

抗精神病剤

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品*

リスパダール®錠 1mg

リスパダール®錠 2mg

リスパダール®錠 3mg

リスパダール®細粒 1%

RISPERDAL® Tablets, Fine Granules

リスペリドン錠・細粒

*注意一医師等の処方せん・指示により使用すること

	1mg錠	2mg錠	※3mg錠	1%細粒
承認番号	21200AMY00114000	21200AMY00115000	21400AMY00265000	21200AMY00116000
薬価収載	1996年6月	1996年6月	2003年 7月	1996年6月
販売開始	1996年6月	1996年6月	2003年10月	1996年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されることがある。]
- 3) エピネフリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の患者

【組成・性状】

1. 組成

	成分・含量	添加物
リスパダール錠 1mg	1錠中 リスペリドン1.00mg	乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、マクロゴール6000、カルナウバロウ
リスパダール錠 2mg	1錠中 リスペリドン2.00mg	
※リスパダール錠 3mg	1錠中 リスペリドン3.00mg	
リスパダール細粒 1%	1g中 リスペリドン10.0mg	乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、軽質無水ケイ酸

2. 性状

リスパダール錠:白色のフィルムコーティング錠

	外形			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	識別番号
	表面	裏面	側面				
1mg				6.6	3.1	0.10	JK 101
2mg				7.1	3.8	0.13	JK 102
※3mg				8.1	4.3	0.20	JK 103

リスパダール細粒:

	剤形	色
細粒1%	細粒	白色

※※【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より始め、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をこえないこと。

【使用上の注意】

※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれることがある。]
- 2) パーキンソン病のある患者[錐体外路症状が悪化するおそれがある。]
- 3) 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。]
- 4) 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。]
- 5) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 6) 腎障害のある患者[本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある。]
- 7) 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) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 9) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 10) 薬物過敏症の患者
- 11) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[Syndrome malin(悪性症候群)が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 治療初期に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、少量から徐々に増量し、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
- 2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 3) 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。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エピネフリン ボスミン	エピネフリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	エピネフ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。

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。
カルバマゼピン ¹⁾	本剤及び活性代謝 物の血中濃度が低 下することがある。	カルバマゼピンの 薬物代謝酵素誘導 により、本剤の代 謝が促進されるこ とによる。

4. 副作用

総症例4038例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は1183例 2931件(29.30%)に認められた。その主なものはアカシジア201件(4.98%)、不眠(症)173件(4.28%)、便秘111件(2.75%)、振戦108件(2.67%)、流涎103件(2.55%)、眠気100件(2.48%)、不安98件(2.43%)、筋強剛92件(2.28%)、焦躁感87件(2.15%)、倦怠(感)84件(2.08%)であった。

1) 重大な副作用

- Syndrome malin(悪性症候群)(0.1%未満)**:無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- 遅発性ジスキネジア(0.1~5%未満)**: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。
- 麻痺性イレウス(頻度不明)**:他の抗精神病薬で、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、本剤との併用により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ため注意すること。
- 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。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明)**:AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症(0.1%未満)**:筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

- 不整脈(0.1%未満)**:心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 脳血管障害(0.1%未満)**:脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹	
循環器 ^{注2)}		頻脈、血圧低下、起立性低血圧、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、高血圧、不整脈、末梢循環不全	
錐体外路症状 ^{注4)}	パーキンソン症候群(振戦、流涎、筋強剛、寡動、歩行障害、仮面様顔貌等)	アカシジア(静坐不能)、ジスキネジア(構音障害、嚔下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等)	
肝臓 ^{注1)}		肝機能異常	
眼		眼の調節障害	
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、食欲亢進、下痢・腹痛、胃不快感、腹部膨満感	
内分泌		月経異常、乳汁分泌、射精障害、高プロラクチン血症	女性型乳房、勃起不全
泌尿器 ^{注5)}		排尿障害、尿閉、BUN及びクレアチニンの上昇、尿失禁	
精神神経系	不安・焦躁	不眠、眠気、ふらつき、頭痛・頭重、興奮、抑うつ、妄想、めまい、過剰鎮静、幻覚、立ちくらみ、自殺企図、ぼんやり、痙攣発作、性欲異常、緊張、しびれ感	
血液		貧血、白血球増多、白血球減少、血小板減少	
その他		倦怠感、口渇、CK(CPK)の上昇、脱力感、疲労感、トリグリセライドの上昇、体重増加、鼻閉、発汗、発熱、浮腫	高血糖

注1):異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2):増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。

注3):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4):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5):異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、少量(1回0.5mg)から投与するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]²⁾

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

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、嗜眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、錐体外路症状等である。また、まれにQT延長があらわれることがある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。

特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

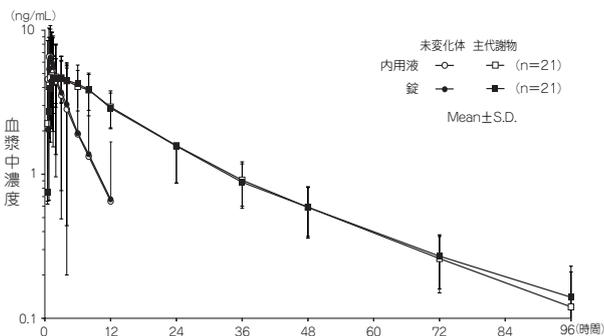
- 1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2) 本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
- 3) げっ歯類(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7~75倍(0.63~10mg/kg/日)を18~25カ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び睪臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている^{3),4)}。

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

(日本人での成績)⁵⁾

健康成人にリスペリドン1mg(内用液又は錠)を経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失半減期は約4時間であった。主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度は投与後約3時間で最高値に達した後、約21時間の半減期で消失した。



健康成人にリスペリドン単回経口投与した場合の血漿中濃度

健康成人にリスペリドン単回経口投与した場合の血中濃度パラメータ(平均値±S.D.)

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

(外国人での成績)⁶⁾

健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にリスペリドン1mg錠を経口投与した場合、健康成人に比べ、腎機能障害患者では未変化体及び9-ヒドロキシリスペリドンの、高齢者では9-ヒドロキシリスペリドンの消失半減期の延長とAUCの増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布(参考：ラットでのデータ)

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

放射能濃度が最も高かった肝臓では血漿中放射能濃度の12~22倍程度あり、胃、小腸、副腎、腎臓及び各種腺組織等でも高い放射能濃度が認められた⁷⁾。

妊娠ラットに¹⁴C-リスペリドンを投与した時の胎児中放射能濃度は、血漿中濃度の約1/2であった⁸⁾。

2) 血液-脳関門通過性⁹⁾

健康成人にリスペリドン1mg錠を単回投与し、脳内におけるドパミンD₂及びセロトニン5-HT₂受容体占拠率について検討した結果、各受容体に結合親和性を有することが確認された。したがって、リスペリドンは血液-脳関門を通過することが示唆された。

3) 血漿蛋白結合率¹⁰⁾

リスペリドン：約90.0%(*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL)
9-ヒドロキシリスペリドン：約77.4%(*in vitro*、平衡透析法、50ng/mL)

3. 代謝

健康成人にリスペリドンを経口投与した場合、主に肝臓で代謝されると推定され、主代謝物は9-ヒドロキシリスペリドンであった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-ヒドロキシリスペリドンの活性は*in vitro*及び*in vivo*の薬理試験においてリスペリドン未変化体とほぼ同程度かやや弱いことが示されている^{12),13)}。

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP2D6

4. 排泄

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

※※【臨床成績】^{15), 16), 17)}

国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計727例における臨床試験の結果、統合失調症722例に対する中等度改善以上の改善率は51.5%(372/722例)であった。また、二重盲検比較試験によって統合失調症に対する本剤の有用性が認められている。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用¹⁸⁾

ドパミンD₂受容体拮抗作用を有し、ラットでアンフェタミン又はアポモルフィンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。その程度はハロペリドールと同等若しくはやや弱いことが示された。

2) 抗セロトニン作用¹⁸⁾

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

3) カタレプシー惹起作用^{18), 19), 20), 21)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールより弱い。また、ラットの中脳一辺縁系(嗅結節)でのドパミンD₂受容体に対する結合親和性は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での親和性より高い。しかしハロペリドールでは線条体における結合親和性の方が高い。なお、セロトニン5-HT₂受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序^{18), 21)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

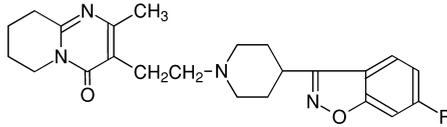
一般名：リスペリドン (risperidone)

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

分子式：C₂₃H₂₇N₄O₂

分子量：410.48

化学構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の粉末であり、においはなく、味は極めて苦い。

溶解性：酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、4-ブタノンに溶けにくく、2-プロパノール又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：169～173℃

分配係数：LogP=0.98(1-オクタノール/pH6.1緩衝溶液)

LogP=2.74(1-オクタノール/pH8.0緩衝溶液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

※【包装】

リスパダール錠1mg：100錠(10錠×10)、
1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)
リスパダール錠2mg：100錠(10錠×10)、
1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)
リスパダール錠3mg：100錠(10錠×10)、1,000錠(バラ)
リスパダール細粒1%：100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Spina, E., et al.: Ther. Drug Monit., **22**, 481, 2000
- 2) Hill, R. C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 3) Verstraeten, A., et al.: 社内資料
- 4) Verstraeten, A., et al.: 社内資料
- 5) 寺尾哲和, 他: 社内資料
- 6) Snoeck, E., et al.: 社内資料
- 7) Van Beijsterveldt, L., 山下知寛, 他: 基礎と臨床, **27**, 3035, 1993
- 8) Van Beijsterveldt, L.: 社内資料
- 9) Nyberg, S., et al.: Psychopharmacol., **110**, 265, 1993
- 10) Mannens, G., et al.: Psychopharmacol., **114**, 566, 1994
- 11) Mannens, G., et al.: Drug Metab. and Dispos., **21**, 1134, 1993
- 12) Schotte, A., et al.: Jpn. J. Pharmacol., **69**, 399, 1995
- 13) Megens, A., et al.: 社内資料
- 14) 石郷岡純, 他: 臨床評価, **19**, 93, 1991
- 15) 村崎光邦, 他: 臨床評価, **21**, 221, 1993
- 16) 工藤義雄, 他: 臨床精神医学, **23**, 233, 1994
- 17) リスパダール文献集(臨床編)
- 18) Janssen, P. A. J., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **244**, 685, 1988
- 19) Megens, A., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 146, 1992
- 20) 菊本 修, 他: 薬物・精神・行動, **13**, 39, 1993
- 21) Leysen, J. E., et al.: Mol. Pharmacol., **41**, 494, 1991

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-23-6299
FAX 03-4411-5031
受付時間 9:00～18:00(土・日・祝日を除く)



製造発売元

ヤンセン ファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

DH