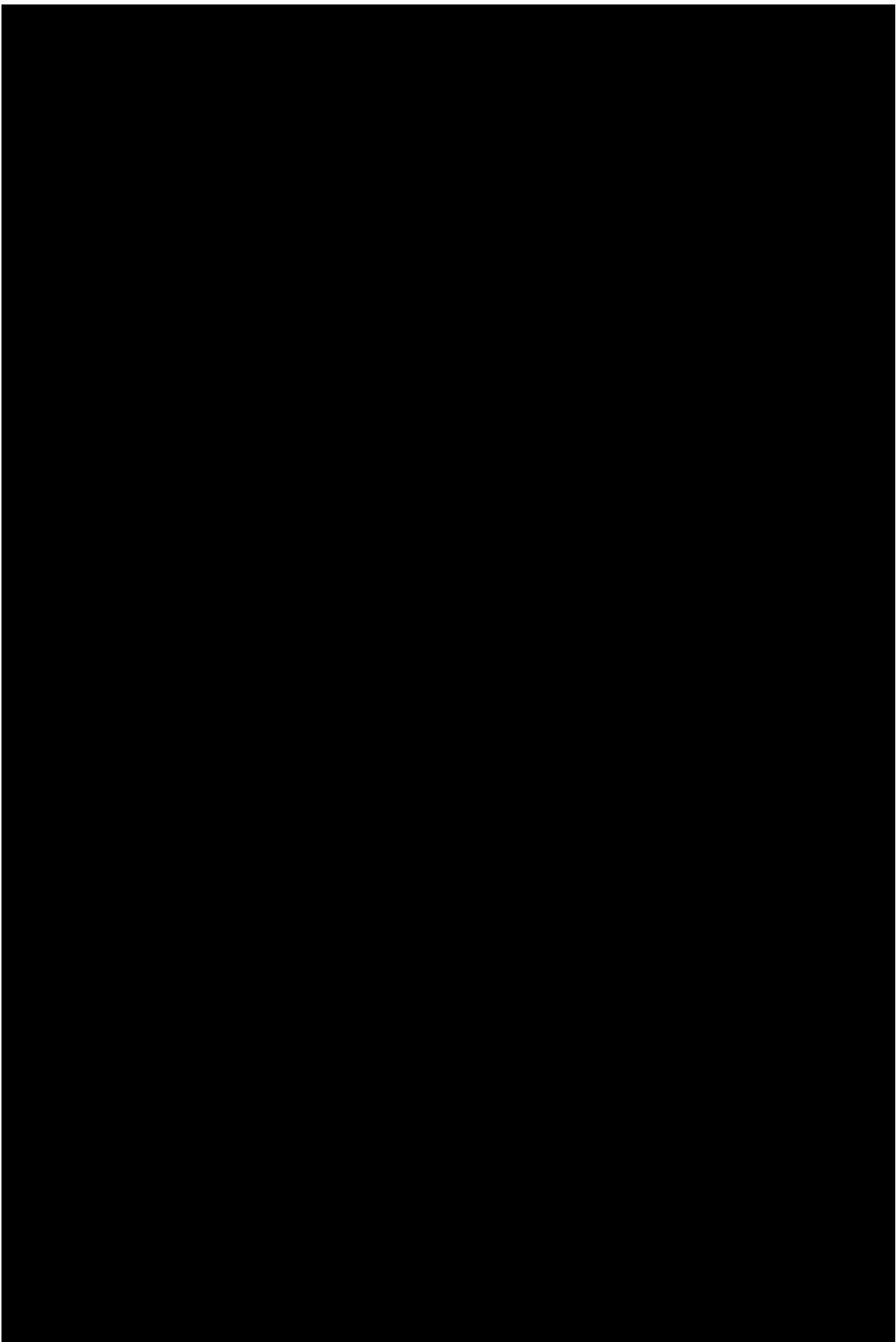


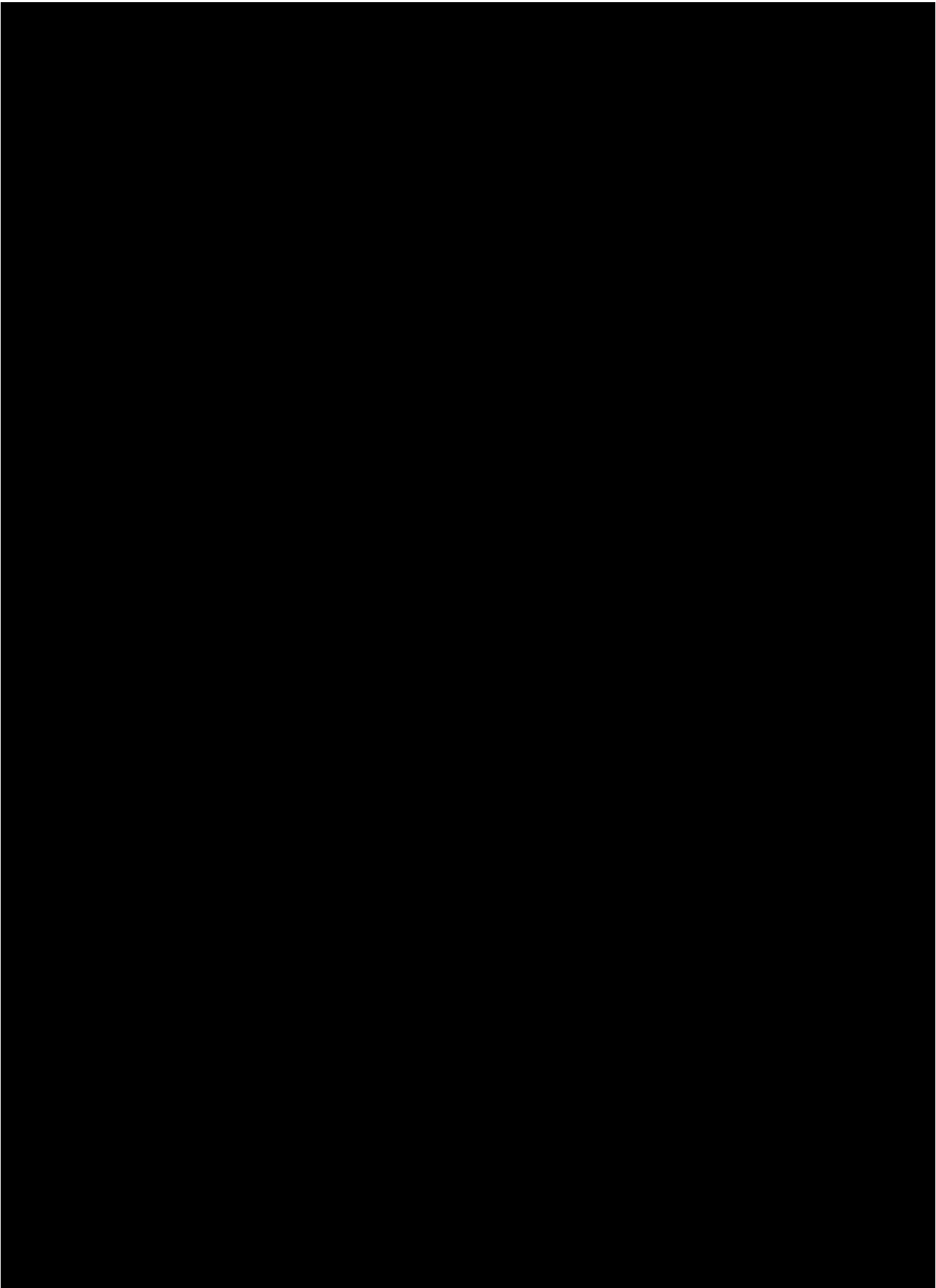


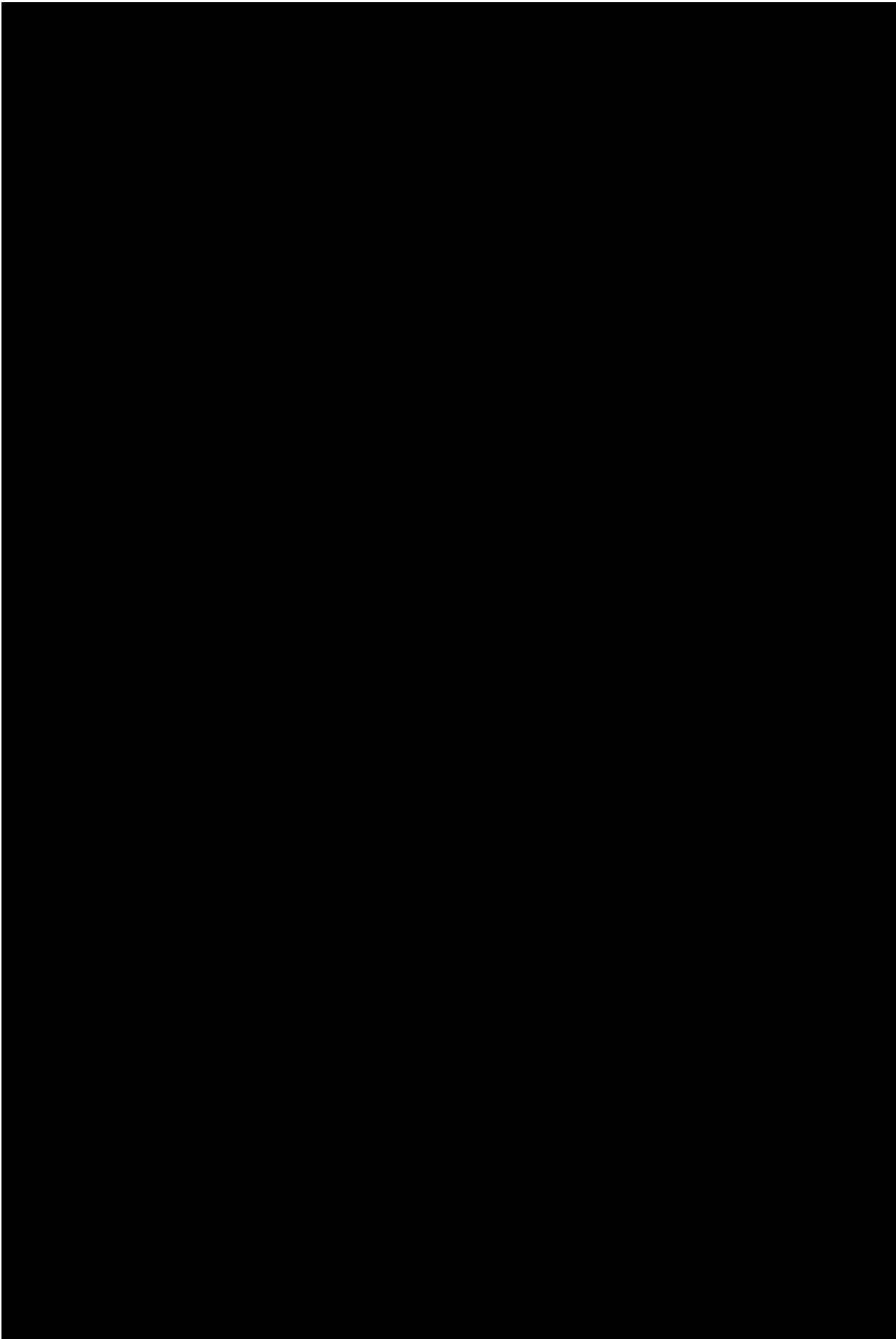


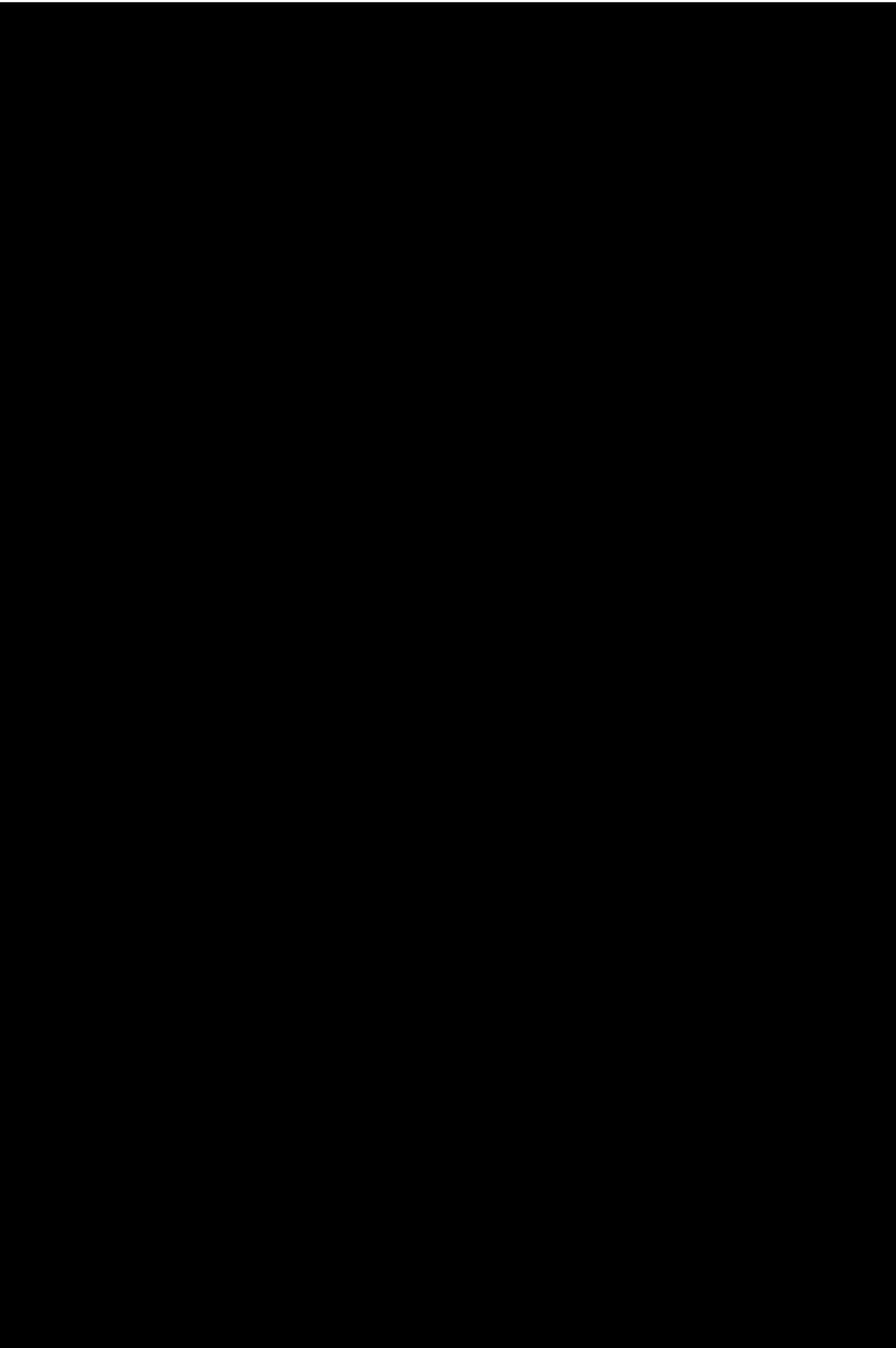


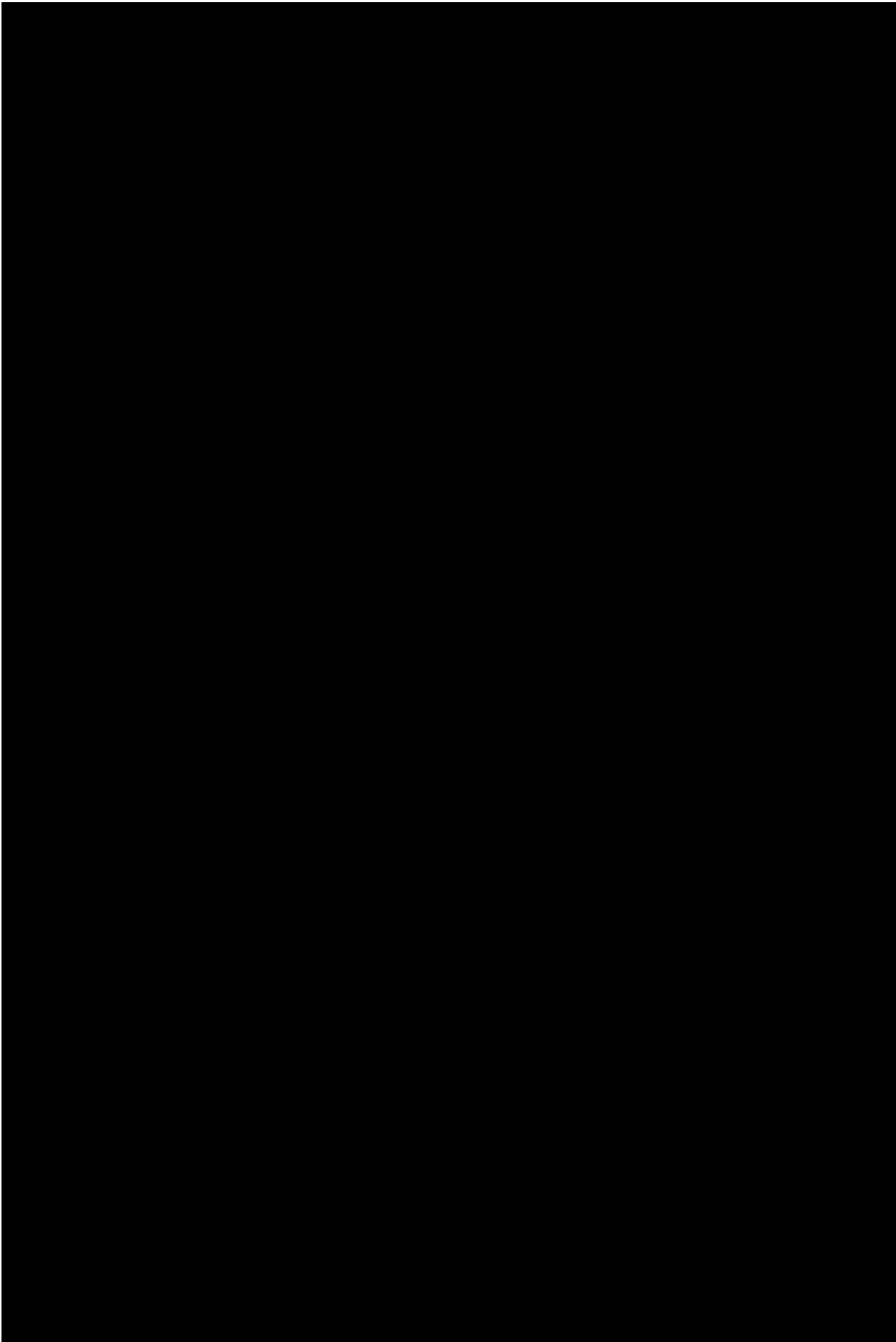


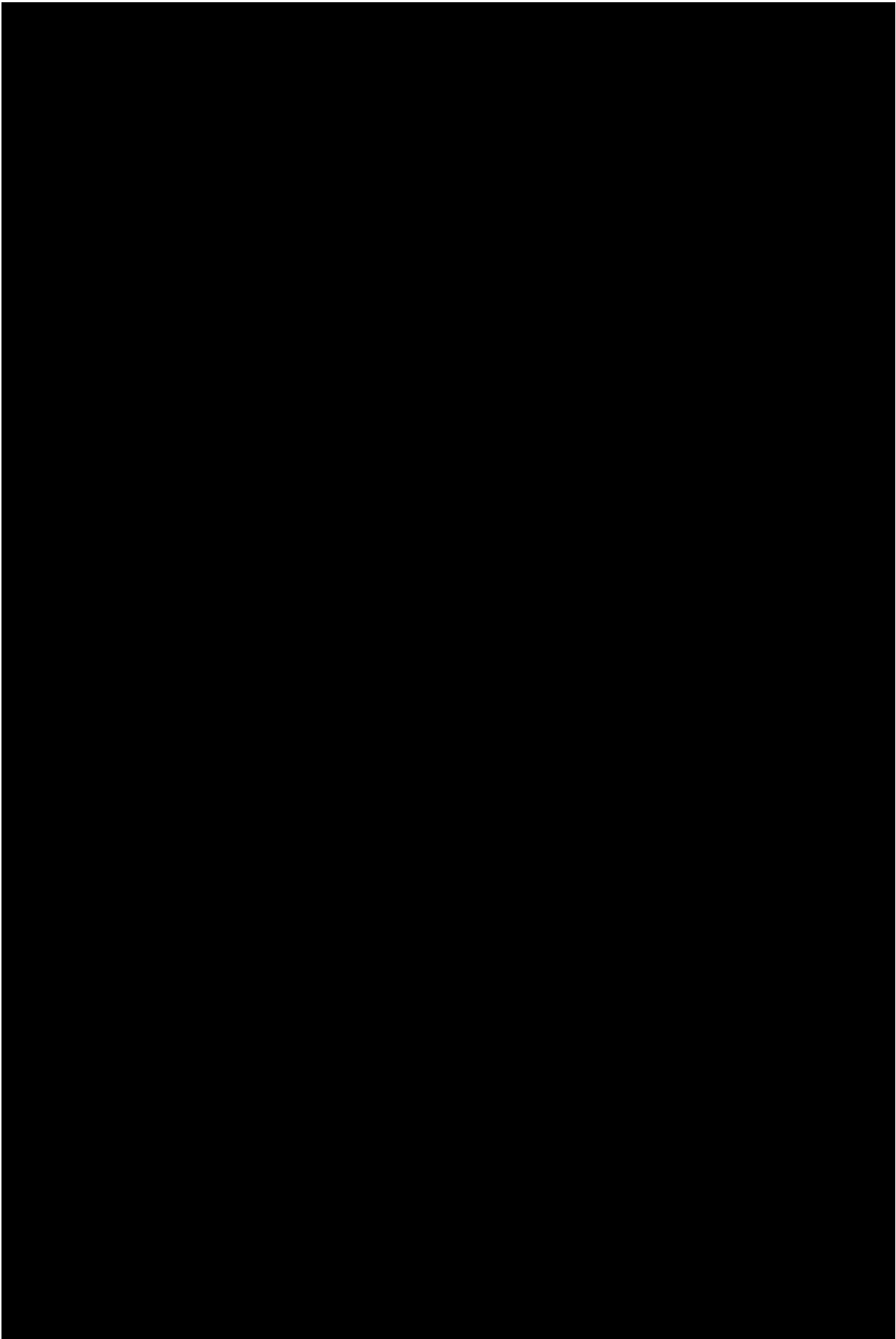


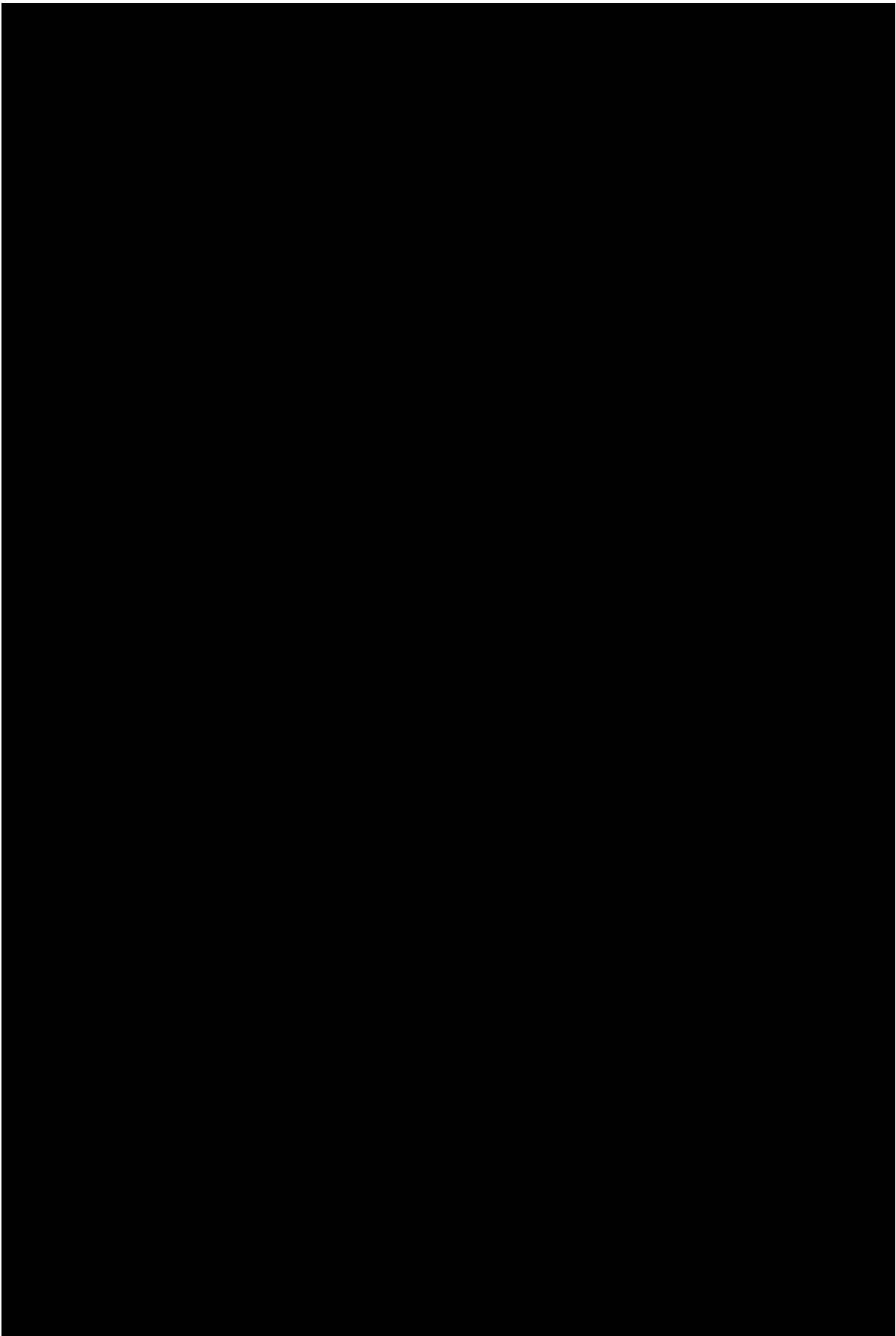


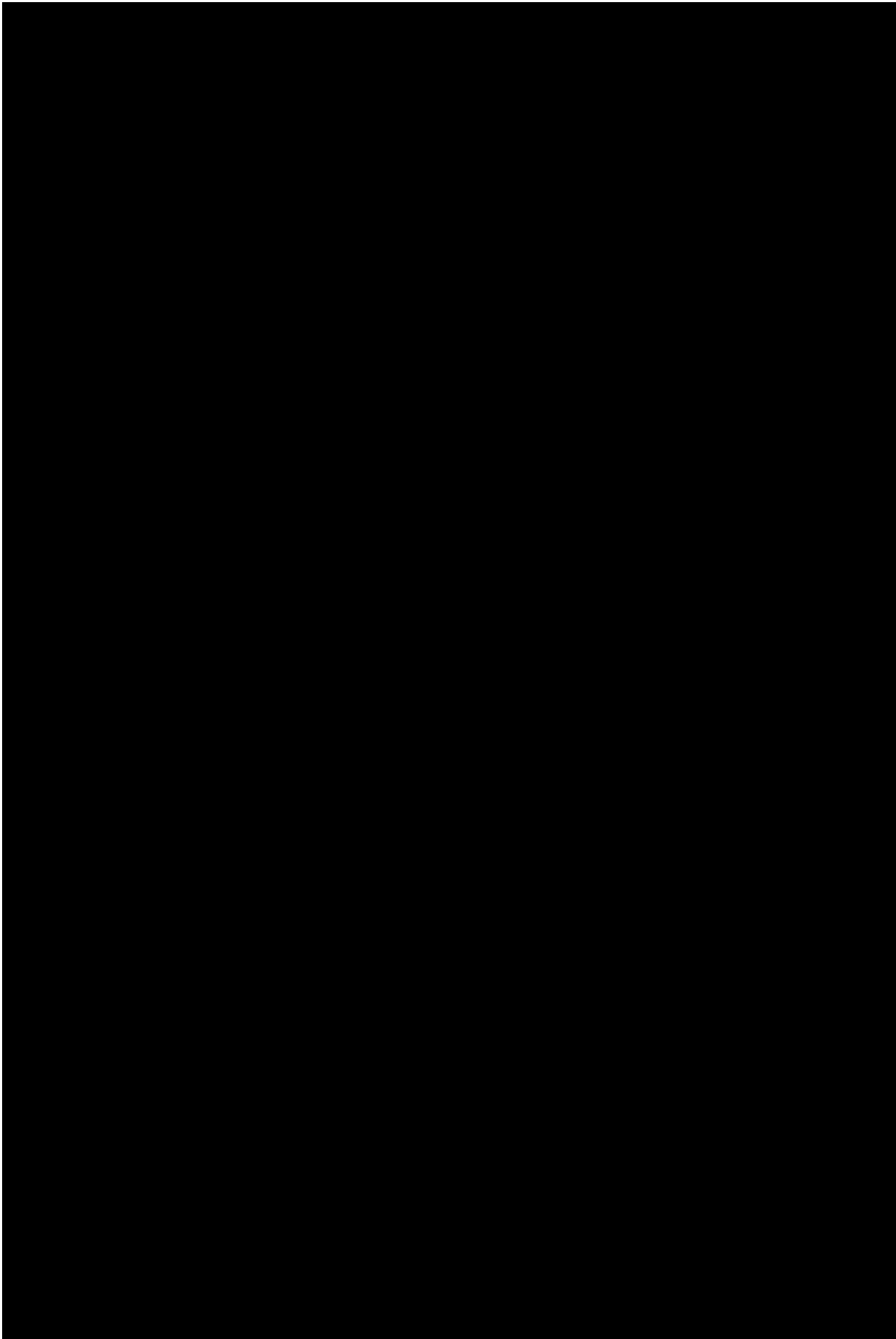


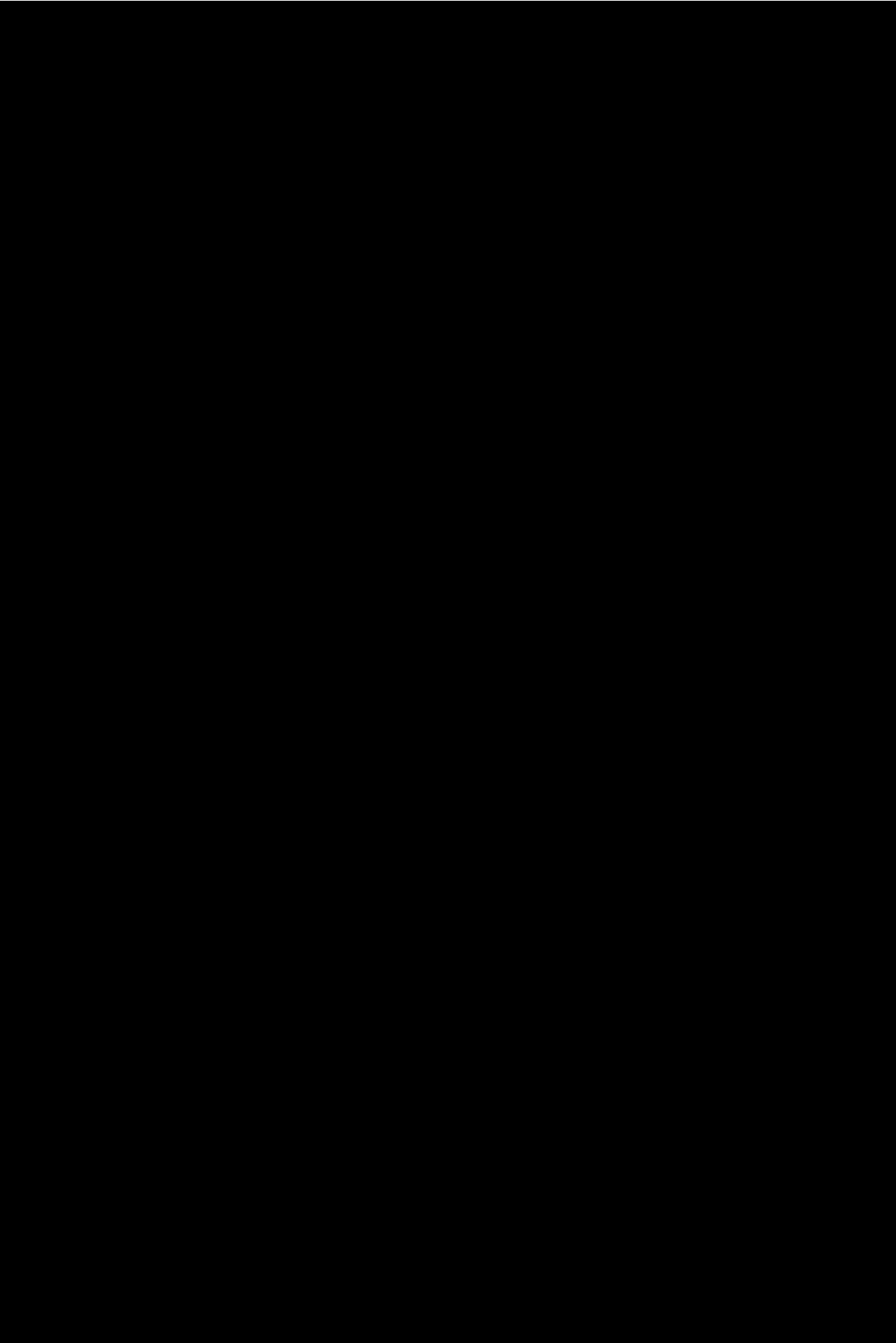










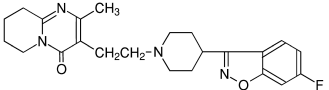
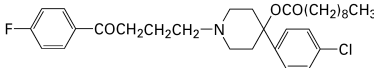
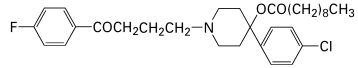


リスパダール コンスタ筋注用
25 mg, 同 37.5 mg, 同 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報
1.7 同種同効品一覧表

ヤンセン ファーマ株式会社

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

販売名	リスバダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg		
一般名称	リスベリドン	ハロペリドールデカン酸エステル	ハロペリドールデカン酸エステル
会社名	ヤンセンファーマ株式会社		
承認年月日等	—		
規制区分	劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品		
化学構造式			
剤型・含量	注射剤 1 バイアル中、リスベリドン 25mg, 37.5mg, 50mg を含有		
効能・効果	統合失調症		
用法・用量	通常、成人にはリスベリドンとして1回 25mg を2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50mg を超えないこと。		
用法・用量に関する注意	1) 本剤は臀部筋肉内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。〔静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小血栓を誘発するおそれがある。〕 2) 本剤は、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、臨床効果は投与3週間後以降にあらわれると考えられることから、初回投与後3週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また、増量後3週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。 なお、増量が必要な場合は、少なくとも同一用量で4週間以上投与した後に、原則として12.5mg ずつ、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。 3) 本剤は、投与中止後も4～6週間は血中濃度が治療域に維持され、消失するまで約8週間かかるため、投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕 4) 炎症部位への投与は行わないこと。また、本剤による治療中に発熱した場合には、患者の状態を十分観察すること。〔リスベリドンマイクロスフェアからの放出が増加し、血中薬物濃度が増加するおそれがある。〕		
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されることがある。〕 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。〕 3) 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。〕 4) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 <p>（続き）</p>		

販売名	リスバダール錠 1mg, 2mg, 3mg	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■
一般名称	リスベリドン	アリピプラゾール	オランザピン
会社名	ヤンセンファーマ株式会社		
承認年月日等	承認年月日：1996年4月16日 再審査結果：2008年2月		
規制区分	劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品		
化学構造式			
剤型・含量	錠剤 1錠中、リスベリドン 1mg, 2mg, 3mg を含有		
効能・効果	統合失調症		
用法・用量	通常、成人にはリスベリドンとして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。		
用法・用量に関連する使用上の注意			
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 2) パルピツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されることがある。〕 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分に対し過敏症の患者 <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕 2) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕 3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕 <p>(続き)</p>		

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
一般名称	フマル酸クエチアピン	ペロスピロン塩酸塩	プロナンセリン
会社名	[REDACTED]		
承認年月日等	[REDACTED]		
規制区分	[REDACTED]		
化学構造式			
剤型・含量	[REDACTED]		
効能・効果	[REDACTED]		
用法・用量	[REDACTED]		
用法・用量に関する使用上の注意	[REDACTED]		
使用上の注意	[REDACTED]		

販売名	リスパダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg													
使用上の注意 (続き)	<p>7) 腎障害のある患者 [本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある (「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照)。]</p> <p>8) 糖尿病又はその既往歴のある患者, あるいは糖尿病の家族歴, 高血糖, 肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [血糖値が上昇することがある (「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)。]</p> <p>9) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>10) 小児 [「小児等への投与」の項参照]</p> <p>11) 薬物過敏症の患者</p> <p>12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 [悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすい。]</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は持効性製剤であり, 直ちに薬物を体外に排除する方法がないため, 本剤を投与する場合は, 予めその必要性について十分に検討し, 副作用の予防, 副作用発現時の処置, 過量投与等について十分留意すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「副作用」, 「過量投与」の項参照]</p> <p>2) 過去にリスベリドンでの治療経験がない場合には, まず, 経口リスベリドン製剤を投与し, 忍容性があることを確認した後, 本剤を投与すること。</p> <p>3) 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には, 本剤を投与する前に, 少なくとも1日2mgまでの経口リスベリドン製剤により忍容性があることを確認した上で, 本剤を投与すること。</p> <p>4) 本剤投与後の血中濃度は個人間変動が大きく, 原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため, 特に本剤の投与初期及び増量時には, 患者の症状を十分観察すること。 [「薬物動態」の項参照]</p> <p>5) リスベリドンではα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることが知られているので, 本剤投与にて低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>7) 興奮, 誇大性, 敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い, 悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡に至ることがあるので, 本剤投与中は, 口渴, 多飲, 多尿, 頻尿等の症状の発現に注意するとともに, 特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については, 血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 [「慎重投与」, 「重大な副作用」の項参照]</p> <p>9) 本剤の投与に際し, あらかじめ上記8)の副作用が発現する可能性があることを, 患者及びその家族に十分に説明し, 口渴, 多飲, 多尿, 頻尿等の異常に注意し, このような症状があらわれた場合には, 医師の診察を受けるよう指導すること。 [「慎重投与」, 「重大な副作用」の項参照]</p> <p>3.相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。</p> <p>1)併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td> <td>アドレナリンの作用を逆転させ, 血圧降下を起こすことがある。</td> <td>アドレナリンはアドレナリン作動性α, β受容体の刺激剤であり, 本剤のα受容体遮断作用により, β受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>2)併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)</td> <td>相互に作用を増強することがあるので, 減量するなど慎重に投与すること。</td> <td>本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(続き)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ, 血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α, β受容体の刺激剤であり, 本剤のα受容体遮断作用により, β受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので, 減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ, 血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α, β受容体の刺激剤であり, 本剤のα受容体遮断作用により, β受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので, 減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。												

販売名	[Redacted]		
使用上の注意 (続き)	[Redacted]		

販売名	リスバダール錠 1mg, 2mg, 3mg	[REDACTED]	[REDACTED]						
使用上の注意 (続き)	<p>4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>5) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]</p> <p>6) 腎障害のある患者 [本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある。]</p> <p>7) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [血糖値が上昇することがある(「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)。]</p> <p>8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>9) 小児 [「小児等への投与」の項参照]</p> <p>10) 薬物過敏症の患者</p> <p>11) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 [悪性症候群(Syndrome malin)が起りやすい。]</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>1)治療初期にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、少量から徐々に増量し、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>3)興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4)本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 [「慎重投与」, 「重大な副作用」の項参照]</p> <p>5)本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。 [「慎重投与」, 「重大な副作用」の項参照]</p> <p>3.相互作用</p> <p>本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。</p> <p>1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="236 1630 593 1863"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td> <td>アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。</td> <td>アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(続き)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	[REDACTED]	[REDACTED]
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。							

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]		

JEDI_DEV00 \ 0900fde98023c1a6 \ 3 \ 2009-01-28 14:30

販売名	リスバダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg		[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	
	降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	
	アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	
	CYP2D6を阻害する薬剤 (パロキセチン等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン, フェニトイン, リファンピシム, フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。		
4.副作用	承認時まで国内で実施した本剤の臨床試験 (本剤 25~50mg を 2 週間隔で反復投与) での安全性評価対象例 175 例において、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 142 例 (81.1%) に認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加 (33.1%)、不眠症 (22.9%)、体重増加 (13.1%)、注射部位疼痛 (10.9%)、精神症状 (9.7%)、ALT (GPT) 増加 (8.0%)、便秘 (7.4%)、トリグリセリド増加 (7.4%) 及び γ -GTP 増加 (5.7%)、アカシジア (5.1%) 及び CK (CPK) 増加 (5.1%) であった。			
1) 重大な副作用	<p>(1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) <small>注 1)、注 2)</small>：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア (5%未満)：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p>			
(続き)				

販売名	[REDACTED]		
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]		

販売名	リスバダール錠 1mg, 2mg, 3mg																			
使用上の注意 (続き)	2) 併用注意 (併用に注意すること)																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="215 268 300 302">薬剤名等</th> <th data-bbox="308 268 427 302">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="435 268 566 302">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="215 302 300 421">中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)</td> <td data-bbox="308 302 427 421">相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。</td> <td data-bbox="435 302 566 421">本剤及びこれらの薬剤の中中枢神経抑制作用による。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 421 300 589">ドパミン作動薬</td> <td data-bbox="308 421 427 589">相互に作用を減弱することがある。</td> <td data-bbox="435 421 566 589">本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 589 300 656">降圧薬</td> <td data-bbox="308 589 427 656">降圧作用が増強することがある。</td> <td data-bbox="435 589 566 656">本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 656 300 723">アルコール</td> <td data-bbox="308 656 427 723">相互に作用を増強することがある。</td> <td data-bbox="435 656 566 723">アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 723 300 846">カルバマゼピン</td> <td data-bbox="308 723 427 846">本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。</td> <td data-bbox="435 723 566 846">カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中中枢神経抑制作用による。	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	カルバマゼピン	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中中枢神経抑制作用による。																		
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。																		
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。																		
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。																		
カルバマゼピン	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。																		
4. 副作用	<p>総症例 4,038 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 1,170 例中 2,917 件 (28.97%) に認められた。その主なものはアカシジア 201 件 (4.98%)、不眠(症)166 件 (4.11%)、便秘 110 件 (2.72%)、振戦 107 件 (2.65%)、流涎 103 件 (2.55%)、眠気 99 件 (2.45%)、不安 96 件 (2.38%)、筋強剛 92 件 (2.28%)、焦躁感 87 件 (2.15%)、倦怠(感)84 件 (2.08%) であった。(再審査終了時)</p>																			
1) 重大な副作用	<p>(1) 悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%未満) : 無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア (0.1~5%未満) : 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス (頻度不明) : 他の抗精神病薬で、腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。</p>																			
(続き)																				

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]		

販売名	リスパダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg																														
使用上の注意 (続き)	<p>(3) 麻痺性イレウス (頻度不明) ^(注2) : 他の抗精神病薬で、腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。</p> <p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌 (SIADH) (頻度不明) ^(注2) : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌があらわれることがある。</p> <p>(5) 肝機能異常、黄疸 (頻度不明) ^{(注1)、(注2)} : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能異常、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 横紋筋融解 (頻度不明) ^(注2) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(7) 不整脈 (5%未満) : 心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脳血管障害 (頻度不明) : 脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明) ^(注2) : 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>注1) 外国の臨床試験で報告がある。 注2) 国内の経ロリスペリドン製剤で報告がある。</p> <p>2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="212 1310 590 1915"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> <td>胃腸炎、鼻咽頭炎</td> <td>気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎</td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td></td> <td>無顆粒球症、貧血、好中球減少症、血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>アナフィラキシー反応、過敏症</td> </tr> <tr> <td>内分泌障害</td> <td></td> <td>高プロラクチン血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td></td> <td>高尿酸血症、食欲亢進、多飲症</td> <td>食欲不振、水中毒、食欲減退</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>不眠症、精神症状</td> <td>不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害</td> <td>激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ、性欲異常</td> </tr> </tbody> </table> <p>(続き)</p>		5%以上	5%未満	頻度不明	感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎	血液およびリンパ系障害			無顆粒球症、貧血、好中球減少症、血小板減少症	免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症	内分泌障害		高プロラクチン血症		代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症	食欲不振、水中毒、食欲減退	精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ、性欲異常		
	5%以上	5%未満	頻度不明																												
感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎																												
血液およびリンパ系障害			無顆粒球症、貧血、好中球減少症、血小板減少症																												
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症																												
内分泌障害		高プロラクチン血症																													
代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症	食欲不振、水中毒、食欲減退																												
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ、性欲異常																												

販売名	[Redacted]		
使用上の注意 (続き)	[Redacted]		

販売名	リスバダール錠 1mg, 2mg, 3mg																																									
使用上の注意 (続き)	<p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがある。</p> <p>(5) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) : AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 横紋筋融解症 (0.1%未満) : 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。また, 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(7) 不整脈 (0.1%未満) : 心房細動, 心室性期外収縮等があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脳血管障害 (0.1%未満) : 脳血管障害があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 高血糖, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡 (頻度不明) : 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡に至ることがある。口渴, 多飲, 多尿, 頻尿等の症状の発現に注意するとともに, 血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項参照]</p>																																									
	<p>2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^(注1)</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器^(注2)</td> <td></td> <td>頻脈, 血圧低下, 起立性低血圧, 心電図異常^(注3), 動悸, 高血圧, 不整脈, 末梢循環不全</td> <td></td> </tr> <tr> <td>錐体外路症状^(注4)</td> <td>パーキンソン症候群(振戦, 流涎, 筋強剛, 暴動, 歩行障害, 仮面様顔貌等)</td> <td>アカシジア(静坐不能), ジスキネジア(構音障害, 嚥下障害, 口周部・四肢等の不随意運動等), ジストニア(痙攣性斜頸, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 眼球上転発作, 後弓反張等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓^(注1)</td> <td></td> <td>肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼の調節障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 食欲亢進, 下痢・腹痛, 胃不快感, 腹部膨満感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>月経異常, 乳汁分泌, 射精障害, 高プロラクチン血症</td> <td>女性型乳房, 勃起不全, 持続勃起症</td> </tr> <tr> <td>泌尿器^(注5)</td> <td></td> <td>排尿障害, 尿閉, BUN 及びクレアチニンの上昇, 尿失禁</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>不安・焦燥</td> <td>不眠, 眠気, ふらつき, 頭痛・頭重, 興奮, 抑うつ, 妄想, めまい, 過剰鎮静, 幻覚, 立ちくらみ, 自殺企図, ぼんやり, 痙攣発作, 性欲異常, 緊張, しびれ感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(続き)</p>		5%以上	5%未満	頻度不明	過敏症 ^(注1)		発疹		循環器 ^(注2)		頻脈, 血圧低下, 起立性低血圧, 心電図異常 ^(注3) , 動悸, 高血圧, 不整脈, 末梢循環不全		錐体外路症状 ^(注4)	パーキンソン症候群(振戦, 流涎, 筋強剛, 暴動, 歩行障害, 仮面様顔貌等)	アカシジア(静坐不能), ジスキネジア(構音障害, 嚥下障害, 口周部・四肢等の不随意運動等), ジストニア(痙攣性斜頸, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 眼球上転発作, 後弓反張等)		肝臓 ^(注1)		肝機能異常		眼		眼の調節障害		消化器		便秘, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 食欲亢進, 下痢・腹痛, 胃不快感, 腹部膨満感		内分泌		月経異常, 乳汁分泌, 射精障害, 高プロラクチン血症	女性型乳房, 勃起不全, 持続勃起症	泌尿器 ^(注5)		排尿障害, 尿閉, BUN 及びクレアチニンの上昇, 尿失禁		精神神経系	不安・焦燥	不眠, 眠気, ふらつき, 頭痛・頭重, 興奮, 抑うつ, 妄想, めまい, 過剰鎮静, 幻覚, 立ちくらみ, 自殺企図, ぼんやり, 痙攣発作, 性欲異常, 緊張, しびれ感		
	5%以上	5%未満	頻度不明																																							
過敏症 ^(注1)		発疹																																								
循環器 ^(注2)		頻脈, 血圧低下, 起立性低血圧, 心電図異常 ^(注3) , 動悸, 高血圧, 不整脈, 末梢循環不全																																								
錐体外路症状 ^(注4)	パーキンソン症候群(振戦, 流涎, 筋強剛, 暴動, 歩行障害, 仮面様顔貌等)	アカシジア(静坐不能), ジスキネジア(構音障害, 嚥下障害, 口周部・四肢等の不随意運動等), ジストニア(痙攣性斜頸, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 眼球上転発作, 後弓反張等)																																								
肝臓 ^(注1)		肝機能異常																																								
眼		眼の調節障害																																								
消化器		便秘, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 食欲亢進, 下痢・腹痛, 胃不快感, 腹部膨満感																																								
内分泌		月経異常, 乳汁分泌, 射精障害, 高プロラクチン血症	女性型乳房, 勃起不全, 持続勃起症																																							
泌尿器 ^(注5)		排尿障害, 尿閉, BUN 及びクレアチニンの上昇, 尿失禁																																								
精神神経系	不安・焦燥	不眠, 眠気, ふらつき, 頭痛・頭重, 興奮, 抑うつ, 妄想, めまい, 過剰鎮静, 幻覚, 立ちくらみ, 自殺企図, ぼんやり, 痙攣発作, 性欲異常, 緊張, しびれ感																																								

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]		

販売名	リスパダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg			
使用上の注意 (続き)		5%以上	5%未満	頻度不明
	神経系障害	アカシジア	浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、パーキンソニズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭重、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面様顔貌、後弓反張、錯感覚、鎮静、失神
	眼障害		眼脂	眼の調節障害、結膜炎、眼球上転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下
	耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい
	心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	不整脈、第一度房室ブロック、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈
	血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全
	呼吸器、胸部および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛
	胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満感、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、膵炎、歯痛
	肝胆道系障害			肝機能異常
	皮膚および皮下組織障害		さ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹	脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥
	筋骨格系および結合組織障害		背部痛、筋固縮、筋肉痛、四肢痛	関節痛、顔面・喉頭・頸部の攣縮、筋力低下、筋骨格痛、頸部痛、姿勢異常、痙攣性斜頸、筋骨格系胸痛
	腎および尿路障害			排尿障害、尿失禁、尿閉
	生殖系および乳房障害		無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害	月経遅延、不規則月経、希発月経、持続勃起症、性功能不全、乳房不快感、勃起不全
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛	低体温、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性、倦怠感、浮腫、発熱、口渴、注射部位腫脹	無力症、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、疲労、歩行障害、インフルエンザ様疾患、注射部位囊胞、注射部位血腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、末梢性浮腫、疼痛、不発発、注射部位結節、硬結	
	(続き)			

販売名	[Redacted]		
使用上の注意 (続き)	[Redacted]		

販売名	リスバダール錠 1mg, 2mg, 3mg				
血液	5%以上	5%未満	頻度不明		
		貧血, 白血球増多, 白血球減少, 血小板減少			
その他		倦怠感, 口渇, CK(CPK)の上昇, 脱力感, 疲労感, トリグリセライドの上昇, 体重増加, 鼻閉, 発汗, 発熱, 浮腫			
使用上の注意(続き)	<p>注 1) 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注 2) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。</p> <p>注 3) 心電図に異常があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注 4) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等, 適切な処置を行うこと。</p> <p>注 5) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(続き)</p>				

販売名	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]		

販売名	リスバダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg														
使用上の注意 (続き)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="212 253 311 275">臨床検査</th> <th data-bbox="311 253 384 275">5%以上</th> <th data-bbox="384 253 496 275">5%未満</th> <th data-bbox="496 253 608 275">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="212 275 311 667">ALT (GPT) 増加, CK (CPK) 増加, 血中プロラクチン増加, 血中トリグリセリド増加, γ-GTP 増加, 体重増加</td> <td data-bbox="311 275 384 667">AST (GOT) 増加, 血中クレアチニン増加, 血中ブドウ糖増加, LDH 増加, 血中ナトリウム減少, 血中尿酸増加, γ-GTP 増加, 体重増加</td> <td data-bbox="384 275 496 667">血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇</td> <td data-bbox="496 275 608 667">血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="212 667 311 728">傷害, 中毒および処置合併症</td> <td data-bbox="311 667 384 728"></td> <td data-bbox="384 667 496 728">転倒・転落, 引っかき傷</td> <td data-bbox="496 667 608 728">処置による疼痛</td> </tr> </tbody> </table>	臨床検査	5%以上	5%未満	頻度不明	ALT (GPT) 増加, CK (CPK) 増加, 血中プロラクチン増加, 血中トリグリセリド増加, γ -GTP 増加, 体重増加	AST (GOT) 増加, 血中クレアチニン増加, 血中ブドウ糖増加, LDH 増加, 血中ナトリウム減少, 血中尿酸増加, γ -GTP 増加, 体重増加	血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇	血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇	傷害, 中毒および処置合併症		転倒・転落, 引っかき傷	処置による疼痛		
	臨床検査	5%以上	5%未満	頻度不明											
ALT (GPT) 増加, CK (CPK) 増加, 血中プロラクチン増加, 血中トリグリセリド増加, γ -GTP 増加, 体重増加	AST (GOT) 増加, 血中クレアチニン増加, 血中ブドウ糖増加, LDH 増加, 血中ナトリウム減少, 血中尿酸増加, γ -GTP 増加, 体重増加	血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇	血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇												
傷害, 中毒および処置合併症		転倒・転落, 引っかき傷	処置による疼痛												
	<p>5.高齢者への投与 本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期のリスバダール製剤投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。〕 2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔経口リスバダール製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。〕</p> <p>7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8.過量投与 徴候、症状： 一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれに QT 延長があらわれることがある。 処置： 気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>9.適用上の注意 1) 調製方法 (1) 調製は付属の懸濁液調製器具（調整用薬液注入コネクタ）を用い、薬剤及び専用懸濁用液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は 25℃以下で保管し、7日以内に調製を行うこと。 (2) 懸濁後は 25℃以下で取り扱い、6時間以内に投与すること。なお、投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。 2) 投与方法 (1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。 (2) 筋肉内注射にあたっては、次の点に注意すること。 ①注射部位は、左右臀部の外側上部とし、他の筋には投与しないこと。 ②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 ③懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。 ④注射部位をもまないように患者に指示すること。 ⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。</p> <p>(続き)</p>														

販売名	[REDACTED]		
使用上の注意 (続き)	[REDACTED]		

販売名	リスバダール錠 1mg, 2mg, 3mg	[REDACTED]	[REDACTED]
使用上の注意 (続き)	<p>5.高齢者への投与 高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、少量（1回0.5mg）から投与するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。】 2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。【ヒトで乳汁移行が認められている。】</p> <p>7.小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8.過量投与 徴候、症状： 一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。 処置： 気道を確認し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。 特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>9.適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。【PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。】</p> <p>(続き)</p>	[REDACTED]	[REDACTED]

販売名	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

使用上の注意
(続き)

販売名	リスパダール コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■
使用上の注意 (続き)	<p>10. その他の注意</p> <p>1) 国内臨床試験では、他の抗精神病薬持続性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。</p> <p>2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。</p> <p>3) 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、経口リスパリドン製剤を含む非定型抗精神病薬投与群(本剤は含まない)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。</p> <p>4) リスパリドンは動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。</p> <p>5) げっ歯類(ラット)に5及び40mg/kg/回を2週間ごとに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、40mg/kgで睪島細胞腺腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫及び腎皮質尿管腺腫、5mg/kg以上で乳腺腺癌の発生率の上昇が報告されている。また、40mg/kgで骨形成異常がみられた。</p> <p>—以下余白—</p>	—以下余白—	—以下余白—
添付文書の作成年月	—	平成■■年■■月改訂(第■■版)	平成■■年■■月改訂(第■■版)

販売名	■■■■■ ■■■		
使用上の注意 (続き)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■		
-以下余白-			
添付文書の 作成年月	平成■■年■■月改訂(第■■版)		

**リスパダール コンスタ筋注用
25mg , 同 37.5mg , 同 50mg**

**第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報**

1.8 添付文書（案）

ヤンセン ファーマ株式会社

貯 法: 2~8°C (遮光保存)

使用期限: 3年 (内装函に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
871179

持効性抗精神病剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

キット製品

リスパダール コンスタ[®]筋注用 25mg

リスパダール コンスタ[®]筋注用 37.5mg

リスパダール コンスタ[®]筋注用 50mg (案)

RISPERDAL Consta[®] Long Acting Injection

リスペリドン持効性懸濁注射液

*注意一医師等の処方せんにより使用すること

	25mg	37.5mg	50mg
承認番号			
薬価収載	年 月	年 月	年 月
販売開始	年 月	年 月	年 月
国際誕生	年 月	年 月	年 月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) パルピツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強されることがある。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は専用懸濁液で用時懸濁して用いる注射剤であり、それぞれ下記の成分・分量を含有する。

販売名	リスパダール コンスタ筋注用 25mg	リスパダール コンスタ筋注用 37.5mg	リスパダール コンスタ筋注用 50mg
成分・含量 [※] (1バイアル中)	リスペリドン 25mg 含有	リスペリドン 37.5mg 含有	リスペリドン 50mg 含有
添加物 (1バイアル中)	d,l-ラクチド-グリコリド共重合体(75:25) 40.6mg	d,l-ラクチド-グリコリド共重合体(75:25) 60.9mg	d,l-ラクチド-グリコリド共重合体(75:25) 81.2mg
色・性状	白色～微黄白色の粉末		

注) 本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を注射するに足る量である。

専用懸濁液 (2mL)

添加物 (1シリンジ中)	カルメロースナトリウム 45mg、塩化ナトリウム 12mg、リン酸水素ナトリウム二水和物 2.54mg、ポリソルベート 20 2mg、無水クエン酸 2mg、水酸化ナトリウム 1.08mg
色・性状	無色澄明の水溶液

懸濁後の pH 及び浸透圧比

pH	約 7
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはリスペリドンとして1回25mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25mgとし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 本剤は臀部筋肉内のみ投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。 [静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小血栓を誘発するおそれがある。]
- 2) 本剤は、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、臨床効果は投与3週間後以降にあらわれると考えられることから、初回投与後3週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また、増量後3週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。
なお、増量が必要な場合は、少なくとも同一用量で4週間以上投与した後に、原則として12.5mgずつ、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
- 3) 本剤は、投与中止後も4~6週間は血中濃度が治療域に維持され、消失するまで約8週間かかるため、投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。 [「薬物動態」の項参照]
- 4) 炎症部位への投与は行わないこと。また、本剤による治療中に発熱した場合には、患者の状態を十分観察すること。 [リスペリドンマイクロスフェアからの放出が増加し、血中薬物濃度が

増加するおそれがある。]

【使用上の注意】**1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

- 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者 [一過性の血圧降下があらわれることがある。]
- 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与により QT が延長する可能性がある。]
- 3) 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。]
- 4) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
- 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 6) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある (「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 7) 腎障害のある患者 [本剤の半減期の延長及び AUC が増大することがある (「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。]
- 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [血糖値が上昇することがある (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
- 9) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 10) 小児 [「小児等への投与」の項参照]
- 11) 薬物過敏症の患者
- 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 [悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照]
- 2) 過去にリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。
- 3) 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には、本剤を投与する前に、少なくとも1日2mgまでの経口リスペリドン製剤により忍容性があることを確認した上で、本剤を投与すること。
- 4) 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため、特に本剤の投与初期及び増量時には、患者の症状を十分観察すること。 [「薬物動態」の項参照]
- 5) リスペリドンでは α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることが知られているので、本剤投与にて低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 7) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

- 8) 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8) の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により、 β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 を阻害する薬剤 (パロキセチン等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン ¹⁾ 、フェニトイン、リファンピシム ²⁾ 、フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。

4. 副作用

承認時までに国内で実施した本剤の臨床試験 (本剤 25~50mg を 2 週間隔で反復投与) での安全性評価対象例 175 例において、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 142 例 (81.1%) に認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加 (33.1%)、不眠症 (22.9%)、体重増加 (13.1%)、注射部位疼痛 (10.9%)、精神症状 (9.7%)、ALT (GPT) 増加 (8.0%)、便秘 (7.4%)、トリグリセリド増加 (7.4%)、 γ -GTP 増加 (5.7%)、アカシジア (5.1%) 及び CK (CPK) 増加 (5.1%) であった。

1) 重大な副作用

- (1) **悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)** ^{注1)}、^{注2)} : 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (GPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) **遅発性ジスキネジア (5%未満)** : 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) **麻痺性イレウス (頻度不明)** ^{注2)} : 他の抗精神病薬で、腸

管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があることに注意すること。

- (4) **抗利尿ホルモン不適合分泌 (SIADH) (頻度不明)** ^{注2)} : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌があらわれることがある。
- (5) **肝機能異常、黄疸 (頻度不明)** ^{注1)}、^{注2)} : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能異常、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **横紋筋融解 (頻度不明)** ^{注2)} : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) **不整脈 (5%未満)** : 心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) **脳血管障害 (頻度不明)** : 脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明)** ^{注2)} : 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

注1) 外国の臨床試験で報告がある。

注2) 国内の経ロリスベリドン製剤で報告がある。

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、眼局性感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎
血液およびリンパ系障害			無顆粒球症、貧血、好中球減少症、血小板減少症
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害		高プロラクチン血症	
代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症	食欲不振、水中毒、食欲減退
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ、性欲異常
神経系障害	アカシジア	浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、パーキンソンニズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭重、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面様顔貌、後弓反張、錯感覚、鎮静、失神
眼障害		眼脂	目の調節障害、結膜炎、眼球上転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい

	5%以上	5%未満	頻度不明
心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	不整脈、第一度房室ブロック、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈
血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛
胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満感、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、肺炎、歯痛
肝胆道系障害			肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		ざ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹	脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥
筋骨格系および結合組織障害		背部痛、筋固縮、筋肉痛、四肢痛	関節痛、顔面・喉頭・頸部の攣縮、筋力低下、筋骨格痛、頸部痛、姿勢異常、痙攣性斜頸、筋骨格系胸痛
腎および尿路障害			排尿障害、尿失禁、尿閉
生殖系および乳房障害		無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害	月経遅延、不規則月経、希発月経、持続勃起症、性機能不全、乳房不快感、勃起不全
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛	低体温、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性、倦怠感、浮腫、発熱、口渇、注射部位腫脹	無力症、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、疲労、歩行障害、インフルエンザ様疾患、注射部位嚢胞、注射部位血腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、末梢性浮腫、疼痛、不活発、注射部位結節、硬結
臨床検査	ALT(GPT)増加、CK(CPK)増加、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加、体重増加	AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、心電図QT延長、心電図T波逆転、グリコヘモグロビン増加、尿中血陽性、血小板数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、Al-P増加	血圧低下、BUNの上昇、心電図異常、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、肝酵素上昇
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落、引っかき傷	処置による疼痛

5. 高齢者への投与

本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期のリスペリドン製剤投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
[経口リスペリドン製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。]³⁾

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適

切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

1) 調製方法

(1) 調製は付属の懸濁液調製器具(アダプター)を用い、薬剤及び専用懸濁液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保管し、7日以内に調製を行うこと。

(2) 懸濁後は25℃以下で取り扱い、6時間以内に投与すること。なお、投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。

2) 投与方法

(1) 専用懸濁液及び注射針は付属のものを用いること。

(2) 筋肉内注射にあたっては、次の点に注意すること。

①注射部位は、左右臀部の外側上部とし、他の筋には投与しないこと。

②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。

③懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。

④注射部位をもまないように患者に指示すること。

⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

1) 国内臨床試験では、他の抗精神病薬持効性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。

2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

3) 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、経口リスペリドン製剤を含む非定型抗精神病薬投与群(本剤は含まない)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するとの報告がある。

4) リスペリドンは動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

5) げっ歯類(ラット)に5及び40mg/kg/回を2週間ごとに24か月間筋肉内投与したがん原性試験において、40mg/kgで膵島細胞腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫及び腎皮質尿管腺腫、5mg/kg以上で乳腺腺癌の発生率の上昇が報告されている。また、40mg/kgで骨形成異常がみられた⁴⁾。

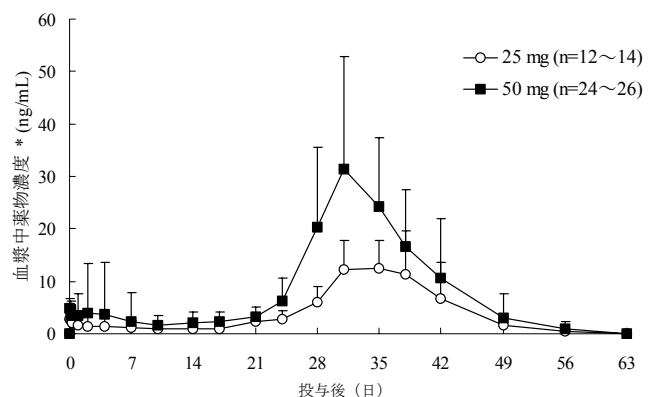
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

未変化体リスペリドンと主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンは同程度の薬理作用を有することから、本剤の薬物動態については、両成分を合算した「活性成分」として検討された。

<単回投与：外国人での成績>⁵⁾

統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度は、極めて低い濃度を投与後3週間維持した(ラグタイム)後、投与後3~4週で上昇し、4~6週でC_{max}に到達した(メイン・ピーク)。その後、投与7週以降から低下し、約8週後には定量下限未満となる推移を示した。



統合失調症患者に単回筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度推移(平均値±S.D.)

*: 活性成分(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン)

本剤単回投与時の個体間変動は活性成分のC_{max}及びAUCで24~48%(変動係数)であった。また、本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移(ラグタイム)における一過性の高値又はメイン・ピーク後の上昇を示す症例が認められた。

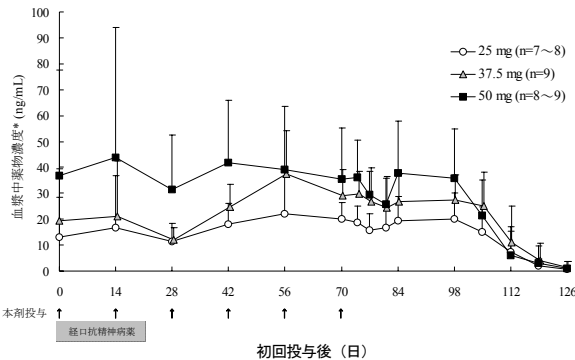
統合失調症患者に単回筋肉内投与したときの活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態パラメータ

(平均値±S.D.)		
薬物動態パラメータ	25mg (n=14)	50mg (n=26)
C _{max} (ng/mL)	16.1 ± 7.12	39.8 ± 15.7
t _{max} (day)	34.7 ± 4.0	32.8 ± 7.1
AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)	5644 ± 2513	11978 ± 4469
AUC (ng·hr/mL)	5766 ± 2485	11654 ± 4129 ^a
t _{1/2} (hr)	130.81 ± 118.57	95.12 ± 75.74 ^a

a: n=25

<反復投与：日本人での成績>⁶⁾

統合失調症患者に本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度は、初回投与後6週（投与4回目）に定常状態に達した。定常状態における血漿中薬物濃度は25~50mgの範囲で用量相関性が認められた。



統合失調症患者に反復筋肉内投与（2週間隔で6回）したときの血漿中薬物濃度推移 (平均値±S.D.)

*: 活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）

本剤投与前及び初回投与後3週間の平均血漿中活性成分濃度は、経口リスペリドン製剤又はリスペリドン以外の他の経口抗精神病薬を併用投与された症例をあわせて算出

統合失調症患者に反復筋肉内投与（2週間隔で6回）したときの定常状態における活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態パラメータ (平均値±S.D.)

薬物動態パラメータ	25mg (n=8)	37.5mg (n=9)	50mg (n=9)
C _{max} (ng/mL)	22.47 ± 7.47	34.15 ± 11.68	43.58 ± 15.37
t _{max} (day)	9.45 ± 4.76	6.59 ± 4.31	9.41 ± 4.46
AUC _τ (ng·hr/mL)	5898.19 ± 2010.51	9104.88 ± 3169.44	10673.61 ± 3698.31
C _{av} (ng/mL)	17.60 ± 5.96	27.21 ± 9.40	31.87 ± 11.11
t _{1/2} (hr)	94.34 ± 25.97	99.33 ± 40.37	95.85 ± 36.87

t_{max}は、最終投与を0時間として算出AUC_τは、最終投与後2週間の血漿中濃度-時間曲線下面積C_{av}は、最終投与後2週間の平均血漿中濃度

<腎機能障害患者における経口リスペリドン製剤の薬物動態：外国人での成績>⁷⁾

経口リスペリドン製剤1mgを単回経口投与したとき、活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態は、健康成人と比べて、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30~60mL/min/1.73m²）でt_{1/2}に35%の延長及びAUCに2.7倍の増大、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：10~29mL/min/1.73m²）で活性成分のt_{1/2}に55%の延長、AUCに2.6倍の増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布（参考：イヌでのデータ）

イヌに本剤を反復筋肉内投与したとき、最終投与後の組織内活性成分濃度は、投与部位の筋肉を除いて最も高かったのは肺で、次いで肝臓、腎臓、リンパ節及び脳の順で高かった⁸⁾。

2) 血液-脳関門通過性⁹⁾

健康成人にリスペリドン1mg錠を単回経口投与し、脳内におけるドパミンD₂及びセロトニン5-HT₂受容体占拠率について検討した結果、各受容体に結合親和性を有することが確認された。したがって、リスペリドンは血液-脳関門を通過することが示唆された。

3) 血漿蛋白結合率¹⁰⁾

リスペリドン：約90.0%（*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL）
9-ヒドロキシリスペリドン：約77.4%（*in vitro*、平衡透析法、50ng/mL）

3. 代謝

リスペリドンはCYP2D6により、活性代謝物9-ヒドロキシリスペリドンに代謝される¹¹⁾。

代謝物の活性の有無：主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンの活性は*in vitro*及び*in vivo*の薬理試験においてリスペリドン未変化体とほぼ同程度かやや弱いことが示されている^{12)、13)}。

4. 排泄

日本人健康成人にリスペリドン1mg錠及び2mg錠を経口投与した場合、投与後72時間までに排泄された尿中未変化体は約2%であり、主代謝物の9-ヒドロキシリスペリドンは約20%であった¹⁴⁾。外国人健康成人に¹⁴C-リスペリドン1mgを単回経口投与した場合、投与後7日間までに放射活性の14%が糞中に、69%が尿中に排泄された¹¹⁾。

5. 相互作用（外国人における経口リスペリドン製剤での成績）

健康成人、健康高齢者又は患者（統合失調症、双極性障害、精神病）を対象とした薬物相互作用の検討結果を以下に示す。

1) リスペリドンの薬物動態に対する他剤の影響

<カルバマゼピン>¹⁵⁾

統合失調症患者11例にCYP3A4誘導作用を有するカルバマゼピン（400~1000mg/日反復投与）とリスペリドン（6mg/日反復投与）を21日間併用したときの活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）のC_{max}及びAUC_τは約50%減少した。

<シメチジン及びラニチジン>¹⁶⁾

健康成人12例にCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するシメチジン（800mg/日反復投与）とリスペリドン（1mg単回投与）を併用したときの活性成分のC_{max}及びAUCはそれぞれ25%及び8%増加した。また、ラニチジン（300mg/日反復投与）と併用したとき、それぞれ36%及び20%増加した。

<その他>^{17)~20)}

統合失調症患者12例にCYP2D6の基質であるアミトリプチリン（50~100mg/日反復投与）とリスペリドン（6mg/日反復投与）を7日間併用したとき、健康成人18例にCYP3A4阻害作用を有するエリスロマイシン（2000mg/日反復投与）とリスペリドン（1mg単回投与）を併用したとき、双極性障害患者19例にCYP3A4の基質であるトピラマート（100~400mg/日反復投与）とリスペリドン（1~6mg/日反復投与）を39日間併用したとき、健康成人24例にCYP2D6及びCYP3A4の基質であるドネペジル（5mg/日反復投与）とリスペリドン（1mg/日反復投与）を14日間併用したとき、それぞれ活性成分の薬物動態に併用薬の影響は認められなかった。

<フルオキサチン（国内未発売）>²¹⁾

統合失調症患者10例にCYP2D6阻害作用を有するフルオキサチン（20mg/日反復投与）とリスペリドン（4~6mg/日反復投与）を25日間併用したとき、活性成分のC_{max}及びAUC_τは、それぞれ48%及び39%増加した。

2) 他剤の薬物動態に対するリスペリドンの影響^{15)、18)~20)、22)~24)}

健康高齢者18例にジゴキシン（0.125mg/日）とリスペリドン（0.5mg/日）を10日間併用したとき、双極性I型障害患者10例にバルプロ酸（1000mg/日）とリスペリドン（2~4mg/日）を14日間併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。精神病患者13例にリチウム（炭酸リチウムとして443~1330mg/日）を反復投与したときのリチウムの薬物動態に、リスペリドン以外の他の抗精神病薬併用からリスペリドン（6mg/日反復投与）併用へ変更しても影響はみられなかった。また、1)での同時検討で、リスペリドンはカルバマゼピン、エリスロマイシン、トピラマート及びドネペジルの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

統合失調症患者198例を対象に国内で実施したリスペリドン錠に対する非盲検非劣性試験において、本剤又はリスペリドン錠を24週間投与したときの最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は、表に示すとおり両投与群とも同様の減少を示した。また、CGI改善度評価における「軽度改善」以上の改善率も表に示すとおりであった²⁵⁾。

	本剤群	リスペリドン錠群
PANSS 総スコア変化量 ^{a)} (解析対象例数)	-6.7±1.31 (147)	-6.4±2.22 (51)
投与群間差及び95%信頼区間	-0.3 [-5.35; 4.82]	
CGI 改善度評価 (「軽度改善」以上)	53.7% (79/147)	45.1% (23/51)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

<参考：外国における二重盲検比較試験>²⁶⁾

統合失調症患者370例を対象に本剤又はプラセボ注射剤投与による12週間の二重盲検比較試験において、最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）

は、プラセボ注射剤群：2.6 (n=92) に対し、本剤 25mg 群：-6.2 (n=93)、50mg 群：-8.5 (n=98) 及び 75mg 群^{注)}：-7.4 (n=87) であり、本剤群で有意な改善が認められた (p<0.01、Dunnett の多重比較)。なお、錐体外路症状関連の有害事象の発現率は、プラセボ注射剤群で 18.4%、25mg 群で 14.1%、50mg 群で 26.2%、75mg 群^{注)}で 31.0%であった。

注) 本剤の成人の承認用量は、1 回 25~50mg である。[「用法・用量」の項参照]

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用²⁷⁾

ドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有し、ラットでアンフェタミン又はアポモルフィンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。その程度はハロペリドールと同等若しくはやや弱いことが示された。

2) 抗セロトニン作用²⁷⁾

セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン及びメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{27)、28)、29)、30)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールより弱い。また、ラットの中脳-辺縁系(嗅結節)でのドパミン D₂ 受容体に対する結合親和性は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での親和性より高い。しかしハロペリドールでは線条体における結合親和性の方が高い。なお、セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序^{27)、30)}

行動薬理並びに神経化学的実験の結果より、主としてドパミン D₂ 受容体拮抗作用及びセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

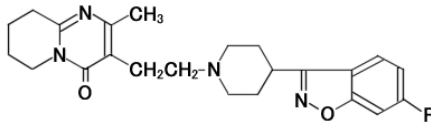
一般名：リスペリドン (risperidone)

化学名：3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₂

分子量：410.48

化学構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の粉末であり、においはなく、味は極めて苦い。

溶解性：酢酸 (100) にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) にやや溶けにくく、2-ブタノンに溶けにくく、2-プロパノール又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：169~173°C

分配係数：LogP=0.98 (1-オクタノール/pH6.1 緩衝溶液)

LogP=2.74 (1-オクタノール/pH8.0 緩衝溶液)

【包装】

リスパダール コンスタ筋注用 25mg： 1 バイアル

[専用懸濁用液 2mL(シリンジ)、アダプター^{注1)} 1 個及び注射針^{注2)} 1 本添付]

リスパダール コンスタ筋注用 37.5mg： 1 バイアル

[専用懸濁用液 2mL(シリンジ)、アダプター^{注1)} 1 個及び注射針^{注2)} 1 本添付]

リスパダール コンスタ筋注用 50mg： 1 バイアル

[専用懸濁用液 2mL(シリンジ)、アダプター^{注1)} 1 個及び注射針^{注2)} 1 本添付]

注 1) シュアブラグバイアルアダプター (医療機器届出番号：13B1X00101000021)

注 2) G1730 注射針 (医療機器認証番号：219AIBZX00073000、針管はステンレス鋼、針もと及び廃棄用カバーはポリプロピレン製)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **22**, 481, 2000
- 2) Mahatthanatrakul, W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., **32**, 161, 2007
- 3) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 4) Borghys, H., et al. : リスパダールコンスタのがん原性試験 (社内資料)
- 5) Vrhovac, B., et al. : リスパダールコンスタの単回投与時の薬物動態の検討 (社内資料)
- 6) 安藤 隆康 : リスパダールコンスタの反復投与時の薬物動態の検討 (社内資料)

- 7) Snoeck, E., et al. : 経ロリスペリドン製剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響の検討 (社内資料)
- 8) Monbaliu, J. : リスパダールコンスタの体組織への分布の検討 (社内資料)
- 9) Nyberg, S., et al. : Psychopharmacol., **110**, 265, 1993
- 10) Mannens, G., et al. : Psychopharmacol., **114**, 566, 1994
- 11) Mannens, G., et al. : Drug Metab. and Dispos., **21**, 1134, 1993
- 12) Schotte, A., et al. : Jpn. J. Pharmacol., **69**, 399, 1995
- 13) Megens, A., et al. : リスペリドンの代謝物の活性の検討 (社内資料)
- 14) 石郷岡純, 他 : 臨床評価, **19**, 93, 1991
- 15) Papeschi, G., et al. : 経ロリスペリドン製剤とカルバマゼピンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 16) Huang, ML., et al. : 経ロリスペリドン製剤とシメチジン及びラニチジンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 17) Sommers, DK., et al. : 経ロリスペリドン製剤とアミトリプチリンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 18) de Vries, D., et al. : 経ロリスペリドン製剤とエリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料)
- 19) Robert, L. : 経ロリスペリドン製剤とトピラマートの相互作用の検討 (社内資料)
- 20) Hsu, H., et al. : 経ロリスペリドン製剤とドネペジルとの相互作用の検討 (社内資料)
- 21) Bondolfi, G., et al. : 経ロリスペリドン製剤とフルオキサセチンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 22) Jones, RW., et al. : 経ロリスペリドン製剤とジゴキシンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 23) Ravindran, A., et al. : 経ロリスペリドン製剤とバルプロ酸との相互作用の検討 (社内資料)
- 24) Demling, J., et al. : 経ロリスペリドン製剤とリチウムとの相互作用の検討 (社内資料)
- 25) 安藤 隆康 : リスパダールコンスタの国内第 III 相臨床試験成績 (社内資料)
- 26) Eerdeken, M., et al. : リスパダールコンスタの外国第 III 相臨床試験成績 (社内資料)
- 27) Janssen, P. A. J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **244**, 685, 1988
- 28) Megens, A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 146, 1992
- 29) 菊本 修, 他 : 薬物・精神・行動, **13**, 39, 1993
- 30) Leysen, J. E., et al. : Mol. Pharmacol., **41**, 494, 1991

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

 ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

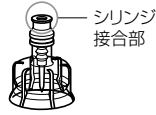
【取扱い方法】

パッケージ式



【バイアル】

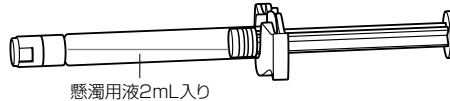
・製品名、投与量、調製作業確認用。



【アダプター】

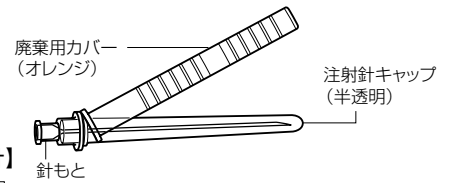
袋入り

・包装が破損、汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
・開封後、直ちに使用し、使用後は感染防止に留意し適切に廃棄すること。
・再使用しないこと



【シリンジ】

懸濁液2mL入り



【注射針】

袋入り

・包装が破損、汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
・開封後、直ちに使用し、使用後は感染防止に留意し適切に廃棄すること。
・廃棄用カバーによる針刺し防止機能の使用方法は、「操作方法」14に従うこと。
・再使用しないこと。

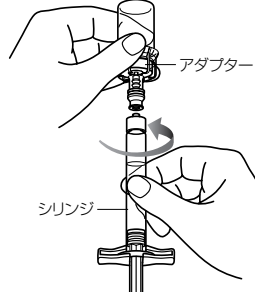
操作方法

- 1 バイアルからプラスチック製のキャップを外す。注射針挿入部分をアルコール等で消毒する。
- 2 アダプターの袋を開ける。
アダプターのバイアル接合部（透明プラスチックの内側）には触れないこと。
- 3 アダプターをバイアルにカチリと音がするまで押し込み、装着する。
- 4 アダプターのシリンジ接合部〔突起部（白色）内の青い円〕を消毒用アルコール（又はポビドンヨード）を含ませた酒精綿等で消毒する。

- 5 シリンジの白色のキャップを折るようにして外す。
シリンジのアダプター接合部には触れないこと。



- 6 シリンジとアダプターを接続する。バイアルを上を持ち、下からシリンジを回しながら接続する。接続の際には、アダプターに手をあてシリンジとアダプター、バイアルを直線状に保ち、シリンジがねじれないようにする。

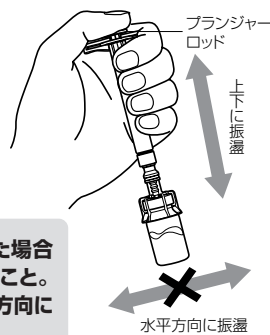


接続後、横方向に過度な負荷を加えないこと（アダプター接合部が破損する可能性がある）。

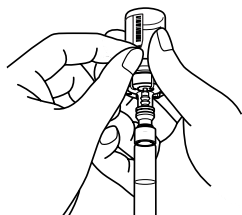
- 7 シリンジ内の懸濁液の全量をバイアルに注入し、ブランジャーロッドを親指で押さえながら、10秒間激しく振り、懸濁液を均質になるよう調製する。

（均質となった懸濁液は、濃い乳白色となる。完全に均質となっても、液体中には粒子が見えるが問題ない。リスパダール コンスタ®の含量（25、37.5、50mg）によって懸濁液の濃さは異なる）

しんとろ
振盪後、投与までに2分間以上放置した場合には沈殿するため、再び激しく振盪すること。接続部の破損を防ぐため、振盪時は水平方向には振らないこと。

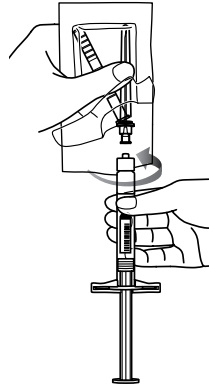


- 8 バイアルを上下逆にし、ブランジャーロッドを引きながらバイアル内の懸濁液全量をシリンジ内にゆっくりと吸引する（バイアル内に多少残るが、問題ない）。シリンジ内に懸濁液を吸引し終えたら、バイアルの副片付ラベルからシリンジ貼付部分をはがしシリンジに貼付する。

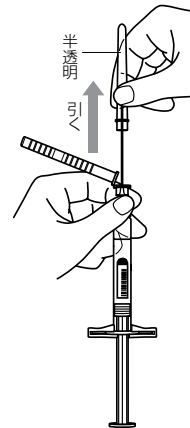


- 9 シリンジをアダプターから回して外す。
シリンジのアダプター接合部には触れないこと。

- 10 注射針の袋を少しはがし、袋の上から注射針を持つ。シリンジを持ち、回しながら注射針の接合部と確実に接続する。



- 11 注射針キャップ（半透明）を引いて外す。ネジ式ではないため、注射針キャップは回さず外す。



注射針キャップを外す際の注意事項

- 注射針キャップを外すとき、針の先が注射針キャップに触れないよう注意すること（針先が変形し穿刺しづらくなる場合がある）。
- 針管部には直接手を触れないこと。
- 穿刺前に、針が真っ直ぐであること、針の先端に異常がないこと、針と廃棄用カバー及び廃棄用カバーとシリンジとの接続が確実であることを確認してから使用すること。
- 注射針キャップを取り外したら速やかに使用すること。

- 12 シリンジ内に気泡がある場合、シリンジを軽く叩いて気泡を先端に集め、注射針を上に向けた状態でブランジャーロッドを押し、慎重にシリンジから空気を抜く。

- 13 本剤は懸濁液であるため、速やか（2分間以内）に全量を臀部の上下外側四半域に筋肉内注射する。静注しないこと。

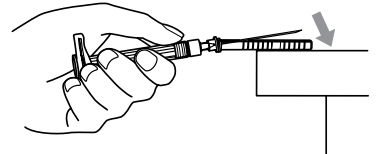
■その他の注意事項

懸濁液調製後は、25℃以下に保ち、6時間以内に使用すること。

振盪後、投与までに2分間以上経過した場合には、シリンジを再び激しく（10秒間）振盪すること（再びバイアル内に薬剤を戻さないこと）。

注射完了

- 14 注射が完了したら、注射針は片手でテーブルの端などで注射針廃棄用カバー（オレンジ）に収納し、廃棄する。



片手で、表面の堅い場所を利用して、注射針を保護カバーにはめ込む。

使用後の針を廃棄用カバーに収納する際の注意事項

- 針刺しに十分留意すること。
- 勢いよく押しつけないこと（針の先から血液や薬液が飛散する可能性がある）。
- 指や掌で収納しないこと（針刺しを引き起こす可能性がある）。
- 収納後は、廃棄用カバー内に完全にロックされ、針が完全に覆われていることを確認すること。
- 廃棄用カバーに収納した針を、故意に外そうとしないこと（針刺しを引き起こす可能性がある）。
- 曲がったり破損した針を無理に廃棄用カバーに収納せず、誤刺に注意し、針のハブを持って針を外し、安全な方法で速やかに処分すること（曲がった針が廃棄用カバーから突き出すと、怪我や針刺しの原因となる）。
- 使用後廃棄用カバーに収められた針は、そのまま耐貫通性廃棄容器に、適切に廃棄すること。

1.8 添付文書（案）

◎効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8 添付文書（案）	9
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）	9
1.8.1.2 設定根拠	9
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠	27

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

統合失調症

(2) 用法・用量（案）

通常，成人にはリスペリドンとして1回25 mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお，初回量は25 mgとし，その後，症状により適宜増減するが，1回量は50 mgを超えないこと。

1.8.1.2 設定根拠

リスパダール コンスタ筋注用（以下，文中は「本剤」，図表中は「RIS-LAI」と略す）の効能・効果及び用法・用量は，国内で実施した日本人の統合失調症患者を対象とした第III相非劣性試験（RIS-JPN-S31試験）及び長期継続投与試験（RIS-JPN-S32試験）の結果に基づき設定した。また，これら国内臨床試験の結果を支持・補完するデータとして，海外で実施された2つの第III相臨床試験（RIS-USA-121試験，RIS-INT-61試験）及び長期投与試験（RIS-INT-57試験）の結果，並びに第IIIb相臨床試験として実施されたリスペリドン以外の経口抗精神病薬からの切替え試験（RIS-USA-259試験）及び定型抗精神病薬の持効性注射剤からの切替え試験（RIS-INT-85試験）の結果も併せて評価し，設定した。

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

1) 有効性を裏付ける国内臨床試験成績

国内において，本剤の統合失調症に対する有効性を検証するため，本剤と同一の有効成分で，同疾患を適応として有効性及び安全性が既に確立されているリスペリドン錠（以下，図表中は「RIS-Tab」と略す）を対照とした非劣性試験（RIS-JPN-S31試験）を実施した。また，RIS-JPN-S31試験で本剤群に割り付けられ，試験を完了した被験者を対象として，48週までの長期投与時の安全性及び有効性を長期継続投与試験（RIS-JPN-S32試験）にて検討した。

a) リスペリドン錠に対する非劣性試験（RIS-JPN-S31試験：評価資料5.3.5.1.1）

経口抗精神病薬で治療中の統合失調症患者を対象として，前治療抗精神病薬を本剤又はリスペリドン錠へ切り替え，被験者の症状に基づく増量規定に従い，それぞれ漸増法（本剤群；25 mg, 37.5 mg又は50 mg 2週間隔，リスペリドン錠群；2 mg, 4 mg又は6 mg/日）により24週間投与し，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアを指標として，本剤のリスペリドン錠に対する非劣性を多施設共同，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験にて検討した。有効性の主要評価項目は，最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量とし，最大の解析対象集団（FAS）である198例（本剤群147例，リスペリドン錠群51例）を対象に解析を行った。

その結果，投与群を因子，PANSS総スコアのベースライン値を共変量として，共分散分析モデルにより算出した最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は，本剤群-6.7±1.31，リスペリドン錠群-6.4±2.22であった。投与群間差及びその95%信頼区間は-0.3 [-5.35；4.82]であり，信頼区間の上限は非劣性の限界値として試験計画時に設定した7を下回った。また，試験終了後の考察において，海外第III相非劣性試験で設定されていた限界値6と比べてもそれを下回っていた（表1.8-1）。なお，同様な結果が治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）においても確認された。

更に、PANSS 総スコアのベースラインからの 20%以上の減少を臨床的改善と定義して、その被験者の割合を集計した結果、最終評価時において本剤群 38.8% (57/147 例)、リスペリドン錠群 43.1% (22/51 例) と、いずれの投与群も約 40%の被験者に臨床的改善が認められた。

副次評価項目である PANSS 下位評価尺度の陽性症状尺度スコア、陰性症状尺度スコア及び総合精神病理尺度スコアにおいては、いずれの投与群も最終評価時のスコアはベースラインから有意な減少を示したが、投与群間で統計学的な有意差は認められず、主要評価項目の結果は、すべての下位評価尺度における変化が寄与した結果であることが示された (表 1.8-2)。

また、最終評価時における臨床的医師の印象による変化 (CGI-C) において、「軽度改善」以上 (著明改善～軽度改善) と評価された被験者の割合は、本剤群 53.7% (79/147 例)、リスペリドン錠群 45.1% (23/51 例) であり、いずれの投与群においても約半数の被験者がベースラインに比し改善を示した。更に「不変」以上 (著明改善～不変) と評価された被験者の割合は、本剤群 83.7% (123/147 例)、リスペリドン錠群 86.3% (44/51 例) であり、本剤による治療がリスペリドン錠での治療に比し大きく劣らないことが示唆された主要評価項目の結果を支持するものであった (図 1.8-1)。

表 1.8-1. PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量の群間比較
[FAS-LOCF : RIS-JPN-S31 試験]

	RIS-LAI 群		RIS-Tab 群		群間差 ^a
	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)	平均値 (SE) [95%信頼区間]
ベースライン	147	76.7 (1.18)	51	78.3 (2.29)	
最終評価時	147	70.1 (1.69)	51	71.8 (3.08)	
変化量					
平均値	147	-6.6 (1.36)	51	-6.5 (1.96)	-0.3 (2.58)
最小二乗平均値 ^a		-6.7 (1.31)		-6.4 (2.22)	[-5.35 ; 4.82]

SE : 標準誤差

a : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて推定した。

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 11.4.1.1-1

表 1.8-2. PANSS 下位評価尺度スコアの記述統計量及び群間比較
[FAS-LOCF : RIS-JPN-S31 試験]

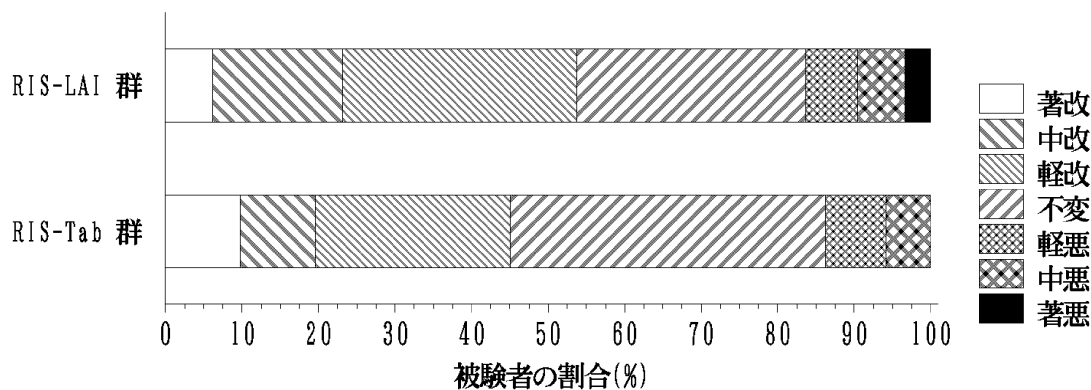
	RIS-LAI 群			RIS-Tab 群			群間差 ^a
	例数	平均値 (SE)	最小二乗平均値 ^a (SE)	例数	平均値 (SE)	最小二乗平均値 ^a (SE)	平均値 (SE) [95%信頼区間]
陽性症状尺度							
ベースライン	147	15.8 (0.42)	--	51	15.3 (0.71)	--	--
24 週 (最終評価時)	147	14.8 (0.55)	--	51	13.7 (0.91)	--	--
変化量	147	-0.9 (0.42)	-0.9 (0.41)	51	-1.5 (0.63)	-1.6 (0.69)	0.7 (0.81) [-0.91; 2.26]
p 値		0.0284 ^b			0.0179 ^b		0.4032
陰性症状尺度							
ベースライン	147	23.0 (0.50)	--	51	22.8 (0.85)	--	--
24 週 (最終評価時)	147	20.4 (0.53)	--	51	20.8 (0.95)	--	--
変化量	147	-2.6 (0.38)	-2.6 (0.34)	51	-2.0 (0.47)	-2.1 (0.58)	-0.5 (0.68) [-1.84; 0.84]
p 値		<0.0001 ^b			<0.0001 ^b		0.4615
総合精神病理尺度							
ベースライン	147	37.9 (0.66)	--	51	40.2 (1.23)	--	--
24 週 (最終評価時)	147	34.8 (0.89)	--	51	37.3 (1.62)	--	--
変化量	147	-3.1 (0.72)	-3.2 (0.70)	51	-2.9 (1.15)	-2.7 (1.20)	-0.5 (1.40) [-3.27; 2.23]
p 値		<0.0001 ^b			0.0142 ^b		0.7102

SE : 標準誤差

a : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

b : 対応のある t 検定によるベースラインとの比較

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 11.4.1.2-1, 表 11.4.1.2-2, 表 11.4.1.2-3



参照データ：総括報告書 (JPN-S31) 図 11.4.1.2-5

図 1.8-1. CGI-C の最終評価 [FAS-LOCF : RIS-JPN-S31 試験]

本試験の FAS における人口統計学的特性 (表 1.8-3) 及びその他の基準値の特性 (表 1.8-4) において、男女比、年齢及び罹病期間は、既存の非定型抗精神病薬の検証試験における被験者特性とほぼ一致していた。また、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 改訂版 (DSM-IV) による統合失調症の病型の分布においては、妄想型、残遺型及び解体型を中心としてすべての病型が組み入れられ、既存の非定型抗精神病薬の検証試験における対象患者集団と大きな違いもなく、国内の統合失調症患者の病型分布を反映したものと考えられた。疾患の重症度については、本試験では前治療抗精神病薬の投与量をリスペリドン換算 6 mg/日以下、ベースラインの PANSS 総スコアの範囲を 60 以上 120 未満と選択基準で規定し、症状の安定している患者を対象としたことから、治験担当医師が評価する臨床上的の医師の印象による重症度 (CGI-S) において、「軽度」及び「中等度」の被験者が大部分を占めた。また、前治療抗精神病薬の投与状況 (表 1.8-5) は、6 割の被験者がリスペリドン単剤での治療例であったが、リスペリドン以外の抗精神病薬単剤又は多剤併用での治療例も約 4 割含まれ、抗精神病薬の投与状況を問わず、維持治療されている被験者が対象となった。更にリスペリドン換算した投与量は、市場におけるリスペリドン経口剤の平均的な投与量と同様であった。なお、RIS-JPN-S32 試験の被験者は、本試験からの継続投与例であったため、患者集団の特性は概ね同様であった。

以上のように、本試験の患者集団の特性から、組み入れられた被験者は統合失調症の特殊な患者集団ではなく、主要な有効性の結果は、本剤の投与が予想される統合失調症患者に一般化できると判断した。

表 1.8-3. 人口統計学的特性 [FAS : RIS-JPN-S31 試験, RIS-JPN-S32 試験]

	RIS-JPN-S31		RIS-JPN-S32
	RIS-LAI 群 147 例	RIS-Tab 群 51 例	全体 82 例
性別, 例数 (%)			
男性	93 (63.3)	29 (56.9)	48 (58.5)
女性	54 (36.7)	22 (43.1)	34 (41.5)
年齢 (歳)			
平均值 (SD)	43.3 (12.6)	41.1 (12.7)	41.6 (12.1)
中央値	41.0	41.0	40.0
最小値 ; 最大値	21 ; 77	20 ; 63	21 ; 68
年齢 (非高齢者 / 高齢者), 例数 (%)			
非高齢者 (65 歳未満)	140 (95.2)	51 (100.0)	79 (96.3)
高齢者 (65 歳以上)	7 (4.8)	0	3 (3.7)
身長 (cm)			
平均值 (SD)	164.44 (8.28)	163.44 (8.88)	164.23 (7.87)
中央値	164.50	163.00	163.90
最小値 ; 最大値	140.3 ; 181.8	143.0 ; 186.0	141.0 ; 181.8
体重 (kg)			
平均值 (SD)	66.21 (13.06)	62.31 (11.86)	67.45 (13.05)
中央値	64.70	63.60	65.40
最小値 ; 最大値	30.2 ; 102.7	40.0 ; 89.0	41.0 ; 102.7
BMI (kg/m ²)			
平均值 (SD)	24.42 (4.17)	23.23 (3.48)	24.93 (4.06)
中央値	24.10	23.80	24.20
最小値 ; 最大値	15.3 ; 34.6	16.3 ; 32.8	17.8 ; 34.6

SD : 標準偏差

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 11.2.1-1, 総括報告書 (JPN-S32) 表 11.2.1-1

表 1.8-4. その他の基準値の特性 [FAS : RIS-JPN-S31 試験, RIS-JPN-S32 試験]

	RIS-JPN-S31		RIS-JPN-S32
	RIS-LAI 群	RIS-Tab 群	全体
解析対象被験者数	147	51	82
診断名			
被験者数	147	51	82
分類, 例数 (%)			
統合失調症	147 (100.0)	51 (100.0)	82 (100.0)
病型			
被験者数	147	51	82
分類, 例数 (%)			
295.30 妄想型	68 (46.3)	17 (33.3)	37 (45.1)
295.10 解体型 (破瓜型)	29 (19.7)	12 (23.5)	17 (20.7)
295.20 緊張型	1 (0.7)	1 (2.0)	0
295.90 鑑別不能型	15 (10.2)	7 (13.7)	10 (12.2)
295.60 残遺型	34 (23.1)	14 (27.5)	18 (22.0)
発症歴			
被験者数	138	51	80
分類, 例数 (%)			
初発	69 (50.0)	23 (45.1)	46 (57.5)
再発	69 (50.0)	28 (54.9)	34 (42.5)
罹病期間 (年)			
被験者数	142	51	79
分類, 例数 (%)			
5 年未満	28 (19.7)	13 (25.5)	19 (24.1)
5 年以上 10 年未満	27 (19.0)	11 (21.6)	17 (21.5)
10 年以上 20 年未満	44 (31.0)	14 (27.5)	23 (29.1)
20 年以上 30 年未満	25 (17.6)	7 (13.7)	12 (15.2)
30 年以上	18 (12.7)	6 (11.8)	8 (10.1)
平均値 (SD)	15.41 (11.53)	13.43 (10.58)	13.43 (10.58)
中央値	12.60	10.30	10.60
最小値 ; 最大値	0.6 ; 49.9	1.3 ; 39.2	0.6 ; 41.0
診療区分 (同意取得前)			
被験者数	147	51	82
分類, 例数 (%)			
入院	36 (24.5)	20 (39.2)	17 (20.7)
外来	111 (75.5)	31 (60.8)	65 (79.3)
CGI-S			
被験者数	147	51	82
分類, 例数 (%)			
ごく軽度	4 (2.7)	2 (3.9)	3 (3.7)
軽度	63 (42.9)	19 (37.3)	31 (37.8)
中等度	59 (40.1)	22 (43.1)	35 (42.7)
やや重度	17 (11.6)	6 (11.8)	11 (13.4)
重度	4 (2.7)	2 (3.9)	2 (2.4)
PANSS 総スコア			
被験者数	147	51	82
分類, 例数 (%)			
60 以上 80 未満	95 (64.6)	30 (58.8)	58 (70.7)
80 以上 100 未満	40 (27.2)	15 (29.4)	20 (24.4)
100 以上	12 (8.2)	6 (11.8)	4 (4.9)
平均値 (SD)	76.7 (14.3)	78.3 (16.4)	75.4 (12.6)
中央値	74.0	74.0	73.0
最小値 ; 最大値	60 ; 119	60 ; 116	60 ; 114

SD : 標準偏差

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 11.2.1-2, 総括報告書 (JPN-S32) 表 11.2.1-2

表 1.8-5. 前治療抗精神病薬の投与状況及び投与量
[安全性の解析対象集団：RIS-JPN-S31 試験]

	RIS-LAI 群	RIS-Tab 群	全体
解析対象被験者数	147 例	51 例	198 例
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
投与状況			
リスペリドン単剤	93 (63.3)	28 (54.9)	121 (61.1)
リスペリドン以外の単剤	33 (22.4)	14 (27.5)	47 (23.7)
多剤	21 (14.3)	9 (17.6)	30 (15.2)
投与量 (mg/日) ^a			
≤ 2 mg	38 (25.9)	13 (25.5)	51 (25.8)
2 mg <, ≤ 4 mg	54 (36.7)	18 (35.3)	72 (36.4)
4 mg <, ≤ 6 mg	54 (36.7)	20 (39.2)	74 (37.4)
6 mg <	1 (0.7)	0	1 (0.5)
平均値 (SD)	3.86 (1.72)	3.94 (1.56)	3.88 (1.67)
中央値 (最小値; 最大値)	4.00 (0.5; 9.5)	4.00 (0.8; 6.0)	4.00 (0.5; 9.5)

同意取得日に投与された抗精神病薬（ただし頓用の薬剤を除く）を集計の対象とした。

SD：標準偏差

a：リスペリドンに換算した投与量を集計した。

参照データ：総括報告書（JPN-S31）表 11.2.2-1

本試験におけるすべての有害事象の発現割合は、本剤群 93.2%（137/147 例）、リスペリドン錠群 96.1%（49/51 例）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群 78.9%（116/147 例）、リスペリドン錠群 74.5%（38/51 例）であり、いずれの投与群も同様であった。いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象は、血中プロラクチン増加、不眠症、鼻咽頭炎、体重増加、便秘、精神症状及び血中トリグリセリド増加であった。本剤群で血中トリグリセリド増加の発現割合がやや高かったが、その他はほぼ同程度若しくはリスペリドン錠群で高かった。また、本剤群で発現した有害事象は、これまでリスペリドン経口剤で報告されている事象と大きな違いはなかった。重篤な有害事象は、本剤群 11.6%（17/147 例、22 件）及びリスペリドン錠群 5.9%（3/51 例、3 件）に報告されたが、そのほとんどは精神障害に分類される事象で、原疾患に関連したものであると考えられた。

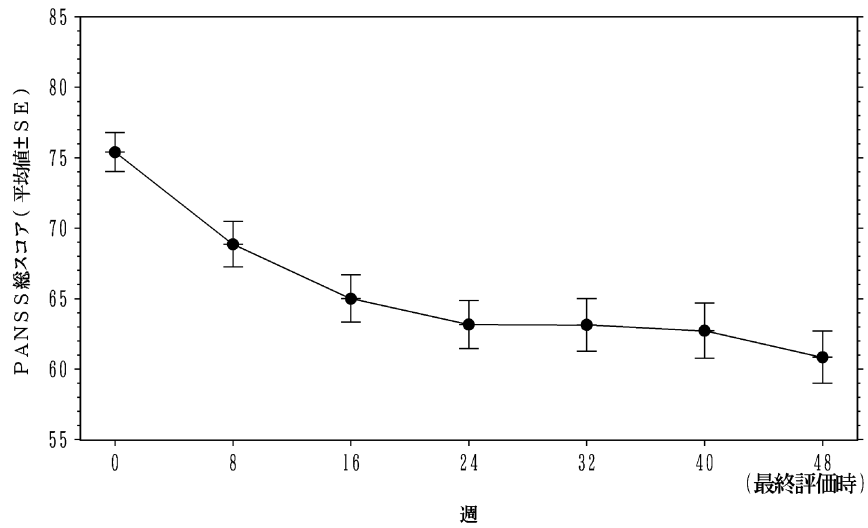
抗精神病薬に共通して認められる錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、本剤群 18.4%（27/147 例）及びリスペリドン錠群 25.5%（13/51 例）、プロラクチン関連の有害事象では、本剤群 34.0%（50/147 例）及びリスペリドン錠群 51.0%（26/51 例）といずれの事象においてもリスペリドン錠群に比し本剤群でやや低かった。心臓障害に分類される有害事象は、本剤群のみに 4.8%（7/147 例）報告されたが、それらの発現に用量依存性は示唆されず、臨床的に問題となる心電図 QT 延長作用も認められなかった。また、血管障害に分類される有害事象の発現割合は、本剤群 1.4%（2/147 例）及びリスペリドン錠群 2.0%（1/51 例）といずれも低く、本剤はリスペリドン経口剤と同様、心血管系に関連する有害事象の発現リスクは少ないと考えられた。更に有害事象の体重増加は、本剤群 12.9%（19/147 例）及びリスペリドン錠群 11.8%（6/51 例）に認められたものの、血糖関連の有害事象の発現割合は、いずれの投与群もそれぞれ 4.8%（7/147 例）及び 3.9%（2/51 例）と低かった。注射剤に特有な注射部位反応関連の有害事象は、本剤群に 13.6%（20/147 例）報告され、注射部位疼痛の発現割合が 9.5%（14/147 例）と最も高かったが、そのほとんどは軽度であり、投与開始初期に発現して短期間で回復した。

b) 長期継続投与試験（RIS-JPN-S32 試験：評価資料 5.3.5.2.10）

RIS-JPN-S31 試験で本剤群に割り付けられて試験を完了した 110 例中、83 例の統合失調症患者を対象に、RIS-JPN-S31 試験での最終投与量を初回投与量として、以後、本剤 25 mg、37.5 mg 又は 50 mg（2 週間隔投与）を被験者の症状に応じて適宜増減し、48 週間の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

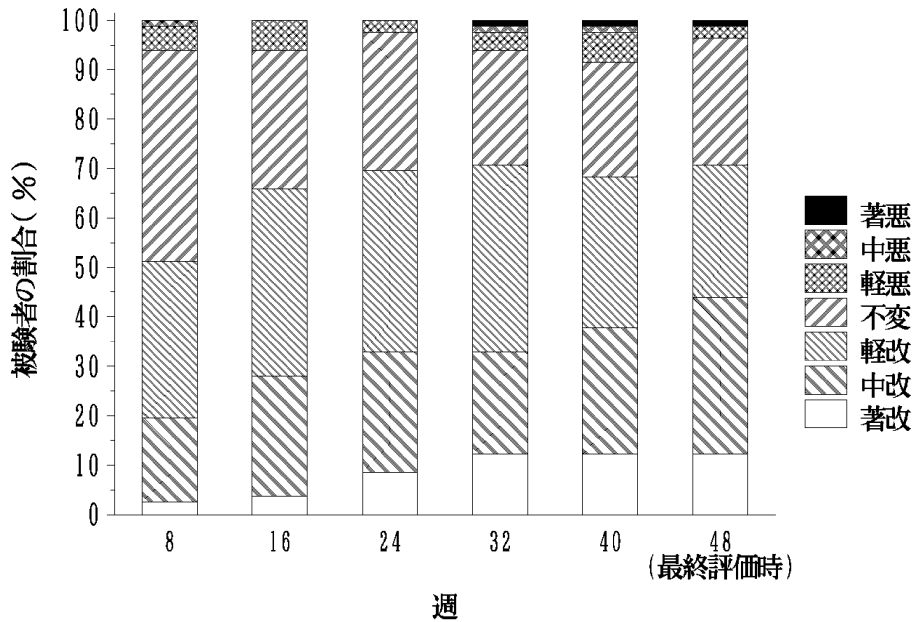
評価時期別の PANSS 総スコアは、RIS-JPN-S31 試験の試験期間である 24 週までベースラインから徐々に減少し、その後 48 週まで安定して推移した（図 1.8-2）。また、評価時期別の CGI-C

においても、各評価時期で大部分の被験者が「不変」以上（著明改善～不変）と評価された（図 1.8-3）。更に長期投与により有害事象の発現割合の増加はみられず、本剤 25～50 mg の 2 週間隔投与による有効性及び安全性は、約 1 年にわたり良好に維持されることが示された。



参照データ：総括報告書 (JPN-S32) 図 11.4.1.1-1

図 1.8-2. PANSS 総スコアの平均値の経時推移 [FAS-LOCF : RIS-JPN-S32 試験]



参照データ：総括報告書 (JPN-S32) 図 11.4.1.2-1

図 1.8-3. 時期別の CGI-C の評価 [FAS-LOCF : RIS-JPN-S32 試験]

2) 有効性を裏付ける海外臨床試験成績（RIS-USA-121 試験：評価資料 5.3.5.1.2, RIS-INT-61 試験：評価資料 5.3.5.1.3, RIS-INT-57 試験：評価資料 5.3.5.2.2）

海外における本剤の臨床開発は世界的規模で実施され、本剤の承認に際して有効性を裏付ける臨床試験として、2つの大規模第III相臨床試験（RIS-USA-121 試験, RIS-INT-61 試験）及び長期投与試験（RIS-INT-57 試験）の成績が基盤となった。

2つの第III相臨床試験のうち、プラセボ対照二重盲検比較試験（RIS-USA-121 試験）では、本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg（2週間隔, 12週間）投与時の有効性及び安全性をプラセボ注射剤と比較検討した。また、リスペリドン錠に対する非劣性試験（RIS-INT-61 試験）では、本剤 25 mg, 50 mg 又は 75 mg（2週間隔, 12週間）投与時の有効性及び安全性を既承認のリスペリドン錠 2 mg, 4 mg 又は 6 mg/日とダブルダミー法により比較検討した。これら2つの第III相臨床試験では、本剤を固定用量として投与した。一方、長期投与試験（RIS-INT-57 試験）では、本剤を被験者の症状に応じて適宜増減可能として、25 mg, 50 mg 又は 75 mg（2週間隔, 50週間）長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

RIS-USA-121 試験では、主要な解析対象集団とした統合失調症患者の Intent-to-treat 集団（統合失調症 ITT 集団）において、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、本剤 25 mg 群で -6.1 ± 2.08 , 50 mg 群で -8.7 ± 1.55 及び 75 mg 群で -5.6 ± 1.88 であったのに対し、プラセボ注射剤群では 2.5 ± 1.73 であり、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ注射剤群に比し統計学的に有意な減少を示した（プラセボ注射剤群に対する比較検定, 25 mg 群： $p=0.002$, 50 mg 群： $p<0.001$, 75 mg 群： $p<0.001$, Dunnett 検定）。本剤の投与群間では統計学的な検討を行わなかったが、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は 50 mg 群が最も大きく、75 mg 群ではそれを上回る減少を示さなかった（表 1.8-6）。

RIS-INT-61 試験では、主要な解析対象集団とした PPS における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、本剤群 -5.1 ± 0.71 , リスペリドン錠群 -6.0 ± 0.65 であった。その最小二乗平均値の投与群間差及び 95%信頼区間は $0.9 [-0.90; 2.78]$ であり、信頼区間の上限値 2.78 は非劣性の限界値として設定した 6 を下回ったことから、本剤がリスペリドン錠に劣らない有効性を示すことが検証された（表 1.8-7）。

表 1.8-6. 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の記述統計量及び群間比較 [統合失調症 ITT：RIS-USA-121 試験]

	プラセボ LAI 群		RIS-LAI 25mg 群		RIS-LAI 50mg 群		RIS-LAI 75mg 群	
	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)
ベースライン	92	82.0 (1.54)	93	81.7 (1.32)	98	82.3 (1.41)	87	80.1 (1.53)
最終評価時	92	84.5 (2.12)	93	75.6 (2.35)	98	73.6 (2.03)	87	74.5 (2.31)
変化量	92	2.5 (1.73)	93	-6.1 (2.08)	98	-8.7 (1.55)	87	-5.6 (1.88)
最小二乗平均値		2.6		-6.2		-8.5		-7.4
群間差 [95%信頼区間]				-8.8 [-14.9; -2.7]		-11.1 [-17.1; -5.1]		-10.0 [-16.2; -3.8]
p 値 ^a				0.002		<0.001		<0.001

SE：標準誤差

a：投与群，治験担当医師を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル。Dunnett 検定による最小二乗平均値のプラセボ注射剤との対比較

参照データ：総括報告書（USA-121）Table 22

表 1.8-7. 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量及び群間比較
[PPS : RIS-INT-61 試験]

	RIS-LAI 群		RIS-Tab 群		群間差 ^a (SE) [95% 信頼区間]
	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)	
全用量					
スクリーニング	266	75.8 (0.95)	275	75.7 (0.92)	
ベースライン	266	68.4 (0.96)	275	69.3 (0.91)	
最終評価時	266	63.3 (1.11)	275	63.3 (0.97)	
変化量	266	-5.1 (0.71)	275	-6.0 (0.65)	
最小二乗平均値		-5.4 (0.70)		-6.3 (0.69)	0.9 (0.94) [-0.90 ; 2.78]

SE : 標準誤差

a : 投与群, 実施国及び層化した用量群を因子, ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルから得られた最小二乗平均値の差 (RIS-LAI 群 - RIS-Tab 群)

参照データ : 総括報告書 (INT-61) Table 28

12 週間の試験期間で評価された 2 つの第 III 相臨床試験 (RIS-USA-121 試験, RIS-INT-61 試験) における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は, 50 週間で評価された長期投与試験 (RIS-INT-57 試験) の 12 週評価時と類似した結果であり, 対象患者, 試験デザイン及び試験の実施国又は地域にかかわらず, 主要変数に一貫性があることが示唆された。また, RIS-INT-57 試験の最終評価時の PANSS 総スコアは 12 週評価時に比較して更に減少しており, 12 週間での治療効果が約 1 年にわたって維持されることが示された (表 1.8-8)。

これら 3 つの海外臨床試験において報告された有害事象は, これまでにリスペリドン経口剤で報告されている事象と大きな違いはなく, 有害事象の程度や頻度の観点からリスペリドン経口剤を上回る重大な安全性所見はなかった。

表 1.8-8. 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
[統合失調症 : RIS-USA-121 試験, RIS-INT-61 試験, RIS-INT-57 試験]

試験 (期間, 解析対象集団)	プラセボ LAI 群		RIS-LAI 25mg 群		RIS-LAI 50mg 群		RIS-LAI 75mg 群	
	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)	例数	平均値 (SE)
RIS-USA-121 (12 週, ITT)								
変化量	92	2.5 (1.73)	93	-6.1 (2.08)	98	-8.7 (1.55)	87	-5.6 (1.88)
最小二乗平均値		2.6		-6.2		-8.5		-7.4
RIS-INT-61 (12 週, PPS)								
変化量	--		72	-5.8 (1.32)	109	-4.9 (1.06)	84	-4.5 (1.38)
最小二乗平均値	--			-6.3		-5.0		-4.5
RIS-INT-57 (50 週, ITT)	全体		RIS-LAI 25mg 群		RIS-LAI 50mg 群		RIS-LAI 75mg 群	
変化量								
12 週	509	-5.5 (0.57)	102	-5.4 (1.00)	192	-7.1 (0.85)	215	-4.0 (1.01)
50 週	330	-9.3 (0.77)	70	-9.5 (1.66)	132	-10.5 (1.13)	128	-7.9 (1.34)
最終評価時	561	-6.1 (0.68)	113	-8.0 (1.34)	209	-8.3 (1.05)	239	-3.3 (1.13)

SE : 標準誤差

参照データ : ISE Table 14

以上, 1) 及び 2) に示した国内外の臨床試験成績より, 国内臨床試験では経口抗精神病薬で治療中の統合失調症患者において, その前治療薬を本剤へ切り替えても, リスペリドン錠への切替えに大きく劣らない治療効果が示唆された。また, 本剤はリスペリドン錠と比較して新たな安全性及び忍容性の問題を生じなかった。更に, 国内臨床試験の統合失調症に対する有効性及び安全性の結果は, 既に得られていた海外臨床試験成績により支持されるものであった。これら国内外の臨床試験成績を総合的に判断し, 本剤の効能・効果 (案) を「統合失調症」と設定した。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の有効成分は、既に国内外では経口剤として統合失調症に対する有効性及び安全性が確立されているリスペリドンであることを踏まえ、本剤の国内における用法・用量は、海外の臨床試験成績に基づいて設定された用法・用量を適用することが可能であると判断した。そこで国内では本剤の用量反応性試験を実施せず、当時の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の治験相談を経て、米国における承認用法・用量に基づいて国内第 III 相臨床試験としてリスペリドン錠との非劣性試験（RIS-JPN-S31 試験）を実施した。したがって、用法・用量の設定根拠を、1) 米国の承認用法・用量を適用可能とした根拠、2) 米国の承認用法・用量及びそれを裏付ける臨床試験成績、3) 国内の用法・用量を裏付ける臨床試験成績に基づいて以下に示す。

1) 米国の承認用法・用量を適用可能とした根拠

国内第 III 相臨床試験（RIS-JPN-S31 試験）を実施するに際して、米国の承認用法・用量を適用できると判断した根拠を以下に示す。

a) 統合失調症の診断基準は国内外で同様であり、有病率や患者ごとに多岐にわたる症状は民族・人種にかかわらず類似している。また、その精神症状評価尺度も同一である

統合失調症の診断は、海外及び国内のいずれにおいても DSM-IV 又は疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 改訂版（ICD-10）が用いられ、本剤開発の臨床試験においては、国内外とも DSM-IV を使用した。また、有病率は人口のおよそ 1%とされ^{1),2)}、発症年齢及び性差等の疫学的知見も国内外で類似している。その臨床症状は、陽性症状及び陰性症状を中心に社会生活機能障害及び認知機能障害が加わって、患者ごとに多様な病態を呈し、発症後は寛解や再発を繰り返しながら経過する点においても同様である。更に、精神症状の評価尺度としては、国内外とも PANSS が用いられている。

b) 国内外におけるリスペリドン経口剤の臨床推奨用量及び市場での平均投与量が同用量である

主な欧米諸国及び国内で承認されているリスペリドン経口剤の臨床推奨用量は 6 mg/日以下である。1999 年の IMS データにより報告されているリスペリドン経口剤の海外の平均投与量（統合失調症以外の適応症も含む）は 1 日平均 3.3 mg であり、国内の平均投与量 3.4 mg とほぼ同用量であった。また、統合失調症患者に使用された海外の平均投与量は約 4.2 mg であり、国内における平均投与量約 4.3 mg と同用量であった。更に安全性のプロファイルにおいても国内外で大きな違いは報告されていない。したがって、国内外における統合失調症治療に用いられるリスペリドン経口剤の用量範囲は同じであると判断した。

c) 日本人及び外国人におけるリスペリドン錠又は本剤投与時の薬物動態の類似性が確認された

日本人及び白人の健康成人を対象としたリスペリドン錠の薬物動態試験（RIS-P01-101 試験）の結果、リスペリドン錠 1 mg 単回投与時及び 1 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の活性成分（未変化体リスペリドン及びその主代謝物 9-OH-リスペリドンの総和）、リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは民族間で類似していることが確認された。

統合失調症患者を対象とした本剤の国内第 I 相単回投与薬物動態試験（RIS-JPN-16 試験）及び海外単回投与薬物動態試験（RIS-INT-54 試験）の結果から、本剤（25～75 mg）単回投与時の日本人及び外国人の血漿中薬物濃度推移のプロファイルは類似していることが示唆された。

統合失調症患者を対象とした本剤の国内第 I/II 相反復投与薬物動態試験（RIS-SIV-101 試験）及び海外第 III 相臨床試験（RIS-USA-121 試験、RIS-INT-61 試験）の定常状態（10～12 週の同一ポイント）における血漿中薬物濃度を比較した結果、日本人と外国人における本剤（25～50 mg）反復投与時の薬物動態の類似性が示唆された。

以上、国内外における統合失調症患者の母集団及び薬効評価の方法の類似性、リスペリドン経口剤の国内外での臨床推奨用量並びに日本人及び外国人における薬物動態の類似性、更に本剤の薬物動態が日本人及び外国人で類似していることから、国内においても米国と同様の用法・用量を適用することが可能であると判断した。

2) 米国の承認用法・用量及びそれを裏付ける臨床試験成績

a) 米国における承認用法・用量

米国においては、2003年10月に以下の用法・用量で承認を取得した。

【用法・用量（米国添付文書からの抜粋）】

RISPERDAL® CONSTA®は2週間隔で臀部筋肉内深部に投与すること。

推奨用量は25 mg/2週である。RISPERDAL® CONSTA®の有効性に関する用量相関性は確立されていないが、25 mgに反応しない患者の一部は、37.5 mg又は50 mgという高用量が有効なことがある。RISPERDAL® CONSTA®の最大用量は50 mg/2週を超えないこととする。50 mgを上回る用量のRISPERDAL® CONSTA®を投与しても有効性は増強されず、有害事象の発現率が高くなることが明らかになっている。

注射部位からのリスペリドンの主要な放出が始まるまで、血漿中薬物濃度が治療域内に十分維持されるように、RISPERDAL® CONSTA®の初回投与後3週間はRISPERDAL® 経口剤（又は他の抗精神病薬）を投与すべきである。

4週間隔より頻回に増量を実施すべきではない。増量して最初の投与を実施してから3週間より早期に、増量の臨床効果を期待すべきではない。

b) 海外における用法・用量の設定に至った経緯及びそれを裏付ける臨床試験データ

① 薬物動態試験成績に基づく第III相臨床試験の用法・用量の設定根拠

海外における本剤開発時の用量の検討に際しては、本剤の有効成分であるリスペリドンが経口剤としてその有効性及び安全性が既に確立されていることを踏まえ、リスペリドン錠の2~6 mg/日で治療時の曝露量と生物学的同等性を得ることを目標に製剤開発を進めた。これはリスペリドン経口剤の推奨維持用量がこの範囲であり、実際に臨床現場における汎用量であったことに基づいた。

そこで反復投与薬物動態試験（RIS-INT-32試験）において、リスペリドン錠2 mg、4 mg又は6 mg/日からそれぞれ本剤25 mg、50 mg又は75 mgの2週間隔投与へ切り替え、リスペリドン錠及び本剤反復投与時の薬物動態を比較検討した。本剤は投与後約3週間、血漿中薬物濃度が上昇しないラグタイムが生じることが既知の特性であったことから、本試験では、本剤初回投与後は投与前のリスペリドン錠の各用量を2週間継続投与した後、それぞれ半量（1 mg、2 mg又は3 mg/日）に減量して更に2週間継続投与し、併せて4週間リスペリドン錠を併用投与した。

その結果、定常状態における活性成分の全身曝露量（血漿中濃度 - 時間曲線下面積： AUC_{14days} ）及び定常状態における平均血漿中濃度（ $C_{ss,av}$ ）より、本剤の各投与量の曝露量は、対応するリスペリドン錠の用量を反復投与したときと同等であることが確認された。また、本剤初回投与後のラグタイム（リスペリドン錠併用投与中）及び定常状態における血漿中活性成分濃度はいずれも同程度であったため、本剤初回投与後4週間のリスペリドン錠の併用投与は適切であったことが示唆された。なお、その後の薬物動態学的検討により、第III相臨床試験においては3週間の経口剤の併用投与が推奨された。

投与間隔については、単回投与薬物動態試験（RIS-INT-54試験）の結果も踏まえ、本剤からのリスペリドンの主要な放出であるゼロ次放出が約2週間持続すること、並びに反復投与薬物動態試験（RIS-INT-32試験）では、本剤の2週間隔投与において最高血漿中薬物濃度（ C_{max} ）と最低

血漿中薬物濃度（ C_{min} ）間の変動を小さく保つことが確認されたことから、2週間隔投与が推奨された。

このような薬物動態試験の結果を踏まえ、2つの第III相臨床試験（RIS-USA-121試験、RIS-INT-61試験）及び長期投与試験（RIS-INT-57試験）においては、本剤の用法・用量として、リスペリドン経口剤の2 mg、4 mg及び6 mg/日にそれぞれ対応する25 mg、50 mg及び75 mgの2週間隔投与が選択された。また、RIS-USA-121試験及びRIS-INT-61試験では、本剤初回投与後3週間、RIS-INT-57試験は2～3週間、リスペリドン錠を併用投与する試験デザインにて実施された。

② 海外第III相臨床試験成績に基づく推奨用量及び最大用量の設定根拠

プラセボを対照として本剤25 mg、50 mg又は75 mgの2週間隔投与時の有効性について、PANSS総スコアの変化量を指標として検討したRIS-USA-121試験では、最低用量の25 mgにおいてもPANSS総スコアの変化量はプラセボ注射剤に比し有意な減少を示した。中間用量の50 mgでは、PANSS総スコアが25 mgに比較して更に減少し、すべてのPANSS下位評価尺度スコアの変化量がプラセボ注射剤に比し減少を示した。また、効果不十分により投与中止に至った被験者も25 mgに比べ少なかった。最高用量の75 mgでは、主要評価項目であるPANSS総スコアの変化量をはじめ、いくつかの副次評価項目においても50 mgを更に上回る有効性は認められなかった。一方、安全性において、すべての有害事象の発現割合は、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ注射剤群と同様であったが、リスペリドン経口剤では用量に依存して発現することが知られている錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、プラセボ注射剤群18.4%（18/98例）及び25 mg群14.1%（14/99例）であったのに対し、50 mg群26.2%（27/103例）及び75 mg群31.0%（31/100例）と50 mg群及び75 mg群で高かった。

リスペリドン錠に対する非劣性を検証したRIS-INT-61試験では、本剤25 mg、50 mg又は75 mg 2週間隔投与とそれぞれ対応する用量のリスペリドン錠2 mg、4 mg又は6 mg/日投与時のPANSS総スコアの投与群間差はいずれも同様であり、非劣性試験の目的はすべての用量で満たされた。したがって、本剤の最低用量の25 mg 2週間隔投与は、リスペリドン錠2 mg/日投与に劣らない治療効果があることが示された。

更にRIS-INT-57試験では、非盲検法で本剤25 mg、50 mg又は75 mgを適宜増減にて50週間投与した結果、12週評価時における最頻投与量別のPANSS総スコアの変化量は、いずれの用量もRIS-USA-121試験の各用量における最終評価時と同様な減少を示し、25 mgを含むすべての用量で1年にわたってその治療効果は維持された。

以上の臨床試験成績に基づき、海外では、統合失調症患者に対して検討した本剤の最低用量である25 mgにおいて、明らかな有効性が検証されたことから、25 mgを推奨用量として設定することが妥当と判断された。また、50 mgでは主要評価項目であるPANSS総スコアの変化量、及びその他PANSS下位評価尺度等の副次評価項目において、25 mgを上回る有効性を示したことに加え、間接的な有効性の尺度となる効果不十分による中止例も少なかったことから、錐体外路症状の発現はやや増加するものの、一部の患者では25 mgより高用量が至適用量になると判断された。一方、75 mgについては、50 mgを上回る有効性は示されず、安全性においては錐体外路症状の発現リスクが更に高まることが示唆されるなど、その使用を推奨するようなデータは得られなかったため、最大用量は50 mgと設定され、患者の症状に応じて用量調整を可能とした。

③ 薬物動態試験成績に基づく中間用量の設定根拠

25 mg及び50 mgの中間用量である37.5 mgについては、単回投与薬物動態試験（RIS-INT-72試験）において、37.5 mg、50 mg及び62.5 mgで薬物動態パラメータ（ C_{max} 及びAUC）に用量に比例した増加がみられ、それまでの単回投与薬物動態試験（RIS-INT-54試験）の結果を踏まえても、本剤25～75 mgの範囲において用量相関性が示されたこと、並びに25 mg及び50 mgの有効性が明らかにされていたことから、37.5 mgも有効性を示すものと考え、25 mgと50 mgの間で用量を調節する選択肢のひとつとして設定された。

3) 国内の用法・用量を裏付ける臨床試験成績

国内において、米国の用法・用量を用いて実施したリスペリドン錠に対する非劣性試験（RIS-JPN-S31 試験）及び長期継続投与試験（RIS-JPN-S32 試験）の結果に基づき、国内における用法・用量の妥当性を確認した。

本剤は海外の3つの第III相臨床試験（RIS-USA-121 試験, RIS-INT-61 試験, RIS-INT-57 試験）において有効性と血漿中薬物濃度との相関性が明確に示されず、更に RIS-USA-121 試験ではリスペリドン錠の用量に対応する本剤の用量を特定できなかった。したがって、RIS-JPN-S31 試験における治験薬の投与方法は固定用量とせず、本剤は初回投与量を 25 mg とし、被験者の症状に応じ 37.5 mg, 50 mg（いずれも2週間隔投与）へと 12.5 mg 単位で、リスペリドン錠は 2 mg/日から 4 mg/日, 6 mg/日へと 2 mg/日単位で増量規定に従ってそれぞれ漸増することとした。いずれの投与群も 18 週までに用量を調整し、18 週以降は用量を固定して最終評価を実施した。なお、海外臨床試験の結果は、いずれも本剤の臀部筋肉内投与に基づくことから、国内臨床試験においても投与部位は臀部とした。

a) 推奨用量

RIS-JPN-S31 試験における本剤の投与量は、前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず、すべての被験者で 25 mg から開始し、簡易精神症状評価尺度（BPRS）の評価に基づく増量規定（1ポイント以上悪化）に該当した場合は、12.5 mg 単位で最高 50 mg まで増量することと規定した。そのため、本試験の観察期を完了した各被験者に投与された本剤の投与量は、試験開始前までに投与されていた抗精神病薬の種類や投与量に関係なく、各被験者の精神症状を少なくとも試験開始前と同程度に維持することが可能な最低用量であったと考えられる。

本試験においては、本剤が投与された FAS の 147 例すべての被験者が本剤 25 mg から投与が開始された。その後、増量規定に従って、25 mg から 37.5 mg へ最短で増量可能な投与 3 回目（4 週）に 27.4%（37/135 例）が 37.5 mg へ増量され、更に投与 4 回目（6 週）には 32.6%（42/129 例）が 37.5 mg を投与された。そのうち 37.5 mg から 50 mg へ最短で増量可能な投与 5 回目（8 週）において 15.6%（20/128 例）が 50 mg へ増量された。用量固定期となる 18 週時の各用量の分布は、25 mg が 57.4%（66/115 例）、37.5 mg が 26.1%（30/115 例）、50 mg が 16.5%（19/115 例）であり、全体として約 6 割の被験者において初回用量の 25 mg が用量調整段階で継続投与された（表 1.8-9）。

表 1.8-9. リスペリドン持効性注射剤の投与量の時期別分布
[FAS : RIS-JPN-S31 試験]

投与量	1 回目 (初回投与)	2 回目 (2 週)	3 回目 (4 週)	4 回目 (6 週)	5 回目 (8 週)	6 回目 (10 週)
解析対象被験者数 (%)	147	140	135	129	128	126
25 mg	147 (100.0)	140 (100.0)	98 (72.6)	87 (67.4)	81 (63.3)	76 (60.3)
37.5 mg	0	0	37 (27.4)	42 (32.6)	27 (21.1)	29 (23.0)
50 mg	0	0	0	0	20 (15.6)	21 (16.7)
投与量	7 回目 (12 週)	8 回目 (14 週)	9 回目 (16 週)	10 回目 (18 週)	11 回目 (20 週)	12 回目 (22 週)
解析対象被験者数 (%)	123	118	117	115	110	110
25 mg	72 (58.5)	70 (59.3)	68 (58.1)	66 (57.4)	64 (58.2)	64 (58.2)
37.5 mg	29 (23.6)	29 (24.6)	31 (26.5)	30 (26.1)	28 (25.5)	28 (25.5)
50 mg	22 (17.9)	19 (16.1)	18 (15.4)	19 (16.5)	18 (16.4)	18 (16.4)

参照データ：総括報告書（JPN-S31）表 14.1-18

次に、本剤の用量固定（18 週）以降の最頻投与量を集計した結果、用量固定期に至った被験者 115 例（FAS の 78.2%）のうち、最頻投与量が 25 mg であった被験者の割合は約 60%であった。前治療抗精神病薬の投与量と最頻投与量の関係では、前治療抗精神病薬の投与量がリスペリドン

換算で 4 mg/日以下であった被験者においては、最頻投与量が 25 mg であった割合は約 70%に達した。また、前治療抗精神病薬の投与量が 4 mg/日を超える被験者では、その割合は少なくなるものの、約 40%の被験者において 25 mg による治療の継続が可能であった。一方、前治療抗精神病薬の投与状況別でみると、この傾向は概ね同様であったが、リスペリドン単剤に比しリスペリドン以外の単剤であった被験者において、本剤の最頻投与量が高用量であった。しかしながら、リスペリドン以外の単剤の種類も様々で、かつ評価例数も少ないため、本試験では本剤の最頻投与量と前治療抗精神病薬の投与量の関係は十分検討できなかった (表 1.8-10)。

前治療抗精神病薬の投与量別及び投与状況別にみた、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は、いずれの分類においても最頻投与量の大部分を占める 25 mg で減少を認めた (表 1.8-11, 表 1.8-12)。このように前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず、大半の被験者において初回用量の 25 mg で 24 週間にわたって治療効果が維持されたことから、本剤 25 mg を開始用量として選択することは妥当であり、また、25 mg が維持用量の最低用量として推奨されると判断した。

表 1.8-10. 前治療抗精神病薬投与量別・投与状況別の最頻投与量
[FAS RIS-LAI 群 : RIS-JPN-S31 試験]

前治療抗精神病薬 投与量 ^a	最頻投与量 ^b	前治療抗精神病薬の投与状況			
		RIS 単剤	他単剤	多剤	全体
≤ 2 mg	例数 (%)	21	8	3	32
	25 mg	15 (71.4)	6 (75.0)	2 (66.7)	23 (71.9)
	37.5 mg	5 (23.8)	2 (25.0)	1 (33.3)	8 (25.0)
	50 mg	1 (4.8)	0	0	1 (3.1)
	平均値 (SD)	29.17 (7.22)	28.13 (5.79)	29.17 (7.22)	28.91 (6.69)
2 mg <, ≤ 4 mg	例数 (%)	30	7	3	40
	25 mg	23 (76.7)	2 (28.6)	2 (66.7)	27 (67.5)
	37.5 mg	7 (23.3)	3 (42.9)	0	10 (25.0)
	50 mg	0	2 (28.6)	1 (33.3)	3 (7.5)
	平均値 (SD)	27.92 (5.38)	37.50 (10.21)	33.33 (14.43)	30.00 (7.91)
4 mg <	例数 (%)	23	9	11	43
	25 mg	9 (39.1)	3 (33.3)	4 (36.4)	16 (37.2)
	37.5 mg	6 (26.1)	3 (33.3)	3 (27.3)	12 (27.9)
	50 mg	8 (34.8)	3 (33.3)	4 (36.4)	15 (34.9)
	平均値 (SD)	36.96 (10.97)	37.50 (10.83)	37.50 (11.18)	37.21 (10.74)
全体	例数 (%)	74	24	17	115
	25 mg	47 (63.5)	11 (45.8)	8 (47.1)	66 (57.4)
	37.5 mg	18 (24.3)	8 (33.3)	4 (23.5)	30 (26.1)
	50 mg	9 (12.2)	5 (20.8)	5 (29.4)	19 (16.5)
	平均値 (SD)	31.08 (8.84)	34.38 (9.92)	35.29 (11.04)	32.39 (9.50)

SD : 標準偏差

RIS 単剤 : リスペリドン単剤, 他単剤 : リスペリドン以外の単剤, 多剤 : 2 剤以上併用

a : リスペリドンに換算した投与量 b : 用量固定 (18 週) 以降の最頻投与量

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 14.1-20, 表 14.1-22, 表 14.1-24, 表 14.1-27

表 1.8-11. 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
前治療抗精神病薬の投与量別 [FAS-LOCF : RIS-JPN-S31 試験]

前治療抗精神病薬 投与量 ^a	最頻投与量 ^b	例数	平均値 (SE)	中央値 (最小値; 最大値)
≤ 2 mg	25 mg	23	-8.2 (1.83)	-8.0 (-33; 2)
	37.5 mg	8	-13.6 (5.86)	-13.0 (-42; 6)
	50 mg	1	-11.0 (--)	-11.0 (-11; -11)
2 mg <, ≤ 4 mg	25 mg	27	-14.9 (2.53)	-14.0 (-43; 0)
	37.5 mg	10	-14.1 (3.24)	-12.0 (-32; -1)
	50 mg	3	0.3 (0.33)	0.0 (0; 1)
4 mg <	25 mg	16	-12.8 (3.33)	-8.5 (-44; 3)
	37.5 mg	12	-13.8 (3.10)	-12.0 (-33; 2)
	50 mg	15	-3.6 (3.24)	-2.0 (-23; 26)

SE : 標準誤差

a : リスペリドンに換算した投与量

b : 用量固定 (18 週) 以降の最頻投与量

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 14.2-18

表 1.8-12. 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
前治療抗精神病薬の投与状況別 [FAS-LOCF : RIS-JPN-S31 試験]

前治療抗精神病薬 投与状況	最頻投与量 ^a	例数	平均値 (SE)	中央値 (最小値; 最大値)
リスぺリドン単剤	25 mg	47	-11.4 (1.68)	-9.0 (-43; 3)
	37.5 mg	18	-12.9 (3.07)	-11.0 (-42; 6)
	50 mg	9	-1.3 (4.37)	-2.0 (-17; 26)
リスぺリドン以外の単剤	25 mg	11	-9.7 (3.40)	-8.0 (-38; 0)
	37.5 mg	8	-14.1 (3.61)	-15.5 (-27; 1)
	50 mg	5	-4.8 (4.55)	0.0 (-23; 0)
多剤	25 mg	8	-18.6 (5.38)	-17.0 (-44; 2)
	37.5 mg	4	-17.3 (6.17)	-15.0 (-33; -6)
	50 mg	5	-5.6 (4.73)	0.0 (-17; 5)

SE : 標準誤差

a : 用量固定 (18 週) 以降の最頻投与量

参照データ : 総括報告書 (JPN-S31) 表 14.2-19

b) 最大用量

前述のとおり、RIS-JPN-S31 試験では大半の被験者において 25 mg が維持用量となったが、その他の約 40% の被験者は増量規定 (BPRS で 1 ポイント以上の悪化) に従い、37.5 mg 又は 50 mg まで増量された。最頻投与量別の有効性の結果では、前治療抗精神病薬の投与量別及び投与状況別のいずれにおいても、50 mg における PANSS 総スコアの変化量の減少は 25 mg 及び 37.5 mg に比して小さい傾向にあった (表 1.8-11, 表 1.8-12)。しかしながら、本試験は、本剤に切り替えても前治療抗精神病薬投与時の治療効果を維持できることを確認することが主眼であったことから、50 mg まで漸増された被験者においても前治療抗精神病薬と同様に治療効果がほぼ維持されていることが示唆された。また、国内臨床試験では 50 mg を超える用量での有効性は検討していないものの、海外臨床試験の結果で示されたとおり、75 mg では 50 mg を上回る有効性が認められなかったこと、及び錐体外路症状の発現リスクの増加が危惧されたことから、海外と同様に最大用量は 50 mg が妥当であると判断した。

c) 投与間隔

海外における用法・用量の設定の経緯でも示したとおり、海外の薬物動態試験の結果より、本剤は臀部筋肉内投与後、本剤からのリスぺリドンの主要な放出であるゼロ次放出が約 2 週間持続すること、本剤の 2 週間隔投与により活性成分の C_{max} 及び C_{min} 間の変動を小さく保つことが確

認められたことから、本剤の2週間隔投与が推奨された。これに基づいて実施された海外の第III相臨床試験では、本剤の2週間隔投与にて安定した血漿中薬物濃度が得られること、並びに有効性及び安全性が確認された。

国内においても、第I/II相反復投与薬物動態試験（RIS-SIV-101試験）で本剤25 mg, 37.5 mg又は50 mgを2週間隔で6回投与した結果、定常状態における活性成分の薬物動態パラメータにおいて用量相関性が認められた。また、各用量の定常状態における血漿中活性成分濃度は、海外臨床試験（RIS-USA-121試験, RIS-INT-61試験）において本剤25 mg又は50 mgを2週間隔で投与したときの定常状態における濃度範囲にあった。更に、国内第III相非劣性試験（RIS-JPN-S31試験）では、本剤25 mg, 37.5 mg又は50 mgの2週間隔での臀部筋肉内投与における有効性及び安全性が確認されたことから、本剤のいずれの用量においても投与間隔は、海外と同様に2週間と設定することが妥当であると判断した。

以上の検討を踏まえ、国内における統合失調症患者に対する本剤の推奨用量は、1回25 mg 2週間隔投与が適切であると判断した。また、一部の患者では25 mgで開始後、症状に応じて37.5 mg又は最大50 mgまで漸増することで、より適切な維持用量に調整できると判断し、本剤の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

【用法・用量（案）】

通常、成人にはリスペリドンとして1回25 mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25 mgとし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50 mgを超えないこと。

(3) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

1) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

- 1) 本剤は臀部筋肉内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。〔静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小血栓を誘発するおそれがある。〕
- 2) 本剤は、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、臨床効果は投与3週間後以降にあらわれると考えられることから、初回投与後3週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また、増量後3週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。
なお、増量が必要な場合は、少なくとも同一用量で4週間以上投与した後に、原則として12.5 mgずつ、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
- 3) 本剤は、投与中止後も4～6週間は血中濃度が治療域に維持され、消失するまで約8週間かかるため、投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 4) 炎症部位への投与は行わないこと。また、本剤による治療中に発熱した場合には、患者の状態を十分観察すること。〔リスペリドンマイクロスフェアからの放出が増加し、血中薬物濃度が増加するおそれがある。〕

2) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

以下の検討に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意（案）を設定した。

a) 投与経路

本申請の臨床データパッケージに用いた本剤の国内外臨床試験は、いずれも本剤を臀部筋肉内投与したときの有効性、安全性又は薬物動態を検討したものであり、臀部筋肉内以外の投与経路で投与したときのデータは示していない。

一方、ラット及びイヌの12ヵ月反復筋肉内投与毒性試験において、肺に肉芽腫巣及び血管内に本剤の粒子（マイクロスフェア粒子）が観察された。肺組織の血管内にマイクロスフェア粒子が漏出した要因としては、ヒトに投与されるより大量のマイクロスフェア粒子が投与されたことが推察され、また、投与部位の筋肉容積がヒトに比し動物で小さいことから、臨床使用において本剤を臀部筋肉内に投与したとき、肺組織にマイクロスフェア粒子が認められる可能性は低いと考えられた。しかしながら、本剤が静脈内に投与された場合には、同様な所見が発現する可能性が否定できないことから、本剤を静脈内には絶対に投与しないことを注意喚起すべきであると判断した。

b) 本剤への切替え時の前治療抗精神病薬の継続投与

海外で実施された薬物動態試験（RIS-INT-32試験）の結果、本剤初回投与後の薬物濃度が十分な濃度に達しない約3週間のラグタイムにリスペリドン錠を併用投与（2週間は前治療と同一用量、その後の2週間は前治療の半量）することで、その血漿中活性成分濃度は本剤反復投与時の定常状態とほぼ同程度に維持された。しかしながら、臨床現場においては、前治療抗精神病薬の用量を変更することなく併用投与することがより適切であると考え、海外第III相臨床試験を実施するにあたって、本剤単回投与時の薬物動態の結果を用い、本剤投与時からリスペリドン経口剤を2、3又は4週間同一用量で併用投与したときの血漿中活性成分濃度推移のシミュレーションを実施した。その結果、3週間の併用投与が適切であると判断された。

これに基づき、海外第III相臨床試験は、導入期に前治療抗精神病薬をリスペリドン錠へ切り替え、本剤初回投与から3週間はリスペリドン錠を規定用量で併用投与する試験デザインで実施され、本剤の有効性及び安全性が確認された。また、海外の第IIIb相臨床試験として実施されたリスペリドン以外の経口抗精神病薬からの切替え試験（RIS-USA-259試験）においては、前治療抗精神病薬を一旦リスペリドン経口剤に切り替えなくとも、本剤初回投与から3週間は前治療抗精神病薬を継続投与することで、その有効性を良好に維持できることが示された。

本剤の薬物動態プロファイルは国内外で類似していたことから、国内のRIS-JPN-S31試験においても、前治療抗精神病薬を本剤初回投与から3週間継続投与することとした。その結果、大部分の被験者で前治療抗精神病薬の投与量及び投与状況にかかわらず、本剤への切替えは適切に行われたことから、3週間の継続投与は妥当であると判断した。

c) 本剤の増量及び増量時におけるリスペリドン経口剤等の抗精神病薬の追加投与

本剤の薬物動態特性より、投与した各用量の臨床効果は、血漿中薬物濃度の主要な上昇が始まる3週以降でないと確認できないことから、本剤の増量については、国内臨床試験でも実施したとおり、少なくとも同一の用量を2週間隔で2回投与後（同一用量の1回目の投与から少なくとも4週間経過以降）に判断する必要がある。また、本剤が持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないことを考慮し、患者の症状を十分観察しながら、最小の増量単位である12.5 mg ずつ慎重に増量することが適切であると判断した。

一方、RIS-JPN-S31試験において精神症状の悪化で中止に至った被験者の割合は、本剤群で12.2%（18/147例）であり、前治療抗精神病薬の投与量がリスペリドン換算で4 mg/日を超える被験者又はリスペリドン単剤であった被験者でやや多かった。また、精神症状の悪化が発現した時期は、前治療抗精神病薬の投与を中止した本剤初回投与後3週から5週にかけてやや多く、それ以降でも本剤の効果発現が予測される増量後3週前後で悪化がみられていた。すなわち本剤の血漿中薬物濃度が十分な濃度に達していないためと思われる効果不十分による悪化であることが示唆された。本試験では、用量調整期における精神症状の悪化に対するレスキュー薬剤として、ロラゼパムの併用を可能としたが、ロラゼパムを併用した被験者は約20%で、大部分の被験者はレスキュー薬剤を併用しなくとも治療継続が可能であった。しかしながら、精神症状の悪化で中止した被験者の約40%はロラゼパムを併用しても治療継続が困難であった。

一方、海外の第IIIb相臨床試験（RIS-USA-259試験、RIS-INT-85試験）は、国内第III相臨床試験と同様に本剤25 mg、37.5 mg 又は50 mg の2週間隔投与の漸増法により実施された。RIS-

USA-259 試験は上述のとおり、リスペリドン以外の経口抗精神病薬からの切替えを検討した。また、RIS-INT-85 試験は、定型抗精神病薬の持効性注射剤からの切替えを検討した試験であり、前治療持効性注射剤の最終投与から、それまでと同じ投与サイクル (1~4 週) 経過後に本剤へ切り替えた。これらいずれの試験においても精神症状の悪化時にはリスペリドン錠の追加投与が可能であった。その結果、RIS-USA-259 試験において、前治療抗精神病薬を中止した本剤初回投与後 3 週以降に、リスペリドン錠の追加投与を受けた被験者の割合は全体の約 40% であった。また、RIS-INT-85 試験では本剤初回投与後にリスペリドン錠の追加投与を受けた被験者の割合は全体の約 30% であった。RIS-USA-259 試験及び RIS-INT-85 試験における追加投与の平均投与期間は、それぞれ約 33 日及び約 24 日で、平均投与量はそれぞれ 2.50 mg/日及び 2.00 mg/日であった。また、いずれの試験も効果不十分による中止例の割合は 4.3% 及び 1.2% と低く、中止した時期にも明らかな傾向はなかった。この結果より、前治療抗精神病薬を中止後、本剤を至適用量へ調整する間に、一部の被験者では低用量のリスペリドン錠を一時的に追加投与することで、本剤の効果不十分を補足できることが示唆された。

以上のことを踏まえ、本剤を増量する際には、増量後 3 週間は増量後の用量における臨床効果が期待できないことから、リスペリドン経口剤等の抗精神病薬の追加投与を考慮すべきであると判断した。

d) 本剤投与中止後の血漿中薬物濃度の消失に要する期間

本剤の国内外の薬物動態試験 (RIS-INT-54 試験, RIS-INT-72 試験, RIS-JPN-16 試験及び RIS-SIV-101 試験) の結果、本剤投与後の血漿中薬物濃度は、投与後 24 時間以内の初期バースト、血漿中薬物濃度が上昇しない約 3 週間のラグタイムに続いて、投与後 3~4 週で上昇し、4~6 週で C_{max} に到達するメイン・ピークの後、投与後 7 週以降から低下し、約 8 週後に定量下限未満となる推移を示す。したがって、本剤を中止しても、最終投与から 4~6 週は血漿中薬物濃度がメイン・ピークにあり、約 8 週間は血漿中から消失しないことから、投与中止後の一定期間は患者を慎重に観察することを注意喚起すべきであると判断した。

e) 投与部位の状態

本剤は、pH の低下に伴ってリスペリドンの放出が速まることがわかっている。これは pH の低下により、リスペリドンの溶解性が増大するためと考えられる。動物試験において、重度の炎症を惹起させた筋肉へ本剤を単回投与したとき、正常筋肉への投与に比し、血漿中活性成分濃度が速やかに上昇した。すなわち炎症部位では、マクロファージの浸出により種々のサイトカインが放出されて pH が低下し、マイクロスフェアからのリスペリドン放出が速まったと考えられた。したがって、炎症の程度とリスペリドンの放出の相関は明確にされていないものの、本剤を炎症部位に投与した場合、マイクロスフェアからのリスペリドン放出が速まる可能性があることから、炎症部位への投与に関する注意喚起を要すると判断した。

一方、*in vitro* 放出試験において、本剤からのリスペリドン放出相の開始点は、試験開始後、37°C で 15 日付近、45°C では 4 日付近であり、温度と放出速度に相関性が認められた。したがって、本剤による治療中に患者が発熱した場合、発熱の持続期間によってはマイクロスフェアからのリスペリドン放出が増加する可能性があることから、発熱時の注意喚起を要すると判断した。なお、当該 *in vitro* 試験では、一定温度下での持続時間が放出相の変化に寄与したものと考えられる。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されることがある。〕 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>1)～4)については、国内臨床試験において未知で重篤な有害事象は報告されず、重要な薬物相互作用等を示唆する成績も得られていないことから、CCDS及び本剤と同一成分であるリスパダール（錠、細粒、内用液、口腔内崩壊錠）の添付文書に準じて設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。〕 3) 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。〕 4) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 7) 腎障害のある患者〔本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。〕 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕 11) 薬物過敏症の患者 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起りやすい。〕 	<p>1)～12)については、国内臨床試験において本剤の使用経験がない若しくは少ないため、CCDS及び本剤と同一成分であるリスパダール（錠、細粒、内用液、口腔内崩壊錠）の添付文書に準じて設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照〕</p> <p>2) 過去にリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。</p> <p>3) 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には、本剤を投与する前に、少なくとも1日2 mgまでの経口リスペリドン製剤により忍容性があることを確認した上で、本剤を投与すること。</p> <p>4) 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため、特に本剤の投与初期及び増量時には、患者の症状を十分観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>5) リスペリドンではα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることが知られているので、本剤投与にて低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>7) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>1)については、本剤が持効性製剤であり、安全性を考慮し設定した。</p> <p>2)については、本剤が持効性製剤であることを考慮し、あらかじめリスペリドンに対する忍容性を確認することを設定した。</p> <p>3)については、本剤が持効性製剤であり、国内で肝障害、腎障害患者に対する使用経験がない若しくは少ないため、本剤及び経口リスペリドン製剤の血漿中薬物濃度を考慮し設定した。</p> <p>4) 本剤単回投与時の血漿中活性成分の薬物動態成績（RIS-INT-54試験及びRIS-INT-72試験）に基づき設定した。</p> <p>5)～9)については、CCDS及び本剤と同一成分であるリスパダール（錠、細粒、内用液、口腔内崩壊錠）の添付文書に基づき設定した。</p>

使用上の注意 (案)			設定根拠
3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。			1), 2) については, CCDS 及び本剤と同一成分であるリスパダール (錠, 細粒, 内用液, 口腔内崩壊錠) の添付文書に準じ設定した。
1) 併用禁忌 (併用しないこと)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ, 血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β 受容体の刺激剤であり, 本剤の α 受容体遮断作用により, β 受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される。	
2) 併用注意 (併用に注意すること)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので, 減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから, ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	
CYP2D6 を阻害する薬剤 (パロキセチン等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン, フェニトイン, リファンピシン, フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により, 本剤の代謝が促進されることによる。	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>承認時までに国内で実施した本剤の臨床試験（本剤 25～50 mg を 2 週間隔で反復投与）での安全性評価対象例 175 例において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 142 例（81.8%）に認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加（33.1%）、不眠症（22.9%）、体重増加（13.1%）、注射部位疼痛（10.9%）、精神症状（9.7%）、ALT（GPT）増加（8.0%）、便秘（7.4%）、トリグリセリド増加（7.4%）、γ-GTP 増加（5.7%）、アカシジア（5.1%）及び CK（CPK）増加（5.1%）であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）^{注1）、注2）}：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア（5%未満）：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス（頻度不明）^{注2）}：他の抗精神病薬で、腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、本剤との併用により腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるため注意すること。</p> <p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌（SIADH）（頻度不明）^{注2）}：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌があらわれることがある。</p> <p>(5) 肝機能異常、黄疸（頻度不明）^{注1）、注2）}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能異常、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 横紋筋融解（頻度不明）^{注2）}：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(7) 不整脈（5%未満）：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脳血管障害（頻度不明）^{注2）}：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注2）}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、 「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>注 1) 外国の臨床試験で報告がある。 注 2) 国内の経口リスペリドン製剤で報告がある。</p>	<p>本剤の承認時までに実施した国内臨床試験（第 I/II 相臨床試験 [RIS-SIV-101 試験] 及び第 III 相臨床試験 [RIS-JPN-S31 試験, RIS-JPN-S32 試験]）のうち、本剤投与例を対象とした安全性成績に基づき設定した。なお、副作用名は原則として MedDRA/J に準じ記載したが、下記の用語については、一般的な略語の使用又はより一般的と考えられる用語へ読み替えた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アラニン・アミノトランスフェラーゼ→ALT（GPT） ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ→AST（GOT） ・ 血中アルカリホスファターゼ→Al-P ・ γ-グルタミルトランスフェラーゼ→γ-GTP ・ 血中乳酸脱水素酵素→LDH ・ 血中クレアチンホスホキナーゼ→CK（CPK） <p>1) については、本剤と同一成分であるリスパダール（錠、細粒、内用液、口腔内崩壊錠）の添付文書に準じ設定した。発現頻度は、本剤の国内臨床試験で発現した副作用のうち、重大な副作用に該当する事象については、その発現頻度を記載した。また、本剤の海外臨床試験及び国内の経口リスペリドン製剤で報告のあった重大な副作用に該当する事象については、頻度不明とし記載した。</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。				2) については、本剤の国内臨床試験で発現した副作用を発現頻度別に MedDRA/J の器官別大分類で記載した。また、CCDS 及びリスパダール（錠、細粒、内用液、口腔内崩壊錠）の添付文書に記載されている副作用については頻度不明とし記載した。
	5%以上	5%未満	頻度不明	
感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、下気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎	
血液およびリンパ系障害			無顆粒球症、貧血、好中球減少症、血小板減少症	
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症	
内分泌障害		高プロラクチン血症		
代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症	食欲不振、水中毒、食欲減退	
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ、性欲異常	
神経系障害	アカシジア	浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、パーキンソンニズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭重、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面様顔貌、後弓反張、錯感覚、鎮静、失神	
眼障害		眼脂	眼の調節障害、結膜炎、眼球上転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下	
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい	
心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	不整脈、第一度房室ブロック、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈	
血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全	
呼吸器、胸部および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛	
胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満感、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、膵炎、歯痛	
肝胆道系障害			肝機能異常	

使用上の注意（案）				設定根拠
	5%以上	5%未満	頻度不明	
皮膚および皮下組織障害		ざ瘡, 湿疹, 多汗症, そう痒症, 発疹	脱毛症, 血管浮腫, 皮膚乾燥	
筋骨格系および結合組織障害		背部痛, 筋固縮, 筋肉痛, 四肢痛	関節痛, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 筋力低下, 筋骨格痛, 頸部痛, 姿勢異常, 痙攣性斜頸, 筋骨格系胸痛	
腎および尿路障害			排尿障害, 尿失禁, 尿閉	
生殖系および乳房障害		無月経, 射精障害, 乳汁漏出症, 女性化乳房, 月経障害	月経遅延, 不規則月経, 希発月経, 持続勃起症, 性機能不全, 乳房不快感, 勃起不全	
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛	低体温, 注射部位紅斑, 注射部位硬結, 易刺激性, 倦怠感, 浮腫, 発熱, 口渴, 注射部位腫脹	無力症, 胸部不快感, 胸痛, 顔面浮腫, 疲労, 歩行障害, インフルエンザ様疾患, 注射部位嚢胞, 注射部位血腫, 注射部位壊死, 注射部位反応, 注射部位潰瘍, 末梢性浮腫, 疼痛, 不活発, 注射部位結節, 硬結	
臨床検査	ALT(GPT)増加, CK(CPK)増加, 血中プロラクチン増加, 血中トリグリセリド増加, γ-GTP増加, 体重増加	AST(GOT)増加, 血中クレアチニン増加, 血中ブドウ糖増加, LDH増加, 血中ナトリウム減少, 血中尿酸増加, 心電図QT延長, 心電図T波逆転, グリコヘモグロビン増加, 尿中血陽性, 血小板数減少, 白血球数増加, 尿中蛋白陽性, AI-P増加	血圧低下, BUNの上昇, 心電図異常, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 肝酵素上昇	
傷害, 中毒および処置合併症		転倒・転落, 引っかかり傷	処置による疼痛	
5. 高齢者への投与 本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが, 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く, 副作用があらわれやすいことから, 患者の症状を十分観察し慎重に投与すること。				本剤の海外薬物動態試験成績 (RIS-INT-57 試験) を踏まえた上で, 高齢者において一般に注意すべき内容として設定した。
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期のリスパリドン製剤投与により, 新生児に錐体外路症状がみられることがある。] 2) 授乳中の婦人に投与する場合には, 授乳を中止させること。 [経口リスパリドン製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。]				本剤は, 国内で妊婦, 産婦, 授乳婦に対する使用経験がないため, CCDS 及び本剤と同一成分であるリスパダール (錠, 細粒, 内用液, 口腔内崩壊錠) の添付文書に準じ設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>本剤は，国内で小児等に対する使用経験がないため，本剤と同一成分であるリスパダール（錠，細粒，内用液，口腔内崩壊錠）の添付文書に準じ設定した。</p>
<p>8. 過量投与 徴候，症状： 一般に報告されている徴候，症状は，本剤の作用が過剰に発現したものであり，嗜眠状態，鎮静，頻脈，低血圧，錐体外路症状等である。また，まれにQT延長があらわれることがある。 処置： 気道を確保し，酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。特別な解毒剤はないので，必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>	<p>本剤は医療従事者が投与を行うため，過量投与を生じる可能性は極めて少ない。過量投与された場合には，経口リスパダール製剤の過量投与時と同様の徴候や症状が予測されるため，本剤と同一成分であるリスパダール（錠，細粒，内用液，口腔内崩壊錠）の添付文書に準じ設定した。</p>
<p>9. 適用上の注意 1) 調製方法 (1) 調製は付属の懸濁液調製器具（調整用薬液注入コネクタ）を用い，薬剤及び専用懸濁液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保管し，7日以内に調製を行うこと。 (2) 懸濁後は25℃以下で取り扱い，6時間以内に投与すること。なお，投与直前に激しく振盪し，再懸濁させること。 2) 投与方法 (1) 専用懸濁液及び注射針は付属のものを用いること。 (2) 筋肉内注射にあたっては，次の点に注意すること。 ① 注射部位は，左右臀部の外側上部とし，他の筋には投与しないこと。 ② 注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。 ③ 懸濁後の薬剤は，1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。 ④ 注射部位をもまないように患者に指示すること。 ⑤ 注射部位に疼痛，硬結をみることがある。</p>	<p>1)については，医療従事者に対し，本剤の調製及び取り扱いに関して注意喚起が必要と考え設定した。 2)については，医療従事者に対し，本剤の投与方法に関して効果発現や有害事象の軽減，予防の観点から，注意喚起が必要と考え設定した。 なお，本剤の取り扱いについて，その手順を添付文書中に図解した。</p>
<p>10. その他の注意 1) 国内臨床試験では，他の抗精神病薬持効性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。 2) 本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。 3) 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，経口リスパダール製剤を含む非定型抗精神病薬投与群（本剤は含まない）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。 4) リスパダールは動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから，他の薬剤に基づく中毒，腸閉塞，脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。 5) げっ歯類（ラット）に5及び40 mg/kg/回を2週間ごとに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において，40 mg/kgで睪巣細胞腺腫，副腎褐色細胞腫，下垂体腺腫及び腎皮質尿細管腺腫，5 mg/kg以上で乳腺腺癌の発生率の上昇が報告されている。また，40 mg/kgで骨形成異常がみられた。</p>	<p>1)については，本剤は国内で他の抗精神病薬持効性注射剤からの切り替えについての検討を行っていないため設定した。 2)については，本剤の臨床試験における報告はないものの，海外製造販売後には報告されていることから設定した。 3)については，CCDS及び本剤と同一成分であるリスパダール（錠，細粒，内用液，口腔内崩壊錠）の添付文書に準じ設定した。 4)については，本剤の成分であるリスパダールの薬理作用で認められている所見であるため設定した。 5)については，本剤のがん原性試験で認められた所見であるため設定した。</p>

参考文献

- 1) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2(5):e141.
- 2) Schizophrenia and public health. Geneva: World Health Organization; 1998.

**リスパダール コンスタ筋注用
25mg , 同 37.5mg , 同 50mg**

**第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報**

1.9 一般的名称に係る文書

ヤンセン ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成4年5月12日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成4年7月16日付で薬新薬第46号により通知された。

JAN : (日本名) リスペリドン

(英名) risperidone

化学名 : (日本名) 3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

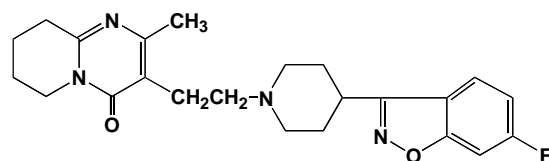
(英名) 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

(2) INN

risperidone

(Rec. INN List 27²; WHO Drug Information 1987, Vol.1, No.4)

(3) 構造式



リスパダール コンスタ筋注用
25 mg, 同 37.5 mg, 同 50 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の
まとめ

ヤンセン ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る内容を次頁に示す。

【現行】

化学名・別名	3- [2- [4- (6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン] エチル] -6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-4-オン (別名リスペリドン) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	統合失調症					
用法・用量	通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より始め、徐々に増量する。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。					
劇薬等の指定	毒薬	劇薬	指定	原体・製剤	処方せん 製剤	
市販名及び有効成分・分量	原体：リスパダール 製剤：リスパダール錠1mg (1錠中リスペリドン1mg含有) リスパダール錠2mg (1錠中リスペリドン2mg含有) リスパダール錠3mg (1錠中リスペリドン3mg含有) リスパダール細粒1% (1g中リスペリドン10mg含有) リスパダール内用液1mg/mL (1mL中リスペリドン1mg含有)					
毒性	急性 LD ₅₀ (mg/kg)					
	動物種	性別	経口	静脈	皮下	
	マウス	♂♀	雄：82.1 雌：63.1	雄：29.7 雌：26.9	—	
	ラット	♂♀	雄：113 雌：56.6	雄：34.3 雌：35.4	雄：172 雌：98.0	
イヌ	♂♀	雄：18.3 雌：18.3	—	—		
慢性	亜急性					
	動物種	投与期間, 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見	
	ラット	3ヵ月, 経口	0.16, 0.63, 2, 5, 10	0.63	2.5 mg/kg 以上で BUN 上昇、♂で体重増加量の減少、RBC、Hb、Ht の増加。休薬期間中に全て回復。	
	イヌ	3ヵ月, 経口	0.31, 1.25, 5	0.31	5mg/kg でリン脂質、コレステロールの上昇、1.25mg/kg 以上でアトグロブリンの一過性の上昇。休薬期間中に全て回復。	
慢性	慢性					
	動物種	投与期間, 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	12ヵ月, 経口(混餌)	♂	0.63, 2.5, 10 mg/100g 飼料	1.7	体重増加量の抑制、♂で副腎重量の増加、皮質束状層細胞の肥大。
			♀	平均摂取量として		
イヌ	12ヵ月, 経口	♂	0.31, 1.25, 5	0.31	1.25 mg/kg 以上でアトグロブリン、リン脂質、コレステロールの上昇。	
副作用	副作用発現率 420/723=58.1%					
	副作用の種類 アカシジア 126 振戦 95 不眠 87 筋硬直 85 流涎 81 等					
会社	ヤンセンファーマ株式会社 原体：輸入 製剤：輸入・製造					

【追加】

化学名・別名						
構造式						
効能・効果						
用法・用量	通常，成人にはリスペリドンとして1回25mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。 なお，初回量は25mgとし，その後，症状により適宜増減するが，1回量は50mgを超えないこと。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	製剤： リスパダール コンスタ筋注用 25mg (1バイアル中リスペリドン 25mg 含有) リスパダール コンスタ筋注用 37.5mg (1バイアル中リスペリドン 37.5mg 含有) リスパダール コンスタ筋注用 50mg (1バイアル中リスペリドン 50mg 含有)					
毒 性	単回投与毒性		概略の致死量 (mg/kg)			
		投与経路				
	ラット イヌ	筋肉内 筋肉内	♂♀ : > 8 ♂♀ : > 8			
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
	ラット	6ヵ月間 皮下 (1回/月)	♂ ♀	用量漸増： 0 ^{a)} →0→0 20→40→80 40→80→160 160→320→640	♂♀ : < 20	≧ 160 mg/kg 死亡。 ≧ 80 mg/kg 前立腺炎症性浸潤，乳腺刺激，雌性生殖器の性周期活動抑制及び下垂体前葉酸好性細胞減少。投与部位にマイクロスフェア被包化及び巨細胞反応。 ≧ 20 mg/kg 鎮静及び眼瞼下垂。
	ラット	6ヵ月間 皮下 (1回/2週)	♂ ♀	用量漸増： 0 ^{a)} →0→0 10→20→40 20→40→80 40→80→160	♂♀ : < 10	≧ 0 mg/kg 投与部位に慢性炎症性線維肉芽腫被包化。 ≧ 10 mg/kg 眼瞼下垂，下垂体中間部肥大，酸好性細胞減少 (♂) 及びプロラクチン免疫反応細胞増加 (♂)，乳腺刺激，雌性生殖器の性周期活動抑制。 ≧ 20 mg/kg 鎮静。

	ラット	12ヵ月間 筋肉内 (1回/2週)	♂ ♀	0 ^{b)} , 0 ^{a)} , 5, 40	♂♀ : < 5	<p><u>≥ 0 mg/kg</u> 投与部位にマイクロスフェア被包化を伴う慢性炎症性肉芽腫。</p> <p><u>≥ 5 mg/kg</u> 鎮静, 雌性生殖器の性周期活動抑制, 下垂体プロラクチン免疫反応細胞増加, 下垂体中間部肥大, 乳腺刺激 (♀), 慢性腎症。</p> <p><u>40 mg/kg</u> 眼瞼下垂, 乳腺刺激 (♂), 副腎の皮質細胞腫脹及びびまん性空胞化, 骨形成異常。</p>
	イヌ	6ヵ月間 筋肉内 (1回/月)	♂ ♀	用量漸増 : 0 ^{a)} →0→0 2.5→5→10 5→10→20 20→40→80	♂♀ : < 2.5	<p><u>≥ 2.5 mg/kg</u> 赤脾髄に赤血球集積, 投与部位にマイクロスフェア被包化及び線維肉芽腫。</p> <p><u>≥ 10 mg/kg</u> 雌性生殖器休止期像。</p> <p><u>80 mg/kg</u> 前立腺線組織発達抑制。</p>
	イヌ	12ヵ月間 筋肉内 (1回/2週)	♂ ♀	用量漸増 : 0 ^{a)} →0→0 1.25→2.5→5 2.5→5→10 5→10→20	♂♀ : < 1.25	<p><u>≥ 0 mg/kg</u> 投与部位にマイクロスフェア被包化及び線維肉芽腫。</p> <p><u>≥ 1.25 mg/kg</u> 前立腺萎縮, 下垂体プロラクチン免疫反応細胞数増加, 乳腺及び雌性生殖器休止期像。</p> <p><u>≥ 2.5 mg/kg</u> 一過性鎮静。</p>

a) : プラセボを投与, b) : 生理食塩液を投与

	副作用発現率 142/175=81.1% [国内第 I / II 相臨床試験 (RIS-SIV-101 試験) 及び国内第 III 相臨床試験 (RIS-JPN-S31 試験, RIS-JPN-S32 試験)]																												
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不眠症</td> <td>40</td> <td>血中プロラクチン増加</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>19</td> <td>体重増加</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>精神症状</td> <td>17</td> <td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>13</td> <td>血中トリグリセリド増加</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>アカシジア</td> <td>9</td> <td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>ジスキネジー</td> <td>8</td> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>(発現例数の多い順に 6 種類記載した)</p>	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数	不眠症	40	血中プロラクチン増加	58	注射部位疼痛	19	体重増加	23	精神症状	17	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14	便秘	13	血中トリグリセリド増加	13	アカシジア	9	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	ジスキネジー	8	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9
副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数																										
不眠症	40	血中プロラクチン増加	58																										
注射部位疼痛	19	体重増加	23																										
精神症状	17	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14																										
便秘	13	血中トリグリセリド増加	13																										
アカシジア	9	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10																										
ジスキネジー	8	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9																										
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤 : 製造販売																												

リスパダール コンスタ筋注用
25mg , 同 37.5mg , 同 50mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に
関する情報

1.12 添付資料一覧

ヤンセン ファーマ株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.1 第3部（モジュール3）目次							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	第3部 品質に関する文書 第1巻 3.2.S 原薬	ヤンセン ファーマ株式会 社	該当しない	該当しない	国内	社内資料	評価資料
3.2.P (1)	第3部 品質に関する文書 第2巻 3.2.P 製剤（リスベリドンマイク ロスフェア）	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Division of Janssen Pharmaceutica N.V.	19[]年[]月 ~ 200[]年[]月	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Division of Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	社内資料	評価資料
3.2.P (2)	第3部 品質に関する文書 第3巻 3.2.P 製剤（懸濁用液）	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Division of Janssen Pharmaceutica N.V.	19[]年[]月 ~ 200[]年[]月	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Division of Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	社内資料	評価資料
3.2.A	第3部 品質に関する文書 第4巻 3.2.A その他	ヤンセン ファーマ株式会 社	該当しない	該当しない	国内	社内資料	評価資料
3.2.R	各極の要求資料 （該当資料なし）	-	-	-	-	-	-
3.3 参考文献							
3.3	参考文献 （該当資料なし）	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.1 第4部（モジュール4）目次							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	リスペリドン・デボの嘔吐抑制作用を指標とした作用時間の検討	■■■■ら	20■■■~ 20■■■	■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 ■■■■135-004	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
	該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	Effect of risperidone (R064766) on the membrane K ⁺ current I _{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells	■■■■ et al	~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N141641	評価資料
4.2.1.3.2	Effect of 9-OH risperidone (R076477) on the membrane K ⁺ current I _{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells	■■■■ et al	~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N141642	評価資料
4.2.1.3.3	Effects of R064766 and R076477 on ion currents (potassium, sodium, calcium) in isolated guinea-pig myocytes	■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen-Cilag GmbH	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2134262	参考資料
4.2.1.3.4	Electrophysiological effects of risperidone and 9-OH risperidone in canine Purkinje fibers and guinea pig papillary muscles in vitro	■■■■ et al	~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N110456	評価資料
4.2.1.3.5	Electrophysiological evaluation of risperidone in isolated rabbit Purkinje fibers	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N133913	評価資料
4.2.1.3.6	Electrophysiological evaluation of R076477 in isolated rabbit Purkinje fibers	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N133943	評価資料
4.2.1.3.7	Effects of risperidone (R064766) on cardio-haemodynamic and-electrophysiological parameters in anaesthetized guinea pigs	■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N141575	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.8	Effects of paliperidone (JNJ-16232411-AAA, R076477) on cardiohaemodynamic and -electrophysiological parameters in anaesthetized guineapigs: doses 0.08, 0.16, 0.32, 0.64, 1.25 and 5 mg/kg intravenously	■■■■■ et al	~ 20■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-3281011	評価資料
4.2.1.3.9	Effects of risperidone, on cardiovascular and behavioural parameters in instrumented, awake dogs: dose 0.08 and 0.31 mg/kg orally	■■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N144705	評価資料
4.2.1.3.10	Effects of 9-OH risperidone, on cardiovascular and behavioural parameters in instrumented, awake dogs: dose 0.08 and 0.31 mg/kg orally	■■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-1941424	評価資料
4.2.1.3.11	Effects of risperidone on cardiac electrophysiology in anesthetized rabbits, challenged with methoxamine (α_1 -adrenoceptor agonist)	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2585857	評価資料
4.2.1.3.12	Effects of 9-OH risperidone on cardiac electrophysiology in anesthetized rabbits, challenged with methoxamine (α_1 -adrenoceptor agonist)	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2853403	評価資料
4.2.1.3.13	In vitro effects of risperidone and 9-hydroxy-risperidone on human platelet function, plasma coagulation, and fibrinolysis	F. De Clerck et al	~ 2004.08	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	Clinical Therapeutics 26, 1261-73, 2004	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone (R76477) in plasma by radioimmunoassay	■■■■■	~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N76562	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1.2	LC-MS/MS methods for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma and tissues from different animal species	■■■■■ et al	~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2831942	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.3.1.2	リスペリドン・デポのラットにおける単回筋肉内投与毒性試験	■■■■■ら	20■■■~ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 ■■■■■77-41	評価資料
4.2.3.5.2.3	Intramuscular and oral developmental toxicity study in the Sprague-Dawley rat	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-3024226	評価資料
4.2.3.5.2.1	Pilot developmental toxicity study in the Sprague-Dawley rat after single intramuscular dosing with R064766-depot formulation	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-2709440	参考資料
4.2.2.2.4	A pilot study on the plasma concentrations of the active moiety (= sum of risperidone (R064766) and 9-hydroxy-risperidone (R076477)) in beagle dogs with an acute reaction towards a single intramuscular administration of a risperidone depot microsphere formulation at 5 mg/kg	■■■■■	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N137102	評価資料
4.2.2.2.5	A study on the plasma concentration-time profile of the active moiety (= sum of risperidone (R064766) and 9-hydroxy-risperidone (R076477)) in beagle dogs after single intramuscular administration of a risperidone depot microsphere formulation at 5 mg/kg into a healthy muscle and into a muscle inflamed by a pre-injection with Freund's Complete Adjuvant (EXP.Nos.4338 and 4364)	■■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N137100	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.6	A study on the plasma concentrations of the active moiety (= sum of risperidone (R064766) and 9-hydroxy-risperidone (R076477)) in beagle dogs after single intramuscular administration of the risperidone depot microspheres suspended in five different diluents at 5 mg/kg	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N137182	評価資料
4.2.3.1.3	リスペリドン・デポのビーグルにおける単回筋肉内投与毒性試験	■■■■ら	20■■■~ 20■■■	■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 ■■■■77-42	評価資料
4.2.3.4.1.1	Twenty-four months intermittent repeated dose intramuscular carcinogenicity study in the Wistar rat	■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2903890	評価資料
4.2.3.7.3.3	Seven-week mechanistic study in the rat	■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-1677701	評価資料
4.2.2.2.10	Plasma concentration of the active moiety (= sum of risperidone (R064766) and 9-hydroxy-risperidone (R076477)) in beagle dogs in a repeated dose intramuscular irritation study (EXP. No.4336) of a risperidone depot microsphere formulation at 5 mg/kg every two weeks, using the same injection site for either dose administration	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N137181	評価資料
4.2.3.2.5	Six-month toxicity study in beagle dogs	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N98979	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.6	Six-month chronic toxicity potential of risperidone, as a microspheres-depot formulation, in beagle dogs	■■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N116916	評価資料
4.2.3.2.7	Twelve month intermittent repeated dose intramuscular toxicity study in the beagle dog	■■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2537997	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.3.2.6	Six-month chronic toxicity potential of risperidone, as a microspheres-depot formulation, in beagle dogs	■■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N116916	評価資料
4.2.3.2.7	Twelve month intermittent repeated dose intramuscular toxicity study in the beagle dog	■■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2537997	評価資料
4.2.2.4 代謝							
	該当資料なし						
4.2.2.5 排泄							
	該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし						
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	Single dose intramuscular tolerance study (Exp.No.4365) in SPF Wistar rats	■■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N130289	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.1.2	リスペリドン・デポのラットにおける単回 筋肉内投与毒性試験	■■■■ら	20■■■~ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 ■■■■77-41	評価資料
4.2.3.1.3	リスペリドン・デポのビーグルにおける単 回筋肉内投与毒性試験	■■■■ら	20■■■~ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 ■■■■77-42	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Six-month toxicity study in SPF wistar rats	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N98980	参考資料
4.2.3.2.2	Six-month chronic toxicity potential of risperidone, as a microspheres-depot formulation, in SPF wistar rats	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N116917	評価資料
4.2.3.2.3	Six month intermittent repeated dose subcutaneous toxicity study in the Wistar rat	■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2746990	評価資料
4.2.3.2.4	12-month intermittent repeated dose intramuscular toxicity study in the Wistar rat	■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2743275	評価資料
4.2.3.2.5	Six-month toxicity study in beagle dogs	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N98979	参考資料
4.2.3.2.6	Six-month chronic toxicity potential of risperidone, as a microspheres-depot formulation, in beagle dogs	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N116916	評価資料
4.2.3.2.7	Twelve month intermittent repeated dose intramuscular toxicity study in the beagle dog	■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2537997	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.1.1	<i>In Vitro</i> Bacterial Reverse Mutation Test with <i>Salmonella typhimurium</i>	■■■■■	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2893737	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1.1	Twenty-four months intermittent repeated dose intramuscular carcinogenicity study in the Wistar rat	■■■■■ et al	19■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2903890	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	Pilot developmental toxicity study in the Sprague-Dawley rat after single intramuscular dosing with R064766-depot formulation	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-2709440	参考資料
4.2.3.5.2.2	Pilot developmental toxicity study in the Sprague-Dawley rat after single intramuscular dosing with R064766-depot formulation	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-2763476	参考資料
4.2.3.5.2.3	Intramuscular and oral developmental toxicity study in the Sprague-Dawley rat	■■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-3024226	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.6.1	Single dose intramuscular toxicity study in the beagle dog (Exp.No.4337)	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N130691	参考資料
4.2.3.6.2	Single dose intramuscular toxicity study in the beagle dog (Exp.No.4335)	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N130690	参考資料
4.2.3.6.3	Repeated dose intramuscular toxicity study in the beagle dog (Exp.No.4336)	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N130693	参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1.1	リスペリドン・デポの抗原性試験	■■■■ら	20■■■~ 20■■■	■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 ■■■■77-38	評価資料
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3.1	Repeated-dose intramuscular tolerance study in Beagle dogs (Exp.No. 4295)	■■■■ et al	19■■■~ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N130254	参考資料
4.2.3.7.3.2	Five-month mechanistic toxicity study in the beagle dog	■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-1819953	評価資料
4.2.3.7.3.3	Seven-week mechanistic study in the rat	■■■■ et al	20■■■~ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-1677701	評価資料
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
	該当資料なし						
4.3 参考文献							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.1 第5部(モジュール5)目次							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	Steady-state bioavailability in chronic schizophrenic patients comparing once daily oral administration of risperidone with intramuscular injections of a risperidone depot microsphere formulation given every two weeks.	■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ~ 19■■■■	Belgium, Germany, The Netherlands, Denmark, Sweden	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-32	評価資料
5.3.3.2.3	Single-dose bioavailability and safety of risperidone in chronic schizophrenic subjects following intramuscular injection of risperidone depot microspheres from two production scale sizes and administered in a reformulated diluent.	■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ~ 19■■■■	Croatia, South Africa	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-54	評価資料
5.3.3.2.4	Open-label, parallel-group trial in subjects with schizophrenia to document the pharmacokinetic intersubject variability of risperidone and active moiety after a single intramuscular injection of the risperidone depot microspheres formulation.	■■■■ <i>et al</i>	200■■■■ ~ 200■■■■	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-72	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Determination of risperidone and 9-hydroxy-risperidone (R76477) in plasma by radioimmunoassay.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ (報告日)	Janssen Research Foundation (現 J&JPRD)	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : N76562	評価資料
5.3.1.4.2	Validation of the LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma.	■■■■■ <i>et al</i>	200■■■■ (報告日)	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-3211198	評価資料
5.3.1.4.3	LC/MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma.	■■■■■	200■■■■ (報告日)	Pharma Bio-Research Group B.V.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-2011289	評価資料
5.3.1.4.4	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human urine.	■■■■■ <i>et al</i>	200■■■■ (報告日)	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-4754712	評価資料
5.3.1.4.5	Cross-validation of the RIA methods for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma with LC/MS/MS.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ (報告日)	Janssen Research Foundation (現 J&JPRD)	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-2249404	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	初回承認概要書159頁参照	—	—	—	—	—	参考資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1	<i>In vitro</i> inhibition study in human liver microsomes to investigate the interaction potential of various drugs with the metabolism of risperidone.	—	19■■■■ (報告日)	Janssen Research Foundation (現 J&JPRD)	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : N87542	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	該当資料なし		—	—	—		—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	Open-Label Study to Compare the Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Risperidone in Japanese and Caucasian Healthy Subjects.	■■■■■ <i>et al</i>	200■■■■■ ～ 200■■■■■	Chiltern House (United Kingdom)	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：RIS-P01-101	評価資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	リスぺリドン・デポの精神分裂病患者を対象とした単回投与試験	—	200■■■■■ ～ 200■■■■■	■■■■■ ■■■■■他 計6医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：RIS-JPN-16	評価資料
5.3.3.2.2	R064766LAI の統合失調症患者を対象とした反復投与試験	—	200■■■■■ ～ 200■■■■■	■■■■■他 計9医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：RIS-SIV-101	評価資料
5.3.3.2.3	Single-dose bioavailability and safety of risperidone in chronic schizophrenic subjects following intramuscular injection of risperidone depot microspheres from two production scale sizes and administered in a reformulated diluent.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■■ ～ 19■■■■■	Croatia, South Africa	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：RIS-INT-54	評価資料
5.3.3.2.4	Open-label, parallel-group trial in subjects with schizophrenia to document the pharmacokinetic intersubject variability of risperidone and active moiety after a single intramuscular injection of the risperidone depot microspheres formulation.	■■■■■ <i>et al</i>	200■■■■■ ～ 200■■■■■	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：RIS-INT-72	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.2	Risperidone depot (microspheres) vs. placebo in the treatment of patients with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-USA-121	評価資料
5.3.5.1.3	Risperidone depot (microspheres) versus risperidone tablets – a noninferiority, efficacy trial in patients with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.5.2.2	Risperidone depot (microspheres) - long term safety trial.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-57	評価資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population analysis of risperidone depot microspheres pharmacokinetics in patients with schizophrenic or schizoaffective disorder.	■■■■■ <i>et al</i>	200■■■■ (報告日)	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS-BEBE-2873506	評価資料
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.5.1.2	Risperidone depot (microspheres) vs. placebo in the treatment of patients with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-USA-121	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.3	Risperidone depot (microspheres) versus risperidone tablets – a noninferiority, efficacy trial in patients with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.5.2.2	Risperidone depot (microspheres) - long term safety trial.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-57	評価資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	R064766LAI の統合失調症患者に対するリスペリドン錠を対照とした並行群間比較試験	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■ 他計57医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-JPN-S31	評価資料
5.3.5.1.2	Risperidone depot (microspheres) vs. placebo in the treatment of patients with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-USA-121	評価資料
5.3.5.1.3	Risperidone depot (microspheres) versus risperidone tablets – a noninferiority, efficacy trial in patients with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	R064766LAI の統合失調症患者に対する継続投与試験（中間報告）	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■ 他計56医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-JPN-S32	評価資料
5.3.5.2.2	Risperidone depot (microspheres) - long term safety trial.	■■■■■ <i>et al</i>	199■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-57	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.3	Open Label Trial Exploring a Switching Regimen From Oral Neuroleptics, Other Than Risperidone, to Risperidone Depot Microspheres.	—	200■■■■ ～ 200■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-USA-259	参考資料
5.3.5.2.4	Open-label Study Exploring a Switching Regimen From Depot Neuroleptics to Risperidone Depot Microspheres.	■■■■ et al	200■■■■ ～ 200■■■■	Austria,France, Germany, 他計7カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-85	参考資料
5.3.3.2.1	リスペリドン・デポの精神分裂病患者を対象とした単回投与試験	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■ ■■■■ ■■他 計6医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-JPN-16	評価資料
5.3.3.2.2	R064766LAI の統合失調症患者を対象とした反復投与試験	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■ ■■■■他 計9 医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-SIV-101	評価資料
5.3.3.2.3	Single-dose bioavailability and safety of risperidone in chronic schizophrenic subjects following intramuscular injection of risperidone depot microspheres from two production scale sizes and administered in a reformulated diluent.	■■■■ et al	19■■■■ ～ 19■■■■	Croatia, South Africa	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-54	評価資料
5.3.3.2.4	Open-label, parallel-group trial in subjects with schizophrenia to document the pharmacokinetic intersubject variability of risperidone and active moiety after a single intramuscular injection of the risperidone depot microspheres formulation.	■■■■ et al	200■■■■ ～ 200■■■■	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号:RIS-INT-72	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.2.1	Steady-state bioavailability in chronic schizophrenic patients comparing once daily oral administration of risperidone with intramuscular injections of a risperidone depot microsphere formulation given every two weeks.	■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ～ 19■■■■	Belgium, Germany, The Netherlands, Denmark, Sweden	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号: RIS-INT-32	評価資料
5.3.5.2.10	R064766LAI の統合失調症患者に対する継続投与試験 (最終報告)	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ 他 計56医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号: RIS-JPN-S32	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy for risperidone depot microspheres in the treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder	■■■■ <i>et al</i>	200■■■■ (報告日)	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS-USTI-2804811	参考資料
5.3.5.3.2	Pharmacokinetics of the Risperidone Depot Microspheres in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder A review of the data available until June 2001.	■■■■ <i>et al</i>	200■■■■ (報告日)	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS-BEBE-2883493	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Risperidone Periodic Safety Update Report 01 June 2005 - 30 November 2005	—	200■■■■ ～ 200■■■■	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表 用量設定の根拠となった主要な試験及び主 要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	200■■■ ～ 200■■■	■■■■他 計57医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S31	評価資料
5.3.7.2	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において副作用 が観察された症例の一覧表	—	200■■■ ～ 200■■■	■■■■他 計57医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S31	評価資料
5.3.7.3	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において重篤な 有害事象が観察された症例の一覧表	—	200■■■ ～ 200■■■	■■■■他 計57医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S31	評価資料
5.3.7.4	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において臨床検 査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	200■■■ ～ 200■■■	■■■■他 計57医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S31	評価資料
5.3.7.5	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において観察さ れた臨床検査値の変動を適切に示した図	—	200■■■ ～ 200■■■	■■■■他 計57医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S31	評価資料
5.3.7.6	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表 用量設定の根拠となった主要な試験及び主 要な有効性の検証試験の症例一覧表	■■■■ et al	19■■■ ～ 200■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-USA- 121	評価資料
5.3.7.7	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において副作用 が観察された症例の一覧表	■■■■ et al	19■■■ ～ 200■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-USA- 121	評価資料
5.3.7.8	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において重篤な 有害事象が観察された症例の一覧表	■■■■ et al	19■■■ ～ 200■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-USA- 121	評価資料



添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.9	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	USA	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-USA-121	評価資料
5.3.7.10	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.7.11	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.7.12	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.7.13	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Canada,Finland, France, 他計10カ国	海外	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-INT-61	評価資料
5.3.7.14	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-JPN-S32	評価資料
5.3.7.15	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-JPN-S32	評価資料
5.3.7.16	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-JPN-S32	評価資料
5.3.7.17	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号:RIS-JPN-S32	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.18	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S32	評価資料
5.3.7.19	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	■■■■■■■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-INT-57	評価資料
5.3.7.20	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	■■■■■■■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-INT-57	評価資料
5.3.7.21	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	■■■■■■■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-INT-57	評価資料
5.3.7.22	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	■■■■■■■■■■ et al	19■■■■ ～ 200■■■■	Austria,Canada, Czech Republic, 他計12カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-INT-57	評価資料
5.3.7.23	5.3.5.2.10に関する患者データ一覧表 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S32	評価資料
5.3.7.24	5.3.5.2.10に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S32	評価資料
5.3.7.25	5.3.5.2.10に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：RIS-JPN- S32	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.26	5.3.5.2.10に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：RIS-JPN-S32	評価資料
5.3.7.27	5.3.5.2.10に関する患者データ一覧表 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	200■■■■ ～ 200■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■他 計56医療機関	国内	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：RIS-JPN-S32	評価資料
5.4 参考文献							
5.4.1	初回治験相談「治験相談」記録 (平成■■年■■月■■日医機治発第■■号)	—	—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.2	第Ⅱ相試験終了後相談記録 (平成■■年■■月■■日医機治発第■■号)	—	—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.3	追加相談記録 (平成■■年■■月■■日医機治発第■■号)	—	—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.4	参考文献一覧表	—	—	—	—	—	—
5.4.4.1	Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2(5):e141.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 1.5 1) 1.8 1) 2.2 1) 2.5.1 1)	—
5.4.4.2	Schizophrenia and public health. Geneva: World Health Organization; 1998.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 1.5 2) 1.8 2) 2.2 2) 2.5.1 2)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.3	厚生労働省ホームページ. 東京: 厚生労働省. 厚生労働省統計表データベース. 平成14年度 患者調査. 1上巻第64表 総患者数, 性・年齢階級×傷病分類別. Available from: http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/2002/toukeihyou/0004439/t0091901/j64_001.html .	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 3) 2.2 3) 2.5.1 3)	—
5.4.4.4	McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. Expert consensus guideline series; Treatment of schizophrenia 1999. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 11):8-80.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 4) 2.2 4) 2.5.1 6)	—
5.4.4.5	Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 5) 2.2 5) 2.5.1 7)	—
5.4.4.6	Kane JM. Schizophrenia. N Engl J Med 1996;334(1):34-41.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 6) 2.2 6) 2.5.1 8)	—
5.4.4.7	在宅・通院の患者さんに対する精神科薬の効果と副作用についてのアンケート調査—報告書—. 財団法人全国精神障害者家族会連合会, 聖マリアンナ医科大学 神経精神科, 同 統合失調症治療センター; 平成18年6月.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 7) 2.2 7) 2.5.1 9) 2.5.6 2)	—
5.4.4.8	青葉安里, 山口 登, 太田共夫, 元 圭史. 定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への国際的展開—我が国の現状を踏まえて—. 臨床精神薬理 2001;4(7):899-911.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 8) 2.2 8) 2.5.1 10)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.4.9	Leal A, Rosillon D, Mehnert A, Jarema M, Remington G. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> 2004;13:811-6.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 1.5 9) 2.5.6 4)	—
5.4.4.10	American Psychiatric Association. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸 訳. 東京: 医学書院; 2002.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.1 4)	—
5.4.4.11	World Health Organization. ICD-10 精神および行動の障害 DCR研究用診断基準. 中根允文, 岡崎祐士, 藤原妙子 訳. 東京: 医学書院; 1994.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.1 5)	—
5.4.4.12	Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. <i>Br J Psychiatry</i> 1986;149:439-48.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.1 11)	—
5.4.4.13	Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. <i>Schizophr Bull</i> 1987;13(2):261-76.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.1 12) 2.5.4 3) 2.7.3 2)	—
5.4.4.14	Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. <i>Psychiatry Res</i> 1988;23:99-110.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.1 13)	—
5.4.4.15	Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 訳. 東京: 星和書店; 1991.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.1 14) 2.5.4 2) 2.7.3 6)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.16	Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1999;359:147-51.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.3 1) 2.7.2 1)	—
5.4.4.17	 (社内資料)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.3 2) 2.7.2 2)	—
5.4.4.18	 (社内資料)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.3 3) 2.7.2 3)	—
5.4.4.19	稲垣 中, 稲田俊也, 藤井康男, 八木剛平, 吉尾 隆, 中村博幸, 他. 第2章 抗精神病薬の等価換算; 第1節 経口抗精神病薬の等価換算 向精神薬の等価換算. 東京: 星和書店; 1999:11-40.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.4 1) 2.7.3 1)	—
5.4.4.20	Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1994;151(6):825-35.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.4 4) 2.5.5 4)	—
5.4.4.21	工藤義雄, 中嶋照夫, 西村 健, 斎藤正己, 堺俊明, 大月三郎, 他. 精神分裂病に対する抗精神病薬risperidoneの臨床評価— Clocapramineを対照薬とした二重盲検比較試験— 臨床精神医学 1994;23(2):233-49.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.4 5)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.22	 (社内資料)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.4 6)	—
5.4.4.23	藤井康男, 山下 格, 山内俊雄, 融 道男, 八木剛平, 上島国利, 他. 慢性分裂病入院患者に対するリスペリドンの効果と安全性－PANSSを用いた薬効評価の試み－. 臨床精神医学 1993;22(1):101-16.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.4 7)	—
5.4.4.24	Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005;79:231-8.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.4 8)	—
5.4.4.25	Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry 1997;58(12):538-46.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.4 9) 2.7.3 8)	—
5.4.4.26	Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Eng J Med 2002;346(1):16-22.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.4 10) 2.5.5 8) 2.5.6 1)	—
5.4.4.27	稲垣 中, 稲田俊也. 第17回：新規抗精神病薬の等価換算（その4） Aripiprazole. 臨床精神薬理 2006;9:249-58.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.4 11) 2.7.3 9)	—
5.4.4.28	Peuskens J; on behalf of the Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Br J Psychiatry 1995;166:712-26.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.4 12) 2.5.5 5)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.29	Nair NPV, Suranyi-Cadotte B, Schwartz G, Thavundayil JX, Achim A, Lizondo E, et al. A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: efficacy, safety, and dosage equivalence. J Clin Psychopharmacol 1986;6(1 Suppl):30S-7S.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.4 13)	—
5.4.4.30	村崎光邦. 第3章 治療法の解説I. 薬物・身体療法 B. 新世代型抗精神病薬: 佐藤光源, 井上新平 編集. 統合失調症治療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2004: 137-70.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 1)	—
5.4.4.31	Meltzer HY, Fatemi H. Suicide in schizophrenia: The effect of clozapine. Clin Neuropharmacol 1995;18(Suppl 3):S18-24.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 2)	—
5.4.4.32	Burgyone K, Aduri K, Ananth J, Parameswaran S. The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms. Curr Pharm Des 2004;10(18):2239-48.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 3)	—
5.4.4.33	Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. J Clin Psychopharmacol 1988;8(4 Suppl):52S-6S.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 6)	—
5.4.4.34	Guthrie SK. Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia. Am J Health Syst Pharm 2002;59(Suppl 5):S19-24.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 7)	—
5.4.4.35	David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. Clin Ther 2000;22(9):1085-96.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 9)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.36	Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol 1999;19(1):57-61.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 10)	—
5.4.4.37	Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159(4):561-6.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 11)	—
5.4.4.38	Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. Drug Saf 2001;24(1):59-73.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 12)	—
5.4.4.39	van Kammen DP. 非定型・新規抗精神病薬—その忍容性を中心に—. 臨床精神薬理 2001;4(4):483-92.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.5 13) 2.5.6 5)	—
5.4.4.40	Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM Jr. Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 2):35-40.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.5 14) 2.5.6 6)	—
5.4.4.41	稲垣 中. デボ剤の注射部位反応. 精神科治療学 1996;11(1):12-8.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 15)	—
5.4.4.42	大熊輝雄, 八木剛平, 山下 格, 伊藤 斉, 高橋良, 森 温理, 他. 精神分裂病に対するKD-136 (デカン酸ハロペリドール：持効剤) の第III相試験—ハロペリドール経口剤を対照とした多施設二重盲検比較試験に関する解析の詳細—. 臨床評価 1987;15(1):37-72.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 16)	—
5.4.4.43	阪本 淳, 猪俣好正. Haloperidol decanoateによる精神分裂病の外来維持療法に関する研究. 精神医学 1991;33(9):935-44.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 17)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.44	奥村幸夫, 高柴哲次郎, 梅田征夫, 古賀靖彦, 古賀 勝, 高田亮介, 他. 精神分裂病に対するデカン酸ハロペリドールの臨床経験－血中濃度の臨床的意義の検討も含めて－. 臨床と研究 1991;68(9):325-36.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 18)	—
5.4.4.45	Hamann GL, Egan TM, Wells BG, Grimmig JE. Injection site reactions after intramuscular administration of haloperidol decanoate 100 mg/mL. J Clin Psychiatry 1990;51(12):502-4.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 19)	—
5.4.4.46	Hay J. Complications at site of injection of depot neuroleptics. BMJ 1995;311:421.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 20)	—
5.4.4.47	Aichhorn W, Gasser M, Weiss EM, Adlassnig C, Marksteiner J. Gender differences in pharmacokinetics and side effects of second generation antipsychotic drugs. Curr Neuropharmacol 2005;3(1):73-85.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.5 21)	—
5.4.4.48	Tavcar R, Dernovsek MZ, Zvan V. Choosing antipsychotic maintenance therapy - A naturalistic study. Pharmacopsychiatry 2000;33:66-71.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.5.6 3)	—
5.4.4.49	Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia:More than one disease process? BMJ 1980; 280:66-8.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.3 3)	—
5.4.4.50	Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry 1980;137:383-6.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.3 4)	—
5.4.4.51	Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia:Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 1982;39:789-94.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.3 5)	—
5.4.4.52	山田 寛, 菊本弘次, 増井寛治, 益子 茂. 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 日本語版の信頼性の検討. 臨床精神医学 1993;22:609-14.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.3 7)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.4.53	Lippert H, Lehmann HP, editors. SI units in medicine. Baltimore-Munich:Urban & Schwarzenberg; 1978.3.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.4 1)	—
5.4.4.54	Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. Am J Cardiol 1993; 72: 17B-22B.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.4 2)	—
5.4.4.55	Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, Giampaoli S, Lanti M, Reale A, et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. J Electrocardiol 1988; 21 (3): 219-29.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号：2.7.4 3)	—
5.4.4.56	Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ridditid W, Wongnawa M, Sunbhanich M. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. J Clin Pharm Ther 2007; 32: 161-7.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.3 4) 2.7.2 4)	—