

ゼプリオンTRI[®] 適正使用ガイド



持効性抗精神病剤 劇薬 処方箋医薬品*

ゼプリオンTRI[®] 水懸筋注 175mg
263mg
350mg
525mg シリンジ

XEPLION TRI[®] Aqueous Suspension for IM Injection
Twelve-weekly Release Injection

薬価基準収載

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—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 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[10.1参照]
- 2.4 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
- 2.5 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)[9.2.1、16.6.1参照]

□ は電子添文からの抜粋

改訂年月: 2023年11月
版 番 号: 第4.0版

目次

パリペリドンパルミチン酸エステル12週間持効性懸濁注射液 (ゼプリオンTRI [®] 水懸筋注シリンジ)の適正使用について	2
Ⅰ ゼプリオンTRI [®] の適正使用のポイント	3
Ⅱ ゼプリオンTRI [®] の特性	4
1. ゼプリオンTRI [®] の対象患者とゼプリオンTRI [®] 導入と継続による臨床的期待	4
2. ゼプリオンTRI [®] への切替え方法	5
3. 患者の状態の適切な把握	6
4. 取扱い方法	7
5. 薬物動態	10
6. 投与方法・薬物動態に関するQ&A	16
Ⅲ 特に注意を要する重要な副作用	20
1. 重要な特定されたリスク	20
2. 重要な潜在的リスク	25
付録 国際共同第Ⅲ相試験(PSY-3011試験)における副作用発現状況	26
付録 PSY-3011試験におけるランダム割り付け基準(PANSS評価スケール)	27
文献一覧	28

パリペリドンパルミチン酸エステル12週間持効性懸濁注射液 (ゼプリオンTRI[®]水懸筋注シリンジ)の適正使用について

一般社団法人日本うつ病センター

名誉理事長 樋口 輝彦

統合失調症治療の基本は抗精神病薬による薬物治療であり、この治療はしばしば長期にわたります。患者自身が治療に前向きになり服薬アドヒアランスが向上することが、長期的な薬物治療で有効な血中薬物濃度を維持するためにも重要であり、再発や再入院の予防及び遅延といった治療上のベネフィットを最大化させると考えられます。2009年の統合失調症治療ガイドラインでは、再発予防には服薬継続が明らかに有効であり、継続的な服薬が難しい例では患者への十分な情報提供と同意を前提に持効性注射剤(以下、LAI)の使用が選択肢の一つになるとされています¹⁾。また、2022年の日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドラインでは、統合失調症の維持期治療では、服薬アドヒアランス低下による再発が問題になるケースや患者が希望する場合はLAIの使用が望ましい、とされています¹⁷⁾。

現在市販されているLAIの一つ、パリペリドンパルミチン酸エステル4週間持効性注射剤(ゼプリオン[®]水懸筋注シリンジ、以下「パリペリドン4週間隔筋注製剤」)は、維持期には注射頻度が4週に1回の製剤です。今回、このパリペリドン4週間隔筋注製剤を製剤学的に変更し、薬物の放出持続時間を延長することで持効性を高めたパリペリドンパルミチン酸エステル12週間持効性注射剤(ゼプリオンTRI[®]水懸筋注シリンジ)が承認されました。本剤は抗精神病薬の注射頻度が12週に1回となり、注射時の身体的、精神的負担の軽減や、心理社会的治療の実施時間の増加が期待されます。この薬剤を適正に使用し、患者の状態に応じて患者ごとの適切な通院頻度の設定、患者自身の社会復帰の機会の増加、通院に伴う介助者の負担軽減等を介した総合的な患者の生活環境改善にお役立てください。

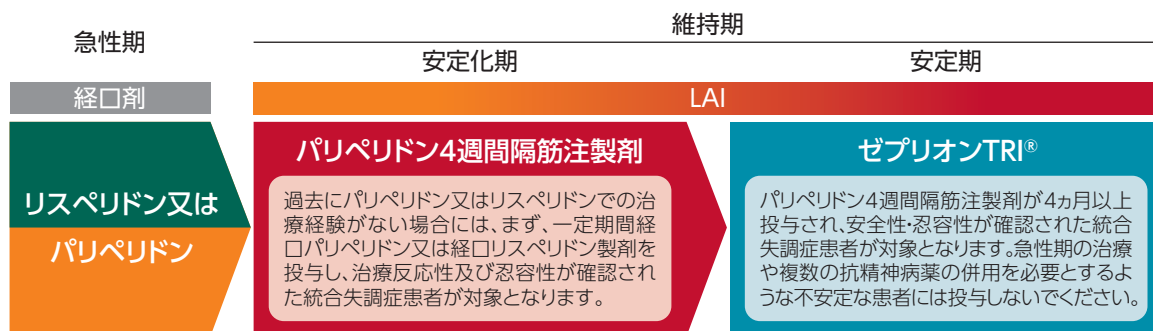
I ゼプリオンTRI®の適正使用のポイント

パリペリドン4週間隔筋注製剤の市販直後調査(販売開始後6ヵ月間)中に発生した死亡事例の集積に対し、安全性速報の発出を含むパリペリドン4週間隔筋注製剤の適正使用の推進を実施してきた背景より、ゼプリオンTRI®(本剤)においても突然死等を防止する観点から適正使用の徹底が必要と考えられます。特に実臨床における本剤の適正使用のポイントとして、下記が挙げられます。

① 適切な対象患者の選択：下記のプロセスを遵守した上で、本剤の適切な対象患者を選択してください。

- 他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン4週間隔筋注製剤を4ヵ月以上継続*し、パリペリドン4週間隔筋注製剤による治療の安全性・忍容性及び症状が安定していることを確認する。
*本剤への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回は同用量
→[II ゼプリオンTRI®の特性 2. ゼプリオンTRI®への切替え方法](p5)の項参照
- 患者や家族等に十分、本剤の特性について説明して理解を得る。
→[II ゼプリオンTRI®の特性 1. ゼプリオンTRI®の対象患者とゼプリオンTRI®導入と継続による臨床的期待](p4)の項参照

統合失調症の経過とパリペリドン治療におけるゼプリオンTRI®の位置づけ



② 抗精神病薬との併用リスク：パリペリドン4週間隔筋注製剤からの切替え時や症状の悪化時には、下記リスクを考慮してください。

- 本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため、パリペリドン4週間隔筋注製剤から切替えて本剤を投与する際には、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。
→[II ゼプリオンTRI®の特性 2. ゼプリオンTRI®への切替え方法、6. 投与方法・薬物動態に関するQ&A Q13、Q14](p5, 18, 19)の項参照
- 本剤による治療期間中に病状の悪化や再発などの徴候への対応のため、抗精神病薬の追加が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討する。
→[II ゼプリオンTRI®の特性 6. 投与方法・薬物動態に関するQ&A Q11](p17)の項、[III 特に注意を要する重要な副作用 2. 重要な潜在的リスク ■経口抗精神病薬等との併用](p25)の項参照

③ 患者の状態の適切な把握：本剤を投与する際は、患者の病状、副作用、健康状態を把握するようにしてください。

- 本剤の投与間隔は12週間と長いことから、本剤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こと。特に本剤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、より慎重に患者の状態を観察する。
- それぞれの患者に対する適切な通院頻度は薬物治療だけでなく、患者の病状や心理社会的治療などを考慮して設定する。
- パリペリドン4週間隔筋注製剤から本剤への切替えにより通院間隔を延長させた場合、一部の患者ではこれらの状況の把握が十分できない可能性があるため、各施設の医療関係者(医師、薬剤師、看護師、精神保健福祉士、保健師、臨床心理士等)は、患者や家族の状況や希望を加味しつつ、適切な通院頻度、及び通院を補う患者の状態の把握方法(電話連絡、患者宅への訪問)を検討する。
→[II ゼプリオンTRI®の特性 3. 患者の状態の適切な把握](p6)の項参照

投与前

投与時

投与後

適正使用のポイント

特性

特に注意を要する重要な副作用

付録／文献一覧

II ゼプリオンTRI[®]の特性

1. ゼプリオンTRI[®]の対象患者と ゼプリオンTRI[®]導入と継続による臨床的期待

ゼプリオンTRI[®](本剤)は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上投与され、安全性・忍容性が確認された統合失調症患者が対象となります。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投与しないでください。

日本人集団を含む国際共同第Ⅲ相試験(PSY-3011試験)において、本剤の48週時までの非再発率がパリペリドン4週間隔筋注製剤に対し非劣性であることが検証されています(この試験の安全性²⁾は「付録 国際共同第Ⅲ相試験(PSY-3011試験)における副作用発現状況」p26の項参照)。本剤の導入と継続が順調に進んだ場合、表に示したような臨床的期待が得られる可能性があります。

表 ゼプリオンTRI [®] の導入と継続による臨床的期待	
注射の負担の軽減	LAIを使用した患者へのアンケート調査報告で、注射時疼痛や注射への恐怖はLAIに対して不満足と感じた主な要因であり ^{3),4)} 、注射間隔を延長することによって、注射に関する身体的及び精神的な負担を軽減し、LAIの受け入れを促進できる可能性があります。さらに注射の間隔を延長することで、患者のセルフスティグマを軽減できるかもしれません。
通院負担の軽減	長期間にわたる再発予防のために通院と治療を継続することは、容易なことではありません。特に病院が遠方であったり、離島に在住したりしている場合など、または就労や就学に伴い社会生活で多忙な患者などでは、本剤の導入により通院のタイミングを調整できるため通院負担を軽減し、維持治療の継続促進に貢献できる可能性があります。なお、本剤の投与間隔は12週間と長いことから、本剤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の十分な観察が必要です。特に本剤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、より慎重に患者の状態を観察してください。
投与の確実性向上	本剤により抗精神病薬投与の確実性が向上することによって、患者や医療関係者だけでなく、家族の大きな安心につながると考えられます。その結果、患者を家庭に受け入れ、心理社会的治療に家族が参加する余裕を生み出せる可能性があります ⁵⁾ 。

【ゼプリオンTRI[®]水懸筋注175mg/263mg/350mg/525mgシリンジ電子添文より抜粋】

4. 効能又は効果

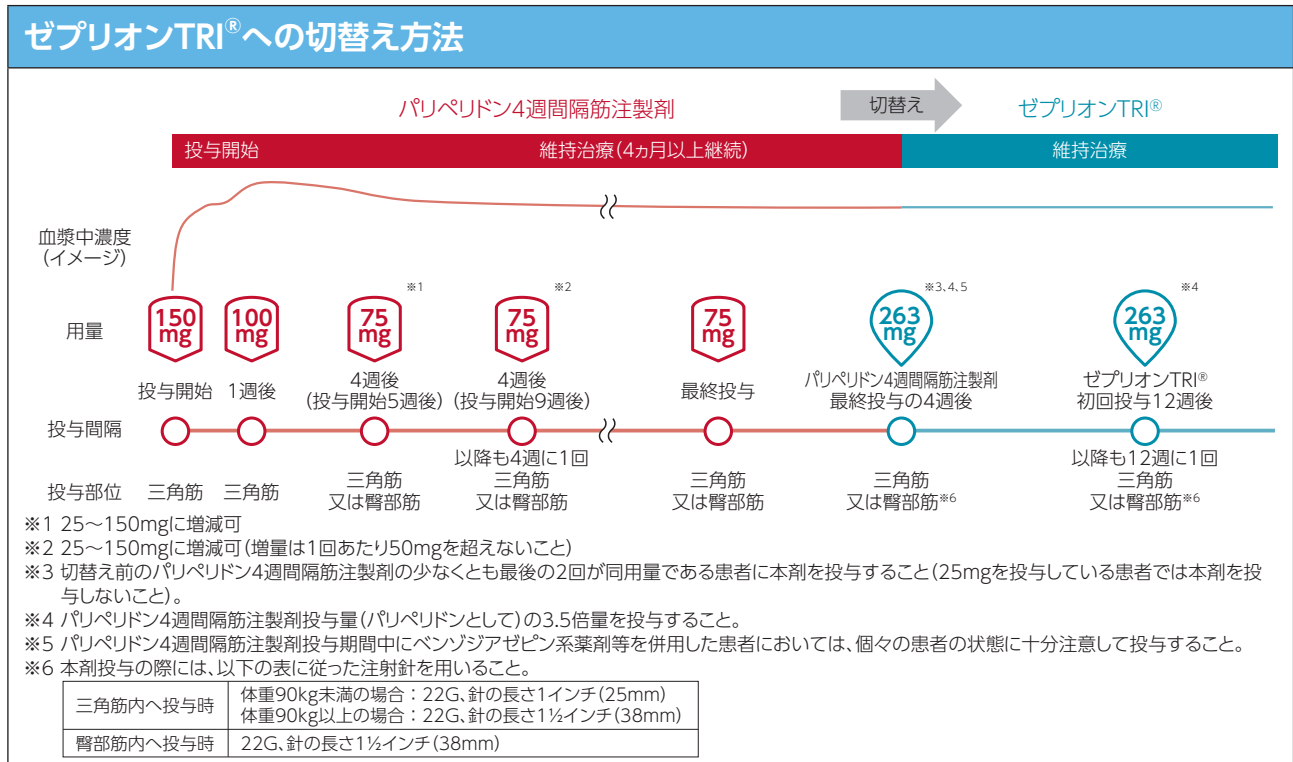
統合失調症(パリペリドン4週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の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こと。[7.1参照]

2. ゼプリオンTRI[®]への切替え方法

パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与の4週間後に、ゼプリオンTRI[®](本剤)をパリペリドンとして3.5倍量、三角筋又は臀部筋内に初回投与し、その後は12週間に1回投与します。



【ゼプリオンTRI[®]水懸筋注175mg/263mg/350mg/525mgシリンジ電子添文より抜粋】

6. 用法及び用量

本剤は、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。

通常、成人には、パリペリドンとして、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肉内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、下記の投与量で、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こと。本剤はパリペリドン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こと。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こと。[5.参照]

パリペリドン4週間隔筋注製剤投与量 (パリペリドンとして)	本剤投与量 (パリペリドンとして)
25mg	なし
50mg	175mg
75mg	263mg
100mg	350mg
150mg	525mg

7.2 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、パリペリドンとして350mgを超えないこと。[9.2.2、16.6.1参照]

7.3 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下記の投与量に従って、本剤の最終投与の12週後に投与を開始すること。

本剤投与量 (パリペリドンとして)	パリペリドン4週間隔筋注製剤投与量 (パリペリドンとして)
175mg	50mg
263mg	75mg
350mg	100mg
525mg	150mg

7.4 本剤の即時の用量調節は困難であることから、本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合は、以下のように対応し、本剤で用量調節を行わないこと。[8.1、16.1参照]

7.4.1 本剤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、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、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こと。なお、本剤の主活性代謝物はパリペリドンであるため、リスパ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こと。

7.4.2 本剤の減量が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、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こと。

7.5 本剤は持続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。[8.1、16.1参照]

7.6 本剤を12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、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。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以下の投与方法を参考にすること。

7.6.1 経過期間が4ヵ月未満であった場合は、再開前と同用量の本剤を投与する。

7.6.2 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以下の投与方法で再開する。

最終投与時 の本剤投与量 (パリペリドン として)	再開後のパリペリドン4週間 隔筋注製剤投与量(三角筋内 投与)(パリペリドンとして)		再開後の本剤投与量 (パリペリドンとして)
	再開1日目	再開8日目	
175mg	50mg	50mg	175mg
263mg	75mg	75mg	263mg
350mg	100mg	100mg	350mg
525mg	100mg	100mg	525mg

7.6.3 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投与を再開する。

3. 患者の状態の適切な把握

ゼプリオンTRI®(本剤)を実臨床の中で適正に使用するために、以下の点に注意してください。

- ・精神症状や副作用の把握については、患者の診察に加えて、家族や関わっているスタッフ等からの情報も参考に
にする。アキネジアやヒポキネジアなど軽微な錐体外路症状、アカシジア、軽微な嚥下障害、過剰鎮静作用など
のチェックは副作用の早期発見や本剤の用量調節に役立つと考えられる。
- ・定期的に肝機能、腎機能、血糖などの臨床検査や心電図検査などを行う。
- ・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た場合にのみ
投与する。
- ・高齢患者については慎重に経過を観察する。
- ・注射部位反応をチェックする。
- ・体重や血圧なども定期的に測定する。

本剤の医薬品リスク管理計画では、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして、以下を挙げてい
ます。

重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

※各リスクの詳細は「Ⅲ 特に注意を要する重要な副作用」(p20-p25)の項参照

上記有害事象の発現又は重篤化回避のため、以下の点に注意してください。

- ・安全性プロファイルや適正使用、及び副作用発現時の対応について十分な知識を持つ。
- ・副作用に対する迅速な対応や定期的なモニタリング〔患者の状態把握を含む。〔I ゼプリオンTRI®の適正使用の
ポイント ③患者の状態の適切な把握〕(p3)の項参照〕が可能な施設で使用する。又はこれを満たす施設と協力
体制を構築した上で本剤を使用する。

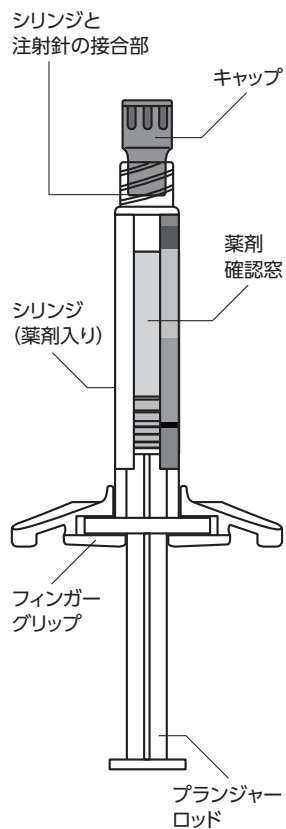
なお、QT延長に関しては、長期使用における発現状況を詳細に把握するため「ゼプリオンTRI®の長期投与に関
する特定使用成績調査」にて、QT延長に関連する事象の確認と、発生時に詳細な情報収集を行っています。

4. 取扱い方法

【重要事項】

- ・ゼプリオンTRI®の投与は医療従事者が行うこと。
- ・ゼプリオンTRI®はパリペリドン4週間隔筋注製剤よりも長く激しい振盪を必要とする。シリンジの先端を上に向けた状態で、15秒以上シリンジを激しく振盪する(2：注射準備を参照)。
- ・ゼプリオンTRI®は、1回使い切りで投与すること。
- ・分割して注射せず、1回で全量使い切ること。
- ・ゼプリオンTRI®は筋肉内のみで投与し、他の経路から投与しないこと。
- ・筋肉の奥深くまでゆっくりと刺入し、血管への注射を避けるように注意する。
- ・投与前に電子添文をよく読むこと。

プレフィルドシリンジの部位

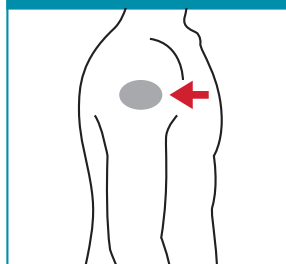


⚠ 注意：針は同梱されていない

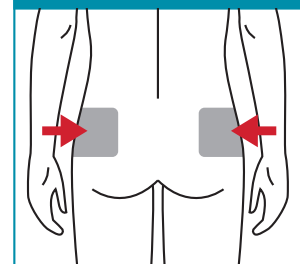
1 注射針の選択

注射部位と体重から、適切な注射針を選択する。

三角筋内へ投与する場合



臀部筋内へ投与する場合



【適切な注射針の太さ、長さ】

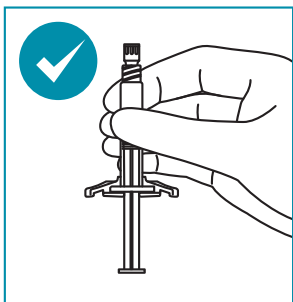
	三角筋		臀部筋
	体重90kg未満	体重90kg以上	
ゼプリオンTRI®	22G 1インチ (25mm)	22G 1½インチ (38mm)	22G 1½インチ (38mm)
パリペリドン 4週間隔 筋注製剤	23G 1インチ (25mm)	22G 1½インチ (38mm)	22G 1½インチ (38mm)

その他の準備する物

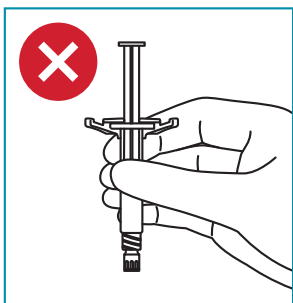
- アルコール消毒綿
- ガーゼ
- 絆創膏

2 注射準備

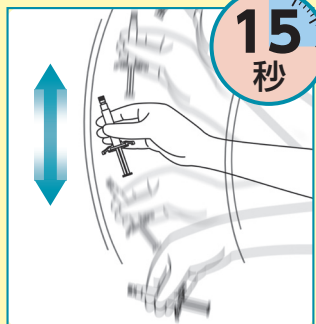
シリンジの持ち方



先端を上に向けてシリンジを持つ。



激しく振盪



✓ 激しく振盪する

シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振盪する。

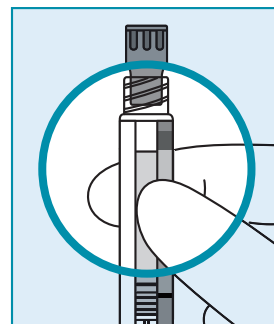
振盪後5分以上経過した場合は、再度15秒以上激しく振盪する。

[パリペリドン4週間隔筋注製剤より長く激しく振盪する必要がある。]

⚠ 注意

振盪操作が十分でないと(懸濁が不十分となり)全量投与ができないことがある。

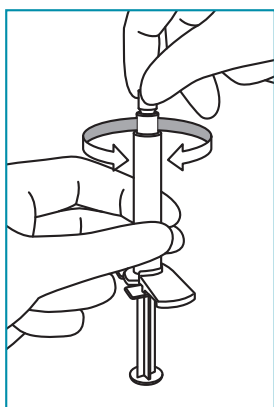
懸濁液の確認



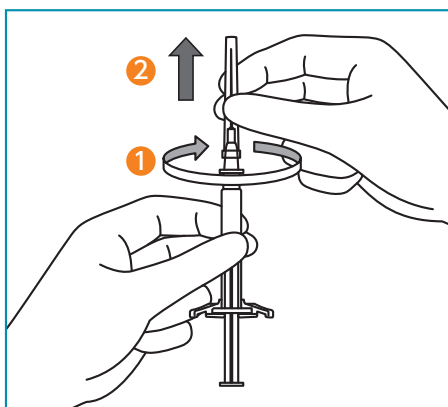
振盪後、均一な白色の懸濁液となっていることを薬剤確認窓から確認する。

注：小さな気泡がみられることがあるが、問題ない。

3 注射準備



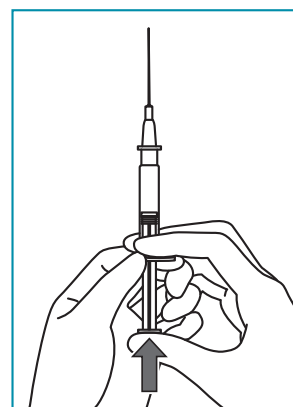
シリンジを上向きに持ち、キャップを回して取り外す。



① 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。

② 注射針のキャップをまっすぐ引いて取り外す。

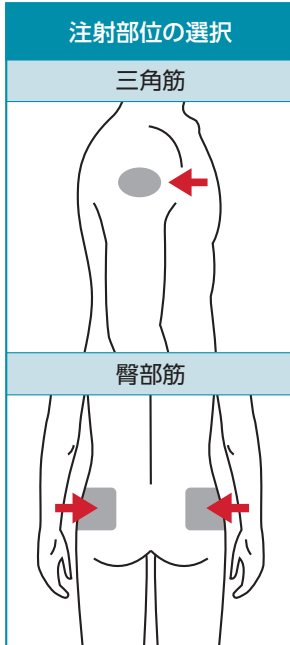
注射針のキャップを取り外す際、回しながら取り外してしまうと注射針が外れてしまうため、注射針のキャップについてはまっすぐ引いて取り外すこと。



注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジから空気を抜く。

注：プランジャーロッドを押しにくい場合は、プランジャーロッドをゆっくり引き戻してからもう一度押し。

4 注射



アルコール消毒綿で注射部位をふき、自然乾燥させる。ゼプリオンTRI®は筋肉内のみ投与し、他の経路から投与しないこと。



✓ 注射部位を確認する

注射部位をもまらずに、絞ったアルコール消毒綿(もしくは乾綿)で軽く押さえる。少量の出血や薬液が認められる場合は、しばらく押さえておく。注射部位の皮膚の変化やしびれ、激しい痛みがないか確認する。必要に応じて絆創膏を使用する。

5 注射後



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。

【投与時の注意】

- (1) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。シリンジを15秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5分以内にゼプリオンTRI®を投与すること。
- (2) 三角筋又は臀部筋内のみ投与する。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 注射部位をもまないように患者に指示すること。
- (6) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

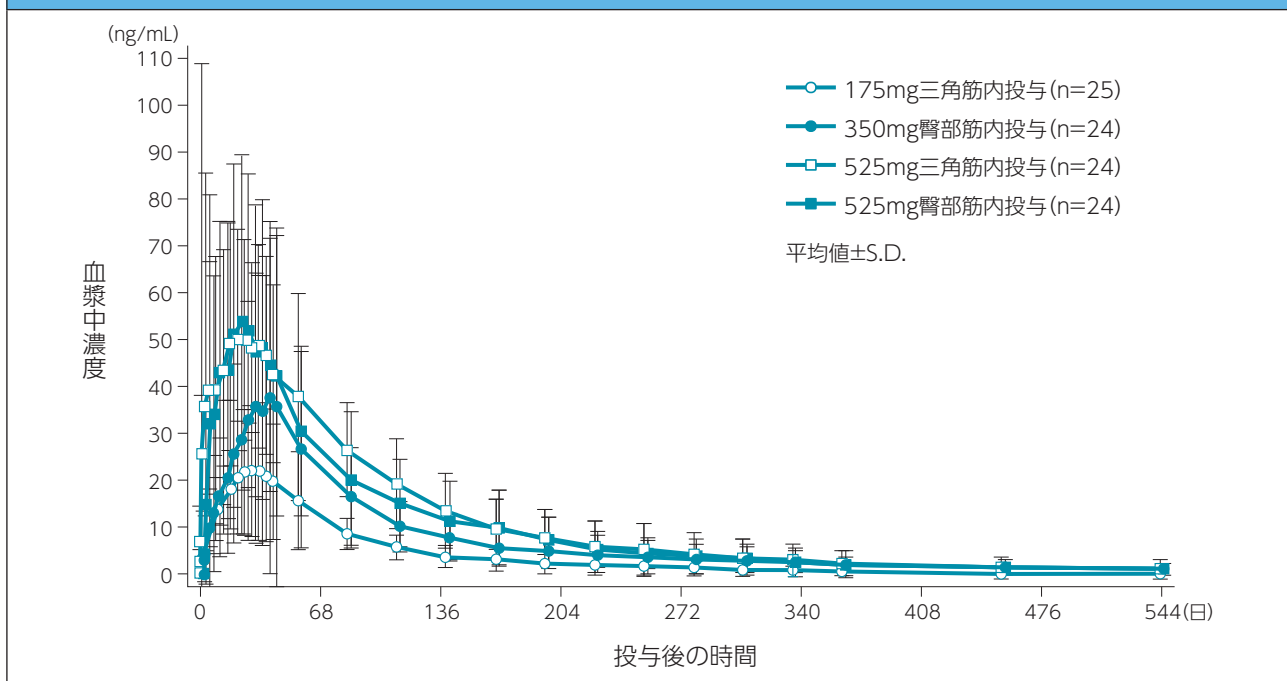
5. 薬物動態

■単回投与：PSY-1005試験(外国人データ)⁶⁾

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者^{注)}に本剤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23～31日後に C_{max} に達した後、緩やかに低下し、本剤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でした。

注)本剤の効能又は効果は「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)」である。

統合失調症患者及び統合失調感情障害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濃度推移



統合失調症患者及び統合失調感情障害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

投与量 投与部位	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (day)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (day)
175mg 三角筋内	25.8±13.0 (N=25)	24.0(5.0–56.1) (N=25)	50,407±16,376 (N=22)	56.6±32.6 (N=22)
525mg 三角筋内	80.0±75.8 (N=24)	24.5(1.0–55.0) (N=24)	144,173±38,128 (N=22)	60.7±29.0 (N=22)
350mg 臀部筋内	44.0±38.5 (N=24)	31.0(5.0–84.1) (N=24)	101,244±32,718 (N=16)	94.7±73.2 (N=19)
525mg 臀部筋内	63.8±38.1 (N=24)	23.0(2.0–41.0) (N=24)	145,611±50,623 (N=18)	91.8±66.7 (N=20)

平均値±S.D.

a)：中央値(範囲)

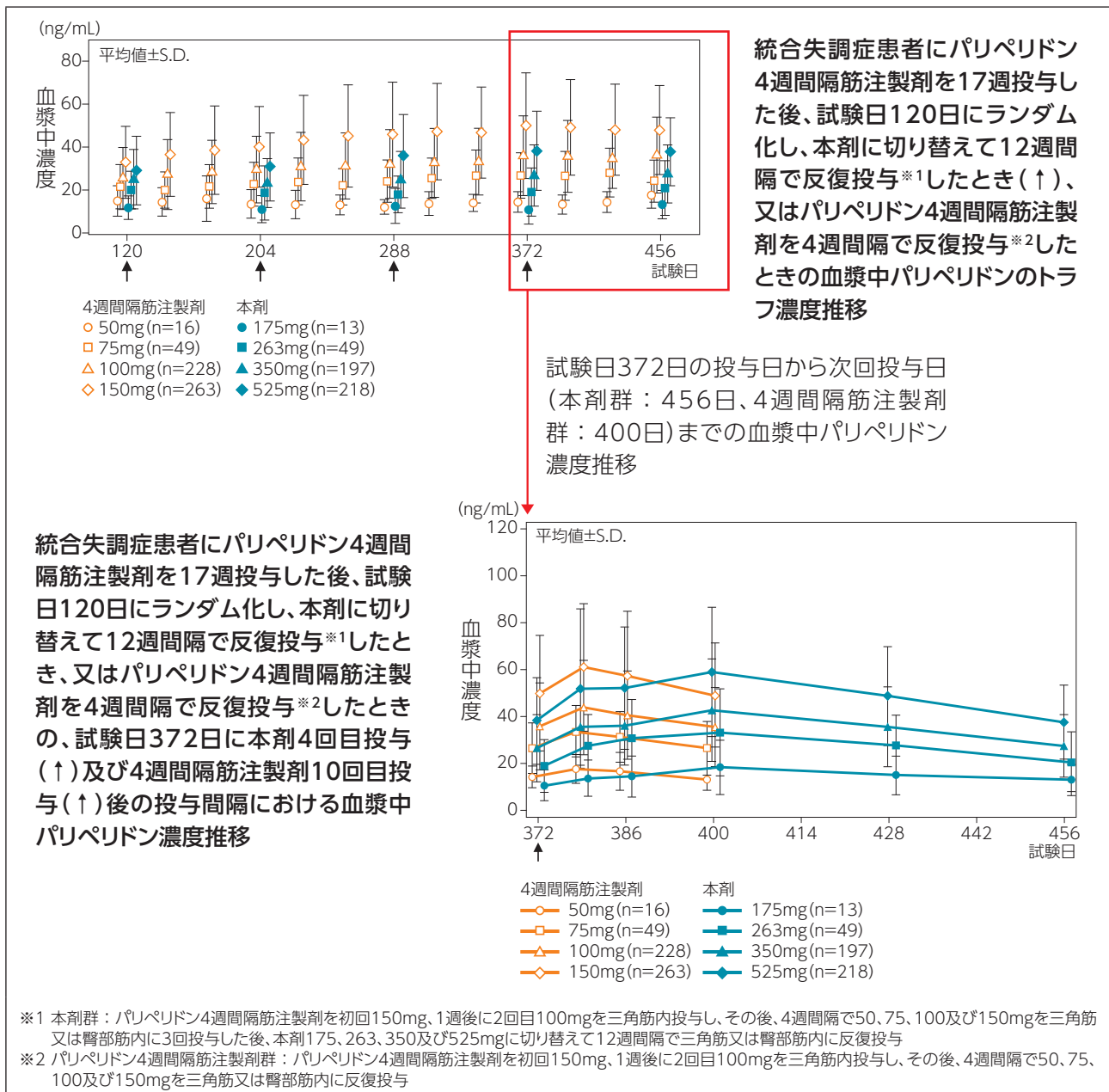
■反復投与：PSY-3011試験(日本人及び外国人データ)⁷⁾

統合失調症患者にパリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与した後、本剤(175、263、350及び525mg)に切り替えて12週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、対応する用量のパリペリドン4週間隔筋注製剤(50、75、100及び150mg)を反復投与したときと同程度でした。

本剤及びパリペリドン4週間隔筋注製剤を反復投与したとき、本剤の投与量を350mg、パリペリドン4週間隔筋注製剤の投与量を100mgに補正した血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} ^{*}は本剤とパリペリドン4週間隔筋注製剤でほぼ同程度でした。本剤を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} ^{*}は175～525mgの範囲で用量に比例して増加し、パリペリドン4週間隔筋注製剤を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} ^{*}は50～150mgの範囲でほぼ用量に比例して増加しました。

血漿中パリペリドン濃度のピーク/トラフ比(平均値)は用量にかかわらず同程度であり、パリペリドン4週間隔筋注製剤(1.30～1.63)と比較して本剤(1.86～2.54)で高値でした。

※12週間隔のAUC：パリペリドン4週間隔筋注製剤については AUC_{τ}^* *3を算出



■外因性要因(投与部位)：単回投与PSY-1005試験、反復投与PSY-3011,3012試験(日本人及び外国人データ)

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者^{注)}に本剤を三角筋(175、300、450及び525mg)又は臀部筋(75、150、350、450及び525mg)内に単回投与したときの血漿中パリペリドンのAUC_∞及びC_{max}は用量に比例して増加しました。本剤の投与量を350mgに補正したAUC_∞は三角筋内投与時と臀部筋内投与時とで同程度であり、C_{max}は三角筋内投与時で27%高値でした⁶⁾。この結果は、脂肪組織は筋肉組織に比べて血管分布が少ないため、本剤を脂肪組織内に投与した場合、筋肉組織内に投与した場合と比較して循環血へのパリペリドンの移行が遅延することに起因し、投与部位間で筋肉組織と脂肪組織の分布が異なることで本剤を臀部筋内に投与したときのパリペリドンの循環血への移行が三角筋内投与時より遅いことを反映していると考えられます。

また、統合失調症患者に本剤を反復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を投与部位で層別して比較したところ、本剤の投与量を350mgに補正したC_{max}及びAUC_tは、三角筋内投与時の方が臀部筋内投与時と比べてやや高かったものの、その差はわずかでした^{7), 8)}。

注) 本剤の効能又は効果は「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)」である。

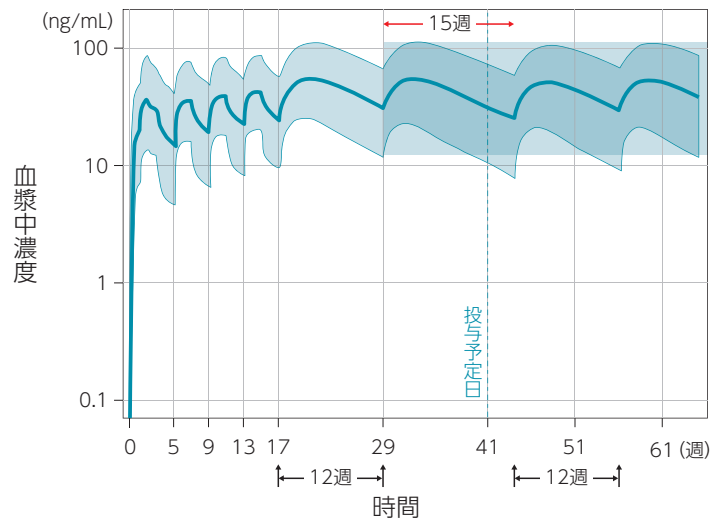
■定常状態到達後に投与間隔が3ヵ月超空いた場合(外国人データ)⁹⁾

651例の統合失調症患者及び統合失調感情障害患者^{注)}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ピドン濃度推移に関するモデルを用い、定常状態到達後に本剤を用法及び用量通りに投与できず投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的に検討しました。なお、以下に記載された投与方法は本剤の用法及び用量外であり、電子添文において推奨する適切な投与方法ではありません。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ません。

注) 本剤の効能又は効果は「統合失調症(パリエピドン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る)」である。

a) 定常状態到達後に投与間隔が3ヵ月超から4ヵ月未満空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が3ヵ月超から4ヵ月未満空いた後(本シミュレーションでは15週空いた後、下図の44週)に同用量の本剤を12週間隔で投与したとき、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ました。



パリエピドン4週間隔筋注製剤を17週投与(初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与)した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与(↑)した後、投与間隔が15週空いた場合に、本剤525mgを12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)

【ゼプリオンTRI®水懸筋注175mg/263mg/350mg/525mgシリンジ電子添文より抜粋】

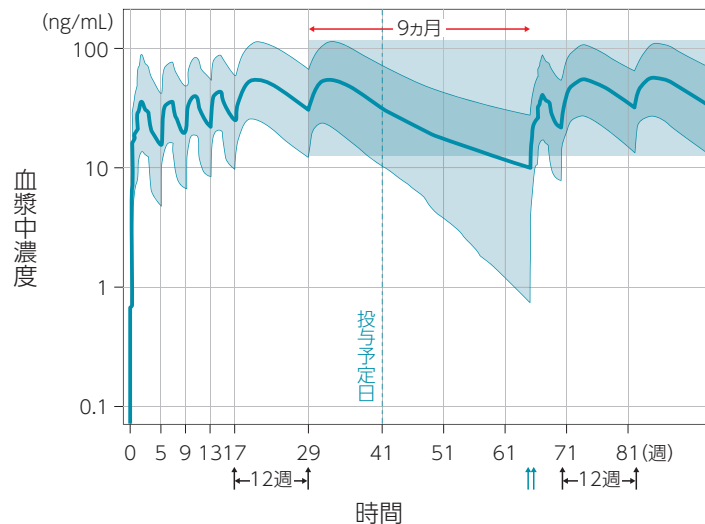
7. 用法及び用量に関連する注意

7.6 本剤を12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、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。やむを得ず投与間隔が空いた場合に、本剤又はパリエピドン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以下の投与方法を参考にすること。

7.6.1 経過期間が4ヵ月未満であった場合は、再開前と同用量の本剤を投与する。

b) 定常状態到達後に投与間隔が4～9ヵ月空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が4～9ヵ月空いた後(本シミュレーションでは9ヵ月、下図の65週)にパリペリドン4週間隔筋注製剤を対応する用量(電子添文参照：本剤が525mgの場合、パリペリドン4週間隔筋注製剤は100mgです)で1週間隔で2回三角筋内投与し、それ以降同用量の本剤を12週間隔で投与したとき、定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されました。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与(初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与)した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与(↑)した後、投与間隔が9ヵ月空いた場合に、パリペリドン4週間隔筋注製剤100mgを1週間隔で2回三角筋内投与(↑)した後、本剤525mgを12週間隔で反復投与(↑)したときの推定血漿中パリペリドン濃度(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

【ゼプリオンTRI®水懸筋注175mg/263mg/350mg/525mgシリンジ電子添文より抜粋】

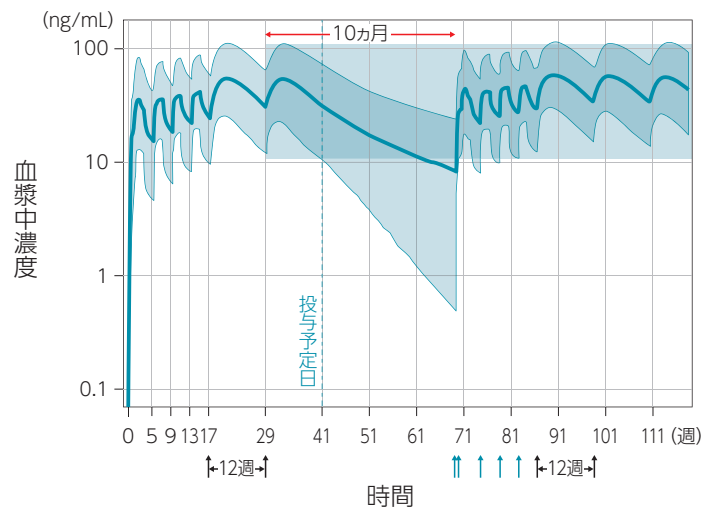
7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.6 本剤を12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、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。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以下の投与方法を参考にすること。
- 7.6.2 経過期間が4ヵ月以上9ヵ月以下の場合には、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以下の投与方法で再開する。

最終投与時の本剤投与量 (パリペリドンとして)	再開後のパリペリドン4週間隔筋注製剤投与量 (三角筋内投与)(パリペリドンとして)		再開後の本剤投与量 (パリペリドンとして)
	再開1日目	再開8日目	再開8日目から4週間後
175mg	50mg	50mg	175mg
263mg	75mg	75mg	263mg
350mg	100mg	100mg	350mg
525mg	100mg	100mg	525mg

c) 定常状態到達後に投与間隔が9ヵ月を超えて空いた場合

定常状態到達後に投与間隔が9ヵ月を超えて空いた後(本シミュレーションでは10ヵ月、下図の69週)にパリペリドン4週間隔筋注製剤の用法及び用量で17週反復投与した後、本剤を12週間隔で投与したとき、定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定されます。すなわち9ヵ月以上投与間隔が空いた場合は「2. ゼプリオンTRI®の切替え方法(p5)」に示したような方法をもう一度行うことになります。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与(初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与し、その後150mgを4週間隔で3回投与)した後、本剤525mgに切り替えて12週間隔で反復投与(↑)した後、投与間隔が9ヵ月を超えて空いた場合に、パリペリドン4週間隔筋注製剤を初回150mg、1週後に2回目100mgを三角筋内投与(↑)し、その後、4週間隔で150mgを3回反復投与(↑)した後に本剤525mgを12週間隔で投与(↑)したときの推定血漿中パリペリドン濃度
(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

【ゼプリオンTRI®水懸筋注175mg/263mg/350mg/525mgシリンジ電子添文より抜粋】

7. 用法及び用量に関連する注意

7.6 本剤を12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、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。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以下の投与方法を参考にすること。

7.6.3 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投与を再開する。

6. 投与方法・薬物動態に関するQ&A

Q1 他の注射剤と混合することは可能ですか？

A 他の注射液と混合又は希釈して使用せず、本剤単独で投与を行ってください。

Q2 静脈内への注射は可能ですか？

A 静脈内には絶対に投与しないでください。本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与してください。

Q3 前回と同じ部位に本剤を投与することは可能ですか？

A 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でください。

Q4 細かな用量調節を行うため、半量の注射を実施できませんか？

A できません。本剤はプレフィルドシリンジであり、半量が正確に確認できません。正確な用量の投与を行うためにシリンジの全内容物を投与してください。細かな用量調節が必要な場合は、本剤を中止し、パリペリドン4週間隔筋注製剤を含む他の抗精神病薬で用量調節を行ってください。

Q5 1回の投与に本剤の2つの製剤を組み合わせることが出来ますか？

A 2つの製剤を組み合わせる投与した場合の薬物動態及び安全性は確認されていないことから、1回の投与に2つの製剤を組み合わせないでください。

Q6 三角筋又は臀部筋以外の筋肉内投与は可能ですか？

A 三角筋又は臀部筋以外の筋肉内に投与した際の薬物動態及び安全性は確認されていないことから、三角筋又は臀部筋以外には投与しないでください。

Q7 注射針はパリペリドン4週間隔筋注製剤と同じゲージ(G)でよいですか？

A 体重90kg未満の場合の注射針は、パリペリドン4週間隔筋注製剤は23G、本剤が22Gと異なります。

		ゼプリオンTRI®	パリペリドン4週間隔筋注製剤
三角筋内へ 投与時	体重90kg未満の場合	22G、針の長さ1インチ(25mm)	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)	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)	22G、針の長さ1½インチ(38mm)

Q8 パリペリドン4週間隔筋注製剤の投与方法と違いはありますか？

- A 本剤投与前の振盪時間において違いがあります。本剤の製剤特性として、12週間持続する薬物放出性を確保するために、パリペリドン4週間隔筋注製剤に比べ原薬の粒子径を増大させ、濃度を増加させています。本剤のこの特性を踏まえ、シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、パリペリドン4週間隔筋注製剤よりも長く(15秒以上)激しく振盪を行う必要があります。

Q9 パリペリドン4週間隔筋注製剤以外の抗精神病薬からの切替えは可能ですか？

- A できません。パリペリドン4週間隔筋注製剤が4ヵ月以上投与された患者からの切替え以外では本剤の安全性・忍容性は確認されていません。本剤は、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ており、安全性・忍容性が確認された、症状が安定している患者に対し切り替えて使用してください。

Q10 パリペリドン4週間隔筋注製剤と比べ、本剤の投与量が3.5倍量なのはなぜですか？

- A 単回投与時の中間データを用いたシミュレーションにより、3.5倍のときに定常状態での血漿中パリペリドンのトラフ濃度がパリペリドン4週間隔筋注製剤投与時と同程度になると推定されたことから決定しました¹⁰⁾。

Q11 本剤投与中に増悪や再発を認めた場合の対処方法は？

- A まず増悪や再発が心理社会的な理由により生じたのか、薬剤の効果不十分により生じたのかを確認してください。心理社会的な理由により、増悪や再発が起きた場合(ストレス、仕事、家族の問題、薬物中毒等)は、既存の薬物治療を変更するのではなく、心理的治療や環境調整を実施してください。薬剤の効果不十分により増悪または再発が起きた可能性が考えられ、抗精神病薬の追加が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討してください。

本剤の投与再開は、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ってください。なお、本剤の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してください。

Q12 本剤を12週間よりも短い、あるいは長い間隔で投与することは可能ですか？

- A 用法及び用量に従って12週間隔で投与してください。12週間よりも短い、あるいは長い間隔で投与した報告は現時点ではありませんが、間隔が空いた場合には「**■**定常状態到達後に投与間隔が3ヵ月超空いた場合」を参照してください。なお、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験においては、投与予定日に対して±7日の範囲内は許容範囲として実施しており、その結果について特に問題は認められておりません。

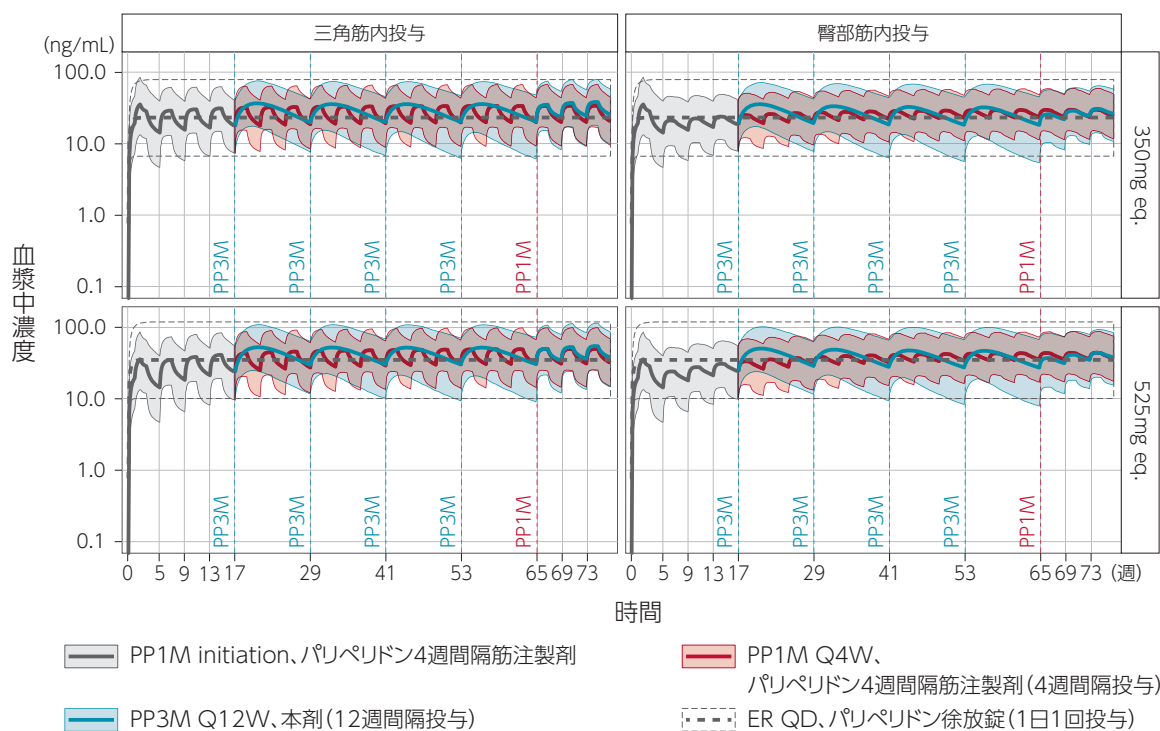
Q13 本剤からパリペリドン4週間隔筋注製剤への切替え方法は？

- A** 本剤の用量及び増悪・再発時期によって、過量投与にならないよう、下記の血漿中パリペリドン濃度変化のシミュレーション^{9), 11)}に基づき、段階的な切替えを検討してください。

651例の統合失調症患者及び統合失調感情障害患者^{注)}(外国人)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を用いて、パリペリドン4週間隔筋注製剤から本剤に切替え、定常状態到達後のパリペリドン4週間隔筋注製剤への再切替えについて探索的に検討しました。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ません。

本剤をパリペリドン4週間隔筋注製剤の3.5倍の用量で投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、パリペリドン4週間隔筋注製剤と同程度であると推定されます。本剤の薬物動態がみかけの定常状態に到達すれば、次回の本剤投与時点で、3.5 : 1の用量比でパリペリドン4週間隔筋注製剤投与に戻すこと(再切替え)が可能であると推定されます。

注)本剤の効能又は効果は「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る)」である。



パリペリドン4週間隔筋注製剤を17週投与(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3回投与)した後、本剤(350及び525mg)に切り替えて反復筋肉内投与、4週間隔筋注製剤(100及び150mg)を継続して筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度。パリペリドン徐放錠(8及び12mg)を反復経口投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は点線を表示(母集団薬物動態モデル、外国人データ)^{9), 11)}

(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

Q14 本剤からパリペリドン徐放錠への切替え方法は？

- A** 本剤の用量及び増悪・再発時期によって、過量投与にならないよう、下記の血漿中パリペリドン濃度変化のシミュレーション^{9), 11)}に基づき、段階的な切替えを検討してください。

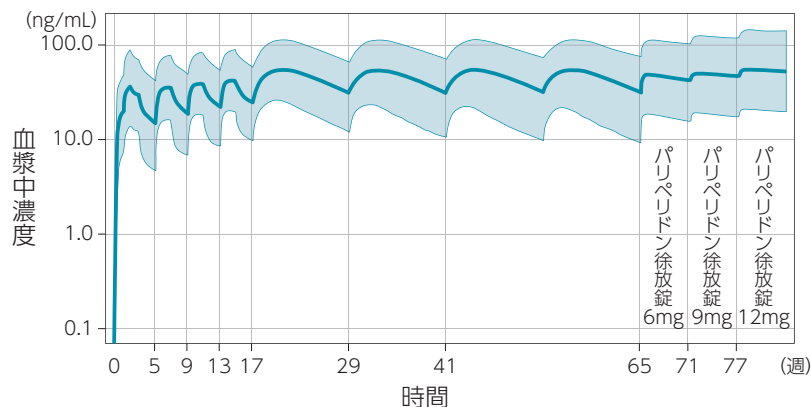
本剤投与中止時に、本剤からパリペリドン徐放錠へ切り替えたときの血漿中パリペリドン濃度を推定したところ、本剤525mg最終投与の12週後から下記用量でパリペリドン徐放錠を1日1回経口投与したとき、本剤投与中止時と同程度の血漿中パリペリドン濃度が維持されることが示唆されました。

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ません。

本剤の最終投与(Week 53)後12週後(Week 65)～18週：6mg

本剤の最終投与後18週超(Week 71)～24週：9mg

本剤の最終投与後24週超(Week 77)12mg



本剤525mg投与(最終投与Week 53)後、Week 65にパリペリドン徐放錠6mg、1日1回経口投与開始、その後Week 71に9mg、Week 77に12mgへ増量したときの血漿中パリペリドン濃度推移(母集団薬物動態モデル、外国人データ)^{9), 11)}

(線：中央値、網掛け：90%予測区間)

本剤からパリペリドン徐放錠への切替え方法¹²⁾

	本剤最終投与からの経過期間		
	3ヵ月以上18週以下	18週超から24週以下	24週超
本剤最終投与量	パリペリドン徐放錠の投与量		
175mg	3mg	3mg	3mg
263mg	3mg	3mg	6mg
350mg	3mg	6mg	9mg
525mg	6mg	9mg	12mg

Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia, Gopal S, et al., Current Medical Research & Opinion, Epub 2015 Oct 2, Taylor & Francis, reprinted by permission of the publisher Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>.

Ⅲ 特に注意を要する重要な副作用

1. 重要な特定されたリスク

■悪性症候群

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、パリペリドン4週間隔筋注製剤の海外臨床試験(PSY-3002試験)、国内外の製造販売後で報告されています。

【症状・処置】

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ってください。

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ります。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、死亡することがあります。

また、パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者や、脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者では悪性症候群が起こりやすいとされていますので、これらの背景を有する患者へ投与する際は注意してください。

【解説】

悪性症候群とは、抗精神病薬投与中に、①発熱(38℃以上)、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死性となる可能性のある副作用です。発現機序は不明ですが、ドパミン受容体遮断仮説、GABA欠乏仮説、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セロトニン不均衡仮説等が考えられています。

治療は、原因薬剤の投与中止、輸液、全身の冷却、呼吸管理などのほか、筋弛緩薬(ダントロレン)や、ドパミン作動薬(プロモクリプチン、アママンタジン等)の投与も有効です。

■錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)において、錐体外路障害に関連する有害事象が8.3%(42/504例)、遅発性ジスキネジアの副作用が0.2%(1/504例)[日本人集団：1.9%(1/52例)]に認められました。

【症状・処置】

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、本剤の使用により錐体外路症状及び遅発性ジスキネジアが発現するおそれがあります。また、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ります。錐体外路症状の発現がみられた場合は抗コリン薬の使用及び本剤の投与中止を、遅発性ジスキネジアの発現がみられた場合は本剤の投与中止を検討してください。

【解説】

錐体外路症状のうちパーキンソニズムとは、無動、固縮、振戦、突進現象、姿勢反射障害、仮面様顔貌などの不随意運動が発現する症状です。症状として、動作が遅くなった、手が震える、歩き方がふらふらするなどの訴えがあります。抗精神病薬投与により約80%のドパミン受容体(D₂受容体)がブロックされるとパーキンソン症状が出現すると言われています。治療のもっとも基本的な対応法は、原因として疑われる医薬品の中止になります。多くの報告でもある通り、投与中止、減量、代替の医薬品への変更により症状は改善します。ほとんどが中止から2、3ヵ月で症状が消失しますが、時に半年くらいかかることもあります¹³⁾。

遅発性ジスキネジアとは、抗精神病薬の長期投与後に発現する主として口周囲・顔面の異常不随意運動です。症状としては、口のもぐもぐ運動、舌の蠕動運動、舌打ち等があり、その他、四肢体幹に舞蹈病様・アテトーゼ様運動を生じることもあります。

発現機序は、抗精神病薬によるドパミン受容体の長期遮断により生じる受容体の過感受性によるものと考えられています。治療方法に確立されたものはなく、原因薬剤の減量・中止、他の抗精神病薬への切替えが行われます。

■麻痺性イレウス

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、パリペリドン4週間隔筋注製剤及びリスペリドン製剤の国内製造販売後で報告されています。

【症状・処置】

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ってください。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ので注意してください。

【解説】

麻痺性イレウスとは、腸管に器質的閉塞がないにもかかわらず腸管内容物の停滞による逆流を生じる病態であり、主症状として、悪心・嘔吐、便秘、腹痛、腹部膨満等があります。

この原因として、抗コリン作用による腸管の拡張や蠕動の低下が考えられます。治療は、主原因である抗コリン作用を有する薬剤の投与中止、保存的治療(腹部の加温、浣腸、腸運動促進剤の投与等)や外科的な処置が行われます。

■抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、本剤、パリペリドン4週間隔筋注製剤及びリスペリドン製剤の製造販売後で報告されています。

【症状・処置】

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ります。一般的な処置として、水分の摂取制限を行い、投与の中止を考慮してください。

【解説】

SIADHとは、ADH(抗利尿ホルモン)の分泌が抑制されるべき状態であるにもかかわらず、ADHが過剰に分泌されて腎尿細管で水分が再吸収されるため、希釈性の低Na血症(135mEq/L以下)、低浸透圧血症、痙攣、意識障害等を来す疾患です。ADHの分泌が亢進する原因として、悪性腫瘍、中枢性神経疾患、薬物等が考えられています。

■肝機能障害/黄疸

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)において、肝機能異常の副作用が0.6%(3/504例)[日本人集団：0%(0/52例)]に認められました。

【症状・処置】

AST、ALT、 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ります。また、肝機能障害患者への投与では、肝障害を悪化させるおそれがあります。肝機能障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST、ALT、 γ -GTP上昇等の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ってください。

■横紋筋融解症

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、本剤、パリペリドン4週間隔筋注製剤及びリスペリドン製剤の製造販売後で報告されています。

【症状・処置】

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あらわれることがあります。横紋筋融解症の前駆症状と考えられる全身倦怠感、筋肉痛の出現が認められた場合には直ちに投与を中止し、CK及び血中・尿中ミオグロビンを測定してください。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意してください。腎障害を予防するため、水分の負荷とともに利尿に努め、また急性腎不全例では必要に応じて血液透析も考慮してください。

【解説】

横紋筋融解症とは、骨格筋の融解、壊死により筋肉細胞成分の血液中への流出がみられる病態です。自覚症状として四肢の脱力、痛み、倦怠感、着色尿などがあり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンの増加のほかCK、AST、ALT、LDH、アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められます。また、同時に急性腎不全等の重篤な腎障害の併発が多く認められます。

■不整脈

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)において、心室性期外収縮の副作用が0.4%(2/504例)[日本人集団：1.9%(1/52例)]に認められました。

【症状・処置】

不整脈、心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがありますので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

【解説】

パリペリドン4週間隔筋注製剤における承認時までの国内臨床試験で、不整脈が1例、心房細動が1例、心室性期外収縮が3例報告されました。

■脳血管障害

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、パリペリドン4週間隔筋注製剤の海外臨床試験(PSY-3007試験など)で報告されています。

【症状・処置】

一般的に脳血管障害の徴候となるような不全片麻痺、言語障害(舌のもつれ、失語症)、しびれ感、半盲、めまい、意識障害等の症状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ってください。

【解説】

脳血管障害とは、脳血管の異常により虚血(脳血管の血流障害)又は出血を起こし、脳が機能的あるいは器質的障害を受けた状態をいいます。

■高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)において、高血糖の副作用が0.2%(1/504例)〔日本人集団：0%(0/52例)〕、2型糖尿病の副作用が0.2%(1/504例)〔日本人集団：0%(0/52例)〕に認められました。

【症状・処置】

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、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ってください。

特に糖尿病又はその既往歴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については、血糖値が上昇することがあるため、血糖値の測定等の観察を十分に行ってください。また、本剤の投与に際し、高血糖や糖尿病の悪化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、高血糖症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導してください。

【解説】

発現機序は不明ですが、機序の一つとして抗精神病薬がグルコース輸送蛋白を阻害することによってインスリン抵抗性を引き起こし、高血糖が発症する可能性が考察されています¹⁴⁾。

■低血糖

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、経口パリペリドン製剤の国内臨床試験(JNS007ER-JPN-S31試験)で報告されています。

【症状・処置】

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖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、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ってください。また、本剤の投与に際し、低血糖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、低血糖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してください。

【解説】

発現機序は不明ですが、非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されています。正常ならば、体は約70～110mg/dLの範囲内に血糖値を維持しますが、血糖値の低下により、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の症状があらわれます¹⁵⁾。

■無顆粒球症/白血球減少

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)において、白血球数減少の副作用が0.4%(2/504例)〔日本人集団：0%(0/52例)〕に認められました。

【症状・処置】

臨床的に重要な白血球数低値又は薬剤誘発性の白血球減少症/好中球減少症の既往歴がある患者では、投与開始後数ヵ月間モニタリングし、他の原因がなく白血球数減少の徴候が認められた場合は投与中止を検討してください。また、重度の好中球減少症(絶対好中球数が $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満)の場合は、投与を中止し、回復するまで白血球数の経過観察を行ってください。

【解説】

定型及び非定型の抗精神病薬において、無顆粒球症、白血球減少が報告されています。初期症状として、発熱、咽頭痛、全身倦怠等があらわれることがあります。

■静脈血栓塞栓症

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、本剤の海外臨床試験(PSY-3012試験)及びパリペリドン4週間隔筋注製剤の海外臨床試験(PSY-3002試験)やパリペリドン4週間隔筋注製剤の国内製造販売後で報告されています。

【症状・処置】

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、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。また、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では、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ため、このような患者へ投与する際は注意してください。

【解説】

定型及び非定型の抗精神病薬において、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されています。

■持続勃起症

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、経口パリペリドン製剤やリスペリドン製剤の海外の製造販売後で報告されています。

【症状・処置】

虚血性持続勃起症の診断がついた場合は、瀉血等の処置を速やかに行ってください。

【解説】

α 交感神経遮断作用を有する薬剤は、持続性勃起を発現することが報告されています。

■アナフィラキシー

【発現状況】

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)での報告はありませんが、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パリペリドン4週間隔筋注製剤を投与した後に、アナフィラキシーを発現した症例が報告されています。

【症状・処置】

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、適切な処置を行ってください。

【解説】

初発症状は、じんま疹や掻痒感、皮膚の紅潮・発赤などのことが多いものの、一部の症例では皮膚症状は先行せず、消化器症状、眼症状、呼吸器症状、循環器症状、神経症状から出現することがあります¹⁶⁾。

2. 重要な潜在的リスク

■腎機能障害患者への投与

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ます。そのため、軽度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)の患者では、投与量をパリペリドンとして350mgを超えないようにしてください。また、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でください。

■QT延長

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(日本人集団を含む：PSY-3011試験)において、心電図QT延長の副作用が0.4%(2/504例)[日本人集団：0%(0/52例)]に認められました。本剤の海外臨床試験(PSY-3012試験)及びパリペリドン4週間隔筋注製剤の国内外臨床試験(JPN-5試験など)では、心電図QT延長の症例が報告されており、パリペリドン4週間隔筋注製剤の国内市販直後調査期間(販売開始後6ヵ月間)中には原因不明の死亡が報告されています。また、海外のパリペリドン速放錠(国内未承認)のQT/QTc評価試験で軽微な延長が認められており、パリペリドン4週間隔筋注製剤の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ます。

QT延長を起こすことが知られている薬剤との併用は治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けてください。また、不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者等のQT延長のリスクを有する患者への投与についても、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けてください。

■経口抗精神病薬等との併用

パリペリドン4週間隔筋注製剤では、市販直後調査(販売開始後6ヵ月間)終了までに死亡症例が32例報告されました。死亡に至った原因は特定されていませんが、それらのうち、他の経口抗精神病薬等と併用(パリペリドン4週間隔筋注製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例であったことから、経口抗精神病薬等との併用が重要な潜在的リスクとされました。

そのため、抗精神病薬の追加が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討してください。

なお、抗精神病薬の併用リスクとして、総投与量の必要以上の増加、急性又は遅発性の副作用の増加、予測不可能な薬物相互作用、効果又は副作用の原因となる薬剤の特定困難、アドヒアランスの低下、死亡率の上昇などが考えられます。

付録 国際共同第Ⅲ相試験(PSY-3011試験)における副作用発現状況

解析対象症例数	504例
副作用発現症例数	210例
副作用発現症例率	41.7%

副作用の種類	発現症例数(発現率 %)		副作用の種類	発現症例数(発現率 %)	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.2)	肝胆道系障害	3	(0.6)
乳房の良性新生物	1	(0.2)	肝機能異常	3	(0.6)
血液およびリンパ系障害	2	(0.4)	皮膚および皮下組織障害	4	(0.8)
血小板減少症	1	(0.2)	そう痒症	1	(0.2)
顆粒球減少症	1	(0.2)	光線過敏性反応	1	(0.2)
代謝および栄養障害	10	(2.0)	脂肪織炎	1	(0.2)
食欲亢進	3	(0.6)	斑	1	(0.2)
食欲減退	2	(0.4)	筋骨格系および結合組織障害	12	(2.4)
2型糖尿病	1	(0.2)	筋固縮	5	(1.0)
異常体重増加	1	(0.2)	筋緊張	2	(0.4)
高血糖	1	(0.2)	筋骨格硬直	2	(0.4)
高脂血症	1	(0.2)	四肢痛	2	(0.4)
代謝障害	1	(0.2)	関節硬直	1	(0.2)
精神障害	23	(4.6)	咀嚼障害	1	(0.2)
不安	9	(1.8)	生殖系および乳房障害	28	(5.6)
統合失調症	5	(1.0)	無月経	8	(1.6)
落ち着きのなさ	2	(0.4)	不規則月経	5	(1.0)
うつ病	1	(0.2)	月経障害	4	(0.8)
オルガズム異常	1	(0.2)	月経遅延	3	(0.6)
オルガズム感減少	1	(0.2)	乳汁漏出症	3	(0.6)
易刺激性	1	(0.2)	女性化乳房	2	(0.4)
気分変化	1	(0.2)	乳房痛	2	(0.4)
強迫観念	1	(0.2)	月経困難症	1	(0.2)
恐怖	1	(0.2)	射精不能	1	(0.2)
幻覚	1	(0.2)	乳房分泌	1	(0.2)
攻撃性	1	(0.2)	勃起不全	1	(0.2)
自殺念慮	1	(0.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	38	(7.5)
睡眠障害	1	(0.2)	注射部位硬結	14	(2.8)
統合失調症、妄想型	1	(0.2)	注射部位疼痛	11	(2.2)
神経系障害	39	(7.7)	注射部位腫脹	7	(1.4)
アカシジア	20	(4.0)	注射部位紅斑	4	(0.8)
振戦	9	(1.8)	注射部位腫瘍	2	(0.4)
ジスキネジア	2	(0.4)	疲労	2	(0.4)
運動緩慢	2	(0.4)	注射部位そう痒感	1	(0.2)
傾眠	2	(0.4)	末梢性浮腫	1	(0.2)
パーキンソニズム	1	(0.2)	無力症	1	(0.2)
パーキンソン歩行	1	(0.2)	臨床検査	111	(22.0)
運動低下	1	(0.2)	体重増加	90	(17.9)
記憶障害	1	(0.2)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.4)
筋緊張亢進	1	(0.2)	体重減少	5	(1.0)
歯車様固縮	1	(0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.6)
錐体外路障害	1	(0.2)	血中インスリン増加	3	(0.6)
体位性めまい	1	(0.2)	血中ブドウ糖増加	3	(0.6)
遅発性ジスキネジア	1	(0.2)	インスリンCペプチド増加	2	(0.4)
頭痛	1	(0.2)	ウエスト周囲径増加	2	(0.4)
眼障害	2	(0.4)	ボディ・マス・インデックス増加	2	(0.4)
瞬目過多	1	(0.2)	血中コレステロール増加	2	(0.4)
霧視	1	(0.2)	血中トリグリセリド増加	2	(0.4)
心臓障害	9	(1.8)	心電図QT延長	2	(0.4)
頻脈	3	(0.6)	低比重リポ蛋白増加	2	(0.4)
心室性期外収縮	2	(0.4)	白血球数減少	2	(0.4)
洞性徐脈	2	(0.4)	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1	(0.2)
洞性頻脈	2	(0.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)
左室肥大	1	(0.2)	肝機能検査異常	1	(0.2)
血管障害	3	(0.6)	肝酵素上昇	1	(0.2)
高血圧	2	(0.4)	血中クレアチニン増加	1	(0.2)
ほてり	1	(0.2)	血中プロラクチン増加	1	(0.2)
胃腸障害	7	(1.4)	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.2)
流涎過多	3	(0.6)	心電図ST-T部分異常	1	(0.2)
悪心	1	(0.2)	心電図T波振幅減少	1	(0.2)
下痢	1	(0.2)	心電図異常	1	(0.2)
便秘	1	(0.2)	社会環境	1	(0.2)
嚥下障害	1	(0.2)	日常生活動作障害者	1	(0.2)

付録 PSY-3011試験におけるランダム割り付け基準(PANSS評価スケール)

Week 14及びWeek 17時点で治験実施計画書に規定した以下の基準をすべて満たす被験者を臨床的に安定していると判断し、二重盲検期のいずれかの投与群にランダムに割り付けた。

- ・ PANSS総スコアが70未満の被験者
- ・ 以下のPANSS項目のスコアがいずれも4以下の被験者
P1(妄想)、P2(概念の統合障害)、P3(幻覚による行動)、P6(猜疑心／迫害感)、P7(敵意)、G8(非協調性)及びG14(衝動コントロール不良)
- ・ 臨床上の医師の印象による重症度(CGI-S)スコアが非盲検期ベースラインから1以上減少した被験者

文献一覧

- 1) 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編: 統合失調症治療ガイドライン(第2版)(精神医学講座担当学会議 監), 2008, pp. 114-120, 医学書院
- 2) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の国際共同試験成績(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.3.1)
- 3) 肥田裕久, 他: 臨床精神薬理, 2012; 15: 1957-1964
- 4) 若松昭秀, 他: 臨床精神薬理, 2013; 16: 1479-1494
- 5) 藤井康男 編: 統合失調症の薬物療法100のQ&A, 2008, pp. 153-155, 星和書店
- 6) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の外国人患者における薬物動態の検討(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 7) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の国際共同試験成績(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.3)
- 8) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の外国人患者における薬物動態の検討(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2、CTD2.7.2.3.3)
- 9) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の母集団薬物動態解析(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.3.5)
- 10) 社内資料: パリペリドンパルミチン酸エステル3ヵ月製剤の用量の選択(2020年9月25日承認、CTD2.7.2.1.1)
- 11) Magnusson MO, et al.: CNS Drugs. 2017; 31: 273-288
- 12) Gopal S, et al.: Curr Med Res Opin. 2015; 31: 2043-2054
- 13) 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬剤性パーキンソニズム)」平成18年11月(令和4年2月改定)
- 14) Haupt DW, et al.: J Clin Psychiatry. 2001; 62(Suppl 27): 15-26
- 15) 抗精神病薬による重篤な低血糖、医療薬学フォーラム
- 16) 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル(アナフィラキシー)」平成20年3月(令和元年9月改定)
- 17) 日本神経精神薬理学会/日本臨床精神神経薬理学会 編: 統合失調症薬物治療ガイドライン2022



持効性抗精神病薬 劇薬 処方箋医薬品*

ゼプリオン TRI 水懸筋注 350mg シリンジ
XEPLION TRI Aqueous Suspension for IM Injection
 Twelve-weekly Release Injection

パリエリドノバルミチン酸エステル特効性懸濁注射液 *注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

貯法：室温保存 有効期間：24ヵ月

日本標準品分類番号
871179

	175mg	263mg	350mg	525mg
承認番号	30200AMX00931000	30200AMX00932000	30200AMX00933000	30200AMX00934000
承認年月	2020年9月	2020年9月	2020年9月	2020年9月
薬価基準収載年月			2020年11月	2020年11月
販売開始年月			2020年11月	2020年11月
国際誕生年月			2015年5月	2015年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 バルピツール酸誘導体等の中樞神経抑制剤の強い影響下にある患者[中樞神経抑制作用が増強されることがある。]
- 2.3 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[10.1参照]
- 2.4 本剤の成分、ノバルエリドノバルミチン酸エステルに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 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)[9.2.1、16.6.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は持効性の筋内注射用プレフィルドシリンジ製剤であり、それぞれ1シリンジ中下記に示す成分・分量を含有する。

販売名	ゼプリオンTRI 水懸筋注 175mgシリンジ	ゼプリオンTRI 水懸筋注 263mgシリンジ	ゼプリオンTRI 水懸筋注 350mgシリンジ	ゼプリオンTRI 水懸筋注 525mgシリンジ	
有効成分	パリエリドノバルミチン酸エステル (パリエリドノバルミチン酸として) (mg)	273 (175)	410 (263)	546 (350)	819 (525)
	薬液量 (mL)	0.875	1.315	1.75	2.625
添加剤 (mg)	ポリソルベート20	8.75	13.15	17.5	26.25
	マクロゴール4000NF	65.63	98.63	131.25	196.88
	クエン酸水和物	6.56	9.86	13.13	19.69
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	5.25	7.89	10.5	15.75
	水酸化ナトリウム	4.73	7.10	9.45	14.18

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の懸濁液
pH	6.5~7.5
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

統合失調症(ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤による適切な治療が行われた場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与開始に際しては、他の抗精神病薬を併用せずにノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤が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こと。[7.1参照]

6. 用法及び用量

本剤は、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤が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。

通常、成人には、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤として、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤最終投与量の3.5倍量、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋内注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、下記の投与量で、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤から切り替えて投与すること。本剤はノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤により適切に治療され、切り替え前のノバルエリドノバルミチン酸エステル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こと。なお、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤25mgからの切り替えが可能な本剤の用量はないため、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤25mgを投与している患者では本剤を投与しないこと。[5.参照]

ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤投与量(ノバルエリドノバルミチン酸として)	本剤投与量(ノバルエリドノバルミチン酸として)
25mg	なし
50mg	175mg
75mg	263mg
100mg	350mg
150mg	525mg

7.2 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、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤として350mgを超えないこと。[9.2.2、16.6.1参照]

7.3 本剤からノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤へ切り替えの際は下記の投与量に従って、本剤の最終投与の12週間後に投与を開始すること。

本剤投与量(ノバルエリドノバルミチン酸として)	ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤投与量(ノバルエリドノバルミチン酸として)
175mg	50mg
263mg	75mg
350mg	100mg
525mg	150mg

7.4 本剤の即時の用量調節は困難であることから、本剤投与中に症状の悪化が認められた場合や本剤の減量が必要となった場合は、以下のように対応し、本剤で用量調節を行わないこと。[8.1、16.1参照]

7.4.1 本剤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、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤により適切に治療された場合に行うこと。なお、本剤の活性代謝物は、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤であるため、リスベリドノバルミチン酸エステル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こと。

7.4.2 本剤の減量が必要となった場合は、本剤の投与中止を検討すること。本剤の投与再開は、本剤以外の抗精神病薬により用量調節を行い、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤により適切に治療された場合に行うこと。

7.5 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。[8.1、16.1参照]

7.6 本剤を12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、本剤は用法及び用量を遵守して投与すること。やむを得ず投与間隔が空いた場合に、本剤又はノバルエリドノバルミチン酸エステル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以下の投与方法を参考にすること。

7.6.1 経過期間が4ヵ月未満であった場合は、再開前と同用量の本剤を投与する。

7.6.2 経過期間が4ヵ月以上9ヵ月以下の場合は、ノバルエリドノバルミチン酸エステル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ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤を用いて以下の投与方法で再開する。

最終投与時の 本剤投与量 (ノバルエリドノバルミチン酸として)	再開後のノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤投与量 (三角筋内投与)(ノバルエリドノバルミチン酸として)		再開後の本剤投与量 (ノバルエリドノバルミチン酸として)
	再開1日目	再開8日目	
175mg	50mg	50mg	175mg
263mg	75mg	75mg	263mg
350mg	100mg	100mg	350mg
525mg	100mg	100mg	525mg

7.6.3 経過期間が9ヵ月超の場合は、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤を用いて初回投与時と同じ用量で投与を再開する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は持効性製剤であり、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こと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がなく、投与中止後も長期間血中濃度が持続するため、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。[7.4、7.5、11.1、13.1、16.1参照]

8.2 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、適切な処置を行うこと。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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。[8.7、9.1.6、11.1.9参照]

8.6 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。[8.7、11.1.10参照]

8.7 本剤の投与に際し、あらかじめ上記8.5及び8.6の副作用が発現する場合はあることを、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。[8.5、8.6、9.1.6、11.1.9、11.1.10参照]

8.8 本剤の投与間隔は12週間と長いことから、本剤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こと。特に本剤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、より慎重に患者の状態を観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。[11.1.1参照]

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。[8.5、8.7、11.1.9参照]

9.1.7 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い。[11.1.1参照]

9.1.8 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。[11.1.12参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[2.5参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害患者
クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満の患者への投与量は、ノバルエリドノバルミチン酸エステル製剤として350mg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。[7.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.5参照]

9.5 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こと。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。

9.6 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こと。ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。

1) Hill RC, et al.: J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 285-286

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。[16.6.4参照]

10. 相互作用

10.1 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(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 [2.3参照]	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 ₁ 受容体の刺激剤であり、本剤のα ₁ 受容体遮断作用によりβ ₁ 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 クロザピル [2.3参照]	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ことと、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。

10.2 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
中樞神経抑制剤(バルピツール酸誘導体等)	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こと。	本剤及びこれらの薬剤の中樞神経抑制作用による。
ドーパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドーパミン遮断作用を有していることから、ドー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。	アルコールは中樞神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン ²⁾ [16.7.1参照]	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。

2) 社内資料:ノバルエリドノバルミチン酸エステルとカルバマゼピンの相互作用の検討

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT延長を起こすことが知られている薬剤	QT延長があらわ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こと。	QT延長作用が増強するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 ロカイン・アドレナリン	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おそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。[8.1参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

無動鎮黙、強度の筋強剛、瞼下困頓、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。[9.1.3、9.1.7参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.2%）

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。

11.1.3 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ことに注意すること。

11.1.4 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）があらわれることがある。

11.1.5 肝機能障害（0.6%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 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。[9.3参照]

11.1.6 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あらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 不整脈

不整脈、心房細動（頻度不明）、心室性期外収縮（0.4%）等があらわれることがある。

11.1.8 脳血管障害（頻度不明）

11.1.9 高血糖（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。[8.5、8.7、9.1.6参照]

11.1.10 低血糖（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、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.6、8.7参照]

11.1.11 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.4%）

11.1.12 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.13 持続勃起症（頻度不明）

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。

11.1.14 アナフィラキシー（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、過去に経口ワルパリン又は経口リスベリド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。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
血管障害		高血圧	起立性低血圧、低血圧、虚血
呼吸器、胸部及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺炎
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、腸炎、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、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	発疹、湿疹、疹、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	四肢痛、筋骨格硬直	筋骨格痛、背部痛、頸部痛、関節痛、筋痙攣、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、注射部位そう痒感、易刺激性、末梢性浮腫	注射部位熱感、倦怠感、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫、口渇、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、グロホモグロビン増加、血中尿酸増加、血中尿素減少、尿中ウロビリン陽性
傷害、中毒及び処置併発症			転倒

13. 過量投与

13.1 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、経口ワルパリンの過量投与でトルサード・ポアン、心室細動の報告もある。[8.1参照]

13.2 処置

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こと。[8.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。

14.1.2 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。

14.1.3 シリンジ内の懸濁液が均質となるよう、シリンジを15秒以上激しく振盪し、確実に懸濁させた後、5分以内に本剤を投与すること。なお、5分以上経過した場合は、再度振盪すること。適切な血中濃度が得られないおそれがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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:22G、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)

14.2.2 本剤は三角筋又は臀部筋内のみ投与し、他の筋肉内、皮下に投与しないこと。また、静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

14.2.5 注射部位をもまないように患者に指示すること。

14.2.6 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ワルパリン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。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）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。

15.1.3 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 ワルパリン4週間隔筋注製剤を10、30及び60mg/kg/月で1ヵ月に1回、ラットに24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、ワルパリンはリスベリドの主活性代謝物であり、リスベリドを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）及び脳内内分泌腫瘍（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)}

3) 社内資料/リスベリドのがん原性試験

4) 社内資料/リスベリドのがん原性試験

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

（ゼプリオンTRI水懸筋注175mgシリンジ）

0.875mL [1シリンジ]

（ゼプリオンTRI水懸筋注263mgシリンジ）

1.315mL [1シリンジ]

（ゼプリオンTRI水懸筋注350mgシリンジ）

1.75mL [1シリンジ]

（ゼプリオンTRI水懸筋注525mgシリンジ）

2.625mL [1シリンジ]

詳細は電子添文をご参照ください。

電子添文の改訂にご留意ください。



製造販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

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

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>（医療関係者向けサイト）

2023年10月改訂（第2版）

©Janssen Pharmaceutical K.K. 2020-2023

本ガイドは、監修委員の指導の下、ヤンセンファーマ株式会社が作成したものです。

<監修委員(五十音順)>

藤田医科大学医学部精神神経科学講座 教授

関西医科大学医学部精神神経科 教授

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 理事長

一般社団法人日本うつ病センター 名誉理事長

医療法人へいあん 平安病院 法人統括院長・臨床研修センター長

地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立北病院 名誉院長

岩田 仲生

木下 利彦

中込 和幸

樋口 輝彦

平安 良雄

藤井 康男

<文献請求先及びお問い合わせ先>

ヤンセンファーマ株式会社

メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

当社製品について:0120-183-275

担当MRへの連絡・資材請求:0120-118-512

FAX 0120-275-831

(土・日・祝日および会社休日を除く)

医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>