

paliperidone, -palmitate  
パリペリドン, -パルミチン酸エステル  
抗精神病/D<sub>2</sub>・5-HT<sub>2A</sub>拮抗剤 117

基本電子添文 インヴェガ錠, ゼプリオン水懸筋注シリンジ, ゼプリオンTRI水懸筋注シリンジ2023年10月改訂

【製剤】 規格等: (製) (処方) 《インヴェガ錠3・6・9mg 2010.10.27承認》  
インヴェガ Invega 錠(徐放錠)3・6・9mg (ヤンセン)  
ゼプリオン Xepion 水懸筋注(シリンジ)25・50・75・100・150mg  
TRI水懸筋注(シリンジ)175・263・350・525mg (ヤンセン)

【組成】 パリペリドンとして  
〔錠剤(インヴェガ)〕: 1錠中3mg, 6mg, 9mg  
〔注射液(ゼプリオン)〕(プレフィルドシリンジ製剤): 1シリンジ(0.25mL, 0.5mL, 0.75mL, 1mL, 1.5mL), 1mL中100mg。pH: 6.5~7.5 浸透圧比: 約1  
〔注射液(ゼプリオンTRI)〕(プレフィルドシリンジ製剤): 1シリンジ(0.875mL, 1.315mL, 1.75mL, 2.625mL), 1mL中200mg。pH: 6.5~7.5 浸透圧比: 約2  
パリペリドンパルミチン酸エステル156mgはパリペリドン100mgに相当

【効能・効果】 〔錠剤, 注射(ゼプリオン)〕: 統合失調症  
〔注射(ゼプリオンTRI)〕: 統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限り)。効能関連注意: 投与開始に際しては, 他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され, 安全性・忍容性が確認された, 症状が安定している患者に投与する(用法関連注意⑨参照)

【用法・用量】 パリペリドンとして  
〔錠剤〕: 1日1回6mgを朝食後経口投与。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。用法関連注意 ①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, 1日用量として3mgから開始し, 1日用量は6mgを超えない(特定背景関連注意②③, 薬物動態⑥⑦参照) ②本剤はリスペリドンの活性代謝物であり, リスペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため, 本剤とリスペリドンを含有する経口製剤との併用は, 避ける ③投与量は必要最低限となるよう, 患者ごとに慎重に観察しながら調節する

〔注射(ゼプリオン)〕: 初回150mg, 1週後に2回目100mgを三角筋内に投与。その後は4週に1回, 75mgを三角筋又は臀部筋内に投与。なお, 患者の症状及び忍容性に応じて, 25mgから150mgの範囲で適宜増減するが, 増量は1回あたり50mgを超えない。用法関連注意 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 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, 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, 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, 25mgから100mgの範囲で適宜増減するが, 増量は1回あたり25mgを超えない(特定背景関連注意②③⑦⑧, 薬物動態⑥⑦⑧参照) 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。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。次の投与方法で, 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⑥⑧参照) ④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 ⑤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 ⑥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(薬物動態⑥⑦⑧参照) ⑦本剤は持効性製剤であることから, 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(重要な基本的注意⑩, 薬物

動態⑨参照)  
〔注射(ゼプリオンTRI)〕: パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上継続して投与され, 適切な治療が行われた患者に対し, 最終投与の4週間後から切り替えて使用する。パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を, 12週間に1回, 三角筋又は臀部筋に筋注。用法関連注意 ①次の投与量で, パリペリドン4週間隔筋注製剤から切り替えて投与する。パリペリドン4週間隔筋注製剤により適切に治療され, 切替え前のパリペリドン4週間隔筋注製剤の少なくとも最後の2回が同用量である患者に投与する。なお, パリペリドン4週間隔筋注製剤25mgからの切替えが可能な本剤の用量はないため, パリペリドン4週間隔筋注製剤25mgを投与している患者では本剤を投与しない(効能関連注意参照)

| パリペリドン4週間隔筋注製剤 | 本剤    |
|----------------|-------|
| 25mg           | なし    |
| 50mg           | 175mg |
| 75mg           | 263mg |
| 100mg          | 350mg |
| 150mg          | 525mg |

②軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)への投与量は, 350mgを超えない(特定背景関連注意②③, 薬物動態⑥⑦⑧参照) ③本剤からパリペリドン4週間隔筋注製剤へ切替えの際は次の投与量に従って, 本剤の最終投与の12週後に投与を開始する

| 本剤    | パリペリドン4週間隔筋注製剤 |
|-------|----------------|
| 175mg | 50mg           |
| 263mg | 75mg           |
| 350mg | 100mg          |
| 525mg | 150mg          |

④即時の用量調節は困難であることから, 投与中に症状の悪化が認められた場合や減量が必要となった場合は, 次のように対応し, 本剤で用量調節を行わない(重要な基本的注意⑩, 薬物動態⑨参照) ⑤投与中に症状の悪化が認められた場合は, 患者の状態を十分観察し, 抗精神病薬の追加が必要となった場合は, 本剤の中止を検討する。本剤の再開は, 本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い, パリペリドン4週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行う。なお, 主活性代謝物はパリペリドンであるため, リスペリドン若しくはパリペリドン製剤を投与する場合には, 過量投与にならないよう, 本剤の薬物動態を考慮して投与時期, 投与量に十分注意し, 患者の状態を十分観察する ⑥本剤の減量が必要となった場合は, 中止を検討する。再開は, 本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い, パリペリドン4週間隔筋注製剤により適切に治療された場合に行う ⑦持効性製剤であることから, 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(重要な基本的注意⑩, 薬物動態⑨参照) ⑧12週間隔以外の投与間隔で投与した場合の有効性及び安全性は確立していないことから, 用法及び用量を遵守して投与する。やむを得ず投与間隔が空いた場合に, 本剤又はパリペリドン4週間隔筋注製剤を再開する場合には, 本剤最終投与からの経過期間に基づき次の投与方法を参考にする ⑨経過期間が4ヵ月未満であった場合は, 再開すると同用量の本剤を投与する ⑩経過期間が4ヵ月以上9ヵ月以下の場合は, パリペリドン4週間隔筋注製剤を用いて再開する。ただし, 初回投与時と同じ用量で再開すると血中濃度が高くなるおそれがあることから, 過量投与にならないよう, 本剤の薬物動態を考慮してパリペリドン4週間隔筋注製剤を用いて次の投与方法で再開する

| 本剤<br>最終投与時 | パリペリドン4週間隔筋注<br>製剤(三角筋内投与)再開後 | 本剤<br>再開8日目から4週間後 |
|-------------|-------------------------------|-------------------|
| 175mg       | 1日目50mg, 8日目50mg              | 175mg             |
| 263mg       | 1日目75mg, 8日目75mg              | 263mg             |
| 350mg       | 1日目100mg, 8日目100mg            | 350mg             |
| 525mg       | 1日目100mg, 8日目100mg            | 525mg             |

⑪経過期間が9ヵ月超の場合は, パリペリドン4週間隔筋注製剤を用いて初回投与時と同じ用量で再開する

【禁忌】 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] ③④〔錠剤〕アドレナリンを投与中の患者(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)(相互作用<sup>①</sup>参照) ①〔注射〕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(相互作用<sup>①</sup>参照) ②③〔錠剤〕本剤の成分及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者 ④〔注射〕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 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)(特定背景関連注意<sup>②④</sup>、〔錠剤〕薬物動態<sup>②④</sup>、〔注射〕薬物動態<sup>②④</sup>参照)

【重要な基本的注意】①③〔注射(ゼプリオン)〕持続性製剤は、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。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、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(用法関連注意<sup>⑤</sup>、副作用、過量投与参照) ①〔注射(ゼプリオンTRI)〕持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いない。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がなく、中止後も長期間血中濃度が持続するため、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(用法関連注意<sup>⑤⑥</sup>、副作用、過量投与、薬物動態<sup>①</sup>参照) ②〔注射(ゼプリオン)〕増量が必要な場合には、本剤が持続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 ③〔注射(ゼプリオン)〕症状の急激な悪化等により軽口抗精神病薬等を併用する場合は、漫然と併用しない ④投与初期、再投与時、増量時に $\alpha$ -交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧が現れることがあるので、低血圧が現れた場合は、〔錠剤、注射(ゼプリオン)〕減量等、適切な処置を行う(〔錠剤〕副作用参照) ⑤眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起きているので、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 ⑥興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行う ⑦本剤により、高血糖や糖尿病の悪化が現れ、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、投与中は、口渴、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(重要な基本的注意<sup>⑨</sup>、特定背景関連注意<sup>①②</sup>、重大な副作用<sup>①</sup>参照) ⑧低血糖が現れることがあるので、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(重要な基本的注意<sup>⑨</sup>、重大な副作用<sup>①</sup>参照) ⑨投与に際し、あらかじめ前記<sup>⑦</sup>及び<sup>⑧</sup>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(口渴、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、このような症状が現れた場合には、〔錠剤〕直ちに中断し、)医師の診察を受けるよう指導する(重要な基本的注意<sup>⑦⑨</sup>、特定背景関連注意<sup>①②</sup>、重大な副作用<sup>①②</sup>参照) ⑩〔ゼプリオンTRI〕投与間隔は12週間と長いことから、投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察する。特に投与開始後早期においては、これまでの受診頻度も踏まえた上で、よく慎重に患者の状態を観察する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ①心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者：一過性の血圧低下が現れることがある ②不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者：QTが延長する可能性がある 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(重大な副作用<sup>①</sup>参照) 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 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 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(重要な基本的注意<sup>⑨⑩</sup>、重大な副作用<sup>①</sup>参照) 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くなる(重大な副作用<sup>①</sup>参照) 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(重大な副作用<sup>①</sup>参照) ①〔錠剤〕高度な消化管狭窄のある患者：本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、他のOROS製剤の投与により、まれに閉塞症状が報告されている(適用上の注意<sup>①⑥</sup>参照) ②腎機能障害患者 ③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。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(禁忌<sup>⑤</sup>、〔錠剤〕薬物動態<sup>②④</sup>参照) ④軽度の腎機能障害患者 ⑦〔錠剤、注射(ゼプリオン)〕本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(〔錠剤〕用法関連注意<sup>①</sup>、薬物動態<sup>②④</sup>、〔注射(ゼプリオン)〕用法関連注意<sup>②</sup>、薬物動態<sup>②④⑦</sup>参照) ⑧〔注射(ゼプリオンTRI)〕クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満の患者への投与量は、パリペリドンとして350mgを超えない。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(用法関連注意<sup>⑥</sup>、薬物動態<sup>②④⑦</sup>参照) ⑨肝機能障害患者：肝障害を悪化させるおそれがある(重大な副作用<sup>①</sup>参照) ④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。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現れたとの報告がある ⑤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。ヒトで乳汁移行が認められている ⑥小児等 ①〔錠剤〕12歳未満の小児等とした臨床試験は実施していない ②〔注射〕小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者 ④〔錠剤〕1日量として3mgから開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。また、腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがある(用法関連注意<sup>①</sup>、薬物動態<sup>②④</sup>参照) ⑤〔注射〕患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある(薬物動態<sup>②④</sup>、〔ゼプリオン〕用法関連注意<sup>②</sup>参照)

#### 【相互作用】①併用禁忌

| 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)(禁忌 <sup>⑤</sup> 参照) | 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 $\alpha$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により $\beta$ -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される |
| 〔注射〕クロザピン(クロザリル)(禁忌 <sup>⑤⑥</sup> 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、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しない | 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

| 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 | 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(〔錠剤〕薬物動態 <sup>②④</sup> 、〔注射〕薬物動態 <sup>②④</sup> 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                      |
| 〔錠剤〕バルプロ酸(薬物動態 <sup>⑦⑩</sup> 参照)                           | 本剤の血中濃度が上昇することがある               | 機序不明                                             |
| QT延長を起こすことが知られている薬剤                                        | 〔錠剤、注射(ゼプリオン)〕QT延長が現れるおそれがある    | QT延長作用が増強するおそれがある                                |



|                                |                                                           |                                                                                                                      |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | 〔注射(ゼプリオンTRI)〕QT延長が現れるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き併用は避ける |                                                                                                                      |
| アドレナリン含有歯科麻酔剤<br>・リドカイン・アドレナリン | 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 $\alpha_1$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により $\beta$ -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある |

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う(錠剤) 重要な基本的注意②,〔注射〕重要な基本的注意③参照

①**重大な副作用** ②**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、発汗等が現れ、それに引き続き発熱がみられる場合は、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。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(特定背景関連注意①②③参照) ③**遅発性ジスキネジア**(〔錠剤、注射(ゼプリオン)〕頻度不明,〔注射(ゼプリオンTRI)〕0.2%):長期投与により、口周部等の不随意運動が現れ、中止後も持続することがある ④**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、腸管麻痺が現れた場合には、中止するなど適切な処置を行う。なお、本剤は動物実験(イス)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 ⑤**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)が現れることがある ⑥**肝機能障害**(〔錠剤〕4.2%,〔注射(ゼプリオン)〕1.8%,〔注射(ゼプリオンTRI)〕0.6%),**黄疸**(頻度不明):AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがある(特定背景関連注意③参照) ⑦**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現れることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ⑧**不整脈**(〔錠剤〕0.6%):不整脈(〔注射(ゼプリオン)〕0.2%),心房細動(〔注射(ゼプリオン)〕0.2%,〔注射(ゼプリオンTRI)〕頻度不明)、心室性期外収縮(〔注射(ゼプリオン)〕0.6%,〔注射(ゼプリオンTRI)〕0.4%)等が現れることがある ⑨**脳血管障害**(頻度不明) ⑩**高血糖**(〔錠剤〕1.3%,〔注射(ゼプリオン)〕0.4%,〔注射(ゼプリオンTRI)〕0.2%),**糖尿病性ケトアシドーシス**,**糖尿病性昏睡**(頻度不明):高血糖や糖尿病の悪化が現れ、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、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、中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行う(重要な基本的注意⑦⑧,特定背景関連注意①②参照) ⑪**低血糖**(〔錠剤〕0.3%,〔注射〕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、中止し適切な処置を行う(重要な基本的注意⑧⑨参照) ⑫**無顆粒球症**(頻度不明),**白血球減少**(〔錠剤〕0.3%,〔注射(ゼプリオン)〕頻度不明,〔注射(ゼプリオンTRI)〕0.4%) ⑬**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、中止するなど適切な処置を行う(特定背景関連注意①②参照) ⑭**持続勃起症**(頻度不明): $\alpha$ -交感神経遮断作用に基づく持続勃起症が現れることがある ⑮〔注射〕**アナフィラキシー**(頻度不明):異常が認められた場合には中止する。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

②その他の副作用 ③〔錠剤〕

|                 | 5%以上              | 1~5%                                                    | 1%未満                                                                                     | 頻度不明                                         |
|-----------------|-------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 感染症及び寄生虫症       |                   | 鼻咽頭炎                                                    | 咽頭炎、鼻炎、肺炎、膈感染、皮膚真菌感染、白癬感染                                                                | 気道感染                                         |
| 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、血小板数増加、好酸球数増加、好塩基球数増加                            | 貧血、脾腫、ヘモグロビン減少、血中鉄減少、ヘマトクリット減少、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           |                   |                                                         | 季節性アレルギー                                                                                 | アナフィラキシー反応、過敏症                               |
| 内分泌障害           | 血中プロラクチン増加(35.3%) | 高プロラクチン血症                                               |                                                                                          |                                              |
| 代謝及び栄養障害        | トリグリセリド増加         | 多飲症、過食、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加                             | 電解質失調、食欲亢進、食欲不振、食欲減退、高脂血症、高コレステロール血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、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 | 糖尿病                                          |
| 精神障害            | 統合失調症の悪化、不眠症      |                                                         | 精神症状、セルフケア障害、不安、激越、初期不眠症、睡眠障害、自傷行動、自殺企図、攻撃性、幻覚、抑うつ症状、落ち着きのなさ、リビド減退                       | 悪夢、幻聴、妄想、自殺念慮、自殺既遂、被害妄想、身体妄想、睡眠時遊行症          |
| 神経系障害           | 錐体外路障害            | アカシジア、頭痛、パーキンソンズム、振戦、ジストニー、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジー、感覚鈍麻 | 運動緩慢、パーキンソン歩行、鎮静、構音障害、構語障害、痙攣、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、失神、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害(舌の麻痺等)、頭部動揺 |
| 眼障害             |                   | 注視麻痺                                                    | 眼部不快感、眼精疲労、結膜炎                                                                           | 眼球回転運動、霧視                                    |
| 耳及び迷路障害         |                   |                                                         | 回転性めまい、耳鳴、耳痛、耳管障害                                                                        |                                              |
| 心臓障害            |                   | 頻脈、心電図QT補正間隔延長                                          | 徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸、心拍数増加、心電図QT延長、心電図異常                                                      | 房室ブロック、洞性不整脈、左房ブロック、右房ブロック、上室性期外収縮           |
| 血管障害            |                   | 高血圧                                                     |                                                                                          | 起立性低血圧、虚血、低血圧                                |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害    |                   |                                                         | 誤嚥、嚥下性肺炎、間質性肺炎患                                                                          | 咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽、鼻出血                              |

#### 4 ハリヘ

|               |            |                                                       |                                                                          |                              |
|---------------|------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 胃腸障害          | 便秘         | 下痢, 嘔吐, 胃不快感, 上腹部痛, 流涎過多                              | 腹痛, 悪心, 下腹部痛, 胃炎, 逆流性食道炎, 胃腸障害, 胃潰瘍, 痔核, 腸管虚血, う歯, 歯痛, 歯肉炎, 口唇炎, 口内炎, 舌痛 | 口内乾燥, 鼓腸, 舌腫脹, 嚥下障害, 腹部不快感   |
| 肝胆道系障害        |            | Al-P増加, ALT増加, AST増加, $\gamma$ -GTP増加, 肝機能検査異常, LDH増加 | 脂肪肝, 血中ビリルビン増加                                                           |                              |
| 皮膚及び皮下組織障害    |            | 湿疹, 癬痒症                                               | 皮膚炎, 脂漏性皮膚炎, 皮膚乾燥, 顔面感覚鈍麻, 発疹, 皮膚剥脱, 瘡瘍, 紅色汗疹, 寝汗, 逆むけ, 全身性尋麻疹, 血管浮腫     |                              |
| 筋骨格系及び結合組織障害  |            | 筋骨格硬直                                                 | 背部痛, 四肢痛, 関節痛, 関節周囲炎, 椎間板突出, 筋痛                                          | 筋痙攣, 筋固縮, 筋骨格痛, 筋拘縮, 斜頸, 頸部痛 |
| 腎及び尿路障害       |            | 排尿困難, 蛋白尿, 尿潜血                                        | 尿閉                                                                       | 尿失禁, 神経因性膀胱, 頻尿              |
| 生殖系及び乳房障害     |            |                                                       | 無月経, 不規則月経, 月経困難症, 乳房痛, 乳汁漏出症, 射精障害, 前立腺炎                                | 女性化乳房, 勃起不全, 乳房分泌, 性機能不全     |
| 全身障害及び投与局所様態  |            | 口渇, 倦怠感, 発熱                                           | 易刺激性, 胸部不快感, 不快感, 末梢性浮腫, 低体温, 薬剤離脱症候群, 体温上昇, 体温低下                        | 無力症, 疲労, 浮腫                  |
| 臨床検査          | 体重増加, CK増加 | 血圧上昇, 体重減少, 血中尿酸増加, 尿糖陽性                              | 血圧低下, 血中尿酸減少, 血中クレアチニン増加, グリコヘモグロビン増加, 尿中ウロビリリン陽性                        |                              |
| 傷害, 中毒及び処置合併症 |            |                                                       | 転倒                                                                       |                              |

#### ⑤〔注射(ゼプリオン)〕

|                  | 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, 腔感染, 皮膚真菌感染, 白黴感染                                |
| 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 |

|               |                  |                        |                                                                            |                                                                                        |
|---------------|------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 免疫系障害         |                  |                        | 過敏症                                                                        | 数増加<br>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, 糖尿不病, 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, 落着きのなさ, 身体妄想          | 悪夢, 睡眠障害, リビドー減退, セルブケア障害, 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, パーキンソンズム, 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, 間質性肺炎患                                                                 |
| 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, う歯, 口内炎, 舌痛                     |
| 肝胆道系障害        |                  | ALT増加, $\gamma$ -GTP増加 | 血中ビリルビン増加, Al-P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, 痒痒症, 湿疹, 瘰癧, 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, 全身性尋麻疹 |  |                                                                    | 被害妄想, 身体妄想, 悪夢, リビドー減退, セルフケア障害, 自傷行動, 自殺企図, 睡眠時遊行症                                                                  |
| 筋骨格系及び結合組織障害     |                        |                                                                                  | 筋固縮, 筋骨格痛, 四肢痛, 背部痛, 頸部痛, 筋骨格硬直                                                                  | 関節痛, 筋痙縮, 関節周囲炎, 椎間板突出, 筋痛, 筋拘縮, 斜頸                    |  |                                                                    | ジストニー, 痙攣, 浮動性めまい, 感覚鈍麻, 鎮静, 構語障害, 構音障害, 頭部動揺, 失神, てんかん, 健忘, 精神的機能障害, 末梢性ニューロパシー, 大発作痙攣, 嗜眠, 運動過多, 後弓反張, 会話障害(舌の麻痺等) |
| 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                                 |  | 霧視                                                                 | 眼球回転運動, 結膜炎, 注視麻痺, 眼部不快感, 眼精疲労                                                                                       |
| 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                                                           | 注射部位痒痒感, 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                                                  | 口渴, 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    |  | 徐脈, 上室性期外収縮, 右脚ブロック, 動悸, 洞性不整脈, 房室ブロック, 左脚ブロック, 心電図QT補正間隔延長, 心拍数増加 |                                                                                                                      |
| 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, 尿中ウロビリリン陽性                 |  | 高血圧                                                                | 起立性低血圧, 低血圧, 虚血                                                                                                      |
| 傷害, 中毒及び処置合併症    |                        |                                                                                  |                                                                                                  | 転倒                                                     |  | 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                                                                                |
| ⑨ [注射(ゼプリオンTRI)] |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
|                  | 1%以上                   | 1%未満                                                                             | 頻度不明                                                                                             |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 感染症及び寄生虫症        |                        |                                                                                  | 鼻咽頭炎, 気道感染, 肺炎, 咽頭炎, 鼻炎, 膣感染, 皮膚真菌感染, 白癬感染                                                       |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 良性, 悪性及び詳細不明の新生物 |                        |                                                                                  | 脂肪腫                                                                                              |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 血液及びリンパ系障害       |                        | 血小板減少症                                                                           | 白血球数増加, 好酸球数増加, ヘモグロビン減少, 貧血, ヘマトクリット減少, 脾腫, 血小板数増加, 好塩基球数増加, 血中鉄減少, 好中球百分率増加, 好酸球百分率増加, リンパ球数増加 |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 免疫系障害            |                        |                                                                                  | 過敏症, 季節性アレルギー                                                                                    |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 内分泌障害            |                        | 高プロラクチン血症                                                                        |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 代謝及び栄養障害         |                        | 血中ブドウ糖増加, 血中インスリン増加, 食欲亢進, 血中コレステロール増加, トリグリセリド増加, インスリンCペプチド増加, 食欲減退, 糖尿病, 高脂血症 | 多飲症, 低ナトリウム血症, 食欲不振, 過食, 電解質失調, 高コレステロール血症, 低蛋白血症, 総蛋白減少, 血中電解質異常                                |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 精神障害             | 不安, 統合失調症の悪化           | 落ち着きのなさ, 攻撃性, うつ病, 幻覚, 睡眠障害, 自殺念慮                                                | 不眠症, 精神症状, 幻聴, 妄想, 激越, 自殺既遂, 抑うつ気分, 初期不眠症,                                                       |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 神経系障害            | アカシジア, 振戦              |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | 運動緩慢, ジスキネジア, パーキンソニズム, 傾眠, 体位性めまい, 錐体外路障害, 頭痛, 筋緊張亢進, パーキンソン歩行    |                                                                                                                      |
| 眼障害              |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 耳及び迷路障害          |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 心臓障害             |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | 心電図異常, 頻脈, 心電図QT延長, 洞性徐脈, 洞性頻脈                                     |                                                                                                                      |
| 血管障害             |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |
| 胃腸障害             |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | 流涎過多, 便秘, 下痢, 嚥下障害, 悪心                                             | 嘔吐, 腹部不快感, 上腹部痛, 口内乾燥, 腹痛, 胃炎, 歯肉炎, 歯痛, 鼓腸, 舌腫脹, 口唇炎, 胃不快感, 下腹部痛, 逆流性食道炎, 胃腸障害, 胃潰瘍, 痔核, 腸管虚血, う歯, 口内炎, 舌痛           |
| 肝胆道系障害           | ALT増加                  |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | AST増加, 肝機能検査異常, LDH増加, $\gamma$ -GTP増加                             | 血中ビリルビン増加, Al-P増加, 脂肪肝                                                                                               |
| 皮膚及び皮下組織障害       |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | 痒痒症                                                                | 発疹, 湿疹, 瘰癧, 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, 全身性尋麻疹                                             |
| 筋骨格系及び結合組織障害     | 筋固縮                    |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | 四肢痛, 筋骨格硬直                                                         | 筋骨格痛, 背部痛, 頸部痛, 関節痛, 筋痙縮, 関節周囲炎, 椎間板突出, 筋痛, 筋拘縮, 斜頸                                                                  |
| 腎及び尿路障害          |                        |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    | 尿潜血, 排尿困難, 神経因性膀胱, 頻尿, 尿失禁, 尿閉, 蛋白尿                                                                                  |
| 生殖系及び乳房障害        | 無月経, 不規則月経             |                                                                                  |                                                                                                  |                                                        |  | 月経障害, 乳汁漏出症, 月経遅延, 乳房痛, 女性化乳房, 乳房分泌, 月経困難症, 勃起不全                   | 射精障害, 性機能不全, 前立腺炎                                                                                                    |
| 全身障害及び投与局所様態     | 注射部位硬結, 注射部位疼痛, 注射部位腫脹 | 注射部位紅斑, 疲労, 無力症, 注射部位痒痒感, 易刺激性, 末梢性浮腫                                            |                                                                                                  |                                                        |  |                                                                    |                                                                                                                      |



|              |           |            |                                                          |
|--------------|-----------|------------|----------------------------------------------------------|
|              |           |            | 腫、浮腫、口渴、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、不快感                        |
| 臨床検査         | 体重増加、体重減少 | 血中クレアチニン増加 | CK増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加、血中尿酸増加、血中尿酸減少、尿中ウロビリゲン陽性 |
| 傷害、中毒及び処置合併症 |           |            | 転倒                                                       |

【過量投与】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、経口パリエリドンの過量投与でトルサード・ド・ボアン、心室細動の報告もある（〔注射〕重要な基本的注意①参照）②処置 ③〔錠剤〕過量投与患者の治療に際しては、パリエリドンが長期間かけて放出されることを考慮し、患者が回復するまで十分観察する ④〔注射〕処置に際しては、本剤が特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（重要な基本的注意①参照）【適用上の注意】①〔錠剤〕③薬剤交付時の注意 ⑦徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりしないよう指導する。また、開封後は時間を置かず必ず飲み物と一緒に服用するよう指導する ④製剤残渣：本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明する ⑤薬剤投与時の注意：徐放性製剤であるため、分割して投与しない ⑥薬剤服用時の注意：本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタルX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認する（特定背景関連注意⑩参照）②〔注射〕③薬剤調整時の注意 ⑦使用にあたっては、取扱方法を熟読する ③(1)〔ゼプリオン〕他の注射液と混合又は希釈して使用しない。投与直前に十分振とうし、確実に懸濁させる (2)〔ゼプリオンTRI〕他の注射液と混合又は希釈して使用しない ④〔ゼプリオンTRI〕シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振とうし、確実に懸濁させた後、5分以内に投与する。なお、5分以上経過した場合は、再度振とうする。適切な血中濃度が得られないおそれがある ⑤薬剤投与時の注意 ⑦三角筋又は臀部筋内のみに投与し、他の筋内、皮下に投与しない。また、静脈内には絶対に投与しない ⑧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 ⑨注射部位に疼痛、硬結をみることがある 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ③パリエリドン4週間隔筋注製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている ④外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある ⑤α-アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与した患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導する ⑥非臨床試験に基づく情報 ⑧動物試験（イス）で嘔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 ⑤⑦〔錠剤〕パリエリドンはリスパリドンの主活性代謝物であり、リスパリドンでげっ歯類（マウス、ラット）に臨床常用量の4.7～75倍（0.63～10mg/kg/日）を18～25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 ④〔注射〕パリエリドン4週間隔筋注製剤10、30及び60mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24ヵ月間筋注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、パリエリドンはリスパリドンの主活性代謝物であり、リスパリドンを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 【取扱い上の注意】〔錠剤〕①浸透圧による薬物放出制御システムを利用した製剤であり、吸湿により薬物放出挙動が影響を受ける可能性があるため、服用直前までPTPシートから取り出さない（PTPシートから取り出し一包化調剤することは避ける）②小児の手の届かない所に保管する 【保存等】室温保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】〔注射（ゼプリオンTRI）〕医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

〔錠剤〕：【薬物動態】①血中濃度：健康成人での薬物動態 ③3及び6mgを単回経口投与時の血漿中濃度は内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかに上昇し、約24時間後にC<sub>max</sub>を示し、20～23時間のt<sub>1/2</sub>で消失。血漿中濃度推移は添付文書参照 ③3mgを1日1回7日間反復経口投与時、投与開始5日までは定常状態に達した。反復投与7日目のAUC<sub>∞</sub>と単回経口投与時のAUC<sub>∞</sub>とは差がなかったことから、反復投与による薬物動態への影響がないことを示唆

| 投与方法                                | 3mg単回投与         | 6mg単回投与         | 3mg反復投与 <sup>※1</sup>        |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 6.60±2.19       | 13.8±8.22       | 11.8±3.95                    |
| t <sub>max</sub> <sup>※2</sup> (hr) | 24.0 (9.0～27.2) | 24.0 (6.0～24.1) | 12.0 (2.0～24.0)              |
| AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)         | 241±84.2        | 565±368 (22例)   | 230±78.2 (AUC <sub>r</sub> ) |
| t <sub>1/2</sub> (hr)               | 19.6±3.5 (24例)  | 22.9±6.5        | 25.4±3.5                     |

23例。<sup>※1</sup>：反復経口投与7日目。<sup>※2</sup>：中央値（範囲）

④外国人に単回経口投与時、3、6、9及び12mgの範囲で用量比例性が示された。絶対的生物学的利用率は約28%で、吸収率も同程度 ②吸収 食事による影響：健康成人に3mgを空腹時及び食後に単回経口投与時、空腹時投与と比較して食後投与ではC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>がそれぞれ36%及び37%増加。なお、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>に食事の影響は認められなかった ③分布 ヒト血漿蛋白結合率：73.2%（*in vitro*、平衡透析法、50～250ng/mL） ④代謝：ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験成績より、肝での代謝率は低いと推定。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 ⑤排泄：日本人及び白人健康成人に3及び6mgを単回経口投与後48時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約99%。なお、健康成人に<sup>14</sup>C-標識体1mg経口液剤を単回投与後7日までに約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄。また、尿中排泄された未変化体は投与量の約59%（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑦腎機能障害による影響：種々の程度の腎機能障害患者に3mgを単回経口投与時、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>が増加、t<sub>1/2</sub>が延長、CL<sub>R</sub>が低下、尿中排泄率が減少。なお、t<sub>max</sub>に差は認められなかった（禁忌<sup>※</sup>、用法関連注意<sup>⑩</sup>、特定背景関連注意<sup>⑩⑪⑫</sup>参照）

| 腎機能 <sup>※1</sup>           | 正常<br>(12例)         | 軽度障害<br>(11例)       | 中等度障害<br>(12例)          | 重度障害<br>(10例)       |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL)    | 2.63±1.61           | 4.29±2.39           | 6.65±5.46               | 5.55±2.81           |
| t <sub>max</sub> (hr)       | 20.5<br>(12.0～26.0) | 24.0<br>(12.0～26.0) | 24.0<br>(12.0～28.0)     | 24.0<br>(16.0～26.0) |
| AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL) | 114±74.0            | 169±83.1            | 416±444                 | 429±247             |
| t <sub>1/2</sub> (hr)       | 23.2±7.8            | 23.6±4.9            | 40.2±18.3               | 51.0±15.4           |
| CL/F (mL/分)                 | 561±225             | 433±400             | 271±253                 | 217±261             |
| CL <sub>R</sub> (mL/分)      | 70.5±26.8           | 49.2±16.8           | 21.9±11.9 <sup>※2</sup> | 12.9±9.64           |

t<sub>max</sub>は中央値（範囲）。<sup>※1</sup>：クレアチニンクリアランスを腎機能の指標とした軽度（50mL/分以上80mL/分未満）、中等度（30mL/分以上50mL/分未満）及び重度（10mL/分以上30mL/分未満）の腎機能障害患者。<sup>※2</sup>：11例 ⑧肝機能障害による影響：中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）に1mg（液剤）を単回経口投与時、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較してC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>はそれぞれ35%及び27%低下したが、非結合型濃度は同程度。なお、重度の肝機能障害患者での検討はなされていない ⑨高齢者での薬物動態：健康成人及び健康高齢者を対象に、3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与時、健康成人と比較して、健康高齢者ではC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>がそれぞれ9～20%及び24～34%増加し、t<sub>1/2</sub>は27～58%延長（特定背景関連注意<sup>⑩</sup>参照） ⑩薬物相互作用（外国人データ） ⑪カルバマゼピン：統合失調症又は双極Ⅰ型障害患者64例にCYP3A4及びP-糖蛋白誘導作用を有するカルバマゼピン（400mg/日反復投与）と本剤（6mg/日反復投与）を21日間併用時、本剤のC<sub>max</sub>、ss及びAUC<sub>∞</sub>はそれぞれ37.5%及び36.6%減少（相互作用<sup>⑩</sup>参照） ⑫パロキセチン：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)と本剤(3mg単回投与)を併用時、本剤のAUC<sub>∞</sub>は16.48%増加 ⑤パルプロ酸：健康成人男性24例にパルプロ酸(徐放性製剤として1,000mg/日反復投与)と本剤(12mg単回投与)を併用時、本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>はそれぞれ51.5%及び51.8%増加。また、統合失調症、双極Ⅰ型障害又は統合失調感情障害患者17例にパルプロ酸(徐放性製剤として500～2,000mg/日反復投与)と本剤(12mg反復投与)を併用時、パルプロ酸の薬物動態に併用の影響は認められなかった(相互作用<sup>②</sup>参照) ⑥トリメトプリム：健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム(400mg/日反復投与)と本剤(6mg単回投与)を併用時、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 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験 ②統合失調症患者272例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、6mg、1日1回の固定用量で6週間投与時、最終評価時(LOCF)でのPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS, LOCF)は次表のとおりであり(PANSS総スコアの平均変化量の経時推移は添付文書参照)、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、共分散分析)

|                                               | プラセボ群<br>(138例) | 本剤群<br>(134例)                        | オランザピン群<br>(46例) |
|-----------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------|
| PANSS総スコア<br>ベースライン                           | 91.0±11.2       | 92.0±12.9                            | 94.1±12.6        |
| PANSS総スコア<br>最終評価時                            | 94.8±22.4       | 83.0±20.4                            | 84.2±20.1        |
| ベースラインから<br>の変化量                              | 3.8±18.9        | -9.1±18.4                            | -9.9±16.8        |
| プラセボ群との<br>対比較 <sup>*</sup> ：群間差<br>[95%信頼区間] | —               | -12.7<br>[-17.2, -8.3]<br>p値：<0.0001 | —                |

<sup>\*</sup>：投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析 ③安全性評価対象例134例中96例(71.6%)に副作用が認められた。その主なものは、統合失調症22例(16.4%)、不眠症14例(10.4%)、便秘11例(8.2%)、錐体外路障害9例(6.7%)、血中トリグリセリド増加7例(5.2%) ④国内第Ⅲ相試験(長期投与試験) ⑤先行試験から継続又は新たに組み入れられた統合失調症患者228例を対象とした長期投与試験で、3、6、9及び12mg/日を可変用量で1日1回経口投与時の最終評価時(OC)でのPANSS総スコア及びベースラインからの変化量(FAS, OC)は次表のとおりであり、改善効果が持続

| 評価時期(例数)     | PANSS総スコア | 変化量        |
|--------------|-----------|------------|
| ベースライン(228例) | 83.6±19.9 | —          |
| 12週時(165例)   | 72.2±19.7 | -9.5±15.4  |
| 24週時(152例)   | 71.3±19.8 | -11.0±16.1 |
| 48週時(121例)   | 68.6±19.5 | -13.7±16.4 |

③安全性評価対象例228例中206例(90.4%)に副作用が認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加94例(41.2%)、統合失調症54例(23.7%)、体重増加43例(18.9%)、錐体外路障害38例(16.7%)、便秘20例(8.8%) 【薬効薬理】 ①作用機序：主としてドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によると考えられる ②薬理作用 ③抗ドパミン作用：ドパミンD<sub>2</sub>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同行動等の行動変化を用量依存的に抑制 ④抗セロトニン作用：セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン及び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 ⑤カタレプシー惹起作用：ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスパリドンと同等。また、ラットの中脳辺縁系(側坐核)でのドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度。なお、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用が線条体でのドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある

【注射】：【薬物動態】(パリエリドンとして) ①血中濃度：筋注されたパリエリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリエリドンに加水分解後、全身循環に移行し、組織へ分布。なお、統合失調症患者に単回及び反復筋注時のパリエリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満(用法関連注意<sup>②③</sup>)、〔ゼプリオンTRI〕重要な基本的注意<sup>①②</sup>参照) ④単回投与 ⑦〔ゼプリオン〕(1)統合失調症患者に25、50及び150mg臀部筋内に単回投与時の血漿中濃度は緩やかに上昇し、投与11～18日後にC<sub>max</sub>に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後126日でも定量可能。血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

| 投与量           | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*</sup><br>(day) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(day) |
|---------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 25mg<br>(8例)  | 3.68±2.26                   | 16.0<br>(4.0-25.0)                     | 5,713±2,829                   | 47.2±46.8                 |
| 50mg<br>(8例)  | 7.94±6.64                   | 11.0<br>(4.0-42.2)                     | 9,198±4,764                   | 44.7±21.6                 |
| 150mg<br>(9例) | 17.2±9.95                   | 18.0<br>(4.0-28.0)                     | 20,861±9,960                  | 49.7±22.6                 |

<sup>\*</sup>：中央値(範囲)

(2)統合失調症患者に25～150mg三角筋内に単回投与時の血漿中パリエリドンのC<sub>max</sub>は、臀部筋内投与時と比べ、平均で28%高値。AUC<sub>∞</sub>は用量に比例して増加したが<sup>②</sup>、75mg以上でC<sub>max</sub>の増加は用量より低かった。t<sub>1/2</sub>は25～49日の範囲(外国人データ)

《三角筋内投与》

| 投与量            | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(day) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng・h/mL)   | t <sub>1/2</sub><br>(day) |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 25mg<br>(22例)  | 5.88±2.31                   | 13.0<br>(4.0-35.0)                      | 6,074±1,942 <sup>*2</sup>       | 25.5±10.2 <sup>*2</sup>   |
| 50mg<br>(23例)  | 10.4±6.23                   | 13.0<br>(4.0-48.0)                      | 11,800±4,579 <sup>*3</sup>      | 33.3±16.6 <sup>*3</sup>   |
| 100mg<br>(22例) | 13.4±7.82                   | 12.5<br>(4.0-56.0)                      | 20,069±7,778 <sup>*4</sup>      | 45.7±16.1 <sup>*4</sup>   |
| 150mg<br>(21例) | 29.2±11.8                   | 14.0<br>(4.1-48.0)                      | 36,883±<br>11,095 <sup>*3</sup> | 38.0±10.6 <sup>*3</sup>   |

《臀部筋内投与》

| 投与量            | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(day) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(day) |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 25mg<br>(21例)  | 4.89±2.10                   | 16.0<br>(4.0-55.2)                      | 5,308±1,850 <sup>*5</sup>     | 27.1±15.1 <sup>*5</sup>   |
| 50mg<br>(24例)  | 7.82±3.28                   | 13.4<br>(6.0-41.0)                      | 10,556±2,039 <sup>*5</sup>    | 34.1±14.3 <sup>*5</sup>   |
| 100mg<br>(25例) | 12.6±7.04                   | 14.1<br>(6.0-62.0)                      | 19,674±8,478 <sup>*3</sup>    | 40.6±10.4 <sup>*3</sup>   |
| 150mg<br>(21例) | 17.9±9.52                   | 17.0<br>(4.0-75.9)                      | 30,415±9,287 <sup>*4</sup>    | 47.5±19.8 <sup>*4</sup>   |

<sup>\*1</sup>：中央値(範囲)。<sup>\*2</sup>：20例。<sup>\*3</sup>：18例。<sup>\*4</sup>：16例。<sup>\*5</sup>：19例

④〔ゼプリオンTRI〕(1)統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に175及び525mgを三角筋内に、並びに350及び525mgを臀部筋内に単回投与時の血漿中パリエリドン濃度は緩やかに上昇し、投与23～31日後にC<sub>max</sub>に達した後、緩やかに低下し、175mgを三角筋内に投与した場合を除き最終測定時の投与後544日においても定量可能

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

<sup>\*</sup>：中央値(範囲)

(2)統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に三角筋(175、300、450及び525mg)又は臀部筋(75、150、350、450及び525mg)内に単回投与時の血漿中パリエリドンのAUC<sub>∞</sub>及びC<sub>max</sub>は用量に比例して増加。投与量を350mgに補正したAUC<sub>∞</sub>は三角筋内投与時と臀部筋内投与時とで同程度で、C<sub>max</sub>は三角筋内投与時で27%高値(外国人データ) ⑤反復投与 ⑦〔ゼプリオン〕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回三角筋又は臀部筋内に投与時、2回目以降のトラフ値及び最終投与後4週で血漿中濃度は同程度 ④〔ゼプリオンTRI〕統合失調症患者にパリエリドン4週間隔筋注製剤を17週投与後、本剤(175、263、350及び525mg)に切り替えて12週間隔で反復投与時の血漿中濃度は、対応する用量のパリエリドン4週間隔筋注製剤(50、75、100及び150mg)を反復投与時と同程度 ⑤分布：〔錠剤〕の薬物動態参照 ⑥代謝 ⑦パリエリドンパルミチン酸エステル：主にセリンエステラーゼにより、パリエリドンに加水分解 ⑧パリエリドン：ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験成績より、肝での代謝は低いと推定 ⑨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 ⑩排泄(外国人、経口製剤での成績)：健康成人に<sup>14</sup>C-パリエリドン1mg経口液剤を単回投与



後7日までに約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄。また、尿中に排泄された未変化体は約59% ⑤特定の背景を有する患者 ⑥腎機能障害による影響(外国人データ) ⑦〔ゼプリオン〕1,795例の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、構築された血漿中濃度推移に関するモデルで、CL/Fの共変量としてクレアチニンクリアランス( $CL_{cr}$ )を同定。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<sub>0-∞</sub>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(禁忌<sup>※</sup>、用法関連注意<sup>※</sup>、特定背景関連注意<sup>※⑥⑦</sup>参照) ⑧〔ゼプリオンTRI〕651例の外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量として $CL_{cr}$ を同定。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14%低下し、AUC<sub>0-∞</sub>が16%増加すると推定(禁忌<sup>※</sup>、用法関連注意<sup>※</sup>、特定背景関連注意<sup>※⑥⑦</sup>参照) ⑨外国人での徐放錠の成績: 種々の程度の腎機能障害患者に徐放錠3mgを単回経口投与時、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた ⑩肝機能障害による影響(外国人での経口バリペリドン製剤の成績): [錠剤]の薬物動態参照 ⑪高齢者における薬物動態(外国人での徐放錠の成績): [錠剤]の薬物動態参照 ⑫薬物相互作用(外国人での徐放錠の成績): [錠剤]の薬物動態参照 ⑬〔ゼプリオン〕その他 ⑭母集団薬物動態解析結果に基づきリスパリドン持続性懸濁注射液投与時との曝露量の比較: 1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、リスパ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時の血漿中有効成分濃度\*推移について検討。リスパ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50又は100mg、4週間後反復投与時、血漿中有効成分濃度\*は同程度に維持されると推定(有効成分の血漿中濃度推移は添付文書参照)。なお、リスパ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(用法関連注意<sup>※</sup>参照)。\*: リスパリドン持続性懸濁注射液投与時はリスパリドン及びバリペリドンの血漿中濃度の合算、本剤投与時は血漿中バリペリドン濃度 ⑮母集団薬物動態解析結果に基づき、投与間隔が空いた場合の投与再開に関する探索的検討: 1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中濃度推移に関するモデルを用いて、投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的な検討を行った。なお、次に記載された投与方法で投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない(用法関連注意<sup>※</sup>参照) ⑯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時の血漿中濃度をシミュレーションした (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を投与時、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濃度が得られると推定(添付文書の図参照) (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を投与時、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濃度が得られると推定(添付文書の図参照) (3)本剤を初回150mg投与後、7週時の推定血漿中濃度の中央値は7.5ng/mL未満。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150mgを投与し、その1週後に3回目100mgを投与時、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濃度が得られると推定(添付文書の図参照) ⑰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濃度が定常状態到達時に、投与間隔が空いた後に投与した場合の血漿中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週間隔で投与時、血漿中濃度は、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(添付文書の図参照) (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回投与時、4週後の次回投与までに定常状態と同程度の血漿中濃度が得られると推定(添付文書の図参照) 【臨床成績】(バリペリドンとして) 有効性及び安全性に関する試験 ①〔ゼプリオン〕 ②国際共同第Ⅲ相試験 ③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で、初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その5週後及び9週後に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、最終評価時(LOCF)でのPANSS総スコアのベースラインか

らの変化量(FAS, LOCF)は次表のとおり(経時推移は添付文書参照)であり、統計学的な有意差が認められた

|              | プラセボ群(164例) | 本剤群(159例)     |
|--------------|-------------|---------------|
| PANSS総スコア    |             |               |
| ベースライン       | 83.5±15.18  | 85.7±14.57    |
| 最終評価時        | 90.3±22.35  | 82.4±23.52    |
| ベースラインからの変化量 | 6.9±19.13   | -3.1±20.32    |
| プラセボ群との比較*   |             |               |
| 最小二乗平均値の群間差  | -           | -9.7          |
| [95%信頼区間]    | -           | [-14.0, -5.4] |
| P値           | -           | <0.0001       |

\*: 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

④安全性評価対象例159例中103例(64.8%)に副作用が認められた。その主なものは、注射部位疼痛19例(11.9%)、錐体外路障害14例(8.8%)、不眠症17例(10.7%)、精神症状10例(6.3%)、アカシジア8例(5.0%) ⑤国内第Ⅲ相試験(長期投与試験) ⑥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で、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、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時、各評価時(OC)でのPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS, OC)は、次表のとおりで、改善効果が持続

| 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 |

④安全性評価対象例201例中140例(69.7%)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63例(31.3%)、注射部位疼痛29例(14.4%)、注射部位硬結24例(11.9%)、アカシジア15例(7.5%)、体重増加14例(7.0%) ⑤〔ゼプリオンTRI〕国際共同第Ⅲ相試験: バリペリドン4週間隔筋注製剤で症状が安定した成人(18~70歳)の統合失調症患者を対象とした国際共同実薬対照二重盲検比較試験で、本剤のバリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性を検証。17週間の非盲検期には、バリペリドン4週間隔筋注製剤を、初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後50, 75, 100又は150mgを4週に1回三角筋又は臀部筋内に3回投与(バリペリドン4週間隔筋注製剤の合計投与回数は5回)。3及び4回目は用量の変更が可能とされたが、5回目には4回目と同用量を投与。続く48週間の二重盲検期には本剤を12週に1回(投与予定日の前後1週間以内での投与を許容)、又はバリペリドン4週間隔筋注製剤を4週に1回、三角筋若しくは臀部筋内に投与。二重盲検期の用量は、本剤群では5回目のバリペリドン4週間隔筋注製剤の投与量の3.5倍量(バリペリドンとして175, 263, 350又は525mg)とし、バリペリドン4週間隔筋注製剤群では、5回目の投与量と同用量とした ⑥二重盲検期終了時の統合失調症症状の非再発率\*〔本剤群(458例)91.2%、バリペリドン4週間隔筋注製剤群(490例)90.0%〕の群間差(本剤群-バリペリドン4週間隔筋注製剤群、95%信頼区間)は1.2%(-2.7%, 5.1%)と推定され、95%信頼区間の下限(-2.7%)が事前に規定した非劣性マージン-15%を上回ったため、本剤のバリペリドン4週間隔筋注製剤に対する非劣性が検証された。統合失調症症状再発までの期間のカプラン・マイヤー曲線(二重盲検期)は添付文書参照、at risk数は時期別(本剤群、4週間隔筋注製剤群の順)、0日(458, 490)、28日(454, 483)、56日(441, 470)、84日(425, 454)、112日(419, 442)、140日(406, 432)、168日(394, 416)、196日(386, 405)、224日(372, 397)、252日(368, 384)、280日(361, 376)、308日(353, 367)、336日(244, 223)。\*: カプラン・マイヤー法で推定した48週(336日)後の非再発率 ⑦安全性評価対象例504例(日本人52例を含む)中210例(41.7%)に副作用が認められた。その主なものは、体重増加91例(18.1%)、アカシジア20例(4.0%)、注射部位硬結14例(2.8%)、注射部位疼痛11例(2.2%)、不安9例(1.8%)、振戦9例(1.8%) 【薬効薬理】 ①作用機序: [錠剤]の薬効薬理参照 ②薬理作用: バリペリドンパルミチン酸エステルは、活性本体のバリペリドンに加水分解されて薬効を示す ③抗ドパミン作用、④抗セロトニン作用、⑤カテプシン惹起作用: [錠剤]の薬効薬理参照 (性状) バリペリドン(JAN)は白色~黄色の粉末。20℃における溶解性はメタノール2.1mg/mL、エタノール0.76mg/mL、ジエチルエーテル0.07mg/mL、水0.03mg/mL



バリベリドンパルミチン酸エステル(JAN)は白色の粉末。20℃における溶解性はジクロロメタン330mg/mL, 酢酸エチル2.8mg/mL, メタノール0.35mg/mL, 水<0.01mg/mL

(備考) 再審査期間中(ゼブリオンTRI水懸筋注2020年9月25日から4年)