

持効性抗精神病剤

劇薬
処方せん医薬品*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XEPLION® Aqueous Suspension for IM Injection
パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液

*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	22500AMX01791000	22500AMX01792000	22500AMX01793000	22500AMX01794000	22500AMX01795000
薬価収載	2013年11月				
販売開始	2013年11月				
国際誕生	2009年 7月				

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 3) 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]
- 4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)[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	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
成分・含量(1シリンジ中)					
成分・含量(1シリンジ中)	39mg (25mg)	78mg (50mg)	117mg (75mg)	156mg (100mg)	234mg (150mg)
薬液量(mL)	0.25	0.5	0.75	1	1.5
添加物(1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
クエン酸水和物	1.25	2.5	3.75	5	7.5
無水リン酸一水素ナトリウム	1.25	2.5	3.75	5	7.5
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.625	1.25	1.875	2.5	3.75
水酸化ナトリウム	0.71	1.42	2.13	2.84	4.26
色・性状	白色の懸濁液				
pH	6.5～7.5				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				

【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依りて、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》

- 1) 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。
- 2) 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血中濃度が得られないおそれがある。]

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

- 3) 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依りて、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)。]
- ※ 4) 症状の急激な悪化等により経口抗精神病薬等を併用する場合は、漫然と併用しないこと。
- 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)。
- 6) 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)。
- 7) 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)

- 1) 心・血管系疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれることがある。]
- 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。]
- 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(Syndrome malin)が起りやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]
- 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) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 7) 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]
- 8) 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)。]
- 9) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
- 10) 小児[「小児等への投与」の項参照]
- 11) 薬物過敏症の患者
- 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群が起りやすい。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照]
- 2) 過去に経口バ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、経口バ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。
- 3) 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。
- 4) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく**起立性低血圧**があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
- 5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない**よう注意すること。
- 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こと。
- 7) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 8) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

- 9) 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]
- 10) 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、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、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル	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(バルビツール誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン ¹⁾	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%)、アカシジア27例(5.5%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)^{※1)}: 無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(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。
- (2) 遅発性ジスキネジア(頻度不明)^{※1)}: 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

- (3) **麻痺性イレウス(頻度不明)^{注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もので注意すること。
- (4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)^{注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) **肝機能障害(1.8%)、黄疸(頻度不明)^{注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)^{注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)^{注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、糖尿病性昏睡(頻度不明)^{注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、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
- (10) **低血糖(頻度不明)^{注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、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[「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)^{注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)^{注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、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (13) **持続勃起症(頻度不明)^{注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 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注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 ^{注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、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加
精神障害	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自殺既遂、抑うつ気分、幻覚、初期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図
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、パーキンソンニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、シスキネジア、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齲歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害		ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、Al-P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、さ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、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
腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿	
生殖系及び乳房障害			不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性機能不全、勃起不全	女性化乳房、乳房分泌、乳房痛、前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛、注射部位硬結	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒感、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	口渇、無力症、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、易刺激性、不快感、末梢性浮腫
臨床検査	体重増加、体重減少		CK(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、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性
傷害、中毒及び処置合併症				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、並びにパリペリドン徐放錠で認められ、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・用量に関する使用上の注意〕、「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のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関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、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊

張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

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²⁾。]

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、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、経口パリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

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・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。

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に投与すること。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、同一部位への反復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。
 - 3) α_1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、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。
 - 5) 本剤を10、30及び60mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに2ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では10mg/kg/月以上で、雄では30mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを0.63、2.5及び10mg/kg/日でマウスに18ヵ月間、ラットに25ヵ月間経口投与したががん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている^{3)、4)}。

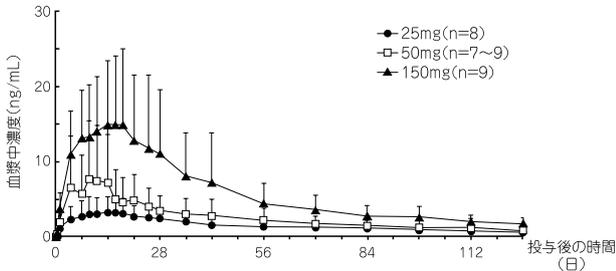
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

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

1) 単回投与⁵⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25、50及び150mg臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、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日においても定量可能であった。



統合失調症患者の臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移(平均値+S.D.)

統合失調症患者の臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ (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)⁶⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして25~150mg三角筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンのC_{max}は、臀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。

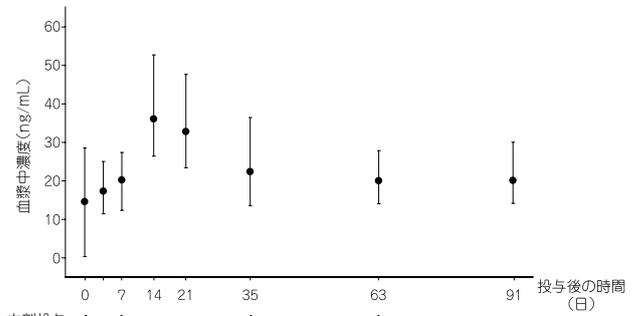
統合失調症患者の三角筋又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ(平均値±S.D.)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	AUC _∞ (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 ^{b)}
50mg (n=23)	10.4±6.23	13.0 (4.0-48.0)	11800±4579 ^{c)}	33.3±16.6 ^{c)}
100mg (n=22)	13.4±7.82	12.5 (4.0-56.0)	20069±7778 ^{d)}	45.7±16.1 ^{d)}
150mg (n=21)	29.2±11.8	14.0 (4.1-48.0)	36883±11095 ^{e)}	38.0±10.6 ^{e)}
臀部筋内投与				
25mg (n=21)	4.89±2.10	16.0 (4.0-55.2)	5308±1850 ^{e)}	27.1±15.1 ^{e)}
50mg (n=24)	7.82±3.28	13.4 (6.0-41.0)	10556±2039 ^{e)}	34.1±14.3 ^{e)}
100mg (n=25)	12.6±7.04	14.1 (6.0-62.0)	19674±8478 ^{e)}	40.6±10.4 ^{e)}
150mg (n=24)	17.9±9.52	17.0 (4.0-75.9)	30415±9287 ^{e)}	47.5±19.8 ^{e)}

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ペリドンとして初回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回三角筋又は臀部筋内に投与したとき、2回目以降のトラフ値及び最終投与後4週で血漿中パリペリドン濃度は同程度であった⁷⁾。



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したときの血漿中パリペリドン濃度(中央値±四分位範囲)

注) 本剤投与と間隔における血漿中パリペ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ペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量として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_τ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。〔慎重投与〕の項参照

(外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)⁸⁾

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた。

4) 肝機能障害による影響⁹⁾(外国人における経口パリペリドン製剤の成績)

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)にパリペリドン1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較してC_{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¹⁰⁾(外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)

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

2. 分布¹¹⁾

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

3. 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル: 主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される¹²⁾。
パリペリドン: 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ペリドン製剤での成績)¹⁵⁾

健康成人に¹⁴C-パリペリドン1mg経口液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、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ペ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Ⅰ型障害患者64例にCYP3A4及びp-糖たん白誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリペリドンのC_{max,ss}及びAUC_τはそれぞれ37.5%及び36.6%減少した。

<パロキセチン>¹⁶⁾

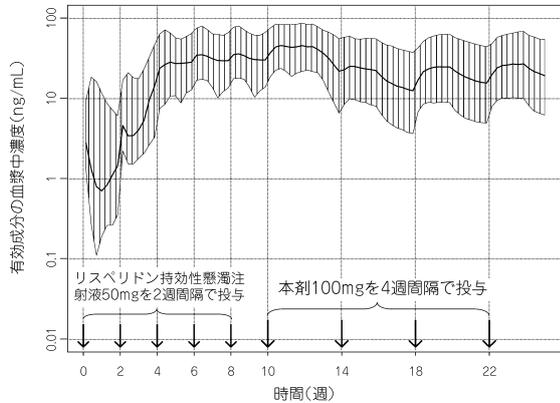
健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(3mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンのAUC_∞は16.48%増加した。

<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)とパリペリドン徐放錠(6mg単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

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液投与時との曝露量の比較

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^(注)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^(注)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100mg、4週間隔で反復投与したときの血漿中有効成分濃度^(注)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探索的検討

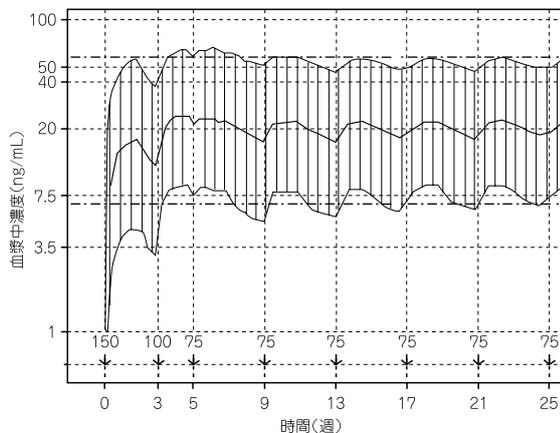
1795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリエリドン濃度推移に関するモデルを用いて、本剤の投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的な検討を行った。

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。

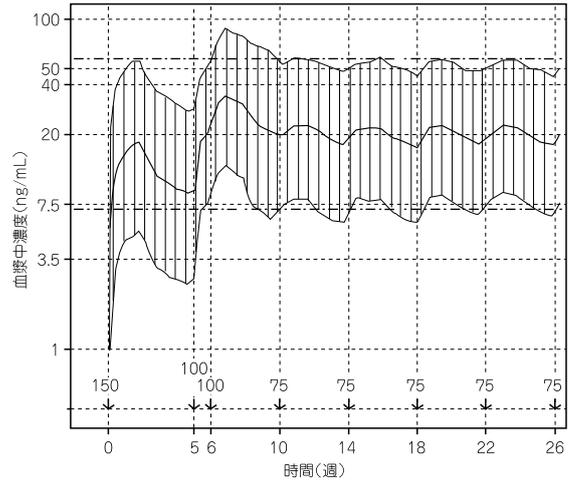
①初回投与後、4週未満(本シミュレーションでは3週)に2回目パリエリドンとして100mgを投与し、5週に3回目75mgを投与したとき、2回目の投与時期に関係なく、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリエリドン濃度が得られると推定された。



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3週に2回目100mg、5週に3回目75mgを投与し、その後4週間隔で75mgを投与したときの推定血漿中パリエリドン濃度

(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)

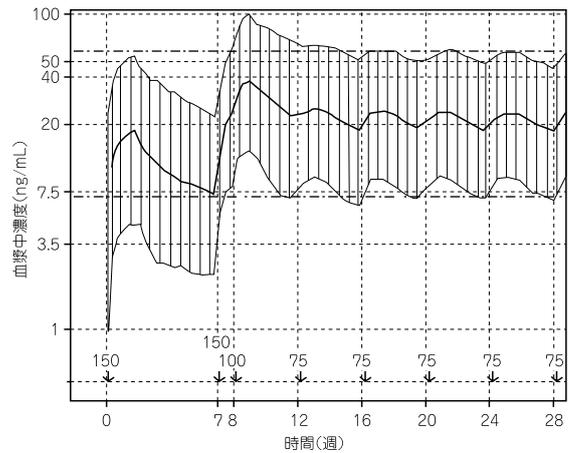
②初回投与後、4~7週(本シミュレーションでは5週)に2回目パリエリドンとして100mgを、その1週後に3回目100mgを投与したとき、4回目投与までに75mg反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリエリドン濃度が得られると推定された。



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7.5ng/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。



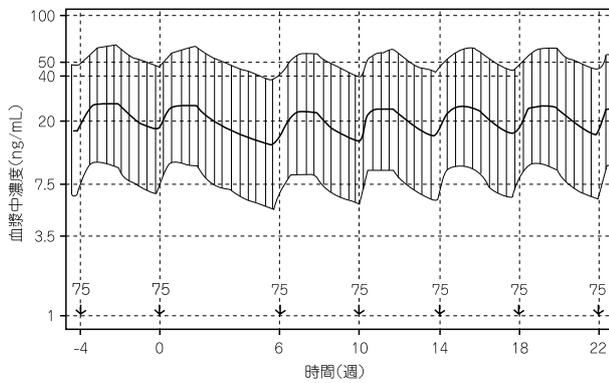
本剤をパリエリドンとして150mgを初回/Day1に三角筋内投与し、初回投与後7週に2回目150mg、その1週後に100mgを投与し、その後4週間隔で75mgを投与したときの推定血漿中パリエリドン濃度

(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

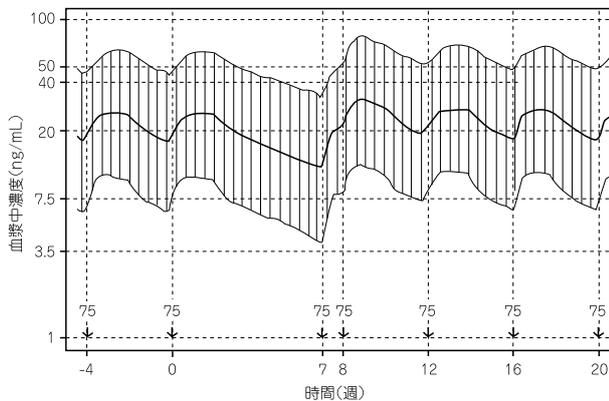
本剤を反復投与し血漿中パリエリドン濃度が定常状態に達しているときに、投与間隔が空いた後に投与した場合の血漿中パリエリドン濃度をシミュレーションした。

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、数週の間、若干低値に推移した後、定常状態と同程度に到達すると推定された。



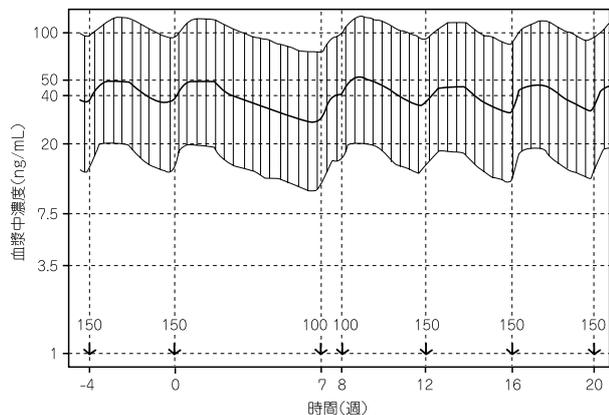
本剤をパリエピドンとして75mg反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、同用量75mgを投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエピドン濃度(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

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ピドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリエピドンとして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ピドン濃度

(線：中央値、網掛け：90%予測区間)



本剤をパリエピドンとして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、パリエピドンとして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ピドン濃度

(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¹⁸⁾

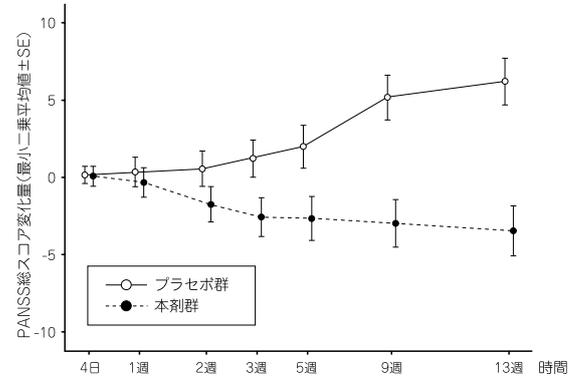
急性期症状を有する統合失調症患者(PANSS総スコアが60以上120以下)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤をパリエピドンとして初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内に投与し、その後5週後及び9週後にパリエピドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与し、13週後までのPANSS総スコアについて評価したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群-3.1±20.32、プラセボ群6.9±19.13で、群間差は-9.7であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、共分散分析)。

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 ^{①)} 最小二乗平均値の群間差 (95%信頼区間)	P値
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]	<0.0001

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¹⁹⁾

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、本剤をパリエピドンとして初回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、パリエピドンとして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】

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

1. パリエピドンの薬理作用

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同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

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) カタレプシー惹起作用^{21)、24)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスパ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、錐体外路症状との関連が深いと考えら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であった。なお、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

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知見】

一般名：パリエピドンパルミチン酸エステル(JAN)、

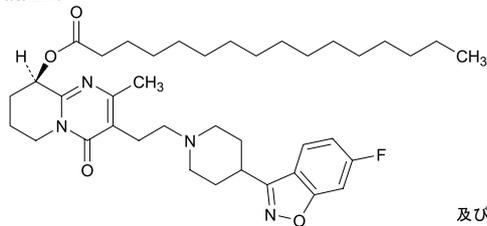
Paliperidone Palmitate(JAN)

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

分子式：C₃₉H₅₇FN₄O₄

分子量：664.89

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：ジクロロメタン 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】

ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ : 25mg×1シリンジ
ゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ : 50mg×1シリンジ
ゼプリオン水懸筋注75mgシリンジ : 75mg×1シリンジ
ゼプリオン水懸筋注100mgシリンジ : 100mg×1シリンジ
ゼプリオン水懸筋注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) Allan, G., et al.: パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料)
- 2) Hill, R. C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 3) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 4) Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
- 5) パリペ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) パリペリドンパルミチン酸エステルの外国人における薬物動態の検討(社内資料)
- 7) パリペ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.: 腎機能障害被験者におけるパリペ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ペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 11) Mannens, G., et al.: パリペリドンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 12) Mamidi, R. N. V. S., et al.: パリペ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.: パリペリドンの代謝の検討(社内資料)
- 14) Bohets, H., et al.: パリペリドンの代謝酵素の検討(社内資料)
- 15) Kramer, M., et al.: パリペリドンの代謝及び排泄の検討(社内資料)
- 16) van de Vliet, I., et al.: パリペ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.: パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討(社内資料)
- 18) パリペリドンパルミチン酸エステルの国際共同試験成績(社内資料)
- 19) パリペ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.: パリペ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.: パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用(社内資料)
- 22) Megens, A. A. H. P., et al.: パリペ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), 5, 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も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

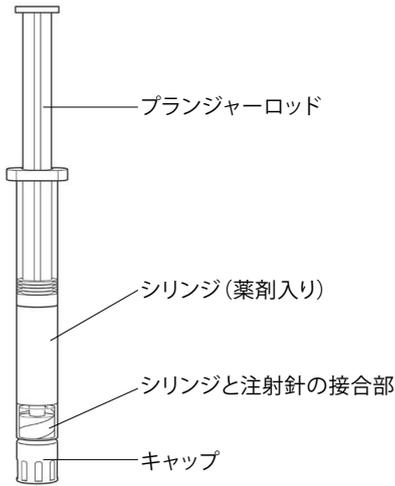
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

DN

janssen

【取扱い方法】

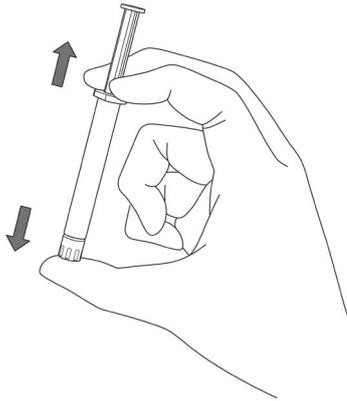
プレフィルドシリンジ



※本剤は1回使い切りである。

操作方法

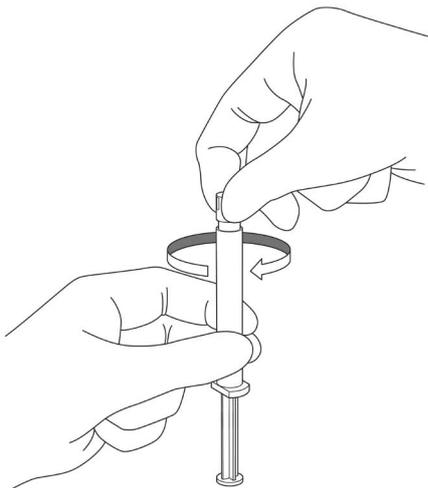
- 1 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを10秒以上十分振盪する。なお、振盪後5分以上経過した場合は、再度振盪する。



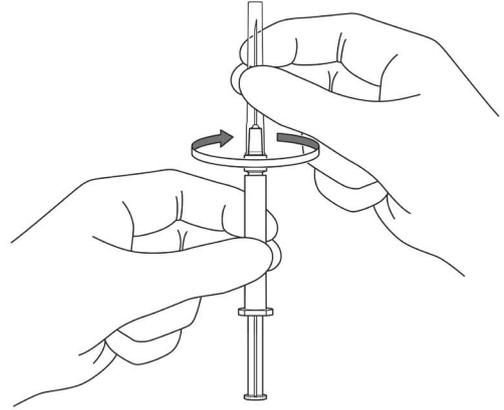
- 2 下記の表に従い、適切な注射針を選択する。

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)

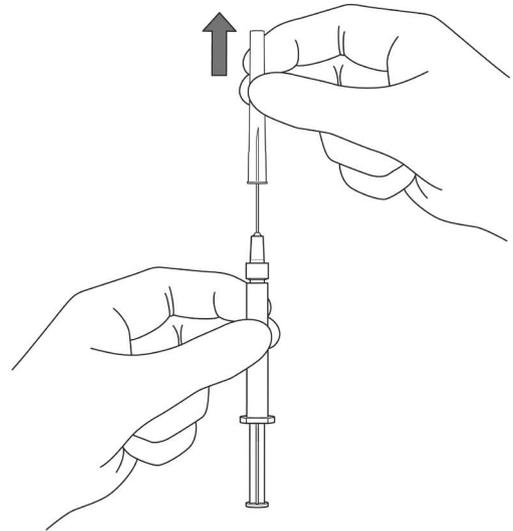
- 3 シリンジを上向きに持ち、キャップを時計回りに回して取り外す。



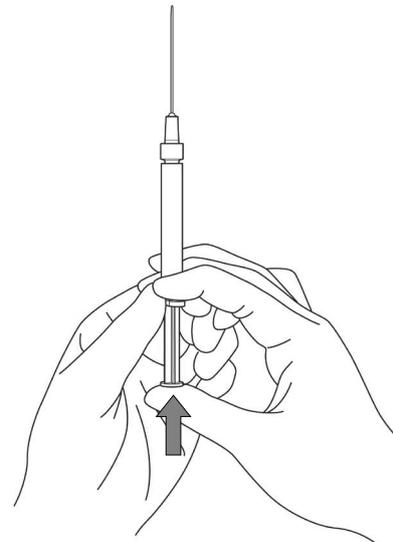
- 4 シリンジの接合部に注射針を時計回りに回して取り付ける。



- 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入し、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。