

医薬品インタビューフォーム

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

持効性抗精神病剤

ゼプリオン[®]水懸筋注 25mg シリンジ

ゼプリオン[®]水懸筋注 50mg シリンジ

ゼプリオン[®]水懸筋注 75mg シリンジ

ゼプリオン[®]水懸筋注 100mg シリンジ

ゼプリオン[®]水懸筋注 150mg シリンジ

XEPLION[®] Aqueous Suspension for IM Injection

剤形	懸濁注射液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	パリペリドンパルミチン酸エステル(パリペリドンとして) 25mg製剤 : 39mg(25mg)含有 50mg製剤 : 78mg(50mg)含有 75mg製剤 : 117mg(75mg)含有 100mg製剤 : 156mg(100mg)含有 150mg製剤 : 234mg(150mg)含有
一般名	和名 : パリペリドンパルミチン酸エステル(JAN) 洋名 : Paliperidone Palmitate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2013年9月20日 薬価基準収載年月日 : 2013年11月19日 発売年月日 : 2013年11月19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・祝日及び会社休日を除く) 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作成した。

最新の情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

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

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

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3.IFの利用にあたって

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

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

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

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

4.利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目 次

I.概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II.名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III.有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV.製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
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	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	5
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5
V.治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	8
VI.薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII.薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 吸収	26
4. 分布	26
5. 代謝	27

6. 排泄	28
7. トランスポーターに関する情報	28
8. 透析等による除去率	28
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
7. 相互作用	33
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	41
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	47
1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	47
9. 国際誕生年月日	47
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、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48
XI. 文献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50
XII. 参考資料	51
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	53
XIII. 備考	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼプリオン®水懸筋注シリンジ(以下、ゼプリオン®)は、パリペリドンパルミチン酸エステル¹⁾の水性懸濁液であり、筋肉内に投与することにより投与部位で徐々に溶解し、加水分解され、活性本体であるパリペリドンとなり吸収される。パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、ドパミンD₂受容体およびセロトニン5-HT_{2A}受容体に高い親和性を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニスト(SDA)に分類される。すでに本邦においては統合失調症を適応症とした放出制御型の徐放錠が販売され、臨床使用されている。

統合失調症治療においては、再発を繰り返すことにより、徐々に社会生活機能が低下して、完全な機能改善が困難になるなどの再発・再燃に関する種々の問題が挙げられている。これらの問題を解決し治療を成功させるためにはアドヒアランスが重要で、特に薬物療法に対するアドヒアランスの向上が重要な課題として考えられている¹⁾。

一方で、抗精神病薬の持効性注射剤は、統合失調症治療において重要なアドヒアランス向上に有用であり²⁾、統合失調症患者における再発リスクを低減させることが示唆されている³⁾。

持効性注射剤である本剤は、4週に1回の投与*でパリペリドンによる治療効果が期待でき、アドヒアランス向上に寄与できる薬剤として、また、導入レジメン(初回150mg、1週後に100mgを三角筋内に投与)を用いることにより、投与開始期における経口抗精神病薬の併用を必要とせずに、血漿中薬物濃度が速やかに治療濃度域に到達する薬剤として開発された。

更に、本剤は室温保存可能なシリンジに予め薬液が充填された筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤であり、薬液を注射筒に移す際の細菌汚染や異物混入を防止するとともに、正確な量を投与することが可能であることから、治療の質の向上にも寄与すると考えられる。

本剤は、海外では2009年に米国、2011年には欧州で統合失調症を効能・効果として承認され、2022年6月時点で、世界102の国と地域で承認されている。本邦においては2013年9月に製造販売承認を取得した。

2023年3月には「統合失調症」の効能又は効果に関して、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

*：承認された用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 4週に1回の投与^{注)}で血漿中薬物濃度を維持できる、パリペリドンを活性本体とした持効性製剤である。(P.15、17、18参照)
2. 導入レジメン(初回150mg、1週後に100mgを三角筋内に投与)を用いることにより、投与開始期における経口抗精神病薬の併用を必要とせずに、血漿中薬物濃度が速やかに治療濃度域に到達する。(P.17、18参照)
3. 統合失調症の急性期症状に対する改善効果が示された。(P.10～12参照)
4. 投与部位(三角筋または臀部筋内)の選択^{注)}が可能な注射剤である。(P.6参照)
5. 室温保存の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤である。(P.5、47参照)
6. 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あらわれることがあります。
また、本剤の主な副作用(5%以上で発現)は、高プロラクチン血症(27.6%)、不眠症、精神症状、アカシジア、注射部位疼痛、注射部位硬結でした。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照下さい。

注) 承認された用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼプリオン®水懸筋注25mgシリンジ
ゼプリオン®水懸筋注50mgシリンジ
ゼプリオン®水懸筋注75mgシリンジ
ゼプリオン®水懸筋注100mgシリンジ
ゼプリオン®水懸筋注150mgシリンジ

(2) 洋名

XEPLION® Aqueous Suspension for IM Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

パリペリドンパルミチン酸エステル(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Paliperidone Palmitate(JAN)

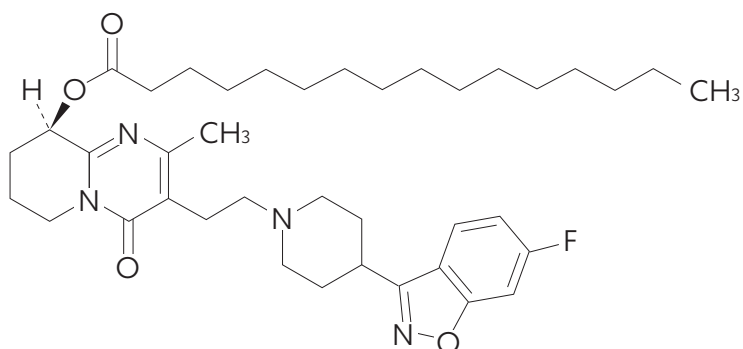
paliperidone(INN)

(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

構造式：



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₉H₅₇FN₄O₄

分子量：664.89

5. 化学名(命名法)

(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

化合物番号：R092670 治験成分記号：JNS010

7. CAS登録番号

199739-10-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度(20°C)

溶媒	溶解度(g/100mL)
ジクロロメタン	33
酢酸エチル	0.28
メタノール	0.035
水	<0.001

2) 各種pHの溶媒に対する溶解度(20°C)

溶媒	pH(溶解後)	溶解度(g/100mL)
クエン酸-塩酸緩衝液(pH 2)	2.0	<0.001
クエン酸-水酸化ナトリウム緩衝液(pH 5)	5.0	<0.001
水	5.3	<0.001
リン酸緩衝液(pH 7)	7.0	<0.001
ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液(pH 9)	9.0	<0.001
リン酸-水酸化ナトリウム緩衝液(pH 12)	12.0	<0.001

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa₂(20°C、ピロミジン環部) < 3(溶媒：各種pHの水/メタノール混液(1:1))

(6) 分配係数

Log P > 5(疎水性フラグメント定数により算出)

(7) その他の主な示性値

旋光性：なし(比旋光度：-0.8~+0.9°)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/65%RH	ポリエチレン袋/	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン製ドラム		
苛酷試験(光)	曝光 ^{a)}	ペトリ皿	8時間	分解物の生成が認められた

測定項目(規格及び試験方法に設定した項目のみ記載)：性状、類縁物質、水分、含量

a) ICHガイドラインQ1B、オプション1

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(2) 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

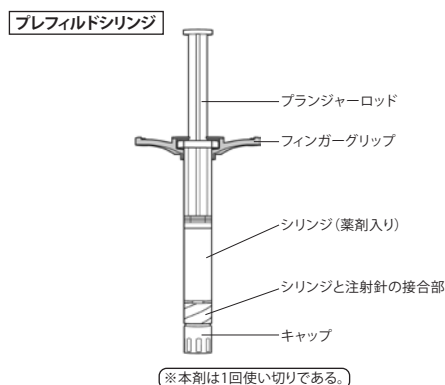
(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：持効性の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤

規格(1シリンジ中)：

販売名	ゼブリオン®水懸筋注				
	25mgシリンジ	50mgシリンジ	75mgシリンジ	100mgシリンジ	150mgシリンジ
パリペリドン	25mg含有	50mg含有	75mg含有	100mg含有	150mg含有
薬液量(mL)	0.25	0.5	0.75	1	1.5

性状：白色の懸濁液



(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約1(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名		ゼブリオン®水懸筋注				
		25mgシリンジ	50mgシリンジ	75mgシリンジ	100mgシリンジ	150mgシリンジ
有効成分の含量 (1シリンジ中)	パリペリドン パルミチン酸エステル (パリペリドンとして) (mg)	39 (25)	78 (50)	117 (75)	156 (100)	234 (150)

(2) 添加物

販売名		ゼブリオン®水懸筋注				
		25mgシリンジ	50mgシリンジ	75mgシリンジ	100mgシリンジ	150mgシリンジ
添加剤 (1シリンジ中) (mg)	ポリソルベート20	3	6	9	12	18
	マクロゴール4000NF	7.5	15	22.5	30	45
	クエン酸水和物	1.25	2.5	3.75	5	7.5
	無水リン酸一水素ナトリウム	1.25	2.5	3.75	5	7.5
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.625	1.25	1.875	2.5	3.75
	水酸化ナトリウム	0.71	1.42	2.13	2.84	4.26

(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

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

XIII.備考「その他の関連資料【取扱い方法】」を参照すること。

本剤は筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤である。

シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを10秒以上十分振盪する。

5. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁶⁾

本剤は1シリンジ中にパリペリドンとして25mg、50mg、75mg、100mg、150mgを含む同一処方で充填量が異なる製剤として開発され、そのうち25mg、50mg、75mg、100mg、150mg製剤で安定性試験を実施した。本剤は半透過性の容器に容れられた注射用水を基剤とする製剤であることから、ICH ガイドラインQ1A(R2)に従い、低相対湿度条件下で安定性試験を実施した。

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/40%RH	シリンジ	24ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/≦25%RH		6ヵ月	一部のロットで放出性の低下が認められたが、その他の項目には変化は認められなかった。
光安定性試験	曝光 ^{a)}		8時間	変化なし

測定項目(規格及び試験方法に設定した項目のみ記載)：性状、pH、分解生成物、エンドトキシン(長期保存試験のみ)、無菌(長期保存試験のみ)、放出性、粒度分布、含量

a)ICHガイドラインQ1B、オプション1

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(2)液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

中間体、分解生成物、副生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。

なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。

(解説)

本剤は投与直前に十分振盪し、確実に懸濁させた後、三角筋又は臀部筋内に投与する。

軽度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)へ投与する場合は、本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるため、パリペリドンとして初回100mg、1週後に2回目75mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリペリドンとして50mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから100mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして25mgを超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人を含むアジア共同試験JPN-4試験^{4), 64)}の成績から、パリペリドンとして初回150mgを三角筋内、1週後に100mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与することで、統合失調症に対する本剤の有効性が検証された。また、日本人統合失調症患者を対象としたJPN-5試験^{5), 65)}の成績から、パリペリドンとして初回150mgを三角筋内、1週後に100mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリペリドンとして25、50、75、100又は150mgを三角筋又は臀部筋内に投与したとき、長期間の有効性維持が確認された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 過去にパリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、一定期間経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、治療反応性及び忍容性があることを確認した後、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を併用せずに本剤の投与を開始すること。

7.2 軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)には、パリペリドンとして初回100mg、1週後に2回目75mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして50mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから100mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして25mgを超えないこと。[9.2.2、9.8、16.6.1参照]

7.3 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること。

本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンであり、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切替えにあたっては、過量投与にならないよう、用法及び用量に注意すること。

以下の投与方法で、リスペリドン持効性懸濁注射液投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されている。[16.8.1参照]

- ・リスペリドン持効性懸濁注射液25mgを2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から本剤50mgを4週間隔で投与する。
- ・リスペリドン持効性懸濁注射液50mgを2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から本剤100mgを4週間隔で投与する。

- 7.4 本剤を用法及び用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には、再開にあたり、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること。[16.1、16.8.2参照]
- 7.5 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も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、16.1参照]

(解説)

- 7.1 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、経口パリペリドン又は経ロリスペリドン製剤により治療反応性及び忍容性を確認してから、本剤を投与すること。
2週間効果が持続するリスペリドン持効性懸濁注射液は、初回投与3週間後以降より血中濃度が上昇するため、その間、経口抗精神病薬を併用するが、本剤は、初回投与後速やかに血中濃度が上昇するので、通常、他の抗精神病薬を併用しないこと。
- 7.2 1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、全身クリアランス(CL/F)の共変量としてクレアチニンクリアランス(CL_{cr})が同定された。軽度腎機能障害患者(CL_{cr}: 50mL/分以上80mL/分未満)では、正常腎機能患者(CL_{cr}: 80mL/分以上)と比較してCL/Fが16%低下し、AUC_τが19%増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。
以上より、軽度腎機能障害のある患者には、初回及び維持用量ともにパリペリドンとして最高用量150mgの投与は避け、推奨用法及び用量の投与量より少ない用量を設定することとした。

<参考：腎障害患者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討>⁶⁾

腎機能が正常な成人被験者(以下、腎機能正常群)12例と軽度(CL_{cr}50mL/分以上80mL/分未満)、中等度(CL_{cr}30mL/分以上50mL/分未満)及び重度(CL_{cr}30mL/分未満)の腎機能障害を有する成人被験者(以下、軽度～重度腎機能障害群)35例(軽度12例、中等度12例及び重度11例)に対して、非盲検法によりパリペリドン徐放錠3mgを朝空腹時に単回経口投与し、比較検討した。その結果、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群のC_{max}は、腎機能正常群と比べてそれぞれ約1.6倍、2.5倍及び2.1倍上昇し、AUCはそれぞれ約1.5倍、2.8倍及び3.4倍増加した。

以上の成績より、腎機能障害を有する統合失調症患者にパリペリドン徐放錠を投与した場合、排泄が遅延し血漿中薬物濃度が高くなると考えられることから、腎機能障害の重症度に応じて開始用量及び最高用量の範囲を考慮する必要があると判断した。

上記検討を受けて、重症度別の腎機能障害被験者に本剤を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度を推定した。

軽度～重度腎機能障害群に3mg、軽度腎機能障害群に6mg、腎機能正常群に6mg及び12mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ(C_{min}、C_{max}及びAUC_τ)を以下に示す。

各重症度の腎機能障害群にパリペリドン徐放錠を反復経口投与したときの定常状態におけるパリペリドンの薬物動態パラメータ

平均値 ± S.D. 中央値 (最小値-最大値)	重度 腎機能障害 (3mg) N=10	中等度 腎機能障害 (3mg) N=12	軽度 腎機能障害 (3mg) N=11	軽度 腎機能障害 (6mg) N=11	正常 腎機能 (6mg) N=12	正常 腎機能 (12mg) N=12
C _{min} (ng/mL)	16.4 ± 9.86 14.8 (1.80 - 33.0)	16.1 ± 17.6 12.7 (2.10 - 65.9)	6.26 ± 3.27 6.67 (1.09 - 11.6)	12.5 ± 6.57 13.3 (2.15 - 23.3)	8.12 ± 5.76 5.61 (3.36 - 20.1)	16.2 ± 3.33 11.2 (6.72 - 40.2)
C _{max} (ng/mL)	18.4 ± 10.7 17.2 (2.54 - 35.4)	18.1 ± 19.2 14.0 (2.97 - 72.2)	7.87 ± 3.99 7.60 (1.66 - 15.2)	15.7 ± 8.00 15.2 (3.31 - 30.5)	10.4 ± 6.39 7.50 (5.68 - 24.6)	20.9 ± 12.8 15.0 (11.4 - 49.1)
AUC _τ (ng•hr/mL)	415 ± 245 382 (50.5 - 814)	411 ± 441 318 (64.1 - 1659)	166 ± 81.6 170 (30.8 - 304)	331 ± 163 339 (61.2 - 608)	224 ± 144 157 (113 - 522)	448 ± 288 315 (227 - 1044)

定常状態におけるパリペリドンの曝露量(AUC_tの中央値)を比較した結果、以下のことが推察された。

- 軽度腎機能障害群に3mg又は6mgを投与したときの曝露量は、正常腎機能群に6mg又は12mgを投与した曝露量と同程度であること。
- 中等度腎機能障害群に3mgを投与した曝露量は、正常腎機能群12mgを投与した曝露量と同程度であること。
- 重度腎機能障害群に3mgを投与した曝露量は、正常腎機能群12mgの曝露量と比較して、約20%高くなること。

また、中等度～重度腎機能障害患者においては、パリペリドンの曝露量が過剰となり副作用が増強されるおそれがあることから、禁忌としている。

7.3 「VII.薬物動態に関する項目」の項(P.19、20)参照。

本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンである。リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切替えにあたっては、過量投与にならないよう、用法及び用量に注意すること。

以下の本剤の投与方法で、リスペリドン持効性懸濁注射液投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されている。

リスペリドン持効性懸濁注射液	→	本剤
25mg(2週間に1回)	→	50mg(4週間に1回)
50mg(2週間に1回)	→	100mg(4週間に1回)

7.4 「VII.薬物動態に関する項目」の項(P.21～24)参照。

7.5 本剤は持効性製剤であり、投与中止後も体内に残存し効果が持続するため、観察を十分行うこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料 ー：非検討もしくは評価の対象とせず

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
JPN-1試験 ⁷⁾	第I相	日本人 統合失調症患者(26例)	—	◎	◎	単回投与薬物動態試験 (国内臨床試験)
JPN-2試験 ⁸⁾	第I/II相	日本人 統合失調症患者(56例)	◎	◎	◎	反復投与薬物動態試験 (国内臨床試験)
JPN-3試験 ⁹⁾	第I/II相	日本人 統合失調症患者(80例)	◎	◎	◎	三角筋又は臀部筋内反復投与 薬物動態試験 (国内臨床試験)
JPN-4試験 ^{4), 64)}	第III相	日本人を含む アジア人 統合失調症患者(323例)	◎	◎	◎	プラセボ対照二重盲検ランダム化 並行群間比較試験 (アジア共同臨床試験)
JPN-5試験 ^{5), 65)}	第III相	日本人統合失調症患者 (201例)	◎	◎	◎	非盲検長期投与試験 (国内臨床試験)

(2) 臨床効果

1) 国際共同臨床試験(JPN-4試験)^{4), 64)}

急性期症状を有する統合失調症患者(PANSS総スコアが60以上120以下)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後5週後及び9週後にパリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与し、13週後までのPANSS総スコアについて評価したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群-3.1±20.32、プラセボ群6.9±19.13で、群間差は-9.7であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、共分散分析)。

2) 国内長期投与試験(JPN-5試験)^{5), 65)}

急性期症状を有する統合失調症患者(PANSS総スコアが60以上120以下)を対象とした長期投与試験において、本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリペリドンとして25、50、75、100又は150mgを可変用量で三角筋又は臀部筋内に投与したとき、各評価時(OC)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与5週-2.0±10.52、25週-7.1±12.41、投与49週-10.7±12.37であり、改善効果が持続した。

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験(単回投与試験)(JPN-1試験)⁷⁾

日本人統合失調症患者26例を対象として、本剤25、50及び150mgを臀部筋に単回投与した場合の安全性を多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験にて検討したところ、副作用の発現率は全体で69.2% (18/26例)、25mg群では50.0% (4/8例)、50mg群では55.6% (5/9例)、150mg群では100.0% (9/9例)と、150mg群の発現率が最も高かった。主な副作用(全体の発現割合が10%を超えた事象)は、血中プロラクチン増加34.6% (9/26例)、注射部位疼痛19.2% (5/26例)、注射部位紅斑11.5% (3/26例)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

2) 忍容性試験(反復投与試験)

①反復投与薬物動態試験(JPN-2試験)⁸⁾

日本人統合失調症患者56例を対象として、本剤50、100、150mgを臀部筋内に4回反復投与したときの安全性を多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験にて検討したところ、副作用の発現率は全体で96.4% (54/56例)であった。投与群別では50mg群が100% (14/14例)、100mg群が92.9% (13/14例)、150mg群が92.9% (13/14例)、150/50mg群(初回は150mg、以降は50mgを臀部筋内投与)が100% (14/14例)であった。主な副作用(全体の発現率が10%以上の事象)は、血中プロラクチン増加が最も多く76.8% (43/56例)、次いで精神症状17.9% (10/56例)、注射部位疼痛12.5% (7/56例)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

②三角筋又は臀部筋内反復投与薬物動態試験(JPN-3試験)⁹⁾

日本人統合失調症患者80例を対象として、本剤150mgを三角筋及び75mgを三角筋又は臀部筋内に4回反復投与したときの安全性を多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験にて検討したところ、副作用の発現率は全体で78.9% (60/76例)、150mg/三角筋群が79.2% (19/24例)、75mg/三角筋群が85.2% (23/27例)、75mg/臀部筋群が72.0% (18/25例)であった。主な副作用(全体の発現率が10%以上)は、血中プロラクチン増加が最も多く47.4% (36/76例)、次いで注射部位硬結23.7% (18/76例)、注射部位疼痛22.4% (17/76例)であった。三角筋内投与に比べ臀部筋内投与で有害事象の発現率は低い傾向がみられたものの、投与量及び投与部位にかかわらず忍容性は良好であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

3) 薬力学的試験

該当資料なし

4) QT/QTc評価試験

<参考：経口パリペリドン製剤の成績、海外データ>¹⁰⁾

統合失調症又は統合失調感情障害患者141例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、QT/QTc間隔に対するパリペリドンの影響を検討した。

その結果、パリペリドン8mg(速放性製剤)反復経口投与時(定常状態)に日内平均QTcLDの軽微な延長がみられた。なお、主要評価項目であるパリペリドン投与時とプラセボ投与時との差の90%CIは3.66~7.25msであり、90%CIの上限が事前に設定した上限値である10.0msを下回っていた。また、血漿中パリペリドン濃度とQTcLDのベースラインからの変化量との関連性及び血漿中パリペリドン濃度と心拍数のベースラインからの変化量との関連性を検討した結果、パリペリドンを4及び8mgの用量で投与したときの血漿中パリペリドン濃度の上昇に伴い、QTcLD、QTcLDのベースラインからの変化量、心拍数及び心拍数のベースラインからの変化量に対する作用が増強されたが、血漿中パリペリドン濃度とそれらの作用との間に相関関係は認められなかった。

注)パリペリドン速放性製剤(経口剤)は国内外共に未承認である。(2023年9月時点)

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

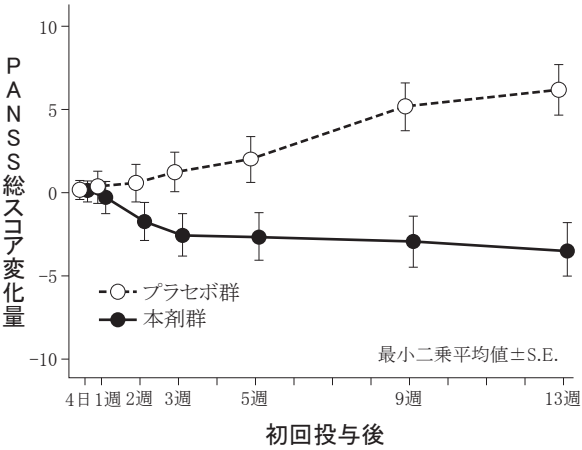
1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国際共同臨床試験 (JPN-4試験)^{4), 64)}

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験：アジア																													
対象	日本人156例を含むアジア人(日本、韓国、台湾)統合失調症患者(323例) (プラセボ 164例、本剤159例)																													
主な登録基準	DSM-IV-TRの診断基準に基づき統合失調症と診断された患者 スクリーニング時及びベースライン時にPANSSの総スコアが60~120であった患者																													
主な除外基準	DSM-IV-TRの診断基準に基づき、第1軸で統合失調症以外の精神疾患、物質関連障害を有すると診断された患者(ニコチン及びカフェイン依存は除く) 本人による同意が困難な患者																													
投与方法	本剤群では、本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後5週後及び9週後にパリペリドンとして75mgを三角筋内又は臀部筋内に投与した。プラセボ群では、本剤投与と同間隔で、同用量のプラセボを筋肉内投与した。																													
主要評価項目	PANSS総スコアのベースラインからの変化量(LOCF法)																													
副次評価項目	CGI-S 等																													
有効性評価	主要評価項目	<p>最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">PANSS総スコア</th> <th rowspan="2">ベースラインからの変化量</th> <th colspan="2">変化量 プラセボ群との比較^{a)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>最終評価時</th> <th>最小二乗平均値の群間差 [95%CI]</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (164例)</td> <td>83.5 ± 15.18</td> <td>90.3 ± 22.35</td> <td>6.9 ± 19.13</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本剤群 (159例)</td> <td>85.7 ± 14.57</td> <td>82.4 ± 23.52</td> <td>-3.1 ± 20.32</td> <td>-9.7 [-14.0, -5.4]</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± S.D. a) 投与群及び実施国を因子、ベースラインのPANSS総スコアを共変量とした共分散分析</p>	投与群	PANSS総スコア		ベースラインからの変化量	変化量 プラセボ群との比較 ^{a)}		ベースライン	最終評価時	最小二乗平均値の群間差 [95%CI]	p値	プラセボ群 (164例)	83.5 ± 15.18	90.3 ± 22.35	6.9 ± 19.13	—	—	本剤群 (159例)	85.7 ± 14.57	82.4 ± 23.52	-3.1 ± 20.32	-9.7 [-14.0, -5.4]	<0.0001						
	投与群	PANSS総スコア		ベースラインからの変化量	変化量 プラセボ群との比較 ^{a)}																									
ベースライン		最終評価時	最小二乗平均値の群間差 [95%CI]		p値																									
プラセボ群 (164例)	83.5 ± 15.18	90.3 ± 22.35	6.9 ± 19.13	—	—																									
本剤群 (159例)	85.7 ± 14.57	82.4 ± 23.52	-3.1 ± 20.32	-9.7 [-14.0, -5.4]	<0.0001																									
副次評価項目	<p>Clinical Global Impression Severity (CGI-S) の評価 (FAS、LOCF)</p> <table border="1"> <caption>CGI-S Severity Data (Estimated from Chart)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Time Point</th> <th>なし/ごく軽度/軽度</th> <th>中等度</th> <th>やや重度</th> <th>重度/最重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">プラセボ群 (n=164)</td> <td>ベースライン</td> <td>24.4% (40例)</td> <td>41.5% (68例)</td> <td>27.4% (45例)</td> <td>6.7% (11例)</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (n=164)</td> <td>17.7% (29例)</td> <td>30.5% (50例)</td> <td>29.3% (48例)</td> <td>22.6% (37例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤群 (n=159)</td> <td>ベースライン</td> <td>20.8% (33例)</td> <td>45.3% (72例)</td> <td>24.5% (39例)</td> <td>9.4% (15例)</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (n=158)</td> <td>34.2% (54例)</td> <td>26.4% (42例)</td> <td>22.0% (35例)</td> <td>17.1% (27例)</td> </tr> </tbody> </table>		Group	Time Point	なし/ごく軽度/軽度	中等度	やや重度	重度/最重度	プラセボ群 (n=164)	ベースライン	24.4% (40例)	41.5% (68例)	27.4% (45例)	6.7% (11例)	最終評価時 (n=164)	17.7% (29例)	30.5% (50例)	29.3% (48例)	22.6% (37例)	本剤群 (n=159)	ベースライン	20.8% (33例)	45.3% (72例)	24.5% (39例)	9.4% (15例)	最終評価時 (n=158)	34.2% (54例)	26.4% (42例)	22.0% (35例)	17.1% (27例)
Group	Time Point	なし/ごく軽度/軽度	中等度	やや重度	重度/最重度																									
プラセボ群 (n=164)	ベースライン	24.4% (40例)	41.5% (68例)	27.4% (45例)	6.7% (11例)																									
	最終評価時 (n=164)	17.7% (29例)	30.5% (50例)	29.3% (48例)	22.6% (37例)																									
本剤群 (n=159)	ベースライン	20.8% (33例)	45.3% (72例)	24.5% (39例)	9.4% (15例)																									
	最終評価時 (n=158)	34.2% (54例)	26.4% (42例)	22.0% (35例)	17.1% (27例)																									

有効性評価	その他の評価項目	<p>PANSS総スコアの平均変化量の経時推移 (FAS、LOCF)</p>  <p>最小二乗平均値±S.E.</p>
安全性評価	<p>副作用の発現率は本剤群で64.8% (103/159例)、プラセボ群で51.2% (84/164例)であった。主な副作用は、本剤群では注射部位疼痛11.9% (19/159例)、不眠症10.7% (17/159例)、錐体外路障害8.8% (14/159例)等であった。プラセボ群では精神症状9.8% (16/164例)、不眠症7.3% (12/164例)、注射部位疼痛6.1% (10/164例)等であった。</p>	

3) 安全性試験

国内長期投与試験 (JPN-5試験)^{5), 65)}

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験																												
対象	日本人統合失調症患者 (201例)																												
主な登録基準	DSM-IV-TRの診断基準に基づき統合失調症と診断された患者 スクリーニング時及びベースライン時にPANSSの総スコアが60～120であった患者																												
主な除外基準	DSM-IV-TRの診断基準に基づき、統合失調症以外の精神疾患、物質関連障害を有すると診断された患者 (ニコチン及びカフェイン依存は除く)																												
投与方法	本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後は4週間隔で合計11回、パリペリドンとして25、50、75、100又は150mgを可変用量で三角筋内又は臀部筋内に投与した。																												
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 (LOCF法、OC法)、CGI-S																												
有効性評価	<p>PANSS総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF) 欠損値をLOCF法により補完した場合の最終評価時におけるPANSS総スコアのベースライン (0週)からの変化量の平均値±S.D.は、-3.6 ± 16.26であった [PANSS総スコア：ベースライン時81.1 ± 13.89、最終評価時 (LOCF)77.5 ± 17.67]。</p> <p>PANSS総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、OC)</p> <table border="1" data-bbox="520 1556 1449 1832"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>例数</th> <th>PANSS総スコア</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>198</td> <td>81.1 ± 13.89</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>5週</td> <td>196</td> <td>79.1 ± 15.51</td> <td>-2.0 ± 10.52</td> </tr> <tr> <td>13週</td> <td>157</td> <td>76.4 ± 15.72</td> <td>-5.5 ± 11.95</td> </tr> <tr> <td>25週</td> <td>139</td> <td>74.8 ± 15.52</td> <td>-7.1 ± 12.41</td> </tr> <tr> <td>37週</td> <td>126</td> <td>74.3 ± 15.51</td> <td>-8.2 ± 13.19</td> </tr> <tr> <td>49週</td> <td>120</td> <td>72.4 ± 15.54</td> <td>-10.7 ± 12.37</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±S.D.</p>	評価時期	例数	PANSS総スコア	変化量	ベースライン	198	81.1 ± 13.89	—	5週	196	79.1 ± 15.51	-2.0 ± 10.52	13週	157	76.4 ± 15.72	-5.5 ± 11.95	25週	139	74.8 ± 15.52	-7.1 ± 12.41	37週	126	74.3 ± 15.51	-8.2 ± 13.19	49週	120	72.4 ± 15.54	-10.7 ± 12.37
評価時期	例数	PANSS総スコア	変化量																										
ベースライン	198	81.1 ± 13.89	—																										
5週	196	79.1 ± 15.51	-2.0 ± 10.52																										
13週	157	76.4 ± 15.72	-5.5 ± 11.95																										
25週	139	74.8 ± 15.52	-7.1 ± 12.41																										
37週	126	74.3 ± 15.51	-8.2 ± 13.19																										
49週	120	72.4 ± 15.54	-10.7 ± 12.37																										

有効性評価	<p style="text-align: center;">Clinical Global Impression Severity (CGI-S) の評価 (FAS、OC)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>CGI-S Severity Evaluation Data</caption> <thead> <tr> <th>Severity Category</th> <th>Baseline (n=198)</th> <th>49 weeks (n=120)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重度/最重度</td> <td>2.5% (5例)</td> <td>0.8% (1例)</td> </tr> <tr> <td>やや重度</td> <td>18.7% (37例)</td> <td>8.3% (10例)</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>43.9% (87例)</td> <td>32.5% (39例)</td> </tr> <tr> <td>なし/ごく軽度/軽度</td> <td>34.8% (69例)</td> <td>58.3% (70例)</td> </tr> </tbody> </table>	Severity Category	Baseline (n=198)	49 weeks (n=120)	重度/最重度	2.5% (5例)	0.8% (1例)	やや重度	18.7% (37例)	8.3% (10例)	中等度	43.9% (87例)	32.5% (39例)	なし/ごく軽度/軽度	34.8% (69例)	58.3% (70例)
Severity Category	Baseline (n=198)	49 weeks (n=120)														
重度/最重度	2.5% (5例)	0.8% (1例)														
やや重度	18.7% (37例)	8.3% (10例)														
中等度	43.9% (87例)	32.5% (39例)														
なし/ごく軽度/軽度	34.8% (69例)	58.3% (70例)														
安全性評価	<p>副作用の発現率は全体で69.7% (140/201例)であった。主な副作用は、血中プロラクチン増加29.4%(59/201例)、注射部位疼痛14.4%(29/201例)、注射部位硬結11.9%(24/201例)等であった。</p>															

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用における使用実態下の安全性、有効性について調査する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害を有する患者(可能性のある患者を含む)における有害事象の発現状況 ・悪性症候群に関連する有害事象の発現状況 ・錐体外路症状関連の有害事象の発現状況 ・耐糖能異常関連の有害事象の発現状況 ・心血管に関連する有害事象の発現状況 ・プロラクチン関連の有害事象の発現状況 ・体重増加の発現状況 ・精神症状及び中枢神経系に関連する有害事象(自殺関連事象及び他害行為に関連する事象を含む)の発現状況 ・静脈血栓塞栓症の発現状況 ・鎮静に関連する有害事象の発現状況 ・注射部位反応に関連する有害事象の発現状況 ・経口抗精神病薬等の併用状況別有害事象の発現状況 ・他の持効性注射剤から本剤へ切替えた症例における有害事象の発現状況
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH) ・ Social Occupational Functioning Assessment Scale (社会的職業的機能評価尺度 : SOFAS) ・ Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ)
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症患者で、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成26年1月～平成29年12月
目標症例数	1,050例(登録症例数として)
観察期間	本剤の投与開始日より本剤による治療を終了又は中止するまでの最大12ヵ月
実施施設数	256施設
収集症例数	1,314例

安全性解析対象症例数	1,306例
有効性解析対象症例数	1,279例

●副作用発現状況

本調査の副作用発現割合は25.7% (335/1,306例)であり、主な副作用は、高プロラクチン血症5.6% (73/1,306例)、体重増加3.6% (47/1,306例)、アカシジア1.9% (25/1,306例)、注射部位疼痛1.8% (23/1,306例)であった。

●重点調査項目

腎機能障害を有する患者(可能性のある患者*を含む)における有害事象の発現状況

腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、「有」で39.1% (9/23例)、「無」で25.4% (326/1,283例)であり、腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、便秘 (3例)等であった。また、腎機能障害を有する可能性の有無別の副作用発現割合は、それぞれ35.3% (18/51例)及び25.3% (317/1,255例)であり、腎機能障害の可能性を有する患者で発現した主な副作用は、高プロラクチン血症 (4例)、便秘 (3例)であった。

※：腎機能障害の可能性のある患者の定義は、本剤投与前のクレアチニンクリアランス値が80mL/min以下の患者、又は、本剤投与前の血清クレアチニン値が1.3mg/dL以上の男性又は1.0mg/dL以上の女性

悪性症候群に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は0.2% (3/1,306例)であった。いずれの症例も重篤であり、本剤の投与が中止され、転帰は回復又は軽快であった。

錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

副作用発現割合は5.6% (73/1,306例)であり、主な副作用は、アカシジア (25例)、錐体外路障害 (19例)、パーキンソニズム (11例)であった。重篤な副作用は7例に認められ、その内訳は、眼球回転発作 (4例)、錐体外路障害 (2例)、アカシジア (1例)であったが、いずれの症例も、転帰は回復又は軽快であった。

耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

副作用発現割合は1.1% (15/1,306例)であり、主な副作用は、糖尿病 (7例)、血中ブドウ糖増加 (4例)であった。重篤な副作用は11例に認められ、このうち、転帰未回復が8例であった (その他の症例の転帰は、回復又は軽快)。転帰未回復の症例の内訳は、糖尿病 (5例)、血中ブドウ糖増加 (2例)、グリコヘモグロビン増加 (1例)であり、7例は「投与変更なし」で、1例は「増量」している。なお、8例ともに薬剤以外の要因が「あり」とされている。

心血管に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は1.3% (17/1,306例)であり、主な副作用は、右脚ブロック、心不全及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (各2例)であった。重篤な副作用は7例に認められ、その内4例は死亡であり、内訳は、心不全 (2例)、急性心筋梗塞及び心筋虚血 (各1例)であった。なお、担当医による本剤との因果関係評価は、急性心筋梗塞は「可能性大」であったが、4回目の投与で発現しており薬剤以外の要因も「あり」であった。また、その他の症例については、薬剤との関連性は「可能性小」であった。

プロラクチン関連の有害事象の発現状況

副作用発現割合は6.4% (84/1,306例)であり、主な副作用は、高プロラクチン血症 (73例)であった。重篤な副作用は4例 (いずれも高プロラクチン血症)に認められ、転帰は、未回復 (2例)、回復及び不明 (各1例)であった。なお、回復の症例 (1例)は、有害事象発現後に本剤投与を中止しているが、その他の3症例については、有害事象発現後も本剤の投与変更は行われていない。

体重増加の発現状況

副作用発現率は3.6% (47/1,306例)であり、いずれも非重篤な副作用であった。

精神症状及び中枢神経系に関連する有害事象 (自殺関連事象及び他害行為に関連する事象を含む)の発現状況

副作用発現割合は5.4% (71/1,306例)であり、主な副作用は、統合失調症 (22例)、不眠症 (17例)、精神症状 (12例)であった。重篤な副作用は35例に認められ、主な副作用は統合失調症 (21例)であった。重篤な副作用の転帰は、不明 (3例)、未回復 (2例)、死亡 (1例)以外は、いずれも回復又は軽快であった。なお、転帰死亡は、初回投与から4回投与後に自殺既遂を認めた症例であった。

静脈血栓塞栓症の発現状況

静脈血栓塞栓症の副作用は認められなかった。

鎮静に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は0.5% (6/1,306例)であり、発現した副作用は、傾眠(4例)、鎮静(2例)であったが、いずれも非重篤な副作用であった。

注射部位反応に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は2.8% (36/1,306例)であり、主な副作用は、注射部位疼痛(23例)、注射部位硬結(11例)であったが、発現した副作用はいずれも非重篤であった。

経口抗精神病薬等の併用状況別有害事象の発現状況

経口抗精神病薬(統合失調症治療薬)の併用の有無別の副作用発現割合は、併用「有」で29.2% (201/689例)、併用「無」で21.7% (134/617例)であった。併用「有」症例で発現した主な副作用は、高プロラクチン血症(49例)、体重増加(31例)、注射部位疼痛(16例)、アカシジア(15例)、不眠症及び統合失調症(各14例)であり、併用の有無別で留意すべき違いはなかった。

他の持効性注射剤から本剤へ切替えた症例における有害事象の発現状況

他の持続性注射剤からの切替え有無別の副作用発現割合は、切替え「有」で23.2% (95/409例)、切替え「無」で26.8% (240/897例)であった。切替え「有」症例で発現した主な副作用は、高プロラクチン血症(20例)、体重増加(10例)、統合失調症(8例)、不眠症及び便秘(各6例)であり、切替えの有無別で留意すべき違いはなかった。

●有効性

CGI-SCH：「陽性症状」、「陰性症状」、「うつ症状」、「認知症状」、「概括重症度」について、それぞれ「なし」、「ごく軽度」、「軽度」、「中等度」、「やや重度」、「重度」及び「最重度」の7区分で評価した。

「概括重症度」の「なし・ごく軽度・軽度」の症例割合は、投与開始前が28.9% (370/1,279例)、最終観察時が57.5% (736/1,279例)であった。

SOFAS：スコア「0～100」で評価した。61以上の症例割合は、投与開始前が9.6% (118/1,235例)、最終観察時では24.7% (305/1,235例)であった。

MSQ：患者に確認して、「非常に満足」、「満足」、「やや満足」、「どちらでもない」、「やや不満」、「不満」及び「非常に不満」の7段階で評価した。その結果、「非常に満足・満足・やや満足」の症例割合は、投与開始前*が21.9% (259/1,180例)、最終観察時59.2% (698/1,180例)であった。

*：統合失調症に対し、本剤投与前に本剤以外の治療を実施していた場合、その治療に対する評価を患者に確認した。

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)
イミゾベンジル系化合物(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(リスペリドン、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

パリペリドンパルミチン酸エステルは、活性本体のパリペリドンに加水分解されて薬効を示す。パリペリドンの作用機序は、主としてドパミンD₂受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_{2A}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(ラット)^{11),12)}

ドパミンD₂受容体拮抗作用を有し、ラットでアボモルヒネ又はアンフェタミ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。

2) 抗セロトニン作用(ラット)^{11),13),14)}

セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又は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(ラット)^{12),15)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系(側坐核)でのドパミンD₂受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリペリドンに加水分解された後、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。なお、統合失調症患者に本剤を単回及び反復筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満であった。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考>¹⁶⁾

パリペリドン徐放錠の国内第Ⅱ相試験で実施したPET検査の結果から、線条体D₂受容体占有率における50%有効量(ED₅₀)の血漿中パリペリドン濃度は6.65ng/mLであり、線条体D₂受容体占有率60、70及び80%を得るのに必要な血漿中パリペリドン濃度は9.98、15.5及び26.6ng/mLと算出された。

(2) 最高血中濃度到達時間⁷⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25、50及び150mg臀部筋肉内単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与11～18日後に最高濃度に達した。

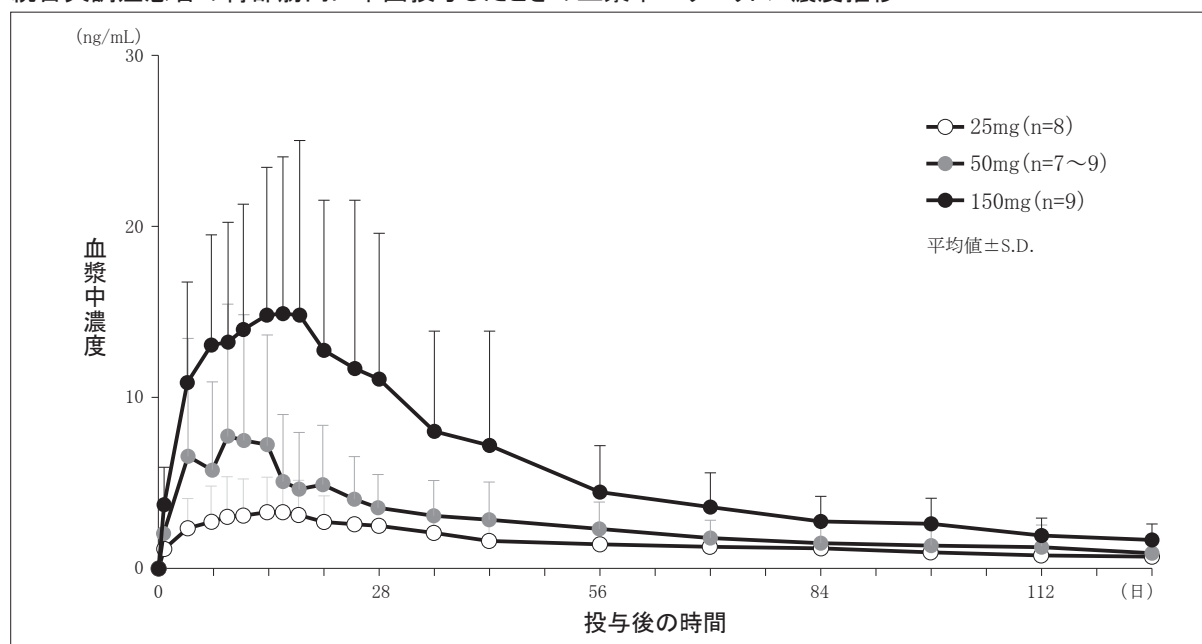
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①日本人における成績(JPN-1試験)⁷⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25、50及び150mg臀部筋肉内単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与11～18日後にC_{max}に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後126日においても定量可能であった。

統合失調症患者の臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移



統合失調症患者の臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
25mg (n=8)	3.68 ± 2.26	16.0 (4.0-25.0)	5,713 ± 2,829	47.2 ± 46.8
50mg (n=8)	7.94 ± 6.64	11.0 (4.0-42.2)	9,198 ± 4,764	44.7 ± 21.6
150mg (n=9)	17.2 ± 9.95	18.0 (4.0-28.0)	20,861 ± 9,960	49.7 ± 22.6

a) : 中央値(範囲)

平均値 ± S.D.

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋肉内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

②参考：外国人データ¹⁷⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25～150mg三角筋内単回投与したときの血漿中パリペリドンのC_{max}は、臀部筋内投与時に比べ、平均で28%高値であった。AUC_∞は用量に比例して増加したが、75mg以上でC_{max}の増加は用量比より低かった。t_{1/2}は25～49日の範囲であった。

統合失調症患者の三角筋又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ (平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
三角筋内投与				
25mg(n=22)	5.88±2.31	13.0(4.0-35.0)	6,074±1,942 ^{b)}	25.5±10.2 ^{b)}
50mg(n=23)	10.4±6.23	13.0(4.0-48.0)	11,800±4,579 ^{c)}	33.3±16.6 ^{c)}
100mg(n=22)	13.4±7.82	12.5(4.0-56.0)	20,069±7,778 ^{d)}	45.7±16.1 ^{d)}
150mg(n=21)	29.2±11.8	14.0(4.1-48.0)	36,883±11,095 ^{c)}	38.0±10.6 ^{c)}
臀部筋内投与				
25mg(n=21)	4.89±2.10	16.0(4.0-55.2)	5,308±1,850 ^{e)}	27.1±15.1 ^{e)}
50mg(n=24)	7.82±3.28	13.4(6.0-41.0)	10,556±2,039 ^{e)}	34.1±14.3 ^{e)}
100mg(n=25)	12.6±7.04	14.1(6.0-62.0)	19,674±8,478 ^{c)}	40.6±10.4 ^{c)}
150mg(n=24)	17.9±9.52	17.0(4.0-75.9)	30,415±9,287 ^{d)}	47.5±19.8 ^{d)}

a) : 中央値(範囲)、b) : n=20、c) : n=18、d) : n=16、e) : n=19

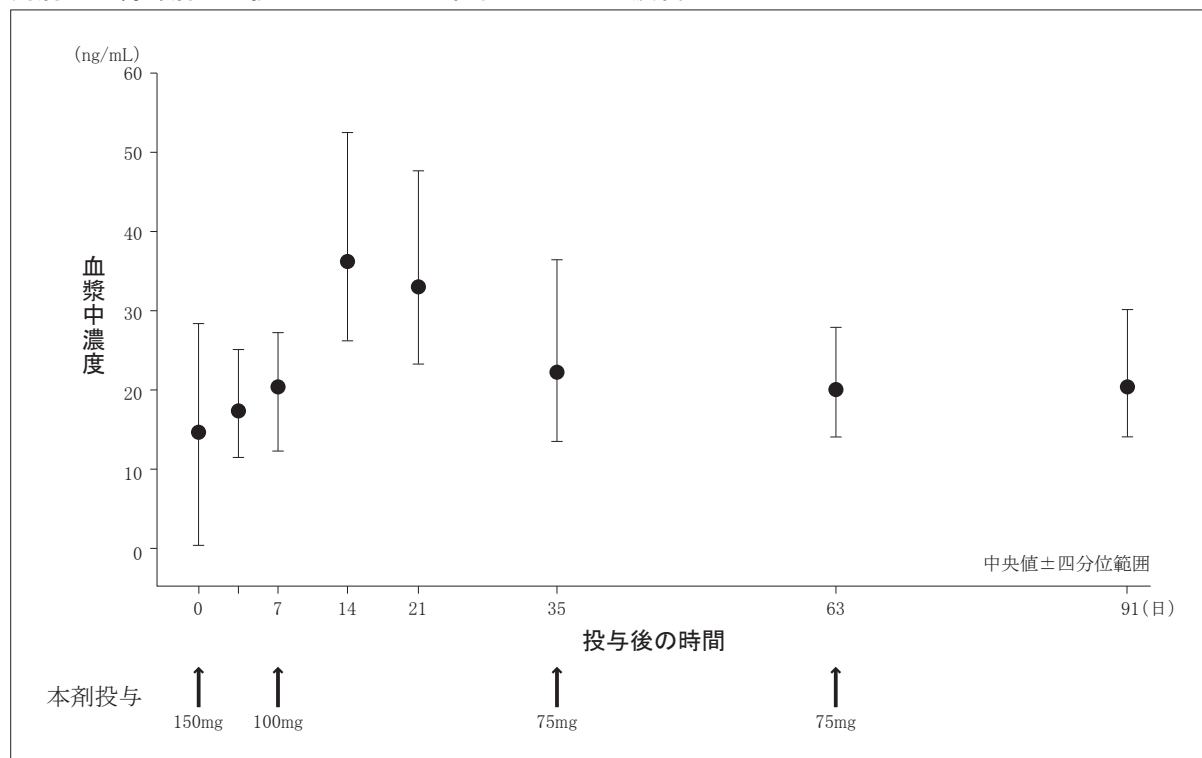
注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

2) 反復投与

①国際共同臨床試験¹⁸⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mg三角筋内投与し、その後、4週に1回、75mgを2回三角筋又は臀部筋内に投与したとき、2回目以降のトラフ値及び最終投与後4週で血漿中パリペリドン濃度は同程度であった。

統合失調症患者に初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後、4週に1回、75mgを2回三角筋又は臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度



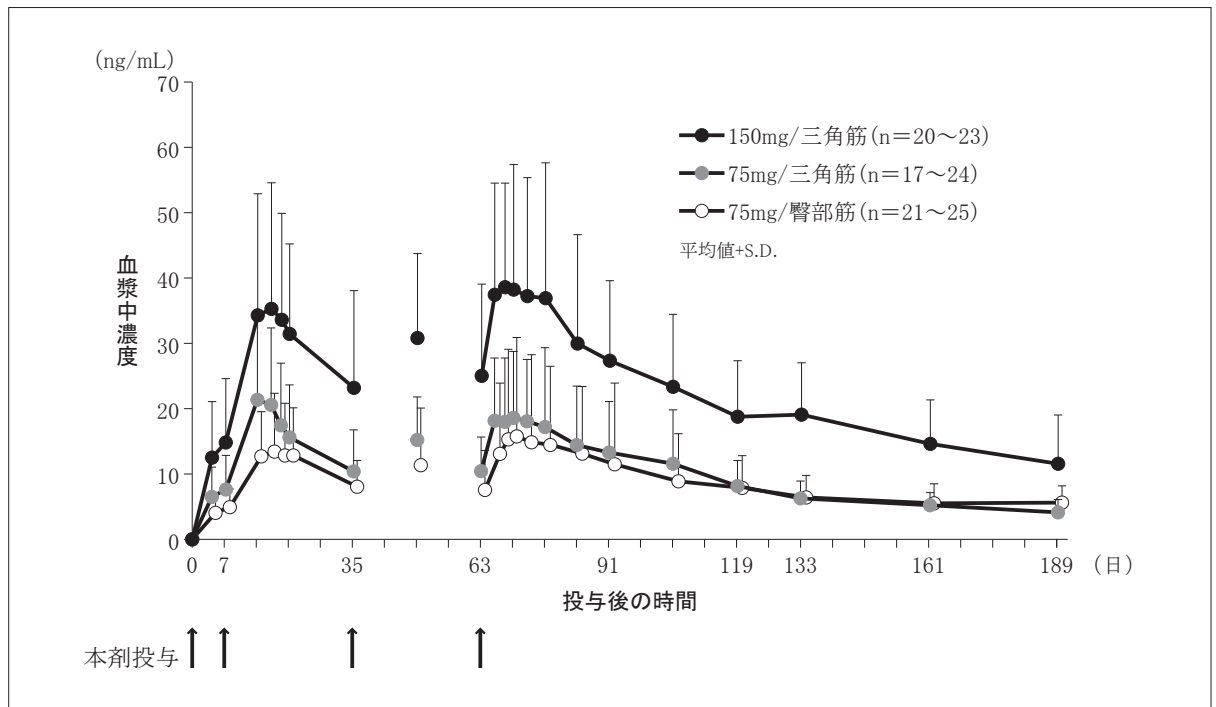
注)本剤投与間隔における血漿中パリペリドン濃度を頻回測定しなかったことから、時点表記のみとした。

②三角筋又は臀部筋内反復投与薬物動態試験⁹⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして75mg三角筋内反復投与(初日、1週後、以降4週間隔で2回)^{注)}したときの血漿中パリペリドン濃度は、臀部筋内投与と比較して若干高値に推移した。投与初期には三角筋内投与時の血漿中パリペリドン濃度の上昇は臀部筋内投与時と比較してより速やかで、2回目投与後の t_{max} により早く到達した。血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の投与部位間の比(三角筋内/臀部筋内)は、2回目投与後(1.48及び1.42)と比較して4回目投与後で若干低値(1.25及び1.26)であった。本剤をパリペリドンとして75及び150mg三角筋内反復投与したとき、2及び4回目投与後の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

統合失調症患者に臀部筋又は三角筋内に反復投与(初日、1週後、以降4週間隔で2回)したときの血漿中パリペリドン濃度推移



注)本剤3回目投与間隔における血漿中パリペリドン濃度を頻回測定しなかったことから、時点表記のみとした。

3) 腎機能障害による影響

<参考：外国人データ>¹⁹⁾

1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量としてクレアチニンクリアランス(CL_{cr})が同定された。軽度腎機能障害患者(CL_{cr} ：50mL/分以上80mL/分未満)では正常腎機能患者(CL_{cr} ：80mL/分以上)と比較してCL/Fが16%低下し、 AUC_{τ} が19%増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。[「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照]

<参考：パリペリドン徐放錠の成績、海外データ>⁶⁾

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた。

注)パリペリドン徐放錠の承認された効能又は効果は「統合失調症」であり、用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。」である。

4) 肝機能障害による影響

<参考：経口パリペリドン製剤の成績、外国人データ>²⁰⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)にパリペリドン1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ35%及び27%低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

注)パリペリドン経口液剤は国内外共に未承認である。(2023年9月時点)

5) 高齢者における薬物動態

<参考：パリペリドン徐放錠の成績、外国人データ>²¹⁾

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者では C_{max} 及び AUC がそれぞれ9~20%及び24~34%増加した。

注)パリペリドン徐放錠の承認された効能又は効果は「統合失調症」であり、用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。」である。

6) 母集団薬物動態解析結果に基づくリスペリドン持効性懸濁注射液投与時との曝露量の比較

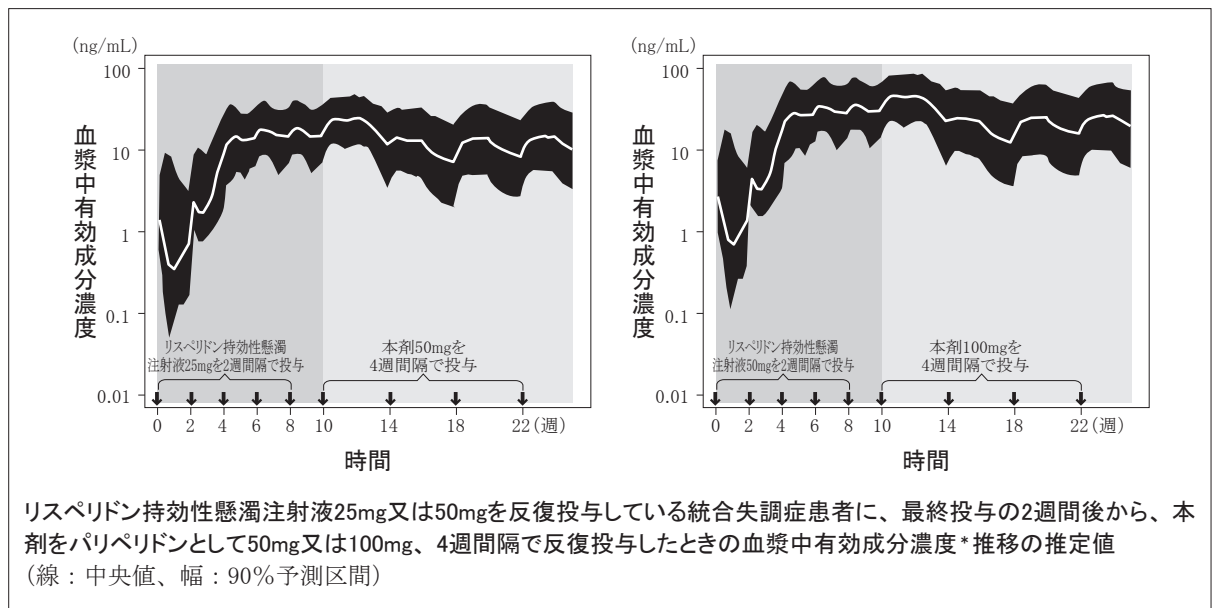
<参考：外国人データ>¹⁹⁾

1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、リスペリドン持効性懸濁注射液を使用している患者に本剤を投与したときの血漿中有効成分濃度*推移について検討した。

リスペリドン持効性懸濁注射液25又は50mgを反復投与している統合失調症患者に、最終投与の2週間後から、本剤をパリペリドンとして50又は100mg、4週間隔で反復投与したとき、血漿中有効成分濃度*は同程度に維持されると推定された。

なお、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は確認されていない。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。



*：血漿中有効成分濃度は、リスペリドン持効性懸濁注射液投与時はリスペリドン及びパリエピドンの血漿中濃度の合算、本剤投与時は血漿中パリエピドン濃度である。

有効成分が同程度に維持されると推定される投与方法

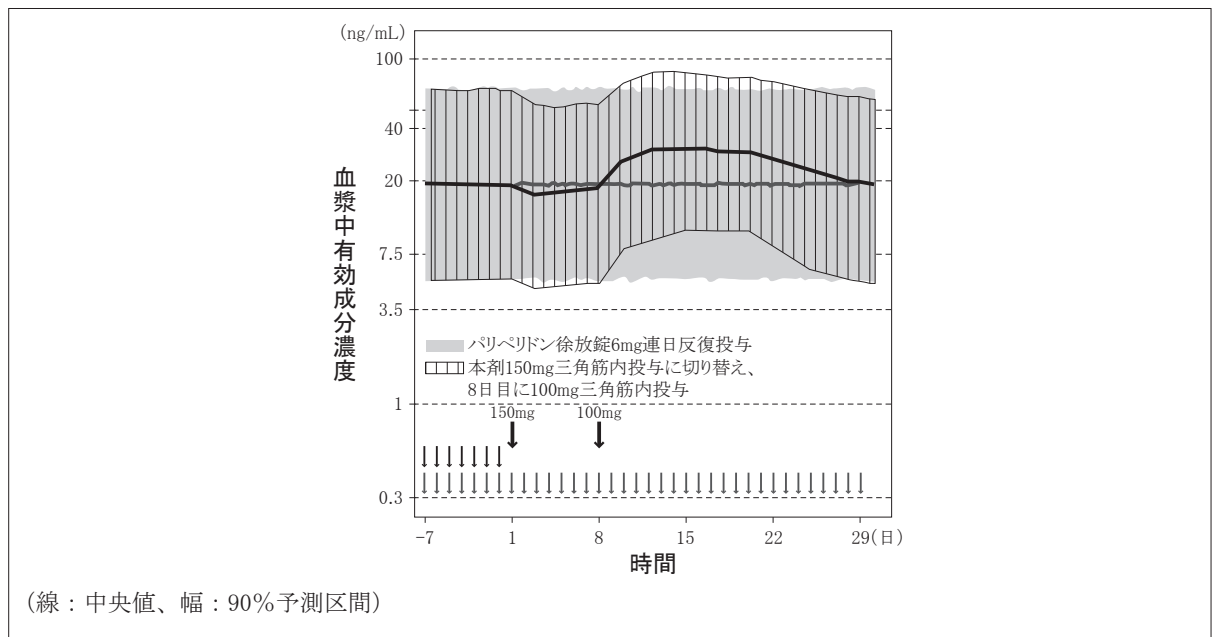
- リスペリドン持効性懸濁注射液25mgを2週間隔で投与 ⇒ 本剤50mgを4週間隔で投与
- リスペリドン持効性懸濁注射液50mgを2週間隔で投与 ⇒ 本剤100mgを4週間隔で投与

7) 母集団薬物動態解析結果に基づくパリエピドン徐放錠投与時との曝露量の比較

<参考：外国人データ>¹⁹⁾

1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、パリエピドン徐放錠を使用している患者に本剤を投与したときの血漿中パリエピドン濃度推移について検討した。

パリエピドン徐放錠6mgを反復投与している統合失調症患者を本剤150mgに切り替えた後、8日目に100mgを投与したとき、血漿中パリエピドン濃度は同程度に維持されることが推定された。



8) 母集団薬物動態解析結果に基づく、投与間隔が空いた場合の投与再開に関する探索的検討

<参考：外国人データ>¹⁹⁾

1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルを用いて、本剤の投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的な検討を行った。

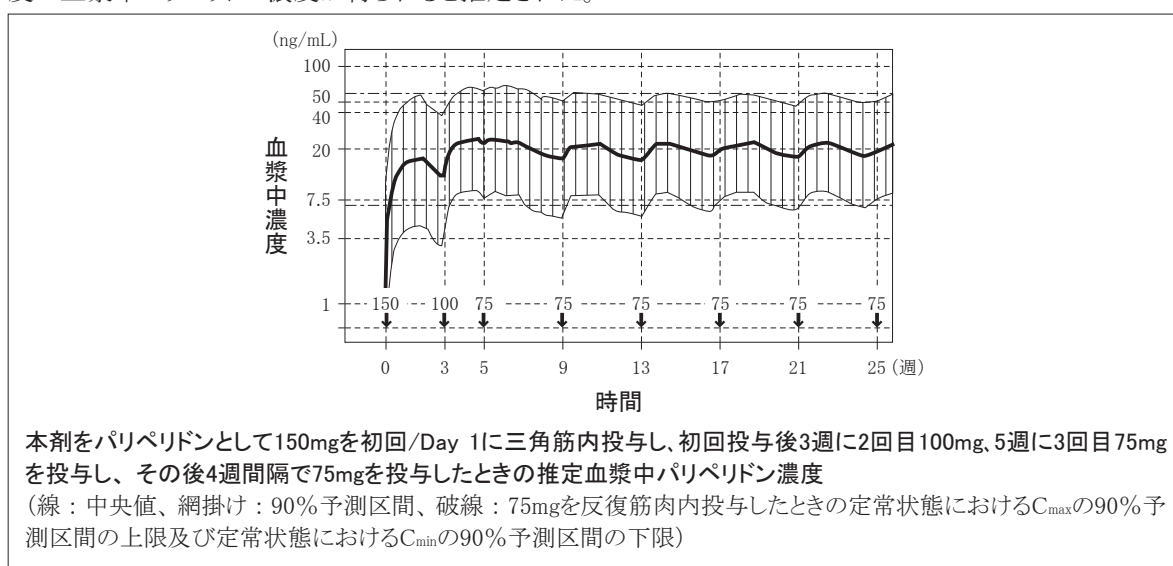
なお、以下に記載された投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

(1) 初回投与後、2回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

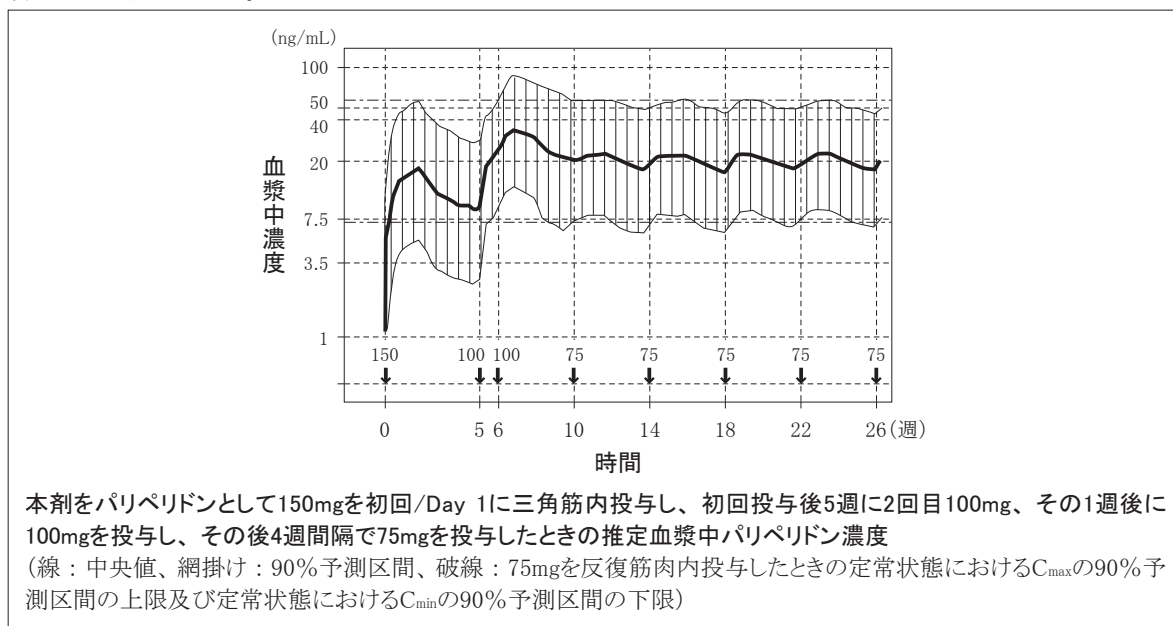
本剤をパリペリドンとして初回150mg投与後、その1週後に2回目100mgの投与ができず、投与間隔が空いた後に投与したときの血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に依じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

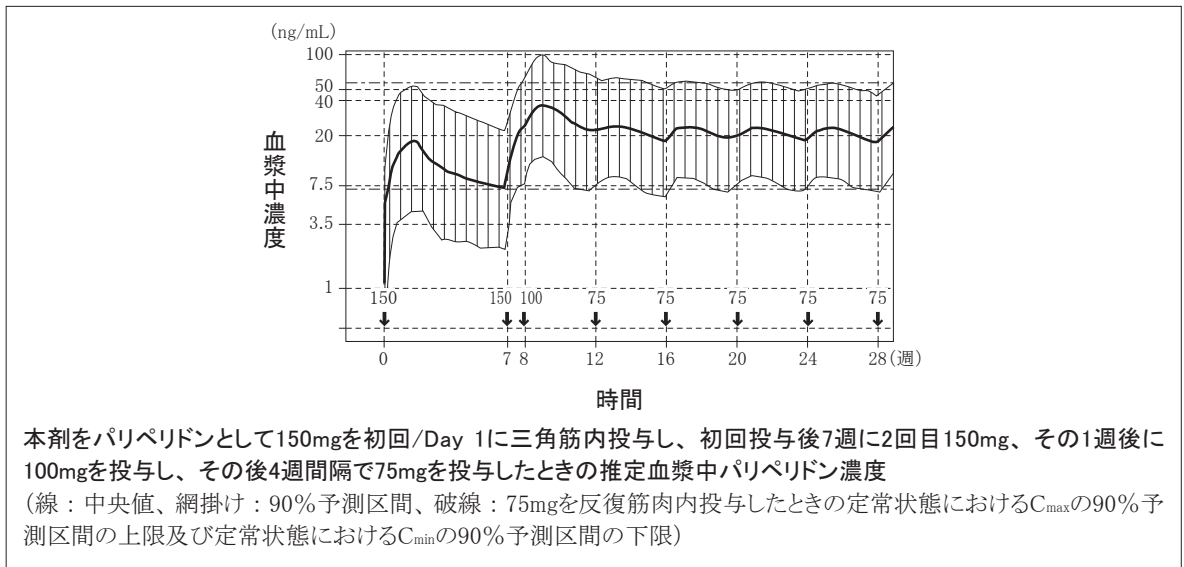
- ①初回投与後、4週未満(本シミュレーションでは3週)に2回目パリペリドンとして100mgを投与し、5週に3回目75mgを投与したとき、2回目の投与時期に関係なく、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



- ②初回投与後、4～7週(本シミュレーションでは5週)に2回目パリペリドンとして100mgを、その1週後に3回目100mgを投与したとき、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



- ③本剤をパリペリドンとして初回150mg投与後、7週時の推定血漿中パリペリドン濃度の中央値は7.5ng/mL未満であった。また、初回投与後、7週を超えて(本シミュレーションでは7週)2回目パリペリドンとして150mgを投与し、その1週後に3回目100mgを投与したとき、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



初回投与後2回目投与までの間隔が空いた場合、血漿中濃度が同程度に維持されると推定される投与方法

- ①初回150mg投与後4週未満間隔が空いた場合 ⇒ 2回目：100mg ⇒ 3回目：5週目に75mg(以降75mgを4週毎に投与)
- ②初回150mg投与後4～7週間隔が空いた場合 ⇒ 2回目：100mg ⇒ 3回目：2回目の1週後に100mg(以降75mgを4週毎に投与)
- ③初回150mg投与後7週を超えて間隔が空いた場合 ⇒ 2回目：150mg ⇒ 3回目：2回目の1週後に100mg(以降75mgを4週毎に投与)

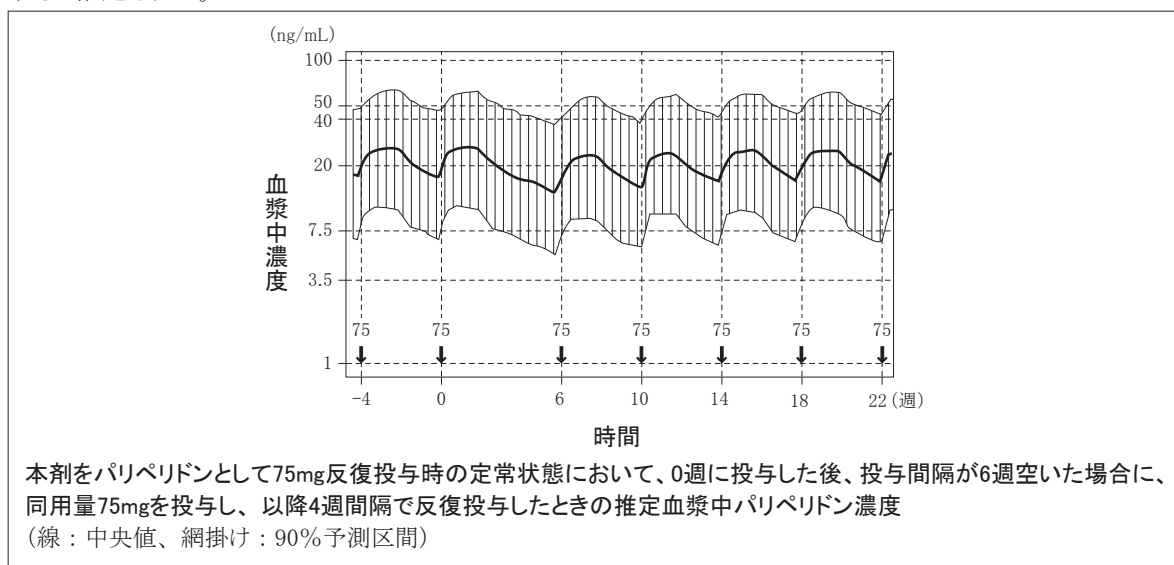
※本投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

(2) 定常状態到達後に投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

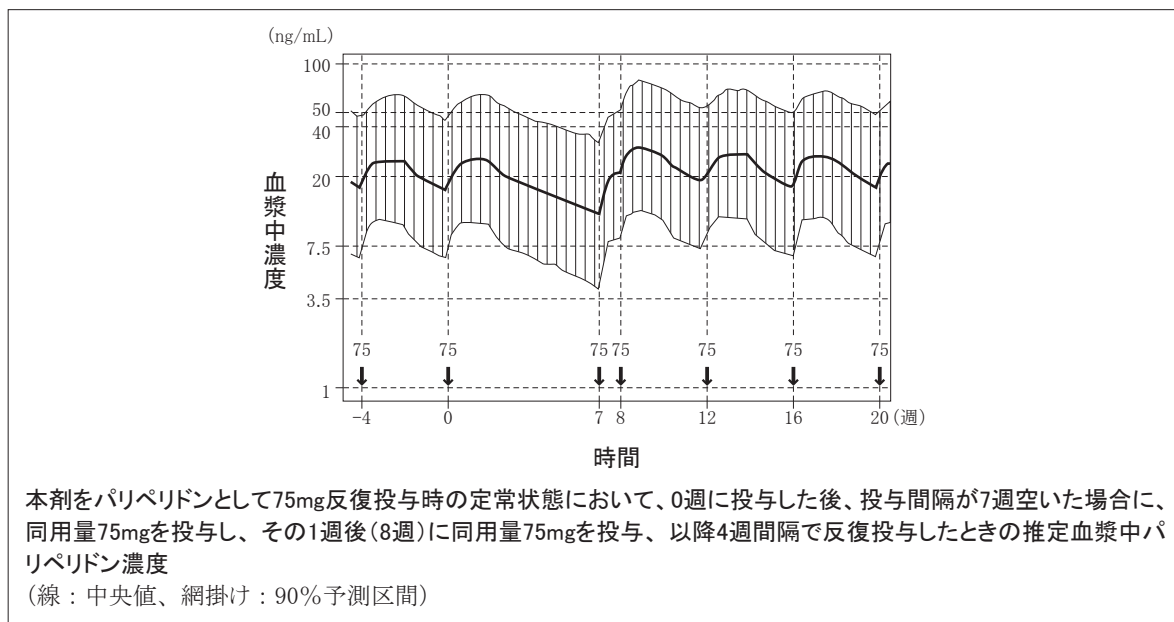
本剤を反復投与し血漿中パリペリドン濃度が定常状態に達しているときに、投与間隔が空いた後に投与した場合の血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした。

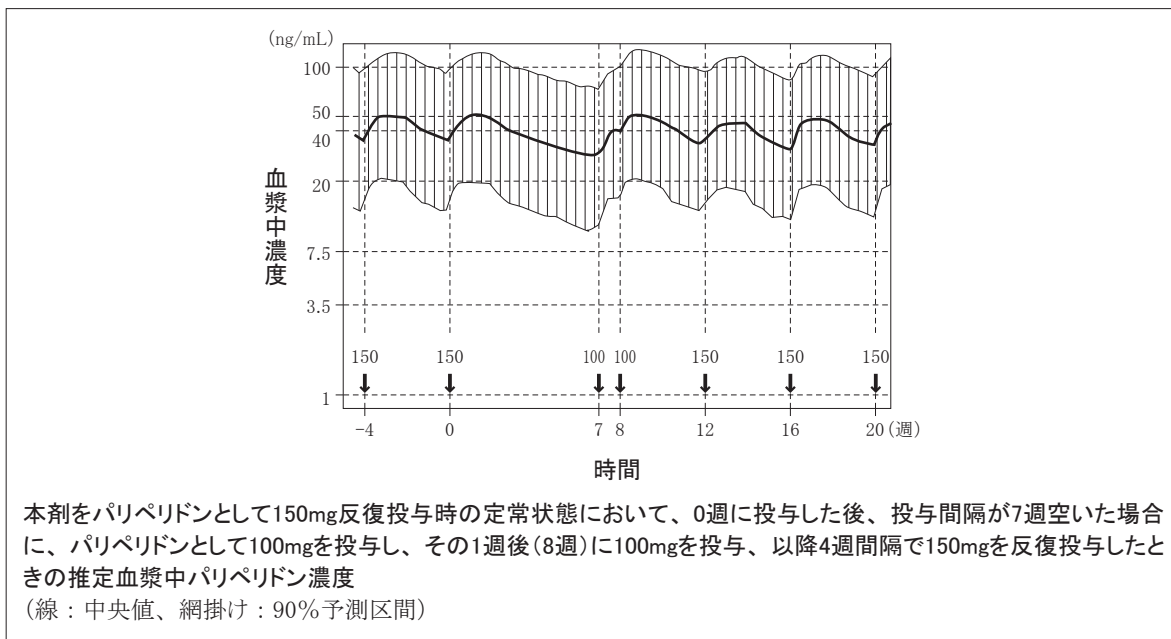
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」である。

- ① 定常状態到達後に投与間隔が4週を超えて6週以下空いた後(本シミュレーションでは6週)に、4週間隔で投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は、数週の間、若干低値に推移した後、定常状態と同程度に到達すると推定された。

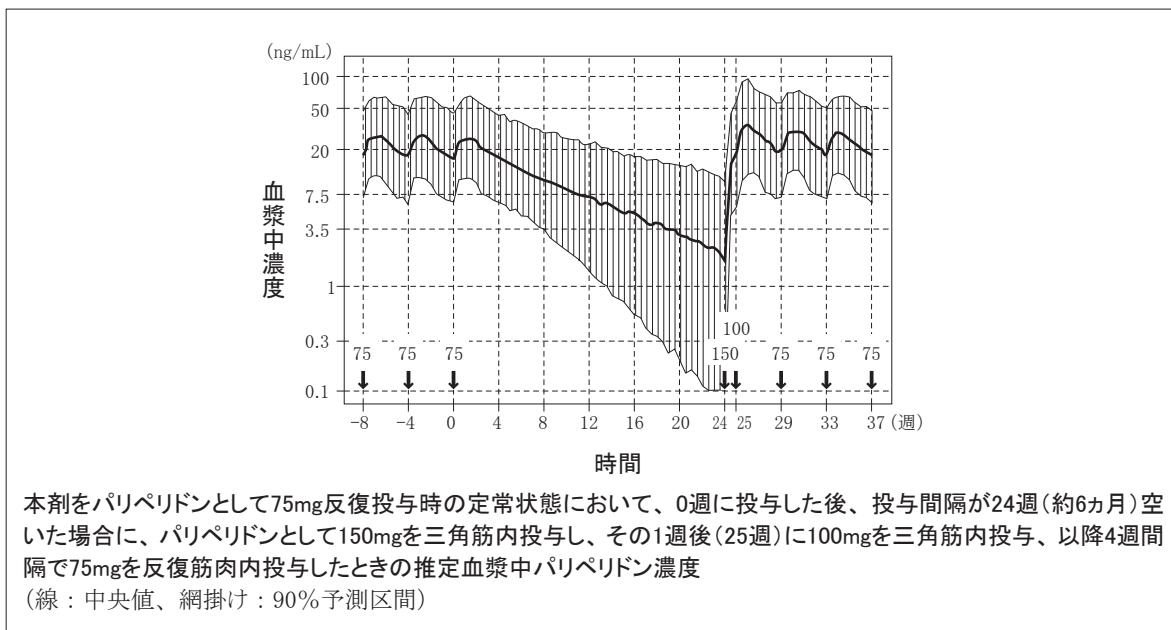


- ② 定常状態到達後に投与間隔が6週を超えて6か月以下空いた後(本シミュレーションでは7週)に同用量(ただし、150mgの場合は100mg)を1週間隔で2回投与したとき、4週後の次回投与までに定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。





③定常状態到達後に投与間隔が24週(約6ヵ月)空いた後に、本剤をパリペリドンとして150mgを投与し、その1週後に100mgを投与したとき、75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



定常状態到達後に投与間隔が空いたとき、血漿中濃度と同程度に維持されると推定される投与方法

①4週を超えて6週以下間隔が空いたとき：同用量で再開(以降同用量を4週毎に投与)

②6週を超えて6ヵ月以下間隔が空いたとき：

a)100mg以下の用量の場合：同用量で再開 ⇒ 1週後に同用量を投与(以降同用量を4週毎に投与)

b)150mgの場合：100mgで再開 ⇒ 1週後に100mgを投与(以降150mgを4週毎に投与)

③6ヵ月を超えて間隔が空いたとき：通常の用法及び用量どおり初回より再開

※本投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考：パリペリドン徐放錠の成績、外国人データ>

カルバマゼピン²²⁾

統合失調症又は双極 I 型障害患者64例にCYP3A4及びP-gp誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリペリドンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ37.5%及び36.6%減少した。

パロキセチン²³⁾

健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(3mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンの AUC_{∞} は16.48%増加した。

トリメプリーム²⁴⁾

健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメプリーム(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg単回投与)を併用したとき、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。

注)パリペリドン徐放錠の承認された効能又は効果は「統合失調症」であり、用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。」である。

併用により影響がある薬剤については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと。

(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¹⁹⁾

共変量解析の結果、クリアランスに対してはクレアチニンクリアランスが、分布容積に対してはBMI及び性別が影響することが示唆された。また、一次吸収過程に対しては性別、年齢、投与液量及び投与部位が、0次吸収過程により全身循環に入る画分に対しては性別、BMI、注射針の長さ、投与部位及び投与液量が統計学的に有意な共変量であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態成績の解析：該当資料なし

母集団薬物動態解析：吸収過程には0次吸収過程とラグタイム($ALAG_1$)の後に始まる一次吸収過程を仮定し、消失過程には一次消失過程を仮定した1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数¹⁹⁾

母集団薬物動態解析の結果、本剤を投与したときの血漿中パリペリドンのラグタイム(0次吸収)の後に始まる一次吸収速度定数($KA \times 10^3$)は $0.488h^{-1}$ と推定された。

(3) バイオアベイラビリティ

外国人患者に本剤をパリペリドンとして50mg臀部筋内単回投与したときの、パリペリドン速放性製剤1mg(注射液)臀部筋内投与時に対する血漿中パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティは、約100%であった²⁵⁾。

また、本剤をパリペリドンとして50mg単回投与したときの血漿中パリペリドンの AUC_{∞} 及び種々の用量で筋肉内へ単回投与したときの AUC_{∞} を用量50mgで規格化した値は、パリペリドン1mgを静脈内投与したときの AUC_{∞} の233ng·h/mL(平均値)を用量50mgで規格化した値11,650ng·h/mLと同程度であった。さらに、母集団薬物動態解析の結果、みかけのクリアランス(CL/F)は4.95L/hであり、パリペリドン1mgを静脈内投与したときのクリアランス(CL)の平均値4.99L/h(83.2mL/min)と近似していた¹⁹⁾。

以上の結果より、本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの絶対的バイオアベイラビリティは約100%であると考えられた。

注)パリペリドン速放性製剤(注射液)は国内外共に未承認である。(2023年9月時点)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

<参考：外国人データ>¹⁷⁾

外国人患者に本剤をパリペリドンとして25、50、100及び150mgの用量で三角筋内又は臀部筋内に単回投与したとき、みかけのクリアランス(CL/F)は4.37~5.36L/h(中央値)であった。

(6) 分布容積¹⁹⁾

母集団薬物動態解析の結果、本剤を投与したときの血漿中パリペリドンのみかけの分布容積は391Lと推定された。

(7) 血漿蛋白結合率²⁶⁾

ヒト血漿蛋白結合率：パリペリドン 73.2% (*in vitro*、平衡透析法、50～250ng/mL)。

3. 吸収

日本人患者に本剤をパリペリドンとして25、50及び150mgの用量で臀部筋肉内に単回投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与後11～18日 (t_{max} 、中央値)に C_{max} に達した。血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} は用量とともに増加した⁷⁾。

4. 分布

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で活性本体であるパリペリドンに加水分解され、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。

(1) 血液－脳関門通過性²⁷⁾

統合失調症患者16例にパリペリドン徐放錠3mg(6例)、9mg(4例)及び15mg(3例)を反復経口投与し、脳内におけるドパミン D_2 受容体占有率についてPET検査にて検討したところ、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。

注)パリペリドン徐放錠の承認された用法及び用量は「通常、成人にはパリペリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。」である。

<参考：ラット>²⁸⁾

雄Wistarラットに³H-パリペリドン0.02mg/kgを単回皮下投与したとき、セロトニン5-HT_{2A}受容体及びドパミン D_2 受容体が乏しい部位である小脳におけるパリペリドンの C_{max} は0.749ng/gであったが、これらの受容体に富んだ前頭葉及び線条体における C_{max} はそれぞれ2.50、2.69ng/gと高かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：リスペリドン製剤、ラット>²⁹⁾

妊娠ラット(妊娠18日目)に¹⁴C-リスペリドンを1.25mg/kgの用量で単回経口投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の移行率は、いずれも投与放射能の1%未満であった。したがって、パリペリドンを含むリスペリドン由来化合物はわずかであるものの胎児に移行すると推察された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：リスペリドン、外国人データ>³⁰⁾

21歳の双極性障害女性患者^{注)}が出産後に症状が悪化したためリスペリドン製剤の経口投与を開始した。リスペリドン製剤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パリ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パリペリドンの各々が検出された。AUC₀₋₂₄での乳汁/血漿比は、リスペリドンで0.42、パリペリドンでは0.24であった。

注)経口リスペリドン製剤の承認された効能又は効果は「統合失調症」「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」である。

(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

<参考：ラット>³¹⁾

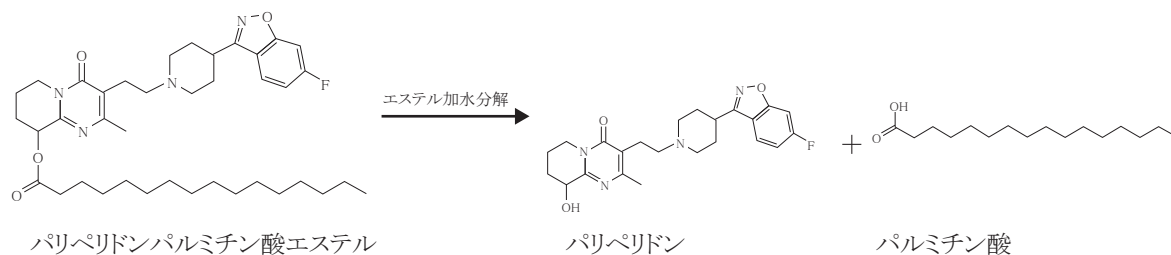
放射性標識したパリペリドンパルミチン酸エステル(¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-³H-パルミチン酸エステルの混合物)をラットに筋肉内投与し、投与部位筋肉内の分布を検討したところ、プロドラッグであるパリペリドンパルミチン酸エステルが筋肉内でパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解されること、並びにパルミチン酸及びその代謝物がパリペリドンに比べ投与部位周辺に長く留まることが示唆された。また、組織内¹⁴C濃度は腸内容物、尿及び唾液腺で高く、¹⁴C-パリペリドン経口投与時の組織分布と同様の傾向を示した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

パリペリドンパルミチン酸エステル：

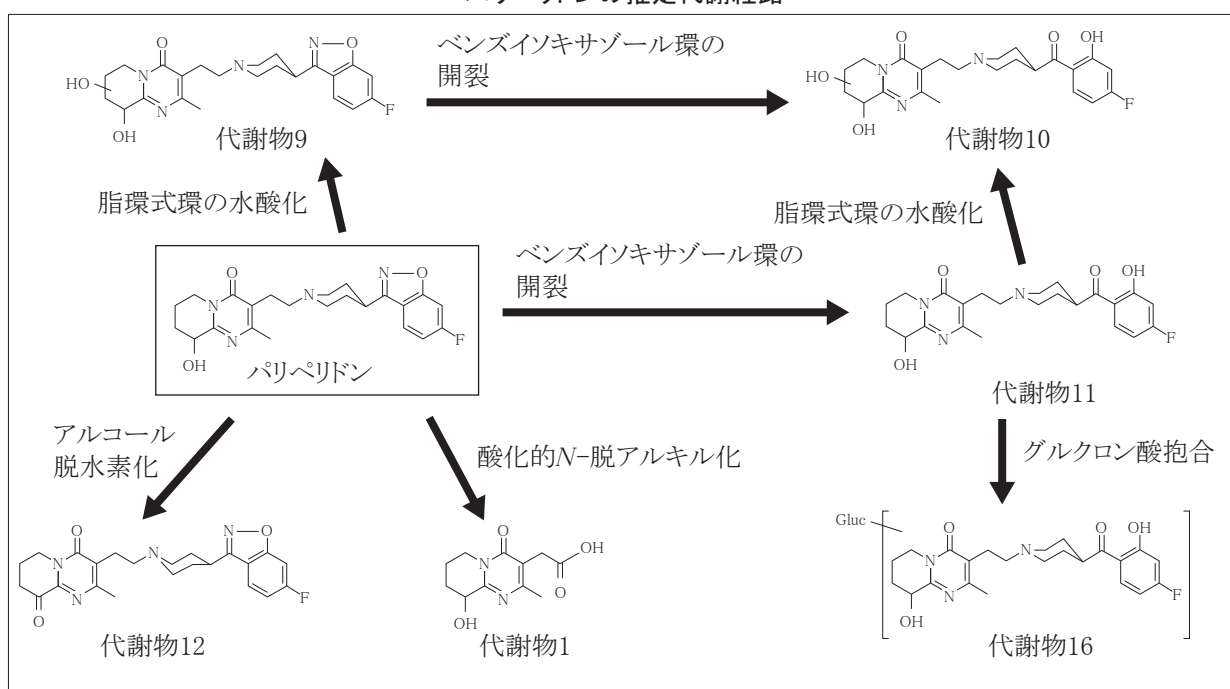
主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される³²⁾。



パリペリドン：

パリペリドンの主要な推定代謝経路は、酸化的N-脱アルキル化、脂環式環の水酸化、9-ヒドロキシ基のアルコール脱水素化及びベンズイソキサゾール環の開裂であった。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、パリペリドンの代謝にはCYP2D6及びCYP3A4が関与していることが示唆されたが、肝での代謝率は低いと推定された^{33),34)}。

パリペリドンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

活性本体であるパリペリドンはCYP3A4及びCYP2D6でわずかに代謝される³⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

パリペリドンがパリペリドンパルミチン酸エステルの活性本体である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII 1.血中濃度の推移・測定法」を参照。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考：経口パリペリドン製剤、外国人データ>³⁵⁾

健康成人に¹⁴C-パリペリドン1mg経口服液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59%であった。

注)パリペリドン経口服液剤は国内外共に未承認である。(2023年9月時点)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

<パリペリドン、*in vitro*>³⁶⁾

ヒト結腸癌由来Caco-2細胞単層膜を用いた*in vitro*試験において、パリペリドンは高い細胞膜透過性を示したことから、ヒトにおいてもパリペリドンの消化管吸収は良好であると考えられた。

また、パリペリドンはP-gpの基質であるが、P-gpの阻害能は弱いことが示唆された。

(併用薬の影響については「VII. 1. (5) 食事・併用薬の影響」の項(P.25)参照。)

8. 透析等による除去率

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、パリペリドン及びビスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 中等度から重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分未満)[9.2.1、16.6.1参照]

(解説)

- 2.1 本剤の有する中枢神経抑制作用により、昏睡状態を悪化させる可能性があるため、昏睡状態の患者においては、本剤を投与しないこととした。
- 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、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン1mg/kg(経口投与)以上で麻酔時間の延長が認められた³⁷⁾。全身麻酔等の強い中枢神経抑制状態にある患者においては、本剤を投与しないこととした。
- 2.3 「相互作用」の項(P.33)参照。
- 2.4 本剤の成分、パリペリドン及びビス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。
- 2.5 中等度及び重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス(以下、CL_{cr})30mL/分以上50mL/分未満の患者及び30mL/分未満の患者)において本剤の曝露量が過剰となり、副作用が増強されるおそれがあるため、これらの患者には本剤を投与しないこととした。(「用法及び用量に関連する注意」の項(P.6)参照。)

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 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤である。そのため、本剤は、急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると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。[7.5、11.、13.参照]
- 8.2 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
- 8.3 症状の急激な悪化等により経口抗精神病薬等を併用する場合は、漫然と併用しないこと。
- 8.4 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
- 8.5 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に注意すること。
- 8.6 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 8.7 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。[8.9、9.1.6、11.1.9参照]

- 8.8 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。[8.9、11.1.10参照]
- 8.9 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.7及び8.8の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。[8.7、8.8、9.1.6、11.1.9、11.1.10参照]

(解説)

- 8.1 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であり、一度投与すると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、あらかじめ患者の身体状態を確認した上で投与の必要性を十分に検討し、副作用発現時の処置、過量投与等についても十分留意すること。
- 8.2 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、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こと。
- 8.3 症状の急激な悪化等により、一時的に経口抗精神病薬等を併用することが考えられるが、その場合でも、症状を十分に観察し、漫然と併用しないこと。
- 8.4 本剤は 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、注意喚起している。
- 8.5 本剤が中枢神経抑制作用を有することから注意喚起した。自動車運転能力に与える経ロ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、経ロ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)の低下が認められている³⁸⁾。
- 8.6 パリペリドンの親化合物である経ロ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、注意喚起した。
- 8.7、8.9 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者に対しては、慎重に投与する必要があるが、糖尿病の危険因子の有無にかかわらず、本剤を投与する際には糖尿病の自覚症状(口渇、多飲、頻尿等)や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する可能性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。(「重大な副作用と初期症状」の項(P.34)参照。)
- 8.8、8.9 非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されている。本剤を投与する際には、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する可能性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。(「重大な副作用と初期症状」の項(P.34)参照。)

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
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。[8.7、8.9、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 本剤は α 交感神経遮断作用を有しており、血圧降下が発現する可能性がある。
- 9.1.2 抗精神病薬の投与で、QT延長等の心電図異常があらわれることがある。このような心電図変化には、抗精神病薬のもつキニジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与している。不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者では、QT延長が起こりやすくなる可能性がある。
- 9.1.3 本剤の有するドパミン拮抗作用により、悪性症候群が起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 動物試験においてパリペリドンの親化合物である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³⁹⁾。しかし、統合失調症患者の自殺は動機が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。パリペリドンの親化合物である、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、同種同効薬の自殺に関する記載状況を考慮の上、安全性確保措置として注意喚起した。
本剤における承認時までの国内臨床試験では、自殺関連事象として、自殺念慮及び自殺既遂が報告された。(「副作用頻度一覧表等」の項(P.39)参照。)
- 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、糖尿病の合併症又は既往歴、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖又は肥満等の糖尿病の危険因子を有していた。これらの患者には、血糖値の測定等の観察を十分に行うなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意とその理由」(P.29)及び「重大な副作用と初期症状」(P.34)の項参照。)
- 9.1.7 脱水及び栄養不良状態等を伴う身体的疲弊状態は、悪性症候群発症の危険因子であると考えられている。
- 9.1.8 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。本剤の投与前及び投与中は、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を確認すること。(「重大な副作用と初期症状」の項(P.34)参照。)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度から重度の腎機能障害患者

クレアチニン・クリアランス50mL/分未満の腎機能障害患者には投与しないこと。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[2.5参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

(解説)

- 9.2.1 「禁忌内容とその理由」の項(P.29)参照
- 9.2.2 「用法及び用量に関連する注意」の項(P.6)参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5参照]

(解説)

- 9.3 本剤の肝代謝酵素による代謝はわずかであるが、国内臨床試験において肝機能異常等の副作用が報告さ

れていることから注意喚起した。「副作用頻度一覧表等」の項(P.39)参照。)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解説)

9.5 動物試験(ラット、ウサギ)では本剤による生殖能に対する影響、胎児毒性及び催奇形性は認められていない⁴⁰⁾が、臨床使用において国内外ともに妊婦における使用経験が少なく安全性は確立していない。なお、パリペリドンの親化合物である経ロリスペリドン製剤又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との報告がある⁴¹⁾。

●文献報告(参考:リスペリドン、外国人データ)⁴²⁾

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている³⁰⁾。

(解説)

9.6 動物実験及び外国人患者における経ロリスペリドン製剤(パリペリドンの親化合物)の投与によりパリペリドンの乳汁への移行が認められているため、授乳中の婦人に投与する場合には、本剤投与による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。

●乳汁への移行(参考:リスペリドン、外国人データ)³⁰⁾

21歳の双極性障害女性患者^{注)}が出産後に症状が悪化したため入院した時に授乳を中止し、経ロリスペリドン製剤の投与を開始した。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パリ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パリペリドンの各々が検出された。AUC₀₋₂₄での乳汁/血漿比は、リスペリドンで0.42、パリペリドンでは0.24であった。

注)経ロリスペリドン製剤の承認された効能又は効果は「統合失調症」「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 本剤は、国内において小児等に対する使用経験がなく、安全性が確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。
[7.2、16.6.4参照]

(解説)

9.8 高齢者では、一般的に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ので、慎重に投与すること。

<パリペリドン徐放錠、外国人データ>²¹⁾

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与

したとき、健康成人と比較して、健康高齢者ではC_{max}及びAUCがそれぞれ9～20%及び24～34%増加した。

注)パリペリドン徐放錠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。

7. 相互作用

(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>

本剤は 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ある(アドレナリン反転)。なお、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(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)。また、2023年10月には抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づく評価及び専門委員の意見聴取の結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意と改訂した。

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。本剤が血中から消失するまでの時間を考慮し、体内から消失するまでクロザピンを投与しない旨を注意喚起している。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン ²²⁾ [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
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、相互に作用を増強する可能性がある。

<ドパミン作動薬>

ドパミン作動薬は本剤の作用と拮抗するため、併用により相互に作用を減弱する可能性がある。

<降圧薬>

本剤は 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>

アルコール及び本剤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。

<カルバマゼピン>

カルバマゼピンは(CYP3A4を含む)代謝酵素誘導及びP-gp誘導作用を有するとされている。カルバマゼピンとの併用により、本剤の代謝や排泄が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

統合失調症又は双極型障害患者64例にカルバマゼピン(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリペリドンの $C_{max, ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ37.5%及び36.6%減少した²²⁾。

注)パリペリドン徐放錠の承認された効能又は効果は「統合失調症」である。

<QT延長を起こすことが知られている薬剤>

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。QT延長を起こすことが知られている薬剤との併用によりQT延長が増強する可能性がある。[9.1.2参照]

<アドレナリン含有歯科麻酔剤>

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可能性がある。

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(頻度不明)

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。

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

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

11.1.5 肝機能障害(1.8%)、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の発症に注意すること。
- 11.1.7 **不整脈**
不整脈(0.2%)、心房細動(0.2%)、心室性期外収縮(0.6%)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(0.4%)、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。[8.7、8.9、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。[8.8、8.9参照]
- 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、過去に経口パリペリドン又は経ロ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、致死性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(プロモクリプチン、アマンタジン等)の投与も有効である。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、海外臨床試験において、本剤が投与された3,817例中1例に悪性症候群が報告された。
なお、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において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・アトロ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替えが行われる。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている。
- 11.1.3 麻痺性イレウスとは、腸管に器質的閉塞がないにもかかわらず腸管内容物の停滞による逆流を生じる病態であり、主症状として、悪心・嘔吐、便秘、腹痛、腹部膨満等がある。
この原因として、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。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において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、薬剤が原因の場合には投与の中止を考慮する。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている⁴³⁾。

- 11.1.5 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(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上昇等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。
本剤における承認時までの国内臨床試験で、肝機能異常が9例報告された。
- 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(CPK)、AST(GOT)、ALT(GPT)、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の併発が多く認められる。したがって、横紋筋融解症の前駆症状と考えられる全身倦怠感、筋肉痛の出現が認められた場合には直ちに被疑薬の投与を中止し、CK(CPK)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。急性腎不全例では必要に応じて血液透析も考慮する。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている。
- 11.1.7 本剤における承認時までの国内臨床試験で、不整脈が1例、心房細動が1例、心室性期外収縮が3例報告された。
- 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である。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。
<参考：経ロリスペリドン製剤における検討>
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、経ロ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。いずれも経ロ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、経ロ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、経ロ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注意喚起している。
- 11.1.9 発現機序は不明だが、機序の一つとして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⁴⁴⁾。
本剤における承認時までの国内臨床試験で、高血糖が2例報告された。
- 11.1.10 発現機序は不明だが、非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されている。
正常ならば、体は約70~110mg/dLの範囲内に血糖値を維持するが、血糖値の低下により、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の症状があらわれる⁴⁵⁾。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドン徐放錠の国内臨床試験において、1例報告された。
- 11.1.11 定型及び非定型の抗精神病薬において、無顆粒球症、白血球減少が報告されている。初期症状として、発熱、咽頭痛、全身倦怠等があらわれることがある。これらの症状の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤を中止するなど適切な処置を行う。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドン徐放錠の国内臨床試験において、白血球減少が1例報告された。
- 11.1.12 定型及び非定型の抗精神病薬において、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている。
- 11.1.13 α 交感神経遮断作用を有する本剤を含む薬剤は、持続性勃起を発現することが報告されている。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている。
- 11.1.14 国内及び海外の市販後において、経ロパリペリドン製剤又は経ロ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が認められた症例が報告されている。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はないが、リスペリドン製剤においても発現例が報告されている。

(3) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、膣感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加、ヘモグロビン減少	貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症	季節性アレルギー
内分泌障害	高プロラクチン血症 (27.6%)			
代謝及び栄養障害		食欲減退、トリグリセリド増加	多飲症、高脂血症、糖尿病、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加
精神障害	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自殺既遂、抑うつ気分、幻覚、初期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図、睡眠時遊行症
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害、振戦、頭痛、ジストニー	痙攣、パーキンソニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻、鎮静、運動緩慢、構語障害、構音障害、頭部動揺	失神、パーキンソン歩行、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害(舌の麻痺等)
眼障害			眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい	耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害			徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	洞性徐脈、頻脈、洞性不整脈、房室ブロック、心電図異常、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加
血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齧歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害		ALT増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、AST増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格硬直	関節痛、筋痙攣、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頸
腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿	
生殖系及び乳房障害			不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性機能不全、勃起不全	女性化乳房、乳房分泌、乳房痛、前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛、注射部位硬結	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒症、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	口渇、無力症、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、易刺激性、不快感、末梢性浮腫

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査		体重増加、体重減少	CK増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加	血中尿酸増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリゲン陽性
傷害、中毒及び処置合併症				転倒

(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発現することがあり、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ーパミンにより抑制的に調節されているが、D₂受容体遮断作用を有する抗精神病薬は、プロラクチン抑制系を解除するため、プロラクチンが遊離し、高プロラクチン血症を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。これらの症状があらわれた場合には、原因薬剤の減量又は他剤への変更やプロモクリプチンの投与を行う。本剤における承認時までの国内臨床試験では、プロラクチン関連の副作用として、血中プロラクチン増加132例(26.8%)、高プロラクチン血症4例(0.8%)、無月経4例(0.8%)、不規則月経4例(0.8%)、乳汁漏出症3例(0.6%)、射精障害1例(0.2%)、性機能不全1例(0.2%)、乳汁分泌障害1例(0.2%)、勃起不全1例(0.2%)等が報告された。国内長期投与試験において、プロラクチン関連の有害事象が66例(32.8%)に認められた。発現割合は女性(41.2%)の方が男性(25.0%)より高い傾向を示した。発現した事象のほとんどが血中プロラクチン増加であり、いずれの事象も軽度又は中等度で、重篤なものはなく、投与中止に至ったものもなかった。本剤との因果関係は多くが否定されなかった。転帰は、過半数の事象で未回復であった。血中プロラクチン濃度を経時的に測定した結果、ベースライン時の血中プロラクチンの平均値は、男女ともに臨床検査の基準値の上限(男性：13.69ng/mL、閉経前の女性：29.32ng/mL、閉経後の女性：15.39ng/mL)を上回っていた(男性27.018ng/mL、女性65.504ng/mL)。プロラクチンの平均値は、ベースライン時から最終評価時にかけて、男女ともに上昇し、最終評価時のベースラインからの平均変化量は、男性で2.731ng/mL、女性で15.644ng/mLであり、男性よりも女性で大きく上昇がみられた。

<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、抗精神病薬のドー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ーパミン受容体の遮断作用及びドー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。国内長期投与試験において、錐体外路障害関連の有害事象が37例(18.4%)に認められた。主な事象はアカシジア、振戦等であった。1例に発現した高度の姿勢反射障害及び振戦以外は、いずれも軽度又は中等度で、重篤なものもなかった。アカシジアが発現した2例及び姿勢反射障害が発現した1例で本剤の投与が中止された。本剤との因果関係は多くが否定されなかった。転帰の多くが回復又は軽快であった。観察期中、抗パーキンソン薬が投与された被験者は35.8%であった。

<心臓障害>

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。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。

国内長期投与試験において、不整脈に関連する有害事象が6例(3%)に認められた。その内訳は、心室性期外収縮が3例、不整脈、徐脈、右脚ブロック、上室性期外収縮及び心電図QT延長が各1例であった。いずれの事象も軽度又は中等度で非重篤と判定された。心電図QT延長が発現した1例は本剤の投与が中止された。本剤との因果関係は心室性期外収縮の1例以外は否定されなかった。各事象の転帰は、いずれも回復であった。なお、不整脈については、「重大な副作用と初期症状」の項(P.34)参照。

<胃腸障害>

便秘、悪心、嘔吐等の消化器系副作用は、一般的に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。

<腎及び尿路障害>

一般的に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。

<その他>

●**体重増加**：作用機序は不明だが、本剤の5-HT_{2A}受容体遮断作用とH₁受容体遮断作用による可能性が示唆されている⁴⁶⁾。

国内長期投与試験において、体重増加の有害事象が18例(9.0%)に認められた。重症度は17例が軽度、1例が中等度であった。観察期終了時の体重、ウエスト周囲径及びBMIのベースラインからの変化量(平均値±S.D.)は、それぞれ0.74±5.372kg、0.30±6.924cm及び0.27±2.040kg/m²であり、体重に関連する大きな変化は認められなかった。

●**口渇**：一般的に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。

●**注射部位反応**：国内長期投与試験において、注射部位反応のうち発赤、腫脹及び硬結を認めた被験者は観察期を通じて6.0%以下であり、そのほとんどが軽度と判定された。また、Day 1に疼痛を認めた被験者は13.4%であったが、その割合は投与回数とともに減少し、Day 148以降は5.0%以下となった。VASの平均値は、Day 1に30.2mmであったが、Day 8には25.5mmへ低下し、以後は観察期を通じてほぼ一定であった(平均値の範囲：20.7~25.5mm)。三角筋内投与と臀部筋内投与のVASの平均値を比較した結果、観察期を通じて三角筋内投与(23.6~30.2mm)の方が臀部筋内投与(13.3~20.0mm)よりVASスコアが高い傾向にあった。

◆副作用頻度一覧表等

承認時までの国内探索的試験、国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例492例(日本人410例を含む)中353例(71.7%)に副作用が認められた。その主なものは、高プロラクチン血症136例(27.6%)、注射部位疼痛72例(14.6%)、注射部位硬結52例(10.6%)、不眠症32例(6.5%)、精神症状31例(6.3%)、アカシジア27例(5.5%)であった。

副作用の種類	発現症例数(発現率)	副作用の種類	発現症例数(発現率)
解析対象症例数	492例		
副作用発現症例数	353例		
副作用発現症例率	71.7%		
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	敵意	1 (0.2)
麦粒腫	1 (0.2)	心気症	1 (0.2)
鼻咽頭炎	1 (0.2)	初期不眠症	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.4)	連合弛緩	1 (0.2)
肝新生物	1 (0.2)	被害妄想	1 (0.2)
脂肪腫	1 (0.2)	落ち着きのなさ	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.2)	身体妄想	1 (0.2)
過敏症	1 (0.2)	精神状態変化	1 (0.2)
内分泌障害	4 (0.8)	異常行動	1 (0.2)
高プロラクチン血症	4 (0.8)	神経系障害	91 (18.5)
代謝および栄養障害	16 (3.3)	アカシジア	25 (5.1)
食欲減退	6 (1.2)	錐体外路障害	21 (4.3)
多飲症	3 (0.6)	振戦	14 (2.8)
高血糖	2 (0.4)	頭痛	8 (1.6)
高脂血症	2 (0.4)	よだれ	7 (1.4)
糖尿病	1 (0.2)	ジストニー	6 (1.2)
拒食	1 (0.2)	痙攣	3 (0.6)
痛風	1 (0.2)	パーキンソニズム	3 (0.6)
高尿酸血症	1 (0.2)	傾眠	3 (0.6)
食欲亢進	1 (0.2)	浮動性めまい	2 (0.4)
精神障害	91 (18.5)	体位性めまい	2 (0.4)
不眠症	32 (6.5)	ジスキネジア	2 (0.4)
精神症状	29 (5.9)	感覚鈍麻	2 (0.4)
不安	10 (2.0)	鎮静	2 (0.4)
統合失調症	6 (1.2)	下肢静止不能症候群	2 (0.4)
攻撃性	4 (0.8)	運動緩慢	1 (0.2)
幻聴	4 (0.8)	遅延睡眠期	1 (0.2)
妄想	3 (0.6)	構語障害	1 (0.2)
自殺念慮	2 (0.4)	構音障害	1 (0.2)
精神病性障害	2 (0.4)	過眠症	1 (0.2)
激越	1 (0.2)	片頭痛	1 (0.2)
怒り	1 (0.2)	認知障害	1 (0.2)
カタトニー	1 (0.2)	頭部動揺	1 (0.2)
自殺既遂	1 (0.2)	姿勢反射障害	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.2)	眼障害	5 (1.0)
幻覚	1 (0.2)	眼球回転発作	2 (0.4)
		アレルギー性結膜炎	1 (0.2)

副作用の種類	発現症例数(発現率)		副作用の種類	発現症例数(発現率)	
複視	1	(0.2)	乳汁漏出症	3	(0.6)
霧視	1	(0.2)	良性前立腺肥大症	1	(0.2)
耳および迷路障害	2	(0.4)	月経困難症	1	(0.2)
回転性めまい	1	(0.2)	射精障害	1	(0.2)
突発難聴	1	(0.2)	性機能不全	1	(0.2)
心臓障害	10	(2.0)	乳汁分泌障害	1	(0.2)
心室性期外収縮	3	(0.6)	勃起不全	1	(0.2)
徐脈	2	(0.4)	一般・全身障害および投与部位の状態	116	(23.6)
上室性期外収縮	2	(0.4)	注射部位疼痛	72	(14.6)
不整脈	1	(0.2)	注射部位硬結	52	(10.6)
心房細動	1	(0.2)	注射部位腫脹	17	(3.5)
右脚ブロック	1	(0.2)	注射部位紅斑	16	(3.3)
動悸	1	(0.2)	注射部位熱感	7	(1.4)
洞性頻脈	1	(0.2)	注射部位そう痒感	4	(0.8)
血管障害	3	(0.6)	倦怠感	4	(0.8)
起立性低血圧	2	(0.4)	疲労	2	(0.4)
高血圧	1	(0.2)	注射部位炎症	2	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(0.6)	発熱	2	(0.4)
窒息	1	(0.2)	胸部不快感	1	(0.2)
誤嚥	1	(0.2)	注射部位知覚消失	1	(0.2)
咳嗽	1	(0.2)	注射部位血腫	1	(0.2)
鼻漏	1	(0.2)	腫瘍	1	(0.2)
口腔咽頭痛	1	(0.2)	浮腫	1	(0.2)
胃腸障害	46	(9.3)	臨床検査	182	(37.0)
便秘	20	(4.1)	血中プロラクチン増加	132	(26.8)
悪心	8	(1.6)	体重増加	23	(4.7)
下痢	5	(1.0)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8	(1.6)
嘔吐	4	(0.8)	体重減少	7	(1.4)
腹部不快感	3	(0.6)	白血球数増加	7	(1.4)
嚥下障害	3	(0.6)	血中トリグリセリド増加	5	(1.0)
上腹部痛	2	(0.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.0)
口内乾燥	2	(0.4)	尿中血陽性	5	(1.0)
腹痛	1	(0.2)	血中ブドウ糖増加	4	(0.8)
便意切迫	1	(0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.6)
胃炎	1	(0.2)	血中ビリルビン増加	3	(0.6)
歯肉炎	1	(0.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.6)
歯痛	1	(0.2)	血圧低下	3	(0.6)
消化管運動障害	1	(0.2)	血圧上昇	3	(0.6)
肝胆道系障害	9	(1.8)	血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.6)
肝機能異常	9	(1.8)	血中コレステロール増加	2	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	12	(2.4)	心電図QT延長	2	(0.4)
発疹	4	(0.8)	好酸球数増加	2	(0.4)
湿疹	3	(0.6)	肝機能検査異常	2	(0.4)
そう痒症	3	(0.6)	低比重リポ蛋白増加	2	(0.4)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.4)	尿中蛋白陽性	2	(0.4)
ざ瘡	1	(0.2)	血中クロール減少	1	(0.2)
紅色汗疹	1	(0.2)	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	11	(2.2)	血中ナトリウム減少	1	(0.2)
筋固縮	3	(0.6)	血中トリグリセリド減少	1	(0.2)
筋骨格痛	2	(0.4)	心電図ST部分下降	1	(0.2)
四肢痛	2	(0.4)	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)
背部痛	1	(0.2)	グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)
頸部痛	1	(0.2)	ヘモグロビン減少	1	(0.2)
変形性関節症	1	(0.2)	リンパ球数減少	1	(0.2)
筋骨格硬直	1	(0.2)	好中球数増加	1	(0.2)
腎および尿路障害	11	(2.2)	心電図異常T波	1	(0.2)
排尿困難	3	(0.6)	リンパ球百分率減少	1	(0.2)
神経因性膀胱	2	(0.4)	ウエスト周囲径増加	1	(0.2)
頻尿	2	(0.4)	尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.2)
尿失禁	2	(0.4)	傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)
尿閉	1	(0.2)	口唇損傷	1	(0.2)
腎機能障害	1	(0.2)			
生殖系および乳房障害	14	(2.8)			
無月経	4	(0.8)			
不規則月経	4	(0.8)			

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

13.1 徴候、症状

過量投与により起こる可能性がある徴候、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。また、経ロパリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。[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)

<過量投与時の処置>

過量投与後発現した症状に対する処置を検討する際、また症状の回復を評価する際には、本剤が持効性製剤であることを考慮すること。

その他、必要に応じて下記の処置も考慮すること⁴⁷⁾。

- ・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こと。抗不整脈療法を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、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が発現した場合は、輸液又は交感神経興奮剤(ただし、パリペリドンによる 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こと。
- ・重篤な錐体外路症状が発現した場合には、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

14.1 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 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。投与直前に十分振盪し、確実に懸濁させること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血中濃度が得られないおそれがある。]

三角筋内へ投与時	体重90kg未満の場合：23G、針の長さ1インチ(25mm) 体重90kg以上の場合：22G、針の長さ1½インチ(38mm)
臀部筋内へ投与時	22G、針の長さ1½インチ(38mm)

14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋内のみ投与し、他の筋肉内、皮下に投与しないこと。また、静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 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。

14.2.4 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。

14.2.5 注射部位をもまないように患者に指示すること。

14.2.6 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(解説)

本剤の取扱いについては、XIII.備考「取扱い方法」を参照のこと。

14.2.1 投与部位又は体重により、適切な注射針の種類が異なる。表に従い適切な注射針を選択すること。

海外第I相及び第III相試験の探索的な検討で、三角筋内投与の方が臀部筋内投与に比べて速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させることが示唆された。そのため、導入レジメンにおける投与部位として三角筋内投与が選択された。

また、国際共同臨床試験及び国内長期投与試験において、3回目投与以降の血漿中パリペリドンのトラフ濃度を臀部筋内投与例と三角筋内投与例と比較した結果、投与部位間で大きな差異はみられなかった。

母集団薬物動態モデルを用いてシミュレーションを実施し、注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討した結果、体重が90kg以上の被験者に1½インチ(38mm)注射針を用いて本剤を三

角筋投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は、体重90kg未満の被験者に1インチ(25mm)注射針を用いて三角筋投与したときと同程度であることが示唆された。また、本剤を体重に基づく注射針を用いて三角筋投与したとき、臀部筋投与と比較して投与初期の推定血漿中パリペリドン濃度がより高値に推移することが示唆された¹⁹⁾。以上より、三角筋内投与で患者の体重に影響されず、速やかに治療域の血漿中パリペリドン濃度を得るために設定した。

14.2.2 本剤を静脈内投与した際の全身的影響を検討した試験は実施されていない。静脈内に投与された場合、血中濃度の急激な上昇が認められる可能性がある。また、本剤は懸濁剤であるため、静脈内に投与しないようにすること。また、三角筋又は臀部筋以外の筋肉、並びに皮下への投与も行わないようにすること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された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、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.1.3 α_1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。

(解説)

15.1.1 突然死は発症24時間以内の予測し得ない内因性死亡である。因果関係は明らかではないものの市販後に突然死の発現例が報告されたため、「その他の注意」の項に記載している。

15.1.2 米国FDAは、非定型抗精神病薬オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピンについて、高齢の認知症患者における行動障害を対象とした17のプラセボ対照比較試験の5,106例を解析した結果、非定型抗精神病薬における死亡率がプラセボと比較して1.6~1.7倍高いと結論づけた。死因は様々だったが、主に心臓障害(心不全、突然死等)、感染症(肺炎)等であった。この結果、FDAは、非定型抗精神病薬に対して、高齢の認知症患者に非定型抗精神病薬を使用した場合、死亡率が高くなるリスクと、高齢の認知症患者の行動障害に対してこれらの薬剤が適応外であることを添付文書に警告として記載するよう求めた。

この対応を受け、国内においても該当企業が検討を行った結果、高齢の認知症患者への非定型抗精神病薬の投与について「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。

15.1.3 α_1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が発現する可能性があることが知られており、リスペリドン製剤を投与されたことがある患者においても術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。本剤を投与されたことがある患者が白内障手術を実施する際には、術中虹彩緊張低下症候群が発症する可能性を考慮し、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験(イヌ)で制吐作用を有することが報告されていることから、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。

15.2.2 本剤を10、30及び60mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では10mg/kg/月以上で、雄では30mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを0.63、2.5及び10mg/kg/日でマウスに18ヵ月間、ラットに25ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。^{48),49)}

(解説)

15.2.1 パリペリドンにおいて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

該当資料なし

<参考：パリペリドン>

試験項目	動物(n)	投与量(経路)	結果
一般症状及び行動に及ぼす影響 ⁵⁰⁾	ラット(3)	40mg/kg(腹腔内)	・衰弱、カタレプシー、筋緊張低下(3/3例)
体温に及ぼす作用 ⁵⁰⁾			・体温低下(3/3例)
眼瞼下垂 ⁵⁰⁾			・3/3例
I _{Kr} に及ぼす影響 ⁵¹⁾	hERG導入HEK293細胞	0.03~10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・I _{Kr} を抑制(IC ₅₀ =1.18±0.06 μmol/L)
その他の膜電流(I _K 、I _{Na} 、I _{Ca,L})に及ぼす影響 ⁵²⁾	モルモット単離心室筋細胞(5~9)	10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・I _{Ks} に影響なし ・I _{Kr} 、I _{Na} 及びI _{Ca,L} を抑制(85%、15%及び14%)
活動電位に及ぼす影響 ⁵³⁾	摘出イヌプルキンエ線維	0.01~10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・1 μmol/LでAPD、ERP及びRTの延長
	摘出モルモット乳頭筋	0.01~10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・1 μmol/L以上でAPDの延長
	摘出ウサギプルキンエ線維	0.1~3 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・1 μmol/L以上でAPD、ERP及びRTの延長 ・3 μmol/LでEAD発現(1Hzで0/10例、0.2Hzで2/10例)
	摘出モルモット右心房(6)	1~10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・1 μmol/L以上で収縮速度の低下
	摘出ウサギランゲンドルフ心標本(5)	0.1~10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	・1 μmol/L以上でAPD ₆₀ 及びTriangulationの延長 ・3 μmol/L以上でAPDの不安定性の増加、EAD発現(1/5例) ・3 μmol/LでTdPが発現した(1/5例)が、10 μmol/Lではみられず
心血管系に対する作用	モルモット(麻醉)(7) ⁵⁴⁾	0.08、0.16、0.32、0.64、1.25、5mg/kg(静脈内、15分間隔の累積投与、総投与量7.45mg/kg)	・0.08mg/kg以上で平均血圧の低下 ・0.16~0.32mg/kgで心拍数の増加、PQ間隔の短縮 ・0.16mg/kg以上でQT間隔の短縮 ・0.32mg/kg以上でT波の増大及び5mg/kgでSTの上昇(1/7例) ・0.32~0.64mg/kgでQRS間隔の短縮 ・0.64mg/kg以上でQTcB間隔の短縮、心室性期外収縮(1/7例)
		0.16mg/kg/分(静脈内、30分間持続投与、総投与量4.8mg/kg)	・QRS間隔に影響なし ・心拍数の増加(3/7例) ・平均血圧の低下、PQ間隔の短縮、QT及びQTcB間隔の短縮、STの上昇(1/7例)
		0.31mg/kg/分(静脈内、60分間持続投与、総投与量18.6mg/kg)	・QRS間隔に影響なし ・心拍数の増加、平均血圧の低下、PQ、QT及びQTcB間隔の短縮

試験項目	動物(n)	投与量(経路)	結果
心血管系に対する作用	イヌ(無麻酔) (4) ⁵⁵⁾	0.08、0.31mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 0.08mg/kgで心拍数、PQ間隔の短縮、血圧、弛緩時定数及び全身血管抵抗の低下、PRP、LV dP/dt max、LV dP/dt max/p及び心拍出量の増加、不穏(1/4例) 0.31mg/kgで心拍数、PQ間隔の短縮、QTcB間隔の延長、血圧、弛緩時定数及び全身血管抵抗の低下、PRP、LV dP/dt max、LV dP/dt max/p及び心拍出量の増加、不穏(2/4例)
	ウサギ ^{注)} (麻酔) (7~8) ⁵⁶⁾	0.04、0.08、0.16mg/kg/分 (静脈内、60分間持続投与)	<ul style="list-style-type: none"> いずれの用量群においてもQTcB間隔を延長させたが、不整脈を誘発させなかった 0.16mg/kg/分群で脚ブロック(1/8例)
呼吸系に対する作用 ⁵⁷⁾	ラット(無麻酔) (8)	2.5、10、20mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 2.5、10mg/kgで呼吸数の増加 いずれの用量群においても1回換気量に影響なし
プロラクチン ⁵⁰⁾	雌ラット(5)	0.01、0.05、0.25、1.0、5.0mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> 0.01mg/kg以上で増加 最大プロラクチン濃度：425ng/mL (5mg投与の0.5時間後)

注) メキサミンで前処理した不整脈モデル

APD：活動電位持続時間(action potential duration)、ERP：有効不応期(effective refractory period)、RT：活動電位回復時間(recovery time of the action potential)、EAD：早期後脱分極(early afterdepolarizations)、APD₆₀：活動電位が60%再分極するまでの持続時間

(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

試験項目	動物(n)	投与量 ^{注)} (経路)	観察期間	結果
単回投与毒性試験 ⁵⁸⁾	ミニブタ (雄n=15/群)	0、5、20mg/kg (筋肉内)	5ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> 投与後8、29、57、92又は149日に剖検し、病理組織学的検査を実施して投与部位の経時的変化を観察した。 主な所見として、身震い、不安定立位、平衡障害、緩慢な活動性及び反応などの中枢神経系への影響、並びに投与部位反応が認められた。 病理組織学的検査では、投与部位筋肉に肉芽腫性炎症がみられたが、投与57日後以降経時的な回復性が認められた。 概略の致死量は20mg/kg超。

注) パリペリドンとしての投与量

(2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物(n)	投与量 ^{注)} (経路)	観察期間	結果
反復投与毒性試験 ⁵⁹⁾	ラット (雌雄各n=20/群)	0、20、80、160mg/kg (1ヵ月毎 筋肉内)	3ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> 全投薬群で眼瞼下垂及び投与部位の硬化、80mg/kg以上の投与群で鎮静、160mg/kg投与群で投与部位皮下の白色点が認められた。 雄性では明確ではなかったものの、雌性ではプロラクチン(PRL)濃度の増加が認められ、PRLを介した変化として、全投薬群の雌性で偽妊娠、並びに乳腺の発達及び過形成、全投薬群の雄性で前立腺背側葉の炎症、80mg/kg以上の投与群の雄性で乳腺の雌性化が認められた。 投与部位では、全投薬群で用量依存的な肉芽腫性炎症が認められた。
	ミニブタ (雄n=3/群)	0、5、20mg/kg (1ヵ月毎 筋肉内)	3ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> 全投薬群で自発運動の低下及び振戦、20mg/kg投与群で流涎及び強迫行動が認められた。 投与部位では全投薬群で線維性組織球増殖を伴う慢性炎症が認められた。

注) パリペリドンとしての投与量

(3) 生殖発生毒性試験⁶⁰⁾

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（パリペリドンとして0、20、80、160mg/kgを妊娠3日に単回筋肉内投与）において、母動物では80mg/kg以上の投与群で眼瞼下垂、体重増加抑制又は体重減少、摂餌量減少が認められたが、黄体数、着床数、早期吸収胚数、後期吸収胚数、着床前死亡率、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重、性比及び着床後死亡率、並びに胎児の外表、内臓及び骨格観察に投与による影響は認められず、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験^{58),59),61)}

パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与時の投与部位の局所に対する影響は、イヌ及びミニブタを用いた単回投与試験、ラット及びミニブタを用いた反復投与試験並びにラットを用いたがん原性試験において検討した。いずれの試験とも局所刺激性（投与部位の炎症性反応）がみられたが、回復性が認められた。

2) 遺伝毒性試験⁶²⁾

ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマTK試験において、代謝活性化系の有無にかかわらずパリペリドンパルミチン酸エステルに遺伝毒性は認められなかった。

3) 免疫毒性試験⁶³⁾

パリペリドンパルミチン酸エステルの活性本体であるパリペリドンに免疫毒性は認められなかった。

4) がん原性試験⁶¹⁾

ラットを用いた24ヵ月間反復筋肉内投与がん原性試験（パリペリドンとして0、10、30、60mg/kg/月）において、投与部位及び周辺組織に腫瘍形成を示唆する所見は認められなかった。一方、雌雄の乳腺に腫瘍発生率の増加が認められたが、これはリスペリドンの経口投与によるマウス及びラットにおけるがん原性試験でみられた所見と一致し、パリペリドンの薬理作用によるPRL分泌増加に起因した変化であり、げっ歯類に特異的な反応であると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゼプリオン®水懸筋注 25mgシリンジ・50mgシリンジ・75mgシリンジ・100mgシリンジ・150mgシリンジ
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

活性本体：パリペリドン

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ〉

0.25mL[1シリンジ]

〈ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ〉

0.5mL[1シリンジ]

〈ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ〉

0.75mL[1シリンジ]

〈ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ〉

1mL[1シリンジ]

〈ゼプリオン水懸筋注150mgシリンジ〉

1.5mL[1シリンジ]

7. 容器の材質

プレフィルドシリンジ：ルアーロック付きの透明な環状オレフィンコポリマー製注射筒

キャップ：濃灰色の臭化ブチルゴム

プランジャーストッパー：懸濁液接触面にエチレン/テトラフルオロエチレンコポリマーを被覆した灰色の臭化ブチル
ゴム

フィンガーグリップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：リスベリドン、パリペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピソフマル酸、プロナンセリン、
ブレクスピプラゾール 等

9. 国際誕生年月日

2009年7月31日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ゼプリオン®水懸筋注25mgシリンジ	2013年9月20日	22500AMX01791000
ゼプリオン®水懸筋注50mgシリンジ	2013年9月20日	22500AMX01792000
ゼプリオン®水懸筋注75mgシリンジ	2013年9月20日	22500AMX01793000
ゼプリオン®水懸筋注100mgシリンジ	2013年9月20日	22500AMX01794000
ゼプリオン®水懸筋注150mgシリンジ	2013年9月20日	22500AMX01795000

11. 薬価基準収載年月日

2013年11月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2023年3月8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項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8年：2013年9月20日～2021年9月19日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ゼプリオン®水懸筋注 25mgシリンジ	122783301	1179409G1025	622278301
ゼプリオン®水懸筋注 50mgシリンジ	122784001	1179409G2021	622278401
ゼプリオン®水懸筋注 75mgシリンジ	122785701	1179409G3028	622278501
ゼプリオン®水懸筋注 100mgシリンジ	122786401	1179409G4024	622278601
ゼプリオン®水懸筋注 150mgシリンジ	122787101	1179409G5020	622278701

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Velligan DI, et al. : J Clin Psychiatry. 2009; 70(Suppl. 4): 1-46 (J076854)
- 2) McEvoy JP : J Clin Psychiatry. 2006; 67(Suppl. 5): 15-18 (J056613)
- 3) Schooler NR : J Clin Psychiatry. 2003; 64(Suppl. 16): 14-17 (J040332)
- 4) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの国際共同試験成績(2013年9月20日承認、CTD 2.7.6.13、承認時評価資料) (J900680)
- 5) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの国内長期投与試験成績(2013年9月20日承認、CTD 2.7.6.4.24、承認時評価資料) (J900681)
- 6) 社内資料：腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (J900449)
- 7) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討(2013年9月20日承認、CTD 2.7.2.2.2, 2.7.2.3.1.1) (J900682)
- 8) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討(承認時評価資料) (J900697)
- 9) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討(承認時評価資料) (J900686)
- 10) 社内資料：パリペリドンのQT/QTc間隔に及ぼす影響 (J900687)
- 11) 社内資料：パリペリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用 (J900459)
- 12) 社内資料：パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用 (J900460)
- 13) 社内資料：パリペリドンの抗セロトニン作用 (J900461)
- 14) Megens AAHP, et al. : Drug development research. 1994; 33: 399-412 (J075108)
- 15) Leysen JE, et al. : J Clin Psychiatry. 1994; 55(suppl. 5): 5-12 (J030406)
- 16) 社内資料：パリペリドン徐放錠の第Ⅱ相試験成績(JNS007ER-JPN-S21試験) (J900406)
- 17) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの外国人における薬物動態の検討(2013年9月20日承認、CTD 2.7.2.2.3, 2.7.2.3.1.1) (J900684)
- 18) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討(2013年9月20日承認、CTD 2.7.2.2.2, 2.7.2.3.2) (J900683)
- 19) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの母集団薬物動態解析 (J900688)
- 20) Boom S, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2009; 47: 606-616 (J077641)
- 21) 社内資料：高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (J900451)
- 22) 社内資料：パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討 (J900443)
- 23) 社内資料：パリペリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討 (J900456)
- 24) 社内資料：パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討 (J900458)
- 25) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの相対的バイオアベイラビリティの検討 (J900689)
- 26) 社内資料：パリペリドンの蛋白結合率の検討 (J900452)
- 27) Arakawa R, et al. : Psychopharmacology. 2008; 197: 229-235 (J066786)
- 28) 社内資料：パリペリドンの脳内分布 (J900408)
- 29) 社内資料(van Beijsterveldt L, 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)
- 30) Hill RC, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286 (J010401)
- 31) 社内資料：¹⁴C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-³H-パルミチン酸エステルの分布の検討(FK5747試験) (J900690)
- 32) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの代謝の検討 (J900685)
- 33) 社内資料：パリペリドンの代謝の検討(2013年9月20日承認、CTD 2.6.4.9.3) (J900453)
- 34) 社内資料：パリペリドンの代謝酵素の検討 (J900454)
- 35) 社内資料：パリペリドンの代謝及び排泄の検討(2013年9月20日承認、CTD 2.7.2.3.1.3) (J900455)
- 36) 社内資料：パリペリドンの膜透過性及びP-糖たん白質の関与 (J900691)
- 37) 西村敬治, 他：基礎と臨床. 1993; 27: 3665-3688 (J008333)
- 38) Soyka M, et al. : J Psychiatr Res. 2005; 39: 101-108 (J044509)
- 39) 山上皓：臨床精神医学. 1979; 8: 1269-1278 (J009347)
- 40) 社内資料：パリペリドンの生殖発生毒性試験 (J900419)
- 41) Coppola D, et al. : Drug Saf. 2007; 30: 247-264 (J060441)
- 42) Mackay FJ, et al. : Hum. Psychopharmacol. 1998; 13: 413-418 (J030164)
- 43) 宮本歩, 他：精神医学. 2002; 44: 83-85 (J033853)
- 44) Haupt DW, et al. : J Clin Psychiatry. 2001; 62(Suppl 27): 15-26 (J035230)
- 45) 抗精神病薬による重篤な低血糖、医療薬学フォーラム (J074683)
- 46) 佐々木幸哉, 他：臨床精神医学. 2000; 29: 205-211 (J009522)
- 47) Invega®米国添付文書2011年6月版

48) 社内資料：リスペリドンのがん原性試験	(J900015)
49) 社内資料：リスペリドンのがん原性試験	(J900016)
50) 社内資料：パリペリドンの一般薬理作用	(J900409)
51) 社内資料：パリペリドンのカリウム電流に及ぼす影響	(J900410)
52) 社内資料：パリペリドンの膜電流に及ぼす影響	(J900411)
53) 社内資料：パリペリドンの活動電位に及ぼす影響	(J900412)
54) 社内資料：パリペリドンの心血管系に及ぼす影響(モルモット)	(J900413)
55) 社内資料：パリペリドンの心血管系に及ぼす影響(イヌ)	(J900414)
56) 社内資料：パリペリドンの不整脈モデルに及ぼす影響(ウサギ)	(J900415)
57) 社内資料：パリペリドンの呼吸への影響	(J900416)
58) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル単回投与毒性試験	(J900692)
59) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル反復投与毒性試験	(J900693)
60) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル生殖発生毒性試験(ラット)	(J900694)
61) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルがん原性試験(ラット)	(J900695)
62) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル遺伝毒性試験(<i>in vitro</i>)	(J900696)
63) 社内資料：パリペリドンの免疫毒性試験	(J900421)
64) Takahashi N, et al. : Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 1889-1898(承認時評価資料)	(J100001)
65) 高橋長秀, 他 : Prog Med. 2013; 33: 2393-2412(承認時評価資料)	(J099883)
66) 社内資料：ゼプリオン®の製剤の安定性	(J901401)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液は、2009年7月にFDAより承認を取得して以来、世界各国で承認され、2022年6月時点で、統合失調症治療薬として世界102の国と地域で承認されている。

外国の承認状況(2022年6月時点)

アルバニア、アルジェリア、アルゼンチン、アルメニア、アルバ、オーストラリア、オーストリア、アゼルバイジャン、バーレーン、バングラデシュ、ベラルーシ、ベルギー、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブラジル、ブルネイ、ブルガリア、カナダ、チリ、中国、コロンビア、コスタリカ、クロアチア、キュラソー、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、ドミニカ共和国、エクアドル、エジプト、エルサルバドル、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、グアテマラ、ホンジュラス、香港、ハンガリー、アイスランド、インド、インドネシア、アイルランド、イスラエル、イタリア、ジャマイカ、ヨルダン、カザフスタン、ケニア、クウェート、ラトビア、レバノン、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マカオ、北マケドニア共和国、マレーシア、マルタ、モーリシャス、メキシコ、モルドバ、モンテネグロ共和国、モロッコ、ナミビア、オランダ、ニュージーランド、ニカラグア、ナイジェリア、ノルウェー、オマーン、パナマ、ペルー、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア連邦、スリランカ、サウジアラビア、セルビア、シンガポール、スロバキア、スロベニア、南アフリカ、韓国、スペイン、スーダン、スウェーデン、スイス、シリア・アラブ共和国、台湾、タイ、トリニダード・トバゴ、トルコ、ウクライナ、英国(グレートブリテン)、英国(北アイルランド)、米国、ベネズエラ、ベトナム

主要国の承認状況(2023年9月時点)

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2023年9月4日アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022264>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xelion>

国名	U.S.																				
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.																				
販売名	INVEGA SUSTENNA®																				
剤形・規格	Extended-release injectable suspension: 39 mg/0.25 mL, 78 mg/0.5 mL, 117 mg/0.75 mL, 156 mg/mL, or 234 mg/1.5 mL																				
承認年	2009																				
効能又は効果	<p>INVEGA SUSTENNA® is an atypical antipsychotic indicated for</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment of schizophrenia in adults. • Treatment of schizoaffective disorder in adults as monotherapy and as an adjunct to mood stabilizers or antidepressants. 																				
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • For intramuscular injection only. • Each injection must be administered only by a healthcare professional. • For deltoid injection, use 1-inch 23G needle for patients weighing less than 90 kg or 1½-inch 22G needle for patients weighing 90 kg or more. For gluteal injection, use 1½-inch 22G needle regardless of patient weight. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Indication</th> <th colspan="2">Initiation Dosing (deltoid)</th> <th rowspan="2">Monthly Maintenance Dose^a (deltoid or gluteal)</th> <th rowspan="2">Maximum Monthly Dose</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Day 8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schizophrenia</td> <td>234 mg</td> <td>156 mg</td> <td>39-234 mg^b</td> <td>234 mg</td> </tr> <tr> <td>Schizoaffective disorder</td> <td>234 mg</td> <td>156 mg</td> <td>78-234 mg^c</td> <td>234 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Administered 5 weeks after the first injection. ^b The recommended maintenance dose for treatment of schizophrenia is 117 mg. Some patients may benefit from lower or higher maintenance doses within the additional available strengths (39 mg, 78 mg, 156 mg, and 234 mg). ^c Adjust dose based on tolerability and/or efficacy using available strengths. The 39 mg strength was not studied in the long-term schizoaffective disorder study.</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients naïve to oral paliperidone or oral or injectable risperidone, establish tolerability with oral paliperidone or oral risperidone prior to initiating treatment with INVEGA SUSTENNA®. • Missed Doses: To manage either a missed second initiation dose or a missed monthly maintenance dose, refer to the Full Prescribing Information. • <u>Moderate to severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min):</u> INVEGA SUSTENNA® is not recommended. 				Indication	Initiation Dosing (deltoid)		Monthly Maintenance Dose ^a (deltoid or gluteal)	Maximum Monthly Dose	Day 1	Day 8	Schizophrenia	234 mg	156 mg	39-234 mg ^b	234 mg	Schizoaffective disorder	234 mg	156 mg	78-234 mg ^c	234 mg
Indication	Initiation Dosing (deltoid)		Monthly Maintenance Dose ^a (deltoid or gluteal)	Maximum Monthly Dose																	
	Day 1	Day 8																			
Schizophrenia	234 mg	156 mg	39-234 mg ^b	234 mg																	
Schizoaffective disorder	234 mg	156 mg	78-234 mg ^c	234 mg																	

用法及び用量	<p>・ <u>Mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min):</u> Administer 156 mg on treatment Day 1 and 117 mg on Day 8, both in the deltoid muscle. Follow with the recommended monthly maintenance dose of 78 mg, administered in the deltoid or gluteal muscle. Adjust monthly maintenance dose based on tolerability and/or efficacy within the strengths of 39 mg, 78 mg, 117 mg, or 156 mg. The maximum monthly dose is 156 mg for patients with mild renal impairment.</p>
--------	---

国名	EU
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	Xeplion
剤形・規格	<p>25 mg prolonged release suspension for injection 50 mg prolonged release suspension for injection 75 mg prolonged release suspension for injection 100 mg prolonged release suspension for injection 150 mg prolonged release suspension for injection</p>
承認年	2011
効能又は効果	<p>Xeplion is indicated for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with paliperidone or risperidone.</p> <p>In selected adult patients with schizophrenia and previous responsiveness to oral paliperidone or risperidone, Xeplion may be used without prior stabilisation with oral treatment if psychotic symptoms are mild to moderate and a long-acting injectable treatment is needed.</p>
用法及び用量	<p>Recommended initiation of Xeplion is with a dose of 150 mg on treatment day 1 and 100 mg one week later (day 8), both administered in the deltoid muscle in order to attain therapeutic concentrations rapidly. The third dose should be administered one month after the second initiation dose. The recommended monthly maintenance dose is 75 mg; some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 25 to 150 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy. Patients who are overweight or obese may require doses in the upper range. Following the second initiation dose, monthly maintenance doses can be administered in either the deltoid or gluteal muscle. Adjustment of the maintenance dose may be made monthly. When making dose adjustments, the prolonged release characteristics of Xeplion should be considered, as the full effect of maintenance doses may not be evident for several months.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、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。ヒトで乳汁移行が認められている³⁰⁾。

<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 paliperidone have not established a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia and with exposure to antipsychotics, including INVEGA SUSTENNA[®], during pregnancy. Paliperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 126 days after a single-dose administration of INVEGA SUSTENNA[®], and the clinical significance of INVEGA SUSTENNA[®] administered before pregnancy or anytime during pregnancy is not known.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, 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.

In animal reproduction studies, there were no treatment related effects on the offspring when pregnant rats were injected intramuscularly with paliperidone palmitate during the period of organogenesis at doses up to 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 234 mg paliperidone based on mg/m² body surface area. There were no increases in fetal abnormalities when pregnant rats and rabbits were treated orally with paliperidone during the period of organogenesis with up to 8 times the MRHD of 12 mg of paliperidone based on mg/m² body surface area. Additional reproduction toxicity studies were conducted with orally administered risperidone, which is extensively converted to paliperidone.

Lactation Risk Summary

Limited data from published literature report the presence of paliperidone in human breast milk. There is no information on the effects on the breastfed infant or the effects on milk production; however, there are reports of sedation, failure to thrive, jitteriness, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) in breastfed infants exposed to paliperidone's parent compound, risperidone. Paliperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 126 days after a single-dose administration of INVEGA SUSTENNA[®], and the clinical significance on the breastfed infant is not known. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for INVEGA SUSTENNA[®] and any potential adverse effects on the breastfed child from INVEGA SUSTENNA[®] or from the mother's underlying condition.

Females and Males of Reproductive Potential Infertility

Females

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

<オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)(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) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、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 INVEGA SUSTENNA® in patients < 18 years of age have not been established.

Juvenile Animal Studies

In a study in which juvenile rats were treated with oral paliperidone from days 24 to 73 of age, a reversible impairment of performance in a test of learning and memory was seen, in females only, with a no-effect dose of 0.63 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) of paliperidone similar to those in adolescents dosed at 12 mg/day. No other consistent effects on neurobehavioral or reproductive development were seen up to the highest dose tested (2.5 mg/kg/day), which produced plasma levels of paliperidone 2-3 times those in adolescents.

Juvenile dogs were treated for 40 weeks with oral risperidone, which is extensively metabolized to paliperidone in animals and humans, at doses of 0.31, 1.25, or 5 mg/kg/day. Decreased bone length and density were seen with a no-effect dose of 0.31 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) of risperidone plus paliperidone which were similar to those in children and adolescents receiving the MRHD of risperidone. In addition, a delay in sexual maturation was seen at all doses in both males and females. The above effects showed little or no reversibility in females after a 12-week drug-free recovery period.

The long-term effects of INVEGA SUSTENNA® on growth and sexual maturation have not been fully evaluated in children and adolescents.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

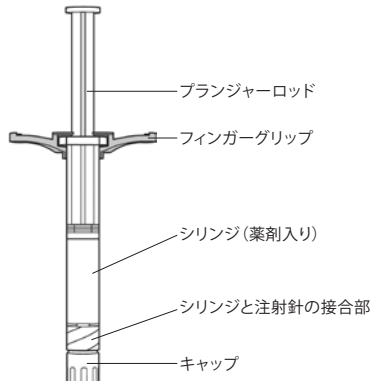
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

【取扱い方法】

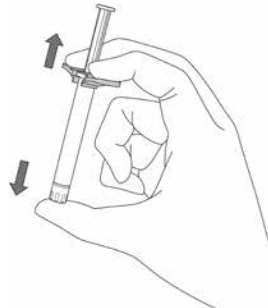
プレフィルドシリンジ



※本剤は1回使い切りである。

操作方法

- 1 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを10秒以上十分振盪する。なお、振盪後5分以上経過した場合は、再度振盪する。



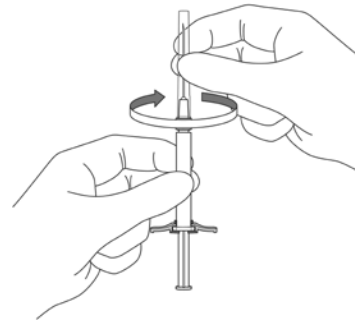
- 2 下記の表に従い、適切な注射針を選択する。

三角筋内 へ投与時	体重90kg未満の場合: 23G、針の長さ1インチ (25mm) 体重90kg以上の場合: 22G、針の長さ1½インチ (38mm)
臀部筋内 へ投与時	22G、針の長さ1½インチ (38mm)

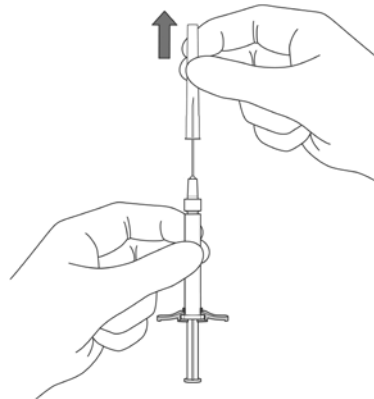
- 3 シリンジを上向きに持ち、キャップを時計回りに回して取り外す。



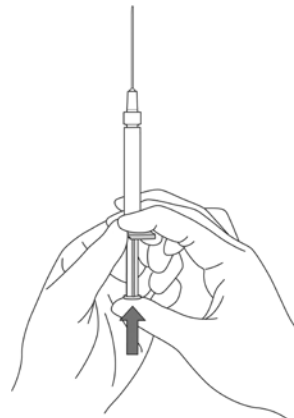
- 4 シリンジの接合部に注射針を時計回りに回して取り付ける。



- 5 注射針のカバーを回さずまっすぐ取り外す。回すとシリンジと注射針の接合部がゆるむおそれがある。



- 6 シリンジ内に気泡がある場合、注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドを押し、慎重にゆっくりとシリンジから空気を抜く。



- 7 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与する。静脈内又は皮下に投与しないこと。

- 8 注射完了後、注射針及びシリンジを安全に適切な方法で廃棄する。

