- リスパダール錠 1mg
- リスパダール錠 2mg
- リスパダール細粒1%
- リスパダール OD 錠 0.5mg
- リスパダール OD 錠 1mg
- リスパダール OD 錠 2mg
- リスパダール内用液 1mg/mL
- に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式 会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用するこ とはできません。

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	2
------------------------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

リスペリドンは、「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応で米国で承認されている。一方、本邦 では、自閉スペクトラム症(2013年の精神疾患の診断・統計マニュアル第5版改訂で自閉性障害 から自閉スペクトラム症に定義変更された)に関連した適応で承認されている薬剤は、第一世代 の抗精神病薬のピモジドのみであり、リスペリドンをはじめとした第二世代の抗精神病薬、並び にその他の薬剤は適応外で使用されているのが現状である【2.5.1.2.2項参照】。当該状況を踏ま え、2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で小児の自閉性障害に対し リスペリドンは医療上の必要性が高いと評価された。その後、本邦で開発目標とすべき適応症に ついて日本小児心身医学会、日本小児神経学会及び日本小児精神神経学会で検討した結果、「自 閉性障害に伴う易刺激性」への開発要望が提出され、ヤンセンファーマ株式会社は本適応症の取 得を目的とした小児及び青年対象の国内第 III 相試験を実施した【2.5.1.3.2項参照】。本試験で自 閉性障害に伴う易刺激性に対するリスペリドンの有効性及び安全性が確認されたことから、本試 験及び米国申請時に使用された主要な海外臨床試験からなる臨床データパッケージ【2.5.1.3.4項 参照】で本申請を行った。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成13年6月21日付け医薬審発第899号医 薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料 の作成要領について」の別紙2の5(1)に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が 第2部(5)に記載できる場合は、第1部において提出を省略することができる」との記述をも とに、当該内容を主に第2部(5)に記載した。(表1.5-1)。本申請に関する非臨床試験(毒 性)及び臨床試験の開発経緯の一覧を、それぞれ表1.5-2及び表1.5-3に示した。

CTD 1.5 項の内容	CTD 第2部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類
自閉性障害/自閉スペクトラム症の診断	2.5.1.2.1 自閉性障害/自閉スペクトラム症の診
	断
自閉スペクトラム症の治療	2.5.1.2.2 自閉スペクトラム症の治療
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
非臨床試験の概略	2.4 非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対するリスペリドンの有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

表	1 5-2	非臨床試験	(畫性)	の開発経緯
10	1.0 2			

試験項目	試験内容	試験番号	実施時期
反復投与毒性試験	幼若ラット 14 日間	TOX6568 (参考資料)	年 月~ 年 月
反復投与毒性試験	幼若ラット 39 日間(低用量)	TOX6569 (評価資料)	年 月~ 年 月
反復投与毒性試験	幼若ラット 39 日間 (高用量)	TOX8429 (評価資料)	年 月~ 年 月
反復投与毒性試験	幼若イヌ 40 週間	TOX8145 (評価資料)	年 月~ 年 月

相	実施 地域	対象	試験番号等	実施時期
т	海外	健康成人	RIS-P01-101 (参考資料)	年■月~■年■月
1	海外	精神疾患を有する小児/青年	RIS-USA-160 (参考資料)	年■月~■年■月
п	海外	自閉性障害の小児	RIS-BEL-21 (参考資料)	年 月~ 年 月
11	海外	自閉性障害の小児	RIS-BEL-22 (参考資料)	年 月~ 年 月
	国内	自閉性障害の小児/青年	RIS-AUT-JPN-01 (評価資料)	2012年8月~2014年10月
	海外	自閉性障害の小児/青年	RIS-USA-150 Part 1 (参考資料)	年月~年月
	海外	自閉性障害の小児/青年	RIS-USA-150 Part 2/3 (参考資料)	年 月~ 年 月
111	海外	自閉性障害及び その他の広汎性発達障害の小児	RIS-CAN-23 (参考資料)	年 月~ 年 月
	海外	行為障害及び その他の破壊的行動障害の小児/青年	RIS-INT-41 (参考資料)	年 月~ 年 月
	海外	行為障害及び その他の破壊的行動障害の小児/青年	RIS- INT-84 (参考資料)	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●
IV	海外	自閉性障害の小児/青年	RIS-AUT-4002 (参考資料)	年 月~ 年 月

表 1.5-3 臨床試験の開発経緯

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リスペリドン経口剤は、2015年2月現在、世界100カ国以上で成人患者を対象とした統合失調 症及びその他の精神病性障害の治療薬として承認されている。自閉性障害もしくは自閉性障害に 伴う易刺激性の適応で承認取得している国について表1.6-1に示す。

また、本剤の企業中核データシート(CCDS原文)と米国及び欧州における添付文書(原本及び和訳)を次ページ以降に示す。

国名	承認年月日
Argentina	承認日不明
Brazil	2007年10月22日
Chile	承認日不明
Colombia	2005年
Ecuador	2006年
Hong Kong	2006年3月21日
Indonesia	2006年12月19日
Mauritius	2006年11月8日
Mexico	2005年11月23日
Philippines	2004年6月9日
Singapore	2005年7月18日
Switzerland	2006年3月29日
Thailand	2004年8月3日
United States	2006年10月6日
Bolivarian Republic of Venezuela	2007年12月14日
Viet Nam	2005年6月27日

表 1.6 -1 外国におけるリスペリドンの自閉性障害もしくは自閉性障害に伴う易刺激性の 承認取得状況(2015 年 10 月現在)

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

risperidone (oral)





HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use

RISPERDAL® safely and effectively. See full prescribing information for RISPERDAL[®]. RISPERDAL[®] (risperidone) tablets, for oral use

RISPERDAL[®] (risperidone) oral solution

RISPERDAL® M-TAB® (risperidone) orally disintegrating tablets Initial U.S. Approval: 1993

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® is not approved for use in patients with dementia-related

psychosis. (5.1)

-----INDICATIONS AND USAGE----

RISPERDAL[®] is an atypical antipsychotic indicated for:

- Treatment of schizophrenia (1.1)
- As monotherapy or adjunctive therapy with lithium or valproate, for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder (1.2)
- Treatment of irritability associated with autistic disorder (1.3)

---DOSAGE AND ADMINISTRATION----

Recommended daily dosage:

	Initial Dose	Target Dose	Effective Dose Range
Schizophrenia : adults (2.1)	2 mg	4 to 8 mg	4 to 16 mg
Schizophrenia : adolescents (2.1)	0.5 mg	3 mg	1 to 6 mg
Bipolar mania: Adults (2.2)	2 to 3 mg	1 to 6 mg	1 to 6 mg
Bipolar mania: in children and adolescents (2.2)	0.5 mg	1 to 2.5 mg	1 to 6 mg
Irritability associated with autistic disorder (2.3)	0.25 mg (Weight < 20 kg) 0.5 mg (Weight ≥20 kg)	0.5 mg (<20 kg) 1 mg (≥20 kg)	0.5 to 3 mg

- Severe Renal or Hepatic Impairment in Adults: Use a lower starting dose of 0.5 mg twice daily. May increase to dosages above 1.5 mg twice daily at intervals of at least one week. (2.4)
- Oral Solution: Can be administered directly from calibrated pipette or mixed with beverage (water, coffee, orange juice, or low-fat milk). (2.6)
- M-TAB Orally Disintegrating Tablets: Open the blister only when ready to administer, and immediately place tablet under tongue. Can be swallowed with or without liquid. (2.7)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS------

- Tablets: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg (3)
- Oral solution: 1 mg per mL (3)
- Orally disintegrating tablets: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg (3)

-----CONTRAINDICATIONS------CONTRAINDICATIONS

• Known hypersensitivity to RISPERDAL[®] (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 of RISPERDAL® and close monitoring. (5.3)
- Tardive dyskinesia: Consider discontinuing RISPERDAL® if clinically indicated. (5.4)
- Metabolic Changes: Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/ cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and weight gain. (5.5)
 - o Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: Monitor patients for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with diabetes or at risk for diabetes. (5.5)
 - Dyslipidemia: Undesirable alterations have been observed in patients treated with atypical antipsychotics. (5.5)
 - o Weight Gain: Significant weight gain has been reported. Monitor weight gain. (5.5)
- Hyperprolactinemia: Prolactin elevations occur and persist during chronic administration. (5.6)
- Orthostatic hypotension: For patients at risk, consider a lower starting dose and slower titration. (5.7)
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis: Perform complete blood counts in patients with a history of clinically significant low white blood cell count (WBC). Consider discontinuing RISPERDAL® if a clinically significant decline in WBC occurs in the absence of other causative factors. (5.8)
- Potential for cognitive and motor impairment: Use caution when operating machinery. (5.9)
- Seizures: Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold. (5.10)

-----ADVERSE REACTIONS------

The most common adverse reactions in clinical trials (\geq 5% and twice placebo) were parkinsonism, akathisia, dystonia, tremor, sedation, dizziness, anxiety, blurred vision, nausea, vomiting, upper abdominal pain, stomach discomfort, dyspepsia, diarrhea, salivary hypersecretion, constipation, dry mouth, increased appetite, increased weight, fatigue, rash, nasal congestion, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and pharyngolaryngeal pain. (6) To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----DRUG INTERACTIONS----

- Carbamazepine and other enzyme inducers decrease plasma concentrations of risperidone. Increase the RISPERDAL® dose up to double the patient's usual dose. Titrate slowly. (7.1)
- Fluoxetine, paroxetine, and other CYP 2D6 enzyme inhibitors increase plasma concentrations of risperidone. Reduce the initial dose. Do not exceed a final dose of 8 mg per day of RISPERDAL[®]. (7.1)

------USE IN SPECIFIC POPULATIONS------

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing, taking into consideration the importance of drug to the mother. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 04/2014

1

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

- INDICATIONS AND USAGE 1
 - Schizophrenia 1.1
 - Bipolar Mania 12
 - 1.3 Irritability Associated with Autistic Disorder
- DOSAGE AND ADMINISTRATION 2
 - Schizophrenia 2.1
 - Bipolar Mania 2.2
 - Irritability Associated with Autistic Disorder -2.3 Pediatrics (Children and Adolescents)
 - 2.4 Dosing in Patients with Severe Renal or Hepatic Impairment
 - 2.5 Dose Adjustments for Specific Drug Interactions
 - 2.6
 - Administration of RISPERDAL[®] Oral Solution Directions for Use of RISPERDAL[®] M-TAB[®] 2.7
 - **Orally Disintegrating Tablets**

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS 3

CONTRAINDICATIONS 4

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Increased Mortality in Elderly Patients with 5.1 Dementia-Related Psychosis
- Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-5.2 **Related Psychosis**
- Neuroleptic Malignant Syndrome 5.3
- Tardive Dyskinesia Metabolic Changes 5.4
- 5.5
- Hyperprolactinemia 5.6
- 5.7 Orthostatic Hypotension
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis 5.8
- Potential for Cognitive and Motor Impairment 5.9
- 5.10 Seizures
- 5.11 Dysphagia
- 5.12 Priapism
- Body Temperature Regulation 5.13
- 5.14 Patients with Phenylketonuria

ADVERSE REACTIONS 6

- 6.1 **Clinical Trials Experience**
- Postmarketing Experience 6.2

DRUG INTERACTIONS 7

- Pharmacokinetic-related Interactions 7.1
- Pharmacodynamic-related Interactions 7.2

USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8

- 8.1 Pregnancy
- Labor and Delivery 8.2
- 8.3 **Nursing Mothers**
- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use
- **Renal Impairment** 8.6
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Patients with Parkinson's Disease or Lewy Body Dementia

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- **Controlled Substance** 9.1
- 9.2 Abuse
- Dependence 93
- OVERDOSAGE 10

9

14

- Human Experience 10.1
 - 10.2 Management of Overdosage

DESCRIPTION 11

CLINICAL PHARMACOLOGY 12

- 12 1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

NONCLINICAL TOXICOLOGY 13

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- Animal Toxicology 13.2
- **CLINICAL STUDIES**
- Schizophrenia 14.1
- 14.2 Bipolar Mania - Monotherapy
- Bipolar Mania Adjunctive Therapy with Lithium 14.3 or Valproate
- 14.4 Irritability Associated with Autistic Disorder
- HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING 16
 - 16.1 How Supplied 16.2 Storage and Handling
- PATIENT COUNSELING INFORMATION 17
 - 17.1 **Orthostatic Hypotension**
 - Interference with Cognitive and Motor 17.2 Performance
 - 17.3 Pregnancy
 - Nursing 17.4
 - 17.5 Concomitant Medication
 - 17.6 Alcohol
 - 17.7 **Phenylketonurics**
 - **Metabolic Changes** 17.8
 - 17.9 Tardive Dyskinesia

*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. RISPERDAL[®] (risperidone) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. *[See Warnings and Precautions (5.1)]*

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Schizophrenia

RISPERDAL[®] (risperidone) is indicated for the treatment of schizophrenia. Efficacy was established in 4 short-term trials in adults, 2 short-term trials in adolescents (ages 13 to 17 years), and one long-term maintenance trial in adults [see Clinical Studies (14.1)].

1.2 Bipolar Mania

Monotherapy

RISPERDAL[®] is indicated for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder. Efficacy was established in 2 short-term trials in adults and one short-term trial in children and adolescents (ages 10 to 17 years) *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Adjunctive Therapy

RISPERDAL[®] adjunctive therapy with lithium or valproate is indicated for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder. Efficacy was established in one short-term trial in adults *[see Clinical Studies (14.3)]*.

1.3 Irritability Associated with Autistic Disorder

RISPERDAL[®] is indicated for the treatment of irritability associated with autistic disorder, including symptoms of aggression towards others, deliberate self-injuriousness, temper tantrums, and quickly changing moods. Efficacy was established in 3 short-term trials in children and adolescents (ages 5 to 17 years) *[see Clinical Studies (14.4)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

	Initial Dose	Titration	Target Dose	Effective Dose
		(Increments)		Range
Schizophrenia: adults	2 mg	1 to 2 mg	4 to 8 mg	4 to 16 mg
(2.1)				
Schizophrenia:	0.5 mg	0.5 to 1 mg	3 mg	1 to 6 mg
adolescents				
(2.2)				
Bipolar mania: adults	2 to 3 mg	1 mg	1 to 6 mg	1 to 6 mg
(2.2)				
Bipolar mania:	0.5 mg	0.5 to 1 mg	1 to 2.5 mg	1 to 6 mg
children and				
adolescents				
(2.2)				
Irritability in autistic	0.25 mg	After Day 4, at	0.5 mg:	0.5 to 3 mg
disorder (2.3)	Can increase to	intervals of > 2	(body weight less	
	0.5 mg by Day 4:	weeks:	than 20 kg)	
	(body weight less	0.25 mg		
	than 20 kg)	(body weight less	1 mg:	
		than 20 kg)	(body weight	
	0.5 mg		greater than or	
	Can increase to	0.5 mg	equal to 20 kg)	
	1 mg by Day 4:	(body weight		
	(body weight	greater than or		
	greater than or	equal to 20 kg)		
	equal to 20 kg)			

Table 1. Recommended Daily Dosage by Indication

Severe Renal and Hepatic Impairment in Adults: use a lower starting dose of 0.5 mg twice daily. May increase to dosages above 1.5 mg twice daily at intervals of one week or longer.

2.1 Schizophrenia

Adults

Usual Initial Dose

RISPERDAL[®] can be administered once or twice daily. Initial dosing is 2 mg per day. May increase the dose at intervals of 24 hours or greater, in increments of 1 to 2 mg per day, as tolerated, to a recommended dose of 4 to 8 mg per day. In some patients, slower titration may be appropriate. Efficacy has been demonstrated in a range of 4 mg to 16 mg per day. However, doses above 6 mg per day for twice daily dosing were not demonstrated to be more efficacious than lower doses, were associated with more extrapyramidal symptoms and other adverse effects, and are generally not recommended. In a single study supporting once-daily dosing, the efficacy results were generally stronger for 8 mg than for 4 mg. The safety of doses above 16 mg per day has not been evaluated in clinical trials [see Clinical Studies (14.1)].

Adolescents

The initial dose is 0.5 mg once daily, administered as a single-daily dose in the morning or evening. The dose may be adjusted at intervals of 24 hours or greater, in increments of 0.5 mg or

1 mg per day, as tolerated, to a recommended dose of 3 mg per day. Although efficacy has been demonstrated in studies of adolescent patients with schizophrenia at doses between 1 mg to 6 mg per day, no additional benefit was observed above 3 mg per day, and higher doses were associated with more adverse events. Doses higher than 6 mg per day have not been studied.

Patients experiencing persistent somnolence may benefit from administering half the daily dose twice daily.

Maintenance Therapy

While it is unknown how long a patient with schizophrenia should remain on RISPERDAL[®], the effectiveness of RISPERDAL[®] 2 mg per day to 8 mg per day at delaying relapse was demonstrated in a controlled trial in adult patients who had been clinically stable for at least 4 weeks and were then followed for a period of 1 to 2 years *[see Clinical Studies (14.1)]*. Both adult and adolescent patients who respond acutely should generally be maintained on their effective dose beyond the acute episode. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

Reinitiation of Treatment in Patients Previously Discontinued

Although there are no data to specifically address reinitiation of treatment, it is recommended that after an interval off RISPERDAL[®], the initial titration schedule should be followed.

Switching From Other Antipsychotics

There are no systematically collected data to specifically address switching schizophrenic patients from other antipsychotics to RISPERDAL[®], or treating patients with concomitant antipsychotics.

2.2 Bipolar Mania

Usual Dose

<u>Adults</u>

The initial dose range is 2 mg to 3 mg per day. The dose may be adjusted at intervals of 24 hours or greater, in increments of 1 mg per day. The effective dose range is 1 mg to 6 mg per day, as studied in the short-term, placebo-controlled trials. In these trials, short-term (3 week) anti-manic efficacy was demonstrated in a flexible dosage range of 1 mg to 6 mg per day *[see Clinical Studies (14.2, 14.3)]*. RISPERDAL[®] doses higher than 6 mg per day were not studied.

Pediatrics

The initial dose is 0.5 mg once daily, administered as a single-daily dose in the morning or evening. The dose may be adjusted at intervals of 24 hours or greater, in increments of 0.5 mg or 1 mg per day, as tolerated, to the recommended target dose of 1 mg to 2.5 mg per day. Although

efficacy has been demonstrated in studies of pediatric patients with bipolar mania at doses between 0.5 mg and 6 mg per day, no additional benefit was observed above 2.5 mg per day, and higher doses were associated with more adverse events. Doses higher than 6 mg per day have not been studied.

Patients experiencing persistent somnolence may benefit from administering half the daily dose twice daily.

Maintenance Therapy

There is no body of evidence available from controlled trials to guide a clinician in the longerterm management of a patient who improves during treatment of an acute manic episode with RISPERDAL[®]. While it is generally agreed that pharmacological treatment beyond an acute response in mania is desirable, both for maintenance of the initial response and for prevention of new manic episodes, there are no systematically obtained data to support the use of RISPERDAL[®] in such longer-term treatment (i.e., beyond 3 weeks). The physician who elects to use RISPERDAL[®] for extended periods should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient.

2.3 Irritability Associated with Autistic Disorder – Pediatrics (Children and Adolescents)

The dosage of RISPERDAL[®] should be individualized according to the response and tolerability of the patient. The total daily dose of RISPERDAL[®] can be administered once daily, or half the total daily dose can be administered twice daily.

For patients with body weight less than 20 kg, initiate dosing at 0.25 mg per day. For patients with body weight greater than or equal to 20 kg, initiate dosing at 0.5 mg per day. After a minimum of four days, the dose may be increased to the recommended dose of 0.5 mg per day for patients less than 20 kg and 1.0 mg per day for patients greater than or equal to 20 kg. Maintain this dose for a minimum of 14 days. In patients not achieving sufficient clinical response, the dose may be increased at intervals of 2 weeks or greater, in increments of 0.25 mg per day for patients less than 20 kg, or increments of 0.5 mg per day for patients greater than or equal to 20 kg. The effective dose range is 0.5 mg to 3 mg per day. No dosing data are available for children who weigh less than 15 kg.

Once sufficient clinical response has been achieved and maintained, consider gradually lowering the dose to achieve the optimal balance of efficacy and safety. The physician who elects to use RISPERDAL[®] for extended periods should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient.

Patients experiencing persistent somnolence may benefit from a once-daily dose administered at bedtime or administering half the daily dose twice daily, or a reduction of the dose.

2.4 Dosing in Patients with Severe Renal or Hepatic Impairment

For patients with severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min) or hepatic impairment (10-15 points on Child Pugh System), the initial starting dose is 0.5 mg twice daily. The dose may be increased in increments of 0.5 mg or less, administered twice daily. For doses above 1.5 mg twice daily, increase in intervals of one week or greater [see Use in Specific Populations (8.6 and 8.7)].

2.5 Dose Adjustments for Specific Drug Interactions

When RISPERDAL[®] is co-administered with enzyme inducers (e.g., carbamazepine), the dose of RISPERDAL[®] should be increased up to double the patient's usual dose. It may be necessary to decrease the RISPERDAL[®] dose when enzyme inducers such as carbamazepine are discontinued *[see Drug Interactions (7.1)]*. Similar effect may be expected with co-administration of RISPERDAL[®] with other enzyme inducers (e.g., phenytoin, rifampin, and phenobarbital).

When fluoxetine or paroxetine is co-administered with RISPERDAL[®], the dose of RISPERDAL[®] should be reduced. The RISPERDAL[®] dose should not exceed 8 mg per day in adults when co-administered with these drugs. When initiating therapy, RISPERDAL[®] should be titrated slowly. It may be necessary to increase the RISPERDAL[®] dose when enzyme inhibitors such as fluoxetine or paroxetine are discontinued [see Drug Interactions (7.1)].

2.6 Administration of RISPERDAL[®] Oral Solution

RISPERDAL[®] Oral Solution can be administered directly from the calibrated pipette, or can be mixed with a beverage prior to administration. RISPERDAL[®] Oral Solution is compatible in the following beverages: water, coffee, orange juice, and low-fat milk; it is NOT compatible with either cola or tea.

2.7 Directions for Use of RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets Tablet Accessing

RISPERDAL[#] M-TAB[#] Orally Disintegrating Tablets 0.5 mg, 1 mg, and 2 mg RISPERDAL[#] M-TAB[#] Orally Disintegrating Tablets 0.5 mg, 1 mg, and 2 mg are supplied in blister packs of 4 tablets each.

Do not open the blister until ready to administer. For single tablet removal, separate one of the four blister units by tearing apart at the perforations. Bend the corner where indicated. Peel back foil to expose the tablet. DO NOT push the tablet through the foil because this could damage the tablet.

RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets 3 mg and 4 mg

RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets 3 mg and 4 mg are supplied in a child-resistant pouch containing a blister with 1 tablet each.

The child-resistant pouch should be torn open at the notch to access the blister. Do not open the blister until ready to administer. Peel back foil from the side to expose the tablet. DO NOT push the tablet through the foil, because this could damage the tablet.

Tablet Administration

Using dry hands, remove the tablet from the blister unit and immediately place the entire RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet on the tongue. The RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet should be consumed immediately, as the tablet cannot be stored once removed from the blister unit. RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets disintegrate in the mouth within seconds and can be swallowed subsequently with or without liquid. Patients should not attempt to split or to chew the tablet.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RISPERDAL[®] Tablets are available in the following strengths and colors: 0.25 mg (dark yellow), 0.5 mg (red-brown), 1 mg (white), 2 mg (orange), 3 mg (yellow), and 4 mg (green). All are capsule shaped, and imprinted with "JANSSEN" on one side and either "Ris 0.25", "Ris 0.5", "R1", "R2", "R3", or "R4" on the other side according to their respective strengths.

RISPERDAL[®] Oral Solution is available in a 1 mg/mL strength.

RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets are available in the following strengths, colors, and shapes: 0.5 mg (light coral, round), 1 mg (light coral, square), 2 mg (coral, square), 3 mg (coral, round), and 4 mg (coral, round). All are biconvex and etched on one side with "R0.5", "R1", "R2", "R3", or "R4" according to their respective strengths.

4 CONTRAINDICATIONS

RISPERDAL[®] is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to RISPERDAL[®]. Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, have been observed in patients treated with risperidone.

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. 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.

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 RISPERDAL[®] when compared to patients treated with RISPERDAL[®] alone or with placebo plus furosemide. No pathological mechanism has been identified to explain this finding, and no consistent pattern for cause of death was observed.

RISPERDAL[®] (risperidone) is not approved for the treatment of dementia-related psychosis [see Boxed Warning].

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

Cerebrovascular adverse reactions (e.g., stroke, transient ischemic attack), including fatalities, were reported in patients (mean age 85 years; range 73-97) in trials of 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 risperidone compared to patients treated with placebo. RISPERDAL[®] is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

Antipsychotic drugs including RISPERDAL[®] can cause a potentially fatal symptom complex referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS). Clinical manifestations of NMS include hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase (CPK), 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. 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, prescribe RISPERDAL[®] 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[®], consider drug discontinuation. However, some patients may require treatment with RISPERDAL[®] despite the presence of the syndrome.

5.5 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain. While all of the drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia and diabetes mellitus, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, have 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, including RISPERDAL[®], 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, including RISPERDAL[®], should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics, including RISPERDAL[®], should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics, including RISPERDAL[®], should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic, including RISPERDAL[®], was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of RISPERDAL[®].

Pooled data from three double-blind, placebo-controlled schizophrenia studies and four doubleblind, placebo-controlled bipolar monotherapy studies are presented in Table 2.

Table 2. Change in Random Glucose from Seven Placebo-Controlled, 3- to 8-Week, Fixed- or Flexible-Dose Studies in Adult Subjects with Schizophrenia or Bipolar Mania

	RISPERDAL®		
	Placebo	1-8 mg/day	>8-16 mg/day
	Mea	n change from baseline (m	g/dL)
	n=555	n=748	n=164
Serum Glucose	-1.4	0.8	0.6
	Pr	oportion of patients with sh	nifts
Serum Glucose			
(<140 mg/dL to \geq 200 mg/dL)	0.6%	0.4%	0%
	(3/525)	(3/702)	(0/158)

In longer-term, controlled and uncontrolled studies, RISPERDAL[®] was associated with a mean change in glucose of +2.8 mg/dL at Week 24 (n=151) and +4.1 mg/dL at Week 48 (n=50).

Data from the placebo-controlled 3- to 6-week study in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years of age), bipolar mania (10-17 years of age), or autistic disorder (5 to 17 years of age) are presented in Table 3.

Table 3. Change in Fasting Glucose from Three Placebo-Controlled, 3- to 6-Week, Fixed-Dose Studies in
Children and Adolescents with Schizophrenia (13-17 years of age), Bipolar Mania (10-17 years of
age), or Autistic Disorder (5 to 17 years of age)

	Placebo	RISPERDAL [®] 0.5-6 mg/day	
	Mean chang	ge from baseline (mg/dL)	
	n=76	n=135	
Serum Glucose	-1.3	2.6	
	Proportio	n of patients with shifts	
Serum Glucose	22/	0.00/	
$(<100 \text{ mg/dL to} \ge 126 \text{ mg/dL})$	0%	0.8%	
	(0/64)	(1/120)	

In longer-term, uncontrolled, open-label extension pediatric studies, RISPERDAL[®] was associated with a mean change in fasting glucose of +5.2 mg/dL at Week 24 (n=119).

Dyslipidemia

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

Pooled data from 7 placebo-controlled, 3- to 8- week, fixed- or flexible-dose studies in adult subjects with schizophrenia or bipolar mania are presented in Table 4.

		RISPEF	RDAL®
	Placebo	1-8 mg/day	>8-16 mg/day
	Mean	n change from baseline (mg	g/dL)
Cholesterol	n=559	n=742	n=156
Change from baseline	0.6	6.9	1.8
Triglycerides	n=183	n=307	n=123
Change from baseline	-17.4	-4.9	-8.3
	Pro	portion of patients With Sh	nifts
Cholesterol $(<200 \text{ mg/dL} \text{ to } >240 \text{ mg/dL})$	2.7%	4.3%	6.3%
$(\sim 200 \text{ mg/dL to} \geq 240 \text{ mg/dL})$	(10/368)	(22/516)	(6/96)
Triglycerides	1.1%	2.7%	2.5%
$(<500 \text{ mg/dL to } \ge 500 \text{ mg/dL})$	(2/180)	(8/301)	(3/121)

Table 4. Change in Random Lipids from Seven Placebo-Controlled, 3- to 8-Week, Fixed- or Flexible-Dose
Studies in Adult Subjects with Schizophrenia or Bipolar Mania

In longer-term, controlled and uncontrolled studies, RISPERDAL[®] was associated with a mean change in (a) non-fasting cholesterol of +4.4 mg/dL at Week 24 (n=231) and +5.5 mg/dL at Week 48 (n=86); and (b) non-fasting triglycerides of +19.9 mg/dL at Week 24 (n=52).

Pooled data from 3 placebo-controlled, 3- to 6-week, fixed-dose studies in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years of age), bipolar mania (10-17 years of age), or autistic disorder (5-17 years of age) are presented in Table 5. **Change in Fasting Lipids from Three Placebo-Controlled, 3- to 6-Week, Fixed-Dose Studies in Children and Adolescents with Schizophrenia** (13-17 Years of Age), Bipolar Mania (10-17 Years of Age), or Autistic Disorder (5 to 17 Years of Age)

		RISPERDAL®	
	Placebo	0.5-6 mg/day	
	Mean change from baseline (mg/dL)		
Cholesterol	n=74	n=133	
Change from baseline	0.3	-0.3	
LDL	n=22	n=22	
Change from baseline	3.7	0.5	
HDL	n=22	n=22	
Change from baseline	1.6	-1.9	
Triglycerides	n=77	n=138	
Change from baseline	-9.0	-2.6	
	Proportion of patients with shifts		
Cholesterol	2.4%	3.8%	
$(<170 \text{ mg/dL to } \ge 200 \text{ mg/dL})$	(1/42)	(3/80)	
LDL	0%	0%	
$(<110 \text{ mg/dL to} \ge 130 \text{ mg/dL})$	(0/16)	(0/16)	
HDL	0%	10%	
$(\geq 40 \text{ mg/dL to } < 40 \text{ mg/dL})$	(0/19)	(2/20)	
Triglycerides	1.5%	7.1%	
$(<150 \text{ mg/dL to } \ge 200 \text{ mg/dL})$	(1/65)	(8/113)	

In longer-term, uncontrolled, open-label extension pediatric studies, RISPERDAL[®] was associated with a mean change in (a) fasting cholesterol of +2.1 mg/dL at Week 24 (n=114); (b) fasting LDL of -0.2 mg/dL at Week 24 (n=103); (c) fasting HDL of +0.4 mg/dL at Week 24 (n=103); and (d) fasting triglycerides of +6.8 mg/dL at Week 24 (n=120).

Weight Gain

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Data on mean changes in body weight and the proportion of subjects meeting a weight gain criterion of 7% or greater of body weight from 7 placebo-controlled, 3- to 8- week, fixed- or flexible-dose studies in adult subjects with schizophrenia or bipolar mania are presented in Table 6.

with Schizophi ch	na or Dipolar Mania		
		RISPEF	RDAL [®]
	Placebo	1-8 mg/day	>8-16 mg/day
	(n=597)	(n=769)	(n=158)
Weight (kg)			
Change from baseline	-0.3	0.7	2.2
Weight Gain			
\geq 7% increase from baseline	2.9%	8.7%	20.9%

Table 6. Mean Change in Body Weight (kg) and the Proportion of Subjects with ≥7% Gain in Body Weight From Seven Placebo-Controlled, 3- to 8-Week, Fixed- or Flexible-Dose Studies in Adult Subjects With Schizophrenia or Bipolar Mania

In longer-term, controlled and uncontrolled studies, RISPERDAL[®] was associated with a mean change in weight of +4.3 kg at Week 24 (n=395) and +5.3 kg at Week 48 (n=203).

Data on mean changes in body weight and the proportion of subjects meeting the criterion of \geq 7% gain in body weight from nine placebo-controlled, 3- to 8-week, fixed-dose studies in children and adolescents with schizophrenia (13-17 years of age), bipolar mania (10-17 years of age), autistic disorder (5-17 years of age), or other psychiatric disorders (5-17 years of age) are presented in Table 7.

Table 7. Mean Change in Body Weight (kg) and the Proportion of Subjects With ≥7% Gain in Body Weight From Nine Placebo-Controlled, 3- to 8-Week, Fixed-Dose Studies in Children and Adolescents With Schizophrenia (13-17 Years of Age), Bipolar Mania (10-17 Years of Age), Autistic Disorder (5 to 17 Years of Age) or Other Psychiatric Disorders (5-17 Years of Age)

(e to 1) Tears of fige) of other 1 sychiadre Disoraters (e 1) Tears of fige)			
	Placebo (n=375)	RISPERDAL [®] 0.5-6 mg/day (n=448)	
Weight (kg)			
Change from baseline	0.6	2.0	
Weight Gain			
\geq 7% increase from baseline	6.9%	32.6%	

In longer-term, uncontrolled, open-label extension pediatric studies, RISPERDAL[®] was associated with a mean change in weight of +5.5 kg at Week 24 (n=748) and +8.0 kg at Week 48 (n=242).

In a long-term, open-label extension study in adolescent patients with schizophrenia, weight increase was reported as a treatment-emergent adverse event in 14% of patients. In 103 adolescent patients with schizophrenia, a mean increase of 9.0 kg was observed after 8 months of RISPERDAL[®] treatment. The majority of that increase was observed within the first 6 months. The average percentiles at baseline and 8 months, respectively, were 56 and 72 for weight, 55 and 58 for height, and 51 and 71 for body mass index.

In long-term, open-label trials (studies in patients with autistic disorder or other psychiatric disorders), a mean increase of 7.5 kg after 12 months of RISPERDAL[®] treatment was observed,

which was higher than the expected normal weight gain (approximately 3 to 3.5 kg per year adjusted for age, based on Centers for Disease Control and Prevention normative data). The majority of that increase occurred within the first 6 months of exposure to $RISPERDAL^{\#}$. The average percentiles at baseline and 12 months, respectively, were 49 and 60 for weight, 48 and 53 for height, and 50 and 62 for body mass index.

In one 3-week, placebo-controlled trial in children and adolescent patients with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder, increases in body weight were higher in the RISPERDAL[®] groups than the placebo group, but not dose related (1.90 kg in the RISPERDAL[®] 0.5-2.5 mg group, 1.44 kg in the RISPERDAL[®] 3-6 mg group, and 0.65 kg in the placebo group). A similar trend was observed in the mean change from baseline in body mass index.

When treating pediatric patients with RISPERDAL[®] for any indication, weight gain should be assessed against that expected with normal growth.

5.6 Hyperprolactinemia

As with other drugs that antagonize dopamine D_2 receptors, RISPERDAL[®] elevates prolactin levels and the elevation persists during chronic administration. RISPERDAL[®] 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[®] may induce orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia, and in some patients, syncope, especially during the initial dose-titration period, probably reflecting its alpha-adrenergic antagonistic properties. Syncope was reported in 0.2% (6/2607) of RISPERDAL[®]-treated patients in Phase 2 and 3 studies in adults with schizophrenia. The risk of orthostatic hypotension and syncope may be minimized by limiting the initial dose to 2 mg total (either once daily or 1 mg twice daily) in normal adults and 0.5 mg twice daily in the elderly and patients with renal or hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.1, 2.4)]*. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients for whom this is of concern. A dose reduction should be considered if hypotension occurs. RISPERDAL[®] should be used with particular caution in 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. Clinically significant hypotension has been observed with concomitant use of RISPERDAL[®] and antihypertensive medication.

5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

Class Effect: In clinical trial and/or postmarketing experience, events of leukopenia/neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including RISPERDAL[®]. Agranulocytosis has also been reported.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC) and history of drug-induced leukopenia/neutropenia. Patients with a history of a clinically significant low WBC or a drug-induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and discontinuation of RISPERDAL[®] should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm3) should discontinue RISPERDAL[®] and have their WBC followed until recovery.

5.9 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence was a commonly reported adverse reaction associated with RISPERDAL[®] treatment, especially when ascertained by direct questioning of patients. This adverse reaction is dose-related, and in a study utilizing a checklist to detect adverse events, 41% of the high-dose patients (RISPERDAL[®] 16 mg/day) reported somnolence compared to 16% of placebo patients.

Direct questioning is more sensitive for detecting adverse events than spontaneous reporting, by which 8% of RISPERDAL[®] 16 mg/day patients and 1% of placebo patients reported somnolence as an adverse reaction. Since RISPERDAL[®] 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 RISPERDAL[®] therapy does not affect them adversely.

5.10 Seizures

During premarketing testing in adult patients with schizophrenia, seizures occurred in 0.3% (9/2607) of RISPERDAL[®]-treated patients, two in association with hyponatremia. RISPERDAL[®] should be used cautiously in patients with a history of seizures.

5.11 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[®] and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia. *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*

5.12 Priapism

Priapism has been reported during postmarketing surveillance. Severe priapism may require surgical intervention.

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[®] use. Caution is advised when prescribing for patients who will be exposed to temperature extremes.

5.14 Patients with Phenylketonuria

Inform patients that RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets contain phenylalanine. Phenylalanine is a component of aspartame. Each 4 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.84 mg phenylalanine; each 3 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.63 mg phenylalanine; each 2 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.42 mg phenylalanine; each 1 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.28 mg phenylalanine; and each 0.5 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.14 mg phenylalanine.

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)]
- ! Metabolic Changes (Hyperglycemia and diabetes mellitus, Dyslipidemia, and Weight Gain) [see Warnings and Precautions (5.5)]
- ! Hyperprolactinemia [see Warnings and Precautions (5.6)]
- ! Orthostatic hypotension [see Warnings and Precautions (5.7)]
- ! Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Potential for cognitive and motor impairment [see Warnings and Precautions (5.9)]
- ! Seizures [see Warnings and Precautions (5.10)]
- ! Dysphagia [see Warnings and Precautions (5.11)]
- ! Priapism [see Warnings and Precautions (5.12)]
- ! Disruption of body temperature regulation [see Warnings and Precautions (5.13)]
- ! Patients with Phenylketonuria [see Warnings and Precautions (5.14)].

The most common adverse reactions in clinical trials (>5% and twice placebo) were parkinsonism, akathisia, dystonia, tremor, sedation, dizziness, anxiety, blurred vision, nausea, vomiting, upper abdominal pain, stomach discomfort, dyspepsia, diarrhea, salivary hypersecretion, constipation, dry mouth, increased appetite, increased weight, fatigue, rash, nasal congestion, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and pharyngolaryngeal pain.

The most common adverse reactions that were associated with discontinuation from clinical trials (causing discontinuation in >1% of adults and/or >2% of pediatrics) were nausea,

somnolence, sedation, vomiting, dizziness, and akathisia [see Adverse Reactions, Discontinuations Due to Adverse Reactions (6.1)].

The data described in this section are derived from a clinical trial database consisting of 9803 adult and pediatric patients exposed to one or more doses of RISPERDAL[®] for the treatment of schizophrenia, bipolar mania, autistic disorder, and other psychiatric disorders in pediatrics and elderly patients with dementia. Of these 9803 patients, 2687 were patients who received RISPERDAL[®] while participating in double-blind, placebo-controlled trials. The conditions and duration of treatment with RISPERDAL[®] 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 3 years) exposures. Safety was assessed by collecting adverse events and performing physical examinations, vital signs, body weights, laboratory analyses, and ECGs.

6.1 Clinical Trials Experience

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.

<u>Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical</u> <u>Trials – Schizophrenia</u>

Adult Patients with Schizophrenia

Table 8 lists the adverse reactions reported in 2% or more of RISPERDAL[®]-treated adult patients with schizophrenia in three 4- to 8-week, double-blind, placebo-controlled trials.

with Semzöphreina in Double-Di	Percentage of Patients Reporting Reaction RISPERDAL [®]			
System/Organ Class	2-8 mg per day	>8-16 mg per day	Placebo	
Adverse Reaction	(N=366)	(N=198)	(N=225)	
Cardiac Disorders				
Tachycardia	1	3	0	
Eye Disorders				
Vision blurred	3	1	1	
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	9	4	4	
Constipation	8	9	6	
Dyspepsia	8	6	5	
Dry mouth	4	0	1	
Abdominal discomfort	3	1	1	
Salivary hypersecretion	2	1	<1	
Diarrhea	2	1	1	
General Disorders				
Fatigue	3	1	0	
Chest pain	2	2	1	
Asthenia	2	1	<1	
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis	3	4	3	
Upper respiratory tract infection	2	3	1	
Sinusitis	1	2	1	
Urinary tract infection	1	3	0	
Investigations				
Blood creatine phosphokinase increased	1	2	<1	
Heart rate increased	<1	2	0	
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Disorders				
Back pain	4	1	1	
Arthralgia	2	3	<1	
Pain in extremity	2	1	1	

Table 8. Adverse Reactions in ≥2% of RISPERDAL[®]-Treated Adult Patients (and greater than placebo) with Schizophrenia in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

	Percentage of Patients Reporting Reaction RISPERDAL [®]		
System/Organ Class	2-8 mg per day	>8-16 mg per day	Placebo
Adverse Reaction	(N=366)	(N=198)	(N=225)
Nervous System Disorders			
Parkinsonism*	14	17	8
Akathisia*	10	10	3
Sedation	10	5	2
Dizziness	7	4	2
Dystonia*	3	4	2
Tremor*	2	3	1
Dizziness postural	2	0	0
Psychiatric Disorders			
Insomnia	32	25	27
Anxiety	16	11	11
Respiratory, Thoracic and Mediastinal			
Disorders			
Nasal congestion	4	6	2
Dyspnea	1	2	0
Epistaxis	<1	2	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			
Rash	1	4	1
Dry skin	1	3	0
Vascular Disorders			
Orthostatic hypotension	2	1	0

* Parkinsonism includes extrapyramidal disorder, musculoskeletal stiffness, parkinsonism, cogwheel rigidity, akinesia, bradykinesia, hypokinesia, masked facies, muscle rigidity, and Parkinson's disease. Akathisia includes akathisia and restlessness. Dystonia includes dystonia, muscle spasms, muscle contractions involuntary, muscle contracture, oculogyration, tongue paralysis. Tremor includes tremor and parkinsonian rest tremor.

Pediatric Patients with Schizophrenia

Table 9 lists the adverse reactions reported in 5% or more of RISPERDAL[®]-treated pediatric patients with schizophrenia in a 6-week double-blind, placebo-controlled trial.

	Percentage o RISPE	Percentage of Patients Reporting Reaction RISPERDAL [®]		
System/Organ Class	1-3 mg per day $(N-55)$	4-6 mg per day $(N-51)$	Placebo	
Adverse Reaction	(11=55)	(11=51)	(11=54)	
Gastrointestinal Disorders	0	10	2	
Salivary hypersecretion	0	10	2	
Nervous System Disorders				
Sedation	24	12	4	
Parkinsonism*	16	28	11	
Tremor	11	10	6	
Akathisia*	9	10	4	
Dizziness	7	14	2	
Dystonia*	2	6	0	
Psychiatric Disorders				
Anxiety	7	6	0	

Table 9. Adverse Reactions in ≥5% of RISPERDAL[®]-Treated Pediatric Patients (and greater than placebo) with Schizophrenia in a Double-Blind Trial

* Parkinsonism includes extrapyramidal disorder, muscle

rigidity, musculoskeletal stiffness, and hypokinesia. Akathisia includes akathisia and restlessness. Dystonia includes dystonia and oculogyration.

<u>Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical</u> <u>Trials – Bipolar Mania</u>

Adult Patients with Bipolar Mania

Table 10 lists the adverse reactions reported in 2% or more of RISPERDAL[®]-treated adult patients with bipolar mania in four 3-week, double-blind, placebo-controlled monotherapy trials.

ć	Percentage of Patients Reporting Reaction		
System/Organ Class	RISPERDAL®	Placebo	
Adverse Reaction	1-6 mg per day (N=448)	(N=424)	
Eye Disorders			
Vision blurred	2	1	
Gastrointestinal Disorders			
Nausea	5	2	
Diarrhea	3	2	
Salivary hypersecretion	3	1	
Stomach discomfort	2	<1	
General Disorders			
Fatigue	2	1	
Nervous System Disorders			
Parkinsonism*	25	9	
Sedation	11	4	
Akathisia*	9	3	
Tremor*	6	3	
Dizziness	6	5	
Dystonia*	5	1	
Lethargy	2	1	

Table 10. Adverse Reactions in ≥2% of RISPERDAL[®]-Treated Adult Patients (and greater than placebo) with Bipolar Mania in Double-Blind, Placebo-Controlled Monotherapy Trials

* Parkinsonism includes extrapyramidal disorder, parkinsonism, musculoskeletal stiffness, hypokinesia, muscle rigidity, muscle tightness, bradykinesia, cogwheel rigidity. Akathisia includes akathisia and restlessness. Tremor includes tremor and parkinsonian rest tremor. Dystonia includes dystonia, muscle spasms, oculogyration, torticollis.

Table 11 lists the adverse reactions reported in 2% or more of RISPERDAL[®]-treated adult patients with bipolar mania in two 3-week, double-blind, placebo-controlled adjuvant therapy trials.

Table 11. Adverse Reactions in ≥2% of RISPERDAL [®] -Treated Adult Patients (and greater than placebo)
with Bipolar Mania in Double-Blind, Placebo-Controlled Adjunctive Therapy Trials

	Percentage of Patients Reporting Reaction		
	RISPERDAL[®] + Mood Stabilizer	Placebo +	
System/Organ Class		Mood Stabilizer	
Adverse Reaction	(N=127)	(N=126)	
Cardiac Disorders			
Palpitations	2	0	
Gastrointestinal Disorders			
Dyspepsia	9	8	
Nausea	6	4	
Diarrhea	6	4	
Salivary hypersecretion	2	0	
General Disorders			
Chest pain	2	1	
Infections and Infestations			
Urinary tract infection	2	1	
Nervous System Disorders			
Parkinsonism*	14	4	
Sedation	9	4	
Akathisia*	8	0	
Dizziness	7	2	
Tremor	6	2	
Lethargy	2	1	
Psychiatric Disorders			
Anxiety	3	2	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal			
Disorders			
Pharyngolaryngeal pain	5	2	
Cough	2	0	

* Parkinsonism includes extrapyramidal disorder, hypokinesia and bradykinesia. Akathisia includes hyperkinesia and akathisia.

Pediatric Patients with Bipolar Mania

Table 12 lists the adverse reactions reported in 5% or more of RISPERDAL[®]-treated pediatric patients with bipolar mania in a 3-week double-blind, placebo-controlled trial.

	Percentage of Patients Reporting			
	Reaction			
	RISPER	DAL ®		
System/Organ Class	0.5-2.5 mg per	3-6 mg per	Placebo	
Adverse Reaction	day	day	(N=58)	
	(N=50)	(N=61)		
Eye Disorders				
Vision blurred	4	7	0	
Gastrointestinal Disorders				
Abdominal pain upper	16	13	5	
Nausea	16	13	7	
Vomiting	10	10	5	
Diarrhea	8	7	2	
Dyspepsia	10	3	2	
Stomach discomfort	6	0	2	
General Disorders				
Fatigue	18	30	3	
Metabolism and Nutrition Disorders				
Increased appetite	4	7	2	
Nervous System Disorders				
Sedation	42	56	19	
Dizziness	16	13	5	
Parkinsonism*	6	12	3	
Dystonia*	6	5	0	
Akathisia*	0	8	2	
Psychiatric Disorders				
Anxiety	0	8	3	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Pharyngolaryngeal pain	10	3	5	
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	0	7	2	

Table 12. Adverse Reactions in ≥5% of RISPERDAL[®]-Treated Pediatric Patients (and greater than placebo) with Bipolar Mania in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

 * Parkinsonism includes musculoskeletal stiffness, extrapyramidal disorder, bradykinesia, and nuchal rigidity. Dystonia includes dystonia, laryngospasm, and muscle spasms. Akathisia includes restlessness and akathisia.

<u>Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical</u> <u>Trials - Autistic Disorder</u>

Table 13 lists the adverse reactions reported in 5% or more of RISPERDAL[®]-treated pediatric patients treated for irritability associated with autistic disorder in two 8-week, double-blind, placebo-controlled trials and one 6-week double-blind, placebo-controlled study.

Controlled Trials		
	Percentage of Patients Reporting React	
	RISPERDAL[®]	
System/Organ Class	0.5-4.0 mg/day	Placebo
Adverse Reaction	(N=107)	(N=115)
Gastrointestinal Disorders		
Vomiting	20	17
Constipation	17	6
Dry mouth	10	4
Nausea	8	5
Salivary hypersecretion	7	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	31	9
Pyrexia	16	13
Thirst	7	4
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis	19	9
Rhinitis	9	7
Upper respiratory tract infection	8	3
Investigations		
Weight increased	8	2
Metabolism and Nutrition Disorders		
Increased appetite	44	15
Nervous System Disorders		
Sedation	63	15
Drooling	12	4
Headache	12	10
Tremor	8	1
Dizziness	8	2
Parkinsonism*	8	1
Renal and Urinary Disorders		
Enuresis	16	10
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	17	12
Rhinorrhea	12	10
Nasal congestion	10	4
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash	8	5

Table 13. Adverse Reactions in ≥5% of RISPERDAL®-Treated Pediatric Patients (and greater than placebo) Treated for Irritability Associated with Autistic Disorder in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

*Parkinsonism includes musculoskeletal stiffness, extrapyramidal disorder, muscle rigidity, cogwheel rigidity, and muscle tightness.

Other Adverse Reactions Observed During the Clinical Trial Evaluation of Risperidone The following additional adverse reactions occurred across all placebo-controlled, activecontrolled, and open-label studies of RISPERDAL[®] in adults and pediatric patients.

Blood and Lymphatic System Disorders: anemia, granulocytopenia, neutropenia

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

Ear and Labyrinth Disorders: ear pain, tinnitus

Endocrine Disorders: hyperprolactinemia

Eye Disorders: ocular hyperemia, eye discharge, conjunctivitis, eye rolling, eyelid edema, eye swelling, eyelid margin crusting, dry eye, lacrimation increased, photophobia, glaucoma, visual acuity reduced

Gastrointestinal Disorders: dysphagia, fecaloma, fecal incontinence, gastritis, lip swelling, cheilitis, aptyalism

General Disorders: edema peripheral, thirst, gait disturbance, influenza-like illness, pitting edema, edema, chills, sluggishness, malaise, chest discomfort, face edema, discomfort, generalized edema, drug withdrawal syndrome, peripheral coldness, feeling abnormal

Immune System Disorders: drug hypersensitivity

Infections and Infestations: pneumonia, influenza, ear infection, viral infection, pharyngitis, tonsillitis, bronchitis, eye infection, localized infection, cystitis, cellulitis, otitis media, onychomycosis, acarodermatitis, bronchopneumonia, respiratory tract infection, tracheobronchitis, otitis media chronic

Investigations: body temperature increased, blood prolactin increased, alanine aminotransferase increased, electrocardiogram abnormal, eosinophil count increased, white blood cell count decreased, blood glucose increased, hemoglobin decreased, hematocrit decreased, body temperature decreased, blood pressure decreased, transaminases increased

Metabolism and Nutrition Disorders: decreased appetite, polydipsia, anorexia

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: joint stiffness, joint swelling, musculoskeletal chest pain, posture abnormal, myalgia, neck pain, muscular weakness, rhabdomyolysis

Nervous System Disorders: balance disorder, disturbance in attention, dysarthria, unresponsive to stimuli, depressed level of consciousness, movement disorder, transient ischemic attack, coordination abnormal, cerebrovascular accident, speech disorder, syncope, loss of consciousness, hypoesthesia, tardive dyskinesia, dyskinesia, cerebral ischemia, cerebrovascular disorder, neuroleptic malignant syndrome, diabetic coma, head titubation

Psychiatric Disorders: agitation, blunted affect, confusional state, middle insomnia, nervousness, sleep disorder, listlessness, libido decreased, and anorgasmia

Renal and Urinary Disorders: enuresis, dysuria, pollakiuria, urinary incontinence

Reproductive System and Breast Disorders: menstruation irregular, amenorrhea, gynecomastia, galactorrhea, vaginal discharge, menstrual disorder, erectile dysfunction, retrograde ejaculation, ejaculation disorder, sexual dysfunction, breast enlargement

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: wheezing, pneumonia aspiration, sinus congestion, dysphonia, productive cough, pulmonary congestion, respiratory tract congestion, rales, respiratory disorder, hyperventilation, nasal edema

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: erythema, skin discoloration, skin lesion, pruritus, skin disorder, rash erythematous, rash papular, rash generalized, rash maculopapular, acne, hyperkeratosis, seborrheic dermatitis

Vascular Disorders: hypotension, flushing

Additional Adverse Reactions Reported with RISPERDAL[®] CONSTA[®]

The following is a list of additional adverse reactions that have been reported during the premarketing evaluation of RISPERDAL[®] CONSTA[®], regardless of frequency of occurrence:

Cardiac Disorders: bradycardia

Ear and Labyrinth Disorders: vertigo

Eye Disorders: blepharospasm

Gastrointestinal Disorders: toothache, tongue spasm

General Disorders and Administration Site Conditions: pain

Infections and Infestations: lower respiratory tract infection, infection, gastroenteritis, subcutaneous abscess

Injury and Poisoning: fall

Investigations: weight decreased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased

Musculoskeletal, Connective Tissue, and Bone Disorders: buttock pain

Nervous System Disorders: convulsion, paresthesia

Psychiatric Disorders: depression

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: eczema

Vascular Disorders: hypertension

Discontinuations Due to Adverse Reactions

Schizophrenia - Adults

Approximately 7% (39/564) of RISPERDAL[®]-treated patients in double-blind, placebocontrolled trials discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 4% (10/225) who were receiving placebo. The adverse reactions associated with discontinuation in 2 or more RISPERDAL[®]-treated patients were:

	RISPE	RISPERDAL®		
	2-8 mg/day	>8-16 mg/day	Placebo	
Adverse Reaction	(N=366)	(N=198)	(N=225)	
Dizziness	1.4%	1.0%	0%	
Nausea	1.4%	0%	0%	
Vomiting	0.8%	0%	0%	
Parkinsonism	0.8%	0%	0%	
Somnolence	0.8%	0%	0%	
Dystonia	0.5%	0%	0%	
Agitation	0.5%	0%	0%	
Abdominal pain	0.5%	0%	0%	
Orthostatic hypotension	0.3%	0.5%	0%	
Akathisia	0.3%	2.0%	0%	

 Table 14. Adverse Reactions Associated With Discontinuation in 2 or More RISPERDAL[®]

 Treated Adult Patients in Schizophrenia Trials

Discontinuation for extrapyramidal symptoms (including Parkinsonism, akathisia, dystonia, and tardive dyskinesia) was 1% in placebo-treated patients, and 3.4% in active control-treated patients in a double-blind, placebo- and active-controlled trial.

Schizophrenia - Pediatrics

Approximately 7% (7/106), of RISPERDAL[®]-treated patients discontinued treatment due to an adverse reaction in a double-blind, placebo-controlled trial, compared with 4% (2/54) placebo-treated patients. The adverse reactions associated with discontinuation for at least one
RISPERDAL[®]-treated patient were dizziness (2%), somnolence (1%), sedation (1%), lethargy (1%), anxiety (1%), balance disorder (1%), hypotension (1%), and palpitation (1%).

Bipolar Mania - Adults

In double-blind, placebo-controlled trials with RISPERDAL[®] as monotherapy, approximately 6% (25/448) of RISPERDAL[®]-treated patients discontinued treatment due to an adverse event, compared with approximately 5% (19/424) of placebo-treated patients. The adverse reactions associated with discontinuation in RISPERDAL[®]-treated patients were:

RISPERDAL[®] 1-6 mg/day Placebo **Adverse Reaction** (N=448)(N=424)Parkinsonism 0.4% 0% Lethargy 0.2% 0% Dizziness 0.2% 0% Alanine aminotransferase increased 0.2% 0.2% Aspartate aminotransferase increased 0.2% 0.2%

Table 15.	Adverse Reactions Associated With Discontinuation in 2 or More RISPERDAL®
	Treated Adult Patients in Bipolar Mania Clinical Trials

Bipolar Mania - Pediatrics

In a double-blind, placebo-controlled trial 12% (13/111) of RISPERDAL[®]-treated patients discontinued due to an adverse reaction, compared with 7% (4/58) of placebo-treated patients. The adverse reactions associated with discontinuation in more than one RISPERDAL[®]-treated pediatric patient were nausea (3%), somnolence (2%), sedation (2%), and vomiting (2%).

Autistic Disorder - Pediatrics

In the two 8-week, placebo-controlled trials in pediatric patients treated for irritability associated with autistic disorder (n = 156), one RISPERDAL[®]-treated patient discontinued due to an adverse reaction (Parkinsonism), and one placebo-treated patient discontinued due to an adverse event.

Dose Dependency of Adverse Reactions in Clinical Trials

Extrapyramidal Symptoms

Data from two fixed-dose trials in adults with schizophrenia provided evidence of doserelatedness for extrapyramidal symptoms associated with RISPERDAL[®] treatment.

Two methods were used to measure extrapyramidal symptoms (EPS) in an 8-week trial comparing 4 fixed doses of RISPERDAL[®] (2, 6, 10, and 16 mg/day), including (1) a Parkinsonism score (mean change from baseline) from the Extrapyramidal Symptom Rating Scale, and (2) incidence of spontaneous complaints of EPS:

Table 16.

Dose Groups	Placebo	RISPERDAL [®] 2	RISPERDAL [®] 6	RISPERDAL [®] 10	RISPERDAL [®] 16
		mg	mg	mg	mg
Parkinsonism	1.2	0.9	1.8	2.4	2.6
EPS Incidence	13%	17%	21%	21%	35%

Similar methods were used to measure extrapyramidal symptoms (EPS) in an 8-week trial comparing 5 fixed doses of RISPERDAL[®] (1, 4, 8, 12, and 16 mg/day):

Table 17.

Dose Groups	RISPERDAL [®] 1	RISPERDAL [®] 4	RISPERDAL [®] 8	RISPERDAL [®]	RISPERDAL [®]
	mg	mg	mg	12 mg	16 mg
Parkinsonism	0.6	1.7	2.4	2.9	4.1
EPS Incidence	7%	12%	17%	18%	20%

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.

Other Adverse Reactions

Adverse event data elicited by a checklist for side effects from a large study comparing 5 fixed doses of RISPERDAL[®] (1, 4, 8, 12, and 16 mg/day) were explored for dose-relatedness of adverse events. A Cochran-Armitage Test for trend in these data revealed a positive trend (p<0.05) for the following adverse reactions: somnolence, vision abnormal, dizziness, palpitations, weight increase, erectile dysfunction, ejaculation disorder, sexual function abnormal, fatigue, and skin discoloration.

Changes in Body Weight

Weight gain was observed in short-term, controlled trials and longer-term uncontrolled studies in adult and pediatric patients [see Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6), and Use in Specific Populations (8.4)].

Changes in ECG Parameters

Between-group comparisons for pooled placebo-controlled trials in adults revealed no statistically significant differences between risperidone and placebo in mean changes from baseline in ECG parameters, including QT, QTc, and PR intervals, and heart rate. When all RISPERDAL[®] doses were pooled from randomized controlled trials in several indications, there was a mean increase in heart rate of 1 beat per minute compared to no change for placebo patients. In short-term schizophrenia trials, higher doses of risperidone (8-16 mg/day) were associated with a higher mean increase in heart rate compared to placebo (4-6 beats per minute). In pooled placebo-controlled acute mania trials in adults, there were small decreases in mean heart rate, similar among all treatment groups.

In the two placebo-controlled trials in children and adolescents with autistic disorder (aged 5 - 16 years) mean changes in heart rate were an increase of 8.4 beats per minute in the RISPERDAL[®] groups and 6.5 beats per minute in the placebo group. There were no other notable ECG changes.

In a placebo-controlled acute mania trial in children and adolescents (aged 10 - 17 years), there were no significant changes in ECG parameters, other than the effect of RISPERDAL[®] to transiently increase pulse rate (< 6 beats per minute). In two controlled schizophrenia trials in adolescents (aged 13 - 17 years), there were no clinically meaningful changes in ECG parameters including corrected QT intervals between treatment groups or within treatment groups over time.

6.2 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 always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These adverse reactions include: alopecia, anaphylactic reaction, angioedema, atrial fibrillation, cardiopulmonary arrest, diabetic ketoacidosis in patients with impaired glucose metabolism, dysgeusia, hypoglycemia, hypothermia, ileus, inappropriate antidiuretic hormone secretion, intestinal obstruction, jaundice, mania, pancreatitis, pituitary adenoma, precocious puberty, pulmonary embolism, QT prolongation, sleep apnea syndrome, sudden death, thrombocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura, urinary retention, and water intoxication.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Pharmacokinetic-related Interactions

The dose of RISPERDAL[®] should be adjusted when used in combination with CYP2D6 enzyme inhibitors (e.g., fluoxetine, and paroxetine) and enzyme inducers (e.g., carbamazepine) [see Table 18 and Dosage and Administration (2.5)]. Dose adjustment is not recommended for RISPERDAL[®] when co-administered with ranitidine, cimetidine, amitriptyline, or erythromycin [see Table 18].

Schizophreni	la				
Coadministered Drug	Dosing Schedule		Effect on Active Moiety (Risperidone + 9-		Risperidone Dose Recommendation
			Hydroxy	y-	
			Risperid	lone	
		•	(Ratio)		_
	Coadministered Drug	Risperidone	AUC	Cmax	_
Enzyme (CYP2D6) Inhibitors					
Fluoxetine	20 mg/day	2 or 3 mg twice daily	1.4	1.5	Re-evaluate dosing. Do not exceed 8 mg/day
Paroxetine	10 mg/day	4 mg/day	1.3	-	Re-evaluate dosing. Do
	20 mg/day	4 mg/day	1.6	-	not exceed 8 mg/day
	40 mg/day	4 mg/day	1.8	-	
Enzyme (CYP3A/ PgP inducers) Inducers					
Carbamazepine	573 ± 168 mg/day	3 mg twice daily	0.51	0.55	Titrate dose upwards. Do not exceed twice the patient's usual dose
Enzyme (CYP3A) Inhibitors					
Ranitidine	150 mg twice daily	1 mg single dose	1.2	1.4	Dose adjustment not needed
Cimetidine	400 mg twice daily	1 mg single dose	1.1	1.3	Dose adjustment not needed
Erythromycin	500 mg four times daily	1 mg single dose	1.1	0.94	Dose adjustment not needed
Other Drugs					
Amitriptyline	50 mg twice daily	3 mg twice daily	1.2	1.1	Dose adjustment not needed

 Table 18 Summary of Effect of Coadministered Drugs on Exposure to Active Moiety (Risperidone + 9-Hydroxy-Risperidone) in Healthy Subjects or Patients with Schizonbrenia

*Change relative to reference

Effect of Risperidone on other drugs

Lithium

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

Valproate

Repeated oral doses of 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 RISPERDAL[®]. Dose adjustment for valproate is not recommended.

Digoxin

RISPERDAL[®] (0.25 mg twice daily) did not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of digoxin. Dose adjustment for digoxin is not recommended.

7.2 Pharmacodynamic-related Interactions

Centrally-Acting Drugs and Alcohol

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

Drugs with Hypotensive Effects

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

Levodopa and Dopamine Agonists

 $RISPERDAL^{\mathbb{R}}$ may antagonize the effects of levodopa and dopamine agonists.

<u>Clozapine</u>

Chronic administration of clozapine with $\textsc{RISPERDAL}^{\circledast}$ may decrease the clearance of risperidone.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Risk Summary

Adequate and well controlled studies with RISPERDAL have not been conducted in pregnant women. Neonates exposed to antipsychotic drugs (including RISPERDAL[®]) during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following

delivery. There was no increase in the incidence of malformations in embryo-fetal studies in rats and rabbits at 0.4–6 times MHRD. Increased pup mortality was noted at all doses in peripostnatal studies in rats. RISPERDAL[®] should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor neonates exhibiting extrapyramidal or withdrawal symptoms. Some neonates recover within hours or days without specific treatment; others may require prolonged hospitalization.

Data Human Data

There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder in neonates following in utero exposure to antipsychotics in the third trimester. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

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 RISPERDAL[®] therapy is unknown.

Animal Data

The teratogenic potential of risperidone was studied in three Segment II studies in Sprague-Dawley and Wistar rats (0.63-10 mg/kg or 0.4 to 6 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m² body surface area basis) and in one Segment II study in New Zealand rabbits (0.31-5 mg/kg or 0.4 to 6 times the MRHD on a mg/m² body surface area basis). There were no teratogenic effects in offspring of rats or rabbits given 0.4 to 6 times the MRHD on a mg/m² body surface area basis. In three reproductive studies in rats (two Segment III 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 MRHD on a mg/m² body surface area 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 Segment III study, there was an increase in stillborn rat pups at a dose of 2.5 mg/kg or 1.5 times the MRHD on a mg/m² body surface area basis. In a cross-fostering study in Wistar rats, toxic effects on the fetus or pups were observed, 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. 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 Day 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 MRHD on a mg/m² body surface area basis.

Placental transfer of risperidone occurs in rat pups.

8.2 Labor and Delivery

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

8.3 Nursing Mothers

Risperidone and 9-hydroxyrisperidone are present in human breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from risperidone, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Approved Pediatric Indications

Schizophrenia

The efficacy and safety of RISPERDAL[®] in the treatment of schizophrenia were demonstrated in 417 adolescents, aged 13 - 17 years, in two short-term (6 and 8 weeks, respectively) doubleblind controlled trials [see Indications and Usage (1.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.1)]. Additional safety and efficacy information was also assessed in one long-term (6-month) open-label extension study in 284 of these adolescent patients with schizophrenia.

Safety and effectiveness of RISPERDAL[®] in children less than 13 years of age with schizophrenia have not been established.

Bipolar I Disorder

The efficacy and safety of RISPERDAL[®] in the short-term treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder in 169 children and adolescent patients, aged 10 - 17 years, were demonstrated in one double-blind, placebo-controlled, 3-week trial [see Indications and Usage (1.2), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)].

Safety and effectiveness of $RISPERDAL^{(0)}$ in children less than 10 years of age with bipolar disorder have not been established.

Autistic Disorder

The efficacy and safety of RISPERDAL[#] in the treatment of irritability associated with autistic disorder were established in two 8-week, double-blind, placebo-controlled trials in 156 children and adolescent patients, aged 5 to 16 years [see Indications and Usage (1.3), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.4)]. Additional safety information was also assessed in a long-term study in patients with autistic disorder, or in short- and long-term studies in more than 1200 pediatric patients with psychiatric disorders other than autistic disorder, schizophrenia, or bipolar mania who were of similar age and weight, and who received similar dosages of RISPERDAL[®] as patients treated for irritability associated with autistic disorder.

A third study was a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixeddose study to evaluate the efficacy and safety of a lower than recommended dose of risperidone in subjects 5 to 17 years of age with autistic disorder and associated irritability, and related behavioral symptoms. There were two weight-based, fixed doses of risperidone (high-dose and low-dose). The high dose was 1.25 mg per day for patients weighing 20 to < 45 kg, and it was 1.75 mg per day for patients weighing \geq 45 kg. The low dose was 0.125 mg per day for patients for patients weighing 20 to < 45 kg, and it was 0.175 mg per day for patients weighing \geq 45 kg. The study demonstrated the efficacy of high-dose risperidone, but it did not demonstrate efficacy for low-dose risperidone.

Adverse Reactions in Pediatric Patients

Tardive Dyskinesia

In clinical trials in 1885 children and adolescents treated with RISPERDAL[®], 2 (0.1%) patients were reported to have tardive dyskinesia, which resolved on discontinuation of RISPERDAL[®] treatment [see also Warnings and Precautions (5.4)].

Weight Gain

Weight gain has been observed in children and adolescents during treatment with RISPERDAL[®]. Clinical monitoring of weight is recommended during treatment.

Data derive from short-term placebo-controlled trials and longer-term uncontrolled studies in pediatric patients (ages 5 to 17 years) with schizophrenia, bipolar disorder, autistic disorder, or other psychiatric disorders. In the short-term trials (3 to 8 weeks), the mean weight gain for RISPERDAL[®]-treated patients was 2 kg, compared to 0.6 kg for placebo-treated patients. In these trials, approximately 33% of the RISPERDAL[®] group had weight gain \geq 7%, compared to 7% in the placebo group. In longer-term, uncontrolled, open-label pediatric studies, the mean weight gain was 5.5 kg at Week 24 and 8 kg at Week 48 [see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)].

Somnolence

Somnolence was frequently observed in placebo-controlled clinical trials of pediatric patients with autistic disorder. Most cases were mild or moderate in severity. These events were most often of early onset with peak incidence occurring during the first two weeks of treatment, and transient with a median duration of 16 days. Somnolence was the most commonly observed adverse reaction in the clinical trial of bipolar disorder in children and adolescents, as well as in the schizophrenia trials in adolescents. As was seen in the autistic disorder trials, these adverse reactions were most often of early onset and transient in duration [see Adverse Reactions (6.1 and 6.2)]. Patients experiencing persistent somnolence may benefit from a change in dosing regimen [see Dosage and Administration (2.1, 2.2, and 2.3)].

Hyperprolactinemia

RISPERDAL[®] has been shown to elevate prolactin levels in children and adolescents as well as in adults *[see Warnings and Precautions (5.6)]*. In double-blind, placebo-controlled studies of up to 8 weeks duration in children and adolescents (aged 5 to 17 years) with autistic disorder or psychiatric disorders other than autistic disorder, schizophrenia, or bipolar mania, 49% of patients who received RISPERDAL[®] had elevated prolactin levels compared to 2% of patients who received placebo. Similarly, in placebo-controlled trials in children and adolescents (aged 10 to 17 years) with bipolar disorder, or adolescents (aged 13 to 17 years) with schizophrenia, 82–87% of patients who received RISPERDAL[®] had elevated levels of prolactin compared to 3-7% of patients on placebo. Increases were dose-dependent and generally greater in females than in males across indications.

In clinical trials in 1885 children and adolescents, galactorrhea was reported in 0.8% of RISPERDAL[®]-treated patients and gynecomastia was reported in 2.3% of RISPERDAL[®]-treated patients.

Growth and Sexual Maturation

The long-term effects of $RISPERDAL^{\$}$ on growth and sexual maturation have not been fully evaluated in children and adolescents.

Juvenile Animal Studies

Juvenile dogs were treated for 40 weeks with oral risperidone doses of 0.31, 1.25, or 5 mg/kg/day. Decreased bone length and density were seen, with a no-effect dose of 0.31 mg/kg/day. This dose produced plasma levels (AUC) of risperidone plus its active metabolite paliperidone (9-hydroxy-risperidone) which were similar to those in children and adolescents receiving the maximum recommended human dose (MRHD) of 6 mg/day. In addition, a delay in sexual maturation was seen at all doses in both males and females. The above effects showed little or no reversibility in females after a 12 week drug-free recovery period.

In a study in which juvenile rats were treated with oral risperidone from days 12 to 50 of age, a reversible impairment of performance in a test of learning and memory was seen, in females only, with a no-effect dose of 0.63 mg/kg/day. This dose produced plasma levels (AUC) of risperidone plus paliperidone about half those observed in humans at the MRHD. No other consistent effects on neurobehavioral or reproductive development were seen up to the highest testable dose (1.25 mg/kg/day). This dose produced plasma levels (AUC) of risperidone plus paliperidone which were about two thirds of those observed in humans at the MRHD.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of RISPERDAL[®] in the treatment of schizophrenia did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether or not they respond differently than younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between elderly and younger patients. In general, a lower starting dose is recommended for an elderly patient, reflecting a decreased pharmacokinetic clearance in the elderly, as well as a greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [see Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.4, 2.5)]. While elderly patients exhibit a greater tendency to orthostatic hypotension, its risk in the elderly may be minimized by limiting the initial dose to 0.5 mg twice daily followed by careful titration [see Warnings and Precautions (5.7)]. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients for whom this is of concern.

This drug is substantially excreted by the kidneys, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function [see Dosage and Administration (2.4)].

8.6 Renal Impairment

In patients with moderate to severe (Clcr 59 to 15 mL/min) renal disease, clearance of the sum of risperidone and its active metabolite decreased by 60%, compared to young healthy subjects. RISPERDAL[®] doses should be reduced in patients with renal disease [see Dosage and Administration (2.4)].

8.7 Hepatic Impairment

While the pharmacokinetics of risperidone 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. RISPERDAL[®] doses should be reduced in patients with liver disease [see Dosage and Administration (2.4)].

8.8 Patients with Parkinson's Disease or Lewy Body Dementia

Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies can experience increased sensitivity to RISPERDAL[®]. Manifestations can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, extrapyramidal symptoms, and clinical features consistent with neuroleptic malignant syndrome.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

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

9.2 Abuse

RISPERDAL[®] has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse. While the clinical trials did not reveal any tendency for any drug-seeking behavior, these observations were not systematic and it is not possible to predict on the basis of this limited experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be observed closely for signs of RISPERDAL[®] misuse or abuse (e.g., development of tolerance, increases in dose, drug-seeking behavior).

9.3 Dependence

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

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

Premarketing experience included eight reports of acute RISPERDAL[®] overdosage 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 includes reports of acute RISPERDAL[®] overdosage, 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 RISPERDAL[®] overdose include prolonged QT interval and convulsions. Torsade de pointes has been reported in association with combined overdose of RISPERDAL[®] and paroxetine.

10.2 Management of Overdosage

For the most up to date information on the management of RISPERDAL[®] overdosage, contact a certified poison control center (1-800-222-1222 or www.poison.org). Provide supportive care including close medical supervision and monitoring. Treatment should consist of general measures employed in the management of overdosage with any drug. Consider the possibility of multiple drug overdosage. Ensure an adequate airway, oxygenation, and ventilation. Monitor cardiac rhythm and vital signs. Use supportive and symptomatic measures. There is no specific antidote to RISPERDAL[®].

11 DESCRIPTION

 $RISPERDAL^{(B)}$ contains risperidone, an atypical antipsychotic 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 a white to slightly beige powder. It is practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, and soluble in methanol and 0.1 N HCl.

RISPERDAL[®] Tablets are for oral administration and available in 0.25 mg (dark yellow), 0.5 mg (red-brown), 1 mg (white), 2 mg (orange), 3 mg (yellow), and 4 mg (green) strengths. RISPERDAL[®] tablets contain the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, hypromellose, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, propylene glycol, sodium lauryl sulfate, and starch (corn). The 0.25 mg, 0.5 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg tablets also contain talc and titanium dioxide. The 0.25 mg tablets contain yellow iron oxide; the 0.5 mg tablets contain red iron oxide; the 2 mg tablets contain FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake; the 3 mg and 4 mg tablets contain D&C Yellow No. 10; the 4 mg tablets contain FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake.

RISPERDAL[®] is also available as a 1 mg/mL oral solution. RISPERDAL[®] Oral Solution contains the following inactive ingredients: tartaric acid, benzoic acid, sodium hydroxide, and purified water.

RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets are available in 0.5 mg (light coral), 1 mg (light coral), 2 mg (coral), 3 mg (coral), and 4 mg (coral) strengths. RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets contain the following inactive ingredients: Amberlite[®] resin, gelatin, mannitol, glycine, simethicone, carbomer, sodium hydroxide, aspartame, red ferric oxide, and peppermint oil. In addition, the 2 mg, 3 mg, and 4 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets contain xanthan gum.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of RISPERDAL[®], in schizophrenia, is unknown. However, it has been proposed that the drug's therapeutic activity in schizophrenia could be mediated through a combination of dopamine Type 2 (D_2) and serotonin Type 2 (5HT₂) receptor antagonism. The clinical effect from RISPERDAL[®] results from the combined concentrations of risperidone and

its major metabolite, 9-hydroxyrisperidone [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Antagonism at receptors other than D_2 and 5HT₂ [see Clinical Pharmacology (12.1)] may explain some of the other effects of RISPERDAL[®].

12.2 Pharmacodynamics

RISPERDAL[®] is a selective monoaminergic antagonist with high affinity (Ki of 0.12 to 7.3 nM) for the serotonin Type 2 (5HT₂), dopamine Type 2 (D₂), α_1 and α_2 adrenergic, and H₁ histaminergic receptors. RISPERDAL[®] acts as an antagonist at other receptors, but with lower potency. RISPERDAL[®] has low to moderate affinity (Ki of 47 to 253 nM) for the serotonin 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, and 5HT_{1A} receptors, weak affinity (Ki 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 β_1 and β_2 adrenergic receptors.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Risperidone is well absorbed. The absolute oral bioavailability of risperidone is 70% (CV=25%). The relative oral bioavailability of risperidone from a tablet is 94% (CV=10%) when compared to a solution.

Pharmacokinetic studies showed that RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets and RISPERDAL[®] Oral Solution are bioequivalent to RISPERDAL[®] Tablets.

Plasma concentrations of risperidone, its major metabolite, 9-hydroxyrisperidone, and risperidone plus 9-hydroxyrisperidone are dose proportional over the dosing range of 1 to 16 mg daily (0.5 to 8 mg twice daily). Following oral administration of solution or tablet, mean peak plasma concentrations of risperidone occurred at about 1 hour. Peak concentrations of 9-hydroxyrisperidone occurred at about 3 hours in extensive metabolizers, and 17 hours in poor metabolizers. Steady-state concentrations of risperidone are reached in 1 day in extensive metabolizers. Steady-state concentrations of 9-hydroxyrisperidone are reached in 5-6 days (measured in extensive metabolizers).

Food Effect

Food does not affect either the rate or extent of absorption of risperidone. Thus, RISPERDAL[®] can be given with or without meals.

Distribution

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%, 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 (10mcg/mL) caused only a slight increase in the free fraction of risperidone at 10 ng/mL and 9-hydroxyrisperidone at 50 ng/mL, changes of unknown clinical significance.

<u>Metabolism</u>

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.

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)]. This occurs with quinidine, giving essentially all recipients a risperidone pharmacokinetic profile typical of poor metabolizers. The therapeutic benefits and adverse effects of risperidone in patients receiving quinidine have not been evaluated, but observations in a modest number ($n\cong70$) of poor metabolizers given RISPERDAL[®] do not suggest important differences between poor and extensive metabolizers. Second, co-administration of known enzyme inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, rifampin, and phenobarbital) with RISPERDAL[®] may cause a decrease in the combined plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone [see Drug Interactions (7)]. 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)].

In vitro studies indicate that risperidone is a relatively weak inhibitor of CYP 2D6. Therefore, RISPERDAL[®] is not expected to substantially inhibit the clearance of drugs that are metabolized

by this enzymatic pathway. In drug interaction studies, RISPERDAL[®] did not significantly affect the pharmacokinetics of donepezil and galantamine, which are metabolized by CYP 2D6.

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

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 was 3 hours (CV=30%) in extensive metabolizers and 20 hours (CV=40%) in poor metabolizers. The apparent half-life of 9-hydroxyrisperidone was about 21 hours (CV=20%) in extensive metabolizers and 30 hours (CV=25%) in poor metabolizers. The pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone combined, after single and multiple doses, were similar in extensive and poor metabolizers, with an overall mean elimination half-life of about 20 hours.

Drug-Drug Interaction Studies

[See Drug Interactions (7)].

<u>Specific Populations</u> Renal and Hepatic Impairment [See Use in Specific Populations (8.6 and 8.7)].

Elderly

In healthy elderly subjects, renal clearance of both risperidone and 9-hydroxyrisperidone was decreased, and elimination half-lives were prolonged compared to young healthy subjects. Dosing should be modified accordingly in the elderly patients [see Use in Specific Populations (8.5)].

Pediatric

The pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in children were similar to those in adults after correcting for the difference in body weight.

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 corrected for body weight or not) or race.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were conducted in Swiss albino mice and Wistar rats. Risperidone was administered in the diet at doses of 0.63 mg/kg, 2.5 mg/kg, and 10 mg/kg for 18 months to mice and for 25 months to rats. These doses are equivalent to approximately 2, 9, and 38 times the maximum recommended human dose (MRHD) for schizophrenia of 16 mg/day on a mg/kg basis or 0.2, 0.75, and 3 times the MRHD (mice) or 0.4, 1.5, and 6 times the MRHD (rats) on a mg/m² body surface basis. A maximum tolerated dose was not achieved in male mice. There were statistically significant increases in pituitary gland adenomas, endocrine pancreas adenomas, and mammary gland adenocarcinomas. The table below summarizes the multiples of the human dose on a mg/m² (mg/kg) basis at which these tumors occurred.

			Multiples of Maximum Human Dose in mg/m ² (mg/kg)	
Tumor Type	Species	Sex	Lowest Effect	Highest No-Effect
			Level	Level
Pituitary adenomas	mouse	female	0.75 (9.4)	0.2 (2.4)
Endocrine pancreas adenomas	rat	male	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)
Mammary gland adenocarcinomas	mouse	female	0.2 (2.4)	none
	rat	female	0.4 (2.4)	none
	rat	male	6.0 (37.5)	1.5 (9.4)
Mammary gland neoplasm, Total	rat	male	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)

Antipsychotic drugs have been shown to chronically elevate prolactin levels in rodents. Serum prolactin levels were not measured during the risperidone carcinogenicity studies; however, measurements during subchronic toxicity studies showed that risperidone elevated serum prolactin levels 5-6 fold in mice and rats at the same doses used in the carcinogenicity studies. An increase in mammary, pituitary, and endocrine pancreas neoplasms has been found in rodents after chronic administration of other antipsychotic drugs and is considered to be prolactin-mediated. The relevance for human risk of the findings of prolactin-mediated endocrine tumors in rodents is unknown *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Mutagenesis

No evidence of mutagenic or clastogenic potential for risperidone was found in the Ames gene mutation test, the mouse lymphoma assay, the *in vitro* rat hepatocyte DNA-repair assay, the *in vivo* micronucleus test in mice, the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila*, or the chromosomal aberration test in human lymphocytes or Chinese hamster ovary cells.

Impairment of Fertility

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

13.2 Animal Toxicology

Juvenile dogs were treated for 40 weeks with oral risperidone doses of 0.31, 1.25, or 5 mg/kg/day. Decreased bone length and density were observed with a no-effect dose of 0.31 mg/kg/day. This dose produced plasma AUC levels of risperidone plus its active metabolite paliperidone (9-hydroxy-risperidone) which were similar to those in children and adolescents receiving the maximum recommended human dose (MRHD) of 6 mg/day. In addition, a delay in sexual maturation was seen at all doses in both males and females. The above effects showed little or no reversibility in females after a 12 week drug-free recovery period.

In a study in which juvenile rats were treated with oral risperidone from days 12 to 50 of age, a reversible impairment of performance in a test of learning and memory was observed in females only with a no-effect dose of 0.63 mg/kg/day. This dose produced plasma AUC levels of risperidone plus paliperidone about half those observed in humans at the MRHD. No other consistent effects on neurobehavioral or reproductive development were seen up to the highest testable dose of 1.25 mg/kg/day. This dose produced plasma AUC levels of risperidone plus paliperidone which were about two thirds of those observed in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES 14.1 Schizophrenia

Adults

Short-Term Efficacy

The efficacy of RISPERDAL[®] in the treatment of schizophrenia was established in four short-term (4- to 8-week) controlled trials of psychotic inpatients who met DSM-III-R criteria for schizophrenia.

Several instruments were used for assessing psychiatric signs and symptoms in these studies, among them the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), a multi-item inventory of general psychopathology traditionally used to evaluate the effects of drug treatment in schizophrenia. The BPRS psychosis cluster (conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness, and unusual thought content) is considered a particularly useful subset for assessing actively psychotic schizophrenic patients. A second traditional assessment, the Clinical Global Impression (CGI), reflects the impression of a skilled observer, fully familiar with the manifestations of schizophrenia, about the overall clinical state of the patient. In addition, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Scale for Assessing Negative Symptoms (SANS) were employed.

The results of the trials follow:

- (1) In a 6-week, placebo-controlled trial (n=160) involving titration of RISPERDAL[®] in doses up to 10 mg/day (twice-daily schedule), RISPERDAL[®] was generally superior to placebo on the BPRS total score, on the BPRS psychosis cluster, and marginally superior to placebo on the SANS.
- (2) In an 8-week, placebo-controlled trial (n=513) involving 4 fixed doses of RISPERDAL[®] (2 mg/day, 6 mg/day, 10 mg/day, and 16 mg/day, on a twice-daily schedule), all 4 RISPERDAL[®] groups were generally superior to placebo on the BPRS total score, BPRS psychosis cluster, and CGI severity score; the 3 highest RISPERDAL[®] dose groups were generally superior to placebo on the PANSS negative subscale. The most consistently positive responses on all measures were seen for the 6 mg dose group, and there was no suggestion of increased benefit from larger doses.
- (3) In an 8-week, dose comparison trial (n=1356) involving 5 fixed doses of RISPERDAL[®] (1 mg/day, 4 mg/day, 8 mg/day, 12 mg/day, and 16 mg/day, on a twice-daily schedule), the four highest RISPERDAL[®] dose groups were generally superior to the 1 mg RISPERDAL[®] dose group on BPRS total score, BPRS psychosis cluster, and CGI severity score. None

of the dose groups were superior to the 1 mg group on the PANSS negative subscale. The most consistently positive responses were seen for the 4 mg dose group.

(4) In a 4-week, placebo-controlled dose comparison trial (n=246) involving 2 fixed doses of RISPERDAL[®] (4 and 8 mg/day on a once-daily schedule), both RISPERDAL[®] dose groups were generally superior to placebo on several PANSS measures, including a response measure (>20% reduction in PANSS total score), PANSS total score, and the BPRS psychosis cluster (derived from PANSS). The results were generally stronger for the 8 mg than for the 4 mg dose group.

Long-Term Efficacy

In a longer-term trial, 365 adult outpatients predominantly meeting DSM-IV criteria for schizophrenia and who had been clinically stable for at least 4 weeks on an antipsychotic medication were randomized to RISPERDAL[®] (2-8 mg/day) or to an active comparator, for 1 to 2 years of observation for relapse. Patients receiving RISPERDAL[®] experienced a significantly longer time to relapse over this time period compared to those receiving the active comparator.

Pediatrics

The efficacy of RISPERDAL[®] in the treatment of schizophrenia in adolescents aged 13–17 years was demonstrated in two short-term (6 and 8 weeks), double-blind controlled trials. All patients met DSM-IV diagnostic criteria for schizophrenia and were experiencing an acute episode at time of enrollment. In the first trial (study #1), patients were randomized into one of three treatment groups: RISPERDAL[®] 1-3 mg/day (n = 55, mean modal dose = 2.6 mg), RISPERDAL[®] 4-6 mg/day (n = 51, mean modal dose = 5.3 mg), or placebo (n = 54). In the second trial (study #2), patients were randomized to either RISPERDAL[®] 0.15-0.6 mg/day (n = 132, mean modal dose = 0.5 mg) or RISPERDAL[®] 1.5–6 mg/day (n = 125, mean modal dose = 4 mg). In all cases, study medication was initiated at 0.5 mg/day (with the exception of the 0.15-0.6 mg/day group in study #2, where the initial dose was 0.05 mg/day) and titrated to the target dosage range by approximately Day 7. Subsequently, dosage was increased to the maximum tolerated dose within the target dose range by Day 14. The primary efficacy variable in all studies was the mean change from baseline in total PANSS score.

Results of the studies demonstrated efficacy of RISPERDAL[®] in all dose groups from 1-6 mg/day compared to placebo, as measured by significant reduction of total PANSS score. The efficacy on the primary parameter in the 1-3 mg/day group was comparable to the 4-6 mg/day group in study #1, and similar to the efficacy demonstrated in the 1.5–6 mg/day group in study #2. In study #2, the efficacy in the 1.5-6 mg/day group was statistically

significantly greater than that in the 0.15-0.6 mg/day group. Doses higher than 3 mg/day did not reveal any trend towards greater efficacy.

14.2 Bipolar Mania - Monotherapy

<u>Adults</u>

The efficacy of RISPERDAL[®] in the treatment of acute manic or mixed episodes was established in two short-term (3-week) placebo-controlled trials in patients who met the DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder with manic or mixed episodes. These trials included patients with or without psychotic features.

The primary rating instrument used for assessing manic symptoms in these trials was the Young Mania Rating Scale (YMRS), an 11-item clinician-rated scale traditionally used to assess the degree of manic symptomatology (irritability, disruptive/aggressive behavior, sleep, elevated mood, speech, increased activity, sexual interest, language/thought disorder, thought content, appearance, and insight) in a range from 0 (no manic features) to 60 (maximum score). The primary outcome in these trials was change from baseline in the YMRS total score. The results of the trials follow:

- (1) In one 3-week placebo-controlled trial (n=246), limited to patients with manic episodes, which involved a dose range of RISPERDAL[®] 1-6 mg/day, once daily, starting at 3 mg/day (mean modal dose was 4.1 mg/day), RISPERDAL[®] was superior to placebo in the reduction of YMRS total score.
- (2) In another 3-week placebo-controlled trial (n=286), which involved a dose range of 1-6 mg/day, once daily, starting at 3 mg/day (mean modal dose was 5.6 mg/day), RISPERDAL[®] was superior to placebo in the reduction of YMRS total score.

Pediatrics

The efficacy of RISPERDAL[®] in the treatment of mania in children or adolescents with Bipolar I disorder was demonstrated in a 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial including patients ranging in ages from 10 to 17 years who were experiencing a manic or mixed episode of bipolar I disorder. Patients were randomized into one of three treatment groups: RISPERDAL[®] 0.5-2.5 mg/day (n = 50, mean modal dose = 1.9 mg), RISPERDAL[®] 3-6 mg/day (n = 61, mean modal dose = 4.7 mg), or placebo (n = 58). In all cases, study medication was initiated at 0.5 mg/day and titrated to the target dosage range by Day 7, with further increases in dosage to the maximum tolerated dose within the targeted dose range by Day 10. The primary rating instrument used for assessing efficacy in this study was the mean change from baseline in the total YMRS score.

Results of this study demonstrated efficacy of RISPERDAL[®] in both dose groups compared with placebo, as measured by significant reduction of total YMRS score. The efficacy on the primary parameter in the 3-6 mg/day dose group was comparable to the 0.5-2.5 mg/day dose group. Doses higher than 2.5 mg/day did not reveal any trend towards greater efficacy.

14.3 Bipolar Mania – Adjunctive Therapy with Lithium or Valproate

The efficacy of RISPERDAL[®] with concomitant lithium or valproate in the treatment of acute manic or mixed episodes was established in one controlled trial in adult patients who met the DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder. This trial included patients with or without psychotic features and with or without a rapid-cycling course.

- (1) In this 3-week placebo-controlled combination trial, 148 in- or outpatients on lithium or valproate therapy with inadequately controlled manic or mixed symptoms were randomized to receive RISPERDAL[®], placebo, or an active comparator, in combination with their original therapy. RISPERDAL[®], in a dose range of 1-6 mg/day, once daily, starting at 2 mg/day (mean modal dose of 3.8 mg/day), combined with lithium or valproate (in a therapeutic range of 0.6 mEq/L to 1.4 mEq/L or 50 mcg/mL to 120 mcg/mL, respectively) was superior to lithium or valproate alone in the reduction of YMRS total score.
- (2) In a second 3-week placebo-controlled combination trial, 142 in- or outpatients on lithium, valproate, or carbamazepine therapy with inadequately controlled manic or mixed symptoms were randomized to receive RISPERDAL[®] or placebo, in combination with their original therapy. RISPERDAL[®], in a dose range of 1-6 mg/day, once daily, starting at 2 mg/day (mean modal dose of 3.7 mg/day), combined with lithium, valproate, or carbamazepine (in therapeutic ranges of 0.6 mEq/L to 1.4 mEq/L for lithium, 50 mcg/mL to 125 mcg/mL for valproate, or 4-12 mcg/mL for carbamazepine, respectively) was not superior to lithium, valproate, or carbamazepine alone in the reduction of YMRS total score. A possible explanation for the failure of this trial was induction of risperidone and 9-hydroxyrisperidone clearance by carbamazepine, leading to subtherapeutic levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone.

14.4 Irritability Associated with Autistic Disorder

Short-Term Efficacy

The efficacy of RISPERDAL[®] in the treatment of irritability associated with autistic disorder was established in two 8-week, placebo-controlled trials in children and adolescents (aged 5 to 16 years) who met the DSM-IV criteria for autistic disorder. Over 90% of these subjects were under 12 years of age and most weighed over 20 kg (16-104.3 kg).

Efficacy was evaluated using two assessment scales: the Aberrant Behavior Checklist (ABC) and the Clinical Global Impression - Change (CGI-C) scale. The primary outcome measure in both trials was the change from baseline to endpoint in the Irritability subscale of the ABC (ABC-I). The ABC-I subscale measured the emotional and behavioral symptoms of autism, including aggression towards others, deliberate self-injuriousness, temper tantrums, and quickly changing moods. The CGI-C rating at endpoint was a co-primary outcome measure in one of the studies.

The results of these trials are as follows:

- (1) In one of the 8-week, placebo-controlled trials, children and adolescents with autistic disorder (n=101), aged 5 to 16 years, received twice daily doses of placebo or RISPERDAL[#] 0.5-3.5 mg/day on a weight-adjusted basis. RISPERDAL[#], starting at 0.25 mg/day or 0.5 mg/day depending on baseline weight (< 20 kg and ≥ 20 kg, respectively) and titrated to clinical response (mean modal dose of 1.9 mg/day, equivalent to 0.06 mg/kg/day), significantly improved scores on the ABC-I subscale and on the CGI-C scale compared with placebo.</p>
- (2) In the other 8-week, placebo-controlled trial in children with autistic disorder (n=55), aged 5 to 12 years, RISPERDAL[#] 0.02 to 0.06 mg/kg/day given once or twice daily, starting at 0.01 mg/kg/day and titrated to clinical response (mean modal dose of 0.05 mg/kg/day, equivalent to 1.4 mg/day), significantly improved scores on the ABC-I subscale compared with placebo.

A third trial was a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixeddose study to evaluate the efficacy and safety of a lower than recommended dose of risperidone in subjects (N=96) 5 to 17 years of age with autistic disorder (defined by DSM-IV criteria) and associated irritability and related behavioral symptoms. Approximately 77% of patients were younger than 12 years of age (mean age = 9), and 88% were male. Most patients (73%) weighed less than 45 kg (mean weight = 40 kg). Approximately 90% of patients were antipsychotic-naïve before entering the study.

There were two weight-based, fixed doses of risperidone (high-dose and low-dose). The high dose was 1.25 mg per day for patients weighing 20 to < 45 kg, and it was 1.75 mg per day for patients weighing \geq 45 kg. The low dose was 0.125 mg per day for patients weighing 20 to < 45 kg, and it was 0.175 mg per day for patients weighing \geq 45 kg. The dose was administered once daily in the morning, or in the evening if sedation occurred.

The primary efficacy endpoint was the mean change in the Aberrant Behavior Checklist – Irritability subscale (ABC-I) score from baseline to the end of Week 6. The study demonstrated

the efficacy of high-dose risperidone, as measured by the mean change in ABC-I score. It did not demonstrate efficacy for low-dose risperidone. The mean baseline ABC-I scores were 29 in the placebo group (n = 35), 27 in the risperidone low-dose group (n = 30), and 28 in the risperidone high-dose group (n = 31). The mean changes in ABC-I scores were -3.5, -7.4, and -12.4 in the placebo, low-dose, and high-dose group respectively. The results in the high-dose group were statistically significant (p < 0.001) but not in the low-dose group (p=0.164).

Long-Term Efficacy

Following completion of the first 8-week double-blind study, 63 patients entered an open-label study extension where they were treated with RISPERDAL[®] for 4 or 6 months (depending on whether they received RISPERDAL[®] or placebo in the double-blind study). During this open-label treatment period, patients were maintained on a mean modal dose of RISPERDAL[®] of 1.8-2.1 mg/day (equivalent to 0.05 - 0.07 mg/kg/day).

Patients who maintained their positive response to RISPERDAL[®] (response was defined as \geq 25% improvement on the ABC-I subscale and a CGI-C rating of 'much improved' or 'very much improved') during the 4-6 month open-label treatment phase for about 140 days, on average, were randomized to receive RISPERDAL[®] or placebo during an 8-week, double-blind withdrawal study (n=39 of the 63 patients). A pre-planned interim analysis of data from patients who completed the withdrawal study (n=32), undertaken by an independent Data Safety Monitoring Board, demonstrated a significantly lower relapse rate in the RISPERDAL[®] group compared with the placebo group. Based on the interim analysis results, the study was terminated due to demonstration of a statistically significant effect on relapse prevention. Relapse was defined as \geq 25% worsening on the most recent assessment of the ABC-I subscale (in relation to baseline of the randomized withdrawal phase).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING 16.1 How Supplied

RISPERDAL[®] (risperidone) Tablets

RISPERDAL[®] (risperidone) Tablets are imprinted ["]JANSSEN["] on one side and either "Ris 0.25", "Ris 0.5", "R1", "R2", "R3", or "R4" according to their respective strengths.

0.25 mg dark yellow, capsule-shaped tablets: bottles of 60 NDC 50458-301-04, bottles of 500 NDC 50458-301-50, and hospital unit dose blister packs of 100 NDC 50458-301-01.

0.5 mg red-brown, capsule-shaped tablets: bottles of 60 NDC 50458-302-06, bottles of 500 NDC 50458-302-50, and hospital unit dose blister packs of 100 NDC 50458-302-01.

1 mg white, capsule-shaped tablets: bottles of 60 NDC 50458-300-06, bottles of 500 NDC 50458-300-50, and hospital unit dose blister packs of 100 NDC 50458-300-01.

2 mg orange, capsule-shaped tablets: bottles of 60 NDC 50458-320-06, bottles of 500 NDC 50458-320-50, and hospital unit dose blister packs of 100 NDC 50458-320-01.

3 mg yellow, capsule-shaped tablets: bottles of 60 NDC 50458-330-06, bottles of 500 NDC 50458-330-50, and hospital unit dose blister packs of 100 NDC 50458-330-01.

4 mg green, capsule-shaped tablets: bottles of 60 NDC 50458-350-06 and hospital unit dose blister packs of 100 NDC 50458-350-01.

RISPERDAL[®] (risperidone) Oral Solution

RISPERDAL[®] (risperidone) 1 mg/mL Oral Solution (NDC 50458-305-03) is supplied in 30 mL bottles with a calibrated (in milligrams and milliliters) pipette. The minimum calibrated volume is 0.25 mL, while the maximum calibrated volume is 3 mL.

RISPERDAL[®] M-TAB[®] (risperidone) Orally Disintegrating Tablets

RISPERDAL[®] M-TAB[®] (risperidone) Orally Disintegrating Tablets are etched on one side with "R0.5", "R1", "R2", "R3", or "R4" according to their respective strengths. RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets 0.5 mg, 1 mg, and 2 mg are packaged in blister packs of 4 (2 X 2) tablets. Orally Disintegrating Tablets 3 mg and 4 mg are packaged in a child-resistant pouch containing a blister with 1 tablet.

0.5 mg light coral, round, biconvex tablets: 7 blister packages (4 tablets each) per box, NDC 50458-395-28, and long-term care blister packaging of 30 tablets NDC 50458-395-30.

1 mg light coral, square, biconvex tablets: 7 blister packages (4 tablets each) per box, NDC 50458-315-28, and long-term care blister packaging of 30 tablets NDC 50458-315-30.

2 mg coral, square, biconvex tablets: 7 blister packages (4 tablets each) per box, NDC 50458-325-28.

3 mg coral, round, biconvex tablets: 28 blisters per box, NDC 50458-335-28.

4 mg coral, round, biconvex tablets: 28 blisters per box, NDC 50458-355-28.

16.2 Storage and Handling

RISPERDAL[®] Tablets should be stored at controlled room temperature 15°-25°C (59°-77°F). Protect from light and moisture.

RISPERDAL[®] 1 mg/mL Oral Solution should be stored at controlled room temperature 15°-25°C (59°-77°F). Protect from light and freezing.

RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets should be stored at controlled room temperature 15°-25°C (59°-77°F).

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[®] and their caregivers:

17.1 Orthostatic Hypotension

Advise patients and caregivers about the risk of orthostatic hypotension, especially during the period of initial dose titration [see Warnings and Precautions (5.7)].

17.2 Interference with Cognitive and Motor Performance

Inform patients and caregivers that RISPERDAL[®] has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. Advise caution about operating hazardous machinery, including automobiles, until patients are reasonably certain that RISPERDAL[®] therapy does not affect them adversely *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

17.3 Pregnancy

Advise patients and caregivers to notify their physician if the patient becomes pregnant or intends to become pregnant during therapy [see Use in Specific Populations (8.1)].

17.4 Nursing

Inform patients and caregivers that risperidone and its active metabolite are present in human breast milk; there is a potential for serious adverse reactions from RISPERDAL[®] in nursing infants. Advise patients that the decision whether to discontinue nursing or to discontinue the RISPERDAL[®] should take into account the importance of the drug to the patient [see Use in Specific Populations (8.3)].

17.5 Concomitant Medication

Advise patients and caregivers to inform their physicians if the patient is taking, or plans to take, any prescription or over-the-counter drugs, because there is a potential for interactions [see Drug Interactions (7)].

17.6 Alcohol

Advise patients to avoid alcohol while taking RISPERDAL[®] [see Drug Interactions (7.2)].

17.7 Phenylketonurics

Inform patients with Phenylketonuria and caregivers that RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets contain phenylalanine. Phenylalanine is a component of aspartame. Each 4 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.84 mg phenylalanine; each 3 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.63 mg phenylalanine; each 2 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.42 mg phenylalanine; each 1 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.42 mg phenylalanine; and each 0.5 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.28 mg phenylalanine; and each 0.5 mg RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablet contains 0.14 mg phenylalanine [*see Warnings and Precautions (5.14)*].

17.8 Metabolic Changes

Inform patients and caregivers that treatment with RISPERDAL[®] can be associated with hyperglycemia and diabetes mellitus, dyslipidemia, and weight gain [see Warnings and Precautions (5.5)].

17.9 Tardive Dyskinesia

Inform patients and caregivers about the risk of tardive dyskinesia [see Warnings and Precautions (5.4)].

<u>RISPERDAL[®] Tablets</u> Active ingredient is made in Ireland Finished product is manufactured by: Janssen Ortho, LLC Gurabo, Puerto Rico 00778

<u>RISPERDAL[®] Oral Solution</u> Finished product is manufactured by: Janssen Pharmaceutica NV Beerse, Belgium

RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets

Active ingredient is made in Ireland Finished product is manufactured by: Janssen Ortho, LLC Gurabo, Puerto Rico 00778 RISPERDAL[®] Tablets, RISPERDAL[®] M-TAB[®] Orally Disintegrating Tablets, and RISPERDAL[®] Oral Solution are manufactured for: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560

Revised April 2014 [©] Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2007

処方情報の重要事項 本重要事項にはRISPERDAL[®]を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。 RISPERDAL[®]の全処方情報を参照のこと。 RISPERDAL[®](リスペリドン)錠,経口用 RISPERDAL[®](リスペリドン)内用液

RISPERDAL[®]M-TAB[®](リスペリドン)口腔内崩壊錠,米国における初回承認:1993

警告:認知症に関連した精神病症状を有する髙齢患者での死亡率の上昇

枠囲み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。

・RISPERDAL[®]は、認知症に関連した精神病症状を有する患者への使用について承認を得ていない。(5.1)

- 統合失調症治療(1.1)
- 双極 I 型障害に関連する急性の躁病エピソード又は混合エピソードの治療に対する、単独療法又はリチウム若しくはバルプロ酸を用いた補助療法(1.2)
- ・ 自閉症性障害に関連する易刺激性の治療(1.3)

• 准天1日以子里,			
	初回投与量	目標用量	有効量範囲
統合失調症:成人(2.1)	2 mg	$4 \sim 8 \text{ mg}$	4~16 mg
統合失調症:青年(2.1)	0.5 mg	3 mg	1~6 mg
双極性躁病:成人(2.2)	2~3 mg	1~6 mg	1~6 mg
双極性躁病:小児及び青年(2.2)	0.5 mg	1~2.5 mg	1~6 mg
白明定州陪宅に間連オス日制海州のの	0.25 mg (体重 < 20 kg)	0.5 mg (<20 kg)	$0.5 \sim 3 \text{ mg}$
日闭症性障害に関連する勿刺傲性(2.3)	0.5 mg (体重 ≥20 kg)	1 mg (≥20 kg)	

• 成人における重度の腎機能障害又は肝障害: 0.5 mg1 日 2 回の低い開始用量を用いる。1 週間以上の間隔をあけて、1.5 mg1 日 2 回を超える投与量に増加することができる。(2.4)

• 内用液:校正されたピペットから直接又は飲料(水,コーヒー,オレンジジュース又は低脂肪乳)と混ぜて投 与することができる。(2.6)

• M-TAB 口腔内崩壊錠:投与の準備ができてからブリスターを開け,直ちに舌下に錠剤を置く。液体の有無にかかわらず飲み込むことができる。(2.7)

• 錠剤: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg (3)

内用液:1mL当たり1mg(3)

• 口腔内崩壊錠: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg (3)

• RISPERDAL[®]に対する過敏症の既往歴(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発作:RISPERDAL[®]は、認知症 に関連した精神病症状を有する患者への使用について承認を得ていない。(5.2)
- 悪性症候群:直ちに RISPERDAL[®]の投与を中止し、慎重に観察して対応すること。(5.3)
- 遅発性ジスキネジア:臨床的に必要な場合は,RISPERDAL®の投与中止を検討すること。(5.4)
- 代謝性変化: 非定型抗精神病薬は、心血管/脳血管リスクを上昇させる可能性がある代謝性変化に関連している。これらの代謝性変化は高血糖、脂質異常症及び体重増加を含む。(5.5)
 - *高血糖,糖尿病*:多飲症,多尿,過食及び脱力などの高血糖の症状がないか,患者を観察すること。糖尿 病患者又は糖尿病のリスクがある患者では、ブドウ糖を定期的に測定すること。(5.5)
 - 脂質異常症:非定型抗精神病薬で治療を受けた患者で、望ましくない変化が認められている。(5.5)
 - 体重増加:有意な体重増加が報告されている。体重増加を観察すること。(5.5)
- 高プロラクチン血症:プロラクチンが上昇し,慢性投与中は持続する。(5.6)
- 起立性低血圧:リスクがある患者に対しては、開始用量を低くし、通常より時間をかけて漸増することを検 討すること。(5.7)
- 白血球減少症,好中球減少症,無顆粒球症:臨床的に意義のある白血球数減少の既往歴のある患者では全血 球算定を行うこと。他の要因も無く,臨床的に意義のある WBC の減少が生じた場合は,RISPERDAL[®]の投 与中止を検討すること。(5.8)
- 認知及び運動障害の可能性:機械類を操作するときには注意すること。(5.9)
- 発作:発作の既往歴のある患者又は発作の閾値を低下させるような状態の患者には慎重に投与すること。 (5.10)

臨床試験で発現した主な副作用(5%超,かつプラセボの2倍)はパーキンソニズム,アカシジア,ジストニア, 振戦,鎮静,浮動性めまい,不安,霧視,悪心,嘔吐,上腹部痛,胃不快感,消化不良,下痢,流涎過多,便秘, 口内乾燥,食欲亢進,体重増加,疲労,発疹,鼻閉,上気道感染,鼻咽頭炎,咽喉頭疼痛であった。(6)副作用 が疑われる場合は,Janssen Pharmaceuticals, Inc. (1-800-JANSSEN (1-800-526-7736))又はFDA (1-800-FDA-1088 又はwww.fda.gov/medwatch)まで連絡すること。

- 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。RISPERDAL®の用量を患者の通常用量の2倍まで増やすこと。時間をかけて漸増すること。(7.1)
- フルオキセチン,パロキセチン等の CYP2D6 酵素阻害剤は血漿中リスペリドン濃度を上昇させる。初回投与量を減らすこと。RISPERDAL[®]の最終用量の8 mg/日を超えないこと。(7.1)

- 妊婦:動物データによると、胎児に害を及ぼすおそれがある。(8.1)
- 授乳婦:母体に対する薬剤の重要性を考慮し、投与又は授乳を中止する。(8.3)

患者カウンセリング情報については17項を参照すること。

改訂: 2014年04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の上昇

- 1 効能・効果
 - 1.1 統合失調症
 - 1.2 双極性躁病
 - 1.3 自閉症性障害に関連する易刺激性
- 2 用法及び用量

2.1 統合失調症

- 2.2 双極性躁病
- 2.3 自閉症性障害に関連する易刺激性-小児(児童及び青年)
- 2.4 重度の腎機能障害又は肝障害のある患者への投与
- 2.5 特別な薬物相互作用に対する用量調節
- 2.6 RISPERDAL[®]内用液の投与
- 2.7 RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠の使用方法
- 3 剤形及び含量
- 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の上昇
- 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の副作用
- 5.3 悪性症候群
- 5.4 遅発性ジスキネジア
- 5.5 代謝性変化
- 5.6 高プロラクチン血症
- 5.7 起立性低血圧
- 5.8 白血球減少症,好中球減少症,無顆粒球症
- 5.9 認知及び運動障害の可能性
- 5.10 発作
- 5.11 嚥下障害
- 5.12 持続勃起症
- 5.13 体温調節
- 5.14 フェニルケトン尿症患者

6 副作用

- **6.1** 臨床試験での経験
- 6.2 市販後の使用経験

7 薬物相互作用

- 7.1 薬物動態の関連する相互作用
- 7.2 薬力学の関連する相互作用
- 8 特別な患者集団への投与
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 出産への影響
 - 8.3 授乳婦への投与
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
 - 8.6 腎機能障害
 - 8.7 肝機能障害
 - 8.8 パーキンソン病又はレヴィ小体型認知症患者への投与
- 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 ヒトでの過量投与の経験
- 10.2 過量投与の処置
- 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

- 13.1 がん原性,遺伝毒性,生殖能障害
- 13.2 動物毒性

14 臨床試験

- 14.1 統合失調症
- 14.2 双極性躁病一単剤療法
- 14.3 双極性躁病-リチウム又はバルプロ酸の補助療法
- 14.4 自閉性障害に伴う易刺激性

16 供給形態・保管及び取り扱い方法

- 16.1 供給形態
- 16.2 貯法

17 患者カウンセリング情報

- 17.1 起立性低血圧
- 17.2 認知能及び運動能低下の可能性
- 17.3 妊娠
- 17.4 授乳
- 17.5 併用薬
- 17.6 アルコール
- 17.7 フェニルケトン尿症
- 17.8 代謝の変化
- 17.9 遅発性ジスキネジア

*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の上昇 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。RISPERDAL[®](リスペリドン)は,認知症に関連した精神病 症状を有する患者の治療について承認を得ていない。[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照7

1 効能・効果

1.1 統合失調症

RISPERDAL[®](リスペリドン)は統合失調症の治療が適応である。有効性は成人を対象とした短期試験4試験,青年(13~17歳)を対象とした短期試験2試験及び成人を対象とした長期維持試験1試験で確立された [臨床試験(14.1)参照]。

1.2 双極性躁病

単独療法

RISPERDAL[®]は双極I型障害に関連する急性の躁病エピソード又は混合エピソードの 治療が適応である。有効性は成人を対象とした短期試験 2 試験,小児及び青年(10~17歳)を対象とした短期試験1試験で確立された [臨床試験(14.2)参照]。

補助療法

リチウム又はバルプロ酸を用いた RISPERDAL[®]補助療法は,双極 I 型障害に関連する 急性の躁病エピソード又は混合エピソードの治療が適応である。有効性は成人を対象 とした短期試験 1 試験で確立された [臨床試験(14.3)参照]。

1.3 自閉症性障害に関連する易刺激性

RISPERDAL[®]は,他者への攻撃性,故意の自傷行為,かんしゃく及び気分の易変性な どの症状を含む自閉症性障害に関連する易刺激性の治療が適応である。有効性は小児 及び青年(5~17歳)を対象とした短期試験3試験で確立された [臨床試験(14.4)参 照]。

2 用法及び用量

	初回投与量	漸増(増加量)	目標用量	有効量範囲
統合失調症:成人	2 mg	$1\sim 2 \text{ mg}$	$4\sim 8 \text{ mg}$	4∼16 mg
(2.1)				
統合失調症:青年	0.5 mg	$0.5 \sim 1 \text{ mg}$	3 mg	$1\sim 6 \text{ mg}$
(2.2)				
双極性躁病:成人	$2\sim 3 \text{ mg}$	1 mg	$1\sim 6 \text{ mg}$	$1\sim 6 \text{ mg}$
(2.2)				
双極性躁病:小児及び	0.5 mg	$0.5 \sim 1 \text{ mg}$	$1 \sim 2.5 \text{ mg}$	$1\sim 6 \text{ mg}$
青年(2.2)				
自閉症性障害におけ	0.25 mg を Day 4	Day 4 後, 2 週間	0.5 mg: (体重 20	0.5~3 mg
る易刺激性(2.3)	までに 0.5 mg に	超の間隔をあけ	kg 未満)	
	增量可能: (体重	て:0.25 mg		
	20 kg 未満)	(体重 20 kg 未		
		満)		
	0.5 mg を Day 4 ま	0.5 mg	1 mg	
	でに 1 mg に 増量	(体重 20 kg 以	(体重 20 kg 以	
	可能: (体重 20 kg	上)	上)	
	以上)			

成人における重度の腎機能障害及び肝障害:0.5 mg1 日 2 回の低い開始用量を用いる。 1 週間以上の間隔をあけて,1.5 mg1 日 2 回を超える投与量に増加することができる。

2.1 統合失調症

成人

通常初回投与量

RISPERDAL[®]は1日1回又は2回投与することができる。初回投与は2mg/日である。 24時間以上の間隔をあけて1~2mg/日ずつ,忍容性に応じて推奨用量の4~8mg/日 まで増量することができる。患者によっては時間をかけて投与するほうが適切な場合 もある。4~16mg/日の範囲で有効性が立証されている。しかし,1日2回,6mg/日 を超える用量がそれより低い用量よりも有効性が高いことは示されておらず,錐体外 路症状及び他の有害事象と関連しており,通常は推奨されない。1日1回投与を支持 する単回試験では,有効性は概ね8mgのほうが4mgよりも高いという結果であった。 16mg/日を超える用量の安全性は、臨床試験で評価されていない[臨床試験(14.1)参 照]。

青年

初回投与量は1日1回0.5 mgで、朝又は夕に投与する。用量は24時間以上の間隔を あけて0.5 mg/日又は1 mg/日ずつ、忍容性に応じて推奨用量の3 mg/日まで調節する ことができる。1~6 mg/日の有効性は、青年統合失調症患者を対象とした試験で立証 されているが、3 mg/日を超える投与には付加的な効果は認められず、用量の増加に 伴い有害事象が増加した。6 mg/日を超える用量での試験は行われていない。

持続性傾眠を有する患者には、1日量の半量を1日2回投与すると効果が得られる可 能性がある。

維持療法

統合失調症患者が RISPERDAL[®]を継続すべき期間については不明であるが,再発遅 延における RISPERDAL[®]2~8 mg/日の有効性は,4週間以上臨床的に安定した成人患 者に投与し,その後1~2年間追跡を行った対照試験で立証された [臨床試験(14.1) 参照]。成人患者及び青年患者とも敏感に反応する場合は,通常,急性エピソード後, それぞれの有効量で維持する必要がある。維持療法の必要性を判断するため,患者を 定期的に評価する必要がある。

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が, RISPERDAL[®]の中断後は, 当初の 漸増スケジュールに従うことが推奨される。

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[®]への切り替え,又は他の 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。

2.2 双極性躁病

通常用量

成人

初回投与量の範囲は 2~3 mg/日である。用量は 24 時間以上の間隔をあけて 1 mg/日 ずつ調節することができる。有効量範囲は, 短期間のプラセボ対照試験で検討された とおり 1~6 mg/日である。これらの試験では, 躁状態に対する短期(3週間)の有効 性が 1~6 mg/日の可変用量範囲で立証された [臨床試験(14.2, 14.3)参照]。 RISPERDAL[®]6 mg/日を超える用量での試験は行われなかった。

小児

初回投与量は1日1回0.5 mgで、朝又は夕に投与する。用量は24時間以上の間隔を あけて0.5 mg/日又は1 mg/日ずつ、忍容性に応じて推奨目標用量の1~2.5 mg/日まで 調節することができる。0.5~6 mg/日の有効性は、小児の双極性躁病患者を対象とし た試験で立証されているが、2.5 mg/日を超える投与には付加的な効果は認められず、 用量の増加に伴い有害事象が増加した。6 mg/日を超える用量での試験は行われてい ない。

持続性傾眠を有する患者には、1日量の半量を1日2回投与すると効果が得られる可能性がある。

維持療法

RISPERDAL[®]による急性の躁病エピソードの治療で改善が認められる患者のより長期的な管理法を臨床医に指示する証拠は,対照試験から得られていない。初期反応の管理と新規の躁病エピソードの予防の両方に対して,躁病の急性反応後の薬物治療が望ましいことは一般的に意見の一致がみられるが,そのような長期(すなわち3週間超)治療において RISPERDAL[®]の使用を支持する,系統的に得られたデータはない。 医師は, RISPERDAL[®]の長期使用を選択する場合,個々の患者に対する本剤の長期的なリスク及び効果を定期的に再評価する必要がある。

2.3 自閉症性障害に関連する易刺激性-小児期(小児及び青年)

RISPERDAL[®]の投与量は、患者の反応と忍容性によって個々に調節する必要がある。 RISPERDAL[®]の1日総投与量を1日1回投与するか又は1日総投与量の半量を1日2 回投与することができる。

体重が 20 kg 未満の患者では、0.25 mg/日から投与を開始する。体重が 20 kg 以上の患 者では、0.5 mg/日から投与を開始する。最低 4 日間経過後、体重が 20 kg 未満の患者 では 0.5 mg/日、20 kg 以上の患者では 1.0 mg/日の推奨用量に増量することができる。 少なくとも 14 日間はこの用量を維持すること。十分な臨床効果が得られない患者で は、2 週間以上の間隔をあけ、体重が 20 kg 未満の場合は 0.25 mg/日ずつ、20 kg 以上 の場合は 0.5 mg/日ずつ増量することができる。有効量範囲は 0.5~3 mg/日である。 体重 15 kg 未満の小児に関する投与データはない。

+分な臨床効果が得られ維持されたら,徐々に用量を減らして有効性と安全性の最適 なバランスの実現を検討すること。医師は,RISPERDAL[®]の長期使用を選択する場合, 個々の患者に対する本剤の長期的なリスク及び効果を定期的に再評価する必要があ る。

持続性傾眠を有する患者には,就寝時に1日1回投与するか若しくは1日量の半量を 1日2回投与するか,又は用量を減らすことで効果が得られる可能性がある。

2.4 重度の腎機能障害又は肝障害のある患者への投与

重度の腎機能障害(CLcr < 30 mL/min)又は肝障害(チャイルドピュー方式で10~15 点)のある患者では,初回開始用量を0.5 mg1日2回とする。用量は0.5 mg以下ず つ増量し,1日2回投与することができる。1.5 mg1日2回を超える用量では,1週間 以上の間隔をあけて増量すること[特別な患者集団への投与(8.6 及び8.7)参照]。

2.5 特別な薬物相互作用に対する用量調節

RISPERDAL[®]を酵素誘導剤(カルバマゼピンなど)と併用する際は、RISPERDAL[®]の用量を患者の通常用量の2倍まで増やす必要がある。カルバマゼピンなどの酵素誘導剤の投与を中止する場合は、RISPERDAL[®]の用量を減らすことが必要な場合もある [薬物相互作用(7.1)参照]。RISPERDAL[®]と他の酵素誘導剤(フェニトイン、リファンピン、フェノバルビタールなど)との併用でも同様の作用が起こると考えられる。

フルオキセチン又はパロキセチンを RISPERDAL[®]と併用する際は, RISPERDAL[®]の 用量を減らす必要がある。これらの薬剤と併用する際は, RISPERDAL[®]の用量は成人 で 8 mg/日を超えてはならない。治療を開始する場合, RISPERDAL[®]は時間をかけて 漸増すること。フルオキセチン又はパロキセチンなどの酵素誘導剤の投与を中止する 場合は, RISPERDAL[®]の用量を増やすことが必要な場合もある [薬物相互作用(7.1) 参照]。

2.6 RISPERDAL[®]内用液の投与

RISPERDAL[®]内用液は、校正されたピペットから直接又は投与前に飲料と混ぜて投与することができる。RISPERDAL[®]内用液は、水、コーヒー、オレンジジュース及び低

脂肪乳との配合性は良いが、コーラとお茶のいずれとも配合性は良くない。

2.7 RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠の使用方法

錠剤の取り出し方

RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠0.5 mg, 1 mg 及び2 mg

RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠 0.5 mg, 1 mg 及び 2 mg は, 4 錠ごとのブリスタ 一包装で供給される。

投与の準備ができるまでブリスター包装を開けないこと。1 錠を取り出す際は,4つ のブリスターユニットの1つをミシン目にそって切り離す。表示されている箇所の角 を曲げる。ホイルを剥がして錠剤を露出させる。錠剤を破損させる可能性があるため, ホイル越しに錠剤を押さないこと。

RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠3mg及び4mg

RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠3 mg及び4 mgは,1錠ずつ入ったブリスターを チャイルドレジスタント袋に入れて供給される。

チャイルドレジスタント袋を切り込み部分で破って開け,ブリスターにアクセスしなければならない。投与の準備ができるまでブリスター包装を開けないこと。横からホイルを剥がして錠剤を露出させる。錠剤を破損させる可能性があるため,ホイル越しに錠剤を押さないこと。

錠剤の投与

乾いた手でブリスターユニットから錠剤を取り出し、すぐに RISPERDAL[®]M-TAB[®] 口腔内崩壊錠をそのまま舌の上に乗せる。RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠は、一 度ブリスターユニットから取り出すと保存することができないため、すぐに使用しな ければならない。RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠は口内で数秒で崩壊し、その後 液体の有無にかかわらず飲み込むことができる。患者は錠剤を分割したり噛んだりし ようとしてはならない。

3 剤形及び含量

RISPERDAL[®]錠は以下の含量及び色が用意されている:0.25 mg(暗黄色),0.5 mg(赤 褐色),1 mg(白色),2 mg(だいだい色),3 mg(黄色)及び4 mg(緑色)。すべて カプセルの形状で,片側には「Janssen」,反対側にはそれぞれの含量に従って「Ris 0.25」, 「Ris 0.5」,「R1」,「R2」,「R3」,「R4」のいずれかが刻印されている。

RISPERDAL[®]内用液は1 mg/mL の含量が用意されている。

RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠は以下の含量, 色及び形状が用意されている: 0.5 mg (淡桃色, 円形), 1 mg (淡桃色, 正方形), 2 mg (桃色, 正方形), 3 mg (桃色, 円形) 及び 4 mg (桃色, 円形)。すべて両凸で, 片側にはそれぞれの含量に従って「R 0.5」, 「R1」, 「R2」, 「R3」, 「R4」のいずれかが刻印されている。

4 禁忌
RISPERDAL[®]は、RISPERDAL[®]に対する過敏症の既往歴がある患者には禁忌である。 アナフィラキシー反応及び血管浮腫を含む過敏症反応がリスペリドンで治療を受け た患者で認められた。

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の上昇

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。主として非定型抗精神病薬を服用している患者を対象としたプラ セボ対照 17 試験(最頻の試験期間 10 週間)を解析した結果,薬剤投与患者の死亡リ スクはプラセボ投与患者の 1.6~1.7 倍であることが判明した。典型的な 10 週間の対 照試験において,プラセボ群の死亡率が約 2.6%であったのに対し,薬剤投与患者の 死亡率は約 4.5%であった。死因は様々であったが,本質的に心血管系(心不全,突 然死など)又は感染症(肺炎など)による死亡が多かった。観察研究の結果,非定型 抗精神病薬と同様に,定型抗精神病薬による治療が死亡率を上昇させる可能性がある ことが示唆されている。患者の一部の特性とは対照的に,観察研究での死亡率増加所 見の原因が抗精神病薬にどの程度あるのかは不明である。

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 4 試験の うち 2 試験では、フロセミドと RISPERDAL[®]の併用投与患者の死亡率は、 RISPERDAL[®]単独投与患者又はプラセボとフロセミドの併用投与患者に比べて高か った。この所見を説明する病理学的機序は同定されておらず、死亡原因の一貫したパ ターンも観察されなかった。

RISPERDAL[®](リスペリドン)は、認知症に関連した精神病症状について承認を得ていない [枠組み警告参照]。

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 性の副作用

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リスペリドンの試験に おいて,死亡を含む脳血管性の副作用(脳卒中,一過性脳虚血発作など)が報告され ている(平均年齢 85歳,範囲 73~97歳)。いくつかのプラセボ対照試験では,リス ペリドン投与患者の脳血管性有害事象発現率が,プラセボ投与患者に比べて有意に高 かった。RISPERDAL[®]は,認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療について 承認を得ていない。[枠組み警告,警告及び使用上の注意(5.1)参照]

5.3 悪性症候群

RISPERDAL[®]などの抗精神病薬は、悪性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS)という致死の可能性がある複合症状をを引き起こす可能性がある。NMSの臨 床症状は、異常高熱、筋固縮、精神状態の変化及び自律神経不安定(脈拍不整又は不 規則な血圧、頻脈、発汗、不整脈)などである。別の徴候には、クレアチンホスホキ ナーゼ(CPK)増加、ミオグロビン尿、横紋筋融解症及び急性腎不全などがある。

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(肺炎、全身性感染症など)と未治療又は不適切に治療された錐体外路徴候・症状(EPS)

が共に臨床所見に含まれる症例を特定することが重要である。鑑別診断におけるその 他の重要な考慮事項として、中枢性抗コリン毒性、熱射病、薬物性発熱、原発性中枢 神経系疾患などがある。

NMS の管理には、(1) 抗精神病薬及び併用療法に必須でない薬剤の即時中止、(2) 集中的な対症療法及び医学的モニタリング、(3) 随伴する重篤な医学的問題に関して 特別な治療法がある場合はその治療を含むべきである。単純 NMS に対する特異的な 薬物治療方法について一般的な合意はない。

NMS から回復した患者が抗精神病薬の治療を要する場合,薬物療法の再導入の可能 性を慎重に考慮すべきである。NMS の再発が報告されているため,患者を慎重にモ ニターする必要がある。

5.4 遅発性ジスキネジア

抗精神病薬で治療を受けた患者で、不可逆的ともなる不随意のジスキネジア運動の症 候群が発現することがある。遅発性ジスキネジアの発現リスク及びそれが不可逆的に なる可能性は、患者への抗精神病薬の投与期間、累積投与量が増すにつれて増加する と考えられている。しかし、頻度ははるかに低いが、低用量での比較的短期間の治療 後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アに対する治療法は知られていないが,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,抗精 神病薬の投与自体が本症候群の徴候及び症状を抑制(又は部分的に抑制)することが あるので、疾患の進行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の発現が最小限となるように RISPERDAL[®]を処方すること。一般的に抗精神病薬の長期投与は、慢性疾患に罹って おり、(1)抗精神病薬が奏効することが分かっている、かつ(2)同等の効果を有す るが有害性が低くなりえる代替治療がないか又は適切でない患者に限定するべきで ある。長期投与を要する患者には、満足すべき臨床効果が得られる最低用量及び最短 治療期間を模索すべきである。継続投与の必要性を定期的に再評価すること。

RISPERDAL[®]投与患者に遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が現れた場合,投薬中止 を検討すること。しかし、本症候群が存在するにもかかわらず、RISPERDAL[®]の投与 が必要である患者もいる。

5.5 代謝性変化

非定型抗精神病薬は、心血管/脳血管リスクを上昇させる可能性がある代謝性変化に 関連している。これらの代謝性変化は高血糖、脂質異常症及び体重増加を含む。本ク ラスの薬物はすべて何らかの代謝性変化をもたらすことが明らかになっているが、薬 物にはそれぞれ、それ自体の固有のリスク特性がある。

高血糖, 糖尿病

RISPERDAL[®]を含む非定型抗精神病薬の投与を受けた患者で高血糖及び糖尿病が報告されており,一部の症例では,極度なものやケトアシドーシス又は高浸透圧性昏睡を伴うもの,又は死亡にいたるものが認められている。統合失調症患者では糖尿病の背景リスクが増大している可能性があること,また一般集団でも糖尿病発現率が上昇していることから,非定型抗精神病薬の使用とブドウ糖異常の関係について評価するのは複雑である。これらの事情から,非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていない。しかし,疫学的調査では,非定型抗精神病薬投与患者では,高血糖に関連する有害事象のリスクが増大することが示唆されている。非定型抗精神病薬投与患者での高血糖に関連する有害事象の正確なリスク推定は得られていない。

糖尿病の確定診断を受けた患者に RISPERDAL[®]を含む非定型抗精神病薬の投与を開始する場合, ブドウ糖コントロールが悪化していないか定期的にモニターする必要がある。糖尿病の危険因子(肥満,糖尿病の家族歴など)がある患者に RISPERDAL[®]を含む非定型抗精神病薬によ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中ブドウ糖検査を実施すること。RISPERDAL[®]を含む非定型抗精神病薬を投与している全患者について,多飲症,多尿,過食及び脱力などの高血糖の症状がないかモニターすること。RISPERDAL[®]を含む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,空腹時血中ブドウ糖検査を実施すること。RISPERDAL[®]を含む非定型抗精神病薬の投与を中止することで高血糖が回復した症例もあるが,RISPERDAL[®]の投与を中止したにもかかわらず,抗糖尿病治療の継続が必要となる患者もいた。

二重盲検,プラセボ対照の統合失調症3試験と二重盲検,プラセボ対照の双極性障害 単独療法4試験の併合データを表2に示す。

	RISPERDAL®		
	プラセボ	1-8 mg/ 日	$>8\sim$ 16 mg/ \exists
		ベースラインからの平均変化量	
		(mg/dL)	
	n=555	n=748	n=164
血清ブドウ糖	-1.4	0.8 変化のあった患者の割合	0.6
血清ブドウ糖			
$(<140 \text{ mg/dL} \sim \ge 200 \text{ mg/dL})$	0.6%	0.4%	0%
	(3/525)	(3/702)	(0/158)

表 2. 統合失調症又は双極性躁病の成人を対象とした、プラセボ対照、3~8週間、固定用量又は 可変用量の7試験から得られたランダムブドウ糖の変化

長期間の対照及び非対照試験において, RISPERDAL[®]ではブドウ糖の平均変化量が 24 週目で+2.8 mg/dL(n = 151), 48 週目で+4.1 mg/dL(n = 50)であった。

統合失調症(13~17歳),双極性躁病(10~17歳)又は自閉症性障害(5~17歳)の 小児及び青年を対象としたプラセボ対照,3~6週間の試験のデータを表3に示す。

ブドウ糖の変化		
		RISPERDAL®
	プラセボ	0.5~6 mg/日
		ベースラインからの平均変化量(mg/dL)
	n=76	n=135
血清ブドウ糖	-1.3	2.6
		変化のあった患者の割合
血清ブドウ糖		
$(<100 \text{ mg/dL} \sim \geq 126 \text{ mg/dL})$	0%	0.8%
	(0/64)	(1/120)

表 3. 統合失調症(13~17歳),双極性躁病(10~17歳)又は自閉症性障害(5~17歳)の小児及 び青年を対象としたプラセボ対照,3~6週間,固定用量の3試験から得られた空腹時血中 ブドウ糖の変化

長期間の非対照,非盲検,延長小児試験において,RISPERDAL[®]では空腹時血中ブド ウ糖の平均変化量が 24 週目で+5.2 mg/dL(n = 119)であった。

脂質異常症

非定型抗精神病薬で治療を受けた患者で,望ましくない脂質の変化が認められている。

統合失調症又は双極性躁病の成人を対象とした、プラセボ対照、3~8週間、固定用量又は可変用量の7試験の併合データを表4に示す。

表 4. 統合失調症又は双極性躁病の成人を対象とした,プラセボ対照,3~8週間,固定用量又は 可変用量の7試験から得られたランダム脂質の変化

	RISPERDAL [®]		
	プラセボ	1-8 mg/ 日	$>8\sim$ 16 mg/ \exists
	~	ベースラインからの平均変化	金
		(mg/dL)	
コレステロール	n=559	n=742	n=156
ベースラインからの変化量	0.6	6.9	1.8
トリグリセリド	n=183	n=307	n=123
ベースラインからの変化量	-17.4	-4.9	-8.3
		変化のあった患者の割合	
コレステロール			
$(<200 \text{ mg/dL} \sim \geq 240 \text{ mg/dL})$	2.7%	4.3%	6.3%
	(10/368)	(22/516)	(6/96)
トリグリセリド	1.1%	2.7%	2.5%
$(<500 \text{ mg/dL} \sim \geq 500 \text{ mg/dL})$	(2/180)	(8/301)	(3/121)

長期間の対照及び非対照試験において, RISPERDAL[®]での平均変化量は, (a) 非空腹 時コレステロールが 24 週目で+4.4 mg/dL (n = 231), 48 週目で+5.5 mg/dL (n = 86) であり, (b) 非空腹時トリグリセリドが 24 週目で+19.9 mg/dL (n = 52) であった。

統合失調症(13~17歳),双極性躁病(10~17歳)又は自閉症性障害(5~17歳)の 小児及び青年を対象としたプラセボ対照,3~6週間,固定用量の3試験の併合デー タを表5に示す。

		RISPERDAL®
	プラセボ	0.5~6 mg/ 日
	ベースラインからの	平均変化量(mg/dL)
コレステロール	n=74	n=133
ベースラインからの変化量	0.3	-0.3
LDL	n=22	n=22
ベースラインからの変化量	3.7	0.5
HDL	n=22	n=22
ベースラインからの変化量	1.6	-1.9
トリグリセリド	n=77	n=138
ベースラインからの変化量	-9.0	-2.6
	変化のあっ	た患者の割合
コレステロール	2.4%	3.8%
(<170 mg/dL~≥200 mg/dL)	(1/42)	(3/80)
LDL	0%	0%
$(<110 \text{ mg/dL} \sim \geq 130 \text{ mg/dL})$	(0/16)	(0/16)
HDL	0%	10%
$(\geq 40 \text{ mg/dL} \sim <40 \text{ mg/dL})$	(0/19)	(2/20)
トリグリセリド	1.5%	7.1%
$(<150 \text{ mg/dL} \sim \geq 200 \text{ mg/dL})$	(1/65)	(8/113)

表 5. 統合失調症(13~17歳),双極性躁病(10~17歳)又は自閉症性障害(5~17歳)の小児及 び青年を対象としたプラセボ対照,3~6週間,固定用量の3試験から得られた空腹時脂質 の変化

長期間の非対照,非盲検,延長小児試験において,RISPERDAL[®]での平均変化量は, (a)空腹時コレステロールが24週目で+2.1 mg/dL(n = 114),(b)空腹時LDLが24 週目で-0.2 mg/dL(n = 103),(c)空腹時HDLが24週目で+0.4 mg/dL(n = 103)及び (d)空腹時トリグリセリドが24週目で+6.8 mg/dL(n = 120)であった。

体重增加

非定型抗精神病薬の使用に伴う体重増加が認められている。体重の臨床モニタリングが推奨される。

統合失調症又は双極性躁病の成人を対象とした,プラセボ対照,3~8週間,固定用量又は可変用量の7試験から得られた体重の平均変化量及び体重の7%以上という体重増加基準を満たす成人の割合に関するデータを表6に示す。

表 6. 統合失調症又は双極性躁病の成人を対象とした,プラセボ対照,3~8週間,固定用量又は 可変用量の7試験から得られた体重(kg)の平均変化量及び体重増加が7%以上の成人の割 合

<u> </u>			
		RISPE	ERDAL [®]
	プラセボ	1-8 mg/日	$>8\sim$ 16 mg/ \exists
	(n=597)	(n=769)	(n=158)
体重 (kg)			
ベースラインからの変化量	-0.3	0.7	2.2
体重増加			
ベースラインからの7%以上の増加	2.9%	8.7%	20.9%

長期間の対照及び非対照試験において, RISPERDAL[®]では体重の平均変化量が 24 週 目で+4.3 kg (n = 395), 48 週目で+5.3 kg (n = 203) であった。

統合失調症(13~17歳),双極性躁病(10~17歳),自閉症性障害(5~17歳)又は 他の精神障害(5~17歳)の小児及び青年を対象としたプラセボ対照,3~8週間,固 定用量の9試験から得られた体重の平均変化量及び体重の7%以上という体重増加基 準を満たす被験者の割合に関するデータを表7に示す。

表 7. 統合失調症(13~17歳),双極性躁病(10~17歳),自閉症性障害(5~17歳)又は他の精 神障害(5~17歳)の小児及び青年を対象としたプラセボ対照,3~8週間,固定用量の9 試験から得られた体重(kg)の平均変化量及び体重増加が7%以上の被験者の割合

	プラセボ	RISPERDAL [®] 0.5~6 mg/日
	(n=375)	(n=448)
体重(kg)		
ベースラインからの変化量	0.6	2.0
体重増加		
ベースラインからの7%以上の増加	6.9%	32.6%

長期間の非対照,非盲検,延長小児試験において,RISPERDAL[®]では体重の平均変化量が24週目で+5.5 kg (n = 748),48週目で+8.0 kg (n = 242)であった。

青年統合失調症患者を対象とした長期間の非盲検延長試験では、14%の患者で、治療中に発生した有害事象として体重増加が報告された。103名の青年統合失調症患者では、8ヵ月のRISPERDAL[®]の投与後、平均で9.0kgの増加が認められた。その増加の大部分は最初の6ヵ月以内に認められた。ベースライン及び8ヵ月での平均パーセンタイルはそれぞれ、体重では56及び72、身長では55及び58、ボディ・マス・インデックスでは51及び71であった。

長期間の非盲検試験(自閉症性障害又は他の精神障害の患者を対象とした試験)において、12ヵ月のRISPERDAL[®]の投与後、平均で7.5 kgの増加が認められ、予想される正常な体重増加(疾病対策予防センターの標準データによると、年齢調整後で年間約3~3.5 kg)より大きかった。その増加の大部分はRISPERDAL[®]への曝露の最初の6ヵ月以内に認められた。ベースライン及び12ヵ月での平均パーセンタイルはそれぞれ、体重では49及び60、身長では48及び53、ボディ・マス・インデックスでは50及び62であった。

双極 I 型障害の急性の躁病エピソード又は混合エピソードを有する小児及び青年の 患者を対象とした 3 週間のプラセボ対照 1 試験では、体重増加は RISPERDAL[®]群の ほうがプラセボ群より大きかったが、用量依存性はなかった(RISPERDAL[®]0.5~2.5 mg 群では 1.90 kg, RISPERDAL[®]3~6 mg 群では 1.44 kg, プラセボ群では 0.65 kg)。 同様の傾向がボディ・マス・インデックスにおけるベースラインからの平均変化量で も認められた。

いずれの適応症であっても、小児患者に RISPERDAL[®]を用いた治療を行うときは、 正常な発育に伴う予想量に照らして体重増加を評価すること。

5.6 高プロラクチン血症

ドパミン D_2 受容体に拮抗する他の薬物と同様に、RISPERDAL[®]によってプロラクチン値が上昇し、長期投与でも高値が維持される。RISPERDAL[®]によるプロラクチン上昇の程度は他の抗精神病薬より高い。

高プロラクチン血症によって視床下部 GnRH が抑制され,下垂体ゴナドトロピン分 泌が減少することがある。この下垂体ゴナドトロピン分泌の減少により,男女ともに 性腺ステロイド産生の障害のため生殖機能が阻害される。プロラクチン増加誘発物質 を投与した患者では乳汁漏出症,無月経,女性化乳房,インポテンスが報告されてい る。長期間の高プロラクチン血症に性腺機能低下が随伴したとき,男女ともに骨密度 の低下に至ることがある。

組織培養実験によると、ヒト乳癌の約3分の1は*in vitro*でプロラクチン依存性であ り、この事実は過去に乳癌が検出された患者においてプロラクチン増加を誘発する薬 剤の投与が予測される場合に重要である。マウス及びラットで実施したリスペリドン のがん原性試験では下垂体、乳腺及び膵島細胞新生物(乳腺腺癌、下垂体腺腫、膵腺 腫)の増加が確認されている[*非臨床毒性*(13.1)参照]。現在までに実施された臨床試 験でも疫学研究でも、この薬効分類に属する薬剤の長期投与とヒトの腫瘍形成との間 の関連性が示されたことはなく、現時点で得られているデータは非常に限られている ため結論は得られないと判断される。

5.7 起立性低血圧

RISPERDAL[®]により,特に投与初期の用量漸増期を中心として起立性低血圧が誘発され、浮動性めまい、頻脈、一部患者では失神を伴うことがある。これらの事象はおそらくαアドレナリン拮抗作用に起因する。失神は成人統合失調症患者を対象とした第2相及び3相試験のRISPERDAL[®]投与患者の0.2%(6/2607例)に報告された。起立性低血圧及び失神のリスクを最低限に抑えるため、初回投与量を健常成人では1日合計2mg(1日1回投与又は1mgを1日2回投与)、高齢者及び腎又は肝障害患者では0.5 mg1日2回投与に制限する*[用法及び用量(2.1, 2.4)参照]*。起立性低血圧が懸念される患者では、起立時のバイタルサインの監視を検討する。低血圧が発現した場合は減量を考慮すること。循環器系疾患(心筋梗塞若しくは虚血、心不全、又は伝導異常の病歴)、脳血管疾患、低血圧傾向となる病態(脱水、血液量減少症など)が判明している患者では、RISPERDAL[®]は慎重に投与すること。RISPERDAL[®]と降圧薬の併用に伴い臨床的に重要な低血圧が確認されている。

5.8 白血球减少症,好中球减少症,無顆粒球症

薬効分類に共通する作用:臨床試験及び/又は市販後の使用経験では,RISPERDAL[®] を含む抗精神病薬の投与と時間的に関連した白血球減少症/好中球減少症が報告さ れている。無顆粒球症も報告された。

白血球減少症/好中球減少症のリスク因子と考えられるものとして,投与前から存在 する白血球数低値,薬剤誘発性白血球減少症/好中球減少症の病歴が挙げられる。臨 床的に重要なWBC低値又は薬剤誘発性白血球減少症/好中球減少症の病歴のある患 者では,RISPERDAL[®]療法開始後数ヵ月間は全血球数を頻繁に測定し,他の原因がな い状態で臨床的に重要なWBC減少の徴候が最初に認められた時点で投与の中止を検討すること。

臨床的に重要な好中球減少症が発現した患者は発熱又は他の感染の症状若しくは徴候について十分に観察を行い,該当する症状又は徴候が発現した場合は直ちに治療する。重度の好中球減少症(好中球絶対数 1000/mm3 未満)が発現した患者ではRISPERDAL[®]の投与を中止し,回復するまで WBC 数の追跡を行う。

5.9 認知及び運動障害の可能性

傾眠は RISPERDAL[®]治療に伴い多く報告される副作用であり,特に患者への直接質問によって副作用を把握したときによく報告される。この副作用は用量に依存し,有害事象検出のためのチェックリストを使用した試験では,傾眠を報告した患者の割合はプラセボ投与患者の16%に対して高用量(RISPERDAL[®]16 mg/日)の患者では41%であった。有害事象の検出において直接質問は自発報告より感度が高く,自発報告に基づいた場合に傾眠が副作用として報告された割合はRISPERDAL[®]16 mg/日投与患者8%,プラセボ投与患者1%であった。RISPERDAL[®]により判断,思考又は運動スキルが抑制される可能性があるため,RISPERDAL[®]による有害な影響がないとの確信が合理的に得られるまで,自動車を含む危険な機械の操作に関する警告を患者に与えること。

5.10 発作

成人統合失調症患者を対象とした市販前試験中, RISPERDAL[®]投与患者の 0.3% (9/2607 例) に発作が発現しており, そのうち2 例は低ナトリウム血症が随伴した。 発作の病歴のある患者では, RISPERDAL[®]は慎重に投与すること。

5.11 嚥下障害

抗精神病薬投与に伴い食道蠕動運動低下及び誤嚥が発現している。誤嚥性肺炎は進行 したアルツハイマー型認知症患者の罹病及び死亡によく認められる原因である。誤嚥 性肺炎のリスクのある患者では, RISPERDAL[®]及び他の抗精神病薬は慎重に投与する こと [枠組み警告, 警告及び使用上の注意(5.1)参照]。

5.12 持続勃起症

市販後調査で持続勃起症が報告されている。重度の持続勃起症には外科的介入を要することがある。

5.13 体温調節

抗精神病薬によって体温調節の異常が発現する。経口 RISPERDAL[®]投与に伴い高熱 と低体温の両者が報告されている。異常温度曝露が見込まれる患者に処方する際は注 意を要する。

5.14 フェニルケトン尿症患者

RISPERDAL[®] M-TAB[®]口腔内崩壊錠はフェニルアラニンを含有することを患者に伝 える。フェニルアラニンはアスパルテームの成分である。**RISPERDAL[®] M-TAB[®]口腔** 内崩壊錠 4 mg は 1 錠につきフェニルアラニン 0.84 mg を含有し, **RISPERDAL[®]** M-TAB[®]口腔内崩壊錠 3 mg は 1 錠につきフェニルアラニン 0.63 mg を含有し, RISPERDAL[®] M-TAB[®]口腔内崩壊錠 2 mg は 1 錠につきフェニルアラニン 0.42 mg を 含有し, RISPERDAL[®] M-TAB[®]口腔内崩壊錠 1 mg はフェニルアラニン 0.28 mg を含 有し, RISPERDAL[®] M-TAB[®]口腔内崩壊錠 0.5 mg は 1 錠につきフェニルアラニン 0.14 mg を含有する。

6 副作用

下記の副作用は添付文書内の別の項で詳細に考察されている。

- 認知症に関連した精神病を有する高齢患者での死亡率の上昇 [枠組み警告, 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を有する高齢患者での脳卒中を含む脳血管系有害事象 [枠組み警告,警告及び使用上の注意(5.2)参照]
- 悪性症候群 [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]
- 代謝の変化(高血糖及び糖尿病,脂質異常症,体重増加)[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]
- 白血球減少症,好中球減少症,無顆粒球症 [警告及び使用上の注意(5.8)参照]
- 認知及び運動機能障害の可能性 [警告及び使用上の注意(5.9)参照]
- 発作 [警告及び使用上の注意(5.10)参照]
- 嚥下障害 [警告及び使用上の注意(5.11)参照]
- 持続勃起症 [警告及び使用上の注意(5.12)参照]
- 体温調節の異常 [警告及び使用上の注意(5.13)参照]
- フェニルケトン尿症の患者 [警告及び使用上の注意(5.14)参照]

臨床試験で発現した主な副作用(5%超,かつプラセボの2倍)はパーキンソニズム, アカシジア,ジストニア,振戦,鎮静,浮動性めまい,不安,霧視,悪心,嘔吐,上 腹部痛,胃不快感,消化不良,下痢,流涎過多,便秘,口内乾燥,食欲亢進,体重増 加,疲労,発疹,鼻閉,上気道感染,鼻咽頭炎,咽喉頭疼痛であった。 臨床試験での投与中止に関与した主な副作用(成人の1%超,小児の2%超で投与中止の理由)は悪心,傾眠,鎮静,嘔吐,浮動性めまい,アカシジアであった[副作用, 副作用による投与中止(6.1)参照]。

本項に記載するデータは、統合失調症、双極性障害(躁状態),自閉症性障害及び他 の小児の精神障害の治療のため RISPERDAL[®]の投与を受けた成人及び小児患者、並 びに認知症の高齢患者 9803 例からなる臨床試験データベースに由来する。この 9803 例のうち 2687 例は二重盲検プラセボ対照試験の被験者として RISPERDAL[®]の投与を 受けた患者であった。RISPERDAL[®]投与の条件及び期間は多様であり、二重盲検、固 定及び可変用量、プラセボ又は実薬対照試験、並びに試験の非盲検期、入院及び外来 患者設定、短期投与(12週間まで)及び長期投与(3年まで)が含まれる(カテゴリ ーは重複する部分がある)。安全性は有害事象の収集に加え、身体的診察、バイタル サイン測定、体重測定、臨床検査及び心電図検査の実施により評価した。

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は多様な条件で実施されるため,ある薬物の臨床試験で認められた副作用の 発現率を別の薬物の臨床試験での発現率と直接比較することはできず,また臨床試験 での発現率が診療現場での発現率に一致するとは限らない。

二重盲検プラセボ対照臨床試験で認められた主な副作用一統合失調症

成人統合失調症患者

表8は4~8週間の二重盲検プラセボ対照試験3試験でRISPERDAL[®]の投与を受けた成人統合失調症患者の2%以上に報告された副作用の一覧である。

表 8. 二重盲検プラセボ対照試験において RISPERDAL[®]の投与を受けた成人統合失調症患者の 2% 超(かつプラセボ群より高率)に発現した副作用

	副作用が報告された患者の割合 BISPERDAL [®]		
器官別大分類	151 EF 2~8 mg/日	>8∼16 mg/日	プラセボ
副作用	(N=366)	(N=198)	(N=225)
	. ,		<u>, </u>
頻脈	1	3	0
眼障害			
霧視	3	1	1
胃腸障害			
悪心	9	4	4
便秘	8	9	6
消化不良	8	6	5
口内乾燥	4	0	1
腹部不快感	3	1	1
流涎過多	2	1	<1
下痢	2	1	1
一般・全身障害			
疲労	3	1	0
胸痛	2	2	1
無力症	2	1	<1
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	3	4	3
上気道感染	2	3	1
副鼻腔炎	1	2	1
尿路感染	1	3	0
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2	<1
心拍数增加	<1	2	0
筋骨格糸および結合組織障害			
背部涌	4	1	1
–––––––––––––––––––––––––––––––––––––	2	3	<1
四放涌	2	1	1
仲栓糸厚舌	1.4	17	0
ハーキンソニスム*	14	17	0
	10	10	3
県 部 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	10	Л	2
仔助社のよい。	1 2	4 Л	2
シクトーノ*	3 2	4	2 1
1灰 书文 "	2	3	1

体位性めまい	2	0	0
精神障害			
不安	32	25	27
不眠症	16	11	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
鼻閉	4	6	2
呼吸困難	1	2	0
鼻出血	<1	2	0
皮膚および皮下組織障害			
発疹	1	4	1
皮膚乾燥	1	3	0
血管障害			
起立性低血圧	2	1	0

*パーキンソニズムは錐体外路障害,筋骨格硬直,パーキンソニズム,歯車様固縮,無動,運動緩慢, 運動低下,仮面状顔貌,筋固縮,パーキンソン病を含む。アカシジアはアカシジア及び落ち着きの なさを含む。ジストニアはジストニア,筋痙縮,不随意性筋収縮,筋拘縮,眼球回転運動,舌の麻 痺を含む。振戦は振戦及びパーキンソン病安静時振戦を含む。

小児統合失調症患者

表9は6週間の二重盲検プラセボ対照試験1試験でRISPERDAL[®]の投与を受けた小児統合失調症患者の5%以上に報告された副作用の一覧である。

表 9. 二重盲検試験において RISPERDAL[®]の投与を受けた小児統合失調症患者の 5%以上(かつ プラセボ群より高率)に発現した副作用

	副作用が報告された患者の割合		
	RISPERDAL[®]		
器官別大分類	1~3 mg/日	4~6 mg/日	プラセボ
副作用	(N=55)	(N=51)	(N=54)
胃腸障害			
流涎過多	0	10	2
神経系障害			
鎮静	24	12	4
パーキンソニズム*	16	28	11
振戦	11	10	6
アカシジア	9	10	4
浮動性めまい	7	14	2
ジストニア*	2	6	0
精神障害			
不安	7	6	0

*パーキンソニズムは錐体外路障害,筋固縮,筋骨格硬直,運動低下を含む。アカシジアはアカシジア及び落ち着きのなさを含む。ジストニアはジストニア及び眼球回転運動を含む。

<u>二重盲検プラセボ対照臨床試験で認められた主な副作用-双極性障害(躁状態)</u> 成人双極性障害患者(躁状態)

表10は3週間の二重盲検プラセボ対照単剤療法試験4試験でRISPERDAL[®]の投与を受けた成人双極性障害患者(躁状態)の2%以上に報告された副作用の一覧である。

器官別大分類	RISPERDAL[®]		
副作用	1~6 mg/日	プラセボ	
	(N=448)	(N=424)	
眼障害			
霧視	2	1	
胃腸障害			
悪心	5	2	
下痢	3	2	
流涎過多	3	1	
胃不快感	2	<1	
一般・全身障害			
疲労	2	1	
神経系障害			
パーキンソニズム*	25	9	
鎮静	11	4	
アカシジア	9	3	
振戦*	6	3	
浮動性めまい	6	5	
ジストニア*	5	1	
嗜眠	2	1	

表 10.	二重盲検プラセボ対照単剤療法試験においてRISPERDAL®の投与を受けた成人双極性障害
	患者(躁状態)の 2%超(かつプラセボ群より高率)に発現した副作用

*パーキンソニズムは錐体外路障害,パーキンソニズム,筋骨格硬直,運動低下,筋固縮,筋緊張, 運動緩慢,歯車様固縮を含む。アカシジアはアカシジア及び落ち着きのなさを含む。振戦は振戦及 びパーキンソン病安静時振戦を含む。ジストニアはジストニア,筋痙縮,眼球回転運動,斜頚を含 む。 表11は3週間の二重盲検プラセボ対照補助療法試験2試験でRISPERDAL[®]の投与を受けた成人双極性障害患者(躁状態)の2%以上に報告された副作用の一覧である。

	副作用が報告された患者の割合		
	RISPERDAL [®] +気分安定薬	プラセボ+気分安	
器官別大分類		定薬	
副作用	(N=127)	(N=126)	
心臟障害			
動悸	2	0	
胃腸障害			
消化不良	9	8	
悪心	6	4	
下痢	6	4	
流涎過多	2	0	
一般・全身障害			
胸痛	2	1	
感染症および寄生虫症			
尿路感染	2	1	
神経系障害			
パーキンソニズム*	14	4	
鎮静	9	4	
アカシジア	8	0	
浮動性めまい	7	2	
振戦	6	2	
嗜眠	2	1	
精神障害			
不安	3	2	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咽喉頭疼痛	5	2	
咳嗽	2	0	

表 11. 二重盲検プラセボ対照補助療法試験において RISPERDAL[®]の投与を受けた成人双極性障害 患者(躁状態)の 2%以上(かつプラセボ群より高率)に発現した副作用

*パーキンソニズムは錐体外路障害,運動低下,運動緩慢を含む。アカシジアは運動過多及びアカシ ジアを含む。

小児双極性障害患者(躁状態)

表12は3週間の二重盲検プラセボ対照試験1試験でRISPERDAL[®]の投与を受けた小児双極性障害患者(躁状態)の5%以上に報告された副作用の一覧である。

器官別大分類	<u>副作用が報告された患者の割合</u> RISPERDAL [®]			
副作用	0.5~2.5 mg/日	3~6 mg/日	プラセ	
			环 (N-59)	
	(N=50)	(N=61)	(11=58)	
眼障害	X /			
霧視	4	7	0	
胃腸障害				
上腹部痛	16	13	5	
悪心	16	13	7	
嘔吐	10	10	5	
下痢	8	7	2	
消化不良	10	3	2	
胃不快感	6	0	2	
一般・全身障害				
疲労	18	30	3	
代謝および栄養障害				
食欲亢進	4	7	2	
神経系障害				
鎮静	42	56	19	
浮動性めまい	16	13	5	
パーキンソニズム*	6	12	3	
ジストニア*	6	5	0	
アカシジア	0	8	2	
精神障害				
不安	0	8	3	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咽喉頭疼痛	10	3	5	
皮膚および皮下組織障害				
発疹	0	7	2	

表 12. 二重盲検プラセボ対照試験において RISPERDAL[®]の投与を受けた小児双極性障害患者(躁 状態)の 5%以上(かつプラセボ群より高率)に発現した副作用

*パーキンソニズムは筋骨格硬直, 錐体外路障害, 運動緩慢, 項部硬直を含む。ジストニアはジスト ニア, 喉頭痙攣, 筋痙縮を含む。アカシジアは落ち着きのなさ及びアカシジアを含む。

二重盲検プラセボ対照臨床試験で認められた主な副作用-自閉症性障害

表13は8週間の二重盲検プラセボ対照試験2試験及び6週間の二重盲検プラセボ対照試験1試験でRISPERDAL[®]の投与を受けた小児の自閉症性障害に関連する易刺激性を呈する患者の5%以上に報告された副作用の一覧である。

表 13. 二重盲検プラセボ対照試験において RISPERDAL[®]の投与を受けた小児の自閉症性障害に関 連する易刺激性を呈する患者の 5%以上(かつプラセボ群より高率)に発現した副作用

	副作用が報告された患者の割合			
	RISPERDAL			
器官別大分類	0.5~4.0 mg/ ⊨	プラセホ		
	(N=107)	(N=115)		
胃腸障害				
嘔吐	20	17		
便秘	17	6		
口内乾燥	10	4		
悪心	8	5		
流涎過多	7	1		
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	31	9		
発熱	16	13		
口渇	7	4		
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	19	9		
鼻炎	9	7		
上気道感染	8	3		
臨床検査				
体重増加	8	2		
代謝および栄養障害				
食欲亢進	44	15		
神経系障害				
鎮静	63	15		
よだれ	12	4		
頭痛	12	10		
振戦	8	1		
浮動性めまい	8	2		
パーキンソニズム*	8	1		
腎および尿路障害				
遺尿	16	10		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	17	12		
鼻漏	12	10		
鼻閉	10	4		
皮膚および皮下組織障害				
発疹	8	5		

パーキンソニズムは筋骨格硬直,錐体外路障害,筋固縮,歯車様固縮,筋緊張を含む。

リスペリドンの臨床試験中に認められたその他の副作用

下記の追加の副作用は、成人及び小児患者を対象とした RISPERDAL[®]のすべてのプラセボ対照、実薬対照及び非盲検試験で発現した。

血液およびリンパ系障害:顆粒球減少症,好中球減少症

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

耳および迷路障害:耳痛,耳鳴

内分泌障害:高プロラクチン血症

眼障害:眼充血,眼脂,結膜炎,眼球回旋,眼瞼浮腫,眼部腫脹,眼瞼縁痂皮,眼乾燥,流涙増加,羞明,緑内障,視力低下

胃腸障害:嚥下障害,糞塊,便失禁,胃炎,口唇腫脹,口唇炎,唾液欠乏

一般・全身障害:末梢性浮腫,口渇,歩行障害,インフルエンザ様疾患,圧痕浮腫, 浮腫,悪寒,不活発,倦怠感,胸部不快感,顔面浮腫,不快感,全身性浮腫,薬剤離 脱症候群,末梢冷感,異常感

免疫系障害:薬物過敏症

感染症および寄生虫症:肺炎,インフルエンザ,耳感染,ウイルス感染,咽頭炎,扁 桃炎,気管支炎,眼感染,限局性感染,膀胱炎,蜂巣炎,中耳炎,爪真菌症,ダニ皮 膚炎,気管支肺炎,気道感染,気管気管支炎,慢性中耳炎

臨床検査:体温上昇,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,好酸球数増加,白血球数減少,血中ブドウ糖増加,ヘモグロビン減少,ヘマトクリット減少,体温低下,血圧低下,トランスアミナーゼ上昇

代謝および栄養障害:食欲減退,多飲症,食欲不振

筋骨格系および結合組織障害:関節硬直,関節腫脹,筋骨格系胸痛,姿勢異常,筋肉 痛,頚部痛,筋力低下,横紋筋融解症

神経系障害:平衡障害,注意力障害,構語障害,刺激無反応,意識レベルの低下,運動障害,一過性脳虚血発作,協調運動異常,脳血管発作,会話障害,失神,意識消失, 感覚鈍麻,遅発性ジスキネジア,ジスキネジア,脳虚血,脳血管障害,悪性症候群, 糖尿病性昏睡,頭部動揺

精神障害:激越,情動鈍麻,錯乱状態,中期不眠症,神経過敏,睡眠障害,気力低下, リビドー減退,無オルガズム症

腎および尿路障害:遺尿,排尿困難,頻尿,尿失禁

生殖系および乳房障害:不規則月経,無月経,女性化乳房,乳汁漏出症,腟分泌物, 月経障害,勃起不全,逆行性射精症,射精障害,性機能不全,乳房腫大

呼吸器,胸郭および縦隔障害:喘鳴,誤嚥性肺炎,副鼻腔うっ血,発声障害,湿性咳嗽,肺うっ血,気道うっ血,ラ音,呼吸障害,過換気,鼻浮腫

皮膚および皮下組織障害: 紅斑,皮膚変色,皮膚病変,そう痒症,皮膚障害,紅斑性 皮疹,丘疹性皮疹,全身性皮疹,斑状丘疹状皮疹,ざ瘡,過角化,脂漏性皮膚炎

血管障害:低血圧,潮紅

RISPERDAL[®] CONSTA[®]に伴い報告された追加の副作用

下記は **RISPERDAL[®] CONSTA[®]の市販前評価中に報告された追加の副作用の一覧で**ある(発現頻度を問わない)。

心臟障害:徐脈

耳および迷路障害:回転性めまい

眼障害:眼瞼痙攣

胃腸障害:歯痛,舌痙攣

一般・全身障害および投与部位の状態:疼痛

感染症および寄生虫症:下気道感染,感染,胃腸炎,皮下組織膿瘍

損傷, 中毒:転倒

臨床検査:体重減少, y-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 肝酵素上昇

筋骨格系,結合組織および骨障害:臀部痛

神経系障害:痙攣,錯感覚

精神障害:うつ病

皮膚および皮下組織障害:湿疹

血管障害:高血圧

<u>副作用による投与中止</u> 統合失調症-成人 二重盲検プラセボ対照試験で副作用のため投与を中止した割合はプラセボ投与患者の4%(10/225例)に対して RISPERDAL[®]投与患者では約7%(39/564例)であった。 RISPERDAL[®]投与患者の2例以上の投与中止に関連した副作用は次のとおりであった。

副作用	2~8 mg/日 (N=366)	>8~16 mg/日 (N=198)	プラセボ (N=225)
浮動性めまい	1.4%	1.0%	0%
悪心	1.4%	0%	0%
嘔吐	0.8%	0%	0%
パーキンソニズム	0.8%	0%	0%
傾眠	0.8%	0%	0%
ジストニア	0.5%	0%	0%
激越	0.5%	0%	0%
腹痛	0.5%	0%	0%
起立性低血圧	0.3%	0.5%	0%
アカシジア	0.3%	2.0%	0%

表 14. 統合失調症の試験において RISPERDAL®の投与を受けた成人患者の2例以上の投与中止に 関連した副作用

二重盲検プラセボ対照及び実薬対照試験において錐体外路症状(パーキンソニズム, アカシジア,ジストニア,遅発性ジスキネジアを含む)による投与中止の割合はプラ セボ群 1%,実薬対照群 3.4%であった。

統合失調症一小児

二重盲検プラセボ対照試験で副作用のため投与を中止した割合はプラセボ投与患者 の4%(2/54例)に対して RISPERDAL[®]投与患者では約7%(7/106例)であった。 RISPERDAL[®]投与患者の1例以上の投与中止に関連した副作用は浮動性めまい(2%), 傾眠(1%),鎮静(1%),嗜眠(1%),不安(1%),平衡障害(1%),低血圧(1%), 動悸(1%)であった。

双極性障害(躁状態)-成人

RISPERDAL[®]の単剤療法としての二重盲検プラセボ対照試験で有害事象のため投与 を中止した割合はプラセボ投与患者の5%(19/424例)に対して RISPERDAL[®]投与患 者では約6%(25/448例)であった。RISPERDAL[®]投与患者の投与中止に関連した副 作用は次のとおりであった。

表 15. 双極性障害(躁状態)の臨床試験において RISPERDAL[®]の投与を受けた成人患者の 2 例以 上の投与中止に関連した副作用

	RISPERDAL[®]	
	1~6 mg/日	プラセボ
副作用	(N=448)	(N=424)
パーキンソニズム	0.4%	0%
嗜眠	0.2%	0%
浮動性めまい	0.2%	0%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.2%	0.2%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.2%	0.2%

双極性障害(躁状態)-小児

二重盲検プラセボ対照試験で副作用のため投与を中止した割合はプラセボ投与患者 の7%(4/58例)に対して RISPERDAL[®]投与患者では 12%(13/111例)であった。 RISPERDAL[®]投与患者の1 例以上の投与中止に関連した副作用は悪心(3%), 傾眠 (2%), 鎮静(2%), 嘔吐(2%)であった。

自閉症性障害一小児

自閉症性障害に関連する易刺激性の治療を受けた小児患者での 8 週間プラセボ対照 試験(n=156)において, RISPERDAL[®]投与患者1例が副作用(パーキンソニズム) のため投与を中止し,プラセボ投与患者1例が有害事象のため投与を中止した。

臨床試験における副作用の用量依存性

錐体外路症状

成人統合失調症患者の固定用量試験2試験のデータから,RISPERDAL[®]投与に伴う錐体外路症状の用量依存性の証拠が得られた。

RISPERDAL[®]の4つの固定用量(2, 6, 10及び16 mg/日)を比較した8週間試験に おいて, 錐体外路症状(EPS)の測定法として(1)錐体外路症状評価尺度のパーキ ンソニズムスコア(ベースラインからの平均変化量)及び(2)自発報告された EPS の愁訴の発現率の2つの方法を使用した。

表 16.

用量群	プラセボ	RISPERDAL [®] 2 mg	RISPERDAL [®] 6 mg	RISPERDAL [®] 10 mg	RISPERDAL [®] 16 mg
パーキンソニズム	1.2	0.9	1.8	2.4	2.6
EPS発現率	13%	17%	21%	21%	35%

RISPERDAL[®]の5つの固定用量(1, 4, 8, 12及び16 mg/日)を比較した8週間試験 でも, 錐体外路症状(EPS)を測定するために同じ方法を使用した。

表 17.

用量群	RISPERDAL [®] 1 mg	RISPERDAL [®] 4 mg	RISPERDAL [®] 8 mg	RISPERDAL [®] 12 mg	RISPERDAL [®] 16 mg
パーキンソニズム	0.6	1.7	2.4	2.9	4.1
EPS発現率	7%	12%	17%	18%	20%

ジストニア

*薬効分類に共通する作用:*筋群の持続的な異常収縮であるジストニアは,素因のある 人で投与開始後の数日間に発現する可能性がある。ジストニア症状として頸部筋の痙 攣が挙げられ,ときに咽喉絞扼感,嚥下困難,呼吸困難及び/又は舌突出に進行する。 これらの症状は低用量でも発現し得るものの,第一世代抗精神病薬の高力価,高用量 ではより高い頻度,高い重症度で発現する。男性及び比較的若齢の年齢群で急性ジス トニアのリスク増大が確認されている。

その他の副作用

RISPERDAL[®]の5つの固定用量(1,4,8,12及び16 mg/日)を比較した大規模試験 で副作用のチェックリストを用いて収集された有害事象データを用い,有害事象の用 量依存性を探索した。コクラン-アーミテージの傾向検定により,傾眠,視覚異常, 浮動性めまい,動悸,体重増加,勃起不全,射精障害,性機能異常,疲労,皮膚変色 の副作用について正のトレンド(p<0.05)が認められた。

体重の変化

体重増加は成人及び小児患者を対象とした短期間の比較対照試験及び長期間の非対 照試験で確認されている [*警告及び使用上の注意(5.5), 副作用(6), 特別な患者集団* での使用(8.4)参照]

心電図パラメータの変化

成人を対象としたプラセボ対照試験を併合して群間の比較を実施したところ,QT,QTc及びPR間隔を含む心電図パラメータ並びに心拍数のベースラインからの平均変 化量にはリスペリドン群とプラセボ群との間の統計的に有意な差は認められなかっ た。複数の適応症での無作為化比較対照試験からすべてのRISPERDAL[®]用量を併合 したとき,心拍数はプラセボ群で変化なしであったのに対してRISPERDAL[®]群では 平均1拍/分増加した。短期間の統合失調症試験において,リスペリドンの高用量側 (8~16 mg/日)では心拍数の平均増加量がプラセボより高かった(4~6拍/分)。成 人を対象としたプラセボ対照急性躁病試験を併合したとき,平均心拍数のわずかな減 少がみられ,すべての投与群で同程度であった。

自閉症性障害の小児及び青年(年齢 5~16歳)を対象としたプラセボ対照試験2試験 において、心拍数の平均変化量は RISPERDAL[®]群で8.4 拍/分の増加、プラセボ群で は6.5 拍/分の増加であった。この他の著しい心電図変化は認められなかった。

小児及び青年(年齢10~17歳)を対象としたプラセボ対照急性躁病試験1試験においては,RISPERDAL[®]での一過性の脈拍数増加(6拍/分未満)を除き,心電図パラメータの顕著な変化はなかった。青年(年齢13~17歳)を対象とした比較対照統合失調症試験2試験では,補正QT間隔の投与群間の相違,投与群内の経時的変化を含め,臨床的に意味のある心電図パラメータの変化はなかった。

6.2 市販後の使用経験

リスペリドンの承認後使用中に下記の副作用が確認されている。これらの副作用は例 数不明の集団から自発的に報告されたため、頻度の推定又は薬剤投与との因果関係の 確認が常に可能とは限らない。承認後に確認された副作用として脱毛症,アナフィラ キシー反応,血管浮腫,心房細動,心肺停止,糖代謝障害のある患者における糖尿病 性ケトアシドーシス,味覚異常,低血糖症,低体温,イレウス,抗利尿ホルモン不適 合分泌,腸閉塞,黄疸,躁病,膵炎,下垂体腺腫,思春期早発症,肺塞栓症,QT延 長,睡眠時無呼吸症候群,突然死,血小板減少症,血栓性血小板減少性紫斑病,尿閉, 水中毒が挙げられる。

7 薬物相互作用

7.1 薬物動態の関連する相互作用

CYP2D6酵素の阻害剤(フルオキセチン,パロキセチンなど)及び誘導剤(カルバマ ゼピンなど)を併用する際は、**RISPERDAL**[®]の用量を調節すること[*表 18, 用法及 び用量*(2.5)参照]。ラニチジン、シメチジン、アミトリプチリン、エリスロマイシン と併用する際には、**RISPERDAL**[®]の用量調節は推奨されない[*表 18* 参照]。

表 18	健康人または統合失調症患者における活性成分	(リスペリドン + 9-ヒドロキシリスペリド
	ン)曝露に対する併用薬の影響の要約	

併用薬	投与スケジュール		活性成分	テ (リスペ	リスペリドンの推奨
			リドン +9-ヒド		用量
			ロキシリ	リスペリ	
			ドン) に	対する影	
			響(比*)		
	併用薬	リスペリドン	AUC	Cmax	
酵素(CYP2D6)阻					
害剤					
フルオキセチン	20 mg/ 日	2 又は 3 mg, 1	1.4	1.5	用量設定の再評価。8
		日2回			mg/日以下とする。
パロキセチン	10 mg/ 日	4 mg/日	1.3	-	用量設定の再評価。8
	20 mg/ 日	4 mg/日	1.6	-	mg/日以下とする。
	40 mg/日	4 mg/日	1.8	-	
酵素 (CYP3A/PgP 誘					
導剤)誘導剤					
カルバマゼピン	573 ± 168 mg/ 日	3 mg 1 日 2 回	0.51	0.55	上向きの閾用量設定。
	_	_			患者の通常用量の2倍
					以下とする。
酵素(CYP3A)阻害					
剤					
ラニチジン	150 mg 1 日 2 回	1 mg 単回投与	1.2	1.4	用量調節不要
シメチジン	400 mg 1 日 2 回	1 mg 単回投与	1.1	1.3	用量調節不要
エリスロマイシン	500 mg 1 日 4 回	1 mg 単回投与	1.1	0.94	用量調節不要
			1	1	
その他の薬剤					
アミトリプチリン	50 mg 1 日 2 回	3 mg 1 日 2 回	1.2	1.1	用量調節不要

* 基準値に対する変化

リスペリドンの他の薬剤に対する影響

リチウム

RISPERDAL[®]を反復投与(3 mg 1 日 2 回)しても、リチウムの曝露(AUC)又は最高血漿中濃度(C_{max})に対する影響はなかった(n = 13)。リチウムの用量調節は推奨されない。

バルプロ酸

RISPERDAL[®]を反復投与(4 mg 1 日 1 回)しても、プラセボと比較してバルプロ酸(1000 mg/日、3 分割投与)の投与前又は平均血漿中濃度及び曝露(AUC)に対する影響はなかった(n = 21)。しかし、バルプロ酸の最高血漿中濃度(C_{max})は、RISPERDAL[®]を同時に投与した後に20%増加した。バルプロ酸の用量調節は推奨され

ない。

ジゴキシン

RISPERDAL[®](0.25 mg 1 日 2 回)はジゴキシンの薬物動態に対して臨床的に意味の ある影響を及ぼさなかった。ジゴキシンの用量調節は推奨されない。

7.2 薬力学の関連する相互作用

中枢神経系に作用する薬物及びアルコール

リスペリドンが主として CNS に影響することを考慮すると、RISPERDAL[®]を他の中 枢神経系に作用する薬物及びアルコールとともに投与するときには注意を要する。

降圧作用を有する薬物

RISPERDAL[®]は低血圧を誘発するため,降圧作用を有する他の治療薬の降圧作用を増強することがある。

レボドパ及びドパミン受容体作動薬

RISPERDAL[®]はレボドパ及びドパミン受容体作動薬の作用に拮抗することがある。

クロザピン

RISPERDAL[®]とともにクロザピンを長期投与すると、リスペリドンの消失が抑制されることがある。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

薬剤胎児危険度分類 C

リスクの要約

妊婦を対象とした RISPERDAL の適切かつ十分な対照比較による試験は実施されて いない。妊娠後期に抗精神病薬(RISPERDAL[®]を含む)に曝露した新生児は、分娩後 に錐体外路症状及び/又は離脱症状が発現するリスクがある。ラット及びウサギの 胚・胎児発生毒性試験では、MHRD(最高推奨臨床用量)の 0.4~6 倍を投与しても 奇形の発生率は増加していない。ラットの周産期・出生後発生についての試験では全 投与量で産児の死亡率の増加が認められた。妊婦への RISPERDAL[®]の投与は、治療 上の有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ実施することとする。

臨床的留意事項

<u>胎児/新生児の副作用</u>

錐体外路症状又は離脱症状が発現した新生児を監視する。新生児の中には,特に治療 を施さずとも数時間又は数日で回復する例もあれば,長期の入院を要する例もある。

データ

<u>ヒトのデータ</u>

妊娠後期に子宮内で抗精神病薬に曝露した新生児に激越, 筋緊張亢進, 筋緊張低下,

振戦, 傾眠, 呼吸窮迫及び哺乳障害が発現したとの報告がある。これらの合併症の重 症度は様々である。症状が自己限定性という例もあれば, 集中治療室での処置及び長 期の入院を要する例もある。

子宮内でリスペリドンに曝露した児における脳梁無形成の症例が1件報告されている。RISPERDAL[®]投与との因果関係は不明である。

<u>動物データ</u>

リスペリドンの催奇形性は Sprague – Dawley 及び Wistar 系ラットの Segment II 試験 3 試験(0.63~10 mg/kg,体表面積に基づく mg/m²単位として最高推奨臨床用量[MRHD] の0.4~6倍),並びにニュージーランドウサギの Segment II 試験1試験(0.31~5 mg/kg, 体表面積に基づく mg/m²単位として MRHD の 0.4~6倍) で評価した。体表面積に基 づく mg/m²単位で MRHD の 0.4~6倍を投与したラット又はウサギの出生児で催奇形 性は確認されなかった。ラット生殖毒性試験3 試験(Segment III 試験2 試験,多世代 試験1 試験) においては 0.16~5 mg/kg, すなわち体表面積に基づく mg/m²単位とし て MRHD の 0.1~3 倍で出生から哺育4 日までの児の死亡率が上昇した。この出生児 の死亡が胎児又は出生児に対する直接的な影響によるものか,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増加の無作用量は不明であった。Segment III 試験のうち1 試験で は 2.5 mg/kg, すなわち体表面積に基づく mg/m²単位として MRHD の 1.5 倍でラット の死産児の増加が認められた。Wiatar 系ラットの交叉哺育試験では胎児又は児に対す る毒性が発現しており、リスペリドンを投与した母動物の出生児数の減少、出生時 (Day 0)の死産児数の増加、出生時の児体重の減少として確認された。また、リス ペリドンを投与した母動物の産児では交叉哺育が実施されたか否かに関係なく Day 1 までの死亡が増加した。対照母動物の産児をリスペリドン投与母動物に哺育させたと き、児の体重増加が抑制され、生存率が低下したため(哺育 1~4 日)、母動物の行動 にも有害な影響が及ぶと考えられた。上記の影響はすべて評価したリスペリドンの 1 用量、すなわち 5 mg/kg(体表面積に基づく mg/m²単位で MRHD の 3 倍)で認めら れた。

ラットの児ではリスペリドンの経胎盤移行が起こる。

8.2 分娩及び出産

ヒトの分娩及び出産に対する RISPERDAL[®]の影響は不明である。

8.3 授乳婦への投与

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分泌される。リスペリ ドンによって児に重篤な副作用が発現する可能性があるため,授乳婦にとってのリス ペリドンの重要性を考慮した上で,授乳を中止するか服薬を中止する。

8.4 小児への投与

小児における既承認の適応症

統合失調症

13~17歳の青年期患者 417 例を対象とした短期(それぞれ 6 週間及び 8 週間)二重 盲検比較対照試験 2 試験において統合失調症に対する RISPERDAL[®]の有効性及び安 全性が確認されている[*適応症*(1.1), 副作用(6.1), 臨床試験(14.1)参照]。また,これら 青年期統合失調症患者のうち 284 例を対象とした長期(6カ月)非盲検延長試験 1 試 験において安全性及び有効性についての更なる評価が行われている。

13 歳未満の小児統合失調症患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

双極I型障害

10~17 歳の小児及び青年期患者 169 例を対象とした 3 週間の二重盲検プラセボ対照 試験1試験において双極I型障害に伴う急性躁病エピソード又は急性混合性エピソー ドの短期治療としての RISPERDAL[®]の有効性及び安全性が確認されている[*適応症* (1.2), 副作用(6.1), 臨床試験(14.2)参照]。

10 歳未満の小児双極性障害患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

自閉性障害

5~16歳の小児及び青年期患者 156 例を対象とした 8 週間の二重盲検プラセボ対照試験 2 試験において自閉性障害に伴う易刺激性に対する RISPERDAL[®]の有効性及び安全性が確認されている[適応症(1.3),副作用(6.1),臨床試験(14.4)参照]。また,自閉性障害患者を対象とした長期試験において,又は自閉性障害,統合失調症,双極性障害による躁病以外の精神障害を有し,自閉性障害に伴う易刺激性に対する治療を受けた患者と同様の用量で本剤の投与を受け,それらの患者と年齢及び体重が同等である 1200 例を超える小児患者を対象とした短期および長期試験において,安全性及び有効性についての更なる評価が行われている。

3 つ目の試験として,自閉性障害とそれに伴う易刺激性及び行動上の症状を有する 5 ~17 歳の被験者を対象に,推奨用量よりも低い用量でリスペリドンを投与した際の 有効性及び安全性を評価する 6 週間の多施設共同,無作為化,二重盲検,固定用量, プラセボ対照試験を行った。試験では体重別にリスペリドンの 2 つの固定用量(高用 量及び低用量)を用いた。高用量群は体重 20 kg以上 45 kg 未満の患者で1日1.25 mg, 45 kg を超える患者では1日1.75 mg とし,低用量群は体重 20 kg以上 45 kg 未満の患 者で1日 0.125 mg,45 kg を超える患者では1日 0.175 mg とした。同試験では高用量 でのリスペリドンにおける有効性が確認されたが,低用量のリスペリドンにおける有 効性は示されなかった。

小児患者における副作用

遅発性ジスキネジア

臨床試験において、本剤の投与を受けた 1885 例の小児及び青年期患者のうち 2 例 (0.1%) で遅発性ジスキネジアが報告されている。症状は本剤の投与中止により消 失した[警告及び使用上の注意(5.4)参照]。

体重增加

本剤の投与を受ける小児及び青年期患者において体重増加が確認されている。本剤投与中は体重について臨床的モニタリングを行うことが推奨される。

データは、統合失調症、双極性障害、自閉性障害、又はその他の精神障害を有する小児患者(年齢5~17歳)を対象とした短期プラセボ対照試験及び長期非対照試験より得られたものである。短期試験(3~8週間)における平均体重増加量はプラセボ投与群で0.6 kgであったのに対し本剤投与群では2 kgであった。これらの試験において7%以上の体重増加が認められた患者の割合はプラセボ投与群の7%に対し本剤投与群では約 33%であった。小児を対象とした長期非対照非盲検試験における平均体重増加量は24週時点で5.5 kg,48週時点で8 kgであった[警告及び使用上の注意(5.5),副作用(6.1)参照]。

傾眠

小児自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において傾眠が高頻度に確認され、その大半は軽度から中等度の重症度であった。多くの場合これらの事象は早期に 発現し投与開始後2週間以内にピークに達するが平均16日で消失する一過性のもの であった。傾眠は小児及び青年期の双極性障害患者を対象とした臨床試験、及び青年 期統合失調症患者を対象とした臨床試験において最も高頻度に認められた副作用で あった。自閉性障害患者を対象とした試験と同様、これらの副作用の多くは早期に発 現し一過性であった[*副作用*(6.1 及び 6.2)参照]。傾眠が持続する患者については、本 剤の用量を変更することで改善される場合がある[*用法・用量*(2.1, 2.2 及び 2.3)参照]。

高プロラクチン血症

成人のほか,青年期及び小児患者においても本剤によるプロラクチン値の上昇が確認 されている[警告及び使用上の注意(5.6)参照]。自閉性障害を有する,又は自閉性障害, 統合失調症,双極性障害による躁病以外の精神障害を有する小児及び青年期(5~17 歳)を対象とした最長 8 週間の二重盲検プラセボ対照試験において,本剤投与群の 49%でプロラクチン値の上昇が認められ,プラセボ投与群では2%であった。同様に, 小児及び青年期(10~17歳)の双極性障害患者,又は青年期(13~17歳)統合失調 症患者を対象としたプラセボ対照試験においても,本剤投与群の82~87%でプロラ クチン値の上昇が認められたのに対し,プラセボ投与群では3~7%であった。これ らプロラクチン値の上昇は用量依存的であり,その上昇率は全ての適応症で男性に比 べ総じて女性で大きかった。

小児及び青年期患者 1885 例を対象とした臨床試験において、本剤の投与を受けた患者の 0.8% で乳汁漏出症が、2.3% で女性化乳房が報告されている。

成長及び性成熟

小児及び青年期の成長及び性成熟に対する本剤の長期的影響については十分に評価されていない。

幼若動物試験

幼若イヌに対しリスペリドン 0.31, 1.25, 5 mg/kg/日を 40 週間経口投与したところ,

無効量である 0.31 mg/kg/日で骨長及び骨密度の減少が認められた。同用量でのリスペリドン及びその活性代謝物であるパリペリドン (9-ヒドロキシリスペリドン)の総和血漿中濃度 (AUC) は、最高推奨臨床用量 (MRHD) 6 mg/日での小児及び青年期 患者における AUC と同等であった。また、雌雄いずれのイヌにおいても全ての用量 で性成熟の遅延が認められた。雌においては、12 週間の休薬回復期間後もこれらの 作用に可逆性はほとんど又は全く認められなかった。

幼若ラットに対し生後 12~50 日にかけてリスペリドンを経口投与したところ, 無効 量である 0.63 mg/kg/日で, 学習記憶試験における可逆的な能力の低下が確認された。 この作用は雌ラットのみで認められている。同用量でのリスペリドン+パリペリドン の血漿中濃度(AUC)は, MRHD でのヒトにおける AUC の約半分であった。神経行 動学的な又は生殖発生に対するそのほかの一貫した作用は投与可能な最大用量(1.25 mg/kg/日)まで認められなかった。この用量でのリスペリドン+パリペリドンの血漿 中濃度(AUC)は, MRHD でのヒトにおける AUC の約 3 分の 2 であった。

8.5 高齢者への投与

統合失調症を対象とした本剤の臨床試験には,高齢患者の反応が若年患者と異なるか どうかを確認するのに十分な数の 65 歳以上の患者が含まれていなかった。他に報告 された臨床試験成績においても,高齢患者と若年患者との反応の違いは特定されてい ない。高齢患者では薬物動態クリアランスが低下していること,また肝機能や腎機能, 心機能が低下していることが多く,合併症又は他の薬物療法との併用が高頻度に見ら れることを考慮し,一般的に通常よりも低い用量で投与を開始することが推奨される [臨床薬理(12.3)及び用法・用量(2.4, 2.5)参照]。高齢患者では若年患者と比較して起 立性低血圧が発現しやすいが,初回用量を 0.5 mg の 1 日 2 回投与に制限し,慎重に 漸増することでそのリスクが最小化される場合がある[警告及び使用上の注意(5.7)参 照]。起立性低血圧が懸念される高齢患者では,起立時バイタルサインのモニタリン グを考慮すること。

RISPERDAL[®]はおおむね腎臓により排泄されるため,腎機能障害患者では本剤による 副作用のリスクが高くなる可能性がある。一般的に高齢患者では腎機能が低下してい ることが多いため,投与量の選択には注意する必要があり,また腎機能の観察が有用 である場合がある[*用法・用量*(2.4)参照]。

8.6 腎機能障害患者への投与

中等度または重度の腎機能障害患者(Clcr 59~15 mL/min)ではリスペリドン及びその活性代謝物の合計クリアランスは健常若年被験者と比較して 60%低下した。本剤 を腎機能障害患者に投与する際は投与量を減量すること[用法・用量(2.4)参照]。

8.7 肝機能障害患者への投与

肝疾患患者におけるリスペリドンの薬物動態は健常若年被験者と同等であったが,ア ルブミン及びα1-酸性糖蛋白質の濃度がいずれも低下したことにより血漿中における リスペリドンの遊離分画平均値は約 35%増加した。肝疾患を有する患者では本剤の 投与量を減量すること[*用法・用量*(2.4)参照]。

8.8 パーキンソン病又はレヴィ小体型認知症患者への投与

パーキンソン病又はレヴィ小体型認知症のある患者では本剤に対する感受性が亢進 する可能性がある。このような感受性亢進の症状として,錯乱,鈍麻,頻回の転倒を 伴う姿勢不安定,錐体外路症状,及び悪性症候群に一致した臨床的特徴が認められる。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

RISPERDAL[®](リスペリドン)は規制物質ではない。

9.2 乱用

RISPERDAL[®]の乱用の可能性については,動物においてもヒトにおいても体系的な評価は行われていない。臨床試験において薬剤探索行動の兆候は認められなかったが,これらの観察は体系的なものではなく,また,これらの限られた臨床経験を基に中枢神経系用剤が市販後に誤用,転用及び/又は乱用される程度を予測することは不可能である。したがって,薬物乱用の既往歴について患者を注意深く評価し,既往歴のある患者については本剤の誤用又は乱用の徴候(耐性の発現,服用量の増加,薬剤捜索行動など)について十分に観察を行うこと。

9.3 依存

RISPERDAL[®]の耐性又は身体依存が生じる可能性については,動物においてもヒトにおいても体系的な評価は行われていない。

10 過量投与

10.1 ヒトでの過量投与の経験

本剤の市販前臨床試験において,推定用量 20~300 mg の範囲で 8 例の過量投与が報告されているが死亡した例はなかった。報告された徴候と症状の多くは本剤における既知の薬理作用の増強に由来する,眠気と鎮静,頻脈と低血圧,及び錐体外路症状であった。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。また別の推定用量 36 mg の過量投与 1 例では発作が認められた。

本剤の市販後の使用経験では,推定最大用量 360 mg までの急性過量投与が報告され ている。最も高頻度に報告された徴候と症状の多くは本剤における既知の薬理作用の 増強に由来する,眠気と鎮静,頻脈と低血圧,及び錐体外路症状であった。本剤の過 量投与に関連するその他の副作用として,QT間隔延長,痙攣などが市販後に報告さ れている。本剤とパロキセチンの併用による過量投与でトルサード・ド・ポアントが 認められている。

10.2 過量投与の処置

本剤を過量投与した際の処置に関する最新の情報については認定を受けた毒物管理 センターに連絡すること(1-800-222-1222 又は www.poison.org)。モニタリングや臨 床症状の観察等の支援的ケアを行うこと。あらゆる薬剤の過量投与に用いられる一般 的な処置も行う。またその際,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。気道を確保し,酸素の供給及び換気を十分に行うこと。心調律及びバイタルサイ ンをモニタリングし、一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。RISPERDAL®に 特別な解毒剤はない。

11 性状

RISPERDAL[®]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非定型抗精神病 薬 で あ る リ ス ペ リ ド ン を 含 有 す 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。構造 式を以下に示す。



リスペリドンは白色~微黄白色の粉末で、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 0.1<u>N</u>塩酸にやや溶けやすい。

RISPERDAL[®]錠は経口投与する製剤であり, 0.25 mg (暗黄色), 0.5 mg (赤褐色), 1 mg (白色), 2 mg (橙色), 3 mg (黄色), 4 mg (緑色) の含量規格及び色で供給されて いる。錠剤中に添加剤としてコロイド状二酸化ケイ素, ヒプロメロース, 乳糖, ステ アリン酸マグネシウム, 結晶セルロース, プロピレングリコール, ラウリル硫酸ナト リウム, トウモロコシデンプンを含有する。0.25 mg 錠, 0.5 mg 錠, 2 mg 錠, 3 mg 錠, 4 mg 錠にはタルク, 二酸化チタンが含まれる。また, 0.25 mg 錠は黄酸化鉄, 0.5 mg 錠は赤色酸化鉄, 2 mg 錠は FD&C 黄色 6 号アルミニウムレーキ, 3 mg 錠は D&C 黄色 10 号, 4 mg 錠は D&C 黄色 10 号及び FD&C 青色 2 号アルミニウムレーキを含 有する。

RISPERDAL[®]は1 mg/mL の内服液としても供給されている。RISPERDAL[®]内用液は添加剤として酒石酸,安息香酸,水酸化ナトリウム,精製水を含有する。

RISPERDAL[®]口腔内崩壊錠は 0.5 mg(淡桃色), 1 mg(淡桃色), 2 mg(桃色), 3 mg (桃色), 4 mg(桃色) 含量規格及び色で供給されている。錠剤中に添加剤として Amberlite[®]レジン, ゼラチン, マンニトール, グリシン, シメチコン, カルボマー水 酸化ナトリウム, アスパルテーム, 赤色三二酸化鉄, ハッカ油を含有する。また, 2 mg 錠, 3 mg 錠, 4 mg 錠にはキサンタンガムが含まれる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

統合失調症の治療における RISPERDAL®の作用機序は不明である。しかしながら,

統合失調症における本剤の治療活性は、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5HT₂ 受容体の拮抗作用を介したものであると考えられている。本剤の臨床的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]。本剤が持つ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[臨床薬理(12.1)参照]から一部説明することができる。

12.2 薬力学

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、α1及びα2アドレナリン受容体、H₁ヒスタミン受容体に対して高い親和性(Ki値 = 0.12~7.3 nM)を示す。他の受容体に対しても拮抗薬として働くが、その作用は弱い。本剤のセロトニン 5HT_{1C}、5HT_{1D}、5HT_{1A}受容体に対する親和性は低度から中程度(Ki値 = 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(Ki値 = 620~800 nM)を示し、コリン作動性ムスカリン受容体又は 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)。

12.3 薬物動態

吸収

RISPERDAL[®]の吸収は良好であり,経口投与した際のリスペリドンの絶対バイオアベ イラビリティは70% (CV = 25%) であった。リスペリドンを錠剤で経口投与し内用 液と比較した際の相対バイオアベイラビリティは94% (CV = 10%) であった。

薬物動態試験において, RISPERDAL[®]口腔内崩壊錠及び RISPERDAL[®]内用液は RISPERDAL[®]錠と生物学的に同等であることが確認された。

リスペリドン,その主代謝物である 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1 mg~16 mg1 日 1 回 (0.5 mg~8 mg1 日 2 回)の投与量範囲内で用量に比例する。内用液又は錠剤を経口投与した後,リス ペリドンは約1時間で最高血漿中濃度に達し,9-ヒドロキシリスペリドンは標準的酵 素活性を有する患者 (extensive metabolizer)で約3時間,低い酵素活性を有する患者 (poor metabolizer)では約17時間で最高血漿中濃度に達した。標準的酵素活性を有 する患者 (extensive metabolizer)においてリスペリドンの血漿中濃度は1日で定常状 態に達し、また、低い酵素活性を有する患者 (poor metabolizer)では約5日で定常状 態に達すると推定される。9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度は5~6日で定常 状態に達する (標準的酵素活性を有する患者 (extensive metabolizer)で測定)。

食事の影響

リスペリドンの吸収率および吸収量は食事による影響を受けない。従って、本剤は食 事の有無にかかわらず投与することができる。

<u>分布</u>

リスペリドンは速やかに分布し、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α1-酸性糖タンパク質と結合する。リスペリドンの血漿 タンパク結合率は 90%、その主代謝物である 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿タン 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), 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分画を 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

リスペリドンは主に肝臓で代謝される。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り,副次的代謝経路は N-脱ア ルキル化である。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,本剤の臨床的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。

デブリソキン水酸化酵素とも呼ばれる CYP 2D6 は、多くの向精神薬、抗うつ薬、抗 不整脈薬、及びその他の薬剤の代謝に関与する酵素である。CYP 2D6 は遺伝的多型 を示し(白人の約 6~8%及びごく少数の割合のアジア人は CYP 2D6 の活性をほとん ど又は全く持たず、「poor metabolizer」と呼ばれる)、様々な基質及び基質以外の物質、 中でも特にキニジンによって阻害される。CYP 2D6 の標準的酵素活性を有する患者 (extensive metabolizer)ではリスペリドンは速やかに 9-ヒドロキシリスペリドンへと 変換されるが、低い酵素活性を有する患者 (poor metabolizer)ではその速度ははるか に遅い。標準的酵素活性を有する患者 (extensive metabolizer)では低い酵素活性を有 する患者 (poor metabolizer) と比較してリスペリドンの濃度が低く、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と 9-ヒドロキシリス ペリドンを併せた薬物動態は両者で類似している。

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、CYP 2D6 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)参照]。このような相互作用はキニジンとの間で起こり、投与を受けた実質的に全ての患者で、低い酵素活性を有する患者(poor metabolizer)に典型的なリスペリドン薬物動態プロファイルが示される。キニジンの投与を受けている患者におけるリスペリドン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[®]の投与を受けた少数の低い酵素活性を有する患者(poor metabolizer)(n ≅ 70)での観察結果から、低い酵素活性を有する患者(poor metabolizer)と標準的酵素活性を有する患者(extensive metabolizer)との間に重要な差はないことが示唆されている。第二に、RISPERDAL[®]と既知の酵素誘導剤(カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピン、フェノバルビタールなど)との使用投与によりリスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンの総和血漿中濃度が低下する場合がある[薬物相互作用(7)参照]。また、リスペリドンがCYP 2D6 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が、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、実際に起こる可能性は低いことが示唆される[薬物相互作用(7)参照]。

in vitro 試験において,リスペリドンは CYP 2D6 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[®]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考えられる。薬物相互作用試験において、本剤は

CYP 2D6 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。

他の CYP アイソザイムによって代謝される 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 などの薬剤 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。

排泄

リスペリドン及びその代謝物は尿中に排泄され、それよりはるかに少ない量が糞便中に排泄される。健常成人男性3例に対し1mg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おける1週間後の総放射能回収率は84%であり、70%が尿中に、14%が糞便中に回収された。

リスペリドンの見かけの半減期は標準的酵素活性を有する患者(extensive metabolizer)で3時間(CV=30%),低い酵素活性を有する患者(poor metabolizer)では20時間(CV=40%)であった。9-ヒドロキシリスペリドンの見かけの半減期は標準的酵素活性を有する患者(extensive metabolizer)で約21時間(CV=20%),低い酵素活性を有する患者(poor metabolizer)では30時間(CV=25%)であった。単回及び反復投与後のリスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンを併せた薬物動態は標準的酵素活性を有する患者(extensive metabolizer)及び低い酵素活性を有する患者(poor metabolizer)で類似しており、全体での平均消失半減期は約20時間であった。

薬物相互作用試験

[薬物相互作用(7)参照]

特殊集団

腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与

[特殊集团(8.6, 8.7)参照]

高齢者への投与

健常高齢被験者では健常若年被験者と比較してリスペリドン及び 9-ヒドロキシリス ペリドンの腎クリアランスがいずれも低下し,消失半減期が延長した。高齢者に対し て本剤を投与する際は用量を調節すること[特殊集団(8.5)参照]。

小児への投与

小児における,体重で補正したリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの薬物 動態は成人における薬物動態と類似していた。

人種及び性別の影響

人種及び性別による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では性別(体重による補正の有無 を問わない)又は人種によってリスペリドンの分布に大きな差がないことが確認され ている。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性,遺伝毒性,生殖能障害

<u>がん原性</u>

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。マウス では18カ月間, ラットでは25カ月間にわたりリスペリドン0.63, 2.5, 10 mg/kgを 混餌投与した。これらの用量は, mg/kg 換算で統合失調症に対する最高推奨臨床用量 (MRHD) である16 mg/日のそれぞれ約2, 9, 38 倍に相当し, 体表面積 mg/m² 換算 では MRHD のそれぞれ 0.2, 0.75, 3 倍 (マウス) 又はそれぞれ 0.4, 1.5, 6 倍 (ラッ ト)に相当する。雄マウスでは,最大耐用量には達しなかった。下垂体腺腫,膵臓内 分泌腺腫,乳腺腺腫の発生率に統計学的に有意な上昇が認められた。がん腫発生時に おける mg/m² (mg/kg) 換算でのヒト最大用量の倍数を以下の表に示す。

			mg/m2 (mg/kg)	換算でのヒト最
				の倍数
がん腫	動物種	性別	最小有効量	最大無効量
下垂体腺腫	マウス	雌	0.75 (9.4)	0.2 (2.4)
膵臓内分泌腺腫	ラット	雄	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)
乳腺腺腫	マウス	雌	0.2 (2.4)	なし
	ラット	雌	0.4 (2.4)	なし
	ラット	雄	6.0 (37.5)	1.5 (9.4)
乳腺新生物, 合計	ラット	雄	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)

抗精神病薬は、げっ歯類においてプロラクチン濃度を慢性的に上昇させることが確認 されている。リスペリドンのがん原性試験では血清プロラクチン濃度の測定は行われ なかったが、亜慢性毒性試験で得られた測定値からは、がん原性試験で用いたものと 同じ用量でのリスペリドンによってマウス及びラットの血清プロラクチン濃度が 5 ~6倍上昇することが示されている。他の抗精神病薬を長期投与したげっ歯類におい て下垂体腺腫、膵臓内分泌腺腫、乳腺腺腫の発生率が上昇することが確認されており、 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(5.6)参照]。

遺伝毒性

Ames 遺伝子突然変異試験,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、及びヒトリンパ球又はチャイニーズハムスター細胞を用いた in vitro 染色体異常試験において、リスペリドンによる遺伝毒性又は染色体異常誘発性の可能性を示唆するような結果は得られなかった。

生殖能障害

Wistar 系ラットを用いた生殖試験3試験(妊娠前及び妊娠初期投与試験2試験、多世 代試験1試験)においてリスペリドン(0.16~5 mg/kg)を投与したところ、体表面積 mg/m²換算で最高推奨臨床用量(MRHD)の0.1~3倍の用量で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。雄ラットのみに投与を行った妊娠 前及び妊娠初期投与試験では交尾行動に障害は認められなかったことから,これらの 作用は雌ラットに対する影響によるものであると考えられる。ビーグル犬に対しリス ペリドン 0.31~5 mg/kg を経口投与した亜慢性試験において,体表面積 mg/m²換算で 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,同用 量において血清テストステロン濃度の用量に比例した低下も認められた。血清テスト ステロン濃度及び精子パラメータは投与中止後に部分的に回復したが,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。

13.2 動物毒性

幼若イヌに対しリスペリドン 0.31, 1.25, 5 mg/kg/日を 40 週間経口投与したところ, 無効量である 0.31 mg/kg/日で骨長及び骨密度の減少が認められた。同用量でのリス ペリドン及びその活性代謝物であるパリペリドン (9-ヒドロキシリスペリドン)の総 和血漿中濃度 (AUC) は,最高推奨臨床用量 (MRHD) 6 mg/日での小児及び青年期 患者における AUC と同等であった。また,雌雄いずれのイヌにおいても全ての用量 で性成熟の遅延が認められた。雌においては,12 週間の休薬回復期間後もこれらの 作用に可逆性はほとんど又は全く認められなかった。

幼若ラットに対し生後 12~50 日にかけてリスペリドンを経口投与したところ, 無効 量である 0.63 mg/kg/日で, 学習記憶試験における可逆的な能力の低下が確認された。 この作用は雌ラットのみで認められている。同用量でのリスペリドン+パリペリドン の血漿中濃度(AUC)は, MRHD でのヒトにおける AUC の約半分であった。神経行 動学的な又は生殖発生に対するそのほかの一貫した作用は投与可能な最大用量(1.25 mg/kg/日)まで認められなかった。この用量でのリスペリドン+パリペリドンの血漿 中濃度(AUC)は, MRHD でのヒトにおける AUC の約 3 分の 2 であった。

14 臨床試験

14.1 統合失調症

成人

短期的な有効性

統合失調症に対する治療としての RISPERDAL[®]の有効性は,統合失調症に関する DSM-III-R 診断基準を満たす入院精神病患者を対象とした短期(4~8週間)比較対照 試験4試験において確認されている。

これらの試験では,精神病の徴候及び症状に関する評価を行うために複数の評価尺度 を用いた。そのうちの1つである簡易精神症状評価尺度(BPRS)は,統合失調症に 対する薬剤の有効性評価に従来より用いられている多項目の総合精神病理評価尺度 である。BPRSの精神病クラスター(概念の統合障害,幻覚による行動,猜疑心,不 自然な思考内容)は精神病症状を呈する統合失調症患者を評価する際に特に有用なサ ブセットであると考えられている。2つ目の従来的評価方法として臨床全般印象尺度 (CGI)を用いた。この方法は統合失調症の症状に精通した熟練の医師による患者の

全般的臨床状態に関する印象度で評価するものである。そのほか,陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)及び陰性症状評価尺度(SANS)が用いられた。

臨床試験の結果は以下のとおりである。

- (1) RISPERDAL[®]を 10 mg/日(1日2回投与スケジュール)まで漸増する6週間のプ ラセボ対照試験(n = 160)において,本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて BPRS 合計スコア及び BPRS 精神病クラスターにおいて全般的に優れ, SANS では僅か に優れていた。
- (2) RISPERDAL[®]を4種の固定用量(2 mg/日, 6 mg/日, 10 mg/日, 16 mg/日を1日2 回投与スケジュールで)で投与する8週間のプラセボ対照試験(n = 513)におい て、本剤投与群では4用量とも BPRS 合計スコア, BPRS 精神病クラスター, CGI 重症度スコアにおいてプラセボ投与群に比して全般的に優れていた。本剤の6 mg/ 日, 10 mg/日, 16 mg/日投与群では, PANSS 陰性サブスケールにおいてプラセボ 投与群に比して全般的に優れていた。全ての評価尺度において最も一貫した改善 が示された用量は6 mg であり,高用量群が低用量群よりも優れているという根拠 は示されなかった。
- (3) RISPERDAL[®]を5種の固定用量(1 mg/日,4 mg/日,8 mg/日,12 mg/日,16 mg/ 日を1日2回投与スケジュールで)で投与する8週間の用量比較試験(n=1356) において,4 mg/日,8 mg/日,12 mg/日,16 mg/日投与群はBPRS合計スコア,BPRS 精神病クラスター,CGI重症度スコアにおいて1 mg/日投与群に比して全般的に優 れていた。PANSS陰性サブスケールでは1 mg/日投与群が最も優れていた。全て の評価尺度において最も一貫した改善が示された用量は4 mg であった。
- (4) RISPERDAL[®]を2種の固定用量(4 mg/日,8 mg/日を1日1回投与スケジュールで) で投与する4週間のプラセボ対照用量比較試験(n = 246)において、本剤投与群 はいずれの用量も反応スコア(PANSS合計スコアが20%を超えて減少)を含む複 数の PANSS項目, PANSS合計スコア, BPRS精神病クラスター(PANSSより抽 出)においてプラセボ投与群に比して全般的に優れていた。全体として8 mg 投与 群で4 mgに比べて優れた結果が示された。

長期的な有効性

長期試験において,統合失調症に関する DSM-IV 診断基準を主に満たし抗精神病薬により4週間以上症状の安定していた外来成人患者 365 例を RISPERDAL[®]群(2~8 mg/日)又は実薬対照群のいずれかに無作為に割り付け,1~2 年にわたり再発について観察した。本剤投与群の患者が再発までに要した時間は実薬対照群に比べて有意に長かった。

<u>小児</u>

13~17 歳の青年期統合失調症患者における RISPERDAL[®]の有効性は短期(6週間及び8週間)二重盲検比較対照試験2試験において確認されている。患者は全て統合失調症に関する DSM-IV 診断基準を満たし,組み入れ時に急性エピソードを呈していた。1つ目の試験(試験#1)では,本剤1~3 mg/日を投与する群(n=55,最頻投与量2.6 mg),4~6 mg/日を投与する群(n=51,最頻投与量5.3 mg),プラセボを投与する群(n=54)のいずれかに患者を無作為に割り付けた。2つ目の試験(試験#2)では,

患者は本剤 0.15~0.6 mg/日投与群 (n = 132, 最頻投与量 0.5 mg) 又は 1.5~6 mg/日投 与群 (n = 125, 最頻投与量 4 mg) のいずれかに無作為に割り付けられた。いずれの 場合も治験薬の開始用量は 0.5 mg/日とし(開始用量を 0.05 mg/日とした試験#2 の 0.15
~0.6 mg/日投与群を除く),およそ7日目までに目標用量範囲まで漸増した。さらに, 用量は14日目までに目標用量範囲内での最大耐用量まで増量された。いずれの試験 においても有効性の主要評価項目は PANSS 合計スコアのベースラインからの平均変 化量とした。

これらの試験では、1~6 mg/日の用量での全ての本剤投与群でプラセボ投与群に比べて PANSS 合計スコアが有意に減少し、RISPERDAL®の有効性が示されている。主要 評価項目について 1~3 mg/日投与群で示された有効性は試験#1 の 4~6 mg/日投与群 と同等であり、試験#2 の 1.5~6 mg/日投与群と類似していた。試験#2 において、1.5~6 mg/日投与群では 0.15~0.6 mg/日投与群に比べて統計学的に有意に優れた有効性 が示された。3 mg/日を超える用量で有効性が増大することは示されていない。

14.2 双極性躁病一単剤療法

成人

急性躁病エピソード又は急性混合性エピソードに対する治療としての RISPERDAL[®]の有効性は,双極 I 型障害に関する DSM-IV 診断基準を満たし躁病又は混合性エピソードを呈する患者を対象とした短期(3週間)プラセボ対照試験 2 試験において確立されている。これらの試験では,患者は精神症状の有無に関わらず組み入れられた。

これらの試験では,躁的症状を評価するための主要な尺度としてヤング躁病評価尺度 (YMRS)を用いた。この評価尺度は躁症状の程度を評価するために従来より用いら れているもので,11項目(易刺激性,破壊的/攻撃的行動,睡眠,高揚状態,会話, 活動亢進,性的関心,言語/思考障害,思考内容,身なり,病識)から成り,医師に より0(躁症状なし)から60(最高スコア)の範囲で評価される。主要評価項目は YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。試験の結果は以下のとおり である。

- (1) 躁病エピソードを呈する患者のみを対象とし, RISPERDAL[®]を3 mg/日から開始し 1~6 mg/日の範囲で1日1回投与する(最頻投与量4.1 mg/日)3週間のプラセボ 対照試験(n=246)1試験において,本剤投与群はYMRS合計スコアの減少につ いてプラセボ投与群に比して優れていた。
- (2) RISPERDAL[®]を 3 mg/日から開始し1~6 mg/日の範囲で1日1回投与する(最頻投 与量 5.6 mg/日)また別の3週間のプラセボ対照試験(n = 286)において、本剤投 与群は YMRS 合計スコアの減少についてプラセボ投与群に比して優れていた。

小児

小児又は青年期双極 I 型障害患者の躁病に対する RISPERDAL[®]の有効性は,双極 I 型障害に伴う躁病エピソード又は混合性エピソードを呈する 10~17 歳の患者を対象 とした 3 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験において確認されて いる。この試験では本剤 0.5~2.5 mg/日を投与する群 (n = 50,最頻投与量 1.9 mg), 3~6 mg/日を投与する群 (n = 61,最頻投与量 4.7 mg),プラセボを投与する群 (n = 58) のいずれかに患者を無作為に割り付けた。いずれの投与群においても治験薬の開始用 量は 0.5 mg/日とし,7日目までに目標用量範囲まで漸増した。さらに,用量は 10 日 目までに目標用量範囲内での最大耐用量まで増量された。有効性の主要評価項目は YMRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量とした。

この試験では、本剤投与群のいずれの用量でもプラセボ投与群に比べて YMRS 合計 スコアが有意に減少し、RISPERDAL[®]の有効性が示されている。主要評価項目につい て 3~6 mg/日投与群で示された有効性は 0.5~2.5 mg/日投与群と同等であった。2.5 mg/日を超える用量で有効性が増大することは示されていない。

14.3 双極性躁病-リチウム又はバルプロ酸の補助療法

急性躁病エピソード又は急性混合性エピソードに対する,リチウム又はバルプロ酸の 補助療法としての RISPERDAL[®]の有効性は,双極 I 型障害に関する DSM-IV 診断基 準を満たした成人患者を対象とした比較対照試験 1 試験において確立されている。こ の試験では,患者は精神症状の有無に関わらず,また急速交代の有無に関わらず組み 入れられた。

- (1)3 週間のプラセボ対照併用試験である同試験では、リチウム又はバルプロ酸の投 与を受けているが躁病症状又は混合性症状に対する効果が不十分であった入院又 は外来患者 148 例を、既に投与されている薬剤との併用下で本剤、プラセボ、又 は実薬対照薬を投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。リチウム又はバル プロ酸(それぞれ 0.6 mEq/L~1.4 mEq/L,及び 50 mcg/mL~120 mcg/mL の治療域 範囲内で)との併用下で本剤を 2 mg/日から開始し 1~6 mg/日の範囲で 1 日 1 回投 与する(最頻投与量 3.8 mg/日)群では、リチウム又はバルプロ酸のみを投与する 群に比べて YMRS 合計スコアの減少について優れていた。
- (2)2つ目の3週間のプラセボ対照併用試験では、リチウム、バルプロ酸、カルバマ ゼピンのいずれかの投与を受けているが躁病症状又は混合性症状に対する効果が 不十分であった入院又は外来患者142例を、既に投与されている薬剤との併用下 で本剤又はプラセボを投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。リチウム、 バルプロ酸、又はカルバマゼピン(それぞれ0.6 mEq/L~1.4 mEq/L、50 mcg/mL~ 125 mcg/mL、4~12 mcg/mLの治療域範囲内で)との併用下で本剤を2 mg/日から 開始し1~6 mg/日の範囲で1日1回投与する(最頻投与量3.7 mg/日)群では、リ チウム、バルプロ酸又はカルバマゼピンのみを投与する群に比べてYMRS合計ス コアの減少について優越性は認められなかった。この結果は、カルバマゼピンに よってリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンのクリアランス誘導が起こり、 それらの濃度が治療域以下に低下したことによるものであると考えられる。

14.4 自閉性障害に伴う易刺激性

短期的な有効性

自閉性障害に伴う易刺激性に対する治療としての RISPERDAL[®]の有効性は,自閉性 障害に関する DSM-IV 診断基準を満たす小児および青年期患者(5~16歳)を対象と した8週間のプラセボ対照試験2試験において確立されている。これら被験者のうち, 90%を超える被験者が12歳未満であり,大半は体重20kgを超えていた(16~104.3 kg)。

有効性の評価には異常行動チェックリスト(ABC)及び臨床全般印象尺度-改善度

(CGI-C)の2つの評価尺度を用いた。主要評価項目は両試験ともABCの興奮性下 位尺度(ABC-I)のベースラインからエンドポイントまでの変化量とした。ABC-I尺 度により,他者への攻撃性や故意の自傷行為,かんしゃく発作,気分の易変性などの 自閉性障害における興奮性の情動及び行動症状を測定した。1つの試験ではエンドポ イントにおける CGI-C 評価を副次評価項目とした。

臨床試験の結果は以下のとおりである。

- (1) 8 週間のプラセボ対照試験 1 試験において、自閉性障害を有する 5~16 歳の小児及び青年期患者(n = 101)に対しプラセボ又は RISPERDAL[®]を体重に基づき 0.5~3.5 mg/日の用量で1日2回投与した。ベースライン時の体重に応じて開始用量を 0.25 mg/日又は 0.5 mg/日(それぞれ 20 kg 未満,及び 20 kg 以上)とし、臨床効果を得られるまで漸増した本剤投与群では(最頻投与量 1.9 mg/日,0.06 mg/kg/日に相当)、ABC-I サブスケール及び CGI-C のいずれのスコアについてもプラセボ群に比して有意な改善が認められた。
- (2) 自閉性障害を有する 5~12 歳の小児患者 (n = 55) を対象としたもう1つの8週間のプラセボ対照試験において,開始用量を0.01 mg/kg/日として臨床効果を得られるまで漸増し,0.02~0.06 mg/kg/日の用量で本剤の1日1回又は2回投与を受けた群(最頻投与量0.05 mg/kg/日,1.4 mg/日に相当)では,プラセボ群と比較してABC-Iサブスケールのスコアに有意な改善が認められた。

3 つ目の試験として,自閉性障害(DSM-IV 診断基準により)とそれに伴う易刺激性 及び行動上の症状を有する 5~17歳の被験者(N=96)を対象に,推奨用量よりも低 い用量でリスペリドンを投与した際の有効性及び安全性を評価する 6 週間の多施設 共同,無作為化,二重盲検,固定用量,プラセボ対照試験を行った。被験者の約77% が12歳未満(平均年齢9歳)であり,88%が男児,多く(73%)は体重が45kg未満 (平均体重40kg)であった。被験者の約90%は同試験への参加前に抗精神病薬の投 与を受けたことがなかった。

試験では体重別にリスペリドンの2つの固定用量(高用量及び低用量)を用いた。高 用量群は体重20kg以上45kg未満の患者で1日1.25mg,45kgを超える患者では1 日1.75mgとし,低用量群は体重20kg以上45kg未満の患者で1日0.125mg,45kg を超える患者では1日0.175mgとした。投与は1日1回朝,又は鎮静がみられた場 合は夕方に行った。

有効性の主要評価項目は、異常行動チェックリストの興奮性下位尺度(ABC-I)スコ アのベースラインから6週目終了時までの平均変化量とした。同試験ではABC-Iス コアの平均変化量について高用量でのリスペリドンで有効性が確認されたが、低用量 のリスペリドンでは有効性は示されなかった。ベースラインでのABC-I平均スコア はプラセボ投与群(n=35)で29、リスペリドン低用量群(n=30)で27、リスペリ ドン高用量群(n=31)で28であった。ABC-Iスコアの平均変化量はプラセボ投与群 で-3.5、リスペリドン低用量群で-7.4、リスペリドン高用量群では-12.4であり、高用 量群で統計学的に有意(p<0.001)な結果が示されたが、低用量群では認められなか った $(p = 0.164)_{\circ}$

長期的な有効性

1 つ目の 8 週間の二重盲検試験を完了した患者 63 例を対象に, RISPERDAL[®]を 4~6 カ月(二重盲検試験において本剤又はプラセボのいずれの投与を受けていたかに応じ て)投与する非盲検延長試験を行った。同試験期間中は最頻投与量である RISPERDAL[®]1.8~2.1 mg/日(0.05~0.07 mg/kg/日に相当)を維持用量とした。

4~6 カ月の非盲検期間において平均して約 140 日にわたり本剤による効果(ABC-I サブスケールの改善が 25%以上, CGI-C スコアが「中等度改善」又は「著明改善」と 定義)が維持された患者を,8週間の二重盲検治療中止試験において本剤投与群又は プラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けた(63 例中 39 例)。治療中止試験を 完了した患者(n=32)から得られたデータについて,予め計画された中間解析が独 立データ安全性モニタリング委員会によって実施され,その結果,本剤投与群での再 発率はプラセボ投与群に比べて有意に低いことが示された。この中間解析結果に基づ き,再発予防について統計学的に有意な効果が示されたとして試験を中止した。再発 は直近の ABC-I サブスケールスコアにおける 25%以上の悪化(無作為化治療中止期 間におけるベースライン時と比較して)と定義した。

16 供給形態・保管及び取り扱い方法

16.1 供給形態

RISPERDAL[®] (リスペリドン) 錠

RISPERDAL[®](リスペリドン)錠は片面に「JANSSEN」,及びそれぞれの含量に応じて「Ris 0.25」,「Ris 0.5」,「R1」,「R2」,「R3」,「R4」のいずれかが刻印されている。

0.25 mg 暗黄色のカプセル型錠剤: 60 錠入りボトル NDC 50458-301-04, 500 錠入りボトル NDC 50458-301-50, 100 錠入り医療機関向け単位用量でのブリスター包装 NDC 50458-301-01

0.5 mg 赤褐色のカプセル型錠剤:60 錠入りボトル NDC 50458-302-06,500 錠入りボトル NDC 50458-302-50,100 錠入り医療機関向け単位用量でのブリスター包装 NDC 50458-302-01

1 mg 白色のカプセル型錠剤: 60 錠入りボトル NDC 50458-300-06, 500 錠入りボトル NDC 50458-300-50, 100 錠入り医療機関向け単位用量でのブリスター包装 NDC 50458-300-01

2 mg 橙色のカプセル型錠剤: 60 錠入りボトル NDC 50458-320-06, 500 錠入りボトル NDC 50458-320-50, 100 錠入り医療機関向け単位用量でのブリスター包装 NDC 50458-320-01

3 mg 黄色のカプセル型錠剤: 60 錠入りボトル NDC 50458-330-06, 500 錠入りボトル NDC 50458-330-50, 100 錠入り医療機関向け単位用量でのブリスター包装 NDC

50458-330-01

4 mg 緑色のカプセル型錠剤:60 錠入りボトル NDC 50458-350-06,100 錠入り医療機関向け単位用量でのブリスター包装 NDC 50458-350-01

RISPERDAL[®](リスペリドン)内用液

RISPERDAL[®](リスペリドン) 1 mg/mL 内用液 (NDC 50458-305-03) は目盛り付き (ミ リグラム及びミリリットル単位) ピペットの付属した 30 mL ボトルで供給される。 ピペットの最小目盛りは 0.25 mL,最大目盛りは 3 mL である。

RISPERDAL[®] M-TAB[®] (リスペリドン) 口腔内崩壊錠

RISPERDAL[®] M-TAB[®] (リスペリドン) 口腔内崩壊錠は片面に,それぞれの含量に応じて「R0.5」,「R1」,「R2」,「R3」,「R4」のいずれかが刻印されている。**RISPERDAL[®]** 口腔内崩壊錠の 0.5 mg, 1 mg, 2 mg は 4 (2×2) 錠ブリスター包装で供給され, 3 mg 及び 4 mg は 1 錠ブリスターを含んだチャイルドレジスタント包装で供給される。

0.5 mg 淡桃色の両凸面円形錠剤:1 箱に7つのブリスター包装(各4錠入り)NDC 50458-395-28, 30 錠入り長期投与用ブリスター包装 NDC 50458-395-30

1 mg 淡桃色の両凸面四角形錠剤:1 箱に7つのブリスター包装(各4錠入り)NDC 50458-315-28, 30 錠入り長期投与用ブリスター包装 NDC 50458-315-30

2 mg 桃色の両凸面四角形錠剤:1 箱に 7 つのブリスター包装(各 4 錠入り) NDC 50458-325-28

3 mg 桃色の両凸面円形錠剤:1箱に28のブリスター包装 NDC 50458-335-28

4 mg 桃色の両凸面円形錠剤:1箱に28のブリスター包装 NDC 50458-355-28

16.2 貯法

RISPERDAL[®]錠は 15°~25°C (59°~77°F) に調節された室温で保存する。遮光し湿気 を避けて保存すること。

RISPERDAL[®]1 mg/mL 内用液は 15°~25°C (59°~77°F) に調節された室温で保存する。 遮光し凍結を避けて保存すること。

RISPERDAL[®]口腔内崩壊錠は15°~25℃(59°~77°F)に調節された室温で保存する。

小児の手の届かないところに保管すること。

17 患者カウンセリング情報

医師は RISPERDAL[®]を処方される患者及び介護者と下記の事項について話し合って おくことが望ましい。

49

17.1 起立性低血圧

特に投与初期の漸増時に起立性低血圧が生じる危険性があることを患者及び介護者 に説明すること[警告及び使用上の注意(5.7)参照]。

17.2 認知能及び運動能低下の可能性

RISPERDAL[®]は判断力,思考力又は運動能を低下させる可能性があることを患者及び 介護者に説明すること。RISPERDAL[®]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危険を伴う機械類の操作には十分 注意する必要がある[*警告及び使用上の注意*(5.9)参照]。

17.3 妊娠

RISPERDAL[®]投与中に妊娠した場合又は妊娠する予定のある場合には、その旨を医師 に報告するよう患者及び介護者に指導すること[特殊集団(8.1)参照]。

17.4 授乳

リスペリドン及びその活性代謝物はヒトで乳汁移行が認められていることを患者及 び介護者に説明すること。RISPERDAL[®]投与により乳児に重篤な副作用が発現する可 能性があるため,母体に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳を中止するかあるい は本剤投与を中止するか決定するよう患者に指示すること[特殊集団(8.3)参照]。

17.5 併用薬

薬物相互作用の可能性があるため,何らかの処方箋薬又は大衆薬を服用中又は服用する予定のある患者はその旨を医師に報告するよう患者及び介護者に指導すること[*薬物相互作用(7)参照*]。

17.6 アルコール

RISPERDAL[®]の服用中は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*(7.2)参照]。

17.7 フェニルケトン尿症

フェニルケトン尿症を有する患者及び介護者に対しては、RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔 内崩壊錠にはフェニルアラニンが含有されている旨を伝えること。フェニルアラニン はアスパルテームの構成成分である。RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠4mgには1 錠につきフェニルアラニン0.84mgを、3mgには1錠につきフェニルアラニン0.63mg を、2mgには1錠につきフェニルアラニン0.42mgを、1mgには1錠につきフェニ ルアラニン0.28mgを、0.5mgでは1錠につきフェニルアラニン0.14mgを含有する [警告及び使用上の注意(5.14)参照]。

17.8 代謝の変化

RISPERDAL[®]投与により高血糖及び糖尿病,脂質異常症,体重増加が発現する可能性があることを患者及び介護者に対して説明すること[*警告及び使用上の注意(5.5)参照*]。

17.9 遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアが発現する危険性について患者及び介護者に対して説明すること[警告及び使用上の注意(5.4)参照]。

<u>RISPERDAL[®]錠</u>

有効成分製造国:アイルランド 最終製品製造元: Janssen Ortho, LLC Gurabo, Puerto Rico 00778

RISPERDAL[®]内用液

最終製品製造元: Janssen Pharmaceutica NV Beerse, Belgium

<u>RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠</u>

有効成分製造国:アイルランド 最終製品製造元: Janssen Ortho, LLC Gurabo, Puerto Rico 00778

RISPERDAL[®]錠, RISPERDAL[®]M-TAB[®]口腔内崩壊錠, RISPERDAL[®]内用液の製造業者: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560

2014年4月改訂 [©] Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2007 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RISPERDAL 0.5 mg film-coated tablets

RISPERDAL 1 mg film-coated tablets

RISPERDAL 2 mg film-coated tablets

RISPERDAL 3 mg film-coated tablets

RISPERDAL 4 mg film-coated tablets

RISPERDAL 6 mg film-coated tablets

RISPERDAL Quicklet : 0.5 mg orodispersible tablets

RISPERDAL Quicklet : 1 mg orodispersible tablets

RISPERDAL Quicklet: 2 mg orodispersible tablets

RISPERDAL Quicklet : 3 mg orodispersible tablets

RISPERDAL Quicklet: 4 mg orodispersible tablets

RISPERDAL 1mg/ml oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Film-coated Tablets:

Each film-coated tablet contains 0.5 mg of risperidone Each film-coated tablet contains 1 mg of risperidone Each film-coated tablet contains 2 mg of risperidone Each film-coated tablet contains 3 mg of risperidone Each film-coated tablet contains 4 mg of risperidone Each film-coated tablet contains 6 mg of risperidone

Excipients with known effect: Each 0.5 mg film-coated tablet contains 91 mg lactose monohydrate Each 1 mg film-coated tablet contains 131 mg lactose monohydrate Each 2 mg film-coated tablet contains 130 mg lactose monohydrate and 0.05 mg orange yellow S aluminium lake (sunset yellow) E110 Each 3 mg film-coated tablet contains 195 mg lactose monohydrate Each 4 mg film-coated tablet contains 260 mg lactose monohydrate Each 6 mg film-coated tablet contains 115 mg lactose monohydrate and 0.01 mg orange yellow S aluminium lake (sunset yellow) E110 For the full list of excipients, see section 6.1.

Orodispersible Tablets:

Each orodispersible tablet contains 0.5 mg of risperidone Each orodispersible tablet contains 1 mg of risperidone Each orodispersible tablet contains 2 mg of risperidone [reformulated, square] Each orodispersible tablet contains 3 mg of risperidone Each orodispersible tablet contains 4 mg of risperidone

Excipients with known effect:

Each 0.5 mg orodispersible tablet contains 0.25 mg aspartame (E951) Each 1 mg orodispersible tablet contains 0.5 mg aspartame (E951) Each 2 mg orodispersible tablet contains 0.75 mg aspartame (E951) [reformulated, square] Each 3 mg orodispersible tablet contains 1.125 mg aspartame (E951) Each 4 mg orodispersible tablet contains 1.5 mg aspartame (E951)

For the full list of excipients, see section 6.1.

Oral Solution: 1 ml oral solution contains 1 mg of risperidone

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated Tablets:

Film-coated tablet

- 0.5 mg risperidone as brownish-red half-scored oblong biconvex tablets;
- 1 mg risperidone as white half-scored oblong biconvex tablets;
- 2 mg risperidone as orange half-scored oblong biconvex tablets;
- 3 mg risperidone as yellow half-scored oblong biconvex tablets;
- 4 mg risperidone as green half-scored oblong biconvex tablets;
- 6 mg risperidone as yellow circular biconvex tablets.

The score line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal doses. Film-coated tablets are etched on one side with RIS 0.5, RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4, and RIS 6 respectively. Additionally JANSSEN may be etched on the other side.

Orodispersible Tablets:

Orodispersible tablet

- 0.5 mg risperidone as light coral, round, biconvex tablets;
- 1 mg risperidone as light coral, square, biconvex tablets;
- 2 mg risperidone as coral, square, biconvex tablets;
- 3 mg risperidone as coral, round, biconvex tablets;
- 4 mg risperidone as coral, round, biconvex tablets;

Oro-dispersible tablets are etched on one side with R 0.5, R1, R2, R3, and R4 respectively.

Oral Solution: The oral solution is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

RISPERDAL is indicated for the treatment of schizophrenia.

RISPERDAL is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes associated with bipolar disorders.

RISPERDAL is indicated for the short-term treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in patients with moderate to severe Alzheimer's dementia unresponsive to non-pharmacological approaches and when there is a risk of harm to self or others.

RISPERDAL is indicated for the short-term symptomatic treatment (up to 6 weeks) of persistent aggression in conduct disorder in children from the age of 5 years and adolescents with subaverage intellectual functioning or mental retardation diagnosed according to DSM-IV criteria, in whom the severity of aggressive or other disruptive behaviours require pharmacologic treatment. Pharmacological treatment should be an integral part of a more comprehensive treatment programme, including psychosocial and educational intervention. It is recommended that risperidone be prescribed by a specialist in child neurology and child and adolescent psychiatry or physicians well familiar with the treatment of conduct disorder of children and adolescents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Schizophrenia

Adults

RISPERDAL may be given once daily or twice daily.

Patients should start with 2 mg/day risperidone. The dosage may be increased on the second day to 4 mg. Subsequently, the dosage can be maintained unchanged, or further individualised, if needed. Most patients will benefit from daily doses between 4 and 6 mg. In some patients, a slower titration phase and a lower starting and maintenance dose may be appropriate.

Doses above 10 mg/day have not demonstrated superior efficacy to lower doses and may cause increased incidence of extrapyramidal symptoms. Safety of doses above 16 mg/day has not been evaluated, and are therefore not recommended.

Elderly

A starting dose of 0.5 mg twice daily is recommended. This dosage can be individually adjusted with 0.5 mg twice daily increments to 1 to 2 mg twice daily.

Paediatric population

Risperidone is not recommended for use in children below age 18 with schizophrenia due to a lack of data on efficacy.

Manic episodes in bipolar disorder

Adults

RISPERDAL should be administered on a once daily schedule, starting with 2 mg risperidone. Dosage adjustments, if indicated, should occur at intervals of not less than 24 hours and in dosage increments of 1 mg per day. Risperidone can be administered in flexible doses over a range of 1 to 6 mg per day to optimize each patient's level of efficacy and tolerability. Daily doses over 6 mg risperidone have not been investigated in patients with manic episodes.

As with all symptomatic treatments, the continued use of RISPERDAL must be evaluated and justified on an ongoing basis.

Elderly

A starting dose of 0.5 mg twice daily is recommended. This dosage can be individually adjusted with 0.5 mg twice daily increments to 1 to 2 mg twice daily. Since clinical experience in elderly is limited, caution should be exercised.

Paediatric population

Risperidone is not recommended for use in children below age 18 with bipolar mania due to a lack of data on efficacy.

Persistent aggression in patients with moderate to severe Alzheimer's dementia

A starting dose of 0.25 mg twice daily is recommended. This dosage can be individually adjusted by increments of 0.25 mg twice daily, not more frequently than every other day, if needed. The optimum dose is 0.5 mg twice daily for most patients. Some patients, however, may benefit from doses up to 1 mg twice daily.

RISPERDAL should not be used more than 6 weeks in patients with persistent aggression in Alzheimer's dementia. During treatment, patients must be evaluated frequently and regularly, and the need for continuing treatment reassessed.

Conduct disorder

Children and adolescents from 5 to 18 years of age

For subjects ≥ 50 kg, a starting dose of 0.5 mg once daily is recommended. This dosage can be individually adjusted by increments of 0.5 mg once daily not more frequently than every other day, if needed. The optimum dose is 1 mg once daily for most patients. Some patients, however, may benefit from 0.5 mg once daily while others may require 1.5 mg once daily. For subjects <50 kg, a starting dose of 0.25 mg once daily is recommended. This dosage can be individually adjusted by increments of 0.25 mg once daily not more frequently than every other day, if needed. The optimum dose is 0.5 mg once daily for most patients. Some patients, however, may benefit from 0.25 mg once daily not more frequently than every other day, if needed. The optimum dose is 0.5 mg once daily for most patients. Some patients, however, may benefit from 0.25 mg once daily while others may require 0.75 mg once daily.

As with all symptomatic treatments, the continued use of RISPERDAL must be evaluated and justified on an ongoing basis.

RISPERDAL is not recommended in children less than 5 years of age, as there is no experience in children less than 5 years of age with this disorder.

Renal and hepatic impairment

Patients with renal impairment have less ability to eliminate the active antipsychotic fraction than in adults with normal renal function. Patients with impaired hepatic function have increases in plasma concentration of the free fraction of risperidone.

Irrespective of the indication, starting and consecutive dosing should be halved, and dose titration should be slower for patients with renal or hepatic impairment.

RISPERDAL should be used with caution in these groups of patients.

Method of administration

RISPERDAL is for oral use. Food does not affect the absorption of RISPERDAL.

Upon discontinuation, gradual withdrawal is advised. Acute withdrawal symptoms, including nausea, vomiting, sweating, and insomnia have very rarely been described after abrupt cessation of high doses of antipsychotic medicines (see section 4.8). Recurrence of psychotic symptoms may also occur, and the emergence of involuntary movement disorders (such as akathisia, dystonia and dyskinesia) has been reported.

Switching from other antipsychotics.

When medically appropriate, gradual discontinuation of the previous treatment while RISPERDAL therapy is initiated is recommended. Also, if medically appropriate, when switching patients from depot antipsychotics, initiate RISPERDAL therapy in place of the next scheduled injection. The need for continuing existing anti-Parkinson medicines should be re-evaluated periodically.

[To be completed nationally]

RISPERDAL orodispersible tablets:

Do not open the blister until ready to administer. Peel open the blister to expose the tablet. Do not push the tablet through the foil because it may break. Remove the tablet from the blister with dry hands.

Immediately place the tablet on the tongue. The tablet will begin disintegrating within seconds. Water may be used if desired.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Elderly patients with dementia

Increased mortality in elderly people with dementia

In a meta-analysis of 17 controlled trials of atypical antipsychotics, including RISPERDAL, elderly patients with dementia treated with atypical antipsychotics have an increased mortality compared to placebo. In placebo-controlled trials with oral RISPERDAL in this population, the incidence of mortality was 4.0% for RISPERDAL-treated patients compared to 3.1% for placebo-treated patients. The odds ratio (95% exact confidence interval) was 1.21 (0.7, 2.1). The mean age (range) of patients who died was 86 years (range 67-100). Data from two large observational studies showed that elderly people with dementia who are treated with conventional antipsychotics are also at a small increased risk of death compared with those who are not treated. There are insufficient data to give a firm estimate of the precise magnitude of the risk and the cause of the increased risk is not known. 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.

Concomitant use with furosemide

In the RISPERDAL placebo-controlled trials in elderly patients with dementia, a higher incidence of mortality was observed in patients treated with furosemide plus risperidone (7.3%; mean age 89 years, range 75-97) when compared to patients treated with risperidone alone (3.1%; mean age 84 years, range 70-96) or furosemide alone (4.1%; mean age 80 years, range 67-90). The increase in mortality in patients treated with furosemide plus risperidone was observed in two of the four clinical trials. Concomitant use of risperidone with other diuretics (mainly thiazide diuretics used in low dose) was not associated with similar findings.

No pathophysiological mechanism has been identified to explain this finding, and no consistent pattern for cause of death observed. Nevertheless, caution should be exercised and the risks and benefits of this combination or co-treatment with other potent diuretics should be considered prior to the decision to use. There was no increased incidence of mortality among patients taking other diuretics as concomitant treatment with risperidone. 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 (CVAE)

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse events have been seen in randomised placebo controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics. The pooled data from six placebo-controlled studies with RISPERDAL in mainly elderly patients (>65 years of age) with dementia showed that CVAEs (serious and non-serious, combined) occurred in 3.3%

(33/1009) of patients treated with risperidone and 1.2% (8/712) of patients treated with placebo. The odds ratio (95% exact confidence interval) was 2.96 (1.34, 7.50). The mechanism for this increased risk is not known. An increased risk cannot be excluded for other antipsychotics or other patient populations. RISPERDAL should be used with caution in patients with risk factors for stroke.

The risk of CVAEs was significantly higher in patients with mixed or vascular type of dementia when compared to Alzheimer's dementia. Therefore, patients with other types of dementias than Alzheimer's should not be treated with risperidone.

Physicians are advised to assess the risks and benefits of the use of RISPERDAL in elderly patients with dementia, taking into account risk predictors for stroke in the individual patient. Patients/caregivers should be cautioned to immediately report signs and symptoms of potential CVAEs such as sudden weakness or numbness in the face, arms or legs, and speech or vision problems. All treatment options should be considered without delay, including discontinuation of risperidone.

RISPERDAL should only be used short term for persistent aggression in patients with moderate to severe Alzheimer's dementia to supplement non-pharmacological approaches which have had limited or no efficacy and when there is potential risk of harm to self or others.

Patients should be reassessed regularly, and the need for continuing treatment reassessed.

Orthostatic hypotension

Due to the alpha-blocking activity of risperidone, (orthostatic) hypotension can occur, especially during the initial dose-titration period. Clinically significant hypotension has been observed postmarketing with concomitant use of risperidone and antihypertensive treatment. RISPERDAL should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction, conduction abnormalities, dehydration, hypovolemia, or cerebrovascular disease), and the dosage should be gradually titrated as recommended (see section 4.2). A dose reduction should be considered if hypotension occurs.

Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis

Events of leucopenia, neutropenia and agranulocytosis have been reported with antipsychotic agents, including RISPERDAL. Agranulocytosis has been reported very rarely (< 1/10,000 patients) during post-marketing surveillance.

Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia should be monitored during the first few months of therapy and discontinuation of RISPERDAL should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count < 1 X 10^{9} /L) should discontinue RISPERDAL and have their WBC followed until recovery.

Tardive dyskinesia/extrapyramidal symptoms (TD/EPS)

Medicines 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. The onset of extrapyramidal symptoms is a risk factor for tardive dyskinesia. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics should be considered.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

Neuroleptic Malignant Syndrome, characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotics. Additional signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. In this event, all antipsychotics, including RISPERDAL, should be discontinued.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotics, including RISPERDAL, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB). Parkinson's Disease may worsen with risperidone. Both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotic medicinal products; these patients were excluded from clinical trials. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Hyperglycaemia and diabetes mellitus

Hyperglycaemia, diabetes mellitus, and exacerbation of pre-existing diabetes have been reported during treatment with RISPERDAL. In some cases, a prior increase in body weight has been reported which may be a predisposing factor. Association with ketoacidosis has been reported very rarely and rarely with diabetic coma. Appropriate clinical monitoring is advisable in accordance with utilised antipsychotic guidelines. Patients treated with any atypical antipsychotic, including RISPERDAL, should be monitored for symptoms of hyperglycaemia (such as polydipsia, polyuria, polyphagia and weakness) and patients with diabetes mellitus should be monitored regularly for worsening of glucose control.

Weight gain

Significant weight gain has been reported with RISPERDAL use. Weight should be monitored regularly.

Hyperprolactinaemia

Hyperprolactinaemia is a common side-effect of treatment with RISPERDAL. Evaluation of the prolactin plasma level is recommended in patients with evidence of possible prolactin-related side-effects (e.g. gynaecomastia, menstrual disorders, anovulation, fertility disorder, decreased libido, erectile dysfunction, and galactorrhea).

Tissue culture studies suggest that cell growth in human breast tumours may be stimulated by prolactin. Although no clear association with the administration of antipsychotics has so far been demonstrated in clinical and epidemiological studies, caution is recommended in patients with relevant medical history. RISPERDAL should be used with caution in patients with pre-existing hyperprolactinaemia and in patients with possible prolactin-dependent tumours.

QT prolongation

QT prolongation has very rarely been reported postmarketing. As with other antipsychotics, caution should be exercised when risperidone is prescribed in patients with known cardiovascular disease, family history of QT prolongation, bradycardia, or electrolyte disturbances (hypokalaemia, hypomagnesaemia), as it may increase the risk of arrhythmogenic effects, and in concomitant use with medicines known to prolong the QT interval. <u>Seizures</u>

RISPERDAL should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

<u>Priapism</u>

Priapism may occur with RISPERDAL treatment due to its alpha-adrenergic blocking effects.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicines. Appropriate care is advised when prescribing RISPERDAL to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant treatment with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with risperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain medicines or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumour.

Renal and hepatic impairment

Patients with renal impairment have less ability to eliminate the active antipsychotic fraction than adults with normal renal function. Patients with impaired hepatic function have increases in plasma concentration of the free fraction of risperidone (see section 4.2).

Venous thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with RISPERDAL and preventative measures undertaken.

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) has been observed during cataract surgery in patients treated with medicines with alpha1a-adrenergic antagonist effect, including RISPERDAL (see Section 4.8).

IFIS may increase the risk of eye complications during and after the operation. Current or past use of medicines with alpha1a-adrenergic antagonist effect should be made known to the ophthalmic surgeon in

advance of surgery. The potential benefit of stopping alpha1 blocking therapy prior to cataract surgery has not been established and must be weighed against the risk of stopping the antipsychotic therapy.

Paediatric population

Before risperidone is prescribed to a child or adolescent with conduct disorder they should be fully assessed for physical and social causes of the aggressive behaviour such as pain or inappropriate environmental demands.

The sedative effect of risperidone should be closely monitored in this population because of possible consequences on learning ability. A change in the time of administration of risperidone could improve the impact of the sedation on attention faculties of children and adolescents.

Risperidone was associated with mean increases in body weight and body mass index (BMI). Baseline weight measurement prior to treatment and regular weight monitoring are recommended. Changes in height in the long-term open-label extension studies were within expected age-appropriate norms. The effect of long-term risperidone treatment on sexual maturation and height has not been adequately studied.

Because of the potential effects of prolonged hyperprolactinemia on growth and sexual maturation in children and adolescents, regular clinical evaluation of endocrinological status should be considered, including measurements of height, weight, sexual maturation, monitoring of menstrual functioning, and other potential prolactin-related effects.

Results from a small post-marketing observational study showed that risperidone-exposed subjects between the ages of 8-16 years were on average approximately 3.0 to 4.8 cm taller than those who received other atypical anti-psychotic medications. This study was not adequate to determine whether exposure to risperidone had any impact on final adult height, or whether the result was due to a direct effect of risperidone on bone growth, or the effect of the underlying disease itself on bone growth, or the result of better control of the underlying disease with resulting increase in linear growth.

During treatment with risperidone regular examination for extrapyramidal symptoms and other movement disorders should also be conducted.

For specific posology recommendations in children and adolescents see Section 4.2.

Excipients

The film-coated tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine. (pertains only to the film-coated tablets)

The orodispersible tablets contain aspartame. Aspartame is a source of phenylalanine which may be harmful for people with phenylketonuria. (Pertains only to the orodispersible tablets.)

Contains sunset yellow (E110). May cause allergic reactions. (Pertains only to the 2 mg and 6 mg film-coated tablets.)

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic-related Interactions

Drugs known to prolong the QT interval

As with other antipsychotics, caution is advised when prescribing risperidone with medicinal products known to prolong the QT interval, such as antiarrhythmics (e.g., quinidine, dysopiramide, procainamide, propafenone, amiodarone, sotalol), tricyclic antidepressants (i.e., amitriptyline), tetracyclic antidepressants (i.e., maprotiline), some antihistamines, other antipsychotics, some antimalarials (i.e., quinine and mefloquine), and with medicines causing electrolyte imbalance (hypokalaemia, hypomagnesiaemia), bradycardia, or those which inhibit the hepatic metabolism of risperidone. This list is indicative and not exhaustive.

Centrally-Acting Drugs and Alcohol

Risperidone should be used with caution in combination with other centrally-acting substances notably including alcohol, opiates, antihistamines and benzodiazepines due to the increased risk of sedation.

Levodopa and Dopamine Agonists

RISPERDAL may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Drugs with Hypotensive Effect

Clinically significant hypotension has been observed postmarketing with concomitant use of risperidone and antihypertensive treatment.

Paliperidone

Concomitant use of oral RISPERDAL with paliperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive active antipsychotic fraction exposure.

Pharmacokinetic-related Interactions

Food does not affect the absorption of RISPERDAL.

Risperidone is mainly metabolized through CYP2D6, and to a lesser extent through CYP3A4. Both risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone are substrates of P-glycoprotein (P-gp). Substances that modify CYP2D6 activity, or substances strongly inhibiting or inducing CYP3A4 and/or P-gp activity, may influence the pharmacokinetics of the risperidone active antipsychotic fraction.

Strong CYP2D6 Inhibitors

Co-administration of RISPERDAL with a strong CYP2D6 inhibitor may increase the plasma concentrations of risperidone, but less so of the active antipsychotic fraction. Higher doses of a strong CYP2D6 inhibitor may elevate concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction (e.g., paroxetine, see below). It is expected that other CYP 2D6 inhibitors, such as quinidine, may affect the

plasma concentrations of risperidone in a similar way. When concomitant paroxetine, quinidine, or another strong CYP2D6 inhibitor, especially at higher doses, is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL.

CYP3A4 and/or P-gp Inhibitors

Co-administration of RISPERDAL with a strong CYP3A4 and/or P-gp inhibitor may substantially elevate plasma concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction. When concomitant itraconazole or another strong CYP3A4 and/or P-gp inhibitor is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL.

CYP3A4 and/or P-gp Inducers

Co-administration of RISPERDAL with a strong CYP3A4 and/or P-gp inducer may decrease the plasma concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction. When concomitant carbamazepine or another strong CYP3A4 and/or P-gp inducer is initiated or discontinued, the physician should re-evaluate the dosing of RISPERDAL. CYP3A4 inducers exert their effect in a time-dependent manner, and may take at least 2 weeks to reach maximal effect after introduction. Conversely, on discontinuation, CYP3A4 induction may take at least 2 weeks to decline.

Highly Protein-bound Drugs

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

When using concomitant medication, the corresponding label should be consulted for information on the route of metabolism and the possible need to adjust dosage.

Paediatric Population

Interaction studies have only been performed in adults. The relevance of the results from these studies in paediatric patients is unknown.

The combined use of psychostimulants (e.g., methylphenidate) with RISPERDAL in children and adolescents did not alter the pharmacokinetics and efficacy of RISPERDAL.

Examples

Examples of drugs that may potentially interact or that were shown not to interact with risperidone are listed below:

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of risperidone

Antibacterials:

- Erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor and P-gp inhibitor, does not change the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction.
- Rifampicin, a strong CYP3A4 inducer and a P-gp inducer, decreased the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction.

Anticholinesterases:

• Donepezil and galantamine, both CYP2D6 and CYP3A4 substrates, do not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risperidone and the active antipsychotic fraction.

Antiepileptics:

- Carbamazepine, a strong CYP3A4 inducer and a P-gp inducer, has been shown to decrease the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction of risperidone. Similar effects may be observed with e.g. phenytoin and phenobarbital which also induce CYP 3A4 hepatic enzyme, as well as P-glycoprotein.
- Topiramate modestly reduced the bioavailability of risperidone, but not that of the active antipsychotic fraction. Therefore, this interaction is unlikely to be of clinical significance.

Antifungals:

- Itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor and a P-gp inhibitor, at a dosage of 200 mg/day increased the plasma concentrations of the active antipsychotic fraction by about 70%, at risperidone doses of 2 to 8 mg/day.
- Ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor and a P-gp inhibitor, at a dosage of 200mg/day increased the plasma concentrations of risperidone and decreased the plasma concentrations of 9-hydroxyrisperidone.

Antipsychotics:

• Phenothiazines may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction.

Antivirals:

• Protease inhibitors: No formal study data are available; however, since ritonavir is a strong CYP3A4 inhibitor and a weak CYP2D6 inhibitor, ritonavir and ritonavir-boosted protease inhibitors potentially raise concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction.

Beta blockers:

• Some beta-blockers may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction.

Calcium channel blockers:

• Verapamil, a moderate inhibitor of CYP3A4 and an inhibitor of P-gp, increases the plasma concentration of risperidone and the active antipsychotic fraction.

Gastrointestinal drugs:

• H₂-receptor antagonists: Cimetidine and ranitidine, both weak inhibitors of CYP2D6 and CYP3A4, increased the bioavailability of risperidone, but only marginally that of the active antipsychotic fraction.

SSRIs and Tricyclic antidepressants:

- Fluoxetine, a strong CYP2D6 inhibitor, increases the plasma concentration of risperidone, but less so of the active antipsychotic fraction.
- Paroxetine, a strong CYP2D6 inhibitor, increases the plasma concentrations of risperidone, but, at dosages up to 20 mg/day, less so of the active antipsychotic fraction. However, higher doses of paroxetine may elevate concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction.
- Tricyclic antidepressants may increase the plasma concentrations of risperidone but not those of the active antipsychotic fraction. Amitriptyline does not affect the pharmacokinetics of risperidone or the active antipsychotic fraction.
- Sertraline, a weak inhibitor of CYP2D6, and fluvoxamine, a weak inhibitor of CYP3A4, at dosages up to 100 mg/day are not associated with clinically significant changes in concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction. However, doses higher than 100 mg/day of sertraline or fluvoxamine may elevate concentrations of the risperidone active antipsychotic fraction.

Effect of risperidone on the pharmacokinetics of other medicinal products

Antiepileptics:

• Risperidone does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of valproate or topiramate.

Antipsychotics:

• Aripiprazole, a CYP2D6 and CYP3A4 substrate: Risperidone tablets or injections did not affect the pharmacokinetics of the sum of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole.

Digitalis glycosides:

• Risperidone does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of digoxin. Lithium:

• Risperidone does not show a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lithium.

Concomitant use of risperidone with furosemide

• See section 4.4 regarding increased mortality in elderly patients with dementia concomitantly receiving furosemide.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of risperidone in pregnant women. Risperidone was not teratogenic in animal studies but other types of reproductive toxicity were seen (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Neonates exposed to antipsychotics (including RISPERDAL) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.

RISPERDAL should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation during pregnancy is necessary, it should not be done abruptly.

Breast-feeding

In animal studies, risperidone and 9-hydroxy-risperidone are excreted in the milk. It has been demonstrated that risperidone and 9-hydroxy-risperidone are also excreted in human breast milk in small quantities. There are no data available on adverse reactions in breast-feeding infants. Therefore, the advantage of breast-feeding should be weighed against the potential risks for the child.

Fertility

As with other drugs that antagonize dopamine D2 receptors, RISPERDAL elevates prolactin level. 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.

There were no relevant effects observed in the non-clinical studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

RISPERDAL can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machinery until their individual susceptibility is known.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) (incidence $\geq 10\%$) are: Parkinsonism, sedation/somnolence, headache, and insomnia.

The ADRs that appeared to be dose-related included parkinsonism and akathisia.

The following are all the ADRs that were reported in clinical trials and postmarketing experience with risperidone by frequency category estimated from RISPERDAL clinical trials. The following terms and frequencies are applied: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to < 1/10), uncommon ($\geq 1/1000$ to < 1/1000), rare ($\geq 1/10,000$ to < 1/1000) and very rare (< 1/10,000).

System Organ	Adverse Drug Reaction						
Class	Frequency						
	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare		
Infections and		pneumonia, bronchitis,	respiratory tract infection,	infection			
infestations		upper respiratory tract	cystitis, eye infection,				
		infection, sinusitis, urinary	tonsillitis, onychomycosis,				
		tract infection, ear infection,	cellulitis localised infection,				
		influenza	viral infection, acarodermatitis				
Blood and			neutropenia, white blood cell	agranulocytosis ^c			
lymphatic			count decreased,				
system			thrombocytopenia, anaemia,				
disorders			haematocrit decreased,				
			eosinophil count increased				
Immune system			hypersensitivity	anaphylactic reaction ^c			
disorders							
Endocrine		hyperprolactinaemia ^a		inappropriate			
disorders				antidiuretic hormone			
				secretion, glucose			
				urine present			
Metabolism and		weight increased, increased	diabetes mellitus ^b ,	water intoxication ^c ,	diabetic		
nutrition		appetite, decreased appetite	hyperglycaemia, polydipsia,	hypoglycemia,	ketoacidosis		
disorders			weight decreased, anorexia,	hyperinsulinaemia ^c ,			
			blood cholesterol increased	blood triglycerides			
				increased			
Psychiatric	insomnia ^d	sleep disorder, agitation,	mania, confusional state, libido	blunted affect,			
disorders		depression, anxiety	decreased, nervousness,	anorgasmia			
			nightmare				

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Nervous	sedation/	akathisia ^d , dystonia ^d ,	tardive dyskinesia, cerebral	neuroleptic malignant	
system	somnolence,	dizziness, dyskinesia ^d ,	ischaemia, unresponsive to	syndrome,	
disorders	parkinsonism ^d ,	tremor	stimuli, loss of consciousness,	cerebrovascular	
	headache		depressed level of	disorder, diabetic	
			consciousness, convulsion ^d ,	coma, head titubation	
			syncope, psychomotor		
			hyperactivity, balance disorder,		
			coordination abnormal,		
			dizziness postural, disturbance		
			in attention, dysarthria,		
			dysgeusia, hypoaesthesia,		
			paraesthesia		
Eye disorders		vision blurred,	photophobia, dry eye,	glaucoma, eye	
		conjunctivitis	lacrimation increased, ocular	movement disorder,	
			hyperaemia	eye rolling, eyelid	
				margin crusting,	
				floppy iris syndrome	
				(intraoperative) ^c	
Ear and			vertigo, tinnitus, ear pain		
labyrinth					
disorders					
Cardiac		tachvcardia	atrial fibrillation.	sinus arrhythmia	
disorders			atrioventricular block,	, and get a	
			conduction disorder,		
			electrocardiogram OT		
			prolonged, bradycardia,		
			electrocardiogram abnormal,		
			palpitations		
Vascular		hypertension	hypotension, orthostatic	pulmonary embolism,	
disorders		51	hypotension, flushing	venous thrombosis	
Respiratory,		dyspnoea.	pneumonia aspiration.	sleep apnoea	
thoracic and		pharvngolarvngeal pain.	pulmonary congestion.	svndrome.	
mediastinal		cough. epistaxis. nasal	respiratory tract congestion.	hyperventilation	
disorders		congestion	rales, wheezing, dysphonia,	51	
			respiratory disorder		
Gastrointestina	1	abdominal pain, abdominal	faecal incontinence, faecaloma.	pancreatitis, intestinal	ileus
disorders		discomfort, vomiting.	gastroenteritis, dysphagia.	obstruction, swollen	
		nausea, constipation.	flatulence	tongue, cheilitis	
		diarrhoea, dyspepsia, dry			
		mouth, toothache			
Skin and		rash erythema	urticaria pruritus alopecia	drug eruption	angioedema
subcutaneous			hyperkeratosis, eczema, dry	dandruff	ungrocaenna
tissue disorders			skin skin discolouration acne	uandrum	
			seborrhoeic dermatitis skin		
			disorder, skin lesion		
Museuloskoleta	1	muscle spasms	blood creating phosphokingso	rhabdomyolysis	
and connective	1	musculoskalatal pain back	increased posture abnormal	111110001119019515	
und confictive		museuroskeretai pain, back	mercuseu, posture aonormal,	1	1

tissue disorders	pain, arthralgia	joint stiffness, joint swelling muscular weakness, neck pain		
Renal and urinary disorders	urinary incontinence	pollakiuria, urinary retention, dysuria		
Pregnancy, puerperium, and neonatal conditions			drug withdrawal syndrome neonatal ^c	
Reproductive system and breast disorders		erectile dysfunction, ejaculation disorder, amenorrhoea, menstrual disorder ^d , gynaecomastia, galactorrhoea, sexual dysfunction, breast pain, breast discomfort, vaginal discharge	priapism ^c , menstruation delayed, breast engorgement, breast enlargement, breast discharge	
General disorders and administration site conditions	oedema ^d , pyrexia, chest pain, asthenia, fatigue, pain	face oedema, chills, body temperature increased, gait abnormal, thirst, chest discomfort, malaise, feeling abnormal, discomfort	hypothermia, body temperature decreased, peripheral coldness, drug withdrawal syndrome, induration ^c	
Hepatobiliary disorders		transaminases increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased	jaundice	
Injury, poisoning and procedural complications	fall	procedural pain		

^a Hyperprolactinemia can in some cases lead to gynaecomastia, menstrual disturbances,

amenorrhoea, anovulation, galactorrhea, fertility disorder, decreased libido, erectile dysfunction.

^b In placebo-controlled trials diabetes mellitus was reported in 0.18% in risperidone-treated subjects compared to a rate of 0.11% in placebo group. Overall incidence from all clinical trials was 0.43% in all risperidone-treated subjects.

^c Not observed in RISPERDAL clinical studies but observed in post-marketing environment with risperidone.

^d Extrapyramidal disorder may occur: **Parkinsonism** (salivary hypersecretion, musculoskeletal stiffness, parkinsonism, drooling, cogwheel rigidity, bradykinesia, hypokinesia, masked facies, muscle tightness, akinesia, nuchal rigidity, muscle rigidity, parkinsonian gait, and glabellar reflex abnormal, parkinsonian rest tremor), **akathisia** (akathisia, restlessness, hyperkinesia, and restless leg syndrome), tremor, **dyskinesia** (dyskinesia, muscle twitching, choreoathetosis, athetosis, and myoclonus), dystonia. **Dystonia** includes dystonia, hypertonia, torticollis, muscle contractions involuntary, muscle contracture, blepharospasm, oculogyration, tongue paralysis, facial spasm, laryngospasm, myotonia, opisthotonus, oropharyngeal spasm, pleurothotonus, tongue spasm, and trismus. It should be noted that a broader spectrum of symptoms are included, that do not necessarily have an extrapyramidal origin. **Insomnia** includes: initial insomnia, middle insomnia; **Convulsion** includes: Grand mal convulsion; **Menstrual disorder** includes:

Menstruation irregular, oligomenorrhoea; **Oedema** includes: generalised oedema, oedema peripheral, pitting oedema.

Undesirable effects noted with paliperidone formulations

Paliperidone is the active metabolite of risperidone, therefore, the adverse reaction profiles of these compounds (including both the oral and injectable formulations) are relevant to one another. In addition to the above adverse reactions, the following adverse reaction has been noted with the use of paliperidone products and can be expected to occur with RISPERDAL.

Cardiac disorders: Postural orthostatic tachycardia syndrome

Class effects

As with other antipsychotics, very rare cases of QT prolongation have been reported postmarketing with risperidone. Other class-related cardiac effects reported with antipsychotics which prolong QT interval include ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, sudden death, cardiac arrest and Torsades de Pointes.

Venous thromboembolism

Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis, have been reported with antipsychotic drugs (frequency unknown).

Weight gain

The proportions of RISPERDAL and placebo-treated adult patients with schizophrenia meeting a weight gain criterion of \geq 7% of body weight were compared in a pool of 6- to 8-week, placebo-controlled trials, revealing a statistically significantly greater incidence of weight gain for RISPERDAL (18%) compared to placebo (9%). In a pool of placebo-controlled 3-week studies in adult patients with acute mania, the incidence of weight increase of \geq 7% at endpoint was comparable in the RISPERDAL (2.5%) and placebo (2.4%) groups, and was slightly higher in the active-control group (3.5%).

In a population of children and adolescents with conduct and other disruptive behaviour disorders, in long-term studies, weight increased by a mean of 7.3 kg after 12 months of treatment. The expected weight gain for normal children between 5-12 years of age is 3 to 5 kg per year. From 12-16 years of age, this magnitude of gaining 3 to 5 kg per year is maintained for girls, while boys gain approximately 5 kg per year.

Additional information on special populations

Adverse drug reactions that were reported with higher incidence in elderly patients with dementia or paediatric patients than in adult populations are described below:

Elderly patients with dementia

Transient ischaemic attack and cerebrovascular accident were ADRs reported in clinical trials with a frequency of 1.4% and 1.5%, respectively, in elderly patients with dementia. In addition, the following ADRs were reported with a frequency \geq 5% in elderly patients with dementia and with at least twice the frequency seen in other adult populations: urinary tract infection, peripheral oedema, lethargy, and cough.

Paediatric population

In general, type of adverse reactions in children is expected to be similar to those observed in adults. The following ADRs were reported with a frequency $\geq 5\%$ in paediatric patients (5 to 17 years) and with at least twice the frequency seen in clinical trials in adults: somnolence/sedation, fatigue, headache, increased appetite, vomiting, upper respiratory tract infection, nasal congestion, abdominal pain, dizziness, cough, pyrexia, tremor, diarrhoea, and enuresis.

The effect of long-term risperidone treatment on sexual maturation and height has not been adequately studied (see 4.4, subsection "Paediatric population").

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in <u>Appendix V</u>.

4.9 Overdose

Symptoms

In general, reported signs and symptoms have been those resulting from an exaggeration of the known pharmacological effects of risperidone. These include drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, and extrapyramidal symptoms. In overdose, QT-prolongation and convulsions have been reported. Torsade de Pointes has been reported in association with combined overdose of RISPERDAL and paroxetine.

In case of acute overdose, the possibility of multiple drug involvement should be considered.

Treatment

Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Gastric lavage (after intubation, if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered only when drug intake was less than one hour before. 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, an anticholinergic medicinal product should be administered. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antipsychotics, ATC code: N05AX08

Mechanism of action

Risperidone is a selective monoaminergic antagonist with unique properties. It has a high affinity for serotoninergic 5-HT₂ and dopaminergic D_2 receptors. Risperidone binds also to alpha₁-adrenergic receptors, and, with lower affinity, to H₁-histaminergic and alpha₂-adrenergic receptors. Risperidone has no affinity for cholinergic receptors. Although risperidone is a potent D_2 antagonist, which is considered to improve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less depression of motor activity and induction of catalepsy than classical antipsychotics. 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.

Pharmacodynamic effects

Clinical efficacy

Schizophrenia

The efficacy of risperidone in the short-term treatment of schizophrenia was established in four studies, 4to 8-weeks in duration, which enrolled over 2500 patients who met DSM-IV criteria for schizophrenia. In a 6-week, placebo-controlled trial involving titration of risperidone in doses up to 10 mg/day administered twice daily, risperidone was superior to placebo on the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) total score. In an 8-week, placebo-controlled trial involving four fixed doses of risperidone (2, 6, 10, and 16 mg/day, administered twice daily), all four risperidone groups were superior to placebo on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score. In an 8-week, dose comparison trial involving five fixed doses of risperidone (1, 4, 8, 12, and 16 mg/day administered twice-daily), the 4, 8, and 16 mg/day risperidone dose groups were superior to the 1 mg risperidone dose group on PANSS total score. In a 4week, placebo-controlled dose comparison trial involving two fixed doses of risperidone (4 and 8 mg/day administered once daily), both risperidone dose groups were superior to placebo on several PANSS measures, including total PANSS and a response measure (>20% reduction in PANSS total score). In a longer-term trial, adult outpatients predominantly meeting DSM-IV criteria for schizophrenia and who had been clinically stable for at least 4 weeks on an antipsychotic medicinal product were randomised to risperidone 2 to 8 mg/day or to haloperidol for 1 to 2 years of observation for relapse. Patients receiving risperidone experienced a significantly longer time to relapse over this time period compared to those receiving haloperidol.

Manic episodes in bipolar disorder

The efficacy of risperidone monotherapy in the acute treatment of manic episodes associated with bipolar I disorder was demonstrated in three double-blind, placebo-controlled monotherapy studies in approximately 820 patients who had bipolar I disorder, based on DSM-IV criteria. In the three studies, risperidone 1 to 6 mg/day (starting dose 3 mg in two studies and 2 mg in one study) was shown to be significantly superior to placebo on the pre-specified primary endpoint, i.e., the change from baseline in

total Young Mania Rating Scale (YMRS) score at Week 3. Secondary efficacy outcomes were generally consistent with the primary outcome. The percentage of patients with a decrease of \geq 50% in total YMRS score from baseline to the 3-week endpoint was significantly higher for risperidone than for placebo. One of the three studies included a haloperidol arm and a 9-week double-blind maintenance phase. Efficacy was maintained throughout the 9-week maintenance treatment period. Change from baseline in total YMRS showed continued improvement and was comparable between risperidone and haloperidol at Week 12.

The efficacy of risperidone in addition to mood stabilisers in the treatment of acute mania was demonstrated in one of two 3-week double-blind studies in approximately 300 patients who met the DSM-IV criteria for bipolar I disorder. In one 3-week study, risperidone 1 to 6 mg/day starting at 2 mg/day in addition to lithium or valproate was superior to lithium or valproate alone on the pre-specified primary endpoint, i.e., the change from baseline in YMRS total score at Week 3. In a second 3-week study, risperidone 1 to 6 mg/day starting at 2 mg/day, combined with lithium, valproate, or carbamazepine was not superior to lithium, valproate, or carbamazepine alone in the reduction of YMRS total score. A possible explanation for the failure of this study was induction of risperidone and 9-hydroxy-risperidone. When the carbamazepine group was excluded in a post-hoc analysis, risperidone combined with lithium or valproate was superior to lithium or valproate alone in the reduction of YMRS total score.

Persistent aggression in dementia

The efficacy of risperidone in the treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), which includes behavioural disturbances, such as aggressiveness, agitation, psychosis, activity, and affective disturbances was demonstrated in three double-blind, placebo-controlled studies in 1150 elderly patients with moderate to severe dementia. One study included fixed risperidone doses of 0.5, 1, and 2 mg/day. Two flexible-dose studies included risperidone dose groups in the range of 0.5 to 4 mg/day and 0.5 to 2 mg/day, respectively. Risperidone showed statistically significant and clinically important effectiveness in treating aggression and less consistently in treating agitation and psychosis in elderly dementia patients (as measured by the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). The treatment effect of risperidone was independent of Mini-Mental State Examination (MMSE) score (and consequently of the severity of dementia); of sedative properties of risperidone; of the presence or absence of psychosis; and of the type of dementia, Alzheimer's, vascular, or mixed. (See also section 4.4)

Paediatric population

Conduct disorder

The efficacy of risperidone in the short-term treatment of disruptive behaviours was demonstrated in two double-blind placebo-controlled studies in approximately 240 patients 5 to 12 years of age with a DSM-IV diagnosis of disruptive behaviour disorders (DBD) and borderline intellectual functioning or mild or moderate mental retardation/learning disorder. In the two studies, risperidone 0.02 to 0.06 mg/kg/day was significantly superior to placebo on the pre-specified primary endpoint, i.e., the change from baseline in the Conduct Problem subscale of the Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) at Week 6.

5.2 Pharmacokinetic properties

RISPERDAL orodispersible tablets and oral solution are bio-equivalent to RISPERDAL film-coated tablets.

Risperidone is metabolised to 9-hydroxy-risperidone, which has a similar pharmacological activity to risperidone (see *Biotransformation and Elimination*).

Absorption

Risperidone is completely absorbed after oral administration, reaching peak plasma concentrations within 1 to 2 hours. The absolute oral bioavailability of risperidone is 70% (CV=25%). The relative oral bioavailability of risperidone from a tablet is 94% (CV=10%) compared with a solution. The absorption is not affected by food and thus risperidone can be given with or without meals. Steady-state of risperidone is reached within 1 day in most patients. Steady-state of 9-hydroxy-risperidone is reached within 4-5 days of dosing.

Distribution

Risperidone is rapidly distributed. The volume of distribution is 1-2 l/kg. In plasma, risperidone is bound to albumin and alpha₁-acid glycoprotein. The plasma protein binding of risperidone is 90%, that of 9-hydroxy-risperidone is 77%.

Biotransformation and elimination

Risperidone is metabolised by CYP 2D6 to 9-hydroxy-risperidone, which has a similar pharmacological activity as risperidone. Risperidone plus 9-hydroxy-risperidone form the active antipsychotic fraction. CYP 2D6 is subject to genetic polymorphism. Extensive CYP 2D6 metabolisers convert risperidone rapidly into 9-hydroxy-risperidone, whereas poor CYP 2D6 metabolisers convert it much more slowly. Although extensive metabolisers have lower risperidone and higher 9-hydroxy-risperidone concentrations than poor metabolisers, the pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxy-risperidone combined (i.e., the active antipsychotic fraction), after single and multiple doses, are similar in extensive and poor metabolisers of CYP 2D6.

Another metabolic pathway of risperidone is N-dealkylation. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that risperidone at clinically relevant concentration does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4, and CYP 3A5. One week after administration, 70% of the dose is excreted in the urine and 14% in the faeces. In urine, risperidone plus 9-hydroxy-risperidone represent 35-45% of the dose. The remainder is inactive metabolites. After oral administration to psychotic patients, risperidone is eliminated with a half-life of about 3 hours. The elimination half-life of 9-hydroxy-risperidone and of the active antipsychotic fraction is 24 hours.

Linearity/non-linearity

Risperidone plasma concentrations are dose-proportional within the therapeutic dose-range.

Elderly, hepatic and renal impairment

A single-dose PK-study with oral risperidone showed on average a 43% higher active antipsychotic fraction plasma concentrations, a 38% longer half-life and a reduced clearance of the active antipsychotic fraction by 30% in the elderly.

In adults with moderate renal disease the clearance of the active moiety was ~48% of the clearance in young healthy adults. In adults with severe renal disease the clearance of the active moiety was ~31% of the clearance in young healthy adults. The half-life of the active moiety was 16.7 h in young adults, 24.9 h in adults with moderate renal disease (or ~1.5 times as long as in young adults), and 28.8 h in those with severe renal disease (or ~1.7 times as long as in young adults). Risperidone plasma concentrations were normal in patients with liver insufficiency, but the mean free fraction of risperidone in plasma was increased by 37.1%.

The oral clearance and the elimination half-life of risperidone and of the active moiety in adults with moderate and severe liver impairment were not significantly different from those parameters in young healthy adults.

Paediatric population

The pharmacokinetics of risperidone, 9-hydroxy-risperidone and the active antipsychotic fraction in children are similar to those in adults.

Gender, race and smoking habits

A population pharmacokinetic analysis revealed no apparent effect of gender, race or smoking habits on the pharmacokinetics of risperidone or the active antipsychotic fraction.

5.3 Preclinical safety data

In (sub)chronic toxicity studies, in which dosing was started in sexually immature rats and dogs, dosedependent effects were present in male and female genital tract and mammary gland. These effects were related to the increased serum prolactin levels, resulting from the dopamine D₂-receptor blocking activity of risperidone. In addition, tissue culture studies suggest that cell growth in human breast tumours may be stimulated by prolactin. Risperidone was not teratogenic in rat and rabbit. In rat reproduction studies with risperidone, adverse effects were seen on mating behaviour of the parents, and on the birth weight and survival of the offspring. In rats, intrauterine exposure to risperidone was associated with cognitive deficits in adulthood. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring. In a toxicity study in juvenile rats, increased pup mortality and a delay in physical development was observed. In a 40-week study with juvenile dogs, sexual maturation was delayed. Based on AUC, long bone growth was not affected in dogs at 3.6-times the maximum human exposure in adolescents (1.5 mg/day); while effects on long bones and sexual maturation were observed at 15 times the maximum human exposure in adolescents.

Risperidone was not genotoxic in a battery of tests. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. These tumours can be related to prolonged dopamine D_2 antagonism and hyperprolactinaemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown. In vitro and in vivo, animal models show that at high doses risperidone may cause QT interval prolongation, which has been associated with a theoretically increased risk of torsade de pointes in patients.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

RISPERDAL film-coated tablets:

RISPERDAL 0.5 mg film-coated tablets: <u>Tablet core</u> Lactose monohydrate Maize starch Cellulose microcrystalline (E460) Hypromellose (E464) Magnesium stearate Silica colloidal anhydrous Sodium laurilsulfate

Film-coating

Hypromellose (E464) Propylene glycol (E490) Titanium dioxide (E171) Talc (E553B) Red Ferric Oxide (E172)

RISPERDAL 1 mg film-coated tablets: <u>Tablet core</u> Lactose monohydrate Maize starch Cellulose microcrystalline (E460) Hypromellose (E464) Magnesium stearate Silica colloidal anhydrous Sodium laurilsulfate

<u>Film-coating</u> Hypromellose (E464) Propylene glycol (E490)

RISPERDAL 2 mg film-coated tablets: <u>Tablet core</u> Lactose monohydrate Maize starch Cellulose microcrystalline (E460) Hypromellose (E464) Magnesium stearate Silica colloidal anhydrous Sodium laurilsulfate

<u>Film-coating</u> Hypromellose (E464) Propylene glycol (E490) Titanium dioxide (E171) Talc (E553B) Orange yellow S aluminium lake (E110)

RISPERDAL 3 mg film-coated tablets: <u>Tablet core</u> Lactose monohydrate Maize starch Cellulose microcrystalline (E460) Hypromellose (E464) Magnesium stearate Silica colloidal anhydrous Sodium laurilsulfate

Film-coating

Hypromellose (E464) Propylene glycol (E490) Titanium dioxide (E171) Talc (E553B) Quinoline yellow (E104)

RISPERDAL 4 mg film-coated tablets:

Tablet coreLactose monohydrateMaize starchCellulose microcrystalline (E460)Hypromellose (E464)Magnesium stearateSilica colloidal anhydrousSodium laurilsulfate

Film-coating Hypromellose (E464) Propylene glycol (E490) Titanium dioxide (E171) Talc (E553B) Quinoline yellow (E104) Indigotindisulfonate aluminium lake (E132)

RISPERDAL 6 mg film-coated tablets: <u>Tablet core</u> Lactose monohydrate Maize starch Cellulose microcrystalline (E460) Magnesium stearate Silica colloidal anhydrous Sodium laurilsulfate

Film-coating

Hypromellose (E464) Propylene glycol (E490) Titanium dioxide (E171) Talc (E553B) Quinoline yellow (E104) Orange yellow S aluminium lake (E110)

RISPERDAL orodispersible tablets:

RISPERDAL square 2 mg, round 3 mg, and round 4 mg orodispersible tablets: Polacrilex resin Gelatin (E485) Mannitol (E421) Glycine (E640) Simeticone Carbomer Sodium hydroxide Aspartame (E951) Red Ferric Oxide (E172) Peppermint oil Xanthan gum RISPERDAL round 0.5 mg and square 1 mg orodispersible tablets: Polacrilex resin Gelatin (E485) Mannitol (E421) Glycine (E640) Simeticone Carbomer Sodium hydroxide Aspartame (E951) Red Ferric Oxide (E172) Peppermint oil

RISPERDAL oral solution: Tartaric acid (E334) Benzoic acid (E210) Sodium hydroxide Purified water

6.2 Incompatibilities

RISPERDAL film-coated tablets: not applicable. RISPERDAL orodispersible tablets: not applicable. RISPERDAL oral solution: incompatible with most types of tea including black tea.

6.3 Shelf life

RISPERDAL film-coated tablets: 3 years (1/2/3/4 mg) and 2 years (0.5/6 mg) for blister packs. 2 years for bottles (0.5/1/2 mg) RISPERDAL orodispersible tablets: 2 years RISPERDAL oral solution: 3 years. Shelf life after first opening: 3 months

6.4 Special precautions for storage

RISPERDAL film-coated tablets: Blister packs: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from light. Bottles: Do not store above 30°C.

RISPERDAL orodispersible tablets: Do not store above 30°C. Store in the original package. RISPERDAL oral solution: Do not store above 30°C. Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light and moisture.

6.5 Nature and contents of container

RISPERDAL film-coated tablets: RISPERDAL film-coated tablets are packaged in PVC/LDPE/PVDC/aluminium foil blisters and HDPE bottles with PP screw cap.

RISPERDAL film-coated tablets are available in the following pack sizes:

- 0.5 mg: blister packs containing 20 or 50 tablets and bottles containing 500 tablets
- 1 mg: blister packs containing 6, 20, 50, 60, or 100 tablets and bottles containing 500 tablets
- 2 mg: blister packs containing 10, 20, 50, 60, or 100 tablets and bottles containing 500 tablets
- 3 mg: blister packs containing 20, 50, 60, or 100 tablets
- 4 mg: blister packs containing 10, 20, 30, 50, 60, or 100 tablets
- 6 mg: blister packs containing 28, 30, or 60 tablets.

RISPERDAL orodispersible tablets: RISPERDAL orodispersible tablets are packaged in PCTFE/PE/PVC/Al film/foil and Aluminium/Aluminium foil/foil blisters.

RISPERDAL orodispersible tablets are available in the following pack sizes:

- 0.5 mg: packs containing 28 or 56 tablets
- 1 mg: packs containing 28 or 56 tablets
- 2 mg: packs containing 28 or 56 tablets
- 3 mg: packs containing 28 or 56 tablets
- 4 mg: packs containing 28 or 56 tablets

RISPERDAL oral solution:

Amber glass bottle with a plastic (polypropylene) child-resistant and tamper-evident cap. RISPERDAL oral solution is presented in bottle sizes of 30 ml, 60 ml, 100 ml and 120 ml; DE only: 500 ml (5 x 100 ml) solution. A dosing pipette is also provided.

The pipette supplied with the bottle size of 30 ml, 60 ml and 100 ml is graduated in milligrams and milliliters with a minimum volume of 0.25 ml and a maximum volume of 3 ml. Graduation marks in 0.25 ml (equals 0.25 mg oral solution) increments up to 3 ml (equals 3 mg oral solution) are printed on this pipette. The pipette supplied with the bottle size of 120 ml is graduated in milligrams and milliliters with a minimum volume of 0.25 ml and a maximum volume of 4 ml. Graduation marks in 0.25 mg oral solution) increments up to 4 ml (equals 4 mg oral solution) are printed on this pipette.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Film-coated tablets: No special requirements for disposal

Orodispersible Tablets: No special requirements for disposal. For instructions on handling see section 4.2.

Oral Solution: No special requirements for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

To be completed nationally

{Name and address}

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: DD month YYYY Date of latest renewal: DD month YYYY

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT
製品特性概要

1. 医薬品の名称

リスパダールフィルムコーティング錠 0.5 mg リスパダールフィルムコーティング錠 1 mg リスパダールフィルムコーティング錠 2 mg リスパダールフィルムコーティング錠 3 mg リスパダールフィルムコーティング錠 4 mg リスパダールフィルムコーティング錠 6 mg リスパダール・クイックレット: 口腔内崩壊錠 0.5 mg リスパダール・クイックレット: 口腔内崩壊錠 1 mg リスパダール・クイックレット: 口腔内崩壊錠 2 mg リスパダール・クイックレット: 口腔内崩壊錠 3 mg リスパダール・クイックレット: 口腔内崩壊錠 3 mg

2. 組成·性状

フィルムコーティング錠:

フィルムコーティング錠1錠中にリスペリドンを0.5 mg 含有する フィルムコーティング錠1錠中にリスペリドンを1 mg 含有する フィルムコーティング錠1錠中にリスペリドンを2 mg 含有する フィルムコーティング錠1錠中にリスペリドンを3 mg 含有する フィルムコーティング錠1錠中にリスペリドンを4 mg 含有する フィルムコーティング錠1錠中にリスペリドンを6 mg 含有する 作用既知の添加物:

フィルムコーティング錠 0.5 mg 1 錠中に乳糖一水和物を 91 mg 含有する フィルムコーティング錠 1 mg 1 錠中に乳糖一水和物を 131 mg 含有する フィルムコーティング錠 2 mg 1 錠中に乳糖一水和物を 130 mg 及びオレンジイエローS アルミ ニウムレーキ (サンセットイエロー) E110 を 0.05 mg 含有する フィルムコーティング錠 3 mg 1 錠中に乳糖一水和物を 195 mg 含有する フィルムコーティング錠 4 mg 1 錠中に乳糖一水和物を 260 mg 含有する フィルムコーティング錠 6 mg 1 錠中に乳糖一水和物を 115 mg 及びオレンジイエローS アルミ ニウムレーキ (サンセットイエロー) E110 を 0.01 mg 含有する

添加物の一覧については、第6.1項を参照のこと。

口腔内崩壞錠:

□腔内崩壊錠1錠中にリスペリドンを0.5 mg 含有する
 □腔内崩壊錠1錠中にリスペリドンを1 mg 含有する
 □腔内崩壊錠1錠中にリスペリドンを2 mg 含有する [剤型変更,正方形]
 □腔内崩壊錠1錠中にリスペリドンを3 mg 含有する
 □腔内崩壊錠1錠中にリスペリドンを4 mg 含有する

作用既知の添加物:

ロ腔内崩壊錠 0.5 mg 1 錠中にアスパルテーム(E951)を 0.25 mg 含有する
ロ腔内崩壊錠 1 mg 1 錠中にアスパルテーム(E951)を 0.5 mg 含有する
ロ腔内崩壊錠 2 mg 1 錠中にアスパルテーム(E951)を 0.75 mg 含有する[剤型変更,正方形]
ロ腔内崩壊錠 3 mg 1 錠中にアスパルテーム(E951)を 1.125 mg 含有する
ロ腔内崩壊錠 4 mg 1 錠中にアスパルテーム(E951)を 1.5 mg 含有する

添加物の一覧については、第6.1項を参照のこと。

内用液:

内用液 1 mL 中にリスペリドンを 1 mg 含有する

添加物の一覧については、第6.1項を参照のこと。

3. 剤型

フィルムコーティング錠:

フィルムコーティング錠

- リスペリドンを 0.5 mg 含有する茶褐色で両面が膨らんだ長方形の割線入り錠剤
- リスペリドンを1mg含有する白色で両面が膨らんだ長方形の割線入り錠剤
- リスペリドンを 2 mg 含有する橙色で両面が膨らんだ長方形の割線入り錠剤
- リスペリドンを3m含有する黄色で両面が膨らんだ長方形の割線入り錠剤
- リスペリドンを4mg含有する緑色で両面が膨らんだ長方形の割線入り錠剤
- リスペリドンを6mg含有する黄色で両面が膨らんだ円形の錠剤

割線は、飲み込む際に崩壊を容易にするためのもので、用量を均等に分割するためのものでは ない。

フィルムコーティング錠は、片面にそれぞれ RIS 0.5, RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4 及び RIS 6 と刻印されている。また、裏面に JANSSEN と刻印することもある。

口腔内崩壊錠:

口腔内崩壞錠

- リスペリドンを 0.5 mg 含有する淡い赤色で両面が膨らんだ円形の錠剤
- リスペリドンを1mg含有する淡い赤色で両面が膨らんだ正方形の錠剤
- リスペリドンを2mg含有する赤色で両面が膨らんだ正方形の錠剤
- リスペリドンを3mg含有する赤色で両面が膨らんだ円形の錠剤
- リスペリドンを4mg含有する赤色で両面が膨らんだ円形の錠剤

口腔内崩壊錠は、片面にそれぞれ R 0.5, R1, R2, R3 及び R4 と刻印されている。

内用液:

内用液は無色透明である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

リスパダールは、統合失調症の治療が適応である。

リスパダールは、双極性障害に伴う中等度~重度の躁状態の治療が適応である。

リスパダールは,薬物療法以外のアプローチに反応せず,患者自身や他者に危害を加えるリス クがある中等度~重度のアルツハイマー型認知症患者の持続的攻撃性の短期治療(最大6週間) が適応である。 リスパダールは, DSM-IV 基準に従って平均以下の知的機能又は精神遅滞と診断され,攻撃性 又は他の破壊的行動が薬物治療を必要とする重症度のものである 5 歳以上の小児及び青少年 の素行障害における持続的攻撃性の短期対症治療(最大 6 週間)が適応である。薬物治療は, 心理社会的及び教育的介入を含む,より包括的な治療プログラムの切り離せない部分であるべ きである。小児及び青少年の素行障害の治療に精通した小児神経内科の専門医及び小児・青少 年精神医学の専門医がリスペリドンを処方することが推奨される。

4.2 用法及び用量

用量

統合失調症

成人

リスパダールは1日1回又は1日2回投与することができる。

リスペリドン2 mg/日から開始する必要がある。用量を2日目に4 mg まで増量することができる。その後,その用量を変更せずに維持するか,必要に応じて個別に調節することができる。 ほとんどの患者は4~6 mg の1日量で効果が得られる。一部の患者では, 斬増期間をより長くとり, 開始及び維持用量をより低くしたほうがよいことがある。

10 mg/日を超える用量がこれより低い用量よりも有効性が優れていることは示されておらず, 錐体外路症状の発現率が増加することがある。16 mg/日を超える用量の安全性は評価されてい ないため, 推奨されない。

高齢者

開始用量は 0.5 mg 1 日 2 回が推奨される。この用量は 0.5 mg 1 日 2 回ずつ 1~2 mg 1 日 2 回まで個別に調節することができる。

小児集団

リスペリドンは、有効性データが不足しているため、18 歳未満の統合失調症小児患者への投 与は推奨されない。

双極性障害の躁状態

成人

リスパダールは1日1回2mgから開始する必要がある。用量調節は、必要であれば、24時間 以上の間隔をあけ、1mg/日ずつ行う必要がある。リスペリドンは、各患者の有効性及び忍容 性の程度を最適化するために、1~6mg/日の用量範囲で柔軟に投与することができる。躁状態 患者ではリスペリドン6mgを超える1日量は検討されていない。

あらゆる対症治療と同様,リスパダールを継続使用する場合,投与の必要性について定期的に 評価しなければならない。

高齢者

開始用量は 0.5 mg 1 日 2 回が推奨される。この用量は 0.5 mg 1 日 2 回ずつ 1~2 mg 1 日 2 回まで個別に調節することができる。高齢者での臨床経験は限られているため,注意が必要である。

小児集団

リスペリドンは、有効性データが不足しているため、18 歳未満の双極性障害の躁状態の小児 への投与は推奨されない。

中等度~重度のアルツハイマー型認知症患者の持続的攻撃性

開始用量は 0.25 mg 1 日 2 回が推奨される。この用量は、必要に応じて、多くても 2 日に 1 回 の頻度で、0.25 mg 1 日 2 回ずつ個別に調節することができる。ほとんどの患者の場合、至適 用量は 0.5 mg 1 日 2 回である。ただし、一部の患者は 1 mg 1 日 2 回までの用量から効果を得 られることがある。

リスパダールは、アルツハイマー型認知症の持続的攻撃性に対して6週間を超えて使用しては ならない。治療中は、頻回かつ定期的に患者を評価し、治療継続の必要性を再度評価しなけれ ばならない。

素行障害

5~18 歳の小児及び青少年

体重 50 kg 以上の患者の場合,開始用量は 0.5 mg 1 日 1 回が推奨される。この用量は,必要に応じて,多くても 2 日に 1 回の頻度で,0.5 mg 1 日 1 回ずつ個別に調節できる。ほとんどの患

者の場合, 至適用量は1mg1日1回である。ただし, 0.5 mg1日1回の用量から効果を得られ る場合や, 1.5 mg1日1回を必要とする場合もある。体重50 kg 未満の患者の場合, 開始用量 は0.25 mg1日1回が推奨される。この用量は, 必要に応じて, 多くても2日に1回までの頻 度で, 0.25 mg1日1回ずつ個別に調節できる。ほとんどの患者の場合, 至適用量は0.5 mg1 日1回である。ただし, 0.25 mg1日1回の用量から効果を得られる場合や, 0.75 mg1日1回 を必要とする場合もある。

あらゆる対症治療と同様,リスパダールを継続使用する場合,投与の必要性について定期的に 評価しなければならない。

本障害の5歳未満の小児患者における経験はないため、5歳未満の小児にリスパダールは推奨 されない。

腎機能不全及び肝機能不全

腎機能不全患者は腎機能正常成人に比べ抗精神病薬活性画分を排泄する機能が劣る。肝機能不 全患者では、リスペリドンの遊離画分の血漿中濃度が増加する。

適応症に関係なく,開始及び維持用量を半減させる必要があり,腎又は肝機能不全患者の場合, 穏やかに用量斬増する必要がある。

このような患者にリスパダールを投与する場合は注意が必要である。

用法

リスパダールは経口投与用である。食事はリスパダールの吸収に影響しない。

中止する場合は、徐々に中止することを推奨する。高用量の抗精神病薬を突然中止したときに、 悪心、嘔吐、発汗及び不眠症などの急性離脱症状が起きることは非常にまれである(第4.8項 を参照のこと)。精神病の症状が再発することもあり、不随意運動障害(アカシジア、ジスト ニア及びジスキネジアなど)の発現も報告されている。

他の抗精神病薬からの切り替え

医学的に適切であれば、リスパダール治療を開始した場合,前治療を徐々に中止することが推 奨される。また、医学的に適切であれば、徐放性の抗精神病薬から切り替える場合、予定され ている次回投与からリスパダール治療を開始すること。既存の抗パーキンソン病薬を継続する 必要がある場合は定期的に評価を繰り返す必要がある。

[各国で記入すること]

リスパダール口腔内崩壊錠:

投与の準備ができるまでブリスター包装を開けないこと。ブリスター包装を破って錠剤を露出 させる。崩れることがあるため、ホイル越しに錠剤を押さないこと。乾いた手でブリスター包 装から錠剤を取り出す。

すぐに錠剤を舌の上に乗せる。錠剤は数秒以内に崩壊し始める。必要であれば水と一緒に飲み 込んでもよい。

4.3 禁忌

有効成分又は第6.1項に一覧した添加物のいずれかに対する過敏症

4.4 使用上における特別な警告及び特別な注意

認知症高齢患者

認知症高齢者における死亡率増加

リスパダールを含む非定型抗精神病薬の対照比較試験 17 試験のメタ解析では、非定型抗精神 病薬の投与を受けた認知症高齢患者の死亡率がプラセボに比べ増加した。この集団を対象とし た経ロリスパダールのプラセボ対照試験では、リスパダール群の死亡率は 4.0%であったのに 対し、プラセボ群のそれは 3.1%であった。オッズ比(正確な 95%信頼区間)は 1.21 (0.7~2.1) であった。死亡した患者の平均年齢(範囲)は 86 歳(範囲:67~100)であった。大規模な観 察試験 2 試験のデータからは、従来の抗精神病薬の投与を受けた認知症高齢者の死亡リスク増 加は投与を受けなかった認知症高齢者に比べ小さいことも示された。リスクの正確な程度をは っきりと推定するにはデータが不足しており、またリスク増加の原因も不明である。患者の一 部の特性とは対照的に、観察試験での死亡率増加所見の原因が抗精神病薬にどの程度あるのか は不明である。

フロセミドとの併用

認知症高齢患者を対象としたリスパダールのプラセボ対照試験では,死亡率はリスペリドン単 独投与群(3.1%;平均年齢:84歳[範囲:70~96])又はフロセミド単独投与群(4.1%;平均 年齢:80歳[範囲:67~90])に比べフロセミドとリスペリドンの併用投与群(7.3%;平均年 齢:89歳[範囲:75~97])で高かった。臨床試験4試験のうち2試験において,フロセミド とリスペリドンの併用投与を受けた患者の死亡率増加を評価した。リスペリドンと他の利尿薬 (主に低用量のチアジド系利尿薬)との併用は,同様の所見と関連しなかった。

この所見を説明する病態生理学的機序は同定されておらず,死亡原因の一貫したパターンも観察されなかった。それでも、フロセミドと併用する場合や他の強力な利尿薬と併用する場合は、注意が必要であり、使用を決断する前に、そのリスクとベネフィットを考慮する必要がある。 リスペリドンとの併用薬として他の利尿薬を服用している患者の死亡率は増加しなかった。治療にかかわらず、脱水が死亡の全体的なリスク因子であったため、認知症高齢者では脱水に注意し避ける必要がある。

脳血管性有害事象 (CVAE)

いくつかの非定型抗精神病薬の投与を受けている認知症集団を対象とした無作為化プラセボ 対照試験では,脳血管性有害事象のリスクが約3倍増加した。主に認知症高齢患者(65歳超) を対象としたプラセボ対照試験6試験の併合データでは,CVAE(重篤及び非重篤の組み合わ せ)はリスペリドン群の3.3%(1009例中33例),プラセボ群の1.2%(712例中8例)に発現 したことが示された。オッズ比(正確な95%信頼区間)は2.96(1.34~7.50)であった。この リスク増加の機序は不明である。他の抗精神病薬や他の患者集団でもリスク増加は除外できな い。脳卒中のリスク因子を有する患者にリスパダールを投与する際は注意が必要である。

CVAE リスクはアルツハイマー型認知症患者に比べ混合型認知症又は脳血管性認知症の患者 で著しく高かった。そのため、アルツハイマー型認知症以外の認知症の患者にリスペリドンを 投与してはならない。

医師は認知症高齢患者へのリスパダール投与のリスクとベネフィットを評価して, 個々の患者の脳卒中リスク予測因子を考慮に入れることが望ましい。顔面や四肢の脱力又はしびれ感及び 会話や視力の障害など CVAE と考えられる徴候及び症状が現れた場合は直ちに報告するよう 患者/介護者に指導する必要がある。リスペリドンの中止を含む, あらゆる治療選択肢を直ち に考慮する必要がある。

リスパダールは、効果がないか限定的である薬物療法以外のアプローチを補完するために、患 者自身や他者に危害を加えるリスクがある中等度~重度のアルツハイマー型認知症患者の持 続的攻撃性に対する短期使用のみが適応である。 定期的に患者を再評価し、治療を継続する必要性を再評価しなければならない。

起立性低血圧

リスペリドンには α 遮断作用があるため,(起立性)低血圧が特に初回投与~斬増期間中に起 きることがある。市販後にリスペリドンと降圧薬の併用時に臨床的に意義のある低血圧が観察 されている。既知の心血管疾患(例:心不全,心筋梗塞,伝導異常,脱水,循環血液量減少又 は脳血管疾患)患者にリスパダールを投与する際は注意が必要であり,推奨されているように 徐々に用量を斬増する必要がある(第 4.2 項を参照のこと)。低血圧が起きた場合は用量減量 を考慮する必要がある。

白血球減少症,好中球減少症,無顆粒球症

白血球減少症,好中球減少症及び無顆粒球症の事象がリスパダールを含む抗精神病薬に報告されている。市販後調査中の無顆粒球症の報告は非常にまれ(0.01%未満)である。

臨床的に意義のある白血球数低値又は薬物性の白血球減少症/好中球減少症の既往歴がある患 者については,最初の数カ月間モニターし,他に原因因子が見当たらない中で臨床的に意義の ある白血球数減少の徴候が初めて認められた場合はリスパダールの中止を考慮する必要があ る。

臨床的に意義のある好中球減少症の患者については,発熱又は感染症の他の症状や徴候の有無 を慎重にモニターし、このような症状や徴候が生じた場合はただちに治療する必要がある。重 度の好中球減少症(絶対好中球数<1×10⁹/L)の患者については、リスパダールを中止し、回 復するまで白血球数を経過観察する必要がある。

遅発性ジスキネジア/錐体外路症状(TD/EPS)

ドパミン受容体拮抗特性を有する薬剤は主に舌及び/又は顔面の律動性の不随意運動を特徴と する遅発性ジスキネジアの誘発と関連することが報告されている。錐体外路症状の発現は遅発 性ジスキネジアのリスク因子の1つである。遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が現れた場合, すべての抗精神病薬の中止を考慮する必要がある。

悪性症候群(NMS)

高熱,筋固縮,自律神経不安定症,意識変容及び血清クレアチンホスホキナーゼ増加を特徴と する悪性症候群が抗精神病薬によって起きることが報告されている。別の徴候には、ミオグロ ビン尿(横紋筋融解症)及び急性腎不全などがある。本事象の場合,リスパダールを含むすべての抗精神病薬を中止する必要がある。

パーキンソン病、レヴィ小体型認知症

医師は,パーキンソン病又はレヴィ小体型認知症(DLB)の患者にリスパダールを含む抗精神 病薬を処方する場合,リスクとベネフィットを比較検討する必要がある。パーキンソン病はリ スペリドンで悪化することがある。いずれの患者集団も悪性症候群のリスクが高いだけでなく, 抗精神病薬に対する感受性が高くなっている可能性がある。そのため,これらの患者は臨床試 験から除外した。このような感受性増大の症状には,錐体外路症状に加え,錯乱,鈍麻,頻回 の転倒を伴う姿勢の不安定などがある。

高血糖, 糖尿病

リスパダール治療中に高血糖,糖尿病及び既存の糖尿病の悪化が報告されている。一部の症例 では、体重増加が先行したことが報告されており、これが素因であると考えられる。ケトアシ ドーシスと関連する糖尿病性昏睡の報告は非常にまれ~まれである。使用する抗精神病薬ガイ ドラインに従って、適切な臨床的モニタリングを行うことが望ましい。リスパダールを含む非 定型抗精神病薬の投与を受けている患者については高血糖の症状(多飲症、多尿、多食症及び 脱力など)の有無をモニターし、糖尿病患者については血糖コントロール悪化を定期的にモニ ターする必要がある。

体重增加

リスパダール投与による重大な体重増加が報告されている。体重を定期的にモニターする必要 がある。

高プロラクチン血症

高プロラクチン血症は、リスパダール投与中に発現することの多い副作用である。プロラクチンとの関連が示唆される副作用(例:女性化乳房、月経障害、無排卵、生殖能障害、リビドー減退、勃起不全、乳汁漏出症)の所見を有する患者に対しては、血漿中プロラクチン濃度の測 定が推奨される。

ヒト乳房腫瘍の細胞増殖がプロラクチンによって刺激されうることが組織培養試験から示唆 されている。臨床及び疫学試験ではこれまで抗精神病薬投与との明瞭な関連は示されていない が、関連した病歴を有する患者には注意を払うことが推奨される。既存の高プロラクチン血症 患者及びプロラクチンに依存すると考えられる腫瘍を有する患者にリスパダールを投与する 際は注意が必要である。

QT 延長

市販後のQT 延長の報告は非常にまれである。他の抗精神病薬と同様,催不整脈作用のリスク を増加させることがあるため,既知の心血管疾患患者,QT 延長,徐脈又は電解質平衡異常(低 カリウム血症,低マグネシウム血症)の家族歴を有する患者にリスペリドンを処方する場合や QT 間隔を延長させることが知られている薬剤と併用する場合は注意が必要である。

発作

発作又は発作の閾値を低下させる可能性がある他の状態の既往歴がある患者にリスパダール を投与する際は注意が必要である。

持続勃起症

リスパダールには α アドレナリン遮断作用があるため、持続勃起症が起きることがある。

体温調節

抗精神病薬によって深部体温を低下させる身体機能の崩壊が起きることが分かっている。激し い運動,極端な暑さへの曝露,抗コリン活性を有する併用薬の服用又は脱水など,深部体温上 昇を引き起こすことがある状態を経験する可能性のある患者にリスパダールを処方する場合 は適切な処置を施すことが望ましい。

制吐作用

リスペリドンの非臨床試験において制吐作用が観察された。この作用は、ヒトに生じた場合、 ある種の薬剤の過量投与の徴候及び症状又は腸閉塞、ライ症候群及び脳腫瘍などの状態の徴候 及び症状を隠すことがある。

腎機能不全及び肝機能不全

腎機能不全患者は腎機能正常成人に比べ抗精神病薬活性画分を排泄する機能が劣る。肝機能不 全患者では、リスペリドンの遊離画分の血漿中濃度が増加する(第4.2項を参照のこと)。

静脈血栓塞栓症

抗精神病薬には静脈血栓塞栓症(VTE)の症例が報告されている。抗精神病薬の投与を受けている患者は VTE のリスク因子を獲得することが多いため、リスパダール治療前及び治療中に VTE のリスク因子すべてを同定し、予防措置を講ずる必要がある。

術中虹彩緊張低下症候群

白内障手術中の術中虹彩緊張低下症候群(IFIS)がリスパダールを含む α1a-アドレナリン拮抗 作用を有する薬剤の投与を受けた患者に報告されている(第4.8項を参照のこと)。

IFIS は手術中及び手術後に眼の合併症のリスクを増加させることがある。αla-アドレナリン拮 抗作用を有する薬剤を使用しているか過去に使用したことがあることを,手術に先立って,眼 科医に申し送りする必要がある。白内障手術前にαl 遮断療法を中止することの潜在的なベネ フィットは確立していないため,抗精神病薬治療を中止することのリスクと比較検討する必要 がある。

小児集団

素行障害を有する小児又は青少年にリスペリドンを処方する前に,疼痛又は不適切な環境依存 のような攻撃行動の身体的及び社会的原因について十分に評価する必要がある。

この集団では学習能力に影響を及ぼす可能性があるため,リスペリドンの鎮静作用を慎重にモニターする必要がある。リスペリドン投与の時間を変更すると、小児及び青少年の注意能力に 及ぼす鎮静の影響が改善することがある。

リスペリドンは体重及びボディ・マス・インデックス(BMI)の平均値の増加と関連した。治療前のベースライン体重測定及び定期的な体重モニタリングが推奨される。長期非盲検延長試験における身長の変化は、年齢に応じた正常値の範囲内であった。性的成熟及び身長に及ぼす長期リスペリドン治療の影響は十分に検討されていない。

小児及び青少年の成長及び性的成熟に及ぼす高プロラクチン血症延長の影響が考えられるため、身長、体重、性的成熟、月経機能モニタリング及び他の潜在的なプロラクチン関連作用な ど、内分泌学的状態の定期的な臨床評価を考慮する必要がある。

小規模な市販後観察試験の結果から、リスペリドン投与を受けた 8~16 歳の被験者の身長は、 他の非定型抗精神病薬の投与を受けた被験者と比べ、平均約 3.0~4.8cm 高かった。上記試験 は、リスペリドン投与が最終成人身長に影響を及ぼしたかどうか及び上記結果が骨成長へのリ スペリドンの直接の影響によるものか, 骨成長への基礎疾患自体の影響によるものか, 又は基礎疾患コントロールが改善されたことで線形成長が増加した結果であったのかを判定するには, 不十分であった。

リスペリドン治療中は, 錐体外路症状及び他の運動障害についても定期的に検査を行う必要が ある。

小児及び青少年に対する具体的な推奨用量については、第4.2項を参照のこと。

添加物

フィルムコーティング錠は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症, Lapp ラクターゼ欠乏症又 はグルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝性障害を有する患者に本剤を服用させて はならない(フィルムコーティング錠のみ)。

ロ腔内崩壊錠はアスパルテームを含有する。アスパルテームは、フェニルケトン尿症患者に有 害となりうるフェニルアラニン源の1つである(ロ腔内崩壊錠のみ)。

サンセットイエロー(E110)を含有する。アレルギー反応を引き起こすことがある(フィル ムコーティング錠 2 mg 及び 6 mg のみ)。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

薬力学に関連する相互作用

QT 間隔を延長させることが知られている薬剤

他の抗精神病薬と同様,抗不整脈薬(例:キニジン,ジソピラミド,プロカインアミド,プロ パフェノン,アミオダロン,ソタロール),三環系抗うつ薬(アミトリプチリン),四環系抗う つ薬(マプロチリン),一部の抗ヒスタミン薬,他の抗精神病薬,一部の抗マラリア薬(キニ ーネ及びメフロキン)など QT 間隔を延長させることが知られている薬剤並びに電解質失調 (低カリウム血症,低マグネシウム血症)又は徐脈を引き起こす薬剤,リスペリドンの肝代謝 を阻害する薬剤と伴にリスペリドンを処方する場合は注意を要する。このリストは一部を示し たもので,すべてを網羅したものではない。

中枢作用薬及びアルコール

リスペリドンを他の中枢作用物質,特にアルコール,アヘン剤,抗ヒスタミン薬及びベンゾジ アゼピン系薬剤などと併用する場合,鎮静増強リスクがあるために注意が必要である。

レボドパ及びドパミン作動薬

リスパダールはレボドパ及びドパミン作動薬の作用と拮抗することがある。これらとの併用が 必要であると考えられる場合,特に末期のパーキンソン病では,それぞれの最小有効量を処方 する必要がある。

降圧作用のある薬剤

市販後にリスペリドンと降圧薬の併用時に臨床的に意義のある低血圧が観察されている。

パリペリドン

パリペリドンはリスペリドンの活性代謝物であり、この2剤を併用すると、抗精神病薬活性画 分の曝露が上乗せされることがあるため、経口リスパダールとパリペリドンの併用投与は推奨 されない。

薬物動態に関連する相互作用

食事はリスパダールの吸収に影響しない。

リスペリドンは主に CYP2D6 を介して代謝され,程度は低いものの CYP3A4 を介しても代謝 される。リスペリドン及びその活性代謝物 9-ヒドロキシリスペリドンはいずれも P-糖蛋白 (P-gp)の基質である。CYP2D6 活性を修飾する物質又は CYP3A4 及び/又は P-gp の活性を強 力に阻害又は誘導する物質は,リスペリドンの抗精神病薬活性画分の薬物動態に影響を及ぼす 可能性がある。

<u> 強力な CYP2D6 阻害薬</u>

リスパダールを強力な CYP2D6 阻害薬と併用すると、リスペリドンの血漿中濃度が増加する ことがあるが、抗精神病薬活性画分の血漿中濃度はそれほど増加しない。高用量の強力な CYP2D6 阻害薬は、リスペリドンの抗精神病薬活性画分の濃度を上昇させることがある(例: パロキセチン、下記を参照のこと)。キニジンのような他の CYP2D6 阻害薬も同じようにリス ペリドンの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性があると考えられる。パロキセチン、キニジン又 は他の強力な CYP2D6 阻害薬の併用を特に高用量で開始又は中止する場合, 医師はリスパダ ールの投与量を再評価する必要がある。

CYP3A4 阻害薬及び又はP-gp 阻害薬

リスパダールを強力な CYP3A4 阻害薬及び/又は P-gp 阻害薬と併用すると, リスペリドンの抗 精神病薬活性画分の血漿中濃度が大きく上昇することがある。イトラコナゾール又は他の強力 な CYP3A4 阻害薬及び/又は P-gp 阻害薬の併用を開始又は中止する場合, 医師はリスパダール の投与量を再評価する必要がある。

CYP3A4 誘導薬及び又はP-gp 誘導薬

リスパダールを強力な CYP3A4 誘導薬及び/又は P-gp 誘導薬と併用すると、リスペリドンの抗 精神病薬活性画分の血漿中濃度が低下することがある。カルバマゼピン又は他の強力な CYP3A4 誘導薬及び/又は P-gp 誘導薬の併用を開始又は中止する場合、医師はリスパダールの 投与量を再評価する必要がある。CYP3A4 誘導薬はその作用を時間依存的に発揮し、導入後の 効果が最大に達するまでに 2 週間以上を要することがある。これとは対照的に、中止時には、 CYP3A4 誘導は低下するまでに 2 週間以上を要することがある。

蛋白結合率の高い薬剤

リスパダールを蛋白結合率の高い薬剤と一緒に服用しても,臨床的に意義のある血漿蛋白からの解離はいずれの薬剤にも認められなかった。

併用薬を使用する場合,代謝経路及び用量調節の必要性に関する情報を対応する医薬品表示から参照する必要がある。

小児集団

成人を対象とした相互作用試験のみを実施した。これらの試験から得られた結果の小児患者に おける重要性は不明である。

小児及び青少年に精神刺激薬(例:メチルフェニデート)をリスパダールと併用しても、リス パダールの薬物動態及び有効性は変化しなかった。

例

相互作用の可能性がある薬剤又はリスペリドンと相互作用しないことが示された薬剤の例を 下記に一覧する:

リスペリドンの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

抗菌薬:

- エリスロマイシン(中程度の CYP3A4 阻害薬, P-gp 阻害薬)は、リスペリドン及び抗精 神病薬活性画分の薬物動態を変化させない。
- リファンピシン(強力な CYP3A4 誘導薬, P-gp 誘導薬)は抗精神病薬活性画分の血漿中 濃度を低下させた。

抗コリンエステラーゼ薬:

・ ドネペジル及びガランタミン (いずれも CYP2D6 及び CYP3A4 の基質) はリスペリドン 及び抗精神病薬活性画分の薬物動態に及ぼす臨床的に意義のある影響を示さない。

抗てんかん薬:

- カルバマゼピン(強力な CYP3A4 誘導薬, P-gp 誘導薬)はリスペリドンの抗精神病薬活 性画分の血漿中濃度を低下させることが示されている。CYP3A4 肝酵素及び P-糖蛋白を 誘導するフェニトイン及びフェノバルビタールなどにも同じような作用が観察される 可能性はある。
- トピラマートはリスペリドンのバイオアベイラビリティをわずかに低下させたが、抗精 神病薬活性画分のバイオアベイラビリティは低下させなかった。そのため、この相互作 用は臨床的に意義があるとは考えられない。

抗真菌薬:

- イトラコナゾール(強力な CYP3A4 阻害薬, P-gp 阻害薬)は、200 mg/日の用量で、抗 精神病薬活性画分の血漿中濃度を 2~8 mg/日のリスペリドンの用量で約 70%増加させ た。
- ケトコナゾール(強力な CYP3A4 阻害薬, P-gp 阻害薬)は、200 mg/日の用量で、リスペリドンの血漿中濃度を増加させ、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を低下させた。

抗精神病薬:

 フェノチアジン系化合物はリスペリドンの血漿中濃度を増加させることがあるが、抗精 神病薬活性画分の血漿中濃度を増加させることはない。

抗ウイルス薬:

 プロテアーゼ阻害薬:正式な試験データは存在しないが、リトナビルは強力な CYP3A4 阻害薬及び弱い CYP2D6 阻害薬であるため、リトナビル及びリトナビルでブーストした プロテアーゼ阻害薬はリスペリドンの抗精神病薬活性画分の濃度を上昇させる可能性 がある。

β 遮断薬:

 一部のβ遮断薬はリスペリドンの血漿中濃度を増加させる可能性があるが、抗精神病薬 活性画分の血漿中濃度を増加させることはない。

カルシウムチャネル遮断薬:

• ベラパミル(中程度の CYP3A4 阻害薬, P-gp 阻害薬)はリスペリドン及び抗精神病薬活 性画分の血漿中濃度を増加させる。

胃腸薬:

 H₂-受容体拮抗薬:シメチジン及びラニチジン(いずれも CYP2D6 及び CYP3A4 の弱い 阻害薬)はリスペリドンのバイオアベイラビリティを増加させたが、抗精神病薬活性画 分の血漿中濃度の増加はごくわずかであった。

SSRI 及び三環系抗うつ薬:

- フルオキセチン(強力な CYP2D6 阻害薬)はリスペリドンの血漿中濃度を増加させるが、 抗精神病薬活性画分の血漿中濃度はそれほど増加しない。
- パロキセチン(強力な CYP2D6 阻害薬)はリスペリドンの血漿中濃度を増加させるが、
 20 mg/日までの用量では抗精神病薬活性画分の血漿中濃度はそれほど増加しない。ところが、高用量のパロキセチンはリスペリドンの抗精神病薬活性画分の濃度を上昇させることがある。
- 三環系抗うつ薬はリスペリドンの血漿中濃度を増加させることがあるが、抗精神病薬活 性画分の血漿中濃度を増加させることはない。アミトリプチリンはリスペリドン及び抗 精神病薬活性画分の薬物動態を変化させない。
- セルトラリン(弱い CYP2D6 阻害薬)及びフルボキサミン(弱い CYP3A4 阻害薬)は、100 mg/日の用量までは、リスペリドンの抗精神病薬活性画分の濃度の臨床的に意義のある変化と関連しない。ところが、セルトラリン及びフルボキサミンはいずれも100 mg/日より高い用量では、リスペリドンの抗精神病薬活性画分の濃度を上昇させることがある。

他の薬剤の薬物動態に及ぼすリスペリドンの影響

抗てんかん薬:

 リスペリドンはバルプロ酸及びトピラマートの薬物動態に及ぼす臨床的に意義のある 影響を示さない。

抗精神病薬:

- アリピプラゾール (CYP2D6 及び CYP3A4 の基質): リスペリドンの錠剤及び内用液は、 アリピプラゾール及びその活性代謝物デヒドロリピプラゾールの合計の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- ジギタリス配糖体:
- リスペリドンはジゴキシンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさない。
 リチウム:
 - リスペリドンはリチウムの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

リスペリドンとフロセミドの併用

 フロセミドとの併用投与を受けた認知症高齢患者の死亡率増加については、第4.4項を 参照のこと。

4.6 受胎能,妊婦及び授乳婦への投与

妊娠

妊婦にリスペリドンを投与した十分なデータはない。動物試験ではリスペリドンに催奇形性は 認められなかったが、別の種類の生殖器毒性は観察された(第 5.3 項を参照のこと)。ヒトで の潜在的なリスクは不明である。

妊娠後期に抗精神病薬(リスパダールを含む)に曝露した新生児は,重症度及び分娩後の持続 期間の点で異なる錐体外路症状及び/又は離脱症状を含む副作用が発現するリスクがある。激 越,筋緊張亢進,筋緊張低下,振戦,傾眠,呼吸窮迫又は栄養補給障害などが報告されている。 したがって,新生児については慎重にモニターする必要がある。

確実に必要でない限り,妊娠中にリスパダールを使用してはならない。妊娠中に中止する場合, 突然中止してはならない。

授乳婦への投与

動物試験では、リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンは乳汁中に排泄された。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微量ながら排泄されることも示されて いる。授乳を受けた乳児における副作用に関するデータは存在しない。そのため、授乳のベネ フィットと小児に対する潜在的リスクを比較検討する必要がある。

受胎能

ドパミン D2 受容体と拮抗する他の薬剤と同様, リスパダールもプロラクチン濃度を上昇させる。高プロラクチン血症は視床下部 GnRH を抑制し, その結果, 下垂体ゴナドトロピン分泌が低下することがある。その結果, 女性及び男性患者いずれでも, 性腺ステロイド産生が障害され, 生殖機能が抑制されることがある。

非臨床試験では、重大な影響は観察されなかった。

4.7 自動車の運転及び操作能力に対する影響

リスパダールは、神経系及び視力への潜在的な作用のために、自動車の運転及び操作能力に対し軽度又は中程度の影響を及ぼしうる(第4.8項を参照のこと)。そのため、個々の感受性が 判明するまで、自動車の運転や機械の操作をしないよう患者に指導する必要がある。

4.8 望ましくない作用

最も発現頻度の高い(10%以上の発現率)医薬品副作用(ADR)は以下の通りである:パーキンソニズム,鎮静,傾眠,頭痛,不眠症。 用量に関連すると思われた ADR にはパーキンソニズム及びアカシジアがあった。

リスペリドンの臨床試験及び市販後経験において報告されたすべての ADR を, リスパダール 臨床試験から推定した頻度カテゴリー別に下記する。次の用語及び頻度を適用する:非常に多 い(10%以上),多い(1%以上 10%未満),多くない(0.1%以上 1%未満),まれ(0.01%以上 0.1%未満),非常にまれ(0.01%未満)。

器官別大分類	医薬品副作用				
	頻度				
	非常に多い	多い	多くない	まれ	非常にまれ
感染症および 寄生虫症		肺炎,気管支 炎,上気道感 染,副鼻腔炎, 尿路感染,耳 感染,インフ ルエンザ	気道感染,膀 胱炎,眼感染, 扁桃炎,爪真 菌症,蜂巣炎, 限局性感染, ウイルス感	感染	
			染,ダニ皮膚 炎		
血液およびリ ンパ系障害			好中球減少 症,白血球数 減少,血小板 減少症,貧血, ヘマトクリッ ト減少,好酸 球数増加	無顆粒球症°	
免疫系障害			過敏症	アナフィラキ シー反応 [。]	
内分泌障害		高プロラクチ ン血症 ^ª		抗利尿ホルモ ン不適合分 泌,尿中ブド ウ糖陽性	
代謝および栄 養障害		体重增加,食 欲亢進,食欲 減退	糖尿病 ^b ,高血 糖,多飲症, 体重減少,食 欲不振,血中 コレステロー	水中毒 [°] ,低血 糖症,高イン スリン血症 [°] , 血中トリグリ セリド増加	糖尿病性ケト アシドーシス

各頻度分類の中で、望ましくない作用を重篤度の降順に示す。

			ル増加		
精神障害	不眠症 ^d	睡眠障害,激	躁病,錯乱状	情動鈍麻,無	
		越, 2つ病, 不安	- 悲, リヒトー 減退、神経過	オルカスム症	
			敏,悪夢		
神経系障害	鎮静/傾眠,パ	アカシジア ^d ,	遅発性ジスキ	悪性症候群,	
	ーキンソニス Λ^d 頭痛	シストニア", 浮動性めま	ネシア, 脳虚 血 刺激無反	脑血管障害, 糖尿病性母	
	二 , 政府	い、ジスキネ	応,意識消失,	睡, 頭部動揺	
		ジア ^d , 振戦	意識レベルの		
			低下,痙攣 ^d ,		
			大种, 相种連動亢進, 平衡		
			障害,協調運		
			動異常,体位		
			性めまい, 注 音力陪宝 構		
			高障害,味覚		
			異常,感覚鈍		
旧陪宇		- - - - - - - - - - - - - - - - - - -	麻,錯感覚	经内院 胆浑	
「「「「」」「「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」「」」」「」」		務1元, 和1天2人	流涙増加,眼	動障害, 眼球	
			充血	回旋, 眼瞼縁	
				痂皮,虹彩緊	
				低下症候群 (術中)。	
耳および迷路			回転性めま		
障害			い,耳鳴,耳		
心臓障害		頻脈	心房細動,房	洞性不整脈	
			室ブロック,		
			伝導障害、心		
			電凶Q 1 延 長,徐脈,心		
			電図異常,動		
			悸		
皿官障害 		局Ⅲ/土	低血圧,起立 性低血圧,潮	师 奉 住 症 ,	
			紅,起立性低	////	
			血圧		
呼败器、胸乳 および縦隔暗		呼吸困難, 咽 喉頭疼痛 咳	誤嚥性肺炎, 肺うっ血 気	睡眠時無呼败 症候群 過換	
客		嗽,鼻出血,	道うっ血, ラ	気 二 (八) (二) (二) (二) (二) (二) (二) (二) (二) (二) (二	
		鼻閉	音,喘鳴,発		
			戸障害, 呼吸 障害		
胃腸障害		腹痛,腹部不	便失禁, 糞塊,	膵炎,腸閉塞,	イレウス
		快感,嘔吐,	胃腸炎,嚥下 障害 故屋	舌腫脹,口唇 水	
		一恶心,便秘, 下痢,消化不	早舌,	火 	
		良,口内乾燥,			

	歯痛			
皮膚お上び皮	圣态 紅斑	- 蓋麻疹 そう	玉 疹 頭部料	血管浮腫
「石山谷居」	7日7岁,7年7年	安症 脱毛症	来》, 英司起	
		冲症, 加乙症,	1738 755	
		迥用化, 哑疹,		
		皮膚乾燥, 皮		
		層変色, ざ搶,		
		脂漏性皮膚		
		炎,皮膚病変,		
		皮膚病変		
筋骨格系およ	筋痙縮,筋骨	血中クレアチ	橫紋筋融解症	
7%結合組織隨	格痛,背部痛,	ンホスホキナ		
生	問 留 宿 痛	ーゼ増加関		
		的 一		
		即收回, 医即		
		胆脹,肋刀 怄 工 五 如点		
hadrage og an og ander hande som det		▶ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		
腎および尿路	尿失禁	· 頻尿, 尿閉,		
障害		排尿困難		
妊娠,産褥及			新生児薬物離	
び新生児合併			脱症候群°	
症				
生殖系および		勃起不全,射	持続勃起症。	
到尾隨害		精確害. 無月	月経遅延、乳	
1001-1		怒 日経陪宝	戸記之足, 記 屋うっ凄 到	
		d 去州 化到 豆	历了5111,犯 百話十 到豆	
		,女性怕机厉,	厉虺八, 孔厉	
		孔仁()相田(),	万讹	
		性機能个全,		
		乳房痛,乳房		
		不快感, 腟分		
		泌物		
一般・全身障	浮腫 ^d , 発熱,	顔面浮腫, 悪	低体温, 体温	
害および投与	胸痛, 無力症,	寒,体温上昇,	低下, 末梢冷	
部位の状態	疲労,疼痛	歩行異常,口	感, 薬剤離脱	
		渴, 胸部不快	症候群,硬結°	
		咸 倦怠咸		
		星常感 不快		
		武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武 武		
		心トランフアミ		
川旭旭木曜音		「アノマヘノミ	<u> </u>	
		$_{_{_{_{_{_{_{}}}}}}}$		
		ークルダミル		
		トフンスフェ		
		ラーゼ増加,		
		肝酵素上昇		
傷害、中毒お	転倒	処置による疼		
よび処置合併		痛		
症				

^a 高プロラクチン血症は、一部の症例において女性化乳房、月経障害、無月経、無排卵、乳汁 漏出症、生殖能障害、リビドー減退、勃起不全に至ることがある。

^b プラセボ対照試験では、糖尿病がリスペリドン群の 0.18%、プラセボ群の 0.11%に報告され

た。すべての臨床試験から得られたリスペリドン群全体の発現率は0.43%であった。

^c リスパダール臨床試験では観察されなかったが、リスペリドンの市販後経験では観察された。

^d 錐体外路障害が起きることがある:パーキンソニズム(流涎過多,筋骨格硬直,パーキンソ ニズム,よだれ,歯車様固縮,運動緩慢,運動低下,仮面状顔貌,筋緊張,無動,項部硬直,筋 固縮、パーキンソン歩行、眉間反射異常及びパーキンソン病安静時振戦),アカシジア(アカシ ジア,落ち着きのなさ、運動過多及び下肢静止不能症候群)、振戦、ジスキネジア(ジスキネジ ア,筋攣縮、舞踏病アテトーゼ、アテトーゼ及びミオクローヌス)、ジストニア。ジストニアは ジストニア,筋緊張亢進,斜頚,不随意性筋収縮、筋拘縮、眼瞼痙攣,眼球回転運動、舌の麻痺、 顔面痙攣,喉頭痙攣,ミオトニー,弓なり緊張、口腔咽頭痙攣,側反弓、舌痙攣及び開口障害を 含む。必ずしも錐体外路に起源がない様々な症状が含まれていることに留意する必要がある。不 眠症は初期不眠症、中期不眠症を含む;**房攣**は大発作痙攣を含む;**月経障害**は不規則月経、希発 月経を含む;**浮腫**は全身性浮腫,末梢性浮腫,圧痕浮腫を含む。

パリペリドン製剤に認められた望ましくない作用

パリペリドンは,リスペリドンの活性代謝物であり,そのため,これらの化合物(経口及び注 射製剤いずれも含む)の副作用プロファイルは相互に関連する。上述の副作用に加え,以下の 副作用がパリペリドン製品使用時に認められており,リスパダールにも起きると考えられる。

心臓障害:起立性頻脈症候群

クラス効果

他の抗精神病薬と同様,リスペリドンの市販後経験では,QT 延長症例の報告は非常にまれで ある。QT 間隔を延長させる抗精神病薬に報告されている心臓に関連する他のクラス効果には 心室性不整脈,心室細動,心室性頻脈,突然死,心停止及びトルサード ド ポアントなどが ある。

静脈血栓塞栓症

抗精神病薬には肺塞栓症及び深部静脈血栓症などの静脈血栓塞栓症の症例が報告されている (頻度不明)。

体重增加

6~8 週間のプラセボ対照試験を併合して体重の 7%以上という体重増加基準を満たすリスパ ダール群及びプラセボ群の統合失調症成人患者の割合を比較したところ,体重増加の発現率は プラセボ群(9%)に比ベリスパダール群(18%)で統計的に有意に高かった。急性躁病成人 患者を対象とした3週間のプラセボ対照試験を併合すると,エンドポイント時の7%以上の体 重増加の発現率はリスパダール群(2.5%)とプラセボ群(2.4%)で同程度で,実薬対照群(3.5%) でわずかに高かった。

長期試験では,素行障害及び他の破壊的行動障害を有する小児及び青少年の集団の治療12カ 月後の体重は平均で7.3 kg増加した。5~12歳の正常な小児の体重増加は年間3~5 kgである。 12~16歳の体重増加の程度は,女児で年間3~5 kg,男児で年間約5 kgである。

特別な集団に関する追加情報

成人集団に比べ認知症高齢患者又は小児患者で高頻度に報告された医薬品副作用を下記する:

認知症高齢患者

一過性脳虚血発作及び脳血管発作は臨床試験において認知症高齢患者にそれぞれ 1.4%及び 1.5%の頻度で報告された ADR であった。また,次の ADR は認知症高齢患者に 5%以上の頻度 で,また他の成人集団に観察された頻度の2倍以上の頻度で報告された:尿路感染,末梢性浮 腫,嗜眠及び咳嗽。

小児集団

一般に,小児に観察される副作用の種類は成人に観察される副作用の種類とほぼ同じであると 考えられる。次の ADR は小児患者(5~17歳)に5%以上の頻度で,また成人を対象とした臨 床試験で観察された頻度の2倍以上の頻度で報告された:傾眠/鎮静,疲労,頭痛,食欲亢進, 嘔吐,上気道感染,鼻閉,腹痛,浮動性めまい,咳嗽,発熱,振戦,下痢及び遺尿。 長期リスペリドン治療の性的成熟及び身長に及ぼす影響は十分に検討されていない(第4.4項 の「小児集団」を参照のこと)。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。そうすることで医薬品のベネフィ ット/リスクのバランスを継続的にモニターすることが可能になる。医療従事者には、あらゆ る副作用の疑いを付録 V に一覧した国内報告システムから報告することが求められる。

4.9 過量投与

症状

全般に,報告された徴候及び症状はリスペリドンの既知の薬理作用の増強から生じたものである。これらの徴候及び症状には,傾眠状態及び鎮静,頻脈及び低血圧並びに錐体外路症状などがある。過量投与では,QT延長及び痙攣が報告されている。リスパダールとパロキセチン併用の過量投与に関連したトルサード ド ポアントが報告されている。

急性過量投与の場合、複数の薬物の関与の可能性を考慮する必要がある。

治療/処置

気道を確保・維持し、十分な酸素と換気を確実に行う。薬物服用から1時間以内の場合のみ、 胃洗浄(患者の意識がない場合は,挿管後)及び活性炭と緩下薬の同時投与を考慮する必要が ある。心血管系のモニタリングを直ちに開始し,起こりうる不整脈を検出するために,持続的 心電図モニタリングも追加する必要がある。

リスパダールに対する特定の解毒薬はない。そのため、適切な対症療法を開始する必要がある。 低血圧及び循環虚脱には、輸液及び/又は交感神経刺激薬など適切な処置を施す必要がある。 重度の錐体外路症状の場合、抗コリン作用薬を投与する必要がある。患者が回復するまで、慎 重な医学的監視とモニタリングを継続する必要がある。

5.薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類:その他の抗精神病薬,ATCコード:N05AX08

作用機序

リスペリドンは固有の特性を有する選択的モノアミン作動性拮抗薬である。セロトニン作動性 5-HT2 受容体及びドパミン作動性 D2 受容体に対し高い親和性を示す。リスペリドンはまた, α1-アドレナリン作動性受容体にも結合し,親和性は低くなるが H1-ヒスタミン作動性受容体 及び α2-アドレナリン作動性受容体にも結合する。リスペリドンにはコリン作動性受容体に対 する親和性はない。リスペリドンは強力な D2 拮抗薬であり,統合失調症の陽性症状を改善す ると考えられているが,古典的な抗精神病薬に比べ運動活性の抑制及びカタレプシーの誘発は 小さい。バランスの取れた中枢セロトニン及びドパミン拮抗は,錐体外路性副作用の傾向を減 弱させ,治療活性を統合失調症の陰性及び情動性症状まで拡大させることがある。

薬力学的作用

臨床効果

統合失調症

統合失調症の短期治療におけるリスペリドンの有効性は統合失調症の DSM-IV 基準を満たし た 2500 例以上が登録された 4~8 週間の 4 試験において確立された。リスペリドンを 10 mg/ 日までの用量で1日2回斬増投与する6週間のプラセボ対照試験では,簡易精神症状評価尺度 (BPRS) 総スコアはプラセボよりリスペリドンで優れていた。リスペリドンを4種類の固定 用量(2, 6, 10 及び 16 mg/日, 1 日 2 回投与)で投与する 8 週間のプラセボ対照試験では, 陽 性・陰性症状評価尺度(PANSS)総スコアはプラセボ群に比べ4つすべてのベリスペリドン群 で優れていた。リスペリドンを5種類の固定用量(1,4,8,12及び16mg/日,1日2回投与) で投与する8週間の用量比較試験では、PANSS総スコアはリスペリドンの1mg/日群に比べリ スペリドンの 4,8 及び 16 mg/日群で優れていた。リスペリドンを 2 種類の固定用量(4 mg/ 日及び8mg/日,1日1回投与)で投与する4週間のプラセボ対照用量比較試験では、総PANSS 及び反応項目(PANSS 総スコアの 20%を超える低下)を含む複数の PANSS 項目はプラセボ群 に比べ両リスペリドン群で優れていた。長期試験では、主に統合失調症の DSM-IV 基準を満た し,抗精神病薬の投与を受けて4週間以上臨床的に安定している外来成人患者をリスペリドン 2~8 mg/日又はハロペリドールに無作為に割り付け,再発の有無を1~2年間観察した。リス ペリドンの投与を受けた患者では、ハロペリドールの投与を受けた患者に比べ、再発までの期 間が著しく延長した。

双極性障害の躁状態

DSM-IV 基準に基づいて双極 I 型障害と診断された約 820 例を対象とした二重盲検, プラセボ 対照単独療法試験 3 試験において双極 I 型障害に伴う躁状態の急性期治療におけるリスペリド ン単独療法の有効性が示された。この 3 試験では, 既定の主要評価項目である 3 週目のヤング 躁病評価尺度 (YMRS) 総スコアのベースラインからの変化量によると, リスペリドン 1~6 mg/ 日 (開始用量は 2 試験で 3 mg, 1 試験で 2 mg) はプラセボより有意に優れていることが示さ れた。有効性の副次評価項目の結果は, 主要評価項目の結果と概ね一致した。ベースラインか ら 3 週目までの YMRS 総スコアが 50%以上低下した患者の割合はプラセボに比ベリスペリド ンで有意に高かった。3 試験のうち 1 試験には, ハロペリドール群及び 9 週間の二重盲検維持 期が設定された。9 週間の二重盲検維持期を通して有効性は維持された。YMRS 総スコアのベ ースラインからの変化量は継続的に改善し, 12 週目にはリスペリドンとハロペリドールとで 同程度であった。

双極 I 型障害の DSM-IV 基準を満たした約 300 例を対象とした 3 週間の二重盲検試験 2 試験の 1 つにおいて,急性躁病の治療として気分安定薬にリスペリドンを追加したときの有効性が示 された。1 つの 3 週間試験では,既定の主要評価項目である 3 週目の YMRS 総スコアのベー スラインからの変化量によると,リチウム又はバルプロ酸に追加した 2 mg/日から開始するリ スペリドン 1~6 mg/日はリチウム又はバルプロ酸の単独に比べ優れていた。もう 1 つの 3 週間 試験では,2 mg/日から開始するリスペリドン 1~6 mg/日をリチウム,バルプロ酸又はカルバ マゼピンと併用しても、リチウム、バルプロ酸又はカルバマゼピンの単独に比べ YMRS 総ス コアの低下に優越性は示されなかった。この試験で優越性が示されなかったことの説明として は、カルバマゼピンがリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンのクリアランスを誘導し、 リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの濃度が治療域以下に低下したことが挙げられ る。事後解析からカルバマゼピン群を除外すると、リチウム又はバルプロ酸と併用するリスペ リドンは YMRS 総スコアの低下の点でリチウム又はバルプロ酸の単独に比べ優れていた。

認知症の持続的攻撃性

中等度~重度の認知症高齢患者 1150 例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 3 試験におい て、攻撃性、激越、精神病、活動性及び情動性障害などの行動障害を含む認知症の行動・心理 症状 (BPSD) の治療におけるリスペリドンの有効性が示された。1 試験では、0.5、1 及び 2 mg/ 日の固定用量のリスペリドンが設定された。可変用量試験 2 試験には、それぞれ 0.5~4 mg/ 日及び 0.5~2 mg/日の範囲でリスペリドン群が設定された。リスペリドンは、認知症高齢患者 において、攻撃性の治療の点で統計的に有意かつ臨床的に重要な効果を示し、これより一貫性 は劣るものの激越及び精神病の治療でも統計的に有意かつ臨床的に重要な効果を示した(アル ツハイマー型認知症行動尺度 [BEHAVE-AD] 及びコーエン・マンスフィールド激越評価票 [CMAI] により評価)。リスペリドンの治療効果はミニメンタルステート検査 (MMSE) スコ ア (したがって認知症の重症度)、リスペリドンの鎮静特性、精神病の有無及び認知症の種類 (アルツハイマー型、脳血管性又は混合型) と無関係であった。(第 4.4 項も参照のこと)

<u>小児集団</u>

素行障害

DSM-IV 基準に従って破壊的行動障害(DBD)並びに境界知能及び軽度又は中等度精神遅滞/ 学習障害と診断された 5~12歳の約 240 例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 2 試験にお いて,破壊的行動の短期治療におけるリスペリドンの有効性が示された。この 2 試験では,既 定の主要評価項目である 6 週目の Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)の Conduct Problem 下位尺度のベースラインからの変化量によると,リスペリドン 0.02~0.06 mg/kg/日は プラセボに比べ有意に優れていた。

5.2 薬物動態特性

リスパダールロ腔内崩壊錠及び内用液はリスパダールフィルムコーティング錠と生物学的に 同等である。 リスペリドンはリスペリドンと同じような薬理活性を有する 9-ヒドロキシリスペリドンに代 謝される(「*生体内変換及び排泄」*を参照のこと)。

吸収

リスペリドンは経口投与後に完全に吸収され,1~2 時間以内に最大血漿中濃度に達する。リ スペリドンの絶対的経口バイオアベイラビリティは70%(CV=25%)である。リスペリドンの 内用液に対する錠剤の相対的経口バイオアベイラビリティは94%(CV=10%)である。吸収は 食事の影響を受けないため、リスペリドンは食前でも食後でも投与できる。リスペリドンはほ とんどの患者において1日以内に定常状態に達する。9-ヒドロキシリスペリドンは投与から4 ~5日以内に定常状態に達する。

分布

リスペリドンは速やかに分布する。分布容積は1~2 L/kg である。リスペリドンは血漿中でア ルブミン及びα1-酸性糖蛋白に結合する。血漿中蛋白結合率は、リスペリドンで90%,9-ヒド ロキシリスペリドンで77%である。

生体内変換及び排泄

リスペリドンは CYP2D6 によってリスペリドンと同じような薬理活性を有する 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抗精神病薬活性画 分を形成する。CYP2D6 は遺伝的多型を生じやすい。CYP2D6 高代謝群ではリスペリドンは迅 速に 9-ヒドロキシリスペリドンに変換され, CYP2D6 低代謝群ではこの変換はかなり遅い。高 代謝群では低代謝群に比ベリスペリドンの濃度が低く, 9-ヒドロキシリスペリドンの濃度が高 くなるが、単回及び反復投与後のリスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンを組み合わせた とき(抗精神病薬活性画分)の薬物動態は CYP2D6 の高代謝群と低代謝群で同程度である。

リスペリドンの別の代謝経路は N-脱アルキル反応である。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では,臨床的に意義のある濃度でのリスペリドンは,CYP1A2,CYP2A6,CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 及び CYP3A5 を含む,チトクローム P450 分子種によって代謝される薬剤の代謝を実質的に阻害しないことが示された。投与 1 週間後,投与量の 70%が尿中 に,14%が糞便中に排泄された。尿中では,リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンで投与 量の 35~45%を占める。残りは不活性代謝物である。精神病患者に経口投与すると,リスペ リドンは約 3 時間の半減期で排泄される。9-ヒドロキシリスペリドン及び抗精神病薬活性画分 の消失半減期は 24 時間である。

線形性/非線形性

リスペリドンの血漿中濃度は治療量の範囲内では用量に比例する。

高齢者,腎機能障害及び肝機能障害

経ロリスペリドンを用いた単回投与 PK 試験では,高齢者において,平均して,抗精神病薬活性画分の血漿中濃度が 43%高く,半減期が 38%長く,抗精神病薬活性画分のクリアランスが 30%低下することが示された。

中等度の腎疾患を有する成人患者における活性画分のクリアランスは,健康若年成人における クリアランスの約 48%であった。重度の腎疾患を有する成人患者における活性画分のクリア ランスは,健康若年成人におけるクリアランスの約 31%であった。活性画分の半減期は,若 年成人で 16.7 時間,中等度の腎疾患を有する患者で 24.9 時間(若年成人の約 1.5 倍),及び 重度の腎疾患を有する患者で 28.8 時間(若年成人の約 1.7 倍)であった。肝機能不全患者で はリスペリドンの血漿中濃度は正常であったが,リスペリドンの血漿中遊離画分が平均で 37.1%増加した。

リスペリドン及び活性画分の経ロクリアランス及び消失半減期について,中等度~重度の肝機 能障害を有する成人患者と健康若年成人とのパラメータに有意な差は認められなかった。

小児集団

小児におけるリスペリドン,9-ヒドロキシリスペリドン及び抗精神病薬活性画分の薬物動態は 成人のそれとほぼ同じである。

性別,人種及び喫煙習慣

母集団薬物動態解析では、リスペリドン及び抗精神病薬活性画分の薬物動態に及ぼす性別、人 種及び喫煙習慣の影響は認められなかった。

5.3 前臨床安全性データ

(亜)慢性毒性試験では、ラット及びイヌに性的に成熟していない段階から投与を開始すると、 雄及び雌の生殖器官及び乳腺に用量依存性の影響が観察された。これらの影響は、リスペリド ンのドパミン D2 受容体遮断活性による血清中プロラクチン濃度増加と関連した。また、ヒト 乳房腫瘍の細胞増殖はプロラクチンによって刺激される可能性があることが組織培養試験か ら示唆されている。リスペリドンはラット及びウサギでは催奇形性を示さなかった。リスペリ ドンのラット生殖試験では,親動物の交尾行動並びに出生児の出生時体重及び生存に及ぼす有 害な影響が観察された。ラットでは,リスペリドンへの子宮内曝露は成獣の認知障害と関連し た。他のドパミン拮抗薬を妊娠動物に投与すると,出生児の学習及び運動の発達に負の影響が 生じた。幼若ラットを用いた毒性試験では,死亡率増加及び身体的発達遅延が観察された。幼 若イヌを用いた 40 週試験では,性的成熟が遅延した。AUC に基づくと,イヌでは,青少年に 対する最大曝露量の 3.6 倍の曝露量(1.5 mg/日)でも長骨成長は影響を受けなかったが,青少 年に対する最大曝露量の 15 倍の曝露量で長骨及び性的成熟に及ぼす影響が観察された。

リスペリドンは一連の試験において遺伝毒性を示さなかった。ラット及びマウスを用いた経口 リスペリドン発癌性試験では、脳下垂体腺腫(マウス)、膵内分泌部腺腫(ラット)及び乳腺 腺腫(マウス及びラット)の増加が観察された。これらの腫瘍はドパミン D2 拮抗作用延長及 び高プロラクチン血症と関連している可能性がある。これらげっ歯類での腫瘍所見の重大性は ヒトへのリスクという点で不明である。*In vitro* 及び *in vivo* 動物モデルでは、リスペリドンは 高用量で QT 間隔延長を引き起こす可能性があることが示されており、QT 間隔延長は理論的 には患者のトルサード ド ポアントのリスク増加と関連する。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物の一覧

リスパダールフィルムコーティング錠:

リスパダールフィルムコーティング錠 0.5 mg: *錠剤コア* 乳糖一水和物 トウモロコシデンプン 結晶セルロース (E460) ヒプロメロース (E464) ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 ラウリル硫酸ナトリウム

フィルムコーティング

ヒプロメロース(E464) プロピレングリコール(E490) 二酸化チタン(E171) タルク(E553B) 赤色酸化鉄(E172)

リスパダールフィルムコーティング錠 1 mg: *錠剤コア* 乳糖一水和物 トウモロコシデンプン 結晶セルロース (E460) ヒプロメロース (E464) ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 ラウリル硫酸ナトリウム

フィルムコーティング

ヒプロメロース (E464) プロピレングリコール (E490)

リスパダールフィルムコーティング錠 2 mg: *錠剤コア* 乳糖一水和物 トウモロコシデンプン 結晶セルロース (E460) ヒプロメロース (E464) ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸

ラウリル硫酸ナトリウム

<u>フィルムコーティング</u> ヒプロメロース (E464) プロピレングリコール (E490) 二酸化チタン (E171) タルク (E553B) オレンジイエローS アルミニウムレーキ (E110)

リスパダールフィルムコーティング錠 3 mg: *錠剤コア* 乳糖一水和物 トウモロコシデンプン 結晶セルロース (E460) ヒプロメロース (E464) ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 ラウリル硫酸ナトリウム

<u>フィルムコーティング</u> ヒプロメロース(E464) プロピレングリコール(E490) 二酸化チタン(E171) タルク(E553B) キノリンイエロー(E104)

<u>錠剤コア</u> 乳糖一水和物 トウモロコシデンプン 結晶セルロース (E460) ヒプロメロース (E464) ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 ラウリル硫酸ナトリウム

リスパダールフィルムコーティング錠4mg:

<u>フィルムコーティング</u> ヒプロメロース (E464) プロピレングリコール (E490) 二酸化チタン (E171) タルク (E553B) キノリンイエロー (E104) インジゴチン硫酸ナトリウムアルミニウムレーキ (E132)

リスパダールフィルムコーティング錠 6 mg: <u>錠剤コア</u> 乳糖一水和物 トウモロコシデンプン 結晶セルロース (E460) ステアリン酸マグネシウム 軽質無水ケイ酸 ラウリル硫酸ナトリウム

<u>フィルムコーティング</u> ヒプロメロース (E464) プロピレングリコール (E490) 二酸化チタン (E171) タルク (E553B) キノリンイエロー (E104) オレンジイエローS アルミニウムレーキ (E110)

リスパダール口腔内崩壊錠:

リスパダール2mg(正方形), 3mg(円形)及び4mg(円形)口腔内崩壊錠: ポラクリレックスレジン ゼラチン (E485) マンニトール (E421) グリシン (E640) シメチコン カルボマー 水酸化ナトリウム アスパルテーム (E951) 赤色酸化鉄(E172) ハッカ油 キサンタンゴム リスパダール 0.5 mg(円形)及び 1 mg(正方形) 口腔内崩壊錠 ポラクリレックスレジン ゼラチン (E485) マンニトール (E421) グリシン (E640) シメチコン カルボマー 水酸化ナトリウム アスパルテーム (E951) 赤色酸化鉄(E172) ハッカ油

リスパダール内用液: 酒石酸(E334) 安息香酸(E210) 水酸化ナトリウム 精製水

6.2 配合禁忌

リスパダールフィルムコーティング錠:該当なし

リスパダールロ腔内崩壊錠:該当なし

リスパダール内用液:紅茶を含むほとんどの種類のお茶と配合禁忌

6.3 有効期間

リスパダールフィルムコーティング錠:ブリスター包装で3年(1/2/3/4 mg)及び2年(0.5 mg/6 mg)。瓶入りで2年(0.5/1/2 mg) リスパダールロ腔内崩壊錠:2年 リスパダール内用液:3年 開封後の有効期間:3カ月

6.4 貯法

リスパダールフィルムコーティング錠:ブリスター包装:30℃ を超える場所に保存しないこ と。暗所に包装のまま保存すること。瓶:30℃ を超える場所に保存しないこと。 リスパダールロ腔内崩壊錠:30℃ を超える場所に保存しないこと。包装のまま保存すること。 リスパダール内用液:30℃ を超える場所に保存しないこと。凍結させないこと。湿気のない 暗所に包装のまま保存すること。

6.5 容器の材質

リスパダールフィルムコーティング錠:リスパダールフィルムコーティング錠は, PVC/LDPE/PVDC/アルミホイルブリスター及び PP スクリューキャップ付き HDPE 瓶に包装さ れている。

リスパダールフィルムコーティング錠は以下の包装サイズが用意されている:

• 0.5 mg: 20 錠又は 50 錠入りブリスター包装及び 500 錠入り瓶

- 1 mg: 6 錠, 20 錠, 50 錠, 60 錠又は 100 錠入りブリスター包装及び 500 錠入り瓶
- 2 mg: 10 錠, 20 錠, 50 錠, 60 錠又は 100 錠入りブリスター包装及び 500 錠入り瓶
- 3 mg: 20 錠, 50 錠, 60 錠又は 100 錠入りブリスター包装
- 4 mg: 10 錠, 20 錠, 30 錠, 50 錠, 60 錠又は 100 錠入りブリスター包装
- 6 mg: 28 錠, 30 錠又は 60 錠入りブリスター包装

リスパダールロ腔内崩壊錠:リスパダールロ腔内崩壊錠は,PCTFE/PE/PVC/Alフィルム/ホイル並びにアルミニウム/アルミニウムホイル/ホイルブリスターに包装されている。

リスパダールロ腔内崩壊錠は以下の包装サイズが用意されている:

- 0.5 mg: 28 錠又は 56 錠入り包装
- 1 mg: 28 錠又は 56 錠入り包装
- 2 mg: 28 錠又は 56 錠入り包装
- 3 mg: 28 錠又は 56 錠入り包装
- 4 mg: 28 錠又は 56 錠入り包装

リスパダール内用液:

子供用の安全対策が取られ,不正開封防止機能が付いたプラスチック(ポリプロピレン)製キ ャップ付きの褐色ガラス瓶。リスパダール内用液は 30 mL, 60 mL, 100 mL 及び 120 mL の大 きさの瓶で供給される;DE のみ:500 mL (5 x 100 ml)。投与用のスポイトピペットも提供さ れる。

30 ml, 60 ml 及び 100 ml の用量の瓶と共に提供されるスポイトピペットは、ミリグラムとミ リリットルの目盛り付きで、最小容量は 0.25 mL で、最大容量は 3 mL である。このスポイト ピペットの目盛りは 0.25 mL (0.25 mg の内用液に相当) ごとに 3 mL (3 mg の内用液に相当) まで刻まれている。120 ml の用量の瓶と共に提供されるピペットは、ミリグラムとミリリット ルの目盛り付きで、最小容量は 0.25 ml、最大容量は 4ml である。このピペットの目盛りは 0.25 mL (0.25 mg の内用液に相当) ごとに 4 mL (4 mg の内用液に相当) まで刻まれている。

すべての包装サイズが販売されているわけではない。

6.6 使用, 取り扱い, 廃棄時の注意

フィルムコーティング錠:特に廃棄の条件はない

口腔内崩壊錠:特に廃棄の条件はない取り扱いに関する説明については,第4.2項を参照のこと。

内用液:特に廃棄の条件はない

未使用品や廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7.販売承認取得者

各国で記入する

{名称及び住所}

8.販売承認番号

[各国で記入すること]

9.初回承認日/承認の更新

初回承認日	年	月	日
承認更新日	年	月	日

10.本文書の改訂日
1.7 同種同効品一覧表

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。

一般的	リスペリドン	ピモジド
販売名	 リスパダール®錠 1mg リスパダール®錠 2mg リスパダール®錠 3mg リスパダール®0D 錠 0.5mg リスパダール®0D 錠 1mg リスパダール®0D 錠 2mg リスパダール®0D 錠 2mg リスパダール®0用液 1mg/mL 	オーラップ [®] 錠 1mg オーラップ [®] 錠 3mg オーラップ [®] 細粒 1%
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	アステラス製薬株式会社
承認年月日等	錠 1mg、錠 2mg、細粒 1%: 1996 年 4 月 16 日 錠 3mg: 2002 年 12 月 16 日 OD 錠 0.5mg: 2009 年 7 月 13 日 OD 錠 1mg, OD 錠 2mg: 2007 年 3 月 15 日 内用液 1mg/mL: 2002 年 3 月 28 日	縦 1mg、錠 3mg: 1973 年 8 月 8 日 細粒 1%: 2007 年 1 月 23 日
規制区 分	劇薬 処方箋医薬品	錠 1mg、錠 3mg:処方箋医薬品 細粒 1%:劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・ 含量	 錠 1mg, 錠 2mg, 錠 3mg:白色のフィルムコーディング錠、それぞれ 1 錠中日局リスペリドン 1mg, 2mg, 3mg含有 細粒 1%:白色の細粒、1g 中日局リスペリドン 10mg含有 OD 錠 0.5mg, OD 錠 1mg, OD 錠 2mg:白色の素 錠 (口腔内崩壊錠)、それぞれ 1 錠中リスペリドン v 0.5mg, 1mg, 2mg含有 内用液 1mg/mL:無色透明の液剤、1mL 中日局リスペリドン 1mgを含有 	錠 1mg:うすい紅色の素錠、1 錠中日局ビモジド 1mg含有 錠 3mg:白色の素錠、1 錠中日局ビモジド 3mg含有 細粒 1%:白色の細粒、1g中日局ピモジド 10mg含有
効能・ 効果	 リスパダール錠 1mg、同錠 2mg、同細粒 1%、リス パダール OD 錠 0.5mg、同 OD 錠 1mg、同 OD 錠 2mg、リスパダール内用液 1mg/mL 統合失調症 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 リスパダール錠 3mg 統合失調症 (効能・効果に関連する使用上の注意)> 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 に本剤を使用する場合は、原則として 5 歳以 上 18 歳未満の患者に使用すること。 	○統合失調症 ○小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う下記の症状 動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常 行動 睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状 常同症等がみられる精神症状
用法·用量	 リスパダール錠 1mg、同錠 2mg、同鍵 3mg、同細粒 1%、リスパダール OD 錠 0.5mg、同 OD 錠 1mg、同 OD 錠 2mg 1) 統合失調症 通常、成人にはリスペリドンとして 1回 1mg1 日 2回より開始し、徐々に増量する。維持量は 通常 1日 2~6mgを原則として 1日 2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は 12mgを超えないこと。 2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性体車 15kg以上 20kg 未満の患者: 通常、リスペリドンとして 1日 1回 0.25mgより 明始し、4日目より 1日 0.5mgを1日 2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1週間以上の間隔をあけて 1日量として 0.25mg ずつ増量する。但し、1日量は 1mgを超えないこと。 体重 20kg以上の患者: 通常、リスペリドンとして 1日 1回 0.5mgより 開始し、4日目より 1日 1mgを1日 2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1週間以上の間隔をあけて 1日量として 0.5mg ずつ増量する。但し、1日量は、4年重20kg以上の患者: リスパダール内用液 1mg/mL 1) 統合失調症 通常、成人にはリスペリドンとして 1回 1mg (1mL) 1日 2回は分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。他し、1日量は12mg(12mL)を超えないこと。 	 ○統合失調症の場合 ビモジドとして通常成人には、次の量を1日1 回、必要に応じ2~3回に分割し、経口投与す る。 初期量は1~3mg、症状に応じ4~6mgに漸増す る。最高量は9mgまでとする。維持量は通常 6mg以下である。 なお、症状に応じ適宜増減する。1日1回の投与 の場合は朝の投与が望ましい。 ○小児の自閉性障害等の場合 ビモジドとして通常小児には、1日1回1日量 1~3mgを経口投与する。年齢、症状により適宜 増減するが、1日量 6mgまで増量することがで き、場合により1日2回に分割投与することも できる。 なお、本剤投与により安定した状態が得られた 場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬維 続の可否を決めること。

一般的 名称	リスペリドン	ピモジド
	 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性体重 15kg以上 20kg未満の患者: 通常、リスペリドンとして1日1回 0.25mg(0.25mL)より開始し、4日目より1日0.5mg(0.5mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の問隔をあけて1日量として0.25mg(0.25mL)ずつ増量する。但し、1日量は1mg(1mL)を超えないこと。体重 20kg以上の患者: 通常、リスペリドンとして1日1回 0.5mg(0.5mL)より開始し、4日目より1日1mg(1mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の問隔をあけて1日量として0.5mg(0.5mL)より適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の問隔をあけて1日量として0.5mg(0.5mL)すつ増量する。但、1日量は、体重 20kg以上の場合は3mg(3mL)を超えないこと。 	
用法· 用量	 参考:内用液の使用方法 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を水、ジュース又は汁物に混ぜて、コップー杯(約150mL)くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。 茶葉曲出飲料(紅茶、鳥龍茶、日本茶等)及びコーラは、混合すると含量が低下することがあるので、希釈して使用することは避けるよう指導すること。 振包装品(30mL、100mL)に添付されているビペットの目盛はそれぞれ約0.5mL、1mL、1.5mL、2mL、2.5mL及び3mLに相当する。 分包品(0.5mL、1mL、2mL、3mL)は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。 	
	 (用法・用量に関連する使用上の注意) 本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、バリペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。 (錠剤のみの注意事項) 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 (OD 錠のみの注意事項) 1) 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 (OD 錠のみの注意事項) 1) 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 (D 疑のみの注意事項) 1) 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 	(用法・用重に関連する使用上の注意) 小児の自閉性障害等の場合 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴 のある患者へ投与する場合は、抗痙攣剤、精 神安定剤等を併用するとともに観察を十分に 行うこと。 [痙攣発作を起こすおそれがあ る。]
使 用 上 の 注意	 【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) バルビツール酸誘導体等の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) 本剤の成分及びパリベリドンに対し過敏症の既往歴のある患者 	 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 (1)先天性 QT 延長症候群のある患者、先天性 QT 延長症候群の家族歴のある患者、不整脈 又はその既往歴のある患者 [QT 延長、心室 性不整脈を起こすおそれがある。] (2)QT 延長を起こしやすい患者 [QT 延長、心室 性不整脈を起こすおそれがある。] (2)QT 延長を起こすさとが知られている薬剤 (スルトブリド等)を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) 2)低力リウム血症、低マグネシウム血症のある患者 (3)手トクロムP450 (CYP3A4)を阻害する薬剤(HIV ブロテアーゼ阻害剤、アゾール系抗真菌剤、テラブレビル、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、キスブリスチン・ダルホプリスチン、アプレビタント、ホスアブレビタント)、パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラムを投与中の患者(「相互作用」の項参照) (4)昏睡状態の患者、又はパルビツール酸誘導体、麻酔剤等の中枢神経抑制作用を増強させるおそれがある。] (5)うつ病・パーキンソン病の患者[症状を悪化させるおそれがある。] (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1. 慎重投身 (次の患者には慎重に投身すること)1. 心 電音来疾患,低血圧,又はそれらの疑い1. 心 電音来疾患,低血圧,又はそれらの疑い1. 人 電量など2. 不整原の度任態のある患者2. 不整原の度任態のある患者、天天性 (T 延長者)2. 不整原の度任態のある患者、天天性 (T 延長者)2. 不整原の度任態のある患者、天天性 (T 延長者)3. パーキンソン病又はして一小体型認知症のある3. パーキンソン病又はして一小体型認知症のある3. パーキンソン病又はして一小体型認知症のある3. パーキンソン病又はして一小体型認知症のある3. パーキャンシン病又はして一小体型認知症のある4. 意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安空等の症状が発現するおそれがある。]5. 自殺た傷の現在及び自殺な感者有する患者[症7. たい小物の喧噪性疾患又はこれらの既任態の5. 自殺た傷の現在及び自殺な感者有する患者[症7. 下酸素のある患者 [正範疇電症 医させるおそれがある。]7. 下酸素のある患者 [正範疇電症(下 空はおそれがある。]9. 所障害のある患者 [正範疇電(下 空はおそれがある。]9. 同様者でのある患者 [正範疇電(下 空はおそれがある。]9. 同様者のある患者 [正範疇電(下 空はおそれがある。]9. 同様者 (「高齢者への投与」) 可要問10. 小児 [「小児等への投手」の可要問]10. 小児 [「小児等への投与」の項参問]11. 慎重投本(本前な長之び)2. 重要な基本的注意11. 黄素素 (「高齢者への投与」) 可要問11. 黄素素 (二素素素素)12. 酸素 大素、(本方水素素))13. 素素素(正素素素)14. 大力素子(主)15. 素」15. 自殺た傷の患者(三輪電が)16. 市場本の皮も素17. 丁酸素、(正素大和)18. 電気素素(正素素素)19. 人、「菜素、(正素)、「重大な動作」) の項参照10. 小児 (「小児等への投与」) 可要問11. 黄素素11. 黄素素12. 重要な基本的注意」13. 素素、(正大な)14. 大力素素15. 大力素素15. 大力素素16. 大力素素17. 大力素素18. 東方素素19. 大力素素19. 大力素素10. 小素素10. 小素素11. 黄素素12. 大力素素13. 電素素14. 大力素素<	 (には慎重に投与すること) (水全等)のある患者[心電 がある。] (決患又はこれらの既往歴の 起こすおそれがある。] (肝障害を悪化させるおそれ [心電図異常を起こすおそれ の投与」の項参照) (等を伴う身体的疲弊のある ndrome malin)が起こりやす (特をに従事させないように 、肺塞栓症、静脈血栓症等 れているので、不動状態、 に状態等の危険因子を有する は注意すること。
 ○飯菜を「方に1)」こと。「「飯量及子」、「重入な 副作用」の可参照] 5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与 中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識 障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値 の測定等の鍼熟を十分に行うこと。「「重大な副作 用」の項参照] 6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)及び 5)の副作用が発現する場合があることを、患者及 びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、 多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(比力感、倦怠 感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)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] 7)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等 の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、 長期四氏を叩論 脱点状態等の危險因子を有する 	ため、他の薬剤に基づく中 による嘔吐症状を不顕性化 意すること。

 一般的 名称 	リスペリドン	ピモジド
一般的 名称	リスペリドン ネ剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4 の関与も示唆される。 の部 CYP3A4 の関与も示唆される。 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 アドレナリン アドレナリン ボスミン アドレナリン アドレナリン ドを起こすこ β受容体の刺 激剤であり、 本剤剤の @受容体 とがある。 本剤剤 にあり、 本剤剤 作用が優 位となり、血 足路下作曲が	ビモジド 3. 相互作用 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP3A4 が主に関 与し、CYP2D6 も関与している。また、CYP1A2 が関与している可能性もある。 (1)併用禁忌(併用しないこと) <u>薬剤名等</u> <u>構置方法</u> <u>機序・</u> 在険因子 QT 延長を起こ QT 延長、心室本剤及びこれ すことが知ら性不整脈等のらの薬剤はい れている薬剤 エルトプリた起こすおそを延長させる パバルネチ (ババルネチ ール) 等 <u></u> 加な新しため、作用に より作用が増 強するおそれ がある。 ため、再加
使用上 の 注意	増強される。	一ゼ阻害剤 性不整原等の がチトクロム リトナビル 重篤な副作用 P450 (CYP (ノービア) を起こすおそ 3A4) による薬 東方 れがある。 物代謝を阻害 レ、本剤の血 中濃度が上昇 (外用剤を除 するおそれが く) するおそれが パトラコナ ゾール パトラコナ メール (イトリゾー ル) 等 するおそれが クラリスロマ イシン (クラリスロマ イシン (クラリスロマ シン (エリスロシン ン等) キスプリスチン シン (シナシッ ド) アプレビタン ト (イメンド) ホスデブレビタン ト (ブロイメン ド) アブレビタン (ブロイメン ド)
		(パキシル) 性不整原等の が本剤の代謝 フルボキサミ 重篤な副作用 を阻害し血中 シレン た起こすおそ、 るおそれがある。 ス、デブロ メール) るおそれがある。 マトレトラリン QT 延長、心室 機序は不明で (レンサノ 血中濃度が上昇す あおそれがある。 マトレトラリン QT 延長、心室 機序は不明で (レクサブ 重篤な副作用 により本剤の 支ム セスジタロブ QT 延長、心室 (レクサブ ロ) 全起こすおそ れがある。 あるが、エス 単たととの報 古がある。 アンタロブラム 1 (レクサブ 重篤な副作用 レシタロブラム ロ) たとこすおそ れがある。 シタロブラム のうせミ体で あるシタロブ カムとの併用 ボある」 3。

一般的 名称		リスペリドン		ピモジド				
	2) 併用注意(併	用に注意すること	_) #*=	(2)併用注意(併用に注意すること)				
	薬剤名等	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	機序・ 危険因子	薬剤名等	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	機序・ 危険因子		
	中枢神経抑制	相互に作用を	本剤及びこれ	中枢神経抑制	間相互に中枢神 級加制作用を	本剤及びこれ		
	用 (ハルビ) ール酸誘導体	増强することがあるので、	枢神経抑制作	^刑 バルビツー	増強させるこ	500 案角は中 枢神経抑制作		
	等)	減量するなど	用による。	ル酸誘導体	とがある。	用を有する。		
		県里に仅子9 ること。		炉木田十月川	Ě			
	ドパミン作動	相互に作用を	本剤はドパミ	メトクロプ	方内分泌機能異常ななの	本剤及びこれ		
	栄	減弱 y るここ がある。	ノ 區 岡 作 用 を 有 し て い る こ	ドンペリドン	市、亜体外ぬ 症状が発現し	ドパミン作用		
			とから、ドパミン作動性抽	18 パントン 小田市	やすくなる。	を有する。		
			経において作	薬	福島させるこ	ミン作用を有		
			用が拮抗する 可能性があ	レボドパ	とがある。 ^c	するため、作田が枝枝す		
		all and the set of all	る。			3.		
	降上楽	降圧作用が増 強することが	本剤及びこれ らの薬剤の降	アルコール 飲酒	相互に中枢神 経抑制作用を	ともに中枢神 経抑制作用を		
		ある。	圧作用によ		増強させるこ	有する。		
	アルコール	相互に作用を	っ。 アルコールは	グレープフィ	とかめる。 レ QT 延長、心室	グレープフル		
		増強すること	中枢神経抑制 作 田 を 有 す	ーツジュース	性不整脈等の	ーツジュース		
		N=0)~J_0	下用を作り る。		重馬な副作用 を起こすおそ	P450		
	CYP2D6を阻害 する薬剤(パ	本剤及び活性 代謝物の血中	これらの薬剤 の薬物代謝酵		れがあるのでゲレープ	(CYP3A4) に よる薬物代謝		
	ロキセチン 1)	濃度が上昇す	素阻害作用に		フルーツジュ	を阻害し、本		
	等)	ることがある。(「薬物	よる。		ースとの同時 服用をしない	剤の血中濃度 が上昇するお		
		動態」の項参			ように注意す	それがある。		
	CYP3A4 を誘導	^{庶)} 本剤及び活性	これらの薬剤		<u>ବ</u> ୍			
	する薬剤(カ ルバマゼピン	代謝物の血中 濃度が低下す	の CYP3A4 誘 道作用に上					
	2)、フェニトイ	ることがあ	る。					
	ン、リファン ピシン ³⁾ 、フ	る。 (「楽物 動態」の項参						
	エノバルビタ	照)						
	CYP3A4 を阻害	本剤及び活性	これらの薬剤					
使用上の	する薬剤(イ トラコナゾー	代謝物の血中 濃度が上昇す	の CYP3A4 阻 害 作 用 に よ					
注意	ル ⁴⁾ 等)	ることがあ	る。					
		る。(「柔初 動態」の項参						
		照)						
	 4. 副作用 < 統合生調症 > 			 4.副作用 ○統合失調症 				
	統合失調症患者を	を対象とした承請	恩時及び再審査終	総症例 2,832 例	中、副作用は 583	例(20.6%)に認		
	了時における総症例 4,625 例中、副作用(臨床検 査値異常を含む)は 1,445 例(31.24%)3,675 件に 認められた。その主なものはアカシジア 229 例 (4,95%)、不眠症 190 例(4.11%)、振戦 142 例 (3,07%)、便秘 138 例(2.98%)、易刺激性 138		められ、主なものは睡眠障害 206 件 (7.27%) 、振 戦 118 件 (4.17%) 、アカシジア 113 件 (3.99%) 等であった ¹⁾ 。(年次報告終了時:1978 年 2 月) 〇小児の自閉性障害等 総症例 330 例中、副作用は 89 例 (27.0%) に認め られ、主なものは眠気 49 件 (14.85%)、流涎 10 件 (3.03%) 等であった。					
	例 (2.98%)、 (便服 118 例 (2.55%)、 流涎過多 117 例 (2.52%) 天安 110 例 (2.25%) 除台感							
	106 例(2.29%)	、筋固縮 93 例	(2.01%) であっ	11 (5.6576) 49	(効能・効果追加時	寺:1982年4月)		
	た。 <小児期の自閉2	スペクトラム症に	伴う易刺激性>					
	小児期の自閉性障	障害に伴う易刺激	ぬ性を有する患者					
	を対象とした国P 床検査値異常を含	内臨床試験におい 含む)は 38 例中:	いて、副作用(臨 32例(84.2%)に					
	認められた。	その主なもの)は傾眠 24 例					
	(63.2%)、体重 10 例(26.3%)	〔増加 13 例(34 、高プロラク	.2%)、食欲元進 チン血症 4 例					
	(10.5%)、不知	安3例(7.9%)	、よだれ3例					
	(7.9%) 、存動性	惑 2 例(5.3%) [。]	5%)、 () () () () () () () () () () () () ()					
	時) 「重大か副作田」	及び「その舳の)副作用」の項に					
	おける副作用の舞	傾度については、	統合失調症患者					
	を対象とした結果 1) 重大な副作用	Rに基づき算出し	た。	(1)重大な副作用	1			
	 (1) 悪性症候群 	(Syndrome mal	in) (0.15%) :	1) 心室頻拍、	突然死:心室劇	〔拍(Torsades de		
	無動緘黙、強度の の変動、発汗等が	の筋強剛、嚥下団 が発現し、それに	S)難、頻脈、血圧 こ引き続き発熱が	Pointes を含む) あるので、観察	(0.1%未満)が を十分に行い、	あらわれることが 異常が認められた		
	みられる場合は、	投与を中止し、	体冷却、水分補	場合には、投与	を中止するなどi	適切な処置を行う		
	和寺の王身官埋る 本症発症時には、	こともに週切なタ 白血球の増加や	e旦を15りこと。 血清 CK(CPK)	ここ。 また、心電図異	常(QT 間隔の延	長、T 波の平低化		
	の上昇がみられる	ることが多く、 誰の低下がゐら+	εた、ミオグロビ ιろことがあス	や逆転、二峰性 空伏所が却生き	T波ないしU波 れていろので *	の出現等)に続く 時に OT 部分の変		
	なお、高熱が持約	売し、意識障害、	呼吸困難、循環	化があれば中止	すること。	··· X· HVIVX		
	虚脱、脱水症状、 ることがある。	急性腎不全へと	:移行し、死亡す					
	-							

一般的 名称	リスペリドン				ピモジド				
使用上の注意	(2)りよし、「「「「「」」、「「」」、「」、「」、「」、「」、「」、「」、「」、「」、「」	「ジ第るイ嘔馬」ら見置制化「ホゕト等DH障力」能をを融昇構がย而不つった。「ある彼ら本球無のでは「症涙症切合と」」に、スのこし、吐肉ウわを吐す「モーリリを)害」「障牛中解、紋認を全3.3る止」「客のな心睡ら睡多も、といイ。」「する彼女本球無のでは、症涙症切合と」」になっていた肉々われ行作る「シー・ウ件が1000」では、彼認を2.35では、1000でど%(わに飲に異ス」「度で害中注(球観兵・深お報、は〔「持来不どス、落斗にたう用可」不低ようあ。」にし((中間)う発。)とる「000で、)) 劇れ至、、常リ慎「不、等止意勇玩募奏を善いい告願」「「勇続」	ジ意ある。約4場こを能 応ナ排抗われてする。 「しめ移場こを能 応ナ排抗われ、「なない」の解わこ症:がな 4%異適、度、3多血がン重 明脱のし」度に、そ中 降てご済損費重 度効 ジでである。 の1.5%)が 1.2%では、1.2%で	…わ 管部のが与本なかで 鞋底、シンが頻子が認定すけれは横と心こ処 障れうトト・トゥのをを場等重 血感がき 、か、適 頻、で痛る注 、 り、ない、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、	2) (0)線動れの発昇をな中脱例3) れ合4 ナる本処5)減では6) て栓いれ行悪いの発昇をな中脱例3) れ合4 ナる本処5)減では6) て栓いれ行動が症されてあるに低トゥの教育が症され、したうごな (1) (1) (1) (1) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2	群が筋発投と白このと続、て:る中ク血な中とに%分す、<告胸、(Synch に、は、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、	Irome malin):: つれ main このれ main にのれ main このれ main にのれ main にの にの にの にの にの にの にの にの にの にの	悪の、発水こ(CPK)の等難、 〕)ら 等すは等 症とれら「病満を等切性で血熱殆をいう。、死たこ、の (おわ をこ、の (おわ をこ、の (ああ場。に等すが認処候無のみ給本のン 投環し らた うがち切 血る合。おのにめと置群動変ら等症上尿 与虚た わ場 低あにな 球のに い血行らを	
	あるので、このような場合には適切な処置を行う こと。 2) その他の副作用				(2)その他の副	1作用	[0.1%	
	次のような晶 応じ、適切な	n作用が読 :処置を行 1%	いのられた場合 うこと。 1 ^{(4 主)#}	Fには、必要に _{稲度不明注1})	錐体外路症 / 状 ^{注1)}	以上 パーキンソ /症候群	0.1~5%未満 アカシジア(静坐 不能)、ジスキネ	未満	
	感染症およ び寄生虫症	以上	1%不满 気管支炎、鼻 咽頭炎、咽頭 炎、肺炎	9412(不)切 (中) (中) (中) (中) (中) (中) (中) (中)	精神神経 有 系 ^(±2) 有環器 肝臓	(振戦、筋 魚剛),流涎 亭) 下眠、眠気	ジア(眼球回転発 作、構音障害、嚥 下障害等) 不穏、興奮、多 動、易刺激、幻 覚・妄想の顕性化	低血圧 AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) ト	
	血液およびリンパ系障害		貧血、血小板 減少症	 (公、 ・ ・ ・	眼 <u>過敏症^(±3)</u> 消化器 泌尿器		調節障害 発疹、そう痒感 悪心・嘔吐、食欲 死振、胃部不快 感、便秘、腹痛 排尿障害、頻尿、 夜尿	(Jur 1) 上 昇 下痢	

一般的 名称	リスペリドン				ピモジド					
		1% DJ H	1%未満	賴度不明注1)		5%	0.1~5%未満	0.1% 		
	免疫系障害 ^注	AL.		アナフィラキ シー反応、過	内分泌注4)	レエ プロラクチ ン値の上昇		不讷		
	内分泌障害		高プロラクチ ン血症	敏症	その他		口渇、発汗、頭 痛、倦怠感、性欲 立進 短眠 ぬま	顔面浮腫、 体温調節障 実		
	代謝および 栄養障害		食欲不振、高 脂血症、食欲 亢進、多飲 症、食欲減退	高尿酸血症、 水中毒	注口このようた	亢進、頻脈、めま 客 い・ふらつき、便 失禁、肥満、鼻出 血 血		☆ ↓又は抗パーキ		
	精神障害	不眠症、不安、激越	妄病う病想状害殺状、 気気、気気、 気気、 気気、 な気症、 素神睡眠 、 金盤、 進、 、 の 、 、 常 た、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	リビドー減 退、神経過 敏、気力低 下、情動鈍 麻、無素 オルガ ズム症、悪夢	 ンソン剤 注 2)特に前治療 療剤を急速 らわれやす ましい。 ましい。 本剤の減量 切な処置を 注 3)このようれ と。 注 4)本剤はプレ 	うな症状があらわれた場合には減量又はパパーキ 4との用用等値切な処置を行うこと。 台療剤からオーラップ療法に移行する場合に前治 5激に中止又は減量すると、このような症状があ やすいので、前治療剤は徐々に減量することが望 また、このような症状があらわれた場合には、 咳量・休薬や、前治療剤の量をもとに戻すなど適 置を行うこと。 うな症状があらわれた場合には役与を中止するこ ゴロニュな、彼たし見となことがままので、同				
使用上 の 注意	神経系障害症	アカシ坂戦音の高いでは、	鎮い、み下ジン建告、「 ない、アンチャーム、 「 か、 で ジン建告、 工態障害、 成項 構 の一時、 に し よがれ、 泉、 で 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	末府性ニュー ロバチー、協 調過販売、失 県 の 気 の 気 、 大 、 株 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	- 期投与に し、この - 等適切な &	(パロノウノン酸とおきであるための知られた場合には減量又は6 のような症状があらわれた場合には減量又は6 な処置を行うこと。				
	眼障害		調節障害、眼 球回転発作、 眼瞼痙攣、視 力低下	眼脂、結膜 炎脂、網膜動脈 開充血、腺費視、 眼充症。 成素 服 軟 服 数 服 数 服 数 服 数 服 数 服 数 服 数 服 数 服 数						
	 おおよび速 路障害 ¹ ¹		頻脈、洞性頻 重性期外収 室性期外収 縮、房室プロ ック、右上室 に ッ男外収縮、 不整断							
	血管障害 ^注		起立性低血 圧、低血圧、 高血圧、末梢 冷感、潮紅	末梢循環不全						
	呼吸器、胸 郭および縦 隔障害		鼻閉	呼吸 鼻漏、副 鼻腦、白血、 鼻腔う白血、 睡眠時能、白血、 睡眠時能、角出 血、脂鳴、発出 血、性脂等、気道 うっ 呼吸障 害、過道 客、過道 気 、 原換気						
	胃腸障害	便秘、流涎 過多、悪心	嘔吐、嚥下障 、口胃、痢部部、比 、下障 、下障 、下障 、、、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	腸閉塞、膵 炎、歯痛、粪 塊充塞、便失 禁、口唇炎、 舌腫脹						
	肝胆道系障 害 ^[22] 皮膚および 皮下組織障 害		肝機能異常 多汗症、発 疹、そう痒 症、湿疹、温 る が ん、紅斑 角化、紅斑	ざ瘡、脱毛 症、血管浮 腫、豆膚乾 燥、頭部粃糠 膚炎、皮膚病 産、皮膚病 変、蕁麻 疹、 水疱						

L

一般的 名称	リスペリドン				ピモジド
		1%	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	
	筋骨格系お よび結合組 織障害	筋固縮	筋肉痛、斜 頚、筋攣縮、 関節硬直、筋 力低下	背部痛、四肢 痛、関節痛、 姿勢異常、筋 骨格痛、頚部 痛、節骨格系	
	腎および尿 路障害 ^{注6)}		排尿困難、尿 閉、頻尿、尿 牛林	胸痈、肋涇疳	
	生殖系およ び乳房障害	月経障害	入示 無月経、乳汁 漏出症、不規 則月経、射精 障害	女性化乳房、 性機能不全、 別房不快感、 物起不全、月 経経、腟分泌 物異常、乳房 腫大、乳房分 ³⁴	
	全身障害お よび投与局 所様態	易刺激性、 倦怠感	口症、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、	ご 弾腫、低体 温、インフル エンザ様疾 患、悪寒、薬 剤離脱症候群	
使用上の注意	臨床検査 傷害、吹極置 合併症 注1)本剤の「 た副作し められ。 とした。 注2)異常が興	ALT (GPT) 増 加. (CK (CFK) 増 加 国内 臨 国 国 内 で 毛 場 の 等 の に に (定 、 (定 K) 増	MAST(GOT)増 AST(GOT)ウク AST(GOT)ウク 第7加、 が 第7加、 が 中、 レ の 中、 レ の 中、 レ 日、 ロ ー、 レ ー、 レ 日、 レ ー、 レ ー、 レ 日、 レ ー、 レ ー、 レ	心電 ² 小電 ² 小面中 原 中 血中 尿 時 増加 に 尿 中 振 構 加 中 尿 時 増加 に 尿 野 勝 増加 に 尿 野 勝 瑞 加 た 界 、 尿 勝 構 二 界 、 尿 勝 構 二 界 、 尿 勝 構 二 界 、 尿 勝 勝 に 、 尿 勝 勝 二 泉 、 尿 勝 勝 二 泉 、 尿 勝 勝 二 泉 、 尿 勝 勝 二 泉 、 尿 勝 勝 二 泉 、 尿 勝 二 第 、 家 浩 二 窓 、 の 志 よ る 、 ら ふ ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら ら	
	な処置 注 3) 症状が ーキン 注 4) 心電図 通勤は 注 5) 増量 量(二) 増量 量() 増量 量() 増量 量() 増量 量() 増量 量() () 増量 量() () 増量 () () 一 () () () () () () ()	を行うこと。 あらうれた シートン マン ス の た み の た み 、 の を の た よ た や ス で の た た や ス で の た た や ス で の で る の で の で る の で の の で の の で の の で の の で の の で の の の で の	合には必要に応 等、適切な処置 と、適切な処置 と と 慎重に 投与す 合には 適切な処 に 状等の 副 す の に を 。 で 減 切な処置 に た 場 合には し た 場 合 に は 適切な処置 に に 変 い た 場 合 に は っ い た 場 合 に は の っ い た 場 っ に に 当 の た に の っ い に り っ い し に り っ い の の の の の の の の の の の の の の の の の の	じて減量又は抗パ を行うこと。 投与を中止するな ること。 置を行うこと。 目があらわれや 息者では最あぬか から投与する	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起こりやす いので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与 すること。
	4 本者 産に有投確れ障や 2 (2) 2 (志) 5 (2) 5 (2)	、の 振 振 振 振 振 振 振 伝 し て る こ な ま し て て る ま し て て る ま し て て る ま し て て る ま し て て る ま し て る こ た る こ た る こ た る こ た る こ た る こ た る こ た る に ち し こ に る こ た る に ち し こ に る ま し て る し れ し た の こ に る ま し て る し れ し た い あ ま し て る し た の こ い る ま か た こ い る ま か た こ い る ま か た こ い る ま か た こ い る ま か た こ い る ま か た た い あ ま か た こ い る ま 、 い あ ま 、 い ち る い た る こ い る ま 、 い あ ま 、 い ち る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る い た る 、 い ち 、 の 、 の 、 の ち い ち ろ い ち ろ い ち ろ 、 の ち い ち ろ 、 の ち の し ち ら い ち ろ い ち ろ の ら し ち ら 、 ろ 、	 (2.3.1.1.1) (2.3.1.1.1) (2.3.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.	注重 支援 しに 投与する ある婦人にれる はれる場合では、 と 判断に は、 と 判断に は、 の 報告に た るる場所に に れる るる の りた に れる るる 場所に れる るる の りた に れる の した れる る の の に れる の に れる の の に れる の の に れる の の に の 、 の に 、 の の 、 の 、 の 、 の 、 の 、 の	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中 の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。[妊娠中及び 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。 妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新 生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張 低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があ らわれたとの報告がある。]

一般的 名称	リスペリドン	ピモジド
使の注意	 小児等への投与 統合失調症: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)。 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性:低 出生体重児、新生児、乳尿、意味清助の効児に対 する安全性は確立していない(使用経験がない)。 3. 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 がご過剰に発現したものであり、傾眠、鎮酔、頻 際、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。 処置: 特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な 対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保 し、酸素の供給及び緩気和内と持等の実施を検討し、 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。 9. 適用上の注意 リスパダール錠 Img、2mg、3mg、細粒 1%、リス パダール OD 館 0.5mg、Img、2mg 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は日PTP シートから取り出して服用 するよう指導すること。[PTP シートの設飲により 、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔 とお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。] 服用時(OD 錠のみの注意事項) (1) 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩 壊するため、水なしで服用可能である。また、水 で服用することもできる。 (2) 薬剤な付時 カスダール内用液 Img/mL 1) 投与経路:内服用にのみ使用きせること。 2) 薬剤交付時:分包品においては、包装の調査 せないこと。 2) 薬剤(1) (1) 年剤は音の上にのせて唾液を浸潤させると崩 壊するため、水なしで服用可能である。また、水 で服用することもできる。 (2) 薬剤(1) (2) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1	 7. 過量投与 症状:心電図異常、難体外路症状等を引き起こす ことがある。 処置:特異的な解毒薬はないので、主として対症 療法及び維持療法を行う。心電図異常がみられた 場合は心電ロモニタリングを直ちに開始し正常化 するまで継続すること。 8. 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 トの認飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入 し、更には穿孔を起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。] 9. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。] 9. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。] 9. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。] 9. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。] 9. (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。) 9. (2)外間で実施された認知症とが報告ざれている。) 9. (2)外間で実施された認知症にがてまた。 (2)外間で実施された認知症にて、非定型抗精神病薬投 与群はブラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6~ 1.17の施味敏険において、非定型抗精神病薬長 与群はブラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6~ 1.17% (3)小児の自閉性障害等の場合:本剤の投与により 安定した状態が認められた場合、適当な体薬期間 を設け、その後の投薬継続の可否を決めるが、学 齢期の小児では学校の長期休暇に合わせて体薬期 間を設けるなどの配慮が望ましい。
添付文 書の作 成年月	_	2015年7月

最新の添付文書を参照すること

Ver.1.60

抗糖油病剂

2015年3月改訂添付文書を基に作成(下線部:変更箇所)

貯	法:室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期	限:包装に表示

日本標準商品分類番号 871179

1/0113 /F3/13	
劇薬	日本薬局方リスペリドン錠
処方箋医薬品*	リスパダール®錠 1mg
	リスパダール®錠 2mg
	リスパダール®錠 3mg
	日本薬局方リスペリドン細粒
	リスパダール®細粒 1%
	錠 1mg

	錠 1mg	鋜 2mg	鋜 3mg	細粒 1%
承認番号	21200AMY00114000	21200AMY00115000	21400AMY00265000	21200AMY00116000
薬価収載	1996 年 6 月	1996 年 6 月	2003 年 7 月	1996 年 6 月
販売開始	1996 年 6 月	1996 年 6 月	2003 年 10 月	1996 年 6 月
再審査結果	2008 年 2 月	2008 年 2 月	-	2008 年 2 月
効能追加	<u>XXXX 年 XX 月</u>	<u>XXXX 年 XX 月</u>	-	<u>XXXX 年 XX 月</u>
	承認番号 薬価収載 販売開始 再審査結果 効能追加	錠 1mg 承認番号 21200AMY00114000 薬価収載 1996年6月 販売開始 1996年6月 再審査結果 2008年2月 効能追加 XXXX年XX月	錠 1mg 錠 2mg 承認番号 21200AMY00114000 21200AMY00115000 薬価収載 1996年6月 1996年6月 販売開始 1996年6月 2008年2月 丙審査結果 2008年2月 2008年2月 効能追加 XXXX年XX月 XXXX年XX月	錠 1mg 錠 2mg 錠 3mg 承認番号 21200AMY00114000 21200AMY00115000 21400AMY00265000 薬価収載 1996 年 6 月 1996 年 6 月 2003 年 7 月 販売開始 1996 年 6 月 1996 年 6 月 2003 年 10 月 再審査結果 2008 年 2 月 2008 年 2 月 - 効能追加 XXXX 年 XX 月 XXXX 年 XX 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) 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) 本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患 者

【組成・性状】

1. 組成		
	成分・含量	添加物
リスパダール	1 錠中日局	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結
錠 1mg	リスペリドン 1mg	晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリ
リスパダール	1 錠中日局	ル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ス
錠 2mg	リスペリドン 2mg	テアリン酸マグネシウム、酸化チタン、
リスパダール	1 錠中日局	タルク、プロピレングリコール、マクロ
錠 3mg	リスペリドン 3mg	ゴール 6000、カルナウバロウ
リスパダール	1g 中日局	乳糖水和物、ヒプロメロース、軽質無水
細粒 1%	リスペリドン10mg	ケイ酸

2. 性状

ط الله

リスパダール錠: 白色のフィルムコーティング錠

		外形		直径	厚さ	重量	塗りお早
	表面	裏面	側面	(mm)	(mm)	(g)	哦 / 小 レ ク
1mg	(JK 101	\bigcirc	₿	6.6	3.1	0.10	JK101
2mg	JK 102	\bigcirc	(7.1	3.8	0.13	JK102
3mg	(JK 103	\bigcirc	\square	8.1	4.3	0.20	JK103
リスパダール細粒 :							
			剤形		色		
	細粒19	6		細粒		白色	

【効能・効果】

リスパダール錠 1mg、リスパダール錠 2mg、リスパダール細粒 1% 統合失調症

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

リスパダール錠 3mg

統合失調症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する 場合は、原則として5歳以上18歳未満の患者に使用すること。

【用法・用量】

1) 統合失調症

- 通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より開始し、 徐々に増量する。維持量は通常1日2~6mgを原則として1日2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減 する。但し、1日量は12mgを超えないこと。
- 2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重15kg以上20kg未満の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目よ り1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜 増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量 として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこ <u>ځ</u>

<u>体重20kg以上の患者:</u> 通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目よ り1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増 減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量と して0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg 未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用 により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを 含有する経口製剤との併用は、避けること。

(錠剤のみの注意事項)

0.25mg 単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用する こと。

【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(Syndrome malin)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。]
- 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(「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」、「薬物動態」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 候群が起こりやすい。]
- 2. 重要な基本的注意
- 1) 投与初期、再投与時、増量時に 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。

- 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注意すること。
- 3) 統合失調症の患者においては、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ので観察を十分に行い、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。
- 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+ 分に行うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、 倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意 するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重 大な副作用」の項参照]
- 6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4)及び 5)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)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]
- 7)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症 が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状 態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]
- 8) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を 投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然 と長期にわたり投与しないこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4 の関与も示唆される。

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	アドレナリンの作用を	アドレナリンはアドレナリン作
ボスミン	逆転させ、血圧降下を起	動性α、β受容体の刺激剤であり、
	こすことがある。	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	相互に作用を増強する	本剤及びこれらの薬剤の中枢
ルビツール酸誘導体	ことがあるので、減量	神経抑制作用による。
等)	するなど慎重に投与す	
	ること。	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱する	本剤はドパミン遮断作用を有
	ことがある。	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	本剤及びこれらの薬剤の降圧
	とがある。	作用による。
アルコール	相互に作用を増強する	アルコールは中枢神経抑制作
	ことがある。	用を有する。
CYP2D6 を阻害する	本剤及び活性代謝物の	これらの薬剤の薬物代謝酵素
薬剤(パロキセチン	血中濃度が上昇するこ	阻害作用による。
¹⁾ 等)	とがある。(「薬物動態」	
	の項参照)	
CYP3A4 を誘導する	本剤及び活性代謝物の	これらの薬剤の CYP3A4 誘導
薬剤(カルバマゼピ	血中濃度が低下するこ	作用による。
ン ²⁾ 、フェニトイン、	とがある。(「薬物動態」	
リファンピシン ³⁾ 、	の項参照)	
フェノバルビター		
ル)		
CYP3A4 を阻害する	本剤及び活性代謝物の	これらの薬剤の CYP3A4 阻害
薬剤(イトラコナゾ	血中濃度が上昇するこ	作用による。
ール ⁴⁾ 等)	とがある。(「薬物動態」	
	の項参照)	

4. 副作用

<統合失調症>

施合失調症患者を対象とした承認時及び再審査終了時における 総症例 4,625 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 1,445 例 (31.24%) 3,675 件に認められた。その主なものはアカシジア 229 例(4.95%)、不眠症 190例(4.11%)、振戦 142例(3.07%)、便秘 138例(2.98%)、易刺激性 138例(2.98%)、傾眠 118例(2.55%)、 流涎過多117例(2.53%)、不安110例(2.38%)、倦怠感106例(2.29%)、 筋固縮 93例(2.01%)であった。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした 国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は38 例中32例(84.2%)に認められた。その主なものは傾眠24例 (63.2%)、体重増加13例(34.2%)、食欲亢進10例(26.3%)、高 プロラクチン血症4例(10.5%)、不安3例(7.9%)、よだれ3例 (7.9%)、浮動性めまい2例(5.3%)、便秘2例(5.3%)、倦怠感 2例(5.3%)であった。(承認時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の 頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出 した。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.15%): 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。
- (2) 遅発性ジスキネジア(0.15%):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(0.06%):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、 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。
- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)^准 ¹⁾: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。
- (5) 肝機能障害(0.97%)、黄疸(頻度不明)^{性1)}: 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。
- (6) 横紋筋融解症(0.02%):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。
- (7) 不整脈(0.35%): 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(0.04%): 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(0.04%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏 睡(頻度不明)^{&1)}: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、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]
- (10) 低血糖(頻度不明)^{& 1)}:低血糖があらわれることがある ので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の 低血糖症状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。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (11) 無顆粒球症(頻度不明)^{& 1)}、白血球減少(0.56%):無顆 粒球症、白血球減少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するな ど適切な処置を行うこと。
- (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)^{& 1)}:抗精神病薬 において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告さ れているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の 疼痛、浮腫等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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(13) 持続勃起症(頻度不明)^{&1)}:α交感神経遮断作用に基づく 持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合 には適切な処置を行うこと。

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。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{在1)}
感染症お		気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭	胃腸炎、感染、膀胱炎、
よび寄生		炎、肺炎	耳感染、インフルエンザ、
虫 症			限局性感染、気迫感染、
			鼻災、副鼻腔災、皮下組
			職職協、 小 昭 恩 采、 ワ イ ルス 成 込 峰 単 炎 島 桃
			炎、眼感染、中耳炎、爪
			真菌症、ダニ皮膚炎
血液およ		貧血、血小板減少症	好中球減少症
びリンパ			
系障害			
免疫系障			アナフィラキシー反応、
害			過敏症
内分泌障 害		高フロラクナン皿症	
代謝およ		食欲不振、高脂血症、食欲	高尿酸血症、水中毒
び栄養障		亢進、多飲症、食欲減退	
吉林法院中	プ眼点 プ	亡相 ふっ庁 伊労 怖る	日いい、売用一种奴団体
稍怦陣音	个 眠 症、 个 字 激 載	女忠、りつ柄、幻見、抑り へ症状 闘病 被害主相	リヒトー (M) 超、 仲 経 迴 敏、 与 力 任 下 信 静 鉛 麻 毎
	女、 100.000	精神症状 睡眠暗害 緊張	オルガズム症 亜蘑
		自殺企図、錯乱状態、リビ	
		ドー亢進、徘徊	
神経系障	アカシジ	鎮静、めまい、立ちくらみ、	末梢性ニューロパチー、
害 ^{注3)}	ア、振戦、	運動低下、ジスキネジア、	協調運動異常、過眠症、
	傾眠、構音	パーキンソニズム、錐体外	弓なり緊張、失神、平衡
	障害、ふら	路障害、精神連動元進、無	障害、刺激無反応、連動 時度 - 奇熱波生
	つさ、頭痛ジュト	助、徑掌、仕息/厚吉、博	陧吉、息碱伯大
	7用、シスト	后障舌、しい40感、よに40、 仮面骨筋剤	
	1	喀眠 錯感覚 音識レベル	
		の低下、会話障害(舌のも	
		つれ等)、味覚異常、記憶	
		障害、てんかん	
眼障害		調節障害、眼球回転発作、	眼脂、結膜炎、網膜動脈
		眼瞼痙攣、視力低下	閉塞、霧視、眼充血、眼
			顾稼加皮、眼乾燥、流 族 通加 羊胆 经中院 准
			14加、 星列、 林 円厚、 州 中虹彩竪張低下症候群
耳および			耳痛、回転性めまい、耳
迷路障害			鳴
心臟障害		頻脈、洞性頻脈、動悸、心	徐脈、左脚ブロック、洞
注.4)		室性期外収縮、房室ブロッ	性徐脈
		ク、右脚フロック、上至性 期対応続 不敷脈	
血營隨室		别乃收湘、小玺派 起立性低血压 低血压 高	末梢循環不全
直接 5)		血圧、末梢冷感、潮紅	
呼吸器、		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、
胸乳およ			副鼻腔りつ皿、睡眠時悪 咳吸症候群 ロ欧咽菌度
いた時障			呼吸症医群、口腔咽頭痛、 鼻中血 肺るっ血 哔鳴
			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
			気道うっ血、ラ音、呼吸
			障害、過換気
胃腸障害	便秘、流涎	嘔吐、嚥下障害、口内乾燥、	腸閉塞、膵炎、歯痛、糞
	過多、悪心	胃不快感、下痢、胃炎、腹	塊充塞、便失禁、口唇炎、 1.15mg
		部膨満、腹痛、消化个良、 し時如序 唾液をチ	 百胆脹
匹胆送亥		上腹部痈、 一 一 一 化 一 化 一 化 一 化 一 化 一 化 一 化 一 化 一	
障害注意		11 12410.255 111	
皮膚およ		多汗症、発疹、そう痒症、	ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、
び皮下組		湿疹、過角化、紅斑	皮膚乾燥、頭部粃糠疹、
織障害			脂漏性皮膚炎、皮膚変色、
林思士一	Atter FTT WHY		皮膚病炎、蕁麻疹、水疱
肋官格系	肋固縮	肋肉痈、斜鋇、筋攣縮、関 節硬直 節力低下	育部涌、凹肢涌、関節痛、 次執思告 始島地序 西
ゆよい宿合組織障		即叹但、肋刀似下	女方共币、肋下怜佣、钡 部痛 筋骨核系脑痛 鋩
害			痙縮
腎および		排尿困難、尿閉、頻尿、尿	1
尿路障害		失禁	
注 6)			
土殖糸お	月栓障害	二一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一一	メ性化乳房、性機能个全、 乳 戸不仲咸 - 劫却不合
はいれば		<u></u> ,四月在、刈相陧舌	和历个内恋、初起个王、 月経遅延 希登日経 睦
			小座在是、11元万座、座 分泌物異常。乳尾睡大
			乳房分泌

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{在1)}
全身障害	易刺激性、	口渴、無力症、疲労、歩行	浮腫、低体温、インフル
および投	倦怠感	障害、発熱、気分不良、胸	エンザ様疾患、悪寒、薬
与局所様		部不快感、胸痛、顔面浮腫、	剤離脱症候群
態		末梢性浮腫、疼痛、不活発	
臨床検査	ALT(GPT)	AST(GOT)増加、血中クレ	心電図T波逆転 ^{注4)} 、血中
	増 加 、	アチニン増加、血中ブドウ	尿酸增加、尿中血陽性、
	CK(CPK)	糖增加、LDH 增加、血圧低	肝酵素上昇、尿糖陽性
	増加	下、血中プロラクチン増	
		加、血中ナトリウム減少、	
		血中トリグリセリド増加、	
		血中尿素增加、心電図異常	
		^{注 4)} 、心電図 QT 延長 ^{注 4)} 、	
		好酸球数增加、γ-GTP 增加、	
		グリコヘモグロビン増加、	
		血小板数減少、総蛋白減	
		少、体重減少、体重増加、	
		白血球数減少、白血球数增	
		加、尿中蛋白陽性、Al-P 增	
		加、ヘマトクリット減少	
傷害、中		転倒・転落	引っかき傷、処置による
毒および			疼痛
処置合併			
症			

注1) 本剤の国内臨床試験又は使用成績調査では認められなかったが、外 国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにリスペリ ドン持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作 用を頻度不明とした。

注 2) 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。

- 注3) 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。
- 注4) 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。
- 注5) 増量は除々に行うなど慎重に投与すること。
- 注 6) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

 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 に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾 眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や 錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

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。[ヒトで乳汁移行が認められている⁵。]

7. 小児等への投与

統合失調症: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)。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性:低出生体重児、新 生児、乳児、5歳未満の幼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

徵候、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、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐体外路症状等である。

処置:

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を 行うこと。必要に応じて、気道を確保し、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。

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。]

10. その他の注意

- 1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・ 効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、 本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較 して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外

国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病 薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

- 3) 本剤を含む a₁ アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された 患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報 告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があ るので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導 すること。
- 4)本剤は動物実験(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(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7~75倍(0.63 ~10mg/kg/日)を18~25ヵ月間経口投与したがん原性試験に おいて、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、 2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫 瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの 所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類では よく知られている^{6)、7)}。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

(日本人健康成人での成績)⁸⁾

健康成人にリスペリドン 1mg(内用液又は錠)を経口投与した場 合、血漿中未変化体濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失 半減期は約4時間であった。主代謝物9-ヒドロキシリスペリドン (パリペリドン)の血漿中濃度は投与後約3時間で最高値に達し た後、約21時間の半減期で消失した。



健康成人にリスペリドンを単回経口投与した場合の血中濃度パラメータ

					(4	-鸡祖±S.D.)
剤形		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng•hr/mL)	t _{1/2} (hr)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
内用液	未変化体	7.26±4.09	0.81±0.22	34.84±35.81	3.57±2.16	0.243±0.096
(n=21)	主代謝物	5.39 ± 2.00	2.67±2.45	116.54±32.04	20.91±3.72	0.034±0.007
錠	未変化体	7.01±3.82	1.13±0.36	35.50±35.67	3.91±3.25	0.244±0.102
(n=21)	主代謝物	$5.19{\pm}1.87$	3.27±2.54	115.54±30.08	21.69±4.21	0.033±0.007

(外国人小児及び青年の精神疾患患者での成績) ⁹⁾

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドン錠を 0.01~ 0.08mg/kg/日の用量で1日2回反復経口投与したとき、体重あたり の用量 0.04mg/kg/日で規格化した血漿中未変化体の Cmax.ss 及び AUC_{tss}は青年と比較して小児で若干低値であったが、血漿中主代 謝物 9-ヒドロキシリスペリドンの Cmax,ss 及び AUCT,ss は小児と青 年で同程度であった。

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドンを反復経口投与した場合の 血中濃度パラメータ(体重あたりの用量 0.04mg/kg/日で規格化)

	(平均1值±S.D.)					
		<u>C</u> max,ss	<u>C</u> min,ss	<u>AUC</u> _{t,ss}	CL/F	
		<u>(ng/mL)</u>	<u>(ng/mL)</u>	(ng · hr/mL)	(mL/min.kg)	
<u>小児</u> (6a.11 章)	未変化体	12.4±9.0	2.06±2.68	$\underline{87.5 {\pm} 61.5}^{\ a)}$	6.11±4.15 a)	
<u>(6~11 扇)</u> (n=12)	主代謝物	16.7±6.8	8.98±3.58	152±58	2.52±1.00	
<u>青年</u>	未変化体	22.5±23.9	8.61±13.1	<u>190±235 ^{b)}</u>	6.51±6.72 b)	
<u>(12~16 版)</u> (n=12)	主代謝物	<u>16.8±8.8</u>	<u>11.7±6.9</u>	<u>172±94</u>	2.37±1.01	
a) n=9, b) n=1	1					

(外国人高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での成績)¹⁰⁾ 健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にリスペ リドン 1mg 錠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、健康成人と比して、 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 t_{1/2} に 55%の延長及び AUC に 2.6 倍の増大、 高齢者でt_{1/2}に30%の延長及びAUCに1.4倍の増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布(参考: ラットでのデータ)

ラットにおける¹⁴C-リスペリドンの単回投与後の組織内放射能濃 度は、ほとんどの組織において投与2時間以内に最高値に達し、 その後の消失は血漿中からの消失と同様な傾向を示した。 放射能濃度が最も高かった肝臓では血漿中放射能濃度の 12~22

倍程度あり、胃、小腸、副腎、腎臓及び各種腺組織等でも高い放 射能濃度が認められた ¹¹⁾。

妊娠ラットに¹⁴C-リスペリドンを投与した時の胎児中放射能濃度 は、血漿中濃度の約1/2であった12)。

2) 血液-脳関門通過性¹³⁾

健康成人にリスペリドン 1mg 錠を単回投与し、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 14)

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、 50 ng/mL)

3. 代謝

健康成人にリスペリドンを経口投与した場合、主に肝臓で代謝され ると推定され、主代謝物は9-ヒドロキシリスペリドンであった¹⁵⁾。 初回通過効果の有無及びその割合:あり(割合は不詳) 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16)、17)。

代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種: CYP2D6、CYP3A4

4. 排泄

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18)。外国人 でのデータでは、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 ¹⁵⁾。

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、統合失調感情障害、 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>¹⁹⁾

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>²⁰

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。

<パロキセチン>¹⁾

統合失調症患者 12 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン (10、20及び40mg/日反復投与)とリスペリドン(4mg/日反復投 与)を併用したとき、活性成分の定常状態におけるトラフ値がそ れぞれ 1.3、1.6 及び 1.8 倍上昇した。

<セルトラリン>²¹⁾

統合失調症又は統合失調感情障害患者 11 例に CYP2D6 阻害作用 を有するセルトラリン(50mg/日反復投与)とリスペリドン(4~ 6mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用 薬は影響を及ぼさなかった。また、セルトラリンを 100mg/日に増 量した患者では、活性成分の定常状態におけるトラフ値が15%上 昇し、150mg/日に増量した2例では、それぞれ36%及び52%上昇 した。

<フルボキサミン>²²⁾

統合失調症患者 11 例に CYP3A4 及び CYP2D6 阻害作用を有する フルボキサミン(100mg/日反復投与)とリスペリドン(3~6mg/ 日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は 影響を及ぼさなかった。また、フルボキサミンを 200mg/日に増量 した患者では、リスペリドンの定常状態におけるトラフ値が86% 上昇したが、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に影響を及 ぼさなかった。

<イトラコナゾール>4)

統合失調症患者 19 例に CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾ

ール (200mg/日反復投与) とリスペリドン (2~8mg/日反復投与) を併用したときの活性成分の定常状態におけるトラフ値は 65% 上昇した。

<ベラパミル>²³⁾

健康男性成人 12 例に P 糖蛋白阻害作用を有するベラパミル (240mg 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 1.3 倍及び 1.4 倍増 加した。

<その他 $>^{24)} \sim^{28)}$

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、健康高齢者 16 例に CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるガランタミン(8~ 24mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg/日反復投与)を 7 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。

2) 他剤の薬物動態に対するリスペリドンの影響^{19)、25)~31)}

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 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、ガランタミン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>^{32)~~41)}

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計727例における臨 床試験の結果、統合失調症722例に対する中等度改善以上の改善 率は51.5%(372/722例)であった。また、二重盲検比較試験によ って統合失調症に対する本剤の有用性が認められている。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

DSM ^{注1} - IV-TR により自閉性障害と診断され、易刺激性を有する 患者(5歳以上18歳未満)を対象に国内で実施した臨床試験の二 重盲検期において、プラセボ又は本剤(体重15kg以上20kg未満: 0.25~1.0mg/日、体重20kg以上45kg未満:0.5~2.5mg/日、体重 45kg以上:0.5~3.0mg/日)が1日2回8週間経口投与された。主 要評価項目である最終評価時(LOCF^{注2)})におけるABC-J^{注3)}興 奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表の とおりであり、プラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有 意差が認められた(p=0.0030、共分散分析)。

<u>二重盲検期(8週間)</u>における ABC-J 興奮性サプスケールスコアの ベースラインからの変化量(FAS^{き4}、LOCF)

評		<u>ABC-J</u> サブスケー	<u>興奮性</u> -ルスコア	<u>変化量</u>		
机片形	価				プラセボ群との.	比較 ^{a)}
1又子仲	例	ベース	县级拉研时	ベースライン	最小二乗平均值	
	数	ライン	JX #3'17' IIII PT	からの変化量	の群間差	<u>p 値</u>
					[95%信頼区間]	
プラセボ群	18	27.5±5.26	24.7±9.47	-2.8±6.62	-	<u> </u>
本剤群	21	28.2±6.36	18.5±10.57	-9.7±7.29	-7.1 [-11.6,-2.6]	0.0030
	1 1					

<u>平均値±標準偏差</u> <u>a)</u> 投与群を因子、ベースラインの ABC-J 興奮性サブスケールスコアを共変量とした共 分散分析

二重盲検期の後、本剤を 48 週間投与した長期投与期における ABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は 下表のとおりであった。

<u>長期投与期(48週間)における ABC-J 興奮性サプスケールスコアの</u> ベースラインからの変化量(FAS、OC^{を5)})

	プラセボ群が	いらの移行例	本剤群から	らの移行例
	<u>ABC-J 興奮性サブ</u>	ベースラインか	<u>ABC-J 興奮性サブ</u>	ベースラインか
	スケールスコア	らの変化量	スケールスコア	らの変化量
<u>ベースライン a)</u>	24.5±9.73 (17)		19.8±10.65 (18)	
8週時	12.9±9.90 (16)	-10.8±10.47 (16)	13.7±10.46 (16)	-5.8±8.75 (16)
24 週時	12.8±9.90 (16)	-10.9±10.76 (16)	13.1±9.67 (14)	-6.8±9.65 (14)
48 週時	11.6±8.18 (14)	-12.5±10.32 (14)	12.6±9.84 (12)	-7.9±9.18 (12)
最終評価時 (LOCF)	<u>13.1±8.31 (17)</u>	<u>-11.4±10.70 (17)</u>	<u>13.0±10.28 (18)</u>	<u>-6.8±9.70 (18)</u>

平均値±標準偏差(評価例数) a)長期投与期の治験薬服用開始時

- 注1) American Psychiatric Association (米国精神医学会)の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断・統計マニュア ル)
- 注 2) Last-observation-carried-forward (直前に観察された値で欠測値を補完)
- 注3) Aberrant behavior checklist-Japanese version (異常行動チェックリスト 日本語版)
- 注 4) Full analysis set (最大の解析対象集団)
- 注 5) Observed Case (観察された値、欠測値の補完なし)

【薬効薬理】

1. 薬理作用 1) 抗ドパミン作用⁴²⁾

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⁴²⁾

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^{42)~45)}

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^{42)、45)}

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-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]

ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-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~微黄白色の結晶性の粉末である。 溶解性:メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、 2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶け ない。

融 点:169~173℃

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)

【取扱い上の注意】

湿気を避けて保管すること。 小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

リスパダール錠 1mg	: 100 錠(10 錠×10)、
	1,000 錠(10 錠×100)、1,000 錠(バラ)
リスパダール錠 2mg	: 100 錠(10 錠×10)、
	1,000 錠(10 錠×100)、1,000 錠(バラ)
リスパダール錠 3mg	: 100 錠(10 錠×10)、1,000 錠(バラ)
リスパダール細粒 1%	: 100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Saito, M., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 25, 527, 2005

- 2) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **22**, 481, 2000
- 3) Mahatthanatrakul, W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., 32, 161, 2007
- 4) Jung, S. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78, 520, 2005
- 5) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 20, 285, 2000
- 6) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 7) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 8) 寺尾哲和,他:リスペリドンの薬物動態の検討(社内資料)
- Tully, E., et al.: 小児及び青年の精神疾患患者におけるリスペリドンの 薬物動態の検討(社内資料)______
- 10) Snoeck, E., et al. : Psychopharmacol., **122**, 223, 1995
- 11) Van Beijsterveldt, L.,山下知寛,他:基礎と臨床, 27, 3035, 1993
- 12) Van Beijsterveldt, L.,: リスペリドンの胎盤移行の検討(社内資料)
- 13) Nyberg, S., et al. : Psychopharmacol., **110**, 265, 1993
- 14) Mannens, G., et al. : Psychopharmacol., 114, 566, 1994
- 15) Mannens, G., et al. : Drug Metab. and Dispos., 21, 1134, 1993
- 16) Schotte, A., et al. : Jpn. J. Pharmacol., 69, 399, 1995
- 17) Megens, A., et al.: リスペリドンの代謝物の活性の検討(社内資料)
- 18) 石郷岡純, 他:臨床評価, 19, 93, 1991
- Pupeschi, G., et al.: 経口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)
- Huang, ML, et al.:経口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)
- 21) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., 26, 386, 2004
- 22) D'Arrigo, C., et al. : Pharmacol. Res., 52, 497, 2005
- 23) Nakagami, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78, 43, 2005
- Sommers, DK., et al.: 経口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)
- de Vries, D., et al.:経口リスペリドン製剤とエリスロマイシンとの相互 作用の検討(社内資料)
- Robert, L.:経口リスペリドン製剤とトピラマートとの相互作用の検討 (社内資料)
- Huang, F., et al.: 経口リスペリドン製剤とガランタミンとの相互作用の 検討(社内資料)
- 28) 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)
- 29) Jones, RW., et al.:経口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)
- Ravindran, A., et al.:経口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)
- Demling, J., et al.:経口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)
- 32) 八木剛平,他:臨床精神医学,20,529,1991
- 33) 八木剛平, 他:臨床精神医学, 22, 1059, 1993
- 34) 藤井康男, 他:臨床精神医学, 22, 101, 1993
- 35) 稲永和豊, 他:神経精神薬理, 15, 617, 1993
- 36) 八木剛平, 他:臨床医薬, 9, 2725, 1993
- 37) 平林良登, 他:臨床医薬, 9, 1453, 1993
- 38) 水木 泰,他:神経精神薬理,15,749,1993
- 39) 石郷岡純, 他:臨床精神医学, 23, 507, 1994
- 40) 村崎光邦, 他:臨床評価, 21, 221, 1993
- 41) 工藤義雄, 他:臨床精神医学, 23, 233, 1994
- 41) 上除我做, 他, 她你们什么子, 23, 253, 1994
- 42) Janssen, P. A. J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 244, 685, 1988
- 43) Megens, A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 146, 1992
- 44) 菊本修,他:薬物・精神・行動,**13**, 39, 1993
- 45) Leysen, J. E., et al. : Mol. Pharmacol., 41, 494, 1992

〈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 ヤンセンコールセンター
```

```
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休
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



最新の添付文書を参照すること

2015年3月改訂添付文書を基に作成(<u>下線</u>部:変更箇所)

貯	法:室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期	限:包装に表示

抗精神病剤

処方箋医薬品*

劇薬

リスパダール®OD 錠 0.5mg リスパダール®OD 錠 1mg リスパダール®OD 錠 2mg

		0.5mg	1mg	2mg
	承認番号	22100AMX02102000	21900AMX00514000	21900AMX00515000
RISPERDAI [®] OD Tablets	薬価収載	2009 年 11 月	2007 年 7 月	2007 年 7 月
リスペリドンロ腔内崩壊錠	販売開始	2009 年 11 月	2007 年 7 月	2007 年 7 月
*注意一医師等の処方箋により使用すること	効能追加	<u>XXXX 年 XX 月</u>	<u>XXXX 年 XX 月</u>	XXXX 年 XX 月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 街睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]

 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)本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

86	志夕	リスパダール OD 錠	リスパダール OD 錠	リスパダール OD 錠		
東文96-45		0.5mg	1mg	2mg		
出八. 云具 1		1 錠中リスペリドン	1 錠中リスペリドン	1 錠中リスペリドン		
成刀	・百里	0.5mg	1mg	2mg		
		無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、カルメロース、カ				
添	加物	ルメロースカルシウム	ム、アセスルファムカ	リウム、ハッカ油、含		
		水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース				
色	・剤形	白色の素錠(口腔内崩壊錠)				
	表面	JP 113	JP 107	JP 108		
外 形	裏面	\bigcirc				
	側面					
+	直径 (mm)	5.0	6.5	7.0		
へきょ	厚さ (mm)	2.0	2.4	2.8		
Ċ	重量 (g)	0.05	0.10	0.13		
識別	別記号	JP113	JP107	JP108		

【効能・効果】

統合失調症 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

《効能・効果に関連する使用上の注意》

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する 場合は、原則として5歳以上18歳未満の患者に使用すること。

【用法・用量】

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より<u>開始し</u>、 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<u>超</u>えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<u>体重15kg以上20kg未満の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目よ り1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜 増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量 として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこ

体重20kg以上の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目よ り1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増 減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量と <u>して0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg</u> <u>未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。</u>

日本標準商品分類番号 871179

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用 により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを 含有する経口製剤との併用は、避けること。

(OD 錠のみの注意事項)

- 1) 0.25mg 単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用 すること。
- 2)本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【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(Syndrome malin)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。]
- 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(「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」、「薬物動態」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 候群が起こりやすい。]
- 2. 重要な基本的注意
- 投与初期、再投与時、増量時に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。
- 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注意すること。
- 3) 統合失調症の患者においては、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ので観察を十分に行い、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。
- 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+ 分に行うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

- 5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、 倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意 するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重 大な副作用」の項参照]
- 6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)及び5)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)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]
- 7)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症 が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状 態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]
- 8) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を 投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然 と長期にわたり投与しないこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4 の関与も示唆される。

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	アドレナリンの作用を	アドレナリンはアドレナリン作
ボスミン	逆転させ、血圧降下を起	動性α、β受容体の刺激剤であり、
	こすことがある。	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	相互に作用を増強する	本剤及びこれらの薬剤の中枢
ルビツール酸誘導体	ことがあるので、減量	神経抑制作用による。
(当) (1000) (1000) (1000)	するなど値重に投与す	
47	ステレ	
ドパミン作動薬	acc。 相互に作用を減弱する	木剤はドパミン遮断作用を有
	11 上に11 パピレススペクシン マレガある	していることから ドパミン
		作動性袖経において作用が拮
		おすろ可能性があろ
路正漸	降圧作田が増強すスァ	木剤及びこれらの薬剤の際圧
	レガあろ	作用に上ス
アルコール	相互に作用を増強する	アルコールけ中枢神経抑制作
////	「レガある	日を右よる
CVD2D6 を阻害する	ここがのる。 本剤及び活性仕舗版の	「たん」である。
CII2D0 を阻害りる 変列(パロセカチン	本用及い估住 () 砌初の 血山濃度が と見する >	これらの案別の案初代朝時系
梁川 (ハロイヒノン	山午候及パエ升りるこ しがちて (「東伽動能」	阻吉ド市による。
' '	これのる。(「米彻動感」 の頂发昭)	
CVD244 な新道ナス	*************************************	こわらの変刻の CVD2 A4 話道
UII M4 と防守りる 変列(カルバマギン	本用及び伯圧に砌初の	こ40500条用の CIF3A4
発用 (ハルバマヒレ	二甲伝及が低下するこ しがちて (「東島部能」)	下市による。
ノ、ノエートイン、	こがめる。「栄物動態」の頂着昭)	
ソノティレジン	()項参照)	
ノエノハルヒター		
/// CVD214 お阳雪子を	木刘及び江州小部島の	こわたの変刻の CVD244 四字
UIF3A4 を阻害する 変対 (ノレニュエゾ	平剤及い估性代謝物の 血力濃度が上見ます。	これらの采用の CYP3A4 阻害 佐田にトマ
	二甲伝長の上升するこ しがます (「恵伽動能」	TFITによる。
ール、寺)	とかめる。(「楽物動態」 の西参昭)	
	(ジ頃)学売)	

4. 副作用

<統合失調症>

<u>統合失調症患者を対象とした</u>承認時及び再審査終了時における 総症例 4,625 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 1,445 例 (31.24%) 3,675 件に認められた。その主なものはアカシジア 229 例(4.95%)、不眠症 190 例(4.11%)、振戦 142 例(3.07%)、便秘 138 例(2.98%)、易刺激性 138 例(2.98%)、傾眠 118 例(2.55%)、 流涎過多 117 例(2.53%)、不安 110 例(2.38%)、倦怠感 106 例(2.29%)、 筋固縮 93 例(2.01%)であった。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした 国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は38 例中32例(84.2%)に認められた。その主なものは傾眠24例 (63.2%)、体重増加13例(34.2%)、食欲亢進10例(26.3%)、高 プロラクチン血症4例(10.5%)、不安3例(7.9%)、よだれ3例 (7.9%)、浮動性めまい2例(5.3%)、便秘2例(5.3%)、倦怠感 2例(5.3%)であった。(承認時) 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の 頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出 した。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.15%): 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。
- (2) 遅発性ジスキネジア(0.15%):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(0.06%):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、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。
- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)[#] ¹⁾: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。
- (5) 肝機能障害(0.97%)、黄疸(頻度不明)^{注1)}: 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。
- (6) 横紋筋融解症(0.02%):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。
- (7) 不整脈(0.35%):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(0.04%): 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(0.04%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)^{&1)}: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、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]
- (10) 低血糖(頻度不明)^{* 1)}:低血糖があらわれることがある ので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の 低血糖症状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。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (11) 無顆粒球症(頻度不明)^{& 1)}、白血球減少(0.56%):無顆 粒球症、白血球減少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するな ど適切な処置を行うこと。
- (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)^{& 1)}:抗精神病薬 において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告さ れているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の 疼痛、浮腫等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。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (13) 持続勃起症(頻度不明)^{&1)}:α交感神経遮断作用に基づく 持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合 には適切な処置を行うこと。

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。

国で日う	1% D/ F	1%未満	艏度不明^{注1)}
感染症 お よび寄生 虫症	17001	気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭 炎、肺炎	
血液およ びリンパ 系隨害		貧血、血小板減少症	兵困症、少二及 <u>清</u> 灭 好中球減少症
免疫系障			アナフィラキシー反応、 過敏症
内分泌障		高プロラクチン血症	<u>до њу /д.</u>
吉 代謝およ び栄養障 害		食欲不振、高脂血症、食欲 亢進、多飲症、食欲減退	高尿酸血症、水中毒
精神障害	不眠症、不安、激越	妄想、うつ病、幻覚、抑う つ症状、躁病、被害妄想、 精神症状、睡眠障害、緊張、 自殺企図、錯乱状態、リビ ドー亢進、徘徊	リビドー減退、神経過敏、 気力低下、情動鈍麻、無 オルガズム症、悪夢
神経系障 害 ^{注3)}	アア傾障つ痛、シストシ戦、音ら頭トニー	鎮静、めまい、立ちくらみ、 運動低下、ジスキネジア、 パーキンソニズム、錐体外 路障害、精神運動亢進、無 動、痙攣、注意力障害、構 語障害、しびれ感、よだれ、 仮面状顔貌、頭部不快感、 嗜眠、錯感覚、意識レベル の低下、会話障害(舌のも つれ等)、味覚異常、記憶 障害、てんかん	末梢性ニューロパチー、 協調運動異常、過眠症、 弓なり緊張、失神、平衡 障害、刺激無反応、運動 障害、意識消失
眼障害		調節障害、眼球回転発作、 眼瞼痙攣、視力低下	眼脂、結膜炎、網膜動脈 閉塞、霧視、眼充血、眼 驗縁痂皮、眼乾燥、流涙 増加、羞明、緑内障、術 中虹彩緊張低下症候群
耳および 迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳 鳴
心臟障害 ^{注4)}		頻脈、洞性頻脈、動悸、心 室性期外収縮、房室ブロッ ク、右脚ブロック、上室性 期外収縮、不整脈	徐脈、左脚ブロック、洞 性徐脈
血管障害 注5)		起立性低血圧、低血圧、高 血圧、末梢冷感、潮紅	末梢循環不全
呼吸器、 胸郭およ び縦隔障 害		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、 副鼻腔うっ血、睡眠時無 呼吸症候群、口腔咽頭痛、 鼻出血、肺うっ血、喘鳴、 嚥下性肺炎、発声障害、 気道うっ血、ラ音、呼吸 障害、過換気
胃腸障害	便秘、流涎 過多、悪心	嘔吐、嚥下障害、口內乾燥、 胃不快感、下痢、胃炎、腹 部膨満、腹痛、消化不良、 上腹部痛、唾液欠乏	腸閉塞、膵炎、歯痛、糞 塊充塞、便失禁、口唇炎、 舌腫脹
<u>肝胆道系</u> 障害 ^{注2)}		肝機能異常	
皮膚およ び皮下組 織障害		多汗症、発疹、そう痒症、 湿疹、過角化、紅斑	ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、 皮膚乾燥、頭部粃糠疹、 脂漏性皮膚炎、皮膚変色、 皮膚病変、蕁麻疹、水疱
筋骨格系 および結 合組織障 害	筋固縮	筋肉痛、斜頚、筋攣縮、関 節硬直、筋力低下	背部痛、四肢痛、関節痛、 姿勢異常、筋骨格痛、頚 部痛、筋骨格系胸痛、筋 痙縮
臀および 尿路障害 ^{注6)}		排尿困難、尿閉、頻尿、尿 失禁	
生殖系および乳房障害	月経障害	無月経、乳汁漏出症、不規 則月経、射精障害	女性化乳房、性機能不全、 乳房不快感、勃起不全、 月経遅延、希発月経、腟 分泌物異常、乳房腫大、 乳房分泌
 至 <i>引</i> 障 害 および 投 与 局 所 様 態	易刺激性、 倦怠感	口渴、無力症、疲労、歩行 障害、発熱、気分不良、胸 部不快感、胸痛、顔面浮腫、 末梢性浮腫、疼痛、不活発	浮腫、

	1% 않 는	1%未満	艏库 不明 ^{注1)}
臨床綸杏	ALT(GPT)	AST(GOT) 増加 血中クレ	心雷図工波道転 ^{注4)} 血中
南山小小人民主	·他加	スチーン通加、血中ノレ	尼融通加 民由血限性
	CK(CDK)	ノノーン増加、皿中ノトリ	
	CK(CPK)	糖增加、LDH 增加、血圧低	肝酵素上昇、尿糖陽性
	増加	下、血中プロラクチン増	
		加、血中ナトリウム減少、	
		血中トリグリセリド増加、	
		血中尿素增加、心電図異常	
		^{注4)} 、心電図 QT 延長 ^{注4)} 、	
		好酸球数增加、γ-GTP 增加、	
		グリコヘモグロビン増加、	
		血小板数減少、総蛋白減	
		少、体重減少、体重増加、	
		白血球数减少、白血球数增	
		加、尿中蛋白陽性、Al-P 增	
		加、ヘマトクリット減少	
傷害、中		転倒・転落	引っかき傷、処置による
毒および			疼痛
処置合併			
症			

注1) 本剤の国内臨床試験又は使用成績調査では認められなかったが、外 国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにリスペリ ドン持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作 用を頻度不明とした。

- 注 2) 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。
- 注3) 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。
- 注4) 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。
- 注5) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。
- 注 6) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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。

- 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- 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 に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾 眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や 錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]
- 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。[ヒ トで乳汁移行が認められている⁵⁾。]

7. 小児等への投与

統合失調症: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)。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性:低出生体重児、新 生児、乳児、5歳未満の幼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

徵候、症状:

ー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、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐 体外路症状等である。

処置:

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を 行うこと。必要に応じて、気道を確保し、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。

9. 適用上の注意

1) 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。]

2) 服用時(OD 錠のみの注意事項)

- (1)本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、 水なしで服用可能である。また、水で服用することもでき る。
- (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

10. その他の注意

- 1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・ 効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、

本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較 して死亡率が 1.6~1.7 倍高かったとの報告がある。また、外 国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病 薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

- 3) 本剤を含む α₁ アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された 患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報 告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があ るので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導 すること。
- 4) 本剤は動物実験(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(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7~75倍(0.63 ~10mg/kg/日)を18~25ヵ月間経口投与したがん原性試験に おいて、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、 2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫 瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの 所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類では よく知られている^{6)、7)}。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

(日本人健康成人での成績)⁸⁾

健康成人にリスペリドン OD 錠 1mg (水なしで服用)、OD 錠 1mg (水で服用) あるいはリスペリドンフィルムコーティング錠(以 下、錠) 1mg(水で服用)を空腹時単回経口投与した場合、血漿 中未変化体及び主代謝物 9-ヒドロキシリスペリドン (パリペリド ン)濃度は以下のとおりであった。OD 錠は水なしで服用又は水 で服用した場合のいずれにおいても、錠(水で服用)と生物学的 に同等であることが確認された。



健康成人に OD 錠 1mg 又は錠 1mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度 推移

健康成人に OD 錠 1mg 又は錠 1mg を単回経口投与した場合の薬物動態パ ラメータ(平均値±S.D.)

剤形		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng•hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD 錠	未変化体	5.45±2.59	1.33±0.52	25.44±18.11	3.06±1.39
(水なし) (n=45)	主代謝物	4.80±1.31	3.47±2.24	114.84±26.69	21.33±4.58
OD 錠	未変化体	5.60 ± 2.78	1.07 ± 0.48	23.21±16.09	2.96±1.35
(小めり) (n=45)	主代謝物	5.45±1.69	2.49±1.40	116.25±25.83	21.68±3.41
錠	未変化体	5.36±2.74	1.25±0.55	23.91±18.84	3.01±1.36
(n=45)	主代謝物	$5.10{\pm}1.42$	2.85±1.76	113.30±25.96	21.88±4.54

(外国人小児及び青年の精神疾患患者での成績)⁹⁾

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドン錠を 0.01~ 0.08mg/kg/日の用量で1日2回反復経口投与したとき、体重あたり の用量 0.04mg/kg/日で規格化した血漿中未変化体の Cmax.ss 及び AUC_{I.ss}は青年と比較して小児で若干低値であったが、血漿中主代 <u>謝物 9-ヒドロキシリスペリドンの Cmax,ss</u>及び AUC_{t,ss}は小児と青 年で同程度であった。

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドンを反復経口投与した場合の 血中濃度パラメータ(体重あたりの用量 0.04mg/kg/日で規格化)

	(平均旭±3.D.)						
		<u>Cmax,ss</u> (ng/mL)	Cmin.ss (ng/mL)	<u>AUC_{t,ss}</u> (ng•hr/mL)	<u>CL/F</u> (mL/min.kg)		
<u>小児</u>	未変化体	<u>12.4±9.0</u>	2.06±2.68	$\underline{87.5 \pm 61.5}^{\ a)}$	6.11±4.15 a)		
$\frac{(6 \sim 11 \text{ kg})}{(n=12)}$	主代謝物	16.7±6.8	8.98±3.58	152±58	2.52 ± 1.00		
<u>青年</u>	未変化体	22.5±23.9	8.61±13.1	190±235 b)	6.51±6.72 b)		
$\frac{(12~16 威)}{(n=12)}$	主代謝物	<u>16.8±8.8</u>	<u>11.7±6.9</u>	<u>172±94</u>	2.37±1.01		
a) n=9, b) n=1	1						

(外国人高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での成績)¹⁰⁾ 健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にリスペ リドン 1mg 錠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、健康成人と比して、 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 t_{1/2}に 55%の延長及び AUC に 2.6 倍の増大、 高齢者でt_{1/2}に30%の延長及びAUCに1.4倍の増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布(参考: ラットでのデータ)

ラットにおける¹⁴C-リスペリドンの単回投与後の組織内放射能濃 度は、ほとんどの組織において投与2時間以内に最高値に達し、 その後の消失は血漿中からの消失と同様な傾向を示した。

放射能濃度が最も高かった肝臓では血漿中放射能濃度の 12~22 倍程度あり、胃、小腸、副腎、腎臓及び各種腺組織等でも高い放 射能濃度が認められた 11)。

妊娠ラットに¹⁴C-リスペリドンを投与した時の胎児中放射能濃度 は、血漿中濃度の約 1/2 であった 12)。

2) 血液-脳関門通過性¹³⁾

健康成人にリスペリドン 1mg 錠を単回投与し、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¹⁴⁾

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

健康成人にリスペリドンを経口投与した場合、主に肝臓で代謝され ると推定され、主代謝物は9-ヒドロキシリスペリドンであった¹⁵⁾。 初回通過効果の有無及びその割合:あり(割合は不詳) 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^{16)、17)}。

代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種: CYP2D6、CYP3A4

4. 排泄

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 18)。外国人 でのデータでは、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 15)。

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、統合失調感情障害、 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>¹⁹⁾

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_t は約 50%減少した。

<シメチジン及びラニチジン>²⁰⁾

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 Cmax 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。

<パロキセチン>¹⁾

統合失調症患者 12 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン (10、20及び40mg/日反復投与)とリスペリドン(4mg/日反復投 与)を併用したとき、活性成分の定常状態におけるトラフ値がそ れぞれ 1.3、1.6 及び 1.8 倍上昇した。

<セルトラリン>²¹⁾

統合失調症又は統合失調感情障害患者 11 例に CYP2D6 阻害作用 を有するセルトラリン (50mg/日反復投与) とリスペリドン (4~ 6mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用 薬は影響を及ぼさなかった。また、セルトラリンを 100mg/日に増 量した患者では、活性成分の定常状態におけるトラフ値が15%上 昇し、150mg/日に増量した2例では、それぞれ36%及び52%上昇 した。

<フルボキサミン>²²⁾

統合失調症患者 11 例に CYP3A4 及び CYP2D6 阻害作用を有する フルボキサミン(100mg/日反復投与)とリスペリドン(3~6mg/ 日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は 影響を及ぼさなかった。また、フルボキサミンを 200mg/日に増量 した患者では、リスペリドンの定常状態におけるトラフ値が 86% 上昇したが、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に影響を及 ぼさなかった。

<イトラコナゾール>4)

統合失調症患者 19 例に CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾ ール (200mg/日反復投与) とリスペリドン (2~8mg/日反復投与) を併用したときの活性成分の定常状態におけるトラフ値は 65% 上昇した。

<ベラパミル>²³⁾

健康男性成人 12 例に P 糖蛋白阻害作用を有するベラパミル (240mg 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_xはそれぞれ 1.3 倍及び 1.4 倍増 加した。

<その他>^{24)~28)}

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、健康高齢者 16 例に CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるガランタミン(8~ 24mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg/日反復投与)を 7 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。

2)他剤の薬物動態に対するリスペリドンの影響^{19)、25)~31)}

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 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、ガランタミン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>^{32)~~41)}

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計727例におけるリ スパダール錠・細粒の臨床試験の結果、統合失調症722例に対す る中等度改善以上の改善率は51.5%(372/722例)であった。ま た、二重盲検比較試験によって統合失調症に対する本剤の有用性 が認められている。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

DSM ^{注1} - IV-TR により自閉性障害と診断され、易刺激性を有する 患者(5 歳以上18 歳未満)を対象に国内で実施した臨床試験の二 重盲検期において、プラセボ又は本剤(体重15kg以上20kg未満: 0.25~1.0mg/日、体重20kg以上45kg未満:0.5~2.5mg/日、体重 45kg以上:0.5~3.0mg/日)が1日2回8週間経口投与された。主 要評価項目である最終評価時(LOCF^{注2)})におけるABC-J^{注3)}興 奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表の とおりであり、プラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有 意差が認められた(p=0.0030、共分散分析)。

<u>二重盲検期(8週間)における ABC-J 興奮性サプスケールスコアの</u> <u>ベースラインからの変化量(FAS ^{& 4}、LOCF)</u>

	評	<u>ABC-J</u> サブスケー	<u>興奮性</u> ルスコア		変化量	
投与群	価				_ <u>プラセボ群との</u>	比較 ^{a)}
12-74+	例	ベース	最終評価時	<u>ベースライン</u>	最小二乗平均值	
	数	<u>ライン</u>	<u>их их ит шиго</u>	<u>からの変化量</u>	の群間差	<u>p 値</u>
					[95%信頼区間]	
<u>プラセボ群</u>	<u>18</u>	27.5±5.26	24.7±9.47	-2.8±6.62	=	=
本剤群	<u>21</u>	28.2±6.36	18.5±10.57	-9.7±7.29	-7.1 [-11.6,-2.6]	0.0030
平均值±標準	偏差	-				
a) 投与群をほ	因子、	ベースライ	ンの ABC-J 興	奮性サブスケー	ルスコアを共変量。	とした共
分散分析						

二重盲検期の後、本剤を 48 週間投与した長期投与期における ABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は 下表のとおりであった。

長期投与期(48週間)における ABC-J 興奮性サプスケールスコアの ベースラインからの変化量(FAS、OC ^{を5})

	プラセボ群な	いらの移行例	本剤群からの移行例		
	<u>ABC-J 興奮性サブ</u>	ベースラインか	<u>ABC-J 興奮性サブ</u>	ベースラインか	
	スケールスコア	らの変化量	スケールスコア	らの変化量	
ベースライン ^{a)}	24.5±9.73 (17)		19.8±10.65 (18)		
8週時	12.9±9.90 (16)	-10.8±10.47 (16)	13.7±10.46 (16)	-5.8±8.75 (16)	
24 週時	12.8±9.90 (16)	-10.9±10.76 (16)	13.1±9.67 (14)	-6.8±9.65 (14)	
<u>48 週時</u>	11.6±8.18 (14)	-12.5±10.32 (14)	12.6±9.84 (12)	-7.9±9.18 (12)	
<u>最終評価時</u> (LOCF)	<u>13.1±8.31 (17)</u>	<u>-11.4±10.70 (17)</u>	<u>13.0±10.28 (18)</u>	-6.8±9.70 (18)	

<u>平均値±標準偏差(評価例数)</u> a)長期投与期の治験薬服用開始時

- 注 2) Last-observation-carried-forward (直前に観察された値で欠測値を補完)
- 注3) Aberrant behavior checklist-Japanese version (異常行動チェックリスト 日本語版)

注4) Full analysis set (最大の解析対象集団)

注 5) Observed Case (観察された値、欠測値の補完なし)

- -----

【薬効薬理】

・薬理作用 1) 抗ドパミン作用⁴²⁾

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。

抗セロトニン作用⁴²⁾

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^{42)~45)}

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^{42)、45)}

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-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl] ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*] pyrimidin-4-one

分子式:C₂₃H₂₇FN₄O₂ 分子量:410.48



性 状:本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。 溶解性:メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、 2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶け ない。

融 点:169~173℃

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)

【取扱い上の注意】

高温多湿を避けて保管すること。 使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

注1) American Psychiatric Association (米国精神医学会)の Diagnostic and <u>Statistical Manual of Mental Disorders</u>(精神疾患の診断・統計マニュア ル)

【包装】

リスパダール OD 錠 0.5mg	: 100 錠(10 錠×10)、	500 錠(10 錠×50)、
	500 錠(バラ)	
リスパダール OD 錠 1mg	:100 錠(10 錠×10)、	1,000 錠(10 錠×100)、
	1,000 錠(バラ)	
リスパダール OD 錠 2mg	:100 錠(10 錠×10)、	1,000 錠(10 錠×100)、
	1,000 錠(バラ)	

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Saito, M., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 25, 527, 2005
- 2) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., 22, 481, 2000
- Mahatthanatrakul, W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., 32, 161, 2007 3)
- Jung, S. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78, 520, 2005 4)
- 5) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 20, 285, 2000
- Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料) 6)
- Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料) 7)
- 8) 川口正人,他:リスペリドンの薬物動態の検討(社内資料)
- Tully, E., et al.: 小児及び青年の精神疾患患者におけるリスペリドンの 9) 薬物動態の検討(社内資料)
- 10)Snoeck, E., et al. : Psychopharmacol., 122, 223, 1995
- 11) Van Beijsterveldt, L.,山下知寛,他:基礎と臨床, 27, 3035, 1993
- 12) Van Beijsterveldt, L.,: リスペリドンの胎盤移行の検討(社内資料)
- 13) Nyberg, S., et al. : Psychopharmacol., 110, 265, 1993
- 14) Mannens, G., et al. : Psychopharmacol., 114, 566, 1994
- 15) Mannens, G., et al. : Drug Metab. and Dispos., 21, 1134, 1993
- 16) Schotte, A., et al. : Jpn. J. Pharmacol., 69, 399, 1995
- 17) Megens, A., et al.: リスペリドンの代謝物の活性の検討(社内資料)
- 18) 石郷岡純, 他:臨床評価, 19, 93, 1991
- 19) Pupeschi, G., et al.: 経口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)
- 20) Huang, ML., et al.: 経口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)
- 21) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., 26, 386, 2004
- 22) D'Arrigo, C., et al. : Pharmacol. Res., 52, 497, 2005
- 23) Nakagami, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78, 43, 2005
- 24) Sommers, DK., et al.: 経口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)
- 25) de Vries, D., et al.:経口リスペリドン製剤とエリスロマイシンとの相互 作用の検討(社内資料)
- 26) Robert, L.: 経口リスペリドン製剤とトピラマートとの相互作用の検討 (社内資料)
- 27) Huang, F., et al.: 経口リスペリドン製剤とガランタミンとの相互作用の 検討 (社内資料)
- 28) Hsu, H., et al.: 経口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)
- 29) Jones, RW., et al.:経口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)
- 30) Ravindran, A., et al.: 経口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)
- 31) Demling, J., et al.: 経口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)
- 32) 八木剛平,他:臨床精神医学,20,529,1991
- 33) 八木剛平. 他:臨床精神医学. 22, 1059, 1993
- 34) 藤井康男, 他:臨床精神医学, 22, 101, 1993
- 35) 稲永和豊, 他:神経精神薬理, 15, 617, 1993
- 36) 八木剛平, 他:臨床医薬, 9, 2725, 1993
- 37) 平林良登, 他:臨床医薬, 9, 1453, 1993
- 38) 水木 泰, 他:神経精神薬理, 15, 749, 1993
- 39) 石郷岡純, 他:臨床精神医学, 23, 507, 1994
- 40) 村崎光邦,他:臨床評価,21,221,1993
- 41) 工藤義雄,他:臨床精神医学,23,233,1994
- 42) Janssen, P. A. J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 244, 685, 1988 43) Megens, A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 146, 1992
- 44) 菊本修,他:薬物・精神・行動,13,39,1993
- 45) Leysen, J. E., et al. : Mol. Pharmacol., 41, 494, 1992

〈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 W.

- ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター
- 〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
 - フリーダイヤル 0120-183-275
 - FAX 0120-275-831
 - 受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休
 - 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



Ver.1.60

最新の添付文書を参照すること

2015年3月改訂添付文書を基に作成(下線部:変更箇所)

貯 法:室温保存(「取扱い上の注意」の項参照) 使用期限:包装に表示

抗精神病剤

劇薬 処方箋医薬品*

日本薬局方リスペリドン内服液 リスパダール[®]内用液 1mg/mL

RISPERDAL[®] Oral Solution

リスペリドン内服液

*注意一医師等の処方箋により使用すること

【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) 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) 本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	リスパダール内用液 1mg/mL					
成分・含量	1mL 中日)	局リスペリ	ドン 1mg そ	を含有		
添加物	酒石酸、5	安息香酸、	水酸化ナト	リウム		
剤形	無色澄明の	無色澄明の液剤				
pH	2.0~4.0	2.0~4.0				
	分包品 瓶包装品					
包装形態	(アルミラネート製) (褐色瓶)					
	0.5mL	1mL	2mL	3mL	30mL	100mL
識別番号	JP104	JP105	JP106	JP109		

【効能・効果】

統合失調症

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

《効能・効果に関連する使用上の注意》

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する 場合は、原則として5歳以上18歳未満の患者に使用すること。

【用法・用量】

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg (1mL) 1日2回より<u>開始し</u>、徐々に増量する。維持量は通常1日2~6mg (2~6mL) を原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mg (12mL)を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重15kg以上20kg未満の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mg(0.25mL)より開始 し、4日目より1日0.5mg(0.5mL)を1日2回に分けて経口投与 する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上 の間隔をあけて1日量として0.25mg(0.25mL)ずつ増量する。 但し、1日量は1mg(1mL)を超えないこと。

体重20kg以上の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mg (0.5mL)より開始し、
 4日目より1日1mg (1mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mg (0.5mL)ずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg (2.5mL)、45kg
 以上の場合は3mg (3mL)を超えないこと。

参考:内用液の使用方法

- 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を水、ジュース 又は汁物に混ぜて、コップ一杯(約150mL)くらいに希釈して 使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
- 茶葉抽出飲料(紅茶、烏龍茶、日本茶等)及びコーラは、混 合すると含量が低下することがあるので、希釈して使用する ことは避けるよう指導すること。
- 3. 瓶包装品 (30mL、100mL) に添付されているピペットの目盛 はそれぞれ約0.5mL、1mL、1.5mL、2mL、2.5mL及び3mLに相 当する。

承認番号	21400AMY00139000
薬価収載	2002 年 6 月
販売開始	2002 年 7 月
再審査結果	2008 年 2 月
効能追加	XXXX 年 XX 月

分包品(0.5mL、1mL、2mL、3mL)は、1回使い切りである。
 開封後は全量を速やかに服用させること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用 により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを 含有する経口製剤との併用は、避けること。

【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)
- 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 (Syndrome malin)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。]
- 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(「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」、「薬物動態」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 候群が起こりやすい。]
- 2. 重要な基本的注意
- 投与初期、再投与時、増量時に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。
- 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注意すること。
- 3) 統合失調症の患者においては、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ので観察を十分に行い、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。
- 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]
- 5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、 倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意 するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重 大な副作用」の項参照]
- 6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)及び5)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力)

日本標準商品分類番号 871179 感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)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]

- 7)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症 が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状 態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]
- 8) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を 投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然 と長期にわたり投与しないこと。
- 3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4の関与も示唆される。

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	アドレナリンの作用を	アドレナリンはアドレナリン作
ボスミン	逆転させ、血圧降下を起	動性α、β受容体の刺激剤であり、
	こすことがある。	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	相互に作用を増強する	本剤及びこれらの薬剤の中枢
ルビツール酸誘導体	ことがあるので、減量	神経抑制作用による。
等)	するなど慎重に投与す	
	ること。	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱する	本剤はドパミン遮断作用を有
	ことがある。	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	本剤及びこれらの薬剤の降圧
	とがある。	作用による。
アルコール	相互に作用を増強する	アルコールは中枢神経抑制作
	ことがある。	用を有する。
CYP2D6 を阻害する	本剤及び活性代謝物の	これらの薬剤の薬物代謝酵素
薬剤 (パロキセチン	血中濃度が上昇するこ	阻害作用による。
¹⁾ 等)	とがある。(「薬物動態」	
	の項参照)	
CYP3A4 を誘導する	本剤及び活性代謝物の	これらの薬剤の CYP3A4 誘導
薬剤(カルバマゼピ	血中濃度が低下するこ	作用による。
$\boldsymbol{\mathcal{Y}}^{2}$ 、フェニトイン、	とがある。(「薬物動態」	
リファンピシン 3)、	の項参照)	
フェノバルビター		
N)		
CYP3A4 を阻害する	本剤及び活性代謝物の	これらの薬剤の CYP3A4 阻害
薬剤(イトラコナゾ	血中濃度が上昇するこ	作用による。
ール4等)	とがある。(「薬物動能」	
	の項参昭)	

4. 副作用

<統合失調症>

統合失調症患者を対象とした承認時及び再審査終了時における 総症例 4,625 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 1,445 例 (31.24%)3,675 件に認められた。その主なものはアカシジア 229 例(4.95%)、不眠症 190例(4.11%)、振戦 142 例(3.07%)、便秘 138 例(2.98%)、易刺激性 138 例(2.98%)、傾眠 118 例(2.55%)、 流涎過多117例(2.53%)、不安110例(2.38%)、倦怠感 106例(2.29%)、 筋固縮 93 例(2.01%)であった。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした 国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は38 例中32例(84.2%)に認められた。その主なものは傾眠24例 (63.2%)、体重増加13例(34.2%)、食欲亢進10例(26.3%)、高 プロラクチン血症4例(10.5%)、不安3例(7.9%)、よだれ3例 (7.9%)、浮動性めまい2例(5.3%)、便秘2例(5.3%)、倦怠感 2例(5.3%)であった。(承認時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の 頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出 した。

1) 重大な副作用

(1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.15%):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。

- (2) 遅発性ジスキネジア(0.15%):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(0.06%):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、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。
- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)^准 ¹⁾: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。
- (5) 肝機能障害(0.97%)、黄疸(頻度不明)^{&1)}: 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。
- (6) 横紋筋融解症(0.02%):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。
- (7) 不整脈(0.35%):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(0.04%): 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(0.04%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)^{&1)}: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、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]
- (10)低血糖(頻度不明)^{を1)}:低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状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。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (11)無顆粒球症(頻度不明)^{& 1)}、白血球減少(0.56%):無顆粒球症、白血球減少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するな ど適切な処置を行うこと。
- (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)^{& 1)}:抗精神病薬 において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告さ れているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の 疼痛、浮腫等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。[重要な基本的注意]の項参照]
- (13) 持続勃起症(頻度不明)^{&1)}:α交感神経遮断作用に基づく 持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合 には適切な処置を行うこと。

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。

	1%以上	1%未満	頻度不明在1)
感染症お		気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭	胃腸炎、感染、膀胱炎、
よび寄生		炎、肺炎	耳感染、インフルエンザ、
虫症			限局性感染、気道感染、
			鼻炎、副鼻腔炎、皮下組
			織膿瘍、尿路感染、ウイ
			ルス感染、蜂巣炎、扁桃
			炎、眼感染、中耳炎、爪
			真菌症、ダニ皮膚炎
血液およ		貧血、血小板減少症	好中球減少症
びリンパ			
系障害			
免疫系障			アナフィラキシー反応、
書注2)			過敏症
内分泌障		高プロラクチン血症	
害			
代謝およ		食欲不振、高脂血症、食欲	高尿酸血症、水中毒
び栄養障		亢進、多飲症、食欲減退	
害			

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神障害	不眠症、不	妄想、うつ病、幻覚、抑う	リビドー減退、神経過敏、
	安、激越	つ症状、躁病、被害妄想、	気力低ト、情動鈍麻、無
		相种症状、唾眠障害、系成、 自殺企図、錯乱状態、リビ	オルカベム症、志安
		ドー亢進、徘徊	
神経系障	アカシジ	鎮静、めまい、立ちくらみ、	末梢性ニューロパチー、
害	ア、振戦、	運動低下、ジスキネジア、	協調運動異常、過眠症、
	傾眠、 傳言 ふら	ハーキンノースム、 雄 仲 外 路 障害 精神 運動 亢進 毎	らなり緊張、天仲、平衡 障害、刺激無反応、運動
	つき、頭	動、痙攣、注意力障害、構	障害、意識消失
	痛、ジスト	語障害、しびれ感、よだれ、	
		仮面状顔貌、頭部不快感、 哮咽 (#)感觉 音歌 () (*)	
		嗜眠、 <u><u></u> <u></u> <u></u></u>	
		つれ等)、味覚異常、記憶障	
		害、てんかん	
眼障害		調節障害、眼球回転発作、	眼脂、結膜炎、網膜動脈 開度 電視 明本魚 明
		www.空掌、悦刀似下	闭奉、務倪、眼兀皿、眼
			增加、羞明、緑内障、術
			中虹彩緊張低下症候群
耳および			耳痛、回転性めまい、耳 ^响
心臓障害		頻脈、洞性頻脈、動悸、心	% 余脈、左脚ブロック 洞
山 м™ Г中 日 注 4)		室性期外収縮、房室ブロッ	性徐脈
		ク、右脚ブロック、上室性	
布姓萨		期外収縮、不整脈 起立性低血圧 低血圧 言	士博在理プム
Ⅲ.官障者 注5)		些立住14.10年、低111年、高 血圧、末梢冷感、潮紅	不怕個界个王
呼吸器、		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、
胸郭およ			副鼻腔うっ血、睡眠時無
び縦隔障			呼吸症候群、口腔咽頭涌、 鼻中血 肺らっ血 哔鳴
Ŧ			弊山血、师 / 9 血、幅 為、 嚥下性肺炎、発声障害、
			気道うっ血、ラ音、呼吸
	17.54 17.14		障害、過換気
胃腸障害	使秘、流涎 温多 亜心	嘔吐、嚥卜障害、口内乾燥、 胃不快咸 下痢 胃炎 賄	腸閉塞、膵炎、歯痛、糞 歯充塞 便生埜 □ 辰炎
	迴多、志心	书膨満、腹痛、消化不良、	观儿墨、使人宗、口格汉、 舌腫脹
		上腹部痛、唾液欠乏	
肝胆道系		肝機能異常	
障害		多汗症 発疹 そう痒症	ズ疫 脱毛症 血管浮腫
び皮下組		湿疹、過角化、紅斑	皮膚乾燥、頭部粃糠疹、
織障害			脂漏性皮膚炎、皮膚変色、
防爆放灭	依田嫔	放内皮 約茲 放織旋 朋	皮膚病変、蕁麻疹、水疱 北如宮 四时宮 開筑序
加有俗示	月刀 [旦] 州日	肋肉痈、料填、肋掌釉、菌 節硬直、筋力低下	月印油、四 <u>风</u> 油、 <u></u>)到油、 姿勢異常、筋骨格痛、頚
合組織障		APPRENT MAY FRAT	部痛、筋骨格系胸痛、筋
害			痙縮
腎および		排尿困難、尿閉、頻尿、尿	
小、町中町 注 6)		八示	
生殖系お	月経障害	無月経、乳汁漏出症、不規	女性化乳房、性機能不全、
よび乳房		則月経、射精障害	乳房不快感、勃起不全、
随景			月経遅延、希発月経、腟 公泌物異党 到 戸睡士
			乳房分泌
全身障害	易刺激性、	口渴、無力症、疲労、歩行	浮腫、低体温、インフル
および投	倦怠感	障害、発熱、気分不良、胸	エンザ様疾患、悪寒、薬
ず向所像		市市口念、 <i>門</i> 加、原田子裡、 末梢性浮腫、疼痛、不活発	月19尚出月75月11日 5天相干
臨床検査	ALT(GPT)	AST(GOT)増加、血中クレ	心電図T波逆転 ^{注4)} 、血中
	增加、 CK(CPV)	アチニン増加、血中ブドウ	尿酸增加、尿中血陽性、
	にK(CPK) 増加	精増加、LDH 増加、血圧低 下 血由プロラクチン/通 ^{hn}	肝酵素上昇、尿糖陽性
		血中ナトリウム減少、血中	
		トリグリセリド増加、血中	
		尿素增加、心電図異常 ^{注4)} 、	
		心電図 QT 建長 "、好酸球 教増加 y-GTP 増加 ガリ	
		コヘモグロビン増加、血小	
		板数減少、総蛋白減少、体	
		重減少、体重増加、白血球	
		マトクリット減少	
傷害、中		転倒・転落	引っかき傷、処置による
毒および			疼痛
<u>処</u> 直合併 症			

注1) 本剤の国内臨床試験又は使用成績調査では認められなかったが、外 国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにリスペリ ドン持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作 用を頻度不明とした。

- 注 2) 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。
- 注3) 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、適切な処理を行うこと。
- 注4) 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。
- 注5) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。
- 注 6) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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(0.5mL))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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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 に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾 眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や 錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕
- 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。[ヒ トで乳汁移行が認められている⁵⁾。]

7. 小児等への投与

統合失調症: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)。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性:低出生体重児、新 生児、乳児、5歳未満の幼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

徵候、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、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐 体外路症状等である。

処置:

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を 行うこと。必要に応じて、気道を確保し、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。

9. 適用上の注意

- 1) 投与経路:内服用にのみ使用させること。
- 薬剤交付時:分包品においては、包装のまま服用しないよう に指導すること。

3) 配合変化⁶⁾

抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパ ケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性 精神安定薬のアタラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)と の配合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混 合は避けること。

10. その他の注意

- 1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- 3)本剤を含む α₁アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された 患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報 告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があ るので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導 すること。
- 4)本剤は動物実験(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(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7~75倍(0.63 ~10mg/kg/日)を18~25ヵ月間経口投与したがん原性試験に おいて、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、 2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫 瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの 所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類では よく知られている^{7)、8)}。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

(日本人健康成人での成績)⁹⁾

健康成人にリスペリドン lmg (内用液又は錠)を経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失 半減期は約4時間であった。主代謝物9-ヒドロキシリスペリドン (パリペリドン)の血漿中濃度は投与後約3時間で最高値に達し た後、約21時間の半減期で消失した。



健康成人にリスペリドンを単回経口投与した場合の血中濃度パラメータ

					(平	^z 均值±S.D.)
剤形		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng•hr/mL)	t _{1/2} (hr)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
内用液	未変化体	7.26±4.09	0.81±0.22	34.84±35.81	3.57±2.16	0.243±0.096
(n=21)	主代謝物	5.39 ± 2.00	2.67±2.45	116.54±32.04	20.91±3.72	0.034±0.007
錠	未変化体	7.01±3.82	1.13±0.36	35.50±35.67	3.91±3.25	0.244±0.102
(n=21)	主代謝物	5 19+1 87	3 27+2 54	$115\ 54+30\ 08$	21 69+4 21	0.033+0.007

(外国人小児及び青年の精神疾患患者での成績)¹⁰⁾

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドン錠を 0.01~ 0.08mg/kg/日の用量で1日2回反復経口投与したとき、体重あたり の用量 0.04mg/kg/日で規格化した血漿中未変化体の Cmax.ss 及び AUC_{t.ss}は青年と比較して小児で若干低値であったが、血漿中主代 謝物 9-ヒドロキシリスペリドンの Cmax.ss 及び AUC_{t.ss}は小児と青 年で同程度であった。

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドンを反復経口投与した場合の 血中濃度パラメータ(体重あたりの用量 0.04mg/kg/日で規格化)

<u>(半均值±S.D.)</u>					
		<u>Cmax,ss</u> (ng/mL)	<u>C</u> min,ss (ng/mL)	<u>AUC_{r,ss}</u> (ng · hr/mL)	<u>CL/F</u> (mL/min.kg)
<u>小児</u>	未変化体	12.4±9.0	2.06±2.68	<u>87.5±61.5 ^{a)}</u>	6.11±4.15 a)
$\frac{(6 \sim 11 \text{ km})}{(n=12)}$	主代謝物	16.7±6.8	8.98±3.58	<u>152±58</u>	2.52±1.00
<u>青年</u> (12a,16 岸)	未変化体	<u>22.5±23.9</u>	<u>8.61±13.1</u>	<u>190±235 ^{b)}</u>	6.51±6.72 b)
<u>(12:~16 辰)</u> (n=12)	主代謝物	<u>16.8±8.8</u>	<u>11.7±6.9</u>	<u>172±94</u>	2.37±1.01
a) $n - 0$ b) $n - 1$	1				

(外国人高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での成績)

健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にリスペ リドン 1mg 錠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、健康成人と比して、 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t_{1/2}に55%の延長及びAUCに2.6倍の増大、 高齢者でt_{1/2}に30%の延長及びAUCに1.4倍の増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布(参考: ラットでのデータ)

ラットにおける¹⁴C-リスペリドンの単回投与後の組織内放射能濃 度は、ほとんどの組織において投与 2 時間以内に最高値に達し、 その後の消失は血漿中からの消失と同様な傾向を示した。 放射能濃度が最も高かった肝臓では血漿中放射能濃度の 12~22

倍程度あり、胃、小腸、副腎、腎臓及び各種腺組織等でも高い放 射能濃度が認められた¹²⁾。 妊娠ラットに¹⁴C-リスペリドンを投与した時の胎児中放射能濃度

妊娠フットに "C-リメヘリドンを按与した時の胎児中放射能濃度 は、血漿中濃度の約 1/2 であった¹³⁾。

2) 血液-脳関門通過性 14)

健康成人にリスペリドン 1mg 錠を単回投与し、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¹⁵⁾

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

健康成人にリスペリドンを経口投与した場合、主に肝臓で代謝されると推定され、主代謝物は9-ヒドロキシリスペリドンであった¹⁶。 初回通過効果の有無及びその割合:あり(割合は不詳)

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^{17)、18)}。

代謝酵素(チトクローム P450)の分子種: CYP2D6、CYP3A4

4. 排泄

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¹⁹⁾。外国人 でのデータでは、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¹⁶。

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、統合失調感情障害、 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>²⁰⁾

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 AUC₇ は約 50%減少した。

<シメチジン及びラニチジン>²¹⁾

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。

<パロキセチン>1)

統合失調症患者 12 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン (10、20 及び 40mg/日反復投与)とリスペリドン(4mg/日反復投 与)を併用したとき、活性成分の定常状態におけるトラフ値がそ れぞれ 1.3、1.6 及び 1.8 倍上昇した。

<セルトラリン>²²⁾

統合失調症又は統合失調感情障害患者 11 例に CYP2D6 阻害作用 を有するセルトラリン (50mg/日反復投与) とリスペリドン (4~ 6mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用 薬は影響を及ぼさなかった。また、セルトラリンを 100mg/日に増 量した患者では、活性成分の定常状態におけるトラフ値が 15%上 昇し、150mg/日に増量した 2 例では、それぞれ 36%及び 52%上昇 した。

<フルボキサミン>²³⁾

統合失調症患者 11 例に CYP3A4 及び CYP2D6 阻害作用を有する フルボキサミン(100mg/日反復投与)とリスペリドン(3~6mg/ 日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は 影響を及ぼさなかった。また、フルボキサミンを 200mg/日に増量 した患者では、リスペリドンの定常状態におけるトラフ値が 86% 上昇したが、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に影響を及 ぼさなかった。

<イトラコナゾール>4)

統合失調症患者 19 例に CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾ ール (200mg/日反復投与) とリスペリドン (2~8mg/日反復投与) を併用したときの活性成分の定常状態におけるトラフ値は 65% 上昇した。

<ベラパミル>²⁴⁾

健康男性成人 12 例に P 糖蛋白阻害作用を有するベラパミル (240mg 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 1.3 倍及び 1.4 倍増 加した。

<その他>^{25)~29)}

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、健康高齢者
16 例に CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるガランタミン(8~24mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg/日反復投与)を 7 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。

2) 他剤の薬物動態に対するリスペリドンの影響^{20)、26)~32)}

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 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、ガランタミン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>^{33)~42)}

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計727例におけるリ スパダール錠・細粒の臨床試験の結果、統合失調症722例に対す る中等度改善以上の改善率は51.5%(372/722例)であった。ま た、二重盲検比較試験によって統合失調症に対する本剤の有用性 が認められている。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

DSM ^{注1} - IV-TR により自閉性障害と診断され、易刺激性を有する 患者(5 歳以上18 歳未満)を対象に国内で実施した臨床試験の二 重盲検期において、プラセボ又は本剤(体重15kg以上20kg未満: 0.25~1.0mg/日、体重20kg以上45kg未満:0.5~2.5mg/日、体重 45kg以上:0.5~3.0mg/日)が1日2回8週間経口投与された。主 要評価項目である最終評価時(LOCF^{注2)})におけるABC-J^{注3)}興 奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表の とおりであり、プラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有 意差が認められた(p=0.0030、共分散分析)。

<u>二重盲検期(8週間)における ABC-J 興奮性サプスケールスコアの</u> ベースラインからの変化量(FAS^{を4)}、LOCF)

			14 2 1 2		(DOOL)	
	評	<u>ABC-J</u> サブスケー	ABC-J 興奮性 変化量			
北台毗	価				<u>プラセボ群との</u>	比較 ^{a)}
12 - 7 4	例	ベース	晶紋延価時	ベースライン	最小二乗平均值	
	数	ライン	<u>AX #3 #1 [[[] #1]</u>	からの変化量	の群間差	<u>p 値</u>
					[95%信頼区間]	
プラセボ群	18	27.5±5.26	24.7±9.47	-2.8 ± 6.62	=	=
本剤群	<u>21</u>	28.2±6.36	18.5±10.57	-9.7±7.29	-7.1 [-11.6,-2.6]	0.0030
	H- 1=1	44				

a) 投与群を因子、ベースラインの ABC-J 興奮性サプスケールスコアを共変量とした共 分散分析

二重盲検期の後、本剤を 48 週間投与した長期投与期における ABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は 下表のとおりであった。

<u>長期投与期(48週間)における ABC-J 興奮性サブスケールスコアの</u> ベースラインからの変化量(FAS、OC ^{在5)})

	<u>プラセボ群</u> か	いらの移行例	本剤群からの移行例	
	ABC-J 興奮性サブ	ベースラインか	ABC-J 興奮性サブ	ベースラインか
	スケールスコア	らの変化量	スケールスコア	らの変化量
ベースライン ^{a)}	24.5±9.73 (17)		19.8±10.65 (18)	
8週時	12.9±9.90 (16)	-10.8±10.47 (16)	13.7±10.46 (16)	-5.8±8.75 (16)
24 週時	12.8±9.90 (16)	-10.9±10.76 (16)	13.1±9.67 (14)	-6.8±9.65 (14)
<u>48週時</u>	<u>11.6±8.18 (14)</u>	-12.5±10.32 (14)	12.6±9.84 (12)	-7.9±9.18 (12)
最終評価時 (LOCF)	<u>13.1±8.31 (17)</u>	<u>-11.4±10.70 (17)</u>	13.0±10.28 (18)	<u>-6.8±9.70 (18)</u>
亚坎/ 由海淮 (注)	主 (評価個粉)			

a) 長期投与期の治験薬服用開始時

注1) American Psychiatric Association (米国精神医学会)の Diagnostic and <u>Statistical Manual of Mental Disorders</u>(精神疾患の診断・統計マニュア ル)

- <u>注 2) Last-observation-carried-forward (直前に観察された値で欠測値を補完)</u> 注 3) Aberrant behavior checklist-Japanese version (異常行動チェックリスト
- 日本語版)
- 注 4) Full analysis set (最大の解析対象集団)
- <u>注 5</u>) Observed Case (観察された値、欠測値の補完なし)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用 ⁴³⁾

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 43)

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^{43)~46)}

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^{43)、46)}

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-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl] ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-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~微黄白色の結晶性の粉末である。

溶解性:メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、 2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶け ない。

融 点:169~173℃

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)

【取扱い上の注意】

凍結を避けて保管すること。なお、冷蔵庫等の低温の場所に保管 すると結晶析出の可能性があるので、その際は常温にて振盪する などして溶解すること。

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

リスパダール内用液 1mg/mL:分包品 0.5mL×50 包、1mL×50 包、 2mL×50 包、3mL×50 包 第50 年 20mL ×1 第 100mL ×1 第

瓶包装品 30mL×1 瓶、100mL×1 瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Saito, M., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 25, 527, 2005
- 2) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **22**, 481, 2000
- 3) Mahatthanatrakul, W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., **32**, 161, 2007
- 4) Jung, S. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78, 520, 2005
- 5) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 6) 伊藤邦雄,他:リスパダール内用液の配合変化(社内資料)
- 7) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 8) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 9) 寺尾哲和,他:リスペリドンの薬物動態の検討(社内資料)
- 11) Snoeck, E., et al. : Psychopharmacol., **122**, 223, 1995
- 12) Van Beijsterveldt, L.,山下知寛,他:基礎と臨床, 27, 3035, 1993
- 13) Van Beijsterveldt, L., : リスペリドンの胎盤移行の検討(社内資料)
- 14) Nyberg, S., et al. : Psychopharmacol., 110, 265, 1993
- 15) Mannens, G., et al. : Psychopharmacol., 114, 566, 1994
- 16) Mannens, G., et al. : Drug Metab. and Dispos., 21, 1134, 1993
- 17) Schotte, A., et al. : Jpn. J. Pharmacol., 69, 399, 1995
- 18) Megens, A., et al.: リスペリドンの代謝物の活性の検討(社内資料)
- 19) 石郷岡純, 他:臨床評価, 19, 93, 1991
- 20) Pupeschi, G., et al.: 経口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)

- Huang, ML., et al.:経口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)
- 22) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., 26, 386, 2004
- 23) D'Arrigo, C., et al. : Pharmacol. Res., 52, 497, 2005
- 24) Nakagami, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78, 43, 2005
- Sommers, DK., et al.: 経口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)
- 26) de Vries, D., et al.: 経口リスペリドン製剤とエリスロマイシンとの相互 作用の検討(社内資料)
- Robert, L.:経口リスペリドン製剤とトピラマートとの相互作用の検討 (社内資料)
- 28) Huang, F., et al.: 経口リスペリドン製剤とガランタミンとの相互作用の 検討(社内資料)
- 29) Hsu, H., et al.: 経口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)
- Jones, RW., et al.:経口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)
- Ravindran, A., et al.:経口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)
- Demling, J., et al.:経口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)
- 33) 八木剛平,他:臨床精神医学,20,529,1991
- 34) 八木剛平, 他:臨床精神医学, 22, 1059, 1993
- 35) 藤井康男, 他:臨床精神医学, 22, 101, 1993
- 36) 稲永和豊, 他:神経精神薬理, 15, 617, 1993
- 37) 八木剛平, 他:臨床医薬, 9, 2725, 1993
- 38) 平林良登, 他:臨床医薬, 9, 1453, 1993
- 39) 水木 泰, 他:神経精神薬理, 15, 749, 1993
- 40) 石郷岡純, 他:臨床精神医学, 23, 507, 1994
- 41) 村崎光邦, 他:臨床評価, 21, 221, 1993
- 42) 工藤義雄,他:臨床精神医学,23,233,1994
- 43) Janssen, P. A. J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 244, 685, 1988
- 44) Megens, A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 146, 1992
- 45) 菊本修,他:薬物・精神・行動,13,39,1993
- 46) Leysen, J. E., et al. : Mol. Pharmacol., **41**, 494, 1992

〈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 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

- フリーダイヤル 0120-183-275
- FAX 0120-275-831
 - 受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日および会社休 日を除く)





目次

1.8 添付文	:書(案)	2
1.8.1 效	能・効果(案)及びその設定根拠	2
1.8.1.1	効能・効果(案)	2
1.8.1.2	設定根拠	2
1.8.2 用	法・用量(案)及びその設定根拠	3
1.8.2.1	用法・用量(案)	3
1.8.2.2	設定根拠	6
1.8.3 使	用上の注意(案)及びその設定根拠	6

1.8 添付文書(案)

1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠

1.8.1.1 効能·効果(案)

リスパダール錠 1mg, リスパダール錠 2mg, リスパダール細粒 1%

リスパダール錠 1mg、リスパダール錠 2mg、リスパダール細粒 1%

統合失調症

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<u>リスパダール錠 3mg</u>

統合失調症

<u>《効能・効果に関連する使用上の注意》</u> 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する場合は、原則として5歳以上 18歳未満の患者に使用すること。

下線部は今回追加部分

リスパダール OD 錠 0.5mg, リスパダール OD 錠 1mg, リスパダール OD 錠 2mg

リスパダール内用液 1mg/mL

統合失調症

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<u>《効能・効果に関連する使用上の注意》</u> 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する場合は、原則として5歳以上 18歳未満の患者に使用すること。

下線部は今回追加部分

なお、小児期とは、《用法・用量に関連する使用上の注意》のとおり、5歳以上18歳未満を示 す。

1.8.1.2 設定根拠

本邦での第 III 相試験として,自閉性障害と診断された小児及び青年を対象としたプラセボ対 照二重盲検比較試験(RIS-AUT-JPN-01 試験,以下 JPN-01 試験)を実施した。

JPN-01 試験では DSM-IV-TR で自閉性障害と診断され,自閉性障害の易刺激性を有する小児及 び青年(5歳以上18歳未満)の日本人患者を対象とし,プラセボに対するリスペリドンの有効 性及び安全性を評価した。治験薬は被験者の体重に応じて,0.25 mg/日又は0.5 mg/日から投与開 始し,有効性及び忍容性を考慮し最大用量1.0~3.0 mg/日まで段階的に増量した。

その結果、二重盲検期において、主要評価項目である ABC-J の易刺激性(興奮性)サブスケールスコアのベースラインから最終評価時(8週又は中止時)の変化量(LOCF)は、リスペリ

傾向であった。

ドン群(21例)で-9.7±7.29(平均値±SD,以下同様),プラセボ群(18例)で-2.8±6.62であ った。リスペリドン群のプラセボ群に対する群間差(最小二乗平均値の差)は-7.1で,リスペリ ドン群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示し,リスペリドンの有効性が検証された (p=0.0030,投与群を因子,ベースラインスコアを共変量とした共分散分析)。この結果は,海 外のプラセボ対照第 III 相試験の2試験(RIS-USA-150 Part 1 及び RIS-CAN-23)の結果と同様の

JPN-01 試験の長期投与期では、二重盲検期から移行した 35 例の被験者にリスペリドン(開始 用量及び最大用量は二重盲検期と同様とし、被験者の有効性及び忍容性を考慮し適宜増減)を 48 週間投与した。ABC-Jの易刺激性(興奮性)サブスケールスコアのベースライン(二重盲検期 にリスペリドン群の被験者は二重盲検期開始時、二重盲検期にプラセボ群の被験者は長期投与開 始時)から最終評価時(48 週又は中止時)の変化量(LOCF)は、-13.3±10.27(平均値±SD) であり、長期間維持されていた。この有効性の結果は、海外の第 III 相試験及び第 IV 相試験の 2 試験(RIS-USA-150 Part 2 及び RIS-AUT-4002)の結果と同様の傾向であった。

安全性について, JPN-01 試験の二重盲検期の有害事象発現割合は, リスペリドン群で 90.5% (21 例中 19 例), プラセボ群で 88.9% (18 例中 16 例) であった。リスペリドン群で高頻度にみ られた有害事象は, 傾眠 (リスペリドン群: 52.4%, プラセボ群: 11.1%), 食欲亢進 (23.8%, 0%), 体重増加 (19.0%, 0%) であった。リスペリドン群でみられた有害事象は, すべて軽度 又は中等度であり, 死亡に至った有害事象, 重篤な有害事象, 及び投与中止に至った有害事象は 認められなかった。

JPN-01 試験の長期投与期での有害事象発現割合は 97.1%(35 例中 34 例)であり,投与期間が 長くなるに従って有害事象発現割合が大きく増加することはなかった。発現した有害事象のうち 高度は1件のみでありその他すべて軽度又は中等度であった。投与期間が長くなるに従って発現 割合が高くなる事象はなく,死亡に至った有害事象は認められず,重篤な有害事象及び投与中止 に至った有害事象は各2例みられたがいずれも治験薬との因果関係は多分なし又は関連なしと評 価された。

この安全性の結果は、海外第 III 相及び第 IV 相試験の 3 試験(RIS-USA-150, RIS-CAN-23 及び RIS-AUT-4002)の併合解析結果と同様の傾向であり、また、成人の統合失調症患者における安全性プロファイルと類似しており既知の内容であった。

以上の試験成績より、小児期(5歳以上18歳未満)の自閉性障害に伴う易刺激性に対するリスペリドンの有効性が検証され、この有効性は長期にわたって維持されることが示された。また、 安全性に特筆すべき問題点はみられなかった。したがって、本剤は小児期の自閉性障害に伴う易 刺激性の治療に有用な薬剤であると判断した。なお、DSM-IV-TRにより定義される「自閉性障 害」は DSM-5への改訂により疾患定義が変更されたことを踏まえ、DSM-5に基づいて効能効果 を「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」と設定した。

1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量(案)

リスパダール錠 1mg, リスパダール錠 2mg, リスパダール細粒 1%

3

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より<u>開始し</u>、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<u>超</u>えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<u>体重 15kg 以上 20kg 未満の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に 分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけ て1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。

<u>体重 20kg 以上の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》 本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそ れがあるため、本剤とパリペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。

(錠剤のみの注意事項)

0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。

下線部は今回追加部分

リスパダール OD 錠 0.5mg, リスパダール OD 錠 1mg, リスパダール OD 錠 2mg

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より<u>開始し</u>、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<u>超</u>えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<u>体重 15kg 以上 20kg 未満の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に 分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけ て1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。

<u>体重 20kg 以上の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分 けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて 1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は 2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそ れがあるため、本剤とパリペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。

(OD 錠のみの注意事項)

 0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。
 2)本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は 唾液又は水で飲み込むこと。

下線部は今回追加部分

リスパダール内用液 1mg/mL

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg(1mL)1日2回より開始し、徐々に増量す

る。維持量は通常1日2~6mg(2~6mL)を原則として1日2回に分けて経口投与する。な

お、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mg(12mL)を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<u>体重 15kg 以上 20kg 未満の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mg(0.25mL)より開始し、4日目より1日0.5mg
 (0.5mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1
 週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mg(0.25mL)ずつ増量する。但し、1日量は1mg
 (1mL)を超えないこと。

<u>体重 20kg 以上の患者:</u>

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mg(0.5mL)より開始し、4日目より1日1mg
 (1mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1
 週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mg(0.5mL)ずつ増量する。但し、1日量は、体重
 20kg以上45kg未満の場合は2.5mg(2.5mL)、45kg以上の場合は3mg(3mL)を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそ れがあるため、本剤とパリペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。

下線部は今回追加部分

1.8.2.2 設定根拠

用法・用量は、下記の JPN-01 試験の用法・用量をもとに設定した。

JPN-01 試験の用法・用量 [治験実施計画書(改訂 INT-1) P. 27]

<u>体重 20 kg 未満:</u>

1日1回(夕) 0.25 mg/日から開始し、4日目に 0.5 mg/日(1回 0.25 mg, 1日 2回朝夕) へ増量 する。以降,規定来院時に 0.25 mg/日単位で増量する。1日最大用量は 1.0 mg/日とする。被験 者は、0.25 mg/日、0.5 mg/日、0.75 mg/日、1.0 mg/日のいずれかの用量を服薬する。なお、0.75 mg/日では、朝 0.25 mg、夕 0.5 mg とする。

<u>体重 20 kg 以上:</u>

1日1回(夕)0.5 mg/日から開始し、4日目に1.0 mg/日(1回0.5 mg,1日2回朝夕)へ増量する。以降,規定来院時に0.5 mg/日単位で増量する。1日最大用量は2.5 mg/日とする。なお、45 kg以上の被験者の1日最大用量は3.0 mg/日とする。被験者は、0.25 mg/日(有害事象に対する減量時のみ)、0.5 mg/日、1.0 mg/日、1.5 mg/日、2.0 mg/日、2.5 mg/日、3.0 mg/日(45 kg以上の被験者のみ)のいずれかの用量を服薬する。

上記の用法・用量で投与した結果,二重盲検期ではリスペリドン群で 85.7%の被験者が二重盲 検期を完了した。最頻用量の中央値は 2.000 mg/日(最小 0.25 mg/日,最大 3.00 mg/日)だった。 長期投与期ではリスペリドンを投与された被験者の 74.3%が長期投与期を完了した。最頻用量の 中央値は 1.500 mg/日(最小 0.50 mg/日,最大 3.00 mg/日)だった。

有効性に関しては、二重盲検期の ABC-J 易刺激性(興奮性) サブスケールスコアは投与開始2 週目から速やかな改善を示し(ベースライン平均値は28.2, 投与開始2週目で7.7減少),その 効果は二重盲検期の最終評価時まで維持された。長期投与期移行後、二重盲検期にプラセボを投 与された群は2週目に速やかな効果を示し、二重盲検期にリスペリドンを投与された群は二重盲 検期でみられた効果を維持された。両群ともに、長期投与期間中を通じて効果は維持された。

安全性に関しては、二重盲検期のリスペリドン群で死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った 有害事象はみられなかった。ほとんどの事象の重症度は軽度であり、高度な事象はみられなかっ た。1週ごとの発現時期別の有害事象では、投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる事 象はなかった。長期投与期では、死亡に至った有害事象、因果関係が可能性あり以上と評価され た重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はみられなかった。発現した有害事象のほとん どが軽度又は中等度であり、投与期間が長くなるに従って有害事象発現割合が大きく増加するこ とはなかった。

以上のように, JPN-01 試験の用法・用量で投与した結果,二重盲検期の有効性はプラセボに比べて有意な改善を検証でき,その有効性は長期間維持された。安全性に関しては特筆すべき問題 点もみられなかったことから,1.8.2.1項に示した用法・用量を設定することは妥当と考えた。

1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

リスパダール錠 1mg, リスパダール錠 2mg, リスパダール細粒 1%, リスパダール OD 錠 0.5mg, リスパダール OD 錠 1mg, リスパダール OD 錠 2mg, リスパダール内用液 1mg/mL の添

6

付文書(案)における「使用上の注意」について,現行添付文書(2015年3月改訂)からの変更 箇所及び設定根拠を以下に示す。

現行の使用上の注意	使用上の注意(案)	乳合拍物
(2015年3月改訂)	(下線部:追記)	設定恨拠
2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意	3) 本注意喚起
1) 投与初期、再投与時、増量時に	1) 投与初期、再投与時、増量時に	は、統合失調症の
α 交感神経遮断作用に基づく 起	α 交感神経遮断作用に基づく 起	承認申請時におけ
立性低血圧 があらわれることが	立性低血圧 があらわれることが	る国内臨床試験成
あるので、少量から徐々に増量	あるので、少量から徐々に増量	績での症状別改善
し、低血圧があらわれた場合は	し、低血圧があらわれた場合は	度において統合失
減量等、適切な処置を行うこ	減量等、適切な処置を行うこ	調症の陽性症状で
2 c	ک _و	ある興奮、誇大
2) 眠気、注意力・集中力・反射運	2) 眠気、注意力・集中力・反射運	性, 敵意の悪化率
動能力等の低下が起こることが	動能力等の低下が起こることが	が高かったことを
あるので、本剤投与中の患者に	あるので、本剤投与中の患者に	受け記載してお
は自動車の運転等危険を伴う機	は自動車の運転等危険を伴う機	り、自閉スペクト
械の操作に従事させないよう注	械の操作に従事させないよう注	ラム症に伴う易刺
意すること。	意すること。	激性を有する患者
3) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症	3) 統合失調症の患者においては、	には当てはまらな
状を悪化させる可能性があるの	興奮、誇大性、敵意等の陽性症	いことから、統合
で観察を十分に行い、悪化がみ	状を悪化させる可能性があるの	失調症の場合であ
られた場合には他の治療法に切	で観察を十分に行い、悪化がみ	ることを明記し
り替えるなど適切な処置を行う	られた場合には他の治療法に切	t.
	り替えるなど適切な処置を行う	, 20
4) 本剤の投与により、高血糖や糖		8) 小児期の患者
尿病の悪化があらわれ、糖尿病	4) 本剤の投与により、高血糖や糖	に対して長期に投
性ケトアシドーシス、糖尿病性	尿病の悪化があらわれ、糖尿病	与される場合、骨
昏睡に至ろことがあろので 本	性ケトアシドーシス 糖尿病性	成長や性成熟への
· 副投与中け □ 渴 多飲 多	昏睡に至ろことがあろので 本	影響などのリスク
尿 顕尿等の症状の発現に注音	割投与中け □湯 多飲 多	を踏まえ、安全性
オスとともに、特に糖尿病又け	尿	及び有効性の最適
その既往歴あろいけその危険因	するとともに 特に糖尿病又は	なバランスが得ら
子を有する患者についてけ血の	その既往歴あろいけその危険因	れるよう定期的に
#値の測定等の観察を十分に行	子を有する患者についてけー血	評価する必要があ
ること 「「植香投与」 「香大	#値の測定等の観察を十分に行	ることから、注意
か副作用1の項参昭]	うこと 「「「「「「「」」」」	· 喚起を追記した。
5) 低血糖があらわれることがある	か副作用」の項参昭]	
ので本剤投与中け脱力成	5) 低血糖があらわれることがある	
後食咸 冷汗 振戦 個 眠 音	ので本剤投与中け脱力感	
識暗害等の低血糖症状に注音す	後 句 成 冷 汗 振 術	
スとともに 血糖値の測定等の	識暗害等の低血糖症状に注音す	
御家を十分に行うこと 「「重	スとともに 血糖値の測定等の	
大か副作用」の項参昭	観察を十分に行うこと 「「重	
6) 本剤の投与に際し あらかじめ	大な副作用」の項参昭	
ト記 4) 及び 5) の副作用が発現	6) 本剤の投与に際し、あらかじめ	
する場合があることを患者及	上記4)及び5)の副作用が発用	見
びその家族に十分に説明し、高	する場合があることを、患者及	-
血糖症状(口渴、多飲、多尿	びその家族に十分に説明し、高	
· ···································	血糖症状(口渴、多飲、多尿	
感、倦怠感、冷汗、振戦、傾	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
眠、意識障害等)に注意し、こ	感、倦怠感、冷汗、振戦、傾	

現行の使用上の注意	使用上の注意(案)	きらちます
(2015年3月改訂)	(下線部:追記)	一 設定限拠
のような症状があらわれた場合	眠、意識障害等)に注意し、こ	
には、直ちに投与を中断し、医	のような症状があらわれた場合	
師の診察を受けるよう指導する	には、直ちに投与を中断し、医	
こと。[「慎重投与」、「重大	師の診察を受けるよう指導する	
な副作用」の項参照]	こと。[「慎重投与」、「重大	
7) 抗精神病薬において、肺塞栓	な副作用」の項参照]	
症、静脈血栓症等の血栓塞栓症	7) 抗精神病薬において、肺塞栓	
が報告されているので、不動状	症、静脈血栓症等の血栓塞栓症	
態、長期臥床、肥満、脱水状態	が報告されているので、不動状	
等の危険因子を有する患者に投	態、長期臥床、肥満、脱水状態	
与する場合には注意すること。	等の危険因子を有する患者に投	
[「重大な副作用」の項参照]	与する場合には注意すること。	
	[「重大な副作用」の項参照]	
	8) 小児期の自閉スペクトラム症に	
	伴う易刺激性に対して本剤を投	
	与する場合は、定期的に安全性	
	及び有効性を評価し、漫然と長	
	期にわたり投与しないこと。	
4. 副作用		小児期の自閉スペ
承認時及び再審査終了時における総	<統合失調症>	クトラム症に伴う
症例 4.625 例中、副作用(臨床検査	統合失調症患者を対象とした承認時	易刺激性を有する
値異常を含む)は1.445例	及び再審査終了時における総症例	患者における副作
(31.24%) 3.675 件に認められた。	4.625 例中、副作用(臨床検査値異常	用について、国内
その主なものはアカシジア 229 例	を含む)は1.445例(31.24%)3.675	臨床試験(JPN-01
(4.95%) 、不眠症 190 例	件に認められた。その主なものはア	試験)に基づき追
(4.11%)、振戦142例(3.07%)、	カシジア 229 例(4.95%)、不眠症	記した。
便秘 138 例(2.98%)、易刺激性 138	190 例(4.11%)、振戦 142 例	,,
例(2.98%)、傾眠 118 例	(3.07%)、便秘138例(2.98%)、	
(2.55%)、流涎過多117例	易刺激性 138 例(2.98%)、傾眠 118	
(2.53%)、不安110例(2.38%)、	例(2.55%)、流涎過多117例	
倦怠感 106 例(2.29%)、筋固縮 93	(2.53%)、不安 110 例(2.38%)、	
例(2.01%)であった。	倦怠感 106 例(2.29%)、筋固縮 93	
(以下略)	例(2.01%)であった。	
	<小児期の自閉スペクトラム症に伴	
	う易刺激性>	
	小児期の自閉性障害に伴う易刺激性	
	を有する患者を対象とした国内臨床	
	試験において、副作用(臨床検査値	
	異常を含む)は38例中32例	
	(84.2%)に認められた。その主な	
	ものは傾眠 24 例(63.2%)、体重増	
	加13例(34.2%)、食欲亢進10例	
	(26.3%)、高プロラクチン血症 4	
	例(10.5%)、不安3例(7.9%)、	
	よだれ3例(7.9%)、浮動性めまい	
	2例(5.3%)、便秘2例(5.3%)、	
	<u> 倦怠感 2 例(5.3%)であった。(承</u>	
	<u>認時)</u>	
	「重大な副作用」及び「その他の副	
	作用」の項における副作用の頻度に	
現行の使用上の注意 (2015年3月改訂)	使用上の注意(案) (下線部:追記)	設定根拠
---	--	---
	<u>ついては、統合失調症患者を対象と</u> <u>した結果に基づき算出した。</u> (以下略)	
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)。	7. 小児等への投与 統合失調症: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)。 小児期の自閉スペクトラム症に伴う 易刺激性:低出生体重児、新生児、 乳児、5歳未満の幼児に対する安全 性は確立していない(使用経験がな い)。	CCDS を参考に, 小児期の自閉スペ クトラム症に伴う 易刺とを有する 患者において,5 歳未したが確立し ていないことにつ いて注意喚起を追 記した。
【使用上の注意】上記以外の項目		変更なし

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-ベンズイソオキサゾール-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-4H-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



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資料について、本申請に係る内容を次ページより示す。

【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) ピペリジノ] 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	N N	CH ₂	CH2-N	>	N		Ē						
动能 · 効果	統合失調症	Ē			0		•						
用法・用量	通常,成 通常1日2 なお,年齢	 しにはリス 2~6 mg 冷,症状に	、ペリドン を原則と こより適宜	/と して 宜増ネ	して1回1 1日2回1 咸する。但	mg1目 に分け ⁻ しし, 1	日2回よ て経口投 日量は1	り始め, 後 与する。 L 2 mg を	余々に ^は こえな	曽量する。 いこと。	維持	量は	
劇薬等の指 定	毒 原体) 薬 錠中 の,1 剤及す	及びその 3mg 以下 1%以下を び 1mL 中 る内用剤?	製剤。但 を含有す 含有する 1mg以下 を除く。	し, る 転 を 合	1 劇 薬 ć	製剤で 3mg以 の,19 細粒剤 以下を	あって, 下を含有 6以下を 及び 1m 含有する	1 錠中 すするも 含有する L 中 1mg ら内用剤。	指定	原体・ 製剤	処方箋	製剤	
市販名及び	原体:リン												
有効成分・ 分量	製剤:リン リン リン リン リン リン リン リン	NRF: 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) リスパダールOD錠0.5mg(1錠中リスペリドン0.5mg含有) リスパダール OD錠1mg(1錠中リスペリドン1mg含有) リスパダール OD錠1mg(1錠中リスペリドン2mg含有)											
毒性	急性:LD	₅₀ (mg/kg)											
	動物種	性別	経口		静脈皮		支下						
	マウフ	3	82.1		29.7		_						
	マリス	4	63.1		26.9		_						
	ラット	8	113		34.3	1	172						
		<u> </u>	56.6		35.4	9	98.0						
	イヌ	<u> </u>	18.3		_	_							
		Ŷ	18.3		_		_						
	而有州												
	動物種	投与 期間	投与 経路	(m	投与量 ng/kg/日)	最大 (mg	最大無影響量 (mg/kg/日)		主な所見				
	ラット	3 カ月	経口	0.1 2.5	6, 0.63, , 10	0.63		 2.5 mg 昇, 3 少, R 加。休 復。 	g/kg 以 で体重 BC, H 薬期間	上で BUN 重増加量の fb, Ht の 中に全て	上減増回		
	イヌ	3カ月	経口	0.3	1, 1.25, 5	0.31		5 mg/l ルの上 でハプ 上昇。 復。	kg でリン 昇, 1.1 トグロビ 休薬期	/脂質, コレ 25 mg/kg」 ンの一過ヤ 間中に全	ぶ 上 ま の て 回		
	JE LU.												
	慢性	北と	机片		机七旦		昆卡布	中影鄉里	1			1	
	動物種	及子 期間	衣子 経路		校分里 (mø/kø/E	I)	取八型 (mg/	₩彩窨里 (kg/日)		主な所見			
	ラット	12 カ 月	経口 (混餌)	0.6 (m) 平:	0.63, 2.5, 10 (mg/100g 飼料 平均投与量と ♂:0.42, 1.7, 7		♂: 1.7 ○·2		体重: 制, の増; 層細	増加量の打 3で副腎重 加,皮質 胞の肥大。	印 宣量 束状		
	イヌ	12 カ 月	経口	0.3	1, 1.25, 5		0.31		1.25 m プトグ 質, : 昇。	mg/kg 以」 [*] ロヒ*ン,リン コレステロールの	ニで ^ハ /脂 9上		

副作用	副作用発現率 副作用の種類	420/723=58.1% 供数		
		11 224		
	アカシジア	126		
	振 戦	95		
	不 眠	87		
	筋硬直	85		
	流 涎	81 等		
会社	ヤンセンファーマ枝	朱式会社 原体:輸入	製剤:輸入・製造	

【追加】

山子石・加石											
構造式											
効能・効果	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性										
用法・用量	リスパダール錠1mg, 同錠2mg, 同細粒1%, 同OD錠0.5mg, 同OD錠1mg, 同OD錠2mg 体重15kg以上20kg未満の患者: 通常, リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し, 4日目より1日0.5mgを1日 2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが, 増量する場合は1週間以上の 間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し, 1日量は1mgを超えないこ と。 体重20kg以上の患者:										
	通常, リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し, 4日目より1日1mgを1日2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが, 増量する場合は1週間以上の 間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し, 1日量は, 体重20kg以上45kg 未満の場合は2.5mg, 45kg以上の場合は3mgを超えないこと。										
	 リスパダール内用液1mg/mL 本重15kg以上20kg未満の患者: 通常,リスペリドンとして1日1回0.25mg(0.25mL)より開始し、4日目より1日 0.5mg(0.5mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量 する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mg(0.25mL)ずつ増量する。 国し、1日量は1mg(1mL)を超えないこと。 体重20kg以上の患者: 通常,リスペリドンとして1日1回0.5mg(0.5mL)より開始し、4日目より1日1mg(1mL)を1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mg(0.5mL)ずつ増量する。但し、1 日量は,体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg(2.5mL),45kg以上の場合は3mg(3mL)を超えないこと。 										
劇薬笔の指定	(Shill) 2 lin l v c c o										
市販名及び有効											
成分・分量											
毒性											
	幼若動物										
	動物種投与投与量無毒性量動物種期間経路(mg/kg/日)(mg/kg/日)										
	ラット (開始時 12日齢) 39日 経口 0.04, 0.16, 0.63 0.63 浅速呼吸,筋攣縮 1.25, 2.5→1.25 - -										
	イヌ 40週 経口 0.31, 1.25, 5 1.25 大腿骨発育抑制,性成熟 遅延,血中テストステロン(♂)及 びプロゲステロン(♀)の低下。										
副作用	副作用発現率(臨床検査値異常変動を含む) 32 例/38 例=84.2% [国内第 III 相試験(RIS-AUT-JPN-01 試験)]										
	副作用の種類例数臨床検査値異常の種類例数傾眠24体重増加13食欲亢進10 $\gamma - \mathcal{I} \mathcal{V} \mathcal{I} \mathcal{I} \mathcal{I} \mathcal{I} \mathcal{I} \mathcal{I} \mathcal{I} I$										
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
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			r	. <u></u>	1	1
	該当資料なし						
4.2.1.2 副2				L		l	4
	該当資料なし						
4.2.1.3 安全	<u> と性薬理試験</u>				-		
	該当資料なし						
4.2.1.4 薬フ	〕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 分枝	<u>所法及びバリデーション報告書</u>			1		1	т
	該当資料なし						
4.2.2.2 吸り	2			-		-	
	該当資料なし						
4.2.2.3 分布	5						
	該当資料なし						
4.2.2.4 代謝							

-

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										
4.2.2.5 排剂			1	1	1						
	該当資料なし										
4.2.2.6 薬物	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	り他の薬物動態試験	·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·								
	該当資料なし										
4.2.3 毒性試	験		-	•							
4.2.3.1 単[<u> </u>		1	 I	1	 T	 T				
	該当資料なし										
4.2.3.2 反行	复投与毒性試験	·	·	•	·		·				
4. 2. 3. 2. 1	Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Range Finding Study in the Rat	al.			海外	ヤンセンファーマ 社内資料 T0X6568	参考資料				
4. 2. 3. 2. 2	Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in the Rat	al.			海外	ヤンセンファーマ 社内資料 T0X6569	評価資料				
4. 2. 3. 2. 3	Juvenile Toxicity Study in the Rat	al.			海外	ヤンセンファーマ 社内資料 T0X8429	評価資料				

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
4. 2. 3. 2. 4	Risperidone Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Juvenile (Recently Weaned) Beagle Dogs for 40 Weeks followed by a 12 Week Recovery Period	al.	~		海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX8145	評価資料
4.2.3.3 遺信	云毒性試験	·			•		•
4. 2. 3. 3. 1	In Vitro 試験			ī			
	該当資料なし						
4. 2. 3. 3. 2	<u>In Vivo</u> 試験						
	該当資料なし						
4.2.3.4 が/	し原性試験						
4. 2. 3. 4. 1	長期がん原性試験	I	I	Γ	T	Γ	1
	該当資料なし						
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 生死	直発生毒性試験						
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						

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. 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	ち試験	I	1	1	1	
	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 局前	所刺激性試験						
	該当資料なし						
4.2.3.7 そ(の他の毒性試験						
4. 2. 3. 7. 1	抗原性試験		. <u>.</u>	1		1	1
	該当資料なし						
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		1	1	1	1	
	該当資料なし						
4. 2. 3. 7. 4	依存性試験		1	1	1	1	1
	該当資料なし						
4. 2. 3. 7. 5	代謝物の毒性試験						

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
	該当資料なし						
4. 2. 3. 7. 6	不純物の毒性試験		1	1	1	1	1
	該当資料なし						
4. 2. 3. 7. 7	その他の試験						
	該当資料なし						
4.3 参考文献	-	•	•	•	•		•
4.3.1 薬理試	験	1	1	1	r –	1	
4. 3. 1. 1	Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. Res Dev Disabil. 2006; 27: 254-89.	Kristen SL et al	_	_	-	掲載項番号及び参考文 献番号: 2.4.5 1)	_
4. 3. 1. 2	The serotonin 5-HT _{2A} receptor subtype does not mediate apomorphine-induced aggressive behaviour in male Wistar rats. Pharmacol Biochem Behav. 2000; 67: 339-43.	Skrebuhhova- Malmros T et al	_	_	_	掲載項番号及び参考文 献番号: 2.4.5 2)	_
4. 3. 1. 3	Effects of dopamine- and serotonin-related compounds on methamphetamine-induced self- injurious behavior in mice. J Pharmacol Sci. 2004; 96: 459-64.	Mori T et al	_	_	_	掲載項番号及び参考文 献番号: 2.4.5 3)	_
4. 3. 1. 4	Risperidone exerts potent anti-aggressive effects in a developmentally immature animal model of escalated aggression. Biol Psychiatry. 2007; 62: 218-25.	Ricci LA et al	_	_	_	掲載項番号及び参考文 献番号: 2.4.5 4)	_
4. 3. 1. 5	Risperidone reduction of amphetamine- induced self-injurious behavior in mice. Neuropharmacology. 2004; 46: 700-8.	Wagner GC et al	_	_	_	掲載項番号及び参考文 献番号: 2.4.5 5)	_

S

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
4.3.2 薬物動	態試験						
	該当資料なし						
4.3.3 毒性試	験						
	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	揭載誌	評価資料 • 参考資料
5.2 全臨床試験	灸一覧表						
5.3 臨床試験幸							
5.3.1 生物楽							
5.3.1.1 //-	「オアペイフヒリテイ(BA)試験報告書	1		1	I		
	該ヨ貝科はし 加計験及びた物学的同葉析(RE) 試験報告書						
J. J. 1. Z LL#	XDA 訊級及び工物子的问守任(DL)訊級報口音 該当咨判か				<u> </u>		
5313 In					1		
	該当資料なし						
5.3.1.4 生物	物学的及び理化学的分析法検討報告書	•		•	•	•	
5. 3. 1. 4. 1	Validation of a method for the determination of risperidone and 9-OH- risperidone in human heparin plasma.	, et al	(報告日)		海外	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 試験番号:PRA-NL- SML-1565/JJP169EL- 141693-B	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.	et al	●●●●. (報告日)	J&JPRD社	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 試験番号:FK3447	参考資料
5. 3. 1. 4. 3	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human urine.	al, et	●●●. (報告日)	J&JPRD社	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 試験番号:FK3867	参考資料
5. 3. 1. 4. 4	Determination of risperidone and 9- hydroxyrisperidone (R76477) in plasma by radioimmunoassay.	et al	(報告日)	J&JPRD社	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 資料番号:N76562	参考資料
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 血勢	發蛋白結合試験報告書						
	該当資料なし						
<u>5.3.2.2 /// f</u>	「謝火い楽物相互作用試験報告書 」	1		1	1		
5323 Ath 0	該ヨ貝科なし トトレン (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1)			1			
	<u>、ここ上1110112円、1200012000112000000000000000000</u>						

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
5.3.3 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	T	r	1		1	
5. 3. 3. 1. 1	Open-Label Study to Compare the Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Risperidone in Japanese and Caucasian Healthy Subjects.				海外	J&JPRD, a division of Janssen Pharmaceutica N.V.社 内資料 試験番号:RIS-P01- 101	参考資料
5.3.3.2 患者	者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		1	1			
5. 3. 3. 2. 1	Determination of the Pharmacokinetics and Safety of Risperidone at Steady State in Children and Adolescents 5 to Less Than 18 Years of Age	E. Tully, et al		Multicenter in the United States	海外	J&JPRD, a division of Janssen Pharmaceutica N.V.社 内資料 試験番号:RIS-USA- 160	参考資料
5. 3. 3. 2. 2	Pharmacokinetics and Safety of Risperidone in Autistic Children After a Single Oral Dose of Risperidone				海外	J&JPRD, L.L.C. a division of Janssen Pharmaceutica N.V.社 内資料 試験番号:RIS-BEL-21	参考資料
5. 3. 3. 2. 3	Clinical Pharmacokinetic Report RIS-USA- 150 Part 1, 2 & 3 A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone in Children and Adolescents With Autistic Disorder and An Open-Label Continuation study Followed by a Double- Blind, Placebo-Controlled Discontinuation.	Drug Development	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●	J&JPRD社	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 資料番号:EDMS-PSDB- 3745647:2.0	参考資料
5.3.3.3内	因性要因を検討したPK試験報告書						
E 0 0 4 H	該当資料なし						
0. 3. 3. 4 91	<u>Δ111安凶を快討しに「N訊駅報古書</u> ┃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	揭載誌	評価資料 • 参考資料	
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5. 3. 3. 5. 1	Population pharmacokinetics of Risperdal [®] in pediatrics, including children and adolescents with Autistic disorder - R064766 (Risperidone)-	Global Clinical Pharmacokineti cs & Clinical Pharmacology, Advanced PK/PD M&S	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	J&JPRD社	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 資料番号:EDMS-PSDB- 3800953:2.0	参考資料	
5. 3. 3. 5. 2	MBDD Population Analysis Report Population Pharmacokinetics of Risperidone: Comparison Between Model Predictions and Observations for RIS-AUT- JPN-01.	MBDD	(報告日)	J&JPRD社	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 資料番号:EDMS-ERI- 102513534:1.0	評価資料	
5.3.4 臨床薬	力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康	康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	1	1	1	-			
	該当資料なし またし ス DD=>EA TA くのK / DD=>EA TA + +							
5.3.4.2 息7	5におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		F	1		[
525 右动州	該ヨ貝科なし ひパロ会析計除祝生者							
535171011	及び女主に説験報告書 書する演広症に関する比較対昭試験報告書							
5. 3. 5. 1. 1	自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年の 被験者に対するリスペリドンの有効性及び安全 性の評価:プラセボ対照二重盲検比較及び非盲 検長期投与試験	—————————————————————————————————————	2012. 08. 2014. 10.	多施設共同試験 日本	国内	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 試験番号:RIS-AUT- JPN-01	評価資料	
5. 3. 5. 1. 2	A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone in Children and Adolescents With Autistic Disorder	al, et		Multicenter in the United States	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 試験番号:RIS-USA- 150 Part 1 (RUPP Part 1)	参考資料	
5. 3. 5. 1. 3	An Open-Label Continuation Study of Risperidone in Children and Adolescents With Autistic Disorder Followed by a Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation	al, et		Multicenter in the United States	海外	J&JPRD, L.L.C. 社内資料 試験番号:RIS-USA- 150 Part 2/3	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	揭載誌	評価資料 • 参考資料
5. 3. 5. 1. 4	Efficacy and Safety of Risperidone in the Treatment of Children With Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders: A Canadian, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	, et al		Multicenter in Canada	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 試験番号:RIS-CAN-23	参考資料
5. 3. 5. 1. 5	Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents With Autistic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety, Followed by an Open- Label Extension Study of Safety	, et al		Multicenter in the United States	海外	J&JPRD社内資料 試験番号:RIS-AUT- 4002	参考資料
5.3.5.2 非方	对照試験報告書	1				1	
5. 3. 5. 2. 1	Risperidone in the Treatment of Children With Autistic Disorder: an Open Pilot Study	al , et		Multicenter in Belgium	海外	J&JPRD, L.L.C. a division of Janssen Pharmaceutica N.V.社 内資料 試験番号:RIS-BEL-22	参考資料
5.3.5.3 複数	牧の試験成績を併せて解析した報告書	-		1			
5. 3. 5. 3. 1	Pharmacokinetic Analysis Report Graphical cross-study comparison between Japanese and non-Japanese children and adolescents on the plasma concentrations of active moiety from studies after multiple dose of risperidone.	Clinical Pharmacology, Quantitative Science Division, R&D	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●	ヤンセンファーマ株 式会社社	国内	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 資料番号:EDMS-ERI- 102513533:1.0	評価資料
5.3.5.4 その	り他の試験報告書	I	Γ	I		I	Γ
5. 3. 5. 4. 1	The Long-Term Safety and Efficacy of Risperdal [®] in Conduct Disorder in Mild, Moderate and Borderline Mentally Retarded Children Aged 5 to 14 Years. Final Report	et al		Multicenter, multinational	海外	J&JPRD, L.L.C. a division of Janssen Pharmaceutica N.V.社 内資料 試験番号:RIS-INT-41	参考資料
5. 3. 5. 4. 2	Risperidone in the Treatment of Children and Adolescents With Conduct and Other Disruptive Behavior Disorders - An Open- Label Follow-Up Trial of RIS-INT-79	al , et		Multicenter, multinational	海外	J&JPRD, L.L.C.社内資 料 試験番号:RIS-INT-84	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	
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5. 3. 6. 1	Risperidone Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Period covered:	_		_	海外	Janssen Research & Development, LLC社内 資料	参考資料	
5. 3. 6. 2	市販後に報告された重篤な有害事象一覧	-		-	海外	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料	参考資料	
5. 3. 6. 3	Risperidone Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Period covered:	_		_	海外	Janssen Research & Development, LLC社内 資料	参考資料	
5.3.7 患者デ	ーター覧表及び症例記録					•		
5.3.7.1 用量	<u> </u>	性の検証試験の	症例一覧表					
5. 3. 7. 1. 1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例 記録 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	-	2012. 08. —~ 2014. 10. —	多施設共同試験 日本	国内	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 試験番号:RIS-AUT- JPN-01	評価資料	
5.3.7.2 実材	も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					
5. 3. 7. 2. 1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例 記録 副作用が観察された症例の一覧表	-	2012. 08. ~ 2014. 10. 	多施設共同試験 日本	国内	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 試験番号:RIS-AUT- JPN-01	評価資料	
5.3.7.3 実材	<u> 超された全ての臨床試験において重篤な有害事象</u>	が観察された症	例の一覧表					
5. 3. 7. 3. 1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例 記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	2012. 08. 2 ~ 2014. 10.	多施設共同試験 日本	国内	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 試験番号:RIS-AUT- JPN-01	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
	5.3.7.4 実旅	も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				
	5. 3. 7. 4. 1	5.3.5.1.1に関する患者データー覧表及び症例 記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	2012. 08. 2 ~ 2014. 10.	多施設共同試験 日本	国内	ヤンセンファーマ株式 会社社内資料 試験番号:RIS-AUT- JPN-01	評価資料
	5.3.7.5 実旅	も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				
		該当資料なし						
5.4 参考文献								
	5. 4. 1	参考文献	_	-	_	-	参考文献一覧表及び参 考文献を添付	参考資料