

# 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 TRI<sup>®</sup> 水懸筋注 175mg シリンジ**

**ゼプリオン TRI<sup>®</sup> 水懸筋注 263mg シリンジ**

**ゼプリオン TRI<sup>®</sup> 水懸筋注 350mg シリンジ**

**ゼプリオン TRI<sup>®</sup> 水懸筋注 525mg シリンジ**

XEPLION TRI<sup>®</sup> Aqueous Suspension for IM Injection  
パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液

剤形	懸濁注射液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>※</sup> ※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) 175mg製剤:273mg(175mg) 263mg製剤:410mg(263mg) 350mg製剤:546mg(350mg) 525mg製剤:819mg(525mg)
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・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2020年9月25日 薬価基準収載年月日:2020年11月18日 販売開始年月日:2020年11月18日
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・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト: <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a>

本IFは2023年10月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ― 日本病院薬剤師会 ―

(2020年4月改訂)

## 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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者自ら

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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 母集団(ポピュレーション)解析	33
4. 吸収	33
5. 分布	34

6. 代謝	35
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	36
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	<b>37</b>
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	42
8. 副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	56
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>58</b>
1. 薬理試験	58
2. 毒性試験	59
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>61</b>
1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
9. 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	61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
11. 再審査期間	61
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62
<b>XI. 文献</b>	<b>63</b>
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	64
<b>XII. 参考資料</b>	<b>65</b>
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	67
<b>XIII. 備考</b>	<b>69</b>
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	69
2. その他の関連資料	69

## 略語表

略語	略語内容
$AUC_{\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time、0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau}$	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval、投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積
CGI-S	clinical global impression-severity、臨床上の医師の印象による重症度
CL/F	apparent total body clearance、みかけのクリアランス
$CL_{cr}$	creatinine clearance、クレアチニン・クリアランス
$C_{max}$	maximum plasma concentration、最高血漿中濃度
ED <sub>50</sub>	50% effective dose、50%有効量
ITT	intent-to-treat
$k_{a\ slow}$	緩徐な吸収過程における最大吸収速度定数
$k_{a\ rapid}$	速やかな吸収過程における最大吸収速度定数
LAI	long-acting injection、持効性注射剤
LOCF	last observation carried forward
mITT	modified intent-to-treat
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale、陽性・陰性症状評価尺度
PSP	personal and social performance scale、個人的・社会的機能遂行度尺度
$t_{1/2}$	apparent elimination half-life、みかけの消失半減期
$t_{max}$	time to reach the maximum plasma concentration、最高血漿中濃度到達時間
V/F	apparent volume of distribution、みかけの分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

統合失調症治療の基本は抗精神病薬による薬物治療であり、この治療はしばしば長期にわたる。患者自身が治療に前向きになり服薬アドヒアランスを向上させることが、長期的な薬物治療で有効な血漿中薬物濃度を維持するために重要であり、再発や再入院の予防及び遅延といった治療上のベネフィットを高めると考えられる。2008年の統合失調症治療ガイドラインでは、再発予防には服薬継続が明らかに有効であり、継続的な服薬が難しい例では患者への十分な情報提供と同意を前提に持効性注射剤(LAI)の使用が選択肢の一つになるとされている<sup>1)</sup>。また、2017年の日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドラインでも、服薬アドヒアランスの低下により再発を繰り返している患者では同意の下でLAIを使用することが望ましいとされ、患者がLAIを希望する場合にはLAIの使用が強く推奨されている<sup>2)</sup>。

現在市販されているLAIの一つ、パリペリドンパルミチン酸エステル4週間持効性注射剤(ゼプリオン®水懸筋注シリンジ、以下「パリペリドン4週間隔筋注製剤」)は、2013年9月に本邦において製造販売承認を取得した注射頻度が4週間に1回\*の製剤である。このパリペリドン4週間隔筋注製剤を製剤学的に変更し、薬物の放出持続時間を延長することで持効性を高めたパリペリドンパルミチン酸エステル12週間持効性注射剤(ゼプリオンTRI®水懸筋注シリンジ)が米国のJanssen Research & Development, LLC.にて開発された。なお、本剤の有効成分であるパリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンのプロドラッグであり、活性本体であるパリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物である。

本剤は、海外では2015年に米国で「INVEGA SUSTENNA(パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液1ヵ月製剤)を4ヵ月以上投与し、適切に治療された統合失調症患者の治療」の効能又は効果で、2016年には欧州で「パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤で臨床的に安定している統合失調症の成人患者の維持治療」の効能又は効果で承認され、2022年6月時点で、90の国と地域で承認されている。本邦においては2020年9月に「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

\*本邦におけるパリペリドン4週間隔筋注製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. 製品の治療学的特性

(1)本剤は投与開始に際して、他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、安全性・忍容性が確認された、症状が安定している患者に投与する。(V. 2)

(2)統合失調症<sup>注)</sup>の非再発率において、本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が検証された。(V. 5.(4)1)国際共同臨床第Ⅲ相試験(日本人を含む)(PSY-3011試験))

・国際共同臨床第Ⅲ相試験の二重盲検期(48週間)において、非再発率は本剤群で91.2%、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で90.0%で、非劣性が検証された[投与群間の非再発率の差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群):1.2%(95%信頼区間:-2.7, 5.1)、非劣性マージン:-15%]。

(3)統合失調症<sup>注)</sup>の再発イベントが発現するまでの期間において、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。(V. 5.(4)1)海外臨床第Ⅲ相試験(PSY-3012試験))

・海外臨床第Ⅲ相試験の中間解析において、統合失調症患者の再発イベントが発現するまでの期間(中央値)は、本剤群では推定不能、プラセボ群では274.0日と、プラセボ群に対して本剤群で優越性が検証された(p<0.001、ログランク検定)。

(4)重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、不整脈、脳血管障害、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、持続勃起症、アナフィラキシーがあらわれることがある。

また、主な副作用(1%以上で発現)は、不安、統合失調症の悪化、アカシジア、振戦、ALT増加、筋固縮、無月経、不規則月経、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、体重増加、体重減少であった。

(VIII. 8)

詳細につきましては、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ください。

注)本剤の承認された効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」である。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 既存のパリペリドン4週間隔筋注製剤<sup>注1)</sup>の製剤学的変更により、統合失調症患者<sup>注2)</sup>に対して12週に1回筋肉注射する<sup>注3)</sup>、持効性注射剤である。(I. 1.、V. 3.)
- (2) 投与部位(三角筋又は臀部筋内)の選択<sup>注3)</sup>が可能な注射剤である。(V. 3.(1)、VII. 1.(2)3))
- (3) シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5分以内に投与する注射剤である。なお、適切な血中濃度が得られないおそれがあるため、5分以上経過した場合は、再度振盪が必要である。(VIII. 11)
- (4) 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。(X. 3)

注1) パリペリドン4週間隔筋注製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。

注2) 本剤の承認された効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」である。

注3) 本剤の承認された用法及び用量は「本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4か月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。」である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド、適正使用リーフレット、適正使用動画コンテンツ 患者及び家族向け資料：小冊子(ゼプリオンTRI®による治療を始めるあなたとあなたを支える皆様へ)(「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

(2023年9月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用を確保するため、追加のリスク最小化活動に「適正使用に関する納入前の確実な情報提供と施設体制の確認」を設定し、初回納入時の流通管理を実施している。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

### 6. RMPの概要

#### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 悪性症候群</li> <li>・ 錐体外路症状 / 遅発性ジスキネジア</li> <li>・ 麻痺性イレウス</li> <li>・ 抗利尿ホルモン不適分泌症候群(SIADH)</li> <li>・ 肝機能障害 / 黄疸</li> <li>・ 横紋筋融解症</li> <li>・ 不整脈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳血管障害</li> <li>・ 高血糖 / 糖尿病性ケトアシドーシス / 糖尿病性昏睡</li> <li>・ 低血糖</li> <li>・ 無顆粒球症 / 白血球減少</li> <li>・ 静脈血栓塞栓症</li> <li>・ 持続勃起症</li> <li>・ アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎機能障害患者への投与</li> <li>・ QT延長</li> <li>・ 経口抗精神病薬等との併用</li> </ul>								
有効性に関する検討事項										
なし										
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動	↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動									
<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動： ・ 特定使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>	医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動： ・ 特定使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	なし	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動： ・ 医療従事者向け資料(適正使用ガイド等)の作成と提供 ・ 患者及び家族向け小冊子の作成と提供 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供と施設体制の確認 ・ 企業ホームページにおける副作用集積状況の公表</td> </tr> </tbody> </table>		リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動： ・ 医療従事者向け資料(適正使用ガイド等)の作成と提供 ・ 患者及び家族向け小冊子の作成と提供 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供と施設体制の確認 ・ 企業ホームページにおける副作用集積状況の公表
医薬品安全性監視計画										
通常の医薬品安全性監視活動										
追加の医薬品安全性監視活動： ・ 特定使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画										
なし										
リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動										
追加のリスク最小化活動： ・ 医療従事者向け資料(適正使用ガイド等)の作成と提供 ・ 患者及び家族向け小冊子の作成と提供 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供と施設体制の確認 ・ 企業ホームページにおける副作用集積状況の公表										

(2023年3月17日時点)

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ゼプリオンTRI®水懸筋注175mgシリンジ

ゼプリオンTRI®水懸筋注263mgシリンジ

ゼプリオンTRI®水懸筋注350mgシリンジ

ゼプリオンTRI®水懸筋注525mgシリンジ

#### (2) 洋名

XEPLION TRI® Aqueous Suspension for IM Injection

#### (3) 名称の由来

既存のパリペリドンパルミチン酸エステル4週間持続性注射剤であるゼプリオン®と同様の有効成分(パリペリドンパルミチン酸エステル)の12週間製剤(TRI:Twelve-weekly Release Injection)であることよりゼプリオンTRI®とした。

### 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)

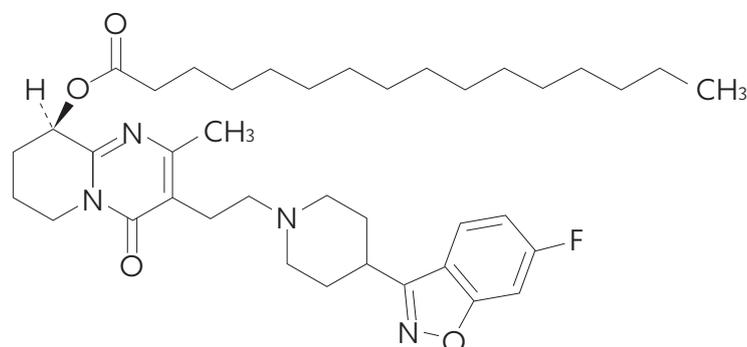
paliperidone (INN)

#### (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：C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：664.89

### 5. 化学名(命名法)又は本質

(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

### 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

pKa<sub>2</sub>(20°C、ピリミジン環部) < 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/ ポリエチレン製ドラム	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光 <sup>a)</sup>	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、定量法

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

定量法：

液体クロマトグラフィー

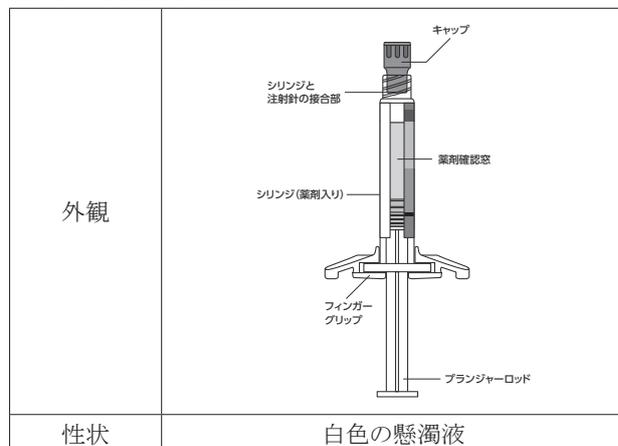
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

環状オレフィンコポリマー製のシリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤のプレフィルドシリンジ(コンビネーション製品)である。環状オレフィンコポリマーはガラスと比較して破損のリスクが小さい。

#### (2) 製剤の外観及び性状



[https://www.janssenpro.jp/product/xep\\_tri/xep\\_tri#dosage\\_form](https://www.janssenpro.jp/product/xep_tri/xep_tri#dosage_form) (2023年9月1日アクセス)

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 6.5~7.5

浸透圧比 : 約2(生理食塩液に対する比)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		ゼプリオンTRI 水懸筋注175mg シリンジ	ゼプリオンTRI 水懸筋注263mg シリンジ	ゼプリオンTRI 水懸筋注350mg シリンジ	ゼプリオンTRI 水懸筋注525mg シリンジ
有効成分	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)	273 (175)	410 (263)	546 (350)	819 (525)
	薬液量(mL)	0.875	1.315	1.75	2.625
添加剤 (mg)	ポリソルベート20	8.75	13.15	17.5	26.25
	マクロゴール4000NF	65.63	98.63	131.25	196.88
	クエン酸水和物	6.56	9.86	13.13	19.69
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	5.25	7.89	10.5	15.75
	水酸化ナトリウム	4.73	7.10	9.45	14.18

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は1シリンジ中にパリペリドンを含む同一処方で充填量が異なる製剤である。

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	環状オレフィンコポリマー製 シリンジ	24ヵ月	規格内
加速試験	40°C/≦25%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	曝光 <sup>a)</sup>		8時間	規格内

測定項目：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 Q1Bに従い、総照度として120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上の光で曝光した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ゼプリオンTRI水懸筋注175mgシリンジ〉

0.875mL[1シリンジ]

〈ゼプリオンTRI水懸筋注263mgシリンジ〉

1.315mL[1シリンジ]

〈ゼプリオンTRI水懸筋注350mgシリンジ〉

1.75mL[1シリンジ]

〈ゼプリオンTRI水懸筋注525mgシリンジ〉

2.625mL[1シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：環状オレフィンコポリマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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（パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る）

（解説）

##### <作用機序>

主としてドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>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ます。詳細は「VI. 2. 薬理作用」の項をご参照ください。

##### <臨床成績>

本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性を検討するため、国際共同第Ⅲ相試験（PSY-3011試験）を実施しました。詳細は「V. 5. (4) 1) 国際共同臨床第Ⅲ相試験（日本人を含む）（PSY-3011試験）」の項をご参照ください。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与開始に際しては、他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、安全性・忍容性が確認された、症状が安定している患者に投与すること。[7.1参照]

（解説）

有効性及び安全性を検討するための国際共同第Ⅲ相試験（PSY-3011試験）において、統合失調症の症状が悪化している被験者が新しい治療を問題なく開始し臨床的安定状態に達するために、パリペリドン4週間隔筋注製剤を投与する非盲検期を17週間としました。この期間は、各被験者におけるパリペリドン4週間隔筋注製剤の安定した有効性及び忍容性を判断した上で、本剤の至適用量を設定し、本剤を使用開始するための最短期間であると考えられます。本試験の結果、統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週間投与した後に本剤の投与へ切り替えたと、48週間にわたって本剤の有効性が維持されました。

有効性及び安全性を検討するための海外第Ⅲ相試験（PSY-3012試験）では、統合失調症患者が新しい治療を問題なく開始し臨床的安定状態に達するために、パリペリドン4週間隔筋注製剤を投与する移行期をPSY-3011試験と同じく17週間としました。本試験の結果、統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週間投与した後に本剤の投与へ切り替えたとき、本剤の再発防止効果が認められました。

なお、臨床試験でのパリペリドン4週間隔筋注製剤投与は、1週間隔でパリペリドン4週間隔筋注製剤を投与する導入レジメンを用いたため導入レジメンとそれ以降のパリペリドン4週間隔筋注製剤投与期間（16週間）を合わせて17週でした。その際、他の抗精神病薬は併用されていませんでした。一方、リスペリドン持効性懸濁注射液からパリペリドン4週間隔筋注製剤へ切り替える際には導入レジメンを行わないことからパリペリドン4週間隔筋注製剤の最短の投与期間は16週間、経口剤からパリペリドン4週間隔筋注製剤へ切り替える際には他の抗精神病薬を併用せずに導入レジメンを行うため17週間となります。上記を踏まえ、効能又は効果に関連する注意ではパリペリドン4週間隔筋注製剤の投与期間を4ヵ月以上としました。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。

通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、効能又は効果の設定根拠となった臨床試験(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)に基づき設定しました。

パリペリドン4週間隔筋注製剤の母集団薬物動態モデル及び本剤の臨床試験(PSY-1005試験)の中間データを用いた血漿中濃度のシミュレーションの結果より、パリペリドン4週間隔筋注製剤からの切替え時にはパリペリドン4週間隔筋注製剤の3.5倍の用量で本剤を投与するのが適切と判断し、パリペリドン4週間隔筋注製剤投与から3.5倍量の本剤投与へ切り替えたときとパリペリドン4週間隔筋注製剤投与を継続したときを比較する試験(PSY-3011試験)を実施しました。結果、非再発率を指標とした本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が示されました。また、安全性にも大きな懸念は見られませんでした<sup>3)</sup>。

#### 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 本剤は、下記の投与量で、パリペリドン4週間隔筋注製剤から切り替えて投与すること。本剤はパリペリドン4週間隔筋注製剤により適切に治療され、切替え前のパリペリドン4週間隔筋注製剤の少なくとも最後の2回が同用量である患者に投与すること。なお、パリペリドン4週間隔筋注製剤25mgからの切替えが可能な本剤の用量はないため、パリペリドン4週間隔筋注製剤25mgを投与している患者では本剤を投与しないこと。[5.参照]

パリペリドン4週間隔筋注製剤投与量 (パリペリドンとして)	本剤投与量 (パリペリドンとして)
25mg	なし
50mg	175mg
75mg	263mg
100mg	350mg
150mg	525mg

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)への投与量は、パリペリドンとして350mgを超えないこと。[9.2.2、16.6.1参照]

7.3 本剤からパリペリドン4週間隔筋注製剤へ切替えの際は下記の投与量に従って、本剤の最終投与の12週後に投与を開始すること。

本剤投与量 (パリペリドンとして)	パリペリドン4週間隔筋注製剤投与量 (パリペリドンとして)
175mg	50mg
263mg	75mg
350mg	100mg
525mg	150mg

7.4 本剤の即時の用量調節は困難であることから、本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合は、以下のように対応し、本剤で用量調節を行わないこと。[8.1、16.1参照]

7.4.1 本剤投与中に症状の悪化が認められた場合は、患者の状態を十分観察し、抗精神病薬の追加が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い、パリペリドン4週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行うこと。なお、本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため、リスペリドン若しくはパリペリドン製剤を投与する場合には、過量投与にならないよう、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、患者の状態を十分観察すること。

7.4.2 本剤の減量が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い、パリペリドン4週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行うこと。

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]

7.6 本剤を12週間隔以外の投与間隔で投与した場合の有効性及び安全性は確立していないことから、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。やむを得ず投与間隔が空いた場合に、本剤又はパリペリドン4週間隔筋注製剤を再開する場合には、本剤最終投与からの経過期間に基づき以下の投与方法を参考にすること。

7.6.1 経過期間が4ヵ月未満であった場合は、再開前と同用量の本剤を投与する。

7.6.2 経過期間が4ヵ月以上9ヵ月以下の場合は、パリペリドン4週間隔筋注製剤を用いて再開する。ただし、初回投与時と同じ用量で再開すると血中濃度が高くなるおそれがあることから、過量投与にならないよう、本剤の薬物動態を考慮してパリペリドン4週間隔筋注製剤を用いて以下の投与方法で再開する。

最終投与時の本剤投与量 (パリペリドンとして)	再開後のパリペリドン4週間隔筋注製剤投与量 (三角筋内投与)(パリペリドンとして)		再開後の本剤投与量 (パリペリドンとして)
	再開1日目	再開8日目	再開8日目から4週間後
175mg	50mg	50mg	175mg
263mg	75mg	75mg	263mg
350mg	100mg	100mg	350mg
525mg	100mg	100mg	525mg

7.6.3 経過期間が9ヵ月超の場合は、パリペリドン4週間隔筋注製剤を用いて初回投与時と同じ用量で投与を再開する。

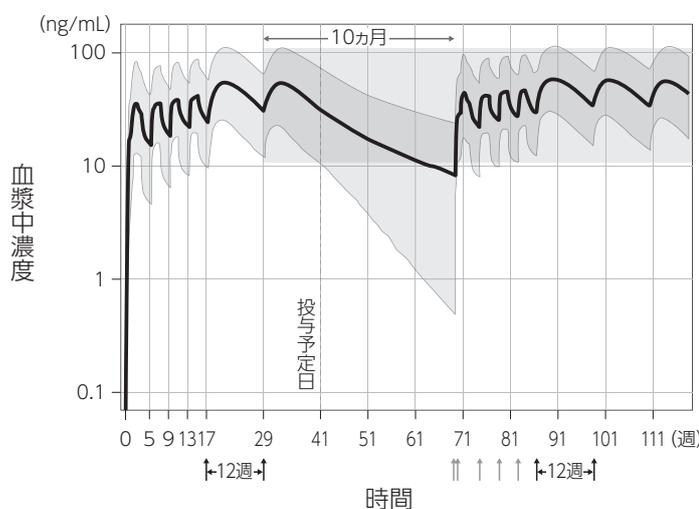
(解説)

7.1 パリペリドン4週間隔筋注製剤から本剤への用量切替え比(1 : 3.5)を用いて実施したPSY-3011試験及びPSY-3012試験で本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用量を設定しました。なお、用量切替え比

は、PSY-1005試験での本剤単回投与時の中間データを用いたシミュレーションにより、1：3.5のときに定常状態での血漿中パリペリドンのトラフ濃度がパリペリドン4週間隔筋注製剤投与時と同程度になると推定されたことから選択しました。

また、パリペリドン4週間隔筋注製剤は25mg製剤があるものの、切替えが可能な本剤の製剤はないため、パリペリドン4週間隔筋注製剤25mgを投与している患者では本剤を投与しないでください。

- 7.2 軽度腎機能障害を有する統合失調症患者に対しては、パリペリドン4週間隔筋注製剤投与中に個々の腎機能に合わせた適切な用量が選択されているので、正常腎機能患者と同じ用量切替え比(パリペリドン4週間隔筋注製剤用量の3.5倍)で本剤へ切り替えることとしました。ただし、軽度腎機能障害を有する患者に対してはパリペリドンとして350mgを超えないこととしました。
- 7.3 パリペリドン4週間隔筋注製剤から本剤への切替え時の用量と同様に、パリペリドン4週間隔筋注製剤と本剤の用量比が1：3.5となるよう用量を設定しました。
- 7.4 統合失調症薬物治療ガイドライン(2017年改訂)<sup>4)</sup>では、抗精神病薬の併用治療のリスクとして、総投与量の必要以上の増加、急性又は遅発性の副作用の増加、死亡率の上昇などが挙げられています。本剤は持効性製剤であり、即時の用量調節は困難であるため、本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合の注意喚起を設定しました。  
本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため、リスペリドン若しくはパリペリドン製剤の併用又は切替えを行う場合は、パリペリドンとしての承認用法及び用量で投与したときの血漿中パリペリドン濃度を超えるような過量投与にならないよう、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、患者の状態を十分観察してください。
- 7.5 定常状態に達した後本剤の投与を中断したとき、推定血漿中パリペリドン濃度は緩やかに低下しました。PSY-3011試験の後観察期(再発なく治験を完了した被験者及び非盲検期中止した被験者に対しては4週間、二重盲検期に再発又は中止した被験者に対しては12週間)には本剤群の4例(0.8%)に本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現しました。本剤は持効性製剤であり、本剤の投与を中止した後も副作用等の発現に注意を要すると考えられたことから、本注意喚起を設定しました。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与(初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与)した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与(↑)した後、投与間隔が9ヵ月を超えて空いた場合に、パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与(↑)し、その後、4週間隔で150mgを3回反復投与(↑)した後本剤525mgを12週間隔で投与(↑)したときの推定血漿中パリペリドン濃度

(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

7.6 本剤を12週間隔以外の投与間隔で投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。本剤は用法及び用量どおりに12週間隔で投与することが前提ではありますが、やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合の投与再開の方法を血漿中パリペリドン濃度のシミュレーションの結果等を基に設定しました。

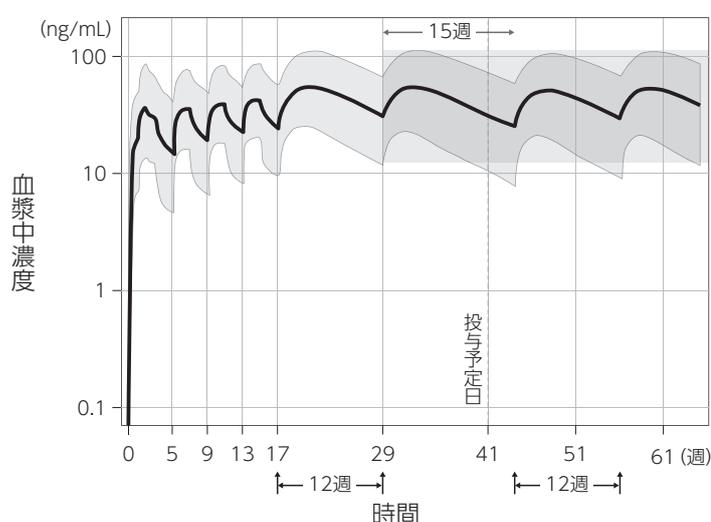
《シミュレーション(外国人データ)》<sup>5)</sup>

651例の統合失調症患者及び統合失調感情障害患者<sup>注1)</sup>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、定常状態到達後に本剤を用法及び用量通りに投与できず投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的に検討しました。なお、以下に記載された投与方法は本剤の用法及び用量外であり、電子添文において推奨する適切な投与方法ではありません。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ません。

注1) 本剤の効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」である。

a) 定常状態到達後に投与間隔が3ヵ月超から4ヵ月未満空いた場合

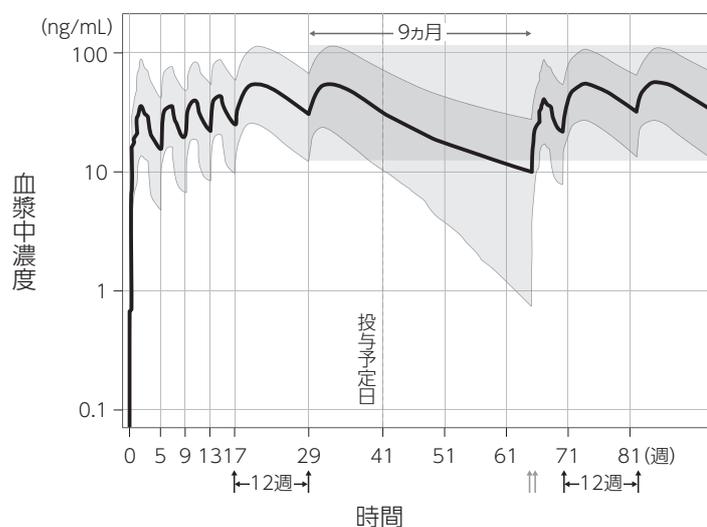
定常状態到達後に投与間隔が3ヵ月超から4ヵ月未満空いた後(本シミュレーションでは15週空いた後、下図の44週)に同用量の本剤を12週間隔で投与したとき、定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されました。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与(初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与)した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与(↑)した後、投与間隔が15週空いた場合に、本剤525mgを12週間隔で反復投与(↑)したときの推定血漿中パリペリドン濃度(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

b) 定常状態到達後に投与間隔が4～9ヵ月空いた場合

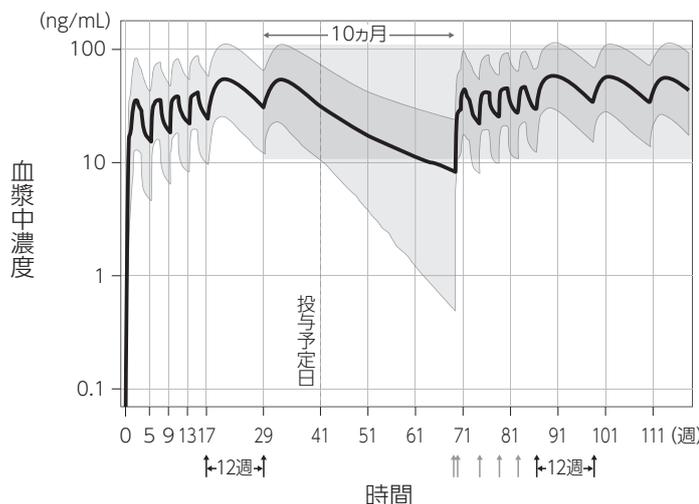
定常状態到達後に投与間隔が4～9ヵ月空いた後（本シミュレーションでは9ヵ月、下図の65週）にパリペリドン4週間隔筋注製剤を対応する用量（電子添文参照：本剤が525mgの場合、パリペリドン4週間隔筋注製剤は100mgです）で1週間隔で2回三角筋内投与し、それ以降同用量の本剤を12週間隔で投与したとき、定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されました。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与（初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与）した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与（↑）した後、投与間隔が9ヵ月空いた場合に、パリペリドン4週間隔筋注製剤100mgを1週間隔で2回三角筋内投与（↑）した後、本剤525mgを12週間隔で反復投与（↑）したときの推定血漿中パリペリドン濃度  
（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

c) 定常状態到達後に投与間隔が9ヵ月を超えて空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が9ヵ月を超えて空いた後（本シミュレーションでは10ヵ月、下図の69週）にパリペリドン4週間隔筋注製剤の用法及び用量で17週反復投与した後、本剤を12週間隔で投与したとき、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ます。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与（初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与）した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与（↑）した後、投与間隔が9ヵ月を超えて空いた場合に、パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与（↑）し、その後、4週間隔で150mgを3回反復投与（↑）した後、本剤525mgを12週間隔で投与（↑）したときの推定血漿中パリペリドン濃度  
（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
R092670-PSY-1005 <sup>6)</sup>	海外 臨床第 I 相 試験	統合失調症患者及び 統合失調感情障害患者 325例	—	○	○	多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較、単回投与試験
R092670-PSY-3011 <sup>7), 8)</sup>	国際共同 臨床第 III 相 試験※	統合失調症患者 1,429例 (日本人175例を含む)	◎	◎	◎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、非劣性試験
R092670-PSY-3012 <sup>9), 10)</sup>	海外 臨床第 III 相 試験	統合失調症 患者506例	◎	◎	◎	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、再発防止試験

評価資料：◎、参考資料：○、検討せず：—

※実施国又は実施地域：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、日本、メキシコ、ポーランド、ポルトガル、韓国、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、台湾、ウクライナ、米国

### (2) 臨床薬理試験

単回投与試験(PSY-1005試験)<sup>6)</sup>

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者325例をA、B、C、Dの4つのパネル(集団)に分けて実施した海外第 I 相臨床試験では、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性が検討された。各パネルは2つの期間(第1期及び第2期)で構成され、第1期では、パネルA及びCでパリペリドン1mg(液剤)を臀部筋へ投与、パネルB及びDでパリペリドン1mg(液剤)を臀部筋又は三角筋へ投与した。

第2期では、パネルAで本剤を臀部筋内(パリペリドンとして300mg)、パネルBで本剤を臀部筋内(パリペリドンとして75、150又は450mg)又は三角筋内(パリペリドンとして300又は450mg)、パネルCで本剤を臀部筋内(パリペリドンとして150mg)、パネルDで本剤を三角筋内(パリペリドンとして175又は525mg)又は臀部筋内(パリペリドンとして350又は525mg)へ投与した。

第2期で本剤単回投与後に各パネルで報告された有害事象の概要を表に示す。第2期の本剤単回投与後に報告された有害事象は主に頭痛[パネルA及びC：14%(13/90例)、パネルB：12%(14/120例)、パネルD：7%(7/98例)]及び鼻咽頭炎[パネルA及びC：11%(10/90例)、パネルB：13%(15/120例)、パネルD：10%(10/98例)]であった。

	パネルA	パネルB	パネルC	パネルD
例数	66	120	24	98
有害事象の発現例数(%)	49(74.2%)	99(82.5%)	18(75.0%)	61(62.2%)

安全性解析対象集団

注1)パリペリドン液剤は国内外共に未承認である。

注2)本剤の承認された効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限り)」である。

承認された用法及び用量は「本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同臨床第Ⅲ相試験(日本人を含む)(PSY-3011試験)<sup>7), 8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、非劣性試験
目的	非盲検期にパリペリドン4週間隔筋注製剤の投与により統合失調症の症状が安定した患者を対象とし、二重盲検期終了時の非再発率を指標とした本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性を検証する。
対象	DSM-IV-TRの統合失調症の診断基準を満たしている患者 全体：非盲検期1,429例、二重盲検期1,016例 うち日本人：非盲検期175例、二重盲検期108例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時の1年以上前から精神疾患の分類と診断の手引き第四版修正版(DSM-IV-TR)の統合失調症の診断基準を満たしている18~70歳の男女</li> <li>PANSS総スコアが70~120、かつ治験担当医師により統合失調症の症状が悪化していると判断された患者</li> <li>実施中の抗精神病療法を中止する正当な理由(効果不十分、安全性又は忍容性の問題、注射製剤に対する患者の選好性など)がある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-IV-TR第1軸の診断基準に基づき、統合失調症以外の原発性活動性疾患を有すると診断された患者</li> <li>スクリーニング前12ヵ月以内に自殺を企図した患者</li> <li>自殺若しくは暴力行為の切迫した危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者</li> <li>スクリーニング前6ヵ月以内にDSM-IV-TRの診断基準に基づき、活動性物質依存と診断された患者</li> </ul>
投与方法	<p><b>&lt;非盲検期：17週間&gt;</b> 1及び8日目に、患者の三角筋内にパリペリドン4週間隔筋注製剤をそれぞれパリペリドンとして150及び100mg投与した。残りの非盲検期間には、パリペリドン4週間隔筋注製剤を4週ごとに患者の三角筋又は臀部筋内に投与した。5及び9週時は可変用量(パリペリドンとして50、75、100又は150mg)とし、9及び13週時は同用量とした。他の抗精神病薬の使用は不可とした。</p> <p><b>&lt;二重盲検期：48週間&gt;</b> 非盲検期終了時に臨床的に症状が安定していた患者<sup>注1)</sup>を17週時に二重盲検期へ移行させ、本剤群又はパリペリドン4週間隔筋注製剤群に1：1の比で、ランダムに割り付けた。17週時及び二重盲検期中の注射部位(三角筋又は臀部筋)は、非盲検期終了時(13週時)に選択した部位と同一とした。両群ともに他の抗精神病薬の使用は不可とした。 - 本剤群の患者には、非盲検期終了時に投与したパリペリドン4週間隔筋注製剤の3.5倍用量の本剤を固定用量として17、29、41及び53週時(12±1週ごと)に投与した。(4週間ごとに治験薬を投与し、本剤を投与しない時にはプラセボを投与) - パリペリドン4週間隔筋注製剤群の患者には、直前(非盲検期の9及び13週時)と同じ用量のパリペリドン4週間隔筋注製剤を4週間隔で投与した。</p> <p><b>&lt;後観察期：4又は12週間&gt;</b> 再発*することなく二重盲検期を完了した患者及び非盲検期中に中止した患者を、治験を終了と判断した来院の4週間後に後観察を行った。また、二重盲検期中に再発し治験終了となった患者及び二重盲検期中に中止した患者は、治験を終了と判断した来院の12週間後に後観察の評価を行った。患者に本剤又はパリペリドン4週間隔筋注製剤の投与はしていないが、抗精神病薬を含むその他の薬剤の使用は可能とした。</p> <p>試験デザイン</p> <p>3週間 非盲検期:17週間 二重盲検期:48週間 4又は12週間</p> <p>a 全例、1日目(初回)にパリペリドンとして150mg、8日目(2回目)にパリペリドンとして100mgを三角筋内に投与</p>
	<p>注1) 14及び17週時点で以下の基準をすべて満たす患者を臨床的に安定していると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PANSS総スコアが70未満</li> <li>以下のPANSS項目のスコアがいずれも4以下 P1(妄想)、P2(概念の統合障害)、P3(幻覚による行動)、P6(猜疑心/迫害感)、P7(敵意)、G8(非協調性)及びG14(衝動コントロール不良)</li> <li>CGI-Sスコアが非盲検期ベースラインから1以上減少</li> </ul> <p>* 再発の定義は、主要評価項目の項における注2)を参照</p>

<p>主要評価項目</p>	<p>48週間の二重盲検期終了時の非再発率<sup>注2)</sup></p> <p>注2) 以下の項目に1つ以上該当した場合、再発したと定義した。(再発が確定した日付ではなく最初の再発症状が評価された日付を再発日と設定)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・精神科への入院(患者の統合失調症症状のため、やむを得ず非自発的又は自発的に精神病院へ入院)</li> <li>・自殺、臨床的に問題となる患者自身若しくは他者への傷害、又は重大な物的損害を引き起こす意図的な自傷若しくは暴力行為</li> <li>・治験担当医師により、頻度及び重症度の観点で臨床的に問題となると判断される自殺念慮又は殺人念慮及び攻撃的行動</li> <li>・PANSS総スコア <ul style="list-style-type: none"> <li>- ランダム化時点で41以上であった場合、3～7日間以内の連続した2回の評価でランダム化の時点から25%増加</li> <li>- ランダム化時点で40以下であった場合、3～7日間以内の連続した2回の評価でランダム化の時点から10ポイント以上増加</li> </ul> </li> <li>・PANSSの項目：P1(妄想)、P2(概念の統合障害)、P3(幻覚による行動)、P6(猜疑心/迫害感)、P7(敵意)、及びG8(非協調性) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 最大スコアがランダム化の時点で3以下であった場合、ランダム化後に3～7日間以内の連続した2回の評価でいずれかの項目のスコアが5以上</li> <li>- 最大スコアがランダム化の時点で4であった場合、ランダム化後に3～7日間以内の連続した2回の評価でいずれかの項目のスコアが6以上</li> </ul> </li> </ul>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●48週間の二重盲検期終了時の下記評価指標のベースラインからの変化量 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PANSS(Positive And Negative Syndrome Scale、陽性・陰性症状評価尺度)総スコア</li> <li>・ PANSS下位評価項目スコア及びMarderの分類によるPANSS下位評価項目スコア</li> <li>・ CGI-S(clinical global impression-severity、臨床上的医師の印象による重症度)</li> <li>・ PSP<sup>注3)</sup>(personal and social performance scale、個人的・社会的機能遂行度尺度)</li> </ul> </li> <li>●48週間の二重盲検期のPANSS総スコアの推移</li> <li>●48週間の二重盲検期終了時の症状が寛解<sup>注4)</sup>した患者の割合</li> <li>●48週間の二重盲検期のCGI-Sの重症度<sup>注5)</sup>別の患者の割合(「なし」～「軽度」に該当する患者の累積割合を含む)</li> <li>●非盲検期及び48週間の二重盲検期のPSPスコアの推移</li> <li>●48週間の二重盲検期のPSPスコアのカテゴリー<sup>注6)</sup>の割合</li> </ul> <p>注3) PSP(personal and social performance scale、個人的・社会的機能遂行度尺度)：4つの行動領域(社会的に有用な活動、個人的及び社会的関係性、セルフケア、妨害的及び攻撃的行動)で7日間に示す困難度を評価する<sup>1)</sup>。評価結果をPSP採点ガイドラインに従って数値スコア(1～100)に変換する。</p> <p>注4) 症状寛解：二重盲検期の最後の6ヵ月間に特定のPANSS項目(P1、P2、P3、N1、N4、N6、G5、G9)で同時に3(軽度)以下のスコアを維持すること(ただし1回の逸脱を許容)</p> <p>注5) 患者の全般的臨床症状の重症度を7段階(なし、極めて軽度、軽度、中等度、やや重度、重度、最重度)で評価</p> <p>注6) PSPスコアにより「機能不良で集中的な支援又は監視が必要」(0～30)、「様々な程度の困難あり」(31～70)、「機能良好」(71～100)の3つのカテゴリーに分類</p>
<p>解析計画</p>	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>主要解析対象集団をPer-protocol解析対象集団<sup>注7)</sup>とする。</p> <p>非劣性マージンを事前に15%と規定し、本剤群とパリペリドン4週間隔筋注製剤群の非再発率の差に対する両側95%信頼区間(CI)の下限が-15%を上回った場合、本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が検証されたと結論付けることとする。さらに結果の一貫性を評価するため、Per-protocol解析対象集団に加えて二重盲検期mITT解析対象集団<sup>注8)</sup>を用いて同じ解析を実施する。</p> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <p>解析対象集団を二重盲検期mITT解析対象集団とする。</p> <p>各評価指標の二重盲検期終了時のベースラインからの変化量の解析において、投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とするANCOVAモデルを用いてパリペリドン4週間隔筋注製剤群と本剤群を比較する。最小二乗推定値に基づく投与群間差及び両側95%CIを示す。</p> <p>症状が寛解した患者の割合において、相対リスクの点推定値及びその両側95%CIを国を因子として調整したMantel-Haenszel検定により求める。</p> <p>注7) Per-protocol解析対象集団：ランダム化後に二重盲検期の治験薬を少なくとも1回投与され重大な治験実施計画書からの逸脱(組入れ基準違反、治験薬の不完全な投与、治験薬の割付け過誤、併用禁止薬の使用など)がない患者集団</p> <p>注8) mITT解析対象集団：ランダム化後に二重盲検期の治験薬を少なくとも1回投与され、治験薬実薬投与時の過誤がなかった患者集団</p>

有効性評価

非再発率(主要評価項目)

Per-protocol解析対象集団(本剤群458例、パリペリドン4週間隔筋注製剤群490例)において、二重盲検期に再発が認められた患者は、本剤群で37例(8.1%)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で45例(9.2%)であった。Kaplan-Meier法で推定した非再発率は、本剤群で91.2%、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で90.0%で、投与群間(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群)の非再発率の差(95%CI)は1.2%(-2.7, 5.1)であった。95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン(-15%)を上回ったことから、本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が検証された。

非再発率[二重盲検期終了時](主要評価項目)

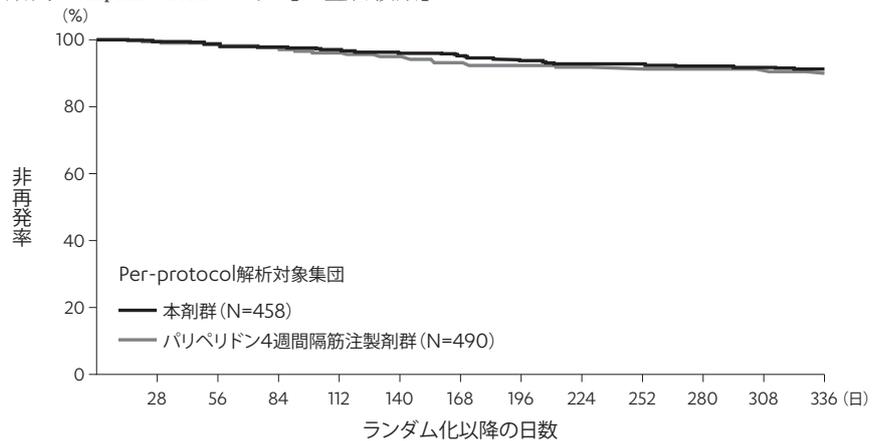
	本剤群	パリペリドン4週間隔筋注製剤群	合計
例数	458	490	948
継続例数(%) <sup>a</sup>	421 (91.9)	445 (90.8)	866 (91.4)
再発例数(%)	37 (8.1)	45 (9.2)	82 (8.6)
48週間(337日間)(二重盲検期)の非再発率 <sup>b</sup>			
非再発率(%)	91.2	90.0	
群間差(95%CI)	1.2(-2.7, 5.1)		

Per-protocol解析対象集団

a 再発なしで二重盲検期を完了した患者及び二重盲検期の中に中止した患者

b Kaplan-Meier法で推定

再発までの期間のKaplan-Meierプロット[二重盲検期]



症例数	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	
本剤群	458	454	441	425	419	406	394	386	372	368	361	353	244
パリペリドン4週間隔筋注製剤群	490	483	470	454	442	432	416	405	397	384	376	367	223

二重盲検期mITT解析対象集団(本剤群483例、パリペリドン4週間隔筋注製剤群512例)において、二重盲検期に再発が認められた患者は、本剤群で38例(7.9%)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で47例(9.2%)であった。Kaplan-Meier法で推定した非再発率は、本剤群で91.5%、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で90.0%で、投与群間(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群)の非再発率の差(95%CI)は1.5%(-2.3, 5.3)であった。95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン(-15%)を上回ったことから、Per-protocol解析対象集団での結果と同様に本剤のパリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が検証された。

**PANSS総スコア(副次評価項目)**

二重盲検期終了時(LOCF)の二重盲検期ベースラインからのPANSS総スコアの平均変化量±S.D.は、本剤群で-3.5±12.50、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で-4.3±11.78であった。二重盲検期終了時のPANSS総スコアの変化量の最小二乗平均値の群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群、95%CI)は0.9(-0.61, 2.34)であった(ANCOVA、投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とする)。

**二重盲検期ベースラインからのPANSS総スコアの変化量[二重盲検期](副次評価項目)**

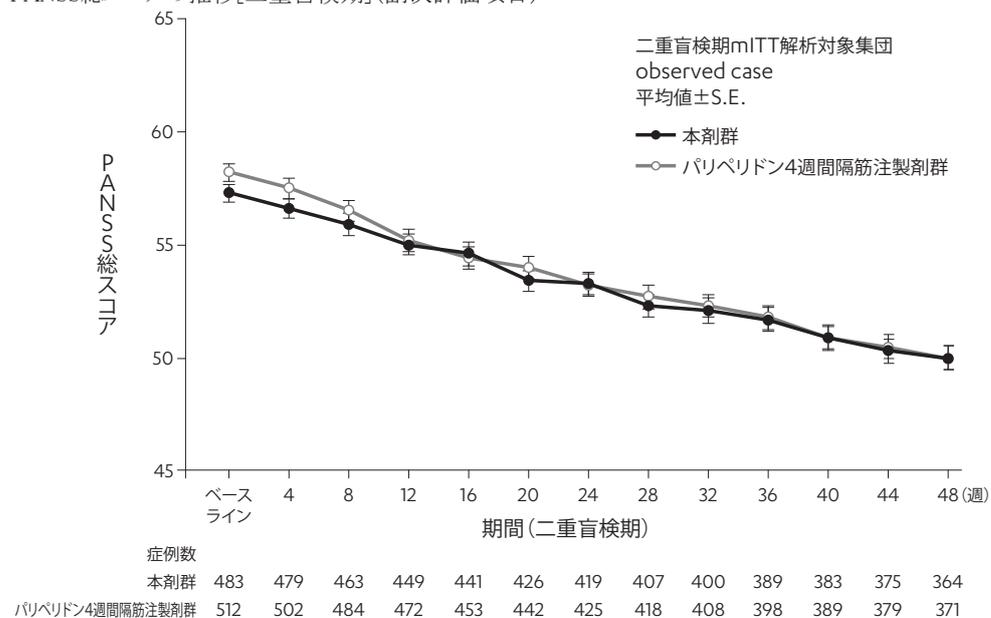
	本剤群 (N=481)	パリペリドン4週間隔筋注製剤群 (N=503)
ベースライン時 平均値±S.D.	57.4±8.56	58.1±8.88
二重盲検期終了時 平均値±S.D.	53.9±14.59	53.8±13.91
ベースラインからの変化量 平均値±S.D.	-3.5±12.50	-4.3±11.78
群間差 <sup>a, b</sup> 最小二乗平均値±S.E. 95%CI	0.9±0.75 (-0.61, 2.34)	

二重盲検期mITT解析対象集団のうち解析可能な患者を対象としたLOCF法による解析

a 投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とするANCOVAモデル

b ベースラインからの変化量の差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群)

**PANSS総スコアの推移[二重盲検期](副次評価項目)**



**PANSS下位評価項目スコア・Marderの分類によるPANSS下位評価項目スコア(副次評価項目)**

本剤群のMarderの分類による敵意/興奮スコアを除き、両群ともにPANSSのすべての下位評価項目スコア及びMarderの分類による下位評価項目スコアの平均値が二重盲検期ベースラインから減少し、いずれの下位評価項目も最小二乗平均値の差の95%CIに0が含まれた(ANCOVA、投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とする)。

二重盲検期ベースラインからのPANSS下位評価項目スコア・Marderの分類によるPANSS下位評価項目スコアの変化量[二重盲検期](副次評価項目)

	本剤群 (N=481)	パリペリドン 4週間隔筋注製剤群 (N=503)
陽性症状尺度		
ベースライン時	11.9±3.12	12.0±3.19
二重盲検期終了時の変化量	-0.6±4.31	-0.9±3.70
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	0.2±0.24	
群間差の95%CI	(-0.24, 0.72)	
陰性症状尺度		
ベースライン時	17.3±4.27	17.3±4.11
二重盲検期終了時の変化量	-1.4±3.63	-1.4±3.67
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	-0.0±0.22	
群間差の95%CI	(-0.43, 0.43)	
全般的精神症状尺度		
ベースライン時	28.2±4.55	28.8±4.79
二重盲検期終了時の変化量	-1.4±6.77	-2.0±6.57
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	0.5±0.41	
群間差の95%CI	(-0.31, 1.29)	
Marderの分類による陽性症状		
ベースライン時	15.7±3.66	15.8±3.88
二重盲検期終了時の変化量	-1.1±4.61	-1.4±4.16
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	0.3±0.27	
群間差の95%CI	(-0.21, 0.84)	
Marderの分類による陰性症状		
ベースライン時	16.2±4.03	16.3±3.90
二重盲検期終了時の変化量	-1.4±3.57	-1.3±3.80
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	-0.0±0.22	
群間差の95%CI	(-0.48, 0.40)	
Marderの分類による思考解体		
ベースライン時	14.2±3.20	14.3±3.17
二重盲検期終了時の変化量	-1.2±3.36	-1.2±3.24
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	0.0±0.20	
群間差の95%CI	(-0.35, 0.43)	
Marderの分類による敵意/興奮		
ベースライン時	5.2±1.64	5.4±1.77
二重盲検期終了時の変化量	0.2±2.31	-0.2±2.21
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	0.2±0.14	
群間差の95%CI	(-0.03, 0.50)	
Marderの分類による不安/抑うつ		
ベースライン時	6.1±2.02	6.3±2.12
二重盲検期終了時の変化量	-0.0±2.69	-0.2±2.43
群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群) <sup>a</sup>	0.1±0.15	
群間差の95%CI	(-0.15, 0.44)	

二重盲検期mITT解析対象集団のうち解析可能な患者を対象としたLOCF法による解析平均値±S.D.(群間差のみ最小二乗平均値の差±S.E.)

a 投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とするANCOVAモデル

**症状が寛解した患者の割合(副次評価項目)**

Andreasen基準を用いて定義した症状の寛解が得られた患者の割合は、本剤群58.4%とパリペリドン4週間隔筋注製剤群59.2%であり、寛解の相対リスクは0.98、相対リスクの95%CIは(0.89, 1.08)であった(Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

**症状が寛解した患者の割合[二重盲検期](副次評価項目)**

	本剤群		パリペリドン 4週間隔筋注 製剤群		合計	
	N	%	N	%	N	%
二重盲検期の最後の6ヵ月間に寛解を達成 <sup>b</sup>						
No	201	41.6	209	40.8	410	41.2
Yes	282	58.4	303	59.2	585	58.8
合計	483	100	512	100	995	100
寛解の相対リスク (本剤群 vs. パリペリドン4週間隔筋注製剤群)	0.98					
相対リスクの95%CI	(0.89, 1.08)					

二重盲検期mITT解析対象集団

<sup>b</sup> 二重盲検期の最後の6ヵ月間に特定のPANSS項目(P1、P2、P3、N1、N4、N6、G5、G9)で同時に3(軽度)以下のスコアを維持(ただし1回の逸脱を許容)

※相対リスクの点推定値(95%CI)は、国を因子として調整したCochran-Mantel-Haenszel検定により求めた。

**CGI-S(副次評価項目)**

二重盲検期終了時(LOCF)の二重盲検期ベースラインからのCGI-Sスコアの平均変化量±S.D.は、本剤群で-0.1±0.84、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で-0.1±0.75であった。最小二乗平均値の群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群、95%CI)は0.0(-0.05, 0.13)であった(ANCOVA、投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とする)。

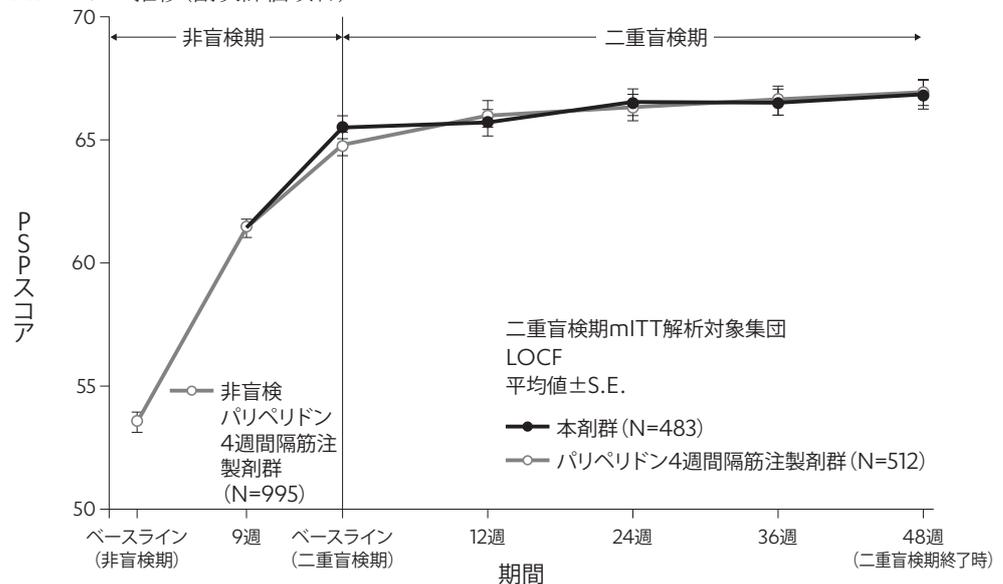
CGI-Sスコアが「軽度」、「極めて軽度」、又は「なし」に該当した患者の累積割合は、二重盲検期のベースライン時に本剤群で86.9%(418/481例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で84.9%(428/504例)であり、二重盲検期終了時(LOCF)に本剤群で84.2%(405/481例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で83.1%(419/504例)であった。

**PSP(副次評価項目)**

二重盲検期終了時(LOCF)の二重盲検期ベースラインからのPSPスコアの平均変化量±S.D.は、本剤群で1.3±10.22、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で1.9±9.21であった。最小二乗平均値の群間差(本剤群-パリペリドン4週間隔筋注製剤群、95%CI)は-0.5(-1.73, 0.64)であった(ANCOVA、投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とする)。

PSPスコアが70点超(機能良好)であった患者は、二重盲検期のベースライン時に本剤群で28.7%(136/474例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で27.7%(137/495例)であり、二重盲検期終了時(LOCF)に本剤群で37.8%(179/474例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で37.8%(187/495例)であった。

**PSPスコアの推移(副次評価項目)**



安全性評価	<p><b>①全患者集団(二重盲検期、mITT)</b></p> <p>本剤又はパリペリドン4週間隔筋注製剤と関連性がある有害事象の発現割合は、本剤群が41.7% (210/504例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群が41.0% (210/512例)であった。主な事象は、本剤群で体重増加17.9% (90/504例)、アカシジア4.0% (20/504例)、注射部位硬結2.8% (14/504例)、注射部位疼痛2.2% (11/504例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で体重増加17.8% (91/512例)、注射部位疼痛2.7% (14/512例)、アカシジア2.5% (13/512例)であった。</p> <p>重篤な有害事象は、本剤群5.2% (26/504例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群7.2% (37/512例)に認められた。発現割合が1%以上の重篤な有害事象は統合失調症〔本剤群2.4% (12/504例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群2.1% (11/512例)〕であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤群15例、パリペリドン4週間隔筋注製剤群13例に認められた。投与中止に至った主な有害事象(2例以上に発現)は、本剤群で不安2例、妄想2例、パリペリドン4週間隔筋注製剤群でアカシジア2例、乳汁漏出症2例であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は、本剤群1例(肝細胞癌)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群3例(自殺企図、各種物質毒性及び細菌性髄膜炎がそれぞれ1例)に認められた。このうち、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で死亡した1例(各種物質毒性)は因果関係の情報が治験担当医師から提供されなかったが、残りの死亡例は治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断された。</p> <p><b>②日本人集団(二重盲検期、mITT)</b></p> <p>日本人集団における本剤又はパリペリドン4週間隔筋注製剤と関連性がある有害事象の発現割合は、本剤群42.3% (22/52例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群35.7% (20/56例)であった。主な事象は、本剤群で体重増加13.5% (7/52例)、注射部位硬結9.6% (5/52例)、注射部位紅斑、注射部位疼痛、アカシジア、乳房痛それぞれ3.8% (2/52例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群で体重増加10.7% (6/56例)、注射部位硬結5.4% (3/56例)、アカシジア5.4% (3/56例)であった。</p> <p>重篤な有害事象は、本剤群9.6% (5/52例)(精神症状2例、アルコール中毒、半月板損傷及び糖尿病がそれぞれ1例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群17.9% (10/56例)(精神症状、妄想及び統合失調症がそれぞれ2例、激越、幻覚、被害妄想、精神病性障害、汎血球減少症及び胃腸障害がそれぞれ1例)に認められた。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤群3例(糖尿病、遅発性ジスキネジア及び妄想がそれぞれ1例)、パリペリドン4週間隔筋注製剤群1例(汎血球減少症)に認められた。</p> <p>死亡に至った有害事象は、日本人集団では認められなかった。</p>
-------	---

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、再発防止試験
目的	統合失調症患者を対象とし、二重盲検期のランダム化から最初の再発イベントが発現するまでの期間を指標として、プラセボに対する本剤の優越性を検証する。
対象	DSM-IV-TRの統合失調症の診断基準を満たしている患者 (非盲検期506例、二重盲検期305例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時の1年以上前から精神疾患の分類と診断の手引き第四版修正版 (DSM-IV-TR) の統合失調症の診断基準を満たしている18～70歳の男性又は女性</li> <li>スクリーニング時及びベースライン時にPANSS総スコアが120未満である患者</li> <li>実施中の抗精神病療法を中止する正当な理由 (効果不十分、安全性又は忍容性の問題、注射剤に対する患者の選好性など) がある患者</li> <li>組入れ前に抗精神病薬のLAI [パリペリドン4週間隔筋注製剤、リスペリドンLAIなど] を投与されていた場合、治験担当医師により症状が安定していると判断された患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング前12ヵ月以内に自殺を企図した患者</li> <li>自殺若しくは暴力行為の著しい危険性がある患者</li> <li>DSM-IV-TR第1軸の診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者</li> <li>悪性症候群若しくは遅発性ジスキネジーの既往がある患者</li> <li>過去5年以内に悪性腫瘍の既往がある患者</li> </ul>
投与方法	<p>&lt;非盲検期&gt;</p> <p>①移行期：17週間          前治療として抗精神病薬のLAIを投与されていなかった患者には、1及び8日目に三角筋内にパリペリドン4週間隔筋注製剤をそれぞれパリペリドンとして150及び100mg投与した。パリペリドン4週間隔筋注製剤での前治療により組入れ時点で症状が安定していた患者又は他の抗精神病薬LAIから切り替えた患者では、初回治験薬投与を8日目とした。8日目以降は、いずれの患者にも5及び9週時にパリペリドン4週間隔筋注製剤を三角筋又は臀部筋内に投与した。治験担当医師の判断により用量をパリペリドンとして50、75、100又は150mgとした。13週時には、9週時と同じ用量のパリペリドン4週間隔筋注製剤を投与した。他の抗精神病薬の使用は不可とした。</p> <p>②維持期：12週間          パリペリドン4週間隔筋注製剤の17週間投与で症状が安定した患者<sup>注1)</sup>を17週時に維持期へ移行させ、13週時で投与したパリペリドン4週間隔筋注製剤の3.5倍用量の本剤を1回投与した。他の抗精神病薬の使用は不可とした。</p> <p>&lt;二重盲検期&gt;</p> <p>臨床的に症状が安定していた患者<sup>注2)</sup>を29週時に二重盲検期へ移行させ、本剤の固定用量を投与する本剤群又はプラセボを投与するプラセボ群に1：1の比でランダムに割り付け、12±1週ごとに投与した。本剤群の患者には、17週時に投与した本剤の用量を固定用量として二重盲検期を通じて投与した。両群ともに他の抗精神病薬の使用は不可とした。</p> <p>試験デザイン</p> <p>スクリーニング期 → 非盲検期 (移行期: 17週間) → 非盲検期 (維持期: 12週間) → 二重盲検期 (二重盲検期の長さは患者により異なる)</p> <p>本剤群 (N=160) と プラセボ群 (N=145) の比較。</p> <p>注1) 17週時点でPANSS総スコアが70未満の患者          注2) 21～29週時のすべての評価時点で以下の基準をすべて満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PANSS総スコアが70未満</li> <li>・ 以下のPANSS項目のスコアがいずれも4以下              P1 (妄想)、P2 (概念の統合障害)、P3 (幻覚による行動)、P6 (猜疑心/迫害感)、P7 (敵意)、G8 (非協調性) 及びG14 (衝動コントロール不良)</li> </ul>

<p>主要評価項目</p>	<p>二重盲検期のランダム化から最初の再発<sup>注3)</sup>イベントが発現するまでの期間</p> <p>注3) 以下の項目に1つ以上該当した場合、再発したと定義した。(再発が確定した日付ではなく最初の再発症状が評価された日付を再発日と設定)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・精神科への入院(患者の統合失調症症状のため、やむを得ず非自発的又は自発的に精神病院へ入院)</li> <li>・自殺、臨床的に問題となる患者自身若しくは他者への傷害、又は重大な物的損害を引き起こす意図的な自傷若しくは暴力行為</li> <li>・治験担当医師により、頻度及び重症度の観点で臨床的に問題となると判断される自殺念慮又は殺人念慮及び攻撃的行動</li> <li>・PANSS総スコア <ul style="list-style-type: none"> <li>-ランダム化時点で41以上であった場合、3～7日間以内の連続した2回の評価でランダム化の時点から25%増加</li> <li>-ランダム化時点で40以下であった場合、3～7日間以内の連続した2回の評価でランダム化の時点から10ポイント以上増加</li> </ul> </li> <li>・PANSSの項目：P1(妄想)、P2(概念の統合障害)、P3(幻覚による行動)、P6(猜疑心/迫害感)、P7(敵意)、及びG8(非協調性) <ul style="list-style-type: none"> <li>-最大スコアがランダム化の時点で3以下であった場合、ランダム化後に3～7日間以内の連続した2回の評価でいずれかの項目のスコアが5以上</li> <li>-最大スコアがランダム化の時点で4であった場合、ランダム化後に3～7日間以内の連続した2回の評価でいずれかの項目のスコアが6以上</li> </ul> </li> </ul>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●二重盲検期終了時の下記評価指標のベースラインからの変化量 <ul style="list-style-type: none"> <li>・PANSS総スコア</li> <li>・PANSS下位評価項目スコア及びMarderの分類によるPANSS下位評価項目スコア</li> <li>・CGI-S</li> <li>・PSP<sup>注4)</sup></li> </ul> </li> <li>●非盲検期の下記評価指標の各評価時点におけるベースラインからの変化量 <ul style="list-style-type: none"> <li>・PANSS総スコア</li> <li>・PANSS下位評価項目スコア及びMarderの分類によるPANSS下位評価項目スコア</li> </ul> </li> <li>●非盲検期及び二重盲検期のPANSS総スコアの推移</li> <li>●非盲検期及び二重盲検期のCGI-Sの重症度<sup>注5)</sup>別の患者の割合(「なし」～「軽度」に該当する患者の累積割合を含む)</li> <li>●非盲検期及び二重盲検期のPSPスコアの推移</li> <li>●二重盲検期のPSPスコアのカテゴリ<sup>注6)</sup>の割合</li> </ul> <p>注4) PSP (personal and social performance scale、個人的・社会的機能遂行度尺度)：4つの行動領域(社会的に有用な活動、個人的及び社会的関係性、セルフケア、妨害的及び攻撃的行動)で7日間に示す困難度を評価する<sup>11)</sup>。評価結果をPSP採点ガイドラインに従って数値スコア(1～100)に変換する。</p> <p>注5) 患者の全般的臨床症状の重症度を7段階(なし、極めて軽度、軽度、中等度、やや重度、重度、最重度)で評価</p> <p>注6) PSPスコアにより「機能不良で集中的な支援又は監視が必要」(0～30)、「様々な程度の困難あり」(31～70)、「機能良好」(71～100)の3つのカテゴリに分類</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の主要解析には二重盲検期ITT解析対象集団<sup>注7)</sup>を用いる。</p> <p>&lt;主要評価項目&gt; Kaplan-Meier法で再発までの期間の累積分布関数を推定し、ログランク検定で群間比較する(有意水準両側0.05)。</p> <p>&lt;副次評価項目&gt; 二重盲検期終了時のベースラインからの変化量の解析において、群間差の有意水準を両側0.05とし、多重性を調整しない。投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とするANCOVAモデルを用いて本剤群とプラセボ群とで比較する。最小二乗推定値に基づく投与群間差及び両側95%CIを示す。</p> <p>&lt;有効性(主要評価項目)の中間解析及び最終解析&gt; 有効性の中間解析は、二重盲検期中に少なくとも42件の再発イベントが起きた後に実施する。独立データモニタリング委員会(IDMC)が設置され、有効性及び安全性の中間解析データを独自に審査して本治験を継続すべきか中止すべきかを提言することとする。IDMCから有効性に基づく中止が提言された場合、治験依頼者は本治験を中止し、再発遅延を指標として本剤のプラセボに対する優越性が検証されたと結論付けられる計画とする。中止が提言されなかった場合、再発イベントが70件起きた後に本治験を終了し、最終解析を実施する。中間解析での有意水準を0.0101、最終解析(中間解析で本治験が中止されなかった場合)での有意水準を0.0464と事前に規定した。中間解析で上述の計画によって有意な結果が得られ本治験を中止した場合、治験実施計画書での規定に従って有効性の主要評価項目の中間解析を主要解析とみなす。中間解析で有意な結果が得られず再発イベントが70件起きるまで本治験を継続した場合、最終解析を主要解析とみなす。</p> <p>注7) 二重盲検期ITT解析対象集団：中間解析のカットオフ日時(再発イベントが42件発生した時点)で二重盲検期治験薬を1回以上投与された患者集団を中間解析の二重盲検期ITT解析対象集団、二重盲検期の全期間中に二重盲検期治験薬を1回以上投与された患者集団を最終解析の二重盲検期ITT解析対象集団とした。</p>

再発までの期間(主要評価項目)

<中間解析：主要解析>

二重盲検期ITT解析対象集団において、プラセボ群31例、本剤群11例で再発イベントが認められた。再発までの期間の中央値[累積残存率が0.5(50%)になった時点までの期間]は、プラセボ群で274日、本剤群では推定不能であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に長かった(p<0.001、ログランク検定)。治験実施計画書で規定された通り、IDMCから本治験の早期切りが提言され、中間解析を主要な解析とみなし、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

再発が認められた患者数及び再発までの期間[二重盲検期、中間解析](主要評価項目)

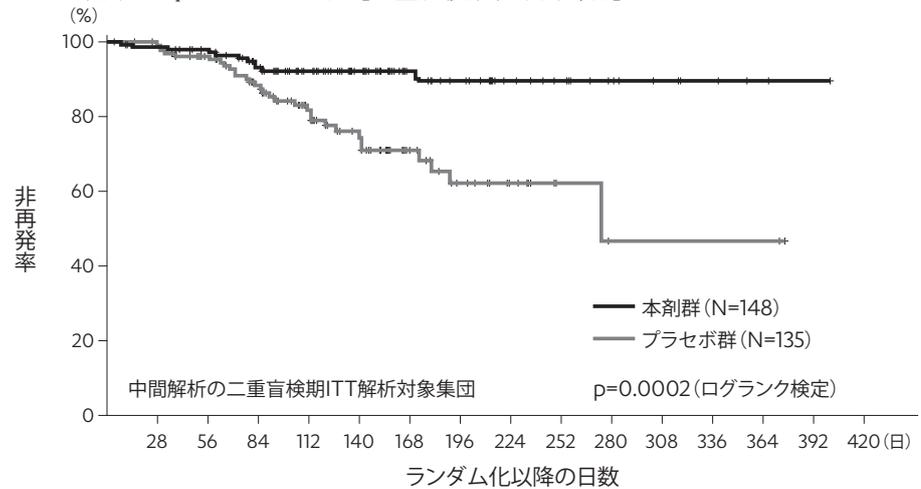
記述統計 <sup>a</sup>	プラセボ群	本剤群	合計	全体		
				カイ二乗	自由度	p値 <sup>b</sup>
再発までの期間						
例数	135	148	283			
継続例数(%)	104(77.0)	137(92.6)	241(85.2)			
再発例数(%)	31(23.0)	11(7.4)	42(14.8)			
25パーセンタイル(95%CI)、日	140.0(104.0, 190.0)	—	274.0(171.0, —)			
中央値(95%CI)、日	274.0(190.0, —)	—	—			
75パーセンタイル(95%CI)、日	—(274.0, —)	—	—			
検定				14.072	1	<0.001

中間解析の二重盲検期ITT解析対象集団

a Kaplan-Meier法で推定

b ログランク検定

再発までの期間のKaplan-Meierプロット[二重盲検期、中間解析]



症例数	148	143	133	104	81	59	35	28	19	15	9	6	4	2	1	0
本剤群	148	143	133	104	81	59	35	28	19	15	9	6	4	2	1	0
プラセボ群	135	131	116	91	61	44	27	18	12	4	2	2	2	0	0	0

**PANSS総スコア(副次評価項目)**

**①非盲検期**

移行期(1~17週時)における各評価時点のPANSS総スコアのベースラインからの平均変化量(OC)は、5週時(486例)で-4.9、9週時(448例)で-8.9、13週時(429例)で-11.8、17週時(395例)で-14.9であった。維持期(17~29週時)における各評価時点のPANSS総スコアのベースラインからの平均変化量(OC)は、21週時(371例)で-16.1、25週時(356例)で-16.3、29週時(330例)で-16.6であった。

**②二重盲検期**

PANSS総スコア(平均値±S.D.)は、二重盲検期のベースライン時にはプラセボ群で54.3±9.20、本剤群で54.8±9.96、二重盲検期終了時(LOCF)にはプラセボ群で61.0±17.37、本剤群で54.3±12.49であり、本剤群と比較してプラセボ群で増加が認められた(最小二乗平均値の差の95%CI: -9.87, -4.60, p<0.001, ANCOVA、多重性の調整なし)。

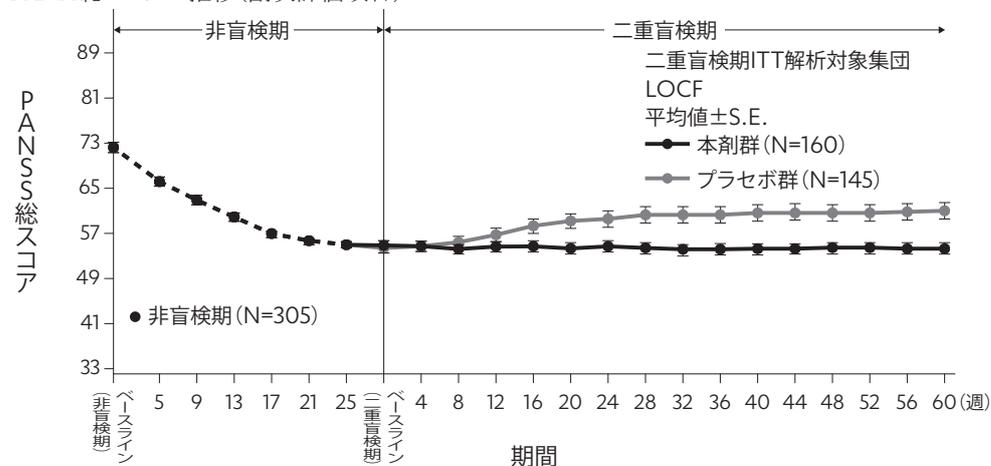
**二重盲検期ベースラインからのPANSS総スコアの変化量[二重盲検期](副次評価項目)**

PANSS総スコア (二重盲検期)	プラセボ群 (N=142)	本剤群 (N=159)
ベースライン時 平均値±S.D.	54.3±9.20	54.8±9.96
二重盲検期終了時 平均値±S.D.	61.0±17.37	54.3±12.49
ベースラインからの変化量 平均値±S.D. 最小二乗平均値の差±S.E. 95%CI p値(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup>	6.7±14.40 <0.001	-0.5±8.36 -7.2±1.34 (-9.87, -4.60)

二重盲検期ITT解析対象集団のうち解析可能な患者を対象としたLOCF法による解析

a 投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とするANCOVAモデル

**PANSS総スコアの推移(副次評価項目)**



**PANSS下位評価項目スコア・Marderの分類によるPANSS下位評価項目スコア(副次評価項目)**

**①非盲検期**

17週時(移行期、395例)及び29週時(維持期、330例)におけるPANSS下位評価項目スコアのベースラインからの平均変化量(OC)は、陽性症状尺度でそれぞれ-4.4、-4.7、陰性症状尺度で-3.2、-3.6、全般的精神症状尺度で-7.4、-8.3、Marderの分類による下位評価項目スコアでは、陽性症状で-4.7、-5.3、陰性症状で-3.4、-3.7、思考解体で-3.2、-3.6、敵意/興奮で-1.7、-1.7、不安/抑うつで-1.9、-2.2であった。

**②二重盲検期**

二重盲検期におけるPANSSの下位評価項目スコア及びMarderの分類による下位評価項目スコアのベースラインからの平均変化量は以下の表の通りであり、Marderの分類による陰性症状以外のすべてのスコアにおいて最小二乗平均値の差の95%CIが0を含まず、本剤群と比較してプラセボ群で増加が認められた(p=0.013~<0.001, ANCOVA、多重性の調整なし)。

二重盲検期ベースラインからのPANSS下位評価項目スコア・Marderの分類によるPANSS下位評価項目スコアの変化量[二重盲検期](副次評価項目)

	プラセボ群 (N=142)	本剤群 (N=159)
陽性症状尺度 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	11.4±2.99 2.7±4.92	11.7±3.20 -0.1±2.84 -2.8±0.46 (-3.68, -1.89) <0.001
陰性症状尺度 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	16.2±3.91 0.8±3.76	16.4±4.42 -0.1±2.96 -1.0±0.38 (-1.71, -0.21) 0.013
全般的精神症状尺度 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	26.6±4.92 3.2±7.88	26.8±4.98 -0.3±4.77 -3.4±0.74 (-4.89, -1.99) <0.001
Marderの分類による陽性症状 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	14.6±3.71 2.5±5.25	14.9±3.72 -0.1±2.74 -2.5±0.47 (-3.48, -1.61) <0.001
Marderの分類による陰性症状 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	15.0±3.70 0.4±4.01	15.2±4.28 -0.3±3.21 -0.7±0.40 (-1.50, 0.08) 0.080
Marderの分類による思考解体 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	13.8±3.25 0.7±3.38	13.8±3.41 -0.2±2.53 -0.9±0.33 (-1.61, -0.29) 0.005
Marderの分類による敵意/興奮 ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	5.2±1.77 1.7±3.18	5.2±1.80 -0.0±1.89 -1.7±0.29 (-2.25, -1.10) <0.001
Marderの分類による不安/抑うつ ベースライン時 二重盲検期終了時の変化量 群間差(本剤群-プラセボ群) <sup>a</sup> 群間差の95%CI p値	5.7±2.02 1.4±3.28	5.8±2.10 0.1±2.34 -1.3±0.31 (-1.87, -0.66) <0.001

二重盲検期ITT解析対象集団のうち解析可能な患者を対象としたLOCF法による解析  
平均値±S.D.(群間差のみ最小二乗平均値の差±S.E.)

<sup>a</sup> 投与群及び国を因子とし、二重盲検期のベースライン値を共変量とするANCOVAモデル、多重性の調整なし

## CGI-S(副次評価項目)

### ①非盲検期

CGI-Sで全般的臨床症状の重症度が「軽度」以下(「軽度」、「極めて軽度」又は「なし」と評価された患者の割合(OC)は、ベースライン時に32.6%(165/506例)、17週時の本剤初回投与前に77.7%(307/395例)、本剤投与後の21週時に83.3%(309/371例)、25週時に85.4%(304/356例)、29週時に88.5%(292/330例)であった。

### ②二重盲検期

二重盲検期終了時(LOCF)の二重盲検期ベースラインからのCGI-Sの平均変化量±S.D.は、プラセボ群で0.4±0.87、本剤群で0.1±0.60であった。

二重盲検期のベースライン時にCGI-Sによる判定で軽度以下と評価された患者の割合は、プラセボ群で90.1%(128/142例)、本剤群で91.8%(146/159例)であった。二重盲検期終了時(LOCF)にCGI-Sで軽度以下と評価された患者は、プラセボ群で69.0%(98/142例)、本剤群で84.9%(135/159例)であった。

## PSP(副次評価項目)

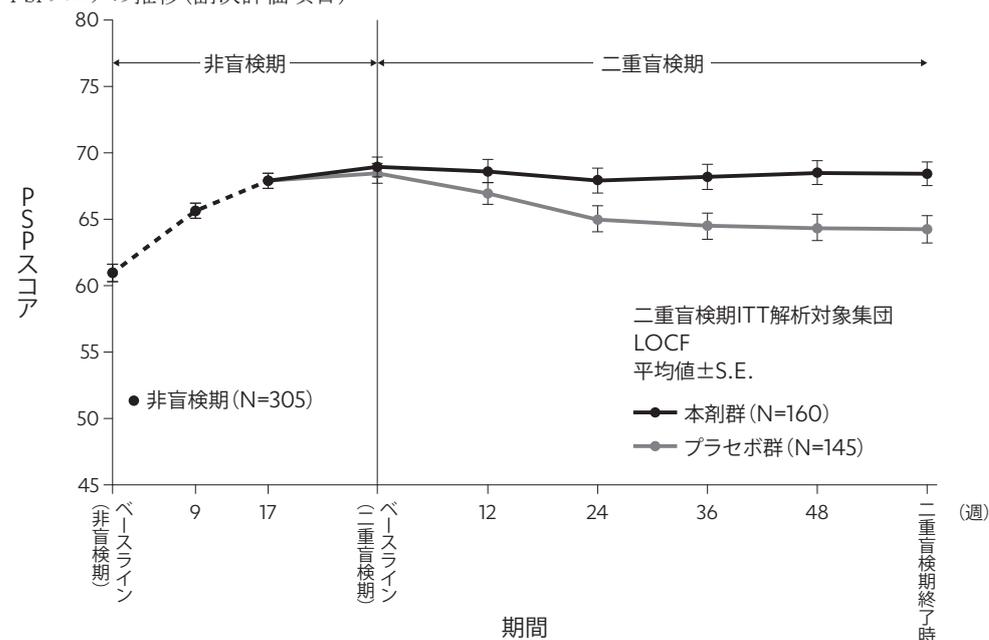
### ①非盲検期

PSPスコア(平均値±S.D.)(OC)は、ベースライン時(506例)で58.7±12.13、17週時(415例)で66.3±10.65、29週時(352例)で67.5±10.68であった。

### ②二重盲検期

二重盲検期ベースライン時のPSPスコア(平均値)はプラセボ群で68.6、本剤群で68.8であった。二重盲検期ベースライン時のPSPスコアで機能良好(スコア71~100)と判定され二重盲検期終了時(LOCF)にも機能良好と判定された患者の割合は、プラセボ群で59%(35/59例)、本剤群で85%(62/73例)であった。

## PSPスコアの推移(副次評価項目)



安全性評価	<p><b>①非盲検期</b>        パリペリドン4週間隔筋注製剤又は本剤と関連性がある有害事象の発現割合は44%(225/506例)であった。主な事象は、体重増加10%(50/506例)、注射部位疼痛8%(41/506例)、アカシジア3%(17/506例)、傾眠3%(13/506例)、不安3%(13/506例)であった。        重篤な有害事象は6.5%(33/506例)に認められた。主な事象は統合失調症2.4%(12/506例)、精神病性障害1.8%(9/506例)、幻聴0.4%(2/506例)、自殺念慮0.4%(2/506例)であった。このうち、維持期の本剤投与後に発現した重篤な有害事象は3.2%(12/379例)であり、主な事象は統合失調症1.1%(4/379例)、精神病性障害0.8%(3/379例)であった。        投与中止に至った有害事象は26例に認められた。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は精神病性障害6例、統合失調症6例、心電図QT延長2例であった。このうち、維持期で発現した投与中止に至った有害事象は10例であり、2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は精神病性障害3例、統合失調症2例であった。        死亡に至った有害事象は1例に認められた。本患者はパリペリドン4週間隔筋注製剤投与後に巨大結腸により死亡し、治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断された。</p> <p><b>②二重盲検期</b>        本剤又はプラセボと関連性がある有害事象の発現割合は、本剤群34%(54/160例)、プラセボ群19%(27/145例)であった。主な事象は、本剤群で体重増加8%(13/160例)、アカシジア4%(7/160例)、頭痛4%(6/160例)、プラセボ群で不眠症5%(7/145例)、体重増加3%(5/145例)、不安3%(4/145例)であった。        重篤な有害事象は、本剤群2.5%(4/160例)(自殺企図2例、統合失調症及び統合失調症妄想型がそれぞれ1例)、プラセボ群10.3%(15/145例)(統合失調症11例、不安、自殺念慮、蜂巣炎及びトランスアミンナーゼ上昇がそれぞれ1例)に認められた。        投与中止に至った有害事象は、本剤群では認められず、プラセボ群で1例(トランスアミンナーゼ上昇)に認められた。        二重盲検期では、死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>
-------	---

2) 安全性試験  
 該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
 特定使用成績調査(実施中)

目的	長期使用における使用実態下での安全性、アドヒアランス(投薬遵守状況)について検討する。
実施方法	中央登録方式
目標症例数	1,050例(登録目標症例数)
実施期間	発売開始から3.5年間(登録期間は発売開始から2年間)
主な確認項目	QT延長関連の有害事象の発現状況、経口抗精神病薬等との併用状況、アドヒアランス(投薬遵守状況)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
 該当しない

(7) その他  
 該当資料なし

## 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)  
 イミノジベンジル系化合物(クロカプラミン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩等)  
 ベンズアミド系化合物(スルピリド、ネモナプリド等)  
 非定型抗精神病薬群(リスペリドン、オランザピン、クエチアピン等)  
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>12)~17)</sup>

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D<sub>2</sub>受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>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(参考：パリペリドンの成績)

##### 1) 各種受容体に対する親和性(*in vitro*)<sup>12)</sup>

パリペリドンの各種受容体に対する親和性プロファイルは下表の通りで、Ki値はセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対して1.1nmol/L、ドパミンD<sub>2</sub>受容体に対して1.6nmol/Lであった。

薬物	Ki値 (nmol/L)						
	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	α <sub>1A</sub>	α <sub>2A</sub>	M <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>
パリペリドン	1.6	617	1.1	2.5	3.9	>10,000	19
リスペリドン	2.4	423	0.34	5	151	>10,000	20
ハロペリドール	2.1	2,067	83	12	1,932	>10,000	1,698

##### 2) 効力を裏付ける試験

##### 抗ドパミン作用(ラット)<sup>13)~15)</sup>

ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する。ラットを用いて、パリペリドン0.00063~10mg/kgを皮下投与後のドパミン作動薬により誘発される各種行動を観察し、50%の動物が抑制される用量(ED<sub>50</sub>)を算出した。ラットでドパミン作動薬であるアポ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。

##### ED<sub>50</sub>値(95%CI、mg/kg)(ラット)

評価項目		時間 <sup>a)</sup> (hr)	パリペリドン	リスペリドン	ハロペリドール
アポモルヒネによる興奮・常同行動(抑制) <sup>b)</sup>		0.5	0.45 (0.36, 0.55)	0.15 (0.11, 0.20)	0.016(0.012, 0.022)
		1	0.39 (0.24, 0.62)	0.22 (0.13, 0.38)	0.028(0.023, 0.035)
		2	0.34 (0.22, 0.50)	0.51 (0.34, 0.76)	0.028(0.021, 0.038)
		4	1.3 (0.90, 2.0)	2.7 (1.8, 4.0)	0.097(0.072, 0.13)
		8	5.4 (3.6, 8.0)	6.2 (5.7, 8.7)	—
アポモルヒネによる興奮・常同行動(完全抑制) <sup>b)</sup>		0.5	4.1 (2.5, 6.6)	1.2 (0.86, 1.6)	0.13 (0.095, 0.17)
		1	4.1 (3.0, 5.5)	3.5 (2.9, 4.4)	0.17 (0.13, 0.23)
		2	7.1 (5.8, 8.7)	6.2 (3.8, 10)	0.26 (0.19, 0.35)
		4	>10	>10	0.67 (0.55, 0.83)
		8	>10	>10	—
アンフェタミンによる興奮 <sup>c)</sup>	抑制	0.75	0.15 (0.098, 0.22)	0.056(0.041, 0.076)	0.016(0.012, 0.022)
	顕著抑制	0.75	0.19 (0.14, 0.26)	0.15 (0.11, 0.20)	0.016(0.012, 0.022)
	完全抑制	0.75	0.51 (0.38, 0.69)	0.59 (0.43, 0.79)	0.13 (0.095, 0.17)
酸素消費 <sup>c)</sup>	抑制	0.75	0.049(0.033, 0.073)	0.016(0.0094, 0.027)	0.032(0.018, 0.059)
	完全抑制	0.75	0.17 (0.10, 0.29)	0.064(0.040, 0.10)	0.19 (0.10, 0.37)

a：被験薬投与後から作動薬投与までの時間

b：n=5

c：n=3

### 抗セロトニン作用(ラット)<sup>13), 15), 16)</sup>

セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する。ラットを用いて、パリペリドン0.00063~10mg/kgを皮下投与後のセロトニン作動薬により誘発される各種行動を観察し、50%のラットが抑制される用量(ED<sub>50</sub>)を算出した。ラットでセロトニン作動薬である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。

ED<sub>50</sub>値(95%CI、mg/kg)(ラット)

評価項目		時間 <sup>a)</sup> (hr)	パリペリドン	リスペリドン
トリプタミンによる前肢間代性痙攣(抑制)		0.5	0.056(0.037, 0.084)	0.021(0.014, 0.032)
		1	0.032(0.020, 0.052)	0.014(0.0082, 0.024)
		2	0.032(0.020, 0.052)	0.024(0.015, 0.040)
		4	0.064(0.037, 0.11)	0.13(0.071, 0.23)
		8	0.68(0.35, 1.3)	0.68(0.35, 1.3)
トリプタミンによる前肢間代性痙攣(完全抑制)		0.5	0.22(0.13, 0.38)	0.097(0.072, 0.13)
		1	0.11(0.065, 0.19)	0.056(0.033, 0.096)
		2	0.15(0.091, 0.24)	0.085(0.053, 0.14)
		4	0.34(0.18, 0.61)	0.34(0.19, 0.61)
		8	2.3(1.3, 4.3)	2.7(1.5, 4.9)
トリプタミンによる振戦(抑制)		0.5	0.34(0.21, 0.54)	0.049(0.033, 0.073)
		1	0.67(0.35, 1.3)	0.074(0.041, 0.13)
		2	0.34(0.21, 0.54)	0.13(0.064, 0.26)
		4	0.44 <sup>b)</sup>	0.39(0.20, 0.74)
		8	7.1 <sup>b)</sup>	>10
メスカリンによる首振り運動	抑制	1	0.056(0.038, 0.085)	0.037(0.027, 0.050)
	完全抑制	1	0.098(0.066, 0.15)	0.049(0.036, 0.066)

a: 被験薬投与後から作動薬投与までの時間 b: 一部用量反応性がなかったため推定値

n=5

### カタレプシー惹起作用(ラット)<sup>14), 17)</sup>

ラットを用いて、パリペリドンを皮下投与後の錐体外路副作用の指標となるカタレプシー惹起作用を検討し、50%の動物が反応する用量(ED<sub>50</sub>)を算出した。重度のカタレプシー惹起作用は、リスペリドンでED<sub>50</sub>: 3.0mg/kg、パリペリドンでED<sub>50</sub>: 3.6mg/kgであった。

また、ラットを用いて、パリペリドンを皮下投与後の各種受容体を50%占有する用量(ED<sub>50</sub>)を算出し、各種受容体に対する占有率を検討した。ラットの中脳辺縁系(側坐核)でのドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する占有率はED<sub>50</sub>: 0.97mg/kgで、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(ED<sub>50</sub>: 2.4mg/kg)より高かった。しかし、ハロペリドールでは側坐核でのドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する占有率はED<sub>50</sub>: 0.13mg/kgで、線条体での占有率(ED<sub>50</sub>: 0.13mg/kg)であった。

なお、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>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。

### カタレプシー惹起作用(ラット)

評価項目	発現程度	ED <sub>50</sub> 値(95%CI: mg/kg、皮下投与)		
		パリペリドン	リスペリドン	ハロペリドール
カタレプシー	軽度	2.0(1.3, 3.3)	0.59(0.43, 0.79)	0.097(0.072, 0.13)
	重度	3.6(2.9, 4.4)	3.0(2.1, 4.6)	0.13(0.095, 0.17)

n=5

### セロトニン及びドパミン受容体に対するin vivo占有率(ラット)

受容体	由来	ED <sub>50</sub> 値 <sup>a</sup> (mg/kg)			
		パリペリドン	リスペリドン	クロザピン	ハロペリドール
5-HT <sub>2A</sub>	前頭皮質	0.41	0.067	1.3	2.6
D <sub>2</sub>	線条体	2.4	0.66	9.0	0.13
	側坐核	0.97	0.41	6.3	0.13
	嗅結節	0.92	0.58	6.9	0.13

a: 各受容体を50%占有する用量

### (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

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が定量下限未満であったのは、血漿サンプル全1,837中1,812であった<sup>18)</sup>。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考：パリペリドン徐放錠の成績><sup>19)</sup>

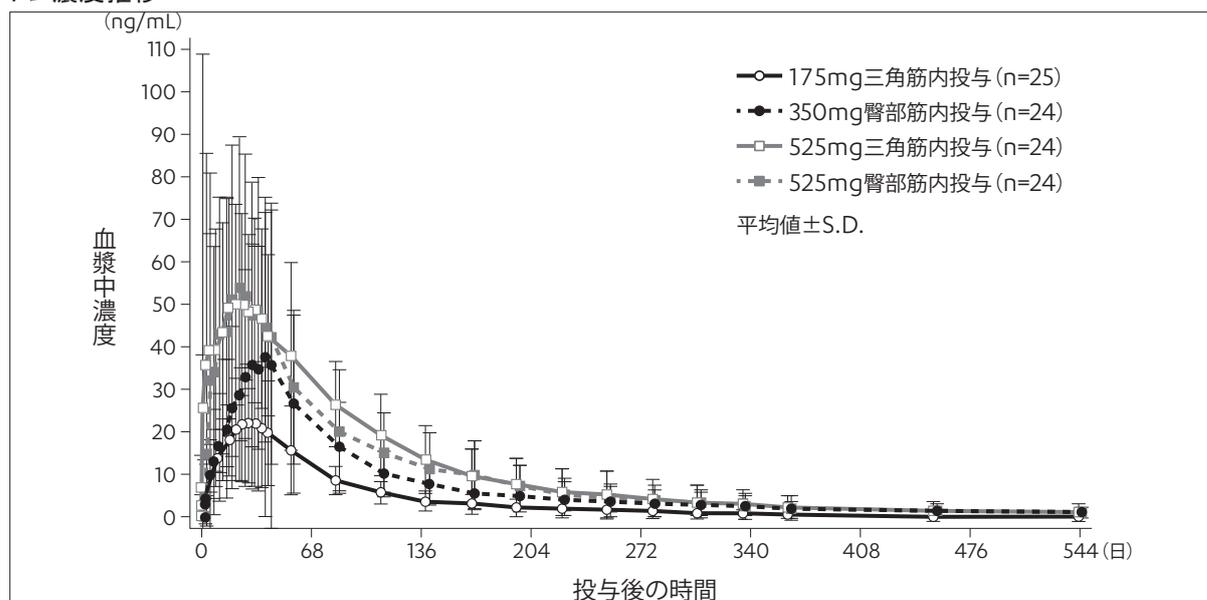
パリペリドン徐放錠の国内第Ⅱ相試験で実施したPET検査の結果から、線条体D<sub>2</sub>受容体占有率におけるED<sub>50</sub>の血漿中パリペリドン濃度は6.65ng/mLであり、線条体D<sub>2</sub>受容体占有率60、70及び80%を得るのに必要な血漿中パリペリドン濃度は9.98、15.5及び26.6ng/mLと算出された。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与：PSY-1005試験(外国人データ)<sup>18)</sup>

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤をパリペリドンとして175及び525mgを三角筋内に、並びに350及び525mgを臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は用量に比例して緩やかに上昇し、投与23～31日後にC<sub>max</sub>に達した後、緩やかに低下し、本剤175mg(パリペリドンとして)を三角筋内に投与した場合を除き最終測定時の投与後544日においても定量可能であった。[投与量を350mgに補正したC<sub>max</sub>の傾き：-0.064(95%CI：-0.222, 0.094)、AUC<sub>∞</sub>の傾き：-0.021(95%CI：-0.097, 0.055)]

統合失調症患者及び統合失調感情障害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濃度推移



統合失調症患者及び統合失調感情障害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

投与量 投与部位	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)
175mg 三角筋内	25.8±13.0 (N=25)	24.0(5.0-56.1) (N=25)	50,407±16,376 (N=22)	56.6±32.6 (N=22)
525mg 三角筋内	80.0±75.8 (N=24)	24.5(1.0-55.0) (N=24)	144,173±38,128 (N=22)	60.7±29.0 (N=22)
350mg 臀部筋内	44.0±38.5 (N=24)	31.0(5.0-84.1) (N=24)	101,244±32,718 (N=16)	94.7±73.2 (N=19)
525mg 臀部筋内	63.8±38.1 (N=24)	23.0(2.0-41.0) (N=24)	145,611±50,623 (N=18)	91.8±66.7 (N=20)

平均値±S.D.(t<sub>max</sub>のみ中央値(範囲))

注) 本剤の承認された効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」であり、用法及び用量は「本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。」である。

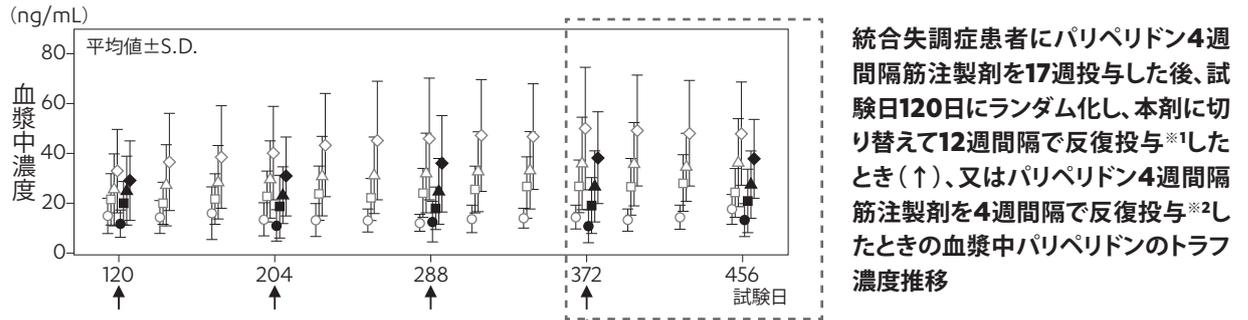
2) 反復投与：PSY-3011試験(日本人及び外国人データ)<sup>20)</sup>

統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与した後、本剤(パリペリドンとして175、263、350及び525mg)に切り替えて12週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、対応する用量のパリペリドン4週間隔筋注製剤(50、75、100及び150mg)を反復投与したときと同程度であった。

本剤及びパリペリドン4週間隔筋注製剤を反復投与したとき、本剤の投与量を350mg、パリペリドン4週間隔筋注製剤の投与量を100mgに補正した血漿中パリペリドンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>\*は次頁の表の通りであった。本剤を反復投与したときの血漿中パリペリドンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>\*は175～525mgの範囲で用量の増加に伴い増加し、パリペリドン4週間隔筋注製剤を反復投与したときの血漿中パリペリドンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub>\*は50～150mgの範囲で用量の増加に伴い増加した。

血漿中パリペリドン濃度のピーク/トラフ比(平均値)は、パリペリドン4週間隔筋注製剤(1.30～1.63)と比較して本剤(1.86～2.54)で高値であった。

\*12週間隔のAUC：パリペリドン4週間隔筋注製剤についてはAUC<sub>τ</sub>\*3を算出

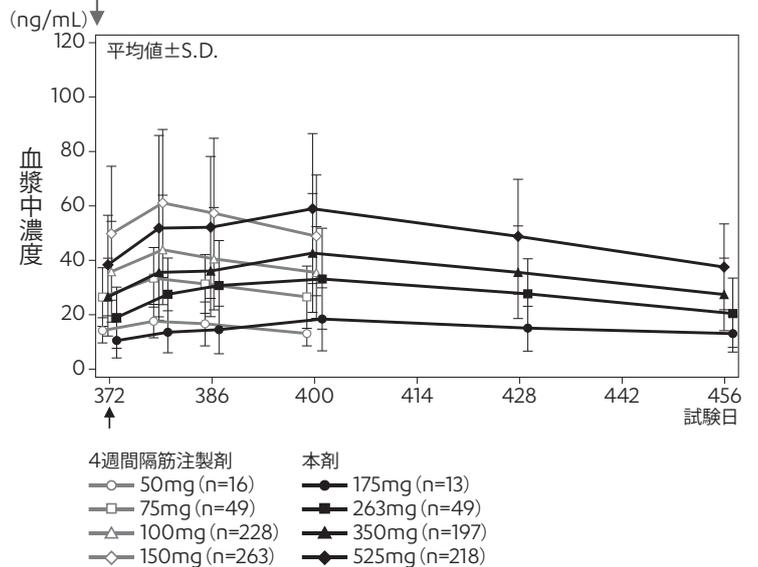


4週間隔筋注製剤  
○ 50mg (n=16)  
□ 75mg (n=49)  
△ 100mg (n=228)  
◇ 150mg (n=263)

本剤  
● 175mg (n=13)  
■ 263mg (n=49)  
▲ 350mg (n=197)  
◆ 525mg (n=218)

試験日372日の投与日から次回投与日(本剤群：456日、4週間隔筋注製剤群：400日)までの血漿中パリペリドン濃度推移

統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与した後、試験日120日にランダム化し、本剤に切り替えて12週間隔で反復投与<sup>※1</sup>したとき、又はパリペリドン4週間隔筋注製剤を4週間隔で反復投与<sup>※2</sup>したときの、試験日372日に本剤4回目投与(↑)及び4週間隔筋注製剤10回目投与(↑)後の投与間隔における血漿中パリペリドン濃度推移



4週間隔筋注製剤  
○ 50mg (n=16)  
□ 75mg (n=49)  
△ 100mg (n=228)  
◇ 150mg (n=263)

本剤  
● 175mg (n=13)  
■ 263mg (n=49)  
▲ 350mg (n=197)  
◆ 525mg (n=218)

※1 本剤群：パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で50、75、100及び150mgを三角筋又は臀部筋内に3回投与した後、本剤をパリペリドンとして175、263、350及び525mgに切り替えて12週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

※2 パリペリドン4週間隔筋注製剤群：パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で50、75、100及び150mgを三角筋又は臀部筋内に反復投与

注)本剤の承認された効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」であり、用法及び用量は「本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。」である。

パリペリドン4週間隔筋注製剤又は本剤を反復筋肉内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

投与製剤	用量	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (日)	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>τ</sub> *3 (ng·h/mL)
パリペリドン 4週間隔 筋注製剤	50mg	12	18.6±7.59	6.93[0.00, 13.90]	11,172±4,499	33,515±13,497
	75mg	36	36.7±11.1	7.95[0.00, 36.88]	21,325±7,807	63,976±23,422
	100mg	170	47.2±22.8	6.98[0.00, 36.09]	26,637±11,379	79,911±34,138
	150mg	166	66.0±29.9	7.87[0.00, 34.98]	37,062±16,386	111,185±49,159
本剤	175mg	11	23.2±11.0	27.95[0.00, 90.83]	32,067±13,539	/
	263mg	35	35.8±18.3	26.90[6.90, 55.93]	55,919±26,814	
	350mg	165	46.9±22.4	27.94[0.00, 87.94]	72,709±32,555	
	525mg	188	66.1±34.4	27.85[0.00, 91.86]	99,782±40,664	

平均値±標準偏差 (t<sub>max</sub>は中央値[最小値, 最大値])

3) 外因性要因(投与部位) : 単回投与PSY-1005試験、反復投与PSY-3011,3012試験(日本人及び外国人データ) 統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤を三角筋(パリペリドンとして175、300、450及び525mg) 又は臀部筋(パリペリドンとして75、150、350、450及び525mg)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を投与部位で層別し、比較した。その結果、薬物動態パラメータは表1の通りで、本剤の投与量を350mgに補正した場合、AUC<sub>∞</sub>は三角筋内投与時の臀部筋内投与時に対する最小二乗平均値の比は102%であり、C<sub>max</sub>は127%であった<sup>18)</sup>。

また、統合失調症患者に本剤を反復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を投与部位で層別して比較した。その結果、薬物動態パラメータは表2,3の通りであった<sup>20), 21)</sup>。

[表1]単回筋肉内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(PSY-1005試験)

パラメータ	最小二乗平均値				最小二乗平均値の比(%)	90%CI(%)
	三角筋内投与		臀部筋内投与			
	n	(test)	n	(reference)		
C <sub>max</sub> 、用量規格化(ng/mL)	91	38.5	107	30.3	127.05	107.89, 149.62
AUC <sub>∞</sub> 、用量規格化(ng·h/mL)	78	94,504	73	92,465	102.21	94.31, 110.76

投与詳細 : [三角筋内投与]パリペリドンとして175、300、450及び525mgを投与、[臀部筋内投与]パリペリドンとして75、150、350、450及び525mgを投与

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub> : パリペリドンとして350mgに用量規格化

[表2]反復筋肉内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(PSY-3011試験)

パラメータ	三角筋内投与				臀部筋内投与			
	n	平均値	中央値	幾何平均値	n	平均値	中央値	幾何平均値
C <sub>max</sub> 、用量規格化(ng/mL)	229	50.3	48.5	46.2	170	39.2	34.4	34.6
AUC <sub>τ</sub> 、用量規格化(ng·h/mL)	229	77,284	75,759	71,521	170	59,500	53,768	53,949

投与詳細 : 1及び8日目にパリペリドン4週間隔筋注製剤をそれぞれパリペリドンとして150及び100mg投与し、36、64及び92日目はパリペリドン4週間隔筋注製剤を可変用量(パリペリドンとして50、75、100及び150mg)、以降は12週に1回、本剤を固定用量(パリペリドンとして175、263、350及び525mg)投与した。

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub> : パリペリドンとして350mgに用量規格化

[表3]反復筋肉内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(PSY-3012試験)

パラメータ	三角筋内投与				臀部筋内投与			
	n	平均値	中央値	幾何平均値	n	平均値	中央値	幾何平均値
C <sub>max</sub> 、用量規格化(ng/mL)	25	43.1	40.5	40.8	42	34.9	31.2	30.6
AUC <sub>τ</sub> 、用量規格化(ng·h/mL)	25	65,876	64,658	62,034	42	53,436	49,219	46,757

投与詳細 : 12週に1回、本剤を固定用量(パリペリドンとして175、263、350及び525mg)投与した。

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>τ</sub> : パリペリドンとして350mgに用量規格化

注) 本剤の承認された効能又は効果は「統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)」であり、用法及び用量は「本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 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<sup>22)</sup>

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<sub>max,ss</sub>及びAUC<sub>τ</sub>はそれぞれ37.5%及び36.6%減少した。

パロキセチン<sup>23)</sup>

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<sub>∞</sub>は16.48%増加した。

トリメプリーム<sup>24)</sup>

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. 7. 相互作用」の項を参照のこと。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

### (2) 吸収速度定数

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

### (3) 消失速度定数

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

### (4) クリアランス

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

### (5) 分布容積

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

### (6) その他

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析<sup>25)</sup>

### (1) 解析方法

2つの飽和性の吸収過程(速やかな吸収過程及び緩徐な吸収過程)、並びに一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

PSY-1005試験及びPSY-3012試験で得られた血漿中パリペリドン濃度(8,990ポイント/651例)を用いて母集団薬物動態解析を実施した。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は、CL/Fが3.84L/h、V/Fが1,960Lであった。また、本剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼす因子を検討した。その結果、構造的な共変量として、CL/F に対してCL<sub>cr</sub>、V/F に対してBMI、速やかな吸収過程における最大吸収速度定数(k<sub>a rapid</sub>)及び緩徐な吸収過程における最大吸収速度定数(k<sub>a slow</sub>)に対しては投与容量(IVOL)をモデルに組み込んだ。また、k<sub>a slow</sub>に対して投与部位及び性別が共変量であった。

## 4. 吸収<sup>6)</sup>

パリペリドン1mg(液剤)に対する本剤単回筋肉内投与時の相対的バイオアベイラビリティは、ほぼ100%と算出され、投与量(パリペリドンとして75~525mg)、投与部位(三角筋又は臀部筋)、性別、肥満指数(BMI)又は人種/民族は影響を及ぼさないことが示された。

注)パリペリドン液剤は国内外共に未承認である。

## 5. 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<sup>26)</sup>

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<sub>2</sub>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><sup>27)</sup>

雄Wistarラットに<sup>3</sup>H-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<sub>2A</sub>受容体及びドパミンD<sub>2</sub>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>はそれぞれ2.50、2.69ng/gであり、小脳に比べて高かった。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：リスペリドンの成績、ラット><sup>28)</sup>

妊娠ラット(妊娠18日目)に<sup>14</sup>C-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：リスペリドン製剤の成績、外国人データ><sup>29)</sup>

21歳の双極性障害女性患者<sup>註)</sup>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。AUC<sub>0-24</sub>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)双極性障害は経口リスペリドン製剤の本邦で承認された効能又は効果ではない。

### (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><sup>30)</sup>

放射性標識したパリペリドンパルミチン酸エステル(<sup>14</sup>C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及びパリペリドン-<sup>3</sup>H-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<sup>14</sup>C濃度は腸内容物、尿及び唾液腺において、血液中のt<sub>max</sub>である168時間後における組織内/血液中濃度比は、それぞれ264、129及び127で、<sup>14</sup>C-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。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>31)</sup>

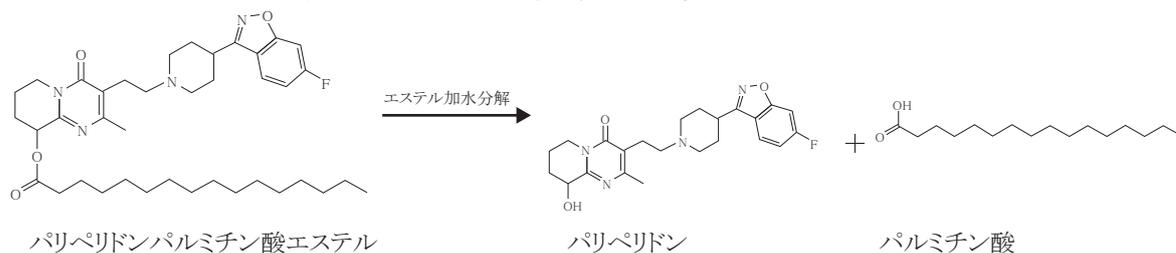
ヒト血漿蛋白結合率：パリペリドン73.2% (*in vitro*、平衡透析法、50~250ng/mL)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

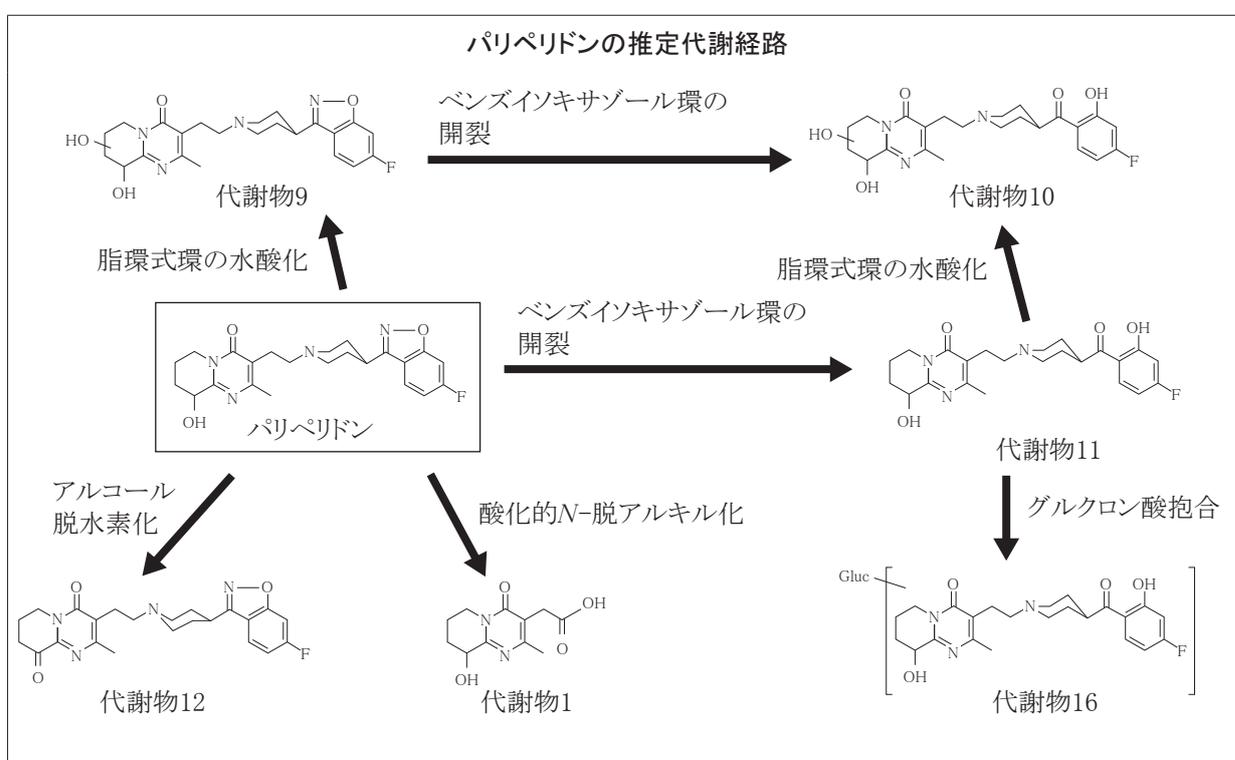
パリペリドンパルミチン酸エステル：

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<sup>32)</sup>。



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。ヒト肝マイ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CYP3A4及びCYP2D6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<sup>33), 34)</sup>。



### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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<sup>34)</sup>。

### (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活性比、存在比率

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。

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考：経口パリペリドン製剤の成績、外国人データ><sup>35)</sup>

健康成人に<sup>14</sup>C-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79.6%が尿中に、11.4%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59.4%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。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考：パリペリドンの成績、*in vitro*><sup>36)</sup>

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. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者における薬物動態

<参考：母集団薬物動態解析、外国人データ><sup>37)</sup>

651例の外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害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CL<sub>cr</sub>が同定された。軽度腎機能障害患者(CL<sub>cr</sub>：50mL/分以上80mL/分未満)では正常腎機能患者(CL<sub>cr</sub>：80mL/分以上)と比較してCL/Fが14%低下し、AUC<sub>τ</sub>が16%増加すると推定された。

(「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、外国人データ><sup>38)</sup>

種々の程度の腎機能障害患者33例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。

### (2) 肝機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

<参考：経口パリペリドン製剤の成績、外国人データ><sup>39)</sup>

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)10例にパリペリドン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<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>はそれぞれ35%及び27%低下した[健康成人のC<sub>max</sub>：7.14ng/mL、AUC<sub>∞</sub>：176ng・h/mL、中等度肝機能障害患者のC<sub>max</sub>：4.57ng/mL、AUC<sub>∞</sub>：128ng・h/mL(いずれも平均値)]。非結合型パリペリドンは、健康成人でC<sub>max</sub>：1.81ng/mL、AUC<sub>∞</sub>：45.8ng・h/mL、中等度肝機能障害患者でC<sub>max</sub>：1.59ng/mL、AUC<sub>∞</sub>：45.7ng・h/mLであった(いずれも平均値)。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)パリペリドン液剤は国内外共に未承認である。

### (3) 高齢者における薬物動態

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><sup>40)</sup>

健康成人(18歳以上45歳以下)30例及び健康高齢者(65歳以上)30例を対象に、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<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ9~20%及び24~34%増加した。

(「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照)

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。

## 11. その他

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、パリペリドン及びリ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のため、昏睡状態を悪化させる可能性があることから、昏睡状態の患者には本剤を投与しないでください。
- 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ました<sup>41)</sup>。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、本剤を投与しないでください。
- 2.3 「VIII. 7. 相互作用」の項をご参照ください。
- 2.4 本剤の成分、パリペリドン及びリ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ため、投与しないでください。なお、本剤の組成は以下のとおりです。

本剤は持効性の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤であり、それぞれ1シリンジ中下記に示す成分・分量を含有する。

販売名		ゼブリオンTRI 水懸筋注175mg シリンジ	ゼブリオンTRI 水懸筋注263mg シリンジ	ゼブリオンTRI 水懸筋注350mg シリンジ	ゼブリオンTRI 水懸筋注525mg シリンジ
有効成分	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)	273 (175)	410 (263)	546 (350)	819 (525)
	薬液量(mL)	0.875	1.315	1.75	2.625
添加剤 (mg)	ポリソルベート20	8.75	13.15	17.5	26.25
	マクロゴール4000NF	65.63	98.63	131.25	196.88
	クエン酸水和物	6.56	9.86	13.13	19.69
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	5.25	7.89	10.5	15.75
	水酸化ナトリウム	4.73	7.10	9.45	14.18

- 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<sub>cr</sub>)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でください。(軽度腎機能障害患者については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項をご参照ください。)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

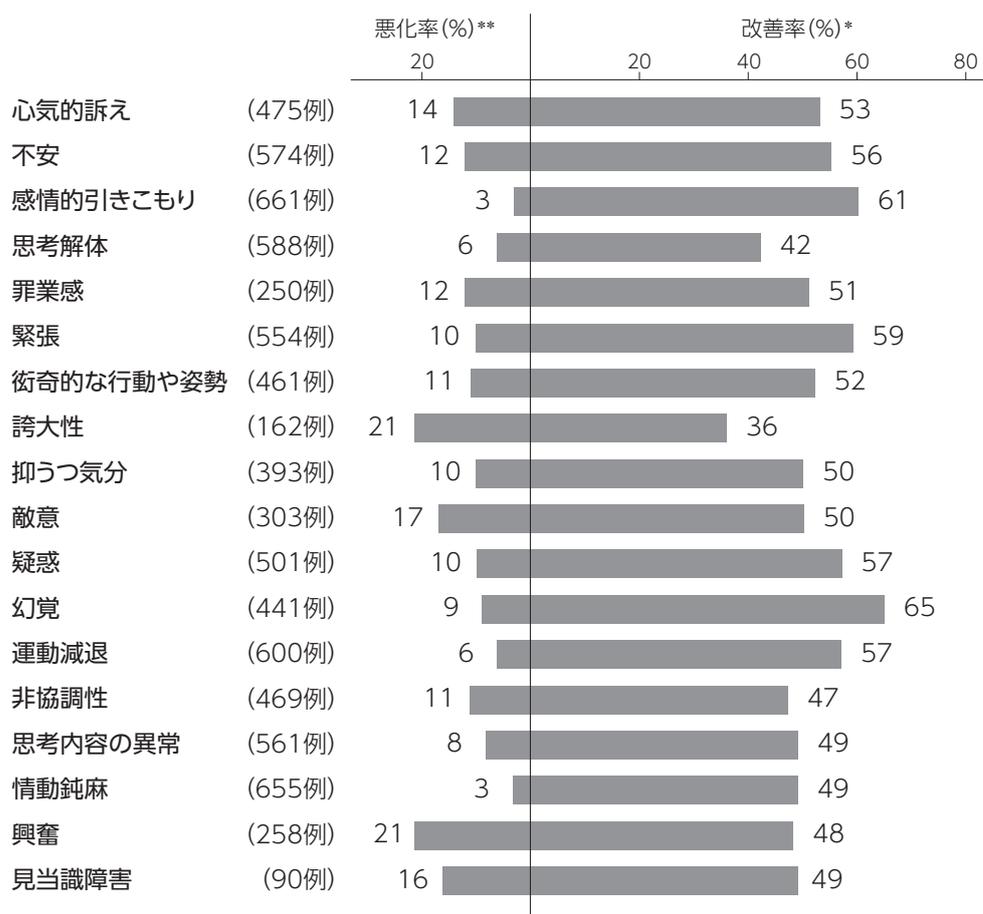
## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は持効性製剤であり、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ことから、急性期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く、投与中止後も長期間血中濃度が持続するため、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。[7.4、7.5、11.、13.、16.1参照]
- 8.2 投与初期、再投与時、増量時に $\alpha$ 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、適切な処置を行うこと。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。[8.7、9.1.6、11.1.9参照]
- 8.6 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。[8.7、11.1.10参照]
- 8.7 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.5及び8.6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。[8.5、8.6、9.1.6、11.1.9、11.1.10参照]
- 8.8 本剤の投与間隔は12週間と長いことから、本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。特に本剤投与開始後早期においては、これまでの受診頻度も踏まえた上で、より慎重に患者の状態を観察すること。

### (解説)

- 8.1 本剤は持効性製剤であり、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ことから、急性期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ください。また、一度投与すると直ちに本剤を除去する方法がないため、パリペリドン4週間隔筋注製剤により安全性・忍容性を確認してから、本剤を投与してください。本剤の投与開始後も、副作用の発現に十分留意してください。
- 8.2 本剤は $\alpha$ 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、注意喚起しています。
- 8.3 本剤が中枢神経抑制作用を有することから注意喚起しています。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ます<sup>42)</sup>。
- 8.4 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、注意喚起しています。



\*BPRSで一段階以上改善を示した症例の割合

\*\*BPRSで一段階以上悪化を示した症例の割合

8.5、8.7 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者に対しては、特定の背景を有する患者に関する注意においても注意喚起していますが(「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)、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してください。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ご指導ください。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項もご参照ください。)

8.6、8.7 非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されています。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してください。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ご指導ください。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項もご参照ください。)

8.8 本剤は12週間隔で投与する製剤ですが、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察する必要があります。特に本剤投与開始後早期においては、次回投与まで受診間隔を空けるのではなくこれまでの受診頻度も踏まえた上で、より慎重に患者の状態を観察する必要があるため設定しました。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれることがある。

##### 9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者

QTが延長する可能性がある。

##### 9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群が起りやすくなる。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。[8.5、8.7、11.1.9参照]

##### 9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起りやすい。[11.1.1参照]

##### 9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.12参照]

#### (解説)

9.1.1 本剤は $\alpha$ 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ります。

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ります。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ます。不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者では、QT延長が起りやすくなる可能性があります。

9.1.3 本剤の有するドパミン拮抗作用により、悪性症候群が起りやすくなる可能性があり、また、錐体外路症状を含む抗精神病薬過敏反応(錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状)を悪化させる可能性があります。

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ませんでした。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、注意喚起をしています。

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ます<sup>43)</sup>。しかしながら、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殆ど不可能とされています。

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ませんが、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をしています。

なお、本剤における承認時までの臨床試験において、死亡に至った自殺企図がPSY-3011試験のパリペリドン4週間隔筋注製剤群の1例で認められましたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされています。

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ました。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注意して投与してください。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項も併せてご参照ください。)

9.1.7 脱水及び栄養不良状態等を伴う身体的疲弊状態は、悪性症候群発症の危険因子であると考えられていることから、注意喚起をしています。

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ます。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してください。

## (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

クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満の患者への投与量は、パリペリドンとして350mgを超えないこと。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

(解説)

9.2 正常腎機能患者と比較し、腎機能障害患者ではクレアチニン・クリアランスの低下が認められます。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項も併せてご参照ください。)

## (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ます。

## (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)ではパリペリドン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ません<sup>44)</sup>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ません。なお、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤の妊娠中の投与に関する調査として、以下の報告があります。

#### ●文献報告<sup>45)</sup>

リスペリドン製剤を投与した全713例(プロスペクティブ516例、レトロスペクティブ197例)における妊娠及び新生児の転帰に関する大規模調査で、自然流産、形成異常、胎児の催奇形性は一般人口と比較して増加しなかったが、妊娠第3三半期の投与例で、新生児において自然治癒性の錐体外路症状がみられた。

#### ●文献報告<sup>46)</sup>

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

## (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<sup>29)</sup>。

(解説)

9.6 動物実験及び外国人患者におけるパリペリドンの親化合物であるリスペリドン及び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ますので、授乳中の女性に投与する場合には、授乳の中止も含めてご検討ください。

●乳汁への移行(参考：経ロリスペリドン製剤投与時、外国人)<sup>29)</sup>

21歳の双極性障害女性患者<sup>注)</sup>。出産後に症状が悪化したため入院。入院時に授乳は中止させ、経ロリスペリドン製剤の投与開始。6mg/日まで増量後1週間経過の時点で乳汁中のリスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドン(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9-ヒドロキシリスペリドンの各々が検出された。AUC<sub>0-24</sub>での乳汁/血漿比は、リスペリドンで0.42、9-ヒドロキシリスペリドンでは0.24であった。

注) 双極性障害は経ロリスペリドン製剤の本邦で承認された効能又は効果ではない。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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ません。

## (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。  
[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ますので、慎重に投与してください。

<参考：外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績><sup>40)</sup>

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<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ9～20%及び24～34%増加した。

## 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 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 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 剤は半減期が長い為、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。

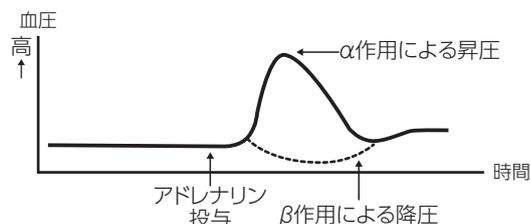
(解説)

#### アドレナリン

本剤は $\alpha$ 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 $\alpha$ 及び $\beta$ 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 $\alpha$ 受容体刺激作用が抑制され、相対的に $\beta_2$ 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ります(アドレナリン反転)。

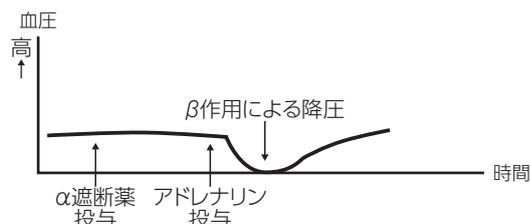
昇圧剤を使用する場合、アドレナリンの代替薬として、 $\beta_2$ 作用がない $\alpha$ 刺激薬のフェニレフリン塩酸塩及び $\alpha$ 作用と $\beta_1$ 作用(心収縮力増強)を有し $\beta_2$ 作用は弱いノルアドレナリン等の薬剤が考えられます。

### アドレナリン投与



動物にアドレナリンを投与すると $\alpha$ 作用による大きな昇圧が認められる。 $\beta$ 作用による降圧はこの大きな昇圧に隠されてほとんど出現しないか、昇圧反応の後にわずかに認められる。

### $\alpha$ 遮断薬+アドレナリン投与



$\alpha$ 遮断薬を投与しておくこと $\alpha$ 作用による昇圧が消失するため、 $\beta$ 作用による降圧反応が明確に出現する。したがって、血圧反応があたかも反転したように見える。

### アドレナリン反転

### クロザピン

クロザピンは、原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされており、持効性抗精神病薬との併用は禁忌に設定されています。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注意喚起しています。

### (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 <sup>22)</sup> [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ため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き併用は避けること。	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 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

(解説)

#### 中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体等)

バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制作用を有する薬剤との併用により、相互に作用が増強する可能性があります。

#### 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が減弱する可能性があります。

#### 降圧薬

本剤は $\alpha$ 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ります。

## 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ります。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ます。

## 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誘導作用を有することが報告されています。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ります。

統合失調症又は双極Ⅰ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<sub>max,ss</sub>及びAUC<sub>τ</sub>はそれぞれ37.5%及び36.6%減少しました<sup>22)</sup>。

## 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 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 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ります。

## QT延長を起こすことが知られている薬剤

QT延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用することにより、QT延長作用が増強するおそれがあります。特に、本剤は他リスペリドン製剤及びパリペリドン製剤よりも長期間血中濃度が持続し薬剤を排除する方法がないため、治療上やむを得ない場合以外の併用は避けてください。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.1参照]

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.3、9.1.7参照]

###### 11.1.2 遅発性ジスキネジア(0.2%)

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(0.6%)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 $\gamma$ -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、心房細動(頻度不明)、心室性期外収縮(0.4%)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(0.2%)、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。[8.5、8.7、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。[8.6、8.7参照]

#### 11.1.11 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.4%)

#### 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)

副作用発現頻度一覧を、「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項に示します。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 悪性症候群

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、致死性となる可能性のある副作用です。発現機序は不明ですが、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ます。

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、アママンタジン等)の投与も有効です。

本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。

パリペリドン4週間隔筋注製剤の海外臨床試験において、本剤が投与された3817例中1例に悪性症候群が報告されました。以下に、その概要を示します。

##### ●症例概要

パリペリドン4週間隔筋注製剤50mgの2回目注射後の15日目にクレアチンキナーゼの増加及び肝酵素上昇を伴って発現した。高度、重篤で本剤投与中止に至った。本剤との因果関係は可能性大と判定されたが、本剤投与開始22日前に中止した長時間作用型抗精神病薬flupenthixol注射剤の影響も否定できなかった。

#### 11.1.2 遅発性ジスキネジア

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す。症状としては、口のもぐもぐ運動、舌の蠕動運動、舌打ち等があり、その他、四肢体幹に舞踊病様・アテトーゼ様運動を生じることもあります。

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ます。

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ます。

本剤における承認時までの臨床試験で、遅発性ジスキネジアが1例報告されました。

### 11.1.3 麻痺性イレウス

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、腹部膨満等があります。

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ます。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ます。

本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。

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ます。以下に、その代表的な症例を示します。

No.	性別 年齢	原疾患 (合併症) 既往歴	発現日	臨床経過		転帰
1	男性 30代	異常行動 (細胞遺伝学的異常) (精神障害者) (運動障害) (便秘)	投与39日後	投与開始日  投与開始14日後 投与開始29日後  投与開始35日後  投与開始39日後(発現日)	リスペリドン細粒剤0.7mg/日投与開始。 1.0mg/日へ増量。 手の振戦及び多量の嘔吐発現、点滴開始。0.7mg/日へ減量。 活動性、食欲低下、筋強剛及び緊張亢進(頸部)発現。 血液検査にて、血糖値及びCKの上昇をみとめた。 心電図：QT正常。 投与中止。 腹部運動低下。点滴開始。 麻痺性イレウス、横紋筋融解、高血糖発現。 麻痺性イレウス、高血糖回復。	発現1日後回復
併用薬：クロチアゼパム、酸化マグネシウム						
2	女性 50代	統合失調症 (高血圧) (心室性期外収縮)	投与約20ヵ月後	投与開始3年前 投与開始日 投与開始翌月 投与開始約1ヵ月後  投与開始約3ヵ月後  投与開始約18ヵ月後  投与開始約20ヵ月後(発現日)	統合失調症にて治療開始。 経口リスペリドン製剤4mg/日投与。 意識昏迷発現。 口から便のにおいがすると訴えがあった。 麻痺性イレウスと考え、経口摂取禁止、経口リスペリドン製剤服薬中止とし、輸液1500mL/日を4日間投与。 4日後、排便あり、自力歩行可能となった。経口摂取再開。 拒薬のため、経口リスペリドン製剤投与中止。 ハロペリドールにて錐体外路症状が著明となり、ハロペリドールを一時服薬中断。 1週間後より経口リスペリドン製剤1mg/日投与再開。 下腹部痛の訴えあり。 腹部レントゲンにてニボー(+)、麻痺性イレウスと診断。 投与中止し、輸液1500mL/日開始。 翌日、排便あり、経口摂取可能となる。 1週間後、回復。	発現7日後回復
併用薬：ニトラゼパム、フルニトラゼパム						

#### 11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

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す。

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ます。

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します。

本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。

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ます。以下に、その概要を示します。

##### ●症例概要<sup>47)</sup>

精神運動興奮、滅裂思考が著明な70歳男性の統合失調症患者において、ハロペリドールを中心とした薬物療法を行い、症状は軽減したが、感情鈍麻、意欲の低下が残存するためハロペリドール3mg/日を経口リスペリドン製剤3mg/日に変更し、リスペリドン、フルニトラゼパム、トリアゾラムの投与で経過観察を行った。投与340日目に歩行障害、構音障害、全身倦怠感、滅裂思考が出現し、血中Na 114mEq/L、血中Cl 79mEq/Lと著明な低Na血症を呈し、SIADHの可能性が考えられ、リスペリドンを中止した。361日目、歩行障害、構音障害、全身倦怠感は消失し、血中Na値も133mEq/Lとほぼ正常となった。

#### 11.1.5 肝機能障害、黄疸

肝機能障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST、ALT、 $\gamma$ -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います。

本剤における承認時までの臨床試験で、肝機能異常が3例報告されました。

### 11.1.6 横紋筋融解症

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す。自覚症状として四肢の脱力、痛み、倦怠感、着色尿などがあり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンの増加のほかCK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められます。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ます。

したがって、横紋筋融解症の前駆症状と考えられる全身倦怠感、筋肉痛の出現が認められた場合には直ちに被疑薬の投与を中止し、CK及び血中・尿中ミオグロビンを測定します。

腎障害を予防するため、水分の負荷とともに利尿に努めます。急性腎不全例では必要に応じて血液透析も考慮します。

本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。

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ます。以下に、その代表的な症例を示します。

性別 年齢	使用理由	合併症/既往歴	発現時の 投与量	発現日 (投与期間)	経過及び処置
男性 50代	非定型精神病 <sup>注)</sup>	合併症：高血圧 既往歴：アルコール依存症	3mg/日 (経ロリス ペリドン製 剤)	300日目	下肢の筋痛により、歩行、起立不可能となった。CK (CPK)は9260U/L。入院し、ソリタ <sup>®</sup> -T1号500mL1日2回点滴静注し、経ロリスペリドン製剤の投与は中止。入院翌日のCK (CPK)は38256U/L。入院2日後、腎不全予防の治療を実施(ソリタ <sup>®</sup> -T1号及びラクテック <sup>®</sup> Gを500mL、1日3回点滴静注)。入院4日後症状軽快し、17日後、CKは199U/Lとなった。
併用薬：ニフェジピン					
男性 50代	統合失調症	無	4mg/日 (経ロリス ペリドン製 剤)	194日目	ハロペリドールデカン酸エステル <sup>®</sup> の投与開始。約1年8ヵ月後、経ロリスペリドン製剤の投与開始(4mg/日)。開始から194日後、熱発あり、食事も水も摂取出来なくなった。2日後、麻痺したように動かなくなり入院、経ロリスペリドン製剤の投与中止。入院翌日のCPKは60000U/Lであった。その翌日、他院ICUに入院。この時の尿中ミオグロビンは3000ng/mL以上であった。転院翌日腎不全となり、透析導入。転院25日後、退院。退院前日には、血清ミオグロビンは140ng/mL、BUNは43.1mg/dL、クレアチニンは2.33mg/dLであった。
併用薬(下線は併用被疑薬)：ハロペリドールデカン酸エステル					

注) 非定型精神病は経ロリスペリドン製剤の本邦で承認された効能又は効果ではない。

### 11.1.7 不整脈

本剤における承認時までの臨床試験で、不整脈が1例、その他不整脈関連の副作用が報告されています。

### 11.1.8 脳血管障害

脳血管障害とは、脳血管の異常により虚血(脳血管の血流障害)又は出血を起こし、脳が機能的あるいは器質的障害を受けた状態をいいます。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います。

<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ました。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ましたが、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いました。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ませんでした。安全性確保の観点から注意喚起しています。

### 11.1.9 高血糖

発現機序は不明ですが、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ます<sup>48)</sup>。  
本剤における承認時までの臨床試験で、高血糖が1例報告されました。

### 11.1.10 低血糖

発現機序は不明ですが、非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されています。  
正常ならば、体は約70～110mg/dLの範囲内に血糖値を維持しますが、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ます<sup>49)</sup>。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、適切な処置を行います。  
本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。  
パリペリドン徐放錠の国内臨床試験において、1例報告されました。以下に、その概要を示します。

No.	性別	年齢	副作用名	程度	発現時 用量	治験薬 処置	対処 治療	発現日	転帰 確認日	転帰	治験薬との 因果関係	備考
1	女性	50代	低血糖	軽度	6mg/日	なし	なし	15日目	50日目	回復	多分なし	発現前血糖値： 74mg/mL 発現時血糖値： 63mg/mL 回復時血糖値： 90mg/mL

### 11.1.11 無顆粒球症、白血球減少

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ます。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ります。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います。  
本剤における承認時までの臨床試験において、白血球減少が2例報告されました。

### 11.1.12 肺塞栓症、深部静脈血栓症

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ます。本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。

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ます。以下に、その代表的な症例を示します。

No.	性別 年齢	原疾患 (合併症) 既往歴	発現日	臨床経過	転帰	
1	女性 50代	妄想型統合失調症 心不全 片頭痛 胃炎	投与61日 後	投与開始約35年前 不明  不明  投与開始日  投与開始61日後(発 現日)  発現1日後	妄想型統合失調症発症。 かなり経過の長い統合失調症であり、 数年は欠陥状態像を呈していた。 ハロペリドール18mg/日、クロルプロ マジン塩酸塩150mg/日、レボメプロ マジンマレイン酸塩50mg/日、クロル プロマジン塩酸塩/プロメタジン塩酸 塩/フェノバルビタール配合錠1錠/日 を投与。 被害関係妄想が再燃したため、リス ペリドン錠6mg/日を投与。 AM8:00頃 寢息をたてて眠っている ところを同じ統合失調症であり唯一の 同居人である兄が目撃。 PM4:30 兄が、呼吸を全くしていな い患者に気付き、すでに死亡してい るものと思いい110番通報。 死亡。 PM1:30 法医学教室にて司法解剖 実施。急性肺動脈血栓塞栓症と診 断。	発現日 死亡
併用薬(下線は併用被疑薬)：ハロペリドール、クロルプロマジン塩酸塩、 <u>レボメプロマジンマレイン酸塩</u> 、 <u>クロルプロマジン塩酸塩</u> /プロメタジン塩酸塩/フェノバルビタール配合、トリヘキシフェニジル塩酸塩、ニトラゼパム、プロチゾラム						
2	女性 60代	妄想型統合失調症 高血圧 急性心筋梗塞	投与4～5ヵ 月後	投与開始約2年前 投与開始日  投与開始約4～5ヵ月 後(発現日)	中等症の妄想型統合失調症発症。 しばらく消退していた幻聴などの異常 体験の活発化が認められており、前 薬(薬剤名不明)を中止し、リスペリド ン錠2mg/日投与。 5時30分 普段どおりに起床。 6時10分 犬の散歩へ出かける。 6時20分 近隣住民にて路上で倒れ ているところを発見される。救急隊要 請。 7時2分 救急センター到着時、すで に心肺機能停止。蘇生処置するも無 効。 7時30分 死亡確認。 <行政解剖結果> 左右肺動脈において左右上葉と下葉 の分岐部以降の肺動脈に血栓を形 成。内腔を閉塞している所見が得ら れ、肺動脈血栓塞栓症による死亡と 診断された。	発現日 死亡
併用薬：ビペリデン塩酸塩、エチゾラム、ロルメタゼパム						

### 11.1.13 持続勃起症

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ます。

本剤における承認時までの臨床試験での報告はありませんでした。

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ます。以下に、その代表的な症例を示します。

No.	性別 年齢	使用理由	1日投与量 投与期間	経過	
1	男性 40代	統合失調症	不明 不明	不明(投与開始日)	経口リスペリドン製剤および睡眠薬を長期におよび内服歴あり。 誘因なく持続勃起生じ、近医救急外来受診。フェニレフリン塩酸塩注射で勃起収まったため帰宅となった。その数時間後に再度勃起出現、再受診となり瀉血行われ、泌尿器科への紹介状を受け取るもその後放置。 続く持続勃起および疼痛を主訴に泌尿器科を受診。来院時完全なドライタップであり、手術を薦めるも本人術後の勃起不全のリスクを説明すると拒否あり、外来通院で保存的加療行っていくこととなった。 経過中陰茎周囲の炎症性変化のため陰茎は埋没。疼痛コントロールも不良となったため、シャント手術となった。 術後疼痛コントロールしつつ、抗生剤加療しながら、腫脹の改善を図った。徐々に浮腫改善、本人の退院希望強く退院。その後余剰包皮形成希望あったため形成術を後日施行、その後来院なし。 転帰：回復(後遺症あり)
				不明(発現日)	
併用薬：睡眠薬					
2	男性 20代	統合失調症	3mg 3日間	不明(投与開始日)	統合失調症に対し、経口リスペリドン製剤3mg/日投与開始。 持続する勃起、陰部疼痛を自覚し、他院泌尿器科にて虚血性持続勃起症と診断され、緊急入院の上シャント術実施。 経口リスペリドン製剤投与中止。 再手術後、外泊時に不穏状態となった。 治療継続のため、当院泌尿器科および精神科紹介。 アリピプラゾール12mg/日投与開始。持続勃起症の再発は認めなかった。 3週間後、アリピプラゾールを18mg/日に増量したところ精神症状も安定した。 転帰：回復。
				不明(発現日)	
併用薬：不明					

### 11.1.14 アナフィラキシー

海外市販後において、過去に経口パリペリドン製剤又は経口リスペリドン製剤で忍容性が確認された患者にパリペリドン注射製剤を投与した後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ます。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	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、腔感染、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		血小板減少症	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	
代謝及び栄養障害		血中ブドウ糖増加、血中インスリン増加、食欲亢進、血中コレステロール増加、トリグリセリド増加、インスリンCペプチド増加、食欲減退、糖尿病、高脂血症	多飲症、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
精神障害	不安、統合失調症の悪化	落ち着きのなさ、攻撃性、うつ病、幻覚、睡眠障害、自殺念慮	不眠症、精神症状、幻聴、妄想、激越、自殺既遂、抑うつ気分、初期不眠症、被害妄想、身体妄想、悪夢、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、振戦	運動緩慢、ジスキネジア、パーキンソニズム、傾眠、体位性めまい、錐体外路障害、頭痛、筋緊張亢進、パーキンソン歩行	ジストニー、痙攣、浮動性めまい、感覚鈍麻、鎮静、構語障害、構音障害、頭部動揺、失神、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、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		霧視	眼球回転運動、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		心電図異常、頻脈、心電図QT延長、洞性徐脈、洞性頻脈	徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性不整脈、房室ブロック、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		高血圧	起立性低血圧、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

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害		流涎過多、便秘、下痢、嚥下障害、悪心	嘔吐、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、齲歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害	ALT増加	AST増加、肝機能検査異常、LDH増加、 $\gamma$ -GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	発疹、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	四肢痛、筋骨格硬直	筋骨格痛、背部痛、頸部痛、関節痛、筋痙縮、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	無月経、不規則月経	月経障害、乳汁漏出症、月経遅延、乳房痛、女性化乳房、乳房分泌、月経困難症、勃起不全	射精障害、性機能不全、前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹	注射部位紅斑、疲労、無力症、注射部位そう痒感、易刺激性、末梢性浮腫	注射部位熱感、倦怠感、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫、口渴、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、不快感
臨床検査	体重増加、体重減少	血中クレアチニン増加	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、尿中ウロビリン陽性
傷害、中毒及び処置合併症			転倒

◆副作用頻度一覧表等

PSY-3011試験における副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

解析対象症例数	504例
副作用発現症例数	210例
副作用発現症例率	41.7%

副作用の種類	発現症例数(発現率%)	
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)	1	( 0.2)
乳房の良性新生物	1	( 0.2)
血液およびリンパ系障害	2	( 0.4)
血小板減少症	1	( 0.2)
顆粒球減少症	1	( 0.2)
代謝および栄養障害	10	( 2.0)
食欲亢進	3	( 0.6)
食欲減退	2	( 0.4)
2型糖尿病	1	( 0.2)
異常体重増加	1	( 0.2)
高血糖	1	( 0.2)
高脂血症	1	( 0.2)
代謝障害	1	( 0.2)
精神障害	23	( 4.6)
不安	9	( 1.8)
統合失調症	5	( 1.0)
落ち着きのなさ	2	( 0.4)
うつ病	1	( 0.2)
オルガズム異常	1	( 0.2)
オルガズム感減少	1	( 0.2)
易刺激性	1	( 0.2)
気分変化	1	( 0.2)
強迫観念	1	( 0.2)
恐怖	1	( 0.2)
幻覚	1	( 0.2)
攻撃性	1	( 0.2)
自殺念慮	1	( 0.2)
睡眠障害	1	( 0.2)
統合失調症、妄想型	1	( 0.2)
神経系障害	39	( 7.7)
アカシジア	20	( 4.0)
振戦	9	( 1.8)
ジスキネジア	2	( 0.4)
運動緩慢	2	( 0.4)
傾眠	2	( 0.4)
パーキンソニズム	1	( 0.2)
パーキンソン歩行	1	( 0.2)
運動低下	1	( 0.2)
記憶障害	1	( 0.2)
筋緊張亢進	1	( 0.2)
歯車様固縮	1	( 0.2)
錐体外路障害	1	( 0.2)
体位性めまい	1	( 0.2)
遅発性ジスキネジア	1	( 0.2)
頭痛	1	( 0.2)
眼障害	2	( 0.4)
瞬目過多	1	( 0.2)
霧視	1	( 0.2)
心臓障害	9	( 1.8)
頻脈	3	( 0.6)
心室性期外収縮	2	( 0.4)
洞性徐脈	2	( 0.4)
洞性頻脈	2	( 0.4)
左室肥大	1	( 0.2)
血管障害	3	( 0.6)
高血圧	2	( 0.4)
ほてり	1	( 0.2)
胃腸障害	7	( 1.4)
流涎過多	3	( 0.6)
悪心	1	( 0.2)
下痢	1	( 0.2)
便秘	1	( 0.2)
嚥下障害	1	( 0.2)

副作用の種類	発現症例数(発現率%)	
肝胆道系障害	3	( 0.6)
肝機能異常	3	( 0.6)
皮膚および皮下組織障害	4	( 0.8)
そう痒症	1	( 0.2)
光線過敏性反応	1	( 0.2)
脂肪織炎	1	( 0.2)
斑	1	( 0.2)
筋骨格系および結合組織障害	12	( 2.4)
筋固縮	5	( 1.0)
筋緊張	2	( 0.4)
筋骨格硬直	2	( 0.4)
四肢痛	2	( 0.4)
関節硬直	1	( 0.2)
咀嚼障害	1	( 0.2)
生殖系および乳房障害	28	( 5.6)
無月経	8	( 1.6)
不規則月経	5	( 1.0)
月経障害	4	( 0.8)
月経遅延	3	( 0.6)
乳汁漏出症	3	( 0.6)
女性化乳房	2	( 0.4)
乳房痛	2	( 0.4)
月経困難症	1	( 0.2)
射精不能	1	( 0.2)
乳房分泌	1	( 0.2)
勃起不全	1	( 0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	( 7.5)
注射部位硬結	14	( 2.8)
注射部位疼痛	11	( 2.2)
注射部位腫脹	7	( 1.4)
注射部位紅斑	4	( 0.8)
注射部位腫瘍	2	( 0.4)
疲労	2	( 0.4)
注射部位そう痒感	1	( 0.2)
末梢性浮腫	1	( 0.2)
無力症	1	( 0.2)
臨床検査	111	(22.0)
体重増加	90	(17.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	( 1.4)
体重減少	5	( 1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	( 0.6)
血中インスリン増加	3	( 0.6)
血中ブドウ糖増加	3	( 0.6)
インスリンCペプチド増加	2	( 0.4)
ウェスト周囲径増加	2	( 0.4)
ボディ・マス・インデックス増加	2	( 0.4)
血中コレステロール増加	2	( 0.4)
血中トリグリセリド増加	2	( 0.4)
心電図QT延長	2	( 0.4)
低比重リポ蛋白増加	2	( 0.4)
白血球数減少	2	( 0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	( 0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	( 0.2)
肝機能検査異常	1	( 0.2)
肝酵素上昇	1	( 0.2)
血中クレアチニン増加	1	( 0.2)
血中プロラクチン増加	1	( 0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	( 0.2)
心電図ST-T部分異常	1	( 0.2)
心電図T波振幅減少	1	( 0.2)
心電図異常	1	( 0.2)
社会環境	1	( 0.2)
日常生活動作障害者	1	( 0.2)

MedDRA/J ver.17.1

(承認時)

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してください。

その他、必要に応じて下記の処置も考慮してください。

- ・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してください。
- ・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 $\alpha$ 遮断の状況下では $\beta$ 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ってください。
- ・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てください。

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。

14.1.3 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5分以内に本剤を投与すること。なお、5分以上経過した場合は、再度振盪すること。適切な血中濃度が得られないおそれがある。

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：22G、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)
臀部筋肉内へ投与時	22G、針の長さ1½インチ(38mm)

14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋肉のみに投与し、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肉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. 2. その他の関連資料」の【取扱い方法】の項をご参照ください。

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 パリペリドン4週間隔筋注製剤による治療中、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  $\alpha_1$ 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す。パリペリドン4週間隔筋注製剤において、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ました。以下に、その症例を示します。

性別 年齢	使用理由	合併症/既往歴	発現時の 投与量	経過及び処置
男性 40代	統合失調症	合併症： ・誤嚥性肺炎	150mg (1回) 100mg (1回) 50mg (2回)	投与約1年前 糖尿病の現病歴や既往歴：なし。 この頃より誤嚥性肺炎を繰り返しており、誤嚥性肺炎悪化のため入院していた。身体的な状態は悪かった。 前薬はリスペリドンである。 投与開始日 誤嚥性肺炎で他院から当院へ転院。 経口剤が飲めないため本剤150mg投与開始。 投与 7日後 本剤100mg投与。 投与35日後 本剤50mg投与。 投与36日後頃 血糖値異常発現。検査値不明。20%グルコースを投与。 投与63日後 本剤50mg投与。 本剤導入後 EPS(錐体外路症候群)の発現なし。 投与 77日後 (発現日) 死亡。死因不明。 剖検：無 心電図：異常なし 腎機能、肝機能、心機能；異常なし 薬物依存：なし
併用薬：バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム				
女性 50代	統合失調症	合併症： ・肺炎 ・イレウス	150mg (4回) 100mg (1回)	慢性肝炎の患者ではなかった。 日付不明 イレウスのため、他院から当院に転院。肺炎を合併していた。 投与開始日 本剤150mg投与開始。 投与 7日後 本剤100mg投与。 投与35日後 本剤150mg投与。 投与63日後 本剤150mg投与。 日付不明 本剤投与中に、足のむくみ(浮腫)がみられた。 日付不明 足のむくみは利尿薬で改善。 投与91日後 本剤150mg投与。本剤投与終了。 錐体外路症候群(EPS)は本剤導入後発現しなかった。 投与100日後 肝機能異常発現。 GOT：1890IU/L GPT：1330IU/L 投与107日後 (発現日) 入院中に多臓器不全のため、死亡。 腎機能、心機能：異常なし 剖検：無
併用薬：ピペラシリンナトリウム、パンテチン、ランソプラゾール、セフォチアム塩酸塩、漢方製剤				

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倍高いと結論づけました。死因は様々でしたが、主に心臓障害(心不全、突然死等)、感染症(肺炎)等でした。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ました。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注意喚起を図ることとしました。

15.1.3  $\alpha_1$ 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ます。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ご指導ください。

## (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 パリペリドン4週間隔筋注製剤を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。<sup>50), 51)</sup>

#### (解説)

15.2.1 パリペリドンパルミチン酸エステル<sub>1</sub>の活性本体である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ります。

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す。

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考：パリペリドンの成績>

パリペリドンパルミチン酸エステルは、ヒト及び動物に筋肉内投与後、主に投与部位筋肉内で活性本体であるパリペリドンに加水分解される<sup>52)</sup>。統合失調症患者に本剤を単回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が定量下限を超えたのは、血漿サンプル全1,837中25(1.4%)のみであった<sup>18)</sup>(外国人データ)。そのため、パリペリドンパルミチン酸エステルの筋肉内投与後の全身作用は、パリペリドンに起因するものと考えられる<sup>52)</sup>。

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 <sup>53)</sup>	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 <sup>53)</sup>			・体温低下(3/3例)
眼瞼下垂 <sup>53)</sup>			・3/3例
I <sub>Kr</sub> に及ぼす影響 <sup>54)</sup>	hERG導入 HEK293細胞	0.03~10 μmol/L ( <i>in vitro</i> )	・I <sub>Kr</sub> を抑制(IC <sub>50</sub> =1.18±0.06 μmol/L)
その他の膜電流(I <sub>K</sub> 、I <sub>Na</sub> 、I <sub>Ca,L</sub> )に及ぼす影響 <sup>55)</sup>	モルモット単離 心室筋細胞 (5~9)	10 μmol/L ( <i>in vitro</i> )	・I <sub>Ks</sub> に影響なし ・I <sub>Kr</sub> 、I <sub>Na</sub> 及びI <sub>Ca,L</sub> を抑制(85%、15%及び14%)
活動電位に及ぼす影響 <sup>56)</sup>	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 <sub>60</sub> 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 (麻酔)(7) <sup>57)</sup>	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) <sup>58)</sup>	0.08、0.31mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> </ul>
	ウサギ <sup>注)</sup> (麻酔) (7~8) <sup>59)</sup>	0.04、0.08、0.16mg/kg/分 (静脈内、60分間持続投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>0.16mg/kg/分群で脚ブロック(1/8例)</li> </ul>
呼吸系に対する作用 <sup>60)</sup>	ラット(無麻酔) (8)	2.5、10、20mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2.5、10mg/kgで呼吸数の増加</li> <li>いずれの用量群においても1回換気量に影響なし</li> </ul>
プロラクチン <sup>53)</sup>	雌ラット(5)	0.01、0.05、0.25、1.0、5.0mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.01mg/kg以上で増加</li> <li>最大プロラクチン濃度：425ng/mL (5mg投与の0.5時間後)</li> </ul>

注) ム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)、APD<sub>60</sub>：活動電位が60%再分極するまでの持続時間

### (3) 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(参考：パリペリドン4週間隔筋注製剤の成績)

試験項目	動物(n)	投与量 <sup>注)</sup> (経路)	観察期間	結果
単回投与毒性試験 <sup>61)</sup>	ミニブタ (雄n=15/群)	0、5、20mg/kg (筋肉内)	5ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>概略の致死量は20mg/kg超。</li> </ul>

注)パリペリドンとしての投与量

### (2) 反復投与毒性試験(参考：パリペリドン4週間隔筋注製剤の成績)

試験項目	動物(n)	投与量 <sup>注)</sup> (経路)	観察期間	結果
反復投与毒性試験 <sup>62)</sup>	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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>

注)パリペリドンとしての投与量

(3) 遺伝毒性試験(参考：パリペリドン4週間隔筋注製剤の成績)<sup>63)</sup>

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。

(4) がん原性試験(参考：パリペリドン4週間隔筋注製剤の成績)<sup>64)</sup>

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、これはリスベ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認められた所見と一致していた。

(5) 生殖発生毒性試験(参考：パリペリドン4週間隔筋注製剤の成績)<sup>65)</sup>

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。

(6) 局所刺激性試験(参考：パリペリドン4週間隔筋注製剤の成績を含む)

パリペリドン4週間隔筋注製剤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<sup>61), 62), 64)</sup>。

また、ミニブタ(大腿二頭筋に投与)を用いた局所刺激性試験を2回実施した。1回目は本剤(パリペリドンとして15又は60mg/kgを単回)又はパリペリドン4週間隔筋注製剤(パリペリドンとして5又は20mg/kgを1ヵ月に1回、3ヵ月間反復)を大腿二頭筋に投与した。2回目は本剤(パリペリドンとして17.5又は70mg/kgを単回)又はパリペリドン4週間隔筋注製剤(パリペリドンとして5又は20mg/kgで1ヵ月に1回、3ヵ月間反復)を大腿二頭筋に投与した。各試験において、両製剤で投与部位反応が用量依存的にみられ、炎症細胞反応パターン及び結晶物質の大きさに違いがみられたが、限局性又は多巣性の慢性炎症に本質的な差は製剤間で認められなかった<sup>66)</sup>。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験(参考：パリペリドンの成績)<sup>67)</sup>

ラットを用いた4週間反復経口投与免疫毒性試験(パリペリドンを0、0.63、2.5、10mg/kg/日)において、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の免疫毒性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ゼプリオンTRI®水懸筋注175mgシリンジ・263mgシリンジ・350mgシリンジ・525mg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

有効期間：24ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり(日本語版)：有り
- ・くすりのしおり(英語版)：有り

詳細：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/11794A2> (2023年9月1日アクセス)  
(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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  
同 効 薬：リスペリドン、パリペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンプマル酸、ブロナンセリン、  
ブレクスピプラゾール 等

### 7. 国際誕生年月日

2015年5月18日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ゼプリオンTRI®水懸筋注 175mgシリンジ	2020年9月25日	30200AMX00931000	2020年11月18日	2020年11月18日
ゼプリオンTRI®水懸筋注 263mgシリンジ	2020年9月25日	30200AMX00932000	2020年11月18日	2020年11月18日
ゼプリオンTRI®水懸筋注 350mgシリンジ	2020年9月25日	30200AMX00933000	2020年11月18日	2020年11月18日
ゼプリオンTRI®水懸筋注 525mgシリンジ	2020年9月25日	30200AMX00934000	2020年11月18日	2020年11月18日

### 9. 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

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

4年：2020年9月25日～2024年9月24日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	個別医薬品 コード (YJコード)	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TRI®水懸筋注 175mgシリンジ	128309901	1179409G6027	1179409G6027	622830901
ゼプリオンTRI®水懸筋注 263mgシリンジ	128310501	1179409G7023	1179409G7023	622831001
ゼプリオンTRI®水懸筋注 350mgシリンジ	128311201	1179409G8020	1179409G8020	622831101
ゼプリオンTRI®水懸筋注 525mgシリンジ	128312901	1179409G9026	1179409G9026	622831201

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編: 統合失調症治療ガイドライン(第2版)  
(精神医学講座担当者会議 監), 2008, pp. 114-120, 医学書院, 東京 (J069923)
- 2) 日本神経精神薬理学会 編: 統合失調症薬物治療ガイドライン, 2017, pp. 58-60, 医学書院, 東京
- 3) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の用量の選択  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.1.1) (J901283)
- 4) 日本神経精神薬理学会 編: 統合失調症薬物治療ガイドライン, 2017, pp. 48-49, 医学書院, 東京
- 5) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の母集団薬物動態解析  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.3.5) (J901282)
- 6) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の海外第 I 相試験成績  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.1) (J901271)
- 7) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の国際共同試験成績  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.3.1、承認時評価資料) (J901284)
- 8) Savitz AJ, et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2016; 19: 1-14 (PMID : 26902950) (J111973)
- 9) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の海外試験成績  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.2、承認時評価資料) (J901273)
- 10) Berwaerts J, et al. : JAMA Psychiatry. 2015; 72: 830-839(承認時評価資料) (PMID : 25820612) (J111974)
- 11) Morosini PL, et al. : Acta Psychiatr Scand. 2000; 101: 323-329 (PMID : 10782554) (J074896)
- 12) Gray JA, et al. : Mol Psychiatry. 2007; 12: 904-922 (PMID : 17667958) (J078390)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Megens AAHP, et al. : Drug development research. 1994; 33: 399-412 (J075108)
- 16) 社内資料: パリペリドンの抗セロトニン作用 (J900461)
- 17) Leysen JE, et al. : J Clin Psychiatry. 1994; 55(suppl. 5): 5-12 (PMID : 7520908) (J030406)
- 18) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の外国人患者に  
おける薬物動態の検討(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.1) (J901274)
- 19) 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)
- 20) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の国際共同試験成績  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.3) (J901272)
- 21) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の外国人患者における薬物動態の検討  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2、CTD2.7.2.3.3) (J901285)
- 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プリーの相互作用の検討 (J900458)
- 25) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の母集団薬物動態解析  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.4) (J901281)
- 26) Arakawa R, et al. : Psychopharmacology. 2008; 197: 229-235 (PMID : 18058087) (J066786)
- 27) 社内資料: パリペリドンの脳内分布 (J900408)
- 28) 社内資料: 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)
- 29) Hill RC, et al. : J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286 (PMID : 10770482) (J010401)
- 30) 社内資料: <sup>14</sup>C-パリペリドン-パルミチン酸エステル及び<sup>3</sup>H-パリペリドン-  
<sup>3</sup>H-パルミチン酸エステルの分布の検討(FK5747試験) (J900690)
- 31) 社内資料: パリペリドンの蛋白結合率の検討 (J900452)
- 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) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の母集団薬物動態解析  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.3.2) (J901275)
- 38) 社内資料: 腎機能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 (J900449)
- 39) Boom S, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2009; 47: 606-616 (PMID : 19825324) (J077641)
- 40) 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)

41) 西村敬治, 他 : 基礎と臨床. 1993; 27: 3665-3688 (J008333)

42) Soyka M, et al. : J Psychiatr Res. 2005; 39: 101-108 (PMID : 15504428) (J044509)

43) 山上皓 : 臨床精神医学. 1979; 8: 1269-1278 (J009347)

44) 社内資料 : パリペリドンの生殖発生毒性試験 (J900419)

45) Coppola D, et al. : Drug Saf. 2007; 30: 247-264 (PMID : 17343431) (J060441)

46) Mackay FJ, et al. : Hum. Psychopharmacol. 1998; 13: 413-418 (J030164)

47) 宮本歩, 他 : 精神医学. 2002; 44: 83-85 (J033853)

48) Haupt DW, et al. : J Clin Psychiatry. 2001; 62 (Suppl 27): 15-26 (PMID : 11806485) (J035230)

49) 抗精神病薬による重篤な低血糖、医療薬学フォーラム (J074683)

50) 社内資料 : リスペリドンのがん原性試験 (J900015)

51) 社内資料 : リスペリドンのがん原性試験 (J900016)

52) 社内資料 : パリペリドンの薬理試験の概要(2013年9月20日承認、CTD2.6.2) (J901279)

53) 社内資料 : パリペリドンの一般薬理作用 (J900409)

54) 社内資料 : パリペリドンのカリウム電流に及ぼす影響 (J900410)

55) 社内資料 : パリペリドンの膜電流に及ぼす影響 (J900411)

56) 社内資料 : パリペリドンの活動電位に及ぼす影響 (J900412)

57) 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)

58) 社内資料 : パリペリドンの心血管系に及ぼす影響(イヌ) (J900414)

59) 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)

60) 社内資料 : パリペリドンの呼吸への影響 (J900416)

61) 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)

62) 社内資料 : パリペリドンパルミチン酸エステルの反復投与毒性試験 (J900693)

63) 社内資料 : パリペリドンパルミチン酸エステルの遺伝毒性試験 (*in vitro*) (J900696)

64) 社内資料 : パリペリドンパルミチン酸エステルのがん原性試験(ラット) (J900695)

65) 社内資料 : パリペリドンパルミチン酸エステルの生殖発生毒性試験(ラット) (J900694)

66) 社内資料 : パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の局所刺激性試験(ミニブタ)  
(2020年9月25日承認、CTD2.6.6.7) (J901276)

67) 社内資料 : パリペリドンの免疫毒性試験 (J900421)

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国・欧州を含む90の国と地域(2022年6月時点)で承認されている。

#### 外国の承認状況(2022年6月時点)

アルバニア共和国、アルゼンチン、アルバ、オーストラリア、オーストリア、バーレーン、ベルギー、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブラジル、ブルネイ・ダルサラーム国、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、ガーナ、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、マレーシア、マルタ、メキシコ、モンテネグロ、モロッコ、オランダ、ニュージーランド、ニカラグア、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、カタール、ルーマニア、ロシア連邦、ルワンダ、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、台湾、タイ、トリニダード・トバゴ、トルコ、アラブ首長国連邦、英国、北アイルランド、米国

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

#### 4. 効能又は効果

統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)

#### 6. 用法及び用量

本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。

通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。

#### 主要国の承認状況

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1日アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207946>

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

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	INVEGA TRINZA
剤形・規格	筋肉内注射用持効性懸濁液(パリペリドンパルミチン酸エステルとして273mg、410mg、546mg、819mgを含有)
許可年月日	2015年5月18日
効能又は効果	INVEGA TRINZA(パリペリドンパルミチン酸エステル)3ヵ月製剤は、INVEGA SUSTENNA(パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液1ヵ月製剤)を4ヵ月以上投与し、適切に治療された統合失調症患者の治療に適応される
用法及び用量	1. 投与方法 INVEGA TRINZAは3ヵ月に1回投与すること。 注射は毎回医療専門家が行うこと。 非経口製剤は、製品や容器に異物の混入や変色がないか、投与前に目視で点検すること。シリンジを15秒以上激しく振り、懸濁液が均質になるよう調製することが重要である。INVEGA TRINZAは、激しく振った後5分以内に注射すること。 INVEGA TRINZAは筋肉内のみに投与すること。他の経路で投与しないこと。誤って血管内に注射しないよう十分に注意すること。1回の注射で全量を投与し、1回量を分割して投与しないこと。三角筋内又は臀部筋内の深部まで緩徐に投与する。 INVEGA TRINZAは、INVEGA TRINZAパックに同梱したシンウォール針を使って投与すること。閉塞のリスクを軽減するため、INVEGA TRINZAはパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液1ヵ月製剤パックの注射針、又は他の市販注射針を使用しないこと。

### 三角筋注射

INVEGA TRINZAの三角筋投与に推奨される注射針のサイズは、患者の体重により以下のとおり決定する。

- 90kg未満の患者では1インチ、22Gのシンウォール針が推奨される。
- 90kg以上の患者では1½インチ、22Gのシンウォール針が推奨される。

三角筋の中央部分に投与する。三角筋注射では、左右の三角筋に交互に投与する。

### 臀部筋注射

患者の体重に関わらず、INVEGA TRINZAの臀部筋注射に推奨される注射針のサイズは、1½インチの22Gのシンウォール針である。臀部を四等分した外側上部に投与する。臀部筋注射では、左右の臀部筋に交互に投与する。

### 不十分な投与

INVEGA TRINZAの不十分な投与を避けるため、投与前にプレフィルドシリンジを15秒以上5分以内激しく振って懸濁液が均質になるよう調製し、注射中に針が詰まらないようにすること。

ただし、不十分な用量の投与が発生した場合は、シリンジに残った薬剤は注射せず、INVEGA TRINZAを追加投与しない。慎重に患者を観察し、次回INVEGA TRINZA 3ヵ月製剤を注射するまで臨床的に適切な経口剤を投与すること。

## 2. 統合失調症

### 成人

INVEGA TRINZAは、INVEGA SUSTENNA(パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液1ヵ月製剤)を4ヵ月以上投与し、適切に治療したことを確認後に使用すること。一貫した維持用量を確実にするため、最後から2回のINVEGA SUSTENNAの用量が、INVEGA TRINZAの投与開始前の力価と同等であることが推奨される。

INVEGA TRINZAの初回投与は、表1に示すとおり、パリペリドンパルミチン酸エステル1ヵ月製剤の最終投与量を、前回の1ヵ月製剤の用量に基づいたINVEGA TRINZAの用量によって計画し、3.5倍相当高い用量を使用して実施すること。

INVEGA TRINZAは、パリペリドンパルミチン酸エステル1ヵ月製剤の毎月の投与予定日の最終日から7日前後して投与できる。

表1 INVEGA TRINZAはINVEGA SUSTENNAにより適切に治療された成人患者に投与する。

INVEGA SUSTENNAの最終投与量	最終投与後のINVEGA TRINZAの初回投与量
78mg	273mg
117mg	410mg
156mg	546mg
234mg	819mg

INVEGA SUSTENNA 39mgの用量からの切替えについては試験を実施しなかった。

INVEGA TRINZAの初回投与量に従い、INVEGA TRINZAを3ヵ月に1回投与すること。必要であれば、患者個別の忍容性及び／又は有効性に応じて273～819mgの範囲内の用量単位で3ヵ月ごとに用量調整を行うことができる。INVEGA TRINZAは長時間作用性であるため、調整した用量に対する患者の反応は数ヵ月間現れない場合がある。

(2023年9月時点)

国名	欧州										
会社名	Janssen-Cilag International NV										
販売名	TREVICTA 175mg 持効性懸濁注射液 TREVICTA 263mg 持効性懸濁注射液 TREVICTA 350mg 持効性懸濁注射液 TREVICTA 525mg 持効性懸濁注射液										
剤形・規格	持効性懸濁注射液（パリペリドンパルミチン酸エステルとして 273mg、410mg、546mg、819mg を含有）										
許可年月日	2016年5月26日										
効能又は効果	TREVICTA 3ヵ月製剤は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤で臨床的に安定している統合失調症の成人患者の維持治療が適応である。										
用法及び用量	<p><b>用量</b></p> <p>パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤を投与し（4ヵ月以上が望ましい）、適切に治療されていて、用量調節を必要としない患者は、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液3ヵ月製剤に切り替えることができる。</p> <p>次回予定されているパリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤の投与日（±7日）にTREVICTAを開始すること。TREVICTAの用量は、以下の表に示すように、パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤の最終投与量の3.5倍の用量を用いること。</p> <p>パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤を投与し、適切に治療された患者に対するTREVICTAの用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤の最終投与量</th> <th>最終投与後のTREVICTAの初回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50mg</td> <td>175mg</td> </tr> <tr> <td>75mg</td> <td>263mg</td> </tr> <tr> <td>100mg</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>150mg</td> <td>525mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤の25mgの用量に相当するTREVICTAの用量は存在しないため、検討されていない。</p> <p>TREVICTAの初回投与量に従い、TREVICTAを3ヵ月に1回（±2週間）筋肉内投与すること。必要であれば、患者個別の忍容性及び／又は有効性に依りて175～525mgの範囲内の用量単位で3ヵ月ごとにTREVICTAの用量調整を行うことができる。TREVICTAは長時間作用性であるため、調整した用量に対する患者の反応は数ヵ月間現れない場合がある。患者の症状が持続する場合は、診療ガイドラインに従って管理すること。</p>	パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤の最終投与量	最終投与後のTREVICTAの初回投与量	50mg	175mg	75mg	263mg	100mg	350mg	150mg	525mg
パリペリドンパルミチン酸エステル注射液1ヵ月製剤の最終投与量	最終投与後のTREVICTAの初回投与量										
50mg	175mg										
75mg	263mg										
100mg	350mg										
150mg	525mg										

(2023年9月時点)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

#### 本邦における使用上の注意

##### 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<sup>29)</sup>。

#### FDA(米国添付文書の記載)

##### 8.1 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 TRINZA® during pregnancy. Paliperidone has been detected in plasma in adult subjects up to 18 months after a single-dose administration of INVEGA TRINZA®, and the clinical significance of INVEGA TRINZA® 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> body surface area. Additional reproduction toxicity studies were conducted with orally administered risperidone, which is extensively converted to paliperidone (see Animal data).

## 8.2 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 18 months after a single-dose administration of INVEGA TRINZA®, 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 TRINZA® and any potential adverse effects on the breastfed child from INVEGA TRINZA® or from the mother's underlying condition.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Infertility

#### *Females*

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

(2023年9月時点)

### **オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)**

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.

(2023年9月時点)

## 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

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

【追加のリスク最小化活動として作成されている資料】

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155\\_11794A2G1027\\_02\\_004RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155_11794A2G1027_02_004RMPm.pdf)(2023年9月1日アクセス)

適正使用リーフレット

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155\\_11794A2G1027\\_03\\_003RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155_11794A2G1027_03_003RMPm.pdf)(2023年9月1日アクセス)

適正使用動画コンテンツ

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155\\_11794A2G1027\\_04\\_001RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155_11794A2G1027_04_001RMPm.pdf)(2023年9月1日アクセス)

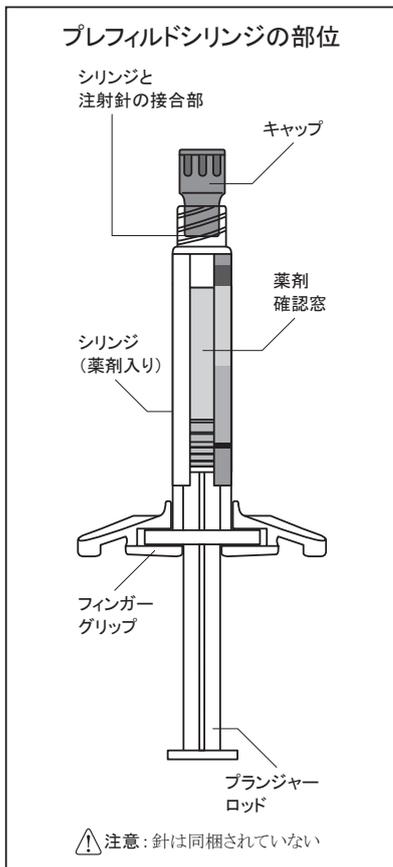
- ・患者及び家族向け資料：小冊子(ゼプリオンTRI®による治療を始めるあなたとあなたを支える皆様へ)

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155\\_11794A2G1027\\_05\\_002RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/800155/9d3dd7af-ff4a-4d33-bbe9-348bdb1abdb1/800155_11794A2G1027_05_002RMPm.pdf)(2023年9月1日アクセス)

### 【取扱い方法】

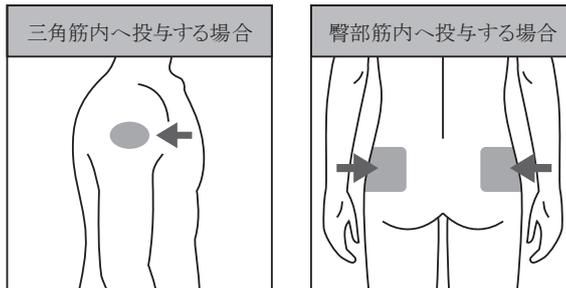
#### 【重要事項】

- ・ゼプリオンTRI®の投与は医療従事者が行うこと。
- ・ゼプリオンTRI®はバリペリドン4週間隔筋注製剤よりも長く激しい振盪を必要とする。シリンジの先端を上に向けた状態で、15秒以上シリンジを激しく振盪する(2：注射準備を参照)。
- ・ゼプリオンTRI®は、1回使い切りで投与すること。
- ・分割して注射せず、1回で全量使い切ること。
- ・ゼプリオンTRI®は筋肉内のみに投与し、他の経路から投与しないこと。
- ・筋肉の奥深くまでゆっくりと刺入し、血管への注射を避けるように注意する。
- ・投与前に電子添文をよく読むこと。



## 1. 注射針の選択

注射部位と体重から、適切な注射針を選択する。



#### 【適切な注射針の太さ、長さ】

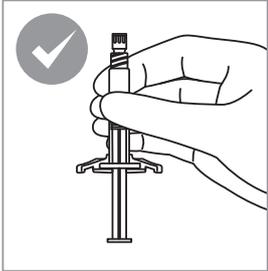
	三角筋		臀部筋
	体重90kg未満	体重90kg以上	
ゼプリオンTRI®	22G 1インチ (25mm)	22G 1½インチ (38mm)	22G 1½インチ (38mm)
バリペリドン 4週間隔 筋注製剤	23G 1インチ (25mm)	22G 1½インチ (38mm)	22G 1½インチ (38mm)

その他の準備する物

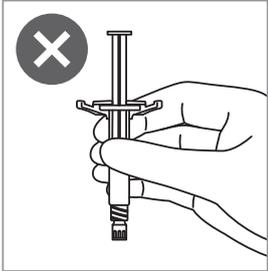
- アルコール消毒綿
- ガーゼ
- 絆創膏

## 2. 注射準備

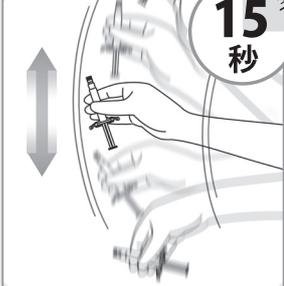
### シリンジの持ち方



先端を上に向けてシリンジを持つ。



### 激しく振盪



**15秒**

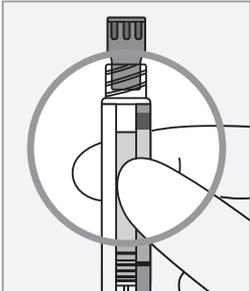
**激しく振盪する**  
シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振盪する。

振盪後5分以上経過した場合は、再度15秒以上激しく振盪する。

[パリペリドン4週間隔筋注製剤より長く激しく振盪する必要がある。]

**⚠ 注意**  
振盪操作が十分でないと(懸濁が不十分となり)全量投与ができないことがある。

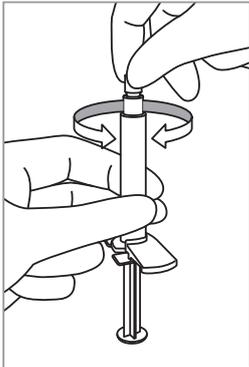
### 懸濁液の確認



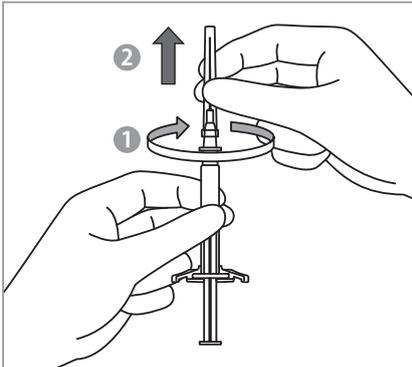
振盪後、均一な白色の懸濁液となっていることを薬剤確認窓から確認する。

**注:** 小さな気泡がみられることがあるが、問題ない。

## 3. 注射準備

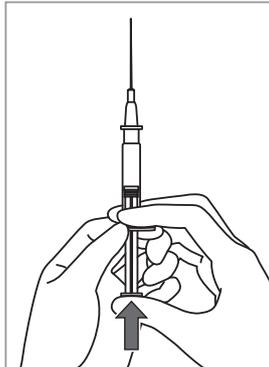


シリンジを上向きに持ち、キャップを回して取り外す。



- ① 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。
- ② 注射針のキャップをまっすぐ引いて取り外す。

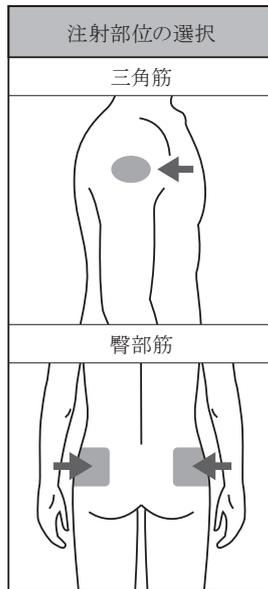
注射針のキャップを取り外す際、回しながら取り外してしまうと注射針が外れてしまうため、注射針のキャップについてはまっすぐ引いて取り外すこと。



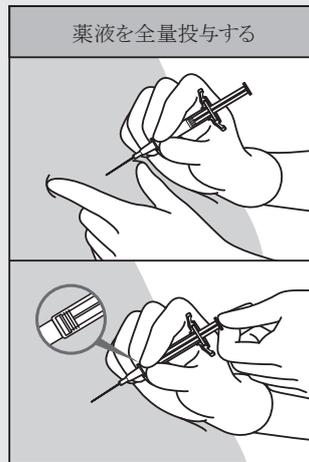
注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジから空気を抜く。

**注:** プランジャーロッドを押しにくい場合は、プランジャーロッドをゆっくり引き戻してからもう一度押し。

## 4. 注射



アルコール消毒綿で注射部位をふき、自然乾燥させる。ゼプリオンTRI®は筋肉内だけに投与し、他の経路から投与しないこと。

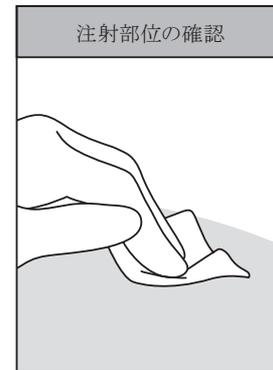


### ☑ 90°の角度で刺入する

皮膚を伸展し、選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入する。ブランジャーロッドを軽くひき、血液の逆流としびれがないことを確認し、シリンジ内の薬液をゆっくり投与する。

### ☑ シリンジ内の全量を投与する

ブランジャーロッドを最後まで押し、シリンジ内の薬液が全量投与できたかを確認する。その後、注射針を素早く抜く。



### ☑ 注射部位を確認する

注射部位をもみず、絞ったアルコール消毒綿(もしくは乾綿)で軽く押さえる。少量の出血や薬液が認められる場合は、しばらく押さえておく。注射部位の皮膚の変化やしびれ、激しい痛みがないか確認する。必要に応じて絆創膏を使用する。

## 5. 注射後



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。

### 【投与時の注意】

- (1) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。シリンジを15秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5分以内にゼプリオンTRI®を投与すること。
- (2) 三角筋又は臀部筋内だけに投与する。
- (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。
- (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。
- (5) 注射部位をもまないように患者に指示すること。
- (6) 注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

