

再審査報告書

令和3年4月6日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	<u>①リスペダール錠 1 mg</u> <u>②リスペダール錠 2 mg</u> <u>③リスペダール錠 3mg</u> <u>④リスペダール細粒 1%</u> <u>⑤リスペダール OD錠 0.5 mg</u> <u>⑥リスペダール OD錠 1 mg</u> <u>⑦リスペダール OD錠 2 mg</u> <u>⑧リスペダール内用液 1 mg/mL</u>
有効成分名	リスペリドン
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
承認の効能・効果	1. 統合失調症 2. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
承認の用法・用量	<p>1. 統合失調症</p> <p>①～⑦（錠、細粒、OD錠）通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg 1日2回より開始し、徐々に增量する。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。ただし、1日量は12mgを超えないこと。</p> <p>⑧（内用液）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、徐々に增量する。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。ただし、1日量は12mg（12mL）を超えないこと。</p> <p>2. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性</p> <p>①、②、④～⑦（錠、細粒、OD錠）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、增量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ增量する。ただし、1日量は1mgを超えないこと。</u></p> <p>①、②、④～⑦（錠、細粒、OD錠）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、增量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ增量する。ただし、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。</u></p>

	<p><u>⑧（内用液）体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者：</u></p> <p><u>通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg (0.25 mL) より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg (0.5 mL) 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、增量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg (0.25 mL) ずつ增量する。ただし、1 日量は 1 mg (1 mL) を超えないこと。</u></p> <p><u>⑧（内用液）体重 20 kg 以上の患者：</u></p> <p><u>通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg (0.5 mL) より開始し、4 日目より 1 日 1 mg (1 mL) 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、增量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg (0.5 mL) ずつ增量する。ただし、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg (2.5 mL) 、45 kg 以上の場合は 3 mg (3 mL) を超えないこと。</u></p>
承認年月日	<p>1. ①②④ 平成 8 年 4 月 16 日 ①②④ 平成 13 年 11 月 16 日 (用法用量の変更) ⑧ 平成 14 年 3 月 28 日 (剤型追加) ③ 平成 14 年 12 月 16 日 (剤型追加) ⑥⑦ 平成 19 年 3 月 15 日 (剤型追加) ⑤ 平成 21 年 7 月 13 日 (剤型追加)</p> <p>2. ①②④⑤⑥⑦⑧ 平成 28 年 2 月 29 日 (効能追加)</p>
再審査期間	<p>1. ①②④ 6 年 (平成 8 年 4 月 16 日～平成 14 年 4 月 15 日) ①②④ (用法用量の変更) 1. の残余期間 (平成 13 年 11 月 16 日～平成 14 年 4 月 15 日) ⑧ (剤型追加) 1. の残余期間 (平成 14 年 3 月 28 日～平成 14 年 4 月 15 日)</p> <p>2. ①②④⑤⑥⑦⑧ 4 年 (平成 28 年 2 月 29 日～令和 2 年 2 月 28 日)</p>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。
備考	・平成16年4月6日薬食審査発第0406005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、及び薬食安発第0406001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、効能・効果を「精神分裂病」から「統合失調症」へ変更した(平成17年2月4日)。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

承認条件に基づき策定された、リスペダール錠 1 mg、同錠 2 mg、同細粒 1%、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg、同内用液 1 mg/mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・悪性症候群 ・錐体外路症状/遅発性ジスキネジア ・麻痺性イレウス ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) ・肝機能障害/黄疸 ・横紋筋融解症 ・不整脈 ・脳血管障害 ・高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡 ・低血糖 ・無顆粒球症/白血球減少 ・静脈血栓塞栓症 ・持続勃起症 	<ul style="list-style-type: none"> ・QT 延長 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下における有効性 		

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児期における自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における医療従事者向け適正使用資材の作成と提供(適正使用ガイド) ・小児期における自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における患者及びその家族向け適正使用資材の作成と提供（「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」でリスペダールを服用される方とご家族の方へ）

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す特定使用成績調査が実施された。

表3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の確認
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害/黄疸、横紋筋融解症、不整脈、脳血管障害、高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡、低血糖、無顆粒球症/白血球減少、静脈血栓塞栓症、持続勃起症、QT延長
有効性に関する検討事項	日常診療下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児期（5歳以上18歳未満）の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を有する患者で初めて本剤による治療を開始した患者
実施期間	平成28年6月～令和元年10月
目標症例数	330例
観察期間	本剤の投与開始日から12カ月
実施施設数	65施設
収集症例数	330例
安全性解析対象症例数	321例
有効性解析対象症例数	299例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け適正使用資材の作成と提供（適正使用ガイド）の概要

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における医療従事者向け適正使用資材の作成と提供（適正使用ガイド）	
目的	安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対し周知する
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害/黄疸、横紋筋融解症、不整脈、脳血管障害、高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡、低血糖、無顆粒球症/白血球減少、静脈血栓塞栓症、持続勃起症、QT延長
具体的な方法	承認後、医薬情報担当者が医療従事者に資材を提供し、説明する。
実施期間	平成28年2月～継続中
備考	

表5 患者及びその家族向け適正使用資材の作成と提供の概要

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における患者及びその家族向け適正使用資材の作成と提供（「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」でリスパダールを服用される方とご家族の方へ）	
目的	本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について患者の理解を促すため
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害/黄疸、横紋筋融解症、不整脈、脳血管障害、高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡、低血糖、無顆粒球症/白血球減少、静脈血栓塞栓症、持続勃起症、QT延長
具体的な方法	承認後、医薬情報担当者が医療従事者に資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成28年2月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

4.1.1 特定使用成績調査

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、それぞれ表6のとおりであった。

本調査の副作用発現割合は 23.1% (74/321 例) で、発現した主な副作用（発現割合 1.0%以上）は、傾眠 5.6% (18/321 例)、体重増加 4.4% (14/321 例)、高プロラクチン血症 2.5% (8/321 例)、激越及び鎮静が各 1.6% (5/321 例) であった。このうち重篤な副作用は 5 例 (1.6%) に認められ、その内訳は自閉症スペクトラム障害、てんかん、痙攣発作、恶心及び性器出血が各 1 例であった〔転帰は恶心 1 件（未回復）を除き、回復あるいは軽快であった〕。本調査の副作用発現割合は、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性（本適応症）の承認時までの国内第Ⅲ相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）における副作用発現割合 84.2% (32/38 例) より高くななく、発現した副作用の種類は同様であり、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	321 例	
	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
悪性症候群	0	0
錐体外路症状／遅発性ジスキネジア	0	2 (0.6)
麻痺性イレウス	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）	0	0
肝機能障害／黄疸	0	1 (0.3)
横紋筋融解症	0	0
不整脈	0	0
脳血管障害	0	0
高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス／糖尿病性昏睡	0	0
低血糖	0	0
無顆粒球症／白血球減少	0	0
静脈血栓塞栓症	0	0
持続勃起症	0	0
重要な潜在的リスク		
QT 延長	0	0

MedDRA/J version 22.1

下記リスクの定義において、基本語をPT、器官別大分類をSOC、標準検索式をSMQ、高位グループ用語をHGLT、高位語をHLTとし、「MedDRA」の記載は省略する。

- ・悪性症候群：SMQ悪性症候群（狭域）に包含されるPT
- ・錐体外路症状／遅発性ジスキネジア：SMQアカシジア（狭域・広域）、ジスキネジア（狭域・広域）、ジストニア（狭域・広域）、パーキンソン様事象（狭域・広域）に包含されるPT、PT舌の麻痺、ミオトニー、筋拘縮、ミオクローヌス、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、項部硬直、眉間反射異常、本態性振戦、企図振戦
- ・麻痺性イレウス：SMQ消化管の閉塞（狭域）に包含されるPT
- ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：PT 抗利尿ホルモン不適合分泌
- ・肝機能障害／黄疸：SMQ肝臓関連臨床検査、徵候および症状（狭域）、肝臓に起因する胆汁うつ滞および黄疸（狭域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）に包含されるPT
- ・横紋筋融解症：PT横紋筋融解症

- ・不整脈：SMQ 上室性頻脈性不整脈（狭域）、心室性頻脈性不整脈（狭域）、非特異的不整脈用語（狭域）、非特異的頻脈性不整脈用語（狭域）に包含されるPT
- ・脳血管障害：SMQ虚血性中枢神経系血管障害（狭域）、出血性中枢神経系血管障害（狭域）に包含されるPT
- ・高血糖／糖尿病性ケトアシドーシス／糖尿病性昏睡：SMQ高血糖/糖尿病の発症（狭域）に包含されるPT
- ・低血糖：SMQ 低血糖（狭域）に包含されるPT
- ・無顆粒球症／白血球減少：SMQ無顆粒球症（狭域）に包含されるPT、HLT好中球減少症、白血球減少症NEC、PT杆状核好中球数減少、顆粒球数減少、好中球数減少、白血球数減少、杆状核好中球百分率減少、好中球百分率減少、白血球検査異常
- ・静脈血栓塞栓症：SMQ塞栓および血栓（狭域）、血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）、静脈の塞栓および血栓（狭域）に包含されるPT
- ・持続勃起症：PT 勃起増強、持続勃起症
- ・QT延長：SMQ トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）に包含されるPT、PT 心室性期外収縮

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤9例10件、既知²⁾・重篤9例10件、未知・非重篤31例35件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は40例45件であり、主な副作用³⁾は表7のとおりであった。いずれも件数が少なく、情報が不十分で本剤との関連性を評価するのは難しく、原疾患、患者要因や環境要因又は他剤の投与などの本剤以外の関与も考えられる事象であったことから、現時点で新たな安全対策の必要性はないと考えた。今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	40	45	9	10	31	35
血液およびリンパ系障害	1	1	1	1	0	0
非定型溶血性尿毒症症候群	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	4	4	1	1	3	3
肥満	3	3	0	0	3	3
栄養補給障害	1	1	1	1	0	0
精神障害	15	15	3	3	12	12
攻撃性	2	2	0	0	2	2
故意の自傷行為	1	1	1	1	0	0
落ち着きのなさ	2	2	0	0	2	2
自閉症スペクトラム障害	2	2	2	2	0	0
神経系障害	4	4	1	1	3	3
部分発作	1	1	1	1	0	0
眼障害	4	4	1	1	3	3
注視麻痺	1	1	1	1	0	0
血管障害	3	3	0	0	3	3
蒼白	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	1	1	1	1	0	0
光線過敏性反応	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	2	2	0	0	2	2
多尿	2	2	0	0	2	2
生殖系および乳房障害	2	2	1	1	1	1
性器出血	1	1	1	1	0	0
外科および内科処置	1	1	1	1	0	0
抜歯	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 22.1

1) 添付文書の記載から予測できない副作用

2) 添付文書の記載から予測できる副作用

3) 副作用の発現件数が総数で2件以上あるいは重篤な副作用が1件以上発現した事象をまとめた

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

5.1.1 Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)

CGI-I は、病状の改善度に関する評価スケールである。担当医師が投与開始時と比較して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、軽度悪化、中等度悪化及び著明悪化の 7 段階の臨床症状の変化を総合的に評価した。著明改善、中等度改善及び軽度改善の症例を改善例とし、改善率を算出した。

CGI-I の推移は表 8 のとおりであった。有効性解析対象症例 299 例の全例で最終評価時における CGI-I が評価され、最終評価時において改善と評価された症例の割合(改善率)は 84.6% (253/299 例) であった。

表 8 CGI-I の推移

評価時期	症例数	改善症例数			不变 症例数	悪化症例数			判定不能 症例数	改善率
		著明	中等度	軽度		軽度	中等度	著明		
投与 2 カ月後	242	26	70	116	23	7	0	0	0	87.6%
投与 3 カ月後	221	33	86	74	19	8	1	0	0	87.3%
投与 6 カ月後	207	20	79	89	10	8	1	0	0	90.8%
投与 12 カ月後	175	27	75	65	6	2	0	0	0	95.4%
最終評価時	299	42	103	108	36	8	2	0	0	84.6%

5.1.2 Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-J) サブスケール

ABC-J は、異常行動に関する 58 項目からなる評価スケールである。各項目は 4 段階「0：問題なし」、「1：問題行動の程度は軽い」、「2：問題行動の程度は中等度」、「3：問題行動の程度は著しい」でスコア化され、興奮性 (15 項目)、無気力 (16 項目)、常同行動 (7 項目)、多動 (16 項目) 及び不適切な言語 (4 項目) の 5 つのサブスケールで、担当医師が保護者等からの情報に基づいて評価した。

ABC-J サブスケール（興奮性）の推移は表 9 のとおりであった。有効性解析対象症例 299 例のうち、198 例で投与開始時と最終評価時の評価が得られた。サブスケール（興奮性）においては、本調査の投与開始から最終評価時の変化量は、 -8.69 ± 9.06 であり、承認時までの国内長期投与試験 (RIS-AUT-JPN-01 試験) の変化量 -13.3 ± 10.27 (プラセボ／本剤群 -11.4 ± 10.70 、本剤／本剤群 -15.1 ± 9.81) (CTD2.7.3 表 2.7.3-付録 39) と比べて小さかったものの、本調査の最終評価時のスコアは 14.10 ± 9.41 であり、国内長期投与試験の最終評価時のスコア 13.1 ± 9.24 と同程度まで低下した。

表9 ABC-J 興奮性サブスケールスコアの推移

症例数	198
評価時期	サブスケールスコア
投与開始時 ^{※1}	22.79±10.07
投与 2 カ月後 ^{※1}	17.15±9.30
投与 12 カ月後 ^{※1}	13.88±9.25
最終評価時 ^{※1}	14.10±9.41
変化量 ^{※2}	-8.69±9.06

^{※1} 平均値±標準偏差^{※2} 投与開始時から最終評価時の変化量（平均値±標準偏差）

以上のとおり、本調査において本剤の有効性プロファイルに影響を与える特筆すべき事項はなかったことから、本剤の有効性に留意すべき事項はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、表10に示す外国の措置報告3件及び研究報告12件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① カナダ規制当局による睡眠時無呼吸のリスクを強調したラベル改訂の勧告（平成28年8月） ② 米国規制当局による特に高齢患者における「転倒」を警告に追加する改訂（平成28年11月） ③ シンガポール保健科学府による、リスペリドン経口剤の認知症高齢者への適応の制限に関する添付文書改訂予定の公表（平成29年3月）
研究報告	① パーキンソン病患者における抗精神病薬使用時の死亡リスクを検討した研究報告（平成28年7月） ② ラットを用いた胎仔に対する影響及び出生児に対する影響を解析した研究報告（平成28年7月） ③ ラット胎盤における病理組織学的特徴への影響を評価した研究報告（平成28年9月） ④ 先天性奇形全体のリスク及び心奇形と妊娠早期3カ月間の抗精神病薬曝露との関連性について検討した研究報告（平成28年9月） ⑤ 抗精神病薬と未治療群で心筋梗塞の発現率を比較した観察研究報告（平成28年10月） ⑥ 日本のアルツハイマー病患者における長期及び新規抗精神病薬の死亡リスクについての研究報告（平成28年12月） ⑦ 緩和ケア中の谵妄に伴う苦痛症状をターゲットとし、リスペリドン/ハロペリドールとプラセボの効果を比較した研究報告（平成28年12月） ⑧ 抗精神病薬の使用の頻度若しくは特定の抗精神病薬が肺炎による入院や死亡リスクの関連性を検討した研究報告（平成29年2月） ⑨ リスペリドンの出生前曝露の胎仔ラット海馬への影響、及び幼若期仔ラットにおける当該影響に関連する機能的変化について調査した研究報告（平成29年2月） ⑩ 妊娠中にオランザピン、クエチアピン、リスペリドンを投与した場合の出生児の学習能力に与える影響について、ハロペリドールを比較対照としたラットを用

	いて検討した研究報告（平成 29 年 6 月） ⑪ 妊娠マウスに対しバルノクタミド、リスペリドン、オランザピンを投与し、催奇形性について比較分析を行った研究報告（平成 29 年 6 月） ⑫ マウスを用いて、レトロウィルスによる ErbB2、HRas の導入、又は Wnt-1 のトランスジェニック発現により誘発した乳腺腫瘍形成に対する数種の抗精神病薬の影響を調査した研究報告（平成 30 年 7 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要ないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象の効能効果等に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上