

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
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヤンセンファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式)

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 シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	有効成分	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	薬効分類	持効性抗精神病剤
提出年月			平成26年7月

1.1. 安全性検討事項				
【重要な特定されたリスク】		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
悪性症候群	3	高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡	腎機能障害患者への投与	17
錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	4	低血糖	QT 延長	18
麻痺性イレウス	5	無顆粒球症/白血球減少	経口抗精神病薬等との併用	19
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)	6	静脈血栓塞栓症	【重要な不足情報】	頁
肝機能障害/黄疸	7	持続勃起症	他の持効性注射剤から本剤 に切り替えた場合の安全性	20
横紋筋融解症	8	アナフィラキシー		
不整脈	9			
脳血管障害	10			
1.2. 有効性に関する検討事項				
長期使用における有効性	21頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	22
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (長期使用)	22
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査	24

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	25
追加のリスク最小化活動	
適正使用ガイドの作成, 改訂, 配布	25

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 11 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田 3-5-2
 氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社
 代表取締役社長 クリストファー・フウリガン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成25年9月20日	薬効分類	871179
再審査期間	8年	承認番号	① 22500AMX01791000 ② 22500AMX01792000 ③ 22500AMX01793000 ④ 22500AMX01794000 ⑤ 22500AMX01795000
国際誕生日	平成21年7月31日		
販売名	① ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ ② ゼプリオン水懸筋注 50mg シリンジ ③ ゼプリオン水懸筋注 75mg シリンジ ④ ゼプリオン水懸筋注 100mg シリンジ ⑤ ゼプリオン水懸筋注 150mg シリンジ		
有効成分	パリペリドンパルミチン酸エステル		
含量及び剤型	プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドンパルミチン酸エステルとして 39mg(25mg 製剤), 78mg(50mg 製剤), 117mg(75mg 製剤), 156mg(100mg 製剤), 234mg(150mg 製剤)を含有する。		

用法及び用量	通常, 成人にはパリペリドンとして初回 150mg, 1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回, パリペリドンとして 75mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお, 患者の症状及び忍容性に応じて, パリペリドンとして 25mg から 150mg の範囲で適宜増減するが, 増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50mg を超えないこと。
--------	---

効能又は効果	統合失調症
承認条件	なし
備考	

変更の履歴
<p>前回提出日： 2016年4月28日</p>
<p>変更内容の概要： 特定使用成績調査において、本剤投与開始24カ月の期間を通して、血漿中パリペリドン濃度測定を実施する旨を追記。</p>
<p>変更理由： 現行の特定使用成績調査において、<u>軽度腎機能障害を有する可能性のある患者での血漿中パリペリドン濃度測定を行い、本剤の安全性及び有効性を検討するため</u></p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の重篤な副作用として知られており、海外臨床試験、国内外の製造販売後においても発現事例が報告されている。生命に関わる事象であり、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、重点調査項目として調査を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に、悪性症候群が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。</p>

錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

重要な特定されたリスクとした理由：

ドパミンD2受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の副作用として知られており，国内臨床試験においても，錐体外路障害関連事象が多く認められた。一般的に発現頻度が高く，本剤の長期使用により遅発性ジスキネジアが発現するおそれがあることから，重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため，重点調査項目として調査を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 添付文書の「慎重投与」，「重大な副作用」，「過量投与」及び「その他の副作用」の項に，錐体外路症状及び遅発性ジスキネジアが発現する可能性について記載し，注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに，発現時の具体的な症状等を記載し，注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに，当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し，医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し，副作用に関する情報を確実に情報提供し，適正使用への理解を促すため。

麻痺性イレウス

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、本剤及びリスペリドン（パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物）製剤の国内製造販売後で報告がある。重症化した場合、重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に、麻痺性イレウスを記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、リスペリドン製剤の製造販売後で報告がある。重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

肝機能障害/黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験や製造販売後において、肝機能異常の報告がある。またパリペリドン製剤及びリスペリドン製剤の製造販売後で重篤な肝機能障害の報告もあり、重症化した場合重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項に、肝機能障害に関する注意を記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、本剤及びリスペリドン製剤の製造販売後で報告されている。抗精神病薬の副作用として知られており、横紋筋融解症の特徴である急性腎不全は、発症した場合に重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に、横紋筋融解症が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

不整脈

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験にて、心室性期外収縮等の不整脈が報告されている。パリペリドン製剤及びリスペリドン製剤においても報告があり、重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項に、不整脈について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

脳血管障害

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、海外臨床試験において報告がある。重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて、脳血管障害に関連する事象のモニタリングと、発生時に詳細な情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に、脳血管障害が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験において高血糖が報告されている。抗精神病薬の副作用として知られており、パリペリドン製剤の海外製造販売後では、稀ではあるが糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、耐糖能異常関連事象を重点調査項目として調査を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に、当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

低血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、非定型抗精神病薬の副作用として知られており、パリペリドン製剤の国内臨床試験で報告がある。意識障害等、重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に、当該事象が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

無顆粒球症/白血球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、リスペリドン製剤での発現事例が報告されている。重症化した場合、重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に、無顆粒球症や白血球減少が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、抗精神病薬の副作用として知られており、パリペリドン製剤及びリスペリドン製剤においても発現事例が報告されている。重大な転帰に繋がるおそれがあり、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、重点調査項目として、血栓症に関連する事象のモニタリングと、発生時に詳細な情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、静脈血栓症等の血栓塞栓症が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

持続勃起症

重要な特定されたリスクとした理由：

α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症の発現は、抗精神病薬の副作用として知られている。海外の製造販売後ではパリペリドン製剤やリスペリドン製剤において報告があり、手術や性機能不全に至った症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「重大な副作用」の項に、持続勃起症が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

国内外の製造販売後において、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、アナフィラキシーを発現した症例が報告された。忍容性が確認された患者であっても発現したこと、重大な転帰に繋がるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

添付文書の「重大な副作用」の項に、アナフィラキシーが発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、発現時の具体的な症状等を記載し、注意を促す。

- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、当該副作用に関する情報を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

重要な潜在的リスク

腎機能障害患者への投与

重要な潜在的リスクとした理由：

腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延し、血中パリペリドン濃度の上昇が想定される。本剤血中濃度の上昇に伴い、重大な副作用を誘発する可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、重点調査項目として調査を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「禁忌」、 「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に、中等度から重度の腎機能障害患者においては禁忌であること、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延して血中濃度が上昇するおそれがあることを記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドには、中等度以上の腎機能障害患者は禁忌の対象であり、軽度の腎機能障害患者は慎重投与が必要であることを記載し、注意を促す。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇することを確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

QT延長

重要な潜在的リスクとした理由：

海外のパリペリドン速放錠の QT/QTc 評価試験で軽微な延長が認められており、海外製造販売後では過量投与により Torsade de Pointes 型心室性頻拍を起こした事例が報告されている。本剤の国内外の臨床試験では、心電図 QT 延長の症例が報告されており、また国内市販直後調査期間中には原因不明の死亡が報告されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

長期使用における当該事象の発現状況を詳細に把握するため、特定使用成績調査にて、QT延長に関連する事象のモニタリングと、発生時に詳細な情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「慎重投与」、「その他の副作用」、「過量投与」の項に、QT延長が発現する可能性について記載し、注意喚起する。また患者向医薬品ガイドに、先天性 QT 延長症候群を有する患者に対する注意を記載する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクの説明や副作用に関する注意を記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、当該リスクが発現する可能性及び慎重投与の必要性を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

経口抗精神病薬等との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の市販直後調査終了までに、死亡症例が32例報告された。死亡に至った原因は特定されていないが、それらのうち、他の経口抗精神病薬等と併用（本剤投与開始前に投与していた経口抗精神病薬等を中止しなかった症例も含む）されていた事例が25例あることから、経口抗精神病薬等との併用を重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

使用実態下での様々な経口抗精神病薬等との併用が認められており、検討が必要と考えられたため、当該リスクを重点調査項目として調査を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、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を記載し、注意喚起する。また「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、以下を記載し、注意喚起する。
 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こと。
 2. 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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクについて記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し、他の経口抗精神病薬等との併用に関する注意を確実に情報提供し、適正使用への理解を促すため。

重要な不足情報

他の持効性注射剤から本剤に切り替えた場合の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤の市販直後調査終了までに、死亡症例が32例報告された。リスペリドン持効性懸濁注射液を含む他の持効性注射剤から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は、臨床試験で確認されていないこと、市販直後調査の死亡症例の中でリスペリドン持効性懸濁液からの切り替え症例が13例あることから、重要な不足情報として他の持効性注射剤から本剤に切り替えた場合の安全性を設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、長期投与に関する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

使用実態下での他の持効性注射剤からの切り替えに関する情報が不足しており、検討が必要と考えられたため、当該リスクに関する重点調査項目として調査を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、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を記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 適正使用ガイドに、当該リスクについて記載し、医療従事者に情報提供を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、他の持効性注射剤から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は確立していないことを十分に理解した上で、本剤の注意深く使用するよう注意を促すため。

1. 2 有効性に関する検討事項

長期使用における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 長期使用における本剤の有効性は得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ゼプリオン水懸筋注25mg・50mg・75mg・100mg・150mgシリンジ長期使用に関する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤は国内臨床において長期使用での有効性に関する情報が十分得られていないことから、本剤の使用実態下における有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】 悪性症候群，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），肝機能障害/黄疸，横紋筋融解症，不整脈，脳血管障害，高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡，低血糖，無顆粒球症/白血球減少，静脈血栓塞栓症，持続勃起症，腎機能障害患者への投与，QT 延長，経口抗精神病薬等 of 併用，他の持効性注射剤から本剤に切り替えた場合 of 安全性，アナフィラキシー</p> <p>【目的】 長期使用における使用実態下 of 安全性及び有効性について調査する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：2014年1月から4年間（登録期間は2014年1月から1.5年間） （End of trial：2018年6月末） ・目標症例数：1050例（登録症例として）、<u>そのうち軽度腎機能障害患者36例（血漿中パリペリドン濃度測定症例として）</u> ・実施方法：中央登録方式にて実施する。本剤 of 投与開始日より本剤による治療を終了又は中止するまでの最大12カ月を観察期間とする。また，本調査 of 観察期間終了（本剤投与開始12カ月後） of 時点で本剤が投与継続されていた症例について，本剤投与開始24カ月後に本剤投与継続状況，診療区分，就業・就学状況，Social Occupational Functioning Assessment Scale（社会的職業的機能評価尺度：SOFAS）について追跡調査を実施する。<u>軽度腎機能障害を有する患者（可能性のある患者を含む）のうち，追跡調査期間中に血漿中パリペリドン濃度測定が実施可能な症例について，2017年7月31日までの期間を通して血漿中パリペリドン濃度測定を実施する。</u> ・重点調査項目：腎機能障害を有する患者（可能性のある患者を含む）における有害事象 of 発現状況，悪性症候群に関連する有害事象 of 発現状況，錐体外路症状関連 of 有害事象 of 発現状況，耐糖能異常関連 of 有害事象 of 発現状況，心血管に関連する有害事象 of 発現状況，プロラクチン関連 of 有害事象 of 発現状況，体重増加 of 発現状況，精神症状及び中枢神経系に関連する有害事象（自殺関連事象及び他害行為に関連する事象を含む） of 発現状況，静脈血栓塞栓症 of 発現状況，鎮静に関連する有害事象 of 発現状況，注射部位反応に関連する有害事象，経口抗精神病薬等 of 併用状況別 of 有害事象 of 発現状況，他の持効性注射剤から本剤に切り替えた症例における有害事象 of 発現状況

【実施計画の根拠】

本剤は長期使用が想定されるが、長期投与試験データが少ないため、長期使用における使用実態下の安全性、有効性について調査する目的で、特定使用成績調査を計画する。また、本剤の市販直後調査において死亡症例が報告され、経口抗精神病薬等の併用症例又は他の持効性注射剤からの切り替え症例が認められたことから、特定使用成績調査において経口抗精神病薬等との併用及び他の持効性注射剤からの切り替え時の安全性を検討する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・本調査の観察期間は12カ月であり、観察期間終了時点（本剤投与開始12カ月後）の時点で本剤が投与継続されていた症例について、本剤投与開始24カ月後に追跡調査を実施する。投与開始から3カ月（3カ月調査票）、投与開始4カ月～12カ月（12カ月調査票）、24カ月後（追跡調査票）の3回に分けたタイミングで調査票データ入力を行う。従って、3カ月調査票、12カ月調査票のデータ固定が終わった段階でそれぞれ中間報告の作成を行い、追跡調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告の作成を行う。
- ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。

- ・重点調査項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資料の改訂の要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用）を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
適正使用ガイドの作成，改訂，配布	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>悪性症候群，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），肝機能障害/黄疸，横紋筋融解症，不整脈，脳血管障害，高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡，低血糖，無顆粒球症/白血球減少，静脈血栓塞栓症，持続勃起症，腎機能障害患者への投与，QT延長，経口抗精神病薬等との併用，他の持効性注射剤から本剤に切り替えた場合の安全性，アナフィラキシー</p> <p>【目的】</p> <p>本剤を含む抗精神病薬の適正使用の推進を目的に，本剤の適切な使用方法や留意点，副作用リスクに関し，包括的な安全性情報を，医療従事者に提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>本剤の適正使用に必要な情報として，持効性注射剤の特徴，薬物動態，初回投与時の留意点や，副作用に関する情報を記載する。また本剤の市販直後調査中に発生した死亡症例の集積や実施した安全対策（下記参照），今後実施する医薬品リスク管理計画について記載し，医療従事者に注意を促す。</p> <p>－市販直後調査中に実施した安全対策－</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性速報による迅速な注意喚起の実施。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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する。 ● リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切り替えにあたっては，過量投与にならないよう，用法・用量に注意する。 ● 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不安定な患者には使用しない。 2. 患者及び家族等へ，体に異常が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう，十分な説明を行う。 <p>本ガイドの配布に関しては，本剤の納入施設の医療従事者を対象に，医薬情報担当者が訪問・説明し，資材の活用を依頼する。</p>	

【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告及び調査結果が得られた時点で，安全性検討事項の発現状況を検討する。本結果からリスク最小化の更なる強化が必要と判断される場合や，新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時，再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
通常の医薬品安全性監視活動： 副作用，文献情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用)	1050 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間報告作成時 (2016 年末， 2017 年末予定) ・最終報告作成時 (2018 年末予 定) 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告作成 時(2016 年末， 2017 年末予 定) ・最終報告作成 時 (2018 年末 予定)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用)	1050 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告 時 ・中間報告作成時 (2016 年末， 2017 年末予定) ・最終報告作成時 (2018 年末予 定) 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告作成 時(2016 年末， 2017 年末予 定) ・最終報告作成 時 (2018 年末 予定)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
安全性速報の作成, 配布	2014年4月24日	終了
適正使用ガイドの作成, 改訂, 配布	安全性定期報告時, 再審査申請時	実施中