

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗精神病剤

リスペリドン口腔内崩壊錠

劇薬
処方箋医薬品^(注)

リスペリドンOD錠0.5mg「サワイ」

リスペリドンOD錠1mg「サワイ」

リスペリドンOD錠2mg「サワイ」

リスペリドンOD錠3mg「サワイ」

RISPERIDONE OD Tablets [SAWAI]

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

	OD錠0.5mg	OD錠1mg
承認番号	22400AMX01130000	22100AMX00011000
販売開始	2012年12月	2009年5月

	OD錠2mg	OD錠3mg
承認番号	22100AMX00010000	22200AMX00149000
販売開始	2009年5月	2010年5月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	リスペリドン OD錠0.5mg 「サワイ」	リスペリドン OD錠1mg 「サワイ」	リスペリドン OD錠2mg 「サワイ」	リスペリドン OD錠3mg 「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局リスペリドン			
	0.5mg	1mg	2mg	3mg
添加剤	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、カルメロース、カルメロースCa、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、トメントール、リン酸水素Ca、香料			

3.2 製剤の性状

品名	リスペリドン OD錠0.5mg 「サワイ」	リスペリドン OD錠1mg 「サワイ」	リスペリドン OD錠2mg 「サワイ」	リスペリドン OD錠3mg 「サワイ」
外形				
剤形	素錠 (口腔内崩壊錠)	割線入り素錠 (口腔内崩壊錠)	素錠 (口腔内崩壊錠)	
性状	白色			
直径(mm)	5.0	6.5	7.0	8.0
厚さ(mm)	2.4	2.3	2.6	3.1
重量(mg)	約50	約100	約130	約200
識別コード	SW 73	SW RP5	SW RP6	SW RP7

4. 効能又は効果

〈OD錠0.5mg、OD錠1mg、OD錠2mg〉

- 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

〈OD錠3mg〉

- 統合失調症

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。

6. 用法及び用量

6.1 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg 1日2回より開始し、徐々に増量する。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。

6.2 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

6.2.1 体重15kg以上20kg未満の患者

通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。

6.2.2 体重20kg以上の患者

通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

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。

7.2 0.25mg単位での調節が必要な場合は、細粒を使用すること。

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、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[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(口渴、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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]

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]

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¹⁾。

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。

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]

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。

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。

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 ²⁾ 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 ³⁾ 、フェニトイン、リファンピシン ⁴⁾ 、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 ⁵⁾ 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。

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。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[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。

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、眼瞼緑翳皮、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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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
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、痔炎、菌痛、糞塊充塞、便秘禁、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、頭部秕糠疹、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、腔分泌物異常、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、グリコホモグロビン増加、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。

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。

14. 適用上の注意

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。

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 本剤は寝たまの状態で、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

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 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効果又は効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.1.3 本剤を含む α 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。

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)及び睪腺内分泌部腫瘍(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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 小児及び青年の精神疾患患者での成績

小児及び青年の精神疾患患者にリスベリドン錠を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-ヒドロキシリスベリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は小児と青年で同程度であった⁶⁾(外国人データ)。

小児及び青年の精神疾患患者にリスベリドンを反復経口投与した場合の血中濃度パラメータ(体重あたりの用量0.04mg/kg/日で規格化)(平均値 \pm S.D.)

		$C_{max,ss}$ (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 \pm 9.0	2.06 \pm 2.68	87.5 \pm 61.5 ^{a)}	6.11 \pm 4.15 ^{a)}
	主代謝物	16.7 \pm 6.8	8.98 \pm 3.58	152 \pm 58	2.52 \pm 1.00
青年 (12~16歳) (n=12)	未変化体	22.5 \pm 23.9	8.61 \pm 13.1	190 \pm 235 ^{b)}	6.51 \pm 6.72 ^{b)}
	主代謝物	16.8 \pm 8.8	11.7 \pm 6.9	172 \pm 94	2.37 \pm 1.01

a) n=9, b) n=11

16.1.2 生物学的同等性試験

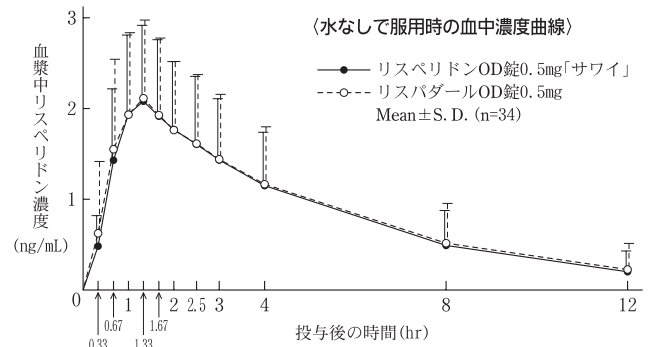
<リスベリドンOD錠0.5mg「サワイ」>

リスベリドンOD錠0.5mg「サワイ」とリスバダールOD錠0.5mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(リスベリドンとして0.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中リスベリドン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC 、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)
水なし (n=34)	リスベリドンOD錠0.5mg「サワイ」	2.21 \pm 0.93	1.2 \pm 0.3	3.0 \pm 1.1	10.47 \pm 5.20
	リスバダールOD錠0.5mg	2.34 \pm 1.01	1.2 \pm 0.5	3.1 \pm 1.2	10.77 \pm 5.65
水あり (n=20)	リスベリドンOD錠0.5mg「サワイ」	2.75 \pm 1.50	1.4 \pm 0.6	3.4 \pm 1.2	13.93 \pm 10.19
	リスバダールOD錠0.5mg	2.79 \pm 1.43	1.2 \pm 0.3	3.4 \pm 1.3	13.39 \pm 9.75

(Mean \pm S.D.)



血漿中濃度ならびに AUC 、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)

ラットにおける¹⁴C-リスベリドンの単回投与後の組織内放射能濃度は、ほとんどの組織において投与2時間以内に最高値に達し、その後の消失は血漿中からの消失と同様な傾向を示した。放射能濃度は肝臓で最も高く、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。⁸⁾

16.3.2 血液-脳関門通過性

健康成人にリスベリドン1mg錠を単回投与し、脳内におけるドパミン D_2 及びセロトニン5-HT₂受容体占拠率について検討した結果、各受容体に結合親和性を有することが確認された。したがって、リスベリドンは血液-脳関門を通過することが示唆された。⁹⁾

16.3.3 血漿蛋白結合率

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)¹⁰⁾

16.4 代謝

健康成人にリスベリドンを経口投与した場合、主に肝臓で代謝されると推定され、主代謝物は9-ヒドロキシリスベリドンであった¹¹⁾。

初回通過効果の有無及びその割合: あり(割合は不詳)

代謝物の活性の有無: 主代謝物9-ヒドロキシリスベリドンの活性は*in vitro*及び*in vivo*の薬理試験においてリスベリドン未変化体とはほぼ同程度かやや弱いことが示されている¹²⁾。

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種: CYP2D6、CYP3A4¹³⁾

16.5 排泄

健康成人にリスベリドン1mg錠及び2mg錠を経口投与した場合、投与後72時間までに排泄された尿中未変化体は約2%であり、主代謝物の9-ヒドロキシリスベリドンは約20%であった¹⁴⁾。外国人でのデータでは、健康成人に¹⁴C-リスベリドン1mgを単回経口投与した場合、投与後7日間までに放射活性の14%が糞中に、69%が尿中に排泄された¹¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者及び腎機能障害患者での成績

健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にリスベリドン1mg錠を単回経口投与したとき、活性成分(リスベリドン+9-ヒドロキシリスベリドン)の薬物動態は、健康成人と比べて、中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス: 30~60mL/min/1.73m²)で $t_{1/2}$ に35%の延長及び AUC に2.7倍の増大、重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス: 10~29mL/min/1.73m²)で $t_{1/2}$ に55%の延長及び AUC に2.6倍の増大、高齢者で $t_{1/2}$ に30%の延長及び AUC に1.4倍の増大が認められた¹⁵⁾(外国人データ)。(9.2、9.3、9.8、11.1.5参照)

16.7 薬物相互作用

健康成人又は患者(統合失調症、統合失調感情障害)を対象とした薬物相互作用の検討結果を以下に示す(外国人データ)。

16.7.1 リスベリドンの薬物動態に対する他剤の影響[10.2参照]

(1)カルバマゼピン

CYP3A4誘導作用を有するカルバマゼピン(反復投与)とリスベリドン(6mg/日反復投与)を21日間併用したときの活性成分(リスベリドン+9-ヒドロキシリスベリドン)の血漿中濃度は約50%減少した¹⁶⁾。

(2)パロキセチン

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²⁾。

(3)セルトラリン

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。¹⁷⁾

(4)フルボキサミン

統合失調症患者11例にCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するフルボキサミン(100mg/日反復投与)とリスペリドン(3~6mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は影響を及ぼさなかった。また、フルボキサミンを200mg/日に増量した患者では、リスペリドンの定常状態におけるトラフ値が86%上昇したが、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。¹⁸⁾

(5)イトラコナゾール

統合失調症患者19例にCYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール(200mg/日反復投与)とリスペリドン(2~8mg/日反復投与)を併用したときの活性成分の定常状態におけるトラフ値は65%上昇した⁵⁾。

(6)ベラパミル

健康男性成人12例にP糖蛋白阻害作用を有するベラパミル(240mg反復投与)とリスペリドン(1mg単回投与)を併用したときの活性成分のC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ1.3倍及び1.4倍増加した¹⁹⁾。

16.8 その他

〈リスペリドンOD錠1mg「サワイ」〉

リスペリドンOD錠1mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、リスペリドンOD錠0.5mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²⁰⁾。

〈リスペリドンOD錠2mg「サワイ」〉

リスペリドンOD錠2mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、リスペリドンOD錠0.5mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²¹⁾。

〈リスペリドンOD錠3mg「サワイ」〉

リスペリドンOD錠3mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、リスペリドンOD錠0.5mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈統合失調症〉

17.1.1 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計727例におけるリスペリドン錠・細粒の臨床試験の結果、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リスペリドン製剤の有用性が認められている。^{23)~32)}

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

DSM[®]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、プラセボ又はリスペリドン製剤(体重15kg以上20kg未満:0.25~1.0mg/日、体重20kg以上45kg未満:0.5~2.5mg/日、体重45kg以上:0.5~3.0mg/日)が1日2回8週間経口投与された。

主要評価項目である最終評価時(LOCF^{注2)})におけるABC-J^{注3)}興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とリスペリドン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)³³⁾。

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	-	-
リスペリドン群	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、リスペリドン製剤を48週間投与した長期投与期におけるABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

長期投与期(48週間)におけるABC-J興奮性サ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		リスペリドン群からの移行例	
	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)長期投与期の試験薬服用開始時

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)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

行動薬理並びに神経化学的実験の結果より、主としてドパミンD₂受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT₂受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる^{34)、35)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗ドパミン作用

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モ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。³⁴⁾

18.2.2 抗セロトニン作用

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ル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³⁴⁾。

18.2.3 カタレプシー惹起作用

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ほうが高い。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。^{34)~37)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: リスペリドン (Risperidone)

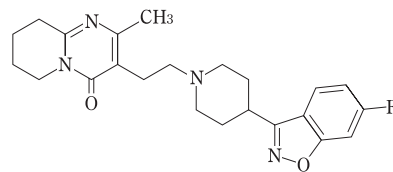
化学名: 3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

分子式: C₂₂H₂₇FN₄O₂

分子量: 410.48

融点: 169~173℃

構造式:



性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 小児の手の届かない所に保管すること。

22. 包装

〈リスペリドンOD錠0.5mg「サワイ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

〈リスペリドンOD錠1mg「サワイ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

バラ[乾燥剤入り]: 200錠

〈リスペリドンOD錠2mg「サワイ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

バラ[乾燥剤入り]: 200錠

〈リスペリドンOD錠3mg「サワイ」〉

PTP: 100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- Hill, R. C. et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 2000; 20: 285-286
- Saito, M. et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 2005; 25: 527
- Spina, E. et al.: Ther. Drug Monit., 2000; 22: 481-485
- Mahatthanatrakul, W. et al.: J. Clin. Pharm. Ther., 2007; 32: 161-167
- Jung, S. M. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 2005; 78: 520
- 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(リスパダール錠/細粒/OD錠/内用液: 2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 社内資料: 生物学的同等性試験(OD錠0.5mg)
- Van Beijsterveldt, L., 山下知寛他: 基礎と臨床, 1993; 27: 3035-3052
- Nyberg, S. et al.: Psychopharmacol., 1993; 110: 265-272
- Mannens, G. et al.: Psychopharmacol., 1994; 114: 566-572
- Mannens, G. et al.: Drug Metab. and Dispos., 1993; 21: 1134-1141
- Schotte, A. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 1995; 69: 399-412

- 13) Fang, J. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1999 ; 359 : 147-151
- 14) 石郷岡純他 : 臨床評価, 1991 ; 19 : 93-163
- 15) Snoeck, E. et al. : Psychopharmacol., 1995 ; 122 : 223-229
- 16) 高折修二他監訳 : グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013 ; 537-539
- 17) Spina, E. et al. : Ther. Drug Monit., 2004 ; 26 : 386
- 18) D'Arrigo, C. et al. : Pharmacol. Res., 2005 ; 52 : 497
- 19) Nakagami, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2005 ; 78 : 43
- 20) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠1mg)
- 21) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠2mg)
- 22) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠3mg)
- 23) 八木剛平他 : 臨床精神医学, 1991 ; 20 : 529-542
- 24) 八木剛平他 : 臨床精神医学, 1993 ; 22 : 1059-1074
- 25) 藤井康男他 : 臨床精神医学, 1993 ; 22 : 101-116
- 26) 稲永和豊他 : 神経精神薬理, 1993 ; 15 : 617-631
- 27) 八木剛平他 : 臨床医薬, 1993 ; 9 : 2725-2739
- 28) 平林良登他 : 臨床医薬, 1993 ; 9 : 1453-1470
- 29) 水木泰他 : 神経精神薬理, 1993 ; 15 : 749-762
- 30) 石郷岡純他 : 臨床精神医学, 1994 ; 23 : 507-522
- 31) 村崎光邦他 : 臨床評価, 1993 ; 21 : 221-259
- 32) 工藤義雄他 : 臨床精神医学, 1994 ; 23 : 233-294
- 33) 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 (リスパダール錠/細粒/OD錠/内用液 : 2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.4、審査報告書)
- 34) Janssen, P. A. J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988 ; 244 : 685-693
- 35) Leysen, J. E. et al. : Mol. Pharmacol., 1992 ; 41 : 494-508
- 36) Megens, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992 ; 260 : 146-159
- 37) 菊本修他 : 薬物・精神・行動, 1993 ; 13 : 39-42

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30