日本標準商品分類番号	871179

2023年10月改訂（第14版）

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 2008 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

持効性抗精神病剤

リスパダール コンスタ®筋注用 25mg
リスパダール コンスタ®筋注用 37.5mg
リスパダール コンスタ®筋注用 50mg

Risperdal CONSTA® Intramuscular Inj.

剤形	持効性懸濁注射液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
規格・含量	リスパダールコンスタ®筋注用25mg：1バイアル中リスペリドン25mg含有 リスパダールコンスタ®筋注用37.5mg：1バイアル中リスペリドン37.5mg含有 リスパダールコンスタ®筋注用50mg：1バイアル中リスペリドン50mg含有
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	製造販売承認年月日：2009年4月22日 薬価基準収載年月日：2009年6月19日 発売年月日：2009年6月23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・資材請求：0120-118-512 FAX：0120-275-831 （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2023年10月改訂（第3版）の電子添文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。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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判、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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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使用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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、今後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。

（2008年9月）

目　　次

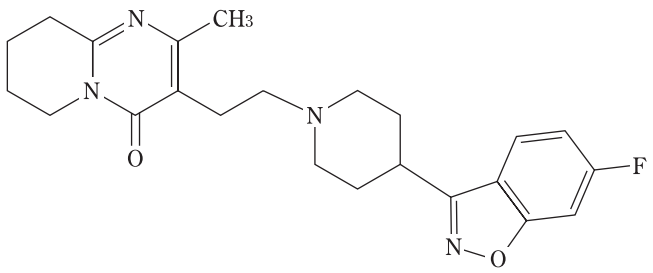
Ⅰ. 概要に関する項目 ····· 1
1. 開発の経緯 ····· 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ····· 1
Ⅱ. 名称に関する項目 ····· 2
1. 販売名 ····· 2
2. 一般名 ····· 2
3. 構造式又は示性式 ····· 2
4. 分子式及び分子量 ····· 2
5. 化学名（命名法） ····· 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ····· 2
7. CAS 登録番号 ····· 2
Ⅲ. 有効成分に関する項目 ····· 3
1. 物理化学的性質 ····· 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ····· 3
3. 有効成分の確認試験法 ····· 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. 注射剤の調製法 ····· 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ····· 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 ····· 6
6. 溶解後の安定性 ····· 7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ····· 7
8. 生物学的試験法 ····· 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ····· 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 ····· 7
11. 力価 ····· 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 ····· 8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ····· 8
14. その他 ····· 8
Ⅴ. 治療に関する項目 ····· 9
1. 効能又は効果 ····· 9
2. 用法及び用量 ····· 9
3. 臨床成績 ····· 9
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ····· 16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ····· 16
2. 薬理作用 ····· 16
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ····· 17
1. 血中濃度の推移・測定法 ····· 17
2. 薬物速度論的パラメータ ····· 20
3. 吸収 ····· 21
4. 分布 ····· 21
5. 代謝 ····· 22
6. 排泄 ····· 23
7. 透析等による除去率 ····· 23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 24
1. 警告内容とその理由 …… 24
2. 禁忌内容とその理由 …… 24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 24
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 27
7. 相互作用 …… 31
8. 副作用 …… 34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 41
10. 過量投与 …… 41
11. 適用上の注意 …… 42
12. その他の注意 …… 42
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 44
1. 薬理試験 …… 44
2. 毒性試験 …… 45
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 48
1. 規制区分 …… 48
2. 有効期間又は使用期限 …… 48
3. 貯法・保存条件 …… 48
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 48
5. 承認条件等 …… 48
6. 包装 …… 48
7. 容器の材質 …… 48
8. 同一成分・同効薬 …… 48
9. 国際誕生年月日 …… 48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 48
11. 薬価基準収載年月日 …… 48
12. 効能又は効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 49
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 49
14. 再審査期間 …… 49
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 49
16. 各種コード …… 49
17. 保険給付上の注意 …… 49
Ⅺ. 文献 …… 50
1. 引用文献 …… 50
2. その他の参考文献 …… 52
Ⅻ. 参考資料 …… 53
1. 主な外国での発売状況 …… 53
2. 海外における臨床支援情報 …… 55
ⅩⅢ. 備考 …… 58
その他の関連資料 …… 58

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	リスペリドン（商品名；リスパダール®）は強力なドパミンD_2受容体拮抗作用により統合失調症における改善効果を有する一方で、セロトニン5-HT_2受容体拮抗作用も加わることで陽性症状のみならず、陰性症状にも効果を示し、錐体外路系の副作用を軽減するなどの特徴を有するセロトニン・ドパミン・アンタゴニストに分類される薬剤である。1992年に英国で承認されて以来、現在では世界各国で使用されており、本邦においても統合失調症を適応症として錠剤、細粒剤、内用液、口腔内崩壊錠が市販され臨床使用されている。 リスパダールコンスタ®筋注用（以下、リスパダールコンスタ®）は、リスペリドンの徐放性製剤として開発された世界で最初の非定型抗精神病薬の持効性注射剤である。本剤はリスペリドンを生体内分解性ポリマーであるd,l-ラクチド-グリコリド共重合体（75：25）を用いてマイクロスフェアとし、専用懸濁用液にて用時懸濁し、臀部の筋肉内に投与することでリスペリドンを数週間にわたり安定して放出させることを可能にした。 統合失調症は長期にわたる維持療法が必要な慢性精神疾患であり、その治療においては初発患者や急性期における早期治療だけではなく、維持治療期における精神症状の再発・再燃予防と生活の質の向上が重要な目標に位置付けられている。統合失調症の維持治療の成否を決定する要因として、患者の主体的な治療参加が重要視されるが、特に、継続した薬物治療が最も重要とされている[1)、2)]。 持効性注射剤の最大のメリットは薬剤送達の確実性であることから、本剤は、統合失調症患者の社会復帰あるいは地域社会での治療継続に向けて有意義かつ新たな選択肢になることが期待される。 リスパダールコンスタ®は、海外では2002年にドイツ・英国、2003年に米国で統合失調症を適応として承認され、2008年12月までに92の国と地域で承認されている。 本邦においても臨床試験を実施し、統合失調症に対する有用性が確認され、2009年4月に製造販売承認された。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1. 非定型抗精神病薬で世界初の持効性注射剤です。 2. リスペリドンを、生体内分解性ポリマーを用いてマイクロスフェアとし、2週間に1回臀部筋肉内投与することで、血漿中薬物濃度を維持することが可能となりました。 3. 国内第Ⅲ相臨床試験において有効性が示唆されました。 ・最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量のリスパダール®錠群との差は-0.3（95%信頼区間：-5.35～4.82）でした。信頼区間の上限値は非劣性マージンである7未満でした。 4. 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、アナフィラキシーが報告されています。 なお、その他の副作用（5%以上）として、不眠症、精神症状、アカシジア、便秘、注射部位疼痛が報告されています。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	(1)和名 リスパダールコンスタ®筋注用25mg リスパダールコンスタ®筋注用37.5mg リスパダールコンスタ®筋注用50mg (2)洋名 RISPERDAL Consta® Intramuscular Injection (3)名称の由来 リスパダール:一般名であるリスペリドンより命名 コンスタ:持効性製剤であることから、constant (一定の、絶えない)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:$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ 分子量:410.48
5. 化学名(命名法)	3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one 命名法:IUPAC法
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	R64766(ヤンセン社の化合物番号)
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り、においはなく、味は極めて苦い。

(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

169～173℃

(5)酸塩基解離定数

pK_{a1}＝8.24　pK_{a2}＝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

リスペ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 280nm 285nm	12000 10600 10100

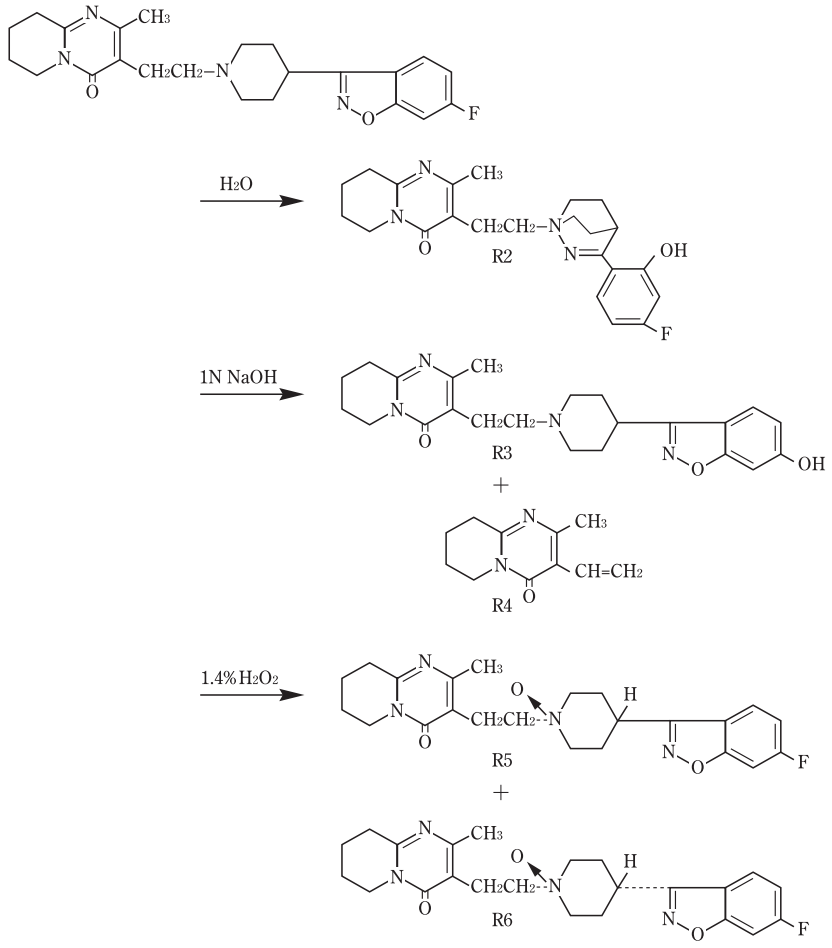
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)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℃	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			
	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

2. 有効成分の各種条件下における安定性（つづき）	（2）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、規格及び性状

	リスパダールコンスタ®筋注用			専用懸濁用液
	25mg	37.5mg	50mg	
区別	専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤			
規格	1バイアル中 リスペリドン 25mg含有	1バイアル中 リスペリドン 37.5mg含有	1バイアル中 リスペリドン 50mg含有	1シリンジ中 2mLの 専用懸濁用液
性状	白色～微黄白色の粉末			無色澄明の水溶液

(2)溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

	専用懸濁用液	懸濁後
pH	約7	約7
浸透圧比	－	約1(生理食塩液に対する比)
粘度	約40mPa・s	－

(3)注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素(バイアル内)

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

	リスパダールコンスタ®筋注用		
	25mg	37.5mg	50mg
有効成分の含量 (1バイアル中)	リスペリドン 25mg含有	リスペリドン 37.5mg含有	リスペリドン 50mg含有

(2)添加物

d,l-ラクチド-グリコリド共重合体(75:25)(基剤)

(3)電解質の濃度

該当しない

(4)添付溶解液の組成及び容量

組成:1シリンジ中

カルメロースナトリウム	45mg	粘稠化剤
塩化ナトリウム	12mg	等張化剤
リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.54mg	緩衝剤
ポリソルベート20	2mg	界面活性剤
無水クエン酸	2mg	抗酸化剤
水酸化ナトリウム	1.08mg	pH調節剤

内容量:2mL

(5)その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

Ⅷ. 11.「適用上の注意」の項及びⅩⅢ. 備考「リスパダールコンスタ®の取扱い方法」を参照すること。
本剤は、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤である。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

Ⅷ. 11.「適用上の注意」の項及びⅩⅢ. 備考「リスパダールコンスタ®の取扱い方法」を参照すること。
本剤は、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤である。
投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。

5. 製剤の各種条件下における安定性

リスパダールコンスタ®は、当初、1バイアル中にリスペリドンを25mg、37.5mg、50mg、75mgを含む同一処方で充填量が異なる製剤が開発され、安定性試験は、25mg製剤及び75mg製剤を用いたブラケッティング法*により実施した。なお、本邦では75mg製剤の製造販売承認は取得していない。

1）25mg製剤

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃・倒立	5mL 無色ガラスバイアル 塩化ブチルゴム栓	36ヵ月	変化なし
加速試験	25±2℃・/ 60±5%RH・倒立		6ヵ月	放出性及びポリマー分子量に規格内の変化が認められたが、他の項目には変化が認められなかった。
光安定性試験	25±2℃/曝光		総照度;126万lx・h 総近紫外 放射エネルギー: 204W・h/m^2	類縁物質、放出性及びポリマー分子量に規格内の変化が認められたが、他の項目には変化が認められなかった。

試験項目：性状、類縁物質、エンドトキシン[A)]、放出性、無菌[A)]、粒度分布[B)]、ポリマー分子量、含量、容器の完全性[A)]

2）75mg製剤（参考）

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃・倒立	5mL 無色ガラスバイアル 塩化ブチルゴム栓	36ヵ月	変化なし
加速試験	25±2℃・/ 60±5%RH・倒立		6ヵ月	放出性及びポリマー分子量に規格内の変化が認められたが、他の項目には変化が認められなかった。

試験項目：性状、類縁物質、エンドトキシン[A)]、放出性、無菌[A)]、粒度分布、ポリマー分子量、含量、容器の完全性[A)]

光安定性試験はバイアル空隙率の最も大きな25mg製剤を使用した結果であることから、37.5mg製剤及び50mg製剤も同様に光に対して安定であると推定される。

3）専用懸濁用液の安定性

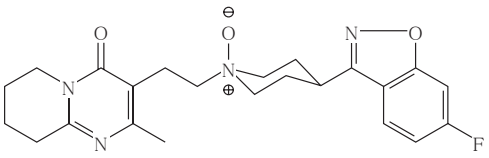
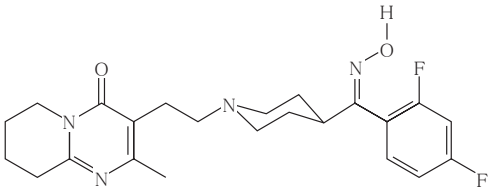
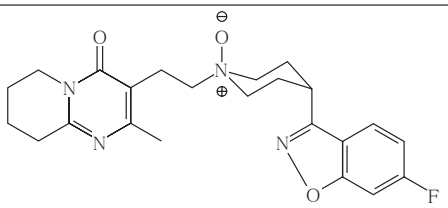
試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃/60%RH 25℃/60%RH	3mL 無色ガラスシリンジ 灰色の ブロモブチルゴム 製チップキャップ 灰色の ブロモブチルゴム の表面をFlurotec® でコーティングした プランジャー ストッパー	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃		6ヵ月	粘度の低下傾向、分解生成物のわずかな増加傾向（規格内）を認めた。他の項目には変化が認められなかった。
苛酷試験	曝光		8時間 総照度: 120万lx・h以上 総近紫外 放射エネルギー: 200W・h/m^2以上	粘度の低下傾向、分解生成物のわずかな増加傾向（規格内）を認めた。他の項目には変化が認められなかった。
	−20℃		6ヵ月	変化なし

試験項目：性状、粘度、pH、分解生成物、エンドトキシン[C)]、不溶性微粒子、無菌[C)]

A）：長期保存試験のみ　B）：長期保存試験、加速試験のみ　C）：長期保存試験、苛酷試験（−20℃）のみ

<table>
<tr><td>5. 製剤の各種条件下における安定性（つづき）</td><td>＊ブラケッティング法
ブラケッティング法は、全数試験と同様に全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法。この手法は、中間的な水準にある検体の安定性は試験された両極端の安定性により示されるとの仮定に基づいている。
日米EU医薬品規制調和ガイドラインのICHQ1A（R）新有効成分含有の原薬及び製剤の安定性試験ガイドラインにおいて、その妥当性を示すことにより、ブラケッティング法を新有効成分含有の原薬及び製剤の安定性試験に適用できることが示されている。</td></tr>
<tr><td>6. 溶解後の安定性</td><td>本剤の安定性試験は、25mg製剤及び75mg製剤を用いたブラケッティング法*により実施した。なお、本邦では75mg製剤の製造販売承認は取得していない。
長期保存試験開始時及び36ヵ月後の各含量1ロットを用いた懸濁後24時間の安定性の結果は以下のとおりである。
<table>
<tr><th></th><th></th><th>保存条件</th><th>包装形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td rowspan="2">長期保存試験開始時の試料</td><td>25mg</td><td rowspan="4">25℃/60%RH</td><td rowspan="4">5mL無色ガラスバイアル／塩化ブチルゴム栓</td><td rowspan="4">懸濁後24時間</td><td rowspan="4">変化なし</td></tr>
<tr><td>75mg（参考）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">長期保存試験36ヵ月の試料</td><td>25mg</td></tr>
<tr><td>75mg（参考）</td></tr>
</table>
試験項目：性状、類縁物質、放出性、含量</td></tr>
<tr><td>7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）</td><td>本剤は専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤であり、他剤との配合は行わない。</td></tr>
<tr><td>8. 生物学的試験法</td><td>該当しない</td></tr>
<tr><td>9. 製剤中の有効成分の確認試験法</td><td>（1）液体クロマトグラフィー
（2）紫外可視吸光度測定法</td></tr>
<tr><td>10. 製剤中の有効成分の定量法</td><td>液体クロマトグラフィーにより定量する。
充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（3μm）
移動相：65mmol/L酢酸アンモニウム緩衝液／アセトニトリル／トリエチルアミン混液
（770：230：1）
検出器：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）</td></tr>
<tr><td>11. 力価</td><td>該当しない</td></tr>
</table>

12. 混入する可能性のある夾雑物	ロット分析及び安定性試験から以下の3種類の類縁物質の混在が予想される。

類縁物質	由来	構造式
R5	分解生成物	
T001624	原薬製造工程 由来不純物	
R6	分解生成物	

13. 治療上注意が必要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	統合失調症
2. 用法及び用量	通常、成人にはリスペリドンとして1回25mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25mgとし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50mgを超えないこと。 **7. 用法及び用量に関連する注意** 7.1 本剤は、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、臨床効果は投与3週間後以降にあらわれると考えられることから、初回投与後3週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また、増量後3週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。 なお、増量が必要な場合は、少なくとも同一用量で4週間以上投与した後に、原則として12.5mgずつ、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。[8.1、14.2.4参照]
3. 臨床成績	**(1)臨床データパッケージ**

phase	対象	有効性	有効性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	日本人健康成人及び白人健康成人(各24例)			○	リスパダール®錠単回・反復投与薬物動態試験(海外臨床試験)
第Ⅰ相[3]	日本人統合失調症患者(13例)		○	○	単回投与薬物動態試験(国内臨床試験)
第Ⅰ相	外国人統合失調症患者[a](56例)		○	○	単回投与薬物動態試験(海外臨床試験)
第Ⅰ相	外国人統合失調症患者(76例)		○	○	単回投与薬物動態試験(海外臨床試験)
第Ⅰ/Ⅱ相[4]	日本人統合失調症患者(28例)		○	○	反復投与薬物動態試験(国内臨床試験)
第Ⅱ相	外国人統合失調症患者[a](86例)		○	○	反復投与薬物動態試験(海外臨床試験)
第Ⅲ相[5]	日本人統合失調症患者(198例)	○	○		リスパダール®錠に対する非劣性試験(国内臨床試験)
第Ⅲ相[6]	日本人統合失調症患者(83例)	○	○		リスパダール®錠に対する非劣性試験からの長期継続投与試験(国内臨床試験)
第Ⅲ相[7]	外国人統合失調症患者[a](439例)	○	○	○	プラセボ対照二重盲検比較試験(海外臨床試験)
第Ⅲ相[8]	外国人統合失調症患者(640例)	○	○	○	経口リスペリドン製剤に対する非劣性試験(海外臨床試験)
第Ⅲ相	外国人統合失調症患者[a](725例)	○	○	○	長期投与試験(海外臨床試験)

被験者数は各群に割り付けられ、治験薬を投与された例数
a:統合失調感情障害等含む

(2)臨床効果[5]

統合失調症患者198例を対象に国内で実施したリスパダール®錠に対する非盲験非劣性試験において、本剤又はリスパダール®錠を24週間投与したときの最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は、表に示すとおり両投与群とも同様の減少を示した。また、CGI改善度評価における「軽度改善」以上の改善率も表に示すとおりであった。

3. 臨床成績（つづき）

	本剤群（n＝147）	リスパダール®錠群（n＝51）
投与方法	25、37.5、50mg/2週間の漸増法、筋肉内投与	2、4、6mg/日の漸増法、経口投与
PANSS総スコアの変化量*	−6.7±1.31	−6.4±2.22
投与群間差及び95%信頼区間	−0.3（−5.35～4.82）	
CGI改善度評価（「軽度改善」以上）	53.7%（79/147）	45.1%（23/51）

＊最小二乗平均値±標準誤差

＜参考：外国における二重盲検比較試験＞[7)]

統合失調症患者370例を対象に本剤又はプラセボ注射剤投与による12週間の二重盲検比較試験において、最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ注射剤群：2.6（n＝92）に対し、本剤25mg群：−6.2（n＝93）、50mg群：−8.5（n＝98）及び75mg群：−7.4（n＝87）であり、本剤群で有意な改善が認められた（p＜0.01、Dunnettの多重比較）。なお、錐体外路症状関連の有害事象の発現率は、プラセボ注射剤群で18.4%、25mg群で14.1%、50mg群で26.2%、75mg群で31.0%であった。

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

（3）臨床薬理試験：忍容性試験

1）単回投与試験[3)]

リスパダール®錠で治療下（リスペリドンの維持用量が2、4又は6mg/日）の統合失調症患者13例を対象に、本剤25、50及び75mgを臀部単回筋肉内投与した。試験は、25mg群が2例、50mg群が4例、75mg群が7例の並行群間比較により実施された。本剤投与後の観察期間中に認められた有害事象は、28件（12/13例）であったが、重篤な有害事象は1例1件（肺炎：因果関係なし）のみであった。また、臨床検査等では検査値に多少の変動が認められたが、臨床上特に問題となる症状はなかった。

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

2）反復投与試験[4)]

統合失調症患者28例を対象に、本剤25mg、37.5mg又は50mgを2週間隔で6回臀部筋肉内投与したとき、27例117件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象の発現はみられなかった。軽度～中等度の錐体外路症状が6例に認められたものの、いずれも薬剤の投与中止が必要となるものではなかった。また、有害事象の発現と本剤の用量との間に明らかな関係は認められなかった。注射部位反応を除いて本剤に特異的な有害事象はなく、本剤の反復投与が安全性に大きな影響を与えるという示唆は得られなかった。血中プロラクチン増加など臨床検査値の異常変動は散見されたが、臨床上特に問題となるものはなかった。これらの結果より、本剤25mg、37.5mg又は50mgを2週間隔で6回反復投与した際の忍容性が確認された。

（4）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

3. 臨床成績（つづき）

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

リスパダール®錠に対する非劣性試験[5)]

試験デザイン		非盲検、無作為化、多施設共同、並行群間比較試験
対象		統合失調症患者
主な登録基準		同意取得前28日間、リスペリドン換算で6mg/日以下の抗精神病薬の用法・用量を変更せずに服用している患者、PANSS総スコアが60以上120未満の患者
主な除外基準		統合失調症以外の精神疾患を有する患者　等
試験方法		本剤群：2週間隔で被験者の臀部筋（左右交互）の深部に12回投与する。初回投与量を25mgとし、増量規定に該当した場合は12.5mg単位で最高50mgまで増量する。増量は、同一の投与量を少なくとも2回以上投与した後に行う。18週以降は投与量の変更は行わない。 リスパダール®錠群：前治療薬（抗精神病薬）のウォッシュアウトは行わず、直接リスパダール®錠に切り替える。初回投与量を2mg/日とし、1日2回に分けて経口投与する。増量規定に該当した場合は、2mg単位で最高6mg/日まで増量する。18週以降は投与量の変更は行わない。 【増量規定】BPRS総スコアがベースライン（0週時）と比較し、1ポイント以上悪化した場合は、治験薬を増量する。ただし、副作用の発現が予想される場合等で、治験担当医師が増量を不適と判断する場合は、この限りではない。 本剤群観察期：24週間（25～50mgの範囲で2週間隔で投与）、後観察期：6週間、合計：30週間 リスパダール®錠群観察期：24週間（2～6mg/日の範囲で1日2回に分けて投与）、後観察期：1週間、合計：25週間 抗精神病薬は併用禁止とした。
主要評価項目		PANSS総スコア
副次評価項目		PANSS下位評価尺度スコア（陽性症状尺度スコア、陰性症状尺度スコア、総合精神病理尺度スコア）及びBPRSスコア CGI-C
結果	有効性	本剤群とリスパダール®錠群の最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量について、投与群を因子、ベースラインのPANSS総スコアを共変量とした共分散分析モデルにより算出した変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群-6.7±1.31、リスパダール®錠群-6.4±2.22であった。投与群間差（本剤群－リスパダール®錠群）及びその95%信頼区間は-0.3[-5.35～4.82]であり、信頼区間の上限は非劣性の限界値として試験計画時に設定した7を下回った。
	安全性	すべての有害事象の発現割合は、本剤群93.2%（137/147例）、リスパダール®錠群96.1%（49/51例）であり、発現割合は両群でほぼ同程度であった。また、関連性ありと判定された有害事象の発現割合は、本剤群78.9%（116/147例）、リスパダール®錠群74.5%（38/51例）であり、両群でほぼ同程度であった。 いずれかの群で5%以上発現した有害事象のうち、本剤群及びリスパダール®錠群における主な事象（いずれかの群で10%以上）の発現割合は、血中プロラクチン増加が32.0%（47/147例）及び49.0%（25/51例）、不眠症が36.1%（53/147例）及び35.3%（18/51例）、鼻咽頭炎が16.3%（24/147例）及び25.5%（13/51例）、体重増加が12.9%（19/147例）及び11.8%（6/51例）、便秘が10.2%（15/147例）及び13.7%（7/51例）、精神症状が10.2%（15/147例）及び9.8%（5/51例）、血中トリグリセリド増加が10.2%（15/147例）及び5.9%（3/51例）であった。

3. 臨床成績（つづき）

＜参考：海外データ＞

プラセボ対照二重盲検比較試験[7)]

試験デザイン		二重盲検、無作為化、多施設共同、並行群間比較試験
対象		統合失調症患者
主な登録基準		統合失調症と診断され、PANSS総スコアのベースライン値が60以上、120以下の患者
主な除外基準		・統合失調症以外の精神疾患を有する患者 ・併用禁止療法（気分安定薬、精神刺激薬、抗うつ薬、リスペリドン以外の抗精神病薬）を実施している患者　等
試験方法		導入期（1週）：投与中の抗精神病薬を中止し、4日間は経口リスペリドン製剤2mg/日、その後3日間は4mg/日をいずれも1日1回投与する。 二重盲検期（12週）：本剤25mg、50mg、75mg又はプラセボ注射剤のいずれかを2週間隔で6回臀部に筋肉内投与（左右交互）する。注射剤投与開始後3週間は、各群それぞれ経口リスペリドン製剤2mg、4mg、6mg/日又はプラセボ錠を追加投与する。 治験薬以外の抗精神病薬は、導入期の経口リスペリドン製剤漸増中に漸減、中止する。
主要評価項目		PANSS総スコア
副次評価項目		CGI-C、CGI-S
結果	有効性	最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの平均変化（平均値±SE、以下同様）は、プラセボ注射剤群：2.5±1.73であったのに対して、本剤25mg群：−6.1±2.08、50mg群：−8.7±1.55及び75mg群：−5.6±1.88といずれの投与群においてもスコアの減少を認めた。投与群、治験担当医師を因子、PANSS総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルによる最小二乗平均値で比較した結果、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ注射剤群に対して統計学的に有意な差を示した（25mg群：p=0.002、50mg群：p＜0.001、75mg群：p＜0.001、Dunnett検定）。
	安全性	統合失調症患者におけるすべての有害事象の発現割合は、プラセボ注射剤群82.7%（81/98例）、本剤25mg群79.8%（79/99例）、50mg群83.5%（86/103例）及び75mg群82.0%（82/100例）であり、いずれの投与群も同程度であった。 統合失調症患者における主な有害事象は、精神障害に分類される事象で不眠症、激越、精神病性障害、不安であり、激越及び精神病性障害の発現割合は、本剤の各投与群（25mg群：それぞれ13.1%［13/99例］及び10.1%［10/99例］、50mg群：いずれも8.7%［9/103例］、75mg群：それぞれ15.0%［15/100例］及び9.0%［9/100例］）に比しプラセボ注射剤群（それぞれ22.4%［22/98例］及び13.3%［13/98例］）でやや高かった。本剤群では、投与群間に発現割合の一定の傾向はみられなかった。

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

注）経口リスペリドン製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「リスペリドンとして1日2mgより始め徐々に増量する。維持量として通常2～6mgを1日2回に分けて経口投与し、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mgをこえないこと。」である。

3. 臨床成績（つづき）

＜参考：海外データ＞

経口リスペリドン製剤に対する非劣性試験[8)]

試験デザイン		二重盲検、無作為化、ダブルダミー、多施設共同、並行群間比較試験
対象		統合失調症患者
主な登録基準		統合失調症と診断され、スクリーニング時におけるPANSS総スコアが50以上で、経口剤を用いた導入期終了前4週間の症状が安定していた（ランダム化時までのClinical Global Impression Scale（CGI-S）変化が1以下であった）患者
主な除外基準		・スクリーニング時前2ヵ月以内にクロザピン投与を受けた患者 ・併用禁止療法（気分安定薬、精神刺激薬、抗うつ薬、リスペリドン以外の抗精神病薬）を実施している患者 ・統合失調症以外の精神疾患を有する患者　等
試験方法		導入期（8週）：非盲検下で経口リスペリドン製剤を1日1回投与する（開始用量：2、4、6mg/日）。投与中の抗精神病薬及び抗コリン作動薬は導入期開始2週間に漸減し、導入期終了前6週間は、リスペリドン単剤療法とする。導入期開始4週までは、経口リスペリドン製剤の用量調節を認め、増減時は2、4、6mg/日のいずれかの投与量とする。導入期終了前4週間は経口リスペリドン製剤の用量を固定する。 以下の2つの投与方法にランダム割付けする。経口リスペリドン製剤又は本剤の用量は、導入期の至適用量に基づき決定する。 本剤群：本剤25mg、50mg又は75mgを2週間隔及びプラセボ錠を連日投与する。ただし、二重盲検期開始3週間は導入期最終用量の経口リスペリドン製剤を1日1回投与し、プラセボ錠は投与しない。 経口リスペリドン製剤群：プラセボ注射剤を2週間隔及び経口リスペリドン製剤2mg、4mg又は6mgを1日1回連日投与する。
主要評価項目		PANSS総スコア
副次評価項目		CGI-S
結果	有効性	最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量（平均値±SE、以下同様）は、経口リスペリドン製剤群では−6.0±0.65であり、本剤群では−5.1±0.71であった。最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量において、その最小二乗平均値の群間差及び95%信頼区間［下限，上限］は0.9［−0.90，2.78］であった。95%信頼区間の上限2.78は、上限同等限界6を下回ったことから、本剤群の経口リスペリドン製剤群に対する非劣性が検証された。
	安全性	すべての有害事象の発現割合は、経口リスペリドン製剤群で58.9%（189/321例）、本剤群で61.1%（195/319例）と両群で同程度であった。 安全性及び忍容性に関する評価（錐体外路症状の発現割合、QTc間隔の変化、血清中プロラクチン値を含む）の解析から、本剤は適切な安全性及び忍容性プロファイルを有することが示され、有害事象の内容もこれまでに経口リスペリドン製剤で報告されている事象と同様であった。

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

注）経口リスペリドン製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「リスペリドンとして1日2mgより始め徐々に増量する。維持量として通常2～6mgを1日2回に分けて経口投与し、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mgをこえないこと。」である。

3. 臨床成績（つづき）

3）安全性試験[6)]

リスパダール®錠に対する非劣性試験からの長期投与試験

試験デザイン		多施設共同、非盲検試験
対象		統合失調症患者
主な登録基準		リスパダール®錠に対する非劣性試験において、本剤群に割り付けられ、かつ同治験を完了した被験者
主な除外基準		第Ⅲ相非劣性試験において原疾患や合併症の悪化、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象が発現している等、治験担当医師が被験者として不適当と判断した患者　等
試験方法		初回投与量は、第Ⅲ相非劣性試験の最終投与時と同一の投与量とし、初回投与以降は、被験者の症状に応じて投与量の増減を行う。増量は、12.5mg単位で最高50mgまで増量可能とし、同一の投与量を少なくとも2回以上投与した後に行う。減量は、治験担当医師が必要と判断した場合に行う。観察期は48週間（第Ⅲ相非劣性試験の24週を含む）。 抗精神病薬、向精神薬は原則として、観察期間中は併用を禁止とした。ただし、観察期間中に精神症状が悪化し、治験担当医師がやむを得ず必要とした場合は、頓用での使用を可能とするが、症状が回復又は軽減した場合は中止することとした。
評価項目		PANSS総スコア、CGI-C、有害事象等の安全性評価項目
結果	有効性	PANSS総スコア等により精神症状が48週間安定してコントロールされることが示唆された。
	安全性	すべての有害事象の発現割合は、97.6%（81/83例）であった。また、副作用（関連性ありと判定された有害事象）の発現割合は、84.3%（70/83例）であった。 全体での発現割合が10%以上の有害事象は鼻咽頭炎48.2%（40/83例）、不眠症43.4%（36/83例）、血中プロラクチン増加28.9%（24/83例）、体重増加20.5%（17/83例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加15.7%（13/83例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加15.7%（13/83例）、便秘14.5%（12/83例）、注射部位疼痛13.3%（11/83例）、血中トリグリセリド増加12.0%（10/83例）、白血球数増加12.0%（10/83例）、上気道の炎症12.0%（10/83例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加10.8%（9/83例）、頭痛10.8%（9/83例）、筋痛10.8%（9/83例）であった。 精神障害に関する重篤な有害事象6例7件が報告されたが、いずれも既知で、転帰は回復又はほぼ改善であった。 長期投与により有害事象の発現割合に増加が認められず、安全性が確認された。

4）患者・病態別試験[9)、10)]

＜参考：海外データ＞

持効性注射剤としての患者・病態別試験は実施していない。

なお、経口リスペリドン製剤では、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。経口リスペリドン製剤の平均投与量は2.4±1.3mg/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。経口リスペリドン製剤投与中に心電図、臨床検査値に臨床的に重大な変動はなくESRS（錐体外路症状評価尺度）スコアは減少した。

また、統合失調症患者615例、統合失調感情障害患者110例に本剤25、50又は75mgを2週間隔で50週臀部筋肉内投与し、長期的な安全性及び忍容性を検討した試験[10)]において、高齢者57例における安全性及び忍容性は非高齢者（18～64歳）と同様であった。

注）本剤の国内で承認されている効能又は効果は「統合失調症」のみである。

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

注）電子添文における本剤の高齢者への投与に関する注意は、「9.8 高齢者　本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し慎重に投与すること。」である。

3. 臨床成績（つづき）

（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）

〈特定使用成績調査（再審査終了時）〉

調査目的	特定使用成績調査として、リスパダールコンスタ® 筋注用 25mg、同筋注用 37.5mg、同筋注用 50mg の長期使用時の使用実態下における安全性及び有効性を確認すること
実施期間	2009 年 6 月～ 2011 年 12 月
観察期間	最長 1 年間
目標症例数	1,000 例
収集症例数	1,125 例
施設数	226 施設
結果	＜安全性＞安全性解析対象 1,119 例において、副作用の発現症例割合は 21.9％（245/1,119 例）であった。重点調査項目の有害事象の発現割合は、錐体外路症状 9.2％（103/1,119 例）、血中プロラクチン値増加 8.3％（93/1,119 例）、悪性症候群 0.2％（2/1,119 例）、血糖値増加の 1.2％（13/1,119 例）、体重増加 3.1％（35/1,119 例）、心臓障害に関連する事象 1.0％（11/1,119 例）、注射部位反応 1.3％（14/1,119 例）、発熱 0.4％（4/1,119 例）であった。 ＜有効性＞有効性解析対象 925 例において、全般改善度※が「軽度改善」以上の患者の割合及び「中等度改善」以上の患者の割合はそれぞれ 66.8％（618/925 例）及び 38.2％（353/925 例）であった。 ※全般改善度は、ベースライン（投与開始時）と比較して臨床症状の変化が担当医師により総合的に判断され、「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 段階で評価された。

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[11)、12)]

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D_2受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_2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[11)]

ドパミンD_2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。

試験項目＼試験薬剤	作用を抑制するED50（mg/kg, 皮下）	
	リスペリドン	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[11)]

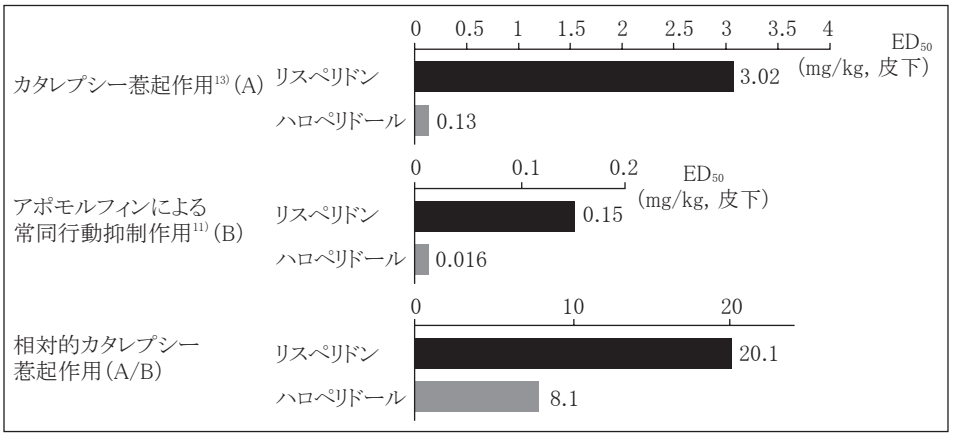
セロトニン5-HT_2受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン及びメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

試験項目＼試験薬剤	作用を抑制するED50（mg/kg, 皮下）	
	リスペリドン	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-HT_2拮抗薬

3）カタレプシー惹起作用[11～14)]

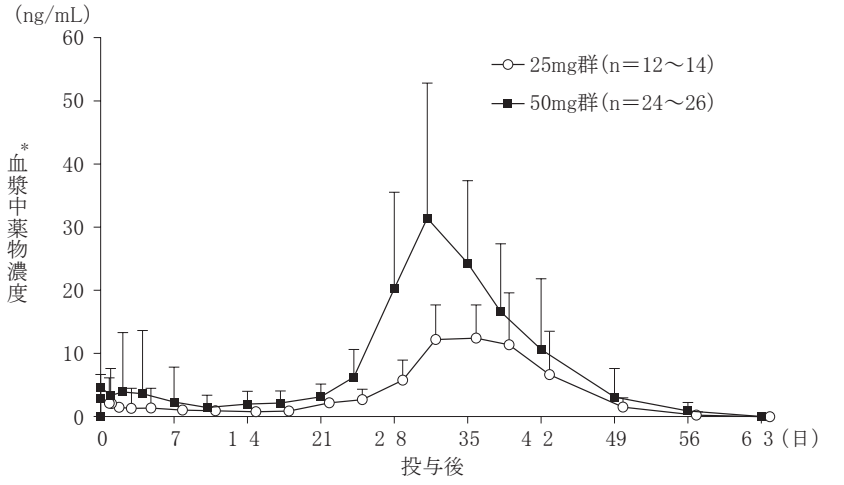
ラットでのカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールより弱い。また、ラットの中脳－辺縁系（嗅結節）でのドパミンD_2受容体に対する結合親和性は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での親和性より高い。しかしハロペリドールでは線条体における結合親和性の方が高い。



（3）作用発現時間・持続時間[15)]

本剤2.5mg/kgをイヌに単回筋肉内投与し、本剤の薬理作用が発現する時間とその持続時間について、アポモルヒネによる嘔吐に対する抑制作用を指標として検討した。その結果、アポモルヒネによる嘔吐に対する持続的な抑制が、本剤投与20日前後から観察され、この抑制作用は少なくとも1週間以上持続した。

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**[7)、8)、10)、16)、17)] ＜参考:海外データ＞ 海外第Ⅲ相臨床試験(RIS-USA-121試験、RIS-INT-61試験)及び長期投与試験(RIS-INT-57試験)において、すべての共変量(人種、年齢、性別、病状など)を考慮せずに、薬物動態と有効性の関係についての解析を実施した。その結果、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)濃度と有効性評価項目(PANSS総スコアのベースラインからの変化量)との間に明らかな傾向又は相関関係は認められなかった。同様に、経口投与によるリスペリドンの血中濃度と精神症状改善効果に相関性も認められていない。 注)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「通常、成人にはリスペリドンとして1回25mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25mgとし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50mgを超えないこと。」である。 **(2)最高血中濃度到達時間**[18)] ＜参考:海外データ＞ 統合失調症患者(25mg:14例、50mg:26例)に本剤を単回臀部筋肉内投与したとき、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)濃度は、4～6週で最高濃度に到達した。 **(3)臨床試験で確認された血中濃度** 1)単回投与試験[18)] ＜参考:海外データ＞ 統合失調症患者に本剤を単回臀部筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度は、極めて低い濃度を投与後3週間維持した(ラグタイム)後、投与後3～4週で上昇し、4～6週でC_{max}に到達した(メイン・ピーク)。その後、投与7週以降から低下し、約8週後には定量下限未満となる推移を示した。 **統合失調症患者に単回筋肉内投与したときの血漿中薬物濃度推移**  平均値＋標準偏差 ＊:活性成分(リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン) 本剤単回投与時の個体間変動は活性成分のC_{max}及びAUCで24～48%(変動係数)であった。また、本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移(ラグタイムにおける一過性の高値又はメイン・ピーク後の上昇)を示す症例が認められた。 未変化体リスペリドンと主代謝物9-ヒドロキシリスペリドン(パリペリドン)は同程度の薬理作用を有することから、本剤の薬物動態については、両成分を合算した「活性成分」として検討された。

1. 血中濃度の推移・測定法（つづき）

統合失調症患者に単回筋肉内投与したときの
活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	25mg群（n＝14）	50mg群（n＝26）
C_{max}（ng/mL）	16.1±7.12	39.8±15.7
t_{max}（day）	34.7±4.0	32.8±7.1
$AUC_{(0\rightarrow t)}$（ng・hr/mL）	5644±2513	11978±4469
AUC（ng・hr/mL）	5766±2485	11654±4129[a]
$t_{1/2}$（hr）	130.81±118.57	95.12±75.74[a]

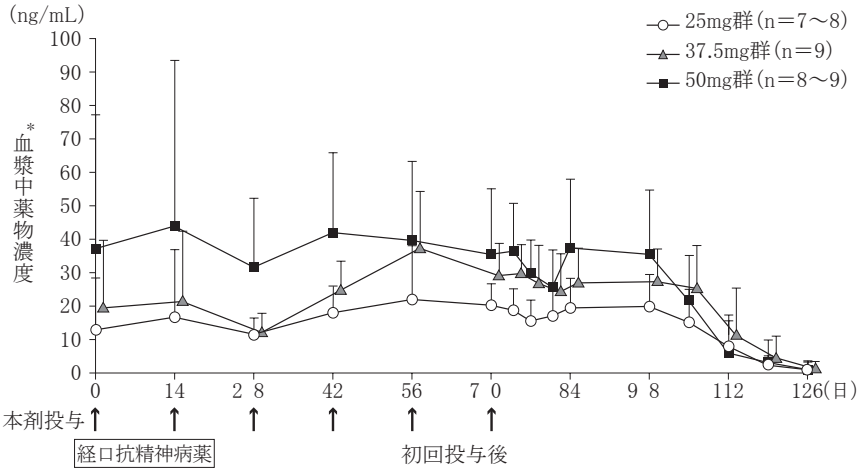
a：n＝25　　平均値±標準偏差

なお、日本人の統合失調症患者を対象とした薬物動態の検討[5]（25mg：2例、50mg：4例）でも、同様の結果であった。

2）反復投与試験[4]

日本人の統合失調症患者に本剤を反復臀部筋肉内投与（25、37.5又は50mgを2週間隔で6回、初回投与後3週間は経口剤の抗精神病薬を併用投与）したときの血漿中活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）濃度は、いずれの投与量においても初回投与後6週（投与4回目）に定常状態に達した。各用量群の定常状態における活性成分のC_{max}、AUC（10w→12w）及び$C_{ss\ av}$を用量に対してプロットし、回帰分析により用量相関性を検討した結果、本剤25～50mgの用量範囲において、用量相関性が認められた。

統合失調症患者に反復筋肉内投与（2週間隔で6回）したときの血漿中薬物濃度推移



＊：活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）　　平均値＋標準偏差

本剤投与前及び初回投与後3週間の平均血漿中活性成分濃度は、経口リスペリドン製剤又はリスペリドン以外の他の経口抗精神病薬を併用投与された症例をあわせて算出した。

未変化体リスペリドンと主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンは同程度の薬理作用を有することから、本剤の薬物動態については、両成分を合算した「活性成分」として検討された。

統合失調症患者に反復筋肉内投与（2週間隔で6回）したときの
定常状態における活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	25mg群（n＝8）	37.5mg群（n＝9）	50mg群（n＝9）
C_{max}（ng/mL）	22.47±7.47	34.15±11.68	43.58±15.37
t_{max}（day）	9.45±4.76	6.59±4.31	9.41±4.46
AUC_{τ}（ng・hr/mL）	5898.19±2010.51	9104.88±3169.44	10673.61±3698.31
C_{av}（ng/mL）	17.60±5.96	27.21±9.40	31.87±11.11
$t_{1/2}$（hr）	94.34±25.97	99.33±40.37	95.85±36.87

t_{max}：最終投与を0時間として算出した。　　平均値±標準偏差

AUC_{τ}：最終投与後2週間の血漿中濃度-時間曲線下面積

C_{av}：最終投与後2週間の平均血漿中濃度

1. 血中濃度の推移・測定法（つづき）

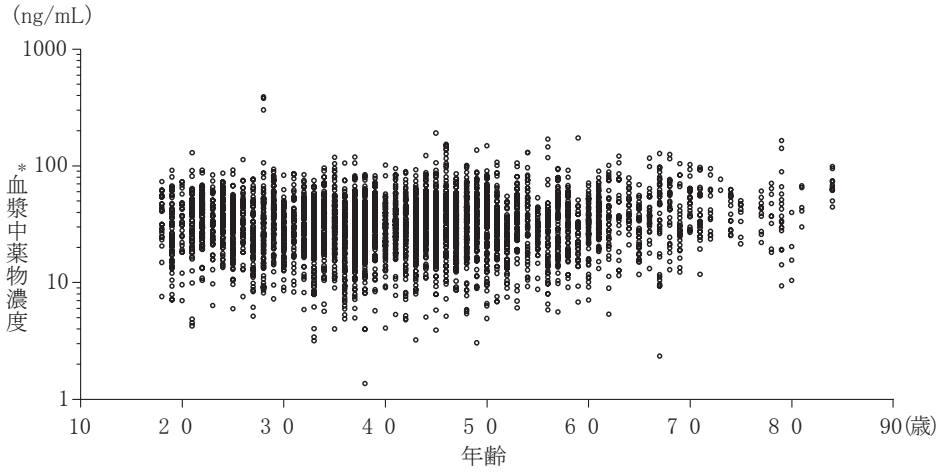
3）高齢者[10)]

＜参考：海外データ＞

本剤の長期投与試験において、高齢患者（65歳以上）における血漿中活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）濃度を非高齢患者（65歳未満）と比較した結果、高齢者の血漿中濃度は非高齢患者の血漿中濃度の範囲内にあった。

しかしながら、高齢者では、一般的に肝機能、腎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。

本剤の用量を50mgとして規格化したときの血漿中薬物濃度の年齢に対する散布図



＊：活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）

4）肝機能障害患者における薬物動態[19)]

＜参考：経口投与、海外データ＞

肝機能障害患者と健康成人に経口リスペリドン製剤1mgを単回投与したときの薬物動態は、以下であった。

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)	$AUC_{0\sim\infty}$ (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　＊：$p<0.05$　Mann-WhitneyのU検定、vs 健康成人

5）腎機能障害患者における薬物動態[19)]

＜参考：経口投与、海外データ＞

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/1.73m^2）、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：10～29mL/min/1.73m^2）と健康成人に経口リスペリドン製剤1mgを単回投与したときの薬物動態は、以下であった。

1. 血中濃度の推移・測定法（つづき）

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

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

「Ⅷ 7. 相互作用」を参照。

（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[20)]

海外臨床試験で得られた成績を用いて解析の結果、本剤の用量調整が必要となる変動要因は認められなかった。しかしながら、当該臨床試験では肝機能障害患者及び腎機能障害患者は組み入れられていなかったことから、これらの患者では経口剤における成績を考慮すべきである。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）コンパートメントモデル

該当資料なし

（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[21)]

＜参考：海外データ＞

経口リスペリドン製剤と本剤のバイオアベイラビリティを比較するため、経口リスペリドン製剤から本剤への切り替え投与（経口リスペリドン製剤2又は4mg/日を1ヵ月間反復経口投与後、本剤25又は50mgを2週間隔で5回反復臀部筋肉内投与。1～3週は同量の経口リスペリドン製剤を継続し、4～5週はそれぞれ半量に減量）にて両製剤を反復投与したときの定常状態における活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態を検討したところ、経口剤2又は4mg/日反復投与時と本剤25又は50mgを2週間隔で投与したときの曝露量（AUC_{14days}及び$C_{ss\ av}$）について算出した製剤間比及びその90％信頼区間は、それぞれ対応する用量（本剤25mgに対して錠剤2mg、本剤50mgに対して錠剤4mg）において生物学的同等性の許容範囲（80～125％）内であった。

投与群	薬物動態パラメータ	本剤	経口リスペリドン製剤	比(%)（本剤／錠）	90%信頼区間
経口リスペリドン製剤2mg−本剤25mg群（n＝21）	$C_{ss\ av}$ ng/mL	15.8	17.8	89	81;97
	$AUC_{14日間}$ ng・hr/mL	5303	5996	88	81;97
経口リスペリドン製剤4mg−本剤50mg群（n＝31）	$C_{ss\ av}$ ng/mL	34.4	35.8	96	89;104
	$AUC_{14日間}$ ng・hr/mL	11571	12027	96	89;104

$C_{ss\ av}$：経口リスペリドン製剤；7日目の経口リスペリドン製剤投与時のAUC（0→24）/24時間
本剤；5回目の本剤投与後14日間の$AUC_{14日間}$/336時間
$AUC_{14日間}$：経口リスペリドン製剤；7日目の経口リスペリドン製剤投与時のAUC（0→24）×14
本剤；5回目の本剤投与後14日間のAUC

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

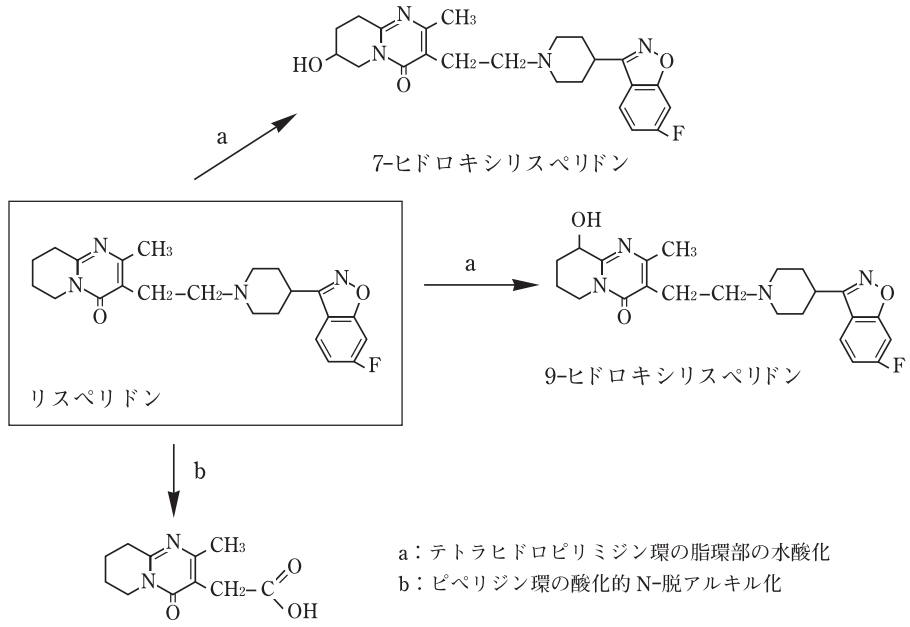
2. 薬物速度論的パラメータ（つづき）	**(4)消失速度定数** 該当資料なし **(5)クリアランス** 該当資料なし **(6)分布容積** 該当資料なし **(7)血漿蛋白結合率**[22] リスペリドン：約90.0％（*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL） 9-ヒドロキシリスペリドン：約77.4％（*in vitro*、平衡透析法、50ng/mL）
3. 吸収	筋肉内投与後緩徐に血液中に移行する。
4. 分布	該当資料なし ＜参考：イヌ＞[23] イヌに本剤を反復筋肉内投与したとき、最終投与後の組織内活性成分濃度は、投与部位の筋肉を除いて最も高かったのは肺で、次いで肝臓、腎臓、リンパ節及び脳の順で高かった。 **(1)血液−脳関門透過性**[24] 健康成人に経口リスペリドン製剤1mg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-HT_2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−胎盤関門透過性** 該当資料なし ＜参考：ラット＞[25] 妊娠ラットに^{14}C-リスペリドンを単回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た。 **(3)乳汁への移行性**[26] ＜参考：経口投与、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、経口リスペリドン製剤の投与を開始した。経口リスペリドン製剤を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。AUC_{0-24}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）経口リスペリドン製剤の国内で承認されている効能又は効果は「統合失調症」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[27)]

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とおりである。



(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種[28)]

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

該当しない

	未変化体	主代謝物
*in vitro*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)		
アポ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
アポ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

(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*[29)]及び*in vivo*[30)]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。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ[18)]

＜参考:海外データ＞

統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときの9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	25mg群(n＝14)	50mg群(n＝26)
C_{max}(ng/mL)	9.04±3.94	19.9±12.0
t_{max}(day)	35.0±3.9	33.2±7.4
$AUC_{(0\rightarrow t)}$(ng・hr/mL)	3022±1059	6094±4050
AUC(ng・hr/mL)	3144±1057	5772±3611[a]
$t_{1/2}$(hr)	146.20±138.34	106.86±84.97[a]

平均値±標準偏差

a：n＝25

6. 排泄	**(1)排泄部位及び経路** 尿中及び糞中 **(2)排泄率**[31] 健康成人男子にリスパダール®錠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[31]。 ＜参考:海外データ＞ 健康成人(外国人)に^{14}C-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[27]。 **(3)排泄速度** 該当資料なし
7. 透析等による除去率	**(1)腹膜透析** 該当資料なし **(2)血液透析** 海外において幻視など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[32]。 **(3)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（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）、クロザピンを投与中の患者［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 リスペリドン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おそれがある。 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ペリドン1mg/kg（経口投与）以上で麻酔時間の延長が認められた[33]。 2.3 「相互作用」の項参照 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。本剤の活性本体はパリペリドン（リスペリドンの活性代謝物）であるため、本剤投与開始前にパリペリドンを投与し過敏症を発現した患者は、本剤投与時に過敏症を発現する可能性がある。
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
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」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由	

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。[7.1、8.2、11.、13.参照]

8.2 本剤は、投与中止後も4～6週間は血中濃度が治療域に維持され、消失するまで約8週間かかるため、投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。[8.1、16.1.1参照]

8.3 過去にリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。

8.4 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には、本剤を投与する前に、少なくとも1日2mgまでの経口リスペリドン製剤により忍容性があることを確認した上で、本剤を投与すること。[9.2、9.3参照]

8.5 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため、特に本剤の投与初期及び増量時には、患者の症状を十分観察すること。[16.1.1参照]

8.6 リスペリドンはα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることが知られているので、本剤投与にて低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.7 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。

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

8.9 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。[8.11、9.1.6、11.1.9参照]

8.10 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。[8.11、11.1.10参照]

8.11 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.9及び8.10の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。[8.9、8.10、9.1.6、11.1.9、11.1.10参照]

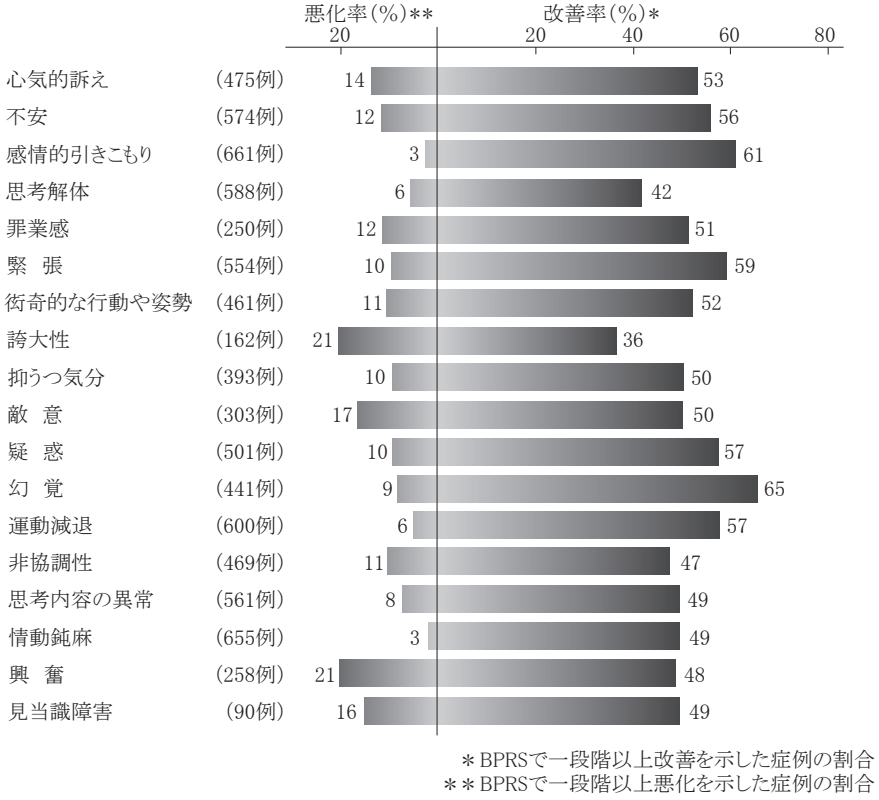
(解説)

8.1、8.3、8.4 本剤は持効性製剤であり、直ちに本剤を除去する方法がないため、症状が安定した長期投与が必要な患者に投与する。まず、経口リスペリドン製剤により忍容性を確認してから、本剤を投与する。本剤の投与開始後も、副作用の発現に十分留意し、特に増量時は慎重に投与する。

8.5 本剤単回投与時の個体間変動は、活性成分のC_{max}及びAUCで24～48%(変動係数)であった。また、本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移(ラグタイム[注])における一過性の高値又はメイン・ピーク[注]後の上昇)を示す症例が認められた。

注)本剤の血漿中薬物濃度推移は、極めて低い濃度を投与後3週間維持した(ラグタイム)後、投与後3～4週で上昇し、4～6週でCmaxに到達(メイン・ピーク)する。

8.6 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、血圧低下の副作用が認められているため設定した。

5. 重要な基本的注意とその理由（つづき）	8.7 本剤が中枢神経抑制作用を有することから設定した。自動車運転能力に与える経口リスペリドン製剤の影響を精神運動能力により検討した外国の報告では、経口リスペリドン製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）の低下が認められた[35]。 8.8 経口リスペリドン製剤の臨床試験において、BPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）項目別集計データで、「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、設定した[36)～45)]。  ＊BPRSで一段階以上改善を示した症例の割合 ＊＊BPRSで一段階以上悪化を示した症例の割合 8.9、8.11 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、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に指導すること。（「重大な副作用」の項参照。） 8.10、8.11 非定型抗精神病薬において低血糖が報告されており、経口リスペリドン製剤についても国内において低血糖の報告があることから、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

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。[8.9、8.11、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] (解説) 9.1.1 リスペリドンは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。一般薬理試験において、ネコでのリスペリドン静脈内投与により血圧低下が認められた[33)]。 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。 9.1.3 リスペリドンの有するドパミン拮抗作用により、悪性症候群が起こ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。 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)が痙攣閾値を低下させることを考慮した。 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はよく知られており、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[34)]。しかしながら、統合失調症患者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ほとんど不可能とされている。 経口リスペリドン製剤において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、自殺に対する本邦での同効薬の記載状況を考慮の上、安全性確保措置として注意喚起している。 9.1.6 経口リスペリドン製剤において、国内で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ため注意喚起している。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用と初期症状」の項参照。) 9.1.7 脱水及び栄養不良状態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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）

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。［8.4、16.6.1参照］

（解説）
外国人において腎障害のある患者に経口リスペリドン製剤を投与したとき、半減期の延長及びAUCの増大が認められた。
腎機能障害患者における薬物動態（参考：経口投与、海外データ）[19]
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/1.73m^2）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/1.73m^2）で活性成分の$t_{1/2}$に55％の延長、AUCに2.6倍の増大が認められた。

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

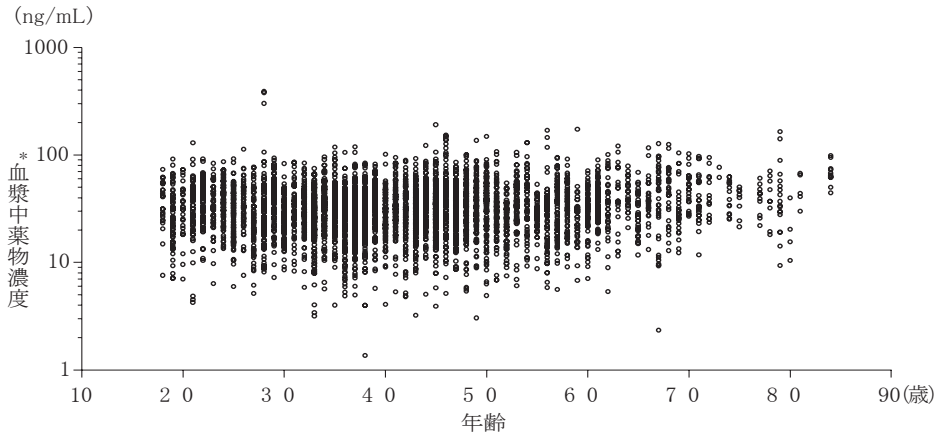
（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.5参照］

（解説）
外国人において肝障害のある患者に経口リスペリドン製剤を投与したとき、活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）の薬物動態は健康成人と比べ差がみられなかった[19]。しかしながら、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血中濃度が上昇し作用が増強する可能性があるため、注意喚起している。

（4）生殖能を有する者
設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）	(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[61]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。 妊娠中の投与に関する調査[63]（参考：海外データ） 経口リスペリドン製剤または本剤を投与した全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3三半期の投与例で、新生児において自然治癒性の錐体外路症状がみられた。 (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。経口リスペリドン製剤においてヒトで乳汁移行が認められている[26]。 （解説） 外国人患者において、経口リスペリドン製剤の投与により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させる。 乳汁への移行（参考：経口投与、海外データ）[26] 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。入院時に授乳は中止させ、経口リスペリドン製剤の投与開始。経口リスペリドン製剤を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。AUC_{0-24}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）双極性障害は経口リスペリドン製剤の国内で承認された効能又は効果ではない。 (7)小児等 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）	(8)高齢者 **9.8 高齢者** 本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し慎重に投与すること。 （解説） 高齢者における血漿中薬物濃度（参考：海外データ）[10] 本剤の長期投与試験において、高齢患者（65歳以上）における血漿中活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）濃度を非高齢患者（65歳未満）と比較した結果、高齢者の血漿中濃度は非高齢患者の血漿中濃度の範囲内にあった。 しかしながら、高齢者では、一般的に肝機能、腎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。  ＊：活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）

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。
クロザピン クロザリル [2.3参照]	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

(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していることから、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考えられる(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の薬剤が考えられる。
＜クロザピン＞
クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬と併用しないこととされており、持効性抗精神病薬は禁忌に設定されている。本剤は持効性抗精神病薬のため、「禁忌」及び「相互作用」の「併用禁忌」の項に追記し、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないよう注意喚起することとした。

7. 相互作用（つづき）

(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[54]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[46]、フェニトイン、リファンピシン[47]、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[90]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。

＜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。

＜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。

＜アルコール＞

アルコール及びリスペリドン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。原則として本剤投与中の患者には禁酒が望ましいと考えられる。

7. 相互作用（つづき）	＜CYP2D6を阻害する薬剤（パロキセチン等）＞ 本剤は主に肝代謝酵素CYP2D6で代謝されるため、CYP2D6を阻害する薬剤との併用により、本剤及びその活性代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンの代謝が阻害される可能性がある。 ＜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）＞ これらの薬剤は肝代謝酵素誘導作用を有するため、本剤と併用した場合、本剤及びその活性代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンの代謝が促進される可能性がある。 ＜CYP3A4を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）＞ リスペリドンの代謝には一部CYP3A4の関与が示唆されており、CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾールとの併用により、本剤の活性成分（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ことが報告されているため、併用の際には注意すること。 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）リスペリドンの薬物動態に対する他剤の影響 ＜カルバマゼピン＞[48)] 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）と経口リスペリドン製剤（6mg/日反復投与）を21日間併用したときの活性成分（リスペリドン＋9-ヒドロキシリスペリドン）のC_{max}及びAUC_{τ}は約50％減少した。 ＜シメチジン及びラニチジン＞[49)] 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）と経口リスペリドン製剤（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＞[54)] 統合失調症患者12例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン（10、20及び40mg/日反復投与）とリスペリドン（4mg/日反復投与）を併用したとき、活性成分の定常状態におけるトラフ値がそれぞれ1.3、1.6及び1.8倍上昇した。 ＜セルトラリン＞[91)] 統合失調症又は統合失調感情障害患者11例にCYP2D6阻害作用を有するセルトラリン（50mg/日反復投与）とリスペリドン（4～6mg/日反復投与）を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は影響を及ぼさなかった。また、セルトラリンを100mg/日に増量した患者では、活性成分の定常状態におけるトラフ値が15％上昇し、150mg/日に増量した2例では、それぞれ36％及び52％上昇した。 ＜フルボキサミン＞[92)] 統合失調症患者11例にCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するフルボキサミン（100mg/日反復投与）とリスペリドン（3～6mg/日反復投与）を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は影響を及ぼさなかった。また、フルボキサミンを200mg/日に増量した患者では、リスペリドンの定常状態におけるトラフ値が86％上昇したが、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。 ＜イトラコナゾール＞[90)] 統合失調症患者19例にCYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール（200mg/日反復投与）とリスペリドン（2～8mg/日反復投与）を併用したときの活性成分の定常状態におけるトラフ値は65％上昇した。 ＜ベラパミル＞[93)] 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。

7. 相互作用（つづき）	＜その他＞[50)～53)、94)] 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）と経口リスペリドン製剤（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）と経口リスペリドン製剤（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）と経口リスペリドン製剤（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）とリスペリドン（1mg/日反復投与）を7日間併用したとき、健康成人24例にCYP2D6及びCYP3A4の基質であるドネペジル（5mg/日反復投与）と経口リスペリドン製剤（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ペリドンの影響[48)、51)～53)、55)～57)、94)] 健康高齢者18例にジゴキシン（0.125mg/日）と経口リスペリドン製剤（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）と経口リスペリドン製剤（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、リスペリドン以外の他の抗精神病薬併用から経口リスペリドン製剤（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、リスペリドンはカルバマゼピン、エリスロマイシン、トピラマート、ガランタミン及びドネペジルの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。
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。[8.1参照] **（1）重大な副作用と初期症状** 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（0.6%） 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。

8. 副作用（つづき）	**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発症に注意すること。 **11.1.7 不整脈**（4.6%） 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。［8.9、8.11、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。［8.10、8.11参照］ **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。 **11.1.14 アナフィラキシー**（頻度不明） 異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、過去に経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。 （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、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死的となる可能性のある副作用である。発現機序は不明だが、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、呼吸管理などのほか筋弛緩薬（ダントロレン）や、ドパミン作動薬（ブロモクリプチン、アマンタジン等）の投与も有効である。本剤の外国臨床試験及び国内における経口リスペリドン製剤において悪性症候群の発現例が報告されている。 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。 発現機序は、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り替えが行われる。本剤において遅発性ジスキネジアの発現例が報告されている。

8. 副作用（つづき）	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。 本剤の臨床試験における報告はないが、経口リスペリドン製剤において他の抗精神病薬との併用例で麻痺性イレウスの発現例が報告されている。 11.1.4 SIADHとは、ADH（抗利尿ホルモン）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。 本剤の臨床試験における報告はないが、経口リスペリドン製剤において、SIADHの発現例が報告されている。 11.1.5 本剤の外国臨床試験及び経口リスペリドン製剤の市販後において、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、投与を中止するなど適切な処置を行う。 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、着色尿などがあり、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、アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められる。また、同時に急性腎不全等の重篤な腎障害を併発することが多い。 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の実施も考慮する。本剤の臨床試験における報告はないが、経口リスペリドン製剤において、横紋筋融解症の発現例が報告されている。 11.1.7 本剤の臨床試験において、不整脈の発現例が報告されている。 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。 外国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、経口リスペリドン製剤投与患者に少数例ながら脳血管障害が発現した。いずれも経口リスペリドン製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、米国ジョンソン＆ジョンソン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、経口リスペリドン製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、経口リスペリドン製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「重大な副作用」の項に「脳血管障害」を記載している。 11.1.9 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考察されている[58)]。本剤の臨床試験における報告はないが、経口リスペリドン製剤において、市販後に糖尿病ケトアシドーシス・血糖値上昇等の発現例が報告されている。

8. 副作用（つづき）	11.1.10 非定型抗精神病薬において低血糖が報告されており、経口リスペリドン製剤についても国内において低血糖の報告がある。糖尿病合併例だけでなく、糖尿病の合併・既往のない症例においても報告されている。低血糖などの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。 11.1.11 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。経口リスペリドン製剤についても国内においてこれらの事象が報告されており、「重大な副作用」として記載した。早期に認められる症状としては、発熱、悪寒、咽頭痛などがあげられる。本剤投与中に無顆粒球症、白血球減少などの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。 11.1.12 抗精神病薬共通の注意事項として設定している。 2009年10月、欧州CHMP（医薬品委員会）は、抗精神病薬の製造業者に対し、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、国内においても全ての定型・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、「重大な副作用」の項に抗精神病薬共通の注意事項が設定された。 ※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 持続勃起症があらわれた場合には、薬物治療又は外科的処置等の適切な処置を行うこと。 11.1.14 海外市販後において、経口リスペリドン製剤で忍容性が確認された患者に本剤を投与したときにアナフィラキシーの発現例が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

8. 副作用（つづき）

(2)その他の副作用

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		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、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、好中球減少症、血小板減少症
免疫系障害			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		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症	食欲不振、水中毒、食欲減退
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊、睡眠時遊行症
神経系障害	アカシジア	めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジア、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパチー、パーキンソニズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔貌、弓なり緊張、錯感覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害(舌のもつれ等)、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害、意識消失、てんかん
眼障害		眼脂	調節障害、結膜炎、眼球回転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下、眼瞼痙攣、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		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈、房室ブロック
血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全、末梢冷感、潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気
胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、膵炎、歯痛、唾液欠乏、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		ざ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹、脂漏性皮膚炎	脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、過角化、紅斑、頭部粃糠疹、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		背部痛、筋固縮、筋肉痛、四肢痛	関節痛、筋攣縮、筋力低下、筋骨格痛、頚部痛、姿勢異常、斜頚、筋骨格系胸痛、関節硬直、筋痙縮
腎及び尿路障害			排尿困難、尿失禁、尿閉、頻尿
生殖系及び乳房障害		無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害	月経遅延、不規則月経、希発月経、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、腟分泌物異常、乳房腫大、乳房分泌
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛	低体温、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性、倦怠感、浮腫、発熱、口渇、注射部位腫脹	無力症、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、疲労、歩行障害、インフルエンザ様疾患、注射部位嚢胞、注射部位血腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、末梢性浮腫、疼痛、不活発、注射部位結節、硬結、気分不良、悪寒、薬剤離脱症候群
臨床検査	ALT増加、CK増加、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、γ-GTP増加、体重増加	AST増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、心電図QT延長、心電図T波逆転、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、尿中血陽性、血小板数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、ALP増加、ヘマトクリット減少	血圧低下、血中尿素増加、心電図異常、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、肝酵素上昇、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

8. 副作用（つづき）	（解説） ＜内分泌障害、生殖系および乳房障害＞ 抗精神病薬の副作用として、高プロラクチン血症が起こることがあり、本剤においても報告されている。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、D_2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おこすと考えられる。この結果、乳汁分泌、女性化乳房、月経異常、射精障害、勃起不全等の症状が発現する。経口リスペリドン製剤でも、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[59]。これらの症状があらわれた場合は原因薬剤の減量又は他剤への変更やブロモクリプチン等の投与を行う。 ＜神経系障害＞ 錐体外路症状は、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。発症機序は、抗精神病薬のドパミン受容体拮抗作用等により、錐体外路中枢においてドパミン受容体の遮断作用及びドパミン作動性ニューロンに影響を与えると思われるコリン作動性ニューロンへの作用を介するためであると考えられている。錐体外路症状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剤の投与等を行う。 ＜心臓障害、血管障害＞ 本剤のα受容体遮断作用によって、起立性低血圧、頻脈等の循環器系副作用が発現することがある。このため、増量は徐々に行うなど慎重に投与する。 また、抗精神病薬の投与で、心電図異常（QT延長、ST低下、T波の平低化、U波の出現等）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。心電図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。 ＜胃腸障害＞ 便秘、悪心、嘔吐等の消化器系副作用は、抗精神病薬の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ている。リスペリドンは抗コリン作用が弱いとされているが、便秘等の副作用が報告されている。 ＜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及び尿閉等が認められる。薬剤性尿閉の治療には、原因薬剤の投与中止等を行う。本剤の臨床試験における報告はないが、経口リスペリドン製剤の投与により、尿閉が報告されている。 ＜その他＞ ●体重増加：作用機序は不明だが、本剤の5-HT_2受容体遮断作用とH_1受容体遮断作用による可能性が示唆されている[60]。 ●口　　渇：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口渇が認められる。本剤においても、口渇が報告されている。

8. 副作用（つづき）

(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに国内で実施した本剤の臨床試験（本剤25～50mgを2週間隔で反復投与）での安全性評価対象例175例において、副作用（臨床検査値異常を含む）は142例（81.1%）に認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加（33.1%）、不眠症（22.9%）、体重増加（13.1%）、注射部位疼痛（10.9%）、精神症状（9.7%）、ALT（GPT）増加（8.0%）、便秘（7.4%）、トリグリセリド増加（7.4%）、γ-GTP増加（5.7%）、アカシジア（5.1%）及びCK（CPK）増加（5.1%）であった。

調査症例数	175		
副作用等の種類	発現例数	（%）	発現件数
副作用発現例数	142	81.1	503
感染症及び寄生虫症	3	1.7	3
胃腸炎	1	0.6	1
鼻咽頭炎	1	0.6	1
膣カンジダ症	1	0.6	1
血液及びリンパ系障害	1	0.6	1
血小板非減少性紫斑病	1	0.6	1
内分泌障害	2	1.1	2
高プロラクチン血症	2	1.1	2
代謝及び栄養障害	5	2.9	6
高尿酸血症	2	1.1	2
食欲亢進	2	1.1	2
多飲症	1	0.6	2
精神障害	60	34.3	79
不眠症	40	22.9	46
精神症状	17	9.7	17
不安	6	3.4	6
妄想	2	1.1	2
被害妄想	2	1.1	2
幻覚	1	0.6	1
睡眠障害	1	0.6	1
攻撃性	1	0.6	1
情動障害	1	0.6	1
初期不眠症	1	0.6	1
思考異常	1	0.6	1
神経系障害	37	21.1	62
アカシジア	9	5.1	10
ジスキネジー	8	4.6	8
頭痛	6	3.4	12
錐体外路障害	5	2.9	6
振戦	5	2.9	5
ジストニー	4	2.3	5
浮動性めまい	4	2.3	5
体位性めまい	2	1.1	2
精神運動亢進	2	1.1	2
感覚鈍麻	1	0.6	1
末梢性ニューロパシー	1	0.6	1
パーキンソニズム	1	0.6	1
傾眠	1	0.6	1
概日リズム睡眠障害	1	0.6	1
昏迷	1	0.6	1
遅発性ジスキネジー	1	0.6	1
眼障害	2	1.1	3
眼脂	1	0.6	2
注視麻痺	1	0.6	1
心臓障害	8	4.6	9
心室性期外収縮	4	2.3	5
上室性期外収縮	2	1.1	2
右脚ブロック	1	0.6	1
洞性頻脈	1	0.6	1

副作用等の種類	発現例数	（%）	発現件数
血管障害	2	1.1	2
高血圧	1	0.6	1
起立性低血圧	1	0.6	1
胃腸障害	31	17.7	48
便秘	13	7.4	17
流涎過多	6	3.4	7
胃炎	5	2.9	5
胃不快感	3	1.7	3
上腹部痛	2	1.1	3
悪心	2	1.1	2
嘔吐	1	0.6	1
嚥下障害	1	0.6	1
下腹部痛	1	0.6	1
腸炎	1	0.6	1
舌炎	1	0.6	1
痔核	1	0.6	1
逆流性食道炎	1	0.6	1
口内炎	1	0.6	4
肝胆道系障害	1	0.6	1
脂肪肝	1	0.6	1
皮膚及び皮下組織障害	8	4.6	11
ざ瘡	3	1.7	3
湿疹	3	1.7	3
そう痒症	2	1.1	2
多汗症	1	0.6	1
発疹	1	0.6	1
脂漏性皮膚炎	1	0.6	1
筋骨格系及び結合組織障害	6	3.4	7
背部痛	2	1.1	2
筋肉痛	2	1.1	2
筋固縮	1	0.6	1
四肢痛	1	0.6	1
筋骨格不快感	1	0.6	1
生殖系及び乳房障害	6	3.4	7
乳汁漏出症#1	2	3.1	2
月経障害#1	1	1.5	2
無月経#1	1	1.5	1
射精障害#2	1	0.9	1
女性化乳房#2	1	0.9	1
全身障害及び投与局所様態	36	20.6	72
注射部位疼痛	19	10.9	34
注射部位硬結	5	2.9	15
易刺激性	4	2.3	4
注射部位紅斑	3	1.7	6
発熱	2	1.1	2
口渇	2	1.1	2
注射部位腫脹	2	1.1	2
低体温	1	0.6	1
倦怠感	1	0.6	1
浮腫	1	0.6	1
熱感	1	0.6	1

8. 副作用（つづき）

副作用等の種類	発現例数	（%）	発現件数
注射部位そう痒感	1	0.6	1
局部腫脹	1	0.6	1
注射部位不快感	1	0.6	1
臨床検査	98	56.0	187
血中プロラクチン増加	58	33.1	60
体重増加	23	13.1	23
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14	8.0	15
血中トリグリセリド増加	13	7.4	15
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	5.7	10
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	5.1	12
白血球数増加	5	2.9	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2.3	4
血中アルカリホスファターゼ増加	4	2.3	4
血中ブドウ糖増加	3	1.7	3
血中尿酸増加	3	1.7	5
心電図 QT 延長	3	1.7	3
心電図 T 波逆転	3	1.7	4
尿中蛋白陽性	3	1.7	5
血中乳酸脱水素酵素増加	2	1.1	2
尿中血陽性	2	1.1	2
血中クレアチニン増加	1	0.6	1
血中ナトリウム減少	1	0.6	1
グリコヘモグロビン増加	1	0.6	1
血小板数減少	1	0.6	1
血中クロール減少	1	0.6	1
血中コレステロール増加	1	0.6	1
好酸球数増加	1	0.6	1
ヘマトクリット減少	1	0.6	1
ヘモグロビン減少	1	0.6	1
リンパ球数増加	1	0.6	1
好中球数増加	1	0.6	1
総蛋白減少	1	0.6	1
血小板数増加	1	0.6	1
リンパ球百分率減少	1	0.6	1
傷害、中毒及び処置合併症	2	1.1	3
転倒	1	0.6	1
引っかき傷	1	0.6	2

承認時社内集計

＃1：女性を母数として発現率を算出
＃2：男性を母数として発現率を算出

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。[8.1参照]

13.2 処置

処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。[8.1参照]

（解説）

その他、必要に応じて下記処置も考慮する[62)]。

・過量投与後に、知覚鈍麻、痙攣又は頭頸部のジストニア反応がおこると、嘔吐が誘発された場合、誤嚥してしまう危険があるので、注意が必要である。
・循環器系モニタリングを速やかに開始し、心電図の継続的なモニタリングにより不整脈発現の可能性を注意深く観察する。抗不整脈療法を行う場合、ジソピラミド、キニジンとの併用により、理論上本剤のQT延長作用が相加的に増強される危険性がある。
・血圧低下及び循環虚脱は、輸液または交感神経興奮剤（ただし、リスペリドンによるα遮断の状況下ではβ刺激が低血圧を悪化させるため、アドレナリン及びドパミンは使用しないこと）などの適切な処置を行う。
・重篤な錐体外路症状が発現した場合は抗コリン剤を投与し、患者が回復するまで状態の注意深い観察とモニタリングを続ける。

11. 適用上の注意	14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 14.1.2 調製は付属の懸濁液調製器具(アダプター)を用い、薬剤及び専用懸濁用液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保管し、7日以内に調製を行うこと。 14.1.3 懸濁後は25℃以下で取り扱い、6時間以内に投与すること。なお、投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。 14.2.2 本剤は臀部筋肉内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小塞栓を誘発するおそれがある。 14.2.3 炎症部位への投与は行わないこと。また、本剤による治療中に発熱した場合には、患者の状態を十分観察すること。リスペリドンマイクロスフェアからの放出が増加し、血中薬物濃度が増加するおそれがある。 14.2.4 筋肉内注射にあたっては、次の点に注意すること。[7.1参照] (1)注射部位は、左右臀部の外側上部とし、他の筋には投与しないこと。 (2)注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 (3)懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。 (4)注射部位をもまないように患者に指示すること。 (5)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
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 国内臨床試験では、他の抗精神病薬持効性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。 15.1.2 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 15.1.3 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能又は効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、経口リスペリドン製剤を含む非定型抗精神病薬投与群(本剤は含まない)はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 15.1.4 本剤を含むα1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 (解説) 15.1.3 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。

12. その他の注意 （つづき）	15.1.4 市販後において、リスパダール®錠/細粒、リスパダール®OD錠、リスパダール®内用液及びリスパダールコンスタ®筋注用との関連が否定できない術中虹彩緊張低下症候群を発現した症例が報告されたため、注意喚起を図ることとした。 **(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** リスペリドンは動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。［11.1.3参照］ **15.2.2** げっ歯類（ラット）に5及び40mg/kg/回を2週間ごとに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、40mg/kgで膵島細胞腺腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫及び腎皮質尿細管腺腫、5mg/kg以上で乳腺腺癌の発生率の上昇が報告されている。また、40mg/kgで骨形成異常がみられた。[64] （解説） 15.2.1 リスペリドン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記載した。 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[33),71)] 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、ED_{50}=0.39mg/kg)、鎮静(マウス、皮下、ED_{50}=0.59mg/kg)、運動失調(マウス、皮下、ED_{50}=1.78mg/kg)などがみられた。 2)循環器系に対する作用[65)~70)] ・急速活性化遅延整流カリウム電流(Ikr)に及ぼす影響(hERGチャネル、*in vitro*) リスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンによると考えられるIkrの抑制(IC_{50}=0.65±0.04μM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*) リスペリドンは緩徐活性化遅延整流電流(Iks)には無影響であった。また、リスペ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し[10μM、16%及び14%、$p<0.01$ 溶媒に対して(Wilcoxon-Mann-Whitney U検定)]、9-ヒドロキシリスペ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*) リスペリドン及び9-OH-リスペリドンにより、いずれの組織においても活動電位持続時間の延長が認められた。 ・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、リスペリドンは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-ヒドロキシリスペリドンでは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た。 ・無麻酔イヌに及ぼす影響(経口投与) リスペリドンは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-ヒドロキシリスペリドンでは、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。リスペリドンは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[33)] ノルアドレナリンで誘発される摘出輸精管の収縮に対して抑制作用がみられた(ラット、*in vitro*、1.0×10^{-2}μM)。

1. 薬理試験（つづき）

4）血液系に対する作用[72)]

リスペリドンは、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IC$_{50}$は1.2 nM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-ヒドロキシリスペ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IC$_{50}$値は0.5nMであった（ヒト、*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

1）リスペリドンにおける単回投与毒性試験[73)]

経口剤承認時に実施したリスペリドンの単回投与毒性試験の結果、マウス及びラット並びにイヌに対するLD$_{50}$値を以下に示す。

LD$_{50}$（mg/kg）

投与経路	経口		静脈内	
性 / 動物	♂	♀	♂	♀
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、カタプレシー、呼吸困難、緊張低下

2）リスペリドン持効性注射剤における単回投与毒性試験[74)、75)]

ラット及びイヌに本剤8mg/kgを単回筋肉内投与した結果、病理組織学的検査では、投与後1日において投与群及びプラセボ群の投与部位に単核細胞浸潤、好中球浸潤、被験物質様残留物及び出血がみられ、ラットにおいては投与後91日、イヌにおいては投与後182日までに消失したことが確認された。

（2）反復投与毒性試験

1）リスペリドンにおける反復投与毒性試験[73)]

経口剤承認申請時にリスペリドンの反復投与毒性試験を実施し、ラットとイヌの3ヵ月間及び12ヵ月間投与試験において、リスペリドンに関連した死亡例並びに一般状態への重大な影響は認められなかった。無毒性量は、ラットの3ヵ月間投与では0.63mg/kg、12ヵ月間投与では2.5mg/kg、イヌでは3ヵ月間及び12ヵ月間投与ともに0.31mg/kgであった。ラットの前立腺、乳腺及び雌生殖器並びにイヌの雄生殖器系に病理組織学的な変化がみられたが、これらはリスペリドンの薬理作用であるドパミンD$_2$受容体拮抗作用に関連するプロラクチン上昇に起因するものであった。休薬期間後、リスペリドンの薬理作用に基づく生殖器系への影響は回復傾向を示し、その他の毒性学的所見はすべて回復したことが既に明らかにされている。

2）リスペリドン持効性注射剤における反復投与毒性試験[76)～79)]

ラットに6ヵ月間皮下投与及び12ヵ月間筋肉内投与、イヌに6及び12ヵ月間筋肉内投与した結果、標的器官は主として、下垂体、乳腺、雌雄生殖器であった。いずれの所見も経口剤開発時に実施されたリスペリドンの反復経口投与毒性試験結果から予測されない毒性の発現は認められなかった。病理組織学的検査では、プラセボ群を含むすべての投与群において投与部位に被包化したマイクロスフェアを示す粉末状の沈着物及び炎症反応が認められた。本所見はマイクロスフェアの緩徐な生体内分解に関連していると考えられた。更に、本剤の刺激作用に関連する所見として、被包化した沈着物の膿瘍形成及び軽度の炎症反応が認められたが、投与部位における肉眼的所見が認められていないこと及び認められた病理組織学的所見の程度は軽微であることから、本剤の刺激性は弱いと判断された。

2. 毒性試験（つづき）	**(3)生殖発生毒性試験** 1)リスペリドンにおける生殖発生毒性試験[61] ・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。 ・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。 ・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。 2)リスペリドン持効性注射剤における生殖発生毒性試験[80] ラットにおける胚・胎児発生に関する試験を実施した結果、全投与群において、黄体数、着床数、着床前死亡率に投与の影響はみられなかった。また、胎児では吸収胚数、着床後死亡率、生存胎児数、性比、外表観察、内臓観察及び骨格観察に異常はみられず、また、催奇形性は認められなかった。 **(4)その他の特殊毒性** 1)がん原性 ・リスペリドンにおけるがん原性試験[81)、82)] 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。ラットでは病理学的検査により、乳腺、膵臓内分泌部、下垂体及び雌雄の生殖器に非腫瘍性あるいは腫瘍性の変化が認められ、認められた所見は典型的なプロラクチン介在性のものであった。プロラクチン非依存性腫瘍に関しては、腫瘍出現率に影響は認められなかった。 ・リスペリドン持効性注射剤におけるがん原性試験[64] ラットに5及び40mg/kg/回を2週間隔で24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、40mg/kg群で膵島細胞腺腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫及び腎皮質尿細管腺腫、5mg/kg以上群で乳腺腺癌の発生率の上昇が認められた。また、40mg/kg群で骨形成異常がみられた。 2)変異原性 ・リスペリドンにおける変異原性試験[83)～86)] 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。 ・リスペリドン持効性注射剤における変異原性試験[87)] ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験を実施した結果、遺伝毒性は認められなかった。 3)抗原性 ・リスペリドンにおける抗原性試験[88)] マウス、モルモットで抗原性は認められなかった。 ・リスペリドン持効性注射剤における抗原性試験[89)] 本剤の構成成分であるリスペリドン及びd,l-ラクチド-グリコリド共重合体（PLGA）、並びにPLGAの分解物の抗原性について、モルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー試験及び受身皮内アナフィラキシー試験を実施した結果、いずれの成分においても抗原性は認められなかった。

2. 毒性試験（つづき）	4）局所刺激性[76)～79)] 本剤のラットにおける単回筋肉内投与毒性試験、反復皮下投与あるいは筋肉内投与毒性試験成績、並びにイヌにおける単回筋肉内投与毒性試験及び反復筋肉内投与毒性試験成績から、本剤の局所刺激性を評価した結果、ラット及びイヌにおける単回筋肉内投与あるいは反復筋肉内投与毒性試験成績から、プラセボ群を含むすべての投与群にマイクロスフェアの蓄積を示す粉末状の沈着物及び慢性炎症性変化が投与部位に認められ、投与部位の病理組織学的検査で認められた炎症反応はいずれの試験においても、その程度は重篤ではなく、また、一般状態観察においても投与部位に投与に起因した刺激性を示唆する炎症反応の所見はみられていないことから、本剤における局所刺激性は弱いものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤:リスパダールコンスタ®筋注用　25mg、37.5mg、50mg 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:リスペリドン 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	2～8℃
4. 薬剤取扱い上の注意点	**(1)薬局での取り扱いについて** 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。 **(2)薬剤交付上の注意(患者等に留意すべき必須事項等)** 該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	キット製品 ＜リスパダールコンスタ®筋注用25 mg＞　1バイアル[専用懸濁用液2mL(シリンジ)、アダプター注1)1個及び注射針注2)1本添付] ＜リスパダールコンスタ®筋注用37.5 mg＞1バイアル[専用懸濁用液2mL(シリンジ)、アダプター注1)1個及び注射針注2)1本添付] ＜リスパダールコンスタ®筋注用50 mg＞　1バイアル[専用懸濁用液2mL(シリンジ)、アダプター注1)1個及び注射針注2)1本添付] 注1) バイアルアダプター(医療機器届出番号:11B1X10017000008) 注2) シュアガードⅢ(医療機器認証番号:223ABBZX00136000) ・針管:ステンレス鋼、太さ0.9mm(20G)、長さ51mm ・針もと及び廃棄用カバー:ポリプロピレン製
7. 容器の材質	リスパダールコンスタ®筋注用:無色ガラスバイアル／灰色の塩化ブチルゴムの表面をFlurotec®でコーティングした栓／フリップオフキャップ付きのアルミシール 専用懸濁用液:3mLの無色ガラスシリンジバレル／灰色のブロモブチルゴム製チップキャップ／灰色のブロモブチルゴムの表面をFlurotec®でコーティングしたプランジャーストッパー
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬: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 同　効　薬: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、ネモナプリド等物
9. 国際誕生年月日	1993年6月(英国)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	リスパダールコンスタ®筋注用25mg　:22100AMX00653000　2009年4月22日 リスパダールコンスタ®筋注用37.5mg:22100AMX00654000　2009年4月22日 リスパダールコンスタ®筋注用50mg　:22100AMX00655000　2009年4月22日
11. 薬価基準収載年月日	2009年6月19日

<table>
<tr><td>12. 効能又は効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容</td><td>該当しない</td></tr>
<tr><td>13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容</td><td>再審査結果公表年月日:2018 年3月29 日
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項各号のいずれにも該当しない。</td></tr>
<tr><td>14. 再審査期間</td><td>6年間(満了年月:2015年4月)</td></tr>
<tr><td>15. 投薬期間制限医薬品に関する情報</td><td>該当しない</td></tr>
<tr><td>16. 各種コード</td><td>
<table>
<tr><th>販売名</th><th>HOT 番号</th><th>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th><th>レセプト電算コード</th></tr>
<tr><td>リスパダールコンスタ®筋注用25mg</td><td>1190526010101</td><td>1179407G1026</td><td>621905201</td></tr>
<tr><td>リスパダールコンスタ®筋注用37.5mg</td><td>1190533010101</td><td>1179407G2022</td><td>621905301</td></tr>
<tr><td>リスパダールコンスタ®筋注用50mg</td><td>1190540010101</td><td>1179407G3029</td><td>621905401</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>17. 保険給付上の注意</td><td>特になし</td></tr>
</table>

XI. 文献

1. 引用文献	1) Robinson, D., et al.: Arch. Gen. Psychiatry, 56(3): 241-247, 1999 (PMID: 10078501) 〔J038689〕 2) Kane, J. M.: N. Engl. J. Med., 334(1): 34-41, 1996 (PMID: 7494570) 〔J038690〕 3) 社内資料: 安藤隆康: リスパダールコンスタの単回投与時の薬物動態の検討 〔J900331〕 4) 社内資料: リスパダールコンスタの反復投与時の薬物動態の検討 〔J900316〕 5) 社内資料: リスパダールコンスタの国内第Ⅲ相臨床試験成績 〔J900329〕 6) 社内資料: 安藤隆康: リスパダールコンスタの国内第Ⅲ相臨床試験成績 (継続投与試験) 〔J900333〕 7) 社内資料: リスパダールコンスタの外国第Ⅲ相臨床試験成績 〔J900330〕 8) Chue, P., et al.: Eur. Neuropsychopharmacol., 15(1): 111-117, 2005 (PMID: 15572280) 〔J045066〕 9) Madhusoodanan, S. et al.: Am. J. Geriatr. Psychiatry, 7(2): 132-138, 1999 (PMID: 10322240) 〔J010101〕 10) 社内資料: Eerdekens, M., et al.: リスパダールコンスタの外国長期安全性試験 〔J900334〕 11) Janssen PAJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1988; 244: 685-693 (PMID: 2450200) 〔J009859〕 12) Leysen JE, et al.: Mol Pharmacol. 1992; 41: 494-508 (PMID: 1372084) 〔J009855〕 13) Megens A, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260: 146-159 (PMID: 1370538) 〔J009860〕 14) 菊本修, 他: 薬物・精神・行動. 1993; 13: 39-42 〔J008334〕 15) 社内資料: 上田隆弘 他: リスパダールコンスタの作用発現時間及び作用持続時間の検討 〔J900335〕 16) Lee, H. S., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 47(3): 460-461, 1999 〔J008860〕 17) Bondolfi, G., et al.: Am. J. Psychiatry, 155(5): 499-504, 1998 〔J030036〕 18) 社内資料: リスパダールコンスタの単回投与時の薬物動態の検討 〔J900315〕 19) Snoeck, E., et al.: Psychopharmacol., 122(3): 223-229, 1995 (PMID: 8748391) 〔J030343〕 20) 社内資料: Piotrovskij, V., et al.: リスパダールコンスタのポピュレーションファーマコキネティクス 〔J900317〕 21) 社内資料: Witte, M., et al.: リスパダールコンスタと経口リスペリドン製剤の定常状態における生物学的利用率の比較試験 〔J900332〕 22) Mannens G, et al.: Psychopharmacol. 1994; 114: 566-572 (PMID: 7531854) 〔J030342〕 23) 社内資料: リスパダールコンスタの体組織への分布の検討 〔J900318〕 24) Nyberg S, et al.: Psychopharmacol. 1993; 110: 265-272 (PMID: 7530376) 〔J009862〕 25) 社内資料: Van Beijsterveldt 他: リスペリドンのラットにおける胎盤及び胎児への移行 〔J030453〕 26) Hill RC, et al.: J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286 (PMID: 10770482) 〔J010401〕 27) Mannens G, et al.: Drug Metab Dispos. 1993; 21: 1134-1141 (PMID: 7507814) 〔J030134〕 28) Fang, J., et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 359(2): 147-151,1999 (PMID: 10048600) 〔J030416〕 29) Schotte A, et al.: Jpn J Pharmacol. 1995; 69: 399-412 (PMID: 8786644) 〔J005629〕 30) 社内資料: リスペリドンの代謝物の活性の検討 〔J030452〕 31) 石郷岡純, 他: 臨床評価. 1991; 19: 93-163 〔J005598〕 32) Furmaga, K. M., et al.: 148th Ann. Meeting of the American Psychiatric Association, May20-25, 1995 〔J034241〕 33) 西村敬治 他: 基礎と臨床, 27(9): 3665-3688, 1993 〔J008333〕 34) 山上皓: 臨床精神医学, 8: 1269-1278, 1979 〔J009347〕 35) Soyka, M., et al.: J. Psychiatr. Res., 39(1): 101-108, 2005 (PMID: 15504428) 〔J044509〕 36) 水木泰 他: 神経精神薬理, 15, 749-762, 1993 〔J005615〕 37) 村崎光邦 他: 臨床評価, 21: 221-259, 1993 〔J005618〕

1. 引用文献（つづき）	38）工藤義雄　他：臨床精神医学, 23：233-249, 1994 〔J008393〕 39）八木剛平　他：臨床精神医学, 20（4）：529-542, 1991 〔J006884〕 40）八木剛平　他：臨床精神医学, 22（7）：1059-1074, 1993 〔J005617〕 41）藤井康男　他：臨床精神医学, 22（1）：101-116, 1993 〔J005616〕 42）稲永和豊　他：神経精神薬理, 15（9）：617-631, 1993 〔J005613〕 43）八木剛平　他：臨床医薬, 9（11）：2725-2739, 1993 〔J005607〕 44）平林良登　他：臨床医薬, 9（6）：1453-1470, 1993 〔J005606〕 45）石郷岡純　他：臨床精神医学, 23（4）：507-522, 1994 〔J008389〕 46）Spina E, et al.：Ther Drug Monit. 2000; 22: 481-485（PMID：10942191） 〔J030420〕 47）Mahatthanatrakul W, et al.：J Clin Pharm Ther. 2007; 32: 161-167（PMID：17381666） 〔J060734〕 48）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〕 49）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〕 50）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〕 51）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〕 52）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〕 53）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〕 54）Saito M, et al.：J Clin Psychopharmacol. 2005; 25: 527-532（PMID：16282832） 〔J052075〕 55）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〕 56）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〕 57）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〕 58）Haupt, D. W., et al.：J. Clin. Psychiatry, 62（suppl 27）：15-26, 2001（PMID：11806485） 〔J035230〕 59）Kleinberg, D. L., et al.：J. Clin. Psychopharmacol., 19（1）：57-61, 1999 〔J007782〕 60）佐々木幸哉　他：臨床精神医学, 29：205-211, 2000 〔J009522〕 61）Van Cauteren, H., 臼居敏仁　他：基礎と臨床, 27（8）：3023-3034, 1993 〔J008400〕 62）米国添付文書 63）Coppola, D., et al.：Drug Safety, 30（3）：247-264, 2007（PMID：17343431） 〔J060441〕 64）社内資料：リスパダールコンスタのがん原性試験 〔J900314〕 65）社内資料：Hermans, A. N., et al.：リスペリドンの急速活性化遅延カリウム電流に及ぼす影響 〔J900336〕 66）社内資料：Linz, K., et al.：リスペリドンの膜電位に及ぼす影響 〔J900337〕 67）社内資料：Lu, H. R., et al.：リスペリドンの活動電位に及ぼす影響 〔J900350〕 68）社内資料：D'Aubioul, J., et al.：リスペリドンの麻酔下モルモットの心循環系に及ぼす影響 〔J900338〕 69）社内資料：D'Aubioul, J., et al.：リスペリドンの無麻酔イヌの心電図に及ぼす影響 〔J900339〕 70）社内資料：Lu, H. R., et al.：リスペリドンの麻酔ウサギ不整脈モデルにおける検討 〔J900340〕 71）社内資料：薬理試験 〔J900017〕 72）De Clerck, F., et al.：Clin. Ther., 26（8）：1261-1273, 2004（PMID：15476907） 〔J044804〕 73）Van Cauteren, H. 他：基礎と臨床, 27（8）：2991-3022, 1993 〔J008399〕 74）社内資料：大森正士　他：リスパダールコンスタのラットにおける単回投与毒性試験 〔J900345〕 75）社内資料：佐竹茂　他：リスパダールコンスタのイヌにおける単回筋肉内投与毒性試験 〔J900341〕 76）社内資料：Borghys, H., et al.：リスパダールコンスタのラットにおける6ヵ月間反復皮下投与毒性試験 〔J900346〕 77）社内資料：Borghys, H., et al.：リスパダールコンスタのラットにおける12ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 〔J900343〕

1. 引用文献（つづき）	78）社内資料：Borghys, H., et al.：リスパダールコンスタのイヌにおける6ヵ月反復筋肉内投与毒性試験 〔J900344〕 79）社内資料：Borghys, H., et al.：リスパダールコンスタのイヌにおける12ヵ月反復筋肉内投与毒性試験 〔J900369〕 80）社内資料：De Schaepdrijver, L., et al.：リスパダールコンスタのラット胚・胎児発生に関する試験 〔J900347〕 81）社内資料：Verstraeten, A., et al.：リスペリドンのがん原性試験（マウス：18ヵ月間投与） 〔J900015〕 82）社内資料：Verstraeten, A., et al.：リスペリドンのがん原性試験（ラット：25ヵ月間投与） 〔J900016〕 83）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〕 84）社内資料：Vanparys, P. H., et al.：リスペ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〕 85）社内資料：田中一三　他：リスペ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〕 86）社内資料：松尾弘也　他：マウス小核試験 〔J900021〕 87）社内資料：Vanparys, P. H., et al.：リスパダールコンスタのネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 〔J900348〕 88）社内資料：松尾弘也　他：リスペリドンの抗原性試験 〔J900022〕 89）社内資料：和泉博之　他：リスパダールコンスタにおける抗原性試験（PMID：16321618） 〔J900349〕 90）Jung SM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 520-528（PMID：16321618） 〔J051765〕 91）Spina E, et al.：Ther Drug Monit. 2004; 26: 386-390（PMID：15257068） 〔J043444〕 92）D'Arrigo C, et al.：Pharmacol Res. 2005; 52: 497-501（PMID：16226034） 〔J051588〕 93）Nakagami T, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 43-51（PMID：16003291） 〔J048016〕 94）社内資料：経口リスペリドン製剤とガランタミンとの相互作用の検討 〔J900938〕
2. その他の参考文献	なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2002 年 4 月にドイツで承認されて以来、2008 年 12 月までに 92 の国と地域で承認されている（2008 年 12 月時点）。
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
【用法及び用量】
通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 25mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は 25mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1 回量は 50mg を超えないこと。

最新の米国及び英国の承認情報は以下をご確認ください。（2023 年 9 月アクセス）
米国：https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020272Orig1s083,020588Orig1s071,021444Orig1s057,021346Orig1s061lbl.pdf
英国：https://www.medicines.org.uk/emc/product/1690/smpc/print

国名	米国
会社名	JANSSEN L.P.
販売名	RISPERDAL CONSTA®
剤形・規格	Risperidone 持効性懸濁注射液　12.5mg、25mg、37.5mg、50mg
発売年	2003 年
効能又は効果	**Schizophrenia** RISPERDAL CONSTA® (risperidone) is indicated for the treatment of schizophrenia. **Bipolar Disorder** RISPERDAL CONSTA® is indicated as monotherapy or as adjunctive therapy to lithium or valproate for the maintenance treatment of Bipolar I Disorder.
用法及び用量	For patients who have never taken oral RISPERDAL®, it is recommended to establish tolerability with oral RISPERDAL® prior to initiating treatment with RISPERDAL CONSTA®. RISPERDAL CONSTA® should be administered every 2 weeks by deep intramuscular (IM) deltoid or gluteal injection. Each injection should be administered by a health care professional using the appropriate enclosed safety needle. For deltoid administration, use the 1-inch needle alternating injections between the two arms. For gluteal administration, use the 2-inch needle alternating injections between the two buttocks. Do not administer intravenously. **Schizophrenia** The recommended dose for the treatment of schizophrenia is 25 mg IM every 2 weeks. Although dose response for effectiveness has not been established for RISPERDAL CONSTA®, some patients not responding to 25 mg may benefit from a higher dose of 37.5 mg or 50 mg. The maximum dose should not exceed 50 mg RISPERDAL CONSTA® every 2 weeks. No additional benefit was observed with dosages greater than 50 mg RISPERDAL CONSTA®; however, a higher incidence of adverse effects was observed.

1. 主な外国での発売状況（つづき）	用法及び用量	The efficacy of RISPERDAL CONSTA® in the treatment of schizophrenia has not been evaluated in controlled clinical trials for longer than 12 weeks. Although controlled studies have not been conducted to answer the question of how long patients with schizophrenia should be treated with RISPERDAL CONSTA®, oral risperidone has been shown to be effective in delaying time to relapse in longer-term use. It is recommended that responding patients be continued on treatment with RISPERDAL CONSTA® at the lowest dose needed. The physician who elects to use RISPERDAL CONSTA® for extended periods should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient. **Bipolar Disorder** The recommended dose for monotherapy or adjunctive therapy to lithium or valproate for the maintenance treatment of Bipolar I Disorder is 25 mg IM every 2 weeks. Some patients may benefit from a higher dose of 37.5 mg or 50 mg. Dosages above 50 mg have not been studied in this population. The physician who elects to use RISPERDAL CONSTA® for extended periods should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient.
	国名	英国
	会社名	JANSSEN-CILAG Ltd
	販売名 剤形・規格 発売年	RISPERDAL CONSTA® Risperidone 持効性懸濁注射液　25mg、37.5mg、50mg 2002 年
	効能又は効果	RISPERDAL CONSTA is indicated for the maintenance treatment of schizophrenia in patients currently stabilised with oral antipsychotics.
	用法及び用量	*Adults* Starting dose For most patients the recommended dose is 25 mg intramuscular every two weeks. For those patients on a fixed dose of oral risperidone for two weeks or more, the following conversion scheme should be considered. Patients treated with a dosage of 4 mg or less oral risperidone should receive 25 mg RISPERDAL CONSTA, while patients treated with higher oral doses should be considered for the higher RISPERDAL CONSTA dose of 37.5 mg. Where patients are not currently taking oral risperidone, the oral pre-treatment dosage should be considered when choosing the I.M. starting dose. The recommended starting dose is 25 mg RISPERDAL CONSTA every two weeks. Patients on higher dosages of the used oral antipsychotic should be considered for the higher RISPERDAL CONSTA dose of 37.5 mg. Sufficient antipsychotic coverage with oral risperidone or the previous antipsychotic should be ensured during the three-week lag period following the first RISPERDAL CONSTA injection. RISPERDAL CONSTA should not be used in acute exacerbations of schizophrenia without ensuring sufficient antipsychotic coverage with oral risperidone or the previous antipsychotic during the three-week lag period following the first RISPERDAL CONSTA injection. Maintenance dose For most patients the recommended dose is 25 mg intramuscular every two weeks. Some patients may benefit from the higher doses of 37.5 mg or 50 mg. Upward dosage adjustment should not be made more frequently than every 4 weeks. The effect of this dose adjustment should not be anticipated earlier than 3 weeks after the first injection with the higher dose. No additional benefit was observed with 75 mg in clinical trials. Doses higher than 50 mg every 2 weeks are not recommended.

1. 主な外国での発売状況（つづき）	用法及び用量	*Elderly* No dose adjustment is required. The recommended dose is 25 mg intramuscularly every two weeks. Where patients are not currently taking oral risperidone, the recommended dose is 25 mg RISPERDAL CONSTA every two weeks. For those patients on a fixed dose of oral risperidone for two weeks or more, the following conversion scheme should be considered. Patients treated with a dosage of 4 mg or less oral risperidone should receive 25 mg RISPERDAL CONSTA, while patients treated with higher oral doses should be considered for the higher RISPERDAL CONSTA dose of 37.5 mg. Sufficient antipsychotic coverage should be ensured during the three-week lag period following the first RISPERDALCONSTA injection. RISPERDAL CONSTA clinical data in elderly are limited. RISPERDAL CONSTA should be used with caution in elderly. *Hepatic and renal impairment* RISPERDAL CONSTA has not been studied in hepatically and renally impaired patients. If hepatically or renally impaired patients require treatment with RISPERDAL CONSTA, a starting dose of 0.5 mg twice daily oral risperidone is recommended during the first week. The second week 1 mg twice daily or 2 mg once daily can be given. If an oral total daily dose of at least 2 mg is well tolerated, an injection of 25 mg RISPERDAL CONSTA can be administered every 2 weeks. Sufficient antipsychotic coverage should be ensured during the three-week lag period following the first RISPERDALCONSTA injection. *Paediatric population* The safety and efficacy of RISPERDAL CONSTA in children below 18 years of age have not been established. No data are available. Method of administration RISPERDAL CONSTA should be administered every two weeks by deep intramuscular deltoid or gluteal injection using the appropriate safety needle. For deltoid administration, use the 1-inch needle alternating injections between the two arms. For gluteal administration, use the 2-inch needle alternating injections between the two buttocks. Do not administer intravenously.
	（2023 年 9 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 日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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。経口リスペリドン製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。	

2. 海外における臨床支援情報（つづき）	**＜米国の添付文書（2023 年 9 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 CONSTA®, during pregnancy. Risperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 8 weeks after a single-dose administration of RISPERDAL CONSTA®. The clinical significance of RISPERDAL CONSTA® administered before pregnancy or anytime during pregnancy is not known. 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 the MRHD based on mg/m^2 body surface area. Risperidone was not teratogenic in rats or rabbits at doses up to 6-times the MRHD based on mg/m^2 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/m^2 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/m^2 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. Risperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 8 weeks after a single-dose administration of RISPERDAL CONSTA®, and the clinical significance on the breastfed infant is not known. 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 CONSTA® and any potential adverse effects on the breastfed child from RISPERDAL CONSTA® 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 CONSTA® may result in an increase in serum prolactin levels, which may lead to a reversible reduction in fertility in females of reproductive potential.

2. 海外における 臨床支援情報 （つづき）	**＜オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）（2023 年 9 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** 日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。 9.7 小児等 　小児等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（2023 年 9 月時点）＞** **Pediatric Use** Safety and effectiveness of RISPERDAL CONSTA® in pediatric patients have not been established. However, juvenile animal toxicology studies have been conducted with oral risperidone.

XIII. 備考

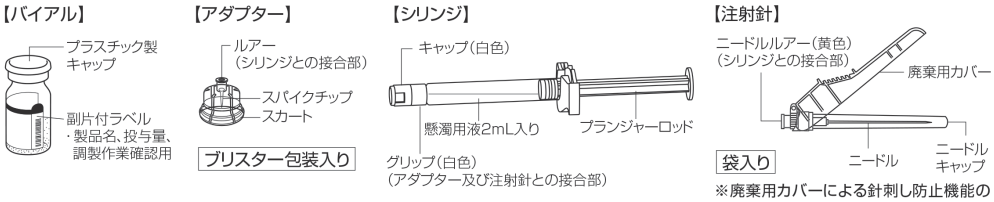
その他の関連資料	リスパダールコンスタ® の取扱い方法 「リスパダールコンスタ® 筋注用 25 mg /37.5 mg /50 mg取扱い方法」を記載した使用説明書を製品に添付しております。

リスパダール コンスタ® 筋注用 25mg 37.5mg 50mg 取扱い方法

はじめに ー注意事項ー

- パックに含まれる部品を使用し、**他のもので代用しない**こと。
- 調製前に、パック一式を冷蔵庫から取り出し、**常温に戻す**こと。
- 開封後は直ちに使用すること。また、**調製後は速やかに投与する**こと。
- 懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の**全量**を投与すること。
- パックに含まれる部品は1回使い切りであるため、**再使用しない**こと。
- 包装が**破損、汚損している場合**や製品に破損等の異常が認められる場合は**使用しない**こと。
- 使用後は感染防止に留意し適切に廃棄すること。

パック一式



※廃棄用カバーによる針刺し防止機能の使用方法は、「操作方法」15に従うこと。

操作方法

Step 1 各部品の組み立て

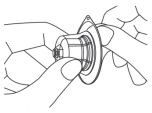
1 バイアルのキャップの取り外し

バイアルから**プラスチック製のキャップを外す。**

ゴム栓を消毒用アルコール等を含ませた酒精綿等で**消毒し、**乾かす。

ゴム栓を**外さない**こと。

2 アダプターの準備

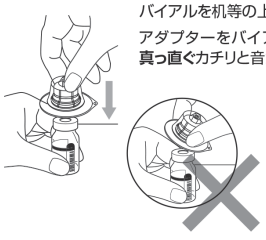


ブリスター包装の外側からアダプターを持ちながら包装を開封する。

アダプターをブリスター包装から取り出さないこと。

汚染を避けるため、アダプターのバイアル接合部（スカートの内側及びスパイクチップ）には触れないこと。

3 アダプターの装着

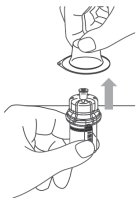


バイアルを机等の上に置き、手で支える。

アダプターをバイアルのゴム栓の中央に、**上から真っ直ぐ**カチリと音がするまで押し込み、装着する。

アダプターを斜めに装着すると、液漏れがおこることがある。
（スパイクチップが曲がったり、バイアルのゴム栓を完全に貫通しないため、液漏れの原因となる。）

4 ブリスター包装の取り外し



液漏れが起こらないようにバイアルを垂直に保ち、バイアルを支えながらブリスター包装を取り外す。

バイアルを**振らない**こと。

注意：汚染を避けるため、アダプターのルアー先端部には**触れない**こと。

引き続き、次のシリンジからキャップを外しシリンジとアダプターを接続する操作を速やかに行うこと。

5 シリンジからのキャップの取り外し

シリンジの**キャップとグリップ**を持って**折るようにして**キャップを外す。

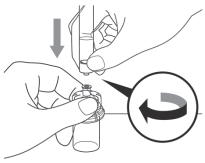
回したり切断したりしないこと。

キャップを外すとき、ガラス部分を持たない。

白色のキャップを取り外し後、汚染を避けるため、シリンジ先端の突起部分には触れないこと。

取り外したキャップは、適切に廃棄する。

6 シリンジとアダプターの接続



アダプターのスカート部分とシリンジのグリップ（白色）部分を持ち、シリンジを**時計回りに回しながらルアーに挿入**し、確実に接続する。

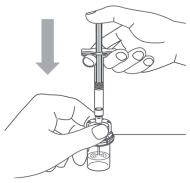
接続の際にはシリンジとアダプター、バイアルを直線状に保ち、シリンジがねじれないようにする。

注意：シリンジのガラス部分を持たないこと。ガラス部分を持って回すと、グリップが緩んだり外れたりすることがある。また、**回し過ぎないこと。**回し過ぎると、シリンジのガラス先端部が破損することがある。

接続後、横方向に過度な負荷を加えないこと（シリンジが破損することがある）。

Step 2 懸濁液の調製

7 懸濁用液の注入



シリンジ内の懸濁用液の**全量**をバイアルに注入する。

このときバイアル内が加圧されるので、親指で**プランジャーロッドをしっかり押さえながら押し下げる**。

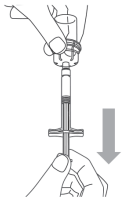
8 懸濁液の調製

プランジャーロッドを押さえながら、10秒間激しく振り、懸濁液が均質になるよう調製する。

- 均質となった懸濁液は、濃い乳白色となる。
- 完全に均質となっても、液体中には粒子が見えるが問題ない。
- リスパダール コンスタ®の含量（25、37.5、50mg）によって懸濁液の濃さは異なる。

- **振盪後、投与までに放置した場合には沈殿するため、再び激しく振盪すること。**
- **接続部の破損を防ぐため、上下に振盪し、水平方向には振らないこと（バイアルは持たない）。**
- **直ちに投与しない場合は、シリンジに吸引する前に調製を中断すること。**

9 懸濁液のシリンジへの吸引

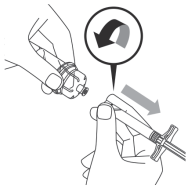


バイアルを上下逆にし、プランジャーロッドを引きながらバイアル内の**懸濁液全量**をシリンジ内にゆっくりと吸引する（バイアル内に多少残るが、問題ない）。

シリンジ内に懸濁液を吸引し終えたら、誤薬・誤認を防ぐため、バイアルの副片付ラベルからシリンジ貼付部分をはがしシリンジに貼付する。

シリンジ内に懸濁液を吸引してから投与までは速やかに行うこと。

10 アダプターの取り外し



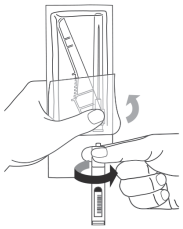
シリンジの**グリップを持って時計回りと反対に回しながらアダプターから外す。**

シリンジ先端の突起部分には触れないこと。

取り外したバイアルとアダプターは、適切に廃棄する。

Step 3 注射針の接続

11 注射針の取り付け



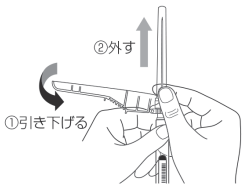
注射針の袋を少しはがし、袋の上から注射針の根元部分を持つ（ニードルルアーの内側には**触れない**こと）。

シリンジのグリップを持ち、時計回りに**回しながら注射針を接続する。**

注射針は投与直前に接続すること（注射針内に薬液が入った状態で放置した場合、ニードルの内部で薬液が詰まることがある）。

Step 4 投与する

12 ニードルキャップの取り外し



廃棄用カバーをシリンジ側へ引き下げる。

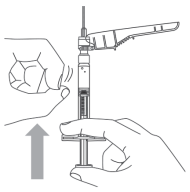
シリンジのグリップを持ち、**ニードルキャップを外す。**

ネジ式ではないため、ニードルキャップは回さず外す（回すと接続がゆるむおそれがある）。

ニードルキャップを外す際の注意事項

- ニードルキャップを外すとき、ニードルの先がニードルキャップに触れないよう注意すること（ニードルが変形し穿刺しづらくなる場合がある）。
- ニードルには直接手を触れないこと。
- 穿刺前に、ニードルが真っ直ぐであること、ニードルの先端に異常がないことを確認してから使用すること。
- ニードルキャップを取り外したら速やかに使用すること。

13 気泡の除去



ニードルを上に向け、シリンジを軽く叩いて気泡を先端に集め、プランジャーロッドをゆっくりと慎重に押し上げ、シリンジから空気を抜く。

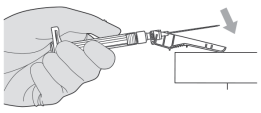
14 投与

本剤は懸濁液であるため、速やかに全量を**臀部の上外側四半域に筋肉内注射する。**

静注しないこと。

注射完了

15 注射針の廃棄用カバーへの収納



ニードルを手で廃棄用カバーに収納しないこと。

注射が完了したら、テーブルの端など**表面の堅い平らな場所に廃棄用カバーを置き**、片手で速やかに**押し付けるようにして**ニードルを完全に廃棄用カバーに収納し、適切に廃棄する。

使用後のニードルを廃棄用カバーに収納する際の注意事項

- **針刺しに十分留意すること。**
- **勢いよく押しつけないこと**（ニードルの先から血液や薬液が飛散する可能性がある）。
- **指や掌で収納しないこと**（針刺しを引き起こす可能性がある）。
- 収納後は、廃棄用カバー内に完全にロックされ、ニードルが完全に覆われていることを確認すること。
- 廃棄用カバーに収納したニードルを、**故意に外そうとしないこと**（針刺しを引き起こす可能性がある）。
- 曲がったり破損したニードルを**無理に廃棄用カバーに収納せず**、誤刺に注意し、ニードルルアーを持って注射針を外し、安全な方法で速やかに処分すること（曲がったニードルが廃棄用カバーから突き出すと、怪我や針刺しの原因となる）。

16 廃棄

使用後廃棄用カバーに収納したニードルは、そのまま耐貫通性廃棄容器に、適切に廃棄すること。

© Janssen Pharmaceutical K.K.2011-2023

RIS-0857
RISCONIfMAF14E