

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセン ファーマ株式会社

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.4 特許状況

ヤンセン ファーマ株式会社

1.4 特許状況

国内における特許状況を表 1.4-1 に示した。

表 1.4-1 国内特許状況

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.5.1	起原又は発見の経緯	5
1.5.2	本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け	5
1.5.2.1	対象疾患	5
1.5.2.2	統合失調症に対する薬物治療の現状	6
1.5.2.3	本剤の臨床上の位置付け	7
1.5.3	本剤の開発の経緯	8
1.5.3.1	非臨床試験の概略	8
1.5.3.2	臨床試験の概略	11
1.5.3.3	承認申請に用いる臨床データパッケージ	20

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity, 臨床上の医師の印象による重症度
CL _{CR}	Creatinine clearance, クレアチニン・クリアランス
CL/F	Apparent clearance, みかけのクリアランス
CL _{ss} /F	Apparent clearance at steady state, 定常状態のクリアランス
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition Text Revision, 精神疾患の診断・統計マニュアル第 IV 改訂版 解説改訂 (米国精神医学会)
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems – 10, 疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 回修正
OROS	Osmotic controlled release oral delivery system (OROS [®])
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale, 陽性・陰性症状評価尺度
PET	Positron emission tomography, 陽電子放出断層撮影
SDA	Serotonin-Dopamine Antagonist, セロトニン・ドパミンアンタゴニスト

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

パリペリドンは、ベンズイソキサゾール骨格を有する抗精神病薬で、非定型抗精神病薬として国内外で汎用されているリスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシ-リスペリドン）である（図 1.5-1 参照）。パリペリドンは、薬理的にはセロトニン 2A 型（5-ヒドロキシトリプタミン 2A 型；5-HT_{2A}）受容体及びドパミン 2 型（D₂）受容体に高い親和性を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニスト（SDA）に分類される。

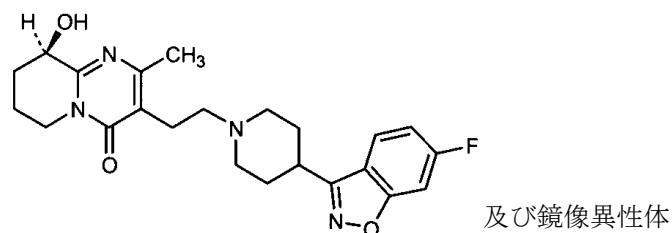


図 1.5-1 パリペリドンの構造式

統合失調症の症状は、幻覚、妄想や思考障害等の陽性症状と情動鈍麻、意欲低下や社会的引きこもり等の陰性症状に分類され、これに社会生活機能障害や認知機能障害が加わるなど、患者ごとに多岐にわたる様々な病態を呈する。パリペリドンは、抗精神病薬に共通する強力な D₂ 受容体拮抗作用により陽性症状に優れた効果を有するだけでなく、併せ持つ 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用により陰性症状にも効果を示し、定型抗精神病薬に比べて錐体外路系の副作用を軽減するなど、優れた特長を有する。

インヴェガ錠 3 mg、同 6 mg 及び同 9 mg（以下、本剤）はパリペリドンを有効成分とする放出制御型徐放錠で、米国 ALZA 社の浸透圧を利用した放出制御システム（OROS）を利用して、24 時間にわたってパリペリドンを放出し、安定した血漿中薬物濃度を持続させることで、1 日 1 回投与による統合失調症治療を可能としている。

1.5.2 本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け

1.5.2.1 対象疾患

本剤の対象疾患である統合失調症は、長期維持治療が必要な慢性精神疾患で、疫学調査に関して米国精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル第 IV 改訂版 解説改訂（DSM-IV-TR）」には「世界中で観察され、成人の有病率はしばしば 0.5～1.5%、年間発生率はほとんどが 10,000 人あたり 0.5～5.0 人の範囲にある。」と報告されている。本邦の受診患者数は、厚生労働省の患者調査¹⁾では 75.7 万人（平成 17（2005）年 10 月）と報告されている。その症状は、前述したとおり陽性症状と陰性症状に分類され、これに社会生活機能障害や認知機能障害が加わり、患者ごとに多岐にわたる様々な病態を呈する。

統合失調症の操作的診断基準としては、現在、DSM-IV-TR 及び世界保健機関（WHO）による「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 回修正」（ICD-10）が世界的に認知され広く使用されている。DSM-IV-TR は、前駆期又は残遺期の症状を含めて障害の持続的な徴候が少なくとも 6 ヶ月間存在することを条件とすること等、ICD-10 よりもやや狭い範囲で統合失調症を定義しているものの、いずれの診断基準を使用しても信頼性（診断者間の一致度）の高い診断が可能である。

1.5.2.2 統合失調症に対する薬物治療の現状

統合失調症に対する治療の中心は薬物療法であり、1950 年代のクロルプロマジン、ハロペリドールの臨床使用に始まり、その後次々と導入された定型抗精神病薬がその主役であった。クロルプロマジンに代表されるフェノチアジン系薬剤は、麻酔薬を臨床応用した鎮静作用に優れ、ハロペリドールに代表されるブチロフェノン系薬剤は、その強力な D₂ 受容体拮抗作用により、統合失調症の症状の中でも特に興奮に対する鎮静作用、抗幻覚・妄想作用に優れるという特長を有していた。しかしながら、これらの定型抗精神病薬は陽性症状に対して優れた臨床効果を示す反面、高頻度に発現する錐体外路系副作用、陰性症状や認知機能障害の悪化という欠点をも有していた。これらの問題点を解決すべく、1972 年以降、D₂ 受容体に加え 5-HT_{2A} 受容体等の他の受容体に対する拮抗作用を併せ持つ非定型抗精神病薬が開発されるようになった。非定型抗精神病薬は、陽性症状だけでなく陰性症状に対しても優れた臨床効果を示し、錐体外路系副作用も軽減している。現在ではその先駆的な薬剤となったリスペリドンを初めとして、いくつもの非定型抗精神病薬が臨床の場に供されているが、定型抗精神病薬に比べて、患者の生活の質を向上させ社会復帰をもたらすと言われており、統合失調症治療の国際的なガイドライン²⁾では第一選択薬に位置付けられている。

薬物療法に対する考え方も、非定型抗精神病薬の登場により大きな変化を遂げている。すなわち、定型抗精神病薬が導入された当初は、対症療法的な考えに基づく多剤併用療法や、鎮静効果を期待した大量投与が行われていた。しかしながら、当時から、このような多剤併用・大量療法は個々の薬剤の有効性を評価できない、至適用量の決定困難、副作用発現時に被疑薬を特定できない、更には服用の手間の煩雑化や薬物相互作用のリスクの増大等、様々な問題を有していることが指摘されていた。その中で、抗精神病薬の効果は併用により必ずしも増強されず、特に非定型抗精神病薬の特長は単剤投与でこそ発揮されるとの知見から、欧米では非定型抗精神病薬の上市から比較的早い時期に単剤療法へと移行していった。一方、国内においては、非定型抗精神病薬の登場以降も 3 剤以上の薬剤を併用する、世界でも奇異な多剤併用・大量療法が長い間続けられていたが、近年になってようやく欧米で標準化されている非定型抗精神病薬による単剤療法へと動き始めた。薬物治療に対する考え方の変化に呼応して、統合失調症治療全体に対する考え方も変化し、患者の管理から社会復帰及び地域社会における治療の継続へと重点が置かれるようになってきた。

また、統合失調症治療の目標についても変化しており、初発時や急性期における早期治療だけでなく、維持期における精神症状の再発・再燃の予防と生活の質の向上が非常に重要な目標として位置付けられている。再発・再燃に関しては、再発を繰り返すことにより徐々に社会生活機能が低下して完全な機能改善が困難になること等の患者個人の問題、家庭や地域社会での他害行為

が生じる可能性があること等の社会的問題に加え、再入院による治療費増大等の医療経済上の問題など、種々の問題が挙げられる。これらの問題を解決し治療を成功させるためには、薬物療法における治療の遵守（以下、アドヒアランス）の向上が重要な課題として考えられている。

1.5.2.3 本剤の臨床上の位置付け

統合失調症治療の中心的役割を担う薬物療法において、クロルプロマジン、ハロペリドールに代表される定型抗精神病薬が抱えていた課題を解決した非定型抗精神病薬は、現在、国際的なガイドライン²⁾では第一選択薬に位置付けられている。本剤は、その非定型抗精神病薬を代表するリスペリドンの主活性代謝物であり、薬理学的作用から非定型抗精神病薬に属することから、第一選択薬と考えられる薬剤である。非定型抗精神病薬の登場により、統合失調症に対する治療は飛躍的な進歩を遂げ、治療効果への自覚や服薬の必要性に対する認識の向上をもたらしたと考えられるが、依然として医療上のニーズは充足されていない。

統合失調症治療を成功に導く重要な課題が、アドヒアランスの向上であることは前述のとおりである。海外の研究報告によると、怠薬による統合失調症再発のリスクは、アドヒアランスが良好な場合に比べて約 5 倍高く³⁾、また、抗精神病薬を継続的に服薬した場合と症状発現時に断続的に服薬した場合では、1 年後の再発率はそれぞれ 7～33%及び 29～55%と断続的に服薬した場合で高い⁴⁾。アドヒアランス低下の原因としては、患者に病識がなく薬物治療の必要性を認識できないこと、薬剤による効果が不十分でその効用を患者自身が実感していないこと、多剤併用により服用が煩雑になること、錐体外路症状等の不快な副作用の存在、並びに人前での服用に対する羞恥心や服薬そのものに対するストレス等が挙げられ、アドヒアランスを妨げる因子は患者によって多岐にわたる。

これらの原因に対する対応策の 1 つとして、疾患に対する啓発活動や非定型抗精神病薬の持効性注射剤の開発が進められる一方で、利便性等の面から経口製剤が薬物治療の中心となっている医療の現状を踏まえ、経口製剤においては、散剤、液剤や口腔内崩壊錠等、服用の煩雑さの軽減等により服薬遵守（以下、コンプライアンス）を向上させようとする製剤の開発も進み、コンプライアンスを良くすることでアドヒアランスの向上を図る取り組みが進められてきた。しかしながら、現在、世界的に非定型抗精神病薬に分類される薬剤がいくつか市販されている中で、多くの薬剤が副作用の軽減を目的として治療開始時には低用量又は最低の維持用量から投与する必要があるため、治療の早い段階から十分な薬効が期待できないこと、並びに 1 日複数回の服用を必要とし服用が煩雑であることなど、早期治療や利便性の面ではいまだ医療上のニーズは充足されておらず、コンプライアンスの観点からも取り組むべき課題がある。

本剤は、国内外の臨床成績より、1 日 1 回の服用で安定した血漿中薬物濃度を維持し、統合失調症に対する初発時や急性期における早期治療に加え、維持期の治療や再発予防においても有用であることを確認している。また、初回投与時から維持用量を安全に投与可能なことで、治療の初期から確実な有効性が期待できることや、1 日 1 回投与により 1 日に複数回の服用を必要とする薬剤よりも飲み忘れのリスクが減少し、服用の煩雑さも軽減できること等、さまざまな治療上のメリットを有している。更に、1 日用量の範囲（3～12 mg）の中で比較的処方機会が多いと推定される 3、6 又は 9 mg/日を服用する患者においては、錠剤の種類を変更することで 1 日用量を

1錠の服用で可能となる。抗パーキンソン病薬や睡眠鎮静剤等、他の薬剤との併用の多い患者において、1日の服用錠数の軽減と服用時の利便性の向上が図れる。

これらのメリットは、安定した治療効果を継続させることだけでなく、コンプライアンスの向上に寄与し、最終的にはアドヒアランスの向上にも繋がるものであると考えられる。以上の点から、総合的に判断すると、現在国内で市販されている非定型抗精神病薬の中でも本剤の有用性は極めて高く、第一選択薬の最上位クラスに位置付けされる薬剤であると判断する。

1.5.3 本剤の開発の経緯

1.5.3.1 非臨床試験の概略

非臨床試験に関する開発の経緯を、図 1.5-3 に示す。

パリペリドンは、既承認薬であるリスペリドンの主活性代謝物であることから、リスペリドン経口剤承認申請時に提出した資料で、既に一部の薬理（*in vitro* 受容体結合試験、*in vivo* 行動薬理学的試験及び一般薬理試験）、非臨床薬物動態（胎児移行試験及び *in vivo* 酵素誘導試験）及び毒性（イヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験、並びにマウス及びラットがん原性試験）試験成績は審査済みである。

1.5.3.1.1 品質に関する試験

(1) 原薬

実生産スケールで製造したパリペリドンは、長期保存試験（30°C/65%RH）及び加速試験（40°C/75%RH）において、それぞれ 24 ヶ月間及び 6 ヶ月間安定であり、苛酷試験（50°C/3 ヶ月、曝光/8 時間）においても、パリペリドンに経時的な変化は認められなかった。以上の成績から、パリペリドンのリテスト期間は、36 ヶ月（室温）に設定した。

(2) 製剤

本剤は、1錠中にパリペリドンとして、3 mg、6 mg 又は 9 mg を含有する錠剤である。

本剤は、常法により三層錠を成型した後、薬物層 1、薬物層 2 及びプッシュ層からなるコアをパリペリドンの放出パターンを安定化させるためにサブコーティングする。サブコーティングしたコアは、半透過性セルロース膜（放出制御膜）でコーティングし、次いで薬物層側の 2 ヶ所にレーザードリルで薬物放出口を開け、外側をフィルムコーティングして製する（図 1.5-2 参照）。

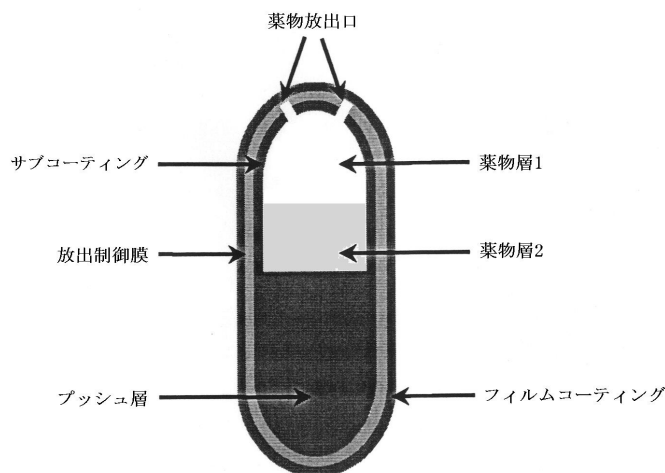


図 1.5-2 インヴェガ錠の断面図

本剤の安定性試験は、PTP 包装製剤を用いて長期保存試験（25°C/60%RH 及び 30°C/65%RH）、加速試験（40°C/75%RH）及び光安定性試験を実施した。その成績に基づき、本邦で市販予定の 3 mg 錠、6 mg 錠及び 9 mg 錠の有効期間を 2 年（室温保存）に設定した。

なお、本剤に用いる添加剤のうち、酢酸セルロース（389-10）、ポリエチレンオキシド 200K 及びポリエチレンオキシド 7000K が新規添加剤に該当する。ポリエチレンオキシド 200K 及びポリエチレンオキシド 7000K は、製造元の米国 The Dow Chemical Company によりマスターファイルに登録済みである（MF 登録番号：218MF20001，登録年月日：平成 19 年 3 月 23 日）。

1.5.3.1.2 薬理試験の概略

薬理試験として、リスペリドン経口剤承認申請時に提出した試験以外にパリペリドンを用いて効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験を実施した。

1.5.3.1.3 薬物動態試験の概略

非臨床薬物動態試験として、パリペリドン又は本剤を各動物種に投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。また、各動物種及びヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験において、パリペリドンの吸収及び代謝過程、たん白結合率、並びに薬物動態学的薬物相互作用の可能性について検討した。

1.5.3.1.4 毒性試験の概略

毒性試験として、パリペリドンを用いてマウス及びラット単回投与毒性試験、マウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び免疫毒性試験を実施し、反復投与毒性試験においては比較対照としてリスペリドン投与群を設定してパリペリドン投与群と比較した。また、本剤の影響を検討するために、製剤を用いたイヌ反復投与毒性試験を実施した。更に、製剤中の不純物の毒性を検討するために、本剤の強制劣化製剤由来の顆粒を用いてイヌ反復投与毒性試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。

区分	試験項目	2011以前 (平成23以前)	2012 (平成24)	2013 (平成25)	2014 (平成26)	2015 (平成27)	2016 (平成28)	2017 (平成29)	2018 (平成30)	2019 (令和元)
品質に関する試験	規格及び試験方法, 分析法バリデーション									
	安定性									
薬理試験	効力を裏付ける試験									
	副次的薬理									
	安全性薬理									
	薬力学的薬物相互作用									
薬物動態試験	吸収, 分布, 代謝, 排泄									
	薬物動態学的薬物相互作用									
	その他の薬物動態試験									
毒性試験	単回投与毒性									
	反復投与毒性									
	遺伝毒性									
	がん原性									
	生殖発生毒性									
	局所刺激性									
	その他の毒性									

海外で実施した試験： ▲-----▲

図 1.5-3 インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg の開発の経緯（非臨床試験）

1.5.3.2 臨床試験の概略

本剤の承認申請に使用する臨床データパッケージについては、1.5.3.3 項に記述する。本項では、評価資料とした臨床試験 8 試験の開発の経緯を、図 1.5-4 に示し、以下に、これら臨床試験 8 試験の概略を記述する。

(1) 第 I 相試験 (R076477-P01-1005 試験) 【評価資料, 5.3.3.1.1】

日本人健康成人被験者（以下、日本人被験者）における本剤の単回及び反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価、並びに日本人被験者と外国人（白人）健康被験者（以下、白人被験者）における薬物動態プロファイルの比較を目的として、性別、年齢及び体重がほぼ同様の日本人被験者、白人被験者各 30 例に対して、二重盲検法により本剤 24 例とプラセボ 6 例にランダムに割付け、同一被験者に① 本剤 3 mg 又はプラセボ、朝空腹時単回経口投与（以下、3 mg 単回群）、② 本剤 3 mg 又はプラセボ、1 日 1 回朝空腹時、7 日間反復経口投与（以下、3 mg 反復群）、③ 本剤 6 mg 又はプラセボ、朝空腹時単回経口投与（以下、6 mg 単回群）の順で実施した。

安全性に関して、いずれの投与群においても、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。日本人被験者全体の有害事象の発現割合は 60.0% (18/30 例)、白人被験者全体の有害事象発現割合は 86.7% (26/30 例) と、白人被験者の方が高かった。

本剤投与時にいずれかの投与群で高頻度（発現割合 10.0%以上）に報告された有害事象は、日本人被験者では体位性めまい、浮動性めまい、頭痛及び傾眠、白人被験者では頭痛、浮動性めまい、嗜眠、傾眠、体位性めまい、鼻閉及び関節痛であり、日本人被験者で認められた事象はいずれも白人被験者でも高頻度に認められていた。臨床検査、脈拍、血圧及び心電図等の検査において、異常が散見されたが、臨床上大きな問題は認められず、日本人被験者及び白人被験者に対する本剤 3 mg 及び 6 mg 単回経口投与、並びに 3 mg、1 日 1 回反復経口投与は、いずれも安全で、忍容性は良好であった。

本剤を投与した 3 mg 単回群、6 mg 単回群及び 3 mg 反復群の薬物動態パラメータの中で、日本人被験者の 3 mg 単回群の C_{max} 及び AUC が白人被験者に比してそれぞれ約 29%、約 19%高値を示したが、その 90%信頼区間 (90% CI) に比率 1 (100%) が含まれていなかったパラメータは C_{max} のみであった。本剤 3 mg 反復群の C_{max} 及び AUC の日本人被験者/白人被験者比はほぼ 100% で、その 90% CI も狭い範囲にあった。この結果から、定常状態における曝露量及び C_{max} は人種間で同様であると考えられた。6 mg 単回群の C_{max} 及び AUC の日本人被験者/白人被験者比についても、ほぼ 100%であった。

本剤を単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、投与後 24 時間にわたって徐々に上昇し、24 時間後に最高値に達した後、低下した。また、1 日 1 回反復経口投与したときのトラフ値より、いずれの人種群においても反復投与開始 5 日目には定常状態に達していたことが示された。

日本人被験者において、本剤 3 及び 6 mg の用量比例性が確認されたが、本治験では白人被験者において、用量比例性は確認できなかった。日本人被験者及び白人被験者の 3 mg 単回群及び 3 mg 反復群間で線形性が認められた。

(2) 第Ⅰ相試験 (R076477-P01-1006 試験) 【評価資料, 5.3.1.1.6】

日本人健康成人被験者（以下、日本人被験者）における本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性及び忍容性の検討を目的として、日本人被験者 20 例に対して、非盲検クロスオーバー法により、本剤 3 mg を、朝食後（以下、食後群）及び朝食前（以下、空腹時群）に単回経口投与した。

安全性に関して、いずれの投与群においても、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。日本人被験者全体の有害事象の発現割合は、50.0%であった。投与群別に見ると食後群 25.0%、空腹時群は 44.4%と、空腹時群の方が発現割合は高かった。

日本人被験者全体で高頻度（発現割合 10.0%以上）で認められた有害事象は、下痢 30.0%、腹痛 20.0%、起立性低血圧及び浮動性めまい 15.0%であった。腹痛は空腹時群のみ、浮動性めまいは食後群のみに認められ、下痢及び起立性低血圧は両群に認められた。

臨床検査、脈拍、血圧及び心電図等の検査において異常が散見されたが、臨床上大きな問題は認められず、両群とも安全であり、忍容性はおおむね良好であった。

両群のパリペリドンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ約 22 時間、約 19 時間と同様であった。AUC は個体間の大きなバラツキが認められ、高い変動係数であった（食後群：約 80%、空腹時群：約 60%）。食後群と空腹時群における薬物動態の比較において、食後群のパリペリドンの曝露量が空腹時群に比べて約 40%増加した。 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 及び AUC の投与法（食後群/空腹時群）比は、それぞれ 135.58%、137.11%及び 136.52%と、90% CI は許容範囲である 70～143%の上限を逸脱していた。

(3) 第Ⅱ相試験 (JNS007ER-JPN-S21 試験) 【評価資料, 5.3.5.2.1】

第Ⅱ相試験として、国内の統合失調症患者を対象として、本剤 3、9 又は 15 mg（固定用量）を 1 日 1 回朝食後、6 週間経口投与し、安全性、有効性及び血漿中薬物濃度を探索的に検討した。また、Positron Emission Tomography (PET) 検査実施対象医療機関において、検査の同意が得られた患者を対象として、投与量及び血漿中薬物濃度と D_2 受容体占有率との関係を検討した。本試験は、多施設共同、固定用量、非盲検及び並行群間比較のデザインにて実施した。なお、本剤の 1 日用量は、医師の判断で自由に選択することとした。

登録された 47 例の内訳は、3 mg 群 16 例、9 mg 群 15 例及び 15 mg 群 16 例で、この 47 例全例を有効性に関する最大の解析対象集団（FAS）、安全性の解析対象集団及び薬物動態の解析対象集団として採用した。また、 D_2 受容体占有率の解析対象集団は 13 例（3 mg 群 6 例、9 mg 群 4 例及び 15 mg 群 3 例）であった。

有効性に関して、最終評価時の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアのベースラインからの変化量の平均値 $\pm$ SD は、3 mg 群 -1.9 ± 4.8 、9 mg 群 -4.0 ± 3.9 、15 mg 群 -2.9 ± 6.1 と、いずれの投与群においてもスコアの減少がみられ、9 mg 群において統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0013$ 、対応のある t 検定）。同様に最終評価時の PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量に関して、いずれの投与群においてもスコアの減少が認められた。全例が前治療観察期間（スクリーニング時）に他の抗精神病薬の投与を受けており、治験薬投与前の wash-out を実施しなかったため、ベースラインにおける PANSS は前治療薬服用時のスコアである。本剤

3, 9 及び 15 mg, 1 日 1 回投与は、いずれも陽性症状と陰性症状の両症状を改善し、前治療抗精神病薬と少なくとも同程度の効果を示すことが示唆された。

安全性に関して、いずれの投与群においても死亡及びその他重篤な有害事象の発現は認められなかった。治験薬投与期間における有害事象の発現割合は、投与群全体では 72.3%, 投与群別では、3 mg 群 68.8%, 9 mg 群 73.3%, 15 mg 群 75.0%であった。投与群全体で最も高頻度に発現した事象は血中プロラクチン増加 (34.0%) であり、投与群別に見ると 3 mg 群 18.8%, 9 mg 群 46.7%, 15 mg 群 37.5%であった。その他、従来の抗精神病薬で発現が知られている錐体外路症状等の有害事象が認められたが、臨床的に重要な問題となる有害事象は認められなかった。また、後観察期間 (4 週間) に、いずれの投与群においても抗精神病薬の重大な副作用である遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア等の遅発性の有害事象は認められなかった。本剤 3 mg, 9 mg 及び 15 mg, 1 日 1 回投与の忍容性は、良好であることが示唆された。

2, 4 及び 6 週時の平均血漿中パリペリドン濃度は、いずれの投与群においてもほぼ類似した値を示しており、被験者個別の血漿中パリペリドン濃度の推移を踏まえて、いずれの用量においても投与後 2 週までには血漿中パリペリドン濃度は定常状態に達していたと考えられた。また、本剤は、3~15 mg/日の用量範囲で用量比例性を示すことが確認された。

PET 検査の結果から、線条体 D₂ 受容体占有率 60, 70 及び 80%を得るのに必要な本剤の用量はそれぞれ 3.57, 5.55 及び 9.52 mg/日であった。統合失調症治療では D₂ 受容体占有率 70~80%を満たす用量が至適用量と考えられるとの報告⁵⁾があるが、線条体 D₂ 受容体占有率の成績から、本剤の至適用量は 5.55~9.52 mg/日の範囲にあることが示唆された。また、参考的に測定した側頭皮質 D₂ 受容体占有率 60, 70 及び 80%を得るのに必要な用量はそれぞれ 4.26, 6.63 及び 11.4 mg/日であった。

(4) 第 III 相試験 (JNS007ER-JPN-S31 試験) 【評価資料, 5.3.5.1.1】

国内の統合失調症患者を対象に、本剤 6 mg を 1 日 1 回、6 週間経口投与したときの有効性をプラセボを対照薬として検証すること、並びに安全性の検討を目的として、第 III 相試験を実施した。本試験では、本剤を投与する群 (以下、本剤群) とプラセボを投与する群 (以下、プラセボ群) に加えて、本剤の臨床的な位置付けを視察的に比較検討するため、実薬対照群としてオランザピン 10 mg, 1 日 1 回投与の群 (以下、OLZ 群) を設けた。本試験は、多施設共同、プラセボ対照、固定用量、ランダム化、二重盲検及び並行群間比較のデザインにて実施し、低用量からの漸増投与は行わなかった。また、割付けは、本剤群 : プラセボ群 : OLZ 群を 3 : 3 : 1 とした。

本試験では、治験薬投与開始前に中止した本剤群 2 例、治験薬投与後に有効性に関する評価が得られなかった OLZ 群 1 例の計 3 例を除外した、318 例 (プラセボ群 138 例、本剤群 134 例及び OLZ 群 46 例) を主要な有効性の解析対象集団である FAS とした。ベースラインにおける人口統計学的及びその他の基準値の特性において、罹病期間を除き、いずれの項目においても、プラセボ群と本剤群との間に不均衡は認められなかった。

有効性に関して、主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量において、投与群を因子、ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析モデルにより算出した最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との投与群間差 [95% CI] は、-12.7 [-17.16; -8.25] であり、統計学的な有意差 ($p < 0.0001$) が認められ、本剤群のプラセボ群に対す

る優越性が検証された。副次評価項目においても、主要評価項目の成績と同様に、本剤の有効性を支持する成績が得られた。

また、本剤群と OLZ 群に関して、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様に算出した最小二乗平均値の本剤群と OLZ 群との投与群間差 [95% CI] は 0.4 [-5.63; 6.41] であった。本剤群及び OLZ 群の例数の差を考慮すると明確な結論は出せないが、両群の有効性には差がないものと考えられた。

安全性に関して、ランダム化され、かつ治験薬の投与を 1 回以上受けた 319 例（プラセボ群 138 例、本剤群 134 例及び OLZ 群 47 例）を安全性の解析対象集団とした。

死亡例は、本剤群 1 例に認められた。当該事象は、本剤の投与を 2 日目に中止し、投与中止 29 日後に自殺（有害事象名：統合失調症、症例報告書記載語：原疾患悪化）による死亡であった。死亡例 1 例を含めて、重篤な有害事象はプラセボ群 0.7%（統合失調症 1 例）、本剤群 3.0%（統合失調症 3 例、肺炎 1 例）及び OLZ 群 4.3%（統合失調症 1 例、気分変動 1 例）に認められた。死亡例以外の重篤な有害事象は、すべて回復した。

二重盲検期における有害事象の発現割合は、全体で 81.2%、投与群別に見ると、プラセボ群 79.7%、本剤群 81.3%及び OLZ 群 85.1%であった。本剤群で発現割合 5.0%以上に認められた有害事象は、統合失調症 16.4%、不眠症 11.2%、鼻咽頭炎 10.4%、便秘 8.2%、錐体外路障害 7.5%、血中トリグリセリド増加 6.7%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.7%、体重増加 6.0%及び肝機能異常 5.2%であった。これらの事象を、プラセボ群と比較すると、統合失調症以外のいずれの事象もプラセボ群の方が発現割合は低かった。また、集積例数に違いがあるため参考として OLZ 群と比べたときに、統合失調症、便秘及び体重増加は本剤群の方が発現割合は低く、他の事象では OLZ 群の方が低かった。その他、バイタルサイン、臨床検査、心電図等の指標において、本剤群において特に臨床上重要な問題は報告されず、総じて本剤群の忍容性は問題ないと考えられた。

以上の成績から、統合失調症患者に対する本剤 6 mg、1 日 1 回、6 週間投与の有効性が検証された。また、安全性に臨床上重要な問題はなく、かつ、投与開始時に漸増投与を行う必要はないことが確認された。

(5) 長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）【評価資料, 5.3.5.2.8】

国内の統合失調症患者を対象に本剤の安全性を検討することを主要目的、有効性を検討することを副次目的とした長期投与試験（48 週間）を実施した。本試験は、多施設共同、非盲検、非対照、任意用量のデザインで実施した。対象患者は、JNS007ER-JPN-S31 試験（以下、S31 試験）を完了又は少なくとも 2 週時評価まで継続し、それ以降に効果不十分のため治験を中止した被験者（以下、S31 移行例）、若しくは新規に組み入れた被験者（以下、新規被験者）とした。また、1 日用量は 6 mg から開始し、必要に応じて 3、6、9 及び 12 mg の用量範囲内で適宜増減可能とし、用法は 1 日 1 回、原則として朝食後経口投与とした。本治験には 228 例が登録され、全例を FAS 及び安全性の解析対象集団とした。有効性に関する評価項目については、S31 移行例では先行試験で割付けられた治験薬により、PLA/PAL 群（S31 試験でプラセボに割付けられたグループ）、PAL/PAL 群（S31 試験で本剤に割付けられたグループ）、OLZ/PAL 群（S31 試験でオランザピンに割付けられたグループ）にグループ分けし、新規被験者は NO/PAL 群として集計した。有効性

を検討する上でのベースラインは、PAL/PAL 群では S31 試験のベースライン、PLA/PAL 群及び OLZ/PAL 群では S31 試験の最終評価時、NO/PAL 群では本試験のベースライン時と規定した。228 例の内訳は、PLA/PAL 群 92 例、PAL/PAL 群 97 例、OLZ/PAL 群 32 例及び NO/PAL 群 7 例であった。

有効性に関して、各群の最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 $\pm$ SD は、それぞれ PLA/PAL 群 -11.1 ± 20.84 、PAL/PAL 群 -17.2 ± 22.15 、OLZ/PAL 群 2.8 ± 20.67 及び NO/PAL 群 -13.4 ± 31.93 であった。オランザピン投与から本剤に切替えた後の PANSS 総スコアの変化量を見ている OLZ/PAL 群ではほとんど変化なく効果が維持され、本剤投与前の状態との変化を見ている他の群では、ベースラインから減少していることが確認された。最終評価時の PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量や臨床上的医師の印象による重症度 (CGI-S) の分布等、その他の有効性評価項目においても、同様の結果が得られた。

また、本剤の初回投与開始前 28 日以内に抗精神病薬による治療が行われていない被験者を未治療被験者、それ以外の被験者を既治療被験者と定義し検討した結果、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 $\pm$ SD は、未治療被験者 -8.6 ± 21.68 及び既治療被験者 -13.0 ± 22.84 と、いずれのケースでも減少が認められた。

当該期間における最終投与量及び最頻投与量の分布は、いずれも 6 mg が最も多く、最終投与量及び最頻投与量別の検討において、3, 6, 9 及び 12 mg のいずれの用量においても PANSS 総スコアの減少が認められた。

安全性に関して、死亡は 1 例に認められた。当該事象は、治験薬投与開始後 285 日目に肺炎及び多臓器不全を発現し、289 日目に治験薬の投与を中止し、291 日目に治験を中止した。その後、抗生剤による点滴、補液等による治療が施されたものの症状の改善は認められず、318 日目（治験薬投与中止後 29 日目）に死亡した（有害事象名：肺炎、多臓器不全、症例報告書記載語：肺炎、多臓器不全）。死亡例を含めて、重篤な有害事象は 11.4%に認められ、重篤な有害事象の内訳は、統合失調症 5.7%が最も多く、肺炎 0.9%、血管芽腫、アルコール症、パニック発作、自殺企図、自傷行動、錐体外路障害、徐脈、誤嚥、胃潰瘍、骨折による偽関節、多臓器不全、口渇及び過量投与各 0.4%であった。血管芽腫、アルコール症、骨折による偽関節及び多臓器不全は未知事象であったが、いずれも治験薬とは関連なく、その他はいずれも既知の事象であった。死亡例を除くすべての重篤な有害事象は、その後、回復又は症状軽快が確認された。全観察期間における有害事象の発現割合は、97.4%であり、高頻度（発現割合 10.0%以上）に認められた有害事象は、血中プロラクチン増加 39.9%、鼻咽頭炎 33.8%、統合失調症 31.6%、体重増加 21.9%、錐体外路障害 17.1%、便秘 14.0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 12.3%、不眠症 10.5%及び血中トリグリセリド増加 10.1%であった。

錐体外路症状関連の有害事象は 32.9%であり、錐体外路障害が 17.1%と最も多かった。プロラクチンとの関連が推定される有害事象は 45.2%であり、血中プロラクチン増加が 39.9%と最も多く、臨床症状を伴う有害事象は、高プロラクチン血症 3.5%、無月経 0.9%、射精障害、乳汁漏出症及び不規則月経各 0.4%であった。血糖関連の有害事象は 7.9%であり、血中ブドウ糖増加 3.9%が最も多かった。不整脈を誘発する可能性を示唆する有害事象は 10.1%であり、有害事象の内訳は、頻脈、洞性徐脈、心電図 QT 補正間隔延長、徐脈、動悸、心電図 QT 延長、心拍数増加、痙攣、てんかん、洞性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常であった。自殺に関連する重篤な有害事

象として自傷行動、過量投与及び自殺企図が各 1 例で、非重篤な有害事象として自傷行動 2 例が報告された。治験薬との因果関係は自殺企図は可能性大、自傷行動の 1 例は可能性小、それ以外は関連なしであった。

本剤の国内外臨床試験から類推される安全性上の特徴から、大きく逸脱するものは認められず、長期投与に関連すると考えられる予測されない有害事象の発現は認められなかった。

また、本試験では目的に記載していなかったが、あらかじめ 24 週及び 36 週時に血漿中薬物濃度測定のための採血を実施することを規定していた。今回、薬物動態解析対象集団は、本治験薬の投与を受け、かつ血漿中パリペリドン濃度値が得られた 139 例であった。24 週時及び 36 週時の血漿中パリペリドン濃度値が得られた被験者は、それぞれ 139 例及び 128 例であった。このうち、採血前 3 日間治験薬未服薬等の理由により 24 週時の 9 例及び 36 週時の 13 例を除外した、それぞれ 130 例及び 115 例に関して、薬物動態学的検討を実施した。その結果、長期投与時の薬物動態プロファイルは、JNS007ER-JPN-S21 試験及び海外第 III 相試験（R076477-SCH-303 試験、R076477-SCH-304 試験及び R076477-SCH-305 試験）で得られた成績と大差はなく過度の蓄積はないこと、並びに 3、6、9 及び 12 mg の用量範囲内において用量に比例して上昇することが示唆された。

以上の成績から、本剤 3、6、9 及び 12 mg、1 日 1 回投与は長期化に伴うリスクの増加はなく安全で、かつ有効性については症状の改善、若しくは前治療薬の効果を維持できることが確認された。

(6) 第 I 相試験（R076477-SCH-1008 試験）【評価資料、5.3.3.3.1】

外国人の肝機能が正常な健康成人被験者（以下、肝機能正常群）と中等度の肝機能障害を有する成人被験者（以下、肝障害群）における薬物動態の比較、鏡像異性体の血漿たん白結合率及び体内動態の検討、並びに忍容性及び安全性プロファイルの比較を目的として、肝機能正常群 10 例及び肝障害群 10 例に対して、非盲検法によりパリペリドン 1 mg（経口服液剤として 10 mL）を朝空腹時に単回経口投与した。なお、中等度肝機能障害の選択に際しては、Child-Pugh 分類のスコア合計点が 7～9 点、症状安定等の条件を満たすこととした。

安全性に関して、いずれの投与群においても、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は、肝機能正常群 70.0%、肝障害群 100%であった。血中プロラクチン増加が両群で 2 例以上に認められ、その発現割合は肝機能正常群 60.0%、肝障害群 80.0%であったが、他の事象はいずれの投与群でも 1 例か、若しくは認められなかった。いずれの投与群においても、他に安全性上の大きな問題は認められず、忍容性は良好であった。

肝障害群のパリペリドン及び各鏡像異性体の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常群に比べてそれぞれ約 35%、約 27%低下した。パリペリドンの血漿たん白結合率は肝機能正常群と肝障害群間で異なっており、血漿中非結合型分率（平均値）は、肝障害群 0.353、肝機能正常群 0.279 と、肝障害群の方が約 27%増加した。この血漿たん白結合率の差を考慮すると、非結合型パリペリドンの C_{max} 及び AUC は、肝機能正常群と肝障害群間で同程度と考えられた。肝機能正常群と比較して肝障害群では C_{max} は約 12%、AUC は約 5%低下した。パリペリドンの $t_{1/2}$ （平均値）は、肝機能正常群 23.6 時間、肝障害群 26.5 時間であった。

以上の成績から、肝機能障害を有する統合失調症患者に本剤を投与する場合に、1 日用量を調節する必要はないことが示唆された。

(7) 第 I 相試験 (R076477-REI-1001 試験) 【評価資料, 5.3.3.3.2】

外国人の腎機能が正常な成人被験者（以下、腎機能正常群）と軽度～重度の腎機能障害を有する成人被験者（以下、軽度～重度腎障害群）における薬物動態の比較、鏡像異性体の血漿たん白結合率及び体内動態の検討、並びに忍容性及び安全性プロファイルの比較を目的として、腎機能正常群 12 例及び腎障害群全体 35 例（軽度 12 例、中等度 12 例及び重度 11 例）に対して、非盲検法により本剤 3 mg を朝空腹時に単回経口投与した。なお、腎機能障害の重症度は、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニン・クリアランス (CL_{CR}) 推定値により、正常 80 mL/分以上、軽度 50 mL/分以上 80 mL/分未満、中等度 30 mL/分以上 50 mL/分未満、重度 30 mL/分未満と定義した。

安全性に関して、いずれの投与群においても、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は、腎機能正常群 91.7%、軽度腎障害群 83.3%、中等度腎障害群及び重度腎障害群はいずれも 100%であった。最も発現割合が高かったのは血中プロラクチン増加であり、その発現割合は腎機能正常群 83.3%、軽度腎障害群で 75.0%、中等度腎障害群 91.7%及び重度腎障害群 100%であった。その他、いずれの投与群においても、臨床検査値やバイタルサイン等の安全性評価項目に異常が散見されたが、临床上大きな問題は認められず、軽度～重度腎障害群における忍容性は、腎機能正常群と同様に良好であった。

パリペリドン及び各鏡像異性体の血漿たん白結合率は、腎機能正常群及び軽度～重度腎障害群の 4 群間で同程度であった。パリペリドンの t_{max} （中央値）は、腎機能正常群 20.5 時間に対して、軽度～重度腎障害群はいずれも 24.0 時間と、重症度の異なる腎障害群間でほぼ同程度であった。軽度腎障害群、中等度腎障害群及び重度腎障害群のパリペリドンの C_{max} は、腎機能正常群と比べてそれぞれ約 1.6 倍、2.5 倍及び 2.1 倍上昇し、AUC はそれぞれ約 1.5 倍、2.8 倍及び 3.4 倍増加した。

この薬物動態データに基づき、中等度及び重度の腎機能障害を有する統合失調症患者に本剤を投与する場合に、1 日用量の減量を考慮する必要があると考えられた。

(8) 第 I 相試験 (PALIOROS-SCH-1011 試験) 【評価資料, 5.3.3.3.3】

外国人の高齢健康被験者（以下、高齢被験者群）と若年健康被験者（以下、若年被験者群）における本剤の単回及び反復経口投与時の薬物動態の比較及び忍容性及び安全性プロファイルの比較を目的として、各群 30 例に対して、非盲検法により本剤 3 mg、朝空腹時単回経口投与（以下、単回投与）及び本剤 3 mg、1 日 1 回朝空腹時、7 日間反復経口投与（以下、反復投与）を実施した。なお、高齢被験者群は 65 歳以上、若年被験者群は 18 歳以上 45 歳以下と定義したが、高齢被験者群の平均年齢は 71.0 歳、若年被験者群の平均年齢は 29.0 歳であった。

安全性に関して、いずれの投与群においても死亡は認められなかったが、重篤な有害事象として高齢被験者群の反復投与において心筋梗塞 1 例が報告された。当該被験者は 79 歳白人男性で、臨床的に重要な心血管系障害又は身体的異常の既往歴はなく、本剤最終投与の 5 日後の心電図検

査で下壁心筋梗塞の徴候を示した。治療介入又は入院を行うことなく 17 日以内に消失し、本剤との因果関係については「可能性小」と判断された。

単回投与時の有害事象の発現割合は、高齢被験者群 60.0%、若年被験者群 80.0%であった。反復投与時の有害事象の発現割合は、高齢被験者群 75.0%、若年被験者群 89.3%であった。いずれも、発現割合は若年被験者群の方が高かった。臨床検査値やバイタルサイン等の安全性評価項目にいずれの投与群でも異常が散見されたが、临床上大きな問題は認められず、高齢被験者群における忍容性は、若年被験者群と同様に良好であった。

全般的に血漿中パリペリドン濃度は単回投与の吸収期では両群で同程度であったが、高齢被験者群の血漿中濃度は、単回投与時の消失期及び反復投与時の全体の推移を通じて高かった。パリペリドンの血漿たん白結合率は、両群間で同程度であった。

単回投与時の高齢被験者群のパリペリドンの C_{max} は、若年被験者群に比べて 9%上昇し、AUC が 34%増加した。みかけのクリアランス (CL/F) は、高齢被験者群の方が 25%低下した。反復投与時の高齢被験者群の $C_{max,ss}$ は 20%上昇し、 AUC_{τ} は 24%増加した。高齢被験者群の定常状態のクリアランス (CL_{ss}/F) は、若年被験者群と比較して 20%低下した。パリペリドンの各鏡像異性体についても、同様の結果が得られた。

主要な薬物動態パラメータについて、両群間で分散分析を用いて比較した。両群間で認められたパリペリドンの薬物動態パラメータの差は、主に CL/F の差によるものと考えられた。

以上の成績から、高齢の統合失調症患者に本剤を投与する場合に、1 日用量を調節する必要はないことが示唆された。

区分	試験項目	20 (平)	20 (平)	20 (平)	20 (平)	20 (平)
臨床試験	第 I 相					
	第 II 相					
	第 III 相					
	第 III 相長期					

国内で実施した試験：●-----●， 海外で実施した試験：▲-----▲

図 1.5-4 インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg の開発の経緯（臨床試験；評価資料）

1.5.3.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本剤の承認申請においては、国内開発のために健康被験者を対象として海外で実施した第 I 相試験 2 試験、統合失調症患者を対象として国内で実施した第 II 相試験、第 III 相試験（検証試験）及び長期投与試験を軸として、欧米での承認申請に使用した第 I 相試験、第 II 相試験、第 III 相試験（検証試験）及び長期投与試験を併せた臨床データパッケージを構成した。本承認申請における臨床データパッケージを図 1.5-5 に示す。

臨床データパッケージを構成する 41 の臨床試験のうち、国内における承認申請のために実施した 5 試験、すなわち、第 I 相試験 2 試験（R076477-P01-1005 試験、R076477-P01-1006 試験）、第 II 相試験（JNS007ER-JPN-S21 試験）、第 III 相試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）及び長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）と、欧米での承認申請に使用した臨床試験の中で特殊集団における薬物動態プロファイルを検討した第 I 相試験 3 試験（肝機能障害：R076477-SCH-1008 試験、腎機能障害：R076477-REI-1001 試験及び高齢者：PALIOROS-SCH-1011 試験）の計 8 試験を評価資料とし、その他の臨床試験 33 試験を参考資料とした。

これらの国内外臨床試験の成績に基づいて、以下の内容にて本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【販売名】

インヴェガ錠 3 mg、同 6 mg 及び同 9 mg

【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 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 12 mg 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 3 mg ずつ行うこと。

相	国内試験	海外試験
第 I 相	R076477-P01-1005 試験：日本人及び外国人 60 例（英国にて実施）	
	R076477-P01-1006 試験：日本人 20 例（米国にて実施）	
		ALZA C-200-032 試験：16 例
		ALZA C-200-034 試験：32 例
		ALZA C-200-044 試験：30 例
		R076477-P01-1007 試験：20 例
		R076477-P01-1010 試験：50 例
		PALIOROS-P01-1012 試験：74 例
		R076477-P01-1008 試験：80 例
		R076477-P01-103 試験：5 例
		ALZA C-200-039 試験：27 例
		ALZA C-200-019 試験：30 例
		R076477-P01-1004 試験：30 例
		R076477-SCH-1016 試験：60 例
		R076477-SWE-1 試験：3 例
		R076477-SIV-101 試験：4 例
		R076477-BIM-1003 試験：24 例
第 I 相 (特殊集団)		R076477-SCH-1008 試験：20 例
		R076477-REI-1001 試験：47 例
		PALIOROS-SCH-1011 試験：60 例
第 I 相 (患者)		R076477-SCH-102 試験：53 例 ^a
		R076477-BIM-1001 試験：64 例 ^b
		PAL-SCH-101 試験：113 例
		R076477-SCH-1009 試験：141 例 ^a
		R076477-SCH-1014 試験：109 例 ^a
		R076477-BIM-1004 試験：17 例 ^{a, b}
第 II 相	JNS007ER-JPN-S21 試験：47 例	R076477-SCH-1010 試験：42 例
第 III 相	JNS007ER-JPN-S31 試験：319 例	R076477-SCH-303 試験：629 例
		R076477-SCH-304 試験：439 例
		R076477-SCH-305 試験：614 例
		R076477-SCH-302 試験：114 例
第 III 相 (長期)	JNS007ER-JPN-S32 試験：228 例	R076477-SCH-703 試験：473 例
		R076477-SCH-704 試験：203 例
		R076477-SCH-705 試験：407 例
		R076477-SCH-702 試験：88 例
		R076477-SCH-301 試験：530 例
		R076477-SCH-701 試験：235 例
第 IIIb 相		R076477-SCH-4005 試験：84 例 ^a

太線枠：評価資料，被験者数：安全性の解析対象集団の例数

^a：失調感情障害患者を含む，^b：双極 I 型障害患者を含む

図 1.5-5 インヴェガ錠 3 mg，同 6 mg，同 9 mg の臨床データパッケージ

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ: 厚生労働省. 厚生労働省統計表データベース. 平成 17 年度患者調査. 1 上巻第 64 表 総患者数, 性・年齢階級×傷病分類別. Available from: <http://www.e-stat.go.jp>
- 2) McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. Expert consensus guideline series; Treatment of schizophrenia 1999. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 11):8-80.
- 3) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.
- 4) Kane JM. Schizophrenia. N Engl J Med 1996;334(1):34-41.
- 5) 大久保善朗, 須原哲也. 受容体占有と抗精神病作用－PET/SPECT を用いた抗精神病薬の薬効評価－. 精神神経学雑誌 2001;103 (4):329-40.

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

インヴェガ錠は、2010年1月現在「統合失調症」の治療薬として、米国、フランス、英国、ドイツを初めとする世界92の国と地域で承認されている。表1.6-1に外国における承認取得状況を示す。また、次頁以降に本剤の企業中核データシート（CCDS，原文），米国における添付文書（原文及び和文）とEUの製品概要（SmPC，原文）を示す（表1.6-2～表1.6-5）。

表 1.6-1 外国における承認取得状況

(2010年1月現在)			
承認年月日	国名	備考1	備考2
2006年12月19日	アメリカ合衆国		3, 6, 9, 12 mg 錠 1.5 mg 錠 (2008年8月26日承認、2009年10月販売)
2007年4月4日	マカオ		3, 6, 9 mg 錠
2007年6月25日	EU諸国 (計27カ国)	オーストリア共和国、ベルギー、ブルガリア共和国、キプロス共和国、チェコ共和国、デンマーク、エストニア共和国、フィンランド共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー共和国、アイルランド共和国、イタリア、ラトビア共和国、リトアニア共和国、ルクセンブルグ、マルタ共和国、オランダ、ポーランド共和国、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア共和国、スペイン、スウェーデン、英国 (European Union Member States: Centralized Procedures)	3, 6, 9, 12 mg 錠 1.5 mg 錠 (2009年1月12日承認)
2007年7月17日	ノルウェイ		3, 6, 9, 12 mg 錠
2007年7月18日	ロシア連邦		3, 6, 9, 12 mg 錠
2007年7月20日	アイスランド共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2007年9月11日	ウクライナ		3, 6, 9, 12 mg 錠
2007年9月19日	オーストラリア		3, 6, 9 mg 錠
2007年9月26日	カナダ		3, 6, 9, 12 mg 錠 1.5 mg 錠 (2009年7月31日承認)
2007年10月11日	アルーバ		3, 6, 9 mg 錠
2007年10月15日	カザフスタン共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2007年10月15日	フィリピン共和国		3, 6, 9 mg 錠
2007年10月22日	ブラジル		3, 6, 9 mg
2007年10月29日	台湾		3, 6, 9 mg 錠
2007年11月9日	セルビア共和国		3, 6, 9 mg 錠
2007年11月11日	アゼルバイジャン共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2007年11月13日	クラサオ島	オランダ領	3, 6, 9 mg 錠
2007年11月19日	コロンビア共和国		3, 6, 9 mg 錠

承認年月日	国名	備考 1	備考 2
2007 年 12 月 4 日	韓国		3, 6, 9 mg 錠
2007 年 12 月 7 日	シンガポール共和国		3, 6, 9 mg 錠
2007 年 12 月 28 日	香港		3, 6, 9 mg 錠
2007 年 12 月 31 日	トルコ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 1 月 23 日	チリ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 2 月 14 日	トリニダード・トバゴ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 2 月 15 日	ベラルーシ共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 3 月 3 日	ハイチ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 3 月 5 日	ヨルダン・ハシミテ王国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 3 月 14 日	アルゼンチン共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 3 月 14 日	ウルグアイ東方共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 3 月 20 日	ウズベキスタン共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 3 月 27 日	マレーシア		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 3 月 28 日	タイ王国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 4 月 9 日	ジャマイカ		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 4 月 17 日	グアテマラ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 4 月 24 日	エルサルバドル共和国		6, 9 mg 錠
2008 年 4 月 30 日	アルバニア共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 5 月 4 日	クエート国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 5 月 15 日	スイス連邦		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 5 月 27 日	メキシコ合衆国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 5 月 30 日	ニュージーランド		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 6 月 1 日	エジプト・アラブ共和国		3, 6 mg 錠
2008 年 7 月 10 日	マケドニア共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 7 月 18 日	グルジア		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 7 月 25 日	バーレーン王国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 7 月 28 日	クロアチア共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 8 月 14 日	イスラエル国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 8 月 21 日	ニカラグア共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 9 月 5 日	ベネズエラ・ボリバル共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 9 月 11 日	モルドバ共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 9 月 16 日	インドネシア共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 9 月 28 日	中華人民共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 10 月 7 日	ドミニカ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 10 月 10 日	ボリビア多民族国		3, 6, 9 mg 錠
2008 年 10 月 15 日	コスタリカ共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 11 月 14 日	インド		3, 6, 9, 12 mg 錠
2008 年 12 月 15 日	トルクメニスタン		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 1 月 16 日	アルメニア共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 2 月 6 日	パラグアイ共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 3 月 1 日	サウジアラビア王国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 3 月 9 日	イエメン共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 3 月 10 日	カタール国		3, 6, 9 mg 錠
2009 年 3 月 13 日	レバノン共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 5 月 14 日	パナマ共和国		3, 6, 9 mg 錠
2009 年 5 月 16 日	ホンジュラス共和国		3, 6, 9, 12 mg 錠
2009 年 11 月 4 日	ベトナム社会主義共和国		3, 6 mg 錠
2009 年 12 月 21 日	エクアドル共和国		3, 6, 9 mg 錠

*Note – 12 mg 錠については、申請し承認取得したが、現在は何の国においても販売されていない。

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.

COMPANY CORE DATA SHEET

TRADENAME Extended-Release Tablets*

Paliperidone

Tradenames:

INVEGA

(OTHERS TO BE LISTED AS THEY ARE APPROVED)

Note to Affiliates: For your local labeling, replace “TRADENAME” with your local approved trade name.

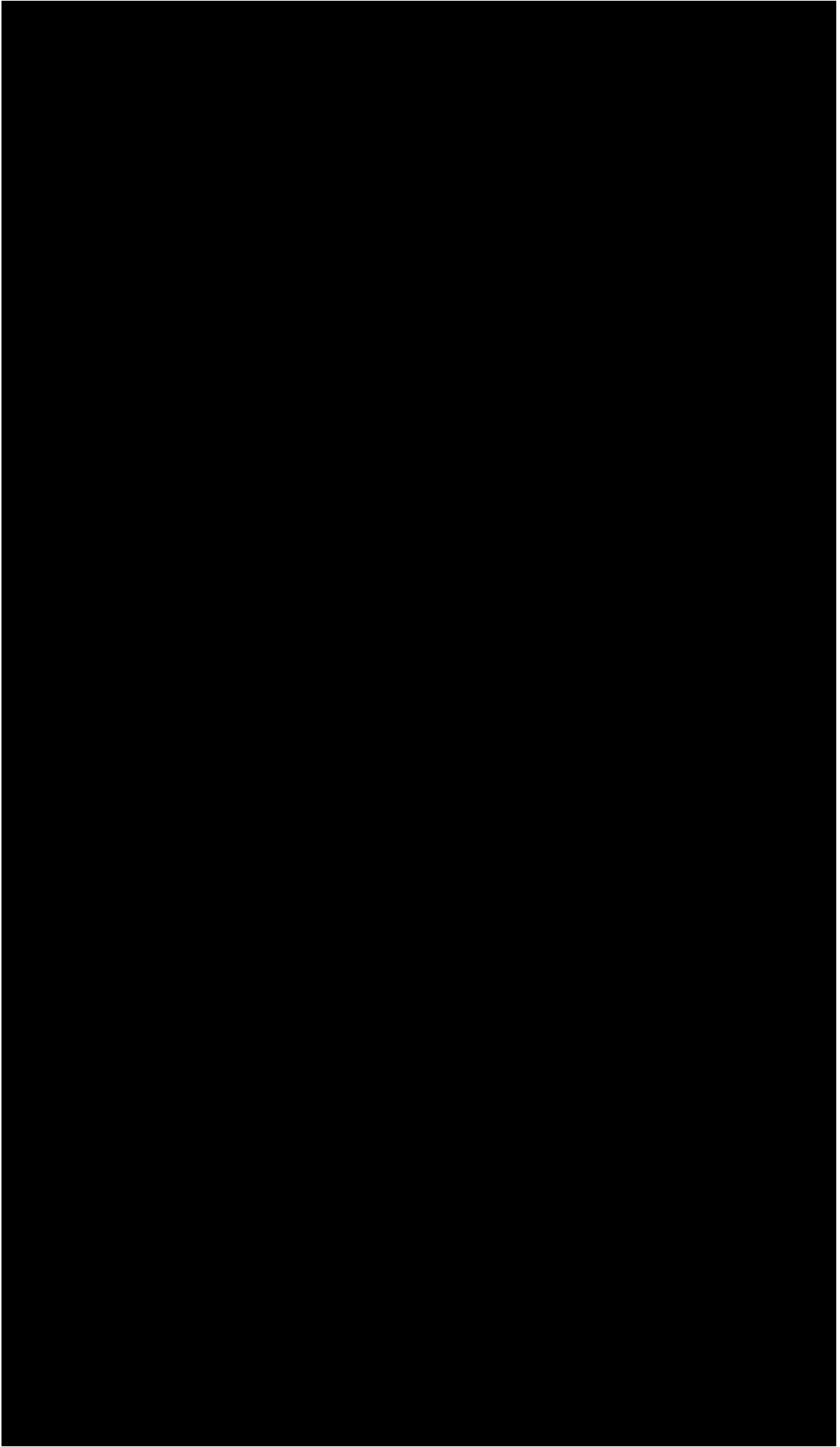
Version [REDACTED]: [REDACTED] 20[REDACTED]

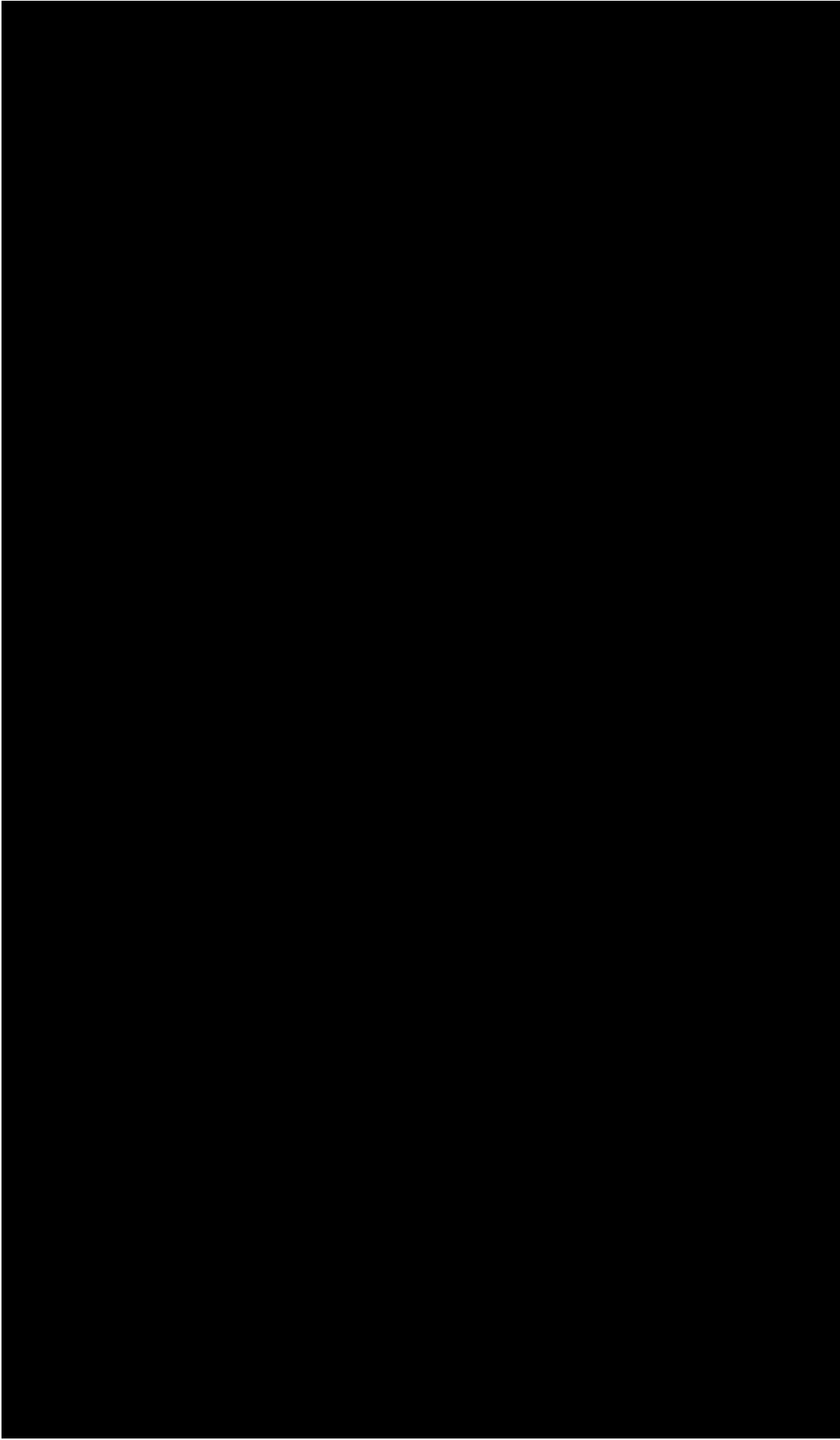
[REDACTED]

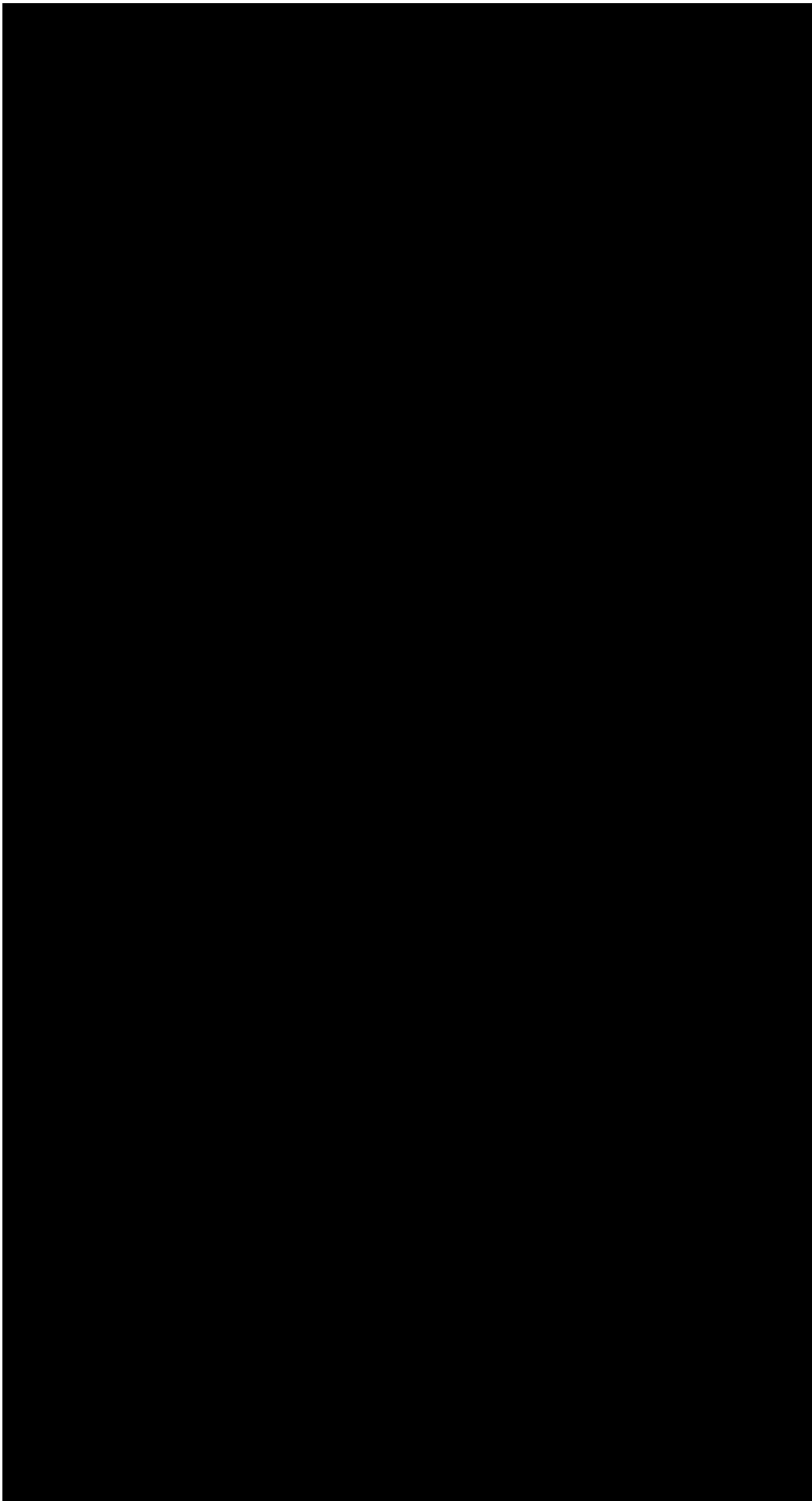
[REDACTED]

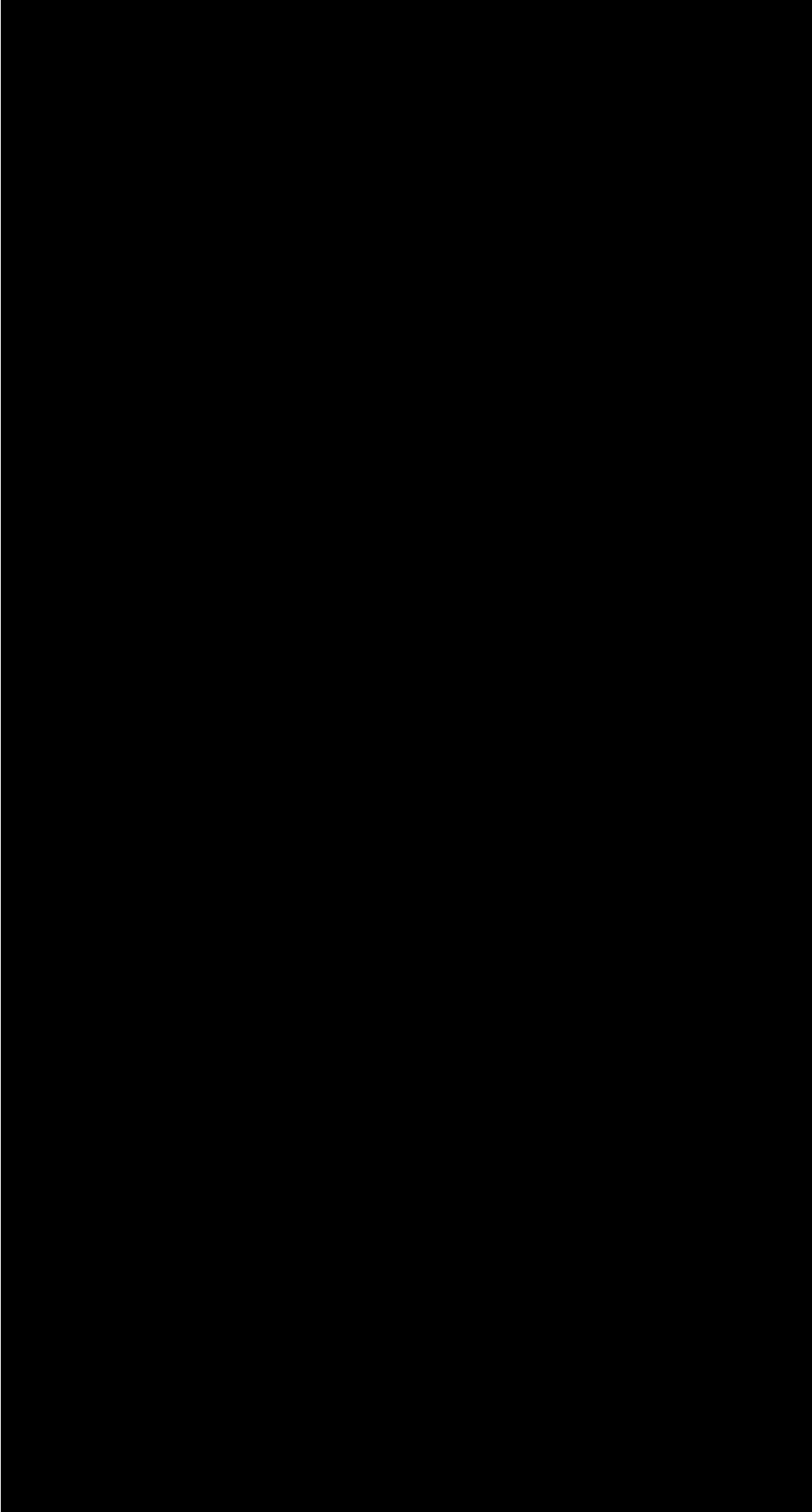
Confidentiality Statement

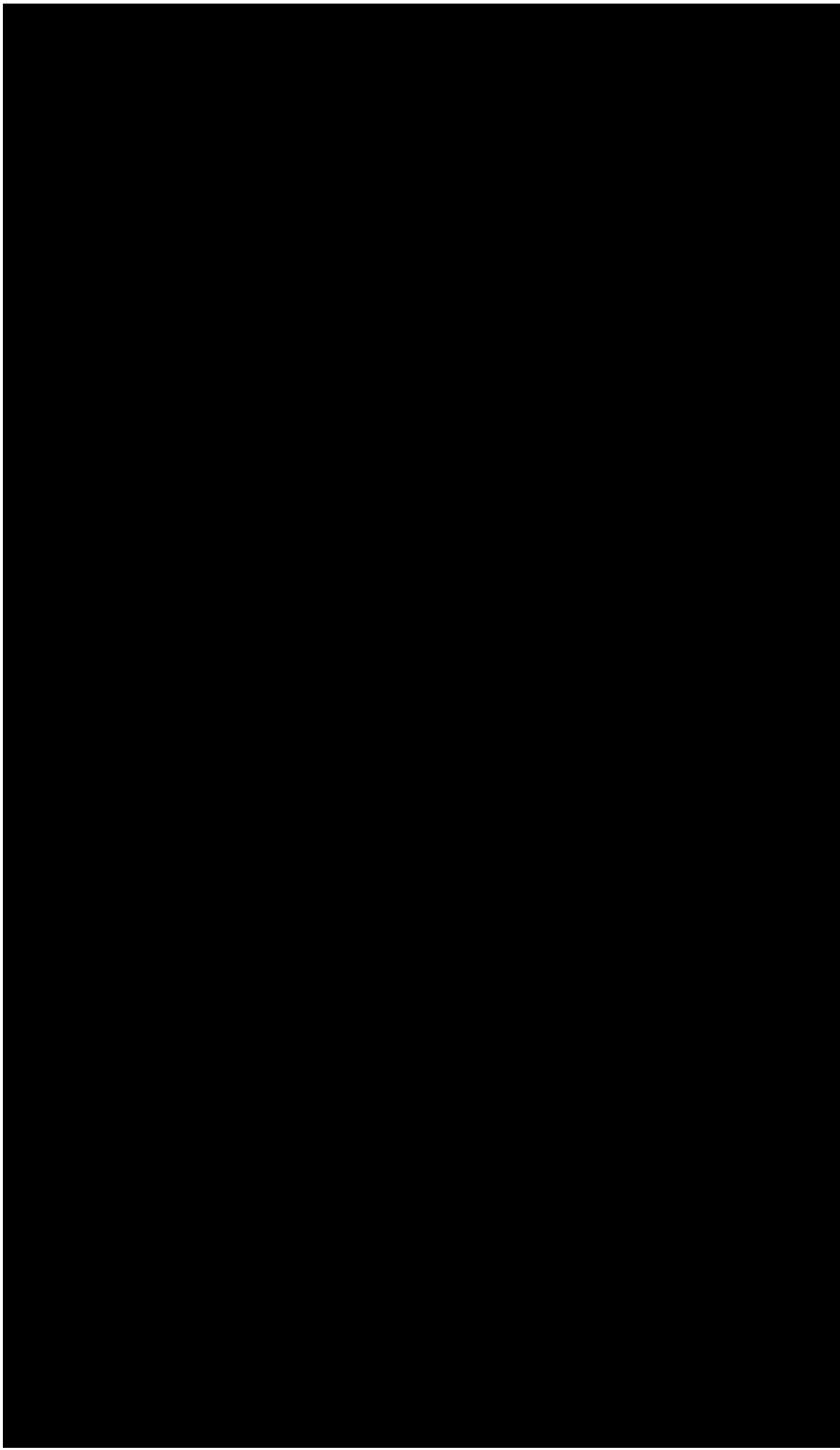
The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

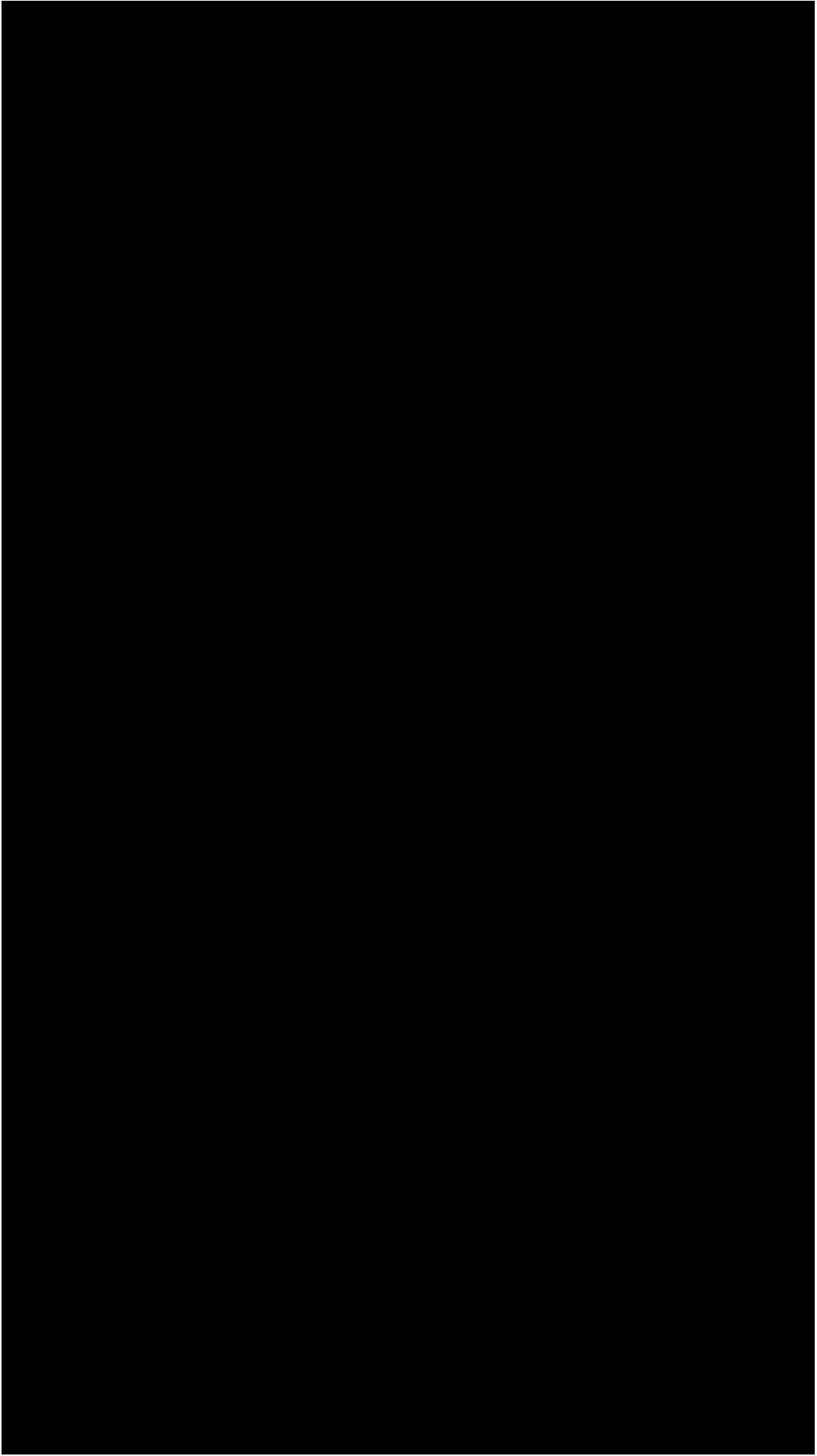


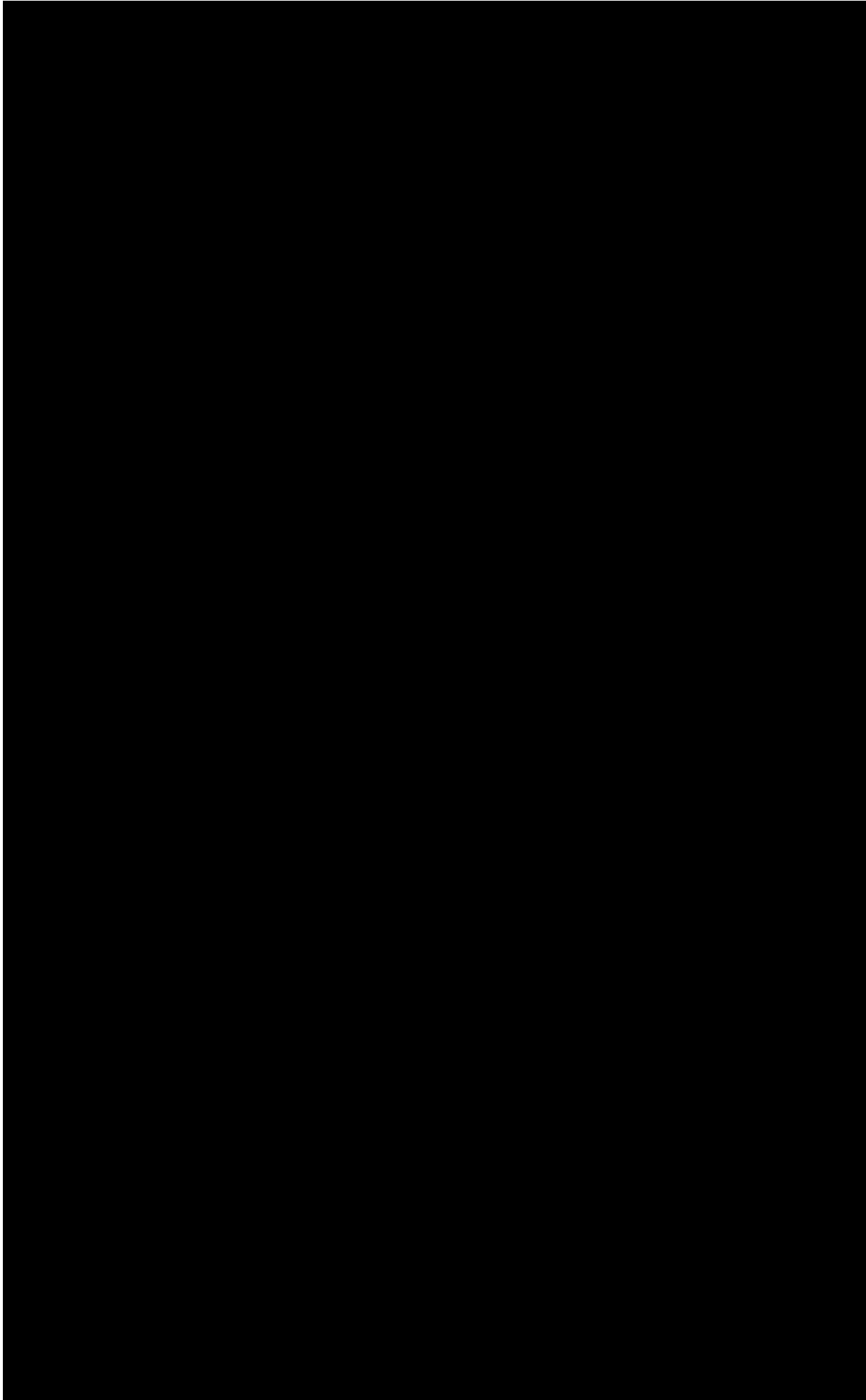


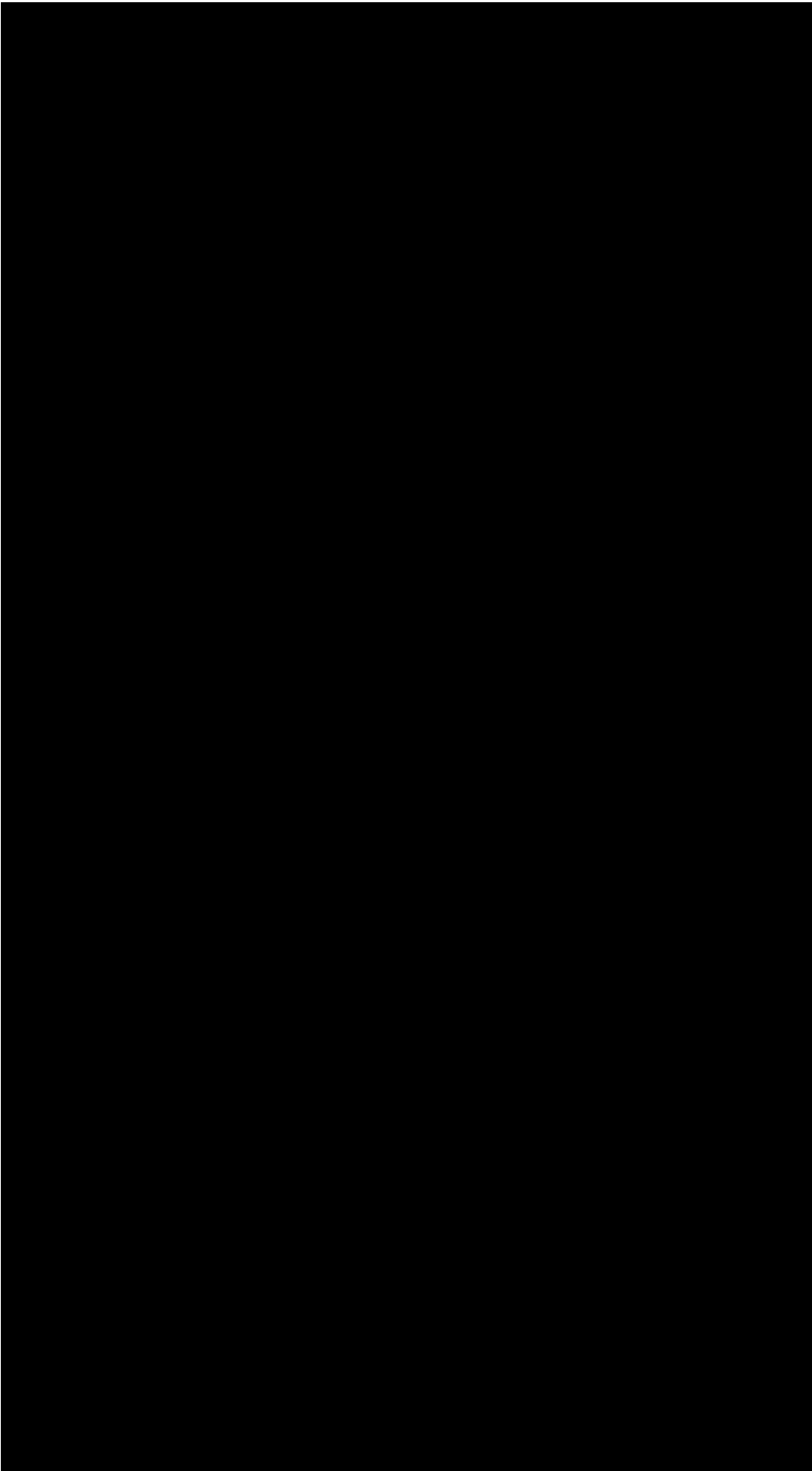


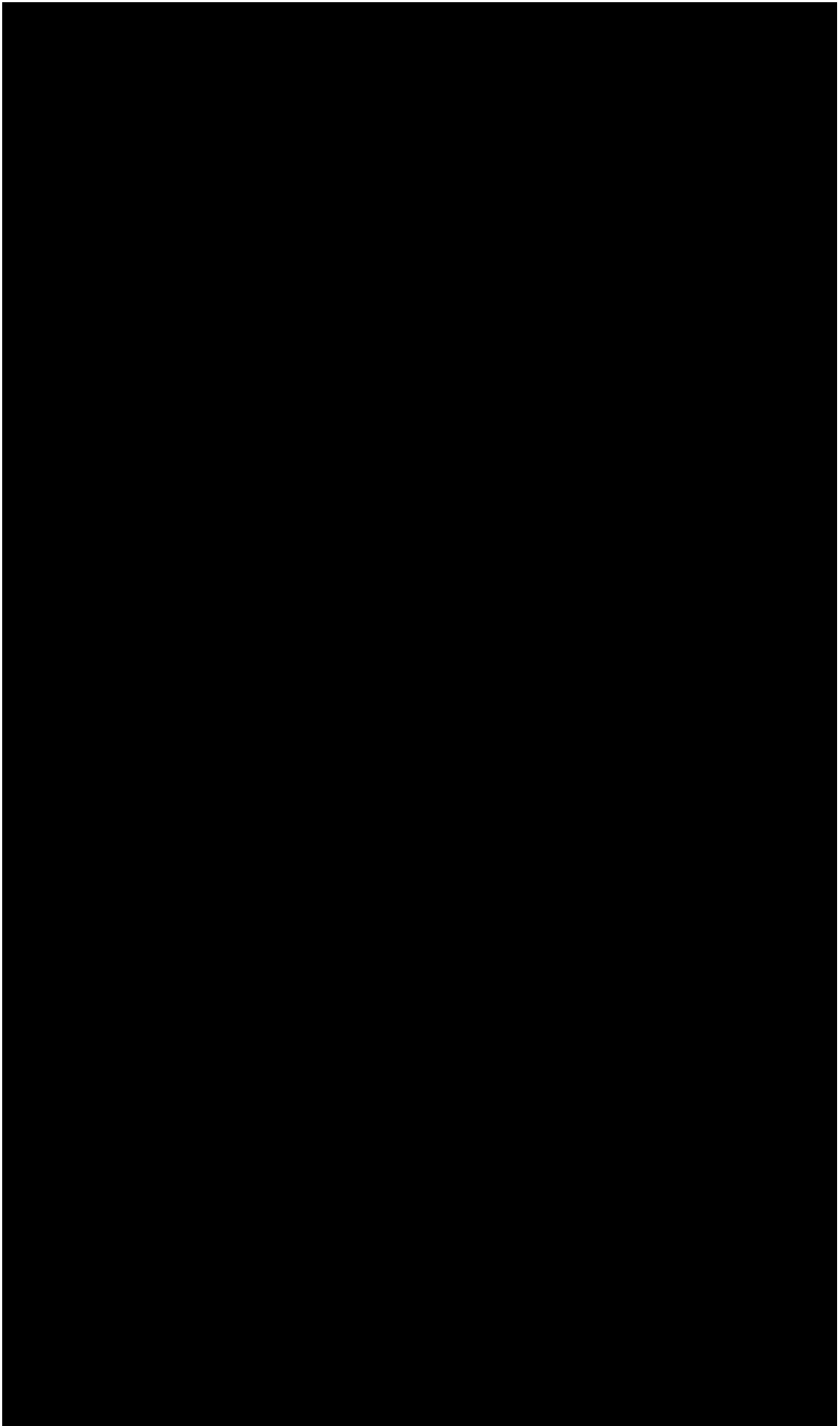


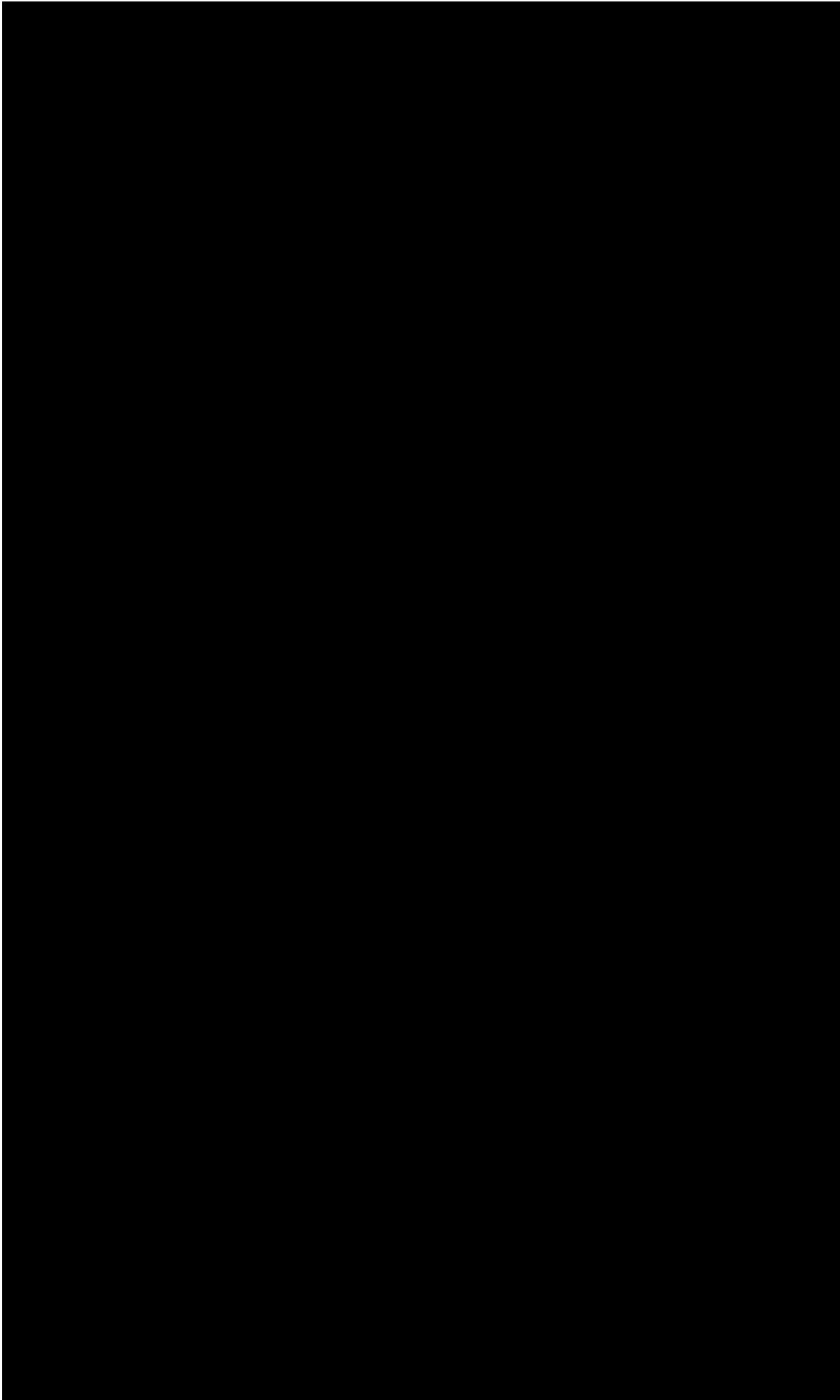


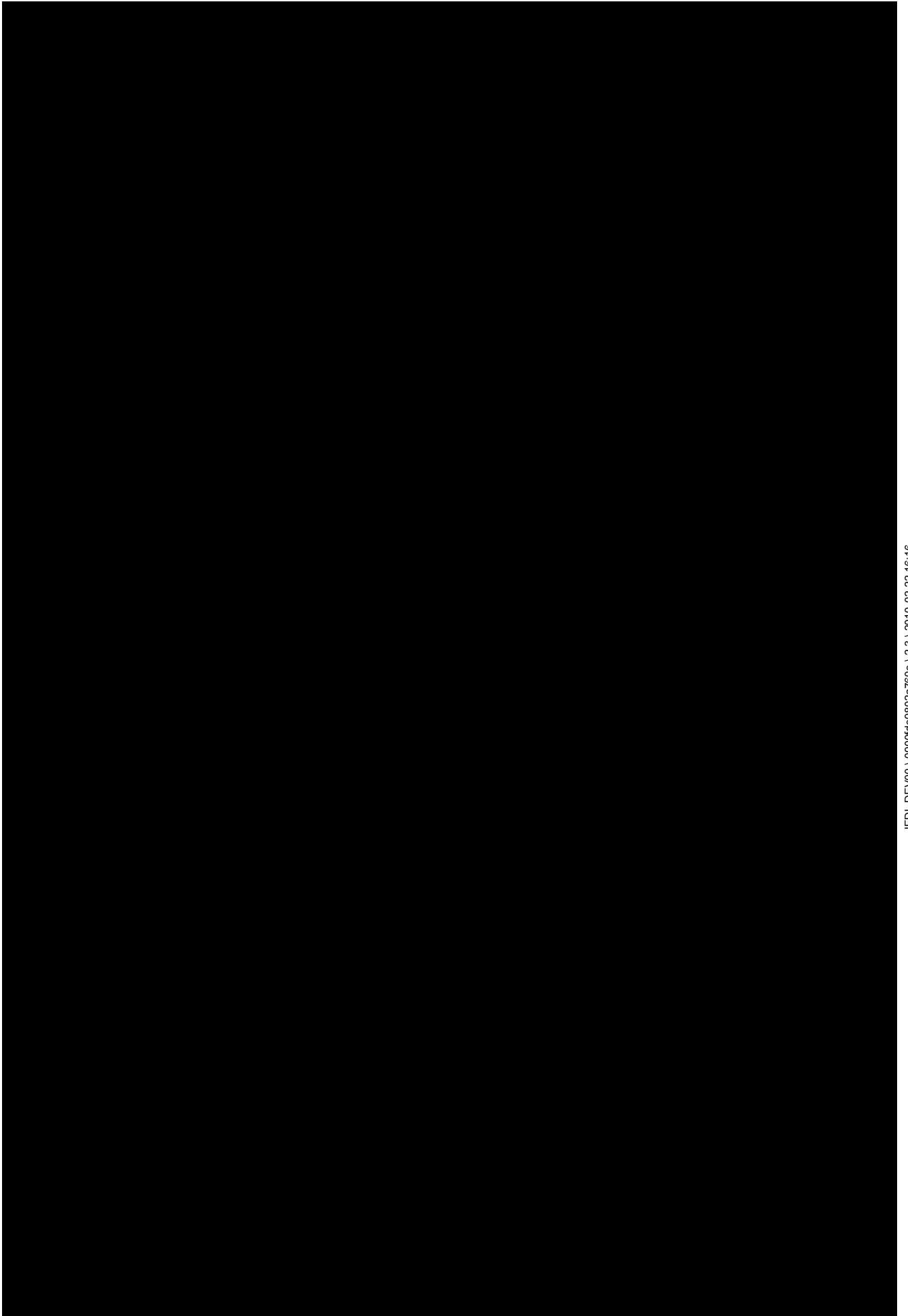


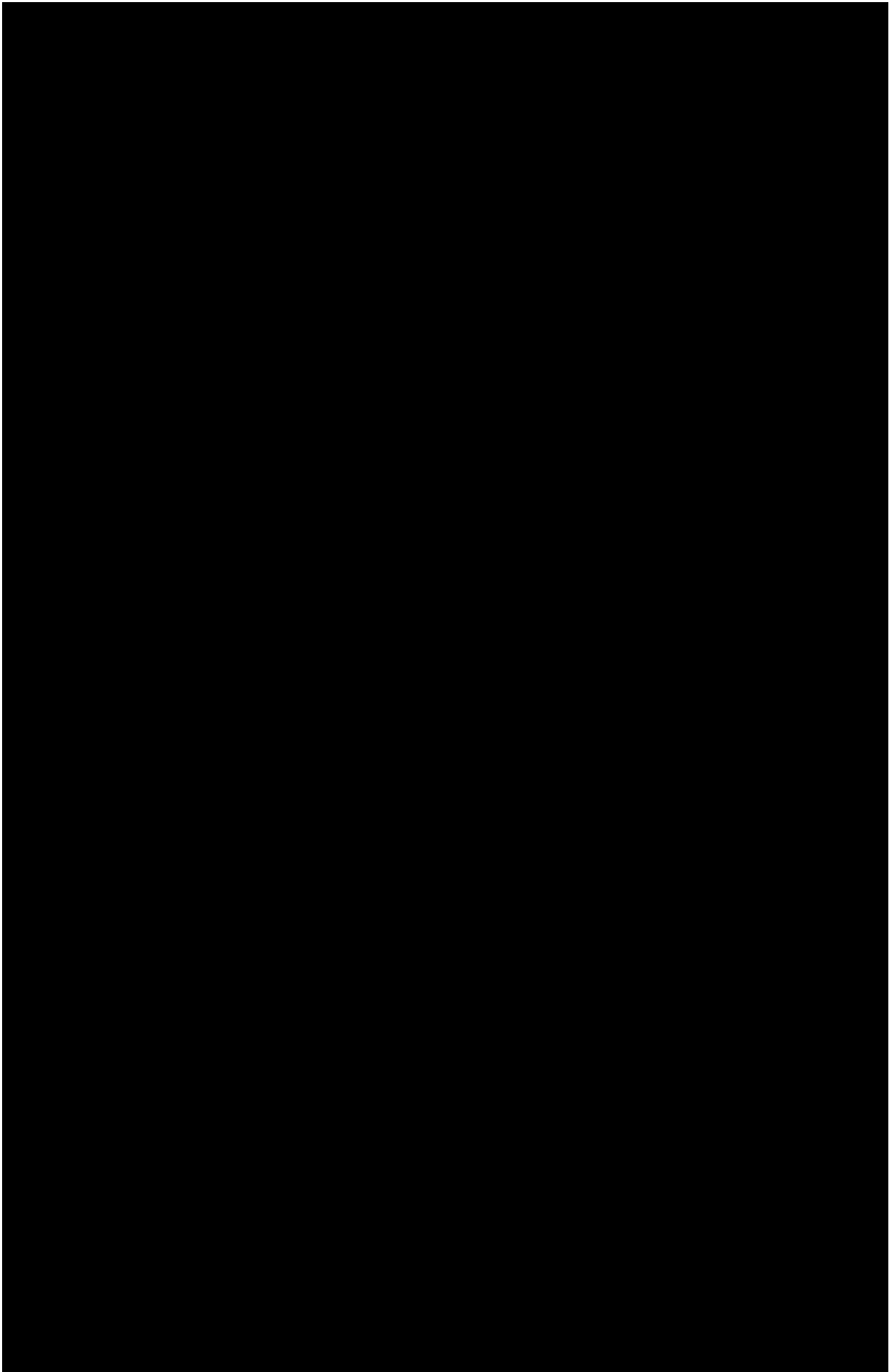


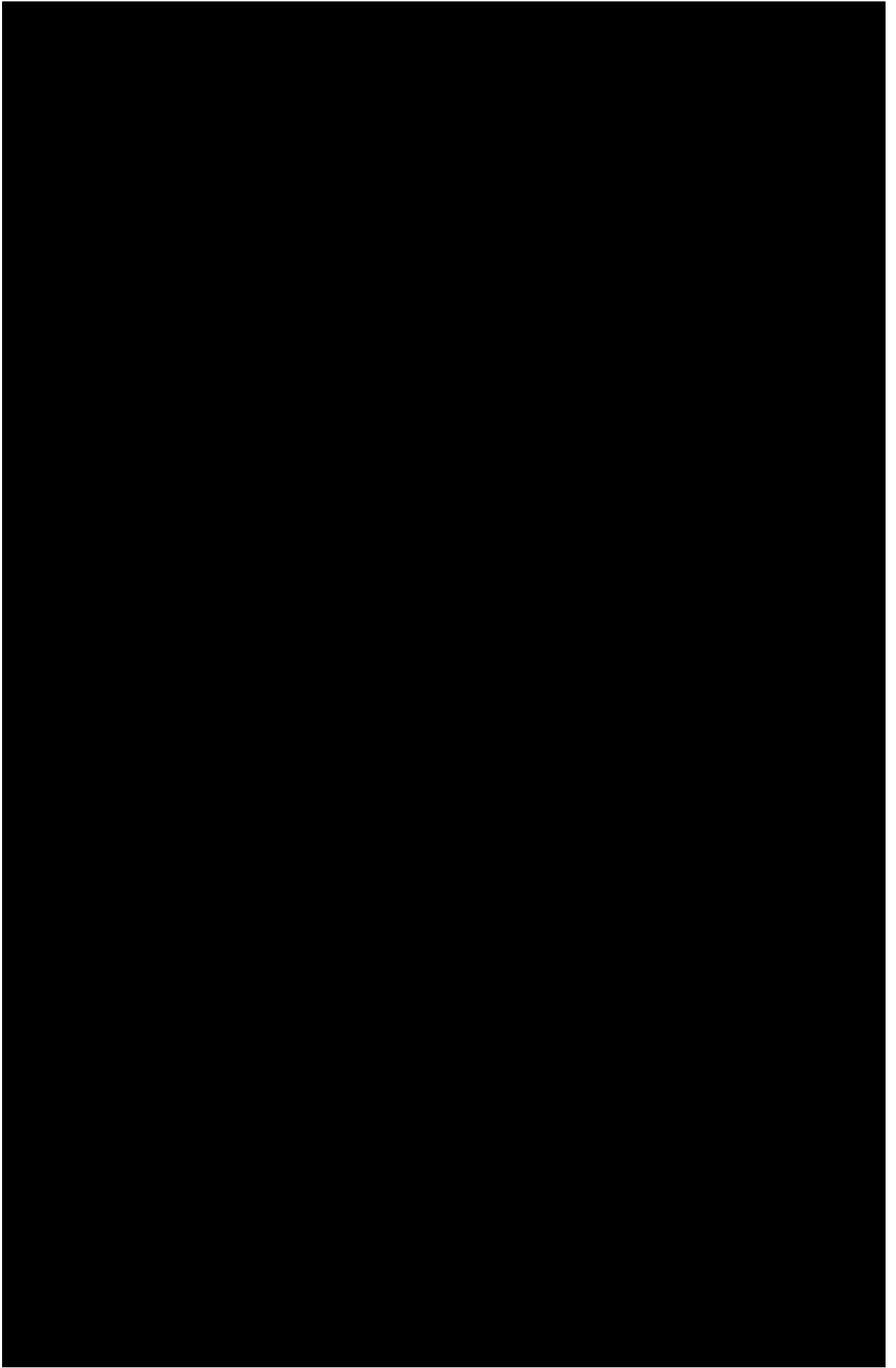


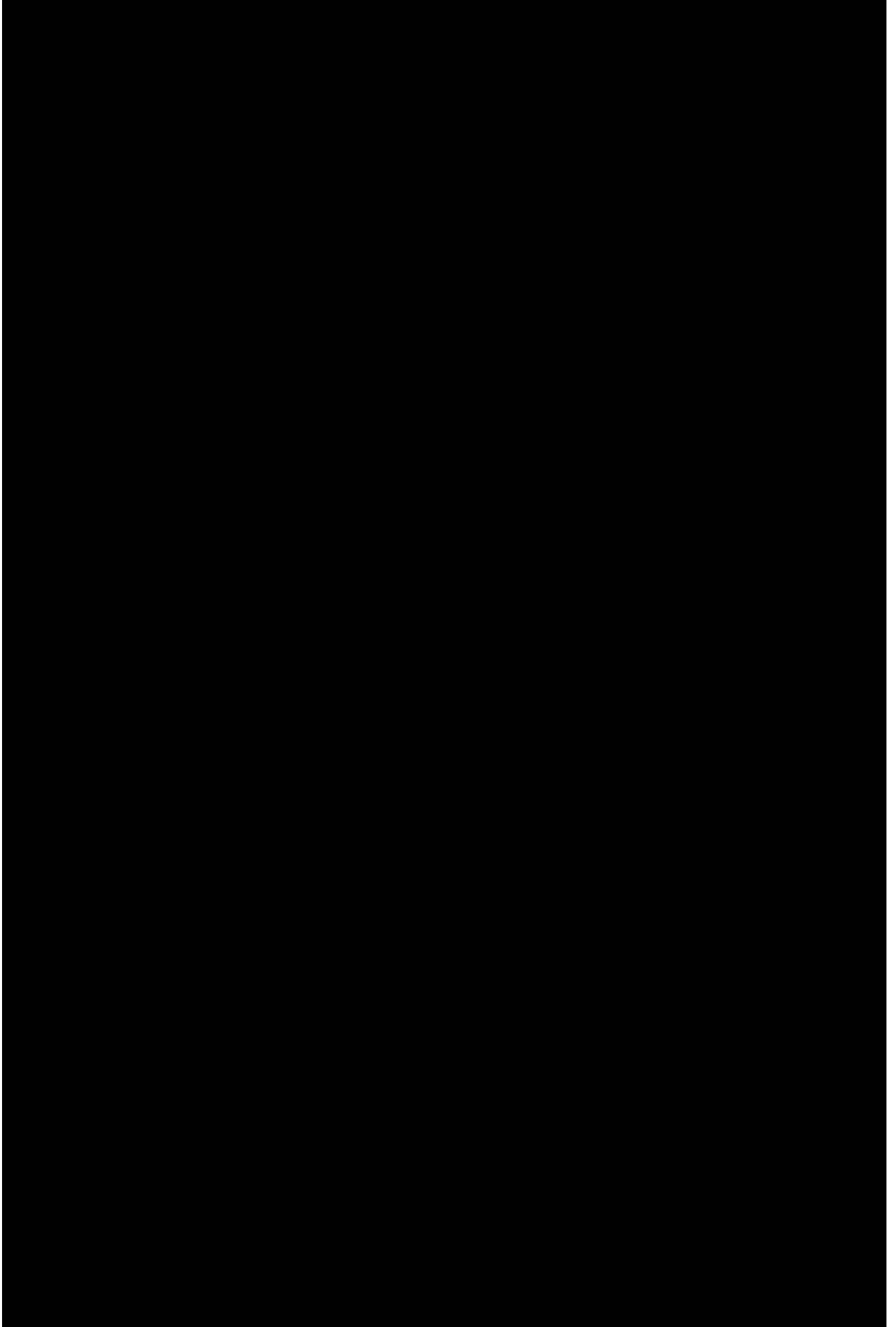


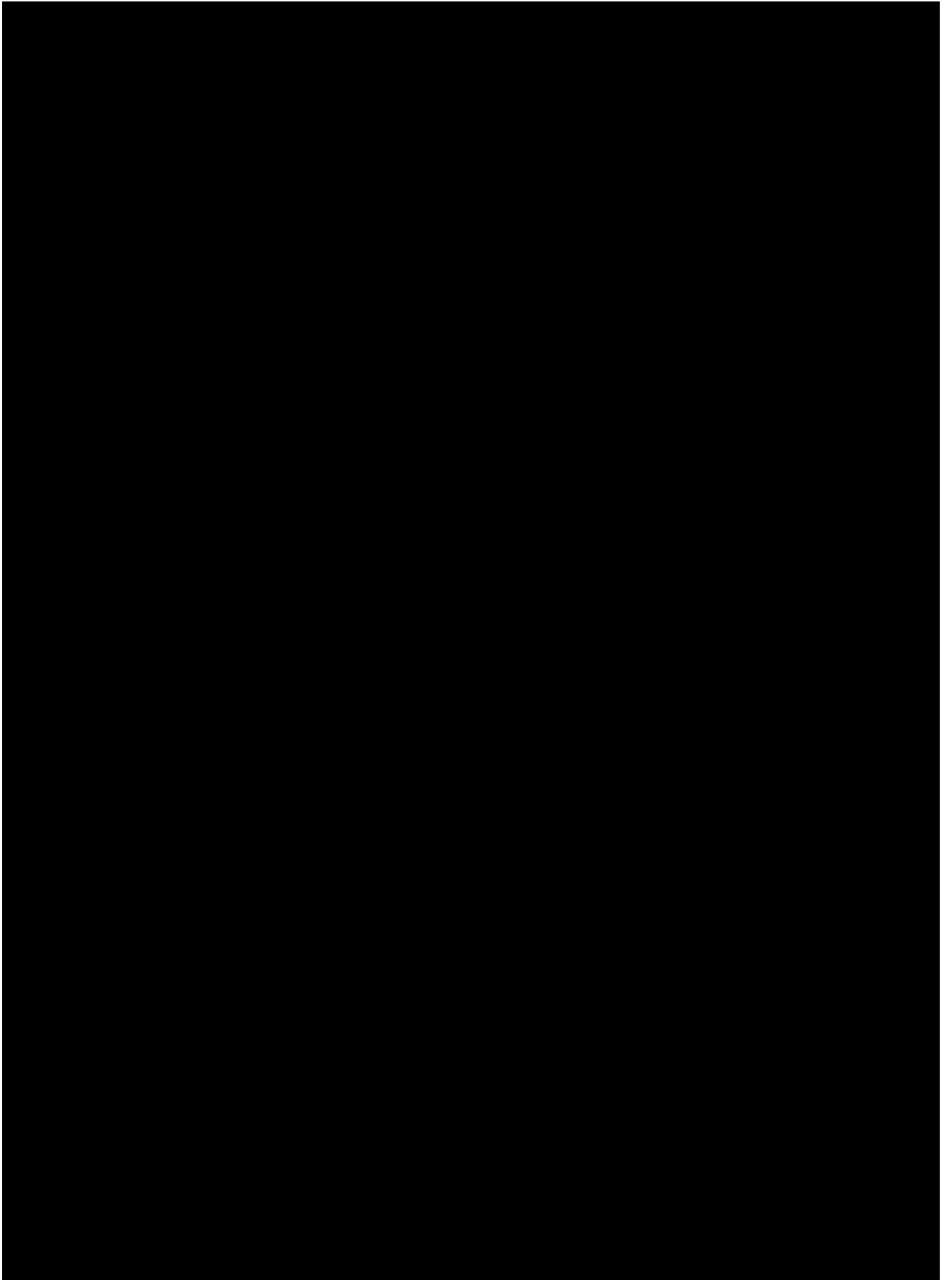


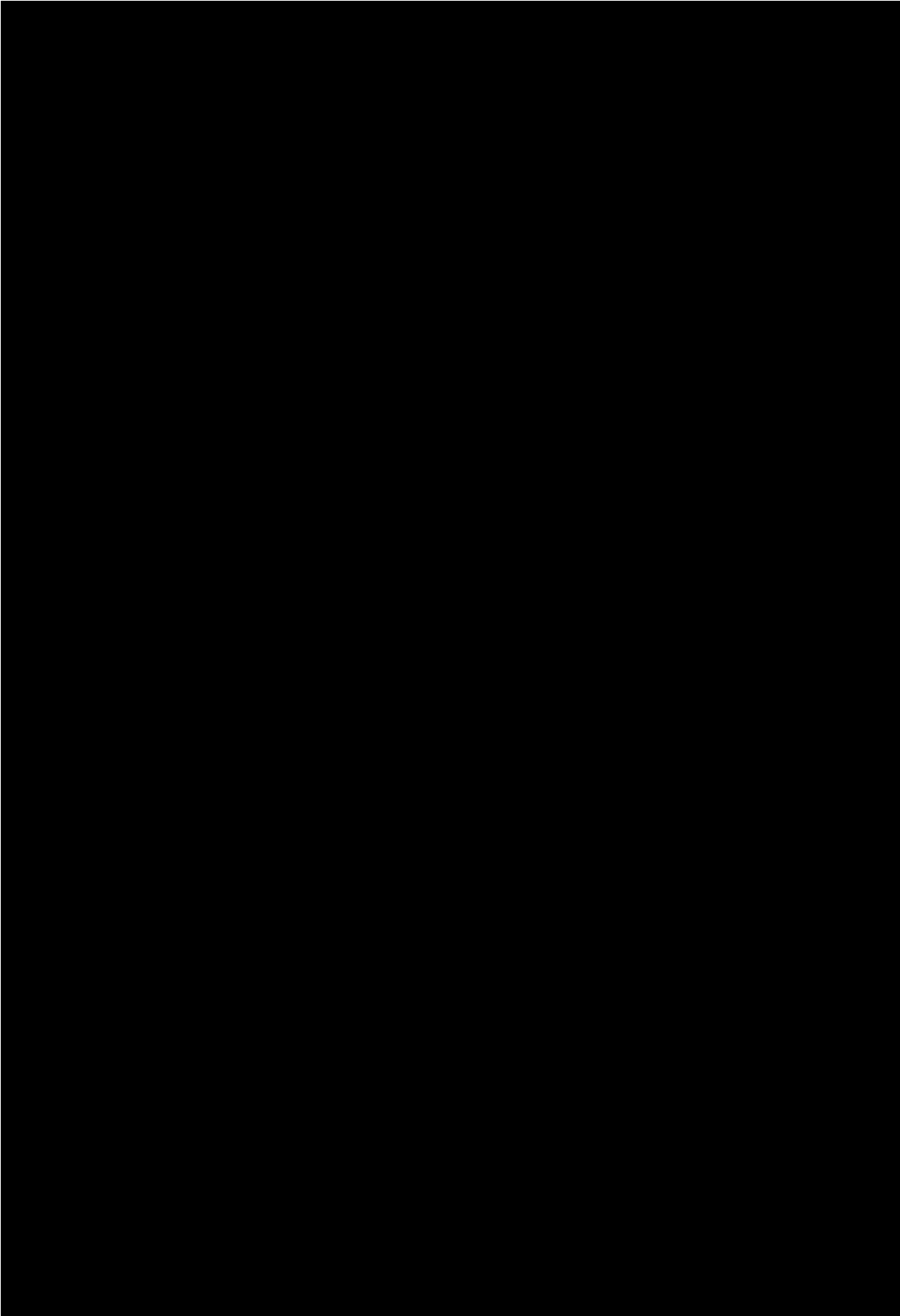


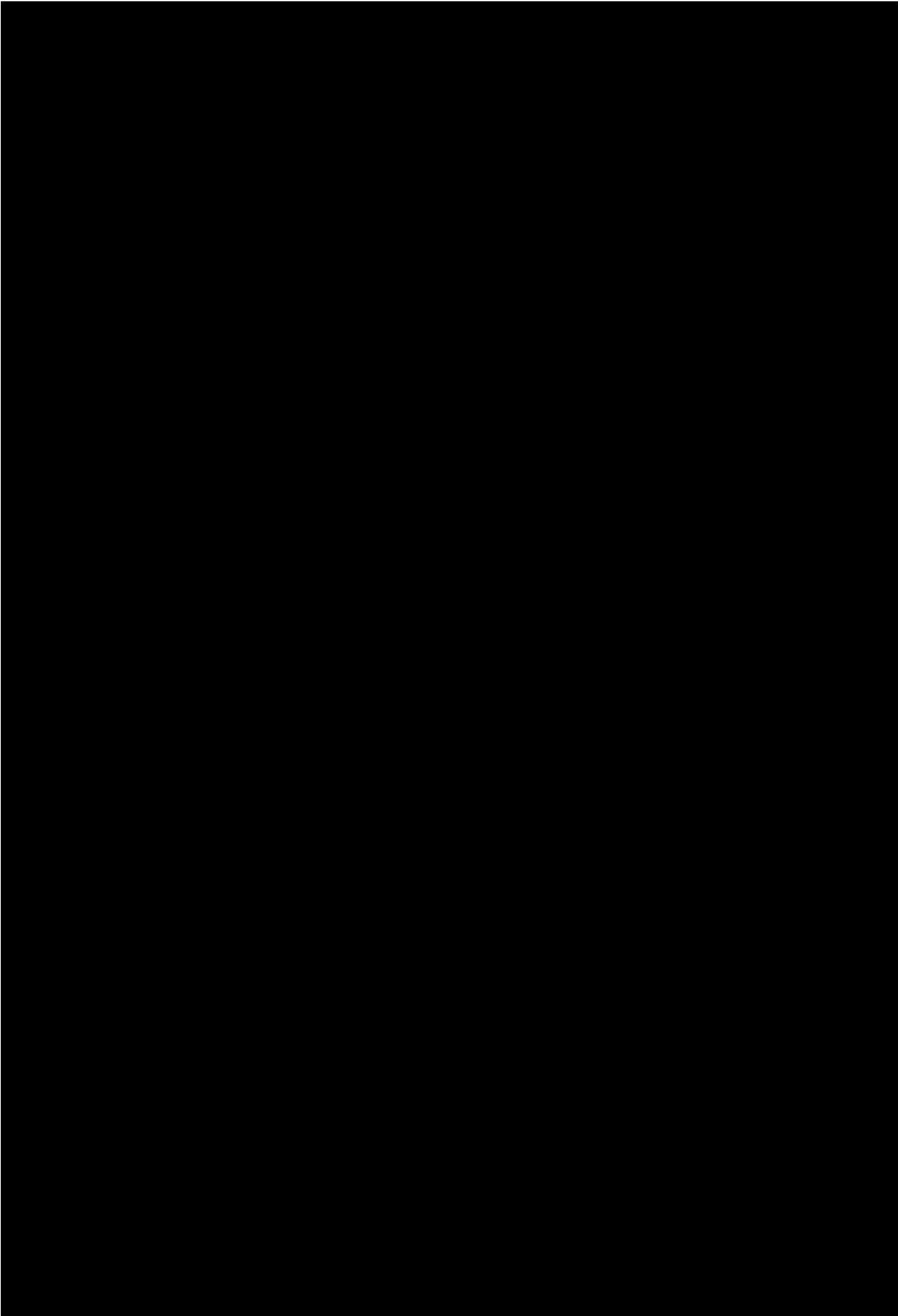


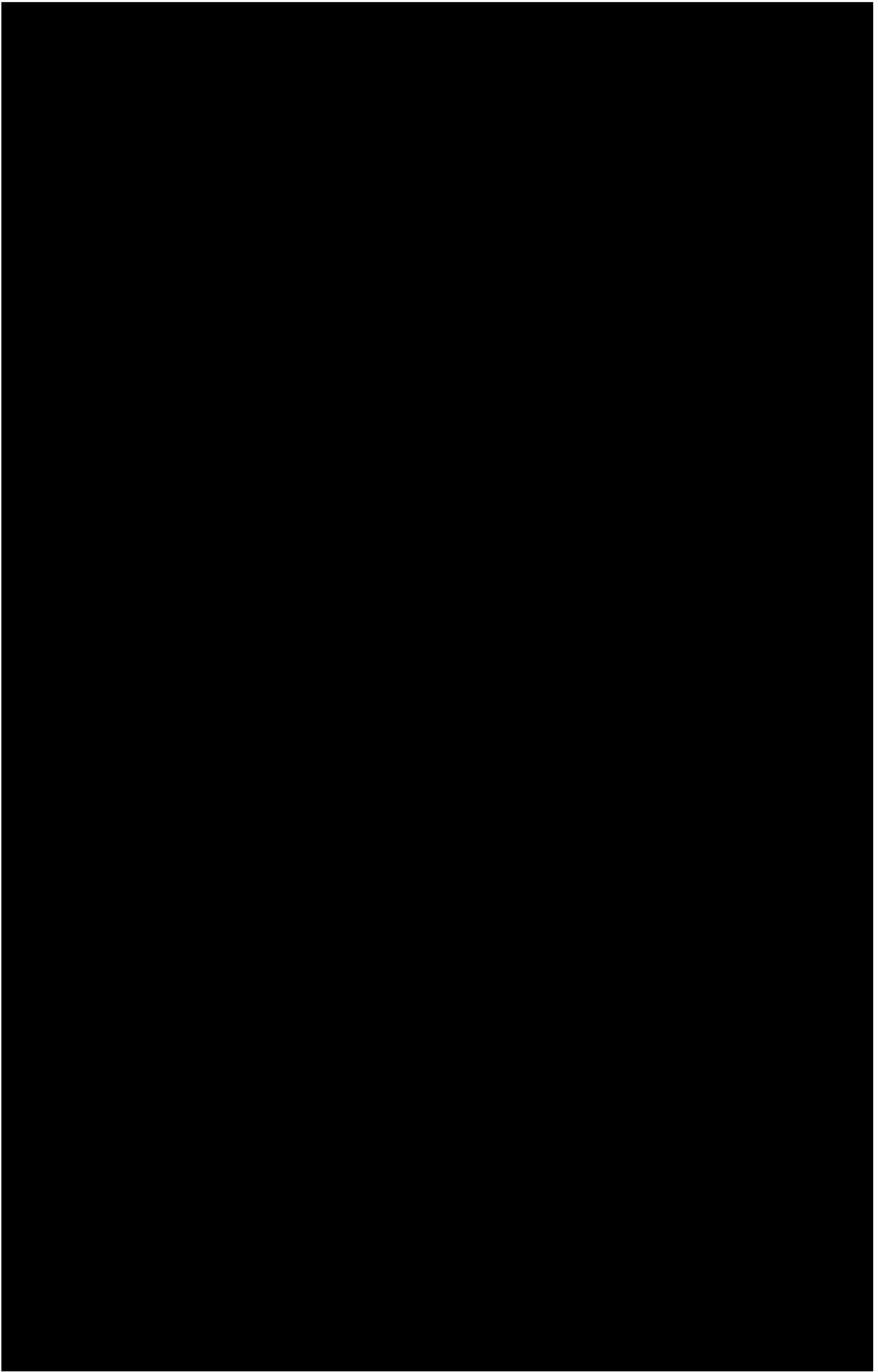


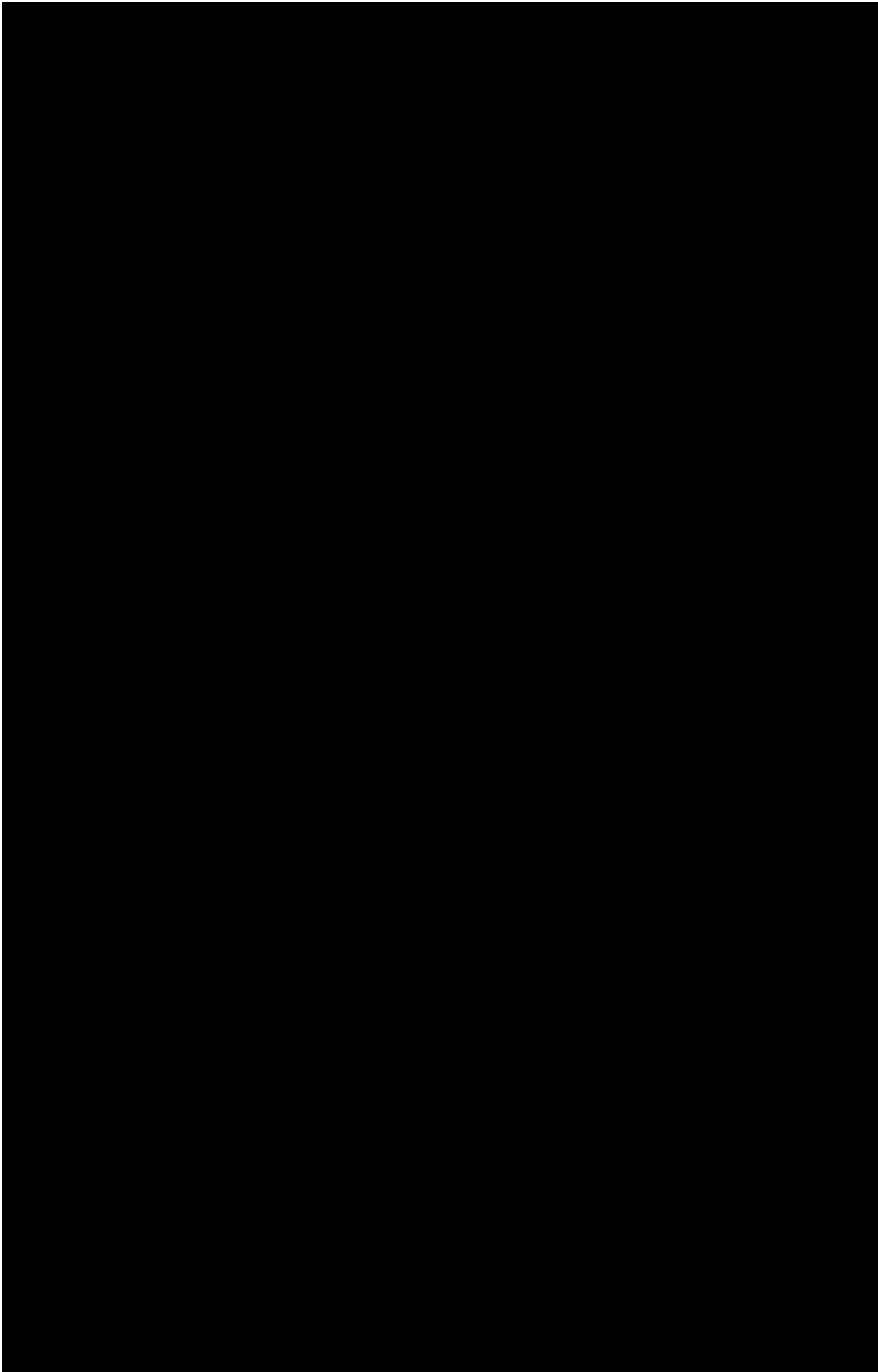


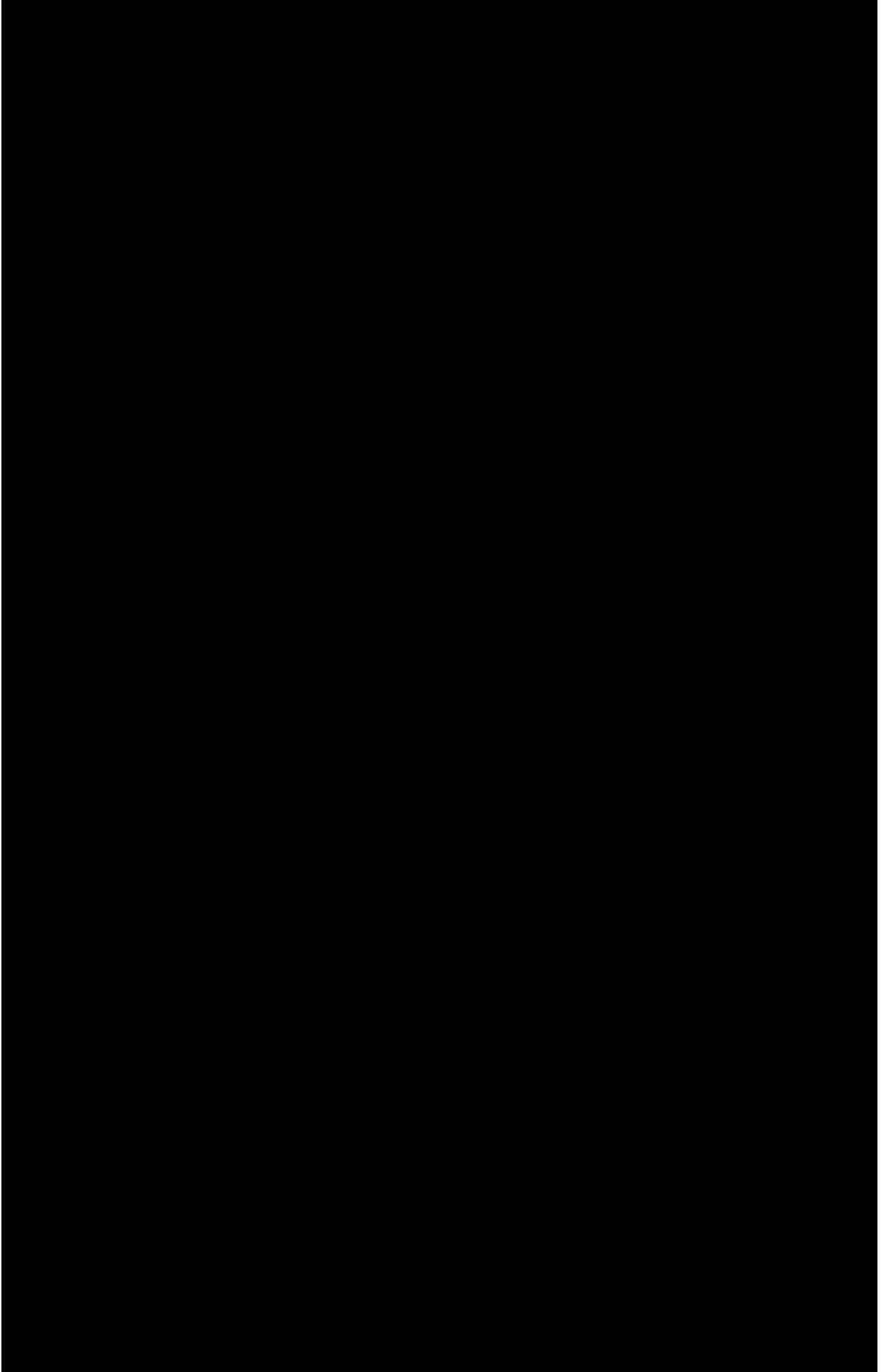


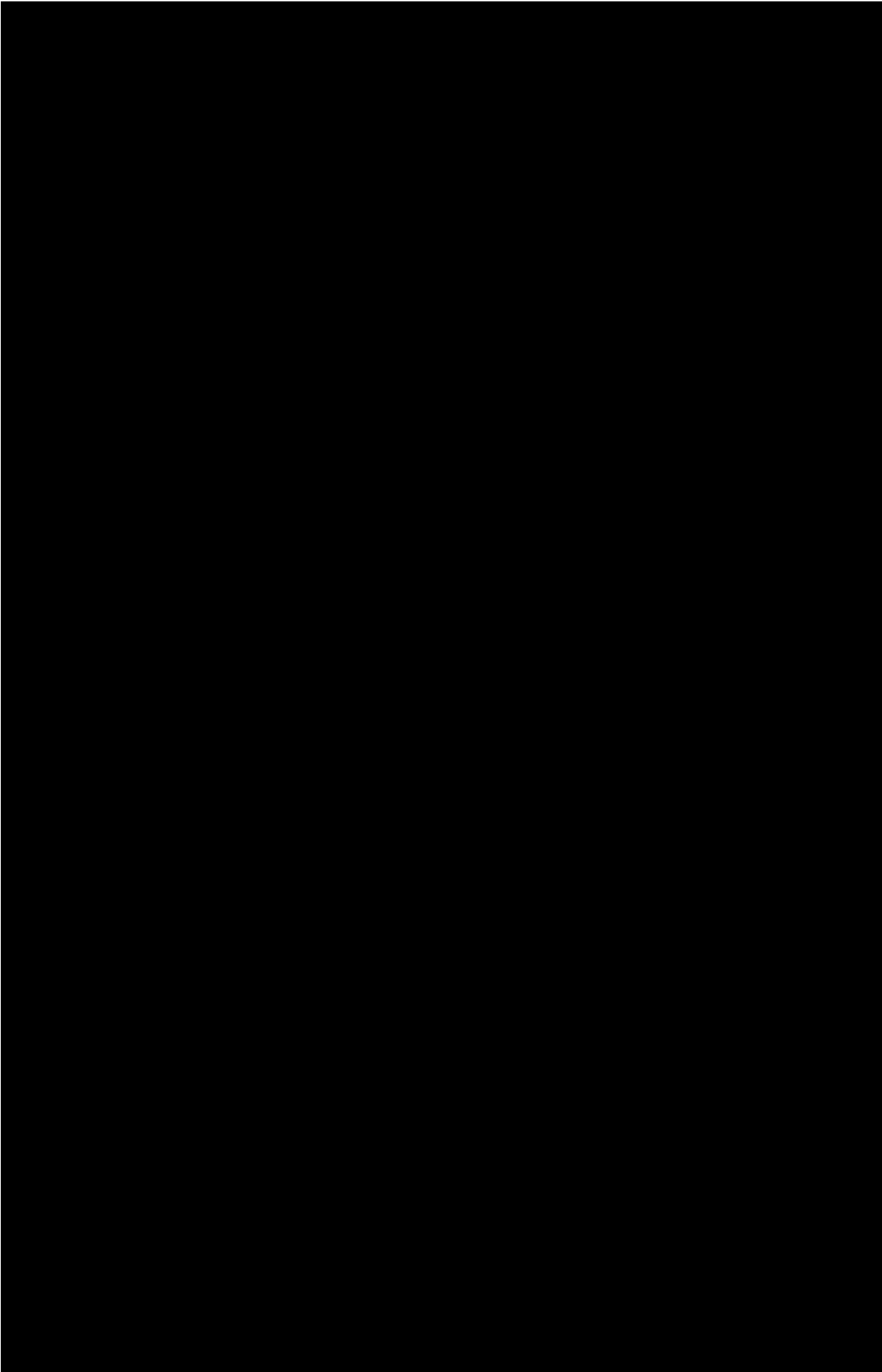


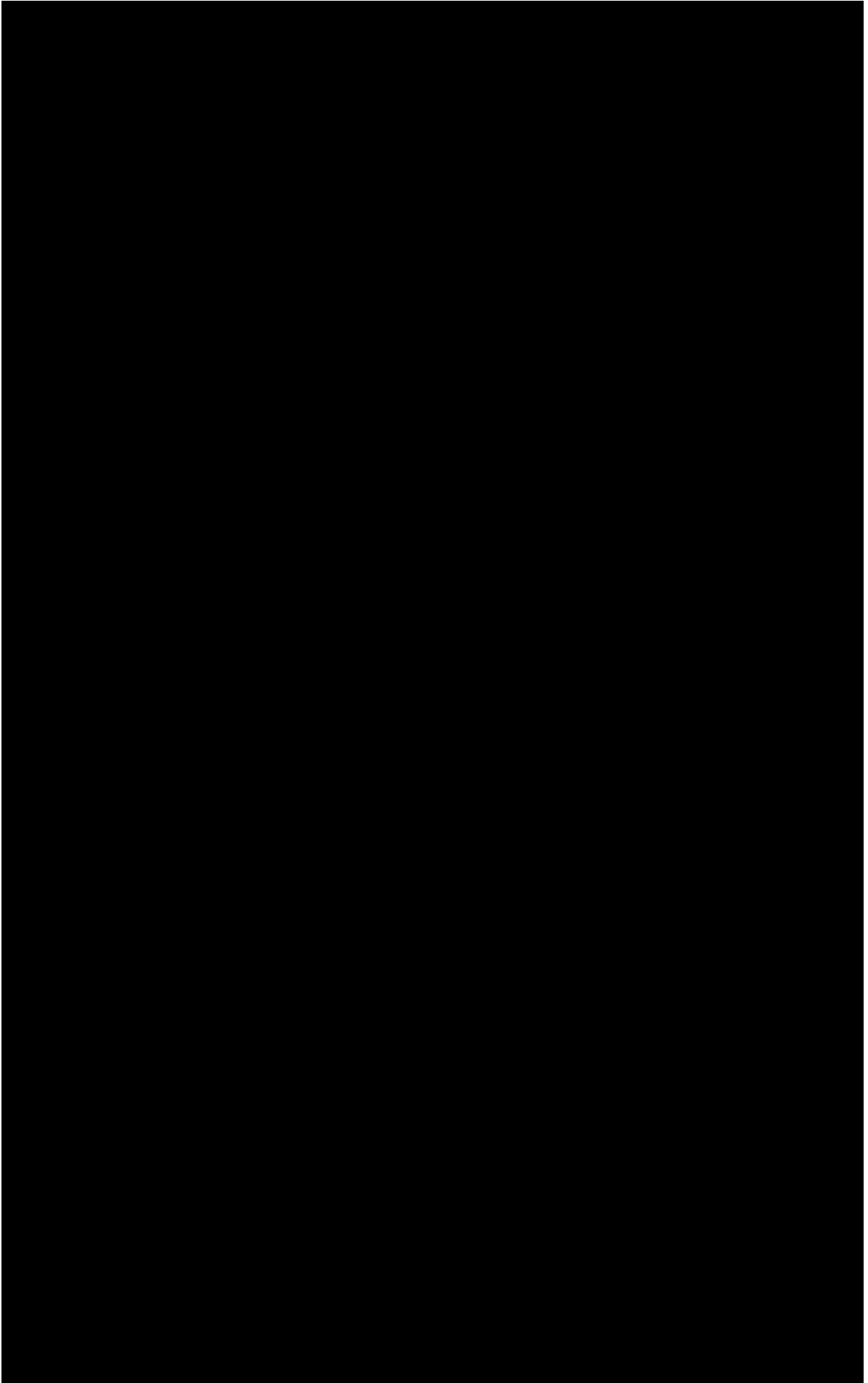


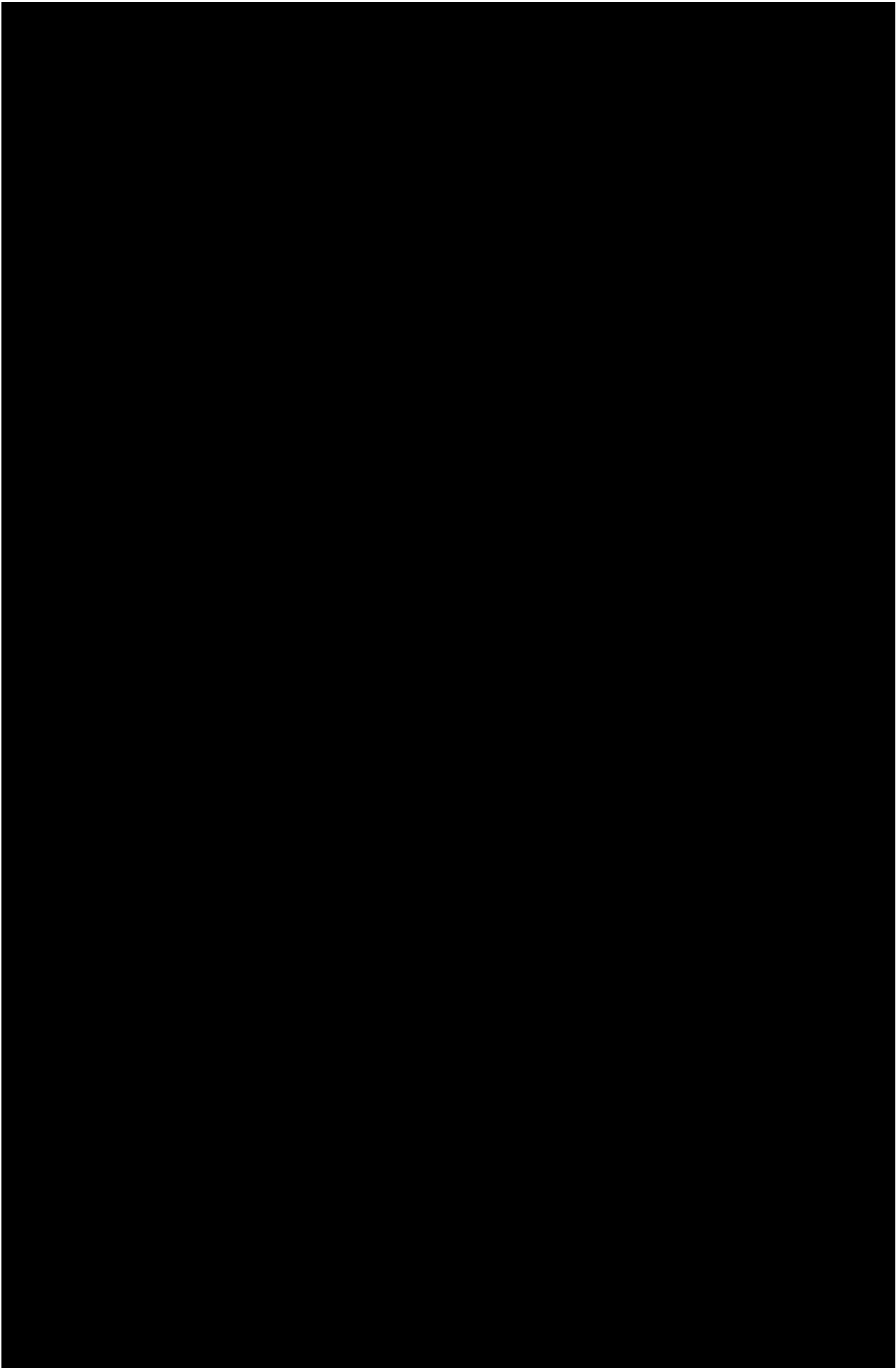


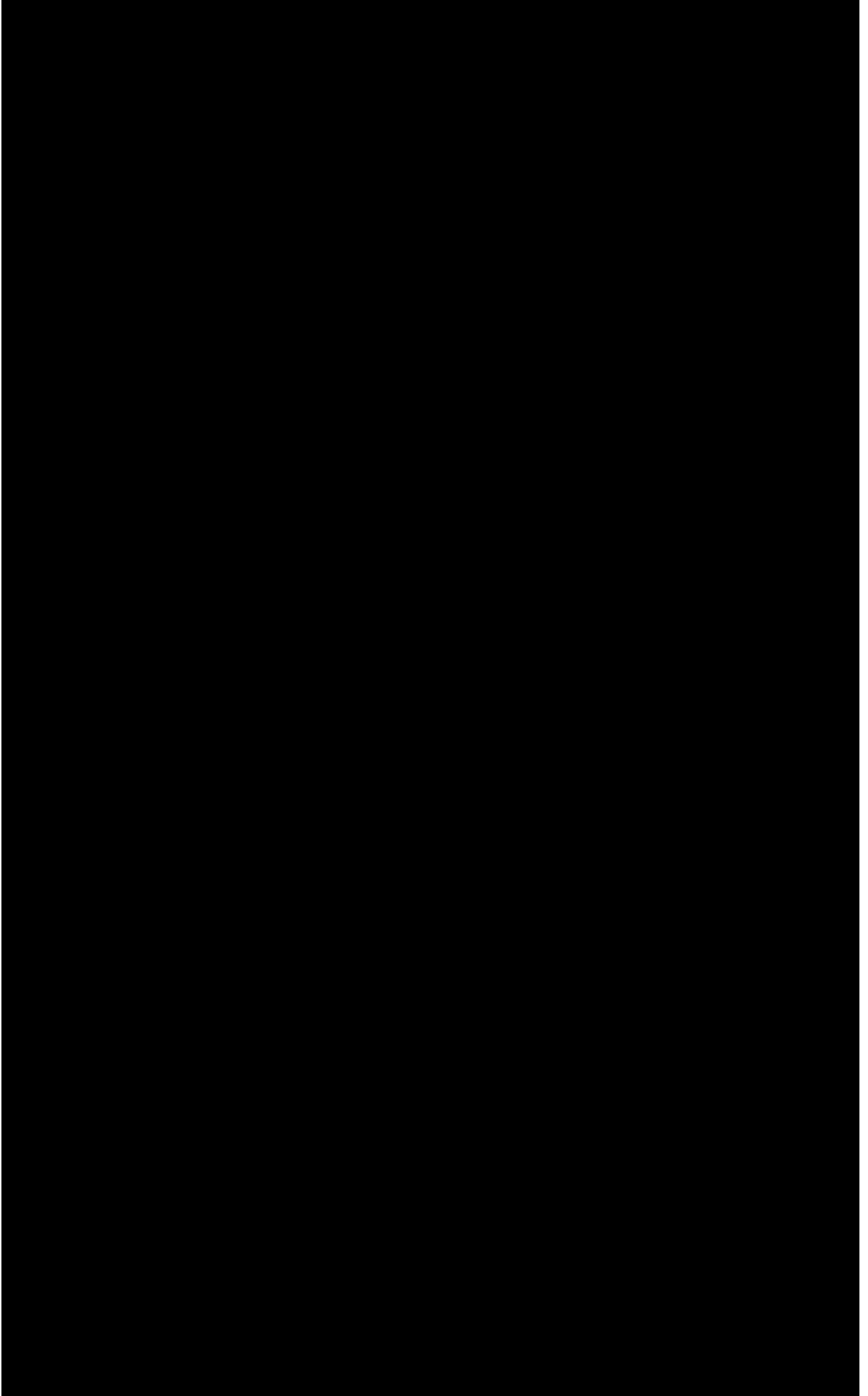


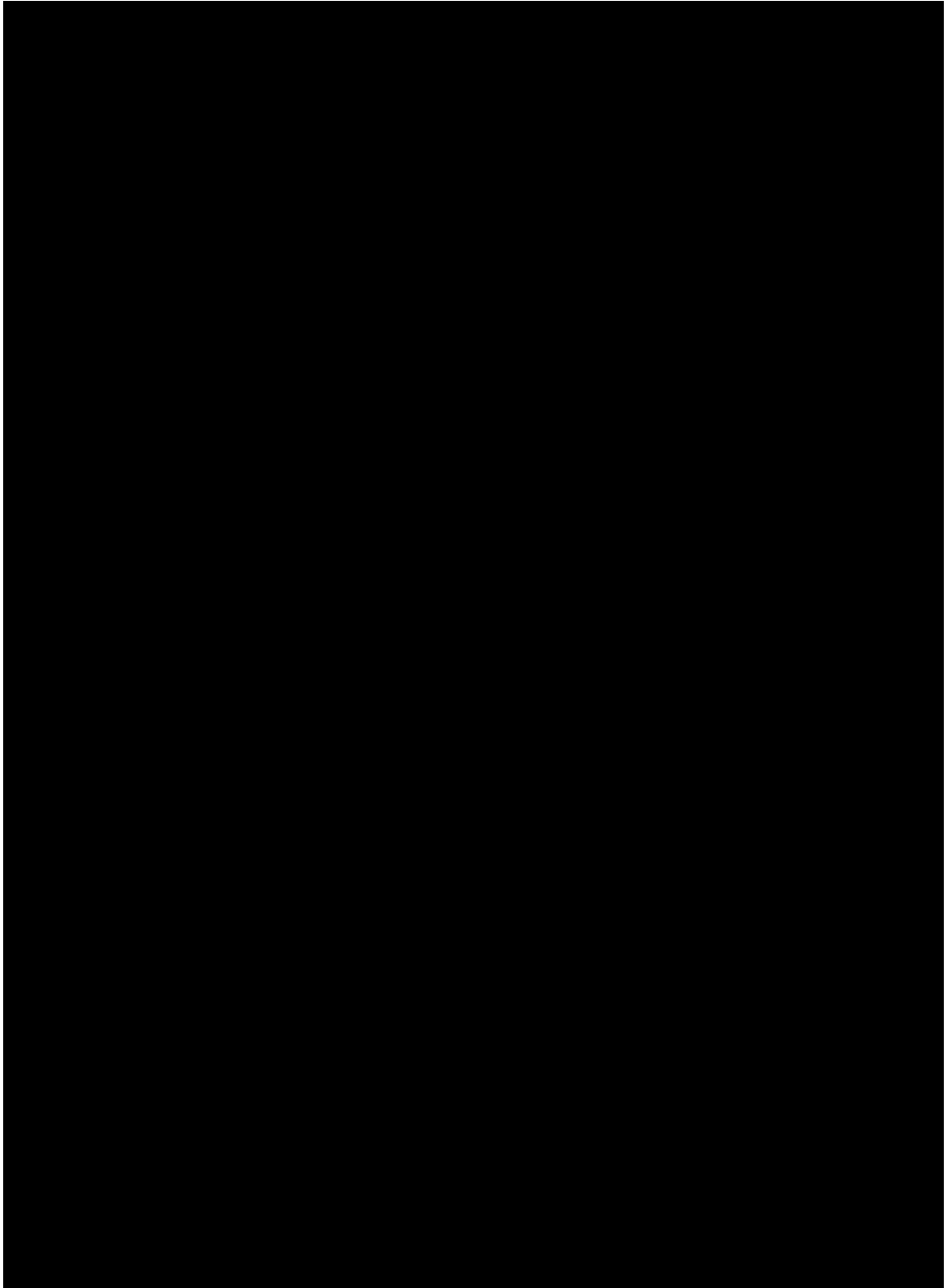


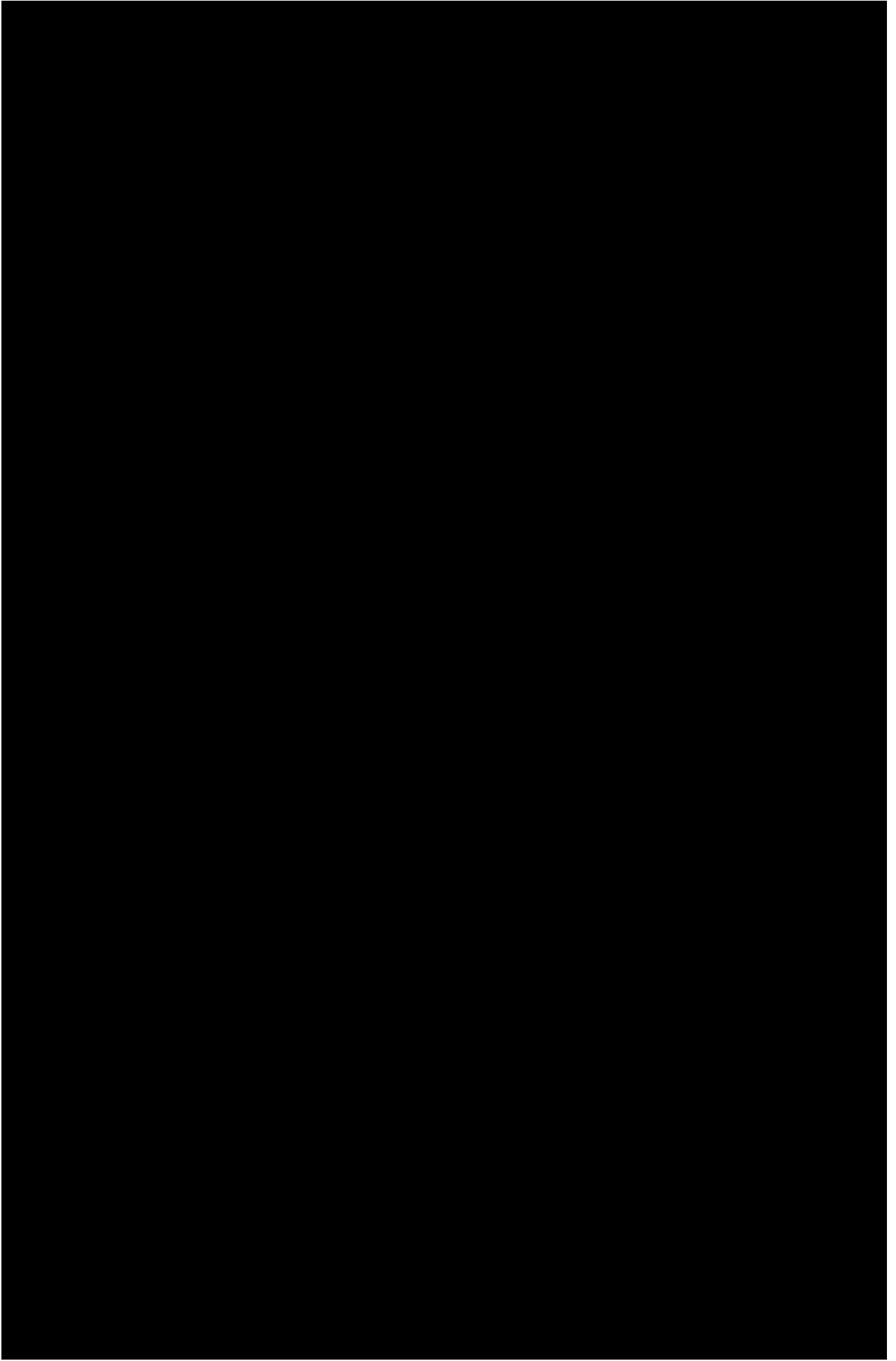


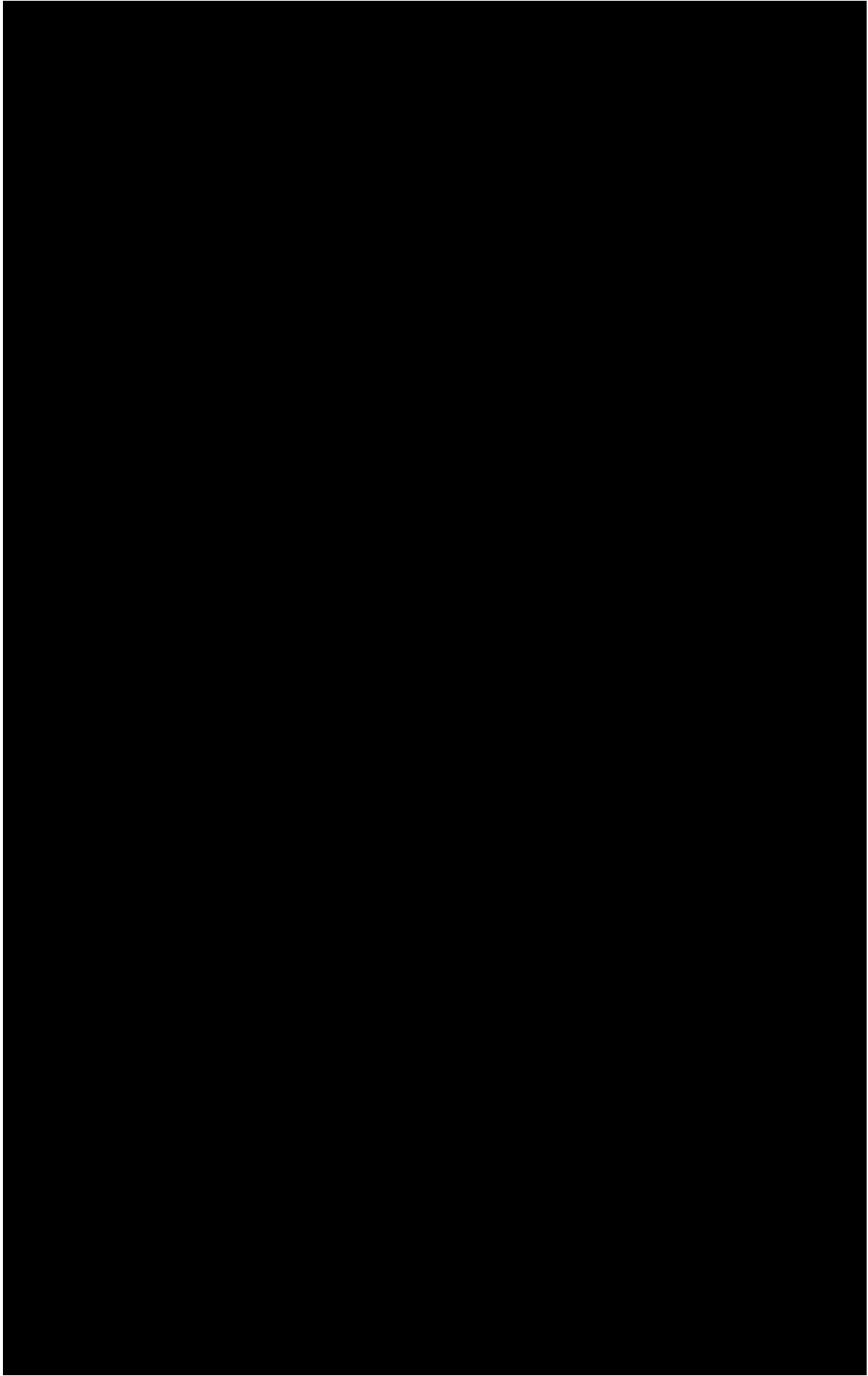


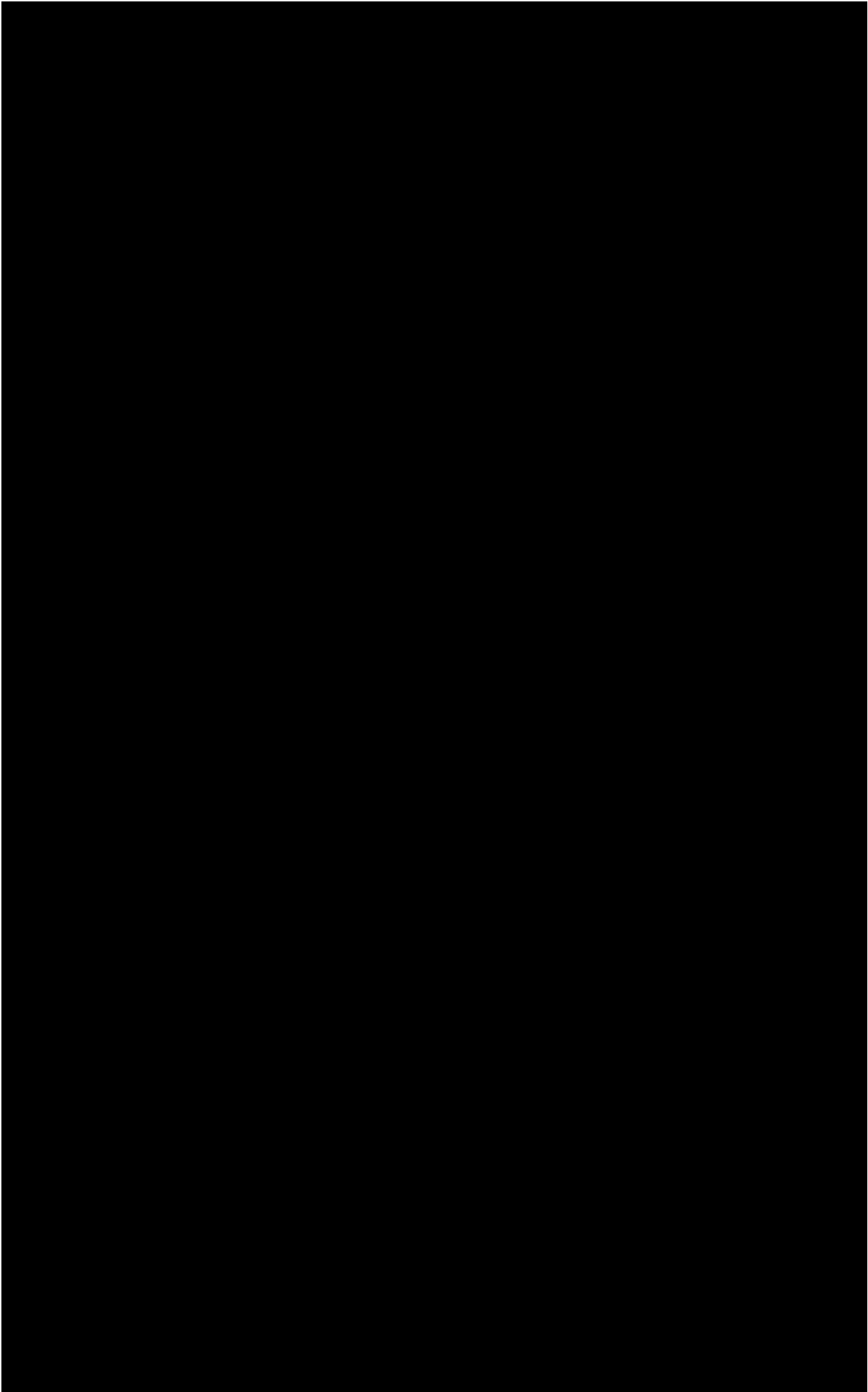


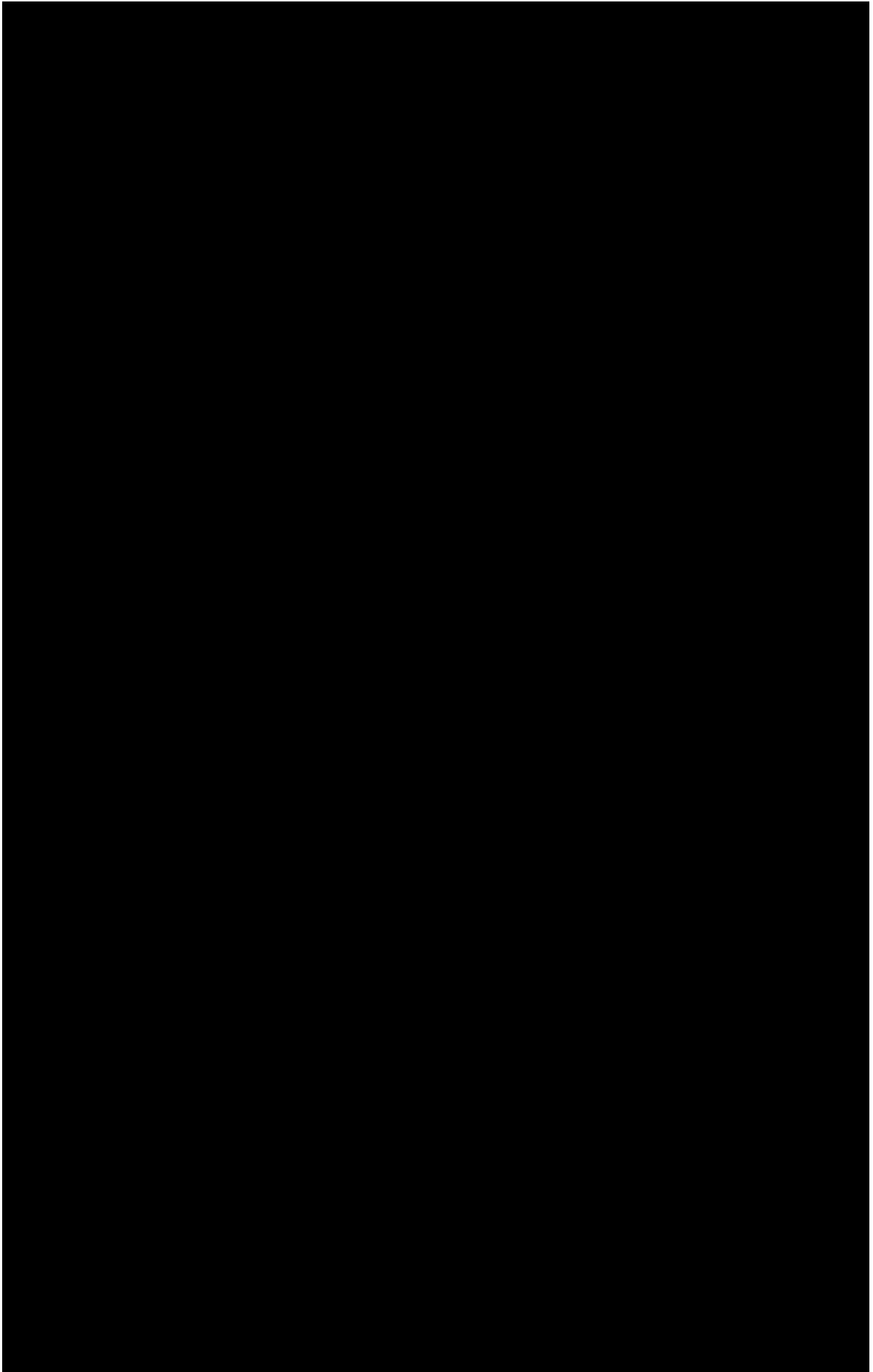


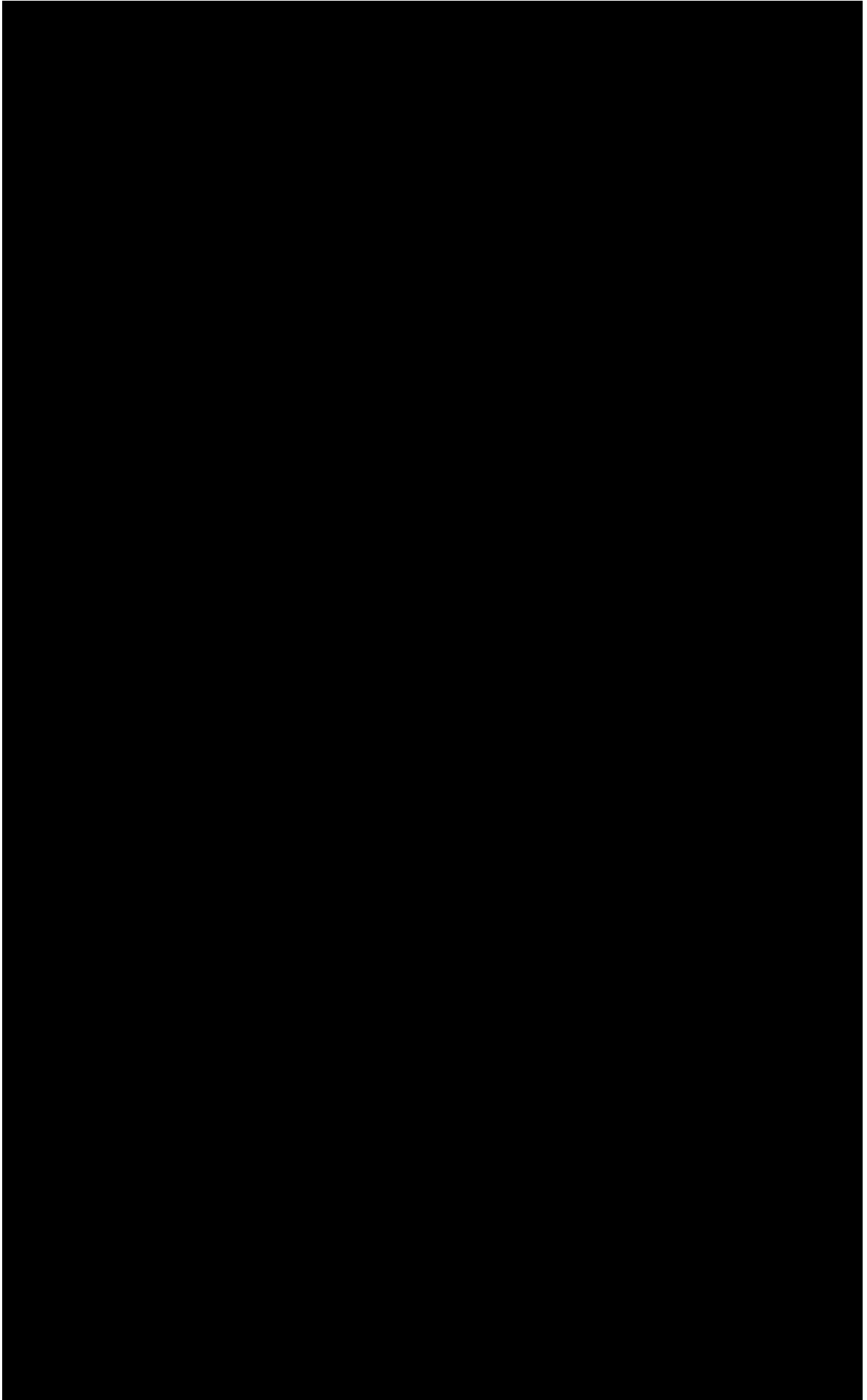












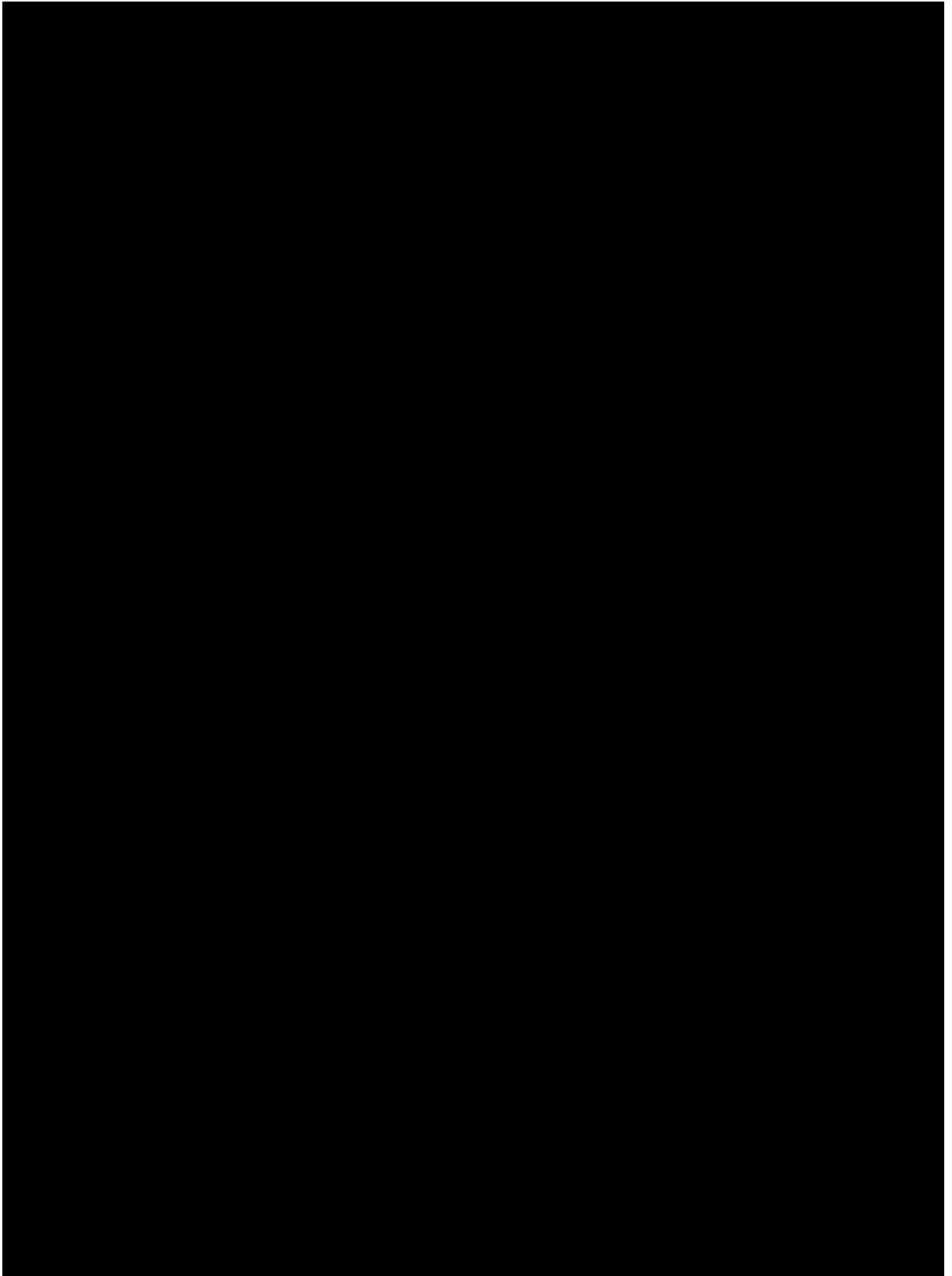


表 1.6-2 企業中核データシート (CCDS)
(20 年 月改訂第 版)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use INVEGA® safely and effectively. See full prescribing information for INVEGA®.

INVEGA® (paliperidone) Extended-Release Tablets

Initial U.S. Approval: 2006

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning. Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. INVEGA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis. (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Schizoaffective Disorder (1.2)	July 2009
Dosage and Administration, Schizoaffective Disorder (2.2)	July 2009
Dosage and Administration, Dosage in Special Populations, Renal Impairment (2.5)	July 2009
Warnings and Precautions, Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis (5.10)	July 2009

INDICATIONS AND USAGE

INVEGA® is an atypical antipsychotic agent indicated for the

- acute and maintenance treatment of schizophrenia (1.1)
- acute treatment of schizoaffective disorder as monotherapy (1.2)
- acute treatment of schizoaffective disorder as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For schizophrenia: 6 mg extended-release tablet administered in the morning with or without food. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from either higher doses up to 12 mg/day, or a lower dose of 3 mg/day. If clinical assessment warrants, increase the dose at increments of 3 mg/day at intervals of more than 5 days. Maximum recommended dose is 12 mg/day. (2.1)
- For schizoaffective disorder: 6 mg extended-release tablet administered in the morning with or without food. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended dose range of 3 to 12 mg once daily. If clinical assessment warrants, increase the dose at increments of 3 mg/day at intervals of more than 4 days. Maximum recommended dose is 12 mg/day. (2.2)
- Tablet should be swallowed whole and should not be chewed, divided, or crushed. (2.3)
- Patients may notice tablet-shaped shell in their stool. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 1.5 mg, 3 mg, 6 mg, and 9 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to paliperidone, risperidone, or to any components in the formulation (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis:** Increased incidence of cerebrovascular adverse reactions (e.g. stroke, transient ischemic attack, including fatalities). INVEGA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis (5.2)
- **Neuroleptic Malignant Syndrome:** Manage with immediate discontinuation of drug and close monitoring (5.3)
- **QT Prolongation:** Increase in QT interval, avoid use with drugs that also increase QT interval and in patients with risk factors for prolonged QT interval (5.4)

- **Tardive Dyskinesia:** Discontinue drug if clinically appropriate (5.5)
- **Hyperglycemia and Diabetes Mellitus:** Monitor glucose regularly in patients with and at risk for diabetes (5.6)
- **Hyperprolactinemia:** Prolactin elevations occur and persist during chronic administration (5.7)
- **Gastrointestinal Narrowing:** Obstructive symptoms may result in patients with gastrointestinal disease (5.8)
- **Orthostatic Hypotension and Syncope:** Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease and patients predisposed to hypotension (5.9)
- **Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:** has been reported with antipsychotics, including INVEGA®. Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and discontinuation of INVEGA® should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors. (5.10)
- **Potential for Cognitive and Motor Impairment:** Use caution when operating machinery (5.11)
- **Seizures:** Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.12)
- **Suicide:** Closely supervise high-risk patients (5.14)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and at least twice that for placebo) were extrapyramidal symptoms, tachycardia, and akathisia in the schizophrenia trials, and extrapyramidal symptoms, somnolence, dyspepsia, constipation, weight increased, and nasopharyngitis in the schizoaffective disorder trials. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Centrally-acting drugs: Due to CNS effects, use caution in combination. Avoid alcohol. (7.1)
- Drugs that may cause orthostatic hypotension: An additive effect may be observed when co-administered with INVEGA®. (7.1)
- Co-administration with carbamazepine decreased mean steady-state Cmax and AUC of paliperidone by approximately 37%. Adjust dose of INVEGA® if necessary based on clinical assessment. (7.2)
- Co-administration of divalproex sodium increased Cmax and AUC of paliperidone by approximately 50%. Adjust dose of INVEGA® if necessary based on clinical assessment. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Renal impairment:** Dosing must be individualized according to renal function status. For mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min), the recommended initial dose is 3 mg/day, which may be increased to a maximum of 6 mg/day based on clinical response and tolerability. For moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 mL/min to < 50 mL/min), the recommended initial dose is 1.5 mg mg/day, which may be increased to a maximum of 3 mg/day after clinical reassessment. As INVEGA® has not been studied in patients with creatinine clearance < 10 mL/min, use is not recommended in such patients. (2.5)
- **Elderly:** same as for younger adults (adjust dose according to renal function status). (2.4)
- **Nursing Mothers:** Limited data. (8.3)
- **Pediatric Use:** safety and effectiveness not established in patients less than 18 years of age. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: January 2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS – INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Schizophrenia
- 1.2 Schizoaffective Disorder

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Schizophrenia
- 2.2 Schizoaffective Disorder
- 2.3 Administration Instructions
- 2.4 Use with Risperidone
- 2.5 Dosage in Special Populations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- 5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients With Dementia-Related Psychosis
- 5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome
- 5.4 QT Prolongation
- 5.5 Tardive Dyskinesia
- 5.6 Hyperglycemia and Diabetes Mellitus
- 5.7 Hyperprolactinemia
- 5.8 Potential for Gastrointestinal Obstruction
- 5.9 Orthostatic Hypotension and Syncope
- 5.10 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.11 Potential for Cognitive and Motor Impairment
- 5.12 Seizures
- 5.13 Dysphagia
- 5.14 Suicide
- 5.15 Priapism
- 5.16 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)
- 5.17 Body Temperature Regulation
- 5.18 Antiemetic Effect
- 5.19 Use in Patients with Concomitant Illness
- 5.20 Monitoring: Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials – Schizophrenia
- 6.2 Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials – Schizoaffective Disorder
- 6.3 Other Adverse Reactions Observed During Premarketing Evaluation of INVEGA®
- 6.4 Discontinuations Due to Adverse Reactions
- 6.5 Dose-Related Adverse Reactions
- 6.6 Demographic Differences

- 6.7 Extrapyramidal Symptoms (EPS)
- 6.8 Laboratory Test Abnormalities
- 6.9 Weight Gain
- 6.10 Other Findings Observed During Clinical Trials
- 6.11 Postmarketing Experience
- 6.12 Adverse Reactions Reported With Risperidone

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for INVEGA® to Affect Other Drugs
- 7.2 Potential for Other Drugs to Affect INVEGA®

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Human Experience
- 10.2 Management of Overdosage

11 DESCRIPTION

- 11.1 Delivery System Components and Performance

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Schizophrenia
- 14.2 Schizoaffective Disorder

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Orthostatic Hypotension
- 17.2 Interference with Cognitive and Motor Performance
- 17.3 Pregnancy
- 17.4 Nursing
- 17.5 Concomitant Medication
- 17.6 Alcohol
- 17.7 Heat Exposure and Dehydration
- 17.8 Administration

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Schizophrenia

INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets are indicated for the acute and maintenance treatment of schizophrenia *[see Clinical Studies (14)]*.

1.2 Schizoaffective Disorder

Monotherapy

INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets are indicated for the acute treatment of schizoaffective disorder as monotherapy.

Adjunctive Therapy

INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets are indicated for the acute treatment of schizoaffective disorder as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Schizophrenia

The recommended dose of INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets for the treatment of schizophrenia is 6 mg once daily, administered in the morning. Initial dose titration is not required. Although it has not been systematically established that doses above 6 mg have additional benefit, there was a general trend for greater effects with higher doses. This must be weighed against the dose-related increase in adverse reactions. Thus, some patients may benefit from higher doses, up to 12 mg/day, and for some patients, a lower dose of 3 mg/day may be sufficient. Dose increases above 6 mg/day should be made only after clinical reassessment and

generally should occur at intervals of more than 5 days. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended. The maximum recommended dose is 12 mg/day.

In a longer-term study, INVEGA[®] has been shown to be effective in delaying time to relapse in patients with schizophrenia who were stabilized on INVEGA[®] for 6 weeks [see *Clinical Studies (14)*]. INVEGA[®] should be prescribed at the lowest effective dose for maintaining clinical stability and the physician should periodically reevaluate the long-term usefulness of the drug in individual patients.

2.2 Schizoaffective Disorder

The recommended dose of INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets for the treatment of schizoaffective disorder is 6 mg once daily, administered in the morning. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended dose range of 3 to 12 mg once daily. A general trend for greater effects was seen with higher doses. This trend must be weighed against dose-related increase in adverse reactions. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. Dose increases, if indicated, generally should occur at intervals of more than 4 days. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended. The maximum recommended dose is 12 mg/day.

2.3 Administration Instructions

INVEGA[®] can be taken with or without food. Clinical trials establishing the safety and efficacy of INVEGA[®] were carried out in patients without regard to food intake.

INVEGA[®] must be swallowed whole with the aid of liquids. Tablets should not be chewed, divided, or crushed. The medication is contained within a nonabsorbable shell designed to release the drug at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

2.4 Use with Risperidone

Concomitant use of INVEGA[®] with risperidone has not been studied. Since paliperidone is the major active metabolite of risperidone, consideration should be given to the additive paliperidone exposure if risperidone is coadministered with INVEGA[®].

2.5 Dosage in Special Populations

Renal Impairment

Dosing must be individualized according to the patient's renal function status. For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min), the recommended initial dose of INVEGA[®] is 3 mg once daily. The dose may then be increased to a maximum of 6

mg once daily based on clinical response and tolerability. For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 mL/min to < 50 mL/min), the recommended initial dose of INVEGA[®] is 1.5 mg once daily, which may be increased to a maximum of 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA[®] has not been studied in patients with creatinine clearance below 10 mL/min, use is not recommended in such patients. [See *Clinical Pharmacology* (12.3)]

Hepatic Impairment

For patients with mild to moderate hepatic impairment, (Child-Pugh Classification A and B), no dose adjustment is recommended [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. INVEGA[®] has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Elderly

Because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status. In general, recommended dosing for elderly patients with normal renal function is the same as for younger adult patients with normal renal function. For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance 10 mL/min to < 50 mL/min), the maximum recommended dose of INVEGA[®] is 3 mg once daily [see *Renal Impairment* above].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

INVEGA[®] Extended-Release Tablets are available in the following strengths and colors: 1.5 mg (orange-brown), 3 mg (white), 6 mg (beige), and 9 mg (pink). All tablets are capsule shaped and are imprinted with either “PAL 1.5”, “PAL 3”, “PAL 6”, or “PAL 9”.

4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, have been observed in patients treated with risperidone and paliperidone. INVEGA[®] (paliperidone) is a metabolite of risperidone and is therefore contraindicated in patients with a known hypersensitivity to either paliperidone or risperidone, or to any of the excipients in INVEGA[®].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. INVEGA[®] (paliperidone) is not approved for the treatment of dementia-related psychosis [see *Boxed Warning*].

5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke, in Elderly Patients With Dementia-Related Psychosis

In placebo-controlled trials with risperidone, aripiprazole, and olanzapine in elderly subjects with

Recent
major
change
line
removed

dementia, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse reactions (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks) including fatalities compared to placebo-treated subjects. INVEGA[®] was not marketed at the time these studies were performed. INVEGA[®] is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [*see also Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with antipsychotic drugs, including paliperidone. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to identify cases in which the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection, etc.) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central nervous system pathology.

The management of NMS should include: (1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy; (2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and (3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for uncomplicated NMS.

If a patient appears to require antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, reintroduction of drug therapy should be closely monitored, since recurrences of NMS have been reported.

5.4 QT Prolongation

Paliperidone causes a modest increase in the corrected QT (QTc) interval. The use of paliperidone should be avoided in combination with other drugs that are known to prolong QTc including Class 1A (e.g., quinidine, procainamide) or Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications, antipsychotic medications (e.g., chlorpromazine, thioridazine), antibiotics (e.g., gatifloxacin, moxifloxacin), or any other class of medications known to prolong the QTc interval. Paliperidone should also be avoided in patients with congenital long QT syndrome and in patients with a history of cardiac arrhythmias.

Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval.

The effects of paliperidone on the QT interval were evaluated in a double-blind, active-controlled (moxifloxacin 400 mg single dose), multicenter QT study in adults with schizophrenia and schizoaffective disorder, and in three placebo- and active-controlled 6-week, fixed-dose efficacy trials in adults with schizophrenia.

In the QT study (n = 141), the 8 mg dose of immediate-release oral paliperidone (n=50) showed a mean placebo-subtracted increase from baseline in QTcLD of 12.3 msec (90% CI: 8.9; 15.6) on day 8 at 1.5 hours post-dose. The mean steady-state peak plasma concentration for this 8 mg dose of paliperidone immediate-release was more than twice the exposure observed with the maximum recommended 12 mg dose of INVEGA[®] ($C_{\max}$ ss = 113 ng/mL and 45 ng/mL, respectively, when administered with a standard breakfast). In this same study, a 4 mg dose of the immediate-release oral formulation of paliperidone, for which $C_{\max}$ ss = 35 ng/mL, showed an increased placebo-subtracted QTcLD of 6.8 msec (90% CI: 3.6; 10.1) on day 2 at 1.5 hours post-dose. None of the subjects had a change exceeding 60 msec or a QTcLD exceeding 500 msec at any time during this study.

For the three fixed-dose efficacy studies in subjects with schizophrenia, electrocardiogram (ECG) measurements taken at various time points showed only one subject in the INVEGA[®] 12 mg group had a change exceeding 60 msec at one time-point on Day 6 (increase of 62 msec). No subject receiving INVEGA[®] had a QTcLD exceeding 500 msec at any time in any of these three studies.

5.5 Tardive Dyskinesia

A syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to predict which patients will develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of developing tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible appear to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase, but the syndrome can develop after relatively brief treatment periods at low doses, although this is uncommon.

There is no known treatment for established tardive dyskinesia, although the syndrome may

remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment itself may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and may thus mask the underlying process. The effect of symptomatic suppression on the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, INVEGA® should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that is known to respond to antipsychotic drugs. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient treated with INVEGA®, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with INVEGA® despite the presence of the syndrome.

5.6 Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with all atypical antipsychotics. These cases were, for the most part, seen in post-marketing clinical use and epidemiologic studies, not in clinical trials, and there have been few reports of hyperglycemia or diabetes in trial subjects treated with INVEGA®. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse events in patients treated with the atypical antipsychotics. Because INVEGA® was not marketed at the time these studies were performed, it is not known if INVEGA® is associated with this increased risk.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has

resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

5.7 Hyperprolactinemia

Like other drugs that antagonize dopamine D₂ receptors, paliperidone elevates prolactin levels and the elevation persists during chronic administration. Paliperidone has a prolactin-elevating effect similar to that seen with risperidone, a drug that is associated with higher levels of prolactin than other antipsychotic drugs.

Hyperprolactinemia, regardless of etiology, may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotrophin secretion. This, in turn, may inhibit reproductive function by impairing gonadal steroidogenesis in both female and male patients. Galactorrhea, amenorrhea, gynecomastia, and impotence have been reported in patients receiving prolactin-elevating compounds. Long-standing hyperprolactinemia when associated with hypogonadism may lead to decreased bone density in both female and male subjects.

Tissue culture experiments indicate that approximately one-third of human breast cancers are prolactin dependent *in vitro*, a factor of potential importance if the prescription of these drugs is considered in a patient with previously detected breast cancer. An increase in the incidence of pituitary gland, mammary gland, and pancreatic islet cell neoplasia (mammary adenocarcinomas, pituitary and pancreatic adenomas) was observed in the risperidone carcinogenicity studies conducted in mice and rats [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Neither clinical studies nor epidemiologic studies conducted to date have shown an association between chronic administration of this class of drugs and tumorigenesis in humans, but the available evidence is too limited to be conclusive.

5.8 Potential for Gastrointestinal Obstruction

Because the INVEGA[®] tablet is non-deformable and does not appreciably change in shape in the gastrointestinal tract, INVEGA[®] should ordinarily not be administered to patients with pre-existing severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic, for example: esophageal motility disorders, small bowel inflammatory disease, “short gut” syndrome due to adhesions or decreased transit time, past history of peritonitis, cystic fibrosis, chronic intestinal pseudoobstruction, or Meckel’s diverticulum). There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of drugs in non-deformable controlled-release formulations. Because of the controlled-release design of the tablet, INVEGA[®] should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole [see *Dosage and Administration (2.3)* and *Patient Counseling Information (17.8)*].

A decrease in transit time, e.g., as seen with diarrhea, would be expected to decrease

bioavailability and an increase in transit time, e.g., as seen with gastrointestinal neuropathy, diabetic gastroparesis, or other causes, would be expected to increase bioavailability. These changes in bioavailability are more likely when the changes in transit time occur in the upper GI tract.

5.9 Orthostatic Hypotension and Syncope

Paliperidone can induce orthostatic hypotension and syncope in some patients because of its alpha-blocking activity. In pooled results of the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose trials in subjects with schizophrenia, syncope was reported in 0.8% (7/850) of subjects treated with INVEGA[®] (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg) compared to 0.3% (1/355) of subjects treated with placebo. INVEGA[®] should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, history of myocardial infarction or ischemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications). Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

5.10 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

Class Effect: In clinical trial and/or postmarketing experience, events of leukopenia/neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including INVEGA[®]. Agranulocytosis has also been reported.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC) and history of drug-induced leukopenia/neutropenia. Patients with a history of a clinically significant low WBC or a drug-induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and discontinuation of INVEGA[®] should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm³) should discontinue INVEGA[®] and have their WBC followed until recovery.

5.11 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence was reported in subjects treated with INVEGA[®] [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)]. Antipsychotics, including INVEGA[®], have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. Patients should be cautioned about performing activities requiring mental alertness, such as operating hazardous machinery or operating a motor vehicle, until they are reasonably certain that paliperidone therapy does not adversely affect them.

5.12 Seizures

During premarketing clinical trials in subjects with schizophrenia (the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies and a study conducted in elderly schizophrenic subjects), seizures occurred in 0.22% of subjects treated with INVEGA® (3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg) and 0.25% of subjects treated with placebo. Like other antipsychotic drugs, INVEGA® should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in patients 65 years or older.

5.13 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in patients with advanced Alzheimer's dementia. INVEGA® and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

5.14 Suicide

The possibility of suicide attempt is inherent in psychotic illnesses, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. Prescriptions for INVEGA® should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

5.15 Priapism

Drugs with alpha-adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. Priapism has been reported with INVEGA® during postmarketing surveillance. Severe priapism may require surgical intervention.

5.16 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

No cases of TTP were observed during clinical studies with paliperidone. Although cases of TTP have been reported in association with risperidone administration, the relationship to risperidone therapy is unknown.

5.17 Body Temperature Regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA® to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

5.18 Antiemetic Effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it

Recent
major
change
line
removed

occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdose with certain drugs or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumor.

5.19 Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with INVEGA[®] in patients with certain concomitant illnesses is limited [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies are reported to have an increased sensitivity to antipsychotic medication. Manifestations of this increased sensitivity include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, extrapyramidal symptoms, and clinical features consistent with the neuroleptic malignant syndrome.

INVEGA[®] has not been evaluated or used to any appreciable extent in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were excluded from premarketing clinical trials. Because of the risk of orthostatic hypotension with INVEGA[®], caution should be observed in patients with known cardiovascular disease [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

5.20 Monitoring: Laboratory Tests

No specific laboratory tests are recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Increased mortality in elderly patients with dementia-related psychosis [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]
- Cerebrovascular adverse events, including stroke, in elderly patients with dementia-related psychosis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Neuroleptic malignant syndrome [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- QT prolongation [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Tardive dyskinesia [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hyperglycemia and diabetes mellitus [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Hyperprolactinemia [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Potential for Gastrointestinal Obstruction [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Orthostatic hypotension and syncope [*see Warnings and Precautions (5.9)*]

- Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Potential for cognitive and motor impairment [*see Warnings and Precautions (5.11)*]
- Seizures [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- Dysphagia [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Suicide [*see Warnings and Precautions (5.14)*]
- Priapism [*see Warnings and Precautions (5.15)*]
- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) [*see Warnings and Precautions (5.16)*]
- Disruption of body temperature regulation [*see Warnings and Precautions (5.17)*]
- Antiemetic effect [*see Warnings and Precautions (5.18)*]
- Increased sensitivity in patients with Parkinson's disease or those with dementia with Lewy bodies [*see Warnings and Precautions (5.19)*]
- Diseases or conditions that could affect metabolism or hemodynamic responses [*see Warnings and Precautions (5.19)*]

The most common adverse reactions in clinical trials in subjects with schizophrenia (reported in 5% or more of subjects treated with INVEGA[®] and at least twice the placebo rate in any of the dose groups) were extrapyramidal symptoms, tachycardia, and akathisia. The most common adverse reactions in clinical trials in patients with schizoaffective disorder (reported in 5% or more of subjects treated with INVEGA[®] and at least twice the placebo rate) were extrapyramidal symptoms, somnolence, dyspepsia, constipation, weight increased, and nasopharyngitis.

The most common adverse reactions that were associated with discontinuation from clinical trials in subjects with schizophrenia (causing discontinuation in 2% of INVEGA[®]-treated subjects) were nervous system disorders. The most common adverse reactions that were associated with discontinuation from clinical trials in subjects with schizoaffective disorder were gastrointestinal disorders, which resulted in discontinuation in 1% of INVEGA[®]-treated subjects. [*See Adverse Reactions (6.4)*].

The safety of INVEGA[®] was evaluated in 1205 adult subjects with schizophrenia who participated in three placebo-controlled, 6-week, double-blind trials, of whom 850 subjects received INVEGA[®] at fixed doses ranging from 3 mg to 12 mg once daily. The information presented in this section was derived from pooled data from these three trials. Additional safety

information from the placebo-controlled phase of the long-term maintenance study, in which subjects received INVEGA[®] at daily doses within the range of 3 mg to 15 mg (n=104), is also included.

The safety of INVEGA[®] was also evaluated in 622 adult subjects with schizoaffective disorder who participated in two placebo-controlled, 6-week, double-blind trials. In one of these trials, 206 subjects were assigned to one of two dose levels of INVEGA[®]: 6 mg with the option to reduce to 3 mg (n = 108) or 12 mg with the option to reduce to 9 mg (n = 98) once daily. In the other study, 214 subjects received flexible doses of INVEGA[®] (3-12 mg once daily). Both studies included subjects who received INVEGA[®] either as monotherapy or as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants. Adverse events during exposure to study treatment were obtained by general inquiry and recorded by clinical investigators using their own terminology. Consequently, to provide a meaningful estimate of the proportion of individuals experiencing adverse events, events were grouped in standardized categories using MedDRA terminology.

Throughout this section, adverse reactions are reported. Adverse reactions are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of INVEGA[®] (adverse drug reactions) based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal association for INVEGA[®] often cannot be reliably established in individual cases. Further, because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

6.1 Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials - Schizophrenia

Table 1 enumerates the pooled incidences of adverse reactions reported in the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies, listing those that occurred in 2% or more of subjects treated with INVEGA[®] in any of the dose groups, and for which the incidence in INVEGA[®]-treated subjects in any of the dose groups was greater than the incidence in subjects treated with placebo.

Table 1. Adverse Reactions Reported by $\geq 2\%$ of INVEGA[®]-Treated Subjects with Schizophrenia in Three Short-Term, Fixed-Dose, Placebo-Controlled Clinical Trials *

Body System or Organ Class Dictionary-Derived Term	Percent of Patients Reporting Event				
	Placebo (N=355)	INVEGA [®] 3 mg once daily (N=127)	6 mg once daily (N=235)	9 mg once daily (N=246)	12 mg once daily (N=242)
Total percentage of subjects with adverse reactions	37	48	47	53	59
Cardiac disorders					
Atrioventricular block first degree	1	2	0	2	1
Bundle branch block	2	3	1	3	<1
Sinus arrhythmia	0	2	1	1	<1
Tachycardia	7	14	12	12	14
Gastrointestinal disorders					
Abdominal pain upper	1	1	3	2	2
Dry mouth	1	2	3	1	3
Salivary hypersecretion	<1	0	<1	1	4
General disorders					
Asthenia	1	2	<1	2	2
Fatigue	1	2	1	2	2
Nervous system disorders					
Akathisia	4	4	3	8	10
Dizziness	4	6	5	4	5
Extrapyramidal symptoms	8	10	7	20	18
Headache	12	11	12	14	14
Somnolence	7	6	9	10	11
Vascular disorders					
Orthostatic hypotension	1	2	1	2	4

* Table includes adverse reactions that were reported in 2% or more of subjects in any of the INVEGA[®] dose groups and which occurred at greater incidence than in the placebo group. Data are pooled from three studies; one study included once-daily INVEGA[®] doses of 3 mg and 9 mg, the second study included 6 mg, 9 mg, and 12 mg, and the third study included 6 mg and 12 mg [see Clinical Studies (14)]. Extrapyramidal symptoms includes the terms dyskinesia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, muscle rigidity, oculogyration, parkinsonism, and tremor. Somnolence includes the terms sedation and somnolence. Tachycardia includes the terms tachycardia, sinus tachycardia, and heart rate increased. Adverse reactions for which the INVEGA[®] incidence was equal to or less than placebo are not listed in the table, but included the following: vomiting.

6.2 Commonly-Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials – Schizoaffective Disorder

Table 2 enumerates the pooled incidences of adverse reactions reported in the two placebo-controlled 6-week studies, listing those that occurred in 2% or more of subjects treated with INVEGA[®] and for which the incidence in INVEGA[®]-treated subjects was greater than the incidence in subjects treated with placebo.

Table 2. Adverse Drug Reactions Reported by ≥ 2% of INVEGA[®]-Treated Subjects with Schizoaffective Disorder in Two Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials *

Body System or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=202)	INVEGA [®] 3-6 mg once-daily fixed-dose range (N=108)	INVEGA [®] 9-12 mg once-daily fixed-dose range (N=98)	INVEGA [®] 3-12 mg once-daily flexible-dose (N=214)
Total percentage of subjects with adverse reactions	32	48	50	43
Cardiac disorders				
Tachycardia	2	3	1	2
Gastrointestinal disorders				
Abdominal discomfort/Abdominal pain upper	1	1	0	3
Constipation	2	4	5	4
Dyspepsia	2	5	6	6
Nausea	6	8	8	5
Stomach discomfort	1	0	1	2
General disorders				
Asthenia	1	3	4	<1
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis	1	2	5	3
Rhinitis	0	1	3	1
Upper respiratory tract infection	1	2	2	2
Investigations				
Weight increased	1	5	4	4
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	<1	1	0	2
Increased appetite	<1	3	2	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Back pain	1	1	1	3
Myalgia	<1	2	4	1

Body System or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=202)	INVEGA® 3-6 mg once-daily fixed-dose range (N=108)	INVEGA® 9-12 mg once-daily fixed-dose range (N=98)	INVEGA® 3-12 mg once-daily flexible-dose (N=214)
Nervous system disorders				
Akathisia	4	4	6	6
Dysarthria	0	1	4	2
Extrapyramidal symptoms	8	20	17	12
Somnolence	5	12	12	8
Psychiatric disorders				
Sleep disorder	<1	2	3	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	1	1	3	1
Pharyngolaryngeal pain	<1	0	2	1

* Table includes adverse reactions that were reported in 2% or more of subjects in any of the INVEGA® dose groups and which occurred at greater incidence than in the placebo group. Data are pooled from two studies. One study included once-daily INVEGA® doses of 6 mg (with the option to reduce to 3 mg) and 12 mg (with the option to reduce to 9 mg). The second study included flexible once-daily doses of 3 to 12 mg. Among the 420 subjects treated with INVEGA®, 230 (55%) received INVEGA® as monotherapy and 190 (45%) received INVEGA® as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants. Extrapyramidal symptoms includes the terms bradykinesia, drooling, dyskinesia, dystonia, hypertonia, muscle rigidity, muscle twitching, oculogyration, parkinsonian gait, parkinsonism, restlessness, and tremor. Somnolence includes the terms sedation and somnolence. Tachycardia includes the terms tachycardia, sinus tachycardia, and heart rate increased.

Monotherapy versus Adjunctive Therapy

The designs of the two placebo-controlled, 6-week, double-blind trials in subjects with schizoaffective disorder included the option for subjects to receive antidepressants (except monoamine oxidase inhibitors) and/or mood stabilizers (lithium, valproate, or lamotrigine). In the subject population evaluated for safety, 230 (55%) subjects received INVEGA® as monotherapy and 190 (45%) subjects received INVEGA® as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants. When comparing these 2 subpopulations, only nausea occurred at a greater frequency ($\geq 3\%$ difference) in subjects receiving INVEGA® as monotherapy.

6.3 Other Adverse Reactions Observed During Premarketing Evaluation of INVEGA®

The following additional adverse reactions occurred in $< 2\%$ of INVEGA®-treated subjects in the above schizophrenia and schizoaffective disorder clinical trial datasets. The following also includes additional adverse reactions reported at any frequency by INVEGA®-treated subjects who participated in other clinical studies.

Cardiac disorders: bradycardia, bundle branch block left, palpitations

Endocrine disorders: hyperprolactinemia

Eye disorders: vision blurred

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, flatulence, small intestinal obstruction, swollen tongue

General disorders: edema, edema peripheral

Immune system disorders: anaphylactic reaction

Infections and infestations: urinary tract infection

Investigations: electrocardiogram abnormal

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, pain in extremity

Nervous system disorders: cerebrovascular accident, convulsion, dizziness postural, grand mal convulsion, lethargy, syncope, transient ischemic attack, additional extrapyramidal symptoms (cogwheel rigidity, muscle spasms, musculoskeletal pain, torticollis, trismus)

Psychiatric disorders: agitation, nightmare

Reproductive system and breast disorders: amenorrhea, breast discharge, breast engorgement, breast tenderness, breast pain, erectile dysfunction, galactorrhea, gynecomastia, menstruation irregular, retrograde ejaculation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: nasal congestion, pneumonia aspiration
Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, rash, rash papular

Vascular disorders: hypotension, ischemia

6.4 Discontinuations Due to Adverse Reactions

Schizophrenia Trials

The percentages of subjects who discontinued due to adverse reactions in the three schizophrenia placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies were 3% and 1% in INVEGA[®]- and placebo-treated subjects, respectively. The most common reasons for discontinuation were nervous system disorders (2% and 0% in INVEGA[®]- and placebo-treated subjects, respectively).

Schizoaffective Disorder Trials

The percentages of subjects who discontinued due to adverse reactions in the two schizoaffective disorder placebo-controlled 6-week studies were 1% and <1% in INVEGA[®]- and placebo-treated subjects, respectively. The most common reasons for discontinuation were gastrointestinal disorders (1% and 0% in INVEGA[®]- and placebo-treated subjects, respectively).

6.5 Dose-Related Adverse Reactions

Schizophrenia Trials

Based on the pooled data from the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies in subjects with schizophrenia, among the adverse reactions that occurred with a greater than 2% incidence in the subjects treated with INVEGA[®], the incidences of the following adverse reactions increased with dose: somnolence, orthostatic hypotension, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, parkinsonism, and salivary hypersecretion. For most of these, the increased incidence was seen primarily at the 12 mg dose, and, in some cases, the 9 mg dose.

Schizoaffective Disorder Trials

In a placebo-controlled, 6-week, high- and low-dose study in subjects with schizoaffective disorder, akathisia, dystonia, dysarthria, myalgia, nasopharyngitis, rhinitis, cough, and pharyngolaryngeal pain occurred more frequently (i.e., a difference of at least 2%) in subjects who received higher doses of INVEGA[®] compared with subjects who received lower doses.

6.6 Demographic Differences

An examination of population subgroups in the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies in subjects with schizophrenia and in the two placebo-controlled, 6-week studies in subjects with schizoaffective disorder did not reveal any evidence of clinically relevant differences in safety on the basis of gender or race alone; there was also no difference on the basis of age [*see Use in Specific Populations (8.5)*].

6.7 Extrapyramidal Symptoms (EPS)

Pooled data from the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies in subjects with schizophrenia provided information regarding treatment-emergent EPS. Several methods were used to measure EPS: (1) the Simpson-Angus global score (mean change from baseline) which broadly evaluates Parkinsonism, (2) the Barnes Akathisia Rating Scale global clinical rating score (mean change from baseline) which evaluates akathisia, (3) use of anticholinergic medications to treat emergent EPS (*Table 3*), and (4) incidence of spontaneous reports of EPS (*Table 4*). For the Simpson-Angus Scale, spontaneous EPS reports and use of anticholinergic medications, there was a dose-related increase observed for the 9 mg and 12 mg doses. There was no difference observed between placebo and INVEGA[®] 3 mg and 6 mg doses for any of these EPS measures.

Table 3. Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms (EPS) Assessed by Incidence of Ratings Scales and Use of Anticholinergic Medication – Schizophrenia Studies

EPS Group	Percentage of Patients INVEGA®				
	Placebo (N=355)	3 mg once daily (N=127)	6 mg once daily (N=235)	9 mg once daily (N=246)	12 mg once daily (N=242)
Parkinsonism ^a	9	11	3	15	14
Akathisia ^b	6	6	4	7	9
Use of anticholinergic medications ^c	10	10	9	22	22

a: For Parkinsonism, percent of patients with Simpson-Angus global score > 0.3

(Global

score defined as total sum of items score divided by the number of items)

b: For Akathisia, percent of patients with Barnes Akathisia Rating Scale global score ≥ 2

c: Percent of patients who received anticholinergic medications to treat emergent EPS

Table 4. Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms (EPS)-Related Adverse Events by MedDRA Preferred Term – Schizophrenia Studies

EPS Group	Percentage of Patients INVEGA®				
	Placebo (N=355)	3 mg once daily (N=127)	6 mg once daily (N=235)	9 mg once daily (N=246)	12 mg once daily (N=242)
Overall percentage of patients with EPS- related AE	11	13	10	25	26
Dyskinesia	3	5	3	8	9
Dystonia	1	1	1	5	5
Hyperkinesia	4	4	3	8	10
Parkinsonism	2	3	3	7	6
Tremor	3	3	3	4	3

Dyskinesia group includes: Dyskinesia, extrapyramidal disorder, muscle twitching, tardive dyskinesia

Dystonia group includes: Dystonia, muscle spasms, oculogyration, trismus

Hyperkinesia group includes: Akathisia, hyperkinesia

Parkinsonism group includes: Bradykinesia, cogwheel rigidity, drooling, hypertonia, hypokinesia, muscle rigidity, musculoskeletal stiffness, parkinsonism

Tremor group includes: Tremor

Compared to data from the studies in schizophrenia, pooled data from the two placebo-controlled 6-week studies in subjects with schizoaffective disorder showed similar types and frequencies of EPS as measured by rating scales, anticholinergic medication use, and spontaneous reports of EPS-related adverse events. For subjects with schizoaffective disorder, there was no dose-related increase in EPS observed for parkinsonism with the Simpson-Angus scale or akathisia with the

Barnes Akathisia Rating Scale. There was a dose-related increase observed with spontaneous EPS reports of hyperkinesia and dystonia and in the use of anticholinergic medications.

Table 5 shows the EPS data from the pooled schizoaffective disorder trials.

Table 5. Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms (EPS)-Related Adverse Events by MedDRA Preferred Term – Schizoaffective Disorder Studies

EPS Group	Placebo (N=202)	Percentage of Patients INVEGA®		
		3-6 mg once-daily fixed-dose range (N=108)	9-12 mg once-daily fixed-dose range (N=98)	3-12 mg once-daily flexible dose (N=214)
Overall percentage of patients with EPS-related AE	11	23	22	17
Dyskinesia	1	3	1	1
Dystonia	1	2	3	2
Hyperkinesia	5	5	8	7
Parkinsonism	3	14	7	7
Tremor	3	12	11	5

Dyskinesia group includes: Dyskinesia, muscle twitching

Dystonia group includes: Dystonia, muscle spasms, oculogyration

Hyperkinesia group includes: Akathisia, hyperkinesia, restlessness

Parkinsonism group includes: Bradykinesia, drooling, hypertonia, muscle rigidity, muscle tightness, musculoskeletal stiffness, parkinsonian gait, parkinsonism

Tremor group includes: Tremor

Dystonia

Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

6.8 Laboratory Test Abnormalities

In the pooled data from the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies in subjects with schizophrenia and from the two placebo-controlled, 6-week studies in subjects with schizoaffective disorder, between-group comparisons revealed no medically important differences between INVEGA® and placebo in the proportions of subjects experiencing potentially clinically significant changes in routine serum chemistry, hematology, or urinalysis parameters. Similarly, there were no differences between INVEGA® and placebo in the

incidence of discontinuations due to changes in hematology, urinalysis, or serum chemistry, including mean changes from baseline in fasting glucose, insulin, c-peptide, triglyceride, HDL, LDL, and total cholesterol measurements. However, INVEGA[®] was associated with increases in serum prolactin [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

6.9 Weight Gain

Schizophrenia Trials

In the pooled data from the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose studies in subjects with schizophrenia, the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA[®] 3 mg and 6 mg (7% and 6%, respectively) compared with placebo (5%), and a higher incidence of weight gain for INVEGA[®] 9 mg and 12 mg (9% and 9%, respectively).

Schizoaffective Disorder Trials

In the pooled data from the two placebo-controlled, 6-week studies in subjects with schizoaffective disorder, a higher percentage of INVEGA[®]-treated subjects (5%) had an increase in body weight of $\geq 7\%$ compared with placebo-treated subjects (1%). In the study that examined high- and low-dose groups, the increase in body weight of $\geq 7\%$ was 3% in the low-dose group, 7% in the high-dose group, and 1% in the placebo group.

6.10 Other Findings Observed During Clinical Trials

The safety of INVEGA[®] was also evaluated in a long-term trial designed to assess the maintenance of effect with INVEGA[®] in adults with schizophrenia [*see Clinical Studies (14)*]. In general, adverse reaction types, frequencies, and severities during the initial 14-week open-label phase of this study were comparable to those observed in the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose studies. Adverse reactions reported during the long-term double-blind phase of this study were similar in type and severity to those observed in the initial 14-week open-label phase.

6.11 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of INVEGA[®]; because these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency: angioedema, priapism, swollen tongue, tardive dyskinesia, urinary incontinence, urinary retention.

6.12 Adverse Reactions Reported With Risperidone

Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. Adverse reactions reported with risperidone can be found in the ADVERSE REACTIONS section of the risperidone package insert.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for INVEGA[®] to Affect Other Drugs

Given the primary CNS effects of paliperidone [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)], INVEGA[®] should be used with caution in combination with other centrally acting drugs and alcohol. Paliperidone may antagonize the effect of levodopa and other dopamine agonists.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension, an additive effect may be observed when INVEGA[®] is administered with other therapeutic agents that have this potential [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs that are metabolized by cytochrome P450 isozymes. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of drugs metabolized by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. Therefore, paliperidone is not expected to inhibit clearance of drugs that are metabolized by these metabolic pathways in a clinically relevant manner. Paliperidone is also not expected to have enzyme inducing properties.

Paliperidone is a weak inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Pharmacokinetic interaction between lithium and INVEGA[®] is unlikely.

In a clinical study, subjects on a stable dose of valproate showed comparable valproate average plasma concentrations when 3-15 mg of INVEGA[®] was added to their existing valproate treatment.

7.2 Potential for Other Drugs to Affect INVEGA[®]

Paliperidone is not a substrate of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, and CYP2C19, so that an interaction with inhibitors or inducers of these isozymes is unlikely. While *in vitro* studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, *in vivo* studies do not show decreased elimination by these isozymes and they contribute to only a small fraction of total body clearance. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate.

Co-administration of INVEGA[®] 6 mg once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone. A minor decrease in the amount of drug excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine

co-administration. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA® should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA® should be re-evaluated and decreased if necessary.

Paliperidone is metabolized to a limited extent by CYP2D6 [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. In an interaction study in healthy subjects in which a single 3 mg dose of INVEGA® was administered concomitantly with 20 mg per day of paroxetine (a potent CYP2D6 inhibitor), paliperidone exposures were on average 16% (90% CI: 4, 30) higher in CYP2D6 extensive metabolizers. Higher doses of paroxetine have not been studied. The clinical relevance is unknown.

Co-administration of a single dose of INVEGA® 12 mg with divalproex sodium extended-release tablets (two 500 mg tablets once daily) resulted in an increase of approximately 50% in the C_{max} and AUC of paliperidone. Dosage reduction for INVEGA® should be considered when INVEGA® is co-administered with valproate after clinical assessment.

Pharmacokinetic interaction between lithium and INVEGA® is unlikely.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well controlled studies of INVEGA® in pregnant women. INVEGA® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Use of first generation antipsychotic drugs during the last trimester of pregnancy has been associated with extrapyramidal symptoms in the neonate. These symptoms are usually self-limited. It is not known whether paliperidone, when taken near the end of pregnancy, will lead to similar neonatal signs and symptoms.

In animal reproduction studies, there were no increases in fetal abnormalities when pregnant rats and rabbits were treated during the period of organogenesis with up to 8 times the maximum recommended human dose of paliperidone (on a mg/m^2 basis).

In rat reproduction studies with risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, there were increases in pup deaths seen at oral doses which are less than the maximum recommended human dose of risperidone on a mg/m^2 basis (see risperidone package insert).

8.3 Nursing Mothers

Paliperidone is 9-hydroxyrisperidone, the active metabolite of risperidone. In animal studies, risperidone and 9-hydroxyrisperidone were excreted in milk. Risperidone and 9-hydroxyrisperidone are also excreted in human breast milk. Caution should be exercised when INVEGA[®] is administered to a nursing woman. The known benefits of breastfeeding should be weighed against the unknown risks of infant exposure to paliperidone.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of INVEGA[®] in patients < 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

The safety, tolerability, and efficacy of INVEGA[®] were evaluated in a 6-week placebo-controlled study of 114 elderly subjects with schizophrenia (65 years of age and older, of whom 21 were 75 years of age and older). In this study, subjects received flexible doses of INVEGA[®] (3 mg to 12 mg once daily). In addition, a small number of subjects 65 years of age and older were included in the 6-week placebo-controlled studies in which adult schizophrenic subjects received fixed doses of INVEGA[®] (3 mg to 15 mg once daily) [*see Clinical Studies (14)*]. There were no subjects $\geq$ 65 years of age in the schizoaffective disorder studies.

Overall, of the total number of subjects in schizophrenia clinical studies of INVEGA[®] (n = 1796), including those who received INVEGA[®] or placebo, 125 (7.0%) were 65 years of age and older and 22 (1.2%) were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in response between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney and clearance is decreased in patients with moderate to severe renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*], who should be given reduced doses. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function [*see Dosage and Administration (2.5)*].

8.6 Renal Impairment

Dosing must be individualized according to the patient's renal function status [*see Dosage and Administration (2.5)*].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment. INVEGA[®] has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

INVEGA[®] (paliperidone) is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Paliperidone has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse. It is not possible to predict the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be observed closely for signs of INVEGA[®] misuse or abuse (e.g., development of tolerance, increases in dose, drug-seeking behavior).

9.3 Dependence

Paliperidone has not been systematically studied in animals or humans for its potential for tolerance or physical dependence.

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

While experience with paliperidone overdose is limited, among the few cases of overdose reported in pre-marketing trials, the highest estimated ingestion of INVEGA[®] was 405 mg. Observed signs and symptoms included extrapyramidal symptoms and gait unsteadiness. Other potential signs and symptoms include those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and somnolence, tachycardia and hypotension, and QT prolongation. Torsade de pointes and ventricular fibrillation have been reported in a patient in the setting of overdose.

Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. Overdose experience reported with risperidone can be found in the OVERDOSAGE section of the risperidone package insert.

10.2 Management of Overdosage

There is no specific antidote to paliperidone, therefore, appropriate supportive measures should be instituted and close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers. Consideration should be given to the extended-release nature of the product when assessing treatment needs and recovery. Multiple drug involvement should also be considered.

In case of acute overdose, establish and maintain an airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Gastric lavage (after intubation if patient is unconscious) and administration of

activated charcoal together with a laxative should be considered.

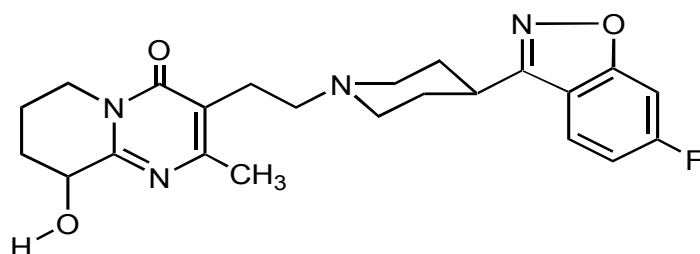
The possibility of obtundation, seizures, or dystonic reaction of the head and neck following overdose may create a risk of aspiration with induced emesis.

Cardiovascular monitoring should commence immediately, including continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. If antiarrhythmic therapy is administered, disopyramide, procainamide, and quinidine carry a theoretical hazard of additive QT-prolonging effects when administered in patients with an acute overdose of paliperidone. Similarly the alpha-blocking properties of bretylium might be additive to those of paliperidone, resulting in problematic hypotension.

Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures, such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents (epinephrine and dopamine should not be used, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of paliperidone-induced alpha blockade). In cases of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medication should be administered.

11 DESCRIPTION

Paliperidone, the active ingredient in INVEGA[®] Extended-Release Tablets, is a psychotropic agent belonging to the chemical class of benzisoxazole derivatives. INVEGA[®] contains a racemic mixture of (+)- and (-)- paliperidone. The chemical name is (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one. Its molecular formula is C₂₃H₂₇FN₄O₃ and its molecular weight is 426.49. The structural formula is:



Paliperidone is sparingly soluble in 0.1N HCl and methylene chloride; practically insoluble in water, 0.1N NaOH, and hexane; and slightly soluble in N,N-dimethylformamide.

INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets are available in 1.5 mg (orange-brown), 3 mg (white), 6 mg (beige), and 9 mg (pink) strengths. INVEGA[®] utilizes OROS[®] osmotic drug-release technology [see Description (11.1)].

Inactive ingredients are carnauba wax, cellulose acetate, hydroxyethyl cellulose, propylene

glycol, polyethylene glycol, polyethylene oxides, povidone, sodium chloride, stearic acid, butylated hydroxytoluene, hypromellose, titanium dioxide, and iron oxides. The 3 mg tablets also contain lactose monohydrate and triacetin.

11.1 Delivery System Components and Performance

INVEGA[®] uses osmotic pressure to deliver paliperidone at a controlled rate. The delivery system, which resembles a capsule-shaped tablet in appearance, consists of an osmotically active trilayer core surrounded by a subcoat and semipermeable membrane. The trilayer core is composed of two drug layers containing the drug and excipients, and a push layer containing osmotically active components. There are two precision laser-drilled orifices on the drug-layer dome of the tablet. Each tablet strength has a different colored water-dispersible overcoat and print markings. In an aqueous environment, such as the gastrointestinal tract, the water-dispersible color overcoat erodes quickly. Water then enters the tablet through the semipermeable membrane that controls the rate at which water enters the tablet core, which, in turn, determines the rate of drug delivery. The hydrophilic polymers of the core hydrate and swell, creating a gel containing paliperidone that is then pushed out through the tablet orifices. The biologically inert components of the tablet remain intact during gastrointestinal transit and are eliminated in the stool as a tablet shell, along with insoluble core components.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. The mechanism of action of paliperidone, as with other drugs having efficacy in schizophrenia, is unknown, but it has been proposed that the drug's therapeutic activity in schizophrenia is mediated through a combination of central dopamine Type 2 (D₂) and serotonin Type 2 (5HT_{2A}) receptor antagonism.

12.2 Pharmacodynamics

Paliperidone is a centrally active dopamine Type 2 (D₂) antagonist and with predominant serotonin Type 2 (5HT_{2A}) activity. Paliperidone is also active as an antagonist at α_1 and α_2 adrenergic receptors and H₁ histaminergic receptors, which may explain some of the other effects of the drug. Paliperidone has no affinity for cholinergic muscarinic or β_1 - and β_2 -adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)- paliperidone enantiomers is qualitatively and quantitatively similar *in vitro*.

12.3 Pharmacokinetics

Following a single dose, the plasma concentrations of paliperidone gradually rise to reach peak plasma concentration (C_{max}) approximately 24 hours after dosing. The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA[®] administration are dose-proportional within the available dose range. The terminal elimination half-life of paliperidone is approximately 23 hours.

Steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing with INVEGA[®] in most subjects. The mean steady-state peak:trough ratio for an INVEGA[®] dose of 9 mg was 1.7 with a range of 1.2-3.1.

Following administration of INVEGA[®], the (+) and (-) enantiomers of paliperidone interconvert, reaching an AUC (+) to (-) ratio of approximately 1.6 at steady state.

Absorption and Distribution

The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA[®] administration is 28%.

Administration of a 12 mg paliperidone extended-release tablet to healthy ambulatory subjects with a standard high-fat/high-caloric meal gave mean C_{max} and AUC values of paliperidone that were increased by 60% and 54%, respectively, compared with administration under fasting conditions. Clinical trials establishing the safety and efficacy of INVEGA[®] were carried out in subjects without regard to the timing of meals. While INVEGA[®] can be taken without regard to food, the presence of food at the time of INVEGA[®] administration may increase exposure to paliperidone [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Based on a population analysis, the apparent volume of distribution of paliperidone is 487 L. The plasma protein binding of racemic paliperidone is 74%.

Metabolism and Elimination

Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, *in vivo* results indicate that these isozymes play a limited role in the overall elimination of paliperidone [see *Drug Interactions* (7)].

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ¹⁴C-paliperidone to 5 healthy volunteers, 59% (range 51% - 67%) of the dose was excreted unchanged into urine, 32% (26% - 41%) of the dose was recovered as metabolites, and 6% - 12% of the dose was not recovered. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the feces. Four primary metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which could be shown to account for more than 10% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission.

Population pharmacokinetic analyses found no difference in exposure or clearance of paliperidone between extensive metabolizers and poor metabolizers of CYP2D6 substrates.

Special Populations

Renal Impairment

The dose of INVEGA[®] should be reduced in patients with moderate or severe renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.5)]. The disposition of a single dose paliperidone 3 mg extended-release tablet was studied in subjects with varying degrees of renal function. Elimination of paliperidone decreased with decreasing estimated creatinine clearance. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% on average in mild (CrCl = 50 mL/min to < 80 mL/min), 64% in moderate (CrCl = 30 mL/min to < 50 mL/min), and 71% in severe (CrCl = 10 mL/min to < 30 mL/min) renal impairment, corresponding to an average increase in exposure (AUC_{inf}) of 1.5 fold, 2.6 fold, and 4.8 fold, respectively, compared to healthy subjects. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24 hours, 40 hours, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function (CrCl ≥ 80 mL/min).

Hepatic Impairment

In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects, although total paliperidone exposure decreased because of a decrease in protein binding. Consequently, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. INVEGA[®] has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Elderly

No dosage adjustment is recommended based on age alone. However, dose adjustment may be required because of age-related decreases in creatinine clearance [see *Renal Impairment above and Dosage and Administration* (2.1, 2.5)].

Race

No dosage adjustment is recommended based on race. No differences in pharmacokinetics were observed in a pharmacokinetic study conducted in Japanese and Caucasians.

Gender

No dosage adjustment is recommended based on gender. No differences in pharmacokinetics were observed in a pharmacokinetic study conducted in men and women.

Smoking

No dosage adjustment is recommended based on smoking status. Based on in vitro studies utilizing human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies of paliperidone have not been performed.

Carcinogenicity studies of risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats, mice, and humans, were conducted in Swiss albino mice and Wistar rats. Risperidone was administered in the diet at daily doses of 0.63 mg/kg, 2.5 mg/kg, and 10 mg/kg for 18 months to mice and for 25 months to rats. A maximum tolerated dose was not achieved in male mice. There were statistically significant increases in pituitary gland adenomas, endocrine pancreas adenomas, and mammary gland adenocarcinomas. The no-effect dose for these tumors was less than or equal to the maximum recommended human dose of risperidone on a mg/m² basis (see risperidone package insert). An increase in mammary, pituitary, and endocrine pancreas neoplasms has been found in rodents after chronic administration of other antipsychotic drugs and is considered to be mediated by prolonged dopamine D₂ antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumor findings in rodents in terms of human risk is unknown [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Mutagenesis

No evidence of genotoxic potential for paliperidone was found in the Ames reverse mutation test, the mouse lymphoma assay, or the *in vivo* rat micronucleus test.

Impairment of Fertility

In a study of fertility, the percentage of treated female rats that became pregnant was not affected at oral doses of paliperidone of up to 2.5 mg/kg/day. However, pre- and post-implantation loss was increased, and the number of live embryos was slightly decreased, at 2.5 mg/kg, a dose that also caused slight maternal toxicity. These parameters were not affected at a dose of 0.63 mg/kg, which is half of the maximum recommended human dose on a mg/m² basis.

The fertility of male rats was not affected at oral doses of paliperidone of up to 2.5 mg/kg/day, although sperm count and sperm viability studies were not conducted with paliperidone. In a subchronic study in Beagle dogs with risperidone, which is extensively converted to paliperidone in dogs and humans, all doses tested (0.31 mg/kg - 5.0 mg/kg) resulted in decreases in serum testosterone and in sperm motility and concentration. Serum testosterone and sperm parameters partially recovered, but remained decreased after the last observation (two months after treatment was discontinued).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Schizophrenia

The acute efficacy of INVEGA[®] (3 mg to 15 mg once daily) was established in three placebo-controlled and active-controlled (olanzapine), 6-week, fixed-dose trials in non-elderly adult subjects (mean age of 37) who met DSM-IV criteria for schizophrenia. Studies were carried out in North America, Eastern Europe, Western Europe, and Asia. The doses studied among these three trials included 3 mg/day, 6 mg/day, 9 mg/day, 12 mg/day, and 15 mg/day. Dosing was in the morning without regard to meals.

Efficacy was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganized thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression. Efficacy was also evaluated using the Personal and Social Performance (PSP) scale. The PSP is a validated clinician-rated scale that measures personal and social functioning in the domains of socially useful activities (e.g., work and study), personal and social relationships, self-care, and disturbing and aggressive behaviors.

In all 3 studies (n = 1665), INVEGA[®] was superior to placebo on the PANSS at all doses. Mean effects at all doses were fairly similar, although the higher doses in all studies were numerically superior. INVEGA[®] was also superior to placebo on the PSP in these trials.

An examination of population subgroups did not reveal any evidence of differential responsiveness on the basis of gender, age (there were few patients over 65), or geographic region. There were insufficient data to explore differential effects based on race.

In a longer-term trial, adult outpatients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia who had clinically responded (defined as PANSS score ≤ 70 or ≤ 4 on pre-defined PANSS subscales, as well as having been on a stable fixed dose of INVEGA[®] for the last two weeks of an 8-week run-in phase) were entered into a 6-week open-label stabilization phase where they received INVEGA[®] (doses ranging from 3 mg to 15 mg once daily). After the stabilization phase, patients were randomized in a double-blind manner to either continue on INVEGA[®] at their achieved stable dose, or to placebo, until they experienced a relapse of schizophrenia symptoms. Relapse was pre-defined as significant increase in PANSS (or pre-defined PANSS subscales), hospitalization, clinically significant suicidal or homicidal ideation, or deliberate injury to self or others. An interim analysis of the data showed a significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA[®] compared to placebo, and the trial was stopped early because maintenance of efficacy was demonstrated.

14.2 Schizoaffective Disorder

The acute efficacy of INVEGA[®] (3 mg to 12 mg once daily) in the treatment of schizoaffective disorder was established in two placebo-controlled, 6-week trials in non-elderly adult subjects. Enrolled subjects 1) met DSM-IV criteria for schizoaffective disorder, as confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders, 2) had a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score of at least 60, and 3) had prominent mood symptoms as confirmed by a score of at least 16 on the Young Mania Rating Scale and/or Hamilton Rating Scale for Depression. The population included subjects with schizoaffective bipolar and depressive types. In one of these trials, efficacy was assessed in 211 subjects who received flexible doses of INVEGA[®] (3-12 mg once daily). In the other study, efficacy was assessed in 203 subjects who were assigned to one of two dose levels of INVEGA[®]: 6 mg with the option to reduce to 3 mg (n = 105) or 12 mg with the option to reduce to 9 mg (n = 98) once daily. Both studies included subjects who received INVEGA[®] either as monotherapy [no mood stabilizers and/or antidepressants (55%)] or as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants (45%). The most commonly used mood stabilizers were valproate and lithium. The most commonly used antidepressants were SSRIs and SNRIs. INVEGA[®] was dosed in the morning without regard to meals. Studies were carried out in the United States, Eastern Europe, Russia, and Asia.

Efficacy was evaluated using the PANSS, a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganized thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression. As secondary outcomes, mood symptoms were evaluated using the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-21) and the Young Mania Rating Scale (YMRS).

The INVEGA[®] group in the flexible-dose study (dosed between 3 and 12 mg/day, mean modal dose of 8.6 mg/day) and the higher dose group of INVEGA[®] in the 2 dose-level study (12 mg/day with option to reduce to 9 mg/day) were each superior to placebo in the PANSS. Numerical improvements in mood symptoms were also observed, as measured by the HAM-D-21 and YMRS. In the lower dose group of the 2 dose-level study (6 mg/day with option to reduce to 3 mg/day), INVEGA[®] was not significantly different from placebo as measured by the PANSS.

Taking the results of both studies together, INVEGA[®] improved the symptoms of schizoaffective disorder at endpoint relative to placebo when administered either as monotherapy or as an adjunct to mood stabilizers and/or antidepressants. An examination of population subgroups did not reveal any evidence of differential responsiveness on the basis of gender, age, or geographic region. There were insufficient data to explore differential effects based on race.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets are available in the following strengths and packages. All tablets are capsule-shaped.

1.5 mg tablets are orange-brown and imprinted with “PAL 1.5”, and are available in bottles of 30 (NDC 50458-554-01).

3 mg tablets are white and imprinted with “PAL 3”, and are available in bottles of 30 (NDC 50458-550-01) and hospital unit dose packs of 100 (NDC 50458-550-10).

6 mg tablets are beige and imprinted with “PAL 6”, and are available in bottles of 30 (NDC 50458-551-01) and hospital unit dose packs of 100 (NDC 50458-551-10).

9 mg tablets are pink and imprinted with “PAL 9”, and are available in bottles of 30 (NDC 50458-552-01) and hospital unit dose packs of 100 (NDC 50458-552-10).

Storage and Handling

Store up to 25°C (77°F); excursions permitted to 15 - 30°C (59 - 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture.

Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe INVEGA[®].

17.1 Orthostatic Hypotension

Patients should be advised that there is risk of orthostatic hypotension, particularly at the time of initiating treatment, re-initiating treatment, or increasing the dose [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

17.2 Interference with Cognitive and Motor Performance

As INVEGA[®] has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that INVEGA[®] therapy does not affect them adversely [*see Warnings and Precautions (5.11)*].

17.3 Pregnancy

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with INVEGA[®] [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

17.4 Nursing

Caution should be exercised when INVEGA[®] is administered to a nursing woman. The known benefits of breastfeeding should be weighed against the unknown risks of infant exposure to paliperidone. *[See Use in Specific Populations (8.3)]*.

17.5 Concomitant Medication

Patients should be advised to inform their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, as there is a potential for interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

17.6 Alcohol

Patients should be advised to avoid alcohol while taking INVEGA[®] *[see Drug Interactions (7.1)]*.

17.7 Heat Exposure and Dehydration

Patients should be advised regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration *[see Warnings and Precautions (5.17)]*.

17.8 Administration

Patients should be informed that INVEGA[®] should be swallowed whole with the aid of liquids. Tablets should not be chewed, divided, or crushed. The medication is contained within a nonabsorbable shell designed to release the drug at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice something that looks like a tablet in their stool *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

INVEGA[®] (paliperidone) Extended-Release Tablets

Manufactured by:

ALZA Corporation

Vacaville, CA 95688

OR

Janssen Cilag Manufacturing, LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

Manufactured for:

Janssen, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

OROS is a registered trademark of ALZA Corporation

Revised: January 2010

©Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2007

表 1.6-3 米国添付文書
(2010 年 1 月改訂版)

主要処方情報

この主要処方情報には、INVEGA[®]を安全かつ有効に使用するためのすべての情報が含まれて
いるわけではない。INVEGA[®]の詳細な処方情報を参照のこと。

INVEGA[®]（パリペリドン）徐放錠

米国初回承認：2006 年

警告：認知症に関連した精神病を有する高齢患者における死亡率の上昇

詳細な処方情報の警告欄を参照のこと。

認知症に関連した精神病を有する高齢患者では、非定型抗精神病薬の投与により、プラセボ投
与患者に比べて死亡リスクが上昇する。INVEGA[®]は認知症に関連した精神病を有する高齢患者
の治療に対する使用は認められていない（5.1）。

最近の重要な変更点

「適応症及び使用法」統合失調感情障害（1.2）。	2009 年 7 月
「用法及び用量」統合失調感情障害（2.2）。	2009 年 7 月
「用法及び用量」特別な集団への投与、腎機能障害のある患者（2.5）。	2009 年 7 月
「警告及び使用上の注意」白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症（5.10）	2009 年 7 月

適応症及び使用法

INVEGA[®]は下記の治療に適応される非定型抗精神病薬である（1）。

- 統合失調症の急性期及び維持期の治療（1.1）
- 急性期の統合失調感情障害の治療における単剤療法（1.2）
- 急性期の統合失調感情障害の治療における気分安定薬及び/又は抗うつ薬との併用療法（1.2）

用法及び用量

- 統合失調症に対して：食事の摂取に関係なく、6 mg 徐放錠を朝に投与する。初回投与時の漸増投与の必要はない。より高用量（12 mg/日まで）又は低用量（3 mg/日）で有用な患者もいる。臨床的評価で増量が必要と判断される場合、5 日以上の間隔をあけて 3 mg/日単位で増量すること。最高推奨用量は 12 mg/日である（2.1）。
- 統合失調感情障害に対して：食事の摂取に関係なく、6 mg 徐放錠を朝に投与する。初回投与時の漸増投与の必要はない。より高用量（12 mg/日まで）又は低用量（3 mg/日）で有用な患者もいる。臨床的評価で増量が必要と判断される場合、4 日以上の間隔をあけて 3 mg/日単位で増量すること。最高推奨用量は 12 mg/日である（2.1）。
- 錠剤はそのまま飲み込むこととし、噛んだり、割ったり、砕いたりしないこと（2.3）。
- 糞便中に錠剤の外皮が排泄される場合もある（2.3）。

剤形及び含量規格

錠剤：1.5 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg (3)

禁忌

パリペリドン、リスペリドン又は本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと (4)。

警告及び使用上の注意

- 認知症に関連した精神病を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性副作用：致命的なものを含む脳血管性副作用（例えば、脳卒中、一過性虚血発作）の発生率上昇。
INVEGA[®]は認知症に関連した精神病を有する高齢患者に対する使用は認められていない (5.2)。
- 向精神薬悪性症候群：速やかに投与を中止し、慎重なモニタリング・管理を行うこと (5.3)。
- QT 延長：QT 間隔が延長する。QT 間隔を延長させることが知られている薬剤の使用及び QT 間隔延長の危険因子がある患者での本剤の使用を避けること (5.4)。
- 遅発性ジスキネジー：臨床症状に応じて、本剤の投与を中止すること (5.5)。
- 高血糖及び糖尿病：糖尿病患者及び糖尿病の危険因子がある患者では、定期的に血糖値をモニタリングすること (5.6)。
- 高プロラクチン血症：長期投与中にプロラクチン濃度が上昇し、上昇が持続することがある (5.7)。
- 消化管狭窄：消化器疾患のある患者で閉塞症状が発現することがある (5.8)。
- 起立性低血圧及び失神：心血管疾患又は脳血管疾患の既往歴がある患者及び低血圧傾向がある患者では、慎重に使用すること (5.9)。
- INVEGA[®]を含む抗精神病薬で白血球減少症、好中球減少症及び無顆粒球症が報告されている。臨床的に重要な白血球 (WBC) 数の低値又は薬剤誘発性白血球減少症/好中球減少症の病歴のある患者には、治療開始の最初の 2～3 カ月間は全血球数 (CBC) のモニターを頻回に実施し、他の原因なしに臨床的に重要な WBC 減少の初期徴候が最初にみられた時には INVEGA[®]の中止を考慮しなければならない。
- 認知能及び運動能低下の可能性：機械類の操作には十分注意すること (5.11)。
- 発作：発作及び痙攣閾値を低下させる疾患の既往歴がある患者では、慎重に使用すること (5.12)。
- 自殺：ハイリスク患者では、注意深く観察すること (5.14)。

副作用

最も一般的な副作用（発現率 5%以上かつプラセボ群の発現率の 2 倍以上）は、統合失調症の臨床試験では錐体外路症状、頻脈及びアカシジアであり、統合失調感情障害の臨床試験では錐体外路症状、傾眠、胃腸障害、便秘、体重増加及び鼻咽頭炎であった (6)。

副作用が疑われる場合、Janssen, Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals 部門（電話 1-800-JANSSEN [1-800-526-7736]）又は FDA（電話 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

薬物相互作用

中枢作用薬：中枢神経系作用があるため、併用時には慎重に使用する。飲酒を避けること（7.1）。

起立性低血圧を誘発する可能性がある薬剤：INVEGA[®]と併用する場合、作用の促進が認められることがある（7.1）。

カルバマゼピンとの併用により、パリペリドンの定常状態における平均 C_{max} 及び AUC が約 37% 減少した。臨床的評価に基づき、必要な場合には INVEGA[®] の投与量を調整すること（7.2）。

Divalproex sodium との併用により、パリペリドンの C_{max} 及び AUC が約 50% 増加した。臨床的評価に基づき、必要な場合には INVEGA[®] の投与量を調整すること（7.2）。

特別な集団への投与

腎機能障害患者：腎機能の状態に応じて投与量を調整する必要がある。軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満）における初回推奨用量は 3 mg/日であり、臨床反応及び忍容性に基づき最高 6 mg/日まで増量が可能である。中等度～重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 10 mL/分以上 50 mL/分未満）における初回推奨用量は 1.5 mg/日であり、臨床反応及び忍容性に基づき最高 3 mg/日まで増量が可能である。クレアチニン・クリアランス 10 mL/分未満の患者に対する INVEGA[®] の成績はないため、このような患者への使用は推奨しない（2.5）。

高齢者：若年成人と同様（腎機能の状態に応じて用量を調節する）（2.4）。

授乳婦：限定データ（8.3）。

小児への投与：18 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立していない（8.4）。

患者相談情報については、17 項を参照のこと。

2010 年 1 月改訂

詳細な処方情報: 目次*

警告: 認知症に関連した精神病を有する高齢患者における死亡率の上昇**1 適応症及び使用法**

- 1.1 統合失調症
- 1.2 統合失調感情障害

2 用法及び用量

- 2.1 統合失調症
- 2.2 統合失調感情障害
- 2.3 投与方法
- 2.4 リスベリドンとの併用
- 2.5 特別な集団への投与

3 剤形及び含量規格**4 禁忌****5 警告及び使用上の注意**

- 5.1 認知症に関連した精神病を有する高齢患者における死亡率の上昇
- 5.2 認知症に関連した精神病を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性副作用
- 5.3 向精神薬悪性症候群
- 5.4 QT 延長
- 5.5 遅発性ジスキネジー
- 5.6 高血糖及び糖尿病
- 5.7 高プロラクチン血症
- 5.8 消化管閉塞の可能性
- 5.9 起立性低血圧及び失神
- 5.10 白血球減少症, 好中球減少症, 及び無顆粒球症
- 5.11 認知能及び運動能低下の可能性
- 5.12 発作
- 5.13 嚥下障害
- 5.14 自殺
- 5.15 持続勃起症
- 5.16 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)
- 5.17 体温調節
- 5.18 制吐作用
- 5.19 合併症を有する患者集団における使用
- 5.20 モニタリング: 臨床検査

6 副作用

- 6.1 二重盲検プラセボ対照試験において高頻度で発現した副作用-統合失調症
- 6.2 二重盲検プラセボ対照試験において高頻度で発現した副作用-統合失調感情障害
- 6.3 INVEGA®の市販前評価期間中にみられたその他の副作用
- 6.4 副作用による投与の中止
- 6.5 用量に依存した副作用
- 6.6 人口統計学的特性の差異
- 6.7 錐体外路症状(EPS)
- 6.8 臨床検査値異常
- 6.9 体重増加
- 6.10 臨床試験中に認められたその他の所見

- 6.11 市販後の使用経験

- 6.12 リスベリドンで報告された副作用

7 薬物相互作用

- 7.1 INVEGA®が他の薬剤に影響する可能性
- 7.2 他の薬剤が INVEGA®に影響する可能性

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

9 薬物乱用及び依存症

- 9.1 規制化合物分類
- 9.2 乱用
- 9.3 依存症

10 過量投与

- 10.1 ヒトでの経験
- 10.2 過量投与の処置

11 性状

- 11.1 放出制御システムの構成成分と働き

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性, 遺伝毒性及び生殖毒性

14 臨床試験

- 14.1 統合失調症
- 14.2 統合失調感情障害

16 包装/保管及び取り扱い**17 患者相談情報**

- 17.1 起立性低血圧
- 17.2 認知能及び運動能低下
- 17.3 妊娠
- 17.4 授乳
- 17.5 併用薬
- 17.6 アルコール
- 17.7 高温への曝露及び脱水
- 17.8 投与

* 詳細な処方情報から削除した項又はサブ項は表示していない。

詳細な処方情報

警告：認知症に関連した精神病を有する高齢患者における死亡率の上昇

認知症に関連した精神病を有する高齢患者では、抗精神病薬の投与により死亡リスクが上昇する。多くの患者が非定型抗精神病薬を服用していたが、17 のプラセボ対照試験（期間最頻値 10 週間）の解析から、薬剤投与群の死亡リスクはプラセボ投与群の 1.6～1.7 倍であることが明らかになった。典型的な 10 週間対照試験における死亡率はプラセボ群では約 2.6%であったのに対し本剤群では約 4.5%であった。死因は様々であったが、死亡のほとんどは心血管性（心不全、突然死等）又は感染性（肺炎等）のいずれかであると考えられた。観察的な試験では、非定型抗精神病薬と同様に、従来の抗精神病薬の投与により死亡率が増加する可能性を示唆している。観察的な試験における死亡の増加の程度が、患者の一部の特徴とは別に、抗精神病薬に関連しているかについては不明である。INVEGA®（パリペリドン）徐放錠は認知症に関連した精神病を有する高齢患者の治療に対する使用は認められていない（「警告及び使用上の注意」（5.1）参照）。

1 適応症及び使用法

1.1 統合失調症

INVEGA®（パリペリドン）徐放錠は統合失調症の急性期及び維持期の治療に適応される（「臨床試験」（14）参照）。

1.2 統合失調感情障害

単剤療法

INVEGA®（パリペリドン）徐放錠は、急性期の統合失調感情障害の治療における単剤療法に適応される。

併用療法

INVEGA®（パリペリドン）徐放錠は、急性期の統合失調感情障害の治療における気分安定薬及び/又は抗うつ薬との併用療法に適応される。

2 用法及び用量

2.1 統合失調症

統合失調症治療のための INVEGA®（パリペリドン）徐放錠の推奨用量は 6 mg 1 日 1 回であり、朝に投与する。初回投与時の漸増投与の必要はない。6 mg を超える用量でベネフィットの上乗せ効果を示す科学的根拠は得られていないが、高用量になるほど効果が増すという一般的な傾向が認められている。この効果増大と副作用の用量依存的増加とを比較考慮する必要がある。このように、患者の中には、高用量（最高 12 mg/日まで）で効果が得られる患者もいれば、低用量（3 mg/日）で十分な患者もいる。6 mg/日を超える増量は、臨床的再評価を行ってから実施することとし、通常 5 日以上の間隔をあけること。また、用量増量が必要な場合、3 mg/日単位で徐々に増量することが推奨される。最高推奨用量は 12 mg/日である。

長期試験において、6週間にわたる INVEGA®投与により安定している統合失調症患者の無再発期間の延長に INVEGA®が有効であることが明らかにされている（「臨床試験」（14）参照）。INVEGA®を処方する場合、臨床的に安定に維持される最低有効量を処方し、本剤の長期的有用性について、医師は患者ごとに定期的に再評価する必要がある。

2.2 統合失調感情障害

統合失調感情障害治療のための INVEGA®（パリペリドン）徐放錠の推奨用量は 6 mg 1 日 1 回であり、朝に投与する。初回投与時の漸増投与の必要はない。患者の中には、臨床用量の 3～12 mg/日の範囲で低用量からまたは高用量から効果が得られる患者もいる。高用量になるほど効果が増すという一般的な傾向が認められている。この効果増大と副作用の用量依存的増加とを比較考慮する必要がある。用量調整が必要な場合は、臨床的再評価を行ってから実施することとし、通常 4 日以上の間隔をあけること。また、用量増量が必要な場合、3 mg/日単位で徐々に増量することが推奨される。最高推奨用量は 12 mg/日である。

2.3 投与方法

INVEGA®は食事の摂取に関係なく投与できる。INVEGA®の安全性及び有効性を確立するための患者を対象とした臨床試験は食事摂取を考慮することなく実施した。

INVEGA®は飲み物とともにそのまま飲み込むこと。錠剤を噛んだり、割ったり、砕いたりしてはならない。本剤は制御された速度で薬剤を放出するよう設計された非吸収性の外皮（シェル）に充填されている。錠剤の外皮は不溶性のコア成分とともに身体から排泄される。錠剤の形状のまま糞便中に認められた場合であっても、患者は心配しなくてよい。

2.4 リスペリドンとの併用

INVEGA®とリスペリドンの併用試験は実施されていない。パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であることから、リスペリドンを INVEGA®と同時投与する場合はパリペリドンの相加的な曝露について考慮する必要がある。

2.5 特別な集団への投与

腎機能障害患者

患者の腎機能の状態に応じて投与量を調整する必要がある。軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満）における初回推奨用量は、3 mg、1 日 1 回である。その後、臨床的反応及び忍容性に基づき、最高 6 mg、1 日 1 回まで増量することが可能である。中等度～重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 10 mL/分以上 50 mL/分未満）における初回推奨用量は、1.5 mg、1 日 1 回であり、臨床的再評価後に 3 mg、1 日 1 回まで増量が可能である。クレアチニン・クリアランス 10 mL/分未満の患者に対する INVEGA®の成績はないため、このような患者への使用は推奨しない（「臨床薬理」（12.3）参照）。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）の患者に対して、特別な用量調節は必要ない（「臨床薬理」（12.3）参照）。重度肝機能障害患者を対象とした INVEGA®の試験は実施されていない。

高齢者

高齢患者では腎機能が低下している可能性があることから、腎機能に応じて用量調節が必要な場合がある。一般に、正常な腎機能の高齢患者に対して推奨される投与法は、正常な腎機能の若年成人患者と同一である。中等度～重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 10 mL/分～<50 mL/分）がある患者の INVEGA® の最高推奨用量は、3 mg、1 日 1 回である（上記の「腎機能障害のある患者」参照）。

3 剤形及び含量規格

INVEGA®徐放錠は以下の含量規格及び色、すなわち、1.5 mg（橙褐色）、3 mg（白）、6 mg（ベージュ）及び9 mg（ピンク）のものが販売されている。いずれの錠剤もカプセル形状で、「PAL 1.5」、「PAL 3」、「PAL 6」又は「PAL 9」と印刷されている。

4 禁忌

パリペリドン又はリスペリドン投与を受けた患者で、アナフィラキシー反応や血管浮腫等の過敏性反応が認められている。INVEGA®（パリペリドン）はリスペリドンの代謝物であることから、パリペリドン、リスペリドン又は本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと。

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症に関連した精神病を有する高齢患者における死亡率の上昇

認知症に関連した精神病を有する高齢患者では、抗精神病薬の投与により死亡リスクが上昇する。INVEGA®（パリペリドン）は認知症に関連した精神病を有する高齢患者の治療に対する使用は認められていない（「枠付き警告」参照）。

5.2 認知症に関連した精神病を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性副作用

高齢認知症被験者を対象としたリスペリドン、アリピプラゾール、オランザピンのプラセボ対照試験では、プラセボ投与被験者に比べて、死亡を含む脳血管系の副作用（脳血管発作及び一過性脳虚血発作）の発現率が高かった。これらの試験の実施時に INVEGA®は市販されていなかった。INVEGA®は認知症に関連した精神病を有する高齢患者の治療に対する使用は認められていない（「警告」及び「警告及び使用上の注意」（5.1）も参照）。

5.3 向精神薬悪性症候群

パリペリドンを含む抗精神病薬に関連して、ときに向精神薬悪性症候群（NMS）と称される致命的なおそれのある症候群が報告されている。NMS の臨床症状として、異常高熱、筋固縮、精神状態の変化、自律神経不安定を示す所見（不整脈又は血圧、頻脈、発汗、心律動異常）等が発現する。この他にも、クレアチンホスホキナーゼの上昇、ミオグロビン尿（横紋筋融解）、急性腎不全等の徴候が認められることがある。

この症候群が認められる患者の診断的評価は、わかりにくい。来院の際の診断時で、臨床症状として重篤な内科系疾患（肺炎、全身性感染等）と未治療又は治療不十分な錐体外路徴候・症状（EPS）を併発している場合、その両方を認めることが重要である。鑑別診断において他に考慮すべき重要事項は、抗コリン作動性中枢毒性、熱射病、薬物性発熱、原発性中枢神経系疾患である。

NMS の管理としては、（1）抗精神病薬及び併用療法上必須ではない他の薬剤の速やかな投与中止、（2）集中的な対症療法及び医学的モニタリング、（3）特異的な治療が可能な重篤随伴症状の治療等が挙げられる。合併症を伴わないNMSに対する特定の薬理学的治療法について、一般的な意見の一致はない。

過去にNMSの再発が報告されていることから、患者がNMSから回復した後、抗精神病薬投与が必要であると思われる場合、薬物療法の再開を慎重にモニタリングする必要がある。

5.4 QT 延長

パリペリドンによってQT補正間隔（QTc）がやや延長する。クラス1A（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール等）抗不整脈薬、抗精神病薬（クロルプロマジン、チオリダジン等）、抗生物質（ガチフロキサシン、モキシフロキサシン等）又はQTc間隔を延長させることが知られている他の種類の薬剤とパリペリドンとの併用は避けること。先天性QT延長症候群の患者及び不整脈の既往歴がある患者でもパリペリドンの使用は避けること。

特定の状況、すなわち、（1）徐脈、（2）低カリウム血症又は低マグネシウム血症、（3）QTc間隔を延長させる他の薬剤の併用及び（4）先天性QT間隔延長の併存により、QTc間隔を延長させる薬剤の使用に関連して、トルサード・ド・ポアン又は突然死の発生リスクが上昇するおそれがある。

統合失調症及び統合失調感情障害の成人患者を対象とした実薬対照多施設共同二重盲検比較QT試験（モキシフロキサシン 400 mg 単回投与）、並びに成人統合失調症患者を対象とした3つの6週間プラセボ及び実薬対照固定用量有効性試験において、パリペリドンがQT間隔に与える影響を評価した。

このQT試験（n=141）では、速放性パリペリドン経口剤 8 mg を投与した場合（n=50）、8日目の投与 1.5 時間後におけるプラセボと比較したベースラインからのQTcLDの平均延長は 12.3 msec（90%CI：8.9～15.6）であった。速放性パリペリドン 8 mg を投与した場合の定常状態における平均最高血漿中濃度は、最高推奨用量である 12 mg の INVEGA[®] を投与した場合の 2 倍以上（標準的な朝食後投与の場合の C_{max ss} はそれぞれ 113 ng/mL 及び 45 ng/mL）の曝露を示した。同じ試験で速放性パリペリドン経口剤 4 mg を投与した場合、C_{max ss} は 35 ng/mL であったが、2 日目の投与 1.5 時間後におけるプラセボと比較したQTcLDの延長は 6.8 msec（90%CI：3.6～10.1）であった。この試験中、いかなる時点においても、60 msec を超える変化及び 500 msec を超えるQTcLDを示した被験者はいなかった。

統合失調症被験者を対象とした3つの固定用量有効性試験では、種々の時点で心電図（ECG）測定が実施されたが、INVEGA[®] 12 mg 群の被験者 1 例だけが 6 日目の 1 時点で 60 msec を超える

変化（62 msec の延長）を示した。これら 3 試験のいかなる時点においても、500 msec を超える QTcLD を示した INVEGA® 投与被験者はいなかった。

5.5 遅発性ジスキネジー

抗精神病薬の投与を受けている患者で、不可逆的な不随意運動障害症候群が発現するおそれがある。本症候群の発現率は高齢者、特に高齢女性で最も高いと考えられるが、どの患者が本症候群を発現するかを予測するのは不可能である。抗精神病薬によって遅発性ジスキネジーの誘発性に差があるかどうかは不明である。

投与期間が長期化し、患者に対する抗精神病薬の累積投与総量が増加するにつれて、遅発性ジスキネジーを発症するリスク及びそれが不可逆性となる可能性が高くなると考えられるが、まれに低用量で比較的短期間の投与でも、本症候群が発現することもある。

確定した遅発性ジスキネジーに対する既知の治療法はないが、抗精神病薬投与を中止することで、本症候群が部分的又は完全に寛解することがある。抗精神病薬の作用が本症候群の徴候及び症状を抑制（又は一部抑制）するので、潜在的進行を見逃してしまうおそれがある。本症候群の長期的経過において、症状抑制が与える影響は不明である。

これらの事項を考慮し、遅発性ジスキネジーの発現を最小限に抑える可能性が最も高い方法で INVEGA® を処方すること。一般的に、長期間の抗精神病薬投与は、抗精神病薬が奏効することがわかっている慢性状態にある患者のためのものである。長期投与を必要とする患者では、満足のゆく臨床効果が得られる最低用量及び最短期間を模索すること。継続投与の必要性を定期的に再評価する必要がある。

INVEGA® 投与を受けている患者に遅発性ジスキネジーの徴候及び症状が現れた場合には、投薬の中止を検討すること。しかしながら、患者によっては本症候群が認められても INVEGA® による治療が必要な場合もある。

5.6 高血糖及び糖尿病

すべての非定型抗精神病薬で投与に伴う高血糖が報告されており、症例によっては、ケトアシドーシスや高浸透圧性昏睡を伴う重篤なものとなり、死亡に至ることもある。このような症例の大部分は、臨床試験ではなく、市販後の臨床使用及び疫学研究で認められたものであり、臨床試験では INVEGA® を投与された被験者で高血糖及び糖尿病はほとんど報告されていない。統合失調症患者は糖尿病のリスクが上昇する背景を持ち合わせている可能性が高いこと、一般集団で糖尿病の発生率が上昇していることから、非定型抗精神病薬の使用と血糖値異常の関連性に関する評価は困難である。このような交絡因子があるため、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象の関係は完全には理解されていない。しかしながら、非定型抗精神病薬投与患者に対し、高血糖に関連した有害事象のリスクが上昇することが疫学研究から示唆されている。これらの疫学研究が実施された時点で INVEGA® は市販されていなかったことから、INVEGA® と糖尿病の発生率上昇に関する関連性は不明である。

糖尿病の確定診断を受けている患者に非定型抗精神病薬の投与を開始する場合には、血糖コントロールの悪化がないか定期的にモニタリングを行うこと。糖尿病の危険因子（肥満、糖尿病の家族歴など）を有する患者に非定型抗精神病薬の投与を開始する場合には、投与開始時及び投与中、定期的に空腹時血糖検査を行うこと。非定型抗精神病薬の投与を受けているすべての患者に

対して、多飲症、多尿、過食、脱力等、高血糖症状がないかモニタリングを行うこと。非定型抗精神病薬の投与中に高血糖の症状を発症した患者には、空腹時血糖検査を行うこと。非定型抗精神病薬の投与中止により高血糖が消失した症例もあるが、患者によっては被疑薬の投与中止にもかかわらず、糖尿病治療の継続が必要であった。

5.7 高プロラクチン血症

ドパミン D₂ 受容体に拮抗する他の薬剤同様、パリペリドンはプロラクチン濃度を上昇させ、長期投与中、この上昇が持続する。パリペリドンには、他の抗精神病薬に比べて高いプロラクチン濃度を誘発する薬剤であるリスペリドンに類似したプロラクチン上昇作用を有する。

高プロラクチン血症は病因にかかわらず、視床下部の GnRH を抑制し、その結果として、下垂体性腺刺激ホルモンの分泌を減少させる。更には、性腺ステロイド産生に障害をきたし、男女いずれの患者でも生殖機能が阻害されるおそれがある。プロラクチン上昇作用のある化合物の投与を受けている患者において、これまでに乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、インポテンスが報告されている。男女いずれの患者においても、性腺機能低下を伴う高プロラクチン血症の長期的な持続は、骨密度低下をまねくおそれがある。

In vitro 組織培養試験から、ヒト乳癌の約 3 分の 1 がプロラクチン依存性であることが示唆されており、この事実は、乳癌が発見されている患者に対してプロラクチン上昇作用のある薬剤の処方を検討する上で重要なことである。マウス及びラットを用いたリスペリドンのがん原性試験では、下垂体、乳腺、膵島細胞の腫瘍（乳腺腺癌、下垂体腺腫、膵腺腫）発生率上昇が認められた（「非臨床毒性」（13.1）参照）。今日までに実施された臨床試験及び疫学研究のいずれにおいても、非定型抗精神病薬の長期投与とヒトにおける腫瘍形成の関連性は確認されていないが、エビデンスが限定されているため、結論をつけることはできない。

5.8 消化管閉塞の可能性

INVEGA[®]錠は非変形性で、消化管内でほとんど形状が変化しないため、重度の消化管狭窄（病理上又は医原性のもの、例：食道の運動障害、小腸炎症性疾患、癒着又は消化管通過時間の減少となる短腸症候群、腹膜炎の既往歴、嚢胞性線維症、慢性の偽性腸閉塞、メッケル憩室）の患者には、通常、INVEGA[®]を投与しないこと。狭窄の既往歴がある患者において、まれに変形しない放出制御型徐放錠の服用による閉塞症状が報告されている。本剤は放出制御型デザインの錠剤であるため、そのままの形で飲み込める患者にのみ INVEGA[®]を使用すること（「用法及び用量」（2.2）及び「患者相談情報」（17.8）参照）。

消化管通過時間の減少（下痢の場合に認められる）によって生物学的利用率が低下し、消化管通過時間の増加（胃腸神経症、糖尿病性胃不全麻痺やその他の原因により認められる）によって生物学的利用率が上昇すると予測される。このような生物学的利用率の変化は、通過時間の変化が上部消化管で生じた場合に起こる可能性が高い。

5.9 起立性低血圧及び失神

パリペリドンにはα交感神経遮断作用があることから、患者によっては起立性低血圧及び失神を起こすおそれがある。統合失調症被験者を対象とした 3 つの 6 週間プラセボ対照固定用量試験の統合解析において、失神は INVEGA[®]（3, 6, 9, 12 mg）投与被験者の 0.8%（7/850）に比し、

プラセボ投与被験者の 0.3% (1/355) で報告された。心血管疾患（心不全、心筋梗塞又は虚血の既往歴、伝導異常）の既往歴、脳血管疾患又は低血圧の素因となる身体状況（脱水、血液量減少症及び降圧薬投与）を有する患者では、INVEGA®を慎重に使用すべきである。低血圧を起こしやすい患者では、起立時のバイタルサインのモニタリングを検討すべきである。

5.10 白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症

クラスエフェクト：臨床試験及び/又は市販後の使用経験で、INVEGA®含め、抗精神病薬に時間的に関連した白血球減少症/好中球減少症が報告されており、無顆粒球症もまた報告されている。

白血球減少症/好中球減少症のリスクファクターとして可能性のあるものは、既存の白血球（WBC）数の低値及び薬剤誘発性白血球減少症/好中球減少症の既往歴である。臨床的に重要な白血球（WBC）数の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のある患者には、治療開始の最初の 2～3 カ月間は全血球数（CBC）のモニターを頻回に実施し、他の原因がないにもかかわらず臨床的に重要な WBC 減少の初期徴候がみられた場合、INVEGA®の中止を考慮すべきである。

臨床的に重要な好中球減少症を有する患者については、発熱又は感染症の症状や徴候を注意深くモニターする必要がある、このような症状又は徴候が発現した際には速やかに治療しなければならない。重度の好中球減少症を伴う患者では INVEGA®を中止し、患者の WBC が回復するまで追跡しなければならない。

5.11 認知能及び運動能低下の可能性

INVEGA®投与被験者で、傾眠が報告された（「副作用」（6.1, 6.2）参照）。INVEGA®を含めて、抗精神病薬は判断力、思考力又は運動能を低下させる可能性がある。パリペリドンによる治療が悪影響を及ぼさないと十分に確信できるまで、危険を伴う機械類の操作や自動車の運転等、注意力を必要とする作業は慎重にすべきである。

5.12 発作

統合失調症被験者を対象とした市販前の臨床試験（3つの6週間プラセボ対照固定用量試験及び1つの高齢統合失調症被験者を対象に実施した試験）の期間中、INVEGA®（3, 6, 9, 12 mg）投与被験者の 0.22%、プラセボ投与被験者の 0.25%で発作が発現した。他の抗精神病薬と同様、発作又は発作閾値を低下させるおそれがある他の疾患の既往歴がある患者では、INVEGA®を慎重に使用すべきである。発作閾値を低下させる疾患は、65歳以上の患者で多く認められる。

5.13 嚥下障害

抗精神病薬を使用した患者で食道の運動障害及び誤嚥が報告されている。嚥下性肺炎は、アルツハイマー認知症の進行患者における疾患及び死亡原因として一般的なものである。嚥下性肺炎のリスクがある患者に対しては、INVEGA®及び他の抗精神病薬を慎重に使用すべきである。

5.14 自殺

自殺企図は精神疾患に特有のものであるため、ハイリスク患者の注意深い観察を薬物治療に並行して実施すべきである。過量投与のリスクを軽減させるため、良好な患者管理を実現できる最低用量の INVEGA[®]を処方すべきである。

5.15 持続勃起症

α アドレナリン遮断作用を持つ薬剤が持続勃起症を誘発したとの報告がある。市販後調査において INVEGA[®]投与による持続勃起症が報告された。重度の持続勃起症では、外科的処置が必要な場合がある。

5.16 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

パリペリドンの臨床試験において、TTP 症例は認められていない。これまでにリスペリドン投与に関連して TTP 症例が報告されているが、リスペリドン治療との関係は不明である。

5.17 体温調節

抗精神病薬に起因して、中心体温を低下させる能力に障害が生じることがあると報告されている。中心体温上昇の一因となりうる状況（激しい運動、極度の暑さにさらされること、抗コリン作動性作用の薬剤の併用又は脱水状態等）が予測される患者に INVEGA[®]を投与する際には、適切な管理を行うことが推奨される。

5.18 制吐作用

パリペリドンの前臨床試験において制吐作用が認められている。この作用がヒトで生じた場合、ある薬剤過量投与の徴候・症状、腸閉塞、ライ症候群、脳腫瘍等の疾患の症状が不顕性化されてしまうおそれがある。

5.19 合併症を有する患者集団における使用

特定の合併症を有する患者集団における INVEGA[®]の臨床経験は、限られている（「臨床薬理」（12.3）参照）。

パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者では、抗精神病薬に対する感受性が上昇すると報告されている。この感受性上昇の徴候として、錯乱、鈍麻、頻回の転倒を伴う姿勢不安定、錐体外路症状及び向精神薬悪性症候群に一致した臨床所見等が発現する。

心筋梗塞又は不安定心疾患を最近経験した患者における INVEGA[®]の評価及び使用実績は乏しい。これらの診断を受けた患者は、市販前の臨床試験から除外された。INVEGA[®]を使用した場合、起立性低血圧のリスクがあることから、心血管疾患の既往歴がある患者では注意すべきである（「警告及び使用上の注意」（5.9）参照）。

5.20 モニタリング:臨床検査

推奨される特定の臨床検査はない。

6 副作用

以下については、本添付文書の他のセクションで詳細に考察する。

- 認知症に関連する精神病を有する高齢患者における死亡率の上昇（「**枠組み警告**」及び「**警告及び使用上の注意**」（5.1）参照）
- 認知症に関連する精神病を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性有害事象（「**警告及び使用上の注意**」（5.2）参照）
- 向精神薬悪性症候群（「**警告及び使用上の注意**」（5.3）参照）
- QT 延長（「**警告及び使用上の注意**」（5.4）参照）
- 遅発性ジスキネジー（「**警告及び使用上の注意**」（5.5）参照）
- 高血糖及び糖尿病（「**警告及び使用上の注意**」（5.6）参照）
- 高プロラクチン血症（「**警告及び使用上の注意**」（5.7）参照）
- 消化管閉塞の可能性（「**警告及び使用上の注意**」（5.8）参照）
- 起立性低血圧及び失神（「**警告及び使用上の注意**」（5.9）参照）
- 白血球減少症，好中球減少症，及び無顆粒球症（「**警告及び使用上の注意**」（5.10）参照）
- 認知能及び運動能低下の可能性（「**警告及び使用上の注意**」（5.11）参照）
- 発作（「**警告及び使用上の注意**」（5.12）参照）
- 嚥下障害（「**警告及び使用上の注意**」（5.13）参照）
- 自殺（「**警告及び使用上の注意**」（5.14）参照）
- 持続勃起症（「**警告及び使用上の注意**」（5.15）参照）
- 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（「**警告及び使用上の注意**」（5.16）参照）
- 体温調節の乱れ（「**警告及び使用上の注意**」（5.17）参照）
- 制吐作用（「**警告及び使用上の注意**」（5.18）参照）
- パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者における感受性上昇（「**警告及び使用上の注意**」（5.19）参照）
- 代謝又は血行動態反応に影響を及ぼす疾患又は状況（「**警告及び使用上の注意**」（5.19）参照）

統合失調症の被験者を対象とした臨床試験で最も一般的に認められた副作用（いずれかの INVEGA[®]用量群における発現率が 5%以上かつプラセボ群の発現率の 2 倍以上）は、錐体外路障害、頻脈及びアカシジアであった。統合失調感情障害の被験者を対象とした臨床試験で最も一般的に認められた副作用（いずれかの INVEGA[®]用量群における発現率が 5%以上かつプラセボ群の発現率の 2 倍以上）は、錐体外路障害、傾眠、胃腸障害、便秘、体重増加及び鼻咽頭炎であった。

統合失調症の被験者を対象とした臨床試験の中止原因となった最も一般的な副作用

（INVEGA[®]投与群の被験者の 2%の中止理由）は神経系障害であった。統合失調感情障害の被験者を対象とした臨床試験の中止原因となった最も一般的な副作用は胃腸障害であり、INVEGA[®]投与群の被験者の 1%が中止に至った（「**副作用**（6.4）参照」）。

6 週間プラセボ対照二重盲検比較試験，3 試験に参加した 1205 例の成人統合失調症被験者を対象として INVEGA[®]の安全性を評価した。なお，このうち 850 例の被験者に固定用量 3～12 mg の

INVEGA[®]が1日1回投与された。本項に示す情報はこれら3試験をプールしたデータに由来する。また、被験者（n=104）に用量範囲3～15 mgのINVEGA[®]を1日1回投与した長期維持試験のプラセボを対照とした期間における安全性情報も追加する。

6週間プラセボ対照二重盲検比較試験、2試験に参加した622例の成人統合失調感情障害被験者を対象としてINVEGA[®]の安全性を評価した。これら試験のうち1試験では、206例の被験者をINVEGA[®]の2用量、すなわち、3 mgに減量可能な6 mg（108例）又は9 mgに減量可能な12 mg（98例）の1日1回投与のうち1用量に割り当てた。他方の試験では、214例に可変用量のINVEGA[®]（3～12 mg/日）を投与した。両試験とも、単剤療法として、又は気分安定薬及び/又は抗うつ薬の補助薬としてINVEGA[®]の投与を受ける患者を含んでいた。本剤投与中の有害事象は、一般的な問診によって入手し、治験担当医師が各自の医学用語を使用して記録した。そのため、有害事象を発現した被験者の割合について、意義のある評価を行うために、MedDRA用語を使用して事象を標準化されたカテゴリーに分類した。

本セクションを通して、副作用について報告する。副作用とは、入手した有害事象情報を包括的に評価し、INVEGA[®]投与と合理的な関連性があると判断される有害事象（薬物有害反応）のことである。多くの場合、個々の症例でINVEGA[®]との因果関係を信頼性高く証明することはできない。更に、臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で見られた副作用発現率と別の薬剤の臨床試験で見られた副作用発現率とを直接比較することはできず、また、臨床現場における発現率を反映していない可能性もある。

6.1 二重盲検プラセボ対照試験において高頻度で発現した副作用-統合失調症

6週間プラセボ対照試験（固定用量）3試験統合で認められた副作用の発現率を表1に一覧表示する。なお、ここに記載した副作用は、いずれかのINVEGA[®]用量群における発現率が2%以上で、かつ、その発現率がプラセボ群の発現率に比べて高かった副作用である。

表 1.成人統合失調症被験者を対象とした短期プラセボ対照固定用量試験の3試験において
INVEGA®投与被験者の2%以上でみられた副作用*

器官別大分類	事象を報告した患者の割合 INVEGA®				
	プラセボ (N=355)	3 mg 1日1回 (N=127)	6 mg 1日1回 (N=235)	9 mg 1日1回 (N=246)	12 mg 1日1回 (N=242)
辞書由来用語					
副作用が認められた総被験者割合	37	48	47	53	59
心臓障害					
第一度房室ブロック	1	2	0	2	1
脚ブロック	2	3	1	3	<1
洞性不整脈	0	2	1	1	<1
頻脈	7	14	12	12	14
胃腸障害					
上腹部痛	1	1	3	2	2
口内乾燥	1	2	3	1	3
流涎過多	<1	0	<1	1	4
全身障害					
無力症	1	2	<1	2	2
疲労	1	2	1	2	2
神経系障害					
アカシジア	4	4	3	8	10
浮動性めまい	4	6	5	4	5
錐体外路症状	8	10	7	20	18
頭痛	12	11	12	14	14
傾眠	7	6	9	10	11
血管障害					
起立性低血圧	1	2	1	2	4

* いずれかの INVEGA®用量群の被験者の2%以上で報告され、かつ、プラセボ群よりも高い発現率で発現した副作用を表に記載した。3試験のデータを統合した。INVEGA®の1日用量は最初の試験は3 mg 及び9 mg、2番目の試験は6 mg、9 mg、12 mg、3番目の試験は6 mg 及び12 mgであった（「臨床試験」(14) 参照）。錐体外路症状は、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、筋緊張亢進、筋固縮、眼球回転運動、パーキンソニズム及び振戦の用語を含む。傾眠は、鎮静及び傾眠の用語を含む。頻脈は、頻脈、洞性頻脈及び心拍数増加を含む。INVEGA®群における発現率がプラセボ群以下であった副作用は表に記載されていない。なお、これには嘔吐が含まれていた。

6.2 二重盲検プラセボ対照試験において高頻度で発現した副作用-統合失調感情障害

6週間プラセボ対照試験の2試験統合で認められた副作用の発現率を表1に一覧表示する。なお、ここに記載した副作用は、INVEGA[®]用量群における発現率が2%以上で、かつ、その発現率がプラセボ群の発現率に比べて高かった副作用である。

表2. 統合失調感情障害被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験の2試験において
INVEGA[®]投与被験者の2%以上でみられた副作用*

器官別大分類 辞書由来用語	プラセボ (N=202)	INVEGA [®] 3~6 mg 1日1回 固定用量範囲 (N=108)	INVEGA [®] 9~12 mg 1日1回 固定用量範囲 (N=98)	INVEGA [®] 3~12 mg 1日1回 固定用量 (N=214)
副作用が認められた総被験者割合	32	48	50	43
心臓障害				
頻脈	2	3	1	2
胃腸障害				
腹部不快感/上腹部痛	1	1	0	3
便秘	2	4	5	4
胃腸障害	2	5	6	6
悪心	6	8	8	5
胃不快感	1	0	1	2
全身障害				
無力症	1	3	4	<1
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	1	2	5	3
鼻炎	0	1	3	1
上部気道感染	1	2	2	2
臨床検査				
体重増加	1	5	4	4
代謝及び栄養障害				
食欲減退	<1	1	0	2
食欲増進	<1	3	2	2
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	1	1	1	3
筋肉痛	<1	2	4	1
神経系障害				
アカシジア	4	4	6	6
構音障害	0	1	4	2
錐体外路症状	8	20	17	12
傾眠	5	12	12	8
精神障害				
睡眠障害	<1	2	3	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1	1	3	1

咽喉頭疼痛	<1	0	2	1

* いずれかの INVEGA[®]用量群の被験者の 2%以上で報告され、かつ、プラセボ群よりも高い発現率で発現した副作用を表に記載した。2 試験のデータを統合した。最初の試験では、INVEGA[®]の 1 日用量は 6 mg (3 mg への減量が可能) 及び 12 mg (9 mg への減量が可能) とした。2 番目の試験は、3~12 mg の 1 日用量の可変投与量とした。INVEGA[®]を投与した 420 例のうち、230 例 (55%) が単剤療法として INVEGA[®]の投与を受け、190 例 (45%) が気分安定薬及び/又は抗うつ薬の補助薬として INVEGA[®]の投与を受けた。錐体外路症状は、運動緩慢、よだれ、ジスキネジー、ジストニー、筋緊張亢進、筋固縮、筋攣縮、眼球回転運動、パーキンソン歩行、パーキンソンニズム、不穏、及び振戦の用語を含む。傾眠は、鎮静及び傾眠の用語を含む。頻脈は、頻脈、洞性頻脈及び心拍数増加を含む。

単剤療法と補助療法

統合失調感情障害被験者を対象とした 6 週間二重盲検プラセボ対照試験の試験計画では、被験者が抗うつ薬 (モノアミン酸化酵素を除く) 及び/又は気分安定薬 (リチウム、バルプロ酸又はラモトリジン) の投与を受ける選択肢を含んでいた。安全性を評価した被験者集団では、230 例 (55%) の被験者が単剤療法として INVEGA[®]の投与を受け、190 例 (45%) が気分安定薬及び/又は抗うつ薬の補助薬として INVEGA[®]の投与を受けた。これら 2 集団を比較したところ、単剤療法として INVEGA[®]の投与を受けた被験者において悪心が高頻度 (3%以上の差) にみられたのみであった。

6.3 INVEGA[®]の市販前評価期間中にみられたその他の副作用

上記の統合失調症及び統合失調感情障害の臨床試験データセットにおける INVEGA[®]投与群の被験者の 2%未満において、以下に示すその他の副作用が発現した。また、以下においては他の臨床試験に参加した INVEGA[®]投与群の被験者で発現頻度を問わず報告されていたその他の副作用も含めている。

心臓障害: 徐脈, 左脚ブロック, 動悸

内分泌障害: 高プロラクチン血症

眼障害: 霧視 vision blurred

胃腸障害: 腹痛, 鼓腸, 小腸閉塞, 舌腫脹

全身障害: 浮腫, 末梢浮腫

免疫障害: アナフィラキシー反応

感染症および寄生虫症: 尿路感染症

臨床検査: 心電図異常

筋骨格系および結合組織障害: 関節痛, 四肢疼痛

神経系障害: 脳血管発作, 痙攣, 起立性めまい, 大発作痙攣, 嗜眠, 失神, 一過性虚血発作, その他の錐体外路症状 (歯車様固縮, 筋痙縮, 筋骨格痛, 斜頸, 開口障害)

精神障害: 激越, 悪夢

生殖系および乳房障害: 無月経, 乳房分泌, 乳房うっ滞, 乳房圧痛, 乳房痛, 勃起不全, 乳汁漏出症, 女性化乳房, 不規則月経, 逆行性射精

呼吸器, 胸郭および縦隔障害: 鼻閉, 誤嚥性肺炎

皮膚および皮下組織障害: そう痒, 発疹, 丘疹性皮膚疹

血管障害: 低血圧, 虚血

6.4 副作用による投与の中止

統合失調症試験

6週間プラセボ対照試験（固定用量）3試験で副作用により試験を中止した被験者の割合は、INVEGA[®]投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ3%及び1%であった。最も一般的な中止理由は、神経系障害であった（INVEGA[®]投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ2%及び0%）。

統合失調感情障害試験

6週間プラセボ対照試験2試験で副作用により試験を中止した被験者の割合は、INVEGA[®]投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ1%及び<1%であった。最も一般的な中止理由は、胃腸障害であった（INVEGA[®]投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ1%及び0%）。

6.5 用量に依存した副作用

統合失調症試験

統合失調症被験者を対象とした6週間プラセボ対照試験（固定用量）3試験の統合データに基づいて、INVEGA[®]投与群の被験者の2%以上で発現した副作用のうち、発現率に用量依存性が認められたものは、傾眠、起立性低血圧、アカシジア、ジストニー、錐体外路障害、筋緊張亢進、パーキンソニズム及び流涎過多であった。これらの副作用の大部分において、12 mgで初めて発現率の上昇が認められ、いくつかは9 mgで認められた。

統合失調感情障害試験

統合失調感情障害被験者を対象とした6週間プラセボ対照試験の高用量及び低用量試験では、INVEGA[®]の高用量投与においてアカシジア、ジストニー、構音障害、筋肉痛、鼻咽頭炎、鼻炎、咳嗽及び咽喉頭痛の発生頻度が低用量の投与を受けた被験者よりも高かった（2%以上の差）。

6.6 人口統計学的特性の差異

統合失調症被験者を対象とした6週間プラセボ対照試験（固定用量）3試験及び統合失調感情障害被験者を対象とした6週間プラセボ対照試験2試験の部分集団解析を実施したが、性別又は人種別単独における臨床的意義のある安全性の差は確認されず、年齢別での差も認められなかった（「特別な集団への投与」（8.5）参照）。

6.7 錐体外路症状(EPS)

統合失調症患者を対象とした6週間プラセボ対照試験（固定用量）3試験の統合データによって、試験治療下で発現したEPSに関する情報が得られた。EPSの評価には、(1)パーキンソニズムを広く評価するSimpson-Angus評価尺度の包括的スコア（ベースラインからの平均変化）、(2)アカシジアを評価するBarnesアカシジア評価尺度の包括的臨床評価スコア（ベースラインからの平均変化）、(3)発現したEPSを治療するための抗コリン作動薬の使用（表3）、(4)EPSに関する自発報告の発現率（表4）など、数種類の方法を使用した。Simpson-Angus評価尺度、EPSの自発報告率及び抗コリン作動薬使用に関して、9 mg群及び12 mg群で用量依存性の増加が認められた。これらのEPS評価のいずれに関しても、プラセボ群とINVEGA[®] 3 mg群及び6 mg群との間に差は認められなかった。

表 3. 評価尺度及び抗コリン作動薬使用により評価した治験治療下で発現した錐体外路症状 (EPS) — 統合失調症試験

EPS 分類	患者割合 INVEGA®				
	プラセボ (N=355)	3 mg 1 日 1 回 (N=127)	6 mg 1 日 1 回 (N=235)	9 mg 1 日 1 回 (N=246)	12 mg 1 日 1 回 (N=242)
パーキンソニズム a	9	11	3	15	14
アカシジア b	6	6	4	7	9
抗コリン作動薬の 使用 c	10	10	9	22	22

- a: パーキンソニズムについては, Simpson-Angus 評価尺度の包括的スコアが >0.3 であった患者の割合 (%)
(包括的スコアは項目スコアの合計を項目数で除したものと定義)
- b: アカシジアについては, Barnes アカシジア評価尺度の包括的スコアが ≥ 2 であった患者の割合 (%)
- c: 発現した EPS を治療するために抗コリン作動薬を使用した患者の割合 (%)

表 4. MedDRA 基本語別に記載した治験治療下で発現した錐体外路症状 (EPS) 関連有害事象 — 統合失調症試験

EPS 分類	患者割合 INVEGA®				
	プラセボ (N=355)	3 mg 1 日 1 回 (N=127)	6 mg 1 日 1 回 (N=235)	9 mg 1 日 1 回 (N=246)	12 mg 1 日 1 回 (N=242)
EPS 関連有害事象が 認められた総患者割 合	11	13	10	25	26
ジスキネジー	3	5	3	8	9
ジストニー	1	1	1	5	5
運動過多	4	4	3	8	10
パーキンソニズム	2	3	3	7	6
振戦	3	3	3	4	3

ジスキネジー群に含まれるもの: ジスキネジー, 錐体外路障害, 筋攣縮, 遅発性ジスキネジー

ジストニー群に含まれるもの: ジストニー, 筋痙縮, 眼球回転運動, 開口障害

運動過多群に含まれるもの: アカシジア, 運動過多

パーキンソニズム群に含まれるもの: 運動緩慢, 歯車様固縮, よだれ, 筋緊張亢進, 運動低下, 筋固縮, 筋骨格硬直, パーキンソニズム

振戦群に含まれるもの: 振戦

統合失調症を対象とした試験からのデータと比較した場合, 統合失調感情障害被験者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験 2 試験からの統合データは, 評価尺度, 抗コリン作動薬の使用, 及び EPS 関連有害事象の自発報告によって評価された EPS のタイプ及び発現率は同様であった。統合失調感情障害被験者については, Simpson-Angus 評価尺度によるパーキンソニズム又は Barnes アカシジア評価尺度によるアカシジアとしてみられる EPS の増加において用量関連性はなかった。運動過多及びジストニーの自発的 EPS 報告及び抗コリン作動薬の使用では用量相関的な増加があった。

表 5 に統合失調感情障害試験からの EPS の統合データを示す。

表 5. MedDRA 基本語別に記載した治験治療下で発現した錐体外路症状（EPS）関連有害事象
－統合失調感情障害試験

EPS 分類	プラセボ (N=202)	患者割合 INVEGA®		
		3～6 mg 1 日 1 回 固定用量範囲 (N=108)	9～12 mg 1 日 1 回 固定用量範囲 (N=98)	3～12 mg 1 日 1 回 固定用量 (N=214)
EPS 関連有害事象が 認められた総患者割 合	11	23	22	17
ジスキネジー	1	3	1	1
ジストニー	1	2	3	2
運動過多	5	5	8	7
パーキンソニズム	3	14	7	7
振戦	3	12	11	5

ジスキネジー群に含まれるもの：ジスキネジー，筋攣縮
ジストニー群に含まれるもの：ジストニー，筋痙縮，眼球回転運動
運動過多群に含まれるもの：アカシジア，運動過多，不穏
パーキンソニズム群に含まれるもの：運動緩慢，よだれ，筋緊張亢進，筋固縮，筋緊張，筋骨格硬直，パーキンソン歩行，パーキンソニズム
振戦群に含まれるもの：振戦

ジストニー

クラスエフェクト：骨格筋群の異常な収縮の持続を症状とするジストニーが，最初の投与の 2～3 日間において感受性の高い患者に生じる場合がある。ジストニーの症状としては，頸部筋肉の攣縮，時折の咽頭の緊張亢進，嚥下困難，呼吸困難，及び/又は舌の突出を含む。これらの症状は低用量で発現する可能性があるが，第一世代の抗精神病薬の高用量ではより高頻度かつ重症度の高い，強度の症状が発現する。男性及び若年集団では急性ジストニーのリスクが高い。

6.8 臨床検査値異常

統合失調症被験者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験（固定用量）3 試験及び統合失調感情障害被験者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験 2 試験からの統合データを用いて，群間比較を行った結果，定期的に測定した血液生化学的検査，血液学的検査又は尿検査値に臨床的に重要な変化が認められた被験者の割合に関して，INVEGA®群とプラセボ群の間に医学的に重要な差は見られなかった。同様に，空腹時血糖値，インスリン，c-ペプチド，トリグリセリド，HDL，LDL，総コレステロール測定値のベースラインからの平均変化等を含む，血液学的検査，尿検査又は血液生化学的検査値の変化による投与中止に関して，INVEGA®群とプラセボ群の間に差は見られなかった。しかしながら，INVEGA®と血清プロラクチン上昇の間に関連性が認められた（「警告及び使用上の注意」（5.7）参照）。

6.9 体重増加

統合失調症試験

統合失調症被験者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験（固定用量）3 試験の統合データにおいて，7%以上の体重増加という体重増加基準を満たす被験者の割合は，INVEGA® 3 mg 群及び 6

mg 群（それぞれ 7%及び 6%）ではプラセボ群（5%）と同程度であり、INVEGA[®] 9 mg 群及び 12 mg 群（それぞれ 9%及び 9%）では発現率が高かった。

統合失調感情障害試験

統合失調感情障害被験者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験 2 試験の統合データにおいて、7%以上の体重増加を伴う被験者の割合は、プラセボ投与被験者（1%）と比較して INVEGA[®] 投与被験者（5%）の発現率方が高かった。高用量群と低用量群を検討した試験では、7%以上の体重増加は、低用量群で 3%、高用量群で 7%及びプラセボ群で 1%であった。

6.10 臨床試験中に認められたその他の所見

成人統合失調症患者を対象として INVEGA[®] の効果維持について評価することを目的とした長期臨床試験において、INVEGA[®] の安全性についても評価した（「臨床試験」（14）参照）。一般的に、この試験の最初の 14 週間である非盲検投与期に認められた副作用の種類、頻度及び重症度は、6 週間プラセボ対照試験（固定用量）と同等であった。また、この試験の長期二重盲検投与期に報告された副作用の種類及び重症度は、非盲検投与期に認められた副作用と類似していた。

6.11 市販後の使用経験

INVEGA[®] の承認後に以下の副作用が確認されている。なお、これらの副作用は規模が不明の集団からの自発的な報告であったため、信頼性のある発生頻度の評価はできない。

血管浮腫、持続勃起症、舌腫脹、遅発性ジスキネジー、尿失禁、尿閉

6.12 リスペリドンで報告された副作用

パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物である。リスペリドン投与で報告された副作用はリスペリドンの添付文書の「副作用」の項で確認することができる。

7 薬物相互作用

7.1 INVEGA[®] が他の薬剤に影響する可能性

パリペリドンの主要な CNS 作用を考慮すると（「副作用」（6.1, 6.2）参照），INVEGA[®] を中枢に作用する他の薬剤及びアルコールを併用する場合は慎重に使用すべきである。パリペリドンは、レボドパ及び他のドパミン作動薬の作用に拮抗することがある。

INVEGA[®] は起立性低血圧を誘発する可能性があることから、同様の作用を有する他の治療薬と併用する場合、効果を促進することがある（「警告及び使用上の注意」（5.9）参照）。

パリペリドンがチトクローム P450 アイソザイムによって代謝される薬剤と臨床的に重要な薬物動態学的相互作用を引き起こすことはないと予想される。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、パリペリドンは CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 などのチトクローム P450 アイソザイムによって代謝される薬剤の代謝をほとんど阻害

しないことが証明された。したがって、パリペリドンによるこれらの代謝経路の障害が、臨床的に問題となることはないと思われ。また、パリペリドンに酵素誘導作用はないと思われ。

パリペリドンは治療濃度で P 糖蛋白質を障害しなかった。したがって、パリペリドンによる P 糖蛋白質の障害が、臨床的に問題となることはないと思われ。

パリペリドンは高濃度で P 糖蛋白質 (P-gp) に対して弱い障害作用を有する。In vivo のデータはなく、臨床的意義は不明である。

リチウムと INVEGA® との相互作用の可能性は低いと考えられる。

臨床試験において、固定用量のバルプロ酸の投与を受けている被験者に、バルプロ酸による治療下で 3~15 mg の INVEGA® を追加投与したときの平均血漿中バルプロ酸は同様であった。

7.2 他の薬剤が INVEGA® に影響する可能性

パリペリドンは、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 及び CYP2C19 の基質ではないため、これらのアイソザイムの阻害剤又は誘導剤と相互作用を生じる可能性は低い。In vitro 試験において、パリペリドンの代謝に CYP2D6 及び CYP3A4 がわずかに関与していることが示唆されている一方、in vivo 試験において、これらのアイソザイムによる消失が抑制されることはなく、全身クリアランスに対する寄与は小さいことが明らかになっている。In vitro 試験ではパリペリドンは P-gp の基質となることが示された。

INVEGA® 6 mg の 1 日 1 回をカルバマゼピンの 200 mg の 1 日 2 回投与と併用投与すると、パリペリドンの定常状態の平均 C_{max} 及び AUC は約 37% 減少した。この減少は、大部分がパリペリドンの腎クリアランスの 35% の増加に由来するものである。尿中に排泄される未変化体薬物の減少は限定的であったことから、カルバマゼピンとの併用期間中においてはパリペリドンの CYP による代謝及びバイオアベイラビリティにはほとんど影響がないと考えられた。カルバマゼピン開始時には、INVEGA® の投与量を再考し、必要に応じて増量しなければならない。逆に、カルバマゼピンを中止する際には、INVEGA® の投与量を再考し、必要に応じて減量しなければならない。

パリペリドンの CYP2D6 による代謝は、限られている (「臨床薬理」 (12.3) 参照)。健康被験者を対象とした相互作用試験において、パロキセチン 20 mg/日 (強力な CYP2D6 阻害剤) に併用して INVEGA® 3 mg を単回投与すると、CYP2D6 extensive metabolizer におけるパリペリドンの曝露量が平均で 16% (90%CI : 4~30) 上昇した。これより高用量のパロキセチン曝露の検討は行われていない。この臨床的意義は不明である。

INVEGA® 6 mg の単回投与をジバルプロエクスナトリウム徐放錠 (500 mg 錠の 1 日 1 回 2 錠) と併用投与すると、パリペリドンの C_{max} 及び AUC が約 50% 増加した。臨床評価後、INVEGA® をバルプロ酸と併用投与する場合には、INVEGA® の減量を考慮しなければならない。

リチウムと INVEGA® の相互作用の可能性は低いと考えられる。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリー C

妊婦を対象とした適切でよく管理された INVEGA[®]の臨床試験は実施されていない。妊娠中は、予想される治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回る場合のみ、INVEGA[®]を使用すべきである。

妊娠後期3ヵ月における第一世代抗精神病薬の使用に関連して、新生児の錐体外路症状が報告されている。通常、これらの症状は、妊婦本人に限定される。パリペリドンを妊娠終了近くに使用した場合、胎児に同じような徴候及び症状が発現するかどうかは不明である。

動物を用いた生殖発生毒性試験において、妊娠ラット及びウサギの器官形成期に、ヒトの最高推奨用量の8倍のパリペリドン (mg/m²ベースでの比較) を投与しても、胎児異常が増加することとはなかった。

リスペリドン (パリペリドンはラット及びヒトにおけるリスペリドンの主活性代謝物である) のラットを用いた生殖発生毒性試験では、mg/m²ベースでヒトの最高推奨用量を下回るのリスペリドンを経口投与した結果、出生児の死亡率が上昇した (リスペリドンの添付文書参照)。

8.3 授乳婦

パリペリドンは、リスペリドンの活性代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンである。動物試験において、リスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンは乳汁中に移行した。リスペリドン及び9-ヒドロキシリスペリドンは、ヒトの母乳中にも分泌される。授乳婦に INVEGA[®]を投与する場合には注意すべきである。乳児に対する授乳におけるパリペリドン投与については、既知の有益性と未知の危険性を比較検討すべきである。

8.4 小児への投与

18歳未満の患者における INVEGA[®]の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

高齢統合失調症被験者114例 (65歳以上, うち21例は75歳以上) を対象とした6週間のプラセボ対照試験において、INVEGA[®]の安全性、忍容性、有効性を評価した。この試験では、被験者に任意用量 (3~12 mg 1日1回) の INVEGA[®]を投与した。その試験に加えて、成人統合失調症被験者に固定用量の INVEGA[®] (3~15 mg 1日1回) を投与する6週間のプラセボ対照試験に、少数例の65歳以上の被験者が組み入れられた (「臨床試験」 (14) 参照)。統合失調感情障害の試験では65歳以上の被験者は対象としなかった。

全体として、INVEGA[®]の臨床試験に参加した被験者総数 (n=1,796, INVEGA[®]又はプラセボを投与された被験者を含む) のうち、125例 (7.0%) が65歳以上、22例 (1.2%) が75歳以上であった。これら的高齢被験者と若年被験者の間に安全性及び有効性の差は総じて認められなかった。また、他に報告された臨床経験で高齢患者と若年患者の間に反応性の差は確認されなかったが、感受性が高い高齢患者の可能性を否定することはできない。

本剤の相当量が腎臓を介して排泄されることが知られており、中等度~重度の腎機能障害患者ではクリアランスが低下する (「臨床薬理」 (12.3) 参照)。このような患者には用量を減量すべきである。高齢患者は腎機能が低下している可能性が高いことから、用量の選択には注意が必要であり、腎機能のモニタリングが有用であると思われる (「用法及び用量」 (2.5) 参照)。

8.6 腎機能障害

患者の腎機能の状態に応じて、投与量を調整する必要がある（「用法及び用量」（2.5）参照）。

8.7 肝機能障害

軽度～中等度の肝機能障害患者では、用量調節の必要はない。重度肝機能障害患者を対象とした INVEGA[®]の試験は実施されていない。

9 薬物乱用及び依存症

9.1 規制化合物分類

INVEGA[®]（パリペリドン）は規制化合物ではない。

9.2 乱用

パリペリドンの乱用の可能性については、動物又はヒトにおいて体系的に検討されていない。CNS 作用薬の市販後に誤用、転用又は乱用される程度を予測することは不可能である。したがって、薬物乱用の既往歴について患者を注意深く評価し、このような患者については INVEGA[®]の誤用あるいは乱用の徴候（耐性の発現、用量の増加、求薬行動等）がないか慎重に観察すべきである。

9.3 依存症

パリペリドンの耐性又は身体的依存の可能性については、動物又はヒトにおいて体系的に検討されていない。

10 過量投与

10.1 ヒトでの経験

パリペリドンにおける過量投与の経験は限られているが、市販前の臨床試験で報告された数例の過量投与における INVEGA® の推定最高摂取量は 405 mg であった。認められた徴候及び症状は、錐体外路症状及び不安定歩行等であった。この他に、パリペリドンの知られている薬理作用の過剰発現により生じる可能性がある徴候及び症状は、傾眠や鎮静、頻脈、低血圧及び QT 延長等である。トルサード・ド・ポアン及び心室細動が過量投与患者で報告されている。

パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物である。リスペリドンで報告された過量投与の経験は、リスペリドン添付文書の「過量投与」の項で確認することができる。

10.2 過量投与の処置

パリペリドンに対する特別な解毒剤はないため、適切な支持療法を開始し、患者が回復するまで慎重な医学的観察及びモニタリングを継続すべきである。治療の必要性及び回復を評価する際には、本剤の徐放性を考慮すべきである。複数薬剤の関与も考慮すべきである。

急性の過量投与の場合、気道を確保・維持し、酸素の供給と換気を十分に行うこと。胃洗浄（患者に意識がない場合は挿管後）及び活性炭と緩下剤の併用投与を検討すること。

過量投与後の鈍麻、発作、頭頸部のジストニー反応は、嘔吐誘発による誤嚥の危険性がある。

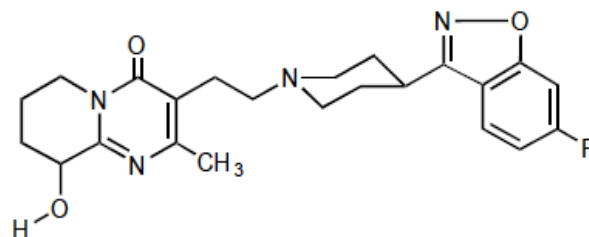
心血管モニタリングを直ちに開始し、不整脈を検出できるように継続的な心電図モニタリングを行うべきである。パリペリドンによる急性の過量投与患者に抗不整脈治療として、ジソピラミド、プロカインアミド及びキニジンを投与した場合に、理論上、相加作用として QT を延長させるという危険性が生じる。同様にブレチリウムの α 遮断作用がパリペリドンの α 遮断作用に相加され、問題となる低血圧が生じるおそれがある。

低血圧及び循環虚脱については、静脈内輸液及び/又は交感神経作用薬等の適切な処置により治療すべきである（パリペリドンによる α 遮断の状況下では、 β 刺激が低血圧を悪化させるおそれがあるため、エピネフリン及びドパミンは使用しないこと）。重度の錐体外路症状が発現した場合には、抗コリン作動薬を投与すべきである。

11 性状

INVEGA® 徐放錠に含まれる有効成分であるパリペリドンは、ベンズイソキサゾール誘導体という化学分類に属する向精神薬である。INVEGA® には、(+) 及び (-) パリペリドンのラセミ混合物が含まれている。

化学名は(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one である。その分子式は $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ 、分子量は 426.49 である。構造式を以下に示す。



パリペリドンは 0.1N HCl 及び塩化メチレンにやや溶けにくく、水、0.1N NaOH、ヘキサンにほとんど溶けず、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けにくい。

INVEGA[®]（パリペリドン）徐放錠は、1.5 mg（橙褐色）、3 mg（白）、6 mg（ベージュ）、9 mg（ピンク）の規格で販売されている。INVEGA[®]には浸透圧を利用した薬剤放出技術（OROS[®]）が使用されている（「性状」（11.1）参照）。

非活性成分はカルナウバロウ、酢酸セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポビドン、塩化ナトリウム、ステアリン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ヒプロメロース、二酸化チタン、酸化鉄である。3 mg 錠にはラクトース水和物とトリアセチンも含まれている。

11.1 放出制御システムの構成成分と働き

INVEGA[®]は、浸透圧を利用して制御された速度でパリペリドンを放出する。この放出制御システムの外観はカプセルの形に似た錠剤であり、浸透圧を利用して機能する三層性コア部をサブコーティングと半透膜が取り囲んでいる。三層性コア部は、本有効成分と添加剤を含む 2 層の薬物層と浸透圧を利用して作用する成分を含む 1 層のプッシュ層から構成されている。本錠剤の半球状薬剤層には精密レーザーで開けた薬物放出口が 2 ヶ所ある。各含量規格の錠剤は、異なる色の水分散性オーバーコーティングで被覆され、刻印が印刷されている。消化管のような水性環境では、水分散性着色オーバーコーティングは急速に分解される。次に、半透膜を通して水分が錠剤の中へ入り込むが、この膜は水分が錠剤のコア部に入る速度を調節し、それによって薬物の放出速度が決定される。水分が入り込むことで、このコア部に含まれる親水性ポリマーが水和して膨張し、パリペリドンを含むゲルが形成され、このゲルが錠剤の薬物放出口から外へ押し出される。本錠剤の不活性成分は消化管を通過する際に変化することなく、コアの不溶性成分と一緒に、錠剤の外皮として糞便中に排泄される。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物である。統合失調症に有効な他の薬剤同様、パリペリドンの作用機序も明らかではないが、統合失調症における薬物の治療活性は中枢ドパミン D₂ 受容体とセロトニン 5-HT_{2A} 受容体の拮抗作用の組み合わせによるものであると提唱されてきた。

12.2 薬力学

パリペリドンは優れたセロトニン 5-HT_{2A} 受容体作用を有する中枢作用性ドパミン D₂ 受容体拮抗薬である。また、パリペリドンは α_1 および α_2 アドレナリン受容体、H₁ ヒスタミン受容体に対しても拮抗薬として作用し、このことにより、本剤が持つ他の作用の一部を説明することができる。パリペリドンはコリン作動性ムスカリン受容体又は β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対する親和性を示さない。(+) および (-) パリペリドンエナンチオマーの薬理活性は *in vitro* において、類似している。

12.3 薬物動態

パリペリドンを単回投与した場合、その血漿中濃度は徐々に上昇し、投与約 24 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達する。INVEGA[®] 投与後のパリペリドンの薬物動態は、臨床推奨用量の範囲内で用量に比例する。パリペリドンの終末相における消失半減期は約 23 時間である。

INVEGA[®] を投与した場合、血漿中パリペリドン濃度は大部分の被験者で投与後 4~5 日以内に定常状態に達する。INVEGA[®] 9 mg を投与したときの定常状態におけるピーク/トラフ濃度比は平均で 1.7、範囲は 1.2~3.1 であった。

INVEGA[®] 投与後、パリペリドンの (+) 及び (-) エナンチオマーは相互変換し、定常状態で (+) と (-) の AUC 比が約 1.6 に達する。

吸収及び分布

INVEGA[®] を経口投与したときのパリペリドンの絶対的生物学的利用率は 28% である。

パリペリドン徐放錠 12 mg を健康な歩行可能被験者に標準的な高脂肪食/高カロリー食とともに投与したところ、パリペリドンの C_{max} 及び AUC 平均値は絶食条件下での投与に比べて、それぞれ 60% 及び 54% 上昇した。INVEGA[®] の安全性及び有効性を確立する臨床試験は、被験者の食事のタイミングを考慮することなく、実施された。INVEGA[®] は食事に関係なく服用することができるが、INVEGA[®] 投与時に食物が存在すると、パリペリドンの曝露量が増加する可能性がある（「用法及び用量」(2.3) 参照）。

母集団薬物動態解析により、パリペリドンの見かけの分布容積は 487 L と算出されている。ラセミ体の血漿蛋白結合率は 74% である。

代謝及び排泄

In vitro 試験から、CYP2D6 及び CYP3A4 がパリペリドンの代謝に関与することが示唆されたが、*in vivo* 試験の結果では、これらのアイソザイムがパリペリドンの消失全体において限られた役割しか果たさないことが明らかになっている（「薬物相互作用」(7) 参照）。

健康被験者 5 例に速放性 ¹⁴C パリペリドン 1 mg を単回経口投与すると、1 週間以内に投与量の 59%（範囲 51%~67%）が未変化体として尿中に排泄され、32%（26%~41%）が代謝物として回収され、6%~12% が回収されなかった。投与した放射能の約 80% が尿中に、11% が糞中に回収された。*In vivo* で 4 つの主代謝経路（脱アルキル、水酸化、脱水素、ベンズイソキサゾール切断）が確認されているが、いずれも投与量の 10% 以上のものはなかった。

母集団薬物動態解析の結果、CYP2D6 の extensive metabolizer と poor metabolizer の間でパリペリドンの曝露及びクリアランスに差は認められなかった。

特別な集団

腎機能障害のある患者

中等度又は重度の腎機能障害患者では INVEGA[®]の用量を減量すべきである（「用法及び用量」（2.5）参照）。腎機能の程度が様々な被験者を対象として、パリペリドン 3 mg 徐放錠を単回投与したときの薬物動態について検討した。パリペリドンの排泄はクレアチニン・クリアランス推定値(CrCl)の低下とともに減少した。腎機能障害のある被験者ではパリペリドンの全身クリアランスが低下し、健康な被験者と比較すると、腎機能障害が軽度（CrCl=50～<80 mL/分）の被験者で平均 32%，中等度（CrCl=30～<50 mL/分）の被験者で平均 64%，重度（CrCl=10～<30 mL/分）の被験者で平均 71%低下し、対応する曝露量（AUC_{inf}）の増加はそれぞれ平均で 1.5 倍，2.6 倍，4.8 倍であった。パリペリドンの平均終末相消失半減期は、腎機能障害が軽度の被験者で 24 時間，中等度の被験者で 40 時間，重度の被験者で 51 時間であったのに対して、腎機能が正常な被験者（CrCl≥80 mL/分）では 23 時間であった。

肝機能障害のある患者

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）がある患者を対象とした試験において、蛋白結合率の低下により、総パリペリドン曝露量は低下したが、遊離型パリペリドンの血漿中濃度は健康な被験者と類似していた。したがって、軽度又は中等度の肝障害患者で用量調節を行う必要はない。重度の肝機能障害患者を対象とした INVEGA[®]の試験は実施されていない。

高齢者

年齢のみに基づく推奨用量の調節方法はないが、加齢に伴いクレアチニン・クリアランスが低下することから、用量調節が必要になることがある（上記の「腎機能障害のある患者」及び「用法及び用量」（2.1.2.5.）参照）。

人種

人種に基づく用量調整の必要はない。日本人及び白人を対象に実施した薬物動態試験において、薬物動態に差は認められなかった。

性別

性別に基づく用量調整の必要はない。男性及び女性を対象に実施した薬物動態試験において、薬物動態に差は認められなかった。

喫煙

喫煙に基づく用量調整の必要はない。ヒト肝酵素を用いた *in vitro* 試験から判断して、パリペリドンは CYP1A2 の基質ではないと考えられる。したがって、喫煙がパリペリドンの薬物動態に影響を及ぼすことはない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び生殖毒性

がん原性

パリペリドンのがん原性試験は実施していない。

リスペリドン（パリペリドンは、ラット、マウス及びヒトにおけるリスペリドンの活性代謝物である）のがん原性試験は、Swiss アルビノマウスと Wistar ラットを用いて実施した。0.63, 2.5 及び 10 mg/kg/日のリスペリドンをマウスには 18 ヶ月間、ラットには 25 ヶ月間混餌投与した。雄性マウスでは最大耐量が得られていない。下垂体腺腫、膵島腺腫及び乳腺腺癌が、統計学的に有意に増加した。これら腫瘍に対する無影響量は、mg/m² ベースでヒトにおける最高推奨量と同等あるいはそれ以下であった（リスペリドンの添付文書参照）。げっ歯類における乳腺、下垂体及び膵島の腫瘍増加はその他の抗精神病薬における長期投与後にも認められており、長期間のドパミン D₂ 拮抗と高プロラクチン血症に起因すると考えられる。げっ歯類で認められたこれら腫瘍に関する所見が、ヒトにおいてどの程度重要かは不明である（「警告及び使用上の注意」（5.7）参照）。

遺伝毒性

復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ試験、ラットにおける *in vivo* 小核試験では、パリペリドンに遺伝毒性は認められなかった。

生殖毒性

生殖毒性に関する試験では、投与量 2.5 mg/kg/日までのパリペリドンを経口投与した雌性ラットにおける妊娠率に影響はなかった。しかし、2.5mg/kg/日では、母動物に軽微な毒性がみられ、また、着床前・着床後胚死亡の増加、生存胚数の軽微な減少がみられた。mg/m² ベースでヒトにおける最大推奨量の 1/2 に相当する 0.63 mg/kg/日では、これらのパラメータに対する影響はなかった。パリペリドンを経口投与した雄ラットでは、2.5mg/kg/日まで授胎能に対する影響はなかったが、精子数の測定や精子生存試験は実施されていない。リスペリドン（パリペリドンは、イヌ及びヒトにおけるリスペリドンの活性代謝物である）のビーグル犬を用いた反復投与毒性試験では、全用量（0.31～5.0 mg/kg）で血清中テストステロン濃度が減少し、精子運動能と精子濃度が減少した。血清中テストステロン濃度と精子パラメータは一部回復したが、投与中止後 2 ヶ月目の最終観察時においても減少が認められた。

14 臨床試験

14.1 統合失調症

DSM-IV 基準に従って統合失調症と診断された非高齢成人被験者（平均年齢 37 歳）を対象とした 3 つの 6 週間プラセボ及び実薬（オランザピン）対照固定用量試験において、INVEGA®（3～15 mg 1 日 1 回）の即効性が確立された。試験は北米、東ヨーロッパ、西ヨーロッパ及びアジアで実施した。これら 3 試験で検討した用量は 3, 6, 9, 12 及び 15 mg/日であり、投与は食事の摂取を考慮せず、朝に実施した。

有効性の評価には、陽性症状、陰性症状、思考解体、抑えられない敵意/興奮、不安/抑うつを評価するための 5 つの因子から構成され、妥当性が立証された複数項目の調査票である陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）を使用した。また、有効性の評価には Personal and Social Performance Scale（PSP）も使用した。PSP は臨床医による評価の妥当性が検証された尺度であり、社会的に

有用な活動（仕事や勉学等），個人的及び社会的関係，セルフケア，妨害的及び攻撃的行動といった領域における個人的及び社会的機能を評価するものである。

3 試験（n=1665）のいずれにおいても，PANSS に関して，すべての用量の INVEGA[®]がプラセボより優れていた。平均的な効果はすべての用量で極めて類似していたが，いずれの試験においても高用量になるほど数値的には優れていた。これらの試験では，PSP についても，INVEGA[®]はプラセボより優れていた。

部分集団解析を実施したが，性別，年齢（65 歳を超える患者は少数のみであった）又は地理的地域に基づく反応の差は確認されなかった。また，人種に基づく効果の差を検討するにはデータが不十分であった。

長期投与試験において，DSM-IV 基準に従って統合失調症と診断され，臨床的反応（PANSS スコア ≤ 70 又は予め規定した PANSS サブスケールスコア ≤ 4 ，かつ 8 週間の導入期間の最後の 2 週間にわたり安定固定用量の INVEGA[®]投与を受けていた）が認められた成人外来患者が 6 週間の非盲検安定化期間に参加し，INVEGA[®]（3～15 mg 1 日 1 回）投与を受けた。安定化期間後，統合失調症症状が再発するまで，二重盲検下で安定用量の INVEGA[®]を継続投与する群又はプラセボを投与する群に患者を無作為割付けした。再発とは，PANSS（又は予め規定した PANSS サブスケール）スコアの有意な上昇，入院加療，臨床的に重大な自殺又は殺人念慮，意図的自傷又は他傷と定義した。データの間中解析から，プラセボ群の患者に比べて INVEGA[®]投与群の患者で無再発期間が有意に延長することが明らかになり，有効性の持続が証明されたため，この試験は早期に中止された。

14.2 統合失調感情障害

INVEGA[®]（3～12 mg の 1 日 1 回）の統合失調感情障害の治療における即効性が，非高齢の成人被験者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験 2 試験で確立された。組み入れ被験者は，1) DSM-IV 疾患に関する Structured Clinical Interview によって確認される統合失調感情障害のための DSM-IV 基準を満たすこと，2) 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の包括的スコアが 60 以上であること，3) Young Mania Rating 尺度及び/又はうつに関する Hamilton Rating 尺度の 16 以上のスコアによって確認される主な気分症状を有していることとした。試験集団には統合失調感情障害の双極型及びうつ型を有する被験者を含めた。これら試験のうち最初の試験では，INVEGA[®]の可変用量（3～12 mg の 1 日 1 回）の投与を受けた 211 例の被験者において有効性を評価した。2 番目の試験では，INVEGA[®]の 3 mg への減量を可能とする 6 mg（105 例）及び 9 mg への減量を可能とする 12 mg（98 例）の 1 日 1 回投与の 2 用量のうち 1 用量に割り当てた 203 例の被験者を対象として有効性を評価した。いずれの試験についても，INVEGA[®]を単剤療法として投与するか〔精神安定薬及び/又は抗うつ薬を投与しない（55%）〕又は精神安定薬及び/又は抗うつ薬の補助薬として投与する被験者（45%）を含めた。最も一般的に使用されていた精神安定薬はバルプロ酸とリチウムであった。最も一般的に使用されていた抗うつ薬は，SSRI 及び SNRI であった。INVEGA[®]は，食事の有無にかかわらず，朝に投与した。試験は米国，東ヨーロッパ，ロシア及びアジアで実施した。

有効性は，陽性症状，陰性症状，思考障害，コントロールできない敵意/興奮，及び不安/うつを評価する 5 つの因子からなる確立された多項目質問表である PANSS を用いて評価した。副次

的評価項目として、気分症状を Hamilton Depression 評価尺度（HAM-D-21）及び Young Mania 評価尺度（YMRS）を用いて評価した。

可変用量の試験（3～12 mg/日、最頻投与量は 8.6 mg/日）の INVEGA[®]投与群及び 2 用量試験の INVEGA[®]の高用量群（9 mg/日への減量を可能とする 12 mg/日）は、いずれのプラセボに対しても PANSS において良好であった。HAM-D-21 及び YMRS の測定に示されたように気分症状において数値上の改善もみられた。2 用量試験の低用量群（3 mg/日への減量を可能とする 6 mg/日）では、PANSS の測定で示されるプラセボとの有意な差はなかった。

両試験結果を総合的に考慮すると、INVEGA[®]は、単剤療法又は気分安定薬及び/又は抗うつ薬の補助薬として投与した場合、プラセボと比較して終了時点において統合失調感情障害の症状を改善していた。性、年齢、又は地理的地域ごとの部分集団の検討では、反応性の差の証拠はなかった。人種に基づく効果の差を検討する際のデータは十分ではなかった。

16 包装／保管及び取り扱い

INVEGA[®]（パリペリドン）徐放錠は、以下の含量規格及び包装で販売されている。いずれの錠剤もカプセル状の形をしている。

1.5 mg 錠は橙褐色で「PALI 1.5」が印刷されている。30 錠瓶入り瓶（NDC 50458-554-01）がある。

3 mg 錠は白で「PALI 3」が印刷されている。30 錠瓶入り（NDC 50458-550-01）、350 錠瓶入り（NDC 50458-550-02）、病院用 100 錠分包（NDC 50458-550-10）がある。

6 mg 錠はベージュで「PALI 6」が印刷されている。30 錠瓶入り（NDC 50458-551-01）、350 錠瓶入り（NDC 50458-551-02）、病院用 100 錠分包（NDC 50458-551-10）がある。

9 mg 錠はピンクで「PALI 9」が印刷されている。30 錠瓶入り（NDC 50458-552-01）、350 錠瓶入り（NDC 50458-552-02）、病院用 100 錠分包（NDC 50458-552-10）がある。

保管及び取り扱い

25°C（77°F）を超えない温度で保管すること。なお、許容範囲は、15～30°C（59～86°F）（「USP 室温」参照）。湿気を避けること。

小児の手の届かないところに保管すること。

17 患者相談情報

INVEGA[®]を処方する際、医師は以下の事柄について患者と話し合っておくことが望ましい。

17.1 起立性低血圧

特に治療開始時、治療再開時又は用量増量時に起立性低血圧が生じる危険性があることを患者に説明すること（「警告及び使用上の注意」（5.9）参照）。

17.2 認知能及び運動能低下

INVEGA[®]は判断力，思考力，又は運動能を低下させる可能性があるため，パリペリドンによる治療が悪影響を及ぼさないと十分に確信できるまで，自動車の運転など危険を伴う機械類の操作には注意するよう患者に助言すること（「警告及び使用上の注意」（5.11）参照）。

17.3 妊娠

INVEGA[®]投与中に妊娠した患者又は妊娠の予定のある患者には，その旨を医師に報告するよう助言すること（「特別な集団への投与」（8.1）参照）。

17.4 授乳

授乳婦に INVEGA[®]を投与する場合には注意が必要である。乳児に対する授乳による既知の有益性とパリペリドン曝露による未知の危険性を比較検討する必要がある（「特別な集団への投与」（8.3）参照）。

17.5 併用薬

相互作用の可能性があるため，処方箋薬又は OTC 薬を服用中又は服用予定の患者には，その旨を医師に報告するよう助言すること（「薬物相互作用」（7）参照）。

17.6 アルコール

患者には，INVEGA[®]服用中，飲酒を避けるよう助言すること（「薬物相互作用」（7.1）参照）。

17.7 高温への曝露及び脱水

患者には，過熱及び脱水を避けるなど，適切に配慮するよう助言すること（「警告及び使用上の注意」（5.17）参照）。

17.8 投与

患者には，飲み物とともに INVEGA[®]をそのまま飲み込むよう説明すること。錠剤を嚙んだり，割ったり，砕いたりしてはならない。本剤は制御された速度で薬剤を放出するよう設計された非吸収性の外皮に入っている。錠剤の外皮はコアの不溶性成分とともに身体から排泄される。錠剤の形状のまま糞便中に認められた場合であっても，患者は心配しなくてよい（「用法及び用量」（2.3）参照）。

INVEGA[®] (パリペリドン) 徐放錠

製造者：

ALZA Corporation

Mountain View, CA 95688

又は

Janssen Cilag Manufacturing, LLC

Gurabo, Puerto Rico 00778

供給先：

Janssen, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

販売者：

Janssen, L.P.

Titusville, NJ 08560

OROS は ALZA Corporation の登録商標である。

変更：2010 年 1 月

© Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2007

表 1.6-4 米国添付文書
(2010 年 1 月改訂版) 和訳

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 1.5 mg of paliperidone.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

Trilayer capsule-shaped orange brown tablets printed with “PAL 1.5”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia.

4.2 Posology and method of administration

Adults

INVEGA is for oral administration. The recommended dose of INVEGA is 6 mg once daily, administered in the morning. The administration of INVEGA should be standardised in relation to food intake (see section 5.2). The patient should be instructed to always take INVEGA in the fasting state or always take it together with breakfast and not to alternate between administration in the fasting state or in the fed state. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 5 days.

INVEGA must be swallowed whole with liquid, and must not be chewed, divided, or crushed. The active substance is contained within a non absorbable shell designed to release the active substance at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As INVEGA has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients.

Patients with renal impairment

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min), the recommended initial dose is 3 mg once daily. The dose may be increased to 6 mg once daily based on clinical response and tolerability.

For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 to < 50 ml/min), the recommended initial dose of INVEGA is 1.5 mg every day, which may be increased to 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA has not been studied in patients with creatinine clearance below 10 ml/min, use is not recommended in such patients.

Elderly

Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see Patients with Renal Impairment above). INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia with risk factors for stroke (see section 4.4).

Paediatric population

Safety and efficacy of INVEGA in patients < 18 years of age have not been studied. There is no experience in children.

Other special populations

No dose adjustment for INVEGA is recommended based on gender, race, or smoking status. (For pregnant women and breast-feeding mothers, see section 4.6)

Switching to other antipsychotic medicinal products

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from INVEGA to other antipsychotic medicinal products. Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, risperidone, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

QT interval

As with other antipsychotics, caution should be exercised when INVEGA is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicines thought to prolong the QT interval.

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotics, including paliperidone. Additional clinical signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, all antipsychotics, including INVEGA, should be discontinued.

Tardive dyskinesia

Medicines with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including INVEGA, should be considered.

Hyperglycemia

Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g., increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with INVEGA. As with other antipsychotics, appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-blocking activity. Based on pooled data from the three, placebo-controlled, 6-week, fixed-dose trials with INVEGA (3, 6, 9, and 12 mg), orthostatic hypotension was reported by 2.5% of subjects treated with INVEGA compared with 0.8% of subjects treated with placebo. INVEGA should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischaemia, conduction abnormalities),

cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration and hypovolemia).

Seizures

INVEGA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Potential for gastrointestinal obstruction

Because the INVEGA tablet is non-deformable and does not appreciably change shape in the gastrointestinal tract, INVEGA should not ordinarily be administered to patients with preexisting severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of medicines in non-deformable controlled-release formulations. Due to the controlled-release design of the dosage form, INVEGA should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole.

Conditions with decreased gastro-intestinal transit time

Conditions leading to shorter gastrointestinal transit time, e.g., diseases associated with chronic severe diarrhoea, may result in a reduced absorption of paliperidone.

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment and, therefore, dosage adjustment may be required in some patients (see section 4.2 and 5.2). No data are available in patients with a creatinine clearance below 10 ml/min. Paliperidone should not be used in patients with creatinine clearance below 10 ml/min.

Hepatic impairment

No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Caution is recommended if paliperidone is used in such patients.

Elderly patients with dementia

INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. Hence, until data demonstrate otherwise the experience from risperidone is considered valid also for paliperidone.

Overall mortality

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

Cerebrovascular adverse reactions

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions have been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotic medicinal products, including INVEGA, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotics. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Priapism

Antipsychotic drugs (including risperidone) with α -adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. During post-marketing surveillance priapism has also been reported with paliperidone, which is the active metabolite of risperidone. Patients should be informed to seek urgent medical care in case that priapism has not been resolved within 3-4 hours.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicines. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

Venous Thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with INVEGA and preventive measures undertaken.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain medicines or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumour.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing INVEGA with medicines known to prolong the QT interval, e.g., class IA antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g., mefloquine).

Potential for INVEGA to affect other medicines

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with medicines that are metabolised by cytochrome P-450 isozymes.

Given the primary CNS effects of paliperidone (see section 4.8), INVEGA should be used with caution in combination with other centrally acting medicines, e.g., anxiolytics, most antipsychotics, hypnotics, opiates, etc. or alcohol.

Paliperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see section 4.4), an additive effect may be observed when INVEGA is administered with other therapeutic agents that have this potential, e.g., other antipsychotics, tricyclics.

Caution is advised if paliperidone is combined with other medicines known to lower the seizure threshold (i.e., phenothiazines or butyrophenones, tricyclics or SSRIs, tramadol, mefloquine, etc.).

Potential for other medicines to affect INVEGA

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, but there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Concomitant administration of INVEGA with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-glycoprotein (P-gp) substrate.

Co-administration of INVEGA once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of active substance excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. Larger decreases in plasma concentrations of paliperidone could occur with higher doses of carbamazepine. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and decreased if necessary. It takes 2-3 weeks for full induction to be achieved and upon discontinuation of the inducer the effect wears off over a similar time period. Other medicinal products or herbals which are inducers, e.g. rifampicin and St John's wort (*Hypericum perforatum*) may have similar effects on paliperidone.

Medicinal products affecting gastrointestinal transit time may affect the absorption of paliperidone, e.g., metoclopramide.

Concomitant use of INVEGA with risperidone

Concomitant use of INVEGA with oral risperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive paliperidone exposure.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Paliperidone was not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were observed (see section 5.3). The use of antipsychotics during the last trimester of pregnancy has resulted in long term but reversible neurological disturbances of extrapyramidal nature in the infant. INVEGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation during pregnancy is necessary, it should not be done abruptly.

Paliperidone is excreted in the breast milk to such an extent that effects on the breast-fed infant are likely if therapeutic doses are administered to breast-feeding women. INVEGA should not be used while breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paliperidone can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to INVEGA is known.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials were headache, tachycardia, akathisia, sinus tachycardia, extrapyramidal disorder, somnolence, dizziness, sedation, tremor, hypertonia, dystonia, orthostatic hypotension, and dry mouth.

The ADRs that appeared to be dose-related included weight increased, headache, salivary hypersecretion, vomiting, dyskinesia, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, and Parkinsonism.

The following are all ADRs that were reported in clinical trials and postmarketing. The following terms and frequencies are applied: *very common* ($\geq 1/10$), *common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), *uncommon* ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), *very rare* ($< 1/10,000$) and *not known* (cannot be estimated from the available clinical trial data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not Known
Immune system disorders			anaphylactic reaction, hypersensitivity	
Endocrine disorders				hyperprolactinaemia
Metabolism and nutrition disorders		weight increased	hyperglycaemia, increased appetite	
Psychiatric disorders		agitation	nightmare	
Nervous system disorders	headache	extrapyramidal disorder, parkinsonism, tremor, hypertonia, dystonia, akathisia, dizziness, sedation, somnolence,	grand mal convulsion, syncope, tardive dyskinesia, dyskinesia, dizziness postural	cerebrovascular accident, neuroleptic malignant syndrome
Eye disorders			oculogyration	
Cardiac disorders		tachycardia, sinus tachycardia, bundle branch block, atrioventricular block first degree, bradycardia	palpitations, electrocardiogram abnormal, sinus arrhythmia	electrocardiogram QT prolonged
Vascular disorders		orthostatic hypotension	ischaemia, hypotension,	
Gastrointestinal disorders		vomiting, abdominal pain upper, salivary hypersecretion, dry mouth,		small intestinal obstruction
Skin and subcutaneous tissue disorders			rash	
Musculoskeletal , connective tissue and bone disorders			muscle rigidity	
Reproductive system and breast disorders			amenorrhoea, galactorrhoea, erectile dysfunction, gynaecomastia, breast discharge, menstruation irregular	priapism, retrograde ejaculation
General disorders		asthenia, fatigue	oedema	

Elderly

In a study conducted in elderly subjects with schizophrenia, the safety profile was similar to that seen in non-elderly subjects. INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. In clinical trials with some other atypical antipsychotics, increased risks of death and cerebrovascular accidents have been reported (see section 4.4).

Events of Particular interest to the class

Extrapyramidal Symptoms (EPS). In clinical trials, there was no difference observed between placebo and the 3 and 6 mg doses of INVEGA. Dose dependence for EPS was seen with the two higher doses of INVEGA (9 and 12 mg). EPS included a pooled analysis of the following terms: dyskinesia, dystonia, hyperkinesia, Parkinsonism, and tremor.

Weight Gain. In clinical trials, the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA 3 mg and 6 mg compared with placebo, and a higher incidence of weight gain for INVEGA 9 mg and 12 mg compared with placebo.

Laboratory Tests: Serum Prolactin. In clinical trials, median increases in serum prolactin were observed with INVEGA in 67% of subjects. Adverse events that may suggest increase in prolactin levels (e.g., amenorrhoea, galactorrhoea, gynaecomastia) were reported overall in 2% of subjects. Maximum mean increases of serum prolactin concentrations were generally observed on Day 15 of treatment, but remained above baseline levels at study endpoint.

Class effects

QT prolongation, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular tachycardia), sudden unexplained death, cardiac arrest and Torsade de pointes may occur with antipsychotics. Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs- Frequency unknown

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The safety profile of risperidone may be pertinent.

4.9 Overdose

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in association with overdose. In the case of acute overdosage, the possibility of multiple medicinal product involvement should be considered.

Consideration should be given to the prolonged-release nature of the product when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. Gastric lavage (after intubation if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacologic group: other antipsychotics ATC code: N05AX13

INVEGA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Mechanism of Action

Paliperidone is a selective blocking agent of monoamine effects, whose pharmacological properties are different from that of traditional neuroleptics. Paliperidone binds strongly to serotonergic 5-HT₂- and dopaminergic D₂-receptors. Paliperidone also blocks α 1-adrenergic receptors and blocks, to a lesser extent, H₁-histaminergic and α 2-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers are qualitatively and quantitatively similar.

Paliperidone is not bound to cholinergic receptors. Even though paliperidone is a strong D₂-antagonist, which is believed to relieve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less catalepsy and decreases motor functions to a lesser extent than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Pharmacodynamic Effects

Clinical Efficacy

The efficacy of INVEGA was established in three multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. INVEGA doses, which varied across the three studies, ranged from 3 to 15 mg once daily. The primary efficacy endpoint was defined as a decrease in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores as shown in the following table. All tested doses of INVEGA separated from placebo on day 4 ($p < 0.05$). Predefined secondary endpoints included the Personal and Social Performance (PSP) scale and the Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. In all three studies, INVEGA was superior to placebo on PSP and CGI-S.

Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to End Point- LOCF for Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, and R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set

	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Mean baseline (SD)	94.1 (10.74)		94.3 (10.48)	93.2 (11.90)	94.6 (10.98)
Mean change (SD)	-4.1 (23.16)		-17.9 (22.23)	-17.2 (20.23)	-23.3 (20.12)
P-value (vs, Placebo)			<0.001	<0.001	<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-13.7 (2.63)	-13.5 (2.63)	-18.9 (2.60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Mean baseline (SD)	93.6 (11.71)		92.3 (11.96)		94.1 (11.42)
Mean change (SD)	-8.0 (21.48)		-15.7 (18.89)		-17.5 (19.83)
P-value (vs, Placebo)			0.006		<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-7.0 (2.36)		-8.5 (2.35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Mean baseline (SD)	93.9 (12.66)	91.6 (12.19)		93.9 (13.20)	
Mean change (SD)	-2.8 (20.89)	-15.0 (19.61)		-16.3 (21.81)	
P-value (vs, Placebo)		<0.001		<0.001	
Diff. of LS Means (SE)		-11.6 (2.35)		-12.9 (2.34)	

Note: Negative change in score indicates improvement. For all 3 studies, an active control (olanzapine at a dose of 10 mg) was included. LOCF = last observation carried forward. The 1-7 version of the PANSS was used. A 15 mg dose was also included in Study R076477-SCH-305, but results are not presented since this is above the maximum recommended daily dose of 12 mg.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, INVEGA was significantly more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode for 6 weeks and stabilized for an additional 8 weeks with INVEGA (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on INVEGA or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. The trial was stopped early for efficacy reasons by showing a significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA compared to placebo ($p=0.0053$).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration are dose proportional within the available dose range.

Absorption

Following a single dose, INVEGA exhibits a gradual ascending release rate, allowing the plasma concentrations of paliperidone to steadily rise to reach peak plasma concentration (C_{max}) approximately 24 hours after dosing. With once-daily dosing of INVEGA, steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing in most subjects.

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The release characteristics of INVEGA result in minimal peak-trough fluctuations as compared to those observed with immediate-release risperidone (fluctuation index 38% versus 125%).

The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA administration is 28% (90% CI of 23%-33%).

Administration of paliperidone prolonged-release tablets with a standard high-fat/high-caloric meal increases C_{max} and AUC of paliperidone by up to 50-60% compared with administration in the fasting state.

Distribution

Paliperidone is rapidly distributed. The apparent volume of distribution is 487 l. The plasma protein binding of paliperidone is 74%. It binds primarily to α_1 -acid glycoprotein and albumin.

Biotransformation and elimination

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ^{14}C -paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised by the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the faeces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 6.5% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernable difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of INVEGA between extensive metabolisers and poor metabolisers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. The terminal elimination half-life of paliperidone is about 23 hours.

In vitro studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate and a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Hepatic Impairment

Paliperidone is not extensively metabolized in the liver. In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal Impairment

Elimination of paliperidone decreased with decreasing renal function. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% in mild (Creatinine Clearance [Cr Cl] = 50 to < 80 ml/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 ml/min), and 71% in severe (CrCl = < 30 ml/min) renal impairment. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24, 40, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function (CrCl $\geq$ 80 ml/min).

Elderly

Data from a pharmacokinetic study in elderly subjects ($\geq$ 65 years of age, n = 26) indicated that the apparent steady-state clearance of paliperidone following INVEGA administration was 20% lower compared to that of adult subjects (18-45 years of age, n = 28). However, there was no discernable effect of age in the population pharmacokinetic analysis involving schizophrenia subjects after correction of age-related decreases in CrCl.

Race

Population pharmacokinetics analysis revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration.

Gender

The apparent clearance of paliperidone following INVEGA administration is approximately 19% lower in women than men. This difference is largely explained by differences in lean body mass and creatinine clearance between men and women.

Smoking Status

Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. A population pharmacokinetic analysis showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is unlikely to be of clinical relevance, though.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. Paliperidone was not teratogenic in rat and rabbit. In rat reproduction studies using risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, a reduction was observed in the birth weight and survival of the offspring. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring. Paliperidone was not genotoxic in a battery of tests. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. These tumours can be related to prolonged dopamine D2 antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

For the 1.5 mg tablet:

Coated tablet core:

Polyethylene oxide 200K

Sodium chloride

Povidone (K29-32)

Stearic acid
Butyl hydroxytoluene (E321)
Iron oxide (black) (E172)
Polyethylene oxide 7000K
Ferric oxide (red) (E172)
Hydroxyethyl cellulose
Polyethylene glycol 3350
Cellulose acetate

Colour overcoat:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol 400
Ferric oxide (yellow) (E172)
Ferric oxide (red) (E172)
Carnauba wax

Printing ink:

Iron oxide (black) (E172)
Propylene glycol
Hypromellose

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Bottles: Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.
Blister: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Bottles:

White high-density polyethylene (HDPE) bottle with induction sealing and polypropylene child-resistant closure. Each bottle contains two 1 g desiccant silica gel (silicon dioxide) pouches (pouch is food approved polyethylene).

Pack sizes of 30 and 350 prolonged-release tablets.

Blister:

- Polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- White polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- Oriented polyamide (OPA)-aluminium-polyvinyl chloride (PVC)/aluminium push-through layer.
Pack sizes of 14, 28, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/395/077-095

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 12/01/2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 3 mg of paliperidone.

Excipient: Each tablet contains 13.2 mg lactose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

Trilayer capsule-shaped white tablets printed with “PAL 3”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia.

4.2 Posology and method of administration

Adults

INVEGA is for oral administration. The recommended dose of INVEGA is 6 mg once daily, administered in the morning. The administration of INVEGA should be standardised in relation to food intake (see section 5.2). The patient should be instructed to always take INVEGA in the fasting state or always take it together with breakfast and not to alternate between administration in the fasting state or in the fed state. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 5 days.

INVEGA must be swallowed whole with liquid, and must not be chewed, divided, or crushed. The active substance is contained within a non absorbable shell designed to release the active substance at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As INVEGA has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients.

Patients with renal impairment

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min), the recommended initial dose is 3 mg once daily. The dose may be increased to 6 mg once daily based on clinical response and tolerability.

For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 to < 50 ml/min), the recommended initial dose of INVEGA is 1.5 mg every day, which may be increased to 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA has not been studied in patients with creatinine clearance below 10 ml/min, use is not recommended in such patients.

Elderly

Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see Patients with Renal Impairment above). INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia with risk factors for stroke (see section 4.4).

Paediatric population

Safety and efficacy of INVEGA in patients < 18 years of age have not been studied. There is no experience in children.

Other special populations

No dose adjustment for INVEGA is recommended based on gender, race, or smoking status. (For pregnant women and breast-feeding mothers, see section 4.6)

Switching to other antipsychotic medicinal products

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from INVEGA to other antipsychotic medicinal products. Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, risperidone, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

QT interval

As with other antipsychotics, caution should be exercised when INVEGA is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicines thought to prolong the QT interval.

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotics, including paliperidone. Additional clinical signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, all antipsychotics, including INVEGA, should be discontinued.

Tardive dyskinesia

Medicines with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including INVEGA, should be considered.

Hyperglycemia

Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g., increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with INVEGA. As with other antipsychotics, appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-blocking activity. Based on pooled data from the three, placebo-controlled, 6-week, fixed-dose trials with INVEGA (3, 6, 9, and 12 mg), orthostatic hypotension was reported by 2.5% of subjects treated with INVEGA compared with 0.8% of subjects treated with placebo. INVEGA should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischaemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration and hypovolemia).

Seizures

INVEGA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Potential for gastrointestinal obstruction

Because the INVEGA tablet is non-deformable and does not appreciably change shape in the gastrointestinal tract, INVEGA should not ordinarily be administered to patients with preexisting severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of medicines in non-deformable controlled-release formulations. Due to the controlled-release design of the dosage form, INVEGA should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole.

Conditions with decreased gastro-intestinal transit time

Conditions leading to shorter gastrointestinal transit time, e.g., diseases associated with chronic severe diarrhoea, may result in a reduced absorption of paliperidone.

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment and, therefore, dosage adjustment may be required in some patients (see section 4.2 and 5.2). No data are available in patients with a creatinine clearance below 10 ml/min. Paliperidone should not be used in patients with creatinine clearance below 10 ml/min.

Hepatic impairment

No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Caution is recommended if paliperidone is used in such patients.

Elderly patients with dementia

INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. Hence, until data demonstrate otherwise the experience from risperidone is considered valid also for paliperidone.

Overall mortality

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

Cerebrovascular adverse reactions

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions have been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotic medicinal products, including INVEGA, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since

both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotics. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Priapism

Antipsychotic drugs (including risperidone) with α -adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. During post-marketing surveillance priapism has also been reported with paliperidone, which is the active metabolite of risperidone. Patients should be informed to seek urgent medical care in case that priapism has not been resolved within 3-4 hours.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicines. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

Venous Thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with INVEGA and preventive measures undertaken.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdose with certain medicines or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumour.

Lactose content (pertains only to the 3 mg tablets)

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing INVEGA with medicines known to prolong the QT interval, e.g., class IA antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g., mefloquine).

Potential for INVEGA to affect other medicines

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with medicines that are metabolised by cytochrome P-450 isozymes.

Given the primary CNS effects of paliperidone (see section 4.8), INVEGA should be used with caution in combination with other centrally acting medicines, e.g., anxiolytics, most antipsychotics, hypnotics, opiates, etc. or alcohol.

Paliperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see section 4.4), an additive effect may be observed when INVEGA is administered with other therapeutic agents that have this potential, e.g., other antipsychotics, tricyclics.

Caution is advised if paliperidone is combined with other medicines known to lower the seizure threshold (i.e., phenothiazines or butyrophenones, tricyclics or SSRIs, tramadol, mefloquine, etc.).

Potential for other medicines to affect INVEGA

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, but there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Concomitant administration of INVEGA with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-glycoprotein (P-gp) substrate.

Co-administration of INVEGA once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of active substance excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. Larger decreases in plasma concentrations of paliperidone could occur with higher doses of carbamazepine. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and decreased if necessary. It takes 2-3 weeks for full induction to be achieved and upon discontinuation of the inducer the effect wears off over a similar time period. Other medicinal products or herbals which are inducers, e.g. rifampicin and St John's wort (*Hypericum perforatum*) may have similar effects on paliperidone.

Medicinal products affecting gastrointestinal transit time may affect the absorption of paliperidone, e.g., metoclopramide.

Concomitant use of INVEGA with risperidone

Concomitant use of INVEGA with oral risperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive paliperidone exposure.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Paliperidone was not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were observed (see section 5.3). The use of antipsychotics during the last trimester of pregnancy has resulted in long term but reversible neurological disturbances of extrapyramidal nature in the infant. INVEGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation during pregnancy is necessary, it should not be done abruptly.

Paliperidone is excreted in the breast milk to such an extent that effects on the breast-fed infant are likely if therapeutic doses are administered to breast-feeding women. INVEGA should not be used while breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paliperidone can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to INVEGA is known.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials were headache, tachycardia, akathisia, sinus tachycardia, extrapyramidal disorder, somnolence, dizziness, sedation, tremor, hypertonia, dystonia, orthostatic hypotension, and dry mouth.

The ADRs that appeared to be dose-related included weight increased, headache, salivary hypersecretion, vomiting, dyskinesia, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, and Parkinsonism.

The following are all ADRs that were reported in clinical trials and postmarketing. The following terms and frequencies are applied: *very common* ($\geq 1/10$), *common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), *uncommon* ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), *very rare* ($< 1/10,000$) and *not known* (cannot be estimated from the available clinical trial data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not Known
Immune system disorders			anaphylactic reaction, hypersensitivity	
Endocrine disorders				hyperprolactinaemia
Metabolism and nutrition disorders		weight increased	hyperglycaemia, increased appetite	
Psychiatric disorders		agitation	nightmare	
Nervous system disorders	headache	extrapyramidal disorder, parkinsonism, tremor, hypertonia, dystonia, akathisia, dizziness, sedation, somnolence,	grand mal convulsion, syncope, tardive dyskinesia, dyskinesia, dizziness postural	cerebrovascular accident, neuroleptic malignant syndrome
Eye disorders			oculogyration	
Cardiac disorders		tachycardia, sinus tachycardia, bundle branch block, atrioventricular block first degree, bradycardia	palpitations, electrocardiogram abnormal, sinus arrhythmia	electrocardiogram QT prolonged
Vascular disorders		orthostatic hypotension	ischaemia, hypotension,	
Gastrointestinal disorders		vomiting, abdominal pain upper, salivary hypersecretion, dry mouth,		small intestinal obstruction
Skin and subcutaneous tissue disorders			rash	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders			muscle rigidity	
Reproductive system and breast disorders			amenorrhoea, galactorrhoea, erectile dysfunction, gynaecomastia, breast discharge, menstruation irregular	priapism, retrograde ejaculation

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not Known
General disorders		asthenia, fatigue	oedema	

Elderly

In a study conducted in elderly subjects with schizophrenia, the safety profile was similar to that seen in non-elderly subjects. INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. In clinical trials with some other atypical antipsychotics, increased risks of death and cerebrovascular accidents have been reported (see section 4.4).

Events of Particular interest to the class

Extrapyramidal Symptoms (EPS). In clinical trials, there was no difference observed between placebo and the 3 and 6 mg doses of INVEGA. Dose dependence for EPS was seen with the two higher doses of INVEGA (9 and 12 mg). EPS included a pooled analysis of the following terms: dyskinesia, dystonia, hyperkinesia, Parkinsonism, and tremor.

Weight Gain. In clinical trials, the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA 3 mg and 6 mg compared with placebo, and a higher incidence of weight gain for INVEGA 9 mg and 12 mg compared with placebo.

Laboratory Tests: Serum Prolactin. In clinical trials, median increases in serum prolactin were observed with INVEGA in 67% of subjects. Adverse events that may suggest increase in prolactin levels (e.g., amenorrhoea, galactorrhoea, gynaecomastia) were reported overall in 2% of subjects. Maximum mean increases of serum prolactin concentrations were generally observed on Day 15 of treatment, but remained above baseline levels at study endpoint.

Class effects

QT prolongation, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular tachycardia), sudden unexplained death, cardiac arrest and Torsade de pointes may occur with antipsychotics. Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs- Frequency unknown

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The safety profile of risperidone may be pertinent.

4.9 Overdose

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in association with overdose. In the case of acute overdosage, the possibility of multiple medicinal product involvement should be considered.

Consideration should be given to the prolonged-release nature of the product when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. Gastric lavage (after intubation if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacologic group: other antipsychotics ATC code: N05AX13
INVEGA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Mechanism of Action

Paliperidone is a selective blocking agent of monoamine effects, whose pharmacological properties are different from that of traditional neuroleptics. Paliperidone binds strongly to serotonergic 5-HT₂- and dopaminergic D₂-receptors. Paliperidone also blocks α ₁-adrenergic receptors and blocks, to a lesser extent, H₁-histaminergic and α ₂-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers are qualitatively and quantitatively similar.

Paliperidone is not bound to cholinergic receptors. Even though paliperidone is a strong D₂-antagonist, which is believed to relieve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less catalepsy and decreases motor functions to a lesser extent than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Pharmacodynamic Effects

Clinical Efficacy

The efficacy of INVEGA was established in three multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. INVEGA doses, which varied across the three studies, ranged from 3 to 15 mg once daily. The primary efficacy endpoint was defined as a decrease in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores as shown in the following table. All tested doses of INVEGA separated from placebo on day 4 ($p < 0.05$). Predefined secondary endpoints included the Personal and Social Performance (PSP) scale and the Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. In all three studies, INVEGA was superior to placebo on PSP and CGI-S.

Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to End Point- LOCF for Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, and R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set

	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Mean baseline (SD)	94.1 (10.74)		94.3 (10.48)	93.2 (11.90)	94.6 (10.98)
Mean change (SD)	-4.1 (23.16)		-17.9 (22.23)	-17.2 (20.23)	-23.3 (20.12)
P-value (vs, Placebo)			<0.001	<0.001	<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-13.7 (2.63)	-13.5 (2.63)	-18.9 (2.60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Mean baseline (SD)	93.6 (11.71)		92.3 (11.96)		94.1 (11.42)
Mean change (SD)	-8.0 (21.48)		-15.7 (18.89)		-17.5 (19.83)
P-value (vs, Placebo)			0.006		<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-7.0 (2.36)		-8.5 (2.35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Mean baseline (SD)	93.9 (12.66)	91.6 (12.19)		93.9 (13.20)	
Mean change (SD)	-2.8 (20.89)	-15.0 (19.61)		-16.3 (21.81)	
P-value (vs, Placebo)		<0.001		<0.001	
Diff. of LS Means (SE)		-11.6 (2.35)		-12.9 (2.34)	

Note: Negative change in score indicates improvement. For all 3 studies, an active control (olanzapine at a dose of 10 mg) was included. LOCF = last observation carried forward. The 1-7 version of the PANSS was used. A 15 mg dose was also included in Study R076477-SCH-305, but results are not presented since this is above the maximum recommended daily dose of 12 mg.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, INVEGA was significantly more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode for 6 weeks and stabilized for an additional 8 weeks with INVEGA (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on INVEGA or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. The trial was stopped early for efficacy reasons by showing a significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA compared to placebo (p=0.0053).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration are dose proportional within the available dose range.

Absorption

Following a single dose, INVEGA exhibits a gradual ascending release rate, allowing the plasma concentrations of paliperidone to steadily rise to reach peak plasma concentration (C_{max}) approximately 24 hours after dosing. With once-daily dosing of INVEGA, steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing in most subjects.

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The release characteristics of INVEGA result in minimal peak-trough fluctuations as compared to those observed with immediate-release risperidone (fluctuation index 38% versus 125%).

The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA administration is 28% (90% CI of 23%-33%).

Administration of paliperidone prolonged-release tablets with a standard high-fat/high-caloric meal increases C_{max} and AUC of paliperidone by up to 50-60% compared with administration in the fasting state.

Distribution

Paliperidone is rapidly distributed. The apparent volume of distribution is 487 l. The plasma protein binding of paliperidone is 74%. It binds primarily to α 1-acid glycoprotein and albumin.

Biotransformation and elimination

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ^{14}C -paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised by the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the faeces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 6.5% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernable difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of INVEGA between extensive metabolisers and poor metabolisers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. The terminal elimination half-life of paliperidone is about 23 hours.

In vitro studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate and a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Hepatic Impairment

Paliperidone is not extensively metabolized in the liver. In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal Impairment

Elimination of paliperidone decreased with decreasing renal function. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% in mild (Creatinine Clearance [CrCl] = 50 to < 80 ml/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 ml/min), and 71% in severe (CrCl = < 30 ml/min) renal impairment. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24, 40, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function (CrCl $\geq$ 80 ml/min).

Elderly

Data from a pharmacokinetic study in elderly subjects ($\geq$ 65 years of age, n = 26) indicated that the apparent steady-state clearance of paliperidone following INVEGA administration was 20% lower compared to that of adult subjects (18-45 years of age, n = 28). However, there was no discernable effect of age in the population pharmacokinetic analysis involving schizophrenia subjects after correction of age-related decreases in CrCl.

Race

Population pharmacokinetics analysis revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration.

Gender

The apparent clearance of paliperidone following INVEGA administration is approximately 19% lower in women than men. This difference is largely explained by differences in lean body mass and creatinine clearance between men and women.

Smoking Status

Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. A population pharmacokinetic analysis showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is unlikely to be of clinical relevance, though.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. Paliperidone was not teratogenic in rat and rabbit. In rat reproduction studies using risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, a reduction was observed in the birth weight and survival of the offspring. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring. Paliperidone was not genotoxic in a battery of tests. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. These tumours can be related to prolonged dopamine D2 antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

For the 3 mg tablet:

Coated tablet core:

Polyethylene oxide 200K

Sodium chloride

Povidone (K29-32)

Stearic acid

Butyl hydroxytoluene (E321)

Ferric oxide (yellow) (E172)

Polyethylene oxide 7000K

Ferric oxide (red) (E172)

Hydroxyethyl cellulose

Polyethylene glycol 3350

Cellulose acetate

Colour overcoat:

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Lactose monohydrate

Triacetin

Carnauba wax

Printing ink:

Iron oxide (black) (E172)

Propylene glycol

Hypromellose

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Bottles: Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

Blisters: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Bottles:

White high-density polyethylene (HDPE) bottle with induction sealing and polypropylene child-resistant closure. Each bottle contains two 1 g desiccant silica gel (silicon dioxide) pouches (pouch is food approved polyethylene).

Pack sizes of 30 and 350 prolonged-release tablets.

Blisters:

- Polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- White polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- Oriented polyamide (OPA)-aluminium-polyvinyl chloride (PVC)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/395/001-005

EU/1/07/395/021-025

EU/1/07/395/041-044

EU/1/07/395/057-058

EU/1/07/395/065-067

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/06/2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 6 mg of paliperidone.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

Trilayer capsule-shaped beige tablets printed with “PAL 6”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia.

4.2 Posology and method of administration

Adults

INVEGA is for oral administration. The recommended dose of INVEGA is 6 mg once daily, administered in the morning. The administration of INVEGA should be standardised in relation to food intake (see section 5.2). The patient should be instructed to always take INVEGA in the fasting state or always take it together with breakfast and not to alternate between administration in the fasting state or in the fed state. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 5 days.

INVEGA must be swallowed whole with liquid, and must not be chewed, divided, or crushed. The active substance is contained within a non absorbable shell designed to release the active substance at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As INVEGA has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients.

Patients with renal impairment

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min), the recommended initial dose is 3 mg once daily. The dose may be increased to 6 mg once daily based on clinical response and tolerability.

For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 to < 50 ml/min), the recommended initial dose of INVEGA is 1.5 mg every day, which may be increased to 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA has not been studied in patients with creatinine clearance below 10 ml/min, use is not recommended in such patients.

Elderly

Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see Patients with Renal Impairment above). INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia with risk factors for stroke (see section 4.4).

Paediatric population

Safety and efficacy of INVEGA in patients < 18 years of age have not been studied. There is no experience in children.

Other special populations

No dose adjustment for INVEGA is recommended based on gender, race, or smoking status. (For pregnant women and breast-feeding mothers, see section 4.6)

Switching to other antipsychotic medicinal products

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from INVEGA to other antipsychotic medicinal products. Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, risperidone, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

QT interval

As with other antipsychotics, caution should be exercised when INVEGA is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicines thought to prolong the QT interval.

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotics, including paliperidone. Additional clinical signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, all antipsychotics, including INVEGA, should be discontinued.

Tardive dyskinesia

Medicines with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including INVEGA, should be considered.

Hyperglycemia

Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g., increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with INVEGA. As with other antipsychotics, appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-blocking activity. Based on pooled data from the three, placebo-controlled, 6-week, fixed-dose trials with INVEGA (3, 6, 9, and 12 mg), orthostatic hypotension was reported by 2.5% of subjects treated with INVEGA compared with 0.8% of subjects treated with placebo. INVEGA should be used with caution in patients with known

cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischaemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration and hypovolemia).

Seizures

INVEGA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Potential for gastrointestinal obstruction

Because the INVEGA tablet is non-deformable and does not appreciably change shape in the gastrointestinal tract, INVEGA should not ordinarily be administered to patients with preexisting severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of medicines in non-deformable controlled-release formulations. Due to the controlled-release design of the dosage form, INVEGA should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole.

Conditions with decreased gastro-intestinal transit time

Conditions leading to shorter gastrointestinal transit time, e.g., diseases associated with chronic severe diarrhoea, may result in a reduced absorption of paliperidone.

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment and, therefore, dosage adjustment may be required in some patients (see section 4.2 and 5.2). No data are available in patients with a creatinine clearance below 10 ml/min. Paliperidone should not be used in patients with creatinine clearance below 10 ml/min.

Hepatic impairment

No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Caution is recommended if paliperidone is used in such patients.

Elderly patients with dementia

INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. Hence, until data demonstrate otherwise the experience from risperidone is considered valid also for paliperidone.

Overall mortality

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

Cerebrovascular adverse reactions

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions have been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotic medicinal products, including INVEGA, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotics. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Priapism

Antipsychotic drugs (including risperidone) with α -adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. During post-marketing surveillance priapism has also been reported with paliperidone, which is the active metabolite of risperidone. Patients should be informed to seek urgent medical care in case that priapism has not been resolved within 3-4 hours.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicines. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

Venous Thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with INVEGA and preventive measures undertaken.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain medicines or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumour.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing INVEGA with medicines known to prolong the QT interval, e.g., class IA antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g., mefloquine).

Potential for INVEGA to affect other medicines

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with medicines that are metabolised by cytochrome P-450 isozymes.

Given the primary CNS effects of paliperidone (see section 4.8), INVEGA should be used with caution in combination with other centrally acting medicines e.g. anxiolytics, most antipsychotics, hypnotics, opiates, etc. or alcohol.

Paliperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see section 4.4), an additive effect may be observed when INVEGA is administered with other therapeutic agents that have this potential e.g. other antipsychotics, tricyclics.

Caution is advised if paliperidone is combined with other medicines known to lower the seizure threshold (i.e. phenothiazines or butyrophenones, tricyclics or SSRIs, tramadol, mefloquine, etc.).

Potential for other medicines to affect INVEGA

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, but there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Concomitant administration of INVEGA with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-glycoprotein (P-gp) substrate.

Co-administration of INVEGA once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of active substance excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. Larger decreases in plasma concentrations of paliperidone could occur with higher doses of carbamazepine. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and decreased if necessary. It takes 2-3 weeks for full induction to be achieved and upon discontinuation of the inducer the effect wears off over a similar time period. Other medicinal products or herbals which are inducers, e.g. rifampicin and St John's wort (*Hypericum perforatum*) may have similar effects on paliperidone.

Medicinal products affecting gastrointestinal transit time may affect the absorption of paliperidone, e.g. metoclopramide.

Concomitant use of INVEGA with risperidone

Concomitant use of INVEGA with oral risperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive paliperidone exposure.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Paliperidone was not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were observed (see section 5.3). The use of antipsychotics during the last trimester of pregnancy has resulted in long term but reversible neurological disturbances of extrapyramidal nature in the infant. INVEGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation during pregnancy is necessary, it should not be done abruptly.

Paliperidone is excreted in the breast milk to such an extent that effects on the breast-fed infant are likely if therapeutic doses are administered to breast-feeding women. INVEGA should not be used while breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paliperidone can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to INVEGA is known.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials were headache, tachycardia, akathisia, sinus tachycardia, extrapyramidal disorder, somnolence, dizziness, sedation, tremor, hypertonia, dystonia, orthostatic hypotension, and dry mouth.

The ADRs that appeared to be dose-related included weight increased, headache, salivary hypersecretion, vomiting, dyskinesia, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, and Parkinsonism.

The following are all ADRs that were reported in clinical trials and postmarketing. The following terms and frequencies are applied: *very common* ($\geq 1/10$), *common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), *uncommon* ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), *very rare* ($< 1/10,000$) and *not known* (cannot be estimated from the available clinical trial data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not Known
Immune system disorders			anaphylactic reaction, hypersensitivity	
Endocrine disorders				hyperprolactinaemia
Metabolism and nutrition disorders		weight increased	hyperglycaemia, increased appetite	
Psychiatric disorders		agitation	nightmare	
Nervous system disorders	headache	extrapyramidal disorder, parkinsonism, tremor, hypertonia, dystonia, akathisia, dizziness, sedation, somnolence,	grand mal convulsion, syncope, tardive dyskinesia, dyskinesia, dizziness postural	cerebrovascular accident, neuroleptic malignant syndrome
Eye disorders			oculogyration	
Cardiac disorders		tachycardia, sinus tachycardia, bundle branch block, atrioventricular block first degree, bradycardia	palpitations, electrocardiogram abnormal, sinus arrhythmia	electrocardiogram QT prolonged
Vascular disorders		orthostatic hypotension	ischaemia, hypotension,	
Gastrointestinal disorders		vomiting, abdominal pain upper, salivary hypersecretion, dry mouth,		small intestinal obstruction
Skin and subcutaneous tissue disorders			rash	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders			muscle rigidity	
Reproductive system and breast disorders			amenorrhoea, galactorrhoea, erectile dysfunction, gynaecomastia, breast discharge, menstruation irregular	priapism, retrograde ejaculation
General disorders		asthenia, fatigue	oedema	

Elderly

In a study conducted in elderly subjects with schizophrenia, the safety profile was similar to that seen in non-elderly subjects. INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. In clinical trials with some other atypical antipsychotics, increased risks of death and cerebrovascular accidents have been reported (see section 4.4).

Events of Particular interest to the class

Extrapyramidal Symptoms (EPS). In clinical trials, there was no difference observed between placebo and the 3 and 6 mg doses of INVEGA. Dose dependence for EPS was seen with the two higher doses of INVEGA (9 and 12 mg). EPS included a pooled analysis of the following terms: dyskinesia, dystonia, hyperkinesia, Parkinsonism, and tremor.

Weight Gain. In clinical trials, the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA 3 mg and 6 mg compared with placebo, and a higher incidence of weight gain for INVEGA 9 mg and 12 mg compared with placebo.

Laboratory Tests: Serum Prolactin. In clinical trials, median increases in serum prolactin were observed with INVEGA in 67% of subjects. Adverse events that may suggest increase in prolactin levels (e.g., amenorrhoea, galactorrhoea, gynaecomastia) were reported overall in 2% of subjects. Maximum mean increases of serum prolactin concentrations were generally observed on Day 15 of treatment, but remained above baseline levels at study endpoint.

Class effects

QT prolongation, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular tachycardia), sudden unexplained death, cardiac arrest and Torsade de pointes may occur with antipsychotics. Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs- Frequency unknown

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The safety profile of risperidone may be pertinent.

4.9 Overdose

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in association with overdose. In the case of acute overdosage, the possibility of multiple medicinal product involvement should be considered.

Consideration should be given to the prolonged-release nature of the product when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. Gastric lavage (after intubation if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacologic group: other antipsychotics ATC code: N05AX13

INVEGA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Mechanism of Action

Paliperidone is a selective blocking agent of monoamine effects, whose pharmacological properties are different from that of traditional neuroleptics. Paliperidone binds strongly to serotonergic 5-HT₂- and dopaminergic D₂-receptors. Paliperidone also blocks α ₁-adrenergic receptors and blocks, to a lesser extent, H₁-histaminergic and α ₂-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers are qualitatively and quantitatively similar.

Paliperidone is not bound to cholinergic receptors. Even though paliperidone is a strong D₂-antagonist, which is believed to relieve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less catalepsy and decreases motor functions to a lesser extent than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Pharmacodynamic Effects

Clinical Efficacy

The efficacy of INVEGA was established in three multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. INVEGA doses, which varied across the three studies, ranged from 3 to 15 mg once daily. The primary efficacy endpoint was defined as a decrease in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores as shown in the following table. All tested doses of INVEGA separated from placebo on day 4 ($p < 0.05$). Predefined secondary endpoints included the Personal and Social Performance (PSP) scale and the Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. In all three studies, INVEGA was superior to placebo on PSP and CGI-S.

Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to End Point- LOCF for Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, and R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set

	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Mean baseline (SD)	94.1 (10.74)		94.3 (10.48)	93.2 (11.90)	94.6 (10.98)
Mean change (SD)	-4.1 (23.16)		-17.9 (22.23)	-17.2 (20.23)	-23.3 (20.12)
P-value (vs, Placebo)			<0.001	<0.001	<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-13.7 (2.63)	-13.5 (2.63)	-18.9 (2.60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Mean baseline (SD)	93.6 (11.71)		92.3 (11.96)		94.1 (11.42)
Mean change (SD)	-8.0 (21.48)		-15.7 (18.89)		-17.5 (19.83)
P-value (vs, Placebo)			0.006		<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-7.0 (2.36)		-8.5 (2.35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Mean baseline (SD)	93.9 (12.66)	91.6 (12.19)		93.9 (13.20)	
Mean change (SD)	-2.8 (20.89)	-15.0 (19.61)		-16.3 (21.81)	
P-value (vs, Placebo)		<0.001		<0.001	
Diff. of LS Means (SE)		-11.6 (2.35)		-12.9 (2.34)	

Note: Negative change in score indicates improvement. For all 3 studies, an active control (olanzapine at a dose of 10 mg) was included. LOCF = last observation carried forward. The 1-7 version of the PANSS was used. A 15 mg dose was also included in Study R076477-SCH-305, but results are not presented since this is above the maximum recommended daily dose of 12 mg.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, INVEGA was significantly more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode for 6 weeks and stabilized for an additional 8 weeks with INVEGA (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on INVEGA or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. The trial was stopped early for efficacy reasons by showing a significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA compared to placebo ($p=0.0053$).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration are dose proportional within the available dose range.

Absorption

Following a single dose, INVEGA exhibits a gradual ascending release rate, allowing the plasma concentrations of paliperidone to steadily rise to reach peak plasma concentration (C_{max}) approximately 24 hours after dosing. With once-daily dosing of INVEGA, steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing in most subjects.

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The release characteristics of INVEGA result in minimal peak-trough fluctuations as compared to those observed with immediate-release risperidone (fluctuation index 38% versus 125%).

The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA administration is 28% (90% CI of 23%-33%).

Administration of paliperidone prolonged-release tablets with a standard high-fat/high-caloric meal increases C_{max} and AUC of paliperidone by up to 50-60% compared with administration in the fasting state.

Distribution

Paliperidone is rapidly distributed. The apparent volume of distribution is 487 l. The plasma protein binding of paliperidone is 74%. It binds primarily to α 1-acid glycoprotein and albumin.

Biotransformation and elimination

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ^{14}C -paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised by the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the faeces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 6.5% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernable difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of INVEGA between extensive metabolisers and poor metabolisers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. The terminal elimination half-life of paliperidone is about 23 hours.

In vitro studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate and a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Hepatic Impairment

Paliperidone is not extensively metabolized in the liver. In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal Impairment

Elimination of paliperidone decreased with decreasing renal function. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% in mild (Creatinine Clearance [CrCl] = 50 to < 80 ml/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 ml/min), and 71% in severe (CrCl = < 30 ml/min) renal impairment. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24, 40, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/min).

Elderly

Data from a pharmacokinetic study in elderly subjects (≥ 65 years of age, $n = 26$) indicated that the apparent steady-state clearance of paliperidone following INVEGA administration was 20% lower compared to that of adult subjects (18-45 years of age, $n = 28$). However, there was no discernable effect of age in the population pharmacokinetic analysis involving schizophrenia subjects after correction of age-related decreases in CrCl .

Race

Population pharmacokinetics analysis revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration.

Gender

The apparent clearance of paliperidone following INVEGA administration is approximately 19% lower in women than men. This difference is largely explained by differences in lean body mass and creatinine clearance between men and women.

Smoking Status

Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. A population pharmacokinetic analysis showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is unlikely to be of clinical relevance, though.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. Paliperidone was not teratogenic in rat and rabbit. In rat reproduction studies using risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, a reduction was observed in the birth weight and survival of the offspring. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring. Paliperidone was not genotoxic in a battery of tests. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. These tumours can be related to prolonged dopamine D2 antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

For the 6 mg tablet:

Coated tablet core:

Polyethylene oxide 200K

Sodium chloride

Povidone (K29-32)

Stearic acid

Butyl hydroxytoluene (E321)

Polyethylene oxide 7000K

Ferric oxide (red) (E172)

Hydroxyethyl cellulose

Polyethylene glycol 3350

Cellulose acetate

Colour overcoat:

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Polyethylene glycol 400

Ferric oxide (yellow) (E172)

Ferric oxide (red) (E172)

Carnauba wax

Printing ink:

Iron oxide (black) (E172)

Propylene glycol

Hypromellose

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Bottles: Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

Blisters: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Bottles:

White high-density polyethylene (HDPE) bottle with induction sealing and polypropylene child-resistant closure. Each bottle contains two 1 g dessicant silica gel (silicone dioxide) pouches (pouch is food approved polyethylene).

Pack sizes of 30 and 350 prolonged-release tablets.

Blisters:

- Polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- White polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- Oriented polyamide (OPA)-aluminium-polyvinyl chloride (PVC)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/395/6-10
EU/1/07/395/26-30
EU/1/07/395/45-48
EU/1/07/395/59-60
EU/1/07/395/68-70

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/06/2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 9 mg of paliperidone.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

Trilayer capsule-shaped pink tablets printed with “PAL 9”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia.

4.2 Posology and method of administration

Adults

INVEGA is for oral administration. The recommended dose of INVEGA is 6 mg once daily, administered in the morning. The administration of INVEGA should be standardised in relation to food intake (see section 5.2). The patient should be instructed to always take INVEGA in the fasting state or always take it together with breakfast and not to alternate between administration in the fasting state or in the fed state. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 5 days.

INVEGA must be swallowed whole with liquid, and must not be chewed, divided, or crushed. The active substance is contained within a non absorbable shell designed to release the active substance at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As INVEGA has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients.

Patients with renal impairment

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min), the recommended initial dose is 3 mg once daily. The dose may be increased to 6 mg once daily based on clinical response and tolerability.

For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 to < 50 ml/min), the recommended initial dose of INVEGA is 1.5 mg every day, which may be increased to 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA has not been studied in patients with creatinine clearance below 10 ml/min, use is not recommended in such patients.

Elderly

Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see Patients with Renal Impairment above). INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia with risk factors for stroke (see section 4.4).

Paediatric population

Safety and efficacy of INVEGA in patients < 18 years of age have not been studied. There is no experience in children.

Other special populations

No dose adjustment for INVEGA is recommended based on gender, race, or smoking status. (For pregnant women and breast-feeding mothers, see section 4.6)

Switching to other antipsychotic medicinal products

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from INVEGA to other antipsychotic medicinal products. Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, risperidone, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

QT interval

As with other antipsychotics, caution should be exercised when INVEGA is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicines thought to prolong the QT interval.

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotics, including paliperidone. Additional clinical signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, all antipsychotics, including INVEGA, should be discontinued.

Tardive dyskinesia

Medicines with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including INVEGA, should be considered.

Hyperglycemia

Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g., increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with INVEGA. As with other antipsychotics, appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-blocking activity. Based on pooled data from the three, placebo-controlled, 6-week, fixed-dose trials with INVEGA (3, 6, 9, and 12 mg), orthostatic hypotension was reported by 2.5% of subjects treated with INVEGA compared with 0.8% of subjects treated with placebo. INVEGA should be used with caution in patients with known

cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischaemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration and hypovolemia).

Seizures

INVEGA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Potential for gastrointestinal obstruction

Because the INVEGA tablet is non-deformable and does not appreciably change shape in the gastrointestinal tract, INVEGA should not ordinarily be administered to patients with preexisting severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of medicines in non-deformable controlled-release formulations. Due to the controlled-release design of the dosage form, INVEGA should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole.

Conditions with decreased gastro-intestinal transit time

Conditions leading to shorter gastrointestinal transit time, e.g., diseases associated with chronic severe diarrhoea, may result in a reduced absorption of paliperidone.

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment and, therefore, dosage adjustment may be required in some patients (see section 4.2 and 5.2). No data are available in patients with a creatinine clearance below 10 ml/min. Paliperidone should not be used in patients with creatinine clearance below 10 ml/min.

Hepatic impairment

No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Caution is recommended if paliperidone is used in such patients.

Elderly patients with dementia

INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. Hence, until data demonstrate otherwise the experience from risperidone is considered valid also for paliperidone.

Overall mortality

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

Cerebrovascular adverse reactions

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions have been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotic medicinal products, including INVEGA, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotics. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Priapism

Antipsychotic drugs (including risperidone) with α -adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. During post-marketing surveillance priapism has also been reported with paliperidone, which is the active metabolite of risperidone. Patients should be informed to seek urgent medical care in case that priapism has not been resolved within 3-4 hours.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicines. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

Venous Thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with INVEGA and preventive measures undertaken.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain medicines or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumour.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing INVEGA with medicines known to prolong the QT interval, e.g., class IA antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g., mefloquine).

Potential for INVEGA to affect other medicines

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with medicines that are metabolised by cytochrome P-450 isozymes.

Given the primary CNS effects of paliperidone (see section 4.8), INVEGA should be used with caution in combination with other centrally acting medicines e.g. anxiolytics, most antipsychotics, hypnotics, opiates, etc. or alcohol.

Paliperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see section 4.4), an additive effect may be observed when INVEGA is administered with other therapeutic agents that have this potential, e.g. other antipsychotics, tricyclics.

Caution is advised if paliperidone is combined with other medicines known to lower the seizure threshold (i.e. phenothiazines or butyrophenones, tricyclics or SSRIs, tramadol, mefloquine, etc.).

Potential for other medicines to affect INVEGA

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, but there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Concomitant administration of INVEGA with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-glycoprotein (P-gp) substrate.

Co-administration of INVEGA once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of active substance excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. Larger decreases in plasma concentrations of paliperidone could occur with higher doses of carbamazepine. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and decreased if necessary. It takes 2-3 weeks for full induction to be achieved and upon discontinuation of the inducer the effect wears off over a similar time period. Other medicinal products or herbals which are inducers, e.g. rifampicin and St John's wort (*Hypericum perforatum*) may have similar effects on paliperidone.

Medicinal products affecting gastrointestinal transit time may affect the absorption of paliperidone e.g. metoclopramide.

Concomitant use of INVEGA with risperidone

Concomitant use of INVEGA with oral risperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive paliperidone exposure.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Paliperidone was not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were observed (see section 5.3). The use of antipsychotics during the last trimester of pregnancy has resulted in long term but reversible neurological disturbances of extrapyramidal nature in the infant. INVEGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation during pregnancy is necessary, it should not be done abruptly.

Paliperidone is excreted in the breast milk to such an extent that effects on the breast-fed infant are likely if therapeutic doses are administered to breast-feeding women. INVEGA should not be used while breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paliperidone can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to INVEGA is known.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials were headache, tachycardia, akathisia, sinus tachycardia, extrapyramidal disorder, somnolence, dizziness, sedation, tremor, hypertonia, dystonia, orthostatic hypotension, and dry mouth.

The ADRs that appeared to be dose-related included weight increased, headache, salivary hypersecretion, vomiting, dyskinesia, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, and Parkinsonism.

The following are all ADRs that were reported in clinical trials and postmarketing. The following terms and frequencies are applied: *very common* ($\geq 1/10$), *common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), *uncommon* ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), *very rare* ($< 1/10,000$) and *not known* (cannot be estimated from the available clinical trial data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not Known
Immune system disorders			anaphylactic reaction, hypersensitivity	
Endocrine disorders				hyperprolactinaemia
Metabolism and nutrition disorders		weight increased	hyperglycaemia, increased appetite	
Psychiatric disorders		agitation	nightmare	
Nervous system disorders	headache	extrapyramidal disorder, parkinsonism, tremor, hypertonia, dystonia, akathisia, dizziness, sedation, somnolence,	grand mal convulsion, syncope, tardive dyskinesia, dyskinesia, dizziness postural	cerebrovascular accident, neuroleptic malignant syndrome
Eye disorders			oculogyration	
Cardiac disorders		tachycardia, sinus tachycardia, bundle branch block, atrioventricular block first degree, bradycardia	palpitations, electrocardiogram abnormal, sinus arrhythmia	electrocardiogram QT prolonged
Vascular disorders		orthostatic hypotension	ischaemia, hypotension,	
Gastrointestinal disorders		vomiting, abdominal pain upper, salivary hypersecretion, dry mouth,		small intestinal obstruction
Skin and subcutaneous tissue disorders			rash	
Musculoskeletal , connective tissue and bone disorders			muscle rigidity	
Reproductive system and breast disorders			amenorrhoea, galactorrhoea, erectile dysfunction, gynaecomastia, breast discharge, menstruation irregular	priapism, retrograde ejaculation
General disorders		asthenia, fatigue	oedema	

Elderly

In a study conducted in elderly subjects with schizophrenia, the safety profile was similar to that seen in non-elderly subjects. INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. In clinical trials with some other atypical antipsychotics, increased risks of death and cerebrovascular accidents have been reported (see section 4.4).

Events of Particular interest to the class

Extrapyramidal Symptoms (EPS). In clinical trials, there was no difference observed between placebo and the 3 and 6 mg doses of INVEGA. Dose dependence for EPS was seen with the two higher doses of INVEGA (9 and 12 mg). EPS included a pooled analysis of the following terms: dyskinesia, dystonia, hyperkinesia, Parkinsonism, and tremor.

Weight Gain. In clinical trials, the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA 3 mg and 6 mg compared with placebo, and a higher incidence of weight gain for INVEGA 9 mg and 12 mg compared with placebo.

Laboratory Tests: Serum Prolactin. In clinical trials, median increases in serum prolactin were observed with INVEGA in 67% of subjects. Adverse events that may suggest increase in prolactin levels (e.g., amenorrhoea, galactorrhoea, gynaecomastia) were reported overall in 2% of subjects. Maximum mean increases of serum prolactin concentrations were generally observed on Day 15 of treatment, but remained above baseline levels at study endpoint.

Class effects

QT prolongation, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular tachycardia), sudden unexplained death, cardiac arrest and Torsade de pointes may occur with antipsychotics. Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs- Frequency unknown

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The safety profile of risperidone may be pertinent.

4.9 Overdose

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in association with overdose. In the case of acute overdosage, the possibility of multiple medicinal product involvement should be considered.

Consideration should be given to the prolonged-release nature of the product when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. Gastric lavage (after intubation if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacologic group: other antipsychotics ATC code: N05AX13

INVEGA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Mechanism of Action

Paliperidone is a selective blocking agent of monoamine effects, whose pharmacological properties are different from that of traditional neuroleptics. Paliperidone binds strongly to serotonergic 5-HT₂- and dopaminergic D₂-receptors. Paliperidone also blocks α 1-adrenergic receptors and blocks, to a lesser extent, H₁-histaminergic and α 2-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers are qualitatively and quantitatively similar.

Paliperidone is not bound to cholinergic receptors. Even though paliperidone is a strong D₂-antagonist, which is believed to relieve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less catalepsy and decreases motor functions to a lesser extent than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Pharmacodynamic Effects

Clinical Efficacy

The efficacy of INVEGA was established in three multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. INVEGA doses, which varied across the three studies, ranged from 3 to 15 mg once daily. The primary efficacy endpoint was defined as a decrease in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores as shown in the following table. All tested doses of INVEGA separated from placebo on day 4 ($p < 0.05$). Predefined secondary endpoints included the Personal and Social Performance (PSP) scale and the Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. In all three studies, INVEGA was superior to placebo on PSP and CGI-S.

Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to End Point- LOCF for Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, and R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set

	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Mean baseline (SD)	94.1 (10.74)		94.3 (10.48)	93.2 (11.90)	94.6 (10.98)
Mean change (SD)	-4.1 (23.16)		-17.9 (22.23)	-17.2 (20.23)	-23.3 (20.12)
P-value (vs, Placebo)			<0.001	<0.001	<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-13.7 (2.63)	-13.5 (2.63)	-18.9 (2.60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Mean baseline (SD)	93.6 (11.71)		92.3 (11.96)		94.1 (11.42)
Mean change (SD)	-8.0 (21.48)		-15.7 (18.89)		-17.5 (19.83)
P-value (vs, Placebo)			0.006		<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-7.0 (2.36)		-8.5 (2.35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Mean baseline (SD)	93.9 (12.66)	91.6 (12.19)		93.9 (13.20)	
Mean change (SD)	-2.8 (20.89)	-15.0 (19.61)		-16.3 (21.81)	
P-value (vs, Placebo)		<0.001		<0.001	
Diff. of LS Means (SE)		-11.6 (2.35)		-12.9 (2.34)	

Note: Negative change in score indicates improvement. For all 3 studies, an active control (olanzapine at a dose of 10 mg) was included. LOCF = last observation carried forward. The 1-7 version of the PANSS was used. A 15 mg dose was also included in Study R076477-SCH-305, but results are not presented since this is above the maximum recommended daily dose of 12 mg.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, INVEGA was significantly more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode for 6 weeks and stabilized for an additional 8 weeks with INVEGA (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on INVEGA or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. The trial was stopped early for efficacy reasons by showing a significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA compared to placebo ($p=0.0053$).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration are dose proportional within the available dose range.

Absorption

Following a single dose, INVEGA exhibits a gradual ascending release rate, allowing the plasma concentrations of paliperidone to steadily rise to reach peak plasma concentration (C_{max}) approximately 24 hours after dosing. With once-daily dosing of INVEGA, steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing in most subjects.

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The release characteristics of INVEGA result in minimal peak-trough fluctuations as compared to those observed with immediate-release risperidone (fluctuation index 38% versus 125%).

The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA administration is 28% (90% CI of 23%-33%).

Administration of paliperidone prolonged-release tablets with a standard high-fat/high-caloric meal increases C_{max} and AUC of paliperidone by up to 50-60% compared with administration in the fasting state.

Distribution

Paliperidone is rapidly distributed. The apparent volume of distribution is 487 l. The plasma protein binding of paliperidone is 74%. It binds primarily to α_1 -acid glycoprotein and albumin.

Biotransformation and elimination

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ^{14}C -paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised by the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the faeces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 6.5% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernable difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of INVEGA between extensive metabolisers and poor metabolisers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. The terminal elimination half-life of paliperidone is about 23 hours.

In vitro studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate and a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Hepatic Impairment

Paliperidone is not extensively metabolized in the liver. In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal Impairment

Elimination of paliperidone decreased with decreasing renal function. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% in mild (Creatinine Clearance [CrCl] = 50 to < 80 ml/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 ml/min), and 71% in severe (CrCl = < 30 ml/min) renal impairment. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24, 40, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function (CrCl $\geq$ 80 ml/min).

Elderly

Data from a pharmacokinetic study in elderly subjects ($\geq$ 65 years of age, n = 26) indicated that the apparent steady-state clearance of paliperidone following INVEGA administration was 20% lower compared to that of adult subjects (18-45 years of age, n = 28). However, there was no discernable effect of age in the population pharmacokinetic analysis involving schizophrenia subjects after correction of age-related decreases in CrCl.

Race

Population pharmacokinetics analysis revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration.

Gender

The apparent clearance of paliperidone following INVEGA administration is approximately 19% lower in women than men. This difference is largely explained by differences in lean body mass and creatinine clearance between men and women.

Smoking Status

Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. A population pharmacokinetic analysis showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is unlikely to be of clinical relevance, though.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. Paliperidone was not teratogenic in rat and rabbit. In rat reproduction studies using risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, a reduction was observed in the birth weight and survival of the offspring. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring. Paliperidone was not genotoxic in a battery of tests. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. These tumours can be related to prolonged dopamine D2 antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

For the 9 mg tablet:

Coated tablet core:

Polyethylene oxide 200K

Sodium chloride

Povidone (K29-32)

Stearic acid

Butyl hydroxytoluene (E321)

Polyethylene oxide 7000K
Ferric oxide (red) (E172)
Iron oxide (black) (E172)
Hydroxyethyl cellulose
Polyethylene glycol 3350
Cellulose acetate

Colour overcoat:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol 400
Ferric oxide (red) (E172)
Carnauba wax

Printing ink:

Iron oxide (black) (E172)
Propylene glycol
Hypromellose

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Bottles: Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.
Blisters: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Bottles:

White high-density polyethylene (HDPE) bottle with induction sealing and polypropylene child-resistant closure. Each bottle contains two 1 g desiccant silica gel (silicon dioxide) pouches (pouch is food approved polyethylene).

Pack sizes of 30 and 350 prolonged-release tablets.

Blisters:

- Polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- White polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- Oriented polyamide (OPA)-aluminium-polyvinyl chloride (PVC)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/395/011-015
EU/1/07/395/031-035
EU/1/07/395/049-052
EU/1/07/395/061-062
EU/1/07/395/071-073

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/06/2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 12 mg of paliperidone.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

Trilayer capsule-shaped yellow tablets printed with “PAL 12”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia.

4.2 Posology and method of administration

Adults

INVEGA is for oral administration. The recommended dose of INVEGA is 6 mg once daily, administered in the morning. The administration of INVEGA should be standardised in relation to food intake (see section 5.2). The patient should be instructed to always take INVEGA in the fasting state or always take it together with breakfast and not to alternate between administration in the fasting state or in the fed state. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 5 days.

INVEGA must be swallowed whole with liquid, and must not be chewed, divided, or crushed. The active substance is contained within a non absorbable shell designed to release the active substance at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As INVEGA has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients.

Patients with renal impairment

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min), the recommended initial dose is 3 mg once daily. The dose may be increased to 6 mg once daily based on clinical response and tolerability.

For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≥ 10 to < 50 ml/min), the recommended initial dose of INVEGA is 1.5 mg every day, which may be increased to 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA has not been studied in patients with creatinine clearance below 10 ml/min, use is not recommended in such patients.

Elderly

Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see Patients with Renal Impairment above). INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia with risk factors for stroke (see section 4.4).

Paediatric population

Safety and efficacy of INVEGA in patients < 18 years of age have not been studied. There is no experience in children.

Other special populations

No dose adjustment for INVEGA is recommended based on gender, race, or smoking status. (For pregnant women and breast-feeding mothers, see section 4.6)

Switching to other antipsychotic medicinal products

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from INVEGA to other antipsychotic medicinal products. Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, risperidone, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and special precautions for use

QT interval

As with other antipsychotics, caution should be exercised when INVEGA is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicines thought to prolong the QT interval.

Neuroleptic malignant syndrome

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotics, including paliperidone. Additional clinical signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, all antipsychotics, including INVEGA, should be discontinued.

Tardive dyskinesia

Medicines with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including INVEGA, should be considered.

Hyperglycemia

Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g., increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with INVEGA. As with other antipsychotics, appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-blocking activity. Based on pooled data from the three, placebo-controlled, 6-week, fixed-dose trials with INVEGA (3, 6, 9, and 12 mg), orthostatic hypotension was reported by 2.5% of subjects treated with INVEGA compared with 0.8% of subjects treated with placebo. INVEGA should be used with caution in patients with known

cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischaemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration and hypovolemia).

Seizures

INVEGA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Potential for gastrointestinal obstruction

Because the INVEGA tablet is non-deformable and does not appreciably change shape in the gastrointestinal tract, INVEGA should not ordinarily be administered to patients with preexisting severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of medicines in non-deformable controlled-release formulations. Due to the controlled-release design of the dosage form, INVEGA should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole.

Conditions with decreased gastro-intestinal transit time

Conditions leading to shorter gastrointestinal transit time, e.g., diseases associated with chronic severe diarrhoea, may result in a reduced absorption of paliperidone.

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment and, therefore, dosage adjustment may be required in some patients (see section 4.2 and 5.2). No data are available in patients with a creatinine clearance below 10 ml/min. Paliperidone should not be used in patients with creatinine clearance below 10 ml/min.

Hepatic impairment

No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Caution is recommended if paliperidone is used in such patients.

Elderly patients with dementia

INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. Hence, until data demonstrate otherwise the experience from risperidone is considered valid also for paliperidone.

Overall mortality

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

Cerebrovascular adverse reactions

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions have been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. INVEGA should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotic medicinal products, including INVEGA, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as having an increased sensitivity to antipsychotics. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

Priapism

Antipsychotic drugs (including risperidone) with α -adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. During post-marketing surveillance priapism has also been reported with paliperidone, which is the active metabolite of risperidone. Patients should be informed to seek urgent medical care in case that priapism has not been resolved within 3-4 hours.

Body temperature regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic medicines. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

Venous Thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with INVEGA and preventive measures undertaken.

Antiemetic effect

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain medicines or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumour.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing INVEGA with medicines known to prolong the QT interval, e.g., class IA antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g., mefloquine).

Potential for INVEGA to affect other medicines

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with medicines that are metabolised by cytochrome P-450 isozymes.

Given the primary CNS effects of paliperidone (see section 4.8), INVEGA should be used with caution in combination with other centrally acting medicines e.g. anxiolytics, most antipsychotics, hypnotics, opiates, etc. or alcohol.

Paliperidone may antagonise the effect of levodopa and other dopamine agonists. If this combination is deemed necessary, particularly in end-stage Parkinson's disease, the lowest effective dose of each treatment should be prescribed.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see section 4.4), an additive effect may be observed when INVEGA is administered with other therapeutic agents that have this potential e.g. other antipsychotics, tricyclics.

Caution is advised if paliperidone is combined with other medicines known to lower the seizure threshold (i.e. phenothiazines or butyrophenones, tricyclics or SSRIs, tramadol, mefloquine, etc.).

Potential for other medicines to affect INVEGA

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, but there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Concomitant administration of INVEGA with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-glycoprotein (P-gp) substrate.

Co-administration of INVEGA once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state C_{max} and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of active substance excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. Larger decreases in plasma concentrations of paliperidone could occur with higher doses of carbamazepine. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and decreased if necessary. It takes 2-3 weeks for full induction to be achieved and upon discontinuation of the inducer the effect wears off over a similar time period. Other medicinal products or herbals which are inducers, e.g. rifampicin and St John's wort (*Hypericum perforatum*) may have similar effects on paliperidone.

Medicinal products affecting gastrointestinal transit time may affect the absorption of paliperidone, e.g. metoclopramide.

Concomitant use of INVEGA with risperidone

Concomitant use of INVEGA with oral risperidone is not recommended as paliperidone is the active metabolite of risperidone and the combination of the two may lead to additive paliperidone exposure.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Paliperidone was not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were observed (see section 5.3). The use of antipsychotics during the last trimester of pregnancy has resulted in long term but reversible neurological disturbances of extrapyramidal nature in the infant. INVEGA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation during pregnancy is necessary, it should not be done abruptly.

Paliperidone is excreted in the breast milk to such an extent that effects on the breast-fed infant are likely if therapeutic doses are administered to breast-feeding women. INVEGA should not be used while breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paliperidone can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to INVEGA is known.

4.8 Undesirable effects

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials were headache, tachycardia, akathisia, sinus tachycardia, extrapyramidal disorder, somnolence, dizziness, sedation, tremor, hypertonia, dystonia, orthostatic hypotension, and dry mouth.

The ADRs that appeared to be dose-related included weight increased, headache, salivary hypersecretion, vomiting, dyskinesia, akathisia, dystonia, extrapyramidal disorder, hypertonia, and Parkinsonism.

The following are all ADRs that were reported in clinical trials and postmarketing. The following terms and frequencies are applied: *very common* ($\geq 1/10$), *common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), *uncommon* ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), *very rare* ($< 1/10,000$) and *not known* (cannot be estimated from the available clinical trial data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Not Known
Immune system disorders			anaphylactic reaction, hypersensitivity	
Endocrine disorders				hyperprolactinaemia
Metabolism and nutrition disorders		weight increased	hyperglycaemia, increased appetite	
Psychiatric disorders		agitation	nightmare	
Nervous system disorders	headache	extrapyramidal disorder, parkinsonism, tremor, hypertonia, dystonia, akathisia, dizziness, sedation, somnolence,	grand mal convulsion, syncope, tardive dyskinesia, dyskinesia, dizziness postural	cerebrovascular accident, neuroleptic malignant syndrome
Eye disorders			oculogyration	
Cardiac disorders		tachycardia, sinus tachycardia, bundle branch block, atrioventricular block first degree, bradycardia	palpitations, electrocardiogram abnormal, sinus arrhythmia	electrocardiogram QT prolonged
Vascular disorders		orthostatic hypotension	ischaemia, hypotension,	
Gastrointestinal disorders		vomiting, abdominal pain upper, salivary hypersecretion, dry mouth,		small intestinal obstruction
Skin and subcutaneous tissue disorders			rash	
Musculoskeletal , connective tissue and bone disorders			muscle rigidity	
Reproductive system and breast disorders			amenorrhoea, galactorrhoea, erectile dysfunction, gynaecomastia, breast discharge, menstruation irregular	priapism, retrograde ejaculation
General disorders		asthenia, fatigue	oedema	

Elderly

In a study conducted in elderly subjects with schizophrenia, the safety profile was similar to that seen in non-elderly subjects. INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. In clinical trials with some other atypical antipsychotics, increased risks of death and cerebrovascular accidents have been reported (see section 4.4).

Events of Particular interest to the class

Extrapyramidal Symptoms (EPS). In clinical trials, there was no difference observed between placebo and the 3 and 6 mg doses of INVEGA. Dose dependence for EPS was seen with the two higher doses of INVEGA (9 and 12 mg). EPS included a pooled analysis of the following terms: dyskinesia, dystonia, hyperkinesia, Parkinsonism, and tremor.

Weight Gain. In clinical trials, the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA 3 mg and 6 mg compared with placebo, and a higher incidence of weight gain for INVEGA 9 mg and 12 mg compared with placebo.

Laboratory Tests: Serum Prolactin. In clinical trials, median increases in serum prolactin were observed with INVEGA in 67% of subjects. Adverse events that may suggest increase in prolactin levels (e.g., amenorrhoea, galactorrhoea, gynaecomastia) were reported overall in 2% of subjects. Maximum mean increases of serum prolactin concentrations were generally observed on Day 15 of treatment, but remained above baseline levels at study endpoint.

Class effects

QT prolongation, ventricular arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular tachycardia), sudden unexplained death, cardiac arrest and Torsade de pointes may occur with antipsychotics. Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs- Frequency unknown

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The safety profile of risperidone may be pertinent.

4.9 Overdose

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in association with overdose. In the case of acute overdosage, the possibility of multiple medicinal product involvement should be considered.

Consideration should be given to the prolonged-release nature of the product when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. Gastric lavage (after intubation if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacologic group: other antipsychotics ATC code: N05AX13

INVEGA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Mechanism of Action

Paliperidone is a selective blocking agent of monoamine effects, whose pharmacological properties are different from that of traditional neuroleptics. Paliperidone binds strongly to serotonergic 5-HT₂- and dopaminergic D₂-receptors. Paliperidone also blocks α ₁-adrenergic receptors and, blocks, to a lesser extent, H₁-histaminergic and α ₂-adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers are qualitatively and quantitatively similar.

Paliperidone is not bound to cholinergic receptors. Even though paliperidone is a strong D₂-antagonist, which is believed to relieve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less catalepsy and decreases motor functions to a lesser extent than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Pharmacodynamic Effects

Clinical Efficacy

The efficacy of INVEGA was established in three multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. INVEGA doses, which varied across the three studies, ranged from 3 to 15 mg once daily. The primary efficacy endpoint was defined as a decrease in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores as shown in the following table. All tested doses of INVEGA separated from placebo on day 4 ($p < 0.05$). Predefined secondary endpoints included the Personal and Social Performance (PSP) scale and the Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. In all three studies, INVEGA was superior to placebo on PSP and CGI-S.

Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to End Point- LOCF for Studies R076477-SCH-303, R076477-SCH-304, and R076477-SCH-305: Intent-to-Treat Analysis Set

	Placebo	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
R076477-SCH-303	(N=126)		(N=123)	(N=122)	(N=129)
Mean baseline (SD)	94.1 (10.74)		94.3 (10.48)	93.2 (11.90)	94.6 (10.98)
Mean change (SD)	-4.1 (23.16)		-17.9 (22.23)	-17.2 (20.23)	-23.3 (20.12)
P-value (vs, Placebo)			<0.001	<0.001	<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-13.7 (2.63)	-13.5 (2.63)	-18.9 (2.60)
R076477-SCH-304	(N=105)		(N=111)		(N=111)
Mean baseline (SD)	93.6 (11.71)		92.3 (11.96)		94.1 (11.42)
Mean change (SD)	-8.0 (21.48)		-15.7 (18.89)		-17.5 (19.83)
P-value (vs, Placebo)			0.006		<0.001
Diff. of LS Means (SE)			-7.0 (2.36)		-8.5 (2.35)
R076477-SCH-305	(N=120)	(N=123)		(N=123)	
Mean baseline (SD)	93.9 (12.66)	91.6 (12.19)		93.9 (13.20)	
Mean change (SD)	-2.8 (20.89)	-15.0 (19.61)		-16.3 (21.81)	
P-value (vs, Placebo)		<0.001		<0.001	
Diff. of LS Means (SE)		-11.6 (2.35)		-12.9 (2.34)	

Note: Negative change in score indicates improvement. For all 3 studies, an active control (olanzapine at a dose of 10 mg) was included. LOCF = last observation carried forward. The 1-7 version of the PANSS was used. A 15 mg dose was also included in Study R076477-SCH-305, but results are not presented since this is above the maximum recommended daily dose of 12 mg.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, INVEGA was significantly more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After

having been treated for an acute episode for 6 weeks and stabilized for an additional 8 weeks with INVEGA (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on INVEGA or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. The trial was stopped early for efficacy reasons by showing a significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA compared to placebo ($p=0.0053$).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration are dose proportional within the available dose range.

Absorption

Following a single dose, INVEGA exhibits a gradual ascending release rate, allowing the plasma concentrations of paliperidone to steadily rise to reach peak plasma concentration (C_{max}) approximately 24 hours after dosing. With once-daily dosing of INVEGA, steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing in most subjects.

Paliperidone is the active metabolite of risperidone. The release characteristics of INVEGA result in minimal peak-trough fluctuations as compared to those observed with immediate-release risperidone (fluctuation index 38% versus 125%).

The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA administration is 28% (90% CI of 23%-33%).

Administration of paliperidone prolonged-release tablets with a standard high-fat/high-caloric meal increases C_{max} and AUC of paliperidone by up to 50-60% compared with administration in the fasting state.

Distribution

Paliperidone is rapidly distributed. The apparent volume of distribution is 487 l. The plasma protein binding of paliperidone is 74%. It binds primarily to α_1 -acid glycoprotein and albumin.

Biotransformation and elimination

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ^{14}C -paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised by the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the faeces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 6.5% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Population pharmacokinetics analyses indicated no discernable difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of INVEGA between extensive metabolisers and poor metabolisers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. The terminal elimination half-life of paliperidone is about 23 hours.

In Vitro studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate and a weak inhibitor of P-gp at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Hepatic Impairment

Paliperidone is not extensively metabolized in the liver. In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal Impairment

Elimination of paliperidone decreased with decreasing renal function. Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% in mild (Creatinine Clearance [CrCl] = 50 to < 80 ml/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 ml/min), and 71% in severe (CrCl = < 30 ml/min) renal impairment. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24, 40, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function (CrCl $\geq$ 80 ml/min).

Elderly

Data from a pharmacokinetic study in elderly subjects ($\geq$ 65 years of age, n = 26) indicated that the apparent steady-state clearance of paliperidone following INVEGA administration was 20% lower compared to that of adult subjects (18-45 years of age, n = 28). However, there was no discernable effect of age in the population pharmacokinetic analysis involving schizophrenia subjects after correction of age-related decreases in CrCl.

Race

Population pharmacokinetics analysis revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration.

Gender

The apparent clearance of paliperidone following INVEGA administration is approximately 19% lower in women than men. This difference is largely explained by differences in lean body mass and creatinine clearance between men and women.

Smoking Status

Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of paliperidone. A population pharmacokinetic analysis showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is unlikely to be of clinical relevance, though.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. Paliperidone was not teratogenic in rat and rabbit. In rat reproduction studies using risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, a reduction was observed in the birth weight and survival of the offspring. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring. Paliperidone was not genotoxic in a battery of tests. In oral carcinogenicity studies of risperidone in rats and mice, increases in pituitary gland adenomas (mouse), endocrine pancreas adenomas (rat), and mammary gland adenomas (both species) were seen. These tumours can be related to prolonged dopamine D2 antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumour findings in rodents in terms of human risk is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

For the 12 mg tablet:

Coated tablet core:

Polyethylene oxide 200K

Sodium chloride

Povidone (K29-32)

Stearic acid

Butyl hydroxytoluene (E321)

Polyethylene oxide 7000K

Ferric oxide (red) (E172)
Ferric oxide (yellow) (E172)
Hydroxyethyl cellulose
Polyethylene glycol 3350
Cellulose acetate

Colour overcoat:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol 400
Ferric oxide (yellow) (E172)
Carnauba wax

Printing ink:

Iron oxide (black) (E172)
Propylene glycol
Hypromellose

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Bottles: Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.
Blisters: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Bottles:

White high-density polyethylene (HDPE) bottle with induction sealing and polypropylene child-resistant closure. Each bottle contains two 1 g desiccant silica gel (silicon dioxide) pouches (pouch is food approved polyethylene).

Pack sizes of 30 and 350 prolonged-release tablets.

Blisters:

- Polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- White polyvinyl chloride (PVC) laminated with polychloro-trifluoroethylene (PCTFE)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 30, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Or

- Oriented polyamide (OPA)-aluminium-polyvinyl chloride (PVC)/aluminium push-through layer.

Pack sizes of 14, 28, 49, 56, and 98 prolonged-release tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/395/16-20
EU/1/07/395/36-40
EU/1/07/395/53-56
EU/1/07/395/63-64
EU/1/07/395/74-76

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/06/2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. THE MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Italy

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription.

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, as described in version v.003/20071203 presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation Application, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version EDMS-PSDB-8698479: 4.0 dated 30 January 2009 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR PVC-PCTFE/ALUMINIUM BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 1.5 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
30 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/077 - CLEAR
28 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/078 - CLEAR
30 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/079 - CLEAR
49 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/080 - CLEAR
56 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/081 - CLEAR
98 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/082 – CLEAR

14 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/083 - WHITE
28 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/084 - WHITE
30 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/085 - WHITE
49 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/086 - WHITE
56 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/087 - WHITE
98 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/088 - WHITE

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 1.5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 & 10 TABLET PVC-PTFE/ALU BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON FOR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 1.5 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/089
28 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/090
49 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/091
56 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/092
98 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/093

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

INVEGA 1.5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 TABLET OPA-ALU-PVC/ALU BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**BOTTLE CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 1.5 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/094
350 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/095

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

INVEGA 1.5 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 1.5 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT**

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/094
350 prolonged-release tablets- EU/1/07/395/095

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR PVC-PCTFE/ALUMINIUM BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 3 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

Lactose monohydrate.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
30 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/065 - CLEAR
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/001 - CLEAR
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/002 - CLEAR
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/003 - CLEAR
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/004 - CLEAR
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/005 - CLEAR

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/066 - WHITE
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/021 - WHITE
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/022 - WHITE
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/023 - WHITE
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/024 - WHITE
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/025 - WHITE

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 3 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 & 10 TABLET PVC-PTFE/ALU BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 3 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

Lactose monohydrate.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/067
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/041
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/042
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/043
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/044

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 3 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 TABLET OPA-ALU-PVC/ALU BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**BOTTLE CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 3 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

Lactose monohydrate.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/057
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/058

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

INVEGA 3 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 3 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

Lactose monohydrate.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/057
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/058

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR PVC-PCTFE/ALUMINIUM BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 6 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged release tablets
28 prolonged-release tablets
30 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/068 - CLEAR
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/006 - CLEAR
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/007 - CLEAR
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/008 - CLEAR
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/009 - CLEAR
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/010 - CLEAR

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/069 - WHITE
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/026 - WHITE
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/027 - WHITE
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/028 - WHITE
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/029 - WHITE
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/030 - WHITE

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 6 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 & 10 TABLET PVC-PCTFE/ALU BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 6 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/070
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/045
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/046
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/047
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/048

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 6 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 TABLET OPA-ALU-PVC/ALU BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**BOTTLE CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 6 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/059
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/060

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

INVEGA 6 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 6 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/059
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/060

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR PVC-PCTFE/ALUMINIUM BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 9 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
30 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/071 - CLEAR
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/011 - CLEAR
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/012 - CLEAR
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/013 - CLEAR
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/014 - CLEAR
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/015 - CLEAR

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/072 - WHITE
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/031 - WHITE
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/032 - WHITE
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/033 - WHITE
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/034 - WHITE
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/035 - WHITE

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 9 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 & 10 TABLET PVC-PCTFE/ALU BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 9 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged-release tablets
28 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/073
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/049
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/050
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/051
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/052

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 9 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 TABLET OPA-ALU-PVC/ALU BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets

paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOTTLE CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 9 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/061
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/062

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 9 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 9 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 9 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT**

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/061
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/062

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR PVC-PCTFE/ALUMINIUM BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 12 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged release tablets
28 prolonged-release tablets
30 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/074 - CLEAR
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/016 - CLEAR
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/017 - CLEAR
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/018 - CLEAR
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/019 - CLEAR
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/020 - CLEAR

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/075 - WHITE
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/036 - WHITE
30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/037 - WHITE
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/038 - WHITE
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/039 - WHITE
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/040 - WHITE

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 12 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 & 10 TABLET PVC-PCTFE/ALU BLISTER (for white and clear blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR OPA-ALUMINIUM-PVC/ALUMINIUM BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 12 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 prolonged release tablets
28 prolonged-release tablets
49 prolonged-release tablets
56 prolonged-release tablets
98 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

14 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/076
28 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/053
49 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/054
56 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/055
98 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/056

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 12 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

7 TABLET OPA-ALU-PVC/ALU BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP MM/YYYY

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOTTLE CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 12 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

30 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/063
350 prolonged-release tablets - EU/1/07/395/064

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

INVEGA 12 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

INVEGA 12 mg prolonged-release tablets
paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each prolonged-release tablet contains 12 mg paliperidone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENT**

30 prolonged-release tablets
350 prolonged-release tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Swallow whole, do not chew, divide or crush
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP {MM/YYYY}

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C
Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablets
INVEGA 3 mg prolonged-release tablets
INVEGA 6 mg prolonged-release tablets
INVEGA 9 mg prolonged-release tablets
INVEGA 12 mg prolonged-release tablets

Paliperidone

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What INVEGA is and what it is used for
2. Before you take INVEGA
3. How to take INVEGA
4. Possible side effects
5. How to store INVEGA
6. Further information

1. WHAT INVEGA IS AND WHAT IT IS USED FOR

INVEGA belongs to the class of antipsychotic medicines and is used to treat schizophrenia.

Schizophrenia is a disorder with symptoms such as hearing things, seeing or sensing things that are not there, mistaken beliefs, unusual suspiciousness, becoming withdrawn, incoherent speech, and behaviour and emotional flatness. People with this disorder may also feel depressed, anxious, guilty, or tense.

2. BEFORE YOU TAKE INVEGA

Do not take INVEGA

- if you are allergic (hypersensitive) to paliperidone, any of the other ingredients of INVEGA, or risperidone.

Take special care with INVEGA

- INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia. However, elderly patients with dementia, who are treated with other similar types of medicine, may have an increased risk of stroke or death. (see section 4, possible side effects)
- if you have Parkinson's disease or Dementia.
- if you have ever been diagnosed with a condition whose symptoms include high temperature and muscle stiffness (also known as Neuroleptic Malignant Syndrome).
- if you have ever experienced abnormal movements of the tongue or face (Tardive Dyskinesia). You should be aware that both of these conditions may be caused by this type of medicine.
- if you are diabetic or prone to diabetes.
- if you have heart disease or heart disease treatment that makes you prone to low blood pressure.
- if you have epilepsy.
- if you have a swallowing, stomach or intestinal disorder that reduces your ability to swallow or pass foods by normal bowel movements.

- if you have diseases associated with diarrhoea
- if you have a loss of kidney function.
- if you have a loss of liver function.
- if you have prolonged and/or painful erection.
- if you have difficulty controlling core body temperature or overheating.
- if you or someone else in your family has a history of blood clots, as antipsychotics have been associated with formation of blood clots.

If you have any of these conditions, please talk to your doctor as he/she may want to adjust your dose or monitor you for a while.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Since INVEGA works primarily in the brain, interference from other medicines (or alcohol) that work in the brain could occur due to additive effect on brain function.

Since INVEGA can lower blood pressure, care should be taken when INVEGA is taken with other medicines that lower blood pressure.

INVEGA can reduce the effect of medicines against Parkinson's disease and restless legs syndrome (e.g., levodopa).

Taking INVEGA with food and drink

Alcohol should be avoided when taking INVEGA.

INVEGA should be taken every morning with breakfast or without breakfast, but in the same way every day. Do not alternate between taking INVEGA with breakfast one day and without having breakfast the next day.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor if you are pregnant or think you are pregnant. You should not take INVEGA during pregnancy unless this has been discussed with your doctor.

You should not breastfeed when taking INVEGA.

Driving and using machines

Dizziness and vision problems may occur during treatment with INVEGA (see section 4, possible side effects). This should be considered in cases where full alertness is required, e.g., when driving a car or handling machinery.

Important information about some of the ingredients of INVEGA

The 3 mg tablet of INVEGA contains lactose, a type of sugar. If you have been told by a doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product. You should not take the 3 mg tablet of INVEGA because it contains lactose. However, the 1.5, 6 mg, 9 mg, or 12 mg INVEGA tablets can be taken as these do not contain lactose monohydrate.

3. HOW TO TAKE INVEGA

Always take INVEGA exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure. The usual dose is 6 mg taken in the morning, but the dose may be increased or decreased by your doctor. INVEGA must be taken by mouth, swallowed whole with water or other liquids. It must not be chewed, broken, or crushed.

The active ingredient, paliperidone, dissolves once swallowed and the tablet shell is passed out of the body as waste.

If you take more INVEGA than you should

Contact your doctor right away. You may experience sleepiness, tiredness, abnormal body movements, problems with standing and walking, dizziness from low blood pressure, and abnormal heart beats.

If you forget to take INVEGA

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you miss one dose, take your next dose on the day following the missed dose. If you miss two or more doses, contact your doctor.

If you stop INVEGA

You will lose the effects of the medicine. You should not stop this medicine told to do so by your doctor as your symptoms may return.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, INVEGA can cause side effects, although not everybody gets them.

Uncommonly, you may experience a severe allergic reaction characterised by fever, swollen mouth, face, lip or tongue, shortness of breath, itching, skin rash and sometimes drop in blood pressure (amounting to an 'anaphylactic reaction'). If this occurs, seek medical attention immediately.

In elderly patients with dementia, medicines in the same group as INVEGA have been associated with side effects including sudden weakness or numbness of the face, arms, or legs, instances of slurred speech, or blurred vision. These symptoms may be associated with stroke. If any of these occur, even for a short period of time, seek medical attention immediately (See section 2, take special care with INVEGA).

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

very common (affects more than 1 user in 10)

common (affects 1 to 10 users in 100)

uncommon (affects 1 to 10 users in 1,000)

rare (affects 1 to 10 users in 10,000)

very rare (affects less than 1 user in 10,000)

not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Very commonly: headache may be experienced.

Common side effects may include:

- increased weight;
- agitation;
- abnormal muscle movements; a collection of symptoms known as extrapyramidal symptoms (EPS) which may include one or more of the following: abnormal movements of muscles, tongue, or jaw, slow or sustained muscle contractions, muscle spasms, tremor (shaking), abnormal movements of the eyes, involuntary muscle contractions, slow movements, or restlessness; slow movements; inner restlessness; tremor (shaking); slow or sustained muscle contractions; dizziness; sedation; sleepiness;
- abnormally fast heartbeat; rapid heart rate; middle heart block; block between two chambers of your heart; slow heart rate;
- low blood pressure upon standing;
- vomiting; upper abdominal pain; increase saliva secretion; dry mouth;
- weakness; fatigue.

Uncommon side effects may include:

- allergic reaction; increased sensitivity;
- high blood sugar; increased appetite;
- nightmare;

- convulsion (fits) with shaking movements and tense muscles; fainting episode; slow, involuntary, repetitive muscle movements; involuntary muscle contractions; dizziness upon standing;
- abnormal movements of the eyes;
- palpitations; abnormal electrocardiogram (ECG); increase in heart rate in relation to breathing;
- restriction in blood supply; low blood pressure;
- rash;
- muscle tightness;
- abnormal breast enlargement (males); problems with erections; milk secretion from breasts; discharge from breasts; lack of regular menstrual periods (females); irregular menstruation;
- oedema (swelling).

Not known:

- high level of prolactin hormone in your blood;
- sudden loss of blood supply to brain (stroke); neuroleptic malignant syndrome (confusion, reduced or loss of consciousness, high fever, and severe muscle stiffness);
- prolongation of the QT interval from your heart;
- blockage of small bowels;
- ejaculation with semen flowing backwards into the bladder (males);
- prolonged and painful erection. The patient is advised to seek medical attention if this prolonged and painful erection is not resolved within 3-4 hours.
- blood clots in the veins especially in the legs (symptoms include swelling, pain and redness in the leg), which may travel through blood vessels to the lungs causing chest pain and difficulty in breathing. If you notice any of these symptoms seek medical advice immediately.

While women may experience leakage of fluid or milk from the breast, men may develop breast swelling. Women may experience missed or irregular periods. Men may experience difficulty getting or maintaining an erection.

Uncommonly, you may develop an abnormality in your electrocardiogram (i.e. tracing of the electrical activity of your heart).

Since paliperidone is a compound resulting from the breakdown of risperidone (another medicine used to treat schizophrenia) in the human body, any side effects that may occur after the ingestion of risperidone may also occur with INVEGA.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE INVEGA

Keep out of reach and sight of children.

Do not use INVEGA after the expiry date which is stated on the blister/bottle and carton after {MM/YYYY}. The expiry date refers to the last day of that month.

Bottles: Do not store above 30°C. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

Blisters: Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What INVEGA contains

- The active substance is paliperidone
- Each INVEGA 1.5 mg prolonged-release tablet contains 1.5 mg of paliperidone
- Each INVEGA 3 mg prolonged-release tablet contains 3 mg of paliperidone.
- Each INVEGA 6 mg prolonged-release tablet contains 6 mg of paliperidone.
- Each INVEGA 9 mg prolonged-release tablet contains 9 mg of paliperidone.
- Each INVEGA 12 mg prolonged-release tablet contains 12 mg of paliperidone.

The other ingredients are:

Coated tablet core:

Polyethylene oxide 200K
Sodium chloride
Povidone (K29-32)
Stearic acid
Butyl hydroxytoluene (E321)
Ferric Oxide (Yellow) (E172) (3, 12 mg tablet only)
Polyethylene Oxide 7000K
Ferric Oxide (Red) (E172)
Hydroxyethyl Cellulose
Polyethylene glycol 3350
Cellulose acetate
Iron oxide (Black) (E172) (1.5, 9 mg tablet only)

Colour overcoat:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol 400 (1.5, 6, 9 and 12 mg tablet only)
Ferric Oxide (Yellow) (E172) (1.5, 6, 12 mg tablet only)
Ferric Oxide (Red) (E172) (1.5, 6, 9 mg tablet only)
Lactose monohydrate (3 mg tablet only)
Triacetin (3 mg tablet only)
Carnauba wax

Printing ink:

Iron oxide (Black) (E172)
Propylene glycol
Hypromellose

What INVEGA looks like and contents of the pack

INVEGA Prolonged-Release Tablets are capsule shaped. The 1.5 mg tablets are orange-brown and printed with “PAL 1.5”, the 3 mg tablets are white and printed with “PAL 3”, the 6 mg tablets are beige and printed with “PAL 6”, the 9 mg tablets are pink and printed with “PAL 9”, and the 12 mg tablets are dark yellow and printed with “PAL 12”. All tablets are available in the following pack sizes:

- Bottles: 30 tablet and 350 tablet high-density polyethylene bottles with child-resistant closures. Each bottle contains two silica gel pouches which are provided to absorb moisture and keep the tablets dry.
- Blisters: 14, 28, 30, 49, 56, and 98 tablets in polyvinyl chloride laminated with polychlorotrifluoroethylene/ aluminium push-through layer (white or clear) or 14, 28, 49, 56, and 98 tablets in oriented polyamidealuminium- polyvinyl chloride/aluminium push-through layer

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium

Manufacturer

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04010 Borgo San Michele,
Latina
Italy

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Tél: +32 3 280 54 11

България

Представителство на Johnson & Johnson,
Тел.: +359 2 489 9400(05)

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Tel: +36 23 513-800

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 222

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Tel.: + 372 6789 3561

Österreich

JANSSEN-CILAG PHARMA GmbH
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 61 40 061

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.,
Tel.: + 48 22 237 6000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,
LDA
Tel: +351 21-4368835

France

JANSSEN-CILAG
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

România

JOHNSON AND JOHNSON d.o.o
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1 494 567 567

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1401 18 30

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

JOHNSON & JOHNSON s.r.o.,
Tel: +421 233 552 600

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02/2510.1

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 755 214

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Tel. +371 6789 3561

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1494 567 567

Lietuva

UAB Johnson & Johnson
Tel.: +370 5 278 68 88

This leaflet was last approved in MM/YYYY

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Evaluation Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

表 1.6-5 ヨーロッパ製品概要 (SmPC)
(2009 年 11 月改訂版)

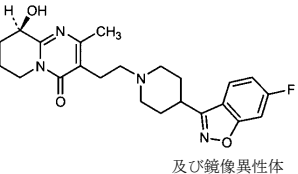
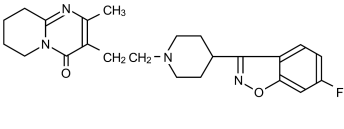
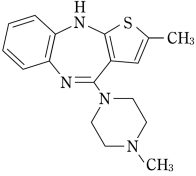
インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ヤンセン ファーマ株式会社

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
一般名称	パリペリドン	リスベリドン	オランザピン
会社名	ヤンセン ファーマ株式会社	ヤンセン ファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日等		承認年月日：平成 8 年 4 月 16 日 再審査結果：平成 20 年 2 月	承認年月日：平成 12 年 12 月 22 日
規制区分	処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体		
剤形・含量	錠剤 1錠中，パリペリドン 3mg, 6mg, 9mg 含有	錠剤 1錠中，リスベリドン 1 mg, 2 mg, 3 mg を含有	錠剤 1錠中，オランザピン 2.5 mg, 5 mg, 10 mg を含有
効能・効果	統合失調症	統合失調症	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはパリペリドンとして 6mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。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 ずつ行うこと。	通常、成人にはリスベリドンとして 1 回 1mg 1 日 2 回より始め、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2 ～6mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12mg をこえないこと。	通常、成人にはオランザピンとして 5～10 mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10 mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20 mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	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」の項参照）。〕 2) 本剤は徐放性製剤であるため、分割して投与しないこと。 3) 本剤はリスベリドンの活性代謝物であり、リスベ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、本剤とリスベリドンを含有する製剤との併用については、避けることが望ましい。 4) 本剤の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こと。	なし	なし
使用上の注意	【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。〕 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分及びリスベ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。〕	【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。〕 3. アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【警告】 1. 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 2. 投与にあたっては、あらかじめ上記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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 【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。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 5. 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
使用上の注意 (続き)	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、低血圧又はこ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。〕 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」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」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（Syndrome malin）が起こりやすい。〕 13) 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」の項参照）。〕 2. 重要な基本的注意 1) 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。 2) 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。 3) 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。 4) 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〕 5) 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〕 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4) 及び 5) 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、直ちに投与を中断し、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〕 7) 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〕	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、又はこ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。〕 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) 腎障害のある患者〔本剤の半減期の延長及び AUC が増大することがある。〕 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」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（Syndrome malin）が起こりやすい。〕 2. 重要な基本的注意 1) 治療初期に 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、少量から徐々に増量し、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。 2) 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。 3) 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。 4) 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〕 5) 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〕 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4) 及び 5) 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、直ちに投与を中断し、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〕 7) <u>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。</u>	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により症状を悪化させることがある。〕 (2) 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ことがある。〕 (3) 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者〔肝障害を悪化させることがある。〕 (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (5) 本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性、高齢者）を併せ持つ患者〔本剤の血漿中濃度が増加することがある。〕 (6) 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。 (2) 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。 (3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 1) 及び 2) 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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。 (4) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。 (5) 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。心・血管疾患（心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等）、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態（脱水、血流量減少、血圧降下剤投与による治療等）が認められる場合には注意すること。 (6) 本剤は制吐作用を有するため、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在化することがあるので注意すること。 (7) <u>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。</u> (8) 傾眠、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高所での作業あるい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。

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,		リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg		ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg																																																																									
使用上の注意 (続き)	3. 相互作用 1) 併用禁忌 (併用しないこと)			3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。 1) 併用禁忌 (併用しないこと)		3. 相互作用 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)																																																																								
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>			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。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>		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。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td><td>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。</td></tr></table>		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、重篤な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。																																																					
	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。																																																																											
	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。																																																																											
	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、重篤な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。																																																																											
	2) 併用注意 (併用に注意すること)			2) 併用注意 (併用に注意すること)		2) 併用注意 (併用に注意すること)																																																																								
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)</td><td>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。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。</td></tr><tr><td>ドパミン作動薬</td><td>相互に作用を減弱することがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>降圧薬</td><td>降圧作用が増強することがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。</td></tr><tr><td>アルコール</td><td>相互に作用を増強することがある。</td><td>アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>カルバマゼピン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>バルプロ酸</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがある。</td><td>機序不明</td></tr></table>			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	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。	バルプロ酸	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)</td><td>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。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。</td></tr><tr><td>ドパミン作動薬</td><td>相互に作用を減弱することがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>降圧薬</td><td>降圧作用が増強することがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。</td></tr><tr><td>アルコール</td><td>相互に作用を増強することがある。</td><td>アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>CYP2D6を阻害する薬剤 (パロキセチン等)</td><td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。</td><td>これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。</td></tr><tr><td>肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール)</td><td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。</td><td>これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。</td></tr></table>		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。	CYP2D6を阻害する薬剤 (パロキセチン等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)</td><td>中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。</td><td>本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>アルコール</td><td>相互に作用を増強することがある。</td><td>アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤 (抗コリン性抗パーキンソン薬、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等)</td><td>腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くなることがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。</td></tr><tr><td>ドパミン作動薬 (レボドパ製剤)</td><td>これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。</td><td>ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。</td></tr><tr><td>フルボキサミン</td><td>本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。</td><td>これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) 阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。</td></tr><tr><td>シプロフロキサシン塩酸塩</td><td>本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。</td><td></td></tr><tr><td>カルバマゼピン</td><td>本剤の血漿中濃度を低下させる。</td><td>これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。</td></tr><tr><td>オメプラゾール、リファンピシン</td><td>本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。</td><td></td></tr><tr><td>喫煙</td><td>本剤の血漿中濃度を低下させる。</td><td>喫煙は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。</td></tr></table>		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)	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。	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。	抗コリン作用を有する薬剤 (抗コリン性抗パーキンソン薬、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等)	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くなることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。	ドパミン作動薬 (レボドパ製剤)	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。	フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) 阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。	シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。		カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。	オメプラゾール、リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。		喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。
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	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。																																																																												
バルプロ酸	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明																																																																												
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。																																																																												
CYP2D6を阻害する薬剤 (パロキセチン等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。																																																																												
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。																																																																												
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)	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。																																																																												
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。																																																																												
抗コリン作用を有する薬剤 (抗コリン性抗パーキンソン薬、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等)	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くなることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。																																																																												
ドパミン作動薬 (レボドパ製剤)	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。																																																																												
フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) 阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。																																																																												
シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。																																																																													
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。																																																																												
オメプラゾール、リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。																																																																													
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。																																																																												

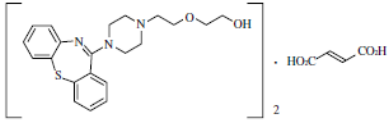
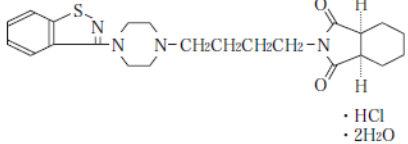
販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
使用上の注意 (続き)	4. 副作用 承認時までの国内臨床試験における安全性評価対象例 312 例中 269 例 (86.2%) に副作用が認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加 107 例 (34.3%)、統合失調症の悪化 68 例 (21.8%)、体重増加 46 例 (14.7%)、錐体外路障害 44 例 (14.1%)、便秘 30 例 (9.6%) であった。 1) 重大な副作用 (1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)^{注)}：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。 (2) 遅発性ジスキネジア (頻度不明)^{注)}：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) 肝機能障害 (4.2%)、黄疸 (頻度不明)^{注)}：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。 (4) 横紋筋融解症 (頻度不明)^{注)}：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。 (5) 不整脈 (0.6%)：心房細動、心室性期外収縮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。 (6) 脳血管障害 (頻度不明)^{注)}：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。 (7) 高血糖 (1.3%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明)^{注)}：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〕 (8) 低血糖 (0.3%)：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〕 (9) 無顆粒球症 (頻度不明)^{注)}、白血球減少 (0.3%)：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。 (10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (頻度不明)^{注)}：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〕 注) 外国の臨床試験又は市販後の報告がある。 2) 類薬 (リスパリドン) における重大な副作用 (1) 麻痺性イレウス：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ので注意すること。 (2) 抗利尿ホルモン不適合分泌候群 (SIADH)：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候群 (SIADH) があらわれることがある。	4. 副作用 承認時及び再審査終了時における総症例 4,625 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は 1,445 例 (31.24%) 3,675 件に認められた。その主なものはアカシジア 229 例 (4.95%)、不眠症 190 例 (4.11%)、振戦 142 例 (3.07%)、便秘 138 例 (2.98%)、易刺激性 138 例 (2.98%)、傾眠 118 例 (2.55%)、流涎過多 117 例 (2.53%)、不安 110 例 (2.38%)、倦怠感 106 例 (2.29%)、筋固縮 93 例 (2.01%) であった。 1) 重大な副作用 (1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.15%)：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。 (2) 遅発性ジスキネジア (0.15%)：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 (0.06%)：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ので注意すること。 (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌候群 (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候群 (SIADH) があらわれることがある。 (5) 肝機能障害 (0.97%)、黄疸 (頻度不明)：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 (0.02%)：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 (0.35%)：心房細動、心室性期外収縮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(0.04%)：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 (0.04%)、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。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)：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 (頻度不明)、白血球減少 (0.56%)：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)：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〕	4. 副作用 承認時 (オランザピン錠：普通錠) までの国内臨床試験において 580 例中、副作用が 377 例 (65.0%) に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数 7403 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 2555 例 (34.51%) で 5612 件認められた。主な副作用は体重増加 571 件 (7.71%)、傾眠 297 件 (4.01%)、不眠 257 件 (3.47%)、便秘 238 件 (3.21%)、アカシジア 232 件 (3.13%)、食欲亢進 195 件 (2.63%)、トリグリセリド上昇 162 件 (2.19%) であった。(再審査期間終了時) (1) 重大な副作用 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。 2) 低血糖：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。 3) 悪性症候群 (Syndrome malin)：無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、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、水分補給、体冷却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、血清 CK (CPK) の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。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、死亡した例が報告されている。 4) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP 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するなど適切な処置を行うこと。 5) 痙攣：痙攣 (強直間代性、部分発作、ミオクロスムス発作等) 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。 6) 遅発性ジスキネジア：長期投与により、不随意運動 (特に口周部) があらわれ、投与中止後も持続することがある。 7) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。 8) 麻痺性イレウス：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。 9) 無顆粒球症、白血球減少：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。 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：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。

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
使用上の注意 (続き)	3) その他の副作用 1.感染症及び寄生虫症 1～5% 鼻咽喉炎 1%未満 咽喉炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染 頻度不明[Ⓜ] 上気道感染 2.良性、悪性及び詳細不明の新生物 1%未満 脂肪腫 3.血液及びリンパ系障害 1%未満 貧血、脾腫 4.免疫系障害 1%未満 季節性アレルギー 頻度不明[Ⓜ] アナフィラキシー反応 5.内分泌障害 1～5% 高プロラクチン血症 6.代謝及び栄養障害 1～5% 多飲症、過食 1%未満 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 7.精神障害 5%以上 統合失調症の悪化、不眠症 1%未満 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、リビドー減退 頻度不明[Ⓜ] 悪夢 8.神経系障害 5%以上 錐体外路障害 1～5% アカシジア、頭痛、パーキンソニズム、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 1%未満 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 頻度不明[Ⓜ] 筋緊張亢進、大発作痙攣、失神、嗜眠、運動過多 9.眼障害 1～5% 注視麻痺 1%未満 眼部不快感、眼精疲労、結膜炎 頻度不明[Ⓜ] 眼球回転運動 10.耳及び迷路障害 1%未満 回転性めまい、耳鳴、耳痛、耳管障害 11.心臓障害 1～5% 頻脈 1%未満 徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸 頻度不明[Ⓜ] 脚ブロック、第一度房室ブロック、洞性不整脈、左脚ブロック 12.血管障害 1～5% 高血圧 頻度不明[Ⓜ] 起立性低血圧、虚血、低血圧 13.呼吸器、胸部及び縦隔障害 1%未満 誤嚥、嚥下性肺炎、間質性肺炎患 頻度不明[Ⓜ] 咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽	2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。 1.感染症および寄生虫症 1%未満 気管支炎、鼻咽喉炎、咽喉炎、肺炎 頻度不明 胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、下気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、<u>ダニ皮膚炎</u> 2.血液およびリンパ系障害 1%未満 貧血、血小板減少症 頻度不明 好中球減少症 3.免疫系障害 頻度不明 アナフィラキシー反応、過敏症 4.内分泌障害 1%未満 高プロラクチン血症 5.代謝および栄養障害 1%未満 食欲不振、食欲亢進、多飲症、食欲減退 頻度不明 高尿酸血症、水中毒 6.精神障害 1%以上 不眠症、不安、激越 1%未満 妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、<u>リビドー亢進</u> 頻度不明 リビドー減退、神経過敏、<u>気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症</u> 7.神経系障害^(注2) 1%以上 アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー 1%未満 鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジー、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、<u>意識レベルの低下、会話障害(舌のもつれ等)</u> 頻度不明 末梢性ニューロパシー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、<u>平衡障害、刺激無反応、運動障害</u> 8.眼障害 1%未満 調節障害、眼球回転発作、<u>眼瞼痙攣、視力低下</u> 頻度不明 眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、<u>眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障</u> 9.耳および迷路障害 頻度不明 耳痛、回転性めまい、<u>耳鳴</u> 10.心臓障害^(注3) 1%未満 頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、<u>房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈</u> 頻度不明 徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈 11.血管障害^(注4) 1%未満 起立性低血圧、低血圧、高血圧、<u>末梢冷感、潮紅</u> 頻度不明 末梢循環不全 12.呼吸器、胸部および縦隔障害 1%未満 鼻閉 頻度不明 呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、<u>鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気</u>	(2) その他の副作用 副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 1.精神神経系 1%以上 興奮、傾眠、不眠、不安、めまい・ふらつき 0.1～1%未満 頭痛・頭重、抑うつ状態、易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、構音障害、性欲亢進、躁状態、立ちくらみ 0.1%未満 感覚鈍麻、独語、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、空笑、会話障害、もうろう状態 頻度不明 焦燥、しびれ感 2.錐体外路症状 1%以上 アカシジア（静坐不能）、振戦 0.1～1%未満 筋強剛、流涎、ジストニア、パーキンソン病候候、ジスキネジア、歩行異常、嚥下障害、眼球挙上、ブラジキネジア（動作緩慢）、下肢不安症 0.1%未満 舌の運動障害、運動減少 3.循環器 0.1～1%未満 血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、頻脈 0.1%未満 徐脈、心室性期外収縮、心房細動 頻度不明 血栓 4.消化器 1%以上 便秘、食欲亢進、口渴 0.1～1%未満 嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、下痢、胃炎 0.1%未満 腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血 頻度不明 肺炎 5.血液 0.1～1%未満 白血球減少、白血球增多、貧血、リンパ球減少、好酸球增多、赤血球減少、好中球增多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板增多、好酸球減少 0.1%未満 好中球減少、赤血球增多、単球減少、単球增多、ヘマトクリット値減少 6.内分泌 0.1～1%未満 プロラクチン上昇、月経異常 0.1%未満 プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症 7.肝臓 1%以上 ALT（GPT）上昇 0.1～1%未満 AST（GOT）上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇 0.1%未満 総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎 8.腎臓 0.1～1%未満 BUN 低下 0.1%未満 蛋白尿、尿沈渣異常、腎盂炎、クレアチニン低下、BUN 上昇 9.泌尿器 0.1～1%未満 排尿障害、尿閉 0.1%未満 頻尿、尿失禁 10.過敏症 0.1～1%未満 発疹 0.1%未満 そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹 頻度不明 光線過敏症、血管浮腫

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
使用上の注意 (続き)	14. 胃腸障害 5%以上 便秘 1～5% 下痢、嘔吐、胃不快感、上腹部痛、流涎過多 1%未満 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、齦歯、歯痛、歯肉炎、口唇炎、口内炎、舌痛 頻度不明^{注1)} 口内乾燥、鼓腸、舌腫脹 15. 肝胆道系障害 1%未満 脂肪肝 16. 皮膚及び皮下組織障害 1～5% 湿疹、そう痒症 1%未満 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、さ瘡、紅色汗疹、寝汗、逆むけ、全身性尋麻疹、血管浮腫 17. 筋骨格系及び結合組織障害 1～5% 筋骨格硬直 1%未満 背部痛、四肢痛、関節痛、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛 頻度不明^{注2)} 筋痙縮、筋固縮、筋骨格痛 18. 腎及び尿路障害 1～5% 排尿困難 1%未満 尿閉 頻度不明^{注3)} 尿失禁 19. 生殖系及び乳房障害 1%未満 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 頻度不明^{注4)} 女性化乳房、勃起不全、乳房分泌、持続勃起症 20. 全身障害及び投与局所様態 1～5% 口渴、倦怠感、発熱 1%未満 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 頻度不明^{注5)} 無力症、疲労、浮腫 21. 臨床検査 5%以上 血中プロラクチン増加、体重増加、CK (CPK) 増加、トリグリセリド増加 1～5% 血圧上昇、体重減少、心電図 QT 補正間隔延長、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、血中コレステロール増加、Al-P 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、LDH 増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿糖陽性、尿潜血 1%未満 血圧低下、心拍数増加、体温上昇、体温低下、心電図 QT 延長、心電図異常、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、総蛋白減少、血中ビリルビン増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、血中電解質異常、グリコヘモグロビン増加、血中インスリン増加、インスリン C ペプチド増加、尿中ウロビリノゲン陽性 22. 傷害、中毒及び処置合併症 1%未満 転倒 注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用	13. 胃腸障害 1%以上 便秘、流涎過多、悪心 1%未満 嘔吐、嚥下障害、口内乾燥、胃不快感、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、消化不良、上腹部痛、<u>唾液欠乏</u> 頻度不明 腸閉塞、脾炎、歯痛、<u>糞塊充塞</u>、便失禁、口唇炎 14. 肝胆道系障害^{注1)} 1%未満 肝機能異常 15. 皮膚および皮下組織障害 1%未満 多汗症、発疹、そう痒症、湿疹、<u>過角化</u>、<u>紅斑</u> 頻度不明 さ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、<u>頭部</u> <u>粗糙疹</u>、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、<u>皮膚病変</u> 変 16. 筋骨格系および結合組織障害 1%以上 筋固縮 1%未満 筋肉痛、斜頸、筋攣縮、<u>関節硬直</u>、筋力低下 頻度不明 背部痛、四肢痛、関節痛、姿勢異常、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛 17. 腎および尿路障害^{注5)} 1%未満 排尿困難、尿閉、<u>頻尿</u>、尿失禁 18. 生殖系および乳房障害 1%以上 月経障害 1%未満 無月経、乳汁漏出症、不規則月経、射精障害 頻度不明 女性化乳房、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、月経遅延、希発月経、持続勃起症、<u>腫分泌物異常</u>、<u>乳房腫大</u> 19. 全身障害および投与局所様態 1%以上 易刺激性、倦怠感 1%未満 口渴、無力症、疲労、歩行障害、発熱、<u>気分不良</u>、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発 頻度不明 浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、<u>悪寒</u>、<u>薬剤離脱症候群</u> 20. 臨床検査 1%以上 ALT (GPT) 増加、CK (CPK) 増加 1%未満 AST (GOT) 増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH 増加、血圧低下、血中プロラクチン増加、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、心電図異常^{注3)}、心電図 QT 延長^{注3)}、<u>好酸球数増加</u>、<u>γ-GTP 増加</u>、グリコヘモグロビン増加、血小板数減少、総蛋白減少、体重減少、体重増加、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、Al-P 増加 頻度不明 心電図 T 波逆転^{注3)}、血中尿酸増加、尿中血陽性、肝酵素上昇、<u>尿糖陽性</u> 21. 傷害、中毒および処置合併症 1%未満 転倒・転落 頻度不明 引っかかり傷、処置による疼痛 注 1) 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。 注 2) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。 注 3) 心電図に異常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。 注 4) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。 注 5) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	11. 代謝異常 1%以上 トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症 0.1～1%未満 尿糖、糖尿病、高尿酸血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒 0.1%未満 ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下 12. 呼吸器 0.1～1%未満 鼻閉 0.1%未満 嚥下性肺炎 13. その他 1%以上 体重増加、倦怠感 0.1～1%未満 脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇 0.1%未満 転倒、胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、A/G 比異常、肩こり、クロブリン上昇、霧視感、脱毛症 頻度不明 持続勃起、離脱反応（発汗、嘔気、嘔吐）

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
使用上の注意 (続 き)	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。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ので、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こと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期の抗精神病薬投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。〕 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。〕 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、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： 気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、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。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 1) PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2) 本剤は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こと。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こと。 製剤残査 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こと。 薬剤服用時 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こと。	5. 高齢者への投与 高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、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ので、少量（1回0.5mg）から投与するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期のリスパダール製剤投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。〕 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。〕 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： 一般に報告されている徴候、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。 処置： 気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、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。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	5. 高齢者への投与 高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5～5mgの少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。〕 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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕 (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。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕 7. 小児等への投与 小児等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：本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450mg程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、1500mgの急性過量投与での生存例も報告されている。 処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が50～60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

販売名	インヴェガ錠 3mg, 6mg, 9mg,	リスパダール錠 1 mg, 2 mg, 3 mg	ジブレキサ錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg
使用上の注意 (続き)	10. その他の注意 1) 他の抗精神病薬による治療中、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) 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。 4) パリペリドンはリスパダールの主活性代謝物であり、リスパダールでげっ歯類（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 ヶ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。	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、本剤を含む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。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) 本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、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。 4) 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 ヶ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。	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) がん原性試験において、雌マウス（8mg/kg/日以上、21 ヶ月）及び雌ラット（2.5/4mg/kg/日以上、21 ヶ月、投与 211 日に増量）で乳腺腫瘍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。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。 (3) 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、本剤を含む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、本剤の 5 試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80 歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。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。
添付文書の作成年月		平成 22 年 3 月改訂（第 18 版）	平成 22 年 3 月改訂（第 14 版）

販売名	セロクエル 25 mg錠,100 mg錠	ルーラン錠 4 mg,8 mg
一般名称	クエチアピンフマル酸塩	ペロスピロン塩酸塩水和物
会社名	アステラス製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社
承認年月日等	承認年月日：平成 12 年 12 月 12 日 再審査結果：平成 22 年 3 月	承認年月日：平成 19 年 8 月 31 日 再審査結果：平成 21 年 6 月
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤 1錠中、クエチアピンとして 25 mg, 100 mg を含有	錠剤 1錠中、ペロスピロン塩酸塩として 4 mg, 8 mg を含有
効能・効果	統合失調症	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。 なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1 日量として 750mg を超えないこと。	通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4 mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。 維持量として 1 日 12～48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	なし	なし
使用上の注意	【警告】 (1) 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 (2) 投与にあたっては、あらかじめ上記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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「重要な基本的注意」の項参照） 【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。〕 (3) アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (5) 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇することがある。少量（例えば 1 回 25mg 1 日 1 回）から投与を開始し、1 日増量幅を 25～50mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〕 (2) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。〕 (3) 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。〕 (4) 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。〕 (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (6) 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）	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。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔肝障害モデル動物（ラット）で本剤の血中濃度の増大が認められている。〕 (2) 腎障害のある患者〔腎障害モデル動物（ラット）で本剤の血中濃度の増大が認められている。〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (4) 心・血管疾患、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。〕 (5) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕 (6) 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。〕 (7) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕 (8) 薬物過敏症の患者 (9) 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 (Syndrome malin) が起こりやすい。〕 (10) 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。〕 (11) 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。〕

販売名	セロクエル 25 mg錠,100 mg 錠	ルーラン錠 4 mg,8 mg												
使用上の注意 (続き)	2. 重要な基本的注意 (1)本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。 (2)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。 (3)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。 (4)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。 (5)本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。 (6)本剤は主として中枢神経系に作用するため、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に注意すること。 (7)前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるのを観察を十分に行いながら前治療薬の用量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 (8)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。 3. 相互作用 本剤は複数の経路で広範に代謝される。本剤の代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。 (1)併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン (ボスミン)</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td><td>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-受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td></tr> </tbody> </table>	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、重篤な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 -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	2.重要な基本的注意 (1)悪性症候群 (Syndrome malin) の発現に伴いCK (CPK) が上昇すること、また、本剤によりCK (CPK) が高くなる場合があることから、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。なお、他の抗精神病薬において、急激な増量により悪性症候群 (Syndrome malin) があらわれたとの報告がある。 (2)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に注意すること。 (3)興奮、非協調性、緊張、衝動性の調節障害等の陽性症状を悪化させることがあるので観察を十分に行い、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。 (4)本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、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ことが考えられるので注意すること。 (5)本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、食後に服用するよう指導すること。(空腹時投与の吸収は、食後投与と比較して低下する。)本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が変動しやすいため、特に肝及び腎障害のある患者 (「慎重投与」の項参照)、高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)、マクロライド系抗生物質等の代謝阻害剤併用中の患者 (「相互作用」の項参照) では、血中濃度が高くなる可能性があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。 (6)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〕 (7)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(6)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、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、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〕 (8)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) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> </tbody> </table>	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。
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、重篤な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 -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。												
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。												

販売名	セロクエル 25 mg錠,100 mg錠			ルーラン錠 4 mg,8 mg		
	(2)併用注意 (併用に注意すること)			(2)併用注意 (併用に注意すること)		
使用上の注意 (続き)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。	中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に中枢神経抑制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。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 ^(注) フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約 5 倍に増加し、C _{max} 及び AUC はそれぞれ 66% 及び 80% 低下した。	ドパミン作動薬（レボドパ製剤、プロモクリプテン）	相互に作用が減弱することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
	チオリダジン ^(注)		チオリダジン併用投与によって、外国人における本剤の経口クリアランスが 1.7 倍に増加した。また、C _{max} 及び AUC が 40～50% 低下した。	降圧剤	相互に降圧作用を増強する可能性があるため、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン イトラコナゾール等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を非競合的に阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。外国人におけるクトコナゾール併用例において、本剤の血漿中濃度が増加した。	ドンペリドン、メトクロプラミド	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなることがある。	ともにドパミン受容体遮断作用を有する。
				アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
				H ₂ 受容体遮断薬（シメチジン等）	相互に胃液分泌抑制作用を増強する可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	ともに胃液分泌抑制作用を有する。
				P450 の分子種 3A4 の選択的阻害剤（マクロライド系抗生物質等）	本剤による副作用が強くあらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
				P450 の分子種 3A4 によって代謝される薬剤（シサプライド、トリアゾラム等）	P450 の分子種 3A4 によって代謝される薬剤及び本剤による副作用が強くあらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤とこれら併用薬剤の代謝酵素が同じ（P450 の分子種 3A4）であるため、代謝を競合的に阻害する可能性がある。

注）これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、錠剤投与症例 584 例中 365 例（62.5%）に副作用が認められ、主な副作用は不眠（19.3%）、神経過敏（17.8%）、傾眠（14.2%）、倦怠感（10.8%）、不安（10.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇（8.3%）、CK（CPK）上昇（7.4%）、T₄減少（7.1%）、AST（GOT）上昇（6.6%）、プロラクチン上昇（6.3%）、LDH 上昇（5.5%）等であった。
市販後の調査では、1,158 例中 309 例（26.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は傾眠（4.3%）、高血糖（3.3%）、便秘（1.9%）、肝機能障害（1.6%）、倦怠感（1.3%）であった。また、臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇（2.0%）、CK（CPK）上昇（1.9%）、体重増加（1.3%）、コレステロール増加（1.1%）、γ-GTP 上昇（1.0%）等であった。（再審査結果通知：2010 年 3 月）
以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

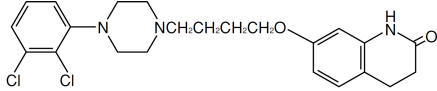
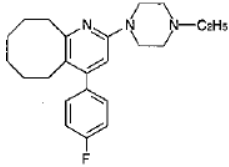
4. 副作用

承認時までの調査において副作用は 429 例中 267 例（62.2%）に認められている。その主なものはアカシジア 110 件（25.6%）、振戦 65 件（15.2%）、筋強剛 52 件（12.1%）、構音障害 45 件（10.5%）等の錐体外路症状、不眠 98 件（22.8%）、眠気 62 件（14.5%）等の精神神経症状であった。副作用としての臨床検査値の異常は、プロラクチンの上昇 27.5%（28 件/102 例）、CK（CPK）の上昇 7.2%（23 件/318 例）、AST（GOT）の上昇 3.4%（13 件/381 例）、ALT（GPT）の上昇 3.4%（13 件/381 例）等であった。市販後の特定使用成績調査 1,526 例中 310 例（20.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はアカシジア 38 件（2.5%）、眠気 33 件（2.2%）、不眠 28 件（1.8%）等であった。（再審査終了時）

販売名	セロクエル 25 mg 錠,100 mg 錠	ルーラン錠 4 mg,8 mg
使用上の注意 (続き)	(1) 重大な副作用 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖（1～5%未満）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明^[3]）から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。 2) 低血糖：低血糖（頻度不明^[3]）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。 3) 悪性症候群（Syndrome malin）：悪性症候群（1%未満）があらわれることがあるので、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、それにひきつづ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、死亡した例が報告されている。 4) 横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明^[3]）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。 5) 痙攣：痙攣（1%未満）があらわれることがある。このような症状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。 6) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症（頻度不明^[3]）、白血球減少（1～5%未満）があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、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。 7) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害（1～5%未満）、黄疸（頻度不明^[3]）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) 麻痺性イレウス：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（1%未満）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。 9) 遅発性ジスキネジア：口周部等の不随意運動（1%未満）があらわれ、投与中止後も持続することがある。 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症（いずれも頻度不明^[3]）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。 注）国内自発報告の副作用のため頻度不明。	(1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1～1%未満） 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（0.1～1%未満） 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。 3) 麻痺性イレウス（0.1～1%未満） 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・嘔吐が不顕性化することが考えられるので注意すること。 4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1～1%未満） 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ので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。なお、抗精神病薬の高用量、長期間投与がSIADH発現の危険因子になるとの報告がある。 5) 痙攣（頻度不明） 痙攣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。 6) 横紋筋融解症（頻度不明） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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) 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明） 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。 8) 高血糖、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。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うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕 9) 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明） 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〕

販売名	セロクエル 25 mg錠,100 mg錠	ルーラン錠 4 mg,8 mg
使用上の注意(続き)	(2)その他の副作用 1. 精神神経系 5%以上 不眠、易刺激性、傾眠 1～5%未満 不安、頭痛、めまい 1%未満 焦躁感、鎮静、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意 頻度不明^(注) 統合失調性反応、協調不能 2. 錐体外路症状 1～5%未満 アカシジア、振戦、構音障害、筋強剛、流涎、ブラジキネジア(動作緩慢)、歩行異常、ジスキネジア、嚥下障害 1%未満 ジストニア、眼球回転発作、パーキンソン症候群 3. 血液 1%未満 顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少 4. 循環器系 1～5%未満 頻脈、起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常 1%未満 低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神 頻度不明^(注) 血管拡張 5. 肝臓 1～5%未満 AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al - P 上昇、γ-GTP 上昇 1%未満 ビリルビン血症 6. 呼吸器系 1%未満 去痰困難、鼻炎 頻度不明^(注) 咳増加 7. 消化器系 1～5%未満 便秘、食欲不振、嘔気 1%未満 食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、胃炎、胃不快感 頻度不明^(注) 鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害 8. 眼 1%未満 瞳孔反射障害 頻度不明^(注) 弱視、結膜炎 9. 内分泌系 1～5%未満 高プロラクチン血症、T₄ 減少、高コレステロール血症 1%未満 T₃ 減少、月経異常、甲状腺疾患、高脂血症 10. 過敏症 1%未満 発疹 頻度不明^(注) 血管浮腫、そう痒 11. 泌尿器系 1%未満 排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN 上昇 頻度不明^(注) 持続勃起、射精異常、インポテンス 12. その他 1～5%未満 倦怠感、無力症、CK (CPK) 上昇、口内乾燥、体重増加 1%未満 意欲低下、多汗、発熱、体重減少、胸痛、筋痛、高カリウム血症、舌麻痺、しびれ感、背部痛、肥満症、浮腫、末梢浮腫、ほてり、歯痛、関節痛 頻度不明^(注) 顔面浮腫、頸部硬直、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、痛風、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙攣、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚錯乱、ざ瘡 注) 外国の副作用及び国内自発報告の副作用のため頻度不明。	(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 1. 循環器^(注1) 0.1～1%未満 心悸亢進、胸内苦悶感、血圧低下、頻脈、心室性期外収縮、徐脈 0.1%未満 血圧上昇 2. 錐体外路症状^(注2) 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) パーキンソン症候群 (振戦、筋強剛、流涎、仮面様顔貌、寡黙寡動、歩行障害等)、アカシジア (静坐不能)、ジスキネジア (口周部・四肢等の不随意運動、構音障害、嚥下障害等)、ジストニア (斜頸、眼球上転発作等) 3. 肝臓 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇 0.1～1%未満 ALP、γ-GTP、LDH 上昇 4. 眼 0.1～1%未満 視力障害、眼のかすみ 0.1%未満 角膜びらん 5. 過敏症^(注3) 0.1～1%未満 発疹 0.1%未満 紅斑 6. 消化器 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) 便秘、悪心・嘔吐、食欲減退 0.1～1%未満 食欲亢進、腹部不快感、下痢、腹痛 7. 内分泌 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) プロラクチン上昇 0.1～1%未満 月経異常、乳汁分泌 8. 泌尿器 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) 排尿障害 0.1%未満 頻尿 9. 血液^(注4) 0.1～1%未満 白血球増加、白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少、白血球分類異常 0.1%未満 赤血球増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加 10. 精神神経系 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) 不眠、眠気、焦燥・不安、興奮・易刺激性、めまい・ふらつき、過度鎮静、頭重・頭痛、<痙攣発作> 0.1～1%未満 うつ状態、躁状態、自殺企図、精神病症状の増悪、妄想、幻覚、衝動行為、思考異常、頭部異常感、しびれ感 0.1%未満 眼瞼下垂、頭鳴 11 その他 1%以上又は頻度不明 (頻度不明は<>内) 脱力倦怠感、口渇、CK (CPK) 上昇 0.1～1%未満 無力感、発汗、発熱、ほてり (顔面紅潮)、射精障害、鼻閉、体重増加、水中毒、多飲症、総コレステロール上昇、総蛋白低下、尿蛋白、尿糖 0.1%未満 気分不快感、喀痰、総コレステロール低下、血清ナトリウム低下、血清クロール低下、尿ウロビリノーゲン、血糖上昇 *¹⁾ 観察を十分に行い、慎重に投与すること。 *²⁾ 症状があらわれた場合には、必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。 *³⁾ 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 *⁴⁾ 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。

販売名	セロクエル 25 mg錠,100 mg錠	ルーラン錠 4 mg,8 mg
使用上の注意(続き)	5. 高齢者への投与 高齢者では少量(例えば1回25mg1日1回)から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが30～50%低く、AUCは約1.5倍であり、高い血中濃度が持続する傾向が認められている。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦等: 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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児への移行が報告されている。〕 (2)授乳婦: 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。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。〕 7. 小児等への投与 小児等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 症状: 主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。まれに昏睡、死亡に至る症例が報告されている。 処置: 本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 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)国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎不全が報告されている。 (3)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、本剤を含む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。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。 (4)イヌで長期大量(100mg/kg/日を6及び12ヵ月間)経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カンクイザル(最大225mg/kg/日を56週間)及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤に関連した角膜混濁は認められなかった。 (5)ラットに24ヵ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上での雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。	5. 高齢者への投与 高齢者では難体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に生理機能が低下しており、動物実験(ラット)で老齢動物、肝障害及び腎障害モデル動物において血清中濃度の増大等が認められているので、少量(1回4mg)から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (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。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。〕 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. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 9. 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。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)げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス100mg/kg以上で腺癌、雌マウス300mg/kg以上で乳腺細胞腫、雄マウス5mg/kg以上で腺癌)、下垂体腫瘍(雌マウス300mg/kg以上で前葉腺腫)及び膵臓内分泌部腫瘍(雄ラット15mg/kg以上で島細胞腺腫)の発現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。なお、ヒトにおけるプロラクチン上昇と腫瘍発生との関連については、明確にはわかっていないが、種々の疫学調査の結果では、ヒトにおけるこの種の薬剤の長期間投与と腫瘍発生との関連性は示されていない。 (4)動物(雌ラット)の慢性毒性試験において、1mg/kg以上で骨量(骨密度)の減少を伴う病理組織学的な骨量減少が認められた。これらの所見はプロラクチン上昇に起因するエストロゲン分泌抑制に基づく変化と考えられ、他の抗精神病薬(ハロペリドール等)でも認められている。
添付文書の作成年月	平成22年6月改訂(第21版)	平成22年3月改訂(第14版)

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg	ロナセン錠 2 mg,4 mg
一般名称	アリピプラゾール	ブロナンセリン
会社名	大塚製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社
承認年月日等	承認年月日：平成 18 年 1 月 23 日	承認年月日：平成 20 年 1 月 25 日
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤 1 錠中、アリピプラゾールとして 3 mg,6 mg,12 mg を含有	錠剤 1 錠中、ブロナンセリン 2mg,4 mg を含有
効能・効果	統合失調症	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12mg を開始用量、1 日 6～24mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。	通常、成人にはブロナンセリンとして 1 回 4mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 24mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1)本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため、2 週間以内に増量しないことが望ましい。 (2)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。） (3)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。	(1)本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。また空腹時で投与を開始し、食後投与に切り替えた場合には血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。〕 (2)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
使用上の注意	警告 1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、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とし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 2. 投与にあたっては、あらかじめ上記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、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。 （「1. 慎重投与(4)」の項、「2. 重要な基本的注意(4)、(5)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照） 禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化させるおそれがある。〕 2. パルピツール酸誘導体・麻酔剤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おそれがある。〕 3. アドレナリンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照） 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肝障害のある患者〔肝障害が悪化させるおそれがある。〕 (2)心・血管疾患、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おそれがある。〕 (3)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ことがある。〕 (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、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。〕（「警告」の項、「2. 重要な基本的注意(4)、(5)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照） (5)自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状が悪化させるおそれがある。〕 (6)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化させるおそれがある。〕 (2)パ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。〕 (3)アドレナリン、アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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)パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕 (3)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。〕 (4)自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状が悪化させるおそれがある。〕 (5)肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (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。〕 (7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (8)低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔「小児等への投与」の項参照〕 (9)薬物過敏症の患者 (10)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 (Syndrome malin) が起こりやすい。〕

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg	ロナセン錠 2 mg,4 mg															
使用上の注意(続き)	2. 重要な基本的注意 (1)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。 (2)前治療薬からの切り替えの際、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行いながら前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。なお、悪化が見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。 (3)急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。 (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしく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。〔「警告」の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照〕 (5)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)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、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「警告」の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照〕 (6)体重減少があらわれた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症も考えられるため、経過を慎重に観察し、体重減少の原因精査などを実施し、適切な処置を行うこと。 (7)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。 (8)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。 (9)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。 3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。 (1)併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。</td><td>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。</td></tr> </tbody> </table>	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、血圧降下を起こすおそれがある。	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。	2. 重要な基本的注意 (1)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。 (2)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。 (3)本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、CYP3A4 を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤、HIV プロテアーゼ阻害剤)を投与中の患者に本剤を投与しないこと(「相互作用」の項参照)。また、それ以外でも肝障害のある患者(「慎重投与」の項参照)、高齢者(「高齢者への投与」の項参照)、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。 (4)本剤の投与により血糖上昇が認められており、また、類薬において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との報告があるので、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(類薬)」の項参照〕 (5)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、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(類薬)」の項参照〕 (6)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 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 (1)併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン(ボスミン)</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く) ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) イトラコナゾール(イトリゾール) 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) サキナビル(フォートベイス) 等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾールとの併用により本剤の AUC が 17 倍、Cmax が 13 倍に増加したとの報告がある。</td></tr> </tbody> </table>	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、重篤な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。	CYP3A4 を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く) ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) イトラコナゾール(イトリゾール) 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) サキナビル(フォートベイス) 等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾールとの併用により本剤の AUC が 17 倍、Cmax が 13 倍に増加したとの報告がある。
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、血圧降下を起こすおそれがある。	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。															
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、重篤な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。															
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く) ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) イトラコナゾール(イトリゾール) 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) サキナビル(フォートベイス) 等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾールとの併用により本剤の AUC が 17 倍、Cmax が 13 倍に増加したとの報告がある。															

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg		ロナセン錠 2 mg,4 mg			
使用上の注意 (続き)	(2)併用注意（併用に注意すること）		(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	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、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	中枢神経抑制剤 アルコール	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等の中枢神経抑制作用による。
	降圧剤	相互に降圧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。	ともに降圧作用を有する。	ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体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、作用が拮抗することによる。
	抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。	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。
	ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。	エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンの併用により本剤の AUC が 2.7 倍、Cmax が 2.4 倍に増加したとの報告がある。
	アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用により本剤の AUC、Cmax が 1.8 倍に増加したとの報告がある。
	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。
	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、ケトコナゾール等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、経ロクリアランスが増加する可能性がある。
	肝代謝酵素（特に CYP3A4）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。			
4. 副作用		4. 副作用				
国内臨床試験において安全性解析の対象となった 743 例中、副作用が 452 例（60.8％）に認められた。主な副作用は、不眠（27.1％）、神経過敏（14.8％）、アカシジア（11.7％）、振戦（手指振戦含む）（10.5％）、不安（9.6％）、体重減少（9.2％）、筋強剛（6.3％）及び食欲不振（6.2％）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は CK（CPK）上昇（13.7％）、プロラクチン低下（10.9％）及び ALT（GPT）上昇（7.0％）であった。		承認時までの臨床試験において、891 例中 673 例(75.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は振戦、運動緩慢、流涎過多等のパーキンソン症候群(35.0%)、アカシジア(24.1%)、不眠(22.4%)、プロラクチン上昇(19.6%)、ジスキネジア(14.0%)、眠気(11.8%)、不安・焦躁感・易刺激性(11.2%)等であった。				

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg	ロナセン錠 2 mg,4 mg
使用上の注意(続き)	(1)重大な副作用 1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.3%) 無動減黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづ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*)⁽²⁾ 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。 3) 麻痺性イレウス (0.3%) 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)をきたし、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、投与を中止すること。 4) アナフィラキシー様症状(頻度不明*) アナフィラキシー様症状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。 5) 横紋筋融解症 (頻度不明*) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明*) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感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、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。 7) 痙攣 (0.7%) 痙攣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。 8) 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明*).. 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。 9) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*) 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。 注) 外国の臨床試験において報告 (0.4%) がある。 ※：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。 (2)その他の副作用 ＜国内臨床試験及び国内市販後自発報告＞ 1) 精神神経系 5%以上 不眠、神経過敏、不安 1～5%未満 めまい、頭痛、傾眠、うつ病、幻覚 1%未満 妄想、リビドー亢進、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、失神、感情不安定、錯乱、神経症、譫妄、躁病反応、精神症状 頻度不明* 激越(不安、焦燥、興奮) 2) 錐体外路症状 5%以上 アカシジア、振戦、筋強剛 1～5%未満 流涎、寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア 1%未満 構音障害、嚥下障害、からだのこわばり、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上 3) 循環器 1～5%未満 頻脈、低血圧 1%未満 高血圧、心悸亢進、徐脈、起立性低血圧 頻度不明* 心電図異常(期外収縮等) 4) 消化器 5%以上 食欲不振 1～5%未満 便秘、悪心、腹痛、嘔吐 1%未満 下痢、胃炎、消化不良 頻度不明* 食欲亢進	(1)重大な副作用 1) 悪性症候群(Syndrome malin)(5%未満) 無動減黙、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(5%未満) 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。 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)で制吐作用が認められたため、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。 4) 横紋筋融解症(頻度不明) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。 5) 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明) 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。 6) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明) 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〕 (2)重大な副作用(類薬) 1)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) 他の抗精神病薬で、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)があらわれたとの報告があるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 2)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 他の抗精神病薬で、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との報告があり、本剤においても血糖値の上昇が認められているため、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〕 (3)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。 1) 過敏症^(注1) 5%未満 発疹、湿疹、そう痒 2) 循環器^(注2) 5%未満 血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常(QT 間隔の延長、T 波の変化等)、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少 3) 錐体外路症状^(注3) 5%以上又は頻度不明(頻度不明は<>内) パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)、アカシジア(静坐不能)、ジスキネジア(構音障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等) 5%未満 ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の痙攣、眼球上転発作、後弓反張等) 4) 肝臓 5%未満 AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇、肝機能異常 5) 眼 5%未満 調節障害、霧視 6) 消化器 5%以上又は頻度不明(頻度不明は<>内) 便秘、食欲不振、悪心 5%未満 嘔吐、食欲亢進、下痢、上腹部痛、腹痛、胃不快感、腹部膨満感、口唇炎 7) 内分泌 5%以上又は頻度不明(頻度不明は<>内) プロラクチン上昇 5%未満 月経異常、乳汁分泌、射精障害

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg	ロナセン錠 2 mg,4 mg
使用上の注意 (続き)	5)血液 1～5%未満 赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、好酸球増多、単球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下 1%未満 貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇 6) 内分泌 5%以上 プロラクチン低下 1～5%未満 月経異常 1%未満 プロラクチン上昇 7) 肝臓 5%以上 ALT (GPT) 上昇 1～5%未満 AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇 1%未満 Al-P 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下 8) 腎臓 1～5%未満 BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常、尿比重上昇 1%未満 クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中 NAG 上昇、尿比重低下 9) 泌尿器 1～5%未満 尿潜血 1%未満 排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉 頻度不明* 頻尿、尿失禁 10) 過敏症 1%未満 発疹、光線過敏性反応 頻度不明* 血管浮腫 11) 代謝異常 5%以上 CK (CPK) 上昇 1～5%未満 口渇、コレステロール上昇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、リン脂質低下 1%未満 多飲症、高血糖、水中毒、HDL-コレステロール低下、トリグリセリド低下、CK (CPK) 低下 12) 呼吸器 1%未満 鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状 頻度不明* しゃっくり 13) その他 5%以上 体重減少 1～5%未満 倦怠感、体重増加、発熱、脱力感、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下 1%未満 ほてり、熱感、背部痛、肩こり、悪寒、性器出血、胸痛、四肢痛、総蛋白上昇、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇 頻度不明* 筋痛、脱毛、霧視、羞明、眼のチカチカ、末梢性浮腫 ※：自発報告において認められた副作用のため頻度不明 <外国臨床試験及び外国市販後自発報告>^(注) 1) 精神神経系 10%以上 頭痛^a、不眠^a 1～10%未満 傾眠・鎮静^a、浮動性めまい^a、落ち着きのなさ^a 頻度不明^c 失神、持続勃起、会話障害、激越（不安、焦燥、興奮）、大発作痙攣、自殺企図、自殺念慮 2) 錐体外路症状 1～10%未満 アカシジア^a、振戦^a、錐体外路障害（ジストニア、パーキンソン様症状、ジスキネジア）^b 頻度不明^c 筋骨格硬直、嚥下障害 3) 循環器 1～10%未満 頻脈^b、起立性低血圧^b 頻度不明^c 高血圧	8) 泌尿器 5%未満 排尿困難、尿閉、尿失禁、頻尿 9) 精神神経系 5%以上又は頻度不明（頻度不明は<>内） 不眠、不安・焦躁感・易刺激性、眠気、めまい・ふらつき、頭重・頭痛、興奮、くしびれ感>、<自殺企図> 5%未満 過鎮静、脱抑制、抑うつ、幻覚・幻聴、妄想、被害妄想、睡眠障害、行動異常、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、痙攣 10) 血液 5%未満 白血球増加、好中球増加、白血球減少、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現 11) その他 5%以上又は頻度不明（頻度不明は<>内） 倦怠感、口渇、脱力感 5%未満 発汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、咳嗽、多飲、CK(CPK) 上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、血糖上昇、BUN 上昇、BUN 減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリルン陽性、尿糖陽性 注1：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。 注2：観察を十分に行い、慎重に投与すること。 注3：症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg	ロナセン錠 2 mg,4 mg
使用上の注意 (続き)	4) 消化器 1～10%未満 悪心^a、消化不良^a、嘔吐^a、便秘^a 頻度不明^c 肺炎、食欲不振、下痢 5) 血液 頻度不明^c 白血球減少、好中球減少、血小板減少 6) 肝臓 頻度不明^c ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、肝炎、黄疸 7) 呼吸器 頻度不明^c 嚥下性肺炎 8) 泌尿器 頻度不明^c 尿失禁、尿閉 9) 過敏症 頻度不明^c アレルギー反応、血管浮腫、痒痒症、蕁麻疹、発疹、咽頭痙攣 10) 代謝異常 頻度不明^c 糖尿病、血中ブドウ糖増加・変動、グリコヘモグロビン増加、CK (CPK) 上昇 11) その他 1～10%未満 無力症・疲労感^a、霧視^a 頻度不明^c 発熱、低体温、体重増加、胸痛、筋痛、体重減少、多汗症、低ナトリウム血症 注) a: 統合失調症に対するプラセボ対照試験において報告された有害事象でアリピプラゾール群 (1,079 例) とプラセボ群 (566 例) の発現率の差が 1%以上であったもの b: プラセボ群との発現率の差は 1%未満であるが、医学的に重要と判断されたもの c: 自発報告において認められた副作用のため頻度不明 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 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にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。) (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。〔ヒトで乳汁移行が報告されている。〕 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： 本剤を過量投与した報告は少ない。外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高 1,260mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。また最高 195mg まで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現したが、死亡例はない。 処置： 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。 9. 適用上の注意 エビリファイ錠 3mg、6mg、12mg 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	5. 高齢者への投与 高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 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にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。) (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。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕 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. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

販売名	エビリファイ錠 3 mg,6 mg,12 mg	ロナセン錠 2 mg,4 mg
使用上の注意 (続き)	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)げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。 (3)サル of 反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上 of 用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上 of 用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。 (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、本剤を含む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。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳;56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。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。	9. 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)動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、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。 (4)げっ歯類(マウス、ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。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。
添付文書の作成年月	平成22年3月改訂(第11版)	平成22年4月改訂(第7版)

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.8 添付文書（案）

ヤンセン ファーマ株式会社

抗精神病剤

処方せん医薬品*

インヴェガ®錠 3mg(案)

インヴェガ®錠 6mg

インヴェガ®錠 9mg

Invega® Tablets

パリエリドン徐放錠

* 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	3mg	6mg	9mg
承認番号			
薬価収載	年 月		
販売開始	年 月		
国際誕生	2006 年 12 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) パ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。〕
- 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 4) 本剤の成分及びリスベ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、浸透圧を利用した放出制御システム(OROS)を応用した、パリエリドンの放出制御型の徐放錠である。

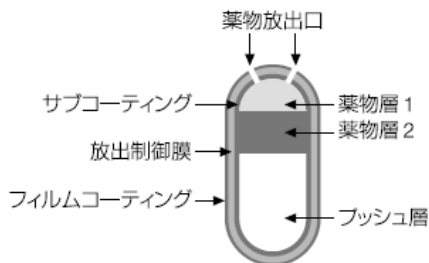
販売名	インヴェガ錠 3mg	インヴェガ錠 6mg	インヴェガ錠 9mg
成分・含量 (1錠中)	パリエリドン 3mg 含有	パリエリドン 6mg 含有	パリエリドン 9mg 含有
添加物	塩化ナトリウム、カルナウバロウ、酢酸セルロース、三酸化鉄、ジブチルヒドロキシルエー、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレンオキシド 200K、ポリエチレンオキシド 7000K、マクロゴール 4000、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三酸化鉄 ^{注1,2)} 、黒酸化鉄 ^{注3)} 、乳糖水和物 ^{注1)} 、トリアセチン ^{注1)} 、マクロゴール 400 ^{注2,3)}		
色・剤形	白色の錠剤	淡褐色の錠剤	桃色の錠剤
外形	 長さ: 11mm 直径: 5mm	 長さ: 11mm 直径: 5mm	 長さ: 11mm 直径: 5mm
識別記号	PAL 3	PAL 6	PAL 9

注 1) インヴェガ錠 3mg に添加

注 2) インヴェガ錠 6mg に添加

注 3) インヴェガ錠 9mg に添加

錠剤断面図



【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはパリエリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。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ずつ行うこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 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)。〕
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、分割して投与しないこと。
- 3) 本剤はリスベリドンの活性代謝物であり、リスベ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、本剤とリスベリドンを含む製剤との併用については、避けることが望ましい。
- 4) 本剤の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こと。

【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(Syndrome malin)が起りやすい。〕
- 13) 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」の項参照)。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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こと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

- 5) 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]
- 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4) 及び 5) 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、直ちに投与を中断し、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]
- 7) 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。

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。
パルプロ酸 ²⁾	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験における安全性評価対象例 312 例中 269 例（86.2%）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 107 例（34.3%）、統合失調症の悪化 68 例（21.8%）、体重増加 46 例（14.7%）、錐体外路障害 44 例（14.1%）、便秘 30 例（9.6%）であった。

1) 重大な副作用

- (1) **悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）**^{注1}：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）**^{注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。
- (3) **肝機能障害（4.2%）、黄疸（頻度不明）**^{注3}：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。
- (4) **横紋筋融解症（頻度不明）**^{注4}：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。

- (5) **不整脈（0.6%）**：心房細動、心室性期外収縮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。
- (6) **脳血管障害（頻度不明）**^{注5}：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。
- (7) **高血糖（1.3%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）**^{注6}：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うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
- (8) **低血糖（0.3%）**：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]
- (9) **無顆粒球症（頻度不明）**^{注7}、**白血球減少（0.3%）**：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。
- (10) **肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）**^{注8}：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]

注）外国の臨床試験又は市販後での報告がある。

2) 類薬（リスペリドン）における重大な副作用

- (1) **麻痺性イレウス**：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ので注意すること。
- (2) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：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。

3) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注9}
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽頭炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	上気道感染
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			貧血、脾腫	
免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応
内分泌障害		高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害		多飲症、過食	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	
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、リビドー減退	悪夢

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
神経系障害	錐体外路障害	アカシジア、頭痛、パーキンソニズム、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
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
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	徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸	脚ブロック、第一度房室ブロック、洞性不整脈、左脚ブロック
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
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、齦歯、歯痛、歯肉炎、口唇炎、口内炎、舌痛	口内乾燥、鼓腸、舌腫脹
肝胆道系障害			脂肪肝	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、そう痒症	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、ざ瘡、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
腎及び尿路障害		排尿困難	尿閉	尿失禁
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、持続勃起症
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	無力症、疲労、浮腫

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
臨床検査	血中プロラクチン増加、体重増加、CK (CPK) 増加、トリグリセリド増加	血圧上昇、体重減少、心電図 QT 補正間隔延長、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、血中コレステロール増加、Al-P 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、LDH 増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿糖陽性、尿潜血	血圧低下、心拍数増加、体温上昇、体温低下、心電図 QT 延長、心電図異常、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、総蛋白減少、血中ビリルビン増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、血中電解質異常、グリコヘモグロビン増加、血中インスリン増加、インスリン C ペプチド増加、尿中ウロビリリン陽性	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

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。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ので、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こと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期の抗精神病薬投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。]
- 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³⁾。]

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、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：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、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。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。過量投与患者の治療に際しては、パリペリドンが長期間かけて放出されることを考慮すべきである。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- 1) PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 本剤は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こと。また、開封後は時間を置かずに必ず飲み物と一緒に服用するよう指導すること。

製剤残査

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こと。

薬剤服用時

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こと。

10. その他の注意

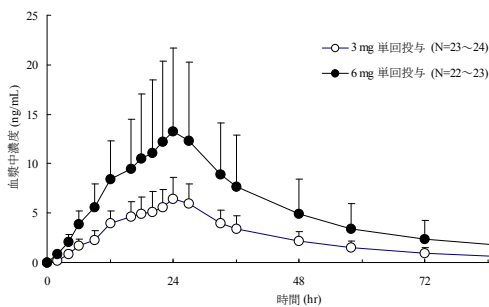
- 1) 他の抗精神病薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- 3) 動物試験（イヌ）で嘔吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
- 4) 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、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), 5)}。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態^{6), 7), 8)}

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、投与後、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_{max} を示し、20～23時間の $t_{1/2}$ で消失した。



健康成人に本剤3及び6mgを単回経口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.】

健康成人に本剤3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与開始5日までは定常状態に達した。反復経口投与7日目の AUC_{τ} と単回経口投与時の AUC_{∞} とに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が示唆された。

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、並びに3mgを1日1回7日間反復経口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.、(N=23)】

投与法	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{b)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3mg 単回投与	6.60 ± 2.19	24.0 (9.0-27.2)	241 ± 84.2	19.6 ± 3.5 ^{c)}
6mg 単回投与	13.8 ± 8.22	24.0 (6.0-24.1)	565 ± 368 ^{c)}	22.9 ± 6.5
3mg 反復投与 ^{a)}	11.8 ± 3.95	12.0 (2.0-24.0)	230 ± 78.2 ^{d)}	25.4 ± 3.5

a) : 反復経口投与7日目、b) : 中央値（範囲）、c) : N=22、d) : AUC_{τ} 、e) : N=24

健康成人（外国人）において、本剤を単回経口投与したとき、3、6、9及び12mgの範囲で用量比例性が示された。本剤の絶対的生物学的利用率は約28%であり、吸収率も同程度であると考えられた。

2) 食事による影響⁹⁾

健康成人を対象に、本剤3mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与では C_{max} 及び AUC_{∞} が、それぞれ36%及び37%増加した。なお、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に食事の影響は認められなかった。

3) 腎機能障害による影響（外国人）¹⁰⁾

種々の程度の腎機能障害患者に本剤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 C_{max} 及び AUC_{∞} の増加、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_R の低下、並びに尿中排泄率の減少が認められた。なお、 t_{max} に差は認められなかった。

健康成人及び種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したときのパリペリドンの薬物動態パラメータ【平均値±S.D.】

腎機能 ^{a)}	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/分)	CL_R (mL/分)
正常 (N=12)	2.63 ± 1.61	20.5 (12.0-26.0)	114 ± 74.0	23.2 ± 7.8	561 ± 225	70.5 ± 26.8
軽度障害 (N=11)	4.29 ± 2.39	24.0 (12.0-26.0)	169 ± 83.1	23.6 ± 4.9	433 ± 400	49.2 ± 16.8
中等度障害 (N=12)	6.65 ± 5.46	24.0 (12.0-28.0)	416 ± 444	40.2 ± 18.3	271 ± 253	21.9 ± 11.9 ^{b)}
重度障害 (N=10)	5.55 ± 2.81	24.0 (16.0-26.0)	429 ± 247	51.0 ± 15.4	217 ± 261	12.9 ± 9.64

a) : 中央値（範囲）、b) : N=11

注）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

4) 肝機能障害による影響（外国人）¹¹⁾

中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）に本剤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（外国人）¹²⁾

健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤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、 $t_{1/2}$ は27～58%延長した。

2. 分布¹³⁾

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

3. 代謝^{14), 15)}

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された。

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。

4. 排泄^{6), 16)}

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、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9%であった。なお、健康成人（外国人）に ^{14}C -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）と本剤（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>¹⁷⁾

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）を併用したとき、パリペリドンの AUC_{∞} は16.48%増加した。

<バルプロ酸>^{2), 18)}

健康成人男性24例にバルプロ酸（徐放性製剤として1000mg/日反復投与）と本剤（12mg 単回投与）を併用したとき、パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ51.5%及び51.8%増加した。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例にバルプロ酸（徐放性製剤として500～2000mg/日反復投与）と本剤（12mg 反復投与）を併用したとき、バルプロ酸の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

<トリメトプリム>¹⁹⁾

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。

【臨床成績】

<国内における成績>^{20), 21)}

1. プラセボ対照二重盲検比較試験（N=272）

統合失調症患者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6mg、1日1回の固定用量で6週間投与したとき、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6mg群-9.1±18.4、

JED1_DEV00\0900fde9802ae52b0\6.21\2010-10-08 17:43

添付文書(案)

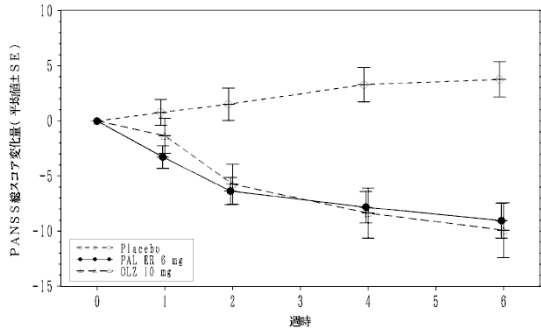
プラセボ群 3.8±18.9 で、群間差は-12.7 であり、統計学的な有意差が認められた (p<0.0001, 共分散分析)。

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	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
					群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	138	91.0 ± 11.2	94.8 ± 22.4	3.8 ± 18.9	-	-
本剤群	134	92.0 ± 12.9	83.0 ± 20.4	-9.1 ± 18.4	-12.7 [-17.2, -8.3]	< 0.0001
オランザピン群	46	94.1 ± 12.6	84.2 ± 20.1	-9.9 ± 16.8	-	-

平均値 ± 標準偏差

a) 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



PANSS 総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-LOCF]

2. 長期投与試験 (N=228)

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を対象とした長期投与試験において、本剤 3、6、9 及び 12mg/日を可変用量で 1 日 1 回経口投与したときの最終評価時 (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 12 週後 -9.5±15.4、24 週後 -11.0±16.1、48 週後 -13.7±16.4 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	228	83.6±19.9	-
12 週時	165	72.2±19.7	-9.5±15.4
24 週時	152	71.3±19.8	-11.0±16.1
48 週時	121	68.6±19.5	-13.7±16.4

平均値 ± 標準偏差

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{22)、23)}

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^{22)、24)、25)}

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^{23)、26)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。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】

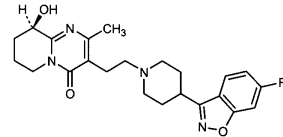
一般名：パリペリドン (JAN)、Paliperidone (JAN)

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

分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₃

分子量：426.48

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色～黄色の粉末

溶解性：メタノール 2.1mg/mL
(20℃) エタノール 0.76mg/mL
ジエチルエーテル 0.07mg/mL
水 0.03mg/mL

分配係数：log P = 1.02 (1-オクタノール/pH 7.0 リン酸緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

インヴェガ錠 3mg：100 錠 (10 錠×10)、1000 錠 (10 錠×100)
インヴェガ錠 6mg：100 錠 (10 錠×10)、1000 錠 (10 錠×100)
インヴェガ錠 9mg：100 錠 (10 錠×10)、1000 錠 (10 錠×100)

【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) Berwaerts, J., et al. : パリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討 (社内資料)
- 3) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 4) Verstraeten, A., et al. : リスペリドンのがん原性試験 (社内資料)
- 5) Verstraeten, A., et al. : リスペリドンのがん原性試験 (社内資料)
- 6) Eerdekens, M., et al. : パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- 7) Boom, S., et al. : パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- 8) Crauwels, H., et al. : パリペリドン徐放錠の絶対的生物学的利用率の検討 (社内資料)
- 9) Eerdekens, M., et al. : パリペリドン徐放錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料)
- 10) 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)
- 11) Boom, S., et al. : 肝機能障害被験者におけるパリペリドンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 12) 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)
- 13) Mannens, G., et al. : パリペリドンの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 14) Mannens, G., et al. : パリペリドンの代謝の検討 (社内資料)
- 15) Bohets, H., et al. : パリペリドンの代謝酵素の検討 (社内資料)
- 16) Kramer, M., et al. : パリペリドンの代謝及び排泄の検討 (社内資料)
- 17) 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)
- 18) Berwaerts, J., et al. : 統合失調症患者等患者におけるパリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討 (社内資料)
- 19) 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)
- 20) パリペリドン徐放錠の第 III 相試験成績 (社内資料)
- 21) パリペリドン徐放錠の第 III 相長期投与試験成績 (社内資料)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) Leysen, J. E., et al. : パリペリドンの受容体占有率 (社内資料)

〈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 コールセンター

〒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 9:00~18:00 (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

1.8 添付文書（案）

◎効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

目次

1.8 添付文書（案）	9
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	9
1.8.1.2 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意（案），並びにその設定根拠	17
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠	26

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

統合失調症

(2) 設定根拠

インヴェガ錠（以下，文中は「本剤」，図表中は「パリペリドン ER」と略す）の効能・効果は，国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）及び長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）の結果を中心に設定した。また，これら国内試験の結果を支持・補完するデータとして，海外で実施した第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（R076477-SCH-303 試験，R076477-SCH-304 試験，R076477-SCH-305 試験）の結果も併せて評価した。

以下に設定根拠となった試験結果をまとめる。

1) 有効性を裏付ける国内臨床試験成績

国内において，本剤の統合失調症に対する有効性を検証するために第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）を実施し，プラセボに対する優越性を検証した。また，本剤を 48 週間経口投与したときの安全性及び有効性を長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）で検討した。

a) プラセボ対照二重盲検比較試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）

統合失調症患者を対象に，本剤 6 mg を 1 日 1 回，原則として朝食後に 6 週間経口投与したときの有効性を，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアを指標とし，プラセボに対する優越性を検証した。本試験では，本剤を投与する群（本剤群）とプラセボを投与する群（プラセボ群）に加えて，本剤の臨床的な位置付けを視察的に比較検討するため，実薬対照群としてオランザピン 10 mg を 1 日 1 回投与する群（オランザピン群）を設けた。試験デザインは，多施設共同，プラセボ対照，固定用量，ランダム化二重盲検及び並行群間比較とした。また，本剤は低用量からの漸増は行わず，推定推奨用量の 6 mg/日を投与した。

有効性の解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とし，318 例（プラセボ群 138 例，本剤群 134 例，オランザピン群 46 例）を対象に解析を行った。

本試験の FAS における人口統計学的特性における男女比，年齢及び罹病期間は，既存の非定型抗精神病薬（オランザピン，アリピプラゾール）の承認申請時の検証試験における被験者特性と大きな違いはなかった。ベースライン時の疾患特性における DSM-IV による統合失調症の病型の分布は，妄想型，解体型及び残遺型を中心としてすべての病型が組み入れられたが，なかでも妄想型の被験者割合が 59.7%（190/318 例）と多かった。疾患の重症度については，PANSS 総スコアの平均値は 91.9，治験担当医師が評価する臨床上的医師の印象による重症度（CGI-S）は「中等度」～「最重度」の被験者割合が 88.4%で，比較的重症度が高い統合失調症患者が組み入

れられたものと考えられたが、国内の統合失調症患者の特殊な集団ではないと考えられた。また、単剤での治療例が7割を占め、昨今の統合失調症治療の現状を反映するものであった。

以上のように、主要な有効性の結果は、本剤の投与が予想される統合失調症患者に一般化できると判断した。

有効性の主要解析である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について、投与群を因子、ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析モデルにより算出した最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との投与群間差 [95%信頼区間] は、-12.7 [-17.16; -8.25] であり、統計学的な有意差 ($p<0.0001$) が認められ、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 1.8-1)。またこの結果は、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) を対象とした解析からも裏付けられた。

各評価時期の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との投与群間差 [95%信頼区間] は、1 週時 (8 日目) -4.0 [-7.10; -0.92] , 2 週時 (15 日目) -7.8 [-11.62; -4.01] , 4 週時 (29 日目) -11.1 [-15.24; -6.89] 及び 6 週時 (43 日目) -12.7 [-17.16; -8.25] であり (図 1.8-1) , いずれの評価時期においてもプラセボ群と比較し本剤群でスコアの減少が大きく ($p<0.05$) , 本剤の有効性は投与開始 1 週間後には認められた。また、時間経過とともに投与群間差は大きくなった。

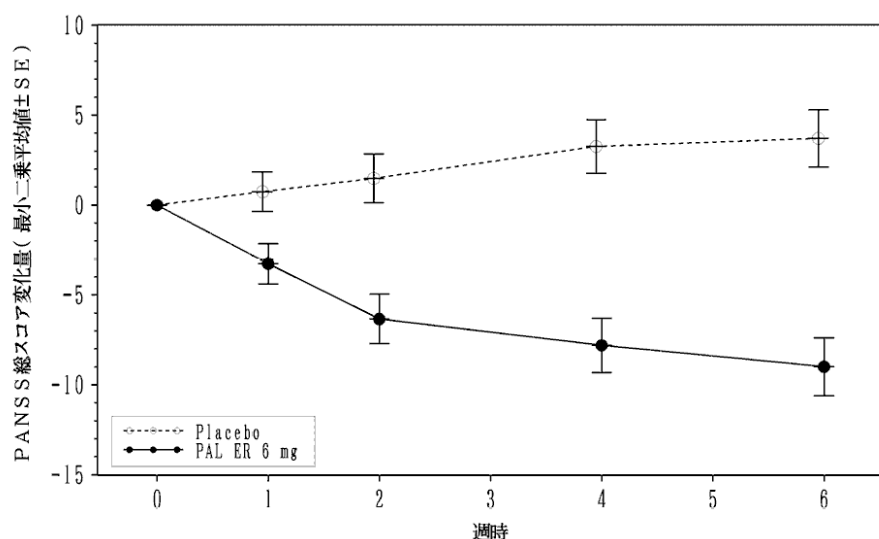
本剤群及びオランザピン群における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 $\pm$ SD は、本剤群-9.1 $\pm$ 18.39 及びオランザピン群-9.9 $\pm$ 16.83 であり、両群ともにスコアの減少が認められた。最終評価時の最小二乗平均値の本剤群とオランザピン群との投与群間差 [95%信頼区間] は 0.4 [-5.63; 6.41] であった (表 1.8-2)。オランザピン群の FAS の被験者数は 46 例で、計画時より本剤群 (134 例) の約 1/3 ではあったが、視察的な比較の結果、本剤の効果の大きさはオランザピンとほぼ同様であると考えられた。

表 1.8-1 最終評価時の PANSS 総スコアの群間比較 (プラセボ及びパリペリドン ER 6 mg) [FAS-LOCF : JNS007ER-JPN-S31 試験]

項目	プラセボ	パリペリドン ER 6 mg
ベースラインスコア		
被験者数	138	134
平均値 (SD)	91.0 (11.16)	92.0 (12.94)
中央値 (範囲)	90.5 (70; 120)	91.0 (70; 119)
最終評価時のスコア		
被験者数	138	134
平均値 (SD)	94.8 (22.40)	83.0 (20.44)
中央値 (範囲)	93.5 (43; 172)	83.0 (36; 150)
ベースラインから最終評価時への変化量		
被験者数	138	134
平均値 (SD)	3.8 (18.88)	-9.1 (18.39)
中央値 (範囲)	2.5 (-64; 68)	-8.5 (-65; 64)
プラセボとの差		
平均値 (SD)		-12.8 (18.64)
p 値 ^a		<0.0001
最小二乗平均値 (SE) ^a		-12.7 (2.26)
(95%CI) ^a		(-17.16; -8.25)

参照元 : JNS007ER-JPN-S31 試験 治験総括報告書 表 11.4-1

a : 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



参照元：JNS007ER-JPN-S31 試験 治験総括報告書 図 11.4-2, 表 14.2-3a

図 1.8-1 ベースラインからの PANSS 総スコアの変化量の推移（プラセボ及びパリエリドン ER 6 mg） [FAS-LOCF：JNS007ER-JPN-S31 試験]

表 1.8-2 最終評価時の PANSS 総スコアの群間比較（パリエリドン ER 6 mg 及びオランザピン）
[FAS-LOCF：JNS007ER-JPN-S31 試験]

	パリエリドン ER 6 mg	オランザピン 10 mg
ベースラインスコア		
被験者数	134	46
平均値 (SD)	92.0 (12.94)	94.1 (12.64)
中央値(範囲)	91.0 (70 ; 119)	95.0 (70 ; 118)
最終評価時のスコア		
被験者数	134	46
平均値 (SD)	83.0 (20.44)	84.2 (20.10)
中央値(範囲)	83.0 (36 ; 150)	87.0 (45 ; 143)
ベースラインから最終評価時への変化量		
被験者数	134	46
平均値 (SD)	-9.1 (18.39)	-9.9 (16.83)
中央値(範囲)	-8.5 (-65 ; 64)	-9.5 (-45 ; 39)
オランザピンとの差		
平均値 (SD)	0.9 (18.00)	
最小二乗平均値の差 (SE) ^a	0.4 (3.05)	
(95% CI) ^a	(-5.63; 6.41)	

参照元：JNS007ER-JPN-S31 試験 治験総括報告書 表 11.4-3

a：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

副次評価項目である PANSS 下位評価尺度スコアにおいて（表 1.8-3），最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との投与群間差は，陽性症状尺度スコア，陰性症状尺度スコア及び総合精神病理尺度スコアのすべてにおいて，プラセボ群と比較し本剤群でスコアの減少が大きかった（ $p<0.0001$ ）。このことから，本剤は統合失調症の陽性症状，陰性症状及びその他の精神症状に対して有効性を示すことが確認された。

表 1.8-3 PANSS 下位評価尺度スコアの記述統計量及び群間比較（プラセボ及びパリエリドン ER 6 mg） [FAS-LOCF : JNS007ER-JPN-S31 試験]

被験者数	プラセボ 138	パリエリドン ER 6 mg 134
陽性症状尺度スコア		
ベースライン 平均値 (SD)	20.0 (4.92)	21.6 (5.02)
変化量 平均値 (SD)	1.6 (5.53)	-2.6 (5.69)
変化量 最小二乗平均値の差 (SE) ^a		-3.8 (0.68)
p 値(プラセボとの変化量の比較) ^a		<0.0001
陰性症状尺度スコア		
ベースライン 平均値 (SD)	25.1 (5.43)	24.3 (5.64)
変化量 平均値 (SD)	0.0 (5.02)	-2.4 (5.05)
変化量 最小二乗平均値の差 (SE) ^a		-2.5 (0.60)
p 値(プラセボとの変化量の比較) ^a		<0.0001
総合精神病理尺度スコア		
ベースライン 平均値 (SD)	45.9 (6.21)	46.1 (7.55)
変化量 平均値 (SD)	2.2 (10.71)	-4.1 (9.52)
変化量 最小二乗平均値の差 (SE) ^a		-6.2 (1.21)
p 値(プラセボとの変化量の比較) ^a		<0.0001

参照元：JNS007ER-JPN-S31 試験 治験総括報告書 表 11.4-4

a：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

その他の副次評価項目においても本剤の有効性を支持する結果が得られた。

本試験の二重盲検期における有害事象の発現割合は，全体で 81.2%（259/319 例），投与群別では，本剤群 81.3%（109/134 例），プラセボ群 79.7%（110/138 例）及びオランザピン群 85.1%（40/47 例）であり，そのうち副作用は，それぞれ 71.6%（96/134 例），69.6%（96/138 例）及び 78.7%（37/47 例）であった。本剤群で発現割合が 10%以上の有害事象は，統合失調症，不眠症及び鼻咽頭炎，5%以上 10%未満の事象は，便秘，錐体外路障害，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加，体重増加及び肝機能異常であった。これらの事象のうち本剤群に比べプラセボ群で発現割合が高かったのは統合失調症であった。すなわち，プラセボ群では原疾患の悪化の報告が多く，本剤群で少なかったことは，本剤の統合失調症に対する治療効果を示すものと考えられた。

本剤群でみられた有害事象の種類は，プラセボ群及びオランザピン群と比較して大きな相違はなく，更に，他の抗精神病薬及び親化合物であるリスペリドンで報告されている事象と比較し，新たなものはなかった。本剤群でみられた有害事象の程度については，大多数が軽度又は中等度で，高度の割合はプラセボ群とほぼ同程度であった。また，本剤でみられた有害事象の発現割合及び程度についても，オランザピン群と比較し大きく異ならなかったことから，本剤の安全性上のリスクは低いと考えられる。

b) 長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）

国内の統合失調症患者を対象にした 48 週間の長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）は，多施設共同，非盲検，非対照，任意用量の試験デザインで実施した。1 日用量は 6 mg から開始し，必要に応じて 3，6，9 及び 12 mg の用量範囲内で適宜増減可能とし，用法は 1 日 1 回，原則として朝食後経口投与とした。

本試験には 228 例が登録され、有効性の解析は 228 例全例を FAS とし、ベースラインの状況が異なる 4 群（NO/PAL 群、PLA/PAL 群、PAL/PAL 群、OLZ/PAL 群）に分類し検討した。4 群の内訳は、JNS007ER-JPN-S32 試験からの新規被験者を NO/PAL 群、JNS007ER-JPN-S31 試験からの継続被験者については、JNS007ER-JPN-S31 試験の投与群により、本剤群を PAL/PAL 群、プラセボ群を PLA/PAL 群及びオランザピン群を OLZ/PAL 群とした。各群の被験者は、NO/PAL 群 7 例、PLA/PAL 群 92 例、PAL/PAL 群 97 例及び OLZ/PAL 群 32 例であった。有効性評価のベースラインは NO/PAL 群、PLA/PAL 群及び OLZ/PAL 群は JNS007ER-JPN-S32 試験の本剤投与前、PAL/PAL 群は JNS007ER-JPN-S31 試験の本剤投与前と規定した。

NO/PAL 群、PLA/PAL 群及び PAL/PAL 群における最終評価時 PANSS 総スコアは、いずれもベースラインから減少し、OLZ/PAL 群はほとんど変化しなかったことが確認された（表 1.8-4）。すなわち、NO/PAL 群、PLA/PAL 群及び PAL/PAL 群では精神症状が改善し、OLZ/PAL 群では、JNS007ER-JPN-S31 試験で改善した精神症状が維持された。最終評価時の PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量、CGI-S の分布及び最終評価時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量についても、同様の結果が得られた。

また、本剤の初回投与前 28 日以内に抗精神病薬による治療が行われていない被験者を未治療被験者、それ以外の被験者を既治療被験者と定義し検討した結果、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±SD は、未治療被験者 -8.6 ± 21.68 及び既治療被験者 -13.0 ± 22.84 と、本剤投与前の抗精神病薬による治療の有無にかかわらず、PANSS 総スコアの減少が認められた。

当該期間における最終投与量及び最頻投与量の分布はいずれも 6 mg が最も多く、最終投与量及び最頻投与量別の検討において、3, 6, 9 及び 12 mg のいずれの用量においても PANSS 総スコアの減少が認められた。

表 1.8-4 PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量 [非盲検期]
[FAS-LOCF : JNS007ER-JPN-S32 試験]

評価時期 項目	NO/PAL 群	PLA/PAL 群	PAL/PAL 群	OLZ/PAL 群
ベースライン				
被験者数	7	92	97	32
スコア				
平均値 (SD)	70.9 (14.26)	91.2 (20.39)	91.8 (12.72)	77.8 (16.25)
最終評価時				
被験者数	7	92	97	32
スコア				
平均値 (SD)	57.4 (35.05)	80.0 (21.74)	74.6 (21.49)	80.7 (20.71)
ベースラインからの変化量				
平均値 (SD)	-13.4 (31.93)	-11.1 (20.84)	-17.2 (22.15)	2.8 (20.67)

参照元：JNS007ER-JPN-S32 試験 治験総括報告書 表 11.4-1

本試験の全観察期における有害事象の発現割合は 97.4%（222/228 例）で、そのうち副作用は 92.5%（211/228 例）であった。本剤 6 mg 1 日 1 回から投与を開始し、必要に応じて、1 日用量 3～12 mg の範囲で用量を調整し長期投与したとき、他の抗精神病薬及び親化合物であるリスペリドンで報告されている事象と比較し新たなものはなく、本剤長期投与における忍容性は良好であることが確認された。

2) 有効性を裏付ける海外臨床試験成績

海外における本剤の承認に際して有効性を裏付ける臨床試験として、第 III 相プラセボ対照比較試験（R076477-SCH-303 試験, R076477-SCH-304 試験, R076477-SCH-305 試験）及び長期投与試験（R076477-SCH-703 試験, R076477-SCH-704 試験, R076477-SCH-705 試験）の成績が基盤となった。

以下に設定根拠としたこれらの試験結果をまとめる。

a) 第 III 相プラセボ対照比較試験（R076477-SCH-303 試験, R076477-SCH-304 試験, R076477-SCH-305 試験）

第 III 相プラセボ対照比較試験（R076477-SCH-303 試験, R076477-SCH-304 試験, R076477-SCH-305 試験）は、本剤 3, 6, 9, 12 又は 15 mg を 1 日 1 回, 朝, 6 週間経口投与したときの有効性を, PANSS 総スコアを指標に, プラセボに対する優越性を検証することを目的として実施した試験である。

これらの 3 試験は、ほぼ同一の選択・除外基準を設定したため、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、人種以外は各試験でおおむね同様であった。したがって、これらの試験を統合解析することは問題ないと判断した。統合解析の結果、男性の割合（63%）がやや高く、人種（白人 61%, 黒人 22%, 東洋系 9%, その他 8%）及び地域は多様であったが、年齢分布は一般的な統合失調症の患者集団と同様と考えられた。

有効性の概括評価を表 1.8-5 に、主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した結果を表 1.8-6 に示す。統合解析の結果、主要評価項目及び主な副次評価項目において、本剤群のすべての用量（3, 6, 9, 12 及び 15 mg/日）でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した（表 1.8-5, 表 1.8-6）。試験別に解析した結果もプラセボ群に比べて本剤群で統計学的に有意な改善を示した。これらから、本剤の 3, 6, 9, 12 及び 15 mg/日の統合失調症患者に対する有効性は、主要評価項目のみならず副次評価項目においてもプラセボに比べて優れていることが示された。

表 1.8-5 有効性の概括評価 [ITT-LOCF : R076477-SCH-303 試験, R076477-SCH-304 試験, R076477-SCH-305 試験の統合解析結果]

有効性の評価項目	パリエリドン ER ^a				
	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg
主要評価項目					
最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 ^b					
R076477-SCH-303 試験	—	**	**	**	—
R076477-SCH-304 試験	—	*	—	**	—
R076477-SCH-305 試験	**	—	**	—	**
統合解析 ^c	**	**	**	**	**
副次評価項目					
最終評価時の PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量 ^c					
陽性症状	**	**	**	**	**
陰性症状	**	**	**	**	**
解体型思考	**	**	**	**	**
抑えられない敵意/興奮	**	**	**	**	**
不安/抑うつ	**	**	**	**	**
最終評価時のレスポonderの割合 (PANSS 総スコアの 30%以上の減少) ^d					
30%レスポonderの割合	**	**	**	**	**

参照元：MAA CTD2.5 Table 4

a：プラセボとの比較 * $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.001$, —実施なし

b：投与群及び解析用施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析

c：投与群、試験及び試験内の解析用施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析

d：解析用施設及び試験に関して調整した投与群間差の比較、Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 1.8-6 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 [ITT-LOCF : R076477-SCH-303 試験, R076477-SCH-304 試験, R076477-SCH-305 試験の統合解析結果]

		パリエリドン ER				
	プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg
統合解析結果(R076477-SCH-303 試験, R076477-SCH-304 試験, R076477-SCH-305 試験)						
被験者数	351	123	233	245	240	112
ベースライン平均値 (SD)	93.9 (11.68)	91.6 (12.19)	93.4 (11.22)	93.6 (12.55)	94.4 (11.16)	92.4 (12.36)
最終評価時平均値 (SD)	89.1 (24.59)	76.6 (21.08)	76.5 (21.04)	76.8 (22.18)	73.7 (20.47)	72.5 (19.12)
変化量平均値 (SD)	-4.8 (21.95)	-15.0 (19.61)	-16.9 (20.70)	-16.8 (21.00)	-20.6 (20.15)	-19.9 (18.41)
p 値(プラセボとの変化量の比較) ^{a,b}		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-11.1 (2.27)	-11.0 (1.70)	-11.8 (1.65)	-14.5 (1.69)	-16.6 (2.34)
(95% CI)		(-15.61;-6.68)	(-14.31;-7.63)	(-15.00;-8.54)	(-17.82;-11.18)	(-21.23;-12.06)

参照元：MAA CTD2.7.3 Table 18

a：試験、投与群(プラセボ群, 本剤 3, 6, 9, 12 又は 15 mg 群)及び試験内の解析用施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析

b：多重性を調整しないプラセボ群との比較

b) 長期投与試験 (R076477-SCH-703 試験, R076477-SCH-704 試験, R076477-SCH-705 試験)

52 週間の長期投与試験は、多施設共同、非盲検、非対照、任意用量の試験デザインで実施した。1 日用量は 9 mg から開始し、必要に応じて 3, 6, 9, 12 及び 15 mg の用量範囲内で適宜増減可能

とした。長期投与試験の統合解析結果より、本剤の可変用量（3～15 mg/日）における 52 週間の長期投与時の有効性は、先行試験の投与群にかかわらず症状の改善を示した。

これら海外臨床試験において報告された有害事象は、親化合物であるリスペリドンで報告されている事象と大きな違いはなく、有害事象の程度や発現割合をみても臨床上問題とすべき安全性所見は認められず、忍容性は良好であることが確認された。

以上、1) 及び 2) に示した国内外の臨床試験成績より、本剤の推奨用量と設定した 6 mg、並びに推奨する用量範囲の 3, 6, 9 及び 12 mg の 1 日 1 回、朝、経口投与が統合失調症患者に有効であることが検証された。また、本剤の安全性はこれまでの国内外の臨床試験から、臨床的に問題ないことが確認された。これらの国内外の臨床試験の対象被験者は一般的な統合失調症患者集団に相当すると考えられ、国内外の臨床試験成績を総合的に判断し、本剤の効能・効果（案）を「統合失調症」と設定した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意（案），並びにその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。なお，年齢，症状により 1 日 12 mg 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 3 mg ずつ行うこと。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の国内における用法・用量は，日本人と外国人で本剤及び親化合物であるリスペリドンの薬物動態が類似していること，並びにリスペリドンの 1 日平均使用量がほぼ同用量であること等の背景情報を勘案し，海外の臨床試験成績に基づいて設定された用法・用量を適用することが可能であると判断した。そこで国内では第 II 相試験として探索試験（JNS007ER-JPN-S21 試験）を実施したのち，独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言（平成 〇〇 年 〇 月 〇 日）を受け，第 III 相の検証試験として海外における推奨用法・用量に基づいて「本剤 6 mg，1 日 1 回，原則として朝食後」投与のプラセボ対照二重盲検比較試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）及び「本剤 3 ～12 mg，1 日 1 回，原則として朝食後」投与の長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）を実施した。以上を踏まえて，用法・用量の設定根拠に関して，1) 海外の推奨用法・用量を国内の推奨用法・用量として適用した根拠，2) 海外の承認用法・用量及びそれを裏付ける臨床試験成績，3) 国内の用法・用量を裏付ける臨床試験成績に基づいて示す。

1) 海外の推奨用法・用量を国内の推奨用法・用量として適用した根拠

国内第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）の実施に際して，海外の推奨用法・用量を適用した根拠を以下に示す。

a) 統合失調症の診断基準は国内外で同様であり，有病率や患者ごとに多岐にわたる症状は民族・人種にかかわらず類似しており，その精神症状評価尺度も同一である。

統合失調症の診断は，海外及び国内のいずれにおいても米国精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル第 IV 改訂版（DSM-IV）」又は世界保健機構（WHO）による「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 回修正」（ICD-10）が用いられ，本剤開発の臨床試験においては国内外とも DSM-IV を使用した。また，有病率は成人の 0.5～1.5%とされ，発症年齢及び性差等の疫学的知見も国内外で類似している。その臨床症状は，陽性症状及び陰性症状を中心に社会生活機能障害及び認知機能障害が加わって，患者ごとに多様な病態を呈し，発症後は寛解や再発を繰り返しながら経過する点においても同様である。更に，精神症状の評価尺度としては，国内外とも PANSS が用いられている。

b) 国内外におけるリスペリドン経口剤の臨床推奨用量及び市場での平均投与量が同用量である。

欧米の主要国及び国内で承認されているリスペリドン経口剤の臨床推奨用量は 6 mg/日以下である。19 年の IMS データにより報告されているリスペリドン経口剤の海外の平均投与量（統合失調症以外の適応症も含む）は 1 日平均 3.3 mg であり、国内の平均投与量 3.4 mg とほぼ同用量であった。また、統合失調症患者に限定してみると、海外の平均投与量は約 4.2 mg であり、国内における平均投与量約 4.3 mg と同用量であった。更に安全性のプロファイルにおいても国内外で大きな違いは報告されていない。したがって、国内外における統合失調症治療に用いられるリスペリドン経口剤の用量範囲は類似していると判断した。

c) 日本人及び外国人における本剤投与時の薬物動態の類似性が推察された

R076477-P01-1005 試験で、日本人及び白人の健康成人を対象に本剤 3 及び 6 mg/日を単回投与、並びに本剤 3 mg/日を 7 日間反復投与した結果、その用量範囲における忍容性は良好であった。単回投与時の薬物動態（ C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ ）の検討においては日本人と白人で大きな差異は認められず、おおむね類似していると考えられた。同様に反復投与したときの定常状態における薬物動態 [$C_{max,ss}$ 及び AUC(0→24)_{ss}] においても類似していた。

d) 国内第 II 相試験の結果からの考察

国内の統合失調症患者を対象として実施した第 II 相試験（JNS007ER-JPN-S21 試験）で検討した 3, 9 又は 15 mg/日において、いずれの用量も有効性は前治療抗精神病薬と同等の効果が維持されることが示唆されたが、安全性は有害事象による中止被験者数の割合は高用量の 15 mg/日が他の 2 用量に比較して高く、本剤の推奨用量は 15 mg/日より低用量であると考えられた。

更に、Positron Emission Tomography (PET) 検査で投与量及び血漿中薬物濃度と D_2 受容体占有率との関係を検討した結果、一般的に抗精神病薬で至適用量とされる線条体 D_2 受容体占有率 70～80%を満たす¹⁾のに必要な血漿中パリペリドン濃度は 15.5～26.6 ng/mL で、本剤の用量は 5.55～9.52 mg/日と算出された。

これらの結果、日本人の推奨用量は、海外と同様に 6 mg/日とすることが妥当と考えられ、海外の推奨用量（6 mg/日）及び用量範囲（3～12 mg）が日本人にも適応できると判断した。

2) 海外の承認用法・用量及びそれを裏付ける臨床試験成績**a) 米国における承認用法・用量**

主要国である米国の承認用法・用量を以下に示す。

【用法・用量（米国添付文書からの抜粋）】

食事の摂取に関係なく、6 mg 徐放錠を朝に投与する。初回投与時の漸増投与は必要ない。より高用量（12 mg/日まで）又は低用量（3 mg/日）で有用な患者もいる。

臨床的評価で増量が必要と判断される場合、5 日以上の間隔をあけて 3 mg/日単位で増量すること。最高推奨用量は 12 mg/日である。

b) 海外における用法・用量の設定に至った経緯及びそれを裏付ける臨床試験データ**① 推奨用法**

本剤は、投与後 24 時間にわたり薬物を放出するよう設計された放出制御型徐放錠であり、薬物動態プロファイルを検討した種々の試験より「1 日 1 回」投与が妥当であることが確認された。

海外の第 I 相薬物動態（PK）試験において、本剤は投与後からパリペリドンが徐々に吸収され、投与約 24 時間後に最高血漿中濃度に到達するという ascending プロファイルを有していることが認められた。また、初期忍容性を検討した海外の第 I 相試験（PAL-SCH-101 試験）において、本剤 12 mg の投与とリスペリドン経口製剤 2 mg から 4 mg への漸増投与を比較した結果、本剤の血漿中薬物濃度のピーク/トラフ濃度値の変動はリスペリドン経口製剤と比較し極めて小さかった。また、本剤 12 mg で開始した時の起立忍容性は、リスペリドン経口製剤 2 mg から投与を開始した場合の起立忍容性と同等であった。すなわち、本剤 12 mg までは漸増投与は必ずしも必要ではなく、投与初期の忍容性に問題がないことが示された。これは、初回投与後、緩やかに吸収され血漿中濃度が定常状態に達するため、漸増する必要はないと考えられた。

投与時期については、本剤は OROS 製剤であり、消化管を移動しながら 24 時間かけて薬物を放出するため、消化管を通過するにはある程度の時間が必要である。このような薬物放出プロファイルを最大限に利用するため²⁾に、「朝」投与が推奨された。

食事の影響については、ALZA C-20-034 試験で検討した結果、空腹時投与と比較した食後投与による曝露量の増加は 11～15%であり、海外第 III 相試験では食事の摂取に制限を設けなかった。

これらの知見により、海外では検証試験である第 III 相プラセボ対照比較試験において、本剤の用法を 1 日 1 回、朝に経口投与することと規定し実施した結果、有効性及び安全性が確認されたため、用法は「1 日 1 回、朝、経口投与、初回投与時の漸増投与は不要」とするのが妥当と判断した。

② 投与開始時の用法・用量及び推奨用量

親化合物であるリスペリドンとパリペリドンは同様な薬理学的プロファイルを示すこと、健康成人に単回投与したときの薬物動態は同程度であることが確認されている³⁾ことから、パリペリドンの臨床用量はリスペリドンの統合失調症患者に対する臨床用量（2～6 mg/日）と同様であると考えられた。一方、リスペリドンと本剤のバイオアベイラビリティの比はおおよそ 3 : 1 であった（ALZA C-20-034 試験）。これらのことから本剤の臨床用量を 6～18 mg/日と推定した。更に、PET 検査における D₂ 受容体占有率の結果から、抗精神病薬で至適用量とされる 70～80%の D₂ 受容体占有率を得るための本剤の用量は 4.5～9 mg/日（R076477-SWE-1 試験、R076477-SIV-101 試験）と推定され、ほぼ本剤の推定用量範囲内（6～18 mg/日）であった。また、持効性注射剤等の徐放化製剤では薬物動態学的に等量と考えられる経口剤と比較して、同じ曝露量を示す用量よりやや低用量で有効性を示すとの報告があり⁴⁾、血漿中薬物濃度の日内変動が小さく、安定した血漿中薬物濃度を維持する徐放化製剤である本剤は、より低用量で臨床効果が発現する可能性が示唆された。これらより、海外第 III 相プラセボ対照比較試験では、5 用量（3, 6, 9, 12 又は 15 mg/日）を用いて有効性を検証した。

主要な第 III 相プラセボ対照比較試験の統合解析の結果、主要評価項目及び主な副次評価項目において、本剤群のすべての用量（3, 6, 9, 12 及び 15 mg/日）でプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した（表 1.8-5）。PANSS 総スコアに関する用量反応関係の探索的検討結果では、3 mg/日が最小有効量に近く、12 及び 15 mg/日の有効性は、ほぼ同等であることが示唆され、6 及び 9 mg/日での効果の差は明らかではなかった。

これらの結果から、i) 効果不十分による試験中止割合及び PANSS 総スコアの 30%レスポンス割合から判断し、本剤 6 mg/日の有効性は 3 mg/日を上回ると考えられた、ii) 6 mg/日投与時の治療効果は早期に認められ、高用量への漸増は必要ないと考えられた、並びに、iii) 安全性においては、6 mg/日の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは検討した最低用量の 3 mg/日と同様であった。

以上、有効性及び安全性を総合的にみて、本剤 6 mg 1 日 1 回投与が統合失調症治療における推奨開始用量であると同時に、推奨維持用量とすることが妥当と判断した。

③ 推奨 1 日用量の範囲

海外で検討した主要な第 III 相プラセボ対照比較試験において、前項で既述したとおり、検討した 5 用量（3, 6, 9, 12 又は 15 mg/日）の有効性は確認された。一方、安全性については、12 mg/日までの忍容性はおおむね良好であったが、本剤 15 mg/日の忍容性及び安全性は全般的に本剤 12 mg/日以下の用量と比較すると劣っており、米国における承認審査時に 15 mg を取り下げ、最高 1 日用量を 12 mg とした。

以上の結果から、推奨 1 日用量の範囲は 3～12 mg/日であると判断した。

④ 高齢者

海外において、65 歳以上の高齢の統合失調症患者に本剤 3, 6, 9 及び 12 mg/日の可変用量を投与したとき、最終評価時の PANSS 総スコアの改善効果はプラセボより優れており、全体として高齢の統合失調症患者の症状は臨床的に意義がある改善を示した。安全性及び忍容性は良好で、高齢の統合失調症患者における本剤の安全性プロファイルは、成人被験者で報告されたものと同様であった。高齢の被験者の方が脈拍数が上昇し、その持続時間も長くなる傾向が認められたが、各年齢分類間で臨床的に重要な差は認められなかった。

①～④より、統合失調症患者には、本剤の 6 mg/日が推奨用量であり、投与開始時の漸増投与は不要であること、一部の患者には 3～12 mg 1 日 1 回の推奨範囲内の比較的低用量又は高用量が有効であることが確認され、本剤の米国での承認用法・用量は前述のとおりとなった。

3) 国内の用法・用量を裏付ける臨床試験成績

1.8.1.2 (2) 1) 項で既述したとおり、本剤の国内における用法・用量は海外の臨床試験成績に基づいて設定された用法・用量を適用することが可能であると判断した。そこで、対面助言を経て、国内における本剤の推奨用法・用量を海外と同様「本剤 6 mg, 1 日 1 回」のプラセボ対照二重盲検比較試験（JNS007ER-JPN-S31 試験）及び「本剤 3～12 mg, 1 日 1 回」の長期投与試験

（JNS007ER-JPN-S32 試験）を計画、実施した。なお、本剤は服用後 24 時間にわたって有効成分を放出する製剤であり、夜間の消化管活動の亢進等を考慮すると、朝投与することが望ましいこと、並びに海外臨床試験（ALZA C-20-034 試験, R076477-P01-1008 試験, PALIOROS-P01-1012 試験, R076477-P01-1006 試験）の結果から、食事の影響が示唆されたため、国内では臨床試験を「原則として朝食後投与」で実施した。

a) 推奨用量

JNS007ER-JPN-S31 試験における本剤 6 mg/日とプラセボとの比較の結果、本邦で初めて統合失調症患者に対しプラセボとの優越性を検証し、前治療抗精神病薬の種類や服薬状況にかかわらず本剤 6 mg 1 日 1 回投与で治療が可能であることが示された。また、副次評価項目においても、主要評価項目の成績と同様に、本剤の有効性を支持する成績が得られた。更に、安全性については、本剤群において特に臨床上重要な問題は報告されず、忍容性は問題ないと考えられた。

b) 推奨 1 日用量の範囲

JNS007ER-JPN-S32 試験では、1 日用量は 6 mg から開始し、必要に応じて 3, 6, 9 及び 12 mg の用量範囲内で適宜増減可能とし、用法は 1 日 1 回、原則として朝食後に経口投与とした。その結果、急性症状の有無を問わず JNS007ER-JPN-S31 試験以降の更なる改善又は効果の持続が示された。最頻投与量別の被験者の割合は、3 mg/日 7.5%（17/228 例）、6 mg/日 57.9%（132/228 例）、9 mg/日 15.8%（36/228 例）及び 12 mg/日が 18.9%（43/228 例）であり、推奨用量の 6 mg/日で半数以上の被験者が治療可能であった。また、それ以外の用量に増減された場合でも、その有効性は維持された。安全性については、本剤の国内外臨床試験から類推される安全性上の特徴から、大きく逸脱するものは認められず、長期投与に関連すると考えられる予測されない有害事象の発現は認められなかった。

c) 食事の規定

海外臨床試験（ALZA C-20-034 試験, R076477-P01-1008 試験, PALIOROS-P01-1012 試験, R076477-P01-1006 試験）の結果から、空腹時投与では食後投与に比べ血漿中濃度が減少するため、空腹時に服用された場合には期待される血漿中濃度を維持できない可能性があること、並びに国内臨床試験はすべて「朝食後投与」で実施し、プラセボに対する優越性もその用法で検証していることを踏まえ、朝食後に投与することが望ましいと考えた。

d) 増量方法、増量間隔及び増量幅に関する注意

本剤の推奨 1 日用量の範囲は 3～12 mg であるが、推奨開始用量としては上述したとおり 6 mg が適切であると判断した。

増量時の間隔については、R076477-P01-1005 試験において、本剤は日本人と白人のいずれの人種においても反復投与開始 5 日目には定常状態に達することを確認した。したがって、1 日用量の変更を検討する場合に、血漿中薬物濃度が定常状態に達している状態で、当該用量における改

善効果や忍容性を判断することが適切であると考えられるため、少なくとも 5 日間は同一用量の薬剤を服用する必要があると判断した。

増量幅については、3、6、9 及び 12 mg、1 日 1 回の任意用量にて実施した国内長期投与試験（JNS007ER-JPN-S32 試験）並びに海外長期投与試験では、いずれも 1 日用量として 3 mg 単位での増量を実施し、その増量方法における安全性に問題がないことを確認した。一方、国内外の主要な臨床試験は 3 mg 単位の増量方法で実施したため、6 mg 増量や 9 mg 増量時の安全性については確認していない。したがって、1 日用量として 3 mg を超える増量は行わないよう注意喚起する必要があると判断した。

以上、a) ～d) の結果を踏まえ、国内における統合失調症患者に対する本剤の推奨用法・用量は、「本剤 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与」が適切であると判断した。また、一部の患者には 3～12 mg 1 日 1 回の推奨範囲内が有用であり、適切に適宜増減する必要があると判断し、本剤の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

【用法・用量（案）】

通常、成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 12 mg 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 3 mg ずつ行うこと。

(3) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) 軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満）には、1日用量として 3 mg から開始し、1日用量は 6 mg 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。
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、分割して投与しないこと。
- 3) 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む製剤との併用については、避けることが望ましい。
- 4) 本剤の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こと。

(4) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1) 腎機能障害を有する統合失調症患者への投与に関する注意

本剤を経口投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討するため、腎機能が正常な成人被験者（以下、腎機能正常群）12 例と軽度～重度の腎機能障害を有する成人被験者 35 例（以下、軽度～重度腎機能障害群、軽度 12 例、中等度 12 例及び重度 11 例）に対して、非盲検法により本剤 3 mg を朝空腹時に単回経口投与した（R076477-REI-1001 試験）。なお、腎機能障害の重症度は、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニン・クリアランス（CL_{CR}）推定値により、正常 80 mL/分以上、軽度 50 mL/分以上 80 mL/分未満、中等度 30 mL/分以上 50 mL/分未満、重度 30 mL/分未満と定義した。各群における薬物動態パラメータを表 1.8-7 に示す。

表 1.8-7 本剤 3 mg を単回経口投与したときのパリペリドンの薬物動態パラメータ
（腎機能の程度別、平均値 ± SD）

薬物動態 パラメータ	N	腎機能正常群	N	軽度 腎機能障害群	N	中等度 腎機能障害群	N	重度 腎機能障害群
C _{max} (ng/mL)	12	2.63 ± 1.61	11	4.29 ± 2.39	12	6.65 ± 5.46	10	5.55 ± 2.81
AUC (ng·hr/mL)	12	114 ± 74.0	11	169 ± 83.1	12	416 ± 444	10	429 ± 247
t _{max} (hr)	12	20.5 (12.0 - 26.0)	11	24.0 (12.0 - 26.0)	12	24.0 (12.0 - 28.0)	10	24.0 (16.0 - 26.0)
t _{1/2} (hr)	12	23.2 ± 7.8	11	23.6 ± 4.9	12	40.2 ± 18.3	10	51.0 ± 15.4
CL/F (mL/min)	12	561 ± 225	11	433 ± 400	12	271 ± 253	10	217 ± 261
V _z (L)	12	1045 ± 374	11	751 ± 349	12	770 ± 653	10	779 ± 653
CL _R (mL/min)	12	70.5 ± 26.8	11	49.2 ± 16.8	11	21.9 ± 11.9	10	12.9 ± 9.64
CL _{NR} (mL/min)	12	491 ± 204	11	384 ± 386	11	268 ± 250	10	204 ± 253
Ae (%dose)	12	13.2 ± 3.74	11	15.2 ± 6.81	11	9.80 ± 5.40	10	7.47 ± 2.40

参照元：R076477-REI-1001 試験 治験総括報告書 Table 5, Attachment 2.7 及び 2.11
t_{max}：中央値（最小値 - 最大値）

パリペリドンの $t_{\max}$ （中央値）は、腎機能正常群 20.5 時間、軽度～重度腎機能障害群ではいずれも 24.0 時間であった。 $t_{1/2}$ （平均値）は腎機能正常群で 23.2 時間であり、腎機能障害の重症度に応じて延長し、重度腎機能障害群では 51.0 時間であった。軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群の $C_{\max}$ は、腎機能正常群と比べてそれぞれ約 1.6 倍、2.5 倍及び 2.1 倍上昇し、AUC はそれぞれ約 1.5 倍、2.8 倍及び 3.4 倍増加した。

以上の成績から、腎機能障害を有する統合失調症患者に本剤を投与した場合、排泄が遅延し血漿中薬物濃度が高くなると考えられることから、腎機能障害の重症度に応じて、投与の可否、開始用量及び最高用量の範囲を考慮する必要があると判断した。

各重症度別の腎機能障害患者における本剤の開始用量及び最高用量の設定にあたり、本試験（R076477-REI-1001 試験）で得られた血漿中パリペリドン濃度データを用い、nonparametric superposition 法により、重症度別の腎機能障害被験者に本剤を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度を推定した。重度、中等度及び軽度腎機能障害群に 3 mg、軽度腎機能障害群に 6 mg、腎機能正常群に 6 mg 及び 12 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度を推定し、得られた曝露量に関する薬物動態パラメータ（ $C_{\min}$ 、 $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} ）を表 1.8-8 に示す。

表 1.8-8 各重症度の腎機能障害群に本剤を反復経口投与したときの
定常状態におけるパリペリドンの薬物動態パラメータ
—R076477-REI-1001 試験成績を用いた nonparametric superposition 法による推定値—

平均値 ± SD 中央値 (最小値-最大値)	重度 腎機能障害 (3 mg) N=10	中等度 腎機能障害 (3 mg) N=12	軽度 腎機能障害 (3 mg) N=11	軽度 腎機能障害 (6 mg) N=11	正常 腎機能 (6 mg) N=12	正常 腎機能 (12 mg) N=12
$C_{\min}$ (ng/mL)	16.4 ± 9.86 14.8 (1.80 - 33.0)	16.1 ± 17.6 12.7 (2.10 - 65.9)	6.26 ± 3.27 6.67 (1.09 - 11.6)	12.5 ± 6.57 13.3 (2.15 - 23.3)	8.12 ± 5.76 5.61 (3.36 - 20.1)	16.2 ± 3.33 11.2 (6.72 - 40.2)
$C_{\max}$ (ng/mL)	18.4 ± 10.7 17.2 (2.54 - 35.4)	18.1 ± 19.2 14.0 (2.97 - 72.2)	7.87 ± 3.99 7.60 (1.66 - 15.2)	15.7 ± 8.00 15.2 (3.31 - 30.5)	10.4 ± 6.39 7.50 (5.68 - 24.6)	20.9 ± 12.8 15.0 (11.4 - 49.1)
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	415 ± 245 382 (50.5 - 814)	411 ± 441 318 (64.1 - 1659)	166 ± 81.6 170 (30.8 - 304)	331 ± 163 339 (61.2 - 608)	224 ± 144 157 (113 - 522)	448 ± 288 315 (227 - 1044)

参照元：INVEGA™ 1.5 mg Dose Submission Module 2.5 - Clinical Overview Table 1 及び 2

定常状態におけるパリペリドンの曝露量（ AUC_{τ} の中央値）を比較した結果、以下のことが推察された。

- ① 軽度腎機能障害群に 6 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における曝露量は、正常腎機能群 6 mg/日の曝露量より高く、12 mg/日の曝露量と同程度になること
- ② 軽度腎機能障害群に 3 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における曝露量は、正常腎機能群 6 mg/日の曝露量と同程度になること
- ③ 中等度腎機能障害群に 3 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における曝露量は、正常腎機能群 6 mg/日の曝露量より高く、12 mg/日の曝露量と同程度になること

- ④ 重度腎機能障害群に 3 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における曝露量は、正常腎機能群 6 mg/日の曝露量より高く、12 mg/日の曝露量と比較して約 20%高くなること

この推定とともに、本剤では 3～12 mg の用量範囲で用量比例性が認められていることを踏まえ、軽度腎機能障害患者における開始用量は 3 mg、最高用量は 6 mg が適切と考えられた。また、中等度～重度腎機能障害患者においては、パリペリドンの曝露量が過剰となることで生じる安全性面でのリスクを考慮し、「禁忌」とした。

2) OROS 製剤に関する注意

本剤は、投与後 24 時間にわたり薬物を放出するよう設計された放出制御型徐放錠であり、24 時間の改善効果を得るためには、分割して投与することは適切ではないことから、注意喚起することとした。なお、最高 1 日用量の 12 mg を除き、基本的には 1 日用量に応じた錠剤を選択できるよう用量規格として 3 mg 錠、6 mg 錠及び 9 mg 錠の 3 製剤を用意している。

3) リスペリドンを含む製剤との併用に関する注意

本剤は、リスペリドンの主活性代謝物であることから、リスペリドンを含む製剤との併用に関して注意喚起することとした。

4) 必要最低限の用量での投与に関する一般的な注意

安全性に配慮し、必要最低限の投与量で治療するよう、類薬に準じて注意喚起することとした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は以下の通知に準拠し、本剤の非臨床試験の成績、国内及び海外で実施した臨床試験の成績、米国添付文書（USPI）、EU 連合 Summary of product characteristics（SmPC）及び企業中核データシート（CCDS）、並びに親化合物であるリスペリドン及び効能・効果（案）である「統合失調症」の適応を有するリスペリドン以外の同種同効薬（他の類薬）の国内添付文書に基づき設定した。

- 1) 平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号 : 医療用医薬品添付文書の記載要領について
- 2) 平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号 : 医療用医薬品添付文書の記載要領について
- 3) 平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号 : 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。] 3) アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照] 4) 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 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 50 mL/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）。]	1)～3) リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 4) USPI, SmPC 及び CCDS, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 5) 海外臨床薬理試験において、中等度又は重度の腎機能障害被験者に対して本剤 3 mg/日を投与した時の曝露量は、それぞれ正常腎機能障害被験者に 12 mg/日を投与した時の曝露量と同様又は 20%超えることが示唆されたことから設定した。
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。] 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]	1), 4), 11) USPI, SmPC 及び CCDS, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 2), 3) CCDS, USPI, SmPC 並びにリスペリドン持続性注射剤の照会事項回答に基づき設定した。 5) USPI, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 6) 本剤の肝代謝酵素による代謝はわずかであるが、国内臨床試験において肝機能異常等の有害事象が報告されていることから、リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 7) 海外臨床薬理試験において、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比して C_{max} 及び AUC の増大, $t_{1/2}$ の延長, CL_R の低下, 並びに尿中排泄率の減少が認められたことから、USPI, SmPC 及び CCDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）		設定根拠						
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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（Syndrome malin）が起こりやすい。〕 13) 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」の項参照）。〕		8) USPI, SmPC 及び CCDS, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 9), 10) リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 11) 他の類薬の添付文書に基づき設定した。 12) USPI, SmPC, CCDS 及び OROS 製剤である「コンサータ®錠」の添付文書に基づき設定した。						
2. 重要な基本的注意 1) 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。 2) 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。 3) 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。 4) 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〕 5) 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〕 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4) 及び 5) の副作用が発現するおそれがあることを、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、直ちに投与を中断し、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〕 7) 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〕		1), 2), 4) USPI, SmPC 及び CCDS, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 3), 5), 6), 7) リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。						
3. 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>		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。	1) リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。
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。						

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用			2) カルバマゼピン及びバルプロ酸については、海外臨床薬理試験成績に基づき設定した。他の薬剤については、リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。
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	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。	
バルプロ酸	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明	
4. 副作用			4. 本剤の承認時までに実施した国内臨床試験における本剤投与例を対象とした安全性成績に基づき設定した。なお，冒頭部分の主な副作用としては，発現割合の高い順に5つの副作用を記載した。
承認時までの国内臨床試験における安全性評価対象例 312 例中 269 例（86.2%）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 110 例（35.3%），統合失調症の悪化 68 例（21.8%），体重増加 46 例（14.7%），錐体外路障害 44 例（14.1%），便秘 31 例（9.9%）であった。			
1) 重大な副作用			1) (1)～(10) USPI，SmPC，CCDS 及びリスペリドンの添付文書の記載に基づき設定した。なお，海外臨床試験又は海外市販後安全性情報のみで認められた有害事象の発現頻度は頻度不明とした。
(1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明） ^{注)} 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） ^{注)} 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) 肝機能障害（4.2%），黄疸（頻度不明） ^{注)} 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。			
(4) 横紋筋融解症（頻度不明） ^{注)} 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。			
(5) 不整脈（0.6%） 心房細動，心室性期外収縮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。			
(6) 脳血管障害（頻度不明） ^{注)} 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。			

使用上の注意（案）					設定根拠																																			
(7) 高血糖（1.3%），糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注)} 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うこと。〔「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照〕 (8) 低血糖（0.3%） 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〕 (9) 無顆粒球症（頻度不明）^{注)}，白血球減少（0.3%） 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。 (10) 肺塞栓症，深部静脈血栓症（頻度不明）^{注)} 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〕 注）外国の臨床試験又は市販後での報告がある。																																								
2) 類薬（リスペリドン）における重大な副作用 (1) 麻痺性イレウス 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ので注意すること。 (2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH） 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。					2) (1)～(2) リスペリドンの添付文書において重大な副作用とされる事象については発現の可能性が否定できないため，類薬（リスペリドン）における重大な副作用として注意喚起した。																																			
3) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td>鼻咽頭炎</td><td>咽頭炎，鼻炎，肺炎，脛感染，皮膚真菌感染，白癬感染</td><td>上気道感染</td></tr><tr><td>良性，悪性及び詳細不明の新生物</td><td></td><td></td><td>脂肪腫</td><td></td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血，脾腫</td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>季節性アレルギー</td><td>アナフィラキシー反応</td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>高プロラクチン血症</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> 注）外国で報告されており，国内でも発生が予測される副作用						5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}	感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽頭炎，鼻炎，肺炎，脛感染，皮膚真菌感染，白癬感染	上気道感染	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			貧血，脾腫		免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応	内分泌障害		高プロラクチン血症								3) 重大な副作用として記載した副作用を除き，本剤の承認申請時まで実施した国内臨床試験で認められた副作用をすべて，発現割合に基づいて，MedDRA/J（Ver.10.0）の器官別大分類（SOC）別に記載した。
	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																				
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽頭炎，鼻炎，肺炎，脛感染，皮膚真菌感染，白癬感染	上気道感染																																				
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			貧血，脾腫																																					
免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応																																				
内分泌障害		高プロラクチン血症																																						
					また，国内臨床試験では認められなかったが CCDS の副作用リスト（統合失調症患者を対象とした主要な海外第 III 相臨床試験 3 試験－R076477-SCH-303 試験，R076477-SCH-304 試験及び R076477-SCH-305 試験－において，本剤 3～12 mg を投与した 850 例で報告された副作用，並びに海外市販後安全性情報に基づいて作成されたリスト）に記載されているすべての副作用を頻度不明として，同じく SOC 別に記載した。																																			

また，国内臨床試験では認められなかったが CCDS の副作用リスト（統合失調症患者を対象とした主要な海外第 III 相臨床試験 3 試験－R076477-SCH-303 試験，R076477-SCH-304 試験及び R076477-SCH-305 試験－において，本剤 3～12 mg を投与した 850 例で報告された副作用，並びに海外市販後安全性情報に基づいて作成されたリスト）に記載されているすべての副作用を頻度不明として，同じく SOC 別に記載した。

使用上の注意（案）					設定根拠
	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}	なお、副作用名は MedDRA/J（Ver.10.0）の基本語（PT）を用いて記載したが、下記の用語については、医療現場で容易に理解が得られるよう、一般的な略語の使用又はより一般的と考えられる用語へ読み替えた。 - アラニン・アミノトランスフェラーゼ→ALT（GPT） - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ→AST（GOT） - 血中アルカリホスファターゼ→Al-P - γ-グルタミルトランスフェラーゼ→γ-GTP - 血中乳酸脱水素酵素→LDH - 血中クレアチンホスホキナーゼ→CK（CPK） - 血中トリグリセリド→トリグリセリド - 尿中蛋白陽性→蛋白尿 - 尿中血陽性→尿潜血 - 尿中ブドウ糖陽性→尿糖陽性 - 低血糖症→低血糖 - 統合失調症→統合失調症の悪化
代謝及び栄養障害		多飲症，過食	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		
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，リビドー減退	悪夢	
神経系障害	錐体外路障害	アカシジア，頭痛，パーキンソンニズム，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	
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	
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	徐脈，洞性徐脈，洞性頻脈，動悸	脚ブロック，第一度房室ブロック，洞性不整脈，左脚ブロック	
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，間質性肺疾患	咽喉頭疼痛，鼻閉，咳嗽	
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，齦歯，歯痛，歯肉炎，口唇炎，口内炎，舌痛	口内乾燥，鼓腸，舌腫脹	
肝胆道系障害			脂肪肝		

注) 外国で報告されており，国内でも発生が予測される副作用

使用上の注意（案）					設定根拠
	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹，そう痒症	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，ざ瘡，紅色汗疹，寝汗，逆むけ，全身性蕁麻疹，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	筋痙縮，筋固縮，筋骨格痛	
腎及び尿路障害		排尿困難	尿閉	尿失禁	
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，持続勃起症	
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	無力症，疲労，浮腫	
臨床検査	血中プロラクチン増加，体重増加，CK（CPK）増加，トリグリセリド増加	血圧上昇，体重減少，心電図QT補正間隔延長，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，血中コレステロール増加，Al-P増加，ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP増加，肝機能検査異常，血中ブドウ糖増加，LDH増加，血中尿酸増加，蛋白尿，尿糖陽性，尿潜血	血圧低下，心拍数増加，体温上昇，体温低下，心電図QT延長，心電図異常，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，総蛋白減少，血中ビリルビン増加，血中尿素減少，血中クレアチニン増加，血中電解質異常，グリコヘモグロビン増加，血中インスリン増加，インスリンCペプチド増加，尿中ウロビリリン陽性		
傷害，中毒及び処置合併症			転倒		
注) 外国で報告されており，国内でも発生が予測される副作用					

使用上の注意（案）	設定根拠
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。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ので、1日量として3 mg 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こと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕	USPI, SmPC 及び CCDS, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。
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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期の抗精神病薬投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。〕 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。〕	1), 2) USPI, SmPC 及び CCDS, 並びにリスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。
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）。	本剤の小児における安全性は現時点では確認されていないため、通知に準じて設定した。
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、傾眠状態、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐体外路症状等である。また、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： 気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、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。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。過量投与患者の治療に際しては、パリペリドンが長時間かけて放出されることを考慮すべきである。	USPI, SmPC, CCDS 及びリスペリドンの添付文書に基づき設定した。
9. 適用上の注意 薬剤交付時 1) PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。 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こと。 薬剤服用時 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こと。	薬剤交付時 1) 本剤は PTP シートで包装されていることから、一般的な注意事項として設定した。 2) USPI, SmPC, CCDS 及び OROS 製剤である「コンサータ[®]錠」の添付文書に基づき設定した。 製剤残渣 USPI, SmPC, CCDS 及び OROS 製剤である「コンサータ[®]錠」の添付文書に基づき設定した。 薬剤服用時 OROS 製剤である「コンサータ[®]錠」の添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
10. その他の注意 1) 他の抗精神病薬による治療中、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) 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。 4) パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンでげっ歯類（マウス、ラット）に臨床常用量の 4.7～75 倍（0.63～10 mg/kg/日）を 18～25 ヶ月間経口投与したがん原性試験において、0.63 mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5 mg/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。	1) リスペリドン及び他の類薬の添付文書に基づき設定した。 2) USPI, SmPC 及び CCDS 並びにリスペリドン及び平成 21 年 1 月 9 日付事務連絡の通知内容に基づき設定した。 3), 4) USPI, SmPC, CCDS 及びリスペリドンの添付文書に基づき設定した。
【取扱い上の注意】 小児の手の届かない所に保管すること。	USPI 及び CCDS に基づき設定した。

参考文献

- 1) 大久保善朗, 須原哲也. 受容体占有と抗精神病作用－PET/SPECT を用いた抗精神病薬の薬効評価－. 精神神経学雑誌 2001;103 (4):329-40.
- 2) Sathyan G, Hwang S, Gupta S K. Effect of dosing time on the total intestinal transit time of non-disintegrating systems. Int J Pharmaceut 2000;204:47-51.
- 3) Comparative Trial on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamic Effects, Tolerability, Cardiovascular and Laboratory Safety of 9-Hydroxy-Risperidone and Risperidone in Healthy Subjects After Single Oral Dosing of 1 mg. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Cross-Over Study(Clinical Study Report RIS-BEL-28. Document ID No.: EDMS-PSDB-4022479:2.0; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development).
- 4) Nair NPV, Suranyi-Cadotte B, Schwartz G, Thavundayil JX, Achim A, Lizondo E, et al. A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: efficacy, safety, and dosage equivalence. J Clin Psychopharmacol 1986;6(1 Suppl):30S-7S.

インヴェガ 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ヤンセン ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

パリペリドンは、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 19 年 12 月 27 日付薬食審査発第 1227006 号）により「国際一般名（INN）に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」に追加登録された。

JAN: (日本名) パリペリドン

(英 名) Paliperidone

化学名：

(日本名)

(9*RS*)-3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}-9-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

(英名)

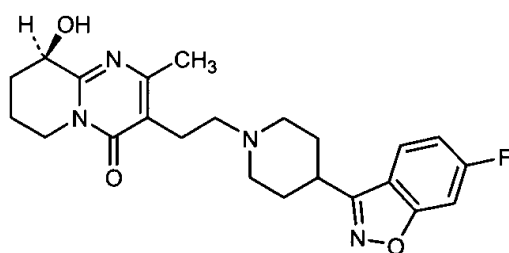
(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

1.9.2 INN

paliperidone

(Recommended INN List 45, WHO Drug Information, p.48, Vol.15, No.1, 2001 に収載)

1.9.3 構造式



及び鏡像異性体

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

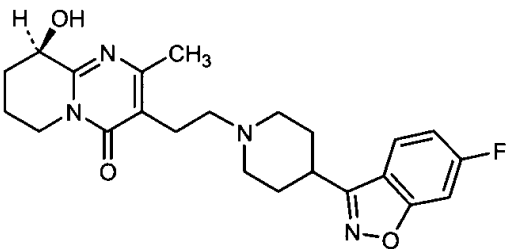
第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の まとめ

ヤンセン ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料を以下に示す。

化学名・ 別名	(日本名) (9 <i>RS</i>)-3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}-9-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4 <i>H</i> -ピリド[1,2- <i>a</i>]ピリミジン-4-オン「(別名パリペリドン) 及びその製剤」
構造式	 及び鏡像異性体
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 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により 1 日 12 mg 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 3 mg ずつ行うこと。
劇薬等 の指定	
市販名及び 有効成分・ 分量	原薬：パリペリドン 製剤：インヴェガ錠 3 mg (1 錠中 パリペリドン 3 mg 含有) インヴェガ錠 6 mg (1 錠中 パリペリドン 6 mg 含有) インヴェガ錠 9 mg (1 錠中 パリペリドン 9 mg 含有)

毒 性	単回投与毒性				
	動物種	投与経路		概略の致死量 (mg/kg)	
	マウス	経口 静脈内		♂ ♀ : > 80 ♂ : 40, ♀ : 20	
	ラット	経口 静脈内		♂ : 80, ♀ : 40 ♂ ♀ : > 40	
	反復投与毒性				
	動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	3 ヲ月間 経口	♂ ♀	0, 0.63, 2.5, 10	0.63 ≦ : 眼瞼下垂, 体重↓(♂), 乳腺の発達(♀) 2.5 ≦ : 雌性生殖器の休止期像(♀) 10 : 鎮静
	ラット	3 ヲ月間 経口	♂ ♀	0, 0.63, 2.5, 10	0.63 ≦ : 乳腺の発達及び乳汁分泌の増加(♀), 雌性生殖器の休止期像(♀), 乳腺の雌性化(♂), 前立腺の背側葉の炎症(♂), 下垂体前葉プロラクチン免疫陽性細胞↑ 2.5 ≦ : 鎮静, 眼瞼下垂, 体重↓(♂) 10 : 体重↓(♀), 凝固腺及び精囊上皮の低形成(♂), 赤脾髄内赤血球↑
	ラット	6 ヲ月間 経口	♂ ♀	0, 0.63, 2.5, 10	0.63 ≦ : 体重↓(♂), 乳腺の発達及び乳汁分泌の増加(♀), 雌性生殖器の休止期像(♀), 乳腺の雌性化(♂), 前立腺の背側葉の炎症↑(♂) 2.5 ≦ : 眼瞼下垂 10 : 鎮静, 赤脾髄内赤血球↑
	イヌ	3 ヲ月間 経口	♂ ♀	0, 0.31, 1.25, 5	0.31 ≦ : 血圧↓, 雌性生殖器の休止期像(♀), 前立腺の低形成(♂), 赤脾髄内赤血球↑ 1.25 ≦ : 鎮静, 心拍数↑ 5 : QTc 間隔↑
副作用	副作用発現率 269／312 例＝86.2％ (国内第Ⅱ相試験 (JNS007ER-JPN-S21 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (JNS007ER-JPN-S31 試験, JNS007ER-JPN-S32 試験) [治験薬投与期間])				
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類		例数
	統合失調症の悪化	68	血中プロラクチン増加		107
	体重増加	46	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加		25
	錐体外路障害	44	血中トリグリセリド増加		23
	便秘	30			
	不眠症	27			
	等				
	会 社	ヤンセン ファーマ株式会社 製剤：輸入			

インヴェガ錠 3 mg, 同 6 mg, 同 9 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.12 添付資料一覧

ヤンセン ファーマ株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.1 第3部（モジュール3）目次							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	インヴェガ錠3 mg, 同6 mg, 同9 mg 第3部 品質に関する文書 3.2.S 原薬	Janssen Pharmaceutica, NV	19 年 月 ~ 20 年 月	Janssen Pharmaceutica, NV	海外	社内資料	評価資料
3.2.P	インヴェガ錠3 mg, 同6 mg, 同9 mg 第3部 品質に関する文書 3.2.P 製剤	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	19 年 月 ~ 20 年 月	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2（別添資料1）	最終報告書 インヴェガ錠の生物学的同等性試験 （溶出試験）の試験液の選定試験 試験受託番号：ZA0810-23-1		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2（別添資料2）	最終報告書 インヴェガ錠の生物学的同等性試験 （溶出試験）及びその分析法バリデーション 試験受託番号：ZA0810-23-2		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
3.2.A	インヴェガ錠3 mg, 同6 mg, 同9 mg 第3部 品質に関する文書 3.2.A その他	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. ヤンセン ファーマ 株式会社	—	—	海外/国内	社内資料	評価資料
3.2.R	各極の要求資料 （該当資料なし）	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献							
3.3	参考文献 （該当資料なし）	—	—	—	—	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.1 第4部（モジュール4）目次							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	<i>In vivo</i> receptor binding by (+)-9-OH-risperidone (R076477) and its racemates (A)-(+)-9-OH-risperidone () and (B)-(-)-9-OH-risperidone (); a comparison with risperidone.	et al	20	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-2532160	参考資料
4.2.1.1.2	Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity.	Leysen JE et al	1993.06	Janssen Research Foundation	海外	J Clin Psychiatry 1994;55:5-12	参考資料
4.2.1.1.3	Comparison of the <i>in vivo</i> pharmacological profile of (+)- and (-)-, the enantiomers of 9-hydroxyrisperidone.	et al	19	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N116759	参考資料
4.2.1.1.4	<i>In vivo</i> pharmacological profile of 9-hydroxyrisperidone, the major metabolite of the novel antipsychotic risperidone.	Megens AAHP et al	1994.07	Janssen Research Foundation	海外	Drug Dev Res 1994;33:399-412	参考資料
4.2.1.1.5	<i>In vivo</i> pharmacological profile of 9-hydroxyrisperidone, the major metabolite of the novel antipsychotic risperidone: comparison with risperidone and haloperidol.	et al	19	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N162201	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
	該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	Effect of 9-OH risperidone (R076477) on the membrane K ⁺ current I _{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells.	et al	19	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N141642	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.2	Effect of risperidone (R064766) on the membrane K^+ current I_{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells.	■■■■■ et al	19■■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N141641	参考資料
4.2.1.3.3	Effects of R064766 and R076477 on ion currents (potassium, sodium, calcium) in isolated guinea-pig myocytes.	■■■■■ et al	20■■■■～ 20■■■■	Janssen-Cilag GmbH	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2134262	参考資料
4.2.1.3.4	Electrophysiological effects of risperidone and 9-OH risperidone in canine Purkinje fibers and guinea pig papillary muscles <i>in vitro</i> .	■■■■■ et al	19■■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N110456	参考資料
4.2.1.3.5	Electrophysiological evaluation of R076477 in isolated rabbit Purkinje fibers.	■■■■■ et al	19■■■■～ 19■■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N133943	参考資料
4.2.1.3.6	Electrophysiological evaluation of risperidone in isolated rabbit Purkinje fibers.	■■■■■ et al	19■■■■～ 19■■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N133913	参考資料
4.2.1.3.7	Effects of paliperidone (JNJ-16232411-AAA) on the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [Antipsychotic].	■■■■■ et al	20■■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-4374883	参考資料
4.2.1.3.8	Electrophysiological effects of paliperidone (JNJ-16232411-AAA-10117548; R076477) in isolated Langendorff-perfused, female rabbit hearts [antipsychotics].	■■■■■ et al	20■■■■～ 20■■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-4238536	参考資料
4.2.1.3.9	Effects of paliperidone (JNJ-16232411-AAA, R076477) on cardio-haemodynamic and -electrophysiological parameters in anaesthetized guinea-pigs: doses 0.08, 0.16, 0.32, 0.64, 1.25 and 5 mg/kg intravenously.	■■■■■ et al	20■■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-3281011	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.10	Effects of risperidone (R064766) on cardio-haemodynamic and -electrophysiological parameters in anaesthetized guinea pigs.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N141575	参考資料
4.2.1.3.11	Effects of paliperidone on cardio-hemodynamic and -electrophysiological parameters in anesthetized guinea-pigs: intravenous infusion of 0.16 mg/kg/min during 30 min (total dose = 4.8 mg/kg).	■■■■■ et al	20■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-4248772	参考資料
4.2.1.3.12	Effects of paliperidone on cardio-hemodynamic and -electrophysiological parameters in anesthetized guinea-pigs: intravenous infusion of 0.31 mg/kg/min during 60 min (total dose = 18.6 mg/kg).	■■■■■ et al	20■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-4248833	参考資料
4.2.1.3.13	Effects of 9-OH risperidone, on cardiovascular and behavioural parameters in instrumented, awake dogs: dose 0.08 and 0.31 mg/kg orally.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-1941424	参考資料
4.2.1.3.14	Effects of risperidone, on cardiovascular and behavioural parameters in instrumented, awake dogs: dose 0.08 and 0.31 mg/kg orally.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 N144705	参考資料
4.2.1.3.15	Effects of paliperidone on cardiac electrophysiological, cardio-hemodynamic and behavioral parameters in instrumented, awake dogs: doses: intravenous infusion of 0.08 mg/kg over a period of 10 min, 0.08 mg/kg over a period of 60 min, 0.31 mg/kg over a period of 10 min and 0.31 mg/kg over a period of 60 min.	■■■■■ et al	20■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-1945242	参考資料
4.2.1.3.16	Effects of 9-OH risperidone on cardiac electrophysiology in anaesthetized rabbits, challenged with methoxamine (α_1 -adrenoceptor agonist).	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2853403	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.17	Effects of risperidone on cardiac electrophysiology in anaesthetized rabbits, challenged with methoxamine (α_1 -adrenoceptor agonist).	■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-BEBE-2585857	参考資料
4.2.1.3.18	Effects of R076477 on respiration rate and tidal volume in rats.	■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 EDMS-PSDB-4491813	評価資料
4.2.1.3.19	<i>In vitro</i> effects of risperidone and 9-hydroxy-risperidone on human platelet function, plasma coagulation, and fibrinolysis.	■■■■■■■■■■ et al	20■■■	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development	海外	Clin Ther 2004;26:1261-73	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	HPLC-method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma, urine and animal tissues.	■■■■■■■■■■ ■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1207	評価資料
4.2.2.1.2	Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone (R76477) in plasma by radioimmunoassay.	■■■■■■■■■■ ■■■■ et al	19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 R64766/24	評価資料
4.2.2.1.3	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in mouse EDTA plasma.	■■■■■■■■■■ ■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 BA74	評価資料
4.2.2.1.4	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R078543, R078544 and R064766 in mouse EDTA plasma.	■■■■■■■■■■ ■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 BA180	評価資料
4.2.2.1.5	LC-MS/MS methods for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma and tissues from different animal	■■■■■■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3715	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1.6	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R078543, R078544 and R064766 in rat plasma.	et al	2000 ~ 2000	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 BA179	評価資料
4.2.2.1.7	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and the enantiomers of 9-hydroxyrisperidone (R078543 and R078544) in dog EDTA plasma.	et al	2000 ~ 2000	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4167	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	<i>In vitro</i> study on the transepithelial transport mechanisms of paliperidone across Caco-2 monolayers.	et al	2000 ~ 2000	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4856	評価資料
4.2.2.2.2	Absorption and tissue distribution of R076477 after single oral administration of 0.63 mg ¹⁴ C-R076477/kg in the male SPF Wistar rat.	et al	1999 ~ 2000	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3018	評価資料
4.2.2.2.3	The absorption, metabolism and excretion of R076477 in the male Beagle dog after a single oral dose of ¹⁴ C-R076477 at 0.63 mg/kg.	et al	2000 ~ 2000	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4463	評価資料
4.2.2.2.4	System transit, drug release, and pharmacokinetic study of OROS [®] paliperidone in dogs.	et al	2000 ~ 2000	ALZA Corporation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TR-02-5626-041	評価資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics and absolute bioavailability of 9-hydroxy-risperidone (R76477) in the beagle dog after intravenous and oral administration of 9-hydroxy-risperidone at 0.31 mg/kg.	et al	1999 ~ 1999	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1212	評価資料
4.2.2.2.6	A pilot study on the plasma concentrations of the enantiomers of 9-hydroxy-risperidone (R078543 and R078544) in the beagle dog after single oral and subcutaneous administration of R078543 or R078544 at 0.01 and 0.04 mg/kg.		1999	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2078	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of 9-hydroxy-risperidone (R076477) and of its enantiomers R078543 (+) and R078544 (-) in the male beagle dog after a single intravenous administration of 9-hydroxy-risperidone, R078543 and R078544 at 0.31 mg/kg and after a single intramuscular administration of 9-hydroxy-risperidone at 0.31 mg/kg.	■■■■■ et al	19■■■ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2501	評価資料
4.2.3.2.1	3-month repeated dose oral toxicity study in the Swiss mouse.	■■■■■ et al	20■■■ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX5721	評価資料
4.2.2.2.8	Toxicokinetics of paliperidone enantiomers in SPF Sprague Dawley rats and SPF Swiss mice in repeated dose toxicity studies with paliperidone (R076477) and risperidone (R064766) after 3 months of oral dosing at 10 mg/kg/day.	■■■■■ et al	20■■■ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4855	評価資料
4.2.3.2.3	The toxicokinetics of 9-hydroxy-risperidone (R76477) and of risperidone (R64766) in SPF Wistar rats at the occasion of a one-month subchronic oral pilot toxicity study (Exp. No. 2849) of aqueous solutions of 9-hydroxy-risperidone at 0.63, 2.5 or 10 mg/kg/day and of an aqueous solution of risperidone at 10 mg/kg/day.	■■■■■ et al	19■■■ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1399	参考資料
4.2.3.2.5	Toxicokinetics of paliperidone and of risperidone in the SPF Wistar rat in a three-month repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 4603) on aqueous solutions of paliperidone at 0.63, 2.5, and 10 mg/kg/day and on an aqueous solution of risperidone at 10 mg/kg/day.	■■■■■ et al	19■■■ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2930	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.6	6-month repeated dose oral toxicity study in the rat.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX5708	評価資料
4.2.3.2.8	Toxicokinetics of 9-hydroxy-risperidone (R76477) in beagle dogs at the occasion of a one-month subchronic oral pilot toxicity study (Exp. No. 2850) of 9-hydroxy-risperidone provided as a microcrystalline powder in gelatin capsules at 0.31, 1.25 or 5 mg/kg/day.	■■■■■ et al	19■■■■~ 19■■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1402	参考資料
4.2.3.2.10	Toxicokinetics and tissue distribution of paliperidone (9-hydroxy-risperidone, R076477) and of risperidone (R064766) in the beagle dog in a three-month repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 4604) on aqueous solutions of paliperidone at 0.31, 1.25, and 5 mg/kg/day and on an aqueous solution of risperidone at 5 mg/kg/day.	■■■■■ et al	19■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2931	評価資料
4.2.3.2.11	3-month repeated dose oral toxicity study in the beagle dog.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6488	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.2.2	Absorption and tissue distribution of R076477 after single oral administration of 0.63 mg ¹⁴ C-R076477/kg in the male SPF Wistar rat.	■■■■■ et al	19■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3018	評価資料
4.2.2.3.1	Absorption and tissue distribution of paliperidone (R076477) after single oral administration of ¹⁴ C-R076477 at 0.63 mg/kg in the pigmented male rat.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4462	評価資料
4.2.2.3.2	Regional brain distribution of paliperidone in the male Wistar rat after single subcutaneous administration at 0.02 mg/kg.	■■■■■ et al	19■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1416	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.10	Toxicokinetics and tissue distribution of paliperidone (9-hydroxy-risperidone, R076477) and of risperidone (R064766) in the beagle dog in a three-month repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 4604) on aqueous solutions of paliperidone at 0.31, 1.25, and 5 mg/kg/day and on an aqueous solution of risperidone at 5 mg/kg/day.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2931	評価資料
4.2.2.3.3	A pilot study on the plasma protein binding of paliperidone enantiomers, ■■■■ and ■■■■, in man, dog and rat.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3009	評価資料
4.2.2.3.4	The protein binding of ¹⁴ C-paliperidone (R076477) and its individual enantiomers (¹⁴ C-■■■■ and ¹⁴ C-■■■■) in plasma from healthy subjects and Sprague-Dawley rats.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5209	評価資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	The <i>in-vitro</i> metabolism of paliperidone and its individual enantiomers (R078543 and R078544) in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Swiss albino mice, male and female Wistar rat, female rabbit, male beagle dog and man.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2995	評価資料
4.2.2.4.2	The <i>in-vitro</i> metabolism of ¹⁴ C-paliperidone and its individual enantiomers (¹⁴ C-R078543 and ¹⁴ C-R078544) in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Sprague-Dawley rats.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5206	評価資料
4.2.2.4.3	The metabolism and excretion of ¹⁴ C-R076477 in the male and female SPF Wistar rat after single oral administration at 0.63 mg/kg.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3022	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.3	The absorption, metabolism and excretion of R076477 in the male Beagle dog after a single oral dose of ^{14}C -R076477 at 0.63 mg/kg.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4463	評価資料
4.2.2.4.4	An <i>in-vitro</i> study on the microsomal cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of ^{14}C -labelled 9-hydroxy-risperidone and on the effect of 9-hydroxy-risperidone on the metabolism of specific human cytochrome P-450 probe substrates.	■■■■■ et al	19■■■■~ 20■■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3103	評価資料
4.2.2.4.5	An <i>in vitro</i> study on the effect of paliperidone (R076477) on the metabolism of specific CYP2D6 and CYP3A4/3A5 probe substrates in pooled human liver microsomes.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5304	評価資料
4.2.2.4.6	An in vitro study to assess the potential of R076477 (Paliperidone) to induce CYP enzyme activities in freshly isolated human hepatocytes.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5875	評価資料
4.2.2.4.7	The <i>in vitro</i> hydrolysis of Paliperidone palmitate ester (R092670) and the chiral inversion of Paliperidone enantiomers in hepatocytes, liver subcellular fractions, blood and plasma of the male and female rat, male dog and human, and in lymphatic fluid and muscle of dog.	■■■■■ et al	19■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2989	参考資料
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.4.3	The metabolism and excretion of ^{14}C -R076477 in the male and female SPF Wistar rat after single oral administration at 0.63 mg/kg.	■■■■■ et al	19■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3022	評価資料
4.2.2.2.3	The absorption, metabolism and excretion of R076477 in the male Beagle dog after a single oral dose of ^{14}C -R076477 at 0.63 mg/kg.	■■■■■ et al	20■■■■~ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4463	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.3.1	Oral (gavage) pre- and post-natal developmental toxicity and juvenile toxicity dose range finding study in the rat.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6710	参考資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.2.1	<i>In vitro</i> study on the transepithelial transport mechanisms of paliperidone across Caco-2 monolayers.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4856	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし						
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	Single dose oral toxicity study in the SPF Albino Swiss mouse.	■■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4892	評価資料
4.2.3.1.2	Single dose intravenous toxicity study in the SPF Albino Swiss mouse.	■■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4893	評価資料
4.2.3.1.3	The acute oral toxicity of R76477, the major and active metabolite of the antipsychotic risperidone, in rats.	■■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 2651	評価資料
4.2.3.1.4	Single dose intravenous toxicity study in the Wistar rat.	■■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4894	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	3-month repeated dose oral toxicity study in the Swiss mouse.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX5721	評価資料
4.2.3.2.2	One-month toxicity study in SPF Wistar rats.	■■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 2849	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.3	The toxicokinetics of 9-hydroxy-risperidone (R76477) and of risperidone (R64766) in SPF Wistar rats at the occasion of a one-month subchronic oral pilot toxicity study (Exp. No. 2849) of aqueous solutions of 9-hydroxy-risperidone at 0.63, 2.5 or 10 mg/kg/day and of an aqueous solution of risperidone at 10 mg/kg/day.	██████ et al	19██████～ 19██████	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1399	参考資料
4.2.3.2.4	Three-month repeated dose oral toxicity study in the Wistar rat.	██████ et al	19██████～ 20██████	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4603	評価資料
4.2.3.2.5	Toxicokinetics of paliperidone and of risperidone in the SPF Wistar rat in a three-month repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 4603) on aqueous solutions of paliperidone at 0.63, 2.5, and 10 mg/kg/day and on an aqueous solution of risperidone at 10 mg/kg/day.	██████ et al	19██████～ 20██████	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2930	評価資料
4.2.3.2.6	6-month repeated dose oral toxicity study in the rat.	██████ et al	20██████～ 20██████	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX5708	評価資料
4.2.3.2.7	One-month toxicity study in beagle dogs.	██████ et al	19██████～ 19██████	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 2850	参考資料
4.2.3.2.8	Toxicokinetics of 9-hydroxy-risperidone (R76477) in beagle dogs at the occasion of a one-month subchronic oral pilot toxicity study (Exp. No. 2850) of 9-hydroxy-risperidone provided as a microcrystalline powder in gelatin capsules at 0.31, 1.25 or 5 mg/kg/day.	██████ et al	19██████～ 19██████	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK1402	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.9	Three month repeated dose oral toxicity study in the beagle dog.	■■■■■ et al	19■■■6～ 19■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4604	評価資料
4.2.3.2.10	Toxicokinetics and tissue distribution of paliperidone (9-hydroxy-risperidone, R076477) and of risperidone (R064766) in the beagle dog in a three-month repeated dose oral toxicity study (Exp. No. 4604) on aqueous solutions of paliperidone at 0.31, 1.25, and 5 mg/kg/day and on an aqueous solution of risperidone at 5 mg/kg/day.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2931	評価資料
4.2.3.2.11	3-month repeated dose oral toxicity study in the beagle dog.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6488	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							
4.2.3.3.1.1	<i>In vitro</i> bacterial reverse mutation test ..it.. <i>Salmonella typhimurium</i> .	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4555	評価資料
4.2.3.3.1.2	<i>In vitro</i> bacterial reverse mutation test with <i>Salmonella typhimurium</i> .	■■■■■ ■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6095	評価資料
4.2.3.3.1.3	<i>In vitro</i> mammalian forward mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells (TK-locus) using the microtitre fluctuation technique.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4556	評価資料
4.2.3.3.1.4	R076477: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the microtitre® fluctuation technique.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6093	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2.1	R076477: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6094	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	Male fertility study in the rat.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6967	評価資料
4.2.3.5.1.2	Oral female fertility study in the rat.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6348	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	Oral developmental toxicity study in the rat.	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6194	評価資料
4.2.3.5.2.2	13 day repeated dose oral toxicity study in the pregnant rabbit.	■■■■■ et al	19■■■～ 20■■■	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4687	参考資料
4.2.3.5.2.3	Embryotoxicity and teratogenicity study with R076477 administered by oral gavage in albino rabbits.	■■■■■ et al	19■■■～ 19■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 4708	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2.4	Toxicokinetics of paliperidone (9-hydroxy-risperidone, R076477) in pregnant SPF albino rabbits in an oral segment II reproduction toxicity study (██████ 246915) on aqueous solutions of R076477 at 0.31, 1.25, and 5 mg/kg/day.	██████ et al	19██████~ 20██████	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3036	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3.1	Oral (gavage) pre- and post-natal developmental toxicity and juvenile toxicity dose range finding study in the rat.	██████ et al	20██████~ 20██████	██████	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6710	参考資料
4.2.3.5.3.2	Oral (gavage) pre and post-natal developmental toxicity study in the rat.	██████ et al	20██████~ 20██████	██████	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6737	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2.1	Assessment of immunomodulating effects of paliperidone by means of a Plaque Forming Cell assay after repeated dose (4 weeks) oral administration in rats.	██████ et al	20██████~ 20██████	██████	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 TOX6965	評価資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6.1	2-week repeated dose oral toxicity study in the beagle dog.	■■■■■ et al	20■■■1～ 20■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 5655	評価資料
4.2.3.7.6.2	R076477: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> .	■■■■■ et al	20■■■～ 20■■■	■■■■■	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 5660	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	酢酸セルロースの細菌を用いる復帰突然変異試験	■■■■■ ほか	20■■■～ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 T-0137	評価資料
4.2.3.7.7.2	酢酸セルロースのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	■■■■■ ほか	20■■■～ 20■■■	■■■■■	国内	ヤンセン ファーマ 社内資料 M-1305	評価資料
4.3 参考文献							
4.3.1	リスパダール® (リスペリドン) 申請資料概要	—	—	—	—	ヤンセン ファーマ 社内資料	参考資料
4.3.2	参考文献一覧	—	—	—	—	参考文献一覧表	参考資料
4.3.2.1	Comparative assessment of ibutilide, D-sotalol, clofilium, E-4031, and UK-68,798 in a rabbit model of proarrhythmia. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22(4):540-9.	Buchanan LV et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 1)	—
4.3.2.2	QTU-prolongation and torsades de pointes induced by putative class III antiarrhythmic agents in the rabbit: etiology and interventions. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16(2):276-85.	Carlsson L et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 2)	—
4.3.2.3	The heart rate-corrected QT interval of conscious beagle dogs: a formula based on analysis of covariance. Toxicol Sci. 1998;45(2):247-58.	Spence S et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 4) 2.6.2.8 4)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.2.4	Platelet function during long-term treatment with ketanserin of claudicating patients with peripheral atherosclerosis. a multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. Thromb Res. 1989;55(1):13-23.	The PACK trial group.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 5) 2.6.2.8 5)	—
4.3.2.5	Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 1998;28(2):124-32.	Leblanc B et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 1) 2.6.4.11 1)	—
4.3.2.6	The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. Drug Metab Dispos. 2005;33(1):165-74.	Doran A et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.4.11 2)	—
4.3.2.7	The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. Int J Neuropsychopharmacol. 2004;7(4):415-9.	Wang .S et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.4.11 3)	—
4.3.2.8	Imaging P-glycoprotein transport activity at the human blood-brain barrier with positron emission tomography. Clin Pharmacol Ther. 2005;77(6):503-14.	Sasongko L et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.4.11 4)	—
4.3.2.9	EUFEPS conference on drug transporters at Copenhagen: integrative approaches in ADME research. Eur J Pharm Sci. 2005;26(1):130-43.	Meijer DK et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 2) 2.6.4.11 5)	—
4.3.2.10	Subchronic oral toxicity of cellulose acetate in rats. Food Chem Toxicol. 1991;29:453-8.	Thomas WC et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 3) 2.6.6.11 1)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.2.11	Microcrystalline cellulose. In: The forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA), editor. WHO Food additives series: 40; Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Geneva: World Health Organization; 1998. p.55-78.	Greig JB.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 8) 2.6.6.11 2)	—
4.3.2.12	Effects of chemically- and environmentally-induced hypothermia on micronucleus induction in rats. Mut Res. 2000;471:81-6.	Asanami S et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 3)	—
4.3.2.13	Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells. Mut Res. 1997;393:91-8.	Asanami S et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 4)	—
4.3.2.14	Transient hypothermia induces micronuclei in mice. Mut Res. 1998;413:7-14.	Asanami S et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 5)	—
4.3.2.15	Effects of hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgeno-dependence. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 280: E120-9.	Van Coppenolle F et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 6) 2.6.6.11 6)	—
4.3.2.16	Prepubertal exposure to compounds that increase prolactin secretion in the male rat: effects on the adult prostate. Biol Reprod. 1999; 61: 1636-43.	Stoker TE et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.4.6 7) 2.6.6.11 7)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.1 第5部（モジュール5）目次							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1.1	Pharmacokinetics of paliperidone and risperidone when administered as osmotic modules and oral solutions in healthy volunteers.	—	20[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：ALZA C- 20[REDACTED]-032 Document No.: EDMS- PSDB-3304684:2.0	参考資料
5.3.1.1.2	Evaluation of OROS® (paliperidone) pharmacokinetics and pharmacodynamics.	—	20[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：ALZA C- 20[REDACTED]-034 Document No.: EDMS- PSDB-4070671:2.0	参考資料
5.3.1.1.3	A study to evaluate the pharmacokinetics of four OROS® (paliperidone) doses (6 mg, 9 mg, 12 mg, and 15 mg) in healthy subjects.	—	20[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：ALZA C- 20[REDACTED]-044 Document No.: EDMS- PSDB-4147402:2.0	参考資料
5.3.1.1.4	Disposition of paliperidone enantiomers after treatment with different formulations of the racemate and the separate enantiomers and the determination of the absolute bioavailability of IR and ER OROS paliperidone.	[REDACTED] <i>et al</i>	20[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- P01-1007 Document No.: EDMS- PSDB-3580386:4.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1.1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple dose study to evaluate and compare the pharmacokinetics of ER OROS [®] paliperidone in healthy Japanese and Caucasian subjects.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：R076477-P01-1005 Document No.:EDMS-PSDB-3606855:2.0	評価資料
5.3.3.2.1	Comparison of steady-state pharmacokinetics of paliperidone after extended-release OROS [®] paliperidone 15 mg and immediate-release oral risperidone 8 mg b.i.d. in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	USA	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：R076477-SCH-102 Document No.:EDMS-PSDB-3207761:4.0	参考資料
5.3.1.1.5	Dose-proportionality study of the five ER OROS paliperidone to-be- marketed tablet strengths (3, 6, 9, 12, and 15 mg) in healthy male subjects.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：R076477-P01-1010 Document No.: EDMS-PSDB-3819650:5.0	参考資料
5.3.1.1.6	A randomized, open-label, crossover study to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics of ER OROS [®] paliperidone in healthy Japanese subjects.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	USA	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：R076477-P01-1006 Document No.:EDMS-PSBD-3606430:2.0	評価資料
5.3.1.2.1	Pivotal bioequivalence study with 15 mg ER OROS paliperidone comparing the phase 3 formulation with the to-be-marketed formulation and evaluation of food effect on the to-be-marketed formulation in healthy male subjects.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：R076477-P01-1008 Document No.:EDMS-PSDB-3818980:4.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.1.7	Evaluation of the effect of food and posture on the pharmacokinetics of paliperidone after a single administration of 12 mg ER OROS paliperidone to healthy men.	et al	20~20	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号： PALIOROS-P01-1012 Document No.:EDMS- PSDB-5082229:2.0	参考資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2.1	Pivotal bioequivalence study with 15 mg ER OROS paliperidone comparing the phase 3 formulation with the to-be-marketed formulation and evaluation of food effect on the to-be-marketed formulation in healthy male subjects.	et al	20~208	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- P01-1008 Document No.:EDMS- PSDB-3818980:4.0	参考資料
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	RIA determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma: validation of Standard Analytical Method R064766/RIA/002 (version of 19).	et al	20（報告日）	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS- PSDB-2128096	参考資料
5.3.1.4.2	Validation of the LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxy-risperidone in human plasma.	et al	20（報告日）	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS- PSDB-3211198 (FK3447)	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4.3	LC/MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma.	██████████	20██████ (報告日)	Pharma Bio-Research Group B.V.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-2011289 (FK3600/FK4166)	参考資料
5.3.1.4.4	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R076477 and ████████ in human heparin plasma.	██████ et al	20██████ (報告日)	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-4191608 (BA192)	評価資料
5.3.1.4.5	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human urine.	██████ et al	20██████ (報告日)	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-4754712 (FK3867)	参考資料
5.3.1.4.6	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and the separate enantiomers of paliperidone in human heparin plasma.	██████ et al	20██████ (報告日)	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-4410653 (FK2965)	評価資料
5.3.1.4.7	LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone enantiomers ████████ (+) and ████████ (-) in human heparin plasma.	██████ et al	20██████ (報告日)	Pharma Bio-Research Group B.V.	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-PSDB-3605024 (BA172)	評価資料
5.3.1.4.8	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of paliperidone enantiomers, ████████ and ████████, in human urine.	██████ et al	20██████ (報告日)	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. : EDMS-BEBE-3973445 (BA211)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
4.2.2.3.3	A pilot study on the plasma protein binding of paliperidone enantiomers, [REDACTED] 3 and [REDACTED], in man, dog and rat.	[REDACTED] <i>et al</i>	19[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3009	評価資料
4.2.2.3.4	The protein binding of ¹⁴ C-paliperidone (R076477) and its individual enantiomers (¹⁴ C-[REDACTED] and ¹⁴ C-R[REDACTED]) in plasma from healthy subjects and Sprague-Dawley rats.	[REDACTED] <i>et al</i>	200[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5209	評価資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
4.2.2.4.1	The <i>in-vitro</i> metabolism of paliperidone and its individual enantiomers ([REDACTED] and [REDACTED]) in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female Swiss albino mice, male and female Wistar rat, female rabbit, male beagle dog and man.	[REDACTED] <i>et al</i>	19[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK2995	評価資料
4.2.2.4.4	An <i>in-vitro</i> study on the microsomal cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of ¹⁴ C-labelled 9-hydroxy-risperidone and on the effect of 9-hydroxy-risperidone on the metabolism of specific human cytochrome P-450 probe substrates.	[REDACTED] <i>et al</i>	19[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Janssen Research Foundation	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK3103	評価資料
4.2.2.4.5	An <i>in vitro</i> study on the effect of paliperidone (R076477) on the metabolism of specific CYP2D6 and CYP3A4/3A5 probe substrates in pooled human liver microsomes.	[REDACTED] <i>et al</i>	20[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5304	評価資料
4.2.2.4.6	An <i>in vitro</i> study to assess the potential of R076477 (Paliperidone) to induce CYP enzyme activities in freshly isolated human hepatocytes.	[REDACTED] <i>et al</i>	20[REDACTED] ～ 20[REDACTED]	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK5875	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
4.2.2.2.1	<i>In vitro</i> study on the transepithelial transport mechanisms of paliperidone across Caco-2 monolayers.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ～ 20■■■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセン ファーマ 社内資料 FK4856	評価資料
5.3.2.3.1	The absorption, metabolism and excretion of paliperidone (R076477) after a single oral dose of 1 mg in healthy male subjects (clinical trial R076477-P01-103).	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	J&JPRD, Global Preclinical Development Beerse site	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS- PSDB-3297376 (FK4612)	参考資料
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, single and multiple dose study to evaluate and compare the pharmacokinetics of ER OROS® paliperidone in healthy Japanese and Caucasian subjects.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ～ 20■■■■	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号 : R076477- P01-1005 Document No.:EDMS- PSDB-3606855:2.0	評価資料
5.3.1.1.3	A study to evaluate the pharmacokinetics of four OROS® (paliperidone) doses (6 mg, 9 mg, 12 mg, and 15 mg) in healthy subjects.	—	20■■■■ ～ 20■■■■	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号 : ALZA C- 20■■■■-044 Document No.: EDMS- PSDB-4147402:2.0	参考資料
5.3.1.1.5	Dose-proportionality study of the five ER OROS paliperidone to-be- marketed tablet strengths (3, 6, 9, 12, and 15 mg) in healthy male subjects.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ～ 20■■■■	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号 : R076477- P01-1010 Document No.: EDMS- PSDB-3819650:5.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1.2	Plasma concentrations, metabolism and excretion of ¹⁴ C-paliperidone after a single oral dose in healthy male subjects.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- P01-103 Document No.:EDMS- PSDB-2843377:3.0	参考資料
5.3.1.1.4	Disposition of paliperidone enantiomers after treatment with different formulations of the racemate and the separate enantiomers and the determination of the absolute bioavailability of IR and ER OROS paliperidone.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- P01-1007 Document No.: EDMS- PSDB-3580386:4.0	参考資料
5.3.3.1.3	A pharmacokinetic-pharmacodynamic study to evaluate various dosing regimens of paliperidone.	—	20■■■■■ ～ 20■■■■■	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：ALZA C- 20■■■■■-039 Document No.:EDMS- PSDB-4905595:2.0	参考資料
5.3.3.1.4	A comparison of pharmacodynamic effects of risperidone and paliperidone.	—	20■■■■■ ～ 20■■■■■	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：ALZA C- 20■■■■■-019 Document No.:EDMS- PSDB-4670586:2.0	参考資料
5.3.1.1.2	Evaluation of OROS [®] (paliperidone) pharmacokinetics and pharmacodynamics.	—	20■■■■■ ～ 20■■■■■	United Kingdom	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：ALZA C- 20■■■■■-034 Document No.: EDMS- PSDB-4070671:2.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	Comparison of steady-state pharmacokinetics of paliperidone after extended-release OROS [®] paliperidone 15 mg and immediate-release oral risperidone 8 mg b.i.d. in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder.	■■■■ et al	20■■■■ ～ 20■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-102 Document No.:EDMS- PSDB-3207761:4.0	参考資料
5.3.5.2.1	JNS007ER の統合失調症患者を対象とした 安全性・有効性の探索的試験	—	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S21	評価資料
5.3.3.2.2	JNS007ERの統合失調症患者を対象とした 長期投与試験 —薬物動態解析報告書[中間報告]—	—	2006.8 ～ 2008.10 20■■■■ (報告 日)	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.4.2.1	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, phase 1 study to compare the tolerability of OROS [®] paliperidone (extended-release) with immediate-release (IR) risperidone in subjects with schizophrenia.	■■■■ et al	20■■■■ ～ 20■■■■	Austria, Belgium, Croatia 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：PAL-SCH- 101 Document No.:EDMS- PSDB-2637921:5.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.2	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed dosages of extended release OROS [®] paliperidone (6, 9 and 12 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	France, Bulgaria, Greece 他 計 11カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-303 Document No.:EDMS- PSDB-2913676:3.0	参考資料
5.3.5.1.3	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 2 fixed dosages of extended release OROS [®] paliperidone (6 and 12 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-304 Document No.:EDMS- PSDB-2914876:3.0	参考資料
5.3.5.1.4	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed dosages of extended release OROS [®] paliperidone (3, 9, and 15 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	██████████ <i>et al</i>	20██████████ ～ 20██████████	Canada, USA, Mexico 他 計 14カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-305 Document No.:EDMS- PSDB-2915171:2.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.5	A randomized, 6-week double-blind, placebo-controlled study with an optional 24-week open-label extension to evaluate the safety and tolerability of flexible doses of extended release OROS [®] paliperidone in the treatment of geriatric subjects with schizophrenia.	██████████ <i>et al</i>	20██████ ~ 20██████	Russia, Ukraine, Greece 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-302 Document No.:EDMS- PSDB-3177193:3.0	参考資料
5.3.5.2.6	A randomized, 6-week double-blind, placebo-controlled study with an optional 24-week open-label extension to evaluate the safety and tolerability of flexible doses of extended release OROS [®] paliperidone in the treatment of geriatric subjects with schizophrenia.-open label phase.	██████████ <i>et al</i>	20██████ ~ 20██████	Russia, Ukraine, Greece 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-702 Document No.:EDMS- PSDB-5139270:2.0	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	Pharmacokinetics of paliperidone in subjects with moderate hepatic impairment as compared to subjects with normal hepatic function.	██████████ <i>et al</i>	20██████ ~ 20██████	Germany	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-1008 Document No.:EDMS- PSDB-4109337:3.0	評価資料
5.3.3.3.2	The pharmacokinetics of ER OROS [®] paliperidone in subjects with varying degrees of impaired renal function (mild, moderate, and severe) as compared to subjects with normal renal function.	██████████ <i>et al</i>	20██████ ~ 20██████	Germany	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- REI-1001 Document No.:EDMS- PSDB-4123716:3.0	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.3.3	An open-label, single- and multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics of ER OROS [®] paliperidone in healthy elderly and young subjects.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ~ 20■■■■■	Netherlands	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号： PALIOROS-SCH-1011 Document No.:EDMS- PSDB-4629338:2.0	評価資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	A randomized, open-label, single-center, crossover study of the potential effects of paroxetine on the pharmacokinetics of a single dose of paliperidone extended-release in healthy men.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ~ 20■■■■■	Netherlands	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-1016 Document No.:EDMS- PSDB-5711234:2.0	参考資料
5.3.3.4.2	Investigation of the potential effects of trimethoprim on the pharmacokinetics of ER OROS [®] paliperidone in healthy male subjects.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ~ 20■■■■■	Belgium	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- P01-1004 Document No.:PSDB- 3945338:2.0	参考資料
5.3.3.4.3	Evaluation of the effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of paliperidone Extended Release in clinically stable subjects with schizophrenia or bipolar I disorder.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ~ 20■■■■■	Croatia, Bulgaria	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- BIM-1001 Document No.:EDMS- PSDB-6602397:2.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.4.4	An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study Between Steady-State Valproic Acid and Single-Dose Paliperidone Extended-Release in Healthy Men	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ～ 20■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- BIM-1003 Document No.:EDMS- PSDB-9907562:2.0	参考資料
5.3.3.4.5	An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Paliperidone Extended-Release on the Steady-State Pharmacokinetics of Valproic Acid in Clinically Stable Subjects With Schizophrenia, Bipolar I Disorder or Schizoaffective Disorder	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ～ 20■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- BIM-1004 Document No.:EDMS- PSDB-10226899:2.0	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population pharmacokinetic analysis of ER OROS® paliperidone.	■■■■■	20■■■■ (報告 日)	J&JPRD, Advanced PK/PD Modeling & Simulation	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. : EDMS- PSDB-4647364:3.0	参考資料
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	PET study of D ₂ and 5-HT _{2A} receptor occupancy induced by R076477 (9-hydroxy-risperidone) in three healthy volunteers.	—	19■■■■ ～ 19■■■■	Sweden	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SWE-1 Document No.:EDMS- BEBE-2080499:4.0	参考資料
5.3.4.1.2	Open-label positron emission tomography (PET) study of central D ₂ -receptor occupancy in healthy subjects following a single oral dose of OROS paliperidone.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ～ 20■■■■	Sweden	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SIV-101 Document No.:EDMS- PSDB-2617120:3.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, phase 1 study to compare the tolerability of OROS [®] paliperidone (extended-release) with immediate-release (IR) risperidone in subjects with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	2003.3.13 ～ 2003.6.18	Austria, Belgium, Croatia 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：PAL-SCH- 101 Document No.:EDMS- PSDB-2637921:5.0	参考資料
5.3.5.2.1	JNS007ER の統合失調症患者を対象とした安全性・有効性の探索的試験	—	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S21	評価資料
5.3.4.2.2	Dose- and concentration-response modeling of endpoint PANSS scores and responder analysis.	—	20■■■■ (報 告日)	J&JPRD, GCPCP and BCI	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No.:EDMS- PSDB-4855692:2.0	参考資料
5.3.4.2.3	PK/PD modeling of the incidence of extrapyramidal symptoms during the paliperidone OROS phase 3 studies in the treatment of schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ (報告 日)	J&JPRD, Clinical Pharmacology & Experimental Medicine	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No.:EDMS- PSDB-5279540 :4.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	JNS007ERの統合失調症患者を対象とした プラセボ対照二重盲検比較試験	—	2006.7 ～ 2007.11	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 65医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S31	評価資料
5.3.5.1.2	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed dosages of extended release OROS® paliperidone (6, 9 and 12 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	et al	20 ～ 20	France, Bulgaria, Greece 他 計 11カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-303 Document No.:EDMS- PSDB-2913676:3.0	参考資料
5.3.5.1.3	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 2 fixed dosages of extended release OROS® paliperidone (6 and 12 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	et al	20 ～ 20	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-304 Document No.:EDMS- PSDB-2914876:3.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.4	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed dosages of extended release OROS [®] paliperidone (3, 9, and 15 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	et al	20~ 20	Canada, USA, Mexico 他 計 14カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-305 Document No.:EDMS- PSDB-2915171:2.0	参考資料
5.3.5.1.5	A randomized, 6-week double-blind, placebo-controlled study with an optional 24-week open-label extension to evaluate the safety and tolerability of flexible doses of extended release OROS [®] paliperidone in the treatment of geriatric subjects with schizophrenia.	et al	20~ 20	Russia, Ukraine, Greece 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-302 Document No.:EDMS- PSDB-3177193:3.0	参考資料
5.3.5.1.6	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study with an open-label extension evaluating extended release OROS [®] paliperidone in the prevention of recurrence in subjects with schizophrenia.	et al	20~ 20	Turkey, Latvia, India 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-301 Document No.:EDMS- PSDB-3176970:2.0	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	JNS007ER の統合失調症患者を対象とした安全性・有効性の探索的試験	—	20~ 20	科 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S21	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2.2	JNS007ERの統合失調症患者を対象とした 長期投与試験（中間報告）	—	2006.8 ～ 2008.10 20 (報告 日)	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.5.2.3	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed dosages of extended release OROS® paliperidone (6, 9 and 12 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension in the treatment of subjects with schizophrenia - open label phase.	et al	20 ～ 20	France, Bulgaria, Greece 他 計 11カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-703 Document No.:EDMS- PSDB-6262486:2.0	参考資料
5.3.5.2.4	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 2 fixed dosages of extended release OROS® paliperidone (6 and 12 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	et al	20 ～ 20	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-704 Document No.:EDMS- PSDB-5487233:2.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2.5	A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of 3 fixed dosages of extended release OROS [®] paliperidone (3, 9, and 15 mg/day) and olanzapine (10 mg/day), with open-label extension, in the treatment of subjects with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	Canada, Mexico, Republic of Korea 他 計 14カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-705 Document No.:EEDMS- PSDB-6373238:2.0	参考資料
5.3.5.2.6	A randomized, 6-week double-blind, placebo-controlled study with an optional 24-week open-label extension to evaluate the safety and tolerability of flexible doses of extended release OROS [®] paliperidone in the treatment of geriatric subjects with schizophrenia.-open label phase.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	Russia, Ukraine, Greece 他 計 6カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-702 Document No.:EDMS- PSDB-5139270:2.0	参考資料
5.3.5.2.7	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study with an open-label extension evaluating extended release OROS [®] paliperidone in the prevention of recurrence in subjects with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	Turkey, Latvia, India 他 計 7カ国	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-701 Document No.:EDMS- PSDB-6241618:2.0	参考資料
5.3.5.2.8	JNS007ERの統合失調症患者を対象とした長期投与試験（最終報告）	—	2006.8 ～ 2008.10	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
	該当資料なし						
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	A placebo-and positive-controlled, randomized study evaluating QT and QTc intervals following administration of immediate-release paliperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-1009 Document No.:EDMS- PSDB-3897495:3.0	参考資料
5.3.5.4.2	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating QT/QTc intervals following administration of extended-release paliperidone and quetiapine in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-1014 Document No.:EDMS- PSDB-5837717:2.0	参考資料
5.3.5.4.3	A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of ER OROS® paliperidone compared with placebo on sleep architecture in subjects with schizophrenia.	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■■ ～ 20■■■■■	France, Romania, Poland	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-1010 Document No.:EDMS- PSDB-3909757:2.0	参考資料
5.3.5.4.4	A Single-Arm Evaluation of the Safety of Paliperidone Extended-Release (ER) in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder with Hepatic Disease	■■■■■	20■■■■■ ～ 20■■■■■	USA	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：R076477- SCH-4005 Document No.:EDMS- PSDB-10706772:2.0	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic safety update report	—	20██ ～ 20██ 20██ (報告 日)	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Document No.:EDMS- PSDB-7743947:2.0	参考資料
5.3.6.2	Periodic safety update report	—	20██ ～ 20██ 20██ (報告 日)	—	海外	ヤンセン ファーマ社 内資料 Document No.:EDMS- PSDB-10806492:2.0	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主 要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	2006.7██ ～ 2007.11██	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 65医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S31	評価資料
5.3.7.2	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において副作用 が観察された症例の一覧表	—	2006.7██ ～ 2007.11██	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 65医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S31	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.3	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において重篤な 有害事象が観察された症例の一覧表	—	2006.7 ■ ～ 2007.11 ■	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 65医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S31	評価資料
5.3.7.4	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において臨床検 査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	2006.7 ■ ～ 2007.11 ■	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 65医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S31	評価資料
5.3.7.5	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において観察さ れた臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2006.7 ■ ～ 2007.11 ■	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 65医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S31	評価資料
5.3.7.6	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主 要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	20 ■ ■ ～ 20 ■ ■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■ ■■■■ 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S21	評価資料
5.3.7.7	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において副作用 が観察された症例の一覧表	—	20 ■ ■ ～ 20 ■ ■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■ ■■■■ 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S21	評価資料
5.3.7.8	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において重篤な 有害事象が観察された症例の一覧表	—	20 ■ ■ ～ 20 ■ ■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■ ■■■■ 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S21	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.9	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2006.10 （報告日）	██████████ 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS007ER-JPN-S21	評価資料
5.3.7.10	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2006.8 ～ 2006.10 （報告日）	██████████ 科 他 計 12医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS007ER-JPN-S21	評価資料
5.3.7.11	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10 （報告日）	公立大学法人 横浜市立大学附属市民総合医療センター 精神医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS007ER-JPN-S32	評価資料
5.3.7.12	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10 （報告日）	公立大学法人 横浜市立大学附属市民総合医療センター 精神医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS007ER-JPN-S32	評価資料
5.3.7.13	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10 （報告日）	公立大学法人 横浜市立大学附属市民総合医療センター 精神医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社内資料 試験番号：JNS007ER-JPN-S32	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.14	5.3.5.2.2に関する患者データー一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において臨床検 査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10 20 (報告 日)	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.7.15	5.3.5.2.2に関する患者データー一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において観察さ れた臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2006.8 ～ 2008.10 20 (報告 日)	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.7.16	5.3.5.2.8に関する患者データー一覧表及び症 例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主 要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.7.17	5.3.5.2.8に関する患者データー一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において副作用 が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.18	5.3.5.2.8に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において重篤な 有害事象が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.7.19	5.3.5.2.8に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において臨床検 査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	2006.8 ～ 2008.10	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.3.7.20	5.3.5.2.8に関する患者データ一覧表及び症 例記録 実施された全ての臨床試験において観察さ れた臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2006.8 ～ 2008.10	公立大学法人 横浜市立大学附 属市民総合医療 センター 精神 医療センター 他 計 66医療機関	国内	ヤンセン ファーマ社 内資料 試験番号：JNS007ER- JPN-S32	評価資料
5.4 参考文献							
5.4.1	相談記録 (平成 年 月 日薬機審長発第 号)	—	—	—	—	社内資料	参考資料
5.4.2	参考文献一覧	—	—	—	国内	参考文献一覧表及び参 考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.1	厚生労働省ホームページ: 厚生労働省. 厚生労働省統計表データベース. 平成17年度患者調査. 1上巻第64表 総患者数, 性・年齢階級×傷病分類別. Available from: http://www.e-stat.go.jp	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 1) 2.2 1) 2.5.1 1) 2.7.3 1)	—
5.4.2.2	Expert consensus guideline series; Treatment of schizophrenia 1999. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 11):8-80.	McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 2) 2.2 2) 2.5.1 2) 2.5.6 1)	—
5.4.2.3	Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.	Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 3) 2.5.1 3) 2.7.3 9)	—
5.4.2.4	Schizophrenia. N Engl J Med 1996;334(1):34-41.	Kane JM.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 4) 2.5.1 4)	—
5.4.2.5	受容体占有と抗精神病作用－PET/SPECTを用いた抗精神病薬の薬効評価－. 精神神経学雑誌. 2001;103(4):329-40.	大久保善朗, 須原哲也.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.5 5) 1.8 1) 2.5.4 11)	—
5.4.2.6	The effect of sleep on the gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms. Int J Pharm. 1992;78:69-76.	Coupe AJ, Davis SS, Evans DF, Wilding IR.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.2 3) 2.7.1 7)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.7	Comparative Trial on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamic Effects, Tolerability, Cardiovascular and Laboratory Safety of 9-Hydroxy-Risperidone and Risperidone in Healthy Subjects After Single Oral Dosing of 1 mg. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Cross-Over Study(Clinical Study Report RIS-BEL-28. Document ID No.: EDMS-PSDB-4022479:2.0; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development).	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.8 3) 2.5.4 9) 2.7.3 32)	—
5.4.2.8	A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: efficacy, safety, and dosage equivalence. J Clin Psychopharmacol 1986;6(1 Suppl):30S-7S.	Nair NPV, Suranyi-Cadotte B, Schwartz G, Thavundayil JX, Achim A, Lizondo E, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.8 4) 2.5.4 10) 2.7.3 33)	—
5.4.2.9	The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13(2):261-76.	Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.1 5) 2.5.4 4) 2.7.3 20)	—
5.4.2.10	Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry Res 1988;23:99-110.	Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.1 6) 2.7.3 21)	—
5.4.2.11	陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 東京: 星和書店; 1991.	Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 訳.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.1 7) 2.5.4 3)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.12	What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005;79:231-8.	Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.4 1)	—
5.4.2.13	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.4 2)	—
5.4.2.14	陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)日本語版の信頼性の検討. 臨床精神医学 1993;22:609-14.	山田寛, 菊本弘次, 増井寛治, 益子茂.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.4 5) 2.7.3 22)	—
5.4.2.15	Detecting improvement in quality of life and symptomatology in schizophrenia. Schizophr Bull 2001;27:227-34.	Cramer J, Rosenheck R, Xu W, Henderson W, Thomas J, Charney D.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.4 6)	—
5.4.2.16	Open-label study to compare the single and multiple dose pharmacokinetics of risperidone in Japanese and Caucasian healthy subjects (RIS-P01-101). Document ID No.: EDMS-PSDB-2410175:2.0; J&JPRD Clinical Study Report (3 September 2003).	Mannaert E, Meyvisch P, Remmerie B, Naessens I, Walschap Y, Eerdeken M.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.4 7)	—
5.4.2.17	Effect of dosing time on the total intestinal transit time of non-disintegrating systems. Int J. Pharmaceut 2000;204:47-51.	Sathyan G, Hwang S, Gupta S K.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 1.8 2) 2.5.4 8) 2.7.3 31)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.18	第3章 治療法の解説I. 薬物・身体療法 B.新世代型抗精神病薬: 統合失調症治療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2004: 137-70.	村崎光邦. 佐藤光源, 井上新平 編集.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 1)	—
5.4.2.19	Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997;171:502-8.	Brown S.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 2)	—
5.4.2.20	Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia. Am J Health Syst Pharm 2002;59(Suppl 5):S19-24.	Guthrie SK.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 3)	—
5.4.2.21	Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol 1999;19(1):57-61.	Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 4)	—
5.4.2.22	Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159(4):561-6.	Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 5)	—
5.4.2.23	Schizophrenia--a high-risk factor for suicide: clues to risk reduction.Suicide Life Threat Behav. 1992 Winter;22(4):479-93.	Caldwell CB, Gottesman II.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 6)	—
5.4.2.24	Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis.Br J Psychiatry. 1997 Mar;170:205-28.	Harris EC, Barracough B.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.5 7)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.25	Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut 1988;29:1035-41.	Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.2 1) 2.7.1 5)	—
5.4.2.26	Characterization of colonic transit of nondisintegrating tablets in healthy subjects. Digestive Diseases and Sciences 1993 June;38:1015-21.	Price JM, Davis SS, Wilding IR.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.2 2) 2.7.1 6)	—
5.4.2.27	Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. Gut 1986;27:886-92.	Davis SS, Hardy JG, Fara JW.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.2 4) 2.7.1 8)	—
5.4.2.28	Plasma Protein Binding of Risperidone and its Distribution in Blood. Psychopharmacology 1994;114:566-72.	Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Heykants J.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.3 1) 2.7.2 1)	—
5.4.2.29	Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. Clin Pharmacol Ther 2004;76:192-200.	Giessmann T, May K, Modess C, Wegner D, Hecker U, Zschiesche M, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.3 3) 2.7.2 3)	—
5.4.2.30	Does fast dissociation from the dopamine D ₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiatry 2001;158:360-9.	Kapur S, Seeman P.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.3 4) 2.7.2 4)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.31	Positron emission tomographic analysis of central D ₁ and D ₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992;49:538-44.	Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.5.3 5) 2.7.2 5)	—
5.4.2.32	Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2003 March.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.1 1)	—
5.4.2.33	Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2002 December.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.1 2)	—
5.4.2.34	CPMP/EWP/QWP/1401/98. Note For Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 2001 July.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.1 3)	—
5.4.2.35	CPMP/EWP/280/96. Note For Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation). 1999 July.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.1 4)	—
5.4.2.36	Suppression of REM and delta sleep by apomorphine in man: a dopamine mimetic effect. Psychopharma 1980;67:61-5.	Cianchetti C, Masala C, Mangoni A, Gessa GL.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.2 6)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.37	Reduction in paradoxical sleep after L-dopa administration in rats. Behavior and Neural Biol 1986;46:249-56.	Galarraga E, Corsi-Cabrera M, Sangri M.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.2 7)	—
5.4.2.38	Dopamine autoreceptor antagonists: effects on sleep-wake activity in the rat. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 1987;26:123-9.	Svensson K, Alföldi P, Hajós M, Rubicsek G, Johansson AM, Carlsson A, Obál F JR.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.2 8)	—
5.4.2.39	A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2:413-33.	Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 2)	—
5.4.2.40	The epidemiology of early schizophrenia: influence of age and gender on onset and early course. Br J Psychiatry 1994;164:29-38.	Häfner H, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, Anderheiden W, Riecher-rossler A, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 3)	—
5.4.2.41	Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2003;1-114.	American Psychiatric Association.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 4)	—
5.4.2.42	精神疾患の診断・統計マニュアル 第IV改訂版 解説改訂 (DSM-IV-TR)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 5)	—
5.4.2.43	疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10回修正 (ICD-10)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 6)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.44	One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 1994;151:1409-16.	Hegarty JD, Baldassarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 7)	—
5.4.2.45	The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. J Psychiatric Research 1998;32:243-50.	Hogarty GE, Ulrich RF.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 8)	—
5.4.2.46	A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.	Davis JM, Chen N, Glick ID.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 10)	—
5.4.2.47	Schizophrenia. New Engl J Med 2003;349:1738-49.	Freedman R.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 11)	—
5.4.2.48	セロクエル添付文書 2005年7月改訂 (第14版)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 12)	—
5.4.2.49	The utility of intramuscular ziprasidone in the management of acute psychotic agitation. Ann Clin Psychiatry 2004;16:145-54.	Mendelowitz AJ.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 13)	—
5.4.2.50	A post hoc analysis of transitioning to oral treatment with olanzapine or haloperidol after 24-hour intramuscular treatment in acutely agitated adult patients with schizophrenia. Clin Ther 2005;27:1612-8.	Battaglia J, Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 14)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.51	Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209-23.	Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 15)	—
5.4.2.52	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 16)	—
5.4.2.53	ジプレキサ添付文書 2005年7月改訂 (第10版)	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 17)	—
5.4.2.54	Positron emission tomographic analysis of central D ₁ and D ₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine - relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992;49:538-44.	Farde L, Nordström A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 18)	—
5.4.2.55	International Conference on Harmonization Guideline for Industry: Studies in Support of Special Populations - Geriatrics (ICH Guideline E7). Available from: http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/UCM129519.pdf	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.7.3 19)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.56	The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry 1997;58:538-46.	Marder SR, Davis JM, Chouinard G.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.3 23)	—
5.4.2.57	Five factor model of schizophrenia: replication across samples. Schizophr Res 1995;14:229-34.	Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.3 24)	—
5.4.2.58	Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale. Psychiatry Res 1994;52:295-303.	Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.3 25)	—
5.4.2.59	ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised, 1976, US Department of Health, Education, and Welfare Pub. No. (ADM), 76-338, Rockville, MD: National Institute of Mental Health.	Guy W.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.3 26)	—
5.4.2.60	Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand 2000;101:323-9.	Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.3 27)	—
5.4.2.61	Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br J Psychiatry 2000;177:42-6.	Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.3 28)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.62	The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations - a review. Psychopharmacology (Berl) 1980;71:173-9.	Parrott AC, Hindmarch I.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.3 29)	—
5.4.2.63	肥満の判定と肥満症の診断基準について. 肥満研究. 2003;9:3-4.	片岡邦三.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.3 30)	—
5.4.2.64	観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド. 株式会社じほう; 2004年8月.	稲田 俊也, 岩本 邦弘.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.4 1)	—
5.4.2.65	A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1970;212:11-9.	Simpson GM, Angus JWS.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.4 2)	—
5.4.2.66	A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry. 1989;154:672-6.	Barnes TRE.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.4 3)	—
5.4.2.67	Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In: Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology . Rev. Rockville, Maryland: 1976;534-7.	National Institute of Mental Health.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.4 4)	—
5.4.2.68	ICH Harmonised Tripartite Guideline E14 “The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs”. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 12 May by the ICH Steering Committee.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.4 5)	—
5.4.2.69	Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Clin Pharmacokinet. 1999 Sep;37(3):177-93.	Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号 : 2.7.6 1)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4.2.70	Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. Heart Rhythm. 2006 Sep;3(9):1003-7.	Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.7.4 6)	—
5.4.2.71	Trimethoprim, alone or in combination with sulphamethoxazole, decreases the renal excretion of zidovudine and its glucuronide. Br J Clin Pharmacol 1992;34:551-4.	Chatton JY, Munafo A, Chave JP, Steinhauslin F, Roch-Ramel F, Glauser MP, et al.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.5.3 2) 2.7.2 2)	—