

ゼプリオン®水懸筋注用の因果関係が不明であるが市販直後調査中に報告された死亡症例

2014年4月15日時点でゼプリオン投与患者における死亡報告例は20例であり、このうち、情報開示の許諾を情報提供者より得られた14例は以下のとおりです。

No	報告事象名 (MedDRA 基本語)	年齢	性別	パリエリドン又はリスベリドンの 前投与の有無・用量	本剤の 投与量 (開始時)	投与開始 から死亡 までの期間 (日)	合併症	抗精神病薬の併用
1	死亡	50代	女	リスベリドン持効性注射液・50mg	100mg	3	便秘	アリピプラゾール錠 クエチアピンフルボ酸塩錠
2	胸痛症、横紋筋融解症、 右翼不全、精神症状	50代	男	リスベリドン持効性注射液・50mg	150mg	41	高尿酸血症、脂肪肝	オランザピン錠
3	死亡	60代	男	リスベリドン持効性注射液・25mg	25mg	14	不明	クエチアピンフルボ酸塩錠
4	死亡	50代	男	リスベリドン持効性注射液・25mg	75mg	40	C型肝炎、高血圧、 肝機能異常	ゾテピン錠
5	急性心筋梗塞	30代	男	リスベリドン内服液・4mg	150mg	4	高尿酸血症、 肥満	アリピプラゾール錠、 オランザピン錠
6	死亡、動悸、呼吸困難、 構音障害	50代	男	無	50mg	13	高血糖、 喘息、背部痛	オランザピン錠
7	低体温	40代	男	リスベリドン持効性注射液・25mg	50mg	42	高尿酸血症、 下肢骨折	リスベリドン錠、 ゾテピン錠
8	死亡	30代	男	無	150mg	14	軽度精神遅滞	ハロペリドールデカン酸エステル 注射液、オランザピン錠、 プロナンセリン錠
9	心筋梗塞	60代	女	リスベリドン持効性注射液・50mg	150mg	34	低血圧、不整脈	オランザピン錠、 クエチアピンフルボ酸塩錠、 レボメプロロマジンマレイン酸塩 錠
10	喘息、嘔吐	50代	女	無	150mg	19	不眠、不整、糖尿病、 高血圧	リスベリドン内服液
11	死亡	50代	男	リスベリドン錠・9mg、パリエリドン 徐放錠・12mg (本剤投与後も継続)	150mg	43	高血圧、肥満、糖尿病、 腱体外器症状	パリエリドン徐放錠、 リスベリドン錠
12	死亡	40代	男	リスベリドン (剤形は不明)	150mg	77	肺嚢性肺炎	無
13	多動機不全、肝機能異常	50代	女	無	150mg	107	肺炎、イレウス	無
14	肺炎	70代	男	リスベリドン内服液・2mg (嚢腫)	150mg	36	無	リスベリドン内服液、 ハロペリドール注射液、 ハロペリドール内服液、 オランザピン錠

下線：死亡に至った事象



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
www.janssen.co.jp

ゼプリオン®水懸筋注 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg シリンジ —適正使用についてのお願い—

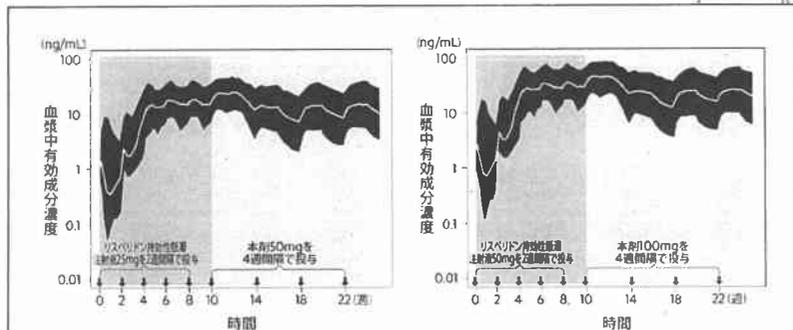
2014年4月
ヤンセンファーマ株式会社

2013年11月19日の販売開始以降、市販直後調査期間中の約4.5ヶ月以内に、本剤(パリエリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液)使用後に死亡した症例が17例報告されています(推定使用患者 約10,700人)。しかし現時点では、死因や死亡のリスク因子については特定されていません。以下の事項に留意し、本剤の投与の必要性を十分に検討した上で、投与開始または継続の可否の判断を行ってください。

- 本剤は持効性製剤であり、投与後少なくとも4ヶ月は体内に残っており、直ちに薬物(パリエリドン)を体外に排除する方法がないことを十分に理解した上で、副作用の予防、副作用発現時の処置および過量投与等に留意し、患者の症状を慎重に観察してください。
- 今回報告されている死亡症例は、死亡に至る前兆の情報ほとんどなく、原因不明の突然死も報告されています。出来るだけ、家族等が観察できる環境下にある患者に対して投与を行い、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、あらかじめ患者及び家族等に十分な説明を行ってください。
- 他の抗精神病薬との併用による本剤の有効性及び安全性については確立しておりません。本剤投与中の症状の急激な悪化時等、やむを得ず軽口抗精神病薬を一時的に併用する場合を除き、出来るだけ他の抗精神病薬とは併用をしないでください。
- リスベリドン持効性注射液からの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・用量に注意をしてください(以下参照)。

有効成分の血中濃度が同程度に維持されると推定される投与方法

- リスベ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
- リスベ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



リスベリドン特効性懸濁注射液 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週間後から本剤をバリベリドンとして 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)

- QT 延長や不整脈、徐脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高血圧、低血圧、心・血管系疾患、高齢者、肥満、糖尿病などの危険因子を持つ患者、QT の延長を起こすことが知られている薬剤の併用患者に関しては、投与前、投与後に必要に応じ心電図検査、血圧測定や臨床検査（カリウム値、血糖値等）などを行い、身体症状の観察を十分に行ってください。

■ 死亡症例一覧

2014 年 4 月 3 日時点で、情報開示に関する許諾が得られた症例について情報を記載しています。

No	報告事象名 (MedDRA 基本語)	年齢	性別	バリベリドン又はリスベリドンの 前投与の有無・用量	本剤の 投与量 (開始時)	投与開始 から死亡 までの期間 (日)	合併症	抗精神病薬の併用
1	死亡	50代	女	リスベリドン特効性注射液・50mg	100mg	3	便秘	アリピプラゾール、クエチアピンフマル酸塩
2	躁鬱性、横紋筋融解症、精神症状	50代	男	リスベリドン特効性注射液・50mg	150mg	41	高尿酸血症、脂肪肝	オランザピン
3	死亡	60代	男	リスベリドン特効性注射液・25mg	25mg	14	不明	クエチアピンフマル酸塩
4	死亡	50代	男	リスベリドン特効性注射液・25mg	75mg	40	C型肝炎、高血圧、 肝機能異常	ゾテピン

No	報告事象名 (MedDRA 基本語)	年齢	性別	バリベリドン又はリスベリドンの 前投与の有無・用量	本剤の 投与量 (開始時)	投与開始 から死亡 までの期間 (日)	合併症	抗精神病薬の併用
5	急性心筋梗塞	30代	男	リスベリドン内服液・4mg	150mg	4	高尿酸血症、 肥満	アリピプラゾール、 オランザピン
6	死亡、動悸、呼吸困難、横紋筋融解	50代	男	-	50mg	13	高血圧、 喘息、背骨痛	オランザピン
7	低体温	40代	男	リスベリドン特効性注射液・25mg	50mg	42	高尿酸血症、 下肢骨折	リスベリドン錠、 ゾテピン
8	死亡	30代	男	-	150mg	14	軽度精神遅滞	ハロペリドールデカン酸 エステル注射液、オラン ザピン、プロナセリン
9	心筋梗塞	60代	女	リスベリドン特効性注射液・50mg	150mg	34	低血圧、不整脈	オランザピン、クエチア ピンフマル酸塩、レボメ プロマジンマレイン酸塩
10	夏息、嘔吐	50代	女	-	150mg	19	不眠、不整、糖尿病	リスベリドン内服液
11	死亡	50代	男	リスベリドン錠・9mg、バリベリドン 特効性注射液・12mg (本剤投与後も継続)	150mg	43	高血圧、肥満、糖尿 病、離体外器症状	バリベリドン特効性 注射液、リスベリドン錠

下線: 死亡に至った事象

■ 死亡症例の概要

【死亡 No. 1】

患者		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 (便秘)	100mg (1回)	投与約35年前 投与約7年前 投与約3年5ヶ月前 投与約3年1ヶ月前 投与約2年6ヶ月前 投与約2年4ヶ月前 投与約2年3ヶ月前 投与約2年1ヶ月前 投与約9ヶ月前 投与約4ヶ月前 投与開始23日前 投与開始日 投与3日後 (発現日)	統合失調症発症。 妄想型統合失調症で、思考の障害が目立ち、疎通性が不良であった。 当院通院治療していた。通院間隔が2~4週間隔で不定期。 診察で内服確認するも、内服コンプライアンスは不良と考えられ、リスベリドン持効性注射液 25mg 2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 37.5mg/2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 50mg/2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 25mg/2~4週投与。 リスベリドン持効性注射液 37.5mg/2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 25mg/2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 37.5mg/2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 50mg/2~4週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 50mg 最終投与。受診。 リスベリドン持効性注射液 50mg から切り替えて、本剤100mg 投与開始。 本剤投与時、特記すべき事項なく、帰宅した。帰宅後、投与3日後まで、本人および家族共に、当院への受診および問い合わせなし。 明け方に本人が倒れているのを家族が発見し救急要請したが、既に本人は死亡していた。部検実施の有無、死因は不明。
併用薬：アリピプラゾール、酸化マグネシウム、クエチアピンフマル酸塩、ニトラゼパム、プロチゾラム、センソシド				

【肺塞栓、横紋筋融解症、精神症状 No. 2】

患者		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・50代	統合失調症 (高尿酸血症、脂肪肝)	150mg (1回)	投与約9ヶ月前 投与約7ヶ月前 投与約5ヶ月前 投与約5ヶ月前 投与約3ヶ月前 投与約半月前 投与開始日 投与6日後 投与8日後 投与11日後 投与19日後 投与26日後 日付不明 投与41日後 (発現日)	特記すべき体質(アレルギー素因等)：無 身長：160cm 台、体重：75~76kg 程度で所謂中年太り体型の男性。飲酒あり(量は不明)、喫煙者(1日当たりの本数は不明)。 合併症の高尿酸血症に対してフェブキソスタットにて治療中であった。腎機能を含むその他の合併症は認められない。 それまで統合失調症に対し未治療であり、統合失調症であるとの病歴なし。当院精神科へ入院し、オランザピン 20mg/日 で治療開始、退院前にリスベリドン持効性注射液 25mg/2週 の投与開始。 退院。当院で外来治療。 リスベリドン持効性注射液 37.5mg/2週 へ増量。 ピペリデン塩酸塩投与開始(投与量不明)。 リスベリドン持効性注射液 50mg/2週 へ増量。 オランザピン 10mg/日 へ減量。 リスベリドン持効性注射液 50mg 投与(本剤へ切り替える前の最終投与)。 ピペリデン塩酸塩 4mg/日 投与開始。 オランザピン 5mg/日 へ減量。 リスベリドン持効性注射液 50mg とオランザピン 5mg で症状コントロールをしていた患者の為、本剤の開始用量を 150mg とした。 自宅にて立てないとの訴えから主治医の判断にて近隣の他院へ救急搬送。 胸部 CT、心電図異常なし。脂肪肝の所見あり。横紋筋融解症発現。CK:12423IU/L (投与開始前は CK:54IU/L) CK:17388IU/L 手足の震えは改善、歩行可能となっていたが、原疾患の経過観察のため、当院内科へ転院。 横紋筋融解症軽快。 CK:2556 IU/L 40℃の発熱有り。 熱が下がったため、外出。外出後は不穏気味であった。 心電図異常なし。心筋梗塞の所見無。酸素吸入あり、下肢浮腫も認められた。 肺塞栓のため死亡。病理解剖実施せず。 精神症状の転帰不明。
併用薬：オランザピン、ピペリデン塩酸塩、フェブキソスタット、炭酸リチウム、クアゼパム				

【死亡 No. 3】

患者		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・60代	統合失調症 (不明)	25mg (1回)	投与約1年5ヶ月前 投与約半月前 投与開始日 投与14日後 (発現日)	リスベリドン持効性注射液 25mg/3 週投与開始。 リスベリドン持効性注射液 25mg 最終投与。精神症状のコントロールは良好だった。 本剤 25mg 投与開始 (投与部位: 臀部)。 訪問看護師が訪問したところ、心肺停止状態で発見された。本剤投与後から死亡時までには受診なし。 その後、死亡が確認された。 部屋にイミダプリル塩酸塩があったため、警察より確認を受けるが当院処方ではなく、処方元不明。 当院では血圧測定などはしていなかった。 司法解剖なし。
併用薬: クエチアピンフマル酸塩、エスタゾラム、フルニトラゼパム、ピコスルファートナトリウム水和物、センソシド、オメプラゾール				

【死亡 No. 4】

患者		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・50代	統合失調症 (C型肝炎、 高血圧、肝機能異常)	75mg (2回)	投与約12年6ヶ月前 投与約1ヶ月前 投与14日前 日付不明 投与開始日 投与32日後 投与40日後 (発現日)	中肉中背の男性、飲酒あり(量は不明だが、多い)。 血圧は過去に 200mmHg を継続して超えていた時期もある。 統合失調症の再燃も過去に多々あり、かつ合併症に対する多剤服用を考慮すると、患者自身の全身状態は、原疾患の病態変化も含め、好ましい状況ではなかった。服薬を止めると血圧が上昇することがあった。 統合失調症と診断された。 統合失調症により入院を繰り返していた。集団診療から1人暮らしを始めることをきっかけに、経口抗精神病薬の内服コンプライアンスが不良となることを考慮し、数年前にリスベリドン持効性注射液に切り替えている。 リスベリドン持効性注射液 37.5mg 投与。 リスベリドン持効性注射液 25mg に減量して投与 (リスベリドン持効性注射液の最終投与)。 原疾患の悪化(多弁)が認められた。 リスベリドン持効性注射液減量後に症状悪化したため、リスベリドン持効性注射液 37.5mg (増量) 相当の本剤 75mg 投与開始。 本剤 75mg 投与 (2回目) いずれも三角筋への投与であり、死亡報告を受けるまで通院はなかった。 自宅で亡くなっているのを家族が発見した。その後の情報は不明。
併用薬: ゾテピン、ウルソデオキシコール酸、アテノロール、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、バルプロ酸ナトリウム、カリジノゲナーゼ、トリクロルメチアジド				

【急性心筋梗塞 No. 5】

患者		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・30代	統合失調症 (高尿酸血症、肥満)	150mg (1回)	投与約14年前	既往歴、B型・C型肝炎、特記すべき体質（アレルギー・素因等）、喫煙：無 飲酒あり（1日量は不明だが多くはない） 他の診療所にて初診。以降当院入院までの期間、他の診療所にて外来で統合失調症の治療を行っていた。服薬コンプライアンスは悪かった。
			投与3-4日前	原疾患による精神状態が悪く、食事、水も飲まない状態であった。
			投与3日前	他クリニック外来にて同主治医が診察。リスベリドン内服液2mgを頓服で処方。
			投与1日前	リスベリドン内服液4mg/日最終服用。
			投与開始日	精神状態が悪く、独語も認められていたため入院。初診時に本剤150mg投与。 拒薬の状態で入院した。 家でかなり暴れて入院され、入院時いたるところに打痕によるアザがあった。 入院前よりアリビプラゾール1日24mg投与されていたため、入院後もそのまま処方し服用させていた（入院初日は服用せず、翌日より服用した）。
			投与1日後	食事もありとっておらず、水も飲んでいなかったため、点滴を行った（～投与1日後まで）。AST：72U/L、CPK：903U/L。 入院後は暴れていない。筋強剛等も無かった。37.9℃の発熱があったがインフルエンザ検査は陰性。感染による発熱が疑われたため、セファメジン2gの点滴を行った（～投与2日後まで）。
			投与2日後	37.3℃まで解熱。
			投与3日後	夕食を残した形跡あり。
			投与4日後 (発現日)	体温：36.6℃。 当日まで、有害事象の兆候は無し。 10時頃 顔に玉のような汗が出ていた。 昼は食事をとらず牛乳だけ飲み、その5分後に胸を押さえながらトイレに入った。そのまま5分ほど応答がないため確認に入ったところすでに心臓停止しており、アドレナリン（総投与量18mg）を投与。約3時間半蘇生を行ったがその後死亡が確認された。死因は急性心筋梗塞と診断された。 心筋梗塞の症状：胸痛、ショック。 ECGや他の画像所見：無し AST：235U/L、CPK：5548U/L。
併用薬：アリビプラゾール、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、オランザピン				

【死亡、動悸、呼吸困難、構音障害 No. 6】

患者		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・50代	統合失調症 (高血糖、喘息、背部痛)	50mg (1回)	投与約1年7ヶ月前	中肉中背の患者。 喘息は過去認められたがここ数年はエピソードなし。過去の入院時の検査所見では心臓、腎臓関連は目立った異常はなし。肝機能値は若干上がっていた。
			投与約1年6ヶ月前	ハロペリドールデカン酸エステル注射液50mg投与開始。
			投与約11ヶ月前	バリペリドン徐放錠3mg投与開始。 1回のみ処方有効性認められず中止。
			投与約7ヶ月前	高血糖が認められ、オランザピンを徐々に減量。
			投与約3~4ヶ月前	オランザピンを5mgまで減量。原疾患による幻聴が認められた。 精神症状は不安定であり、幻聴、幻覚が認められていた。
			投与約3ヶ月前	歩いていて急に失禁した。 失禁が抗精神病薬によるものと疑われたことから、プロメタジン塩酸塩を減量。
			投与約1ヶ月前	ハロペリドールデカン酸エステル注射液50mg最終投与
			投与開始日	プロメタジン塩酸塩投与中止。本剤50mg投与開始。
			投与13日後 (発現日)	自宅の風呂場で死亡。溺死ではないだろうとのこと。他院に搬送され、死因は不明。死亡日の症状については悪性症候群等の症状ではなく、循環器系の問題と考えられている。 家族から看護師へ連絡。本剤に切り替え後、心臓がドキドキする、息苦しさなどを訴えていた。患者本人との会話では呂律は不良だが会話はしっかりしていた。翌日にかかりつけのクリニックを受診予定であった。
併用薬：シタグリブチンリン酸塩水和物、テオフィリン、炭酸リチウム、ピペリデン塩酸塩、オランザピン				

【低体温 No. 7】

患者		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 (高尿酸血症、下肢骨折)	50mg (不明)	既往歴：脳新生物 日付不明 投与約4年6ヶ月前 日付不明 投与約半月前 投与開始日 投与8日後 投与30日後 投与42日後 (発現日)	リスベリドン持続性注射液 25mg/2 週投与開始。 リスベリドン 4mg/日、バルプロ酸ナトリウム 800mg/日、トリアゾラム 0.5mg/日投与開始。 ゾテピン 100mg/日、カルバマゼピン 400mg/日、スルトブリド塩酸塩 400mg/日投与開始。 リスベリドン持続性注射液 25mg/2 週投与(本剤開始前の最終投与)。 本剤 50mg 投与開始。 ECG：異常なし 本剤最終投与。 夜間飲酒し、近所を徘徊。 早朝通報あり。 コンビニ前の駐車場で雪上に心停止状態で倒れていたのを発見された。 心停止状態で救急病院へ搬送されるも、死亡が確認された。 死因は凍死。剖検：なし
併用薬：リスベリドン錠、ゾテピン、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、スルトブリド塩酸塩、トリアゾラム				

【死亡 No. 8】

患者		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・30代	統合失調症 (軽度精神遅滞)	150mg (1回) 100mg (1回)	投与約16年前 投与約1年7ヶ月前 投与約1年1ヶ月前 投与約1ヶ月前 投与1日前 投与開始日 投与7日後 投与14日後 (発現日)	患者は家庭内で度々暴力を振われていた。家には暖房器具もなく、外気温と室内気温がほとんど同じ状態の生活。過去には多量服薬やリストカット等で自殺企図を何度も繰り返しており、入院歴(任意入院)は複数回(60回以上)あり。当科受診。薬物療法を開始した。 心電図異常なし(QT/QTc: 358/368 ms)。この時点での併用薬は、リスベリドン持続性注射液 25mg、オランザピン 10mg、バルプロ酸ナトリウム 200mg、リスベリドン OD 錠 2mg、プロチゾラム 就寝前、レボカルニチン 300mg であった。 心電図異常なし(QT/QTc: 350/380 ms)。13日間任意入院。 頭痛、倦怠感、希死念慮のため、4日間の保護入院を開始。 入院中に本剤 150mg 投与(三角筋)開始。ハロペリドールデカン酸エステル注射液 250mg 投与(左大臀筋)。 本剤 100mg 投与。 (訪問看護記録より)夜、家族の「ご飯食べるか？」の声掛けに対し「お腹空いていない」との応答があった。 2時間後、呼吸をしていないのを家族が発見し、他院へ搬送。死亡が確認された。
併用薬：ハロペリドールデカン酸エステル注射液、オランザピン、プロナセリン、ラモトリギン、炭酸リチウム				

【死亡 No. 11】

患者		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・50代	統合失調症 (高血圧、肥満、糖尿病、錐体外路症状)	150mg (1回) 100mg (1回) 150mg (1回)	投与約30年前	BMI: 41.2 家族歴: (患者父親) 神経障害、脳溢血により死亡。 家族同居、服薬アドヒアランスは比較的良好であった。 被害妄想(自分の心が読まれている、他人が監視しているなど)、錐体外路症状(ふるえ)、精神症状は全般的に安定していた。当院への入院歴あり(3回)。 当院にて初診。 当初、うつと診断されたが、その後統合失調症と診断。
			投与約9年7ヶ月前	リスベリドン錠 6mg 投与開始。
			投与約1年9ヶ月前	リスベリドン錠 12mg に増量。 バリベリドン徐放錠 6mg 投与開始。
			投与約1年8ヶ月前	リスベリドン錠 9mg に減量。 バリベリドン徐放錠 12mg に増量。
			投与開始日	本剤 150mg の投与開始(初回、投与部位: 三角筋)。
			初回投与7日後	本剤 100mg 投与(2回目、投与部位: 三角筋)。 リスベリドン錠 6mg に減量。
			初回投与35日後	診察時、特に怒訴なし。 幻聴(カチカチという音が聞こえる)の訴えあり。 錐体外路症状(ふるえ)が軽減していたため、本剤を 150mg にて投与(3回目、投与部位: 右三角筋)。 リスベリドン錠 5mg に減量。 その他、特に怒訴なし。
			日付不明	「歩くときとせいで」症状がみられる。
			日付不明	上記症状のため、他院内科受診。心電図、レントゲンに異常なく、そのまま帰宅。
			初回投与42日後	当院受診。上記の症状があったことを患者より聴取。
			初回投与43日後 (発現日)	心肺停止状態で家族が発見。 朝、救急隊より心肺停止状態で発見され、救急搬送中との連絡が当院にあり。 その1時間半後、他院に救急搬送されたが、死亡したとの連絡が当院にあり。
併用薬: バリベリドン徐放錠、リスベリドン錠、炭酸リチウム、ピペリデン塩酸塩、メキタジン、ロラゼパム、トリアゾラム、エスゾピクロン、ピコスルファートナトリウム水和物、抑肝散、センノシド、テルミサルタン、アロプリノール、フェノフィブラート、メトホルミン塩酸塩、徐放性石炭酸トルテロジン				

【ゼプリオン®水懸筋注 25mg・50mg・75mg・100mg・150mg シリンジに関するお問い合わせ先】

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
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)

各症例の症例概要 (追加 3例)

【死亡 No.12】

患者		1日投与量 (実投与回数)	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過および処置	
男・40代	統合失調症 (譫嚅性肺炎)	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。 この頃より譫嚅性肺炎を繰り返しており、譫嚅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	譫嚅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				

【多臓器不全、肝機能異常 No.13】

患者		1日投与量 (実投与回数)	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過および処置	
女・50代	統合失調症 (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：異常無 剖検：無
併用薬：ピペラシリンナトリウム、バンテチン、ランソプラゾール、セフォチアム塩酸塩、ヨクイニン湯				

【肺炎 No. 14】

患者		1日投与量 (実投与回数)	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過および処置	
男・70代	統合失調症 (なし)	150mg (1回) 100mg (1回) 75mg (1回)	診断：統合失調症 治療および生活状況：入院 飲酒：長期入院患者のため無 喫煙：肺炎発現前まで20本/日 HbA1c：糖尿病の診断がないため、測定無	
			時期不明（数十年前）	統合失調症発症。
			投与8年前	他院（精神科単科病院）に入院。
			投与3年前	当院に転院。
			投与1年4ヶ月前	心電図：右脚ブロック，M型QRSあり（自動判定）。臨床症状は無。
			投与21日前	発熱あり。 体温：38.8℃，インフルエンザ：(-) 血圧：158/93mmHg（主治医コメント：発熱に伴うもの）
			投与20日前	感冒，気管支炎が疑われた。 症状改善せず。 レボフロキサシン水和物500mg/日経口投与。
			投与18日前	食欲も低下し，肺炎が疑われたため，内服薬中止。 白血球：11000/ μ L，CRP：28.4 mg/dL フロモксеフナトリウム注および点滴1500mL/日を開始。 ハロペリドール注射液10mg/日静注開始。
			投与17日前	全身状態よくないためハロペリドール注射液を中止。 体温：37℃台
			投与16日前	体温：36℃台
			投与9日前	全身状態の改善に伴い精神症状の再燃が認められたためハロペリドール注射液7.5mg/日投与再開。 食事はまだできないため経腸成分栄養剤の経口摂取開始。 フロモксеフナトリウム投与開始。
			投与2日前	ハロペリドール静注10mg/日に増量。
			投与1日前	ハロペリドール内用液2mg/日経口投与追加。 不穏発現時にリスベリドン内用液2mg/回の頓服指示。
			投与開始日	薬も飲めないような状況であったため，本剤投与に至った。 本剤150mg投与開始。注射部位：右肩。
			投与4日後	ハロペリドール内用液4mg/日に増量。

患者		1日投与量 (実投与回数)	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過および処置	
			投与6日後	手足の冷感のため，イコサセント酸エチル600mg×3回/日投与追加。
			投与7日後	本剤100mg投与。注射部位：左肩 ハロペリドール内用液6mg/日に増量。
			投与11日後	オランザピン錠20mg/日投与開始。
			投与14日後	バルプロ酸ナトリウムシロップ750mg/日，ジアゼパムシロップ15mg/日投与開始。
			投与17日後	ヒドロキシジン塩酸塩静注100mg/日投与開始。
			投与20日後前後 投与約1ヶ月後	喀痰あり。ネブライザー使用。 投与18日前に発現した肺炎が再燃。 治療：なし 救急科の受診：なし
			投与29～30日後	ベッドで大声で叫ぶ，意味不明な発言多数あり。
			投与31日後	疲れて元気がなく，日中傾眠傾向。
			投与32日後	左上腕骨部に褥瘡ができはじめた。
			投与33日後	寝ていることが多い。薬剤を吐き出したような形跡あり。 バルプロ酸濃度測定：46.7ng/mL，体温：37.6℃。
			投与34日後	体温：37.8℃
			投与35日後	体温38℃台に上昇 夜 体温：38.4℃。
			投与36日後	朝 本剤75mg投与。注射部位：不明 発熱継続。 SpO2：89% 酸素1L/min投与。 経口薬，食事中止。 インフルエンザ：(-) フロモксеフナトリウム投与。 ジクロフェナクナトリウム坐剤12.5mg/日投与。 夜 呼吸停止。死亡確認。 死因：肺炎 経過より肺炎と判定。 X線所見：無 剖検：無
併用薬：リスベリドン，ハロペリドール，オランザピン，バルプロ酸ナトリウム，ジアゼパム，ヒドロキシジン塩酸塩，イコサセント酸エチル，経腸成分栄養剤，フロモксеフナトリウム，ジクロフェナクナトリウム				

使用上の注意改訂案

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>2. 過去に経口パリエリドンはリスベリドンの治療経験がない場合には、まず、経口パリエリドンは経口リスベリドンを投与し、<u>忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。</u></p>	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>2) 過去にパリエリドンはリスベリドンの治療経験がない場合には、まず、<u>一定期間経口パリエリドンは経口リスベリドンを投与し、治療反応性及び忍容性があることを確認した後、経口パリエリドンは経口リスベリドンを併用せずに本剤の投与を開始すること。</u></p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>5) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、<u>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</u>（「薬物動態」の項参照）。</p>	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>6) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、<u>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。</u> <u>本剤及びリスベリドンの主活性代謝物はパリエリドンであり、リスベリド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。</u></p> <p><u>以下の投与方法で、リスベリド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</u>（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>●<u>リスベリド持効性懸濁注射液 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。</u></p> <p>●<u>リスベリド持効性懸濁注射液 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。</u></p>
<p>重要な基本的注意</p> <p>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】</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>1. <u>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。</u>【「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】</p>

下線は改訂箇所

資料 2 - 4

ゼプリオン[®]水懸筋注使用中での死亡症例一覧

(2014.4.15 現在)

資料 2 - 5

医薬品副作用症例報告書

上記の 2 つの資料については、個人情報等が含まれるため、非公開とさせていただきます。

持効性抗精神病剤

処方せん医薬品*

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

XEPLION[®] Aqueous Suspension for IM Injection
 パリペリドンパルミチン塩エステル持効性経筋注注射液

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg
承認番号	Z2500AW0793000	Z2500AW0793000	Z2500AW0793000	Z2500AW0794000	Z2500AW0795000
商品名	2013年11月				
販売開始	2013年11月				
製造販売	2009年 7月				

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルピ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。]
- アドレナリン、クロザピンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 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
- 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)[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

【組成・性状】

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、それぞれ下記に示す成分・分量を含有する。

販売名	セプリオン水懸筋注 25mg シリンジ		セプリオン水懸筋注 50mg シリンジ		セプリオン水懸筋注 75mg シリンジ		セプリオン水懸筋注 100mg シリンジ		セプリオン水懸筋注 150mg シリンジ		
	成分・含量(シリンジ中)	39mg (25mg)	78mg (50mg)	117mg (75mg)	156mg (100mg)	234mg (150mg)					
成分・含量(シリンジ中)	パリペリドンパルミチン鹽エステル(パリペリドンとして)	39mg (25mg)	78mg (50mg)	117mg (75mg)	156mg (100mg)	234mg (150mg)					
	凍存量(mL)	0.25	0.5	0.75	1	1.5					
添付物(シリンジ中)(mg)	ポリソルベート20	3	6	9	12	18					
	マクロゴール4000NF	7.5	15	22.5	30	45					
	クエン酸水合物	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合物	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					
色・性状	白色の懸濁液										
pH	6.5~7.5										
濃縮率	約1(生理食塩液に対する比)										

【効能・効果】

統合失調症

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤は三角筋又は臀部筋内のみで投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。
 - 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。[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) |
| 臀部筋内へ投与時 | 体重90kg以上の場合: 22G、針の長さ1½インチ(38mm) |
- 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。[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「慎重投与」)、「薬物動態」の項参照。]
 - 症状の急激な悪化等により躁うつ病等を併発する場合は、濃縮液を併用しないこと。
 - 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬物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)。
 - 本剤を用法・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(「薬物動態」の項参照)。
 - 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(「薬物動態」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 心・血管系疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧低下があらわれることがある。]
- 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。]
- 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(Syndrome malin)が起こりやすくなる。また、錠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。]
- 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。]
- 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。]
- 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 軽度の腎機能障害のある患者[用法・用量に関連する使用上の注意、「薬物動態」の項参照]
- 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(「重要な基本的注意」)、「重大な副作用」の項参照。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 薬物過敏症の患者
- 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くなる。]

2. 重要な基本的注意

- 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」の項参照]
- 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。
- 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。
- 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。
- 眩暈、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ため、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。
- 興奮、躁動性、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。
- 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ため、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のある患者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。[「慎重投与」]、「重大な副作用」の項参照]
- 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。[「重大な副作用」の項参照]

- 本剤の投与に際し、あらかじめ上記7)及び8)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。[「慎重投与」]、「重大な副作用」の項参照]
- 抗精神病薬において、肺毒性、静脈血栓症等の血栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

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 ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧低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、血圧低下作用が増強される。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則薬剤で使用し、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ので、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。

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(バルピツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがある。	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 [®]	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。

4. 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%)、アガシヤ27例(5.5%)であった。

(1) 重大な副作用

- 悪性症候群(Syndrome malin) (頻度不明)^{*)1)}: 無動減熱、強度の筋強剛、瞳孔困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに伴って悪性症候群がみられる場合は、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。本症発現時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- 過剰性ススキネジア(頻度不明)^{*)1)}: 長期投与により、口周囲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。

- (3) 麻痺性イレウス(頻度不明)^{※1)}: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との注意すること。
- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)^{※1)}: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。
- (5) 肝臓障害(1.8%)、黄疸(頻度不明)^{※1)}:AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 横紋筋融解症(頻度不明)^{※1)}:筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (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ので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) 脳血管障害(頻度不明)^{※1)}:脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) 高血糖(0.4%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏迷(頻度不明)^{※1)}: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、糖尿病性昏迷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。【重要な基本的注意】の項参照]
- (10) 低血糖(頻度不明)^{※1)}:低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾倒、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。【重要な基本的注意】の項参照]
- (11) 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)^{※1)}:無顆粒球症、白血球減少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。
- (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)^{※1)}: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ので、観察を十分に行い、患切れ、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。【重要な基本的注意】の項参照]
- (13) 持続勃起症(頻度不明)^{※1)}: 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ので、このような場合には適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
感染症及び寄生虫		真菌咽頭炎		乳道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、陰嚢炎、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生腫			脂肪腫	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
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	アナフィラキシー反応 ^{※2)} 、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	食欲減退、トリグリセリド増加	多飲症、高脂血症、糖尿病、食欲不振、血中プロテイン増加、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、電解質異常、高コレステロール血症、低蛋白血症、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリン/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	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフレア障害、自傷行動、自殺企図	
神経系障害	アカシジア	錯覚、パーキンソン症候群、振戦、頭痛、ジストニー	失神、パーキンソン病、てんかん、健忘、精神的障害、未熟ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作、嘔吐、運動過多、後反跳、全話障害(舌の麻痺等)	
眼障害		眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼瞼不快感、眼瞼腫脹	
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、右胸痛、房室ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	
血管障害			起立性低血圧、高血圧	
呼吸器、胸郭及び視覚障害			鼻閉、鼻出血、鼻膜炎、鼻性肺炎、鼻性鼻炎	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嘔下降、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、痔核、腸管虚血、舌痛
肝臓系障害		ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、AST(GOT)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、さ瘤、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、皮膚剥離、発汗、逆むけ、全身性蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋痛、筋骨格痛、四肢痛、骨節痛、頸部痛、筋骨格硬直	関節痛、筋痛、肩痛、腰痛、骨節痛、斜頸
腎及び尿路障害		尿血増加	排尿困難、神経因性膀胱炎、尿失禁、尿閉、蛋白尿	
生殖系及び乳房障害			不規則月経、月経痛、月経不調、閉経、閉経不全、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硬直	注射部位疼痛、注射部位硬直	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒症、倦怠感、発熱、注射部位熱感、注射部位血腫、浮腫	口渇、無力症、体温低下、体温上昇、薬剤アレルギー、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(CPK)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、血中尿酸減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性
傷害、中傷及び処置合併症				転倒

注1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにパリエリドリン後放散で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。
注2) 海外市販後において、過去に薬物パリエリドリン又は経口リスベリドリンで過敏性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では腎機能が低下している可能性があることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【用法・用量に關する使用上の注意】、「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【妊娠中の投与に關する安全性は確立していない。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、傾倒、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や健体外路症状があらわれたとの報告がある。】
2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。【ヒトで乳汁移行が認められている。】

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
8. 過量投与
徴候、症状:
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、傾倒、頻脈、頻脈、低血圧、QT延長、健体外路症状等である。また、経口パリエリドリ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。

処置:
特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心電図モニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては、本剤が持続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。

9. 適用上の注意
投与時
(1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。
(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。
(3) 三角筋又は臀部筋内のみで投与すること。他の筋肉内、静脈内、皮下に投与しないこと。
(4) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反覆注射は行わないこと。
(5) 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。
(6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。
(7) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意
※1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

2) 外国で実施された認知症に關連した精神病症状(承認外効能・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關するとの報告がある。
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縮低下症候群が報告されている。術中・術後、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。
4) 動物試験(イヌ)で制吐作用を有すること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。
5) 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、非原性試験において、雌では10mg/kg/月以上、雄では30mg/kg/月以上で乳房腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリエリドリンはリスベリドリンの主活性代謝物であり、リスベリドリンを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、非原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳房腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下咽頭腫瘍(マウス)及び腎臓内分泌腫瘍(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、プロラクチンに關連した変化として、げっ歯類ではよく知られている^{3), 4)}。

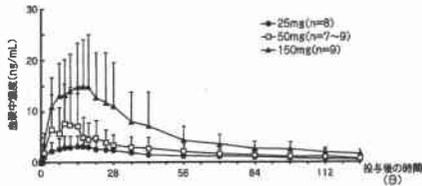
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

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

1) 単回投与

統合失調症患者に本剤をパリエリドンとして25、50及び150mg三角筋内に単回投与したときの血漿中パリエリドン濃度は概ねやかに上昇し、投与11～18日後にC_{max}に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後126日においても定値可能であった。



統合失調症患者の背部筋内に単回投与したときの血漿中パリエリドン濃度推移(平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
25mg (n=8)	3.68±2.26	16.0 (4.0-25.0)	5713±2829	47.2±46.8
50mg (n=8)	7.94±6.64	11.0 (4.0-42.2)	9198±4764	44.7±21.6
150mg (n=9)	17.2±9.95	18.0 (4.0-28.0)	20861±9960	49.7±22.6

a) : 中央値(範囲)

(外国人における成績)^{b)}

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

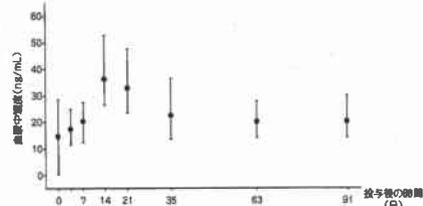
統合失調症患者の三角筋又は背部筋内に単回投与したときの血漿中パリエリドンの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (day)
三角筋内投与				
25mg (n=22)	5.88±2.31	13.0 (4.0-35.0)	6074±1942 ^{b)}	25.5±10.2 ^{a)}
50mg (n=23)	10.4±6.23	13.0 (4.0-48.0)	11800±4579 ^{a)}	33.3±16.6 ^{b)}
100mg (n=22)	13.4±7.82	12.5 (4.0-56.0)	20069±7778 ^{b)}	45.7±16.1 ^{b)}
150mg (n=21)	29.2±11.8	14.0 (4.1-48.0)	36883±11095 ^{b)}	38.0±10.6 ^{b)}
背部筋内投与				
25mg (n=21)	4.89±2.10	16.0 (4.0-55.2)	5308±1850 ^{b)}	27.1±15.1 ^{a)}
50mg (n=24)	7.82±3.28	13.4 (6.0-41.0)	10556±2039 ^{b)}	34.1±14.3 ^{b)}
100mg (n=25)	12.6±7.04	14.1 (6.0-62.0)	19674±8478 ^{b)}	40.6±10.4 ^{b)}
150mg (n=24)	17.9±9.52	17.0 (4.0-75.0)	30415±9287 ^{b)}	47.5±19.8 ^{b)}

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

2) 反復投与

統合失調症患者に本剤をパリエリドンとして初回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2回三角筋又は背部筋内に投与したとき、2回目以降のトランプ値及び最終投与後4週で血漿中パリエリドン濃度は同程度であった。



統合失調症患者に初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後、4週間隔で75mgを2回三角筋又は背部筋内に投与したときの血漿中パリエリドン濃度(中央値±四分位範囲)

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

3) 腎機能障害による影響(外国人における成績)

1795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリエリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量としてクレアチニンクリアランス(CL_{cr})が同定された。軽度腎機能障害患者(CL_{cr}: 50mL/分以上80mL/分未満)では正常腎機能患者(CL_{cr}: 80mL/分以上)と比較してCL/Fが16%低下し、AUC_{0-∞}が19%増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。【「併投与」の項参照】(外国人におけるパリエリドン徐放錠の成績)^{b)}

種々の程度の腎機能障害患者にパリエリドン徐放錠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に軽度障害者で32%、中等度障害者で64%、重度障害者で71%の低下が認められた。

4) 肝機能障害による影響^{b)}(外国人における経口パリエリドン製剤の成績)

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

5) 高齢者における薬物動態^{b)}(外国人におけるパリエリドン徐放錠の成績)

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

2. 分布^{b)}

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

3. 代謝

パリエリドンバルミチン酸エステル: 主にセリンエステラーゼにより、パリエリドンに加水分解される¹²⁾。パリエリドン: ヒト肝臓を用いたin vitro試験成績より、肝での代謝は低いと推定された¹³⁾。代謝酵素(チトクロームP450)の分子種: CYP3A4及びCYP2D6でわずかに代謝される¹⁴⁾。

4. 排泄(外国人における経口パリエリドン製剤での成績)¹⁵⁾

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

5. 相互作用(外国人におけるパリエリドン徐放錠での成績)

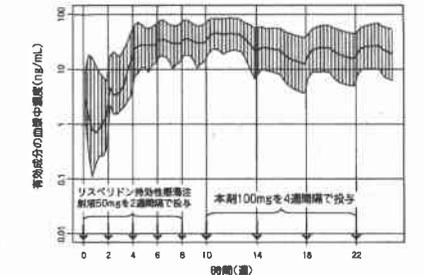
<カルバマゼピン>¹⁾
統合失調症又は双極1型障害患者64例にCYP3A4及びp-糖たんぱく質作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)とパリエリドン徐放錠(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリエリドンのC_{max,ss}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ37.5%及び36.6%減少した。

<パロキセチン>¹⁶⁾
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)とパリエリドン徐放錠(3mg単回投与)を併用したとき、パリエリドンのAUC_{0-∞}は16.48%増加した。

<トリメトプリム>¹⁷⁾
健康成人男性30例に有機力チオトランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム(400mg/日反復投与)とパリエリドン徐放錠(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。

6. 母集団薬物動態解析結果に基づくリスベリドン持続性懸濁注射剤投与時との併投用の比較

1795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、リスベリドン持続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や推移について検討した。リスベリドン持続性懸濁注射液25又は50mgを反復投与している統合失調症患者に、最終投与の2週間後から、本剤をパリエリドンとして50又は100mg、4週間隔で反復投与したとき、血漿中有効成分濃度は同程度に維持されると推定された。なお、リスベリドン持続性懸濁注射液から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は確認されていない。



リスベリドン持続性懸濁注射液50mgを反復投与して統合失調症患者に、最終投与の2週間後から、本剤をパリエリドンとして100mg、4週間隔で反復投与したときの血漿中有効成分濃度や推移の推定値(線: 中央値, 網掛け: 90%予測区間)

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

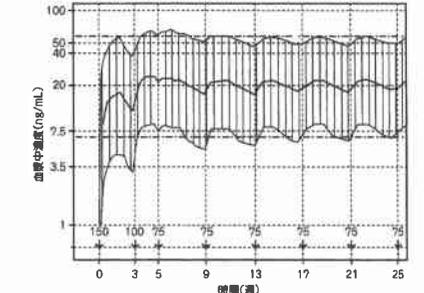
7. 母集団薬物動態解析結果に基づく、投与間隔が空いた場合の投与再開に関する療養的検討

1795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたパリエリドン濃度推移に関するモデルを用いて、本剤の投与間隔が空いた場合の投与再開について療養的検討を行った。

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

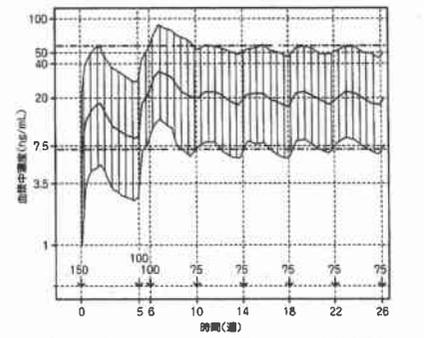
(1) 初回投与後、2回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

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



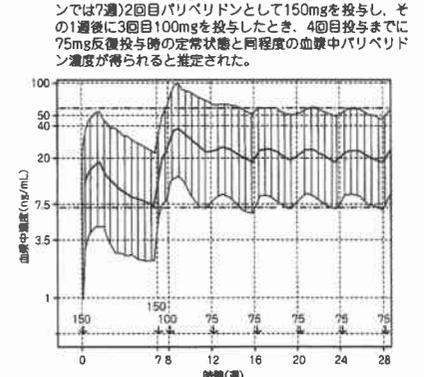
本剤をパリエリドンとして150mgを初回/Day1に三角筋内投与し、初回投与後7週に2回目100mg、その1週後に100mgを投与し、その後4週間隔で75mgを投与したときの推定血漿中パリエリドン濃度(線: 中央値, 網掛け: 90%予測区間, 破線: 75mgを反復筋肉内投与したときの定常状態におけるC_{max}の90%予測区間の上限及び定常状態におけるC_{min}の90%予測区間の下限)

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



本剤をパリエリドンとして150mgを初回/Day1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エリドン濃度(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)

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

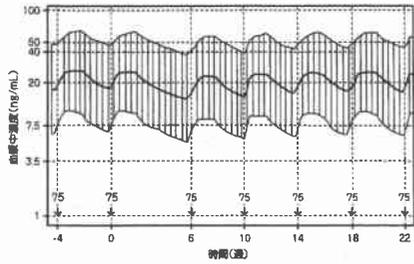


本剤をパリエリドンとして150mgを初回/Day1に三角筋内投与し、初回投与後7週に2回目150mg、その1週後に100mgを投与し、その後4週間隔で75mgを投与したときの推定血漿中パリエリドン濃度(線: 中央値, 網掛け: 90%予測区間, 破線: 75mgを反復筋肉内投与したときの定常状態におけるC_{max}の90%予測区間の上限及び定常状態におけるC_{min}の90%予測区間の下限)

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

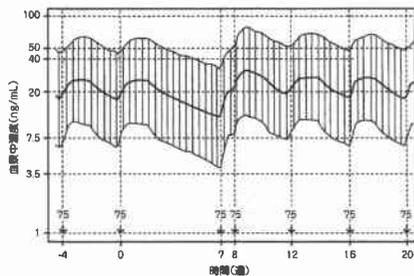
本剤を反復投与し血漿中パリエリドン濃度が定常状態に達しているときに、投与間隔が空いた後に投与した場合の血漿中パリエリドン濃度をシミュレーションした。

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、血漿中パリエリドン濃度は、数日の間、若干低値に推移した後、定常状態と同程度に到達すると推定された。



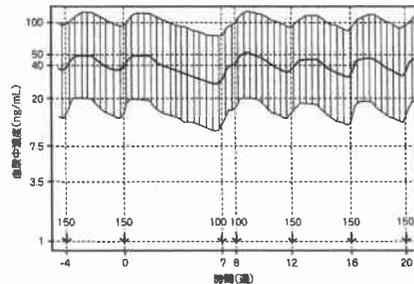
本剤をパリエリドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、同用量75mgを投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエリドン濃度(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

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週間隔で2回投与したとき、4週後の次回投与までに定常状態と同程度の血漿中パリエリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリエリドンとして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を投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエリドン濃度

(線：中央値、網掛け：90%予測区間)



本剤をパリエリドンとして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、パリエリドンとして100mgを投与し、その1週後(8週)に100mgを投与し、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エリドン濃度(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

臨床成績

1. 国際共同臨床試験¹⁾

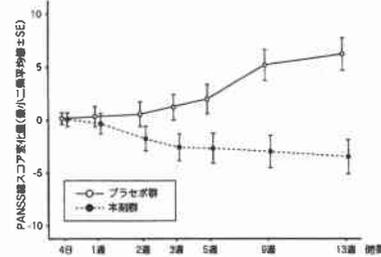
急性期症状を有する統合失調症患者(PANSS総スコアが60以上120以下)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤をパリエリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後5週及び9週後にパリエリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与し、13週後までのPANSS総スコアについて評価したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群-3.1±20.32、プラセボ群6.9±19.13で、群間差は-9.7であり、統計学的有意差が認められた($p < 0.0001$ 、共分散分析)。

最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	PANSS総スコア		変化量	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^N
プラセボ群	164	83.5±15.18	90.3±22.35	6.9±19.13	-
本剤群	159	85.7±14.57	82.4±23.52	-3.1±20.32	-9.7 [-14.0, -5.4]

平均値±標準偏差

a) 投与群及び実施国を因子、ベースラインのPANSS総スコアを共変量とした共分散分析



PANSS総スコアの平均変化量の経時推移(FAS-LOCF)

2. 国内長期投与試験¹⁾

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

PANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS, OC)

評価時期	例数	PANSS総スコア	変化量
ベースライン	198	81.1±13.89	-
5週	196	79.1±15.51	-2.0±10.52
13週	157	76.4±15.72	-5.5±11.95
25週	139	74.8±15.52	-7.1±12.41
37週	126	74.3±15.51	-8.2±13.19
49週	120	72.4±15.54	-10.7±12.37

平均値±標準偏差

薬効薬理

パリエリドンパルミチン酸エステルは、活性本体のパリエリドンに加水分解されて薬効を示す。

1. パリエリドンの薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{20), 21)}

ドパミンD₂受容体拮抗作用を有し、ラットで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行動等の行動変化を用意依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用^{20), 22), 23)}

セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー悪化作用^{21), 24)}

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

2. 作用機序

主としてドパミンD₂受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名：パリエリドンパルミチン酸エステル(JAN),

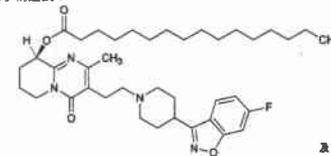
Paliperidone Palmitate(JAN)

化学名：(9R)-3-[2-(4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl) piperidin-1-yl)ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl palmitate

分子式：C₃₉H₅₇N₄O₄

分子量：664.89

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の粉末

溶解性：シクロロメタン 330mg/mL

(20℃) 酢酸エチル 2.8mg/mL

メタノール 0.35mg/mL

水 <0.01mg/mL

分配係数：logP>5(疎水性フラグメント定数より算出)

【包 装】

ゼリオン水懸濁注25mgシリンジ：25mg×1シリンジ

ゼリオン水懸濁注50mgシリンジ：50mg×1シリンジ

ゼリオン水懸濁注75mgシリンジ：75mg×1シリンジ

ゼリオン水懸濁注100mgシリンジ：100mg×1シリンジ

ゼリオン水懸濁注150mgシリンジ：150mg×1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) Allant, G. et al.: パリエリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料)
- 2) Hill, R. C. et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 20, 285, 2000
- 3) Verstraeten, A. et al.: リスベリドンのがん原性試験(社内資料)
- 4) Verstraeten, A. et al.: リスベリドンのがん原性試験(社内資料)
- 5) パリエリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討(社内資料)
- 6) パリエ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(社内資料)
- 7) パリエリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討(社内資料)
- 8) Boom, S. et al.: 腎臓機能低下者におけるパリエリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 9) Boom, S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol., Ther., 47, 606, 2009
- 10) Boom, S. et al.: 高齢者におけるパリエリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 11) Mannens, G. et al.: パリエリドンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 12) Marnett, R. N. V. S., et al.: パリエリドンパルミチン酸エステルの代謝の検討(社内資料)
- 13) Mannens, G. et al.: パリエリドンの代謝の検討(社内資料)
- 14) Bohets, H. et al.: パリエリドンの代謝薬理の検討(社内資料)
- 15) Kramer, M. et al.: パリエリドンの代謝及び排泄の検討(社内資料)
- 16) van de Vliet, L. et al.: パリエリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討(社内資料)
- 17) Boom, S. et al.: パリエリドン徐放錠とトリメプリアムの相互作用の検討(社内資料)
- 18) パリエリドンパルミチン酸エステルの臨床共同試験成績(社内資料)
- 19) パリエリドンパルミチン酸エステルの国内長期投与試験成績(社内資料)
- 20) Schotte, A. et al.: パリエリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用(社内資料)
- 21) Megens, A. A. H. P., et al.: パリエリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー悪化作用(社内資料)
- 22) Megens, A. A. H. P., et al.: パリエリドンの抗セロトニン作用(社内資料)
- 23) Megens, A. A. H. P., et al.: Drug development research, 33, 399, 1994
- 24) Leysen, J. E., et al.: J. Clin. Psychiatry, 55(suppl. 5), S, 1994

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

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

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

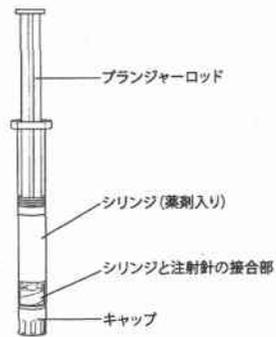
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

DN

janssen

【取扱い方法】

■ プレフィルドシリンジ



※本剤は1回使い切りである。

■ 操作手法

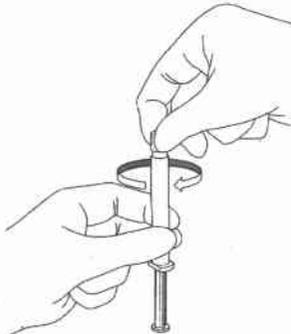
1 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを10秒以上十分振盪する。なお、振盪後5分以上経過した場合は、再度振盪する。



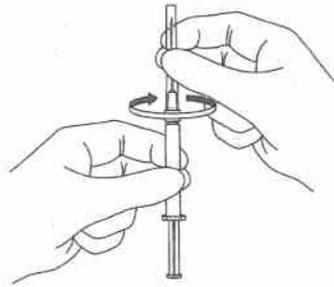
2 下記の表に従い、適切な注射針を選択する。

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

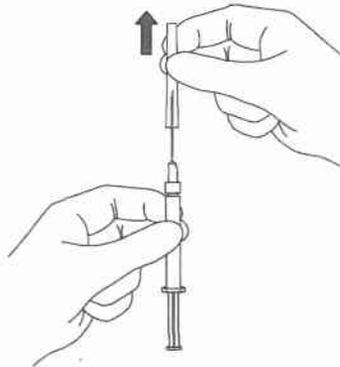
3 シリンジを上向きに持ち、キャップを時計回りに回して取り外す。



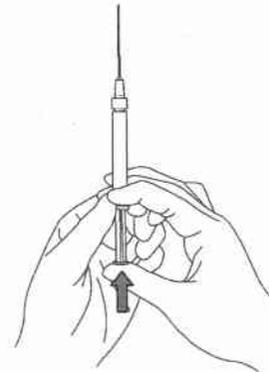
4 シリンジの接合部に注射針を時計回りに回して取り付ける。



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



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



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

8 注射完了後、注射針及びシリンジを安全に適切な方法で廃棄する。