

1

ゼプリオン水懸筋注シリンジの 使用中の死亡症例について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	パリペリドンパルミチン酸エステル	ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ，同水懸筋注50mgシリンジ，同水懸筋注75mgシリンジ，同水懸筋注100mgシリンジ，同水懸筋注150mgシリンジ（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	精神神経用剤	
効能・効果	統合失調症	

1. はじめに

ゼプリオン水懸筋注シリンジ（以下「本剤」という。）は，パリペリドンパルミチン酸エステルを有効成分とする筋肉内注射用製剤であり，月1回の投与間隔とすることが可能となるよう設計された製剤です。パリペリドンパルミチン酸エステルは，投与部位で主にセリンエステラーゼにより活性本体パリペリドンに加水分解されて循環血中に移行し，薬効を示します。本剤は，平成21年7月に米国で，平成23年3月に欧州で，また，アジアでは中国，韓国，シンガポール，タイなどで承認され，国内においては平成25年9月20日に「統合失調症」の効能・効果で承認されました。

平成25年11月19日の販売開始時より，市販直後調査が実施されていますが，平成26年4月16日までの約5ヶ月間に，21例の死亡が報告されました（製造販売業者が推定した使用患者数：約10,900人）。これら報告された死亡症例の死因に関する情報は不足しており，本剤の使用と死亡との因果関係については不明であるものの，同年4月17日に開催された平成26年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）において，専門領域の医師を含めて審議された結果，本剤の更なる適正使用の徹底を図ることが必要と判断され，同日付けで製造販売業者に対して使用上の注意の改訂および安全性速報（ブルーレター）の配布を指示しましたので，以下にその内容等について紹介します。

2. 経緯

平成25年11月19日の販売開始後から，製造販売業者は，市販直後調査を実施していましたが，本剤との因果関係が不明であるものの死亡症例が報告されたことから，平成26年2月に本剤の市販直後調査の中間報告として，医療機関に対して2例の死亡症例が集積した旨の情報提供と適正使用の実施を依頼す

る文書を配布しています。

さらに突然死を含む死亡症例が集積したことから、同年3月に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の指導の下、製造販売業者は、医療機関に対して、当時報告されていた7例の死亡症例について情報提供を行い、本剤の適正使用及び副作用等の速やかな報告を依頼する文書を配布するとともに、添付文書の「その他の注意」欄に記載の「類薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている」の「類薬」を「本剤」に変更する自主改訂を行いました。

その後、同年4月4日までに、本剤使用中の死亡症例が17例となったことを踏まえ、PMDA及び厚生労働省は、本剤と死亡との因果関係が不明であるものの、まずは、4週間効果が持続する注射剤であるという本剤の特性から考えられる使用にあたって注意すべき事項について、医療関係者に対して、具体的な死亡症例の情報と合わせて情報提供することを指示しました。さらに、厚生労働省では、4月17日に安全対策調査会において本剤の安全対策について審議しました。

この安全対策調査会において、調査会前日報告された1症例を除く死亡症例20症例について、専門領域の医師も含め、審議された結果、原因や症例経過は様々であり、かつ、多くは死亡に至る状況が不明な症例であり、本剤と死亡との因果関係が明らかではありませんが、不適切な使用も見受けられるため、使用上の注意の改訂が必要と判断されました。さらに、本剤の更なる適正使用の徹底を図るべく安全性速報（ブルーレター）の配布が決まりました。

3. ゼプリオン水懸筋注シリンジ使用中の死亡症例について

以下に、本剤の適正使用の留意事項を作成するにあたって勘案した本剤使用中の症例のうち、3症例の経過を紹介します。なお、下線部は、ブルーレターにおいて特に適正使用をお願いしている箇所です。

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	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退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、数年前にリスペリドン持続性注射液に切り替えている。 リスペリドン持続性注射液37.5mg投与。 リスペリドン持続性注射液25mgに減量して投与（リスペリドン持続性注射液の最終投与）。 原疾患の悪化（多弁）が認められた。 リスペリドン持続性注射液減量後に症状悪化したため、リスペリドン持続性注射液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					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	女 60代	統合失調症 (低血圧, 不整脈)	150mg (2回)	日付不明 投与約3年4ヶ月前 投与約3年前 投与14日前 投与開始日 投与28日後 投与34日後 (発現日)	リスベリドン持効性注射液使用以前は4回ほど入院経験あり。毎年、健康診断を他院で受けており、特に異常はみあたらなかった。 ミドドリン塩酸塩4mg/日、オランザピン17.5mg/日、クエチアピルフマル酸塩400mg/日投与開始。 リスベリドン持効性注射液50mg/2週投与開始。 リスベリドン持効性注射液導入以降入院はなし。 健康診断にて不整脈の疑いがあり、近隣内科にて精密検査が行われたが異常はみられず、特に治療も行っていなかった。 リスベリドン持効性注射液50mg投与（本剤切り替え前の最終投与）。 本剤150mg投与開始。 投与部位：三角筋 本剤投与前後において特段の変化はなかった。 本剤150mg投与。 投与部位：三角筋 オランザピン15mgに減量。 心筋梗塞発現。 患者は、浴室で心肺停止状態で発見された。 心筋梗塞のため患者死亡。
併用薬：ミドドリン塩酸塩、オランザピン、クエチアピルフマル酸塩、クロナゼパム、バルプロ酸ナトリウム、センノシド、レボメプロマジンマレイン酸塩、プロメタジン塩酸塩、パンテチン、センナ・センナ実、酸化マグネシウム、大建中湯、モサプリドクエン酸塩水和物、ピペリデン塩酸塩、ジスチグミン臭化物					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
3	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 投与約9年7ヶ月前 投与約1年9ヶ月前 投与約1年8ヶ月前 投与開始日 初回投与7日後 初回投与35日後 日付不明 日付不明 初回投与42日後 初回投与43日後 (発現日)	BMI：41.2 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。 リスベリドン錠6mg投与開始。 リスベリドン錠12mgに増量。 パリペリドン徐放錠6mg投与開始。 リスベリドン錠9mgに減量。 パリペリドン徐放錠12mgに増量。 本剤150mg投与開始（初回、投与部位：三角筋）。 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。 診察時、特に愁訴なし。 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、特に愁訴なし。 「歩くとゼイゼイする」症状がみられる。 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。 当院受診。上記の症状があったことを患者より聴取。 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、他院に搬送されたが死亡したとの連絡が当院にあり。
併用薬：パリペリドン徐放錠、リスベリドン錠、炭酸リチウム、ピペリドン塩酸塩、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、徐放性酒石酸トルテロジン					

4. 本剤の適正使用について

安全対策調査会において、報告された20症例では、①身体症状が不安定である患者に使用されている症例、②類薬であるリスペリドン持効性懸濁注射液から切替えた時の本剤の投与量が過量であると疑われる症例、③本剤は速やかに血中濃度が高まるが、本剤の投与開始時から他の抗精神病薬との併用が行われている症例等、が見受けられました。医療関係者におかれましては、さらなる適正使用の徹底のため、以下の点について十分注意ください。

- 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ありません。

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。

- ② 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）

- ③ 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。

本剤と活性本体が同一であり、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。

これに対して、本剤は、初回投与後速やかに血中濃度が上昇するため、通常、他の抗精神病薬を併用しないでください。

5. おわりに

製造販売業者への安全性速報（ブルーレター）の配布指示と同時に指示した添付文書の使用上の注意の改訂内容は本誌 p8（「2. 重要な副作用等に関する情報」）に掲載していますので、ご参照ください。

本剤の使用における死亡症例については、原因不明の突然死や発見時にはすでに死亡していたなど、死亡に至る状況等が不明な症例が多く、現時点では本剤と死亡との因果関係は不明です。本剤の投与にあたっては、本剤の長期間作用が持続するという特徴を十分に理解した上で、比較的症状が安定している患者に投与し、さらに、投与後も患者の状態などを確認しつつ、異常が認められた場合には、速やかに対処していただくとともに、患者又は身近な人には、患者に異常が現れたら速やかに医療機関に受診を勧めるよう伝えていただくなど、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

〔参考〕

平成26年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000043934.html>