ゼプリオン® 適正使用ガイド

持効性抗精神病剤　劇薬　処方箋医薬品*

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

XEPLION® 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　薬価基準収載

*注意—医師等の処方箋により使用すること

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］

□は電子添文からの抜粋

作成年月：2024年12月
版 番 号：第7.0版

ヤンセンファーマ株式会社

Johnson&Johnson

目次

適正使用ガイドの目的 …… 2

I ゼプリオン®とは …… 4
1. ゼプリオン®の投与方法 …… 4
2. 製剤設計 …… 5
3. 薬物動態 …… 6
4. 持効性注射剤の特徴（持効性注射剤と経口剤の違い） …… 7

II 処方医のための臨床情報 …… 8
1. 処方ガイド …… 8
2. 処方に関するQ&A …… 19

III 投与時にご確認いただくこと …… 22
1. 保管に関する注意事項 …… 22
2. 投与方法 …… 22
3. 投与方法に関するQ&A …… 25

IV 安全性に関する情報 …… 27
1. 臨床試験で認められた副作用 …… 27
2. 市販直後調査における死亡事例の集積について …… 29
3. 長期使用に関する特定使用成績調査（最終集計） …… 44
4. 本剤の使用上の注意について …… 46

V 参考文献 …… 64

適正使用ガイドの目的

はじめに

公益財団法人 神経研究所 精神神経科学センター
センター長　**髙橋清久 先生**

ゼプリオン®は2013年11月に発売が開始されました。市販直後調査において6ヵ月間で32例の死亡例が認められ、ゼプリオン®により統合失調症患者の死亡率を上回るとは断言できないものの、その事実を踏まえて、電子添文に急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないことが追記され、ゼプリオン®開始後は経口剤の併用を行わないよう注意喚起が行われるなど、適正使用ガイドの改訂版が作成されてきました。さらには、2018年に本剤の長期使用に関する特定使用成績調査最終報告を踏まえ、突然死リスクを検討した結果も追加された改訂版が作成されました。

2023年3月には本剤の再審査結果が公表され、機構は「製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はない」、「医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたもの」と判断しました。これらの情報をもとに、持効性注射剤を必要とする当事者に対して、適切に持効性注射剤が使用されることを期待します。

2003年、厚生労働省は精神保健医療福祉の改革のビジョンを発表しました[*1]。それを機に地域移行、地域支援の流れが始まり、次第にその流れは大きくなってきています。その後、当事者の自立と就労を進めるべく、2005年に障害者自立支援法が成立しました。2013年に障害者総合支援法と名前を変えました[*2]が、その趣旨は受け継がれています。このような流れの中で今、当事者のリカバリーが注目されています。自己決定、自己責任で自分のたてた目標に向かって希望を持って努力する、その過程をリカバリーといいます[*3]。その先には自立、就労がありますが、2013年に改正された障害者雇用促進法により2018年4月に精神障害者の雇用が義務化された[*4]ことから、精神障害者の就労が増えていることが示されています[*5]。

また、今やピアサポータ、ピアスタッフといった障害者自身が障害者の支援を行うという時代に入っています。治療の選択も「説明と同意」からShared decision makingという治療者と患者が話し合って治療法を選択する[*6]という流れも始まっています。

このような流れをさらに推し進め、当事者が自立を果たしリカバリーを実現してゆくことを支援するのが医療福祉関係者の重要な役割です。その一つの方策が病気の再発予防であると思われます。再発予防研究会の調査結果によると、抗精神病薬の持効性注射薬は統合失調症の再発予防に期待が出来るという結論が得られています[*7]。ゼプリオン®が適切に使用され、統合失調症の急性期症状に対する改善効果及び長期にわたる効果の持続を示すことを願っています。

＊1　精神保健医療福祉の改革ビジョン（概要）, 精神保健福祉対策本部 平成16年9月
＊2　厚生労働省サイト　https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaishahukushi/sougoushien/index.html（2024年11月アクセス）
＊3　伊藤哲寛：精神科治療学 2006; 21（1）: 11-18
＊4　厚生労働省サイト　https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000192051.html（2024年11月アクセス）
＊5　井出学：総合リハビリテーション 2022; 50（11）: 1381-1384
＊6　渡邊衡一郎, 他：臨床精神薬理 2012; 15（2）: 161-169
＊7　岩田仲生, 他：臨床精神薬理 2012; 15（5）: 785-796

ゼプリオン®水懸筋注シリンジ（以下、本剤）は、リスペリドンの主活性代謝物であるパリペリドンをパルミチン酸でエステル化することにより持効性製剤化したものです。本剤は持効性製剤であるため、投与前にその必要性及び安全性について十分に検討していただき、薬物動態プロファイルを理解したうえで、使用してください。なお、本ガイドは、主に国内臨床試験データおよび海外データ（申請資料に含まれているものを主としています）に基づいて記載されておりますが、本剤の使用に際しては、最新の電子添文を熟読し、十分な注意を払ってご使用ください。

1. ゼプリオン®の投与方法

ゼプリオン®水懸筋注（パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液、以下本剤）は、パリペリドンパルミチン酸エステルを4週に1回投与する水性懸濁注射液として開発した製剤で、導入レジメン（初回150mg、1週後に100mgを三角筋内に投与）により速やかな血漿中パリペリドン濃度の上昇が認められます。本剤の投与時には以下の用法及び用量にしたがって投与してください。

なお、本資料における本剤の用量はすべて「パリペリドン用量」として示しています。

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。

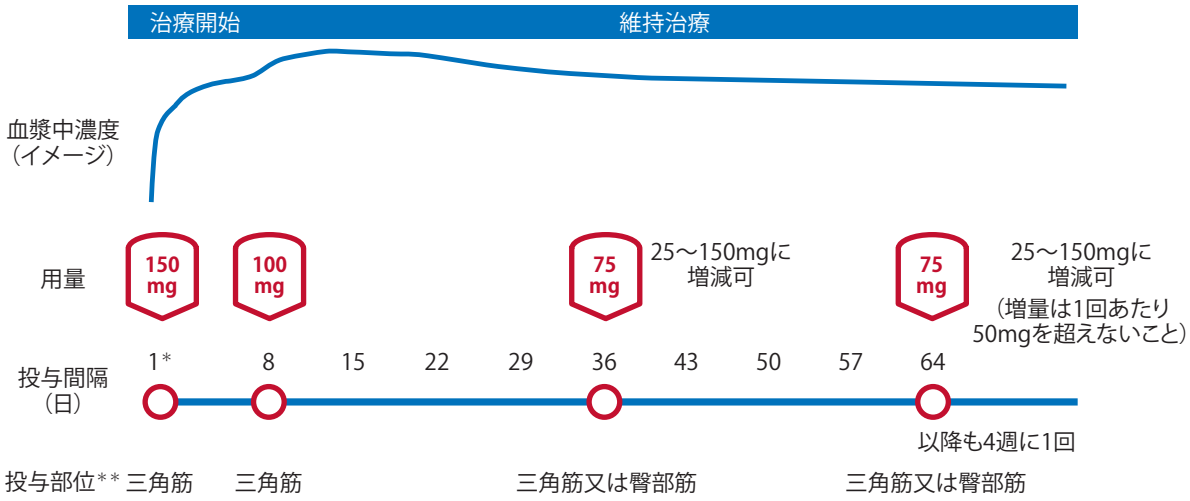
また、本剤投与時には以下の点に注意してください。

a）本剤投与前にパリペリドン又はリスペリドン製剤での治療経験がない場合、まず、一定期間、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤により、治療反応性及び忍容性を確認する必要があります（国内臨床試験では、リスペリドン経口剤2mg以上又はパリペリドン徐放性製剤6mg以上を4日間以上服薬し、忍容性を確認しました）。ただし、本剤投与開始後は経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤の併用は行わないでください。

b）投与部位及び患者の体重により、使用する注射針を規定していますので、適切な注射針を使用してください。

c）本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、他の筋肉内、静脈内、皮下には投与しないでください。

d）投与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でください。



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

＊＊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。

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

図1　ゼプリオン®の投与方法

2. 製剤設計

本剤はパリペリドンパルミチン酸エステル（構造式：図2）を4週に1回投与する水性懸濁注射液として開発したもので、筋肉内に投与後、投与部位で溶解し加水分解され、活性本体であるパリペリドンとなり（図3）[1]、緩徐に全身循環に移行します。従来、活性本体である抗精神病薬の水酸基と長鎖脂肪酸とのエステル結合により持効性化した製剤では、その水溶性の低さから油性溶媒に溶解されていました。本剤は新たな製剤技術として、パリペリドンパルミチン酸エステルを微細粒子化することにより、水性溶媒による懸濁液としての製剤化が可能となりました[2]。本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステルをパリペリドン濃度100mg/mLの懸濁液として充てんした水性懸濁液製剤です。

粘度が低い薬液をプレフィルシリンジとして提供するため、薬液をアンプルやバイアルから注射筒へ移す作業が不要となることから、細菌汚染や異物混入の防止に有用で、調製時の過誤を軽減し正確な量を投与できることから、治療の質の向上にも寄与すると考えられます。

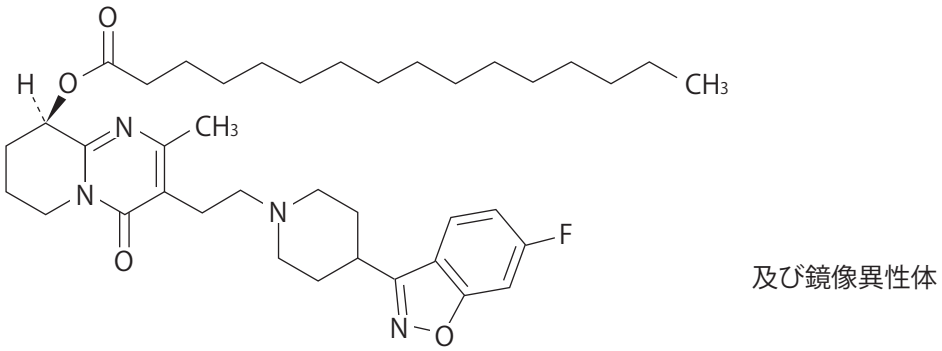


図2 パリペリドンパルミチン酸エステルの構造式

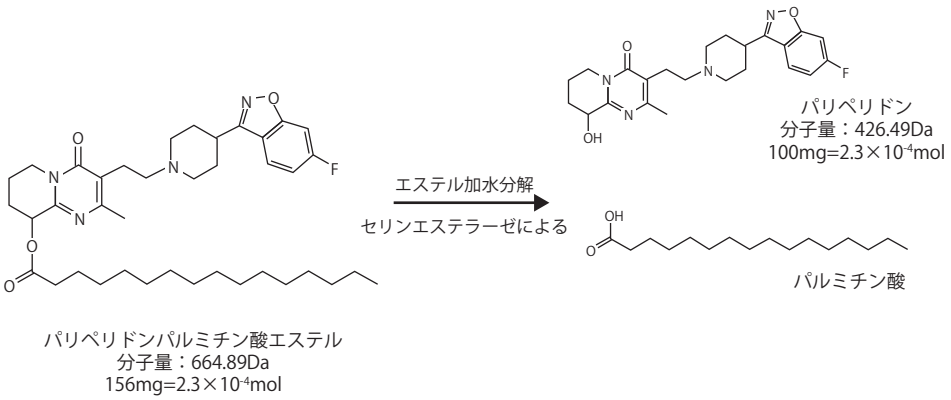


図3 パリペリドンパルミチン酸エステルのパリペリドンへの加水分解

3. 薬物動態

本剤25、50及び150mgを単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与11～18日後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後126日においても定量可能であることが示されています（図4）[3]。母集団薬物動態（以下、POP-PK）モデルを用いたシミュレーション[30]より、導入レジメン（初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与）により血漿中パリペリドン濃度が本剤投与8日目には治療濃度域に到達し、本剤75mgを4週に1回反復筋肉内投与したときの定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されました（図5）。このため、本剤は統合失調症の患者に対し、経口抗精神病薬の併用なしに単剤での治療が可能となりました。また、本剤の4週に1回の反復投与により血漿中パリペリドン濃度が一定の範囲内で推移することが推定されました（図5）。なお、これらの推定は国内臨床試験で得られた血漿中パリペリドン濃度値から適切であることが示唆されました。

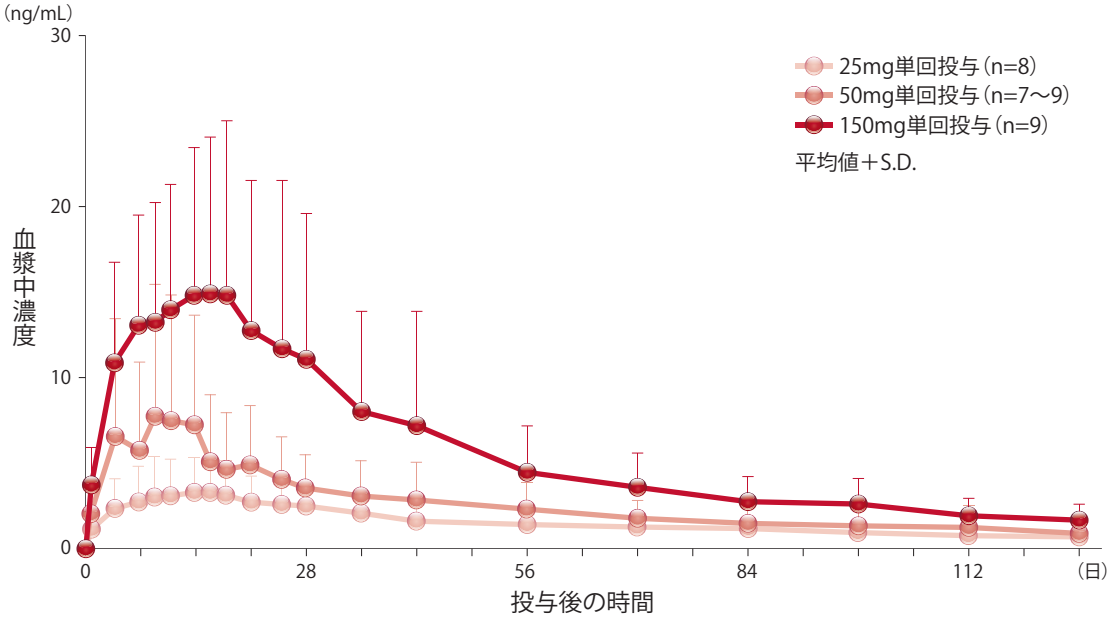


図4 本剤25、50及び150mgを臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度ー時間推移

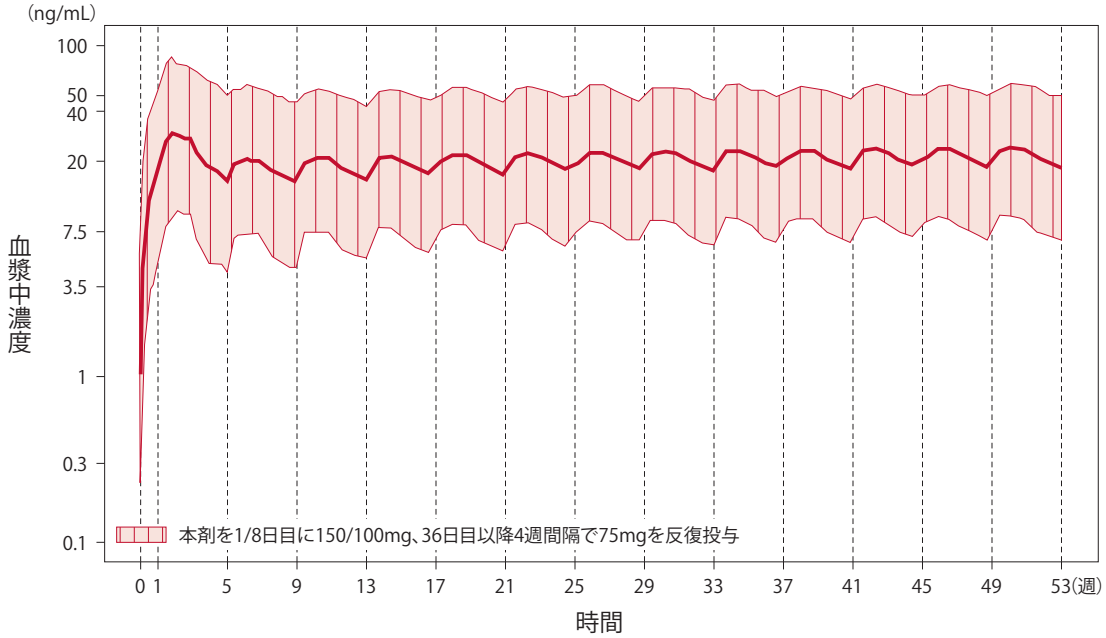


図5 PKシミュレーション:本剤を初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後4週間隔で75mgを反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度(実線は中央値、網かけ部の範囲は90%予測区間)

4. 持効性注射剤の特徴（持効性注射剤と経口剤の違い）

統合失調症の治療の中心は薬物療法で、薬物療法に対するアドヒアランスの向上が重要な課題として考えられています。アドヒアランスの低下により再発のリスクが高まることが知られていますが、外来統合失調症患者の55%はアドヒアランスに問題があるといわれており[4]、多くの患者が治療中断による再発や再入院を繰り返しています。

本剤を含む持効性注射剤の抗精神病薬は経口抗精神病薬と比較して、筋肉内への注射による確実な投与により統合失調症治療におけるアドヒアランス向上とそれによる再発リスクの低減や、服薬負担の軽減等のメリットがあります[36]。一方、持効性注射剤は侵襲的であり投与部位に注射部位反応（疼痛、硬結等）が認められる可能性があること、さらには副作用発現時に直ちに薬物を体外に排除する方法がないことが、経口抗精神病薬と比較してデメリットとなります[36]。したがって、統合失調症患者の病状、家族構成、家庭でのケアの状態などを考慮して、本剤を含む持効性注射剤による治療もしくは経口抗精神病薬による治療を選択する必要があります。

1. 処方ガイド

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

7.3 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること。
本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンであり、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切替えにあたっては、過量投与にならないよう、用法及び用量に注意すること。

以下の投与方法で、リスペリドン持効性懸濁注射液投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されている。[16.8.1参照]
- リスペリドン持効性懸濁注射液25mgを2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から本剤50mgを4週間隔で投与する。
- リスペリドン持効性懸濁注射液50mgを2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から本剤100mgを4週間隔で投与する。

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

7.5 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。[8.1、16.1参照]

項目番号は電子添文に則って記載

■三角筋又は臀部筋以外の筋肉、皮下や静脈内には投与しないでください。

■本剤は持効性製剤であり、直ちに本剤を除去する方法がないため、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤により治療反応性及び忍容性を確認してから、本剤を投与してください。

■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。

海外で実施した第I相臨床試験[31]において、血漿中パリペリドン濃度をより速やかに定常状態時の濃度範囲に到達させるための本剤の初期の投与方法を検討しました。その結果、初回に維持用量の2倍量を投与し、その後は4週間隔で投与する方法に比べ、1週間隔で2回投与し、その後は4週間隔で投与したときに、血漿中パリペリドン濃度がより早期にみかけの定常状態の濃度域へ到達することが示されました。

投与部位に関しては、第I相及び第III相試験の探索的な検討で、三角筋内投与の方が臀部筋内投与に比べて、速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させることが示唆されました。そのため、導入レジメンの投与部位として三角筋内投与が選択されました[32]。

POP-PKモデルに基づくシミュレーションにより、血漿中パリペリドン濃度を速やかに治療濃度域に到達させるための導入レジメンを検討しました。その結果、初回に150mg及び1週後に100mgを三角筋内に投与したとき、血漿中パリペリドン濃度が速やかに治療濃度域に到達し、また75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度に達すると推定されました[5]。

以上から、推奨する導入レジメンは「初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する」と設定しました。

■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。

パリペリドン徐放錠（インヴェガ®錠）の推奨維持用量は「1日1回6mg」で、用量幅が「1日1回3～12mgの範囲で適宜増減」であることから、パリペリドン徐放錠3～12mgを反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度範囲が得られる本剤の用量をPOP-PKモデルに基づくシミュレーションにより検討しました。その結果、本剤75mgを反復投与した時の定常状態における血漿中パリペリドン濃度は、パリペリドン徐放錠6mg反復経口投与時の定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度範囲と同程度となることが推定されました。また、本剤25及び150mgを反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度が、それぞれパリペリドン徐放錠の2及び12mgを反復経口投与したときの定常状態時の血漿中パリペリドン濃度の範囲内に含まれていました[5]。これらのことから、導入レジメンの後の4週に1回の用法及び用量として3回目からは「パリペリドンとして75mg」、用量範囲を「パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減」と設定しました。

本剤の承認された用法及び用量を用いて実施した、第III相国際共同臨床試験（JPN-4、以下国際共同臨床試験）[33]（3回目及び4回目投与は75mgの固定用量）及び日本人を対象とした国内長期投与試験（JPN-5、以下国内長期投与試験）[34]（3回目以降は患者の症状及び忍容性に応じて25mgから150mgの範囲で適宜増減）で得られた血漿中パリペリドン濃度値の分布と、POP-PKモデルに基づくシミュレーションの推定血漿中パリペリドン濃度の90％予測区間に大きな差異は認められませんでした。

また、3回目投与以降の血漿中パリペリドンのトラフ濃度を臀部筋内投与例と三角筋内投与例で比較した結果、投与部位間で大きな差異はみられませんでした。

注）インヴェガ®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。

■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。

日本人における国内長期投与試験では3回目投与以降、症状悪化時に増量可能としました。その際、本剤は持効性注射剤のため、増量幅の上限を50mgと設定しました。国内長期投与試験で安全性が確認されている増量幅の上限は50mgであることから、「増量は1回あたり50mgを超えないこと」としました。

以上から、用法及び用量として「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。」と設定しました。

■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。

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

ゲージ	針基の色	針の長さ
23G		1インチ（25mm）
22G		1½インチ（38mm）

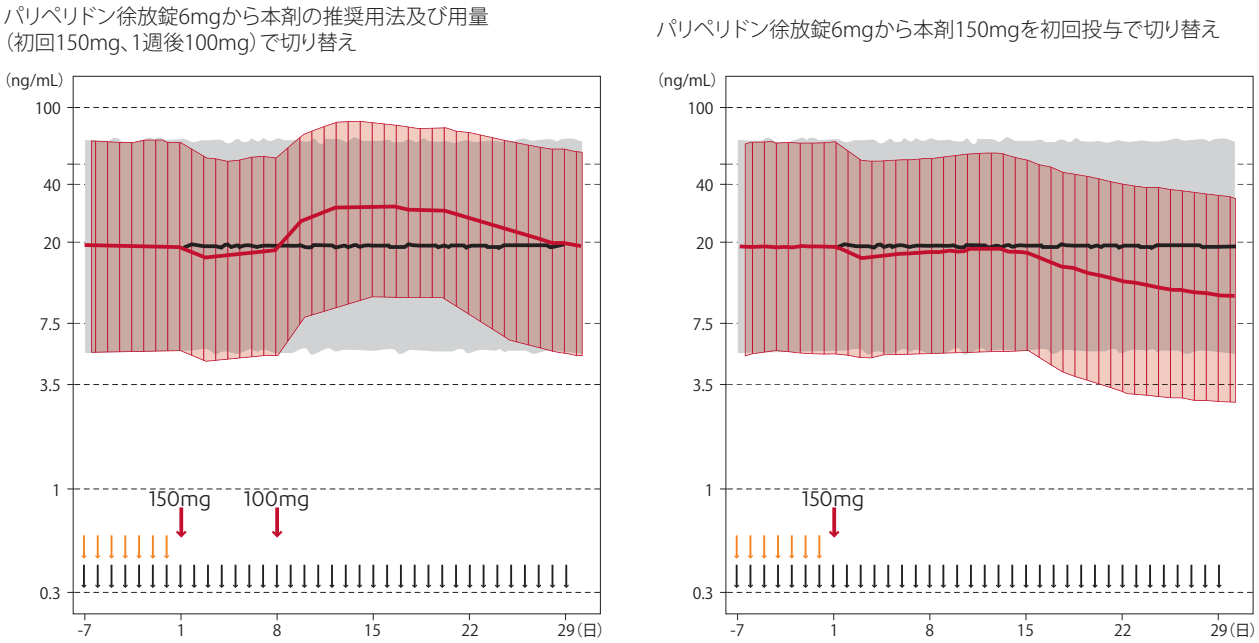
POP-PKモデルを用いてシミュレーションを実施し、注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討しました[6]。その結果、体重が90kg以上の患者に1½インチ注射針を用いて本剤を三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は、体重90kg未満の患者に1インチ注射針を用いて三角筋内投与したときと同程度であることが示唆されました。また、本剤を体重に基づく注射針を用いて三角筋内投与したとき、臀部筋内投与と比較して投与初期の推定血漿中パリペリドン濃度がより高値に推移することが示唆されました。以上の理由から、三角筋内投与で患者の体重に影響されず、速やかに治療域の血漿中パリペリドン濃度を得るために設定しました。

■他の抗精神病薬から本剤に切り替える場合の投与方法

a）経口抗精神病薬から本剤に切り替える場合

経口抗精神病薬から本剤へ切り替える場合の本剤の投与方法を検討するため、パリペリドン徐放錠から本剤へ切り替えたときの血漿中パリペリドン濃度を、POP-PKモデルに基づくシミュレーションにより推定しました。

その結果、パリペリドン徐放錠6mgから本剤150mgに切り替えた後、1週後に100mgを投与しない場合、本剤投与開始2週後から血漿中パリペリドン濃度が低下し、次回投与時まで治療濃度域以下となる可能性が予測されました。一方、パリペリドン徐放錠から本剤に初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与して切り替えたとき、血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に維持されることが推察されました[5)]。



パリペリドン徐放錠から本剤へ切り替えた場合の推定血漿中パリペリドン濃度推移
実線：中央値
：パリペリドン徐放錠 6mg を下段↓のとおり反復投与時の 90% 予測区間
：パリペリドン徐放錠 6mg を上段↓のとおり反復投与後本剤↓へ切り替えた時の 90% 予測区間

また、パリペリドン徐放錠以外の経口抗精神病薬の半減期を考慮すると、経口抗精神病薬から本剤へ切り替える場合には、初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与する導入レジメンが適切であると考えられました。

実際に、国際共同臨床試験[33)]及び国内長期投与試験[34)]における被験者の前治療薬としての経口非定型抗精神病薬の使用割合は、それぞれ92.6%、92.5%であり、経口定型抗精神病薬は31.9%、30.8%でした。いずれの試験においても、すべての被験者に対して電子添文の用法及び用量と同様の導入レジメン（初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与）を適用しました。その結果により、経口抗精神病薬使用者が本剤に切り替える場合は、通常の用法及び用量に従い投与することが適切と考えられます。

b）リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤へ切り替える場合

リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤へ切り替えたときの本剤の投与開始時の投与方法を検討するため、1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象としてPOP-PK解析を実施し、構築されたモデルを用いて、リスペリドン持効性懸濁注射液を使用している患者に本剤を投与したときの血漿中有効成分濃度注）推移について検討しました。なお、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は確認されていません。

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

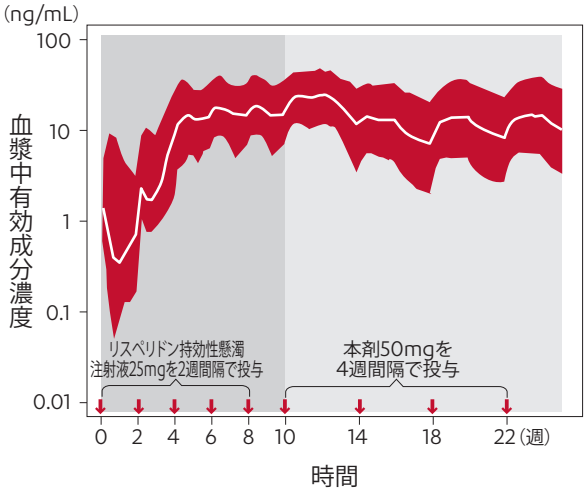
有効成分が同程度に維持されると推定される投与方法

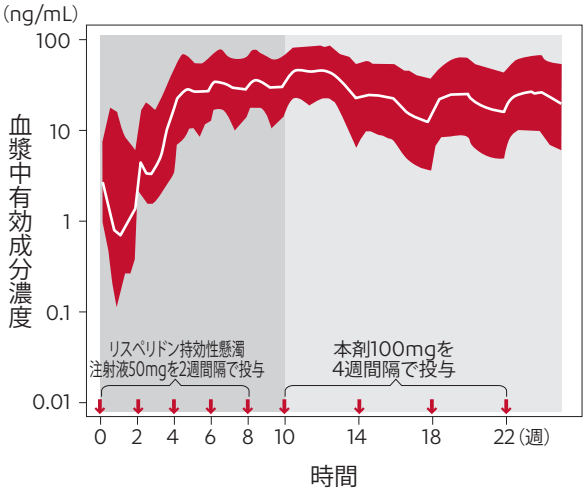
●リスペリドン持効性懸濁注射液25mgを2週間隔で投与⇒本剤50mgを4週間隔で投与

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

本投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていません。

リスペリドン持効性懸濁注射液25又は50mgを反復投与している統合失調症患者に、最終投与の2週間後から、本剤の50又は100mgを4週間隔で反復投与したとき、有効成分の推定血漿中濃度は同程度に維持されると推定されました。以下に、リスペリドン持効性懸濁注射液25又は50mgから本剤50又は100mgへ切り替えた場合の推定血漿中有効成分濃度の推移を示します[6]。





リスペリドン持効性懸濁注射液25mg又は50mgを反復投与している統合失調症患者に、最終投与の2週間後から本剤をパリペリドンとして50mg又は100mg、4週間隔で反復投与したときの血漿中有効成分濃度推移の推定値
（線：中央値、幅：90%予測区間）

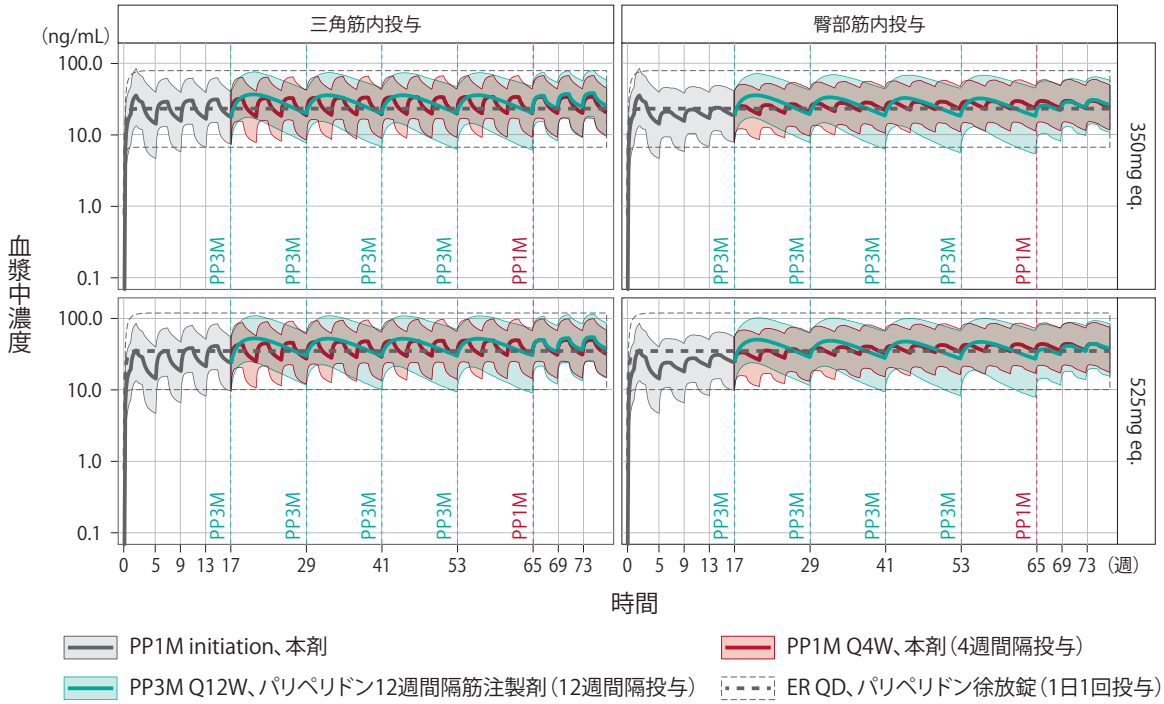
c）パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液12週間製剤から本剤へ切り替える場合

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液12週間製剤（パリペリドン12週間隔筋注製剤）の用量及び増悪・再発時期によって、過量投与にならないよう、下記の血漿中パリペリドン濃度変化のシミュレーション[7),8)]に基づき、段階的な切替えを検討してください。

651例の統合失調症患者及び統合失調感情障害患者[注1)]（外国人）の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルを用いて、本剤からパリペリドン12週間隔筋注製剤に切替え、定常状態到達後の本剤への再切替え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でパリペリドン12週間隔筋注製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。

パリペリドン12週間隔筋注製剤を本剤の3.5倍の用量で投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、本剤と同程度であると推定されます。パリペリドン12週間隔筋注製剤の薬物動態がみかけの定常状態に到達すれば、次回のパリペリドン12週間隔筋注製剤投与時点で、3.5：1の用量比で本剤投与に戻すこと（再切替え）が可能であると推定されます。

注1）本剤の効能又は効果は「統合失調症」である。



本剤を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4週間隔で3回投与）した後、パリペリドン12週間隔筋注製剤（350及び525mg）に切り替えて反復筋肉内投与、本剤（100及び150mg）を継続して筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度。パリペリドン徐放錠（8及び12mg）を反復経口投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は点線で表示（母集団薬物動態モデル、外国人データ）[7),8)]

（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

なお、リスペリドン持効性懸濁注射液とパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液12週間製剤以外の持効性注射剤からの切り替え方法については、検討されたものはありませんが、本剤及びリスペリドン持効性懸濁注射液以外の持効性注射剤の投与間隔はみかけの半減期の1～2倍であり、一次消失過程を示す薬物では、全身循環から薬物が消失するまでに半減期の4～5倍の時間を要することを考慮すると、本剤に切り替える時点（投与されていた抗精神病薬の次回の投与予定時点）には、全身循環に投与されていた抗精神病薬が治療濃度域に残存していると考えられます。このことより、本剤へ切り替える場合、導入レジメン（初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与）は必要なく、リスペリドン換算量として概ね対応する投与量を4週間隔で反復投与することが適切と考えられます。

■本剤を用法及び用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合の投与再開方法[6)]

本剤を用法及び用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合の投与再開について、1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象としてPOP-PK解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルを用いて、探索的な検討を行いました。なお、以下に記載された投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていません。

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

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

①初回150mgの後4週未満間隔が空いたとき
　⇒2回目100mg⇒3回目：5週目に75mg（以降75mgを4週毎に投与）

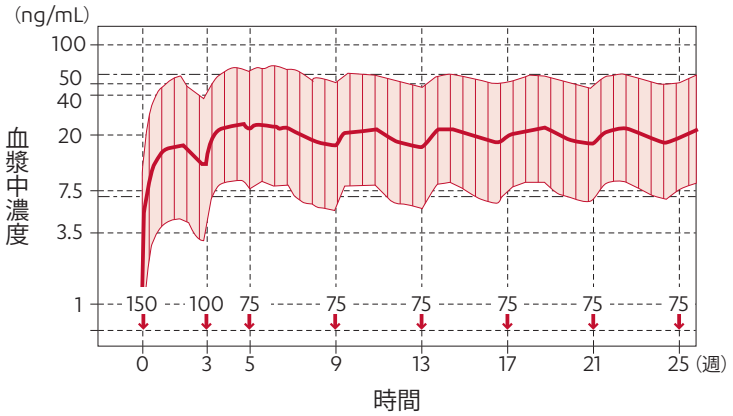
②初回150mgの後4～7週間隔が空いたとき
　⇒2回目100mg⇒3回目：2回目の1週後に100mg（以降75mgを4週毎に投与）

③初回150mgの後7週を超えて間隔が空いたとき
　⇒2回目150mg⇒3回目：2回目の1週後に100mg（以降75mgを4週毎に投与）

本投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていません。

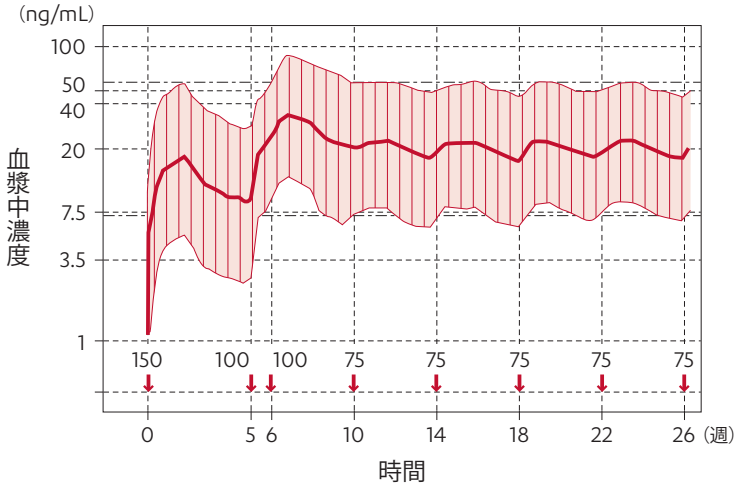
本剤を初回150mg投与後、その1週後に2回目100mgの投与ができず、投与間隔が空いた後に投与を再開したときの血漿中パリペリドン濃度のシミュレーションを行いました。

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



本剤をパリペリドンとして150mgを初回/Day 1に三角筋内投与し、初回投与後3週に2回目100mg、5週に3回目75mgを投与し、その後4週間隔で75mgを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、破線：75mgを反復筋肉内投与したときの定常状態におけるC_{max}の90%予測区間の上限及び定常状態におけるC_{min}の90%予測区間の下限、↓：本剤投与［数値：mg］）

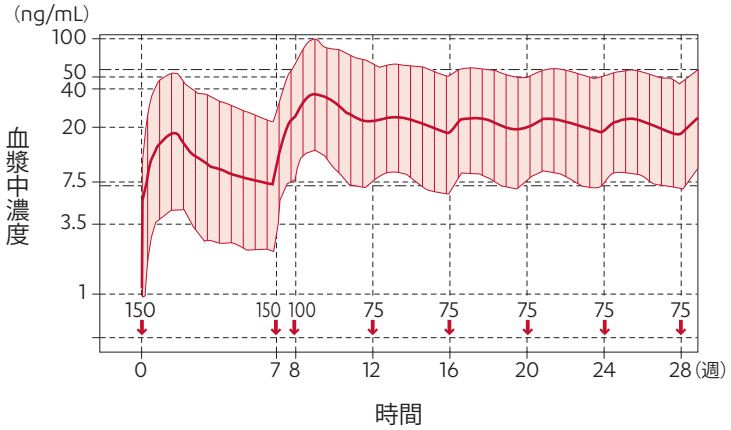
②初回投与後、4〜7週（本シミュレーションでは5週）に2回目100mgを、その1週後に3回目100mgを投与したとき、一時的に血漿中パリペリドン濃度が上昇した後、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されました。



本剤をパリペリドンとして150mgを初回/Day 1に三角筋内投与し、初回投与後5週に2回目100mg、その1週後に100mgを投与し、その後4週間隔で75mgを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、破線：75mgを反復筋肉内投与したときの定常状態におけるC_{max}の90%予測区間の上限及び定常状態におけるC_{min}の90%予測区間の下限、↓：本剤投与［数値：mg］）

③初回投与後、7週を超えて（本シミュレーションでは7週）2回目150mgを投与し、その1週後に3回目100mgを投与したとき、一時的に血漿中パリペリドン濃度が上昇した後、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されました。



本剤をパリペリドンとして150mgを初回/Day 1に三角筋内投与し、初回投与後7週に2回目150mg、その1週後に100mgを投与し、その後4週間隔で75mgを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、破線：75mgを反復筋肉内投与したときの定常状態におけるC_{max}の90%予測区間の上限及び定常状態におけるC_{min}の90%予測区間の下限、↓：本剤投与［数値：mg］）

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

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

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

②6週を超えて6ヵ月以下間隔が空いたとき

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

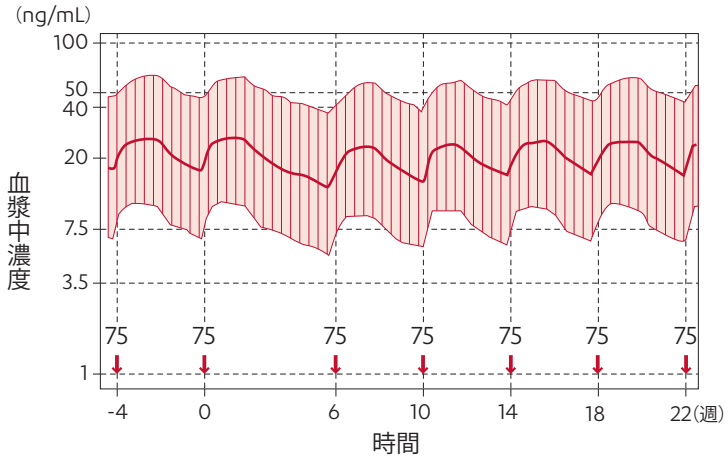
b) 150mgの場合：100mgで再開　⇒1週後に100mgを投与（以降150mgを4週毎に投与）

③6ヵ月を超えて間隔が空いたとき：通常の用法及び用量どおり初回より再開

本投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていません。

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

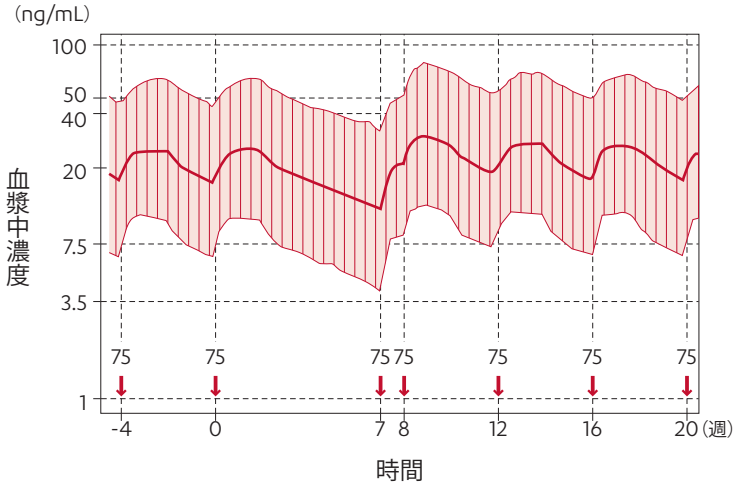
①定常状態到達後に投与間隔が4週を超えて6週以下空いた後（本シミュレーションでは6週）に、4週間隔で投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は、数週の間、若干低値に推移した後、定常状態と同程度に到達すると推定されました。



本剤をパリペリドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、同用量75mgを投与し、以降4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

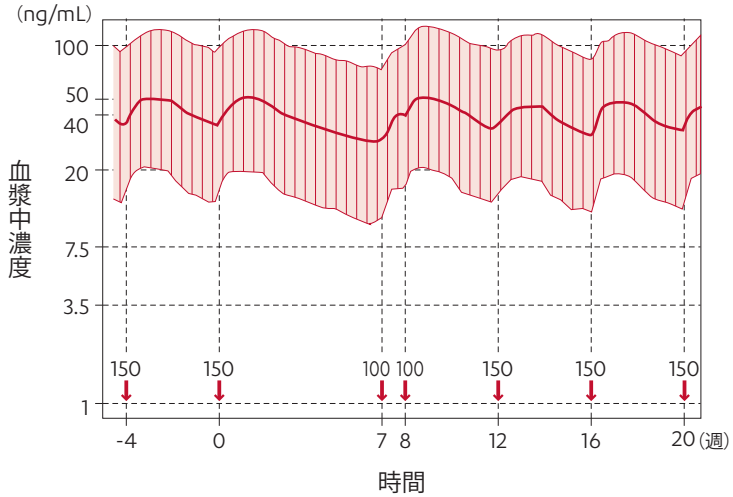
（線：中央値、網掛け：90%予測区間、↓：本剤投与［数値：mg］）

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



本剤をパリペリドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、同用量75mgを投与し、その1週後（8週）に同用量75mgを投与、以降4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

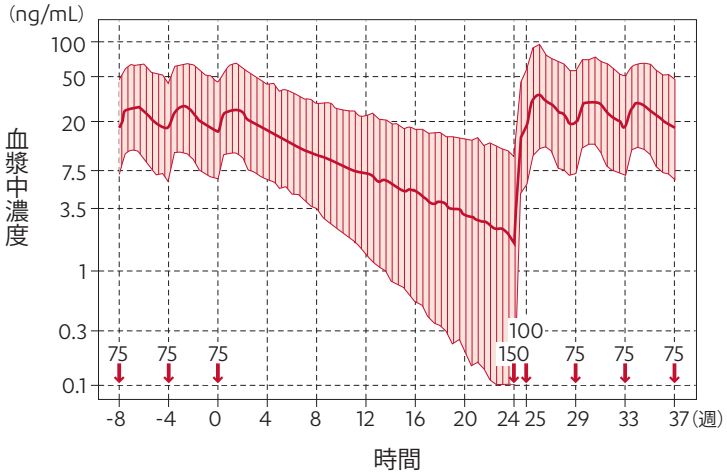
（線：中央値、網掛け：90%予測区間、↓：本剤投与［数値：mg］）



本剤をパリペリドンとして150mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、パリペリドンとして100mgを投与し、その1週後（8週）に100mgを投与、以降4週間隔で150mgを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、↓：本剤投与［数値：mg］）

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



本剤をパリペリドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が24週（約6ヵ月）空いた場合に、パリペリドンとして150mgを三角筋内投与し、その1週後（25週）に100mgを三角筋内投与、以降4週間隔で75mgを反復筋肉内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、↓：本剤投与［数値：mg］）

2. 処方に関するQ&A

Q1 本剤の増量・減量方法は?

A 重要な基本的注意として、増量が必要な場合には本剤が持効性注射剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量することと記載していますが、患者の症状及び状態を確認し、次回投与時(4週後)に、増量・減量を行ってください。ただし、増量は1回あたり50mgを超えないようにしてください。
なお、本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度のみかけの半減期は用量の増加に伴って延長することから(統合失調症患者を対象とした海外第I相試験における成績[35]:25mgで25日、150mgで49日)、増量後に血漿中パリペリドン濃度がみかけの定常状態に達するまでに必要な期間(投与回数)は、50mgへの増量で約3ヵ月間(3回投与)〜150mgへの増量で約6ヵ月間(6回投与)と推定されます。

Q2 本剤が定常状態となった後に急性増悪が認められた場合、導入レジメン(150mg投与1週後に2回目100mg投与)での投与を行ってもよいですか?

A 本剤の導入レジメン(初回150mg投与1週後に2回目100mg投与)は本剤の投与開始時に速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させるための方法です。急性増悪期に追加投与を行うことは適切ではありません。一時的な急性増悪が認められた場合には経口抗精神病薬や抗不安薬などの短期間レスキュー投与で対応し、患者の状態に応じて次回本剤投与時に増量することを検討するとともに、漫然と経口薬を併用しないよう注意してください。なお、本剤の「8. 重要な基本的注意」として、「8.3 症状の急激な悪化等により経口抗精神病薬等を併用する場合は、漫然と併用しないこと。」とされています(項目番号は電子添文に則って記載)。

Q3 前治療の経口抗精神病薬の減量・中止方法は?

A 投与開始後の減量・中止については、一般的な抗精神病薬の切り替え方法に準じ、前治療薬の種類、抗コリン作用の有無、用量等を考慮ください。

Q4 前治療薬の経口抗精神病薬の用量にかかわらず、開始用量は初回150mg、1週後に100mgを投与すべきですか?

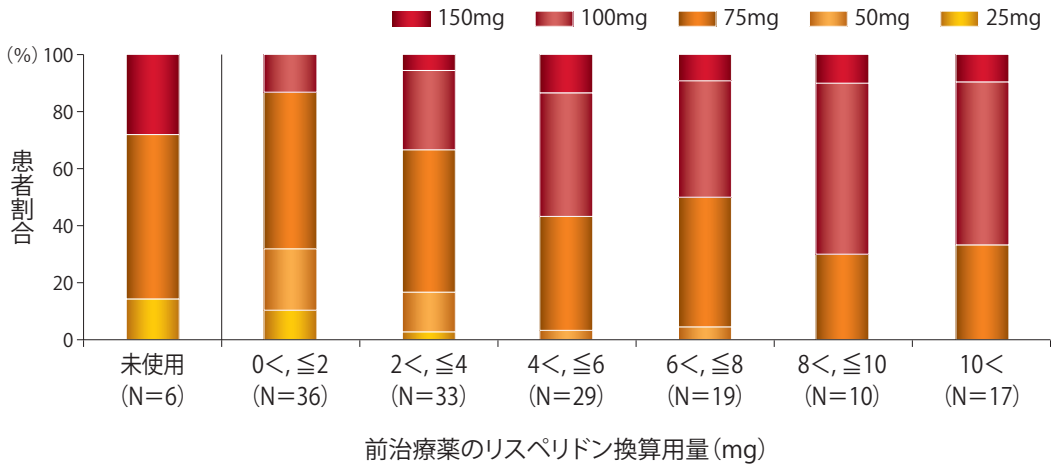
A 投与が必要です。国際共同臨床試験[33]及び国内長期投与試験[34]では、前治療薬の量にかかわらず、開始用量は初回150mg、1週後に100mgを投与しました。

Q5 3回目の投与は必ず75mgで行わなければなりませんか？

A 電子添文上、3回目の投与以降は4週に1回、75mgを維持用量として投与することとされていますが、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の範囲で適宜増減してください。増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないでください。

PKシミュレーションからは、本剤25mgはパリペリドン徐放錠2mg、75mgはパリペリドン徐放錠6mg、150mgはパリペリドン徐放錠12mgを反復経口投与したときの血漿中濃度と同程度となることが示されています[5]。

なお、国内長期投与試験[34]の治験完了例における、前治療薬の用量（リスペリドン用量換算）別の本剤の3回目投与以降の最頻投与用量の分布を示します。



Q6 患者が4週間隔で来院できず、本剤を4週よりも短い、あるいは長い間隔で投与することは可能ですか？

A 用法及び用量に従って4週間隔で投与してください。

初回、2回目の1週間隔での投与を除き、4週よりも短い、あるいは長い間隔で投与した報告は現時点ではありませんが、間隔が空いた場合には、「本剤を用法及び用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合の投与再開方法」を参照してください。なお、国際共同臨床試験[33]及び国内長期投与試験[34]においては、投与予定日に対して2回目投与については±2日、3回目以降の投与については±7日の範囲内は許容範囲として実施しました。

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

Q7 過去にパリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与することとされていますが、具体的にどのように確認すればよいですか？

A 特に定められたものはありませんが、国際共同臨床試験[33]及び国内長期投与試験[34]においては、リスペリドン経口剤2mg/日又はパリペリドン徐放性製剤6mg/日以上を4日以上服薬し、アナフィラキシーなどの急性のアレルギー反応に対する忍容性に問題がないことを確認してから本剤投与を開始しました。ただし、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を併用せずに、本剤投与を開始してください。

Q8 併用を注意する薬剤はありますか？

A ハロペリドールやピモジドなどのQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者には、本剤の投与によりQTが延長する可能性があるため慎重に投与してください。

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 ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長があらわれるおそれがある。	QT延長作用が増強するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

項目番号は電子添文に則って記載

Q9 急激な精神興奮等を有する患者にも使用できますか？

A 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であるため、急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には使用しないようにしてください。また、持効性製剤は一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意してください。

Ⅲ. 投与時にご確認いただくこと

1. 保管に関する注意事項

■本剤は室温にて保管してください。

■本剤はプレフィルドシリンジであり、用量ごとに必要量が充てんされていることから、1回使い切りとしてください。

2. 投与方法

■三角筋又は臀部筋以外の筋肉、皮下や静脈内には投与しないでください。

■ゼプリオン®は持効性製剤であり、直ちにゼプリオン®を除去する方法がないため、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤により治療反応性及び忍容性を確認してから、ゼプリオン®を投与してください。

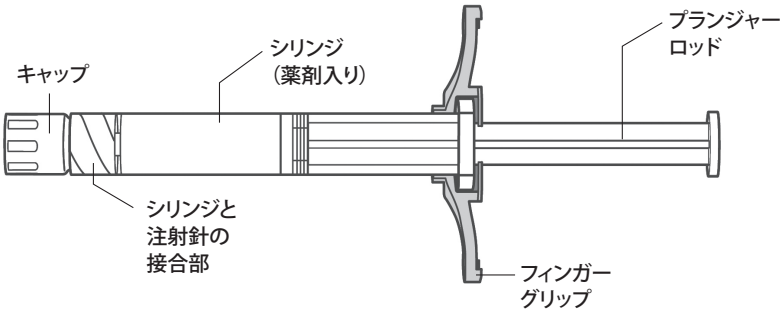
■ゼプリオン®の投与時には以下の用法及び用量にしたがって投与してください。

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

■ゼプリオン®投与前に、懸濁液が均質となるようシリンジを10秒以上振盪してください。

■注射針をプレフィルドシリンジに取り付ける際は、適度な力で装着し、破損や液漏れがないことに注意してください。破損や液漏れがあった場合は、新しい針、プレフィルドシリンジに交換してください。

プレフィルドシリンジ

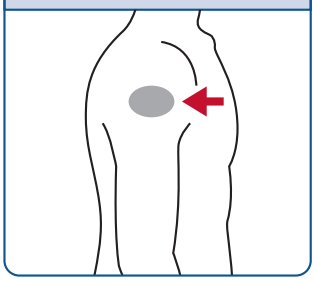


※ゼプリオン®は1回使い切りです。

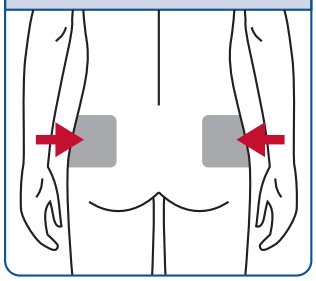
1 注射針の選択

▶注射部位と体重から、適切な注射針を選択する。

三角筋内へ投与する場合



臀部筋内へ投与する場合



※初回及び2回目は三角筋に投与すること。

【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	
太さ・長さ	23G 1インチ（25mm）	22G 1½インチ（38mm）	22G 1½インチ（38mm）
針もとの色	Deep Blue	Black	Black

▶その他の準備する物

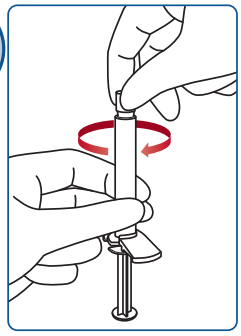
・アルコール消毒綿　・ガーゼ　・絆創膏

2 注射準備

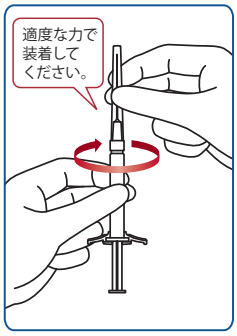
▶10秒以上振盪

シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、**シリンジを10秒以上十分振盪する。**

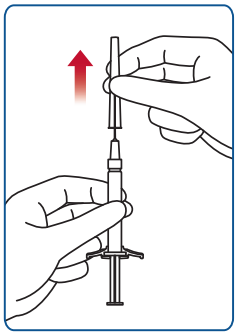
なお、振盪後５分以上経過した場合は、再度振盪する。



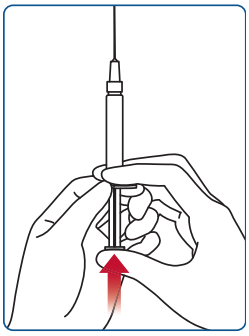
シリンジを上向きに持ち、キャップを時計回りに回して取り外す。



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。



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

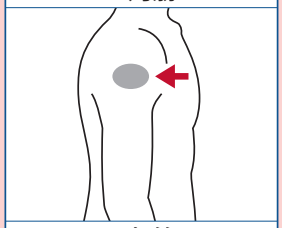


シリンジ内に気泡がある場合、注射針を上に向けた状態でプランジャーロッド（内筒）を押し、慎重にゆっくりとシリンジから空気を抜く。

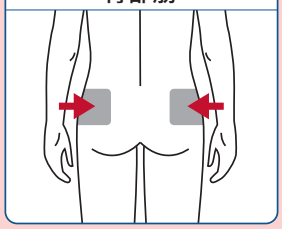
3 注射

注射部位の選択

三角筋

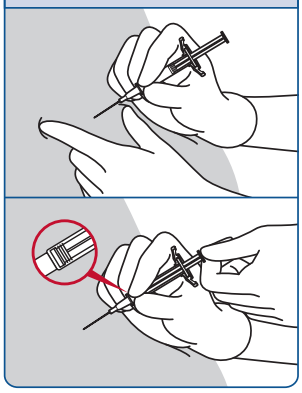


臀部筋



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®は三角筋又は臀部筋以外の筋肉、皮下や静脈内には投与しないこと。
投与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。

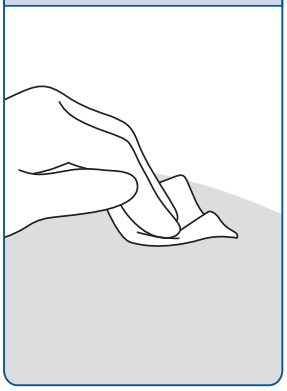
薬液を全量投与する



☑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。プ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
プ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。

注射部位の確認



☑注射部位を確認する
注射部位をもまずに、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。

4 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。

3POINTチェック

❶注射剤のチェック!
- □ 投与する注射剤と患者さんの名前は合っていますか？
- □ 用量は合っていますか？
- □ ゼプリオン®は室温にて保管してください

❷対象者のこころとからだのチェック!
- □ 前回投与後のこころやからだの変化を確認しましたか？（症状、効果、身体のちょっとした変化など）
- □ 注射をする部位に炎症反応（痛み、腫脹、発赤、硬結など）はありませんか？
- □ 前回注射した部位を確認しましたか？（同側部位をさける必要があります）
- □ 患者さんのプライバシーに配慮し、適切な体勢をとっていますか？
- □ 患者さんがリラックスした状態になっていますか？

❸投与前後に必要な看護技術のチェック!
- □ 筋肉内に注射針を何cm刺入するかアセスメントしましたか？
- □ 刺入時に、しびれの有無と血液の逆流を確認しましょう
- □ 投与部位をもまないように患者さんに伝えましょう
- □ 注射後、注射部位を必ず観察しましょう

3. 投与方法に関するQ&A

Q1 他の注射剤と混合することは可能ですか？

A 他の注射液と混合又は希釈して使用せず、本剤単独で投与を行ってください。

Q2 静脈内への注射は可能ですか？

A 静脈内には絶対に投与しないでください。皮下にも投与しないでください。本剤は初回は三角筋内、その後は三角筋又は臀部筋内のみに投与してください。静脈内に投与された場合、血中濃度の急激な上昇が認められる可能性があります。

Q3 前回と同じ部位に本剤を投与することは可能ですか？

A 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でください。

Q4 細かな用量調節を行うため、半量の注射を実施できませんか？

A できません。本剤はプレフィルドシリンジであり、半量が正確に確認できないため、正確な用量の投与を行うためにシリンジの全内容物を投与してください。

Q5 1回の投与に本剤の2つの製剤を組み合わせることができますか？

A 2つの製剤を組み合わせ投与した場合の薬物動態及び安全性は確認されていないことから、1回の投与に2つの製剤を組み合わせないでください。

Q6 三角筋又は臀部筋以外の筋肉内投与は可能ですか？

A 三角筋又は臀部筋以外の筋肉内に投与した際の薬物動態及び安全性は確認されていないことから、三角筋又は臀部筋以外の筋肉内には投与しないでください。

memo

1. 臨床試験で認められた副作用

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

解析対象症例数	492例
副作用発現症例数	353例
副作用発現症例率	71.7%

副作用の種類	発現症例数（発現率）	
感染症および寄生虫症	**1**	**（0.2）**
麦粒腫	1	（0.2）
鼻咽頭炎	1	（0.2）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**（0.4）**
肝新生物	1	（0.2）
脂肪腫	1	（0.2）
免疫系障害	**1**	**（0.2）**
過敏症	1	（0.2）
内分泌障害	**4**	**（0.8）**
高プロラクチン血症	4	（0.8）
代謝および栄養障害	**16**	**（3.3）**
食欲減退	6	（1.2）
多飲症	3	（0.6）
高血糖	2	（0.4）
高脂血症	2	（0.4）
糖尿病	1	（0.2）
拒食	1	（0.2）
痛風	1	（0.2）
高尿酸血症	1	（0.2）
食欲亢進	1	（0.2）
精神障害	**91**	**（18.5）**
不眠症	32	（6.5）
精神症状	29	（5.9）
不安	10	（2.0）
統合失調症	6	（1.2）
攻撃性	4	（0.8）
幻聴	4	（0.8）
妄想	3	（0.6）
自殺念慮	2	（0.4）
精神病性障害	2	（0.4）
激越	1	（0.2）
怒り	1	（0.2）
カタトニー	1	（0.2）
自殺既遂	1	（0.2）
抑うつ気分	1	（0.2）
幻覚	1	（0.2）
敵意	1	（0.2）
心気症	1	（0.2）
初期不眠症	1	（0.2）
連合弛緩	1	（0.2）
被害妄想	1	（0.2）
落ち着きのなさ	1	（0.2）
身体妄想	1	（0.2）
精神状態変化	1	（0.2）

副作用の種類	発現症例数（発現率）	
異常行動	1	（0.2）
神経系障害	**91**	**（18.5）**
アカシジア	25	（5.1）
錐体外路障害	21	（4.3）
振戦	14	（2.8）
頭痛	8	（1.6）
よだれ	7	（1.4）
ジストニー	6	（1.2）
痙攣	3	（0.6）
パーキンソニズム	3	（0.6）
傾眠	3	（0.6）
浮動性めまい	2	（0.4）
体位性めまい	2	（0.4）
ジスキネジア	2	（0.4）
感覚鈍麻	2	（0.4）
鎮静	2	（0.4）
下肢静止不能症候群	2	（0.4）
運動緩慢	1	（0.2）
遅延睡眠期	1	（0.2）
構語障害	1	（0.2）
構音障害	1	（0.2）
過眠症	1	（0.2）
片頭痛	1	（0.2）
認知障害	1	（0.2）
頭部動揺	1	（0.2）
姿勢反射障害	1	（0.2）
眼障害	**5**	**（1.0）**
眼球回転発作	2	（0.4）
アレルギー性結膜炎	1	（0.2）
複視	1	（0.2）
霧視	1	（0.2）
耳および迷路障害	**2**	**（0.4）**
回転性めまい	1	（0.2）
突発難聴	1	（0.2）
心臓障害	**10**	**（2.0）**
心室性期外収縮	3	（0.6）
徐脈	2	（0.4）
上室性期外収縮	2	（0.4）
不整脈	1	（0.2）
心房細動	1	（0.2）
右脚ブロック	1	（0.2）
動悸	1	（0.2）
洞性頻脈	1	（0.2）
血管障害	**3**	**（0.6）**
起立性低血圧	2	（0.4）

副作用の種類	発現症例数（発現率）	
高血圧	1	（ 0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**（ 0.6）**
窒息	1	（ 0.2）
誤嚥	1	（ 0.2）
咳嗽	1	（ 0.2）
鼻漏	1	（ 0.2）
口腔咽頭痛	1	（ 0.2）
胃腸障害	**46**	**（ 9.3）**
便秘	20	（ 4.1）
悪心	8	（ 1.6）
下痢	5	（ 1.0）
嘔吐	4	（ 0.8）
腹部不快感	3	（ 0.6）
嚥下障害	3	（ 0.6）
上腹部痛	2	（ 0.4）
口内乾燥	2	（ 0.4）
腹痛	1	（ 0.2）
便意切迫	1	（ 0.2）
胃炎	1	（ 0.2）
歯肉炎	1	（ 0.2）
歯痛	1	（ 0.2）
消化管運動障害	1	（ 0.2）
肝胆道系障害	**9**	**（ 1.8）**
肝機能異常	9	（ 1.8）
皮膚および皮下組織障害	**12**	**（ 2.4）**
発疹	4	（ 0.8）
湿疹	3	（ 0.6）
そう痒症	3	（ 0.6）
アレルギー性皮膚炎	2	（ 0.4）
ざ瘡	1	（ 0.2）
紅色汗疹	1	（ 0.2）
筋骨格系および結合組織障害	**11**	**（ 2.2）**
筋固縮	3	（ 0.6）
筋骨格痛	2	（ 0.4）
四肢痛	2	（ 0.4）
背部痛	1	（ 0.2）
頚部痛	1	（ 0.2）
変形性関節症	1	（ 0.2）
筋骨格硬直	1	（ 0.2）
腎および尿路障害	**11**	**（ 2.2）**
排尿困難	3	（ 0.6）
神経因性膀胱	2	（ 0.4）
頻尿	2	（ 0.4）
尿失禁	2	（ 0.4）
尿閉	1	（ 0.2）
腎機能障害	1	（ 0.2）
生殖系および乳房障害	**14**	**（ 2.8）**
無月経	4	（ 0.8）
不規則月経	4	（ 0.8）
乳汁漏出症	3	（ 0.6）
良性前立腺肥大症	1	（ 0.2）
月経困難症	1	（ 0.2）
射精障害	1	（ 0.2）
性機能不全	1	（ 0.2）
乳汁分泌障害	1	（ 0.2）

副作用の種類	発現症例数（発現率）	
勃起不全	1	（ 0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	**116**	**（23.6）**
注射部位疼痛	72	（14.6）
注射部位硬結	52	（10.6）
注射部位腫脹	17	（ 3.5）
注射部位紅斑	16	（ 3.3）
注射部位熱感	7	（ 1.4）
注射部位そう痒感	4	（ 0.8）
倦怠感	4	（ 0.8）
疲労	2	（ 0.4）
注射部位炎症	2	（ 0.4）
発熱	2	（ 0.4）
胸部不快感	1	（ 0.2）
注射部位知覚消失	1	（ 0.2）
注射部位血腫	1	（ 0.2）
腫瘤	1	（ 0.2）
浮腫	1	（ 0.2）
臨床検査	**182**	**（37.0）**
血中プロラクチン増加	132	（26.8）
体重増加	23	（ 4.7）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8	（ 1.6）
体重減少	7	（ 1.4）
白血球数増加	7	（ 1.4）
血中トリグリセリド増加	5	（ 1.0）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	（ 1.0）
尿中血陽性	5	（ 1.0）
血中ブドウ糖増加	4	（ 0.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	（ 0.6）
血中ビリルビン増加	3	（ 0.6）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	（ 0.6）
血圧低下	3	（ 0.6）
血圧上昇	3	（ 0.6）
血中アルカリホスファターゼ増加	3	（ 0.6）
血中コレステロール増加	2	（ 0.4）
心電図QT延長	2	（ 0.4）
好酸球数増加	2	（ 0.4）
肝機能検査異常	2	（ 0.4）
低比重リポ蛋白増加	2	（ 0.4）
尿中蛋白陽性	2	（ 0.4）
血中クロール減少	1	（ 0.2）
血中乳酸脱水素酵素増加	1	（ 0.2）
血中ナトリウム減少	1	（ 0.2）
血中トリグリセリド減少	1	（ 0.2）
心電図ST部分下降	1	（ 0.2）
尿中ブドウ糖陽性	1	（ 0.2）
グリコヘモグロビン増加	1	（ 0.2）
ヘモグロビン減少	1	（ 0.2）
リンパ球数減少	1	（ 0.2）
好中球数増加	1	（ 0.2）
心電図異常T波	1	（ 0.2）
リンパ球百分率減少	1	（ 0.2）
ウエスト周囲径増加	1	（ 0.2）
尿中ウロビリノーゲン増加	1	（ 0.2）
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**（ 0.2）**
口唇損傷	1	（ 0.2）

2. 市販直後調査における死亡事例の集積について

本剤の市販直後調査では、調査終了時点までに32例の死亡例の報告がございました。詳細は別途資料を用意しておりますが※、本項では、市販直後調査での死亡症例の発生状況と安全対策、死亡例の概要、死因検討の結果等をご説明するとともに、日常診療における本剤の注意深い使用を再度お願いするものです。ご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

(1) 死亡症例の集積と注意喚起の実施

本剤は2013年11月19日より発売を開始しましたが、本剤との因果関係は不明であるものの、死亡症例の情報が継続的に入手されたため、医療従事者の皆様への速やかな情報提供と注意喚起活動を行っております（表1）。2014年3月には、本剤の適正使用及び副作用等の速やかな報告を依頼する文書を配布するとともに、本剤による治療中に原因不明の突然死が報告されていることを記載するための使用上の注意を改訂し、本剤による治療中に原因不明の突然死が報告されていることを記載する等、繰り返し注意喚起を行いました。しかしながら、その後も死亡症例の報告が続いたため、更なる適正使用の徹底を図るべく2014年4月17日に安全性速報による使用上の注意の改訂を実施しました。

表1 市販直後調査中に実施した死亡事例に関する情報提供活動

実施時期	内容	実施時の死亡数
2014年2月	資材「適正使用のお願い」を配布し、適正使用を依頼	2例
2014年3月	・資材「市販直後調査中間報告」を配布し、死亡事例を含む副作用発現状況、死亡事例の概要を情報提供 ・使用上の注意を改訂し、「その他の注意」の項に、本剤による治療中に原因不明の突然死が報告されていることを明記	7例
2014年4月	・資材「適正使用についてのお願い」を配布し、追加された死亡事例の概要や他の抗精神病薬との併用や本剤への切り替え時の過量投与について注意喚起	11例
	・「安全性速報」の配布を開始	21例

※「市販直後調査結果のお知らせ」を用意しております。
弊社ホームページ（https://www.janssenpro.jp/）またはMRまでご請求ください。

(2) 安全性速報による使用上の注意の改訂

重要

安全性速報

2014年4月
14-01号

ゼプリオン®水懸筋注 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg シリンジの使用中の死亡症例について

2013 年 11 月 19 日の販売開始より 2014 年 4 月 16 日までの間に，21 例の死亡が報告されています（推定使用患者約 10,900 人）。

報告された死亡症例の死因に関する情報は不十分であり，現時点では本剤と死亡との因果関係は不明です。2014 年 4 月 4 日から，「ゼプリオン®水懸筋注　25mg，50mg，75mg，100mg，150mg シリンジー適正使用についてのお願いー」を配布して，本剤使用中に死亡が報告されていること，及びそれらの死亡症例の経過の概要について情報提供するとともに，適正使用についてのお願いをしていましたが，本剤のさらなる適正使用の徹底を図るべく使用上の注意を改訂することとしました。

本剤のご使用にあたっては，以下の事項に十分ご留意ください。

- **急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には使用しないでください。**
  持効性製剤は，精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であり，一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため，本剤を投与する場合は，あらかじめ患者の身体状態を確認した上で投与の必要性を十分に検討し，副作用発現時の処置，過量投与等についても十分留意してください。

- **本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンです。リスペリドン持効性懸濁注射液（販売名：リスパダール コンスタ®筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg）から本剤への切替えにあたっては，過量投与にならないよう，用法・用量に注意してください。**
  以下の本剤の投与方法で，リスパダール コンスタ筋注用投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されています。

リスパダール コンスタ筋注用	→	ゼプリオン水懸筋注シリンジ
25mg（2 週間に 1 回）	→	50mg（4 週間に 1 回）
50mg（2 週間に 1 回）	→	100mg（4 週間に 1 回）

- **パリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合は，まず，一定期間経口パリペリドン又は経口リスペリドンを投与して症状が安定していることを確認した後，これら経口剤を併用せずに本剤の投与を開始してください。**
  2 週間効果が持続するリスパダール コンスタ筋注用は，初回投与 3 週間後以降より血中濃度が上昇するため，その間，経口抗精神病薬を併用しますが，本剤は，初回投与後速やかに血中濃度が上昇するので，通常，他の抗精神病薬を併用しないでください。

お問合せ先につきましては 4 頁をご参照ください。

1

図6　2014年4月17日発出の安全性速報（表紙）

集積された死亡症例の死因は多岐にわたっており、原因の特定はできませんでした。しかしながら、①パリペリドン、リスペリドンでの忍容性の確認が不十分である症例、②類薬であるリスペリドン持効性懸濁注射液から切替えた時の本剤の投与量が過量であると疑われる症例、③身体症状が不安定である患者に使用されていたり、本剤の投与開始時から他の抗精神病薬との併用が行われている症例が認められました。これらを踏まえ、死亡事例の集積に対する対策として、以下3点について使用上の注意を改訂しました（表2）。

表2　2014年4月17日発出の本剤の安全性速報による使用上の注意の改訂内容

	改訂後	改訂前
①	**用法・用量に関連する使用上の注意** 2）**過去にパリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない**場合には、まず、一定期間経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、**治療反応性及び忍容性があることを確認**した後、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を併用せずに本剤の投与を開始すること。	**重要な基本的注意** 2）**過去に経口パリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない**場合には、まず、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、**忍容性があることを確認**した後、本剤を投与すること。
②	**用法・用量に関連する使用上の注意** 6）他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること。 本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンであり、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切替えにあたっては、過量投与にならないよう、用法・用量に注意すること。 以下の投与方法で、リスペリドン持効性懸濁注射液投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されている（「薬物動態」の項参照）。 ・**リスペリドン持効性懸濁注射液25mg**を2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から**本剤50mg**を4週間隔で投与する。 ・**リスペリドン持効性懸濁注射液50mg**を2週間隔で投与している患者には、最終投与の2週間後から**本剤100mg**を4週間隔で投与する。	**用法・用量に関連する使用上の注意** 5）他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。
③	**重要な基本的注意** 1）持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤である。そのため、本剤は、**急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いない**こと。また、一度投与すると**直ちに薬物を体外に排除する方法がない**ため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、**副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等**について十分留意すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照］	**重要な基本的注意** 1）本剤は持効性製剤であり、**直ちに薬物を体外に排除する方法がない**ため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、**副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等**について十分留意すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照］

下線部：改訂箇所

また、死亡症例の中には死亡に至る前兆の情報がほとんどなく、原因不明の突然死も報告されていることから、本剤を使用する患者及びその家族への注意として、体に異常が認められた場合には、直ちに医療機関に受診するよう医療機関を通じた患者向けレターの配布及び弊社ホームページでの資材の公開を行いました（図7）。

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
URL:http://www.janssen.co.jp

統合失調症治療剤ゼプリオン®水懸筋注シリンジを
使用する患者さんとご家族の方へ

ゼプリオン®水懸筋注シリンジの使用後に、体に異常を感じたら、すぐに医療機関を受診してください。

ご家族など身近な人は、患者さんの状態の変化について注意して、もし体に異常が見られたら医療機関へ受診するよう勧めてください。

2013 年 11 月 19 日の販売開始以降、現在までに、ゼプリオン®水懸筋注シリンジを使用後に死亡した症例が報告されております。現時点では、この薬が原因で死亡したかどうかはわかっていません。ご心配な点がございましたら主治医にご相談ください。

- この薬は、投与後の効果が 4 週間持続します。効果が持続している間は常に副作用が起こる可能性があります。体に異常を感じたら、すぐに医療機関を受診し、この薬を使用していることを医師に伝えてください。

患者向医薬品ガイド
ゼプリオン®水懸筋注に関する患者さんやご家族の方向けとして「患者向医薬品ガイド」が下記に掲載されております。

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器総合機構ホームページ」
URL: http://www.info.pmda.go.jp/
患者向医薬品ガイド（http://www.info.pmda.go.jp/guide_ippan/guide.html）

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
フリーダイヤル: 0120-23-6299
受付時間：9:00～17:40（土・日・祝日・会社休日を除く）

2014 年 4 月作成

図7　2014年4月17日発出の患者向けレター

(3) 市販直後調査の結果

本剤の市販直後調査では、死亡症例の集積を受け、社外医学専門家の二次評価を含む詳細な検討を実施しております。以降で検討結果を説明します。

①死亡症例の概要

本剤の市販直後調査中に報告された死亡例は最終的に32例でした。2件以上報告された死亡に至った事象は死亡8例8件、自殺既遂6例6件、窒息3例3件、肺塞栓症2例2件、多臓器不全2例2件でした。

転帰死亡として報告された32例のすべての副作用名と死因を**表3 死亡例の概要**に示します。

表3 死亡例の概要

No.	副作用名（MedDRA-PT）	報告された死因
1	死亡	死亡
2	精神症状、肺塞栓症、右室不全、横紋筋融解症	肺塞栓症、右室不全※2
3	死亡	（未確認）※1
4	死亡	（未確認）※1
5	急性心筋梗塞、発熱	急性心筋梗塞※2
6	構語障害、死亡、動悸、呼吸困難	死亡
7	ストレス骨折、低体温	低体温※3
8	過量投与、呼吸不全	呼吸不全
9	突然死	突然死
10	心筋梗塞	心筋梗塞
11	嘔吐、窒息、脳血管発作	窒息
12	口渇、死亡、喘鳴	死亡
13	血中ブドウ糖異常、死亡	死亡
14	多臓器不全、末梢性浮腫、肝機能異常	多臓器不全
15	肺炎、傾眠、褥瘡性潰瘍、疲労	肺炎
16	自殺既遂、精神症状	自殺既遂
17	閉塞性気道障害、誤嚥	閉塞性気道障害
18	遠隔転移を伴う膵癌、過少体重	遠隔転移を伴う膵癌
19	心停止	心停止
20	悪性症候群、消化不良、肺気腫、肺炎、死亡、膠原病	死亡※2
21	窒息	窒息
22	自殺既遂	自殺既遂
23	死亡	死亡
24	外傷性気胸、深部静脈血栓症、肺塞栓症、急性心不全	深部静脈血栓症、肺塞栓症、急性心不全
25	自殺既遂	自殺既遂
26	低血圧、自殺既遂	自殺既遂
27	悪性症候群、寝たきり	悪性症候群※2
28	幻覚、妄想、不安、自殺既遂	自殺既遂
29	嘔吐、窒息、急性呼吸不全	急性呼吸不全、窒息
30	自殺既遂	自殺既遂
31	自殺既遂（患者識別情報が不明）	自殺既遂
32	拒食、多臓器不全	多臓器不全

※1：症例No.3及び4については、死亡判定が主治医ではなく、死亡確認が他院又は警察であったため、死因が確認できず、未確認とした。
※2：症例No.2、5、20及び27については、本剤（他の抗精神病薬の併用も含む）の治療中に悪性症候群が疑われた症例であった。
※3：症例No.7（低体温）については、寒い日の朝方、自宅近くのドラッグストア前で倒れていた症例で、飲酒の痕跡から、報告医は凍死の可能性が高いと報告された。

「市販直後調査結果のお知らせ」を用意しております。
弊社ホームページ（https://www.janssenpro.jp/）またはMRまでご請求ください。

②死亡症例の詳細情報

表3のうち症例No.13及びNo.14の症例経過を表4に示します。その他の症例の経過情報につきましては、報告医又は医療機関の開示許諾の得られた症例のみ公開しております。詳しくは「市販直後調査結果のお知らせ」をご覧ください。

表4 症例経過

症例 No.13		1日投与量 (実投与回数)	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男・40代	統合失調症 (誤嚥性肺炎)	150mg (1回) 100mg (1回) 50mg (2回)	糖尿病の現病歴や既往歴:なし。 投与約1年前　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。 リスペリドン2mg/日にて治療を行っていた。 投与開始日　誤嚥性肺炎で他院から当院へ転院。 経口剤が服薬できないため本剤150mg投与開始。本剤単剤でコントロールしていた。 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　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:フルニトラゼパム			

症例 No.14		1日投与量 (実投与回数)	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女・50代	統合失調症 (肺炎、イレウス)	150mg (4回) 100mg (1回)	既往歴:不明 慢性肝炎の患者ではなかった。 日付不明　パリペリドン徐放錠12mg/日投与開始。 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　パリペリドン徐放錠12mg/日から切替え、本剤150mg投与開始。本剤投与開始前1～2週間はパリペリドン徐放錠単独使用で他の抗精神病薬の併用はなかった。 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。 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:1,890IU/L GPT:1,330IU/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:異常無 剖検:無
併用薬:セフォチアム塩酸塩、パンテチン、ピペラシリンナトリウム、ランソプラゾール、漢方製剤			

③死因の検討

本剤の市販直後調査終了までに報告された死亡例32例のうち、他の持効性注射剤から本剤へ切り替えられた症例は13例で、すべてリスペリドン持効性懸濁注射液からの切り替え症例でした（表5）。

表5　他の持効性注射剤からの切り替え症例の概要

他の持効性注射剤		本剤の初回投与量	例数
名称	投与量		
リスペリドン持効性懸濁注射液	25mg	25mg	1
		50mg	3
		75mg	1
	50mg	100mg	4
		150mg	4

また、死亡例32例及び自殺既遂7例を除く25例の2グループでの分析結果を図8、図9、図10に示します。

死亡例32例の男女比は21対10（不明1例）（図8）、平均年齢は51.2歳（中央値52.0歳）（図9）でした。死因と本剤との関連性について検討しましたが、投与量、投与期間、投与間隔に問題となる要因は認められませんでした。統合失調症以外に、重篤な基礎疾患や糖尿病、高血圧、喫煙、肥満など心血管系リスク因子を有する可能性のある症例が16例確認されましたが、特定の傾向は認められませんでした。本剤以外の薬剤の使用状況については、他の抗精神病薬との併用割合に違いは認められなかったものの、統合失調症の治療薬として、本剤以外の抗精神病薬が少なくとも1剤は併用されていた症例が32例中25例（自殺既遂以外の25例中20例）に認められました（図10）。

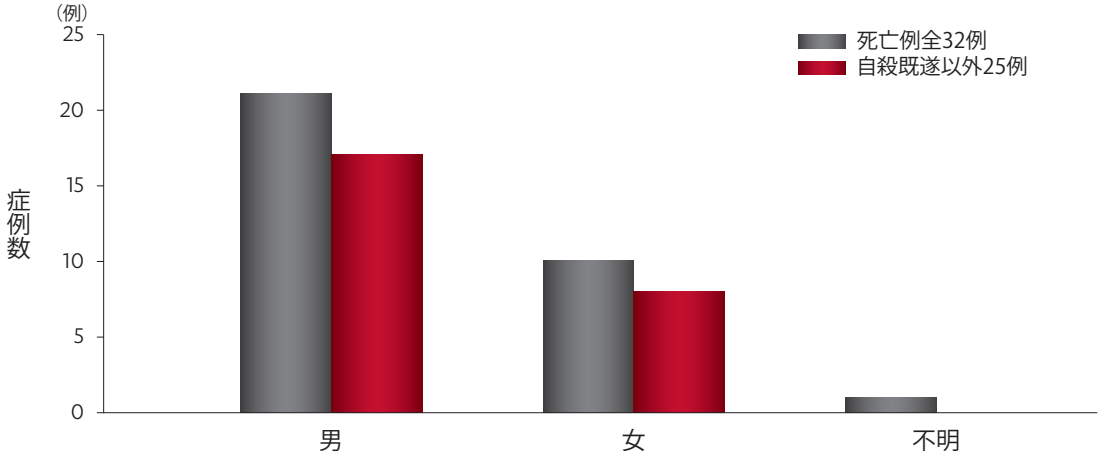


図8 性別

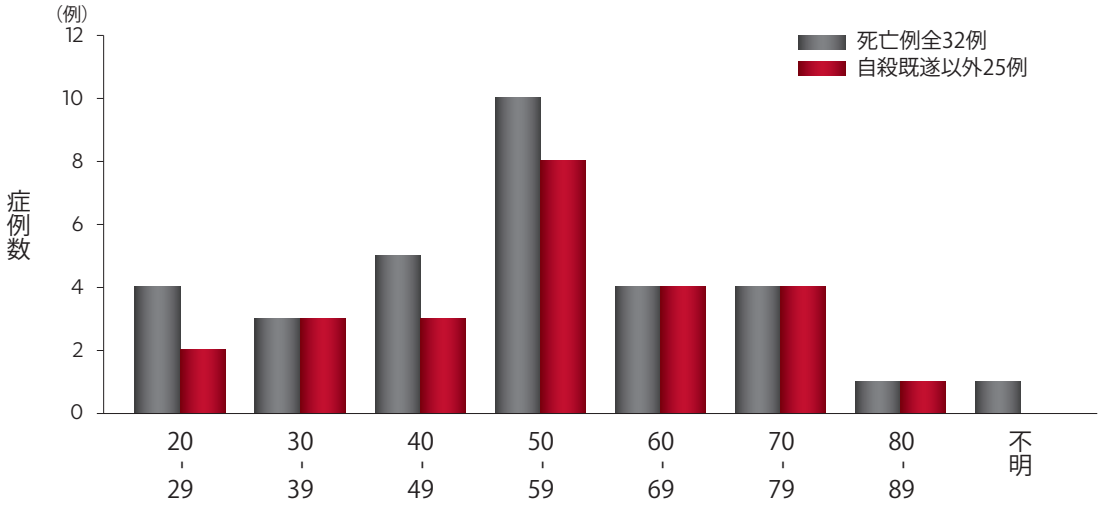


図9 年齢分布

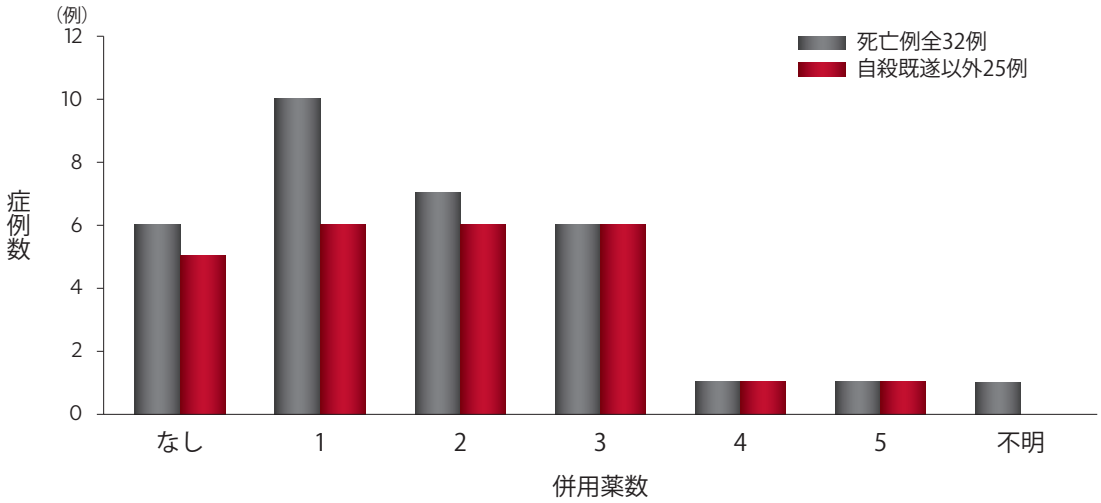


図10 他の抗精神病薬の併用状況

④社外医学専門家による二次評価

死因の検討は、社内及び社外医学専門家による二次評価（アドバイザリーボード）を開催し実施しました。死亡例32例のうち自殺既遂7例を除く25例については、各症例の経過情報より、12例は突然死と判断され、4例は突然死の可能性が考えられると判断されました（計16例）。突然死の判定は、WHO（ICD-10）の分類定義に従い、発症から死亡までの時間が24時間以内の症例を突然死としました。なお、発症から死亡までの時間は特定できないが死因が明確に特定できなかった症例を突然死の可能性が考えられる症例としました。

本剤（他の抗精神病薬の併用を含む）の治療中に悪性症候群が疑われ、死亡に至った症例が4例確認されました。

他の抗精神病薬の併用状況に関して、海外の製造販売後における死亡症例と比較したところ、海外と比べ併用割合が高いことが示唆されました（図11）。

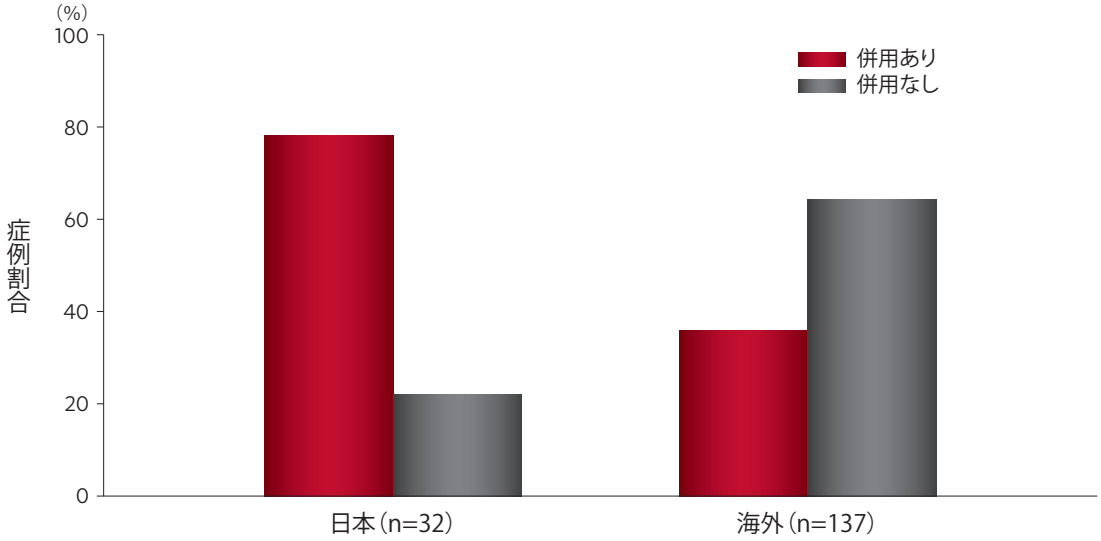


図11 国内外の製造販売後における他の抗精神病薬の併用状況
少なくとも抗精神病薬1剤が併用された症例を併用ありとして集計

また、死亡例32例のうち自殺既遂を除く25例については、統合失調症以外に重篤な基礎疾患を有していた患者、身体症状が不安定であった患者、他の抗精神病薬（同一成分であるリスペリドン・パリペリドン製剤を含む）が継続的に併用されていた患者、肝障害、糖尿病、高齢者、肥満など慎重投与に該当する身体リスクを有した患者であったことが示唆されました。

突然死と明確に判断された12症例について、本剤の最終投与時でのCP換算量[9]（図12）を検討した結果、突然死と判断された症例12例のCP換算量は、平均値1,276.4mg、中央値1,283.3mgで、突然死及び自殺既遂を除いた症例13例のCP換算量（平均値835.6mg、中央値741.7mg）よりも高値でした。

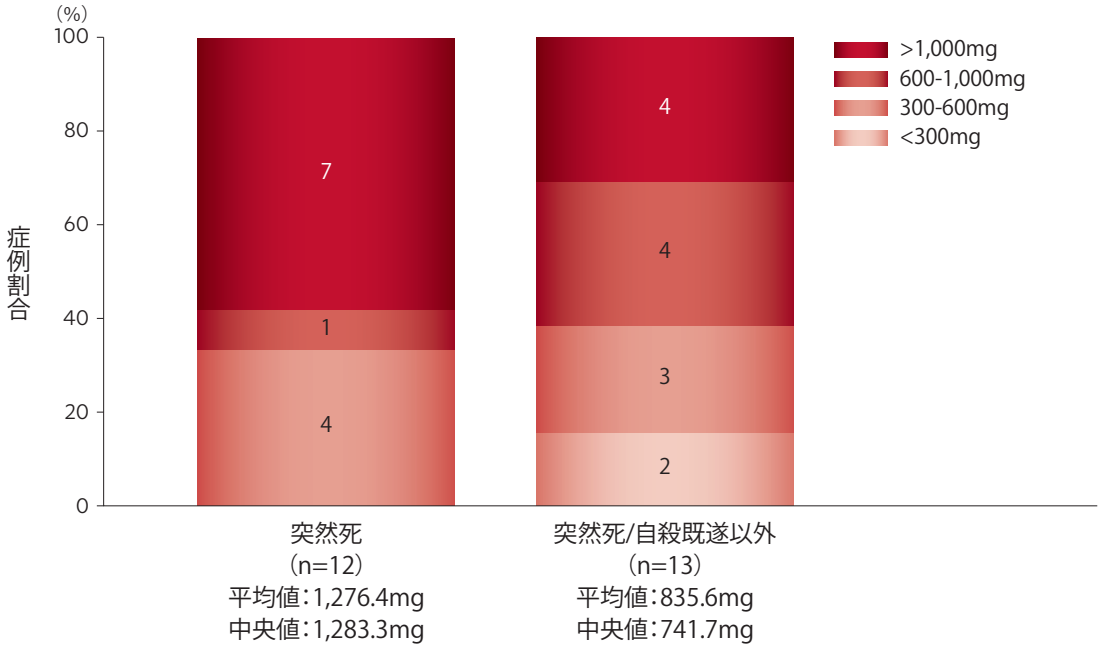


図12 本剤の最終投与時のCP 換算量

⑤発現率の検討

■承認時データ

本剤については、国内外において計23の臨床試験が実施され、日本人を対象とした臨床試験（アジア共同試験も含む）は5試験で、海外臨床試験は18試験でした。各臨床試験における死亡例を「表6 各臨床試験における死亡例」に示します。日本人を対象とした臨床試験（アジア共同試験も含む）では2例（いずれも日本人を対象にした第Ⅲ相長期投与試験の症例）、海外臨床試験では12例の死亡例が確認されました。
このうち、自殺既遂による死亡例は、日本人を対象とした臨床試験（アジア共同試験も含む）で1例、海外臨床試験で5例でした。

表6 各臨床試験における死亡例

対象集団	日本人を対象とした臨床試験 （　）内は日本人のみ	海外臨床試験	合計
安全性解析対象数（人）	492 （410）	3,817	4,309
死亡例数（人）	2	12	14
死亡率（%）	0.407 （0.488）	0.314	0.325

承認時公開資料からの抜粋

■文献調査

統合失調症患者の死亡率は、一般人口より2-3倍高く、寿命は10-25年短いと報告されています[10-12]。18ヵ国の抗精神病薬を投与された18,154名の統合失調症患者を1年間追跡した調査では、205名の死亡が確認され、死亡率は11.3/1,000人年と報告されています[13]。日本においても1980年代の30-70代の患者を対象とした地域コホート調査にて死亡率は男性13.1/1,000人年、女性で10.4/1,000人年と報告されています[14]。

■本剤の市販直後調査

本剤の市販直後調査期間の終了日（2014年5月18日時点）で本剤の使用が見込まれる推定使用患者数（約11,000人）[注1]より算定される死亡報告率並びに死亡率はそれぞれ8.76/1,000人年、0.29%（32例/11,000人）でした。なお、すべての患者が6ヵ月間にわたり本剤治療を受けていないため、本剤の平均使用期間を4ヵ月[注2]として死亡報告率を算出しています。この推定死亡報告率（8.76/1,000人年）は統合失調症患者の背景死亡率から予測される死亡報告率の範囲内でした。通常、市販直後調査における死亡割合の推定には限界（例えば、主治医からの自発的な報告や過少報告による情報収集時のバイアス、推定分母による解析時のバイアスなど）があることに留意する必要があります。

注1）本剤の販売開始日から各月の納品総数（箱数）より「在庫数」「導入レジメン（150mg、100mg）の使用数」（推定値）を差し引き、「ゼプリオン投与中止数」（推定値）を足して算出した。
注2）本剤の累計出荷納品総数（箱数）を推定使用患者数で割った1患者あたりの推定使用本数に対し、全患者が本剤の導入レジメンを実施したと仮定して算出した。

⑥市販直後調査のまとめ

■収集された副作用について

市販直後調査期間中に報告された副作用は168例337件でした。このうち、重篤な副作用は70例116件でした。主なものは、神経系障害、精神障害に関連する事象でしたが、死亡例32例を含む市販直後調査データを検討した結果、新たな安全対策上問題となるシグナルは認められませんでした。報告された副作用は「⑦市販直後調査期間中に報告された副作用」をご覧ください。

■死亡事例について

本剤との明確な因果関係の有無は不明ですが、以下に示すように、その死因が多岐に渡っていることが明らかとなりました。

▶心血管系イベントも含め突然死や自殺など統合失調症患者において一般的に認められる死因が多くみられた。

▶死亡例32例のうち、他の持効性注射剤から本剤へ切り替えられた症例は13例であり、すべてリスペリドン持効性懸濁注射液から本剤へ切り替えられた症例であった。

▶自殺既遂7例を除く25例について、次の事項が明らかとなった。

- 年齢は50歳台（8例）を中心に分布し、50歳未満が8例、60歳以上が9例であり、性別は男性17例、女性8例であった。
- 突然死と判断された症例は12例、突然死の可能性が考えられる症例は4例（計16例）であった。
- 本剤（他の抗精神病薬の併用を含む）の治療中に悪性症候群の徴候が疑われ、死亡に至った症例が3例*、剖検後に悪性症候群とされた症例が1例*あった。
- 肺炎、悪性腫瘍など、重篤な基礎疾患のある症例が4例*あった。
- 糖尿病、高血圧、肥満など心血管系リスク因子を有する症例が15例*であった。
- 本剤以外に他の抗精神病薬が少なくとも1剤は併用されていた症例が20例*あった。但し、これらの抗精神病薬の併用が死亡に及ぼす影響は明確ではない。

＊一部、重複症例を含む

⑦市販直後調査期間中に報告された副作用

表7 本剤の市販直後調査期間中に報告された副作用

＊：未知の副作用、【MedDRA-J ver.17.0】にて集計

副作用の種類		計	重篤	非重篤
感染症及び寄生虫症				
	鼻咽頭炎	2		2
	咽頭炎	1		1
＊	肺炎	1	1	
	肺炎	1	1	
＊	敗血症	1	1	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
＊	遠隔転移を伴う膵癌	1	1	
＊	甲状腺癌	1	1	
免疫系障害				
＊	アナフィラキシーショック	1	1	
内分泌障害				
	高プロラクチン血症	2		2
代謝及び栄養障害				
＊	拒食	1		1
	高コレステロール血症	1		1
＊	水中毒	1	1	
＊	過少体重	1		1
	食欲減退	2		2
精神障害				
	不安	4		4
	自殺既遂※	6	6	
	妄想	1		1
	幻覚	1		1
	不眠症	1		1
	易刺激性	1	1	
＊	気力低下	1		1
＊	統合失調症	1	1	
	自殺企図	3	3	
＊	無為	1		1
	抑うつ症状	1		1
＊	感情不安定	1		1
＊	精神障害	1	1	
＊	異常行動	1	1	
	精神症状	5	4	1

副作用の種類		計	重篤	非重篤
＊	知覚変容発作	1		1
神経系障害				
	アカシジア	5		5
＊	意識変容状態	2	2	
＊	脳血管発作	1	1	
	痙攣	2	2	
＊	意識レベルの低下	1	1	
	浮動性めまい	7		7
	構語障害	3	2	1
	ジスキネジア	2		2
	構音障害	1		1
	錐体外路障害	3	2	1
＊	頭部不快感	1		1
	頭痛	4		4
	感覚鈍麻	4		4
＊	意識消失	1	1	
＊	運動障害	1		1
	悪性症候群	7	7	
	パーキンソニズム	1	1	
	鎮静	5	1	4
	傾眠	7		7
	失神	1	1	
	振戦	4	1	3
	パーキンソン歩行	1		1
＊	書字障害	1		1
眼障害				
＊	複視	1		1
＊	光視症	1		1
	注視麻痺	1		1
心臓障害				
＊	急性心筋梗塞	1	1	
	不整脈	1		1
＊	完全房室ブロック	1	1	
	第一度房室ブロック	1		1
	徐脈	1		1

副作用の種類		計	重篤	非重篤
＊	心停止	1	1	
＊	心不全	1	1	
＊	急性心不全	1	1	
＊	心肺停止	1	1	
＊	心筋梗塞	2	2	
	動悸	4	2	2
＊	右室不全	1	1	
	洞性徐脈	1		1
	心室性不整脈	1	1	
血管障害				
	低血圧	1		1
＊	深部静脈血栓症	1	1	
＊	血管障害	1		1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
＊	急性呼吸不全	1	1	
＊	窒息	3	3	
	誤嚥	2	1	1
	咳嗽	1		1
＊	呼吸困難	2	1	1
＊	肺気腫	1	1	
＊	過換気	1		1
＊	低酸素症	1	1	
＊	肺塞栓症	2	2	
＊	呼吸不全	1	1	
＊	喘鳴	1		1
＊	閉塞性気道障害	1	1	
胃腸障害				
	腹痛	1		1
	上腹部痛	1		1
	便秘	1		1
＊	消化不良	1	1	
	嚥下障害	3		3
＊	白色便	1		1
	麻痺性イレウス	2	2	
	悪心	2		2
	流涎過多	5		5
＊	歯奇形	1		1
	嘔吐	4	2	2

副作用の種類		計	重篤	非重篤
	口の感覚鈍麻	1		1
肝機能異常				
	肝機能異常	2	1	1
皮膚及び皮下組織障害				
＊	褥瘡性潰瘍	1		1
	薬疹	5	1	4
	湿疹	1		1
	そう痒症	1		1
	蕁麻疹	1		1
	全身性そう痒症	1		1
筋骨格系及び結合組織障害				
＊	膠原病	1	1	
	筋固縮	1		1
＊	筋力低下	1	1	
	四肢痛	1		1
	姿勢異常	1	1	
	横紋筋融解症	2	2	
	筋骨格硬直	1		1
腎及び尿路障害				
＊	血尿	1		1
生殖及び乳房障害				
	無月経	2		2
	乳汁漏出症	1		1
	不規則月経	1		1
一般・全身障害及び投与部位の状態				
	適用部位熱感	1		1
＊	状態悪化	2		2
＊	死亡	8	8	
	不快感	1		1
	疲労	3		3
＊	異常感	2		2
＊	低体温	2	2	
	低体温	2	2	
	注射部位紅斑	4		4
	注射部位硬結	27	1	26
	注射部位疼痛	12		12
	注射部位そう痒感	2		2
	注射部位熱感	1		1

副作用の種類		計	重篤	非重篤
	倦怠感	7		7
＊	多臓器不全	2	2	
	浮腫	1		1
	末梢性浮腫	3		3
＊	疼痛	2		2
	発熱	9		9
＊	突然死	1	1	
	口渇	1		1
＊	全身健康状態低下	1	1	
	注射部位腫脹	11		11
＊	注射部位結節	4		4
臨床検査				
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2		2
	血中ブドウ糖異常	1		1
	血中ブドウ糖増加	1	1	
	血圧低下	2	1	1
	血圧上昇	1		1

副作用の種類		計	重篤	非重篤
	血中プロラクチン増加	1		1
	血中ナトリウム減少	1	1	
＊	フィブリンＤダイマー増加	1		1
	グリコヘモグロビン増加	1	1	
	体重減少	1	1	
	体重増加	3	1	2
	白血球数減少	1	1	
傷害、中毒及び処置合併症				
	転倒	3	1	2
＊	骨折	1	1	
	過量投与	1	1	
＊	外傷性気胸	1	1	
＊	ストレス骨折	1	1	
外科及び内科処置				
＊	入院	1	1	
社会環境				
＊	寝たきり	2	2	
	合計	337	116	221

※自殺既遂については7例の報告を受けたが、このうち1例は患者識別情報（性別・年齢）が不明であったため本表には含めなかった（「①死亡症例の概要」の表3の症例No.31が該当）。

3. 長期使用に関する特定使用成績調査（最終集計）

本調査は本剤を初めて投与された統合失調症患者を対象とした多施設共同、非介入、オープンラベル、前向き観察研究として実施いたしました。2014年1月～2017年12月の調査期間中に256施設で1319例が登録され、255施設の1314例で調査票が回収・固定され、そのうち安全性解析対象症例は255施設、1306例でした。

安全性解析対象症例1306例における副作用発現症例率は25.65％（335例）であり、1%以上で認められた副作用は、以下のとおりでした。

表8 観察期間（最大12ヵ月）中に認められた主な副作用（発現症例率1%以上）

「副作用等の種類」はMedDRA/J Ver.21.0にて記載。

副作用等の種類	副作用（発現症例率1%以上）	
	発現症例数	発現症例率（%）
何らかの副作用	335	25.65
高プロラクチン血症	73	5.59
体重増加	47	3.60
アカシジア	25	1.91
注射部位疼痛	23	1.76
統合失調症	22	1.68
錐体外路障害	19	1.45
不眠症	17	1.30
便秘	16	1.23
振戦	15	1.15

また、重篤な副作用は6.89%（90例）で認められ、0.2%以上で認められた主な重篤な副作用は以下のとおりでした。

表9　観察期間（最大12ヵ月）中に認められた主な重篤な副作用（発現症例率0.2%以上）　「副作用等の種類」はMedDRA/J Ver.21.0にて記載。

副作用等の種類	重篤な副作用（発現症例率0.2%以上）	
	発現症例数	発現症例率（%）
何らかの重篤な副作用	90	6.89
統合失調症	21	1.61
糖尿病	7	0.54
精神症状	7	0.54
高プロラクチン血症	4	0.31
眼球回転発作	4	0.31
幻聴	3	0.23
悪性症候群	3	0.23

安全性解析対象症例1306例において、本剤との因果関係にかかわらず、10例の死亡例が認められました（0.77%、10/1306例）。この10例において、転帰が死亡と報告された有害事象は11件発現し、その内訳は、「自殺既逐」が3件、「心不全」「窒息」が各2件、「脳出血」「急性心筋梗塞」「心筋虚血」「息詰まり」が各1件でした。

このうち、本剤との因果関係が否定できない死亡例は5例であり（0.38%、5/1306例）、この5例において、転帰が死亡と報告された副作用は「心不全」の2件と「急性心筋梗塞」「窒息」「自殺既逐」「心筋虚血」各1件でした。

＊有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無を問わない。
副作用とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものをいう。

＜突然死リスク＞

突然死のリスク因子は、当該調査単位期間に報告があった死亡症例の既往歴・合併症のうち突然死のリスク因子と考えられる疾病としました。その内訳は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、高血圧、高血糖、高尿酸血症、心房細動、狭心症、糖尿病、2型糖尿病、糖尿病食、脳梗塞、脳動脈硬化症、喘息、肥満、睡眠時無呼吸症候群、てんかん、心筋梗塞、梗塞になります。

突然死リスクが「有」は15.93%（208/1306例）、「無」は84.07%（1098/1306例）でした。副作用発現症例率は、突然死リスク「有」が40.87%（85/208例）、突然死リスク「無」が22.77%（250/1098例）でした。

突然死リスク「有」の副作用内訳は、「高プロラクチン血症」8.65%（18/208例）、「体重増加」6.25%（13/208例）、「アカシジア」4.33%（9/208例）、「糖尿病」「便秘」各3.37%（7/208例）等でした。「無」の副作用内訳は、「高プロラクチン血症」5.01%（55/1098例）、「体重増加」3.10%（34/1098例）、「統合失調症」1.64%（18/1098例）、「錐体外路障害」「注射部位疼痛」各1.55%（17/1098例）等でした。突然死リスク「有」については、合併症の増悪や既往歴の再発もみられますが、発現している副作用の種類に留意すべき違いはみられませんでした。

4. 本剤の使用上の注意について

本項では、電子添文の注意事項等情報について、項目ごとに解説します。「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」の詳細に関しては本ガイドの「II. 処方医のための臨床情報」をご覧ください。

(1) 禁忌

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］

ー解説ー

2.1 本剤の有する中枢神経抑制作用により、昏睡状態を悪化させる可能性があるため、昏睡状態の患者においては、本剤を投与しないでください。

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[15]。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 「相互作用」の項（P.52）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。

2.5 中等度及び重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス（以下、CL_{cr}）30mL/分以上50mL/分未満の患者及び30mL/分未満の患者）において本剤の曝露量が過剰となり、副作用が増強されるおそれがあるため、これらの患者には本剤を投与しないでください。（本剤の電子添文の薬物動態の項も併せてご参照ください。）

(2) 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤である。そのため、本剤は、急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。[7.5、11.、13.参照]

8.2 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。

8.3 症状の急激な悪化等により経口抗精神病薬等を併用する場合は、漫然と併用しないこと。

8.4 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。

8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

8.7 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.9、9.1.6、11.1.9参照]

8.8 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.9、11.1.10参照]

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

ー解説ー

8.1 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であり、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、あらかじめ患者の身体状態を確認した上で投与の必要性を十分に検討し、副作用発現時の処置、過量投与等についても十分留意してください。

8.2 本剤は持効性製剤であり、直ちに本剤を除去する方法がないため、本剤の投与開始後も、副作用の発現に十分留意し、特に増量時は慎重に投与してください。

8.3 症状の急激な悪化等により、一時的に経口抗精神病薬等を併用することが考えられますが、その場合でも、症状を十分に観察し、漫然と併用しないでください。

8.4 本剤はα交感神経遮断作用を有しており、起立性低血圧、血圧低下の副作用が認められているため、注意喚起しています。

8.5 本剤が中枢神経抑制作用を有することから注意喚起しました。自動車運転能力に与える経口リスペリドン製剤の影響を精神運動能力により検討した外国の報告では、経口リスペリドン製剤を投与された統合失調症患者において、健康成人と比較し精神運動能力（視覚、注意力、反応時間、感覚運動能力）の低下が認められています[16]。

8.6 パリペリドンの親化合物である経口リスペリドン製剤の臨床試験において、BPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）項目別集計データで「興奮」、「誇大性」、「敵意」の項目が他の項目と比べて悪化率が高かったため、注意喚起しました。

8.7、8.9 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者に対しては、慎重に投与する必要がありますが、糖尿病の危険因子の有無にかかわらず、本剤を投与する際には糖尿病の自覚症状（口渇、多飲、頻尿等）や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する場合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にご指導ください。（「重大な副作用」の項（P.54）もご参照ください。）

8.8、8.9 非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されています。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場合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にご指導ください。（「重大な副作用」の項（P.54）もご参照ください。）

（3）特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群

QTが延長する可能性がある。

9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[8.7、8.9、11.1.9参照]

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.1参照]

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

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

ー解説ー

9.1.1 本剤はα交感神経遮断作用を有しており、血圧降下が発現する可能性があります。

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ジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与しています。不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者では、QT延長が起こりやすくなる可能性があります。

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

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が、他の抗精神病薬（ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ベンズアミド系等）が痙攣閾値を低下させることを考慮しました。

9.1.5 統合失調症は自殺の危険性が高い疾患であることはよく知られており、特に1950年代以降の薬物療法導入後の自殺率の上昇が、国内外で報告されています[17]。しかし、統合失調症患者の自殺は動機が不明で予測不能なものが多く、薬物療法との直接的な関連性を類推することはほとんど不可能とされています。
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しました。
本剤における承認時までの国内臨床試験では、自殺関連事象として、自殺念慮及び自殺既遂が報告されました。

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慎重に投与してください。（「重要な基本的注意」（P.47）及び「重大な副作用」の項（P.54）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。（「重大な副作用」の項（P.54）もご参照ください。）

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度から重度の腎機能障害患者

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

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

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

ー解説ー

9.2.1「禁忌」(P.46)の項をご参照ください。

9.2.2「用法及び用量に関連する注意」の項(P.8)をご参照ください。

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]

ー解説ー

9.3 本剤の肝代謝酵素による代謝はわずかですが、国内臨床試験において肝機能異常等の副作用が報告されていることから注意喚起しました。

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。

ー解説ー

9.5 動物試験(ラット、ウサギ)では本剤による生殖能に対する影響、胎児毒性及び催奇形性は認められていません[18]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経口リスペリドン製剤又は本剤を投与した全713例(プロスペクティブ516例、レトロスペクティブ197例)における妊娠及び新生児の転帰に関する大規模調査で、自然流産、形成異常、胎児の催奇形性は一般人口と比較して増加しなかったが、妊娠第3三半期の投与例で、新生児において自然治癒性の錐体外路症状がみられたとの報告があります[19]。

●文献報告(参考:リスペリドン、外国人データ)[20]

英国で7,684例の患者におけるリスペリドンの安全性を検討しており、9例の妊婦症例が収集されています。このうち、7例の新生児が出生していますが、先天性異常の報告はありませんでした。

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[21]。

ー解説ー

9.6 動物実験及び外国人患者における経口リスペリドン製剤（パリペリドンの親化合物）の投与によりパリペリドンの乳汁への移行が認められているため、授乳中の婦人に投与する場合には、本剤投与による治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

●乳汁への移行（参考：リスペリドン、外国人データ）[21]

21歳の双極性障害女性患者[注)]が出産後に症状が悪化したため入院した時に授乳を中止し、経口リスペリドン製剤の投与を開始しました。6mg/日まで増量後1週間経過の時点で乳汁中のリスペリドン及びパリペリドン濃度を測定したところ、乳汁中からリスペリドン及びパリペリドンの各々が検出されました。$AUC_{0\text{-}24}$での乳汁/血漿比は、リスペリドンで0.42、パリペリドンでは0.24でした。

注）双極性障害は経口リスペリドン製剤の国内で承認された効能又は効果ではありません。

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。

ー解説ー

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。

9.8 高齢者

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

ー解説ー

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。

＜パリペリドン徐放錠、外国人データ＞[22]

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

注）パリペリドン徐放錠の国内で承認されている効能又は効果は「統合失調症」です。

(4) 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） 　ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン 　クロザリル [2.3参照]	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

ー解説ー

＜アドレナリン＞

本剤はα交感神経遮断作用を有していることから、アドレナリンのようにα及びβ受容体に対して作用する交感神経系アミン製剤と併用するとα受容体刺激作用が抑制され、相対的にβ_2受容体刺激作用が優位となることによって血圧が低下するといった作用の逆転がみられる可能性があります（アドレナリン反転）。なお、アドレナリンとα遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理学的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されました（平成29年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会）。また、2023年10月には抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づく評価及び専門委員の意見聴取の結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意と改訂しました。

昇圧剤を使用する場合、アドレナリンの代替薬として、β_2作用がないα刺激薬のフェニレフリン塩酸塩及びα作用とβ_1作用（心収縮力増強）を有しβ_2作用は弱いノルアドレナリン等の薬剤が考えられます。

＜クロザピン＞

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

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[23] ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長があらわれるおそれがある。	QT延長作用が増強するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

－解説－

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

＜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を減弱する可能性があります。

＜降圧薬＞
本剤はα交感神経遮断作用を有し血圧低下作用を示すことから、併用により降圧作用が増強する可能性があります。

＜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誘導作用を有するとされています。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$C_{max,\ ss}$及びAUC_{τ}はそれぞれ37.5％及び36.6％減少しました[23]。
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」です。

＜QT延長を起こすことが知られている薬剤＞
抗精神病薬の投与で、QT延長等の心電図異常があらわれることがあります。QT延長を起こすことが知られている薬剤との併用によりQT延長が増強する可能性があります。

＜アドレナリン含有歯科麻酔剤＞
アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性があります。

(5) 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]

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

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

11.1.2 遅発性ジスキネジア（頻度不明）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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

11.1.5 肝機能障害（1.8%）**、黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3参照]

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 不整脈

不整脈（0.2%）、心房細動（0.2%）、心室性期外収縮（0.6%）等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害（頻度不明）

11.1.9 高血糖（0.4%）**、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.7、8.9、9.1.6参照]

11.1.10 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.8、8.9参照]

11.1.11 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）

11.1.12 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.13 持続勃起症（頻度不明）
α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。

11.1.14 アナフィラキシー（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、過去に経口パリペリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。

ー解説ー

11.1.1 悪性症候群とは、抗精神病薬投与中に、①発熱（38℃以上）、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死的となる可能性のある副作用です。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（ブロモクリプチン、アマンタジン等）の投与も有効です。
本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はありませんが、海外臨床試験において、本剤が投与された3,817例中1例に悪性症候群が報告されました。
なお、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています。

11.1.2 遅発性ジスキネジアとは、抗精神病薬の長期投与後に発現する主として口周囲・顔面の異常不随意運動です。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国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています。

11.1.3 麻痺性イレウスとは、腸管に器質的閉塞がないにもかかわらず腸管内容物の停滞による逆流を生じる病態であり、主症状として、悪心・嘔吐、便秘、腹痛、腹部膨満等があります。
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国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています。

11.1.4 SIADHとは、ADH（抗利尿ホルモン）の分泌が抑制されるべき状態であるにもかかわらず、ADHが過剰に分泌されて腎尿細管で水分が再吸収されるため、希釈性の低Na血症（135mEq/L以下）、低浸透圧血症、痙攣、意識障害等を来す疾患です。
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国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています[24)]。

11.1.5 肝機能障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行います。
本剤における承認時までの国内臨床試験で、肝機能異常が9例報告されました。

11.1.6 横紋筋融解症とは、骨格筋の融解、壊死により筋肉細胞成分の血液中への流出がみられる病態です。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（CPK）、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められます。
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（CPK）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国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています。

11.1.7 本剤における承認時までの国内臨床試験で、不整脈が1例、心房細動が1例、心室性期外収縮が3例報告されました。

11.1.8 脳血管障害とは、脳血管の異常により虚血（脳血管の血流障害）又は出血を起こし、脳が機能的あるいは器質的障害を受けた状態をいいます。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：経口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、経口リスペリドン製剤投与患者に少数例ながら脳血管障害が発現しました。いずれも経口リスペリドン製剤との因果関係は否定されましたが、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、経口リスペリドン製剤による脳血管障害発症の危険性について検討を行いました。その結果、経口リスペリドン製剤投与と脳血管障害発症の危険性を明確に示唆する結果は得られませんでしたが、安全性確保の観点から注意喚起しています。

11.1.9 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[25)]。
本剤における承認時までの国内臨床試験で、高血糖が2例報告されました。

11.1.10 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[26)]。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国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドン徐放錠の国内臨床試験において、1例報告されました。

11.1.11 定型及び非定型の抗精神病薬において、無顆粒球症、白血球減少が報告されています。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国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドン徐放錠の国内臨床試験において、白血球減少が1例報告されました。

11.1.12 定型及び非定型の抗精神病薬において、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されています。本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています。

11.1.13 α交感神経遮断作用を有する本剤を含む薬剤は、持続性勃起を発現することが報告されています。本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はありませんが、パリペリドンの親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されています。

11.1.14 国内及び海外の市販後において、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本剤を投与したときにアナフィラキシーの発現が認められた症例が報告されています。本剤における承認時までの国内臨床試験での報告はありませんが、リスペリドン製剤においても発現例が報告されています。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、腟感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加、ヘモグロビン減少	貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症	季節性アレルギー
内分泌障害	高プロラクチン血症（27.6%）			
代謝及び栄養障害		食欲減退、トリグリセリド増加	多飲症、高脂血症、糖尿病、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加
精神障害	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自殺既遂、抑うつ気分、幻覚、初期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図、睡眠時遊行症
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害、振戦、頭痛、ジストニー	痙攣、パーキンソニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻、鎮静、運動緩慢、構語障害、構音障害、頭部動揺	失神、パーキンソン歩行、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害（舌の麻痺等）
眼障害			眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい	耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害			徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	洞性徐脈、頻脈、洞性不整脈、房室ブロック、心電図異常、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加
血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齲歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害		ALT増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、AST増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、頚部痛、筋骨格硬直	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			不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性機能不全、勃起不全	女性化乳房、乳房分泌、乳房痛、前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛、注射部位硬結	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒感、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	口渇、無力症、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、易刺激性、不快感、末梢性浮腫
臨床検査		体重増加、体重減少	CK増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加	血中尿酸増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリン陽性
傷害、中毒及び処置合併症				転倒

―解説―

＜内分泌障害、生殖系および乳房障害＞

抗精神病薬の副作用として、高プロラクチン血症が発現することがあり、本剤においても報告されています。

プロラクチンは隆起漏斗系のドパミンにより抑制的に調節されていますが、D_2受容体遮断作用を有する抗精神病薬は、プロラクチン抑制系を解除するため、プロラクチンが遊離し、高プロラクチン血症をおこすと考えられます。この結果、乳汁分泌、女性化乳房、月経異常、射精障害、勃起不全等の症状が発現します。これらの症状があらわれた場合には、原因薬剤の減量又は他剤への変更やブロモクリプチンの投与を行います。

本剤における承認時までの国内臨床試験では、プロラクチン関連の副作用として、血中プロラクチン増加132例（26.8%）、高プロラクチン血症4例（0.8%）、無月経4例（0.8%）、不規則月経4例（0.8%）、乳汁漏出症3例（0.6%）、射精障害1例（0.2%）、性機能不全1例（0.2%）、乳汁分泌障害1例（0.2%）、勃起不全1例（0.2%）等が報告されました。

国内長期投与試験において、プロラクチン関連の有害事象が66例（32.8%）に認められました。発現割合は女性（41.2%）の方が男性（25.0%）より高い傾向を示しました。発現した事象のほとんどが血中プロラクチン増加であり、いずれの事象も軽度又は中等度で、重篤なものはなく、投与中止に至ったものもありませんでした。本剤との因果関係は多くが否定されませんでした。転帰は、過半数の事象で未回復でした。血中プロラクチン濃度を経時的に測定した結果、ベースライン時の血中プロラクチンの平均値は、男女ともに臨床検査の基準値の上限（男性：13.69ng/mL、閉経前の女性：29.32ng/mL、閉経後の女性：15.39ng/mL）を上回っていました（男性27.018ng/mL、女性65.504ng/mL）。プロラクチンの平均値は、ベースライン時から最終評価時にかけて、男女ともに上昇し、最終評価時のベースラインからの平均変化量は、男性で2.731ng/mL、女性で15.644ng/mLであり、男性よりも女性で大きく上昇がみられました。

＜神経系障害＞

錐体外路症状は、抗精神病薬によって惹起される不随意運動症候群です。発症機序は、抗精神病薬のドパミン受容体拮抗作用等により、錐体外路中枢においてドパミン受容体の遮断作用及びドパミン作動性ニューロンに影響を与えると思われるコリン作動性ニューロンへの作用を介するためであると考えられています。錐体外路症状があらわれた場合には、原因薬剤の減量・中止、他剤への変更又は抗パーキンソン剤の投与等を行います。

国内長期投与試験において、錐体外路障害関連の有害事象が37例（18.4%）に認められました。主な事象はアカシジア、振戦等でした。1例に発現した高度の姿勢反射障害及び振戦以外は、いずれも軽度又は中等度で、重篤なものはありませんでした。アカシジアが発現した2例及び姿勢反射障害が発現した1例で本剤の投与が中止されました。本剤との因果関係は多くが否定されませんでした。転帰の多くが回復又は軽快でした。観察期中、抗パーキンソン薬が投与された被験者は35.8%でした。

＜心臓障害＞
本剤のα受容体遮断作用によって、起立性低血圧、頻脈等の循環器系副作用が発現することがあります。また、抗精神病薬の投与で、心電図異常（QT延長、ST低下、T波の平低化、U波の出現等）があらわれることがあります。このような心電図変化には、抗精神病薬のもつキニジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与しています。心電図異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行います。
国内長期投与試験において、不整脈に関連する有害事象が6例（3%）に認められました。その内訳は、心室性期外収縮が3例、不整脈、徐脈、右脚ブロック、上室性期外収縮及び心電図QT延長が各1例でした。いずれの事象も軽度又は中等度で非重篤と判定されました。心電図QT延長が発現した1例は本剤の投与が中止されました。本剤との因果関係は心室性期外収縮の1例以外は否定されませんでした。各事象の転帰は、いずれも回復でした。なお、不整脈については、「重大な副作用」の項（P.54）をご参照ください。

＜胃腸障害＞
便秘、悪心、嘔吐等の消化器系副作用は、一般的に抗精神病薬の抗コリン作用による消化管の蠕動低下が主な原因と考えられています。

＜腎及び尿路障害＞
一般的に抗精神病薬の副作用として、抗コリン作用によると考えられる排尿障害及び尿閉等が認められます。薬剤性尿閉の治療には、原因薬剤の投与中止等を行います。

＜その他＞
●体　重　増　加：作用機序は不明ですが、本剤の5-HT_{2A}受容体遮断作用とH_1受容体遮断作用による可能性が示唆されています[27)]。
国内長期投与試験において、体重増加の有害事象が18例（9.0%）に認められました。重症度は17例が軽度、1例が中等度でした。観察期終了時の体重、ウエスト周囲径及びBMIのベースラインからの変化量（平均値±S.D.）は、それぞれ0.74±5.372kg、0.30±6.924cm及び0.27±2.040kg/m^2であり、体重に関連する大きな変化は認められませんでした。
●口　　渇：一般的に抗精神病薬の副作用として、抗コリン作用によると考えられる口渇が認められます。本剤においても、口渇が報告されています。
●注射部位反応：国内長期投与試験において、注射部位反応のうち発赤、腫脹及び硬結を認めた被験者は観察期を通じて6.0%以下であり、そのほとんどが軽度と判定されました。また、Day 1に疼痛を認めた被験者は13.4%でしたが、その割合は投与回数とともに減少し、Day 148以降は5.0%以下となりました。VASの平均値は、Day 1に30.2mmでしたが、Day 8には25.5mmへ低下し、以後は観察期を通じてほぼ一定でした（平均値の範囲：20.7～25.5mm）。三角筋内投与と臀部筋内投与のVASの平均値を比較した結果、観察期を通じて三角筋内投与（23.6～30.2mm）の方が臀部筋内投与（13.3～20.0mm）よりVASスコアが高い傾向にありました。

(6) 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、経口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]

ー解説ー

＜過量投与時の処置＞

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

その他、必要に応じて下記の処置も考慮してください。

- 過量投与後に、知覚鈍麻、痙攣又は頭頸部のジストニア反応がおこると、嘔吐が誘発された場合、誤嚥してしまう危険があるので、注意が必要です。
- 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。抗不整脈療法を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンとの併用により、理論上本剤のQT延長作用が相加的に増強される危険性があります。
- 血圧低下及び循環虚脱が発現した場合は、輸液又は交感神経興奮剤（ただし、パリペリドンによるα遮断の状況下ではβ刺激が低血圧を悪化させるため、アドレナリン及びドパミンは使用しないこと）などの適切な処置を行ってください。
- 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。

(7) 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、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。

ー解説ー

本剤の取扱いについては、本ガイド「III.投与時にご確認いただくこと」の「2.投与方法」（P.22～24）もご参照ください。

14.2.1 投与部位又は体重により、適切な注射針の種類が異なります。表に従い適切な注射針を選択してください。
海外第I相及び第III相試験の探索的な検討で、三角筋内投与の方が臀部筋内投与に比べて速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させることが示唆されました。そのため、導入レジメンにおける投与部位として三角筋内投与が選択されました。
また、国際共同臨床試験及び国内長期投与試験において、3回目投与以降の血漿中パリペリドンのトラフ濃度を臀部筋内投与例と三角筋内投与例で比較した結果、投与部位間で大きな差異はみられませんでした。
母集団薬物動態モデルを用いてシミュレーションを実施し、注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討した結果、体重が90kg以上の被験者に1½インチ（38mm）注射針を用いて本剤を三角筋投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は、体重90kg未満の被験者に1インチ（25mm）注射針を用いて三角筋投与したときと同程度であることが示唆されました。また、本剤を体重に基づく注射針を用いて三角筋投与したとき、臀部筋投与と比較して投与初期の推定血漿中パリペリドン濃度がより高値に推移することが示唆されました[6)]。以上より、三角筋内投与で患者の体重に影響されず、速やかに治療域の血漿中パリペリドン濃度を得るために設定しました。

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

(8)その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

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

ー解説ー

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。因果関係は明らかではないものの市販後に突然死の発現例が報告されたため、「その他の注意」の項に記載しています。

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「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとしました。

15.1.3 α_1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が発現する可能性があることが知られており、リスペリドン製剤を投与されたことがある患者においても術中虹彩緊張低下症候群が報告されています。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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

15.2.2 本剤を10、30及び60mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では10mg/kg/月以上で、雄では30mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを0.63、2.5及び10mg/kg/日でマウスに18ヵ月間、ラットに25ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍（マウス）及び膵臓内分泌部腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。[28), 29)]

ー解説ー

15.2.1 パリペリドンにおいてイヌで制吐作用を有することが確認されていることから、他の原因による嘔吐症状を不顕性化する可能性があるため記載しました。

15.2.2 プロラクチン依存性腫瘍の発生は、高プロラクチン血症を誘発する薬剤ではげっ歯類においてよく知られた所見です。

V. 参考文献

1) 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)
2) Bishara D, et al.：The British Journal of Clinical Pharmacy. 2011; 3: 75-78 (J097476)
3) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討（2013年9月20日承認、CTD 2.7.2.2.2, 2.7.2.3.1.1） (J900682)
4) Fenton WS, et al.：Schizophr Bull. 1997; 23: 637-651 (J040505)
5) Samtani MN, et al.：CNS Drugs. 2011; 25: 829-845 (J091193)
6) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの母集団薬物動態解析 (J900688)
7) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の母集団薬物動態解析（2020年9月承認、CTD2.7.2.3.5） (J901282)
8) Magnusson MO, et al.：CNS Drugs. 2017; 31: 273-288 (J112183)
9) 稲垣中, 他：臨床精神薬理. 2017; 20: 89-97 (J107562)
10) McGrath J, et al.：Epidemiol Rev. 2008; 30: 67-76 (J101359)
11) Laursen TM, et al.：Curr Opin Psychiatry. 2012; 25: 83-88 (J101361)
12) Crump C, et al.：Am J Psychiatry. 2013; 170: 324-333 (J101362)
13) Strom BL, et al.：Am J Psychiatry. 2011; 168: 193-201 (J101360)
14) 家保英隆：岡山医学会雑誌. 1989; 101（5～6）: 647-657 (J101358)
15) 西村敬治, 他：基礎と臨床. 1993; 27: 3665-3688 (J008333)
16) Soyka M, et al. ：J Psychiatr Res. 2005; 39: 101-108 (J044509)
17) 山上皓：臨床精神医学. 1979; 8: 1269-1278 (J009347)
18) 社内資料：パリペリドンの生殖発生毒性試験 (J900419)
19) Coppola D, et al.：Drug Saf. 2007; 30: 247-264 (J060441)
20) Mackay FJ, et al.：Hum. Psychopharmacol. 1998; 13: 413-418 (J030164)
21) Hill RC, et al.：J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286 (J010401)
22) 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)
23) 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)
24) 宮本歩, 他：精神医学. 2002; 44: 83-85 (J033853)
25) Haupt DW, et al.：J Clin Psychiatry. 2001; 62（Suppl 27）: 15-26 (J035230)
26) 弥山秀芳, 他：日本病院薬剤師会雑誌. 2010; 46（5）: 673-677 (J080850)
27) 佐々木幸哉, 他：臨床精神医学. 2000; 29: 205-211 (J009522)
28) 社内資料：リスペリドンのがん原性試験 (J900015)
29) 社内資料：リスペリドンのがん原性試験 (J900016)
30) Gopal S, et al.：Curr Med Res Opin. 2010; 26（2）: 377-387 (J078920)
31) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの海外臨床第I相試験成績（BEL-7） (J901501)
32) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの投与部位の検討 (J901500)
33) Takahashi N, et al.：Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9: 1889-1898 (J100001)
34) 高橋長秀, 他：Prog Med. 2013; 33（11）: 2393-2412 (J099883)
35) 社内資料：パリペリドンパルミチン酸エステルの外国人における薬物動態の検討 (J900684)
36) Hasan A, et al.：World J Biol Psychiatry. 2013; 14（1）: 2-44. (J097566)

持効性抗精神病剤　劇薬　処方箋医薬品*

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

XEPLION® 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　薬価基準収載

*注意—医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存　有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
871179

	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg
承認番号	22500AMX01791000	22500AMX01792000	22500AMX01793000	22500AMX01794000	22500AMX01795000
販売開始年月	2013年11月				

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］

2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強されることがある。］

2.3 アドレナリン（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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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		ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ	ゼプリオン水懸筋注150mgシリンジ
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）	39（25）	78（50）	117（75）	156（100）	234（150）
	薬液量（mL）	0.25	0.5	0.75	1	1.5
添加剤（mg）	ポリソルベート20	3	6	9	12	18
	マクロゴール4000NF	7.5	15	22.5	30	45
	クエン酸水和物	1.25	2.5	3.75	5	7.5
	無水リン酸一水素ナトリウム	1.25	2.5	3.75	5	7.5
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.625	1.25	1.875	2.5	3.75
	水酸化ナトリウム	0.71	1.42	2.13	2.84	4.26

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の懸濁液
pH	6.5～7.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

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

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

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

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

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

7.5 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。［8.1、16.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤である。そのため、本剤は、急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。［7.5、11.、13.参照］

8.2 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。

8.3 症状の急激な悪化等により経口抗精神病薬等を併用する場合は、漫然と併用しないこと。

8.4 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。

8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

8.7 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.9、9.1.6、11.1.9参照］

8.8 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.9、11.1.10参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群

QTが延長する可能性がある。

9.1.3 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者

悪性症候群が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。［11.1.1参照］

9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。［8.7、8.9、11.1.9参照］

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。［11.1.1参照］

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度から重度の腎機能障害患者

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

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

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

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］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁移行が認められている[1]。

1) Hill RC, et al.: J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286

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。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン ［2.3参照］	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル ［2.3参照］	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

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[2] ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長があらわれるおそれがある。	QT延長作用が増強するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

2) 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

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］

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

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

11.1.2 遅発性ジスキネジア（頻度不明）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）
腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

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

11.1.5 肝機能障害（1.8%）、**黄疸**（頻度不明）
AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［9.3参照］

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 不整脈
不整脈（0.2%）、心房細動（0.2%）、心室性期外収縮（0.6%）等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害（頻度不明）

11.1.9 高血糖（0.4%）、**糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**（頻度不明）
高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.7、8.9、9.1.6参照］

11.1.10 低血糖（頻度不明）
脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。［8.8、8.9参照］

11.1.11 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）

11.1.12 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.8参照］

11.1.13 持続勃起症（頻度不明）
α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。

11.1.14 アナフィラキシー（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、過去に経口パリペリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認されている場合でも、アナフィラキシーを起こした症例が報告されている。

11.2 その他の副作用

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

13. 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、経口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］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

15.2.2 本剤を10、30及び60mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では10mg/kg/月以上で、雄では30mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを0.63、2.5及び10mg/kg/日でマウスに18ヵ月間、ラットに25ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍（マウス）及び膵臓内分泌部腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。[3)、4)]

3）社内資料:リスペリドンのがん原性試験
4）社内資料:リスペリドンのがん原性試験

22. 包装

〈ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ〉
0.25mL［1シリンジ］

〈ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ〉
0.5mL［1シリンジ］

〈ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ〉
0.75mL［1シリンジ］

〈ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ〉
1mL［1シリンジ］

〈ゼプリオン水懸筋注150mgシリンジ〉
1.5mL［1シリンジ］

詳細は電子添文をご参照ください。
電子添文の改訂にご留意ください。
最新の電子添文はこちらをご参照ください。

2024年10月改訂（第4版）

製造販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
https://www.janssen.com/japan/
https://www.janssenpro.jp（医療関係者向けサイト）

本ガイドは、監修委員の指導の下、ヤンセンファーマ株式会社が作成したものです。

＜監修委員　委員長＞

公益財団法人 神経研究所 精神神経科学センター　センター長　髙橋　清久

＜監修委員（五十音順）＞

藤田医科大学医学部精神神経科学講座　教授　岩田　仲生

関西医科大学医学部精神神経科　名誉教授　木下　利彦

一般社団法人日本うつ病センター　名誉理事長　樋口　輝彦

医療法人へいあん　平安病院　法人統括院長・臨床研修センター長　平安　良雄

地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立北病院　名誉院長　藤井　康男

本ガイドの内容についてご不明な点等は、以下にお問い合わせください。

＜文献請求先及びお問い合わせ先＞

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

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

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

（土・日・祝日および会社休日を除く）

医療関係者向けサイト　https://www.janssenpro.jp

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2014-2024

XEP-0084
XEPPugMAF7P1