

平成 26 年 4 月 17 日

【照会先】

医薬食品局 安全対策課

安全使用推進室長 広瀬 誠 (内線 2755)

課長補佐 清原 宏真 (内線 2752)

(直通電話) 03(3595)2435

(代表電話) 03(5253)1111

報道関係者 各位

統合失調症治療薬「ゼプリオン水懸筋注」に関する 安全性速報(ブルーレター)の発出について

厚生労働省は、本日、統合失調症治療薬「ゼプリオン水懸筋注」を使用中の患者で、本剤との因果関係は不明であるが、複数の死亡症例が報告されていることを踏まえ、適正な使用を徹底するため、製造販売業者（ヤンセンファーマ株式会社）に対し、添付文書の「使用上の注意」を改訂するとともに、「安全性速報（ブルーレター）」（別添 1）により医療関係者等に対して速やかに注意喚起を行うよう、指示しました（別添 2）。

「ゼプリオン水懸筋注」については、昨年 11 月 19 日の販売開始以降、今年 4 月 16 日までに 21 例の死亡症例が報告されていますが、現時点では、本剤と死亡との因果関係は不明です。

厚生労働省では、今年 4 月 4 日に、製造販売業者に対し、適正な使用を注意喚起するための医療機関への文書の配布を指示しました。また、本日開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において、更なる安全対策の必要性について検討した結果を踏まえ、適正な使用を徹底するため、添付文書の改訂と、「安全性速報（ブルーレター）」により、医療関係者等に注意喚起を行うこととしました。

この医療関係者等への注意喚起のポイントは、以下の 3 点です。

1. 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こと。
2. 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）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。
3. パリペリドン又は類薬であるリスペリドンでの治療経験がない場合は、まず、一定期間経口剤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すること。

「ゼプリオン水懸筋注」について

- 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
- 一 般 名：パリペリドンパルミチン酸エステル
- 製造販売業者：ヤンセンファーマ株式会社
- 効能・効果：統合失調症
- 製造販売承認日：平成 25 年 9 月 20 日
- 販 売 開 始 日：平成 25 年 11 月 19 日
- 推定使用患者数：約 10,900 人（平成 25 年 11 月 19 日～平成 26 年 4 月 16 日）
- 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り、統合失調症の症状を抑制する。
- 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、4 週間に 1 回の投与で効果が持続する。
- 2 週間に 1 回投与のリスペリドン持続性懸濁注射液（販売名：リスパダール コンスタ筋注用）は、本剤と活性本体（パリペリドン）が同一である。

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」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注意ください。

- **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。

■ ゼプリオン®水懸筋注と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、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	パリペリドン又はリスペ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	<u>死亡</u>	50代	女	リスペリドン持効性注射液・50mg	100mg	3	便秘	アリピプラゾール錠 クエチアピルフマル酸塩錠
2	肺塞栓 右室不全 横紋筋融解症 精神症状	50代	男	リスペ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	<u>死亡</u>	60代	男	リスペリドン持効性注射液・25mg	25mg	14	不明	クエチアピルフマル酸塩錠
4	<u>死亡</u>	50代	男	リスペ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	<u>急性心筋梗塞</u>	30代	男	リスペリドン内用液・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	<u>死亡</u> 動悸 呼吸困難 構語障害	50代	男	無	50mg	13	高血糖 喘息 背部痛	オランザピン錠
7	<u>低体温</u> ストレス骨折	40代	男	リスペリドン持効性注射液・25mg	50mg	42	高尿酸血症	リスペリドン錠
8	<u>死亡</u>	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	<u>心筋梗塞</u>	60代	女	リスペ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 クエチアピルフマル酸塩錠 レボメプロマジンマレイン酸塩錠
10	<u>窒息</u> 嘔吐 脳血管発作	50代	女	無	150mg	19	不眠 不穏 糖尿病	リスペリドン内用液
11	<u>死亡</u>	50代	男	リスペリドン錠・9mg、パリペリドン徐放錠・12mg（本剤投与後も継続）	150mg	43	高血圧 肥満 糖尿病 錐体外路症状	パリペリドン徐放錠 リスペリドン錠
12	<u>死亡</u>	40代	男	リスペリドン（剤形は不明）	150mg	77	誤嚥性肺炎	無
13	<u>多臓器不全</u> 肝機能異常	50代	女	無	150mg	107	肺炎 イレウス	無
14	<u>肺炎</u>	70代	男	リスペリドン内用液・2mg（頓服）	150mg	36	無	リスペリドン内用液 ハロペリドール注射液 ハロペリドール内用液 オランザピン錠

下線：死亡に至った事象

■ 症例概要

【症例 No. 12 死亡】

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 (誤嚥性肺炎)	150 mg (1回) 100 mg (1回) 50 mg (2回)	投与約1年前	糖尿病の現病歴や既往歴：なし。 この頃より誤嚥性肺炎を繰り返しており、誤嚥性肺炎悪化のため入院していた。身体的な状態は悪かった。 前薬はリスペリドンである。
			投与開始日	誤嚥性肺炎で他院から当院へ転院。 経口剤が飲めないため本剤 150 mg投与開始。
			投与7日後	本剤 100mg 投与。
			投与35日後	本剤 50mg 投与。
			投与36日後頃	血糖値異常発現。検査値不明。20%グルコースを投与。
			投与63日後	本剤 50mg 投与。 本剤導入後 EPS（錐体外路症候群）の発現なし。
			投与77日後 (発現日)	死亡。死因不明。 剖検：無 心電図：異常なし 腎機能、肝機能、心機能；異常なし 薬物依存：なし
併用薬：パルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム				

【症例 No. 13 多臓器不全、肝機能異常】

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：異常なし 剖検：無
併用薬：ピペラシリンナトリウム、パンテチン、ランソプラゾール、セフォチアム塩酸塩、漢方製剤				

■ 改訂内容（抜粋）

改訂後	改訂前
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>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、<u>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。</u></p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>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。</p>
<p>用法・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、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>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。</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リスペリドン持効性懸濁注射液 25 mg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 50 mg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。 </div>	<p>用法・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、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）。</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>	<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>

下線部：改訂箇所

【お問合せ先】

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）