

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成[一部2018(2019更新版)に準拠]

劇薬
処方箋医薬品※

抗精神病剤

日本薬局方 リスペリドン錠

リスパダール®錠 1mg

リスパダール®錠 2mg

リスパダール®錠 3mg

リスペリドン口腔内崩壊錠

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

日本薬局方 リスペリドン細粒

リスパダール®細粒 1%

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® Tablets & OD Tablets & Fine Granules & Oral Solution

※注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	形	フィルムコーティング錠	OD錠		細粒	内用液	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* ※注意－医師等の処方箋により使用すること						
規格・含量	1錠中 1mg、2mg	1錠中 3mg	1錠中 0.5mg	1錠中 1mg、2mg	1g中 10mg	1mL中 1mg	
一般名	和名：リスペリドン（JAN） 洋名：risperidone（JAN、INN）						
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	承認	1996年 4月16日	2002年12月16日	2009年 7月13日	2007年 3月15日	1996年 4月16日	2002年 3月28日
		※		※	※	※	※
	※製造販売一部変更承認年月日：2016年2月29日(効能・効果及び用法・用量追加)						
	収載	1996年 6月14日	2003年 7月 4日	2009年11月13日	2007年 7月 6日	1996年 6月14日	2002年 6月14日
	発売	1996年 6月14日	2003年10月 8日	2009年11月24日	2007年 7月 6日	1996年 6月14日	2002年 7月29日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社						
医薬情報担当者の連絡先							
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資料請求：0120-118-512 (土・日・祝日・会社休日を除く) 医療関係者向けサイト：https://www.janssenpro.jp						

本IFは2024年10月改訂(第4版)の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	24
4. 分布	24
5. 代謝	25
6. 排泄	26
7. トランスポーターに関する情報	26
8. 透析等による除去率	26

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. 相互作用	30
8. 副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
10. 過量投与	47
11. 適用上の注意	47
12. その他の注意	48
IX. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
2. 毒性試験	51
X. 管理的事項に関する項目	53
1. 規制区分	53
2. 有効期間又は使用期限	53
3. 貯法・保存条件	53
4. 薬剤取扱い上の注意点	53
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
14. 再審査期間	55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	56
17. 保険給付上の注意	56
XI. 文献	57
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備考	65
その他の関連資料	65

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

抗精神病薬ハロペリドール、ブロムペリドール等のブチロフェノン系薬剤は、統合失調症の薬物療法として合成・開発されてきた¹⁾。その後、ラットでの研究において抗精神病薬により誘発されるカタレプシーをセロトニン拮抗薬が減弱させることが報告され²⁾、さらに、選択的なセロトニン5-HT₂受容体拮抗作用薬をドパミンD₂受容体拮抗作用を主作用とする従来の抗精神病薬に併用したところ、陰性症状の改善、ドパミンD₂受容体拮抗薬の副作用である錐体外路症状の減弱がみられることが確認された³⁾。そこで単一化合物でドパミンD₂受容体拮抗作用とセロトニン5-HT₂受容体拮抗作用を有し、ハロペリドールと同様に強い抗精神病作用を示すとともに、錐体外路系の副作用が少なく、陰性症状に対しても有効な新しい抗精神病薬の開発が開始された。その結果、従来の抗精神病薬とは構造の異なるベンズイソオキサゾール骨格を有する新規化合物リスパダール[®]（商品名：リスパダール[®]）が1984年に合成された。リスパダール[®]は薬理学的な特性からセロトニン・ドパミン・アンタゴニスト（SDA）と呼ばれている。

統合失調症を対象に、本邦において1988年より第Ⅰ相試験、1989年より第Ⅱ相試験、1991年より第Ⅲ相試験が実施され、有用性が確認されるに至り、リスパダール[®]錠1mg、2mg、細粒1%の製造承認を1996年4月に取得した。その後リスパダール[®]錠1mgと生物学的同等性が確認されたリスパダール[®]内用液1mg/mLの輸入承認を2002年3月に取得し、続いて、リスパダール[®]錠3mgの輸入承認を2002年12月に取得した。その後、より服薬コンプライアンスの向上を目指し、リスパダール[®]OD錠1mg、2mgの製造販売承認を2007年3月に取得し、リスパダール[®]OD錠0.5mgの製造販売承認を2009年7月に取得した。

また、米国においてリスパダール[®]は「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応を取得しているが、本邦では適応外で使用されているのが現状であった⁴⁾。当該状況を踏まえ、「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する本剤の医療上の必要性は高いと評価されたため、自閉性障害に伴う易刺激性を有する日本人小児及び青年患者を対象に本邦において2012年より第Ⅲ相試験が実施された。本試験で小児期の自閉性障害に伴う易刺激性に対する有効性及び安全性が確認されるに至り、「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」への効能又は効果、用法及び用量追加にかかわる製造販売承認事項一部変更承認を2016年2月に取得した。

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。

^{*}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）

全ての効能又は効果について再審査が終了し、統合失調症に関しては2008年2月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に関しては2021年6月に医薬品、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、との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ベンズイソオキサゾール骨格を有する抗精神病薬SDA（セロトニン・ドパミン・アンタゴニスト）である。
(P.2、P.19)
2. 統合失調症の幻覚及び妄想等の陽性症状と共に、感情的引きこもり及び情動鈍麻等の陰性症状も改善する。(P.13)
3. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する有効性が確認されている。(P.13～16)
4. 錠、OD錠、細粒、内用液と個々の状況に応じた剤形選択が可能である。(P.5)
5. 重大な副作用として悪性症候群、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、肺塞栓症、深部静脈血栓症、持続勃起症が報告されている。
なお、主な副作用として、食欲不振、不眠症、不安、アカシジア、振戦、構音障害、傾眠、めまい・ふらつき、流涎過多、便秘、悪心、嘔吐、筋固縮、月経障害、易刺激性、倦怠感、口渇が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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[®]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[®]細粒1%
リスパダール[®]内用液1mg/mL

(2) 洋名

RISPERDAL[®] Tablets 1mg, 2mg, 3mg
RISPERDAL[®] OD Tablets 0.5mg, 1mg, 2mg
RISPERDAL[®] Fine Granules 1%
RISPERDAL[®] Oral Solution 1mg/mL

(3) 名称の由来

一般名であるリスペリドンより命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リスペリドン（JAN）

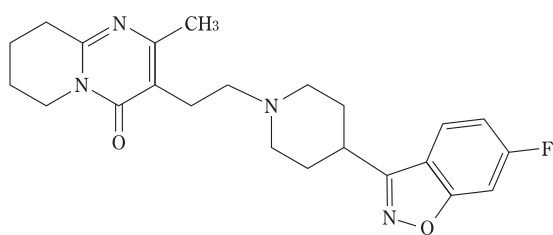
(2) 洋名（命名法）

risperidone（JAN, INN）

(3) ステム

抗精神病薬、リスペリドン誘導体：-peridone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₂

分子量：410.48

5. 化学名（命名法）

3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：R64766

7. CAS登録番号

106266-06-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)
酢酸 (100)	13～20 (やや溶けやすい)
メタノール	32～37 (やや溶けにくい)
エタノール (99.5)	71 (やや溶けにくい)
2-ブタノン	86～107 (溶けにくい)
2-プロパノール	2000 (極めて溶けにくい)
ジエチルエーテル	1100～1800 (極めて溶けにくい)
水	10000以上 (ほとんど溶けない)

(3) 吸湿性

相対湿度が12～93%、温度25℃に14日間保存したところ、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：169～173℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ = 8.24 pKa₂ = 3.11

(6) 分配係数

有機相／水相	分配係数
1-オクタノール／pH2.2 クエン酸－リン酸緩衝液	1.28×10^{-2}
1-オクタノール／pH4.1 クエン酸－リン酸緩衝液	1.46×10^{-1}
1-オクタノール／pH6.1 クエン酸－リン酸緩衝液	9.58
1-オクタノール／pH8.0 クエン酸－リン酸緩衝液	5.55×10^2
1-オクタノール／pH9.9 ホウ酸－水酸化ナトリウム緩衝液	1.10×10^3

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

リスベリドンの極大吸収波長とモル吸光係数

溶 媒	吸収の極大 (λ max)	モル吸光係数 (ε)
2-プロパノール溶液	237nm	12000
	280nm	10600
	285nm	10100

2. 有効成分の各種条件下における安定性

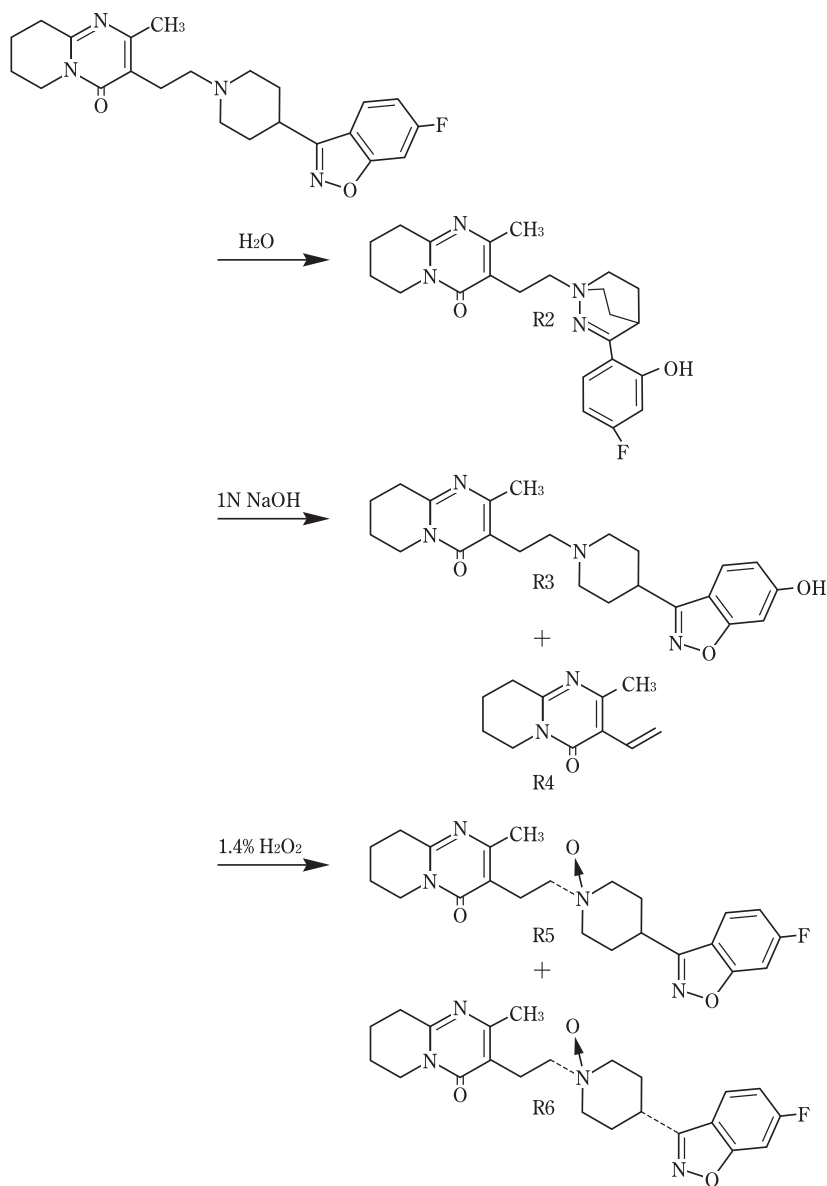
各種条件下における安定性

試験項目	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	40℃	暗所	無色ガラス瓶 開放	2, 4, 6ヵ月	変化なし
		60℃			1, 2, 3ヵ月	
	湿度	25℃	暗所	無色ガラス瓶 開放	2, 4, 6ヵ月	変化なし
		40℃	暗所			
	光	室温	白色蛍光灯 (1000Lux)	シャーレ ラップ	1, 2, 3ヵ月	変化なし
長期保存試験	室温	—	暗所	無色ガラス瓶	6, 12, 18, 24, 30, 36ヵ月	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、乾燥減量、含量

強制分解による生成物

- ・水懸濁液中（pH=8.5、100℃、12時間）でR2が認められた。
- ・アルカリ懸濁液中（1N NaOH、100℃、24時間）でR3、R4を生成した。
- ・1.4%過酸化水素水中（pH=7.9、60℃、1時間）でR5、R6を生成した。



3. 有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応（第3アミンの反応）

本品に、クエン酸・酢酸試液を加え加熱するとき、液は暗赤色を呈する。

(2) 紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：233～239nm、277～281nm及び283～287nm

4. 有効成分の定量法

0.1N過塩素酸による非水滴定法（電位差滴定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- リスパダール[®]錠1mg : 1錠中日局リスペリドンに1mg含有する白色の割線入りフィルムコーティング錠
- リスパダール[®]錠2mg : 1錠中日局リスペリドンに2mg含有する白色のフィルムコーティング錠
- リスパダール[®]錠3mg : 1錠中日局リスペリドンに3mg含有する白色のフィルムコーティング錠
- リスパダール[®]OD錠0.5mg : 1錠中リスペリドンに0.5mg含有する白色の素錠（口腔内崩壊錠）
- リスパダール[®]OD錠1mg : 1錠中リスペリドンに1mg含有する白色の割線入り素錠（口腔内崩壊錠）
- リスパダール[®]OD錠2mg : 1錠中リスペリドンに2mg含有する白色の素錠（口腔内崩壊錠）

	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	表面	裏面	断面			
錠1mg				6.6	3.1	0.10
錠2mg				7.1	3.8	0.13
錠3mg				8.1	4.3	0.20
OD錠0.5mg				5.0	2.0	0.05
OD錠1mg				6.5	2.4	0.10
OD錠2mg				7.0	2.8	0.13

リスパダール[®]細粒1% : 1g中日局リスペリドンに10mg含有する白色の細粒剤

リスパダール[®]内用液1mg/mL : 1mL中日局リスペリドン1mgを含有する無色澄明の液

〔製剤上の特徴〕

錠 : 原薬の苦味を防ぐ目的でフィルムコーティング錠とした。

OD錠 : 原薬の苦味を防ぐ目的で打錠用顆粒にコーティングする形で保持させた。

細粒 : 原薬の苦味を防ぐ目的でマトリックスの中に原薬を保持させた。

(2) 製剤の物性

＜錠＞崩壊性 : 20分以内

＜OD錠＞崩壊性 : 2分以内（日局崩壊試験法6.09（水））

＜細粒＞粒度分布 : 日局 散剤の粒度の規定に適合する。

安息角 : 約40°

(3) 識別コード

錠1mg : JK101、錠2mg : JK102、錠3mg : JK103

OD錠0.5mg : JP113、OD錠1mg : JP107、OD錠2mg : JP108

内用液0.5mL分包品 : JP104、1mL分包品 : JP105、2mL分包品 : JP106、3mL分包品 : JP109

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

＜内用液＞pH : 2.0～4.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

錠 : 1錠中に日局リスペリドンに1mg又は2mg又は3mgを含有する。

OD錠 : 1錠中にリスペリドンに0.5mg又は1mg又は2mgを含有する。

細粒 : 1g中に日局リスペリドンに10mg含有する。

内用液 : 1mL中に日局リスペリドン1mgを含有する。

(2) 添加物

錠：添加物として乳糖水和物（賦形剤）、トウモロコシデンプン（賦形剤）、結晶セルロース（賦形剤）、ヒプロメロース（結合剤、コーティング剤）、ラウリル硫酸ナトリウム（分散剤）、軽質無水ケイ酸（滑沢剤）、ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）、酸化チタン（コーティング剤）、タルク（コーティング剤）、プロピレングリコール（コーティング剤）、マクロゴール6000（コーティング剤）、カルナウバロウ（光沢化剤）を含有する。

OD錠：添加物として無水リン酸水素カルシウム（賦形剤）、結晶セルロース（賦形剤）、カルメロース（崩壊剤）、カルメロースカルシウム（崩壊剤）、アセスルファムカリウム（甘味剤）、ハッカ油（矯味剤）、含水二酸化ケイ素（吸着剤）、ステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）、ヒプロメロース（製造途中の造粒時におけるコーティング剤）を含有する。

細粒：添加物として乳糖水和物（賦形剤）、ヒプロメロース（結合剤）、軽質無水ケイ酸（滑沢剤）を含有する。

内用液：添加物として酒石酸（溶解補助剤）、安息香酸（保存剤）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）を含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

錠1mg、2mgの各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験 (1mg錠)	温度	40℃、暗所	無色ガラス瓶 (開放)	2、4、6ヵ月	変化なし
		60℃、暗所		1、2、3ヵ月	1ヵ月間保存した結果、外観の微黄白色変化が認められ、3ヵ月保存後HPLCにて未知物質が認められたが、他の項目には変化を認めず安定であった。
	湿度	25℃、75%RH、暗所	無色ガラス瓶 (開放)	2、4、6ヵ月	変化なし
		40℃、75%RH、暗所			6ヵ月間保存した結果、未知物質がわずかに認められたが、他の項目には変化を認めなかった。
	光	室温、白色蛍光灯 (1000Lux)	シャーレ ラップ	1、2、3ヵ月	変化なし
長期保存試験 (1mg錠)		25℃、暗所	PTP包装	2、4、6、12、 18、24、30、 36ヵ月	類縁物質のわずかな増加が認められたが、他の項目には変化を認めず安定であった。
加速試験 (1、2mg錠)		40℃、75%RH、 暗所	PTP包装	2、4、6ヵ月	6ヵ月間保存した結果、類縁物質のわずかな増加が認められたが、他の項目には変化を認めず安定であった。

測定項目：性状、溶出試験、類縁物質、乾燥減量、リスペリドン含量

錠3mgの各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	50℃	シャーレ（開放）	1、2、3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃、90%RH	シャーレ（開放）	2、4、6ヵ月	
	光	25℃、 D ₆₅ ランプ（1000Lux）	PTP包装、ポリエチレン瓶（密栓）、 シャーレ（開放、遮光）	3、6、9週	
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP包装、ポリエチレン瓶（密栓）	3、6、9、12、18、 24、30、36ヵ月	
加速試験		40℃、75%RH	PTP包装、ポリエチレン瓶（密栓）	2、4、6ヵ月	

測定項目：性状、溶出試験、類縁物質、乾燥減量、リスペリドン含量（長期保存試験及び加速試験の試験開始時及び終了時のみ実施）

OD錠0.5mgの各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	アルミ袋入り PTP包装	1、3、6ヵ月	わずかに類縁物質の増加と硬度の低下が認められたが、いずれの項目も顕著な変化はなく安定であった。
		ポリエチレン瓶 (密栓)		

測定項目：性状、色差、崩壊試験、溶出試験、類縁物質、乾燥減量、確認試験、リスペリドン含量、硬度

OD錠1、2mgの各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60℃	シャーレ（開放）	2、4、6週	6週でわずかな類縁物質の増加と硬度の低下、錠剤表面のざらつきに伴い色差のわずかな変化が認められたが、その他の項目には変化が認められず安定であった。
	湿度	25℃、75%RH	シャーレ（開放）	2、4週	わずかに硬度が低下したが、その他の項目に変化は認められなかった。
	光	25℃ D ₆₅ ランプ (1000Lux)	シャーレ（開放）	10、17日	変化なし
長期保存試験		25℃、60%RH	アルミ袋入り PTP包装	2、6、9、12、 18、24、30、 36ヵ月	類縁物質のわずかな増加と色差のわずかな変化が認められたが、他の試験項目には変化を認めず安定であった。
			ポリエチレン瓶 (密栓)		
加速試験		40℃、75%RH	アルミ袋入り PTP包装	1、3、6ヵ月	わずかな類縁物質の増加と硬度の低下が認められたが、その他の項目には変化が認められず安定であった。
			ポリエチレン瓶 (密栓)		
			PTP包装	1、3、6ヵ月	1ヵ月の保存による変化は認められなかったが、3ヵ月で色差の増加、硬度の低下及び乾燥減量の増加が経時的に観察された。

測定項目：性状、色差、溶出試験、類縁物質、乾燥減量、確認試験、リスペリドン含量

内用液の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態		保存期間	結果
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶（密栓）、正立及び横倒し		1、2、3ヵ月	変化なし ^{注1)}
		60℃	褐色ガラス瓶（密栓）、正立及び横倒し		0.5、1、2ヵ月	変化なし ^{注1)}
	光	25℃、 D ₆₅ ランプ（1000Lux）	褐色ガラス瓶（密栓）、正立及び横倒し		0.5、1、2ヵ月	変化なし ^{注1)}
長期保存試験		25℃、60%RH	褐色ガラス瓶（密栓）、正立及び横倒し		3、6、9、12、18、 24、30、36ヵ月	変化なし ^{注1)}
加速試験		40℃、75%RH	瓶包装品	褐色ガラス瓶（密栓）、 正立及び横倒し	2、4、6ヵ月	変化なし ^{注1)}
			分包品	アルミラミネートフィルム 分包包装	2、3、6ヵ月	変化なし ^{注2)}

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、微生物限度試験、リスペリドン及び保存剤含量

注1) 確認試験及び微生物限度試験は試験開始時及び終了時のみ実施。

注2) 微生物限度試験は未実施。

細粒剤の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60℃、暗所	ポリエチレン瓶 (開放)	1、2、3ヵ月	1ヵ月間保存した結果、含量の低下及び類縁物質のわずかな増加が認められたが、他の項目には変化を認めなかった。
	湿度	25℃、75%RH、 暗所	ポリエチレン瓶 (開放)	2、4、6ヵ月	6ヵ月間保存した結果、類縁物質のわずかな増加が認められたが、他の項目には変化が認められず安定であった。
		40℃、75%RH、 暗所			6ヵ月間保存した結果、外観の微黄白色変化が認められたが、他の項目には変化を認めなかった。
	光	室温、 白色蛍光灯 (8000Lux)	シャーレ (ラップ)	5、10、15日	変化なし
長期保存試験		25℃、暗所	ポリエチレン瓶	3、6、9、12、15、 18、24、30、36ヵ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH、 暗所	ポリエチレン瓶	2、4、6ヵ月	変化なし

測定項目：性状、溶出試験、類縁物質、乾燥減量、リスペリドン含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

7. 溶出性

錠・細粒

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数100rpm

試験液 水

結果：30分間で75%以上溶出する。

OD錠

方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数50rpm

試験液 水

結果：1mg錠 30分間で75%以上溶出する。2mg錠 30分間で85%以上溶出する。

8. 生物学的試験法

内用液

微生物限度試験

日局カンテン平板混釈法により試験を行う。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

錠・細粒

(1) 紫外可視吸光度測定法、(2) 液体クロマトグラフ法を準用する（3mg錠は（1）のみ）。

OD錠

液体クロマトグラフ法を準用する。

内用液

(1) 紫外可視吸光度測定法、(2) 液体クロマトグラフ法を準用する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

錠・細粒

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（10 μ m）

移動相：pH7.8のリン酸塩緩衝液・メタノール・アセトニトリル混液（43：32：25）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

OD錠

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（3.5 μ m）

移動相：アセトニトリル混液／トリフルオロ酢酸／アンモニア水

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

内用液

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（3 μ m）

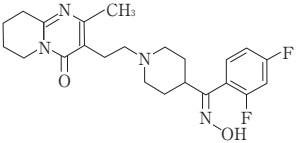
移動相：0.5%酢酸アンモニウム試液／アセトニトリル混液（78：22）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

略号	化学名（一般名）	構造式	由来
R1	(<i>E</i>)-3-[2-[4-[(2,4-difluorophenyl) (hydroxyimino) methyl] piperidino]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4 <i>H</i> -pyrido [1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one		副生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<錠、細粒>

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

<OD錠、内用液>

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

5. 効能又は効果に関連する注意

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

5.1 原則として5歳以上18歳未満の患者に使用すること。

2. 用法及び用量

1) 統合失調症

<錠、OD錠、細粒>

通常、成人にはリスパリドンとして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。

<内用液>

通常、成人にはリスパリドンとして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

<錠、OD錠、細粒>

体重15kg以上20kg未満の患者

通常、リスパリドンとして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、リスパリドンとして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。

<内用液>

体重15kg以上20kg未満の患者

通常、リスパリドンとして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、リスパリドンとして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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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む経口製剤との併用は、避けること。

〈錠剤〉〈OD錠〉

7.2 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

<「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」承認時>

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
RIS-AUT-JPN-01 試験 ^{15), 95)}	第Ⅲ相	日本人小児/青年 (5~18歳未満)の 自閉性障害患者 39例	○	○	○	二重盲検期（8週間）： 多施設、二重盲検、ランダム化、可変用量、並行群間比較、プラセボ対照 長期投与期（48週間）： 多施設、非盲検、可変用量、継続投与

○：評価資料

(2) 臨床効果

〈統合失調症〉（錠1mg・2mg・細粒承認時）^{5) ~14)}

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、有効性評価対象症例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〉^{15), 95)}

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次表の通りであり、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）。

**二重盲検期（8週間）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（FAS^{注4)}、LOCF）**

投与群	評価 例数	ABC-J興奮性 サブスケールスコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
					最小二乗平均値の群間差 [95%信頼区間]	P値
プラセボ群	18	27.5±5.26	24.7±9.47	-2.8±6.62	—	—
本剤群	21	28.2±6.36	18.5±10.57	-9.7±7.29	-7.1 [-11.6, -2.6]	0.0030

平均値±標準偏差

a) 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通りであった。

**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
ベースラインからの変化量（FAS、OC^{注5)}）**

	プラセボ群からの移行例		本剤群からの移行例	
	ABC-J興奮性 サブスケールスコア	ベースラインから の変化量	ABC-J興奮性 サブスケールスコア	ベースラインから 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)
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）	13.1±8.31 (17)	-11.4±10.70 (17)	13.0±10.28 (18)	-6.8±9.70 (18)

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）

(3) 臨床薬理試験¹⁶⁾

健康成人男子6例を対象として、本剤0.25～2mgを単回投与した結果、2mg投与群の1例に軽度の起立性低血圧が認められたが、その他0.25～2mg単回投与では臨床上特に問題となる所見は認められなかった。なお、起立性低血圧が認められた被験者は投与前の血圧が低く、このことも起立性低血圧の発現に影響を与えたものと考えられた。

健康成人男子6例に本剤1mgを7日間投与した結果、血圧、心拍数、体温、呼吸数、心電図、プロラクチン以外の内分泌学的検査、生理学的検査、心理作業検査では反復投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

(4) 探索的試験⁷⁾

統合失調症患者83例を対象とし、初回は1mgを2分割し、2日目以降は投与量を漸増し、1日量1～10mgを1日1～2分割して経口投与することを原則（但し、担当医師の判断により最高15mg/日まで投与可能）として統合失調症に対する有効性と安全性を検討した。

本剤は統合失調症に対し、1～15mg/日を1日2回に分割経口投与することにより、中等度改善以上67%と高い臨床効果が認められ、おおよその至適用量は4～6mg/日と考えられた。

一方、従来の抗精神病薬における報告に比べて錐体外路症状の副作用は少なかった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁸⁾

統合失調症患者193例を対象に本剤の至適用量設定試験を実施した。初回投与量を2mg（2分割投与）とし、2日日以降は2～15mgを原則として経口投与した。最初の5週間までは至適用量の検索期間とし、増減方法は原則として1週ごとに1日量2mgの幅で行うこととした。その後の3週間は用量を一定とした。

その結果、担当医師による至適用量は1～12mg/日に幅広く分布していたが全体の80%以上は2～8mg/日に分布していた。

一般臨床試験 PANSS*試験⁹⁾

統合失調症入院患者24例を対象に本剤1日2～10mgを2回に分けて8週間経口投与し、新しい精神症状評価尺度であるPANSSを用いて、本剤の統合失調症に対する有効性と安全性を検討した。

陽性尺度のトータルスコア（平均値±標準誤差）は、本剤投与前16.2±4.9、本剤投与後14.5±5.7であり、投与前に比べて投与後で有意な改善が認められた（ $P<0.01$ 、Wilcoxon signed rank test）。陽性尺度の項目別スコアでは、投与前後のスコアの検定により、妄想で有意な改善効果が認められた（ $P<0.05$ 、Wilcoxon signed rank test）。

陰性尺度のトータルスコア（平均値±標準誤差）は、本剤投与前27.6±5.3、本剤投与後24.8±5.8であり、投与前に比べて投与後で有意な改善が認められた（ $P<0.001$ 、Wilcoxon signed rank test）。陰性尺度の項目別スコアでは、投与前後のスコアの検定により、情動の平板化と受動性／意欲低下による社会的引きこもりに有意な改善効果が認められた（各 $P<0.001$ 、Wilcoxon signed rank test）。

*PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale（陽性・陰性症状評価尺度）

陽性尺度7項目、陰性尺度7項目及び総合精神病理評価尺度16項目の計30項目からなる精神症状評価尺度で1987年、S. Kayらによって作成された。PANSSの特徴は、統合失調症の状態像を総合的に偏りなく把握できること、さらに各症状の程度が客観的に評価されるよう精神病理評価尺度に明確な基準が設けられていることにある。

日本語訳：山田寛、ほか；陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）マニュアル、星和書店

注意）本剤の「統合失調症」に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量：通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より開始し、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) 比較試験

国内第Ⅲ相試験（RIS-AUT-JPN-01試験）^{15), 95)}

試験デザイン	8週間のランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験、それに続く48週間の非盲検長期投与試験
主目的	自閉性障害に伴う易刺激性を有する日本人小児及び青年患者を対象に、異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）興奮性サブスケールスコアを用いて、二重盲検期における本剤の有効性をプラセボと比較検証する。二重盲検期及び長期投与期における本剤の安全性を評価する。
対象	自閉性障害に伴う易刺激性を有する日本人小児及び青年患者 ＜二重盲検期＞ 39例 ＜長期投与期＞ 35例
主な登録基準	＜二重盲検期＞ ・DSM-IV-TRで自閉性障害の診断基準を満たす5～18歳未満の男性及び女性患者 ・自閉性障害と診断された患者のうち、CGI-Sスコアが4以上、かつ、ABC-J興奮性サブスケールスコアが18点以上、更に、田中ビネー知能検査又は新版K式発達検査等で精神年齢又は発達年齢が18ヵ月超、又はウェクスラーの知能検査（WPPSI知能検査又はWISC-Ⅲ知能検査、WISC-IV知能検査）等でFIQが35以上の患者 ＜長期投与期の移行＞ ・二重盲検期を完了した患者又は二重盲検期4週後（来院6）以降において、治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分*を理由に継続が困難と判断した患者 *効果不十分：3週後（来院5）以降の規定来院時におけるCGI-Cでの2回連続した中程度の悪化以上と定義

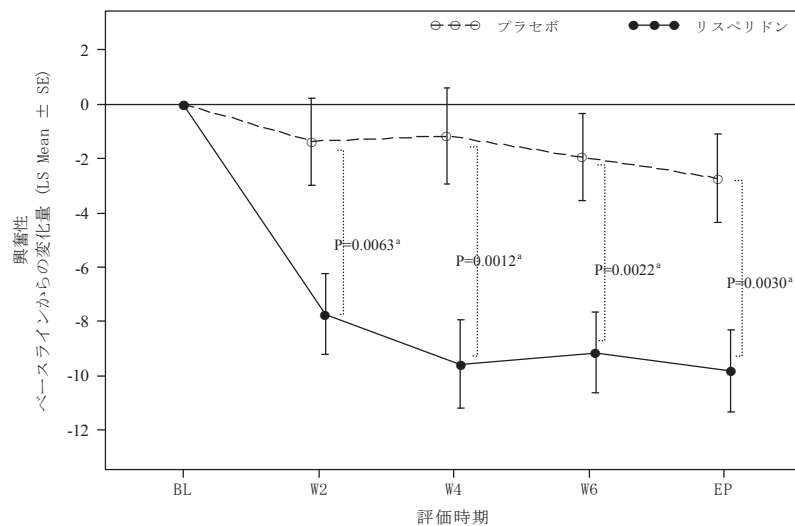
主な除外基準	<二重盲検期> ・DSM-IV-TRに規定される精神疾患（統合失調症、双極性障害、その他の精神疾患*）の既往又は合併症のある患者、特定不能の広汎性発達障害、アスペルガー障害、レット障害、小児的破壊性障害、薬物依存の患者 ＊原則としてDSM-IV-TRにおいて第I軸に分類される精神疾患 ・スクリーニング時及びベースライン時の体重が15kg未満の患者 ・ベースライン時から前14日以内に向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、中枢神経刺激薬、非中枢神経刺激薬、リチウム）を使用した患者。過去にリスペリドンを使用したことがある患者の場合、臨床試験や臨床研究等で有効性評価が確認された患者、又はベースラインから前90日以内に使用したことがある患者 <長期投与期の移行> ・治験責任医師又は治験分担医師が長期投与期への移行に対して不適格と判断した患者
投与方法	<二重盲検期> 本剤又はプラセボのいずれかを投与した。投与量は、各来院時の体重に基づき、以下の通りとした。 <u>体重20kg未満：</u> 1日1回（夕）0.25mg/日から開始し、4日目に0.5mg/日（1回0.25mg、1日2回朝夕）へ増量した。以降、規定来院時に0.25mg/日単位で増量した。1日最大用量は1.0mg/日とした。患者は、0.25mg/日、0.5mg/日、0.75mg/日、1.0mg/日のいずれかの用量を服薬した。なお、0.75mg/日では、朝0.25mg、夕0.5mgとした。 <u>体重20kg以上：</u> 1日1回（夕）0.5mg/日から開始し、4日目に1.0mg/日（1回0.5mg、1日2回朝夕）へ増量した。以降、規定来院時に0.5mg/日単位で増量した。1日最大用量は2.5mg/日とした。なお、45kg以上の患者の1日最大用量は3.0mg/日とした。患者は、0.25mg/日（有害事象に対する減量時のみ）、0.5mg/日、1.0mg/日、1.5mg/日、2.0mg/日、2.5mg/日、3.0mg/日（45kg以上の患者のみ）のいずれかの用量を服薬した。 <長期投与期> 全ての患者に本剤を投与した。投与量は、二重盲検期と同様とした。 有害事象の発現により減量する場合は、漸減を必須とせず、下限0.25mg/日まで減量可能とした。 プラセボ/リスペリドン群：二重盲検期にプラセボ、長期投与期に本剤を投与した患者 リスペリドン/リスペリドン群：二重盲検期及び長期投与期のいずれも本剤を投与した患者
主要評価項目	二重盲検期の最終評価時（8週後又は中止時）におけるABC-J興奮性サブスケールスコアの二重盲検期開始時（ベースライン）からの変化量
副次評価項目	二重盲検期及び長期投与期の各評価時における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
有効性評価	<二重盲検期> 主要評価項目：「V-3-（2）臨床効果 <小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>」の項参照 副次評価項目： 各評価時における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の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差 [95%信頼区間] は、2週後－6.4 [－10.8；－1.9]、4週後－8.4 [－13.3；－3.5]、6週後－7.2 [－11.6；－2.8] 及び最終評価時（8週後又は中止時）－7.1 [－11.6；－2.6] であり、プラセボ群に比べて本剤群での統計学的に有意な改善は2週後（P=0.0063、共分散分析、多重性の調整なし）の早期からみられ、4週以降も維持された。

ABC-J興奮性サブスケールスコアの記述統計量；
FAS（二重盲検期）

	プラセボ						本剤						プラセボとの差	
	患者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	患者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE) ^a	P値 ^a
二重盲検期														
BLスコア	18	27.5	5.26	27.5	18	41	21	28.2	6.36	29.0	15	42		
2週LOCFスコア	18	26.1	7.75	26.5	9	41	21	20.5	10.09	20.0	0	42		
BLからの変化量	18	-1.4	4.07	0.0	-9	5	21	-7.7	8.33	-5.0	-34	1	-7.7 (1.49)	-6.4 (2.19) [-10.8; -1.9] 0.0063
4週LOCFスコア	18	26.3	8.70	28.0	12	43	21	18.7	10.78	18.0	1	41		
BLからの変化量	18	-1.2	5.92	-0.5	-11	11	21	-9.5	8.42	-8.0	-34	1	-9.6 (1.63)	-8.4 (2.40) [-13.3; -3.5] 0.0012
6週LOCFスコア	18	25.4	9.69	27.0	6	43	21	19.2	10.36	19.0	1	41		
BLからの変化量	18	-2.1	6.51	-1.0	-14	9	21	-9.0	7.18	-9.0	-23	3	-9.1 (1.48)	-7.2 (2.18) [-11.6; -2.8] 0.0022
最終評価時スコア	18	24.7	9.47	26.0	6	43	21	18.5	10.57	18.0	0	41		
BLからの変化量	18	-2.8	6.62	-2.5	-15	9	21	-9.7	7.29	-11.0	-25	2	-9.8 (1.51)	-7.1 (2.23) [-11.6; -2.6] 0.0030

a 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（ANCOVA）モデルを用いて算出した

BL：ベースライン、FAS：Full analysis set（最大の解析対象集団）、LOCF：Last-observation-carried-forward、LS Mean：最小二乗平均、SE：標準誤差



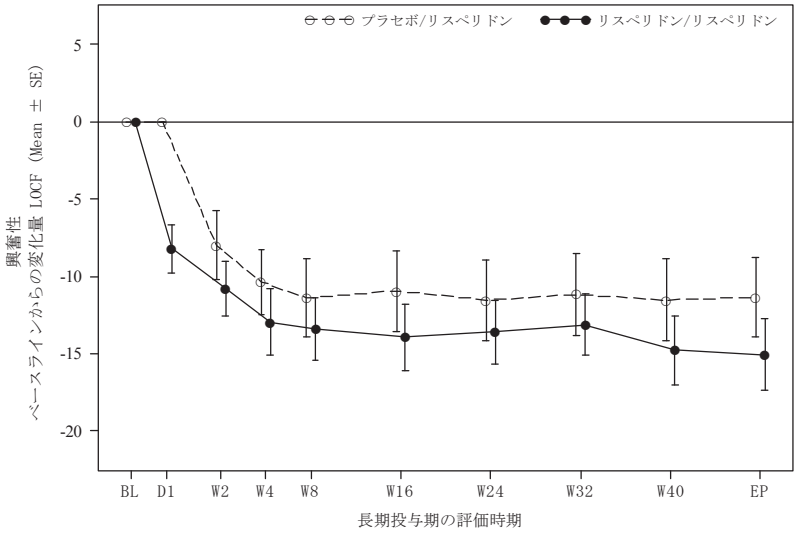
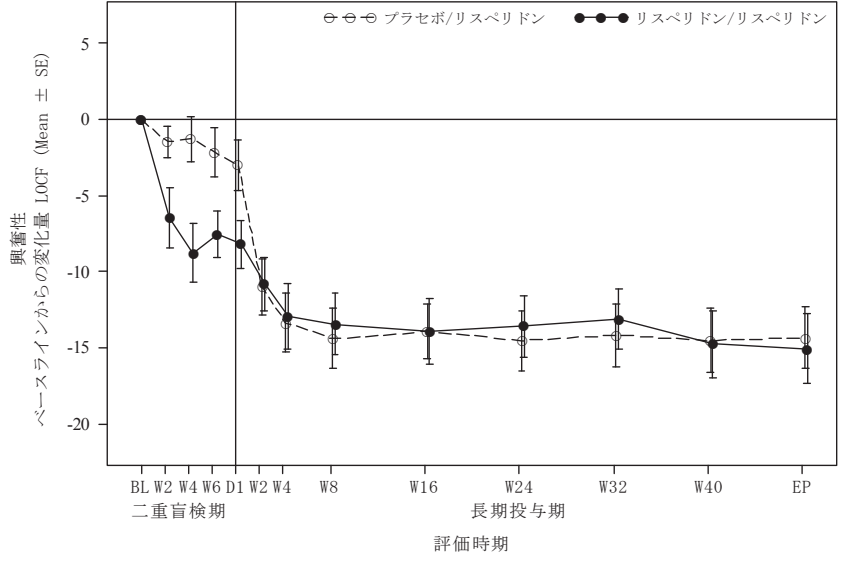
a 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

ABC-J興奮性サブスケールスコアの平均変化量
(LOCF)；FAS（二重盲検期）

<長期投与期>

副次評価項目：

本剤投与開始時をベースラインとして、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、プラセボ/リスペリドン群及びリスペリドン/リスペリドン群ともに長期投与期の8週後まで改善が認められ、その後、長期投与期の終了時まで改善は維持された。全リスペリドン群での最終評価時における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の平均値（標準偏差）は-13.3（10.27）[プラセボ/リスペリドン群-11.4（10.70）、リスペリドン/リスペリドン群-15.1（9.81）]であった。

有効性評価	 長期投与期の評価時期 プラセボ/リスペリドン群は長期投与期の治験薬服薬前、リスペリドン/リスペリドン群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した ABC-J興奮性サブスケールスコアの平均変化量 (LOCF) ; FAS (長期投与期) 投与群にかかわらず二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインとした場合の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、プラセボ/リスペリドン群で本剤の投与開始後に速やかなスコアの改善が認められた。変化量の平均値は長期投与期の2週時にプラセボ/リスペリドン群とリスペリドン/リスペリドン群で同様となり、長期投与期の終了時まで改善が維持された。  二重盲検期 長期投与期 評価時期 ABC-J興奮性サブスケールスコアの平均変化量 (二重盲検期及び長期投与期-LOCF) ; FAS (長期投与期)
安全性評価	＜二重盲検期＞ 因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群で66.7% (14/21例)、プラセボ群で27.8% (5/18例) であった。本剤群で高頻度 (発現割合が10%以上) に発現した有害事象は、傾眠 (52.4%)、食欲亢進 (23.8%)、体重増加 (19.0%) 及び嘔吐 (14.3%) であった。因果関係が否定できない死亡を含む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。 ＜長期投与期＞ 因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、全リスペリドン群で80.0% (28/35例) であった。全リスペリドン群での発現割合が10%以上の因果関係が否定できない有害事象は、傾眠48.6% (17/35例)、体重増加34.3% (12/35例)、食欲亢進25.7% (9/35例) 及び高プロラクチン血症11.4% (4/35例) であった。重篤な有害事象は5.7% (2/35例) に認められ、その内訳はマイコプラズマ性気管支炎及び喘息 (1例、同一症例) 並びに単径ヘルニア (1例) であった。因果関係が否定できない死亡を含む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。

3) 安全性試験¹⁴⁾

統合失調症患者83例を対象として1日量2～10mgを2回に分割して経口投与、やむを得ず1日量10mgを超える場合は最高用量を15mgとして、6ヵ月以上12ヵ月をめどとした長期投与試験を行った。本剤の統合失調症に対する効果は長期試験においても有効性が維持された。長期投与によって副作用が増強することはなく、また、身体的精神的依存性も認められなかった。

注意) 本剤の「統合失調症」に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量：通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より開始し、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。

国内第Ⅲ相試験（RIS-AUT-JPN-01試験）

「V-3-（5）2）比較試験」の項参照

4) 患者・病態別試験¹⁷⁾

高齢者（海外データ）

本剤を103例の高齢患者（平均年齢71歳：統合失調症77例、統合失調感情障害26例）を対象として行った。本剤の平均投与量は 2.4 ± 1.3 mg/日、平均投与期間は 72.5 ± 23.5 日であり、通常成人に比べ低用量であった。本剤投与中に心電図、臨床検査値に大きな変動はなくESRS（錐体外路症状評価尺度）スコアは著明に減少した。

注意) 本剤の承認されている効能又は効果は「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」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

統合失調症：安全性の結果は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照

＜使用成績調査＞

本剤が投与された患者3,391例を対象に（有効性解析対象症例3,063例）使用実態下における有効性に関する検討を行った。有効性の判定は本剤の有効性を総合した最終全般改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」の7段階で評価した。このうち「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」を「有効」と定義した結果、有効率は67.97%（2,082/3,063例）であった。

＜特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＞

特別調査として本剤の長期使用に関する調査を実施した。585症例分の調査票が回収され、514例を有効性集計解析対象とした。有効性の判定は使用成績調査と同様に最終全般改善度にて評価した。「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」を「有効」と定義した結果、有効率は56.42%（290/514例）であった。

＜特定使用成績調査（特別な背景を有する患者に対する調査）＞

小児に対する調査、高齢者に対する調査、肝機能障害を有する患者に対する調査、及び腎機能障害を有する患者に対する調査については、使用成績調査症例からの層別解析を行った。有効性の判定は使用成績調査と同様に最終全般改善度にて評価した。「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」を「有効」と定義した結果、小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者における有効率はそれぞれ5/7例、63.95%（149/233例）、64.47%（127/197例）、56.25%（9/16例）であった。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：安全性の結果は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照

<特定使用成績調査>

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し、初めて本剤による治療を開始した患者330例を対象に、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認した。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、不変、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Clinical Global Impression-Improvement（CGI-I）を用いて総合的に評価した。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。

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。

CGI-Iの推移

評価時期	症例数	改善症例数			不変症例数	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ヵ月後	242	26	70	116	23	7	0	0	0	87.6%
投与3ヵ月後	221	33	86	74	19	8	1	0	0	87.3%
投与6ヵ月後	207	20	79	89	10	8	1	0	0	90.8%
投与12ヵ月後	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%

また、Aberrant Behavior Checklist-Community（ABC-J）サブスケール（興奮性）は、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、本調査の投与開始時のサブスケールスコアは 22.79 ± 10.07 （平均値±標準偏差）、最終評価時のサブスケールスコアは 14.10 ± 9.41 （平均値±標準偏差）であり、投与開始から最終評価時の変化量は、 -8.69 ± 9.06 （平均値±標準偏差）であった。

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ヵ月後 ^{※1}	17.15 ± 9.30
投与12ヵ月後 ^{※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）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ブチロフェノン系化合物（ハロペリドール、ブロムペリドール等）
 フェノチアジン系化合物（クロルプロマジン、レボメプロマジン等）
 イミノジベンジル系化合物（クロカプラミン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩等）
 ベンズアミド系化合物（スルピリド、ネモナプリド等）
 非定型抗精神病薬群（オランザピン、クエチアピン等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{18), 19)}

行動薬理並びに神経化学的実験（*in vivo*, *in vitro*）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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗ドパミン作用¹⁸⁾

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。

試験項目	試験薬剤	作用を抑制するED ₅₀ (mg/kg, 皮下)	
		リスベリドン	ハロペリドール
アンフェタミンによる激しい興奮		0.056	0.016
アポモルフィンによる激しい興奮・常同行動		0.15	0.016

2) 抗セロトニン作用¹⁸⁾

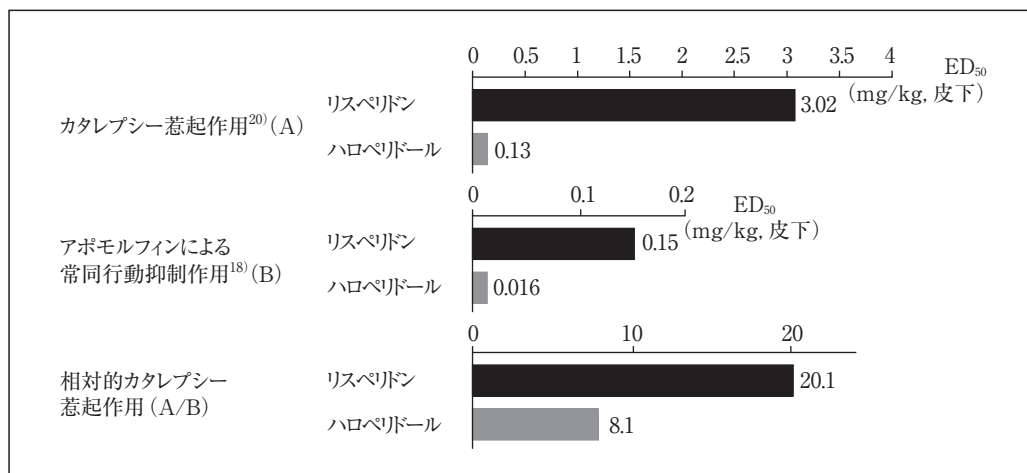
セロトニン5-HT₂受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン及びメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

試験項目	試験薬剤	作用を抑制するED ₅₀ (mg/kg, 皮下)	
		リスベリドン	リタンセリン*
トリプタミンによる前肢間代性痙攣		0.014	0.037
メスカリンによる小刻みな首振り運動		0.019	0.085

*リタンセリン：選択的セロトニン5-HT₂拮抗薬

3) カタレプシー惹起作用^{18)~21)}

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。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度^{22), 23)}

リスペリドンの血中濃度と精神症状改善効果に相関性は認められていない。

(2) 最高血中濃度到達時間

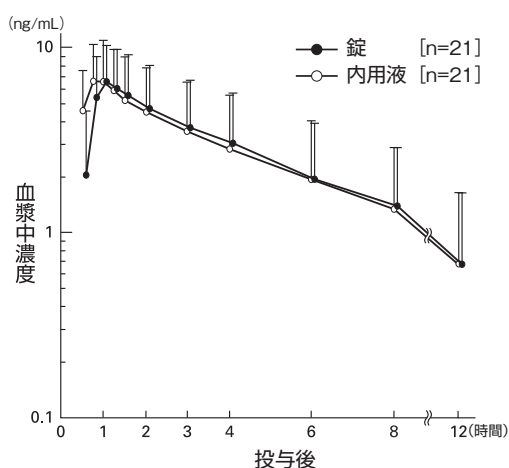
単回投与時の薬物動態パラメータの項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

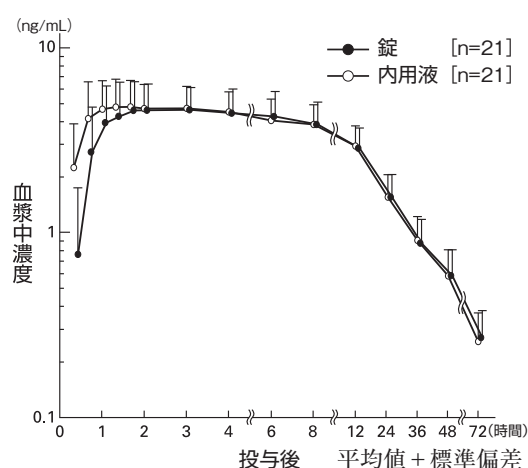
1) 錠と内用液の健康成人における単回投与時の薬物動態²⁴⁾

健康成人21例にリスペリドン1mg（錠又は内用液）を経口投与し、未変化体血漿中濃度と主代謝物である9-ヒドロキシリスペリドン（パリペリドン）の濃度の推移及び薬物動態パラメータを検討した。未変化体血漿中濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失半減期は約4時間であった。9-ヒドロキシリスペリドン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（LC-MS/MS法にて測定）。また、血漿中リスペリドンの製剤間比の90%信頼区間は C_{max} ：0.910～1.248、AUC：0.854～1.107であり、両製剤間の生物学的同等性が示された。

未変化体血漿中濃度推移



主代謝物血漿中濃度推移



錠1mg（1錠）と内用液1mg（1mL）単回投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
錠 (n = 21)	未変化体	7.01 ± 3.82	1.13 ± 0.36	35.50 ± 35.67	3.91 ± 3.25	0.244 ± 0.102
	主代謝物	5.19 ± 1.87	3.27 ± 2.54	115.54 ± 30.08	21.69 ± 4.21	0.033 ± 0.007
内用液 (n = 21)	未変化体	7.26 ± 4.09	0.81 ± 0.22*	34.84 ± 35.81	3.57 ± 2.16	0.243 ± 0.096
	主代謝物	5.39 ± 2.00	2.67 ± 2.45	116.54 ± 32.04	20.91 ± 3.72	0.034 ± 0.007

*P=0.0030（錠剤未変化体との比較）、Wilcoxon符号付順位検定（non-parametric解析）

平均値 ± 標準偏差

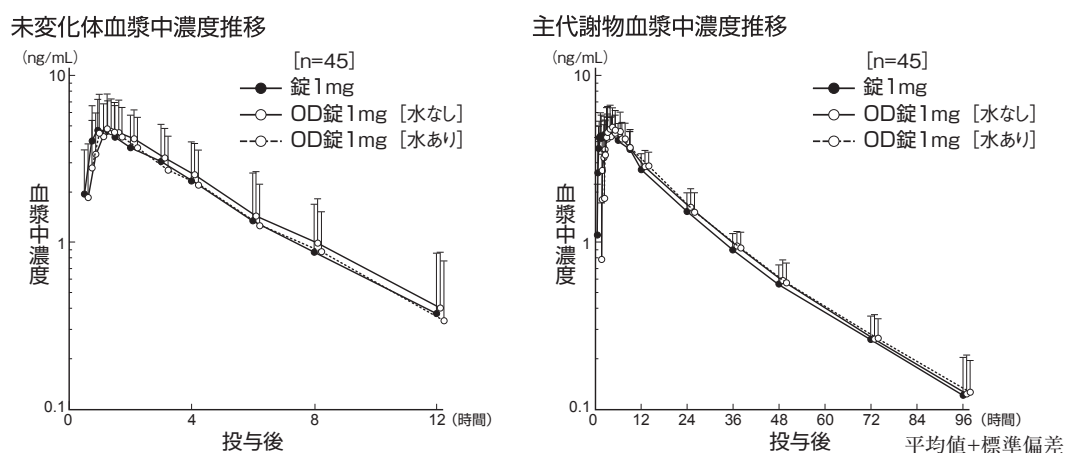
※錠1mgと内用液1mgの C_{max} 及びAUC（対数変換値）の製剤間比の95%信頼区間が0.8～1.25の範囲にあるとき、両製剤を生物学的に同等と判定した。

2) 錠とOD錠の健康成人における単回投与時の薬物動態²⁵⁾

健康成人45例にリスペリドン1mg（錠又はOD錠）を経口投与し、血漿中未変化体濃度と主代謝物である9-ヒドロキシリスペリドン濃度の推移及び薬物動態パラメータを検討した。錠剤は水とともに単回経口投与（錠）、OD錠は水なしで単回経口投与（OD錠（水なし））又は水とともに単回経口投与（OD錠（水あり））の3way-crossover法にて実施した。

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3時間であった。9-ヒドロキシリスペリドン血漿中濃度は投与後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（LC-MS/MS法にて測定）。また、血漿中リスペリドンの製剤間の比の90%信頼区間は、錠とOD錠（水なし）では、 C_{max} ：0.964～1.118、

AUC：1.057～1.187であり、錠とOD錠（水あり）では、 C_{max} ：0.983～1.141、AUC：0.949～1.066でOD錠の水あり、なしにかかわらず、両製剤の生物学的同等性が示された。



錠1mgとOD錠1mg単回投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
錠 (n=45)	未変化体	5.36 ± 2.74	1.25 ± 0.55	23.91 ± 18.84	3.01 ± 1.36	0.265 ± 0.087
	主代謝物	5.10 ± 1.42	2.85 ± 1.76	113.30 ± 25.96	21.88 ± 4.54	0.033 ± 0.008
OD錠（水なし） (n=45)	未変化体	5.45 ± 2.59	1.33 ± 0.52	25.44 ± 18.11	3.06 ± 1.39	0.262 ± 0.087
	主代謝物	4.80 ± 1.31	3.47 ± 2.24	114.84 ± 26.69	21.33 ± 4.58	0.034 ± 0.008
OD錠（水あり） (n=45)	未変化体	5.60 ± 2.78	1.07 ± 0.48	23.21 ± 16.09	2.96 ± 1.35	0.270 ± 0.087
	主代謝物	5.45 ± 1.69	2.49 ± 1.40	116.25 ± 25.83	21.68 ± 3.41	0.033 ± 0.006

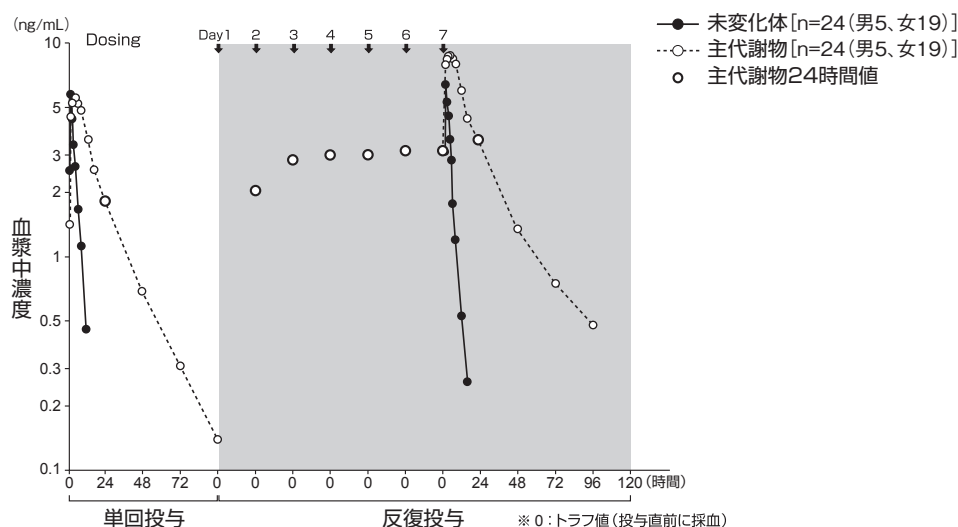
平均値 ± 標準偏差

※OD錠1mg（水なし/水あり）と錠1mgの C_{max} 及びAUC（対数変換値）の製剤間比の95%信頼区間が0.8～1.25の範囲にあるとき、両製剤を生物学的に同等と判定した。

3) 健康成人における反復投与の薬物動態（外国人データ）²⁶⁾

健康成人にリスパダール®錠1mgを1日1回7日間反復経口投与し、未変化体及び主代謝物（9-ヒドロキシリスパリドン）の薬物動態を検討した。

反復経口投与では、7日間以内ではほぼ血漿中濃度は定常状態に達した（LC-MS/MS法にて測定）。



反復投与時の薬物動態パラメータ（投与7日目）

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	AUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体	6.94 ± 3.79	1.1 ± 0.4	30.2 ± 21.5	4.7 ± 6.0
主代謝物	9.23 ± 2.86	3.7 ± 2.2	145 ± 45	25.1 ± 5.1

平均値 ± 標準偏差

4) 小児及び青年の精神疾患患者での薬物動態（外国人データ）²⁷⁾

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 $C_{\max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ 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 $C_{\max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ 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）

		$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	$C_{\min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng · hr/mL)	CL/F (mL/min.kg)
小児 (6～11歳) (n=12)	未変化体	12.4 ± 9.0	2.06 ± 2.68	$87.5 \pm 61.5^a)$	$6.11 \pm 4.15^a)$
	主代謝物	16.7 ± 6.8	8.98 ± 3.58	152 ± 58	2.52 ± 1.00
青年 (12～16歳) (n=12)	未変化体	22.5 ± 23.9	8.61 ± 13.1	$190 \pm 235^b)$	$6.51 \pm 6.72^b)$
	主代謝物	16.8 ± 8.8	11.7 ± 6.9	172 ± 94	2.37 ± 1.01

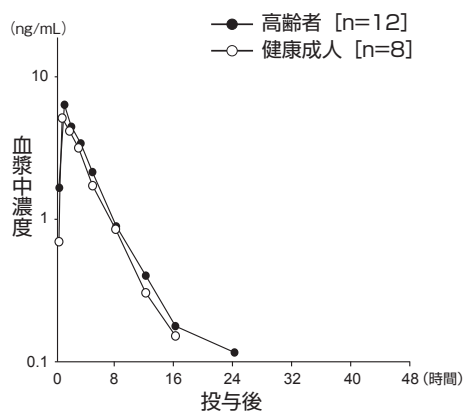
平均値 ± 標準偏差

a) n=9、b) n=11

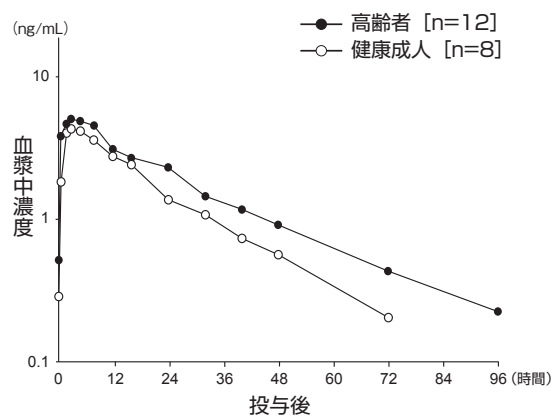
5) 高齢者における薬物動態（外国人データ）²⁸⁾

高齢者（65～78歳：平均69歳）に経口リスペリドン製剤1mgを単回経口投与したとき、活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態は、健康成人（25～35歳：平均30歳）と比して、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。

未変化体血漿中濃度推移



主代謝物血漿中濃度推移



		$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体	高齢者 (n=12)	1.1 ± 0.3	6.19 ± 2.47	45.4 ± 48.7	4.3 ± 3.1
	健康成人 (n=8)	1.4 ± 0.7	6.22 ± 2.92	31.5 ± 20.5	3.2 ± 1.0
主代謝物	高齢者 (n=12)	$2.3 \pm 1.2^*$	5.39 ± 1.56	$141 \pm 36^*$	$25.2 \pm 6.5^{**}$
	健康成人 (n=8)	4.0 ± 1.9	4.61 ± 1.50	103 ± 25	18.2 ± 3.1

平均値 ± 標準偏差

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ （健康成人との比較）、Mann-WhitneyのU検定

6) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）²⁸⁾

肝機能障害患者に経口リスペリドン製剤1mgを単回経口投与したときの薬物動態は、対照である健康成人の場合と類似していた。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

		$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体	肝機能障害患者 (n=8)	1	8.16	35.9	4.0 11.6 (β 相)
	健康成人 (n=8)	1	5.33	23.5	2.9
主代謝物	肝機能障害患者 (n=8)	6.5	2.36*	88.2	17.9
	健康成人 (n=8)	3	4.26	98.7	16.5

中央値 * : <0.05 Mann-WhitneyのU検定、vs 健康成人

7) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）²⁸⁾

腎機能障害患者に経口リスペリドン製剤1mgを単回経口投与したとき、活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態は、健康成人と比して、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倍の増大が認められた。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{∞} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
腎機能障害患者（中等度）(n=7)	2.1±1.6	13.8±4.9*	367±250***	25.3±4.7*
腎機能障害患者（重度）(n=7)	1.9±0.9	13.0±4.9	360±168*	29.0±4.5**
健康成人 (n=8)	2.1±0.6	8.76±2.28	136±37	18.7±4.3

平均値±標準偏差

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001
Mann-WhitneyのU検定、健康成人との比較

8) 自閉性障害に伴う易刺激性を有する小児及び青年における薬物動態²⁹⁾

自閉性障害に伴う易刺激性を有する日本人小児及び青年患者（5～18歳未満）を対象に、リスペリドンを体重に基づく可変用量で1日0.25～3.0mg、1日2回（初日～3日目は0.25mg又は0.5mgを1日1回投与）反復経口投与した。血漿中活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）濃度の体重あたりの用量で規格化（0.02mg/kg 1日2回）したときのトラフ濃度の平均値（標準偏差）は、長期投与期の1日目（二重盲検期の最終評価時）、24週後及び48週後（最終評価時）の評価時点で10.8(5.44)、7.45(3.70)及び9.54(4.42)ng/mLであった。

リスペリドンを反復経口投与したときの血漿中活性成分のトラフ濃度【体重あたりの用量で規格化（ng/mL）】

長期投与期 評価時	例数	血漿中濃度、用量規格化値 (ng/mL)				直前投与から採血 までの時間 (hr)
		平均値	(標準偏差)	中央値	(最小値－最大値)	
1日目	7	10.8	(5.44)	11.7	(2.91－19.4)	>8－30
24週後	10	7.45	(3.70)	6.78	(3.66－16.1)	>8－30
48週後	11	9.54	(4.42)	8.19	(2.92－18.1)	>8－30

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

一次吸収過程及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ³⁰⁾

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約66%であった（健康成人男性のうち、CYP2D6のExtensive metabolizer 9例に1mgを単回経口投与した場合）。

(4) 消失速度定数

「Ⅶ-1-（3）1）錠と内用液の健康成人における単回投与時の薬物動態、2）錠とOD錠の健康成人における単回投与時の薬物動態」の項参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率（外国人データ）³¹⁾

リスベリドン：約90.0%（*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL）

9-ヒドロキシリスベリドン：約77.4%（*in vitro*、平衡透析法、50ng/mL）

3. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 吸収率

食事による影響は認められなかった。

＜参考＞ラット³²⁾

ラット及びイヌに¹⁴C-リスベリドンを経口投与したときの吸収率はそれぞれ69%、76%であった。

(3) 腸肝循環

動物実験の結果より、腸肝循環すると推定される。

＜参考＞ラット³³⁾

ラットに¹⁴C-リスベリドンを経口投与し、腸肝循環を検討した結果、胆汁中排泄の約14%が再吸収された。

4. 分布

該当資料なし

＜参考＞ラット

ラットにおける¹⁴C-リスベリドンの単回経口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濃度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³²⁾。

また、7日間反復経口投与後における総放射能の血漿中から組織への移行は速やかに平衡状態に達し、その後は血漿中濃度と同様に消失した。分布パターンは単回投与と同じであった³⁴⁾。

(1) 血液－脳関門通過性（外国人データ）³⁵⁾

健康成人に経口リスベリドン製剤1mg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ところ、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、血液－脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット³⁶⁾

妊娠ラットに¹⁴C-リスペリドンを経口投与したときの胎盤中放射能濃度は、投与1～4時間後に母動物の血漿中放射能濃度の約2倍に達した。胎児の血液中放射能濃度は、投与後1～2時間で母動物と同程度の最高濃度に達し、胎児中放射能濃度は血漿中濃度の約1/2であった。

(3) 乳汁への移行性（外国人データ）³⁷⁾

21歳の双極性障害女性患者。出産後に症状が悪化したため入院した。入院時に授乳は中止させ、本剤の投与を開始した。本剤を6mg/日まで増量後1週間経過の時点で乳汁中のリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドン濃度を測定したところ、乳汁中からリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンの各々が検出された。AUC₀₋₂₄での乳汁／血漿比は、リスペリドンで0.42、9-ヒドロキシリスペリドンでは0.24であった。

注意）本剤の国内で承認されている効能・効果は「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」である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

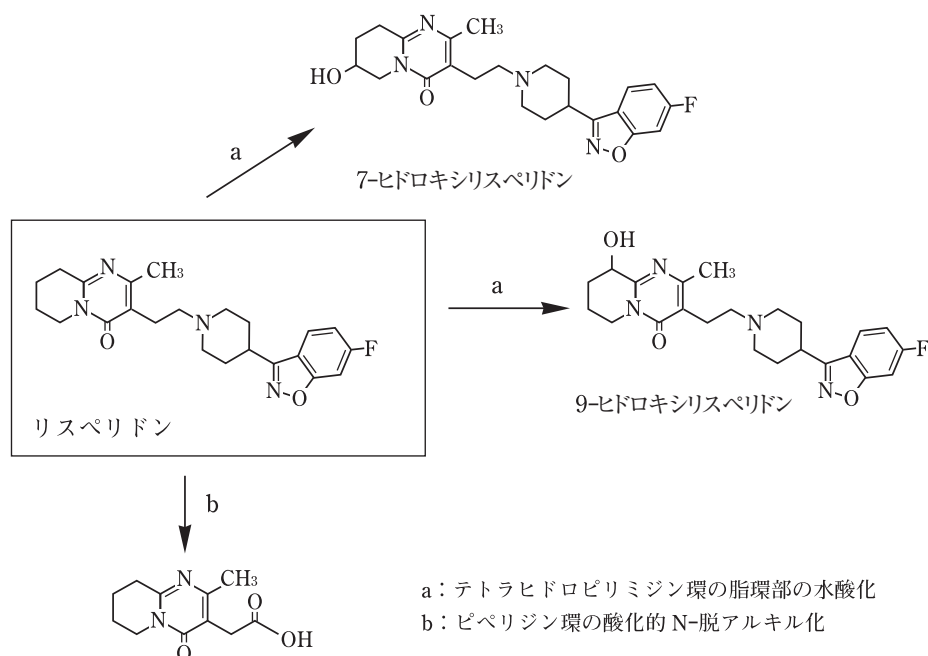
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁸⁾

主として肝臓で代謝されると推定される。

ヒトにおけるリスペリドンの主代謝経路は下記の通りである。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種³⁹⁾

リスペリドンは主にcytochrome P450 2D6（CYP2D6）により代謝されるが、CYP3Aの関与も示唆されている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

あり（割合は不詳）

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンの活性は*in vitro*⁴⁰⁾ 及び*in vivo*⁴¹⁾ の薬理試験にてリスペリドン未変化体とほぼ同程度かやや弱い。

	未変化体	主代謝物
<i>in vitro</i> 受容体親和性 (Ki値: nM)		
ドパミンD ₂ 受容体	3.3	4.0
セロトニン5-HT ₂ 受容体	0.16	0.25
行動薬理学的検討 (ED ₅₀ : mg/kg)		
アボモルフィンによる常同行動抑制作用*	0.15	0.39
トリプタミンによる前肢間代性痙攣抑制作用*	0.13	0.22
アボモルフィンによる嘔吐抑制作用**	0.0057	0.0071

*: ラット、皮下 **: イヌ、皮下

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ-1- (3) 1) 錠と内用液の健康成人における単回投与時の薬物動態、2) 錠とOD錠の健康成人における単回投与時の薬物動態」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排泄率

健康成人男子に経口リスペリドン製剤1mg及び2mgを単回経口投与した場合、投与後72時間までに排泄された尿中未変化体は約2%、主代謝物の9-ヒドロキシリスペリドンは約20%であった¹⁶⁾。

〈外国人データ〉

健康成人（外国人）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³⁸⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：（外国人データ）

幻視等を呈する腎不全患者に経口リスペリドン製剤4mgを投与し、血液透析前後のリスペリドン、9-ヒドロキシリスペリドンの血中濃度測定を行った。透析前のリスペリドン血中濃度は検出限界以下（9-ヒドロキシリスペリドンは32.0ng/mL）であり、透析後も検出限界以下（9-ヒドロキシリスペリドンは26.0ng/mL）であった⁴²⁾。

直接血液灌流：該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕

2.2 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。〕

2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）[10.1参照]

2.4 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

（解説）

2.1 本剤の有する中枢神経抑制作用のため、昏睡状態を悪化させる可能性があることから、昏睡状態の患者には本剤を投与しないこと。

2.2 マウスにおいて、ヘキソバルビタールで誘発した麻酔に対して、リスベリドン1mg/kg（経口投与）以上で麻酔時間の延長が認められた⁴³⁾。全身麻酔等の強い中枢神経抑制状態にある患者には本剤を投与しないこと。

2.3 「相互作用」の項を参照。

2.4 本剤の成分及びリスベリドンの活性代謝物であるパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。[8.5、9.1.6、11.1.9参照]

8.4 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。[8.5、11.1.10参照]

8.5 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.3及び8.4の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、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。[8.3、8.4、9.1.6、11.1.9、11.1.10参照]

〈統合失調症〉

8.6 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

8.7 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。

(解説)

- 8.1 リスペリドンは α 交感神経遮断作用を有しており、起立性低血圧、低血圧の副作用が認められているため、注意喚起している。
- 8.2 本剤が中枢神経抑制作用を有することから注意喚起している。自動車運転能力に与える本剤の影響を精神運動能力により検討した海外の報告では、本剤を投与された統合失調症患者において、健康成人と比較し精神運動能力(視覚、注意力、反応時間、感覚運動能力)の低下が認められている⁴⁵⁾。
- 8.3、8.5 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に対しては、慎重投与としているが、糖尿病の危険因子の有無にかかわらず、本剤を投与する際には、糖尿病の自覚症状(口渇、多飲、頻尿等)や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する場合があることを説明すること。また、自覚症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。発現機序は不明だが、抗精神病薬がグルコース輸送蛋白を阻害することによってインスリン抵抗性を引き起こし、高血糖が発症する可能性が示唆されている⁴⁶⁾。
- 8.4、8.5 非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されている。本剤を投与する際には、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する場合があることを説明すること。また、自覚症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。
- 8.6 統合失調症患者を対象とした国内臨床試験において、BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) による症状別改善度の評価で、統合失調症の陽性症状である「興奮」、「誇大性」、「敵意」の項目が他の項目と比べて悪化率が高かったため注意喚起している。
- 8.7 小児期の患者においては、安全性及び有効性の最適なバランスが得られるよう定期的に評価する必要があるため、注意喚起している。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者

QTが延長する可能性がある。

9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群が起りやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。[8.3、8.5、11.1.9参照]

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起りやすい。[11.1.1参照]

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

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。[11.1.12参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤は α 交感神経遮断作用を有しており、血圧降下が発現する可能性があることから、心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者には慎重に投与すること。
- 9.1.2 抗精神病薬の投与で、QT延長等の心電図異常があらわれることがある。このような心電図変化には、抗精神病薬のもつキニジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与している。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では、QT延長が起りやすくなる可能性があるため、慎重に投与すること。
- 9.1.3 本剤の有するドパミン拮抗作用により、悪性症候群が起りやすくなる可能性があり、また、錐体外路症状を含む抗精神病薬過敏反応(錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状)を悪化させる可能性があることから、パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者には慎重に投与すること。

- 9.1.4 動物実験においてリスペリドンには痙攣誘発作用は認められなかったが、他の抗精神病薬（ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ベンズアミド系等）において痙攣閾値を低下させることが知られているため、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には慎重に投与すること。
- 9.1.5 統合失調症は自殺の危険性が高い疾患であることが知られており、特に1950年代以降の薬物療法導入後の自殺率の上昇が、国内外で報告されている⁴⁴⁾。しかしながら、統合失調症の自殺には動機不明で予測不能なものが多く、薬物療法との直接的な関連性を類推することは殆ど不可能とされている。
- 本剤の市販後に自殺関連症例が報告されており、薬剤との因果関係は明確にはなっていないが、自殺に関する本邦の同効薬での記載状況を考慮の上、安全性確保措置のため注意喚起している。
- 9.1.6 国内において集積された高血糖を含む糖尿病関連の副作用発現症例について検討した結果、その症例のほとんどが、糖尿病の合併症、糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有していた。これらの患者には、血糖値の測定等の観察を十分に行うなど慎重に投与すること。
- 9.1.7 脱水及び栄養不良状態等を伴う身体的疲弊状態は、悪性症候群発症の危険因子であると考えられていることから、このような患者には慎重に投与すること。
- 9.1.8 2009年10月の欧州CHMP（医薬品委員会）による勧告を受けて国内においても検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として「重大な副作用」の項に「肺塞栓症、深部静脈血栓症」を記載し、また、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旨を記載することとした。（「重大な副作用」の項参照。）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある。[16.6.1参照]

（解説）

海外において本剤を腎障害のある患者に投与したとき、半減期の延長及びAUCの増大が認められた。また、本剤は腎障害のある患者に投与された報告が少なく安全性が確立していないため、腎障害のある患者には慎重に投与すること。

「Ⅶ-1-（3）7）腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5、16.6.1参照]

（解説）

肝障害のある患者に投与された報告が少なく安全性は確立していない。本剤投与による肝機能障害が報告されており、本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では本剤の作用が増強する可能性があることから、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）

動物実験（ラット、ウサギ）ではリスペリドンによる生殖能、胎児への毒性及び催奇形性は認められていない⁶⁷⁾が、臨床において国内外ともに使用経験が少なく安全性は確立していない。なお、リスペリドン製剤の妊娠中の投与に関する調査として、以下の報告がある。

<文献報告⁶⁸⁾>

リスペリドン製剤を投与した全713例（プロスペクティブ516例、レトロスペクティブ197例）における妊娠及び新生児の転帰に関する大規模調査で、自然流産、形成異常、胎児の催奇形性は一般人口と比較して増加しな

かったが、妊娠第3半期の投与例で、新生児において自然治癒性の錐体外路症状がみられた。

<文献報告⁶⁹⁾>

英国で7,684例の患者におけるリスペリドン製剤の安全性を検討しており、9例の妊婦症例が収集されている。このうち、7例の新生児が出生しているが、先天性異常は報告されなかった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている³⁷⁾。

(解説)

外国人患者において、乳汁への移行が認められているので、授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止すること。

<海外データ>

21歳の双極性障害女性患者。出産後に症状が悪化したため入院した。入院時に授乳は中止させ、本剤の投与を開始した。本剤を6mg/日まで増量後1週間経過の時点で乳汁中のリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドン濃度を測定したところ、乳汁中からリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンの各々が検出された。AUC₀₋₂₄での乳汁/血漿比は、リスペリドンで0.42、9-ヒドロキシリスペリドンでは0.24であった³⁷⁾。

注意) 本剤の本邦における承認された効能又は効果は「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」である。

(7) 小児等

9.7 小児等

<統合失調症>

9.7.1 13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

<統合失調症>

臨床試験では、統合失調症患者に対して、小児における使用経験がないため、安全性は確立していない。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

臨床試験では、自閉スペクトラム症に伴う易刺激性のある患者に対して、5歳未満の幼児における使用経験がないため、安全性は確立していない。なお、幼若動物における毒性試験では、成獣と異なる異常(毒性)は特に認められなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら少量(1回0.5mg)から投与するなど、慎重に投与すること。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。[16.6.1参照]

内用液

患者の状態を観察しながら少量(1回0.5mg (0.5mL))から投与するなど、慎重に投与すること。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。[16.6.1参照]

(解説)

高齢者では、一般的に腎機能や肝機能等の低下が認められ、副作用があらわれやすくなることが考えられるので、慎重に投与すること。

「Ⅶ-1- (3) 5) 高齢者における薬物動態(外国人データ)」の項参照

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主としてCYP2D6で代謝される。また、一部CYP3A4の関与も示唆される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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 （アナフィラキシーの救急治療、 又は歯科領域における浸潤麻酔 もしくは伝達麻酔に使用する場 合を除く） ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血 圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤 の α 受容体遮断作用により β 受容体 刺激作用が優位となり、血圧降下作 用が増強される。

（解説）

＜アドレナリン＞

リスペリドンは α 交感神経遮断作用を有することから、アドレナリンのように α 及び β 受容体に対して作用する交感神経系アミン製剤と併用すると α 受容体刺激作用が抑制され、相対的に β_2 受容体刺激作用が優位となることによって血圧が低下するといった作用の逆転がみられる可能性がある（アドレナリン反転）。なお、平成29年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理学的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断された。

昇圧剤を使用する場合、アドレナリンの代替薬として、 β_2 作用がない α 刺激薬のフェニレフリン塩酸塩及び α 作用と β_1 作用（心収縮力増強）を有し β_2 作用は弱いノルアドレナリン等が考えられる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 （バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので、 減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑 制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有してい ることから、ドパミン作動性神経に おいて作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用に よる。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有 する。
CYP2D6を阻害する薬剤 （パロキセチン ⁴⁷⁾ 等） [16.7.1参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇 することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作 用による。
CYP3A4を誘導する薬剤 （カルバマゼピン ⁴⁸⁾ 、フェニ トイン、リファンピシン ⁴⁹⁾ 、 フェノバルビタール） [16.7.1参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下 することがある。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用に よる。
CYP3A4を阻害する薬剤 （イトラコナゾール ⁵⁰⁾ 等） [16.7.1参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇 することがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用に よる。
QT延長を起こすことが知 られている薬剤	QT延長があらわれるおそれがある。	QT延長作用が増強するおそれがあ る。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤 の α 受容体遮断作用により β 受容体 刺激作用が優位となり、血圧降下作 用が増強されるおそれがある。

(解説)

＜中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）＞

バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制作用を有する薬剤との併用により、相互に作用が増強する可能性がある。なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

＜ドパミン作動薬＞

ドパミン作動薬はリスペリドンの作用と拮抗するため、併用により相互に作用が減弱する可能性がある。なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

＜降圧薬＞

リスペリドンは α 交感神経遮断作用を有し血圧低下作用を示すことから、併用により降圧作用が増強する可能性がある。なお、本剤とこれらの薬剤との併用における薬物動態試験結果は得られていない。

＜アルコール＞

アルコールは中枢神経抑制作用を有するため、併用により中枢神経抑制作用が増強する可能性がある。原則として本剤服用中の患者には禁酒が望ましいと考えられる。

＜CYP2D6を阻害する薬剤（パロキセチン等）＞

リスペリドンは主にCYP2D6で代謝されるため、CYP2D6阻害作用を有する薬剤との併用により活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の血中濃度が上昇する可能性がある。

＜CYP3A4を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）＞

リスペリドンは一部CYP3A4で代謝されることが示唆されており、CYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用により活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の血中濃度が低下する可能性がある。

カルバマゼピン海外文献報告⁴⁸⁾

精神疾患患者を対象とし、本剤の単独投与（n=23、平均投与量6mg/日）、カルバマゼピンとの併用投与（n=11、本剤の平均投与量5.9mg/日）を少なくとも4週間実施し、リスペリドン及び活性代謝物9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を測定した。その結果、カルバマゼピンとの併用により、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が、本剤の単独投与群に比較して有意に低下した。

	本剤単独投与群 (n=23)	本剤+カルバマゼピン併用投与群 (n=11)
リスペリドン (nmol/L)	15 (2-127)	7 (2-32)
9-ヒドロキシリスペリドン (nmol/L)	133 (37-267)	30 (16-56) *
リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン (nmol/L)	150 (54-347)	44 (18-66) *

中央値（範囲）、*：P<0.001 v.s. 本剤単独投与群（Mann-WhitneyのU検定）

リファンピシン海外文献報告⁴⁹⁾

健康成人男性10例を対象として、リスペリドンの薬物動態に対するリファンピシンの影響をクロスオーバー法により検討した。本剤4mgを単回投与し、リスペリドンの血漿中濃度を測定した。2週間後に、リファンピシン600mg/日を5日間投与後、6日目に本剤4mgを単回投与し、リスペリドンの血漿中濃度を測定した。その結果、リファンピシンとの併用により、リスペリドンのAUC及びC_{max}が有意に低下した。

	本剤単独投与時	本剤+リファンピシン併用投与時
AUC ₀₋₄₈ (ng/L/hr)	157.49±48.80	42.66±7.81 *
t _{1/2} (hr)	4.02±1.36	2.39±0.30
T _{max} (hr)	0.95±0.13	0.88±0.07
C _{max} (ng/mL)	32.44±6.05	16.16±2.73 *

平均値±標準誤差、*：P<0.01 v.s. 本剤単独投与時（Wilcoxonの符号順位検定）

＜CYP3A4を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）＞

リスペリドンは一部CYP3A4で代謝されることが示唆されており、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用により活性成分（リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン）の血中濃度が上昇する可能性がある。

相互作用に関連する薬物動態（参考：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) リスベリドンの薬物動態に対する他剤の影響

<カルバマゼピン>⁵¹⁾

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）と経口リスベリドン製剤（6mg/日反復投与）を21日間併用したときの活性成分（リスベリドン+9-ヒドロキシリスベリドン）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>⁵²⁾

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）と経口リスベリドン製剤（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>⁴⁷⁾

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）とリスベリドン（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>⁵³⁾

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）とリスベリドン（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>⁵⁴⁾

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）とリスベリドン（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、リスベリドンの定常状態におけるトラフ値が86%上昇したが、9-ヒドロキシリスベ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>⁵⁰⁾

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）とリスベリドン（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>⁵⁵⁾

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）とリスベリドン（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>^{56)～60)}

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）と経口リスベリドン製剤（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）と経口リスベリドン製剤（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）と経口リスベリドン製剤（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）とリスベリドン（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）と経口リスベリドン製剤（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ベリドンの影響^{51), 57)～63)}

健康高齢者18例にジゴキシン（0.125mg/日）と経口リスベリドン製剤（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）と経口リスベリドン製剤（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、経口リスベリドン製剤以外の他の抗精神病薬併用から経口リスベリドン製剤（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、経口リスベリドン製剤はカルバマゼピン、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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

「重大な副作用」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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.3、9.1.7参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.55%）

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。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

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。[15.2.1参照]

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 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。[9.3、16.6.1参照]

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 不整脈（頻度不明）

心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害（頻度不明）

11.1.9 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、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。[8.3、8.5、9.1.6参照]

11.1.10 低血糖（頻度不明）

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。[8.4、8.5参照]

11.1.11 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）

11.1.12 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

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、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。[9.1.8参照]

11.1.13 持続勃起症（頻度不明）

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。

（解説）

- 11.1.1 悪性症候群とは、抗精神病薬投与中に、①発熱（38℃以上）、②著しい筋強剛、嚥下障害等の錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈等の自律神経症状が出現し、致死となる可能性のある副作用である。発症機序は不明だが、ドパミン受容体遮断仮説、GABA欠乏仮説、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セ

ロトニン不均衡仮説等が考えられている。治療は、原因薬剤の投与中止、輸液、全身の冷却、呼吸管理等のほか、筋弛緩薬（ダントロレン）や、ドパミン作動薬（プロモクリプチン、アマンタジン等）の投与も有効である。

- 11.1.2 遅発性ジスキネジアとは、抗精神病薬の長期投与後に発現する主として口周囲・顔面の異常不随意運動である。症状としては、口のもぐもぐ運動、舌の蠕動運動、舌打ち等があり、その他、四肢体幹に舞踊病様・アテトーゼ様運動を生じることもある。発症機序は、抗精神病薬によるドパミン受容体の長期遮断により生じる受容体の過感受性によるものと考えられている。治療方法に確立されたものはなく、原因薬剤の減量・中止、他の抗精神病薬への切替えが行われる。
- 11.1.3 麻痺性イレウスとは、腸管に器質的閉塞がないにもかかわらず腸管内容物の停滞による逆流を生じる病態であり、主症状として、悪心・嘔吐、便秘、腹痛、腹部膨満等がある。この原因として、薬剤の抗コリン作用による腸管の拡張や蠕動の低下が考えられる。治療は、主原因である抗コリン作用を有する薬剤の投与中止、保存的治療（腹部の加温、浣腸、腸運動促進剤の投与等）や外科的な処置が行われる。
- 11.1.4 SIADHとは、抗利尿ホルモン（ADH）の分泌が抑制されるべき状態であるにもかかわらず、ADHが過剰に分泌されて腎尿細管で水分が再吸収されるため、希釈性の低Na血症（135mEq/L以下）、低浸透圧血症、痙攣、意識障害等を来す疾患である。ADHの分泌が亢進する原因として、悪性腫瘍、中枢性神経疾患、薬物等が考えられている。治療は、水分の摂取制限が第一とされており、薬剤が原因の場合は投与の中止を考慮する。
- 11.1.5 本剤の市販後に、肝機能障害の発現例が報告されている。肝機能障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST、ALT、 γ -GTP上昇等の異常が認められた場合、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 横紋筋融解症とは、骨格筋の融解、壊死により筋肉細胞成分の血液中への流出がみられる病態である。自覚症状として四肢の脱力、痛み、倦怠感、着色尿等があり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンの増加のほかCK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼ等の筋原性酵素の急激な上昇が認められる。また、同時に急性腎障害等の重篤な腎障害の併発が多く認められる。したがって横紋筋融解症の前駆症状と考えられる全身倦怠感、筋肉痛の出現が認められた場合には直ちに被疑薬の投与を中止し、CK及び血中・尿中ミオグロビンを測定する。腎障害を予防するため、水分の負荷とともに利尿に努める。急性腎障害例では必要に応じて血液透析も考慮する。
- 11.1.7 心房細動、心室性期外収縮、心電図異常等があらわれることがあるため、動悸、胸が痛む、胸部の不快感、脈が跳ぶような感じ、めまい等の症状、心電図異常が認められた場合は、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 脳血管障害とは、脳血管の異常により虚血（脳血管の血流障害）又は出血を起こし、脳が機能的あるいは器質的障害を受けた状態をいう。一般的に脳血管障害の徴候となるような半身不随、言語障害（舌のもつれ、失語症）、しびれ感、半盲、めまい、意識障害等の症状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。海外で実施された高齢認知症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、リスペリドン投与患者に少数例ながら脳血管障害が発現した。いずれも本剤との因果関係は否定されたが、プラセボ群に脳血管障害が認められなかったことから、海外本社ではすでに終了している他の臨床試験及び市販後調査データの分析を行い、本剤による脳血管障害発症の危険性について検討を行った。その結果、本剤投与と脳血管障害発症の危険性を明確に示唆する結果は得られなかったが、安全性確保の観点から注意喚起している。
- 11.1.9 発現機序は不明であるが、抗精神病薬がグルコース輸送蛋白を阻害することによってインスリン抵抗性を引き起こし、高血糖が発症する可能性が示唆されている⁴⁶⁾。
- 11.1.10 発現機序は不明だが、非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されている。正常であれば、約70～110mg/dLの範囲内に血糖値を維持するが、血糖値の低下により、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の症状があらわれる⁶⁴⁾。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.11 定型及び非定型の抗精神病薬において、無顆粒球症、白血球減少が報告されている。初期症状として、発熱、咽頭痛、全身倦怠等があらわれることがある。これらの症状の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.12 2009年10月、欧州CHMP（医薬品委員会）は、抗精神病薬で静脈血栓症（VTE）の症例が報告されていること、抗精神病薬の投与前及び投与中はVTEの危険因子を確認すること、また予防的措置を講ずるべきであることを添付文書に反映するよう勧告^{*}した。
- この勧告を受け、国内においてもすべての定型・非定型抗精神病薬を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意喚起として、「重大な副作用」の項に「肺塞栓症、深部静脈血栓症」を記載し、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者に投与する場合には注意する旨を注意喚起している。

※欧州CHMPの勧告内容（原文）は以下のサイトを参照（2023年9月アクセス）

月次報告書（2009.10.29）：

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/monthly-report-pharmacovigilance-working-party-phvwp-october-2009-plenary-meeting_en.pdf

合意された改訂案（Antipsychotics and risk of venous thromboembolism (VTE)）：

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Antipsychotics/CMDh-PhVWP-011-2009-Rev0.pdf

11.1.13 a 交感神経遮断作用を有する本剤を含む薬剤は、持続性勃起を発現することが報告されている。

(2) その他の副作用

「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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎、胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、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
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症、好中球減少症
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害			高プロラクチン血症
代謝及び栄養障害	食欲不振	食欲亢進	高脂血症、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、うつ病、幻覚、躁病、妄想、緊張、錯乱状態、リビドー亢進	抑うつ症状、被害妄想、精神症状、睡眠障害、自殺企図、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、睡眠時遊行症
神経系障害 ^{注1)}	アカシジア、振戦、構音障害、傾眠、めまい・ふらつき	頭痛、ジストニー、鎮静、運動低下、立ちくらみ、ジスキネジア、無動、しびれ感、痙攣、仮面状顔貌、頭部不快感、錯感覚	パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、注意力障害、構語障害、よだれ、嗜眠、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、視力低下	眼球回転発作、眼瞼痙攣、眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群
耳及び迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴
心臓障害 ^{注2)}		頻脈、動悸、心室性期外収縮、上室性期外収縮	洞性頻脈、房室ブロック、右脚ブロック、徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈
血管障害 ^{注3)}		潮紅	起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、末梢循環不全
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		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

	5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸障害	流涎過多、便秘、 悪心、嘔吐	嚥下障害、腹部膨満、胃不快感、下痢、腹痛、消化不良、上腹部痛	口内乾燥、胃炎、唾液欠乏、腸閉塞、 膣炎、菌痛、糞塊充塞、便失禁、 口唇炎、舌腫脹
肝胆道系障害		肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害		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、 頭部枇糠疹、脂漏性皮膚炎、皮膚 変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱
筋骨格系及び結合組織障害	筋固縮	斜頸、筋攣縮、関節硬直	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢痛、 関節痛、姿勢異常、筋骨格痛、頸 部痛、筋骨格系胸痛、筋痙攣
腎及び尿路障害		排尿困難、頻尿	尿閉、尿失禁
生殖系及び乳房障害	月経障害	乳汁漏出症、射精障害	無月経、不規則月経、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、膣分泌 物異常、乳房腫大、乳房分泌
全身障害及び投与局所様態	易刺激性、倦怠感、口渇	無力症、疲労、歩行障害、胸部不快感、発熱	気分不良、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発、浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、悪寒、薬剤離脱症候群
臨床検査		ALT増加、CK増加、血圧低下、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加、体重増加、体重減少	AST増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血中プロラクチン増加、血中ナトリウム減少、血中尿素増加、心電図異常 ^{注2)} 、心電図QT延長 ^{注2)} 、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、血小板数減少、総蛋白減少、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、ALP増加、ヘマトクリット減少、心電図T波逆転 ^{注2)} 、血中尿酸増加、尿中血陽性、肝酵素上昇、尿糖陽性
傷害、中毒及び処置合併症			転倒・転落、引っかき傷、処置による疼痛

注1) 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2) 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3) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。

(解説)

<内分泌障害、生殖系および乳房障害>

本剤の投与により、高プロラクチン血症が報告されている。プロラクチンは隆起漏斗系のドパミンにより抑制的に調節されているが、D₂受容体遮断作用を有する抗精神病薬は、プロラクチン抑制系を解除するため、プロラクチンが遊離し、高プロラクチン血症を起こすと考えられる。この結果、乳汁分泌、女性型乳房、月経異常、射精障害、勃起不全等の副作用が発現する。本剤でも、用量依存的に血清プロラクチンの上昇を引き起こすことが報告されている⁶⁵⁾。これらの症状があらわれた場合には、原因薬剤の減量、他剤への変更又はプロモクリプチンの投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

<神経系障害>

錐体外路障害：

錐体外路障害は、抗精神病薬によって惹起される不随意運動症候群である。抗精神病薬のドパミン受容体拮抗作用により、錐体外路系において運動を調節している黒質線条体でドパミン受容体が遮断されることにより発現すると考えられている。錐体外路障害があらわれた場合には、原因薬剤の減量・中止、他剤への変更又は抗パーキンソン薬の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

<眼障害>

本剤の投与により、眼の調節障害が報告されている。これらの副作用は、抗コリン作用及びアドレナリン遮断作用による毛様体筋の弛緩が原因と考えられる。症状は一過性であるが、患者の訴えが強い場合には、一時的

な減量を行うなど、適切な処置を行うこと。

<胃腸障害>

本剤の投与により、便秘、悪心、嘔吐等の消化器系副作用が報告されている。これらの副作用は、抗コリン作用による消化管の蠕動低下が主な原因と考えられる。

<腎および尿路障害>

抗精神病薬の副作用として、抗コリン作用によると考えられる排尿障害、尿閉等が認められる。これらの症状があらわれた場合には、原因薬剤の投与中止など、適切な処置を行うこと。

<その他>

口渇：

本剤の投与により、口渇の発現例が報告されている。これは、抗コリン作用による唾液の分泌低下が原因と考えられる。

体重増加：

本剤の投与により、体重増加が報告されている。発現機序は不明であるが、本剤の5-HT₂受容体遮断作用とH₁受容体遮断作用による可能性が示唆されている⁶⁶⁾。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<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。

	承認時	製造販売後調査等	合計
解析対象症例数	723例	3902例	4625例
副作用発現症例数	420例	1025例	1445例
副作用発現症例率	58.09%	26.27%	31.24%

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
感染症および寄生虫症			
気管支炎		1 (0.03)	1 (0.02)
鼻咽頭炎		1 (0.03)	1 (0.02)
咽頭炎		1 (0.03)	1 (0.02)
肺炎		1 (0.03)	1 (0.02)
足部白癬		1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (0.14)	14 (0.36)	15 (0.32)
好酸球増加症		1 (0.03)	1 (0.02)
顆粒球減少症		1 (0.03)	1 (0.02)
鉄欠乏性貧血		1 (0.03)	1 (0.02)
白血球増加症		2 (0.05)	2 (0.04)
白血球減少症		3 (0.08)	3 (0.06)
リンパ球増加症		1 (0.03)	1 (0.02)
好中球増加症		1 (0.03)	1 (0.02)
血小板減少症		2 (0.05)	2 (0.04)
内分泌障害			
高プロラクチン血症		16 (0.41)	16 (0.35)
代謝および栄養障害			
食欲不振	37 (5.12)	4 (0.10)	41 (0.89)
拒食		3 (0.08)	3 (0.06)
電解質失調		1 (0.03)	1 (0.02)
高クロール血症		2 (0.05)	2 (0.04)
高コレステロール血症		6 (0.15)	6 (0.13)
高血糖		2 (0.05)	2 (0.04)

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
高トリグリセリド血症		4 (0.10)	4 (0.09)
低クロール血症		4 (0.10)	4 (0.09)
低カリウム血症		4 (0.10)	4 (0.09)
低ナトリウム血症		2 (0.05)	2 (0.04)
低蛋白血症		1 (0.03)	1 (0.02)
食欲亢進	15 (2.07)	1 (0.03)	16 (0.35)
肥満		2 (0.05)	2 (0.04)
多飲症		4 (0.10)	4 (0.09)
食欲減退		3 (0.08)	3 (0.06)
高脂血症		6 (0.15)	6 (0.13)
精神障害			
攻撃性	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
激越	29 (4.01)	22 (0.56)	51 (1.10)
怒り		4 (0.10)	4 (0.09)
不安	63 (8.71)	47 (1.20)	110 (2.38)
無感情		2 (0.05)	2 (0.04)
神経性過食症		3 (0.08)	3 (0.06)
カタトニー		1 (0.03)	1 (0.02)
自殺既遂		2 (0.05)	2 (0.04)
錯乱状態	1 (0.14)	2 (0.05)	3 (0.06)
譫妄		3 (0.08)	3 (0.06)
妄想	1 (0.14)	33 (0.85)	34 (0.74)
誇大妄想		1 (0.03)	1 (0.02)
離人症	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
抑うつ気分		3 (0.08)	3 (0.06)
うつ病	20 (2.77)	8 (0.21)	28 (0.61)
脱抑制	1 (0.14)	7 (0.18)	8 (0.17)
早朝覚醒		2 (0.05)	2 (0.04)
情動障害	3 (0.41)	3 (0.08)	6 (0.13)
恐怖		1 (0.03)	1 (0.02)
幻覚	2 (0.28)	15 (0.38)	17 (0.37)
幻聴		20 (0.51)	20 (0.43)
敵意		3 (0.08)	3 (0.06)
心気症		2 (0.05)	2 (0.04)
軽躁		2 (0.05)	2 (0.04)
衝動行為		1 (0.03)	1 (0.02)
不相応な情動		4 (0.10)	4 (0.09)
初期不眠症		2 (0.05)	2 (0.04)
不眠症	87 (12.03)	103 (2.64)	190 (4.11)
故意の自傷行為		1 (0.03)	1 (0.02)
リビドー亢進	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
言葉もれ	2 (0.28)	6 (0.15)	8 (0.17)
躁病	2 (0.28)	5 (0.13)	7 (0.15)
気分変化		2 (0.05)	2 (0.04)
無言症		1 (0.03)	1 (0.02)
拒絶症		2 (0.05)	2 (0.04)
強迫性障害		3 (0.08)	3 (0.06)
被害妄想		7 (0.18)	7 (0.15)
徘徊癖		1 (0.03)	1 (0.02)
落ち着きのなさ		25 (0.64)	25 (0.54)
睡眠障害		5 (0.13)	5 (0.11)
社会逃避行動		3 (0.08)	3 (0.06)

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
独語		4 (0.10)	4 (0.09)
常同症		3 (0.08)	3 (0.06)
自殺念慮		7 (0.18)	7 (0.15)
自殺企図		3 (0.08)	3 (0.06)
緊張	1 (0.14)	4 (0.10)	5 (0.11)
思考異常		2 (0.05)	2 (0.04)
思考途絶		2 (0.05)	2 (0.04)
無為		2 (0.05)	2 (0.04)
抑うつ症状		12 (0.31)	12 (0.26)
コミュニケーション障害		1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害		2 (0.05)	2 (0.04)
精神症状		7 (0.18)	7 (0.15)
神経系障害			
アカシジア	126 (17.43)	103 (2.64)	229 (4.95)
無動	2 (0.28)	2 (0.05)	4 (0.09)
健忘		1 (0.03)	1 (0.02)
運動緩慢		1 (0.03)	1 (0.02)
灼熱感	1 (0.14)		1 (0.02)
痙攣	1 (0.14)	3 (0.08)	4 (0.09)
意識レベルの低下		1 (0.03)	1 (0.02)
注意力障害		3 (0.08)	3 (0.06)
浮動性めまい	51 (7.05)	47 (1.20)	98 (2.12)
体位性めまい	25 (3.46)	6 (0.15)	31 (0.67)
よだれ		2 (0.05)	2 (0.04)
構語障害		3 (0.08)	3 (0.06)
味覚異常		1 (0.03)	1 (0.02)
ジスキネジー	7 (0.97)	17 (0.44)	24 (0.52)
構音障害	71 (9.82)	11 (0.28)	82 (1.77)
ジストニー	32 (4.43)	17 (0.44)	49 (1.06)
てんかん		1 (0.03)	1 (0.02)
錐体外路障害		22 (0.56)	22 (0.48)
頭部不快感	1 (0.14)		1 (0.02)
頭痛	36 (4.98)	15 (0.38)	51 (1.10)
運動過多		1 (0.03)	1 (0.02)
筋緊張亢進		1 (0.03)	1 (0.02)
感覚鈍麻	2 (0.28)	1 (0.03)	3 (0.06)
運動低下	28 (3.87)		28 (0.61)
嗜眠		1 (0.03)	1 (0.02)
閉じ込め症候群		1 (0.03)	1 (0.02)
仮面状顔貌	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
記憶障害		1 (0.03)	1 (0.02)
悪性症候群		7 (0.18)	7 (0.15)
錯感覚	1 (0.14)		1 (0.02)
パーキンソニズム		24 (0.62)	24 (0.52)
嗅覚錯誤	1 (0.14)		1 (0.02)
精神運動亢進		8 (0.21)	8 (0.17)
鎮静	29 (4.01)	4 (0.10)	33 (0.71)
感覚障害	1 (0.14)		1 (0.02)
傾眠	65 (8.99)	53 (1.36)	118 (2.55)
会話障害		1 (0.03)	1 (0.02)
昏迷	1 (0.14)	5 (0.13)	6 (0.13)
くも膜下出血		1 (0.03)	1 (0.02)

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
遅発性ジスキネジー	4 (0.55)	3 (0.08)	7 (0.15)
舌の麻痺		1 (0.03)	1 (0.02)
一過性脳虚血発作		1 (0.03)	1 (0.02)
振戦	95 (13.14)	47 (1.20)	142 (3.07)
眼障害			
調節障害	14 (1.94)	3 (0.08)	17 (0.37)
眼精疲労		1 (0.03)	1 (0.02)
眼瞼痙攣		2 (0.05)	2 (0.04)
眼球回転発作		13 (0.33)	13 (0.28)
視力低下	1 (0.14)		1 (0.02)
視力障害		1 (0.03)	1 (0.02)
耳および迷路障害			
耳鳴		1 (0.03)	1 (0.02)
耳不快感		1 (0.03)	1 (0.02)
心臓障害			
房室ブロック		1 (0.03)	1 (0.02)
第一度房室ブロック		2 (0.05)	2 (0.04)
右脚ブロック		2 (0.05)	2 (0.04)
急性心不全		2 (0.05)	2 (0.04)
動悸	2 (0.28)	4 (0.10)	6 (0.13)
洞性頻脈		7 (0.18)	7 (0.15)
上室性期外収縮	1 (0.14)		1 (0.02)
頻脈	11 (1.52)	4 (0.10)	15 (0.32)
心室性期外収縮	2 (0.28)	3 (0.08)	5 (0.11)
左室肥大		2 (0.05)	2 (0.04)
血管障害			
潮紅	1 (0.14)		1 (0.02)
高血圧		3 (0.08)	3 (0.06)
低血圧		8 (0.21)	8 (0.17)
起立性低血圧		16 (0.41)	16 (0.35)
末梢血管障害	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
異物誤嚥		1 (0.03)	1 (0.02)
鼻閉	5 (0.69)	3 (0.08)	8 (0.17)
胸膜炎		1 (0.03)	1 (0.02)
上気道の炎症		1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害			
腹部不快感	1 (0.14)		1 (0.02)
腹部膨満	3 (0.41)	1 (0.03)	4 (0.09)
腹痛	2 (0.28)	2 (0.05)	4 (0.09)
上腹部痛	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
唾液欠乏		1 (0.03)	1 (0.02)
便秘	58 (8.02)	80 (2.05)	138 (2.98)
下痢	2 (0.28)	5 (0.13)	7 (0.15)
口内乾燥		16 (0.41)	16 (0.35)
消化不良	1 (0.14)	2 (0.05)	3 (0.06)
嚥下障害	23 (3.18)	10 (0.26)	33 (0.71)
胃潰瘍		1 (0.03)	1 (0.02)
胃炎		5 (0.13)	5 (0.11)
イレウス		1 (0.03)	1 (0.02)
麻痺性イレウス		3 (0.08)	3 (0.06)
口唇乾燥	1 (0.14)		1 (0.02)

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
メレナ		1 (0.03)	1 (0.02)
口腔内出血		1 (0.03)	1 (0.02)
悪心	40 (5.53)	21 (0.54)	61 (1.32)
口腔内不快感		1 (0.03)	1 (0.02)
流涎過多	81 (11.20)	36 (0.92)	117 (2.53)
胃不快感	2 (0.28)	10 (0.26)	12 (0.26)
口内炎		1 (0.03)	1 (0.02)
舌痙攣	1 (0.14)		1 (0.02)
嘔吐	40 (5.53)	5 (0.13)	45 (0.97)
亜イレウス		1 (0.03)	1 (0.02)
肝胆道系障害			
肝機能異常	4 (0.55)	40 (1.03)	44 (0.95)
脂肪肝		1 (0.03)	1 (0.02)
高ビリルビン血症		1 (0.03)	1 (0.02)
肝障害		1 (0.03)	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害			
褥瘡性潰瘍		2 (0.05)	2 (0.04)
薬疹		1 (0.03)	1 (0.02)
湿疹		2 (0.05)	2 (0.04)
多汗症	7 (0.97)	2 (0.05)	9 (0.19)
過角化		2 (0.05)	2 (0.04)
寝汗		1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症		3 (0.08)	3 (0.06)
発疹	2 (0.28)	5 (0.13)	7 (0.15)
紅斑性皮疹		1 (0.03)	1 (0.02)
中毒性皮疹		1 (0.03)	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害			
関節硬直	2 (0.28)		2 (0.04)
筋固縮	85 (11.76)	8 (0.21)	93 (2.01)
筋攣縮	1 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.04)
筋力低下		1 (0.03)	1 (0.02)
筋肉痛		3 (0.08)	3 (0.06)
横紋筋融解		1 (0.03)	1 (0.02)
重感		1 (0.03)	1 (0.02)
斜頸	2 (0.28)	1 (0.03)	3 (0.06)
筋骨格硬直		1 (0.03)	1 (0.02)
腎および尿路障害			
ビリルビン尿		1 (0.03)	1 (0.02)
排尿困難	12 (1.66)	11 (0.28)	23 (0.50)
遺尿	2 (0.28)	1 (0.03)	3 (0.06)
頻尿	2 (0.28)	1 (0.03)	3 (0.06)
尿失禁		1 (0.03)	1 (0.02)
尿閉		7 (0.18)	7 (0.15)
腎機能障害		1 (0.03)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害			
無月経 ^{注1)}		14 (0.80)	14 (0.69)
乳房硬結		1 (0.03)	1 (0.02)
乳房痛		1 (0.03)	1 (0.02)
射精障害 ^{注2)}	2 (0.47)	1 (0.05)	3 (0.12)
乳汁漏出症	6 (0.83)	5 (0.13)	11 (0.24)

注1) 女性を母数として発現率を算出（承認時：n=297、製造販売後調査等：n=1745、合計：n=2042）

注2) 男性を母数として発現率を算出（承認時：n=426、製造販売後調査等：n=2157、合計：n=2583）

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
閉経期症状 ^{注1)}		1 (0.06)	1 (0.05)
月経障害 ^{注1)}	21 (7.07)	1 (0.06)	22 (1.08)
不規則月経 ^{注1)}		5 (0.29)	5 (0.24)
全身障害および投与局所様態			
無力症	35 (4.84)	2 (0.05)	37 (0.80)
胸部不快感	2 (0.28)	2 (0.05)	4 (0.09)
胸痛		1 (0.03)	1 (0.02)
状態悪化		1 (0.03)	1 (0.02)
不快感	1 (0.14)		1 (0.02)
顔面浮腫		1 (0.03)	1 (0.02)
疲労	34 (4.70)	1 (0.03)	35 (0.76)
異常感	1 (0.14)	4 (0.10)	5 (0.11)
冷感		1 (0.03)	1 (0.02)
熱感	1 (0.14)		1 (0.02)
歩行障害	2 (0.28)	4 (0.10)	6 (0.13)
易刺激性	92 (12.72)	46 (1.18)	138 (2.98)
倦怠感	61 (8.44)	45 (1.15)	106 (2.29)
末梢性浮腫		1 (0.03)	1 (0.02)
疼痛		1 (0.03)	1 (0.02)
末梢冷感	2 (0.28)		2 (0.04)
発熱	1 (0.14)	5 (0.13)	6 (0.13)
不活発		1 (0.03)	1 (0.02)
口渴	45 (6.22)	1 (0.03)	46 (0.99)
臨床検査			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.28)	60 (1.54)	62 (1.34)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少		1 (0.03)	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		33 (0.85)	33 (0.71)
好塩基球数増加		3 (0.08)	3 (0.06)
血中ビリルビン増加		2 (0.05)	2 (0.04)
血中クロール減少		7 (0.18)	7 (0.15)
血中クロール増加		2 (0.05)	2 (0.04)
血中コレステロール減少		7 (0.18)	7 (0.15)
血中コレステロール増加		13 (0.33)	13 (0.28)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.28)	63 (1.61)	65 (1.41)
血中クレアチニン減少		2 (0.05)	2 (0.04)
血中クレアチニン増加		3 (0.08)	3 (0.06)
血中ブドウ糖増加		3 (0.08)	3 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素減少		3 (0.08)	3 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加		16 (0.41)	16 (0.35)
血中カリウム減少		10 (0.26)	10 (0.22)
血中カリウム増加		3 (0.08)	3 (0.06)
血圧低下	7 (0.97)	7 (0.18)	14 (0.30)
血圧上昇	2 (0.28)		2 (0.04)
血中プロラクチン増加		24 (0.62)	24 (0.52)
血中ナトリウム減少		8 (0.21)	8 (0.17)
血中ナトリウム増加		1 (0.03)	1 (0.02)
血中トリグリセリド減少		1 (0.03)	1 (0.02)
血中トリグリセリド増加	4 (0.55)	26 (0.67)	30 (0.65)
血中尿素減少		7 (0.18)	7 (0.15)
血中尿素増加		3 (0.08)	3 (0.06)
白血球百分率数異常		2 (0.05)	2 (0.04)

注1) 女性を母数として発現率を算出（承認時：n=297、製造販売後調査等：n=1745、合計：n=2042）

副作用の種類	発現症例数（発現率）		
	承認時	製造販売後調査等	合計
心電図異常		10 (0.26)	10 (0.22)
心電図Q T延長		5 (0.13)	5 (0.11)
心電図S T部分上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
心電図T波振幅減少		1 (0.03)	1 (0.02)
好酸球数減少		1 (0.03)	1 (0.02)
好酸球数増加		17 (0.44)	17 (0.37)
γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.14)	29 (0.74)	30 (0.65)
尿中ブドウ糖陽性		4 (0.10)	4 (0.09)
グリコヘモグロビン増加		1 (0.03)	1 (0.02)
ヘマトクリット減少		20 (0.51)	20 (0.43)
ヘマトクリット増加		2 (0.05)	2 (0.04)
ヘモグロビン減少		22 (0.56)	22 (0.48)
ヘモグロビン増加		1 (0.03)	1 (0.02)
心拍数減少		1 (0.03)	1 (0.02)
心拍数増加		7 (0.18)	7 (0.15)
心拍数不整		1 (0.03)	1 (0.02)
リンパ球数減少		9 (0.23)	9 (0.19)
リンパ球数増加		5 (0.13)	5 (0.11)
単球数減少		4 (0.10)	4 (0.09)
単球数増加		9 (0.23)	9 (0.19)
好中球数減少	1 (0.14)	9 (0.23)	10 (0.22)
好中球数増加		8 (0.21)	8 (0.17)
血小板数減少		6 (0.15)	6 (0.13)
総蛋白減少		10 (0.26)	10 (0.22)
総蛋白増加		4 (0.10)	4 (0.09)
赤血球数減少		20 (0.51)	20 (0.43)
赤血球数増加		1 (0.03)	1 (0.02)
体重減少	3 (0.41)	1 (0.03)	4 (0.09)
体重増加	14 (1.94)	6 (0.15)	20 (0.43)
白血球数減少		14 (0.36)	14 (0.30)
白血球数増加		23 (0.59)	23 (0.50)
血中ビリルビン減少		2 (0.05)	2 (0.04)
心電図異常T波		1 (0.03)	1 (0.02)
血小板数増加		12 (0.31)	12 (0.26)
尿中蛋白陽性		4 (0.10)	4 (0.09)
尿中ウロビリリン陽性		2 (0.05)	2 (0.04)
血中ビリルビン異常		1 (0.03)	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ減少		2 (0.05)	2 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加		18 (0.46)	18 (0.39)
抗精神病薬濃度増加		2 (0.05)	2 (0.04)
傷害、中毒および処置合併症			
転倒・転落		1 (0.03)	1 (0.02)
外科および内科処置			
治療中断		1 (0.03)	1 (0.02)
社会環境			
患者による治療拒否		3 (0.08)	3 (0.06)

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：承認時＞

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
解析対象症例数	38例
副作用発現症例数	32例
副作用発現症例率	84.2%

副作用の種類	発現症例数（発現率）
内分泌障害	4（10.5）
高プロラクチン血症	4（10.5）
代謝および栄養障害	10（26.3）
食欲亢進	10（26.3）
精神障害	5（13.2）
不安	3（7.9）
気分変化	1（2.6）
睡眠障害	1（2.6）
神経系障害	26（68.4）
傾眠	24（63.2）
よだれ	3（7.9）
浮動性めまい	2（5.3）
胃腸障害	2（5.3）
便秘	2（5.3）
腎および尿路障害	2（5.3）
遺尿	1（2.6）
尿失禁	1（2.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（5.3）
倦怠感	2（5.3）
臨床検査	14（36.8）
体重増加	13（34.2）
血中プロラクチン増加	1（2.6）
心電図Q T延長	1（2.6）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（2.6）

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：再審査終了時＞

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を有する患者を対象とした特定使用成績調査において、副作用は23.1%（74/321例）に認められた。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。

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	321
副作用等の発現症例数	74
副作用等の発現割合	23.05
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	1（0.31）
気管支炎	1（0.31）
内分泌障害	8（2.49）
高プロラクチン血症	8（2.49）
代謝および栄養障害	7（2.18）
過食	3（0.93）
食欲亢進	1（0.31）
肥満	2（0.62）
食欲減退	1（0.31）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
精神障害	14 (4.36)
攻撃性	2 (0.62)
激越	5 (1.56)
怒り	1 (0.31)
不安	1 (0.31)
注意欠陥多動性障害	1 (0.31)
脱抑制	1 (0.31)
不眠症	1 (0.31)
易刺激性	1 (0.31)
気力低下	1 (0.31)
落ち着きのなさ	1 (0.31)
異常行動	1 (0.31)
自閉症スペクトラム障害	1 (0.31)
神経系障害	29 (9.03)
アカシジア	1 (0.31)
てんかん	1 (0.31)
頭痛	2 (0.62)
鎮静	5 (1.56)
痙攣発作	1 (0.31)
傾眠	18 (5.61)
計算力障害	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.62)
鼻出血	1 (0.31)
口腔咽頭痛	1 (0.31)
胃腸障害	8 (2.49)
腹部不快感	1 (0.31)
腹痛	1 (0.31)
便秘	3 (0.93)
下痢	2 (0.62)
悪心	3 (0.93)
肝胆道系障害	1 (0.31)
肝機能異常	1 (0.31)
腎および尿路障害	1 (0.31)
頻尿	1 (0.31)
生殖系および乳房障害	3 (0.93)
乳房腫大	1 (0.31)
月経困難症	1 (0.31)
性器出血	1 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.93)
無力症	1 (0.31)
倦怠感	2 (0.62)
臨床検査	16 (4.98)
血中プロラクチン増加	2 (0.62)
体重増加	14 (4.36)

MedDRA/J version (22.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。

(解説)

過量投与時の処置として、一般的な対症療法を行う。また、過量投与について、以下の報告がある。

＜海外文献報告＞

- 1) 39歳の男性がリスペリドン4mg錠を30錠服用した。嗜眠、悪心、頻脈、CK (CPK) 値の上昇がみられたが、胃洗浄、活性炭投与によって翌日までに軽快した⁷⁰⁾。
- 2) 21歳の女性が自殺目的でリスペリドン2mg錠を50錠服用した。心悸亢進、嗜眠、心電図異常、洞性頻脈と軽度の錐体外路症状がみられ、アデノシン、ベラパミルが投与された。入院時リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンの血中濃度はそれぞれ1070ng/mLと100ng/mLを示したが、48時間後には74ng/mL、58ng/mLに低下した⁷¹⁾。
- 3) 15歳の女性が自殺目的でリスペリドン40mgを服用した。嗜眠状態となり、低血圧、頻脈が認められたため胃洗浄を行い、輸液、活性炭が投与された。経過途中にみられた起立性低血圧症は消失し、合併症を伴うことなく退院した⁷²⁾。
- 4) フィラデルフィア地区で実施された13ヵ月にわたるプロスペクティブな調査において、31例（成人29例、小児2例）の過量投与症例が報告された。本剤単独投与例15例（服用量は1～180mg）、他は他剤併用例（本剤服用量2～180mg）であった。発現した症状は頻脈、嗜眠、ジストニア、低血圧、徐脈、昏睡、痙攣等であった。胃洗浄及び通常の支持療法のみを受けた例がほとんどであったが、抗痙攣剤（フェニトイン）、抗不整脈用剤（アデノシン、ジルチアゼム）の投与を受けた症例もあった⁷³⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

錠、OD錠

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

内用液

14.1 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

OD錠

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

内用液

14.2 薬剤交付時の注意

以下について患者に指導すること。

14.2.1 分包品においては、包装のまま服用しないこと。

14.2.2 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こと。

14.2.3 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、希釈して使用しないこと。

14.2.4 30mLの瓶包装品に添付されているピペットの最小目盛は、約0.05mLである。

14.2.5 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すること。

14.3 薬剤調製時の注意

抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デバケンシロップ（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⁷⁴⁾。

（解説）

錠、OD錠

PTP包装に関する注意事項：PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。誤飲の要因として、外出のためあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている⁷⁵⁾。また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている⁷⁶⁾。

OD錠

薬剤投与時の注意：OD錠は口腔内で唾液により速やかに崩壊することから、水なしでも服用可能だが、口腔粘膜で吸収される製剤ではないため、崩壊後は必ず唾液又は水で飲み込むよう指導すること。また、口腔内崩壊錠は寝たままの状態での服用したとき、食道壁に固着する危険性があるため、必ず水で服用するよう指導すること。

内用液

薬剤調製時の注意：他の液剤との混合により、配合変化を起こすことがある。配合変化試験結果を参照すること⁷⁴⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした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。

15.1.3 本剤を含む α_1 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ため、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。

（解説）

15.1.1 突然死は発症24時間以内の予測し得ない内因性死亡である。本剤の市販後に突然死の発現例が報告されたが、本剤との因果関係が明らかでないため、本項で注意喚起している。

15.1.2 米国FDAは、非定型抗精神病薬オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピンについて、高齢の認知症患者における行動障害を対象とした17のプラセボ対照比較試験の5,106例を解析した結果、非定型抗精神病薬における死亡率がプラセボと比較して1.6～1.7倍高いと結論づけた。死因は様々であったが、主に心臓障害（心不全、突然死等）、感染症（肺炎）等であった。この結果、FDAは、非定型抗精神病薬に対して、高齢の認知症患者に非定型抗精神病薬を使用した場合、死亡率が高くなるリスクと、高齢の認知症患者の行動障害に対してこれらの薬剤が適応外であることを添付文書に警告として記載するよう求めた。この対応を受け、国内においても該当企業が検討を行った結果、高齢の認知症患者への非定型抗精神病薬の投与について「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。

15.1.3 α_1 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発現する可能性があることが知られており、リスペリドン製剤を投与されたことがある患者においても術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。本剤を投与されたことがある患者が白内障手術を実施する際には、術中虹彩緊張低下症候群が発症する可能性を考慮し、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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。[11.1.3参照]

15.2.2 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。^{77), 78)}

（解説）

15.2.1 本剤はイヌで制吐作用を有することが確認されていることから、他の原因による嘔吐症状を不顕性化する可能性があるため注意喚起している。

15.2.2 プロラクチン依存性腫瘍の発生は、高プロラクチン血症を誘発する薬剤ではげっ歯類においてよく知られた所見である。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用^{43), 79)}

ヘキソバルビタール睡眠時間の延長（マウス、経口、1mg/kg以上）、協調運動の抑制（マウス、経口、10mg/kg）がみられたが、痙攣作用はみられなかった（マウス、ラット）。一般症状観察では眼瞼下垂（マウス、皮下、ED₅₀=0.39mg/kg）、鎮静（マウス、皮下、ED₅₀=0.59mg/kg）、運動失調（マウス、皮下、ED₅₀=1.78mg/kg）等がみられた。

2) 循環器系に対する作用^{80)~85)}

- 急速活性化遅延整流カリウム電流（I_{Kr}）に及ぼす影響（hERGチャネル、*in vitro*）
リスベリドン及び9-ヒドロキシリスベリドンによると考えられるI_{Kr}の抑制（IC₅₀=0.65±0.04 μM及び1.2±0.06 μM）がみられた。
- その他の膜電流に及ぼす影響（モルモット単離心室筋細胞、*in vitro*）
リスベリドンは緩徐活性化遅延整流電流（I_{Ks}）には無影響であった。また、リスベリドンはナトリウム電流、L型カルシウム電流をそれぞれ有意に抑制（10 μM、16%及び14%）し、9-ヒドロキシリスベリドンも同程度の作用を示した。
- 活動電位に及ぼす影響（摘出イヌプルキンエ線維、摘出モルモット乳頭筋、摘出ウサギプルキンエ線維、*in vitro*）
リスベリドンはいずれの組織においても、1 μM以上で活動電位持続時間を延長させる傾向を示した。
- 麻酔モルモットに及ぼす影響（静脈内投与）
麻酔下において、リスベリドンは0.16mg/kgの静脈内投与により平均血圧を上昇させた。また、0.16mg/kgから0.63mg/kgまでで心拍数が増加した。心電図パラメータに関しては0.08mg/kgからPQ間隔、0.16mg/kgから加えてQT間隔が短縮し、Bazettの補正式によるQTc間隔も短縮した。9-ヒドロキシリスベリドンでは0.08mg/kg以上で用量に相関しない平均血圧の低下が認められ、0.32及び0.64mg/kgでQRS間隔が短縮傾向を示した以外は、リスベリドンと同程度の作用が得られた。
- 無麻酔イヌに及ぼす影響（経口投与）
リスベリドンは0.08及び0.31mg/kgで心拍数を増加させたが、QTc間隔に無影響であった。また、PQ及びQRS間隔に対しては、0.08mg/kg群で短縮がみられたが、0.31mg/kg群で無影響であった。9-ヒドロキシリスベリドンでは、0.08及び0.31mg/kgで心拍数の増加及びPQ間隔の短縮、0.31mg/kgでQTc間隔の延長がみられたが、QRS間隔に対しては0.31mg/kgまで無影響であった。
- 麻酔ウサギ不整脈モデルにおける検討（持続静注）
麻酔ウサギにアドレナリン α₁受容体作動薬であるメトキシサミンを持続投与することでウサギ不整脈モデルを作製した。リスベリドンはBazettの補正式によるQTc間隔を延長したがQT延長に関連した心室頻拍及び心室細動を誘発しなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用⁴³⁾

ノルアドレナリンで誘発されるラット摘出輸精管の収縮に対して抑制作用がみられた（ラット摘出輸精管、*in vitro*、1.0×10⁻² μM）。

4) 血液系に対する作用⁸⁶⁾

リスベリドンは、セロトニンによる血小板凝集を抑制し、最大凝集に対するIC₅₀は1.2nMであった。また、一方、アドレナリンに対する凝集は10 μMで19%の抑制がみられた。9-ヒドロキシリスベリドンによっても同様の結果が得られ、セロトニン凝集に対するIC₅₀値は0.5nMであった（*in vitro*）。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸⁷⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物	投与経路	経 口		静脈内	
	性	雄	雌	雄	雌
マウス		82.1	63.1	29.7	26.9
ラット		113	56.6	34.3	35.4
イヌ		18.3	18.3	—	—

主な症状：間代性痙攣、下痢、正向反射消失、虚脱、鎮静、振戦、眼瞼下垂、体温低下、カタレプシー、呼吸困難、緊張低下

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性⁸⁷⁾

ラットに0.16、0.63、2.5、10mg/kgを3ヵ月間経口投与した試験では、薬理作用（プロラクチン上昇）に随伴して、0.16mg/kg以上で雌生殖器の休止期像及び乳腺腫大が認められた。2.5mg/kg以上で雄に体重増加抑制が認められ、無毒性量は0.63mg/kgと考えられた。これらの所見は休薬により回復傾向を示した。イヌに0.31、1.25、5mg/kgを3ヵ月間経口投与した試験では、薬理作用に随伴して、0.31mg/kg以上で鎮静及び射精能抑制、1.25mg/kg以上で雄生殖器の未成熟像及び血清テストステロンの低下がみられた。無毒性量は0.31mg/kgと考えられた。これらの所見は休薬により回復傾向を示した。

2) 慢性毒性⁸⁷⁾

ラットに0.63、2.5、10mg/kg、イヌに0.31、1.25、5mg/kgを12ヵ月間連続経口投与した試験では、亜急性毒性とほぼ同様の所見が認められ、無毒性量はラット2.5mg/kg、イヌ0.31mg/kgと考えられた。

3) 幼若ラットにおける反復投与毒性試験⁸⁸⁾

幼若SDラット（生後12日、雌雄）に低用量（0、0.04、0.16及び0.63mg/kg/日）を1日1回39日間経口投与した試験では、0.16mg/kg/日以上で自発運動の低下及び一部閉眼が認められ、0.16mg/kg/日以上の雄及び0.04mg/kg/日以上の雌に薬理作用（プロラクチン上昇）が認められた。0.63mg/kg/日の雌の生殖器及び乳腺に高プロラクチン血症に関連した偽妊娠を示す組織変化が認められ、雄の乳腺にも影響が認められた。これらの一般状態及び高プロラクチン血症に関連した所見は、リスベリドンの過剰な薬理作用に起因するものと考えられた。なお、全用量で性成熟、身体発育、長骨の発育、行動及び生殖能に対して影響は認められなかった。

幼若SDラット（生後12日）に高用量（0、1.25及び2.5mg/kg/日）を1日1回39日間経口投与した試験では、身体発育の遅延（長骨の発育及び眼瞼開裂の軽度遅延）が認められたが、性成熟及び生殖能に影響は認められなかった。また、薬理作用（プロラクチン上昇）に伴いプロラクチンに関連した変化が病理組織学的検査で認められた。

2つの試験結果より、幼若ラットに対する無毒性量は0.63mg/kg/日と考えられた。

4) 幼若イヌにおける反復投与毒性試験⁸⁹⁾

ビーグル犬（生後10週）に0、0.31、1.25及び5mg/kg/日を1日1回40週間経口投与した試験では、1.25mg/kg/日以上の雌で右大腿骨の発育遅延が認められた。前立腺、乳腺、卵巣及び子宮におけるプロラクチン介在性の病理組織学的所見、並びに雄の外部刺激による精子採取の不能とともに、血清中テストステロン及びプロゲステロン濃度の減少が認められた。これらは全用量の雌雄で性成熟の遅延がみられたことを示唆しており、5mg/kg/日群で最も顕著であった。

本試験結果より、幼若イヌに対する無毒性量は1.25mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験⁶⁷⁾

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット0.16、0.63、2.5mg/kg経口）では、雌に0.16mg/kg以上を投与した場合、同居－交尾期間の延長が、雄に2.5mg/kgを投与した場合、体重増加抑制がみられたが、親動物の生殖能に及ぼす影響、胎児への毒性及び催奇形性は認められなかった。
- 2) 胎児の器官形成期投与試験（ラット0.63、2.5、10mg/kg経口、ウサギ0.31、1.25、5mg/kg経口）では、ラット10mg/kg、ウサギ5mg/kgで親動物の体重増加抑制がみられたが、胎児への毒性及び催奇形性は認められなかった。また、ラットの次世代への影響は認められなかった。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット0.16、0.63、2.5mg/kg経口）では、薬理作用に随伴して、0.63mg/kg以上で鎮静、0.16mg/kg以上で哺育行動の低下、その結果として出生児の4日生存率の低下が認められた。次世代への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性^{77), 78)}

マウスに0.63、2.5、10mg/kgを18ヵ月間経口投与した試験では、プロラクチン依存性の乳腺腫瘍（0.63mg/kg以上）及び下垂体腫瘍（2.5mg/kg以上）発生例数が雌で増加した。

ラットでも同様にプロラクチン依存性の乳腺腫瘍（雌：0.63mg/kg以上、雄：10mg/kg以上）及び雄で睪臓ラ氏島腫瘍（2.5mg/kg以上）の増加傾向がみられた。しかし、プロラクチン非依存性腫瘍の発生増加傾向は認められなかった。

2) 変異原性^{90)～93)}

復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）、染色体異常誘発試験（CHL細胞）、小核試験（マウス）において、変異原性作用は認められなかった。

3) 抗原性⁹⁴⁾

マウス、モルモットで抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品*

※注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36ヵ月

3. 貯法・保存条件

錠、細粒：室温保存

OD錠：室温保存

内用液：室温保存

取扱い上の注意

錠、細粒：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。

OD錠：高温多湿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。

内用液：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ため、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。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈リスパダール [®] 錠1mg〉	100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[10錠(PTP)×100]、1,000錠[ボトル、バラ]
〈リスパダール [®] 錠2mg〉	100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[10錠(PTP)×100]、1,000錠[ボトル、バラ]
〈リスパダール [®] 錠3mg〉	100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[ボトル、バラ]
〈リスパダール [®] OD錠0.5mg〉	100錠[10錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]、500錠[ボトル、バラ]
〈リスパダール [®] OD錠1mg〉	100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[10錠(PTP)×100]、1,000錠[ボトル、バラ]
〈リスパダール [®] OD錠2mg〉	100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[10錠(PTP)×100]、1,000錠[ボトル、バラ]
〈リスパダール [®] 細粒1%〉	100g[ボトル]
〈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
(瓶包装品)	30mL[1瓶]

7. 容器の材質

錠 : ポリ塩化ビニルフィルム (PTP)、アルミ箔 (PTP)、ポリエチレン (バラ包装用瓶)、ポリプロピレン (キャップ)
OD錠 : 無延伸ポリプロピレン多層フィルム (PTP)、アルミ箔 (PTP)、PTP外装用アルミ袋、ポリエチレン (バラ包装用瓶)、ポリプロピレン (キャップ)
細粒 : ポリエチレン (瓶)
内用液 : 瓶包装品 : ガラス (瓶)、ポリプロピレン (キャップ)、ポリエチレン (中栓)、ポリエチレン (ピペット、ケー
ス)、ポリスチレン (ピストン)
分 包 品 : ポリエチレンテレフタレート (分包)、アルミ箔 (分包)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : リスパダール コンスタ[®]筋注用
同 効 薬 : (統合失調症) ハロペリドールデカン酸エステル、ブロムペリドール、クロカプラミン塩酸塩水和物、
モサプラミン塩酸塩、ネモナプリド等

9. 国際誕生年月日

1993年6月1日 (英国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

リスパダール [®] 錠1mg	: 21200AMY00114000	1996年 4月16日
リスパダール [®] 錠2mg	: 21200AMY00115000	1996年 4月16日
リスパダール [®] 錠3mg	: 21400AMY00265000	2002年12月16日
リスパダール [®] OD錠0.5mg	: 22100AMX02102000	2009年 7月13日
リスパダール [®] OD錠1mg	: 21900AMX00514000	2007年 3月15日
リスパダール [®] OD錠2mg	: 21900AMX00515000	2007年 3月15日
リスパダール [®] 細粒1%	: 21200AMY00116000	1996年 4月16日
リスパダール [®] 内用液1mg/mL	: 21400AMY00139000	2002年 3月28日

11. 薬価基準収載年月日

リスパダール [®] 錠1mg	: 1996年 6月14日
リスパダール [®] 錠2mg	: 1996年 6月14日
リスパダール [®] 錠3mg	: 2003年 7月 4日
リスパダール [®] OD錠0.5mg	: 2009年11月13日
リスパダール [®] OD錠1mg	: 2007年 7月 6日
リスパダール [®] OD錠2mg	: 2007年 7月 6日
リスパダール [®] 細粒1%	: 1996年 6月14日
リスパダール [®] 内用液1mg/mL	: 2002年 6月14日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

年月日 : 2001年11月16日 販売名 : リスパダール [®] 錠1、2mg、リスパダール [®] 細粒1% 追加・変更内容 : 用法・用量の一部変更 備考 : 「維持量は通常1日2～8mgを原則として」を「維持量は通常1日2～6mgを原則として」に変更
年月 : 2004年8月 販売名 : リスパダール [®] 錠1、2mg、リスパダール [®] 細粒1% 追加・変更内容 : 効能・効果の記載変更 備考 : 「精神分裂病」を「統合失調症」に変更 2002年1月に開催された日本精神神経学会で「精神分裂病」の病名が「統合失調症」に変更された後、厚生労働省の通知 (平成16年4月6日付薬食審査発第0406005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、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) を受け変更
年月日 : 2005年6月20日 販売名 : リスパダール [®] 内用液1mg/mLの分包品0.5、1、2mL 追加・変更内容 : 製造販売承認事項一部変更承認

年月日：2007年3月15日 販売名：リスパダール [®] OD錠1、2mg 追加・変更内容：製造販売承認
年月日：2007年5月17日 販売名：リスパダール [®] 内用液1mg/mLの分包品3mL 追加・変更内容：製造販売承認事項一部変更承認
年月日：2009年7月13日 販売名：リスパダール [®] OD錠0.5mg 追加・変更内容：製造販売承認
年月日：2016年2月29日 販売名：リスパダール [®] 錠1、2mg、リスパダール [®] 細粒1%、リスパダール [®] OD錠0.5、1、2mg、リスパダール [®] 内用液1mg/mL 追加・変更内容：効能・効果及び用法・用量追加 備考：効能・効果へ「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」を追加、それに伴い小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する用法・用量を追加。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜統合失調症＞

再審査結果公表年月日：2008年2月26日（リスパダール[®]錠1、2mg、リスパダール[®]細粒1%、リスパダール[®]内用液1mg/mL）

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞

再審査結果公表年月日：2021年6月30日（リスパダール[®]錠1、2mg、リスパダール[®]細粒1%、リスパダール[®]OD錠0.5、1、2mg、リスパダール[®]内用液1mg/mL）

再審査結果：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。

14. 再審査期間

（統合失調症）

6年（満了年月2002年4月）

（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）

4年（満了年月2020年2月）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード	包装	GS1コード (販売包装単位)
リスパダール [®] 錠1mg	101574402	1179038F1023	610409340	100錠PTP (10錠×10)	 (01)14987672393124
				1000錠(バラ)	 (01)14987672393148
リスパダール [®] 錠2mg	101575102	1179038F2020	610409341	100錠PTP (10錠×10)	 (01)14987672393155
				1000錠(バラ)	 (01)14987672393179
リスパダール [®] 錠3mg	115651501	1179038F3026	620000170	100錠PTP (10錠×10)	 (01)14987672997797
				1000錠(バラ)	 (01)14987672997803
リスパダール [®] OD錠0.5mg	119398501	1179038F7021	621939801	100錠PTP	 (01)14987672865782
				500錠バラ	 (01)14987672868196
リスパダール [®] OD錠1mg	117840101	1179038F5029	620005586	1,000錠バラ	 (01)14987672830193
				100錠PTP (10錠×10)	 (01)14987672830179
リスパダール [®] OD錠2mg	117841801	1179038F6025	620005587	1,000錠バラ	 (01)14987672830223
				100錠PTP (10錠×10)	 (01)14987672830209
リスパダール [®] 細粒1%	101573702	1179038C1027	610409339	100g	 (01)14987672393186
リスパダール [®] 内用液1mg/mL	114966101	1179038S1021	610462014	0.5mL×50包	 (01)14987672794150
				1mL×50包	 (01)14987672794167
				2mL×50包	 (01)14987672794174
				3mL×50包	 (01)14987672830162
				30mL瓶	 (01)14987672994222

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Schwartz, H. : Breakthrough-The Discovery of Modern Medicines at Janssen-Skyline : 61-81, 1989 (J007725)
- 2) Balsara, J. J., et al. : Psychopharmacol., 62 (1) : 67-69, 1979 (PMID : 108749) (J006935)
- 3) Reyntjens, A., et al. : Drug Dev. Res., 8 : 205-211, 1986 (J008052)
- 4) 佐々木征行 : 小児科臨床, 61 (12) : 2399-2403, 2008 (J071373)
- 5) 工藤義雄, 他 : 臨床精神医学, 1994; 23: 233-294 (承認時評価資料) (J008393)
- 6) 村崎光邦, 他 : 臨床評価, 1993; 21: 221-259 (承認時評価資料) (J005618)
- 7) 八木剛平, 他 : 臨床精神医学, 1991; 20: 529-542 (承認時評価資料) (J006884)
- 8) 八木剛平, 他 : 臨床精神医学, 1993; 22: 1059-1074 (承認時評価資料) (J005617)
- 9) 藤井康男, 他 : 臨床精神医学, 1993; 22: 101-116 (承認時評価資料) (J005616)
- 10) 稲永和豊, 他 : 神経精神薬理, 1993; 15: 617-631 (承認時評価資料) (J005613)
- 11) 八木剛平, 他 : 臨床医薬, 1993; 9: 2725-2739 (承認時評価資料) (J005607)
- 12) 平林良登, 他 : 臨床医薬, 1993; 9: 1453-1470 (承認時評価資料) (J005606)
- 13) 水木 泰, 他 : 神経精神薬理, 1993; 15: 749-762 (承認時評価資料) (J005615)
- 14) 石郷岡純, 他 : 臨床精神医学, 1994; 23: 507-522 (承認時評価資料) (J008389)
- 15) 社内資料 : 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第Ⅲ相試験 (2016年2月29日承認、CTD2.7.2.2) (承認時評価資料) (J900984)
- 16) 石郷岡純, 他 : 臨床評価, 1991; 19: 93-163 (承認時評価資料) (J005598)
- 17) Madhusoodanan, S., et al. : Am. J. Geriatr. Psychiatry, 7 (2) : 132-138, 1999 (PMID : 10322240) (J010101)
- 18) Janssen PAJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1988; 244: 685-693 (PMID : 2450200) (J009859)
- 19) Leysen JE, et al. : Mol Pharmacol. 1992; 41: 494-508 (PMID : 1372084) (J009855)
- 20) Megens A, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260: 146-159 (PMID : 1370538) (J009860)
- 21) 菊本修, 他 : 薬物・精神・行動, 1993; 13: 39-42 (J008334)
- 22) Lee, H. S., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 47 (3) : 460-461, 1999 (J008860)
- 23) Bondolfi, G., et al. : Am. J. Psychiatry, 155 (5) : 499-504, 1998 (J030036)
- 24) 社内資料 : 寺尾哲和 他 : 内用液生物学的同等性試験 (J900005)
- 25) 社内資料 : 川口正人 他 : リスパダール[®]OD錠 : 生物学的同等性 (J900158)
- 26) 社内資料 : Ratnasingham, et al. : リスパダール[®]錠1mg反復投与試験 (J900012)
- 27) 社内資料 : 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 (2016年2月29日承認、CTD 2.7.2.2) (J900983)
- 28) Snoeck E, et al. : Psychopharmacol. 1995; 122: 223-229 (PMID : 8748391) (J030343)
- 29) 社内資料 : リスペリドンの薬物動態の検討 (J900985)
- 30) Huang, M. L., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 54 (3) : 257-268, 1993 (PMID : 7690693) (J035449)
- 31) Mannens G, et al. : Psychopharmacol. 1994; 114: 566-572 (PMID : 7531854) (J030342)
- 32) Van Beijsterveldt, L, 山下知寛, 他 : 基礎と臨床, 1993; 27: 3053-3062 (J008401)
- 33) 社内資料 : Meuldermans, W., et al. : リスペリドンの胆汁中排泄 (J900013)
- 34) Beijsterveldt, L. V., et al. : 基礎と臨床, 27 (8) : 3053-3062, 1993 (J005611)
- 35) Nyberg S, et al. : Psychopharmacol. 1993; 110: 265-272 (PMID : 7530376) (J009862)
- 36) 社内資料 : リスペリドンの胎盤移行の検討 (J030453)
- 37) Hill RC, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286 (PMID : 10770482) (J010401)
- 38) Mannens G, et al. : Drug Metab and Dispos. 1993; 21: 1134-1141 (PMID : 7507814) (J030134)
- 39) Fang, J., et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 359 (2) : 147-151, 1999 (PMID : 10048600) (J030416)
- 40) Schotte A, et al. : Jpn J Pharmacol. 1995; 69: 399-412 (PMID : 8786644) (J005629)
- 41) 社内資料 : リスペリドンの代謝物の活性の検討 (J030452)
- 42) Furmaga, K. M., et al. : General Hospital Psychiatry 19 (3) : 223-228, 1997 (PMID : 9218991) (J034224)
- 43) 西村敬治 他 : 基礎と臨床, 27 (9) : 3665-3688, 1993 (J008333)
- 44) 山上皓 : 臨床精神医学, 8 : 1269-1278, 1979 (J009347)
- 45) Soyka, M., et al. : J. Psychiatr. Res., 39 : 101, 2005 (PMID : 15504428) (J044509)
- 46) Haupt, D. W., et al. : J. Clin. Psychiatry, 62 (suppl 27) : 15, 2001 (PMID : 11806485) (J035230)

- 47) Saito M, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2005; 25: 527 (PMID : 16282832) (J052075)
- 48) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 2000; 22: 481-485 (PMID : 10942191) (J030420)
- 49) Mahatthanatrakul W, et al. : J Clin Pharm Ther. 2007; 32: 161-167 (PMID : 17381666) (J060734)
- 50) Jung SM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 520 (PMID : 16321618) (J051765)
- 51) 社内資料：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 (J900319)
- 52) 社内資料：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 (J900320)
- 53) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 2004; 26: 386 (PMID : 15257068) (J043444)
- 54) D'Arrigo C, et al. : Pharmacol Res. 2005; 52: 497 (PMID : 16226034) (J051588)
- 55) Nakagami T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 43 (PMID : 16003291) (J048016)
- 56) 社内資料：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 (J900321)
- 57) 社内資料：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 (J900322)
- 58) 社内資料：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 (J900323)
- 59) 社内資料：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 (J900324)
- 60) 社内資料：経口リスペリドン製剤とガラントミンとの相互作用の検討 (J900938)
- 61) 社内資料：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 (J900326)
- 62) 社内資料：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 (J900327)
- 63) 社内資料：経口リスペリドン製剤とリチウムとの相互作用の検討 (J900328)
- 64) 抗精神病薬による重篤な低血糖、医療薬学フォーラム (J074683)
- 65) Kleinberg, D. L., et al. : J. Clin. Psychiatry, 19 : 57, 1999 (PMID : 9934944) (J007782)
- 66) 佐々木幸哉 他：臨床精神医学, 29 : 205, 2000 (J009522)
- 67) Van Cauteren, H., 他：基礎と臨床, 27 (8) : 3023-3034, 1993 (J008400)
- 68) Coppola, D., et al. : Drug Safety, 30 : 247, 2007 (PMID : 17343431) (J060441)
- 69) Mackay, F. J., et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 13 : 413, 1998 (J030164)
- 70) Catalano, G., et al. : Clin. Neuropharmacol., 20 : 82, 1997 (PMID : 9037577) (J035470)
- 71) Lee, H. S., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 17 : 325, 1997 (PMID : 9241017) (J048461)
- 72) Himstreet, J. E., et al. : Ann. Pharmacother., 32 : 267, 1998 (PMID : 9496415) (J032351)
- 73) Acri, A. A., et al. : Am. J. Emerg. Med., 16 : 498, 1998 (PMID : 9725965) (J032350)
- 74) 社内資料：伊藤邦雄 他：リスパダール[®]内用液の配合変化 (J900605)
- 75) 黒田政一：病院薬学, 23 : 424, 1997 (J062450)
- 76) 藤田浩志：救急医学, 16 : 363, 1992 (J062451)
- 77) がん原性試験（マウス：18ヵ月間投与） (J900015)
- 78) がん原性試験（ラット：25ヵ月間投与） (J900016)
- 79) 社内資料：薬理試験 (J900017)
- 80) 社内資料：Hermans, A. N., et al. : リスベリドンの急速活性化遅延カリウム電流に及ぼす影響 (J900336)
- 81) 社内資料：Linz, K., et al. : リスベリドンの膜電位に及ぼす影響 (J900337)
- 82) 社内資料：Lu, H. R., et al. : リスベリドンの活動電位に及ぼす影響 (J900350)
- 83) 社内資料：D'Aubioul, J., et al. : リスベリドンの麻酔下モルモットの心循環系に及ぼす影響 (J900338)
- 84) 社内資料：D'Aubioul, J., et al. : リスベリドンの無麻酔イヌの心電図に及ぼす影響 (J900339)
- 85) 社内資料：Lu, H. R., et al. : リスベリドンの麻酔ウサギ不整脈モデルにおける検討 (J900340)
- 86) De Clerck, F., et al. : Clin. Ther., 26 (8) : 1261-1273, 2004 (PMID : 15476907) (J044804)
- 87) Van Cauteren, H., 他：基礎と臨床, 27 (8) : 2991-3022, 1993 (J008399)
- 88) 社内資料：幼若ラットにおける反復投与毒性試験 (J900986)
- 89) 社内資料：幼若イヌにおける反復投与毒性試験 (J900987)
- 90) 社内資料：Vanparys, P. H., et al. : ネズミチフス菌を用いたAMES復帰突然変異試験 (J900018)
- 91) 社内資料：Vanparys, P. H., et al. : リスベリドンの大腸菌を用いた遺伝子復帰突然変異試験（AMES試験） (J900019)
- 92) 社内資料：田中一三 他：リスベリドンの安全性に関する研究－培養細胞を用いた染色体異常試験 (J900020)
- 93) 社内資料：松尾弘也 他：マウス小核試験 (J900021)
- 94) 社内資料：松尾弘也 他：リスベリドンの抗原性試験 (J900022)
- 95) 高橋長秀 他：小児の精神と神経, 56 (2) : 155-166, 2016（承認時評価資料） (J105928)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リスパデル経口剤は、2023年5月時点で104の国と地域で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

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*

* リスパデル[®]錠3mgを除く

【用法及び用量】

〈統合失調症〉

通常、成人にはリスパデル[®]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。

〈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、リスパデル[®]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、リスパデル[®]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。

最新の米国の承認情報は以下をご確認ください。(2024年10月アクセス)

米国：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020272s087,021444s059lbl.pdf

国 名	米国
会 社 名	JANSSEN PHARMACEUTICAL
販 売 名	RISPERDAL [®]
剤形・規格	Risperidone Tablets 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4mg Risperidone M-TAB (口腔内崩壊錠) 0.5, 1, 2, 3, 4mg Risperidone Oral Solution 1mg/mL
効能又は効果	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. Bipolar Mania <u>Monotherapy</u> 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. <u>Adjunctive Therapy</u> 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. 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.

用法及び用量	Table 1. Recommended Daily Dosage by Indication				
		Initial Dose	Titration (Increments)	Target Dose	Effective Dose Range
	Schizophrenia: adults	2 mg	1 to 2 mg	4 to 8 mg	4 to 16 mg
	Schizophrenia: adolescents	0.5 mg	0.5 to 1 mg	3 mg	1 to 6 mg
	Bipolar mania: adults	2 to 3 mg	1 mg	1 to 6 mg	1 to 6 mg
	Bipolar mania: children and adolescents	0.5 mg	0.5 to 1 mg	1 to 2.5 mg	1 to 6 mg
	Irritability in autistic disorder	0.25 mg Can increase to 0.5 mg by Day 4: (body weight less than 20 kg) 0.5 mg Can increase to 1 mg by Day 4: (body weight greater than or equal to 20 kg)	After Day 4, at intervals of > 2 weeks: 0.25 mg (body weight less than 20 kg) 0.5 mg (body weight greater than or equal to 20 kg)	0.5 mg: (body weight less than 20 kg) 1 mg: (body weight greater than or equal to 20 kg)	0.5 to 3 mg
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.					
Schizophrenia <u>Adults</u> <i>Usual Initial Dose</i> 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. <u>Adolescents</u> 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. <u>Maintenance Therapy</u> 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. 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.					

用法及び用量	<u>Reinitiation of Treatment in Patients Previously Discontinued</u> 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. <u>Switching From Other Antipsychotics</u> There are no systematically collected data to specifically address switching schizophrenic patients from other antipsychotics to RISPERDAL[®], or treating patients with concomitant antipsychotics. Bipolar Mania <u>Usual Dose</u> <i>Adults</i> 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. RISPERDAL[®] doses higher than 6 mg per day were not studied. <i>Pediatrics</i> 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. <u>Maintenance Therapy</u> There is no body of evidence available from controlled trials to guide a clinician in the longer-term 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. 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.
--------	---

用法及び用量	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.
	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. 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.
	Administration of RISPERDAL[®] Oral Solution RISPERDAL[®] Oral Solution can be administered directly from the calibrated oral dosing syringe, 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.
	Directions for Use of RISPERDAL[®] M-TAB Orally Disintegrating Tablets <u>Tablet Accessing</u> <i>RISPERDAL[®] M-TAB Orally Disintegrating Tablets 0.5 mg, 1 mg, and 2 mg</i> 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. <i>RISPERDAL[®] M-TAB Orally Disintegrating Tablets 3 mg and 4 mg</i> 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.
	<u>Tablet Administration</u> 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.

(2024年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する情報

日本の添付文書の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下の通りで、米国の添付文書の記載、オーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている³⁷⁾。

<米国の添付文書（2024年10月時点）>

Pregnancy

Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. Overall, available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to risperidone have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia or bipolar I disorder and with exposure to antipsychotics, including RISPERDAL[®], during pregnancy.

Oral administration of risperidone to pregnant mice caused cleft palate at doses 3 to 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) with maternal toxicity observed at 4-times MRHD based on mg/m² body surface area. Risperidone was not teratogenic in rats or rabbits at doses up to 6-times the MRHD based on mg/m² body surface area. Increased stillbirths and decreased birth weight occurred after oral risperidone administration to pregnant rats at 1.5-times the MRHD based on mg/m² body surface area. Learning was impaired in offspring of rats when the dams were dosed at 0.6-times the MRHD and offspring mortality increased at doses 0.1 to 3 times the MRHD based on mg/m² body surface area.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Lactation

Risk Summary

Limited data from published literature reports the presence of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in human breast milk at relative infant dose ranging between 2.3% and 4.7% of the maternal weight-adjusted dosage. There are reports of sedation, failure to thrive, jitteriness, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) in breastfed infants exposed to risperidone. There is no information on the effects of risperidone on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RISPERDAL[®] and any potential adverse effects on the breastfed child from RISPERDAL[®] or from the mother's underlying condition.

Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Females

Based on the pharmacologic action of risperidone (D₂ receptor antagonism), treatment with RISPERDAL[®] may result in an increase in serum prolactin levels, which may lead to a reversible reduction in fertility in females of reproductive potential.

<オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2024年10月時点) >: C
C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りで、米国の添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等

<統合失調症>

9.7.1 13歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<米国の添付文書 (2024年10月時点) >

Pediatric Use

Approved Pediatric Indications

Schizophrenia

The efficacy and safety of RISPERDAL[®] in the treatment of schizophrenia were demonstrated in 417 adolescents, aged 13 to 17 years, in two short-term (6 and 8 weeks, respectively) double-blind controlled trials. 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 to 17 years, were demonstrated in one double-blind, placebo-controlled, 3-week trial.

Safety and effectiveness of RISPERDAL[®] 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. 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, fixed-dose 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 > 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 > 45 kg. The study demonstrated the efficacy of high-dose risperidone, but it did not demonstrate efficacy for low-dose risperidone.

XII. 備考

その他の関連資料

1. リスパダール®細粒1%と他剤との配合変化

試験条件

配合比：リスパダール®細粒1%0.8gと配合薬剤の常用1回最大量を配合。

保存条件：ポリエチレンラミネートグラシン紙に分包し、最悪条件（30℃、92%RH）で保存。

薬剤名		配合量 (g)	外 観						備考
			直後	1日	3日	6日	10日	15日	
	リスパダール®細粒1%	0.8	白色	—	—	—	—	—	
精神安定剤	グラダキシ細粒10%	0.5	白色	—	—	—	—	—	
	コントロール散10%	0.6	淡黄色	—	—	—	—	—	
	セルシン散1%	2.0	白色	—	—	—	—	—	
	セレナール散10%	0.2	白色	—	—	—	—	—	
	デパス細粒1%	0.3	白色	—	—	—	—	—	
	レキソタン細粒1%	1.5	白色	—	—	—	—	—	
	セパゾン散1%	1.2	白色	—	—	—	—	—※	
	メイラックス細粒1%	0.2	白色	—	—	—	—	—※	
	リーゼ顆粒10%	0.3	白色	—	—	—	—	—※	
催眠鎮静剤	ベンザリン細粒1%	1.0	白色	—	—	—	± 湿	+ 固 湿	吸湿性あり
	ユーロジン散1%	0.4	白色	—	—	—	—	—	
	ソメリン細粒1%	1.5	白色	—	—	—	—	—※	
	ネルボン散1%	1.0	白色	—	—	—	—	—※	
抗精神病剤	インプロメン細粒1%	1.8	白色	—	—	—	—	—	
	ウインタミン細粒（10%）	4.5	白色	—	—	—	—	—	
	クレミン顆粒10%	1.5	白色	—	—	—	—	—	
	クロフェクトン顆粒10%	1.5	白色	—	—	—	—	—	
	コントミン散10%	4.5	白色	—	—	—	—	—	
	セレネース細粒1%	0.6	白色	—	—	—	—	—	
	ドグマチール細粒10%	12.0	白色	—	—	—	—	—	
	レボトミン顆粒10%	2.0	白色	—	—	—	—	—	
	レボトミン散10%	2.0	白色	—	—	—	—	—	
	ロドピン細粒10%	1.5	白色	—	—	—	—	—	
	ピーゼットシー散1%	4.8	白色	—	—	—	—	—	
抗パーキンソン剤	アキネトン細粒1%	0.6	白色	—	—	—	—	—	
	アーテン散1%	0.1	白色	—	—	—	—	—	
	タスモリン散1%	0.6	白色	—	—	—	—	—	
	ドブス細粒20%	3.0	白色	—	—	—	— 含	— 含	
	ヒベルナ散10%	2.0	白色	—	—	—	—	—	
	ピレチア細粒10%	2.0	白色	—	—	—	—	—	
抗てんかん剤	アレビアチン散10%	3.0	白色	—	—	—	—	—※	
	テグレート細粒50%	1.2	白色	—	—	—	—	—※	
	デパケン細粒20%	6.0	白色	—	—	—	—	—※	
	デパケン細粒40%	3.0	白色	—	—	—	—	—※	

※：30日

—：何ら変化を認めない

±：一部に凝集を認めるが容易に崩壊するもの、又はわずかに変色したもの

＋：凝集を認めるが指で圧すると崩壊するもの、又は変色したもの

●固：固化

●湿：湿潤

●含：リスベリドン含量低下

2. リスパダール[®]内用液1mg/mLと他剤等との配合変化

試験条件

配 合 比：本剤と他剤のそれぞれの1日量から以下の配合比にて配合。

保存条件：透明ガラス容器に密栓し、以下の各保存条件にて保存。

配合直後から配合変化の認められた薬剤（1週間で試験中止）

	薬剤名 ＜保存条件＞	配合比	試験項目	混合前	保存期間			
					混合直後	4時間	24時間	1週間
神ギー抗 安ー性 剤精レ ル	アトラックス-P シロップ0.5% ＜室温＞	1：2	外観	橙色	－	－	－	－
			含量(%)		78.0	83.9	84.9	83.5
			pH	4.6	3.2	3.2	3.2	3.2
抗 てんかん薬	ザロンチンシロップ 5% ＜遮光＞	1：2	外観	赤色澄明	赤色, やや濁	赤色, やや濁	赤色, やや濁	赤色, 沈殿物
			含量(%)		107.4	106.7	106.5	100.3
			pH	5.6	4.3	4.3	4.3	4.2
	デパケンシロップ 5% ＜室温＞	1：2	外観	赤色澄明	赤色, やや濁	赤色, 油物浮	赤色, 油物浮	赤色, 油物浮
			含量(%)		94.8	79.4	88.0	3.1
			pH	7.3	6.3	6.4	6.3	6.3

含量：リスパダール（残存率）

1週間で配合変化の認められなかった薬剤（4週間までの試験を実施）

	薬剤名 ＜保存条件＞	配合比	試験項目	混合前	保存期間				
					混合直後	1週間	2週間	3週間	4週間
安精 定神 剤	セルシンシロップ 0.1% ＜室温、遮光＞	1：1	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量(%)		100.8	100.4	100.3	101.0	101.2
			pH	5.59	3.79	3.77	3.77	3.77	3.79
催 眠鎮 静 剤	フェノバル エリキシル0.4% ＜室温、遮光＞	1：2	外観	赤色澄明	－	－	－	－	－
			含量(%)		100.0	99.7	99.6	100.8	100.3
			pH	5.66	3.38	3.34	3.36	3.41	3.38
	トリクロリール シロップ10% ＜冷所＞	1：2	外観	橙色澄明	－	－	－	－	－
			含量(%)		100.1	100.2	99.6	100.1	99.9
抗 精神病 剤	ニューレプチル 内服液1% ＜冷所、遮光＞	1：1	外観	帯緑黄色澄明	－	－	－	－	－
			含量(%)		98.6	98.8	98.7	98.9	99.0
			pH	3.98	3.51	3.49	3.43	3.42	3.38
	セレネース内服液 0.2% ＜室温、遮光＞	1：0.2	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量(%)		99.5	99.7	99.3	100.1	99.7
			pH	3.58	3.03	3.06	3.02	3.06	3.03
抑 制 剤	シアナマイド液-Wf ＜冷所＞	1：1	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量(%)		99.7	99.9	99.8	100.6	100.6
			pH	6.20	3.05	3.03	3.06	3.07	3.08

14. 適用上の注意（抜粋） 14.3 薬剤調製時の注意（内用液）

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トラックス-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。

	薬剤名 ＜保存条件＞	配合比	試験項目	混合前	保存期間				
					混合直後	1週間	2週間	3週間	4週間
その他	単シロップ ＜室温＞	1：1	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量（％）		100.0	100.6	100.2	100.7	100.4
			pH	5.96	3.01	3.02	2.99	3.03	3.01
	水道水 ＜室温＞	1：1	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量（％）		98.6	98.9	98.3	99.0	98.8
			pH	7.14	3.05	3.11	3.07	3.06	3.07
		1：9	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量（％）		103.9	98.9	98.0	97.8	98.5
			pH	7.14	3.35	3.36	3.36	3.30	3.28
		1：19	外観	無色澄明	－	－	－	－	－
			含量（％）		99.6	98.7	97.7	98.1	97.9
			pH	7.14	3.57	3.58	3.61	3.52	3.50

含量：リスベリドン（残存率）

－：何ら変化を認めない

※リスパダール[®]内用液1mg/mL単剤での試験開始時のデータ

外観：無色澄明 含量（％）：98.8 pH：3.0

3. リスパダール[®]内用液1mg/mLと飲料水等との配合変化

試験条件

配合比：リスパダール[®]内用液3mL（1mg/mL）に以下の飲料水等100mLを加えた。

保存条件：透明ガラス容器に密栓し、室温にて保存。

飲料水等	試験項目	混合前	保存期間			
			混合直後	2時間	4時間	24時間
午後の紅茶 （ストレートティー）	外観	淡褐色	淡褐色，濁	淡褐色，濁	淡褐色，濁	淡褐色，濁
	含量（％）		21.2	20.9	20.6	17.3
	pH	5.7	4.3	4.3	4.3	4.4
紅茶 ^{注1)} （ティーバッグ）	外観	淡褐色	淡褐色，濁	淡褐色，濁	淡褐色，濁	淡褐色，濁
	含量（％）		55.3	21.8	16.5	11.5
	pH	5.9	4.2	4.2	4.2	4.2
烏龍茶	外観	淡褐色	淡褐色，濁	淡褐色，濁	淡褐色，濁	淡褐色，濁
	含量（％）		22.8	22.0	21.2	18.2
	pH	6.0	4.4	4.4	4.4	4.4
おいお茶 ^{注1)} （緑茶：顆粒）	外観	黄緑色	－	－	暗黄緑色	暗黄緑色
	含量（％）		89.8	77.7	75.9	71.5
	pH	6.6	4.3	4.3	4.3	4.4
おいお茶 （緑茶：ペットボトル）	外観	帯緑黄色	－	－	－	－
	含量（％）		86.9	87.1	95.0	83.3
	pH	6.7	4.7	4.7	4.7	4.8
熱湯 ^{注2)} （南アルプスの水）	外観	無色	－	－	－	－
	含量（％）		97.1	98.1	96.2	100.0
	pH	9.9	3.9	3.8	3.8	3.9
ドリップコーヒー モンカフェ ^{注1)}	外観	濃褐色	－	－	－	－
	含量（％）		103.7	103.6	103.6	102.3
	pH	5.2	4.8	4.8	4.8	4.8

飲料水等	試験項目	混合前	保存期間			
			混合直後	2時間	4時間	24時間
松茸の味 お吸い物 ^{注1)}	外観	淡黄色	－	－	－	－
	含量 (%)		99.4	99.5	98.8	102.8
	pH	6.5	4.9	4.9	4.9	4.9
即席みそ汁 ^{注1)}	外観	褐色	－	－	－	－
	含量 (%)		102.1	101.6	100.7	100.4
	pH	5.4	4.9	4.9	4.9	5.0
はと麦茶 ^{注1)}	外観	淡褐色	－	－	－	－
	含量 (%)		98.1	99.1	99.0	100.9
	pH	7.4	3.9	3.9	3.9	3.8
南アルプスの水	外観	無色澄明	－	－	－	－
	含量 (%)		101.6	99.9	99.5	101.2
	pH	7.2	3.7	3.7	3.7	3.7
牛乳 (乳脂肪分3.5%以上、 無脂乳固形分8.3%)	外観	白色	－	－	－	－
	含量 (%)		99.2	97.9	100.5	99.1
	pH	6.8	6.6	6.6	6.6	6.6
なっちゃん (オレンジジュース： 果汁30%)	外観	黄色	－	－	－	－
	含量 (%)		100.3	99.8	102.4	100.7
	pH	3.6	3.5	3.5	3.5	3.5
麦 茶 (大麦100%)	外観	淡褐色	－	－	－	－
	含量 (%)		99.6	99.3	98.1	103.5
	pH	5.6	3.5	3.5	3.5	3.6
カルピス ウォーター	外観	白色	－	－	－	－
	含量 (%)		100.4	101.2	102.0	101.3
	pH	3.6	3.6	3.5	3.5	3.4
トマトジュース (トマト、食塩)	外観	赤色	－	－	－	－
	含量 (%)		93.6	93.6	94.7	92.2
	pH	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
グレープフルーツ ジュース (濃縮還元果汁100%)	外観	橙色	－	－	－	－
	含量 (%)		100.4	99.1	100.9	102.5
	pH	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
C.C.レモン (炭酸飲料：果汁1%)	外観	帯黄緑色	－	－	－	－
	含量 (%)		100.5	100.2	98.4	101.6
	pH	3.4	3.4	3.3	3.3	3.4
ポカリスエット	外観	淡白色	－	－	－	－
	含量 (%)		99.8	101.4	101.9	101.1
	pH	3.5	3.6	3.5	3.5	3.4
コカ・コーラ ^{注3)}	外観	濃褐色	－	－	－	－
	含量 (%)		96.0	93.5	93.9	94.3
	pH	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5

含量：リスベリドン（残存率）

－：何ら変化を認めない

注1) 加温70～80℃でリスパダール[®]内用液を添加し試験開始とした。

注2) 保温ポットにて90～100℃で24時間保温した。

注3) 本邦にて行った上記試験においては変化は認められなかったが、海外で行った試験にて含量低下が確認されている。

※リスパダール[®]内用液1mg/mL単剤での試験開始時のデータ

外観：無色澄明 含量 (%)：98.8 pH：3.0

(参考)海外でのコーラとの配合変化

試験条件

配 合 比：リスパダール[®]内用液3mL (1mg/mL) にコカ・コーラ100mLを加えた。

保存条件：透明ガラス容器を用い、室温にて保存

試験項目	保存期間		
	混合直後	2時間	4時間
外観	濃褐色	－	－
pH	2.7	2.7	2.7
含量 (%)	85.0	83.2	82.8
分解物	ND	ND	ND

含量：リスベリドン（残存率）

－：何ら変化を認めない

ND：検出限界以下

4. リスパダール[®]内用液1mg/mL分包品の排出性

本剤の1包あたりの薬剤排出量（mL）を求めた。試験は各規格（容量）の分包品3ロットを用い、1回10包につき排出量を測定し、その平均（平均排出量）を求め、排出量を評価した。なお、試験は1ロットにつき繰り返し3回の試験を行った。その結果、0.5mL分包品、1mL分包品、2mL分包品、3mL分包品のいずれも、表示容量±3%の範囲となる良好な排出性を確認した。

試験結果

	0.5mL分包品	1mL分包品	2mL分包品	3mL分包品
平均排出量（mL）	0.500－0.507	0.993－1.024	2.012－2.046	3.007－3.027

（平均排出量は、各分包品3ロットにつき各ロット繰り返し3回行い、得られた平均排出量の最大値と最小値を示した。）

