

ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ,
同水懸筋注 50mg シリンジ,
同水懸筋注 75mg シリンジ,
同水懸筋注 100mg シリンジ,
同水懸筋注 150mg シリンジ
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

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.2	本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け	3
1.5.2.1	統合失調症の概要	3
1.5.2.2	統合失調症に対する薬物治療の現状	4
1.5.2.3	本剤の臨床上の位置付け	4
1.5.3	本剤の開発の経緯	5
1.5.3.1	非臨床試験の概略	5
1.5.3.2	臨床試験の概略	9
1.5.4	キット製品とすることの医療上のメリット	14
1.5.5	申請製剤及び申請効能以外の開発状況	14
1.5.6	参考文献	15

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BMI	肥満度指数 (Body mass index)
C_{\max}	最高濃度 (Maximum concentration)
$C_{\max,ss}$	定常状態における最高濃度 (Maximum concentration at steady state)
DSM-IV-TR	精神疾患の分類と診断の手引き－第4版用修正版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition Text Revision)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
FDA	米国医薬品局 (Food and drug administration)
ICD-10	疾病及び関連保健問題の国際統計分類－第10版 (International statistical classification of disease and related health problems – 10th revision)
LAI	持続性注射剤 (Long-acting injectable)
MAA	Market authorization application
NONMEN	非線形混合効果モデル (Nonlinear mixed effects modeling)
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and negative syndrome scale)
POP-PK	母集団薬物動態解析 (Population pharmacokinetics)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
SDA	セロトニン・ドパミンアンタゴニスト (Serotonin-dopamine antagonist)
WHO	世界保健機構 (World health organization)

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

本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステル（構造式：図 1.5-1 参照）を持効性筋肉内注射剤として開発したもので、筋肉内に投与後、投与部位で溶解し加水分解され、活性本体であるパリペリドンとなる。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（構造式：M1.7 参照）。パリペリドンは、薬理的にはセロトニン 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。

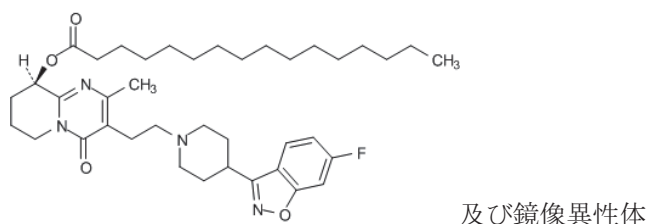


図 1.5-1 パリペリドンパルミチン酸エステルの構造式

抗精神病薬の持効性注射剤（以下、LAI）は、長時間にわたって有効かつ安全な範囲で血漿中薬物濃度が維持できるという点で、統合失調症治療において極めて重要な、患者自身が治療に前向きになること（以下、アドヒアランス）に有用である。パリペリドンパルミチン酸エステル製剤は、月 1 回投与する LAI として開発された水性懸濁液製剤で、頻回の投与が不要であり、パリペリドンがもつ非定型抗精神病薬としての優れた治療効果が期待できる薬剤である。

1.5.2 本剤の対象疾患及び臨床上の位置付け

1.5.2.1 統合失調症の概要

統合失調症は難治性で慢性の精神疾患である。統合失調症は、平均して、世界人口の約 0.45% で認められ、年間罹患率（人口 10 万人当たり）は約 15 である¹⁾。統合失調症の罹患率及び罹患危険率（morbidity risk）は、広範な地域、民族、文化及び患者の経済状況にかかわらず、おおむね同様である²⁾。日本における 2008 年患者調査では、ある 1 日に統合失調症あるいはそれに近い診断名で日本の医療機関を受診している患者数は 25.3 万人で（入院 18.7 万人、外来 6.6 万人）、そこから推計した受診中の患者数は 79.5 万人とされている³⁾。

統合失調症の症状は一般に陽性症状、陰性症状及び認知障害に分類される。陽性症状は正常な機能の過剰ないし歪みにより特徴づけられる、幻覚、妄想、思考の障害、奇異な行動などである。陰性症状は正常な機能の低下ないし喪失によって特徴づけられる、感情の鈍麻、会話の乏しさ、快感消失、非社交性などが知られる。認知障害には、情報処理と問題解決の障害がある。1 人の人間が 1 つのカテゴリーの症状だけを示すこともあれば、全カテゴリーの症状を示すこともある。統合失調症の診断基準としては、「精神疾患の分類と診断の手引き－第 4 版用修正版」（DSM-

IV-TR) 及び WHO による「疾病及び関連保健問題の国際統計分類—第 10 版」(ICD-10)⁴⁾ が世界的に認知され広く使われている。DSM-IV-TR によれば、診断には、2 つ以上の特徴的症狀(妄想、幻覚、会話の解体、行動の解体、陰性症狀)が発現していること、社会的、職業的機能が低下していること、最低 1 カ月の活動期を含み、このような障害が 6 カ月間持続していることが必要である。ICD-10 でも同様の診断基準が示されている。

1.5.2.2 統合失調症に対する薬物治療の現状

統合失調症の治療の中心は薬物療法であり、有効性及び安全性で定型抗精神病薬よりも優れる非定型抗精神病薬が第一選択薬とされている。統合失調症治療の目標も変化しており、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。すなわち、統合失調症の再発・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などの患者自身の問題、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アドヒアランスが重要で、特に薬物療法に対する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⁵⁾。

海外の研究報告によると、薬物治療中止によって統合失調症再発のリスクは約 5 倍高まり⁶⁾、1 年後の再発率は、抗精神病薬を継続的に服薬した場合に 7~33%、断続的な服薬では 29~55% と、断続的に服薬した場合に再発率が高い⁷⁾。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、多剤併用により服薬が煩雑になること、錐体外路症状等の不快な副作用の存在、並びに人前での服薬によって病気を人に知られることを避けたい気持ちや、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。このような背景から、外来統合失調症患者の 55% はアドヒアランスに問題があるといわれており⁸⁾、多くの患者が治療中断による再発や再入院を繰り返しているのが現実である⁹⁾。我が国の精神科医を対象としたアンケート調査でも、受診中の患者の約半数にあたる 53% で再発を経験しており、再発の原因としてほとんどの医師が挙げているのは「病識の欠如や服薬への否定的な姿勢、過去の非アドヒアランス」であった¹⁰⁾。2010 年に日本全国 of 精神疾患の患者家族会を通じて行われた 1000 例を超える統合失調症患者の実態調査でも、68% が平均 4.9 回の再発を経験しており、服薬に関しては次の診察までに薬が余ってしまうことを経験している人は 44% おり、飲み忘れが最も多い理由として挙げられている¹¹⁾。

1.5.2.3 本剤の臨床上的位置付け

抗精神病薬の LAI は、長時間にわたって有効かつ安全な範囲で血漿中薬物濃度が維持できるという点で、短時間作用の経口抗精神病薬に比べて、統合失調症治療において極めて重要なアドヒアランス向上に有用であり¹²⁾、統合失調症患者における再発リスクを低減させることが示されている¹³⁾。定型抗精神病薬 LAI については、日本ではデカン酸フルフェナジン及びデカン酸ハロペリドールがあるが、いずれも安全性の面で錐体外路症状への懸念がある。加えて、油性製剤

であるために注射部位の痛みもあり、その使用割合は低い。一方、非定型抗精神病薬の LAI として初めての薬剤であるリスペリドン持続性注射剤（リスペリドン LAI）が、日本をはじめ、既に多くの国で統合失調症の治療に対して承認されている¹⁴⁾。日本でのリスペリドン LAI 上市は 2009 年で、臨床での有用性に関しては個別医療機関での報告に限られるが、平均投与期間・継続率（被験者数）は 605.1 ± 212.7 日・85.4%（50）、 385.3 ± 244.6 日・87.4%（104）¹⁵⁾、 10.5 ± 6.9 カ月・95.8%（118）¹⁶⁾ 及び 26 週・86.2%（58）¹⁷⁾ と、いずれも高い継続率が報告されており、経口非定型抗精神病薬を上回る LAI の有用性が示唆されている。村上ら¹⁷⁾ はリスペリドン LAI 投与開始 26 週後に、患者による治療効果の主観的評価を実施し、前治療薬と比較して、そう思う+ややそう思うと回答した患者の割合が、「効果がある」及び「副作用が少ない」についてはいずれも 58%、「睡眠状態に問題がない」について 76%、「服薬行為が楽」については 86%と、いずれも高い割合での治療満足度が得られることを報告している。服薬アドヒアランスの向上のためには患者自身の満足度が高く受け入れられやすい薬物療法がひとつの大きな要因になると考えられており¹⁸⁾、薬物治療のアドヒアランスの向上に関して、LAI が既存抗精神病薬に比べて優れていることが示唆される。

本剤は、月 1 回投与する LAI として開発された水性懸濁液製剤であり、適切な効果持続時間、許容されうる全身及び局所忍容性、並びに粘度が低い薬液をプレフィルドシリンジで提供することによる注射の簡便性が特長として挙げられる。更に初期投与法（初回 150 mg eq., 1 週間後に 2 回目 100 mg eq. を三角筋内に投与する、以下本剤の用量は活性本体であるパリペリドンのミリグラム当量 mg eq. として表す）を用いることにより、血漿中濃度が速やかに治療濃度域に到達し、投与開始期における補助的な経口薬は不要である。このため、本剤は統合失調症の急性期から、単剤での治療が可能である。本剤は非定型抗精神病薬 LAI として、アドヒアランス向上に寄与できる特長と投与の利便性を備えた薬剤である。

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 1.5-2 に示す。

ヒト及び動物にパリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与すると、大部分のパリペリドンパルミチン酸エステルは投与部位で溶解し、活性本体であるパリペリドンに加水分解後吸収され、パリペリドンパルミチン酸エステルとしてはほとんど全身循環に到達しない。そのため、パリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与後の全身作用は、パリペリドンに起因するものと考えられる。パリペリドンの非臨床試験成績の大部分については、パリペリドン経口製剤であるインヴェガ錠承認申請時に提出した資料で既に評価されている。

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パルミチン酸エステルは、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 36 カ月間及び 6 カ月間安定

であった。パイロットスケールで製造したパリペリドンパルミチン酸エステルの苛酷試験（ $■^{\circ}\text{C}/■$ カ月）においても、パリペリドンパルミチン酸エステルに経時的な変化は認められなかった。一方、パイロットスケールで製造したパリペリドンパルミチン酸エステルの苛酷試験（曝光/ICHQ1Bに準拠）において、分解生成物が認められたことから、パリペリドンパルミチン酸エステルのリテスト期間を、 $■$ カ月（室温、遮光保存）に設定した。

(2) 製剤

本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステルをパリペリドン濃度 100 mg/mL の懸濁液として充てんした持効性の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤である。日本で市販予定の 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 及び 150 mg 製剤は、1 シリンジ中にパリペリドン 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 及び 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含む。

本剤は、持効性注射剤であることから、注射剤として設定する規格項目に加えて放出性を設定し、品質を担保している。

本剤は半透過性のシリンジに容れられた水を基剤とする製剤であることから、安定性試験は長期保存試験（ $■^{\circ}\text{C}$, $25^{\circ}\text{C}/40\%\text{RH}$, $■^{\circ}\text{C}/■\%\text{RH}$ 及び $■^{\circ}\text{C}/■\%\text{RH}$ ）、加速試験（ $40^{\circ}\text{C}/\leq 25\%\text{RH}$ ）及び苛酷試験（ $■^{\circ}\text{C}$, 光, $■$ 及び $■$ ）を実施した。その成績に基づき、日本で市販予定の 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 及び 150 mg 製剤の有効期間を 2 年（室温保存）に設定した。

1.5.3.1.2 薬理試験

パリペリドンの薬理学的特性は、インヴェガ錠承認申請時に提出した資料【1.13 2.6.2 参照】で評価されており、パリペリドンパルミチン酸エステルを用いた新たな薬理試験は実施しなかった。

1.5.3.1.3 薬物動態試験

活性本体であるパリペリドンの全身循環到達後の薬物動態については、インヴェガ錠承認申請時の提出資料【1.13 2.6.4 参照】で既に評価されていることから、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルがパリペリドンとして全身循環に到達するまでの過程を明らかにするための検討を実施した。

すなわち、*in vivo* 試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルを、毒性試験で用いた動物種であるラット、イヌ及びブタに筋肉内、脂肪内又は静脈内投与したときのパリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。また、パリペリドンパルミチン酸エステルの放射性標識体を用い、投与部位及び全身の分布を検討した。更に、*in vitro* 試験では、パリペリドンパルミチン酸エステルからパリペリドンへのエステル加水分解に関する検討を行った。

1.5.3.1.4 毒性試験

パリペリドンの毒性は、インヴェガ錠承認申請時に実施したパリペリドンの毒性試験（単回投与毒性試験、反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験）及び既

承認薬のリスペリドンの毒性試験（反復投与毒性試験，がん原性試験）において既に評価されている【1.13 2.6.6 参照】。

したがって，パリペリドンの全身毒性は既に評価されているものと判断し，今回の承認申請に際しては，主に投与部位局所に対する影響及びパリペリドン経口投与時の毒性プロファイルからは予期し得ない全身毒性発現の有無を評価することを目的とし，パリペリドンパルミチン酸エステルのイヌ及びミニブタを用いた単回筋肉内投与毒性試験，ラット及びミニブタを用いた3カ月間反復筋肉内投与毒性試験，*in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験），ラットを用いた24カ月間反復筋肉内投与がん原性試験，ラットを用いた筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験，並びにパリペリドンの光毒性試験及び光遺伝毒性試験を実施した。また，パリペリドンパルミチン酸エステル原薬中の不純物及び新添加物（ポリソルベート20及びリン酸二水素ナトリウム一水和物）の安全性評価を行った。



図 1.5-2 開発の経緯図（品質に関する試験及び非臨床試験）

▲：海外試験，[]内は参考資料

1.5.3.2 臨床試験の概略

1.5.3.2.1 海外

臨床試験に関する開発の経緯を、図 1.5-3 に示す。

開発初期の第 I 相試験では、目標とする月 1 回の投与間隔で適切な放出プロファイルを示す製剤を選定するため、XXXXXXXXXXの異なるパイロット製剤を用い、臀部筋内に単回及び反復投与したときの本剤の安全性、忍容性、及び薬物動態プロファイルを検討した（BEL-1 試験、BEL-2 試験及び BEL-4 試験）。その結果、F004 製剤を投与したときに適切な血漿中パリペリドン濃度推移が得られると判断し、F011 製剤としてスケールアップ（製造バッチサイズ、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを変更）した。F004 製剤及び F011 製剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態が、両製剤間で同様であることは、外国人統合失調症患者を対象とした薬物動態比較試験（INT-11 試験）で確認した。その後、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX製剤の保存条件を冷蔵から室温に変更するため、F011 製剤の懸濁液処方を変更し、F013 製剤（市販予定製剤）を開発した【2.3.P.2.2.1 参照】。海外第 III 相試験では F011 製剤及び F013 製剤の両製剤が使用された。なお、外国人統合失調症患者を対象とした F011 製剤と F013 製剤の薬物動態比較試験において、パリペリドンの曝露量を比較した結果、両製剤で投与したときのパリペリドンの曝露量は同程度であった（PSY-1002 試験）。

INT-12 試験では、F011 製剤の用量比例性を検討した。BEL-7 試験では種々の初期投与法を比較し、月 1 回投与に移る前の初期投与として「1 週間間隔で 2 回の投与」を行った方が、「2 倍の用量を単回投与」した場合に比べ、より速やかにみかけの定常状態時の血漿中パリペリドン濃度範囲に到達することが示された。

本剤の単回及び反復投与後のパリペリドンの薬物動態を、三角筋内投与と臀部筋内投与の間で比較する目的で USA-3 試験、PSY-1001 試験、及び PSY-1004 試験が実施された。

第 II 相及び第 III 相試験として、統合失調症の急性期治療における本剤の有効性と安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験の 3 試験（SCH-201 試験、PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）、維持治療における有効性と安全性を評価した再発予防試験 1 試験（PSY-3001 試験）、並びに本剤の有効性を実薬対照（リスペリドン LAI）と比較した非劣性試験（PSY-3002 試験）を計画した。これらの試験では、本剤の投与部位は臀部筋であった。

プラセボ対照二重盲検比較試験（SCH-201 試験、PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の統合解析）から、本剤の 25 mg eq.～100 mg eq.はプラセボに比べて PANSS（Positive and negative syndrome scale）総スコアの有意な改善を示し、本剤の有効性が示された。

本剤の再発防止効果を検討した PSY-3001 試験では、本剤 25～100 mg eq.で症状を安定させた後、プラセボを対照として二重盲検法で症状再発までの時間を評価した結果、本剤投与群における症状再発までの時間は、プラセボ群に比べて統計学的に有意な延長を示した。

海外で実施した外国人患者を対象とした第 I 相試験 6 試験（INT-11 試験、INT-12 試験、USA-3 試験、PSY-1001 試験、PSY-1002 試験及び PSY-1004 試験）、第 II 相試験 1 試験（SCH-201 試験）及び第 III 相試験 4 試験（PSY-3003 試験、PSY-3004 試験、PSY-3005 試験及び PSY-3002 試験）で得られた血漿中パリペリドン濃度データ（18,530 ポイント/1795 例）を用いて、非線形混合効果モデル（NONMEM）により、母集団薬物動態解析（以下、POP-PK 解析）を実施し、本剤

を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に影響する因子（被験者の人口統計学的特性及び投与に関連する要因）を検討した。また、構築した POP-PK モデルに基づくシミュレーションにより、本剤の推奨用法・用量を推定した。

PSY-3002 試験は本剤とリスペリドン LAI との非劣性を目的とし、本剤を臀部筋肉内投与した試験であったが、非劣性は検証できなかった。一方、第 I 相 3 試験（PSY-1004 試験、PSY-1001 試験、及び USA-3 試験）、並びに三角筋肉内投与及び臀部筋肉内投与のクロスオーバー試験として実施した第 III 相試験（PSY-3005 試験）で、本剤の三角筋肉内及び臀部筋肉内投与時の血漿中濃度を比較した結果、三角筋肉内投与ではパリペリドンの初期の血漿中濃度が高くなり、臀部筋肉内から投与を開始するよりも速やかに治療濃度域に到達することが示された。また、POP-PK モデルに基づくシミュレーションから、Day 1 及び Day 8 に 100 mg eq. を三角筋肉内に投与することが、血漿中濃度の治療濃度域到達に有用であることが示唆された。PSY-3005 試験で定常状態に達した後は臀部筋肉内投与と三角筋肉内投与の曝露量に明らかな差は認められなかったこと、並びに POP-PK モデルに基づくシミュレーションから定常状態に達した後は、血漿中濃度推移に投与部位間で差がみられなかったことから、3 回目以降の投与は三角筋肉内又は臀部筋肉内のいずれにも投与可能と考えられた。

プラセボ対照試験及びリスペリドン LAI との非劣性試験に共通して、BMI が高い被験者で血漿中パリペリドン濃度が低く、BMI が正常の被験者と比べると治療効果の一貫性も劣る所見が得られた。一方、再発防止 PSY-3001 試験で、本剤を 33 週間投与した被験者では、再発防止効果は BMI にかかわらず認められた。したがって、BMI が有効性に及ぼす影響は、投与開始初期で認められるが、血漿中パリペリドン濃度が定常状態に到達した後は軽減すると考えられた。

USA-3 試験、PSY-1004 試験及び PSY-1001 試験成績を検討した結果、注射針の長さが血漿中パリペリドン濃度に影響を及ぼすことが示唆された。すなわち 1½ インチ注射針を用いて三角筋肉内投与及び臀部筋肉内投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は三角筋肉内投与で高値に推移し、投与部位間の C_{max} の差分値は、1 インチ注射針を用いて三角筋肉内投与及び 1½ インチ注射針を用いて臀部筋肉内投与したときの投与部位間の差分値に比べて大きいことが示唆された。また、POP-PK モデルを用いて、患者背景に基づくシミュレーションを実施した結果、体重が 90 kg（POP-PK 解析に含めた集団における BMI 30 kg/m² に相当）以上の被験者に 1 インチと 1½ インチの注射針を用いて三角筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度の $C_{max,ss}$ は、1½ インチの方が高値を示した。

PSY-3003 及び PSY-3004 試験は各用量群別並行群間試験であったのに対し、PSY-3007 試験は、いずれの用量群にも、Day 1 に 150 mg eq. を三角筋肉内に、Day 8 に維持用量 25、100 又は 150 mg eq. を三角筋肉内又は臀部筋肉内に投与し、その後は各維持用量を 1 カ月間隔で 2 回三角筋肉内又は臀部筋肉内に投与した。有効性の主要評価項目（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）の結果から、PALI palm 3 用量のプラセボに対する統計学的な優越性が確認された。いずれの用量群の忍容性も良好であり、検討した用量範囲におけるベネフィット/リスク比が望ましいことが示唆された。また、パリペリドンの有効血漿中濃度として設定した 7.5 ng/mL を上回る濃度が、投与初期からより多くの被験者で得られる投与法は、Day 1 に 150 mg eq.、Day 8 に 100 mg eq. をともに三角筋肉内に投与する方法であり、この高用量曝露でも安全性への影響はみられないことが明らかになった。PSY-3007 試験成績を踏まえて、米国での用法・用量は「通

1.5.3.2.2 日本

相談した。その結果、提示した

) は、大枠での合意が得られた。しかし、その後、

での試験実施は困難と判断し、相談において、

を提案し、これら

ことに合意が得られた。

11

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量で、本剤群のプラセボ群に対する優越性が認められ、本剤の統合失調症患者での有効性が検証された。

JPN-5 試験は、JPN-4 同様の急性症状を有する統合失調症患者を対象として、本剤を初回 150 mg eq.を三角筋内、1 週間後に 100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は 4 週間隔で 25, 50, 75, 100 又は 150 mg eq.の用量で、三角筋内又は臀部筋内に 11 回投与した時の長期安全性を検討した。また、副次的に精神症状の改善及び治療効果の維持における有効性を検討した。その結果、本剤の忍容性及び安全性は良好であり、治療効果は長期投与により低下又は消失することなく維持されていた。



図 1.5-3 開発の経緯（臨床試験）

1.5.4 キット製品とすることの医療上のメリット

本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステルをパリペリドン濃度 100 mg/mL の懸濁液として充てんした持効性の筋肉内注射用プレフィルドシリンジ製剤である。

パリペリドンパルミチン酸エステルの水性懸濁液を予め注射筒に充填しておくことで、薬液をアンプルやバイアルから注射筒へ移す作業が不要となるため、細菌汚染や異物混入の防止に有用である。さらに、調整時の過誤の危険を減じ、正確な量を投与できることから、治療の質の向上にも寄与すると考えられる。

1.5.5 申請製剤及び申請効能以外の開発状況

本邦ではパリペリドンパルミチン酸エステルの 3 カ月に 1 回投与の LAI について、本剤で治療した後に統合失調症の症状が安定した患者での維持治療を目的とし、新用量・新剤型の承認申請のため第 III 相試験を実施中である。

1.5.6 参考文献

- 1) Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology, Schizophr Res 2008;102:1-18.
- 2) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2(e141):413-33.
- 3) 厚生労働省ホームページ: みんなのメンタルヘルス, 専門的な情報, 疾患の詳細, 統合失調症. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html
- 4) World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.
- 5) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70(Suppl 4):1-46.
- 6) 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.
- 7) Kane JM. Schizophrenia. N Engl J Med. 1996;334(1):34-41.
- 8) Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia; empirical and clinical findings. Schizophr Bull. 1997;23:637-51.
- 9) 稲垣 中, 藤井康男. 精神分裂病維持療法における非定型抗精神病薬とデポ剤の役割. 臨床精神薬理. 2001;4(3):361-7.
- 10) 岩田仲生, 藤井康男, 和気裕志, 高橋清久; 統合失調症再発予防研究会. 本邦における統合失調症の再発予防に関する認識と取組みの実態. 臨床精神薬理. 2012;15(5):785-96.
- 11) 池淵恵美 監修. 精神障がい者の生活と治療に関するアンケート. 第1版. 東京: 公益社団法人 全国精神保健福祉会; 2011: 33-47.
- 12) McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. J Clin Psychiatry 2006;67(suppl 5):15-8.
- 13) Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003;64(suppl 16):14-7.
- 14) Möller HJ. Long-acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia. Clinical perspectives. Drugs 2007;67(11):1541-66.
- 15) 石塚卓也, 菊池 勤. アドヒアランスと長期予後の改善を考慮した RLAI の長期使用経験－「服薬からの解放」その臨床的意義について－. 臨床精神薬理. 2012;15(1):135-45.

- 16) 肥田裕久, 細谷 誠, 木村尚美. 当院の risperidone 持効性注射剤投与患者における薬物治療の継続と再発予防効果についての調査. 臨床精神薬理. 2012;15(5):767-73.
- 17) 村上 忠, 花岡直木, 我那覇剛, 小暮孝道, 浜本 琢, 檀原 暢. 治療効果と患者満足度を考慮した統合失調症の治療選択. 最新精神医学. 2010;15(5):529-37.
- 18) 柴田 勲, 丹羽真一. 統合失調症患者の治療アドヒアランス向上のために知っておきたいこと. 臨床精神薬理. 2009;12:1635-44.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性筋肉内注射剤の 2012 年 12 月時点での承認取得国を表-1.6-1 に示す。

また、本剤の企業中核データシート（CCDS 原文）と米国及び欧州における添付文書（原文及び和訳）を次ページ以降に示す。

表-1.6-1 外国における承認取得状況（2012 年 12 月時点）

国及び地域	承認年月日					
	25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	100 & 150 mg eq. Initiation pack
アルゼンチン	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日	未承認
アルーバ	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日	未承認
オーストラリア	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日	未承認
オーストリア	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
ベルギー	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
ブラジル	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 23 日	未承認
ブルガリア	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
カナダ	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日	未承認
チリ	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 10 日	未承認
中国	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 19 日	未承認
コロンビア	2011 年 3 月 22 日	2011 年 3 月 22 日	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 28 日	2010 年 12 月 16 日	未承認
クロアチア	未承認	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 15 日
キュラソー	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日	未承認
キプロス	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
チェコ共和国	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
デンマーク	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
エストニア	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
フィンランド	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
フランス	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
ドイツ	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
ギリシャ	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
グアテマラ	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日	未承認
ホンジュラス	2011 年 6 月 29 日	2011 年 6 月 29 日	2011 年 6 月 29 日	2011 年 6 月 29 日	2011 年 6 月 29 日	未承認
香港	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日	未承認
ハンガリー	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
アイスランド	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
インド	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日	未承認
インドネシア	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 3 日	未承認
アイルランド	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日

国及び地域	承認年月日					
	25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	100 & 150 mg eq. Initiation pack
イスラエル	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	未承認
イタリア	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
ジャマイカ	2011年12月6日	2011年12月6日	2011年12月6日	2011年12月6日	2011年12月29日	未承認
カザフスタン	未承認	2012年8月15日	2012年8月15日	2012年8月15日	2012年8月15日	未承認
韓国	2010年7月26日	2010年7月26日	2010年7月26日	2010年7月26日	2010年7月26日	未承認
ラトビア	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
レバノン	未承認	2012年5月14日	2012年5月14日	2012年5月14日	2012年5月14日	未承認
リヒテンシュタイン	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日
リトアニア	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
ルクセンブルク	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
マレーシア	2010年5月27日	2010年5月27日	2010年5月27日	2010年5月27日	2010年5月27日	未承認
マルタ	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
メキシコ	2010年8月5日	2010年8月5日	2010年8月5日	2010年8月5日	2010年8月5日	未承認
オランダ	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
ニュージーランド	2010年3月11日	2010年3月11日	2010年3月11日	2010年3月11日	2010年3月11日	未承認
ノルウェー	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
パナマ	2012年3月26日	2012年3月26日	2012年3月26日	2012年3月26日	2012年3月26日	未承認
フィリピン	2011年2月16日	2011年2月16日	2011年2月16日	2011年2月16日	2011年2月16日	未承認
ポーランド	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
ポルトガル	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
ルーマニア	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
ロシア	2010年8月31日	2010年8月31日	2010年8月31日	2010年8月31日	2010年8月31日	未承認
スロバキア	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
シンガポール	2011年6月13日	2011年6月13日	2011年6月13日	2011年6月13日	2011年6月13日	未承認
スロベニア	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
スペイン	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
スウェーデン	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日	2011年3月4日
スイス	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	2010年12月15日	未承認
シリア	未承認	2011年12月27日	2011年12月27日	2011年12月27日	2011年12月27日	未承認
台湾	2011年4月14日	2011年4月14日	2011年4月14日	2011年4月14日	2011年4月14日	未承認

国及び地域	承認年月日					
	25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	100 & 150 mg eq. Initiation pack
タイ	2011 年 6 月 7 日 (条件付き承認)	2011 年 6 月 7 日 (条件付き承認)	2011 年 6 月 7 日 (条件付き承認)	2011 年 6 月 7 日 (条件付き承認)	2011 年 6 月 7 日 (条件付き承認)	未承認
トリニダード・トバゴ	2012 年 11 月 30 日	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 19 日	未承認
トルコ	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 11 日	未承認
英国	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
ウルグアイ	2011 年 4 月 29 日	2011 年 4 月 29 日	2011 年 4 月 29 日	2011 年 4 月 29 日	2011 年 4 月 29 日	未承認
米国	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日	未承認
ベネズエラ	2012 年 6 月 27 日	2012 年 6 月 27 日	2012 年 6 月 27 日	2012 年 6 月 27 日	2012 年 6 月 27 日	未承認

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Version ■: [REDACTED] 20■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

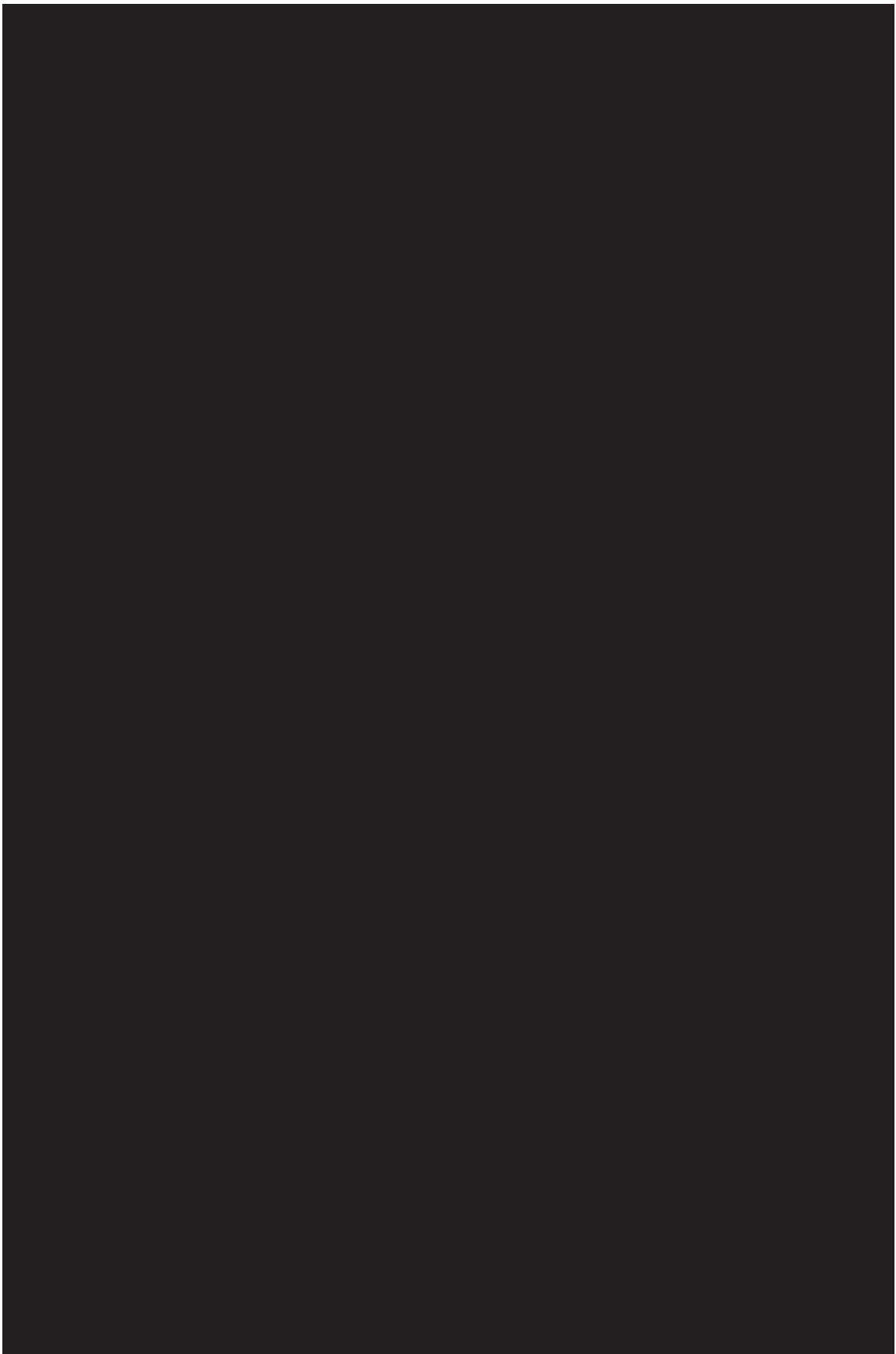
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

Modification of the Company Core Data Sheet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Issue/Report Date:

[REDACTED]

[REDACTED]

20

[REDACTED]

[REDACTED]



Janssen Research & Development

Modification of the Company Core Datasheet

Date: 20
Prepared by: Janssen Research & Development, LLC

Date: 20



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

INVEGA® SUSTENNA® (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension, for intramuscular use
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. (5.1)
- INVEGA® SUSTENNA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis. (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Recommended Dosing (2.2)	08/2012
Dosage and Administration, Missed Doses (2.3)	08/2012
Dosage and Administration, Switching from Other Antipsychotics (2.7)	08/2012

INDICATIONS AND USAGE

INVEGA® SUSTENNA® is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For intramuscular injection only. (2.1)
- For deltoid injection, use 1 ½-inch 22G needle for patients ≥ 90 kg or 1-inch 23G needle for patients < 90 kg. For gluteal injection, use 1 ½-inch 22G needle regardless of patient weight. (2.1)
- For patients naïve to oral paliperidone or oral or injectable risperidone, establish tolerability with oral paliperidone or oral risperidone prior to initiating treatment with INVEGA® SUSTENNA®. (2.2)
- Initiate dosing with 234 mg on treatment day 1 and 156 mg one week later, both administered in the deltoid muscle. (2.2)
- Recommended monthly maintenance dose is 117 mg. Some patients may benefit from lower or higher maintenance doses within the additional available strengths (39 mg, 78 mg, 156 mg, and 234 mg). Administer monthly maintenance doses in either the deltoid or gluteal muscle. (2.2)
- Missed Doses: To manage either a missed second initiation dose or a missed monthly maintenance dose, refer to the Full Prescribing Information. (2.3)
- Moderate to severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min): INVEGA® SUSTENNA® is not recommended. (2.5)
- Mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min): Administer 156 mg on treatment day 1 and 117 mg one week later, both administered in the deltoid muscle. Follow with monthly injections of 78 mg in either the deltoid or gluteal muscle. (2.5).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release injectable suspension: 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, or 234 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® SUSTENNA® 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:** 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)
- **Metabolic Changes:** Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include:
 - **Hyperglycemia and Diabetes Mellitus:** Monitor for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with diabetes or at risk for diabetes. (5.6)
 - **Dyslipidemia:** Undesirable alterations have been observed. (5.6)
 - **Weight Gain:** Significant weight gain has been reported. Monitor weight gain. (5.6)
- **Orthostatic Hypotension and Syncope:** Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease and patients predisposed to hypotension (5.7)
- **Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:** Monitor complete blood count in patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia. Consider discontinuation if clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors (5.8)
- **Hyperprolactinemia:** Prolactin elevations occur and persist during chronic administration (5.9)
- **Potential for Cognitive and Motor Impairment:** Use caution when operating machinery (5.10)
- **Seizures:** Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.11)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence ≥ 5% and occurring at least twice as often as placebo) were injection site reactions, somnolence/sedation, dizziness, akathisia, and extrapyramidal disorder. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact 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: Use caution when co-administering with INVEGA® SUSTENNA®. Avoid alcohol. (7.1)
- Drugs that may cause orthostatic hypotension: An additive effect may occur when co-administered with INVEGA® SUSTENNA®. (7.1)
- Strong CYP3A4 inducers: It may be necessary to increase the dose of INVEGA® SUSTENNA® when a CYP3A4 strong inducer (e.g., carbamazepine, rifampin, St John's wort) is added. It may be necessary to decrease the dose when a CYP3A4 strong inducer is discontinued. (7.2, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- **Nursing Mothers:** Discontinue drug or nursing, taking into consideration the importance of drug to the mother. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Administration Instructions
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Missed Doses
- 2.4 Use with Oral Paliperidone or with Risperidone
- 2.5 Dosage Adjustments
- 2.6 Maintenance Therapy
- 2.7 Switching from Other Antipsychotics
- 2.8 Instructions for Use

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 Metabolic Changes
- 5.7 Orthostatic Hypotension and Syncope
- 5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.9 Hyperprolactinemia
- 5.10 Potential for Cognitive and Motor Impairment
- 5.11 Seizures
- 5.12 Dysphagia
- 5.13 Priapism
- 5.14 Disruption of Body Temperature Regulation

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience
- 6.3 Adverse Reactions Reported With Risperidone

7 DRUG INTERACTIONS

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Patients with Parkinson's Disease or Lewy Body Dementia

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

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

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

*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 [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- INVEGA® SUSTENNA® is not approved for use in patients with dementia-related psychosis [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

1 INDICATIONS AND USAGE

INVEGA® SUSTENNA® (paliperidone palmitate) is indicated for the treatment of schizophrenia. Efficacy was established in four short-term studies and one longer-term study in adults [see *Clinical Studies* (14)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Instructions

Parenteral drug products should be inspected visually for foreign matter and discoloration prior to administration, whenever product and container permit.

INVEGA® SUSTENNA® is intended for intramuscular use only. Do not administer intravascularly or subcutaneously. Avoid inadvertent injection into a blood vessel. Each injection must be administered only by a health care professional. Administer the dose in a single injection; do not administer the dose in divided injections. Inject slowly, deep into the muscle.

The recommended needle size for administration of INVEGA® SUSTENNA® into the deltoid muscle is determined by the patient's weight. For those ≥ 90 kg, the 1½-inch, the 22 gauge needle is recommended. For those < 90 kg, the 1-inch, the 23 gauge needle is recommended. Deltoid injections should be alternated between the two deltoid muscles.

The recommended needle size for administration of INVEGA® SUSTENNA® into the gluteal muscle is the 1½-inch, 22 gauge needle. Administer into the upper-outer quadrant of the gluteal muscle. Gluteal injections should be alternated between the two gluteal muscles.

2.2 Recommended Dosing

For patients who have never taken oral paliperidone or oral or injectable risperidone, it is recommended to establish tolerability with oral paliperidone or oral risperidone prior to initiating treatment with INVEGA® SUSTENNA®.

Recommended initiation of INVEGA® SUSTENNA® is with a dose of 234 mg on treatment day 1 and 156 mg one week later, both administered in the deltoid muscle. The recommended

monthly maintenance dose is 117 mg; however, based on previous clinical history of tolerability and/or efficacy, some patients may benefit from lower or higher maintenance doses within the additional available strengths (39 mg, 78 mg, 156 mg, and 234 mg). Following the second dose, monthly maintenance doses can be administered in either the deltoid or gluteal muscle.

Adjustment of the maintenance dose may be made monthly. When making dose adjustments, the prolonged-release characteristics of INVEGA[®] SUSTENNA[®] should be considered [*see Clinical Pharmacology (12.3)*], as the full effect of the dose adjustment may not be evident for several months.

2.3 Missed Doses

Avoiding Missed Doses

It is recommended that the second initiation dose of INVEGA[®] SUSTENNA[®] be given one week after the first dose. To avoid a missed dose, patients may be given the second dose 4 days before or after the one-week time point. Similarly, the third and subsequent injections after the initiation regimen are recommended to be given monthly. To avoid a missed monthly dose, patients may be given the injection up to 7 days before or after the monthly time point.

If the target date for the second INVEGA[®] SUSTENNA[®] injection (one week \pm 4 days) is missed, the recommended reinitiation depends on the length of time which has elapsed since the patient's first injection.

Missed second initiation dose (< 4 weeks from first injection)

If less than 4 weeks have elapsed since the first injection, then the patient should be administered the second injection of 156 mg in the deltoid muscle as soon as possible. A third INVEGA[®] SUSTENNA[®] injection of 117 mg is recommended in either the deltoid or gluteal muscle administered 5 weeks after the first injection (regardless of the timing of the second injection). The normal monthly cycle of injections in either the deltoid or gluteal muscle of 39 mg to 234 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy should be followed thereafter.

Missed second initiation dose (4-7 weeks from first injection)

If 4 to 7 weeks have elapsed since the first injection of INVEGA[®] SUSTENNA[®], resume dosing with two injections of 156 mg in the following manner: a deltoid injection as soon as possible followed by another deltoid injection one week later, then resumption of the normal monthly cycle of injections in either the deltoid or gluteal muscle of 39 mg to 234 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy.

Missed second initiation dose (> 7 weeks from first injection)

If more than 7 weeks have elapsed since the first injection of INVEGA[®] SUSTENNA[®], initiate dosing as described in Section 2.2 above.

Missed Maintenance Dose (1 Month to 6 Weeks)

After initiation, the recommended injection cycle of INVEGA® SUSTENNA® is monthly. If less than 6 weeks have elapsed since the last injection, then the previously stabilized dose should be administered as soon as possible, followed by injections at monthly intervals.

Missed Maintenance Dose (> 6 Weeks to 6 Months)

If more than 6 weeks have elapsed since the last injection of INVEGA® SUSTENNA®, **resume the same dose the patient was previously stabilized on (unless the patient was stabilized on a dose of 234 mg, then the first two injections should each be 156 mg)** in the following manner: 1) a deltoid injection as soon as practically possible, followed by 2) another deltoid injection (same dose) one week later, and 3) resumption of either deltoid or gluteal dosing at monthly intervals.

Missed Maintenance Dose (> 6 Months)

If more than 6 months have elapsed since the last injection of INVEGA® SUSTENNA®, initiate dosing as described in Section 2.2 above.

2.4 Use with Oral Paliperidone or with Risperidone

Concomitant use of INVEGA® SUSTENNA® with oral paliperidone or oral or injectable risperidone has not been studied. Since paliperidone is the major active metabolite of risperidone, consideration should be given to the additive paliperidone exposure if any of these medications are coadministered with INVEGA® SUSTENNA®.

2.5 Dosage Adjustments

Renal Impairment

INVEGA® SUSTENNA® has not been systematically studied in patients with renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min [Cockcroft-Gault Formula]), initiate INVEGA® SUSTENNA® with a dose of 156 mg on treatment day 1 and 117 mg one week later. Administer both doses in the deltoid muscle. Thereafter, follow with monthly injections of 78 mg in either the deltoid or gluteal muscle [*see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

INVEGA® SUSTENNA® is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min) [*see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Coadministration with Strong CYP3A4 Inducers

It may be necessary to increase the dose of INVEGA® SUSTENNA® when a CYP3A4 strong inducer (e.g., carbamazepine, rifampin, St John's wort) is added. It may be necessary to decrease

the dose of INVEGA® SUSTENNA® when a CYP3A4 strong inducer is discontinued [see *Drug Interactions* (7.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.6 Maintenance Therapy

INVEGA® SUSTENNA® has been shown to be effective in delaying time to relapse of symptoms of schizophrenia in long-term use. It is recommended that responding patients be continued on treatment at the lowest dose needed. Patients should be periodically reassessed to determine the need for continued treatment.

2.7 Switching from Other Antipsychotics

There are no systematically collected data to specifically address switching patients with schizophrenia from other antipsychotics to INVEGA® SUSTENNA®, or concerning concomitant administration with other antipsychotics.

Switching from Oral Antipsychotics

For patients who have never taken oral paliperidone or oral or injectable risperidone, tolerability should be established with oral paliperidone or oral risperidone prior to initiating treatment with INVEGA® SUSTENNA®.

Previous oral antipsychotics can be discontinued at the time of initiation of treatment with INVEGA® SUSTENNA®. Recommended initiation of INVEGA® SUSTENNA® is with a dose of 234 mg on treatment day 1 and 156 mg one week later, both administered in the deltoid muscle [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Patients previously stabilized on different doses of INVEGA® Extended-Release tablets can attain similar paliperidone steady-state exposure during maintenance treatment with INVEGA® SUSTENNA® monthly doses as depicted in Table 1.

Table 1. Doses of INVEGA® and INVEGA® SUSTENNA® needed to attain similar steady-state paliperidone exposure during maintenance treatment

Formulation	INVEGA® Extended-Release Tablet	INVEGA® SUSTENNA® Injection
Dosing Frequency	Once Daily	Once every 4 weeks
Dose (mg)	12 6 3	234 117 39-78

Switching from Long-Acting Injectable Antipsychotics

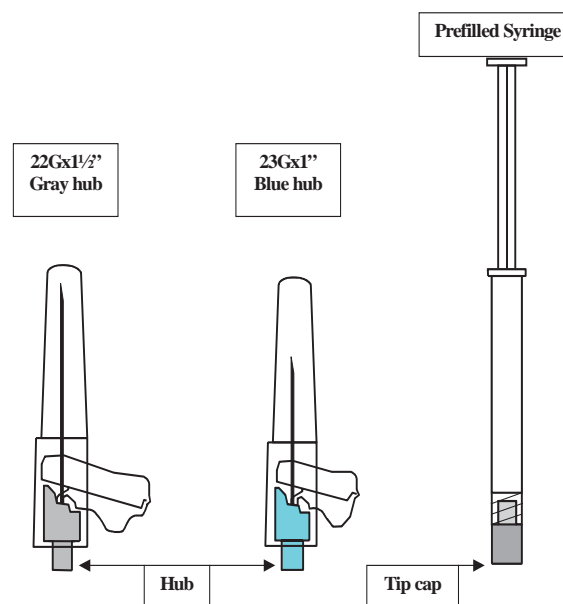
For patients who have never taken oral paliperidone or oral or injectable risperidone, tolerability should be established with oral paliperidone or oral risperidone prior to initiating treatment with INVEGA® SUSTENNA®.

When switching patients currently at steady-state on a long-acting injectable antipsychotic, initiate INVEGA[®] SUSTENNA[®] therapy in place of the next scheduled injection. INVEGA[®] SUSTENNA[®] should then be continued at monthly intervals. The one-week initiation dosing regimen as described in Section 2.2 is not required. The recommended monthly maintenance dose is 117 mg; however, based on previous clinical history of tolerability and/or efficacy, some patients may benefit from lower or higher maintenance doses within the additional available strengths (39 mg, 78 mg, 156 mg, and 234 mg). Monthly maintenance doses can be administered in either the deltoid or gluteal muscle [see *Dosage and Administration* (2.2)].

If INVEGA[®] SUSTENNA[®] is discontinued, its prolonged-release characteristics must be considered. As recommended with other antipsychotic medications, the need for continuing existing extrapyramidal symptoms (EPS) medication should be re-evaluated periodically.

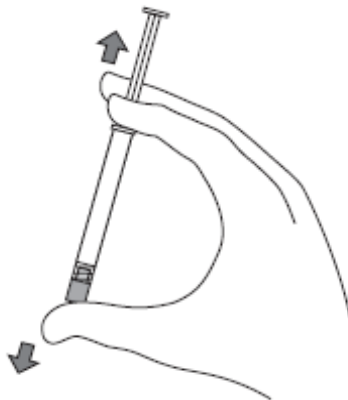
2.8 Instructions for Use

The kit contains a prefilled syringe and 2 safety needles (a 1 ½-inch 22 gauge needle and a 1-inch 23 gauge needle) for intramuscular injection.



INVEGA[®] SUSTENNA[®] is for single use only.

- Shake the syringe vigorously for a minimum of 10 seconds to ensure a homogeneous suspension.

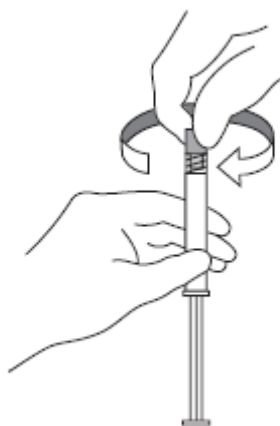


- b. Select the appropriate needle.

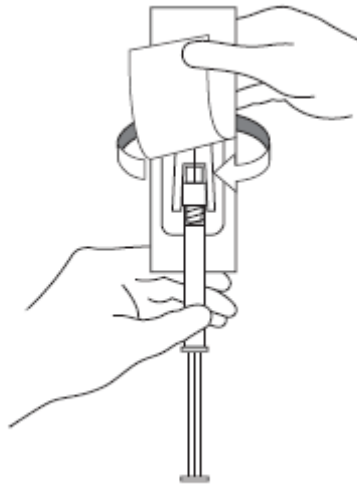
For DELTOID injection, if the patient weighs < 200 lb (< 90 kg), use the 1-inch **23** gauge needle (needle with **blue** colored hub); if the patient weighs \geq 200 lb (\geq 90 kg), use the 1 ½-inch **22** gauge needle (needle with **gray** colored hub).

For GLUTEAL injection, use the 1 ½-inch **22** gauge needle (needle with **gray** colored hub).

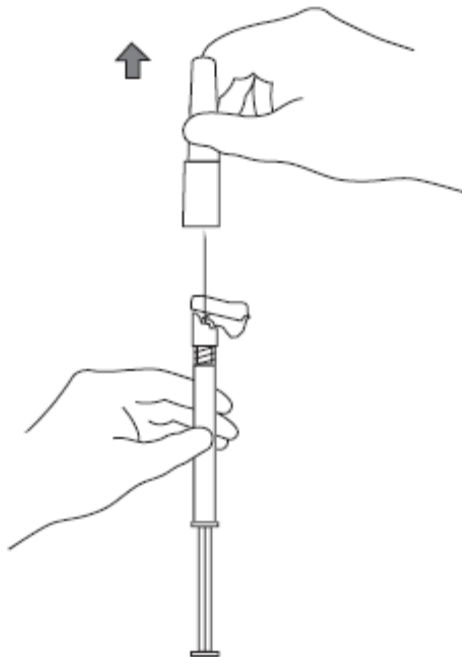
- c. While holding the syringe upright, remove the rubber tip cap with an easy clockwise twisting motion.



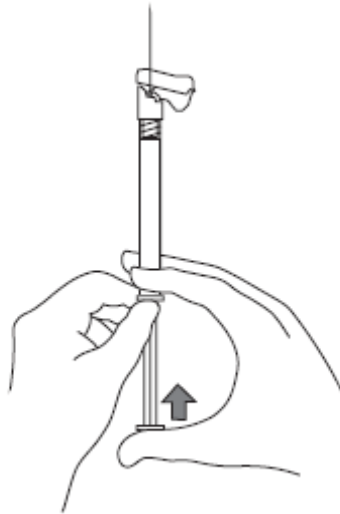
- d. Peel the safety needle pouch half way open. Grasp the needle sheath using the plastic peel pouch. Attach the safety needle to the luer connection of the syringe with an easy clockwise twisting motion.



- e. Pull the needle sheath away from the needle with a straight pull. Do not twist the sheath as the needle may be loosened from the syringe.

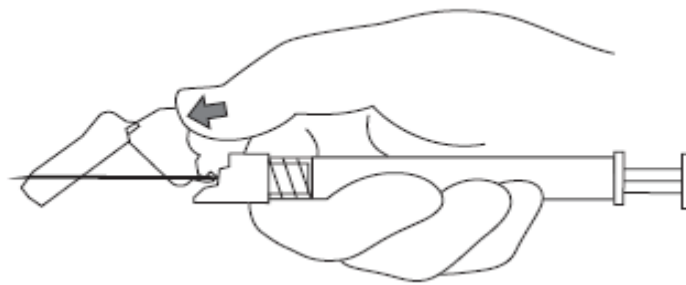


- f. Bring the syringe with the attached needle in upright position to de-aerate. De-aerate the syringe by moving the plunger rod carefully forward.

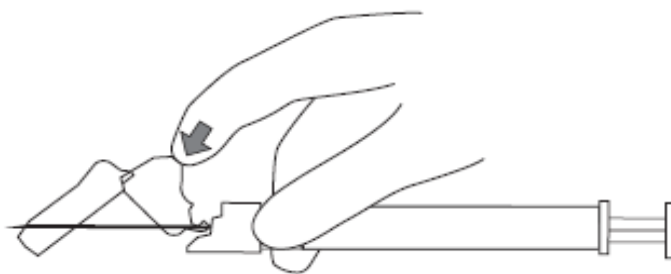


- g. Inject the entire contents intramuscularly into the selected deltoid or gluteal muscle of the patient. **Do not administer intravascularly or subcutaneously.**
- h. After the injection is complete, use either thumb or finger of one hand (h1, h2) or a flat surface (h3) to activate the needle protection system. The needle protection system is fully activated when a 'click' is heard. Discard the syringe with needle appropriately.

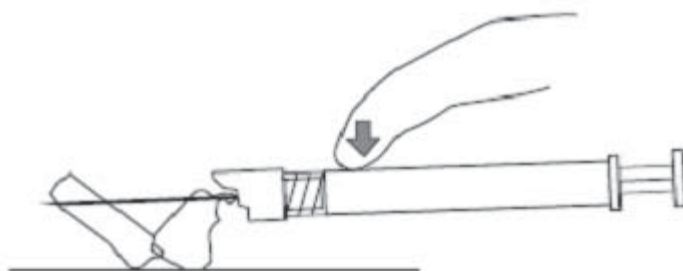
h1



h2



h3



3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

INVEGA® SUSTENNA® is available as a white to off-white aqueous extended-release injectable suspension for intramuscular injection in dose strengths of 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, and 234 mg paliperidone palmitate.

4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, have been observed in patients treated with risperidone and paliperidone. Paliperidone palmitate is converted to paliperidone, which 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 the INVEGA® SUSTENNA® formulation.

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. 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® SUSTENNA® (paliperidone palmitate) is not approved for the treatment of patients with 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 dementia, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse reactions (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks) including fatalities compared to placebo-treated subjects. Oral paliperidone and INVEGA® SUSTENNA® were not marketed at the time these studies were performed and are not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *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 Torsades 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 oral 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 ($C_{\max ss} = 113$ ng/mL) was more than 2-fold the exposure observed with the maximum recommended 234 mg dose of INVEGA® SUSTENNA® administered in the deltoid muscle (predicted median $C_{\max ss} = 50$ ng/mL). 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.

In the three fixed-dose efficacy studies of oral paliperidone extended release, electrocardiogram (ECG) measurements taken at various time points showed only one subject in the oral paliperidone 12 mg group had a change exceeding 60 msec at one time-point on Day 6 (increase of 62 msec).

In the four fixed-dose efficacy studies of INVEGA® SUSTENNA®, no subject experienced a change in QTcLD exceeding 60 msec and no subject had a QTcLD value of > 500 msec at any

time point. In the maintenance study, no subject had a QTcLD change > 60 msec, and one subject had a QTcLD value of 507 msec (Bazett's QT corrected interval [QTcB] value of 483 msec); this latter subject also had a heart rate of 45 beats per minute.

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® SUSTENNA® 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® SUSTENNA®, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with INVEGA® SUSTENNA® despite the presence of the syndrome.

5.6 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain. While all of the drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia and diabetes mellitus, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, have 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[®] SUSTENNA[®]. 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[®] SUSTENNA[®] was not marketed at the time these studies were performed, it is not known if INVEGA[®] SUSTENNA[®] is associated with this 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.

Pooled data from the four placebo-controlled (one 9-week and three 13-week), fixed-dose studies in subjects with schizophrenia are presented in Table 2.

Table 2. Change in Fasting Glucose from Four Placebo-Controlled, 9- to 13-Week, Fixed-Dose Studies in Subjects with Schizophrenia

	Placebo	INVEGA [®] SUSTENNA [®]					
		39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg ^a	234/156 mg ^a	234/234 mg ^a
	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
Serum Glucose Change from baseline	-1.3	1.3	3.5	0.1	3.4	1.8	-0.2
			Mean change from baseline (mg/dL)				
			Proportion of Patients with Shifts				
Serum Glucose Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	4.6%	6.3%	6.4%	3.9%	2.5%	7.0%	6.6%
	(11/241)	(4/64)	(11/173)	(6/154)	(2/79)	(6/86)	(5/76)

^a Initial deltoid injection of 234 mg followed by either 39 mg, 156 mg, or 234 mg every 4 weeks by deltoid or gluteal injection. Other dose groups (39 mg, 78 mg, and 156 mg) are from studies involving only gluteal injection. [See *Clinical Studies (14)*].

In a long-term open-label pharmacokinetic and safety study in which the highest dose available (234 mg) was evaluated, INVEGA[®] SUSTENNA[®] was associated with a mean change in glucose of -0.4 mg/dL at Week 29 (n=109) and +6.8 mg/dL at Week 53 (n=100).

Dyslipidemia

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

Pooled data from the four placebo-controlled (one 9-week and three 13-week), fixed-dose studies in subjects with schizophrenia are presented in Table 3.

Table 3. Change in Fasting Lipids from Four Placebo-Controlled, 9- to 13-Week, Fixed-Dose Studies in Subjects with Schizophrenia

Subjects with Schizophrenia		INVEGA [®] SUSTENNA [®]					
	Placebo	39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg ^a	234/156 mg ^a	234/234 mg ^a
Mean change from baseline (mg/dL)							
Cholesterol	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120
Change from baseline	-6.6	-6.4	-5.8	-7.1	-0.9	-4.2	9.4
LDL	n=275	n=80	n=164	n=141	n=104	n=117	n=108
Change from baseline	-6.0	-4.8	-5.6	-4.8	0.9	-2.4	5.2
HDL	n=286	n=89	n=165	n=150	n=105	n=118	n=115
Change from baseline	0.7	2.1	0.6	0.3	1.5	1.1	0.0
Triglycerides	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120
Change from baseline	-16.7	7.6	-9.0	-11.5	-14.1	-20.0	11.9
Proportion of Patients with Shifts							
Cholesterol Normal to High (<200 mg/dL to ≥240 mg/dL)	3.2% (7/222)	2.0% (1/51)	2.0% (3/147)	2.1% (3/141)	0% (0/69)	3.1% (2/65)	7.1% (6/84)
LDL Normal to High (<100 mg/dL to ≥160 mg/dL)	1.1% (1/95)	0% (0/29)	0% (0/67)	0% (0/46)	0% (0/41)	0% (0/37)	0% (0/44)
HDL Normal to Low (≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	13.8% (28/203)	14.8% (9/61)	9.6% (11/115)	14.2% (15/106)	12.7% (9/71)	10.5% (8/76)	16.0% (13/81)
Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	3.6% (8/221)	6.1% (3/49)	9.2% (14/153)	7.2% (10/139)	1.3% (1/79)	3.7% (3/82)	10.7% (9/84)

^a Initial deltoid injection of 234 mg followed by either 39 mg, 156 mg, or 234 mg every 4 weeks by deltoid or gluteal injection. Other dose groups (39 mg, 78 mg, and 156 mg) are from studies involving only gluteal injection. [See Clinical Studies (14)].

In a long-term open-label pharmacokinetic and safety study in which the highest dose available (234 mg) was evaluated, INVEGA® SUSTENNA® was associated with a mean change in (a) total cholesterol of -1.2 mg/dL at Week 29 (n=112) and +0.1 mg/dL at Week 53 (n=100); (b) LDL of -2.7 mg/dL at Week 29 (n=107) and -2.3 mg/dL at Week 53 (n=89); (c) HDL of -0.8 mg/dL at Week 29 (n=112) and -2.6 mg/dL at Week 53 (n=98); and (d) triglycerides of +16.2 mg/dL at Week 29 (n=112) and +37.4 mg/dL at Week 53 (n=100).

Weight Gain

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Data on mean changes in body weight and the proportion of subjects meeting a weight gain criterion of $\geq 7\%$ of body weight from the four placebo-controlled (one 9-week and three 13-week), fixed-dose studies in subjects with schizophrenia are presented in Table 4.

Table 4. Mean Change in Body Weight (kg) and the Proportion of Subjects with $\geq 7\%$ Gain in Body Weight from Four Placebo-Controlled, 9- to 13-Week, Fixed-Dose Studies in Subjects with Schizophrenia

	Placebo n=451	INVEGA® SUSTENNA®					
		39 mg n=116	78 mg n=280	156 mg n=267	234/39 mg ^a n=137	234/156 mg ^a n=144	234/234 mg ^a n=145
Weight (kg) Change from baseline	-0.4	0.4	0.8	1.4	0.4	0.7	1.4
Weight Gain $\geq 7\%$ increase from baseline	3.3%	6.0%	8.9%	9.0%	5.8%	8.3%	13.1%

^a Initial deltoid injection of 234 mg followed by either 39 mg, 156 mg, or 234 mg every 4 weeks by deltoid or gluteal injection. Other dose groups (39 mg, 78 mg, and 156 mg) are from studies involving only gluteal injection. [See Clinical Studies (14)].

In a long-term open-label pharmacokinetic and safety study in which the highest dose available (234 mg) was evaluated, INVEGA® SUSTENNA® was associated with a mean change in weight of +2.4 kg at Week 29 (n=134) and +4.3 kg at Week 53 (n=113).

5.7 Orthostatic Hypotension and Syncope

Paliperidone can induce orthostatic hypotension and syncope in some patients because of its alpha-blocking activity. Syncope was reported in < 1% (4/1293) of subjects treated with INVEGA® SUSTENNA® in the recommended dose range of 39 mg to 234 mg in the four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials compared with 0% (0/510) of subjects treated with placebo. In the four fixed-dose efficacy studies, orthostatic hypotension was reported as an adverse event by < 1% (2/1293) of INVEGA® SUSTENNA®-treated subjects compared to 0% (0/510) with placebo. Incidences of orthostatic hypotension and syncope in the long-term studies were similar to those observed in the short-term studies.

INVEGA® SUSTENNA® 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.

5.8 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®, an oral form of paliperidone. 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® SUSTENNA® 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® SUSTENNA® and have their WBC followed until recovery.

5.9 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.

5.10 Potential for Cognitive and Motor Impairment

Somnolence, sedation, and dizziness were reported as adverse reactions in subjects treated with INVEGA® SUSTENNA® [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Antipsychotics, including INVEGA® SUSTENNA®, 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.

5.11 Seizures

In the four fixed-dose double-blind placebo-controlled studies, <1% (1/1293) of subjects treated with INVEGA® SUSTENNA® in the recommended dose range of 39 mg to 234 mg experienced an adverse event of convulsion compared with <1% (1/510) of placebo-treated subjects who experienced an adverse event of grand mal convulsion.

Like other antipsychotic drugs, INVEGA® SUSTENNA® 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.

5.12 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® SUSTENNA® and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

5.13 Priapism

Drugs with alpha-adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. Although no cases of priapism have been reported in clinical trials with INVEGA[®] SUSTENNA[®], priapism has been reported with oral paliperidone during postmarketing surveillance. Severe priapism may require surgical intervention.

5.14 Disruption of 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[®] SUSTENNA[®] 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.

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 reactions, 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)*]
- Metabolic changes [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Orthostatic hypotension and syncope [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Hyperprolactinemia [*See Warnings and Precautions (5.9)*]
- Potential for cognitive and motor impairment [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Seizures [*see Warnings and Precautions (5.11)*]
- Dysphagia [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- Priapism [*see Warnings and Precautions (5.13)*]

- Disruption of body temperature regulation [*see Warnings and Precautions (5.14)*]

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.

The most common (at least 5% in any INVEGA[®] SUSTENNA[®] group) and likely drug-related (adverse events for which the drug rate is at least twice the placebo rate) adverse reactions from the double-blind, placebo-controlled trials were injection site reactions, somnolence/sedation, dizziness, akathisia, and extrapyramidal disorder.

The data described in this section are derived from a clinical trial database consisting of a total of 3817 subjects with schizophrenia who received at least one dose of INVEGA[®] SUSTENNA[®] in the recommended dose range of 39 mg to 234 mg and a total of 510 subjects with schizophrenia who received placebo. Among the 3817 INVEGA[®] SUSTENNA[®]-treated subjects, 1293 received INVEGA[®] SUSTENNA[®] in four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials (one 9-week and three 13-week studies), 849 received INVEGA[®] SUSTENNA[®] in the maintenance trial (of whom 205 continued to receive INVEGA[®] SUSTENNA[®] during the double-blind placebo-controlled phase of this study), and 1675 received INVEGA[®] SUSTENNA[®] in five non-placebo controlled trials (three noninferiority active-comparator trials, one long-term open-label pharmacokinetic and safety study, and an injection site [deltoid-gluteal] cross-over trial). One of the 13-week studies included a 234 mg INVEGA[®] SUSTENNA[®] initiation dose followed by treatment with either 39 mg, 156 mg, or 234 mg every 4 weeks.

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.

The majority of all adverse reactions were mild to moderate in severity.

6.1 Clinical Trials Experience

Commonly Reported Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials

Table 5 lists the adverse reactions reported in 2% or more of INVEGA[®] SUSTENNA[®]-treated subjects and at a greater proportion than in the placebo group with schizophrenia in the four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials.

Table 5. Incidence of Treatment Emergent Adverse Reactions in $\geq 2\%$ of INVEGA® SUSTENNA®-Treated Subjects (and greater than Placebo) with Schizophrenia in Four Fixed-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

System Organ Class Adverse Event	Placebo ^a (N=510)	INVEGA® SUSTENNA®					
		39 mg (N=130)	78 mg (N=302)	156 mg (N=312)	234/39 mg ^b (N=160)	234/156 mg ^b (N=165)	234/234 mg ^b (N=163)
Total percentage of subjects with adverse event	70	75	68	69	63	60	63
Gastrointestinal disorders							
Abdominal discomfort/abdominal pain upper	2	2	4	4	1	2	4
Diarrhea	2	0	3	2	1	2	2
Dry mouth	1	3	1	0	1	1	1
Nausea	3	4	4	3	2	2	2
Toothache	1	1	1	3	1	2	3
Vomiting	4	5	4	2	3	2	2
General disorders and administration site conditions							
Asthenia	0	2	1	<1	0	1	1
Fatigue	1	1	2	2	1	2	1
Injection site reactions	2	0	4	6	9	7	10
Infections and infestations							
Nasopharyngitis	2	0	2	2	4	2	2
Upper respiratory tract infection	2	2	2	2	1	2	4
Urinary tract infection	1	0	1	<1	1	1	2
Investigations							
Weight increased	1	4	4	1	1	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
Back pain	2	2	1	3	1	1	1
Musculoskeletal stiffness	1	1	<1	<1	1	1	2
Myalgia	1	2	1	<1	1	0	2
Pain in extremity	1	0	2	2	2	3	0
Nervous system disorders							
Akathisia	3	2	2	3	1	5	6
Dizziness	1	6	2	4	1	4	2
Extrapyramidal disorder	1	5	2	3	1	0	0
Headache	12	11	11	15	11	7	6
Somnolence/sedation	3	5	7	4	1	5	5
Psychiatric disorders							
Agitation	7	10	5	9	8	5	4
Anxiety	7	8	5	3	5	6	6
Nightmare	<1	2	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Cough	1	2	3	1	0	1	1
Vascular disorders							
Hypertension	1	2	1	1	1	1	0

Percentages are rounded to whole numbers. Table includes adverse events that were reported in 2% or more of subjects in any of the INVEGA® SUSTENNA® dose groups and which occurred at greater incidence than in the placebo group.

^a Placebo group is pooled from all studies and included either deltoid or gluteal injection depending on study design.

^b Initial deltoid injection of 234 mg followed by either 39 mg, 156 mg, or 234 mg every 4 weeks by deltoid or gluteal injection. Other dose groups (39 mg, 78 mg, and 156 mg) are from studies involving only gluteal injection. [See Clinical Studies (14)]

Adverse events for which the INVEGA® SUSTENNA® incidence was equal to or less than placebo are not listed in the table, but included the following: dyspepsia, psychotic disorder, schizophrenia, and tremor. The following terms were combined: somnolence/sedation, breast tenderness/breast pain, abdominal discomfort/abdominal pain upper/stomach discomfort, and tachycardia/sinus tachycardia/heart rate increased. All injection site reaction-related adverse events were collapsed and are grouped under "Injection site reactions".

Other Adverse Reactions Observed During the Clinical Trial Evaluation of INVEGA® SUSTENNA®

The following additional adverse reactions occurred in INVEGA® SUSTENNA®-treated subjects in the above four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials, in the double-blind phase of the maintenance trial, or in INVEGA® SUSTENNA®-treated subjects with schizophrenia who participated in other clinical trials, and were not reported in Table 5 or in other sections of labeling above. They were determined to be adverse reactions based upon reasons to suspect causality such as timing of onset or termination with respect to drug use, plausibility in light of the drug's known pharmacology, occurrence at a frequency above that expected in the treated population or occurrence of an event typical of drug-induced adverse reactions.

Cardiac disorders: atrioventricular block first degree, bradycardia, bundle branch block, palpitations, postural orthostatic tachycardia syndrome, tachycardia

Ear and labyrinth disorders: vertigo

Eye disorders: eye movement disorder, eye rolling, oculogyric crisis, vision blurred

Gastrointestinal disorders: salivary hypersecretion

Immune system disorders: hypersensitivity

Investigations: electrocardiogram abnormal

Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite, hyperinsulinemia, increased appetite

Musculoskeletal and connective tissue disorders: joint stiffness, muscle rigidity, muscle spasms, muscle tightness, muscle twitching, nuchal rigidity

Nervous system disorders: bradykinesia, cerebrovascular accident, convulsion, dizziness postural, drooling, dysarthria, dyskinesia, dystonia, hypertonia, lethargy, oromandibular dystonia, parkinsonism, psychomotor hyperactivity, syncope

Psychiatric disorders: restlessness

Reproductive system and breast disorders: amenorrhea, breast discharge, erectile dysfunction, galactorrhea, gynecomastia, menstrual disorder, menstruation delayed, menstruation irregular, sexual dysfunction

Skin and subcutaneous tissue disorders: drug eruption, pruritus, pruritus generalized, rash, urticaria

Discontinuations Due to Adverse Events

The percentages of subjects who discontinued due to adverse events in the four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials were 5.0% and 7.8% in INVEGA® SUSTENNA®- and placebo-treated subjects, respectively.

Dose-Related Adverse Reactions

Based on the pooled data from the four fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials, among the adverse reactions that occurred at $\geq 2\%$ incidence in the subjects treated with INVEGA® SUSTENNA®, only akathisia increased with dose. Hyperprolactinemia also exhibited a dose relationship, but did not occur at $\geq 2\%$ incidence in INVEGA® SUSTENNA®-treated subjects from the four fixed-dose studies.

Demographic Differences

An examination of population subgroups in the double-blind placebo-controlled trials did not reveal any evidence of differences in safety on the basis of age, gender, or race alone; however, there were few subjects ≥ 65 years of age.

Extrapyramidal Symptoms (EPS)

Pooled data from the two double-blind, placebo-controlled, 13-week, fixed-dose trials provided information regarding treatment-emergent EPS. Several methods were used to measure EPS: (1) the Simpson-Angus global score (mean change from baseline or score at the end of trial) which broadly evaluates Parkinsonism, (2) the Barnes Akathisia Rating Scale global clinical rating score (mean change from baseline or score at the end of trial) which evaluates akathisia, (3) use of anticholinergic medications to treat emergent EPS, (4) the Abnormal Involuntary Movement Scale scores (mean change from baseline or scores at the end of trial) (*Table 6*), and (5) incidence of spontaneous reports of EPS (*Table 7*).

Table 6. Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms (EPS) Assessed by Incidence of Rating Scales and Use of Anticholinergic Medication

Scale	Percentage of Subjects			
	Placebo (N=262)	INVEGA® SUSTENNA® 39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Parkinsonism ^a	9	12	10	6
Akathisia ^b	5	5	6	5
Dyskinesia ^c	3	4	6	4
Use of Anticholinergic Medications ^d	12	10	12	11

^a For Parkinsonism, percent of subjects with Simpson-Angus Total score > 0.3 at endpoint (Total score defined as total sum of items score divided by the number of items)

^b For Akathisia, percent of subjects with Barnes Akathisia Rating Scale global score ≥ 2 at endpoint

^c For Dyskinesia, percent of subjects with a score ≥ 3 on any of the first 7 items or a score ≥ 2 on two or more of any of the first 7 items of the Abnormal Involuntary Movement Scale at endpoint

^d Percent of subjects who received anticholinergic medications to treat emergent EPS

Table 7. Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms (EPS)-Related Adverse Events by MedDRA Preferred Term

EPS Group	Percentage of Subjects			
	Placebo (N=262)	INVEGA® SUSTENNA® 39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
Overall percentage of subjects with EPS-related adverse events	10	12	11	11
Parkinsonism	5	6	6	4
Hyperkinesia	2	2	2	4
Tremor	3	2	2	3
Dyskinesia	1	2	3	1
Dystonia	0	1	1	2

Parkinsonism group includes: Extrapyramidal disorder, hypertonia, musculoskeletal stiffness, parkinsonism, drooling, masked facies, muscle tightness, hypokinesia

Hyperkinesia group includes: Akathisia, restless legs syndrome, restlessness

Dyskinesia group includes: Dyskinesia, choreoathetosis, muscle twitching, myoclonus, tardive dyskinesia

Dystonia group includes: Dystonia, muscle spasms

The results across all phases of the maintenance trial exhibited comparable findings. In the 9-week, fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trial, the proportions of Parkinsonism and akathisia assessed by incidence of rating scales were higher in the INVEGA® SUSTENNA® 156 mg group (18% and 11%, respectively) than in the INVEGA® SUSTENNA® 78 mg group (9% and 5%, respectively) and placebo group (7% and 4%, respectively).

In the 13-week study involving 234 mg initiation dosing, the incidence of any treatment-emergent EPS-related adverse events was similar to that of the placebo group (8%), but exhibited a dose-related pattern with 6%, 10%, and 11% in the INVEGA® SUSTENNA® 234/39 mg, 234/156 mg, and 234/234 mg groups, respectively. Hyperkinesia was the most frequent category of EPS-related adverse events in this study, and was reported at a similar rate between the placebo (4.9%) and INVEGA® SUSTENNA® 234/156 mg (4.8%) and 234/234 mg (5.5%) groups, but at a lower rate in the 234/39 mg group (1.3%).

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.

Laboratory Test Abnormalities

In the pooled data from the two double-blind, placebo-controlled, 13-week, fixed-dose trials, a between-group comparison revealed no medically important differences between INVEGA® SUSTENNA® 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® SUSTENNA® 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® SUSTENNA® was associated with increases in serum prolactin [*see Warnings and Precautions (5.9)*]. The results from the 13-week study involving 234 mg initiation dosing, the 9-week, fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trial, and the double-blind phase of the maintenance trial exhibited comparable findings.

Pain Assessment and Local Injection Site Reactions

In the pooled data from the two 13-week, fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trials, the mean intensity of injection pain reported by subjects using a visual analog scale (0 = no pain to 100 = unbearably painful) decreased in all treatment groups from the first to the last injection (placebo: 10.9 to 9.8; 39 mg: 10.3 to 7.7; 78 mg: 10.0 to 9.2; 156 mg: 11.1 to 8.8). The results from both the 9-week, fixed-dose, double-blind, placebo-controlled trial and the double-blind phase of the maintenance trial exhibited comparable findings.

In the 13-week study involving 234 mg initiation dosing, occurrences of induration, redness, or swelling, as assessed by blinded study personnel, were infrequent, generally mild, decreased over time, and similar in incidence between the INVEGA® SUSTENNA® and placebo groups. Investigator ratings of injection pain were similar for the placebo and INVEGA® SUSTENNA® groups. Investigator evaluations of the injection site after the first injection for redness, swelling, induration, and pain were rated as absent for 69-100% of subjects in both the INVEGA® SUSTENNA® and placebo groups. At Day 92, investigators rated absence of redness, swelling, induration, and pain in 95-100% of subjects in both the INVEGA® SUSTENNA® and placebo groups.

Adverse Reactions Reported in Clinical Trials with Oral Paliperidone

The following is a list of additional adverse reactions that have been reported in clinical trials with oral paliperidone:

Cardiac disorders: bundle branch block left, sinus arrhythmia

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, constipation, flatulence, small intestinal obstruction

General disorders and administration site conditions: edema, edema peripheral

Immune system disorders: anaphylactic reaction

Infections and infestations: rhinitis

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, musculoskeletal pain, torticollis, trismus

Nervous system disorders: cogwheel rigidity, grand mal convulsion, parkinsonian gait, transient ischemic attack

Psychiatric disorders: sleep disorder

Reproductive system and breast disorders: breast engorgement, breast tenderness/breast pain, retrograde ejaculation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, pneumonia aspiration

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash papular

Vascular disorders: hypotension, ischemia

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of paliperidone; because these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: angioedema, swollen tongue, thrombotic thrombocytopenic purpura, urinary incontinence, and urinary retention.

6.3 Adverse Reactions Reported With Risperidone

Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. Adverse reactions reported with oral risperidone and risperidone long-acting injection can be found in the ADVERSE REACTIONS sections of the package inserts for those products.

7 DRUG INTERACTIONS

Because paliperidone palmitate is hydrolyzed to paliperidone [*see Clinical Pharmacology (12.3)*], results from studies with oral paliperidone should be taken into consideration when assessing drug-drug interaction potential.

7.1 Potential for INVEGA® SUSTENNA® to Affect Other Drugs

Given the primary CNS effects of paliperidone [*see Adverse Reactions (6.1)*], INVEGA® SUSTENNA® should be used with caution when administered concomitantly 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 occur when INVEGA® SUSTENNA® is administered with other therapeutic agents that have this potential [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

No dose adjustment is necessary for lithium when it is coadministered with INVEGA® SUSTENNA®. Pharmacokinetic interaction between INVEGA® SUSTENNA® and lithium is unlikely.

No dose adjustment is necessary for valproate when INVEGA® SUSTENNA® is added to the therapy. Steady-state pharmacokinetics of valproate was not affected when patients were coadministered oral paliperidone extended-release tablets [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs that are metabolized by cytochrome P450 isozymes [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Potential for Other Drugs to Affect INVEGA® SUSTENNA®

On initiation of strong inducers of CYP3A4 (e.g., carbamazepine, rifampin, or St John's wort), it may be necessary to increase the dose of INVEGA® SUSTENNA®. Conversely, on discontinuation of the strong inducers, it may be necessary to decrease the dose of INVEGA® SUSTENNA® [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dose adjustment is necessary for INVEGA® SUSTENNA® when valproate is added to treatment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dose adjustment is necessary for INVEGA® SUSTENNA® when it is coadministered with lithium. Pharmacokinetic interaction between INVEGA® SUSTENNA® and lithium is unlikely.

In vitro studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be involved in paliperidone metabolism; however, there is no evidence *in vivo* that inhibitors of these enzymes significantly affect the metabolism of paliperidone. Paliperidone is not a substrate of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, and CYP2C19; an interaction with inhibitors or inducers of these isozymes is unlikely.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Risk Summary

Adequate and well controlled studies with INVEGA[®] SUSTENNA[®] have not been conducted in pregnant women. Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. INVEGA[®] SUSTENNA[®] should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor neonates exhibiting extrapyramidal or withdrawal symptoms. Some neonates recover within hours or days without specific treatment; others may require prolonged hospitalization.

Data

Human Data

There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder in neonates following in utero exposure to antipsychotics in the third trimester. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

Animal Data

There were no treatment-related effects on the offspring when pregnant rats were injected intramuscularly with paliperidone palmitate during the period of organogenesis at doses up to 250 mg/kg, which is 10 times the maximum recommended human 234 mg dose of INVEGA[®] SUSTENNA[®] on a mg/m² body surface area basis.

In studies in pregnant rats and rabbits in which paliperidone was given orally during the period of organogenesis, there were no increases in fetal abnormalities up to the highest doses tested (10 mg/kg/day in rats and 5 mg/kg/day in rabbits, which are each 8 times the maximum recommended human dose of 12 mg/day of orally administered paliperidone [INVEGA[®]] on a mg/m² body surface area basis).

In rat reproduction studies with risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, increases in pup deaths were seen at oral doses which are less than the maximum recommended human dose of risperidone on a mg/m² body surface area basis (see RISPERDAL[®] package insert).

8.2 Labor and Delivery

The effect of INVEGA[®] SUSTENNA[®] on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

In animal studies with paliperidone and in human studies with risperidone, paliperidone was excreted in the milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

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

In a study in which juvenile rats were treated with oral paliperidone from days 24 to 73 of age, a reversible impairment of performance in a test of learning and memory was seen, in females only, with a no-effect dose of 0.63 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) of paliperidone similar to those in adolescents. No other consistent effects on neurobehavioral or reproductive development were seen up to the highest dose tested (2.5 mg/kg/day), which produced plasma levels of paliperidone 2-3 times those in adolescents.

Juvenile dogs were treated for 40 weeks with oral risperidone, which is extensively metabolized to paliperidone in animals and humans, at doses of 0.31, 1.25, or 5 mg/kg/day. Decreased bone length and density were seen with a no-effect dose of 0.31 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) of risperidone plus paliperidone which were similar to those in children and adolescents receiving the maximum recommended human dose of risperidone. In addition, a delay in sexual maturation was seen at all doses in both males and females. The above effects showed little or no reversibility in females after a 12-week drug-free recovery period.

The long-term effects of paliperidone on growth and sexual maturation have not been fully evaluated in children and adolescents.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of INVEGA[®] SUSTENNA[®] did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney and clearance is decreased in patients with 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

Use of INVEGA[®] SUSTENNA[®] is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 mL/min). Dose reduction is recommended for patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 mL/min to < 80 mL/min) [*see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

INVEGA[®] SUSTENNA[®] has not been studied in patients with hepatic impairment. Based on a study with oral paliperidone, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

8.8 Patients with Parkinson's Disease or Lewy Body Dementia

Patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies can experience increased sensitivity to INVEGA[®] SUSTENNA[®]. Manifestations can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, extrapyramidal symptoms, and clinical features consistent with neuroleptic malignant syndrome.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

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

9.2 Abuse

Paliperidone has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse.

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

No cases of overdose were reported in premarketing studies with INVEGA[®] SUSTENNA[®]. Because INVEGA[®] SUSTENNA[®] is to be administered by health care professionals, the potential for overdosage by patients is low.

While experience with paliperidone overdose is limited, among the few cases of overdose reported in premarketing trials with oral paliperidone, the highest estimated ingestion 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 sedation, tachycardia and hypotension, and QT prolongation. Torsades de pointes and ventricular fibrillation have been reported in a patient in the setting of overdose with oral paliperidone.

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.

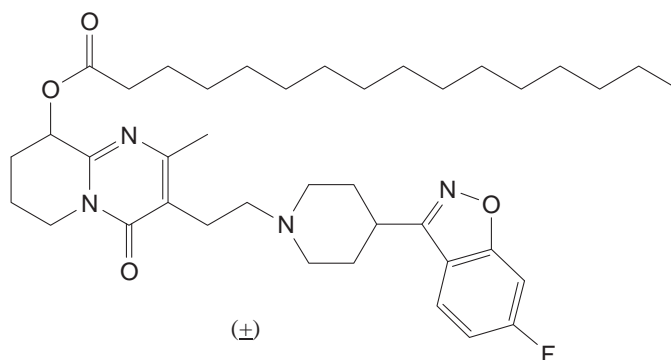
10.2 Management of Overdosage

Contact a Certified Poison Control Center for the most up to date information on the management of INVEGA® SUSTENNA® overdose (1-800-222-1222 or www.poison.org). Provide supportive care, including close medical supervision and monitoring. Treatment should consist of general measures employed in the management of overdose with any drug. Consider the possibility of multiple drug overdose. Ensure an adequate airway, oxygenation, and ventilation. Monitor cardiac rhythm and vital signs. Use supportive and symptomatic measures. There is no specific antidote to paliperidone.

Consider the prolonged-release characteristics of INVEGA® SUSTENNA® and the long apparent half-life of paliperidone when assessing treatment needs and recovery.

11 DESCRIPTION

INVEGA® SUSTENNA® is an atypical antipsychotic. INVEGA® SUSTENNA® contains paliperidone palmitate. The active ingredient, paliperidone palmitate, is a psychotropic agent belonging to the chemical class of benzisoxazole derivatives. INVEGA® SUSTENNA® contains a racemic mixture of (+)- and (-)- paliperidone palmitate. The chemical name is (9*RS*)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl hexadecanoate. Its molecular formula is C₃₉H₅₇FN₄O₄ and its molecular weight is 664.89. The structural formula is:



Paliperidone palmitate is very slightly soluble in ethanol and methanol, practically insoluble in polyethylene glycol 400 and propylene glycol, and slightly soluble in ethyl acetate.

INVEGA® SUSTENNA® is available as a white to off-white sterile aqueous extended-release suspension for intramuscular injection in dose strengths of 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, and 234 mg paliperidone palmitate. The drug product hydrolyzes to the active moiety, paliperidone, resulting in dose strengths of 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, and 150 mg of paliperidone, respectively. The inactive ingredients are polysorbate 20, polyethylene glycol 4000, citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, and water for injection.

INVEGA® SUSTENNA® is provided in a prefilled syringe (cyclic-olefin-copolymer) with a plunger stopper and tip cap (bromobutyl rubber). The kit also contains 2 safety needles (a 1 ½-inch 22 gauge safety needle and a 1-inch 23 gauge safety needle).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Paliperidone palmitate is hydrolyzed to paliperidone [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Paliperidone is the major active metabolite of risperidone. The mechanism of action of paliperidone is unknown. However, 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) receptor antagonist and a serotonin Type 2 (5HT_{2A}) receptor antagonist. 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

Absorption and Distribution

Due to its extremely low water solubility, paliperidone palmitate dissolves slowly after intramuscular injection before being hydrolyzed to paliperidone and absorbed into the systemic circulation. Following a single intramuscular dose, the plasma concentrations of paliperidone

gradually rise to reach maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 13 days. The release of the drug starts as early as day 1 and lasts for as long as 126 days.

Following intramuscular injection of single doses (39 mg - 234 mg) in the deltoid muscle, on average, a 28% higher C_{max} was observed compared with injection in the gluteal muscle. The two initial deltoid intramuscular injections of 234 mg on day 1 and 156 mg on day 8 help attain therapeutic concentrations rapidly. The release profile and dosing regimen of INVEGA[®] SUSTENNA[®] results in sustained therapeutic concentrations. The AUC of paliperidone following INVEGA[®] SUSTENNA[®] administration was dose-proportional over a 39 mg-234 mg dose range, and less than dose-proportional for C_{max} for doses exceeding 78 mg. The mean steady-state peak:trough ratio for an INVEGA[®] SUSTENNA[®] dose of 156 mg was 1.8 following gluteal administration and 2.2 following deltoid administration.

Following administration of paliperidone palmitate the (+) and (-) enantiomers of paliperidone interconvert, reaching an AUC (+) to (-) ratio of approximately 1.6–1.8.

Based on a population analysis, the apparent volume of distribution of paliperidone is 391 L. The plasma protein binding of racemic paliperidone is 74%.

Metabolism and Elimination

In a study with oral immediate-release ¹⁴C-paliperidone, one week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ¹⁴C-paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolized in the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the feces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 10% 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 oral paliperidone between extensive metabolizers and poor metabolizers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of medicines metabolized by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5.

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.

The median apparent half-life of paliperidone following INVEGA[®] SUSTENNA[®] single-dose administration over the dose range of 39 mg - 234 mg ranged from 25 days - 49 days.

Long-Acting Paliperidone Palmitate Injection versus Oral Extended-Release Paliperidone

INVEGA® SUSTENNA® is designed to deliver paliperidone over a monthly period while extended-release oral paliperidone is administered on a daily basis. The initiation regimen for INVEGA® SUSTENNA® (234 mg/156 mg in the deltoid muscle on Day 1/Day 8) was designed to rapidly attain steady-state paliperidone concentrations when initiating therapy without the use of oral supplementation.

In general, overall initiation plasma levels with INVEGA® SUSTENNA® were within the exposure range observed with 6-12 mg extended-release oral paliperidone. The use of the INVEGA® SUSTENNA® initiation regimen allowed patients to stay in this exposure window of 6-12 mg extended-release oral paliperidone even on trough pre-dose days (Day 8 and Day 36). The intersubject variability for paliperidone pharmacokinetics following delivery from INVEGA® SUSTENNA® was lower relative to the variability determined from extended-release oral paliperidone tablets. Because of the difference in median pharmacokinetic profiles between the two products, caution should be exercised when making a direct comparison of their pharmacokinetic properties.

Drug Interaction Studies

Potential for INVEGA® SUSTENNA® to Affect Other Drugs

In vitro studies in human liver microsomes demonstrated 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.

In a drug interaction study, co-administration of oral paliperidone extended-release tablets (12 mg once daily for 5 days) with divalproex sodium extended-release tablets (500 mg to 2000 mg once daily) did not affect the steady-state pharmacokinetics (AUC_{24h} and $C_{max,ss}$) of valproate in 13 patients stabilized on valproate. In a clinical study, subjects on stable doses of valproate had comparable valproate average plasma concentrations when oral paliperidone extended-release tablets 3-15 mg/day was added to their existing valproate treatment [*see Drug Interactions (7.1)*].

Potential for Other Drugs to Affect INVEGA® SUSTENNA®

While *in vitro* studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, *in vivo* studies did not demonstrate decreased elimination by these isozymes; they contribute to only a small fraction of total body clearance. *In vitro* studies demonstrated that paliperidone is a P-gp substrate [see *Drug Interactions* (7.2)].

Co-administration of oral paliperidone extended-release 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 [see *Drug Interactions* (7.2)].

Co-administration of a single dose of oral paliperidone extended-release 12 mg tablet with divalproex sodium extended-release tablets (two 500 mg tablets once daily at steady-state) resulted in an increase of approximately 50% in the C_{max} and AUC of paliperidone. Although this interaction has not been studied with INVEGA® SUSTENNA®, a clinically significant interaction would not be expected between divalproex sodium and INVEGA® SUSTENNA® intramuscular injection [see *Drug Interactions* (7.2)].

Paliperidone is metabolized to a limited extent by CYP2D6. In an interaction study in healthy subjects in which a single 3 mg dose of oral paliperidone extended-release 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.

Special Populations

Renal Impairment

INVEGA® SUSTENNA® has not been systematically studied in patients with renal impairment. Based on a limited number of observations with INVEGA® SUSTENNA® in subjects with mild renal impairment and pharmacokinetic simulations, the dose of INVEGA® SUSTENNA® should be reduced in patients with mild renal impairment; INVEGA® SUSTENNA® is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment. Although INVEGA® SUSTENNA® was not studied in patients with moderate or severe renal impairment, the disposition of a single oral 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 [see *Dosage and Administration (2.5)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

Hepatic Impairment

INVEGA® SUSTENNA® has not been studied in patients with hepatic impairment. Based on a study with oral paliperidone in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. In the study with oral paliperidone 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. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

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 (2.5)*].

Race

No dosage adjustment is recommended based on race. No differences in pharmacokinetics were observed between Japanese and Caucasians.

Gender

No dosage adjustment is recommended based on gender, although slower absorption was observed in females in a population pharmacokinetic analysis.

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

The carcinogenic potential of intramuscularly injected paliperidone palmitate was assessed in rats. There was an increase in mammary gland adenocarcinomas in female rats at 16, 47, and 94 mg/kg/month, which is 0.6, 2, and 4 times, respectively, the maximum recommended human 234 mg dose of INVEGA® SUSTENNA® on a mg/m^2 body surface area basis. A no-effect dose was not established. Male rats showed an increase in mammary gland adenomas, fibroadenomas,

and carcinomas at 47 mg and 94 mg/kg/month. A carcinogenicity study in mice has not been conducted with paliperidone palmitate.

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, 2.5, 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/m^2 body surface area basis (see RISPERDAL[®] 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 D_2 -receptor antagonism and hyperprolactinemia. The relevance of these tumor findings in rodents in terms of human risk is unknown [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Mutagenesis

Paliperidone palmitate showed no genotoxic potential in the Ames reverse mutation test or the mouse lymphoma assay. 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

Fertility studies of paliperidone palmitate have not been performed.

In a study of fertility conducted with orally administered paliperidone, the percentage of treated female rats that became pregnant was not affected at doses of paliperidone of up to 2.5 mg/kg/day. However, pre- and post-implantation loss were 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 (12 mg/day) of orally administered paliperidone (INVEGA[®]) on a mg/m^2 body surface area 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

The efficacy of INVEGA[®] SUSTENNA[®] in the acute treatment of schizophrenia was evaluated in four short-term (one 9-week and three 13-week) double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose studies of acutely relapsed adult inpatients who met DSM-IV criteria for schizophrenia. The fixed doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] in these studies were given on days 1, 8, and 36 in the 9-week study, and additionally on day 64 of the 13-week studies, i.e., at a weekly interval for the initial two doses and then every 4 weeks for maintenance.

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.

In PSY-3007, a 13-week study (n=636) comparing three fixed doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] (initial deltoid injection of 234 mg followed by 3 gluteal or deltoid doses of either 39 mg/4 weeks, 156 mg/4 weeks or 234 mg/4 weeks) to placebo, all three doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] were superior to placebo in improving the PANSS total score.

In PSY-3003, another 13-week study (n=349) comparing three fixed doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] (78 mg/4 weeks, 156 mg/4 weeks, and 234 mg/4 weeks) to placebo, only 156 mg/4 weeks of INVEGA[®] SUSTENNA[®] was superior to placebo in improving the PANSS total score.

In PSY-3004, a third 13-week study (n=513) comparing three fixed doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] (39 mg/4 weeks, 78 mg/4 weeks, and 156 mg/4 weeks) to placebo, all three doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] were superior to placebo in improving the PANSS total score.

In SCH-201, the 9-week study (n=197) comparing two fixed doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] (78 mg/4 weeks and 156 mg/4 weeks) to placebo, both doses of INVEGA[®] SUSTENNA[®] were superior to placebo in improving PANSS total score. A summary of the mean baseline PANSS scores along with the mean changes from baseline in the four short-term acute schizophrenia studies are provided in Table 8.

Table 8. PANSS Total Score-Change From Baseline to Endpoint-Last Observation Carried Forward in the 4 controlled studies with INVEGA® SUSTENNA®					
Study	Placebo	Doses of Invega Sustenna			
		39 mg	78 mg	156 mg	234 mg
R092670-PSY-3007					
N	160	155		161	160
Baseline (mean)	86.8	86.9	-	86.2	88.4
Change from baseline (mean)	-2.9	-8.0*		-11.6**	-13.2**
R092670-PSY-3003					
N	132		93	94	30
Baseline (mean)	92.4	-	89.9	90.1	92.2
Change from baseline (mean)	-4.1		-7.9	-11.0*	-5.5
R092670-PSY-3004					
N	125	129	128	131	
Baseline (mean)	90.7	90.7	91.2	90.8	-
Change from baseline (mean)	-7.0	-13.6*	-13.2*	-16.1**	
R092670-SCH-201					
N	66		63	68	
Baseline (mean)	87.8	-	88.0	85.2	-
Change from baseline (mean)	6.2		-5.2**	-7.8**	

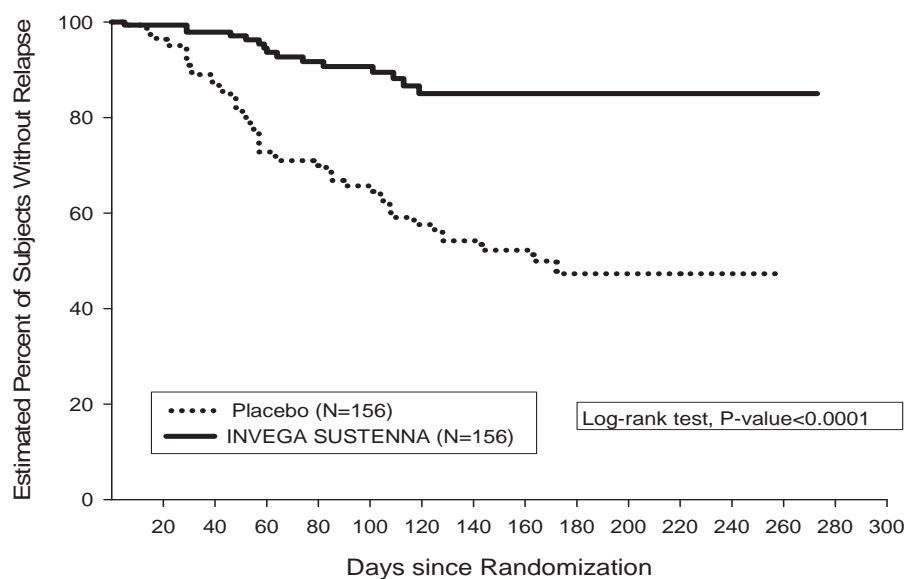
**p-value ≤ 0.001

*p-value < 0.05

The efficacy of INVEGA® SUSTENNA® in maintaining symptomatic control in schizophrenia was established in a longer-term double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study involving adult subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. This study included a minimum 12-week fixed-dose stabilization phase, and a randomized, placebo-controlled phase to observe for relapse. During the double-blind phase, patients were randomized to either the same dose of INVEGA® SUSTENNA® they received during the stabilization phase, i.e., 39 mg, 78 mg, or 156 mg administered every 4 weeks, or to placebo. A total of 410 stabilized patients were randomized to either INVEGA® SUSTENNA® or to placebo until they experienced a relapse of schizophrenia symptoms. Relapse was pre-defined as time to first emergence of one or more of the following: psychiatric hospitalization, ≥ 25% increase (if the baseline score was > 40) or a 10-point increase (if the baseline score was ≤ 40) in total PANSS score on two consecutive assessments, deliberate self-injury, violent behavior, suicidal/homicidal ideation, or a score of ≥ 5 (if the maximum baseline score was ≤ 3) or ≥ 6 (if the maximum baseline score was 4) on two consecutive assessments of the individual PANSS items P1 (Delusions), P2 (Conceptual disorganization), P3 (Hallucinatory behavior), P6 (Suspiciousness/persecution), P7 (Hostility), or G8 (Uncooperativeness). The primary efficacy variable was time to relapse. A pre-planned interim analysis showed a statistically significantly longer time to relapse in patients treated with INVEGA® SUSTENNA® compared to placebo, and the study was stopped early because maintenance of efficacy was demonstrated. Thirty-four percent (34%) of subjects in the placebo group and 10% of subjects in the INVEGA® SUSTENNA® group experienced a relapse event.

There was a significant difference (p-value <0.0001) between the treatment groups in favor of INVEGA® SUSTENNA®. A Kaplan-Meier plot of time to relapse by treatment group is shown in Figure 1. The time to relapse for subjects in the placebo group was significantly shorter than for the INVEGA® SUSTENNA® group. An examination of population subgroups did not reveal any clinically significant differences in responsiveness on the basis of gender, age, or race.

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Time to Relapse – Interim Analysis



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INVEGA® SUSTENNA® is available as a white to off-white sterile aqueous extended-release suspension for intramuscular injection in dose strengths of 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, and 234 mg paliperidone palmitate. The kit contains a prefilled syringe and 2 safety needles (a 1 ½-inch 22 gauge safety needle and a 1-inch 23 gauge safety needle).

39 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-560-01)

78 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-561-01)

117 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-562-01)

156 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-563-01)

234 mg paliperidone palmitate kit (NDC 50458-564-01)

Storage and Handling

Store at room temperature (25°C, 77°F); excursions between 15°C and 30°C (between 59°F and 86°F) are permitted.

Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information)

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

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 (5.7)*].

17.2 Interference with Cognitive and Motor Performance

As INVEGA[®] SUSTENNA[®] 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[®] SUSTENNA[®] therapy does not affect them adversely [*see Warnings and Precautions (5.10)*].

17.3 Pregnancy

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

17.4 Nursing

Inform patients and caregivers that INVEGA[®] SUSTENNA[®] is present in human breast milk; there is a potential for serious adverse reactions in nursing infants. Advise patients that the decision whether to discontinue nursing or to discontinue the drug should take into account the importance of the drug to the patient [*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[®] SUSTENNA[®] [*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 (5.14)*].

INVEGA[®] SUSTENNA[®] (paliperidone palmitate) Extended-Release Injectable Suspension

Product of Ireland

Manufactured by:
Janssen Pharmaceutica N.V.
Beerse, Belgium

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2009

Information for Patients and Caregivers
INVEGA[®] SUSTENNA[®] (paliperidone palmitate)
Extended-Release Injectable Suspension

Important Information

This summary contains important information about INVEGA[®] SUSTENNA[®] for patients and caregivers and has been reviewed by the U.S. Food and Drug Administration.

Read this information carefully and talk to your doctor or treatment team if you have any questions about INVEGA[®] SUSTENNA[®]. Keep this information handy so that you can refer to it later if you have any questions. Ask your doctor or treatment team if there is any new information that you need to know about INVEGA[®] SUSTENNA[®].

This summary does not contain all the information about INVEGA[®] SUSTENNA[®]. It does not take the place of talking with your doctor.

What is INVEGA[®] SUSTENNA[®]?

INVEGA[®] SUSTENNA[®] is a type of prescription medicine called an atypical antipsychotic given as an injection by a healthcare provider.

INVEGA[®] SUSTENNA[®] is used to treat symptoms of schizophrenia. INVEGA[®] SUSTENNA[®] can also be used to lessen the chance of your schizophrenia symptoms from coming back.

How does INVEGA[®] SUSTENNA[®] work?

Schizophrenia is believed to be caused when certain chemicals in the brain are not in balance. Not all people with schizophrenia have the same symptoms. Some of the most common symptoms of schizophrenia may include:

- Seeing, hearing, or sensing things that are not there (hallucinations)
- Believing that what other people say are not true (delusions)
- Not trusting others and feeling very suspicious (paranoia)
- Avoiding family and friends and wanting to be alone

The exact way INVEGA[®] SUSTENNA[®] works is not known. INVEGA[®] SUSTENNA[®] is thought to help restore the balance of these chemicals in the brain, and has been shown to help many people manage their symptoms of schizophrenia.

It may take some time before your symptoms of schizophrenia start to improve. Remember that INVEGA[®] SUSTENNA[®] is one part of your overall treatment plan. It is important to keep all your appointments so you can get your treatments on time and your treatment team can check your progress.

What is the most important safety information I need to know about INVEGA[®] SUSTENNA[®]?

INVEGA[®] SUSTENNA[®] is not approved for the treatment of dementia-related psychosis in elderly patients. Elderly patients who were given oral antipsychotics like INVEGA[®] SUSTENNA[®] in clinical studies for psychosis caused by dementia (memory problems) had a higher risk of death.

Who should not use INVEGA[®] SUSTENNA[®]?

INVEGA[®] SUSTENNA[®] is not approved for the treatment of elderly patients who have a diagnosis of psychosis related to dementia.

Do not take INVEGA[®] SUSTENNA[®] if you:

- Are allergic to paliperidone (INVEGA[®] Extended-release Tablets) or any other ingredient in INVEGA[®] SUSTENNA[®]. Ask your doctor or pharmacist for a list of these ingredients.
- Are allergic to risperidone (RISPERDAL[®]).

What should I tell my doctor before starting INVEGA[®] SUSTENNA[®]?

Only your doctor can decide if INVEGA[®] SUSTENNA[®] is right for you. Before you start INVEGA[®] SUSTENNA[®], be sure to tell your doctor or treatment team if you:

- Have a history of heart problems, any problems with the way your heart beats, or are being treated for high blood pressure.
- Have diabetes or a family history of diabetes.
- Have a history of low white blood cell counts.
- Have low levels of potassium or magnesium in your blood.

- Are being treated for seizures (fits or convulsions), have had seizures in the past, or have conditions that increase the risk of having seizures.
- Have kidney or liver problems.
- Have ever had any conditions that cause dizziness or fainting.
- Are pregnant or plan to become pregnant during treatment.
- Are breast-feeding. Women should not breast-feed a baby during treatment.
- Are taking or plan to take any prescription medicines or over-the-counter medicines such as vitamins, herbal products, or dietary supplements.

How often is INVEGA® SUSTENNA® given?

INVEGA® SUSTENNA® is a long-acting medicine that a healthcare professional will give you by injection. This means that you do not have to take this medicine every day.

When you receive your first dose of INVEGA® SUSTENNA® you will need to get a second dose one week later. After that you will only need to get a dose once a month.

Your doctor or healthcare provider will give you the injection into the upper arm or buttocks. People usually feel some pain or discomfort. In clinical studies, most patients reported the injections became less painful over time.

What if I miss an injection of INVEGA® SUSTENNA®?

It is very important to keep all your appointments and get your injections on time. If you think you are going to miss your appointment, call your doctor or treatment team as soon as you can. Your doctor or treatment team will decide what you should do next.

What if I stop receiving INVEGA® SUSTENNA®?

If you stop coming for your injections, your symptoms may return. You should not stop receiving injections of this medicine unless you have discussed this with your doctor.

What are the possible side effects of INVEGA® SUSTENNA®?

As with any medicine, INVEGA® SUSTENNA® may cause side effects in some people. If you think you are developing a side effect, always discuss this with your doctor or treatment team.

Common side effects of INVEGA® SUSTENNA® include:

- Reactions at the injection site
- Sleepiness
- Dizziness
- Feeling of inner restlessness
- Abnormal muscle movements, including tremor (shaking), shuffling, uncontrolled involuntary movements, and abnormal movements of the eyes

Other important safety information

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) is a rare, but serious side effect that could be fatal and has been reported with INVEGA® SUSTENNA® and similar medicines. Call the doctor right away if you develop symptoms such as a high fever, rigid muscles, shaking, confusion, sweating more than usual, increased heart rate or blood pressure, or muscle pain or weakness. Treatment should be stopped if you are being treated for NMS.

Tardive Dyskinesia (TD) is a rare, but serious and sometimes permanent side effect reported with INVEGA® SUSTENNA® and similar medicines. Call your doctor right away if you start to develop twitching or jerking movements that you cannot control in your face, tongue, or other parts of your body. The risk of developing TD and the chance that it will become permanent is thought to increase with the length of therapy and the total dose received. This condition can also develop after a short period of treatment at low doses but this is less common. There is no known treatment for TD but it may go away partially or completely if the medicine is stopped.

One risk of INVEGA® SUSTENNA® is that it may change your heart rhythm. This effect is potentially serious. You should talk to your doctor about any current or past heart problems. Because these problems could mean you're having a heart rhythm abnormality, contact your doctor **IMMEDIATELY** if you feel faint or feel a change in the way that your heart beats (palpitations).

High blood sugar and diabetes have been reported with INVEGA® SUSTENNA® and similar medicines. If you already have diabetes or have risk factors such as being overweight or a family history of diabetes, blood sugar testing should be done at the beginning and during the treatment. The complications of diabetes can be serious and even life-threatening. Call your doctor if you develop signs of high blood sugar or

diabetes, such as being thirsty all the time, having to urinate or “pass urine” more often than usual, or feeling weak or hungry.

Weight gain has been observed with INVEGA[®] SUSTENNA[®] and other atypical antipsychotic medications. If you notice that you are gaining weight, please notify your doctor.

Some people may feel faint, dizzy, or may pass out when they stand up or sit up suddenly. Be careful not to get up too quickly. It may help if you get up slowly and sit on the edge of the bed or chair for a few minutes before you stand up. These symptoms may decrease or go away after your body becomes used to the medicine.

INVEGA[®] SUSTENNA[®] and similar medicines have been associated with decreases in the counts of white cells in circulating blood. If you have a history of low white blood cell counts or have unexplained fever or infection, then please contact your doctor right away.

INVEGA[®] SUSTENNA[®] and similar medicines can raise the blood levels of a hormone called prolactin and blood levels of prolactin remain high with continued use. This may result in some side effects including missed menstrual periods, leakage of milk from the breasts, development of breasts in men, or problems with erection.

If you have a prolonged or painful erection lasting more than 4 hours, seek immediate medical help to avoid long-term injury.

INVEGA[®] SUSTENNA[®] can make some people feel dizzy, sleepy, or less alert. Until you know how you are going to respond to INVEGA[®] SUSTENNA[®], be careful driving a car, operating machines, or doing things that require you to be alert.

This medicine may make you more sensitive to heat. You may have trouble cooling off or be more likely to become dehydrated. Be careful when you exercise or spend time doing things that make you warm.

Do not drink alcohol while you are taking INVEGA[®] SUSTENNA[®].

This is not a complete list of all possible side effects. Ask your doctor or treatment team if you have any questions or want more information.

Other information to share with your doctor

Call your doctor right away if you start thinking about suicide or wanting to hurt yourself.

How can I get the most benefit from my INVEGA[®] SUSTENNA[®] treatment?

- **Remember to keep all your appointments.** You need to receive your INVEGA[®] SUSTENNA[®] treatments on time and your treatment team needs to check your progress. If you are going to miss an appointment, call your doctor's office right away so you can get your next dose as soon as possible.
- **Keep a list of questions.** Discuss this list with your treatment team at your next visit. Your treatment team wants to know how the medicine is working so they can give you the best care possible.
- **Be patient.** It may take some time before your symptoms of schizophrenia start to improve.
- **Follow the plan developed by you and your treatment team.** Remember that INVEGA[®] SUSTENNA[®] is one part of your overall treatment plan.

Where can I find more information about INVEGA[®] SUSTENNA[®]?

This is a summary of important information about INVEGA[®] SUSTENNA[®]. If you have any questions about this information, talk with your doctor or treatment team.

You can also visit the website at www.invegasustenna.com or call the toll-free number at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) for more information about INVEGA[®] SUSTENNA[®].

Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2009

August 2012

INVEGA®SUSTENNA®（パリペリドンパルミチン酸エステル）筋肉内注射用持効性懸濁注射液

処方情報の要点

以下の要点は、INVEGA®SUSTENNA®を安全かつ有効に使用するための情報のすべてを網羅しているわけではない。そのため、全処方情報を必ず読むこと。

INVEGA®SUSTENNA®（パリペリドンパルミチン酸エステル）筋肉内注射用持効性懸濁注射液

初回米国承認：2006 年

警告：認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇
枠組み警告全文については、全処方情報を参照すること。

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に、抗精神病薬を投与すると、死亡リスクが増大する（5.1）。
- 認知症に関連した精神病症状を有する患者に対する INVEGA®SUSTENNA®の使用は承認されていない（5.1）。

最近の重要な改訂点

用法・用量 推奨用量（2.2）	2012 年 8 月
用法・用量 未投与（2.3）	2012 年 8 月
用法・用量 他の抗精神病薬からの切り替え（2.7）	2012 年 8 月

適応症

INVEGA®SUSTENNA®は統合失調症患者の治療に適応される非定型抗精神病薬である（1）。

用法・用量

- 本剤は、筋肉内のみに投与すること（2.1）。
- 三角筋内投与の場合、90 kg 以上の患者では 1½インチ、22G の針、90 kg 未満の患者では 1 インチ、23G の針を使用する。臀部筋内投与の場合、患者の体重に関わらず、1½インチ、22G の針を使用する（2.1）。
- パリペリドン経口剤あるいはリスペリドンの経口剤又は注射剤の投与を受けたことのない患者では、INVEGA®SUSTENNA®の投与を開始する前に、パリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤により忍容性を確認すること（2.2）。
- 開始用量は 1 日目に 234 mg、1 週間後に 156 mg とし、いずれも三角筋に投与する（2.2）。

- 月 1 回の推奨維持用量は 117 mg である。他の力価（39 mg, 78 mg, 156 mg, 234 mg）の範囲内で維持用量を減量又は増量することにより、ベネフィットが得られることがある。月 1 回の維持用量は三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する（2.2）。
- 未投与：2 回目の投与又は月 1 回の維持用量を投与し忘れた場合の対応については、全処方情報を参照のこと（2.3）。
- 中等度～重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）：
INVEGA®SUSTENNA®の使用は推奨されない（2.5）。
- 軽度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）：1 日目に 156 mg, 1 週間後に 117 mg を、いずれも三角筋に投与する。その後は月 1 回 78 mg を三角筋又は臀部筋に投与する（2.5）。

剤型及び力価

注射用持続性懸濁液：39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, 234 mg（3）。

禁忌

パリペリドン、リスペリドン、又は本剤のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴のある患者（4）。

警告及び使用上の注意

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における、脳卒中等の脳血管系副作用：脳血管系副作用（脳卒中、一過性脳虚血発作等、死亡例を含む）の発現率の上昇。認知症に関連した精神病症状を有する患者に対する INVEGA®SUSTENNA®の使用は承認されていない（5.2）。
- 悪性症候群：直ちに本剤の投与を中止し、患者を注意深く観察して管理すること（5.3）。
- QT 延長：QT 間隔を延長させる他の薬剤との併用、及び QT 間隔延長の危険因子を有する患者には本剤を投与しないこと（5.4）。
- 遅発性ジスキネジア：臨床的に適切な場合は、本剤の投与を中止すること（5.5）。
- 代謝性変化：非定型抗精神病薬により代謝性変化が生じることがあり、これにより心血管／脳血管系のリスクが増大する可能性がある。これらの代謝性変化は以下のとおりである。
 - 高血糖及び糖尿病：多飲、多尿、過食、脱力等の高血糖の症状発現に関して患者を観察すること。糖尿病又は糖尿病のリスクを有する患者では、血糖値を定期的に測定すること（5.6）。
 - 脂質異常症：脂質検査値の異常が観察されている（5.6）。
 - 体重増加：顕著な体重増加が報告されている。体重の増加を観察すること（5.6）。
- 起立性低血圧及び失神：心血管疾患又は脳血管疾患を有する患者、及び低血圧の素因のある

患者では慎重に投与すること (5.7)。

- 白血球減少症, 好中球減少症, 無顆粒球症: 臨床的に重要な白血球数低値又は薬剤誘発性の白血球減少症/好中球減少症の既往歴を有する患者では, 全血球数を測定すること。臨床的に重要な白血球数減少が発現し, 他の要因がない場合は, INVEGA®SUSTENNA®の中止を考慮すること (5.8)。
- 高プロラクチン血症: 長期投与中に, プロラクチン増加が発現し, 持続することがある (5.9)。
- 認知障害及び運動障害の可能性: 機械を操作する場合は注意して投与すること (5.10)。
- 発作: 発作の既往歴又は痙攣閾値が低下している状態の患者では慎重に投与すること (5.11)。

副作用

最も高頻度 (発現率が 5%以上で, プラセボでの発現率の 2 倍以上) に発現した副作用は, 注射部位反応, 傾眠/鎮静, 浮動性めまい, アカシジア, 及び錐体外路障害であった (6)。

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

薬物相互作用

- 中枢神経作用薬: 中枢神経作用薬と併用する際は慎重に投与すること。アルコール摂取は避けること (7.1)。
- 起立性低血圧を引き起こす可能性のある薬剤: INVEGA®SUSTENNA®と併用した場合, 相加作用が生じることがある (7.1)。
- 強力な CYP3A4 誘導剤: 強力な CYP3A4 誘導剤 (カルバマゼピン, リファンピン, セイヨウオトギリソウ等) を併用投与する場合は, INVEGA®SUSTENNA®の増量が必要となることがある。また, 強力な CYP3A4 誘導剤の投与を中止する場合は, 本剤の減量が必要となることがある (7.2, 12.3)。

特殊集団

- 妊婦への投与: 動物試験のデータによると, 胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある (8.1)。
- 授乳婦への投与: 母体に対する本剤の重要性を考慮した上で, 本剤の投与を中止するか授乳を中止すること (8.3)。

患者カウンセリング情報及び FDA より承認された患者向け医薬品ガイドについては 17 章を参照すること。

2012 年 8 月改訂

全処方情報：目次*

警告：認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇

- 1 適応症**
- 2 用法・用量**
 - 2.1 投与方法
 - 2.2 推奨用量
 - 2.3 未投与の場合
 - 2.4 パリペリドン経口剤又はリスペリドンとの併用
 - 2.5 投与量の調節
 - 2.6 維持治療
 - 2.7 他の抗精神病薬からの切り替え
 - 2.8 取り扱い方法
- 3 剤型及び力価**
- 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症状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症状を有する高齢患者における，脳卒中等の脳血管系の副作用
 - 5.3 悪性症候群
 - 5.4 QT 延長
 - 5.5 遅発性ジスキネジア
 - 5.6 代謝性変化
 - 5.7 起立性低血圧及び失神
 - 5.8 白血球減少症，好中球減少症，無顆粒球症
 - 5.9 高プロラクチン血症
 - 5.10 認知障害及び運動障害の可能性
 - 5.11 発作
 - 5.12 嚥下障害
 - 5.13 持続勃起症
 - 5.14 体温調節機能の障害
- 6 副作用**
 - 6.1 臨床試験における副作用
 - 6.2 市販後における副作用
 - 6.3 リスペリドンで報告された副作用
- 7 薬物相互作用**
 - 7.1 INVEGA®SUSTENNA®が他の薬剤に影響を及ぼす可能性
 - 7.2 他の薬剤が INVEGA®SUSTENNA®に影響を及ぼす可能性
- 8 特殊集団**

- 8.1 妊婦への投与
- 8.2 分娩及び出産
- 8.3 授乳婦への投与
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害患者への投与
- 8.7 肝機能障害患者への投与
- 8.8 パーキンソン病又はレビー小体型認知症患者
- 9 薬物乱用及び依存**
 - 9.1 規制物質
 - 9.2 乱用
 - 9.3 依存
- 10 過量投与**
 - 10.1 ヒトでの過量投与の経験
 - 10.2 過量投与の処置
- 11 性状**
- 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, 生殖能障害
- 14 臨床試験**
- 16 供給形態・保管及び取り扱い方法**
- 17 患者カウンセリング情報**
 - 17.1 起立性低血圧
 - 17.2 認知能及び運動能の低下
 - 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

*全処方情報から省略された章又は項は記載していない

全処方情報

警告：認知症に関連した精神病症状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症状を有する高齢患者に、抗精神病薬を投与すると、死亡リスクが増大する（5.1）。
- 認知症に関連した精神病症状を有する患者に対する INVEGA®SUSTENNA®の使用は承認されていない（5.1）。

1 適応症

INVEGA®SUSTENNA®（パリペリドンパルミチン酸エステル）は、統合失調症患者の治療に適応となる。成人患者における短期投与試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験において本剤の効果が確認された [臨床試験 (14) 参照]。

2 用法・用量

2.1 投与方法

非経口製剤は、可能な限り常に、製品や容器に異物の混入や変色がないか、投与前に目視で点検すること。

INVEGA®SUSTENNA®は筋肉内のみに投与すること。血管内又は皮下に投与しないこと。誤って血管内に注射しないよう十分に注意すること。注射は毎回医療専門家が行うこと。1 回の注射で全量を投与し、1 回量を分割して投与しないこと。筋肉内の深部まで緩徐に投与する。

INVEGA®SUSTENNA®の三角筋投与に推奨される針のサイズは、患者の体重により決定する。90 kg 以上の患者では、1½インチの 22 ゲージ針が推奨される。90 kg 未満の患者では、1 インチの 23 ゲージ針が推奨される。三角筋注射では、左右の三角筋に交互に投与する。

INVEGA®SUSTENNA®の臀部筋注射に推奨される針のサイズは、1½インチの 22 ゲージ針である。臀部を四等分した外側上部に投与する。臀部筋注射では、左右の臀部筋に交互に投与する。

2.2 推奨用量

パリペリドン経口剤あるいはリスペリドンの経口剤又は注射剤の投与を受けたことのない患者では、INVEGA®SUSTENNA®の投与開始前に、パリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤により忍容性を確認することが推奨される。

INVEGA®SUSTENNA®の推奨開始用量は 1 日目に 234 mg、1 週間後に 156 mg であり、いずれも三角筋に投与する。月 1 回の推奨維持用量は 117 mg であるが、利用できるその他の力価（39 mg, 78 mg, 156 mg, 234 mg）の範囲内で、これまでに確認されている臨床的忍容性及び／又は有効性に応じて維持用量を減量又は増量することにより、ベネフィットが得られることがある。2 回目の投与後は、月 1 回の維持用量を三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する。

維持用量は毎月調節できる。用量を調節する場合は、INVEGA®SUSTENNA®の持続放出特性を考慮すること〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。用量調節による最大効果が明らかになるまで数カ月を要することもある。

2.3 未投与の場合

未投与の防止

INVEGA®SUSTENNA®の2回目の投与は、1回目の投与から1週間後に行うことが推奨される。未投与を防止するため、1週間後の投与予定日から4日前後して2回目の投与を行うことができる。同様に、開始レジメン後の3回目以降の投与は、月1回行うことが推奨される。月1回の投与を忘れないために、毎月の投与予定日から7日前後して投与することができる。

INVEGA®SUSTENNA®の2回目の投与を予定日(1週間後±4日間)に実施できなかった場合、推奨される再開日は1回目の投与からの経過期間に応じて決定する。

2回目の未投与（1回目の投与からの経過期間が4週間未満）

1回目の投与からの経過期間が4週間未満の場合は、2回目の投与は、可能な限り早急に三角筋に156 mgを投与する。INVEGA®SUSTENNA®の3回目の投与は、1回目の投与から5週間後に117 mgを三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する（2回目の投与のタイミングを問わない）。その後は、通常の月1回の投与間隔で、患者個別の忍容性及び／又は有効性に応じて39～234 mgを三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する。

2回目の未投与（1回目の投与から4～7週間）

INVEGA®SUSTENNA®の1回目の投与から4～7週間が経過した場合は、以下の通り、156 mgを2回投与することにより投与再開する：可能な限り早急に三角筋に1回投与し、続いて1週間後に再度三角筋に投与し、その後は患者個別の忍容性及び／又は有効性に応じて、39～234 mgの範囲内で三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する通常の月1回間隔の投与を再開する。

2回目の未投与（1回目の投与から7週間超）

INVEGA®SUSTENNA®の1回目の投与からの経過期間が7週間を超えた場合、上記の2.2項の用法に従って投与を再開する。

維持期の未投与（1カ月～6週間）

INVEGA®SUSTENNA®の開始レジメン後に推奨される投与間隔は、月1回である。最終投与日からの経過期間が6週間未満の場合は、前回の維持用量を可能な限り早急に投与し、その後の投与は月1回の間隔で行う。

維持期の未投与（6週間超～6カ月）

INVEGA®SUSTENNA®の最終投与日から6週間超が経過した場合、以下の方法に従い、前回の

維持用量で投与再開する（ただし例外として維持用量が 234 mg であった場合は、最初の 2 回の投与量を各回 156 mg とする）。1) 運用上可能な限り早急に三角筋に投与する。2) その 1 週間後に三角筋に（同用量を）投与する。3) 三角筋又は臀部筋のいずれかに、月 1 回の投与を再開する。

維持期の未投与（6 カ月超）

INVEGA®SUSTENNA®の最終投与日から 6 カ月超が経過した場合、上記 2.2 項に記載した用法に従い投与開始する。

2.4 パリペリドン経口剤又はリスペリドンとの併用

INVEGA®SUSTENNA®とパリペリドン経口剤、リスペリドン経口剤、又はリスペリドン注射剤との併用に関する試験は行われていない。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、これらの薬剤を INVEGA®SUSTENNA®と併用投与する場合は、パリペリドンの相加的な曝露量を考慮する必要がある。

2.5 投与量の調節

腎機能障害患者

腎機能障害患者に対する INVEGA®SUSTENNA®の系統的な試験は行われていない [臨床薬理 (12.3) 参照]。軽度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満[Cockcroft-Gault Formula]）に推奨される INVEGA®SUSTENNA®の開始用量は、1 日目に 156 mg、1 週間後に 117 mg とし、いずれも三角筋に投与する。その後は月 1 回 78 mg を三角筋又は臀部筋に投与する [特殊集団への投与 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）では、INVEGA®SUSTENNA®の使用は推奨されない。[特殊集団への投与 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]

強力な CYP3A4 誘導剤との併用投与

強力な CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、リファンピン、セイヨウオトギリソウ等）を併用投与する場合は、INVEGA®SUSTENNA®の増量が必要となることがある。また、強力な CYP3A4 誘導剤の投与を中止する場合は、INVEGA®SUSTENNA®の減量が必要となることがある [薬物相互作用 (7.2) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

2.6 維持治療

INVEGA®SUSTENNA®の長期投与は、統合失調症の症状再発までの期間を延長する上で有効であることが示されている。効果が得られた患者では、必要最低限の用量で投与を継続することが推奨される。治療継続の必要性を判断するため、定期的に患者を再評価すること。

2.7 他の抗精神病薬からの切り替え

統合失調症患者を対象に、他の抗精神病薬から INVEGA®SUSTENNA®への切り替え、又は

INVEGA®SUSTENNA®と他の抗精神病薬との併用投与を特に評価するために、系統的に収集されたデータはない。

経口抗精神病薬からの切り替え

パリペリドン経口剤、リスペリドン経口剤、又はリスペリドン注射剤の投与を受けたことのない患者では、INVEGA®SUSTENNA®の投与を開始する前に、パリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤により忍容性を確認すること。

INVEGA®SUSTENNA®の投与開始時点で、これまで使用していた経口抗精神病薬を中止することができる。INVEGA®SUSTENNA®の推奨開始用量は1日目に234 mg、1週間後に156 mgであり、いずれも三角筋に投与する〔用法・用量（2.2）参照〕。これまでINVEGA®徐放錠の各種用量によって症状が安定していた患者では、表1に記載されている用量のINVEGA®SUSTENNA®を月1回投与することにより、維持治療中に定常状態で同程度のパリペリドンの曝露量が得られる。

表1 INVEGA®及び定常状態で同程度のパリペリドン曝露量に到達するために必要な維持治療におけるINVEGA®SUSTENNA®の用量

剤型	INVEGA®徐放錠	INVEGA®SUSTENNA®注射剤
投与頻度	1日1回	4週間に1回
用量（mg）	12 6 3	234 117 39-78

持効性抗精神病剤からの切り替え

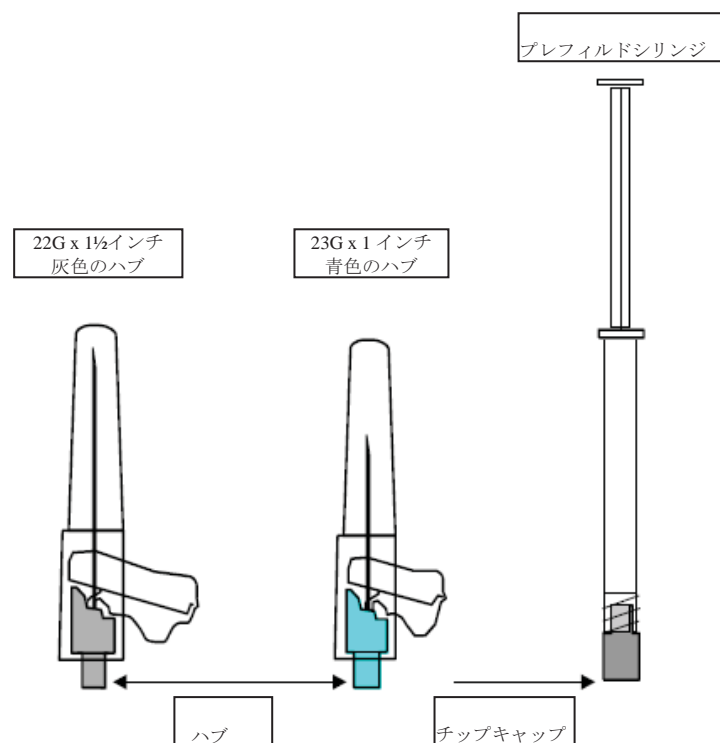
パリペリドン経口剤、リスペリドン経口剤又はリスペリドン注射剤の投与を受けたことのない患者では、INVEGA®SUSTENNA®の投与を開始する前に、パリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤により忍容性を確認すること。

これまで使用していた抗精神病薬の持効性注射剤から切り替える場合は、次回の投与予定日に、薬剤をINVEGA®SUSTENNA®に変更して投与開始する。その後は、INVEGA®SUSTENNA®を月1回の間隔で投与継続する。この場合、2.2項に記載されている1週間の投与開始レジメンは不要である。月1回の推奨維持用量は117 mgであるが、患者の忍容性と有効性のいずれか又は両方により、その他の力価（39 mg, 78 mg, 156 mg, 234 mg）の範囲内で維持用量を減量又は増量することによりベネフィットが得られることがある。月1回の維持用量は三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する。（2.2 用法・用量を参照）

INVEGA®SUSTENNA®を中止する場合は、その持続放出特性を考慮しなければならない。他の抗精神病薬でも推奨されている通り、錐体外路症状の治療に使用されている薬剤の投与継続の必要性について、定期的に再評価すること。

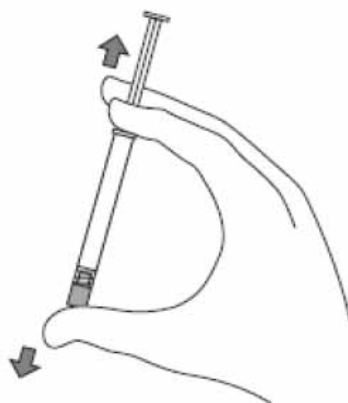
2.8 取り扱い方法

本剤のキットには、筋肉内注射用のプレフィルドシリンジ1本と安全針2本（1½インチの22ゲージ針1本及び1インチの23ゲージ針1本）が入っている。



INVEGA®SUSTENNA®を再使用することはできない。

a. シリンジを10秒以上激しく振り、懸濁液が均質になるよう調製する。

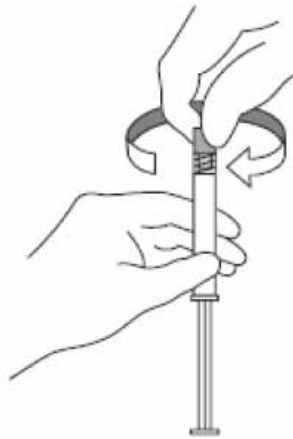


b. 適切な針を選択する。

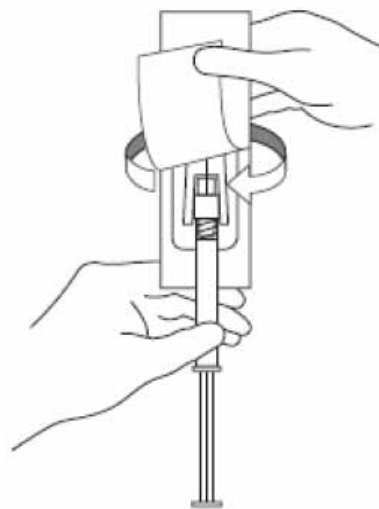
三角筋注射の場合は、体重が200 lb未満（90 kg未満）の患者では1インチの23ゲージ針（青色のハブが付いた針）、200 lb以上（90 kg以上）の患者では1½インチの22ゲージ針（灰色のハブが付いた針）を使用する。

臀部筋注射の場合は、1½インチの22ゲージ針（灰色のハブが付いた針）を使用する。

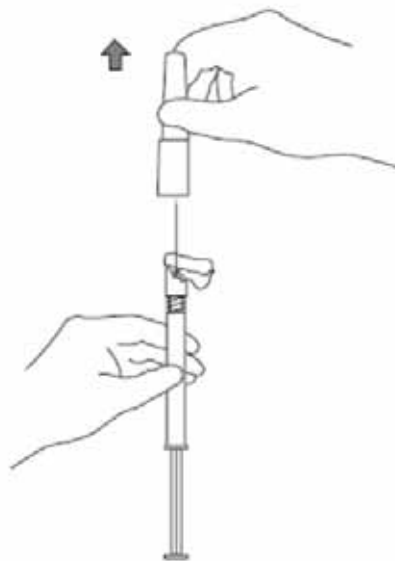
- c. シリンジを垂直に立てて持ち、ゴム製のチップキャップを時計回りに軽く回して取り外す。



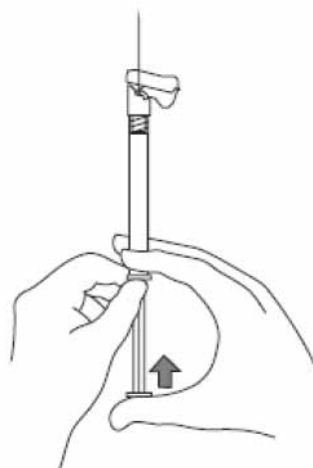
- d. 安全針の袋を半分まで開封する。プラスチック製の袋の上から注射針キャップを持つ。時計回りに軽く回して、安全針をシリンジのルアー接合部に接続する。



- e. 注射針のキャップを真っすぐに引き抜き、針から取り外す。注射針が緩むおそれがあるためキャップを回さないこと。



- f. 注射針を取り付けたシリンジを真上に向けた状態で、プランジャーロッドを慎重に押しながら空気を抜く。



- g. シリンジの全内容物を、患者の三角筋又は臀部筋のいずれかに筋肉内注射する。**血管内及び皮下には投与しないこと。**
- h. 注射が完了したら、片手の親指又は他の指で (h1, h2), あるいは平らな面を使用して (h3), 注射針保護システムを作動させる。「カチッ」という音が聞こえれば、注射針保護システムは完全に作動している。シリンジは針をつけたまま適切に廃棄する。

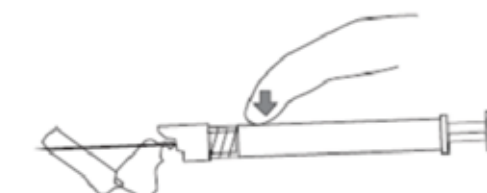
h1



h2



h3



3 剤型及び力価

INVEGA®SUSTENNA®は、白色から微黄白色の筋肉内注射用持続性懸濁液として提供され、パリペリドンパルミチン酸エステルとして 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, 234 mg を含有する。

4 禁忌

リスペリドン及びパリペリドンの投与を受けた患者で、アナフィラキシー反応及び血管浮腫等の過敏症反応が観察されている。パリペリドンパルミチン酸エステルは、リスペリドンの代謝物であるパリペリドンに変換されるため、パリペリドン、リスペリドン、あるいはINVEGA®SUSTENNA®に含まれる添加剤のいずれかに対する過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症に関連した精神病症状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症状を有する高齢患者に抗精神病薬を投与すると、死亡リスクが増大する。主に非定型抗精神病薬を服用していた患者を対象とした 17 のプラセボ対照試験（試験期間最頻値 10 週間）の解析によると、抗精神病薬投与患者の死亡リスクは、プラセボ投与患者と比較して 1.6～1.7 倍高かった。典型的な 10 週間比較対照試験 1 試験の期間中、抗精神病薬投与患者の死亡率は 4.5%であったのに対し、プラセボ群では 2.6%であった。死因は様々であったが、主に心血管障害（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）であると考えられた。観察研究からは、非

定型抗精神病薬の場合と同様に、定型抗精神病薬の投与によっても死亡率が上昇することが示唆された。観察研究で見られた死亡率上昇の所見が、どの程度まで抗精神病薬に起因するものであり、一部の患者特性に起因するものではないと考えられるかは不明である。認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療に対する、INVEGA®SUSTENNA®（パリペリドンパルミチン酸エステル）の使用は承認されていない [枠組み警告を参照]。

5.2 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における、脳卒中等の脳血管系の副作用

認知症を有する高齢被験者を対象としたリスペリドン、アリピプラゾール、及びオランザピンに関するプラセボ対照試験では、死亡例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、抗精神病薬投与被験者でプラセボ投与被験者と比較して高かった。これらの試験が行われた時点では、パリペリドン経口剤及び INVEGA®SUSTENNA®は市販されていなかった。認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療に対するパリペリドン経口剤及び INVEGA®SUSTENNA®の使用は承認されていない [枠組み警告、並びに警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

5.3 悪性症候群

悪性症候群と呼ばれる致死的となり得る複合症状が、パリペリドンを含む抗精神病薬に関連して報告されている。悪性症候群の臨床症状は、異常高熱、筋硬直、精神状態変化、及び自律神経不安定（脈拍又は血圧の不整、頻脈、発汗、及び不整脈）である。その他の徴候として、クレアチンホスホキナーゼ上昇、ミオグロビン尿（横紋筋融解）、及び急性腎不全等があらわれる。

このような症候群を呈する患者の診断評価は複雑である。診断を下すには、臨床症状として、重篤な内科的疾患（肺炎、全身感染等）、並びに未治療又は適切に治療されていない錐体外路障害の徴候及び症状の両者を示す症例を特定することが重要である。その他、鑑別診断の際に考慮すべき重要な点は、中枢性抗コリン作用による毒性、熱射病、薬物性発熱、及び主な中枢神経系の病態等である。

悪性症候群の治療では、(1) 抗精神病薬及び併用療法に必須ではない他の薬剤の投与を直ちに中止し、(2) 集中的な対症療法及び医学的観察を行い、(3) 特異的な治療法が存在する場合は重篤な合併症の治療を行う。合併症を伴わない悪性症候群に対する特異的な薬物療法に関する一般的な合意はない。

悪性症候群から回復した患者に抗精神病薬を投与する必要があると考えられる場合、このような患者で本症候群の再発が報告されていることから、薬物療法の再導入に際しては慎重に患者を観察すること。

5.4 QT 延長

パリペリドンは、補正 QT (QTc) 間隔を中程度に延長させる。クラス IA（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)、あるいは QTc 間隔を延長させることが知られている他の薬効分類に属する薬剤等、QTc 延長作用が知られている他の薬剤と、パリペリドンとの併用投与は避けること。また、先天性 QT 延長症候群の患者及び不整脈の既往歴を有する患者にも、パリペリドンを投与しないこと。

特定の状況で QTc 間隔を延長させる薬剤を使用すると、トルサード・ド・ポアン及び／又は突然死の発現リスクが増大する可能性がある。このような状況には、(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との併用、及び (4) 先天性 QT 延長症候群が含まれる。

QT 間隔に対するパリペリドン経口剤の作用が、統合失調症及び統合失調感情障害の成人を対象とした二重盲検、実薬対照 (モキシフロキサシン 400 mg の単回投与)、多施設共同、QT 試験 1 試験、及び統合失調症の成人を対象とした 6 週間のプラセボ及び実薬対照、固定用量、有効性試験 3 試験で評価された。

QT 試験 (n=141) では、パリペリドンの速放性経口剤 8 mg の投与 (n=50) により、8 日目の投与後 1.5 時間の時点で、linear-derived QTc (QTcLD) の投与前値からの延長が、プラセボと比較して平均 12.3 msec 増加した [90%信頼区間 (CI) 8.9~15.6]。本試験で、速放性パリペリドン 8 mg を投与したときの定常状態での平均最高血漿中濃度 ($C_{max ss}$ =113 ng/mL) は、INVEGA®SUSTENNA® の推奨最大用量 234 mg を三角筋投与したときに観察される曝露量 ($C_{max ss}$ の予測中央値=50 ng/mL) の 2 倍を超えた。本試験でパリペリドンの速報性経口剤 4 mg を投与したときの $C_{max ss}$ は 35 ng/mL であり、2 日目の投与後 1.5 時間時点の QTcLD の延長は、プラセボと比較して 6.8 msec 増加した (90% CI 3.6~10.1)。

パリペリドン徐放性経口剤の固定用量の有効性試験 3 試験のうち、各種時点の心電図 (ECG) 測定値が 60 msec を超えて変化したのは、パリペリドン経口剤 12 mg 投与群の被験者 1 例のみであり、この被験者では投与 6 日目に変化 (62 msec の延長) が見られた。

INVEGA®SUSTENNA®の固定用量の有効性試験 4 試験では、60 msec を超える QTcLD の変化を示した被験者はおらず、また、QTcLD の値が 500 msec を超えた被験者はいずれの時点でもいなかった。維持治療試験では、60 msec を超える QTcLD の変化を示した被験者はおらず、1 例が 507 msec の QTcLD を示し [Bazett の式で補正した QT 間隔 (QTcB) が 483 msec]、心拍数は 45bpm であった。

5.5 遅発性ジスキネジア

抗精神病薬の投与を受けた患者では、不可逆性となることもある不随意運動症候群が発現することがある。本症候群は高齢患者、特に高齢女性で高頻度にあられるが、本症候群がどの患者で発現するかを予測することは不可能である。遅発性ジスキネジアを誘発する可能性が、抗精神

病薬の種類によって異なるか否かは不明である。

遅発性ジスキネジアの発現リスク及び不可逆性の転帰に至る可能性は、抗精神病薬の投与期間が長期化し、累積投与量が増加するに伴い高くなると考えられる。本症候群は、低用量を比較的短期間投与した後に発現することもあるが、このようなケースは稀である。

確立された遅発性ジスキネジアに対する既知の治療法は存在しないが、本症候群は、抗精神病薬の中止により部分的又は完全に寛解すると考えられる。抗精神病薬の投与自体が本症候群の徴候及び症状を抑制（又は部分的に抑制）するため、根底にある発現過程が不顕性化されてしまうことがある。この症状抑制が本症候群の長期的な経過に及ぼす影響は不明である。

これらの点を考慮すれば、INVEGA®SUSTENNA®は、遅発性ジスキネジアの発現を最小限に抑制する可能性が最も高い方法で処方する必要がある。通常、抗精神病薬の長期投与は、抗精神病薬の効果が確認されている慢性疾患の患者に対してのみ行う。長期投与が必要な患者に対しては、十分な臨床的効果が得られる最低限の用量及び最短の投与期間を探索する必要がある。治療継続の必要性を定期的に再評価すること。

INVEGA®SUSTENNA®を投与している患者で遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が発現した場合は、投与の中止を検討すること。ただし一部の患者では、本症候群が発現しても、INVEGA®SUSTENNA®の投与継続が必要な場合もある。

5.6 代謝性変化

非定型抗精神病薬は、心血管／脳血管系リスクを増大させる可能性のある代謝性変化と関連している。この代謝性変化には高血糖、脂質異常症、体重増加等がある。本薬効分類に属する薬剤はすべて、代謝性変化をある程度引き起こすことが示されているが、そのリスクプロファイルは各薬剤により異なる。

高血糖及び糖尿病

高血糖及び糖尿病は、種類を問わず非定型抗精神病薬を投与された患者で報告されており、重篤化してケトアシドーシスや高浸透圧性昏睡又は死亡に至る場合もある。これらの症例の大半は、臨床試験ではなく市販後の臨床使用及び疫学的研究で確認されたものであり、臨床試験でINVEGA®SUSTENNA®の投与を受けた被験者での高血糖又は糖尿病の報告はほとんどない。統合失調症患者では糖尿病のリスクが元来高い可能性があり、一般集団でも糖尿病の発現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との因果関係を評価することは困難である。これらの交絡因子のため、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関連性は完全には解明されていない。しかし、疫学的研究からは、非定型抗精神病薬の投与患者では、高血糖に関連する有害事象が治療下で発現するリスクが高いことが示唆されている。これらの研究が実施された時点でINVEGA®SUSTENNA®は市販されていなかったため、INVEGA®SUSTENNA®がこのリスクに関連するか否かは不明である。

糖尿病の診断が確定している患者で非定型抗精神病薬の投与を開始する場合は、血糖コントロールの悪化について定期的に観察すること。糖尿病の危険因子（肥満、糖尿病の家族歴等）を有する患者に対して非定型抗精神病薬の投与を開始する場合は、投与開始時及び投与中定期的に空腹時血糖値を検査すること。非定型抗精神病薬を投与するすべての患者で、多飲、多尿、過食、及び脱力等の高血糖の症状を観察すること。非定型抗精神病薬を投与中の患者で高血糖の症状が発現した場合は空腹時血糖値を測定すること。非定型抗精神病薬の中止により高血糖が消失した患者もいたが、被疑薬を中止しても糖尿病治療薬の継続を必要とした患者もいた。

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照固定用量試験 4 試験（1 試験は 9 週間、3 試験は 13 週間）の併合データを表 2 に示す。

表 2 統合失調症患者を対象とした 9～13 週間のプラセボ対照固定用量試験 4 試験で認められた空腹時血糖値の変化

	プラセボ	INVEGA®SUSTENNA®					
		39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg ^a	234/156 mg ^a	234/234 mg ^a
		投与前値からの平均変化量 (mg/dL)					
	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
血清グルコースの投与前値からの変化	-1.3	1.3	3.5	0.1	3.4	1.8	-0.2
		変化が認められた患者の割合					
血清グルコースの正常値 (<100 mg/dL) から高値 (≥ 126 mg/dL) への変化	4.6% (11/241)	6.3% (4/64)	6.4% (11/173)	3.9% (6/154)	2.5% (2/79)	7.0% (6/86)	6.6% (5/76)

^a 初回の 234 mg 三角筋投与に続いて、39 mg、156 mg、234 mg のいずれかを 4 週間毎に三角筋又は臀部筋に投与した。他の投与群（39 mg、78 mg、156 mg）は、臀部筋のみに投与した試験の投与群である [臨床試験 (14) 参照]。

投与可能な最大用量（234 mg）を評価した長期、非盲検、薬物動態及び安全性試験では、INVEGA®SUSTENNA®の投与によるグルコース値の平均変化量は、29 週目に-0.4 mg/dL (n=109)、53 週目に+6.8 mg/dL (n=100) であった。

脂質異常症

非定型抗精神病薬の投与患者で、脂質検査値の異常が観察されている。

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照固定用量試験 4 試験（1 試験は 9 週間、3 試験は 13 週間）の併合データを表 3 に示す。

表 3 統合失調症患者を対象とした 9～13 週間のプラセボ対照固定用量試験 4 試験で認められた空腹時脂質検査値の変化

		INVEGA®SUSTENNA®					
		39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg ^a	234/156 mg ^a	234/234 mg ^a
プラセボ							
投与前値からの平均変化量 (mg/dL)							
コレステロールの投与前値からの変化	n=366 -6.6	n=89 -6.4	n=244 -5.8	n=232 -7.1	n=105 -0.9	n=119 -4.2	n=120 9.4
LDL の投与前値からの変化	n=275 -6.0	n=80 -4.8	n=164 -5.6	n=141 -4.8	n=104 0.9	n=117 -2.4	n=108 5.2
HDL の投与前値からの変化	n=286 0.7	n=89 2.1	n=165 0.6	n=150 0.3	n=105 1.5	n=118 1.1	n=115 0.0
トリグリセリドの投与前値からの変化	n=366 -16.7	n=89 7.6	n=244 -9.0	n=232 -11.5	n=105 -14.1	n=119 -20.0	n=120 11.9
変化が認められた患者の割合							
コレステロールの正常値 (<200 mg/dL) から高値 (≥240 mg/dL) への変化	3.2% (7/222)	2.0% (1/51)	2.0% (3/147)	2.1% (3/141)	0% (0/69)	3.1% (2/65)	7.1% (6/84)
LDL の正常値 (<100 mg/dL) から高値 (≥160 mg/dL) への変化	1.1% (1/95)	0% (0/29)	0% (0/67)	0% (0/46)	0% (0/41)	0% (0/37)	0% (0/44)
HDL の正常値 (≥40 mg/dL) から低値 (<40mg/dL) への変化	13.8% (28/203)	14.8% (9/61)	9.6% (11/115)	14.2% (15/106)	12.7% (9/71)	10.5% (8/76)	16.0% (13/81)
トリグリセリドの正常値 (<150 mg/dL) から高値 (≥200 mg/dL) への変化	3.6% (8/221)	6.1% (3/49)	9.2% (14/153)	7.2% (10/139)	1.3% (1/79)	3.7% (3/82)	10.7% (9/84)

^a初回の 234 mg 三角筋投与に続いて、39 mg、156 mg、234 mg のいずれかを 4 週間毎に三角筋又は臀部筋に投与した。他の投与群 (39 mg、78 mg、156 mg) は、臀部筋のみに投与した試験の投与群である [臨床試験 (14) 参照]。

投与可能な最大用量 (234 mg) を評価した長期、非盲検、薬物動態及び安全性試験では、INVEGA®SUSTENNA®により以下の平均変化量が認められた：(a) 総コレステロール値は 29 週目

に-1.2 mg/dL (n=112), 53 週目に+0.1 mg/dL (n=100), (b) 低密度リポたん白質 (LDL) 値は 29 週目に-2.7 mg/dL (n=107), 53 週目に-2.3 mg/dL (n=89), (c) 高密度リポたん白質 (HDL) 値は 29 週目に-0.8 mg/dL (n=112), 53 週目に-2.6 mg/dL (n=98), 及び (d) トリグリセリド値は 29 週目に+16.2 mg/dL (n=112), 53 週目に+37.4 mg/dL (n=100)。

体重増加

非定型抗精神病薬の投与による体重増加が観察されている。体重を観察することが推奨される。

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照固定用量試験 4 試験（1 試験は 9 週間，3 試験は 13 週間）で認められた体重の平均変化量，及び 7%以上の体重増加の基準を満たした被験者の割合に関するデータを表 4 に示す。

表 4 統合失調症患者を対象とした 9～13 週間のプラセボ対照固定用量試験 4 試験で認められた，体重 (kg) の平均変化量及び 7%以上の体重増加を示した被験者の割合

	プラセボ	INVEGA®SUSTENNA®					
		39 mg	78 mg	156 mg	234/39 mg ^a	234/156 mg ^a	234/234 mg ^a
	n=451	n=116	n=280	n=267	n=137	n=144	n=145
体重 (kg) の投与前値からの変化	-0.4	0.4	0.8	1.4	0.4	0.7	1.4
7%以上の体重増加を示した割合	3.3%	6.0%	8.9%	9.0%	5.8%	8.3%	13.1%

^a初回の 234 mg 三角筋投与に続いて，39 mg，156 mg，234 mg のいずれかを 4 週間毎に三角筋又は臀部筋に投与した。他の投与群（39 mg，78 mg，156 mg）は，臀部筋のみに投与した試験の投与群である [臨床試験 (14) 参照]。

投与可能な最大用量（234 mg）を評価した長期，非盲検，薬物動態及び安全性試験では，INVEGA®SUSTENNA®による体重の平均変化量は 29 週目に+2.4 kg (n=134)，53 週目に+4.3 kg (n=113) であった。

5.7 起立性低血圧及び失神

パリペリドンはα遮断作用を有するため，一部の患者で起立性低血圧及び失神を引き起こすことがある。固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験 4 試験では，INVEGA®SUSTENNA®の推奨用量である 39～234 mg の投与を受けた被験者の 1%未満（4/1293 例）で失神が報告されたのに対し，プラセボ投与被験者での報告は 0%（0/510 例）であった。固定用量有効性試験 4 試験では，INVEGA®SUSTENNA®投与被験者の 1%未満（2/1293 例）で有害事象として起立性低血圧が報告されたのに対し，プラセボ投与被験者での報告は 0%（0/510 例）であった。長期投与試験で認められた起立性低血圧及び失神の発現率は，短期投与試験で観察された発現率と同程度であった。

既存の心血管疾患（心不全，心筋梗塞又は虚血の既往歴，伝導障害等）又は脳血管疾患を有す

る患者、あるいは低血圧の素因となる病態（脱水、血液量減少症、降圧剤の投与等）を有する患者では、INVEGA®SUSTENNA®を慎重に投与すること。低血圧を発現しやすい患者では、起立時バイタルサインの観察を検討すること。

5.8 白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症

同一薬効分類の薬剤に共通する副作用：臨床試験及び／又は市販後の使用経験において、パリペリドンの経口剤である INVEGA®を含む抗精神病薬と時間的に関連する白血球減少症／好中球減少症の事象が報告されている。また無顆粒球症も報告されている。

白血球減少症／好中球減少症の潜在的危険因子には、既存の白血球数低値及び薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴がある。臨床的に重大な白血球数低値又は薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴を有する患者では、投与開始後数カ月は頻回に全血球数を測定し、臨床的に重要な白血球数減少が発現し、他の要因がない場合は、最初に徴候が認められた時点で INVEGA®SUSTENNA®の中止を検討すること。

臨床的に重要な好中球減少症を発現した患者では、発熱あるいは感染症に関する他の症状又は徴候を慎重に観察し、このような症状又は徴候が認められた場合は、直ちに処置を開始すること。重度の好中球減少症（絶対好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満）が発現した患者では、INVEGA®SUSTENNA®を中止して、回復するまで白血球数の経過観察を行うこと。

5.9 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と同様、パリペリドンの投与によりプロラクチン濃度が上昇し、長期投与中はプロラクチン高値が持続する。パリペリドンによるプロラクチン増加作用は、他の抗精神病薬よりもプロラクチン濃度を上昇させる作用が強いリスペリドンの作用と同程度である。

高プロラクチン血症は、病因に関わらず視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) を抑制し、結果として下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌が減少する。このため、男女双方の患者とも、生殖腺でのステロイド産生が障害を受け、生殖機能が抑制されると考えられる。プロラクチン増加作用を示す化合物を投与された患者では、乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、インポテン스가報告されている。男女双方の患者とも、長期にわたる高プロラクチン血症に伴い生殖腺機能が低下した場合、骨密度が低下することがある。

組織培養試験では、ヒト乳癌の約 3 分の 1 が、*in vitro* でプロラクチン依存性であることが示されている。この所見は、乳癌が発見されたことのある患者に対してこれらの薬剤の処方を考慮する場合に、重要な要素となる。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、脳下垂体、乳腺、及び膵島細胞の腫瘍（乳腺腺癌、下垂体腺腫、及び膵腺腫）の発現率上昇が観察されている [非臨床毒性 (13.1) 参照]。現在までに実施された臨床試験及び疫学的研究のいずれでも、本薬効分類に属する薬剤の長期投与とヒトでの腫瘍形成との関連性は示されておらず、入

手可能なエビデンスは限られているため、結論を導くことはできない。

5.10 認知障害及び運動障害の可能性

INVEGA®SUSTENNA®の投与を受けた被験者で、傾眠、鎮静、及び浮動性めまいが副作用として報告されている [副作用(6.1) 参照]。INVEGA®SUSTENNA®を含む抗精神病薬は、判断力、思考能力、運動能力に障害を及ぼす可能性がある。パリペリドンの投与による悪影響を受けないことが合理的に確認されるまでは、危険を伴う機械の操作又は自動車の運転等、精神的敏捷性を必要とする活動時には注意するよう患者を指導すること。

5.11 発作

固定用量、二重盲検、プラセボ対照試験 4 試験では、INVEGA®SUSTENNA®の推奨用量である 39～234 mg の投与を受けた被験者の 1%未満 (1/1293 例) で痙攣の有害事象が発現したのに対し、プラセボ投与被験者では 1%未満 (1 例/510 例) で大発作痙攣の有害事象が発現した。

他の抗精神病薬の場合と同様、発作の既往歴を有する患者又は痙攣閾値を低下させる状態下にある患者では、INVEGA®SUSTENNA®を慎重に投与すること。痙攣閾値を低下させる状態は、65 歳以上の患者でより頻繁に見られる。

5.12 嚥下障害

抗精神病薬の使用は、食道運動障害及び誤嚥と関連している。進行性アルツハイマー型認知症患者では、誤嚥性肺炎が合併症及び死亡の原因となることが多い。誤嚥性肺炎のリスクを有する患者では、INVEGA®SUSTENNA®及び他の抗精神病薬を慎重に投与すること。

5.13 持続勃起症

α アドレナリン遮断作用を有する薬剤は持続勃起症を引き起こすことが報告されている。INVEGA®SUSTENNA®の臨床試験では持続勃起症の症例は報告されなかったが、パリペリドン経口剤の市販後調査で持続勃起症が報告されている。重度の持続勃起症に対しては、外科的介入が必要になることがある。

5.14 体温調節機能の障害

抗精神病薬により、身体の深部体温低下機能が障害を受けることが報告されている。深部体温の上昇に影響する状態（激しい運動、過度の高温への曝露、抗コリン活性を有する薬剤の併用、脱水を来しやすい状態等）が予測される患者では、INVEGA®SUSTENNA®の処方時に適切なケアを行うことが推奨される。

6 副作用

下記については、本処方情報の他の項目で詳細に論じている。

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇 [枠組み警告, 並びに警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中等の脳血管系副作用 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 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]
- 遅発性ジスキネジア [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 代謝性変化 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- 起立性低血圧及び失神 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]
- 白血球減少, 好中球減少, 無顆粒球症 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]
- 高プロラクチン血症 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]
- 認知障害及び運動障害の可能性 [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]
- 発作 [警告及び使用上の注意 (5.11) 参照]
- 嚥下障害 [警告及び使用上の注意 (5.12) 参照]
- 持続勃起症 [警告及び使用上の注意 (5.13) 参照]
- 体温調節障害 [警告及び使用上の注意 (5.14) 参照]

臨床試験は極めて多様な条件下で実施されるため, ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と他の薬剤の臨床試験で認められた発現率を直接比較することはできず, これらの発現率は実臨床で観察される発現率を反映していない可能性がある。

二重盲検プラセボ対照試験で最も高頻度で発現し (いずれかの INVEGA®SUSTENNA®群の 5% 以上で発現), 治験薬に関連する可能性の高い副作用 (治験薬投与群の発現率がプラセボ投与群の 2 倍以上である有害事象) は, 注射部位反応, 傾眠/鎮静, 浮動性めまい, アカシジア, 及び錐体外路障害であった。

本項に記載したデータは, INVEGA®SUSTENNA®の推奨用量範囲である 39~234 mg の投与を 1 回以上受けた統合失調症の被験者計 3817 例, 及びプラセボの投与を受けた統合失調症の被験者計 510 例から成る臨床試験データベースから抽出した。INVEGA®SUSTENNA®投与被験者 3817 例のうち, 1293 例は固定用量, 二重盲検, プラセボ対照試験 4 試験 (1 試験は 9 週間, 3 試験は 13 週間) で, 849 例は維持治療試験で (このうち 205 例は同試験の二重盲検プラセボ対照期間中も継続して INVEGA®SUSTENNA®を投与), 1675 例は非プラセボ対照試験 5 試験 [3 試験は非劣性実

薬対照試験，1 試験は長期，非盲検，薬物動態及び安全性試験，1 試験は注射部位（三角筋と臀部筋）のクロスオーバー試験] で，INVEGA®SUSTENNA®の投与を受けた。13 週間にわたって実施した試験のうち 1 試験では，初回に INVEGA®SUSTENNA® 234 mg を投与した後，39 mg，156 mg，234 mg のいずれかを 4 週間毎に投与した。

治験薬投与中の有害事象は，治験責任医師が一般的な問診により聴取し，自身の用語で記録した。そのため，有害事象が発現した患者の割合について意味のある推定値を得るため，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて，各事象を標準的カテゴリーに分類した。

副作用の大半は，軽度から中等度の重症度であった。

6.1 臨床試験における副作用

二重盲検プラセボ対照試験で発現頻度の高い副作用

固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験 4 試験で INVEGA®SUSTENNA®の投与を受けた統合失調症被験者の 2%以上で報告され，プラセボ群より発現頻度が高い副作用を表 5 に示す。

表 5 固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験 4 試験で INVEGA®SUSTENNA®の投与を受けた統合失調症被験者の 2%以上に試験治療下で発現し、プラセボ群より発現頻度が高い副作用の発現率

器官別大分類 有害事象	プラセボ ^a (N=510)	INVEGA®SUSTENNA®					
		39 mg (N=130)	78 mg (N=302)	156 mg (N=312)	234/39 mg ^b (N=160)	234/156 mg ^b (N=165)	234/234 mg ^b (N=163)
有害事象が発現した全被験者の割合 (%)	70	75	68	69	63	60	63
胃腸障害							
腹部不快感／上腹部痛	2	2	4	4	1	2	4
下痢	2	0	3	2	1	2	2
口内乾燥	1	3	1	0	1	1	1
悪心	3	4	4	3	2	2	2
歯痛	1	1	1	3	1	2	3
嘔吐	4	5	4	2	3	2	2
全身障害及び投与局所様態							
無力症	0	2	1	<1	0	1	1
疲労	1	1	2	2	1	2	1
注射部位反応	2	0	4	6	9	7	10
感染症及び寄生虫症							
鼻咽頭炎	2	0	2	2	4	2	2
上気道感染	2	2	2	2	1	2	4
尿路感染	1	0	1	<1	1	1	2
臨床検査							
体重増加	1	4	4	1	1	1	2
筋骨格系及び結合組織障害							
背部痛	2	2	1	3	1	1	1
筋骨格硬直	1	1	<1	<1	1	1	2
筋肉痛	1	2	1	<1	1	0	2
四肢痛	1	0	2	2	2	3	0

神経系障害

アカシジア	3	2	2	3	1	5	6
浮動性めまい	1	6	2	4	1	4	2
錐体外路障害	1	5	2	3	1	0	0
頭痛	12	11	11	15	11	7	6
傾眠／鎮静	3	5	7	4	1	5	5

精神障害

激越	7	10	5	9	8	5	4
不安	7	8	5	3	5	6	6
悪夢	<1	2	0	0	0	0	0

呼吸器、胸郭及び縦隔障害

咳嗽	1	2	3	1	0	1	1
----	---	---	---	---	---	---	---

血管障害

高血圧	1	2	1	1	1	1	0
-----	---	---	---	---	---	---	---

割合は整数に四捨五入した。INVEGA®SUSTENNA®のいずれかの用量群の被験者の2%以上で報告され、その発現率がプラセボ群の発現率よりも高かった有害事象を表に記載した。

^a プラセボ群の値は全試験を併合したものであり、試験デザインによって三角筋と臀部筋のいずれかに投与した。

^b 初回の234 mg 三角筋投与に続いて、39 mg, 156 mg, 234 mg のいずれかを4週間毎に三角筋又は臀部筋に投与した。他の投与群（39 mg, 78 mg, 156 mg）は、臀部筋のみに投与した試験の投与群である [臨床試験 (14) 参照]。

表には、INVEGA®SUSTENNA®群の発現率がプラセボ群の発現率以下であった有害事象は記載していない。これらの有害事象は、消化不良、精神病性障害、統合失調症、振戦であった。傾眠／鎮静、乳房圧痛／乳房痛、腹部不快感／上腹部痛／胃不快感、及び頻脈／洞性頻脈／心拍数増加の用語は1つにまとめた。注射部位反応に関連する有害事象はすべて「注射部位反応」にまとめて分類した。

INVEGA®SUSTENNA®の臨床試験の評価で観察されたが、表5に記載されていないその他の副作用

以下に示すその他の副作用は、上記の固定用量、二重盲検、プラセボ対照試験4試験、維持治療試験の二重盲検期間、及びその他の臨床試験の中でINVEGA®SUSTENNA®の投与を受けた統合失調症の被験者で発現したが、表5又は添付文書中の他の項には記載されていない副作用である。

これらは、事象の発現又は消失と薬剤使用との時間的関連、薬剤で既知の薬理作用、投与群で予測される頻度を上回る発現率、又は薬剤誘発性の副作用として典型的な事象といった、因果関係が疑われる理由に基づき、副作用と判定された。

心臓障害：第1度房室ブロック、徐脈、脚ブロック、動悸、起立性頻脈症候群、頻脈

耳及び迷路障害：回転性めまい

眼障害：眼運動障害、眼球回旋、眼球回転発作、霧視

胃腸障害：流涎過多

免疫系障害：過敏症

臨床検査：心電図異常

代謝及び栄養障害：食欲減退、高インスリン血症、食欲亢進

筋骨格系及び結合組織障害：関節硬直，筋固縮，筋痙縮，筋緊張，筋攣縮，項部硬直

神経系障害：運動緩慢，脳血管発作，痙攣，体位性めまい，よだれ，構語障害，ジスキネジア，ジストニー，筋緊張亢進，嗜眠，口下顎ジストニー，パーキンソニズム，精神運動亢進，失神

精神障害：落ち着きのなさ

生殖系及び乳房障害：無月経，乳房分泌，勃起不全，乳汁漏出症，女性化乳房，月経障害，月経遅延，不規則月経，性機能不全

皮膚及び皮下組織障害：薬疹，そう痒症，全身性そう痒症，発疹，蕁麻疹

有害事象による中止

固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験 4 試験で有害事象のため投与中止に至った被験者の割合は，INVEGA®SUSTENNA®投与被験者で 5.0%，プラセボ投与被験者で 7.8%であった。

用量依存的に発現する副作用

固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験 4 試験の併合データによると，INVEGA®SUSTENNA®投与被験者の 2%以上に発現した副作用のうち，用量増加に伴い発現率が上昇した副作用はアカシジアのみであった。高プロラクチン血症も用量依存性を示したが，固定用量試験 4 試験の INVEGA®SUSTENNA®投与被験者における発現率は 2%未満であった。

人口統計学的特性による差

二重盲検プラセボ対照試験のサブグループ解析を実施したところ，年齢，性別，人種の単独に基づく安全性の差を示すエビデンスは見られなかった。ただし，65 歳以上の被験者はほとんどいなかった。

錐体外路症状

13 週間の二重盲検，プラセボ対照，固定用量試験 2 試験の併合データから，試験治療下で発現した錐体外路症状に関する情報が得られた。錐体外路症状の評価には数種類の方法を用いた。これらの方法は，(1) パーキンソニズムを広く評価するための **Simpson-Angus Scale** の全般的スコア（投与前値からの平均変化量，又は試験終了時のスコア），(2) アカシジアを評価するための **Barnes Akathisia Rating Scale** の全般的臨床評価スコア（投与前値からの平均変化量，又は試験終了時のスコア），(3) 試験治療下で発現した錐体外路症状に対する抗コリン作用薬の使用，(4) **Abnormal Involuntary Movement Scale** スコア（投与前値からの平均変化量，又は試験終了時のスコア）（表 6），及び (5) 自発報告による錐体外路症状の発現率（表 7）であった。

表 6 評価尺度のスコアに基づき評価した試験治療下で発現した錐体外路症状及び抗コリン作用薬の使用

尺度	被験者の割合 (%)			
	プラセボ (N=262)	INVEGA®SUSTENNA®		
		39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
パーキンソニズム ^a	9	12	10	6
アカシジア ^b	5	5	6	5
ジスキネジア ^c	3	4	6	4
抗コリン作用薬使用 ^d	12	10	12	11

^a パーキンソニズムに関しては、試験終了時に Simpson-Angus Scale の総スコアが 0.3 を上回った被験者の割合 (%) (総スコアは、各項目のスコアの合計を項目数で割った値と定義)

^b アカシジアに関しては、試験終了時に Barnes Akathisia Rating Scale の総スコアが 2 以上であった被験者の割合 (%)

^c ジスキネジアに関しては、試験終了時に Abnormal Involuntary Movement Scale の最初の 7 項目のうちいずれかのスコアが 3 以上、又は最初の 7 項目のうち 2 項目以上のスコアが 2 以上であった被験者の割合 (%)

^d 試験治療下で発現した錐体外路症状に対して抗コリン作用薬を投与した被験者の割合 (%)

表 7 MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した錐体外路症状に関連する有害事象

錐体外路症状群	被験者の割合 (%)			
	プラセボ (N=262)	INVEGA®SUSTENNA®		
		39 mg (N=130)	78 mg (N=223)	156 mg (N=228)
錐体外路症状に関連する有害事象を発現した被験者の割合 (%)	10	12	11	11
パーキンソニズム	5	6	6	4
運動過多	2	2	2	4
振戦	3	2	2	3
ジスキネジア	1	2	3	1
ジストニー	0	1	1	2

パーキンソニズム群には錐体外路障害、筋緊張亢進、筋骨格硬直、パーキンソニズム、よだれ、仮面状顔貌、筋緊張、運動低下が含まれる。

運動過多群にはアカシジア、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさが含まれる。

ジスキネジア群にはジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、筋攣縮、ミオクローヌス、遅発性ジスキネジアが含まれる。

ジストニー群にはジストニー、筋痙縮が含まれる。

維持治療試験の全期間で得られた結果も類似の所見を示した。9 週間の固定用量、二重盲検、プラセボ対照試験で、評価尺度のスコアに基づき評価したパーキンソニズム及びアカシジアの発現率は、INVEGA®SUSTENNA® 156 mg 群 (18%及び 11%) の方が、INVEGA®SUSTENNA® 78 mg 群 (9%及び 5%) 及びプラセボ群 (7%及び 4%) よりも高かった。

234 mg の開始用量に関する 13 週間の試験で、試験治療下で発現した錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群の発現率 (8%) と同程度であったが、INVEGA®SUSTENNA® の 234/39 mg, 234/156 mg, 及び 234/234 mg の各群で、それぞれ 6%, 10%, 及び 11%と、用量依存性のパターンを示した。本試験で最も発現頻度の高かった錐体外路症状に関連する有害事象のカテゴリーは運動過多であり、プラセボ群 (4.9%), INVEGA®SUSTENNA® 234/156 mg 群 (4.8%), 及び INVEGA®SUSTENNA® 234/234 mg 群 (5.5%) では同程度の発現率が報告されたが、234/39 mg 群の発現率はより低かった (1.3%)。

ジストニー

同一薬効分類の薬剤に共通する副作用：ジストニー症状，すなわち遷延性の筋群収縮異常が感受性の高い患者で投与開始後数日間に発現することがある。ジストニー症状には，咽頭絞扼感に進行することもある頸筋の痙攣，嚥下困難，呼吸困難，及び／又は舌突出がある。これらの症状は低用量でも発現し得るが，作用が強い薬剤を投与した場合や，第一世代の抗精神病薬を高用量で使用した場合に，より高頻度で発現し，重症度も上がる。男性及び若年層で急性ジストニーのリスクが高いことが観察されている。

検査値異常

13 週間の二重盲検，プラセボ対照，固定用量試験 2 試験の併合データを用いた群間比較の結果，通常の上清生化学検査，血液学的検査，尿検査の各パラメータについて，臨床的に重大となり得る変化を呈した被験者の割合は，INVEGA®SUSTENNA®とプラセボの間で医学的に重要な差は認められなかった。同様に，空腹時血糖，インスリン，C ペプチド，トリグリセリド，HDL，LDL，及び総コレステロールの各値の投与前値からの平均変化量を含む，血液学的検査値，尿検査値，上清生化学検査値のいずれかの変化に起因する中止率は，INVEGA®SUSTENNA®とプラセボの間に差はなかった。しかし，INVEGA®SUSTENNA®は上清中プロラクチン増加と関連していた [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。開始用量を 234 mg とした 13 週間の試験，9 週間の固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験，及び維持治療試験の二重盲検期間に得られた結果は類似していた。

疼痛の評価及び局所注射部位反応

13 週間の固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験 2 試験の併合データより，被験者が視覚的アナログ尺度 [痛みなし (0) から耐えがたい痛み (100) まで] を用いて報告した注射時疼痛の平均強度は，全治療群とも初回注射時と比較して最終注射時に低下した (プラセボ群は 10.9 から 9.8, 39 mg 群は 10.3 から 7.7, 78 mg 群は 10.0 から 9.2, 156 mg 群は 11.1 から 8.8)。9 週間の固定用量，二重盲検，プラセボ対照試験及び維持治療試験の二重盲検期間に得られた結果は類似していた。

開始用量を 234 mg とした 13 週間の試験で，盲検化された治験スタッフが評価した硬結，発赤，腫脹の発現率は低く，通常は軽度で，経時的に減少し，INVEGA®SUSTENNA®群とプラセボ群の発現率は同程度であった。治験責任医師が評価した注射時の疼痛は，プラセボ群と INVEGA®SUSTENNA®群で同程度であった。初回注射後の発赤，腫脹，硬結，及び疼痛について治験責任医師が行った注射部位の評価では，INVEGA®SUSTENNA®群及びプラセボ群の双方とも，被験者の 69～100% でこれらの反応は認められないと評価された。92 日目に治験責任医師が行った評価では，INVEGA®SUSTENNA®群及びプラセボ群の双方とも，被験者の 95～100% で発赤，腫脹，硬結，及び疼痛は認められないと評価された。

パリペリドン経口剤の臨床試験で報告された副作用

以下は，パリペリドン経口剤の臨床試験で報告されたその他の副作用一覧である。

心臓障害：左脚ブロック，洞性不整脈

胃腸障害：腹痛，便秘，鼓腸，小腸閉塞

全身障害及び投与局所様態：浮腫，末梢性浮腫

免疫系障害：アナフィラキシー反応

感染症及び寄生虫症：鼻炎

筋骨格系及び結合組織障害：関節痛，筋骨格痛，斜頸，開口障害

神経系障害：歯車様固縮，大発作痙攣，パーキンソン歩行，一過性脳虚血発作

精神障害：睡眠障害

生殖系及び乳房障害：乳房うっ滞，乳房圧痛／乳房痛，逆行性射精症

呼吸器，胸郭及び縦隔障害：鼻閉，咽喉頭疼痛，誤嚥性肺炎

皮膚及び皮下組織障害：丘疹性皮疹

血管障害：低血圧，虚血

6.2 市販後の副作用

パリペリドンの承認後に特定された副作用は，血管浮腫，舌腫脹，血栓性血小板減少性紫斑病，尿失禁，尿閉である。これらの副作用は，母数が不明の集団から自発的に報告されたものであるため，信頼性の高い発現率を推定すること、又は薬剤との因果関係を確認することは常に可能とは限らない。

6.3 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。リスペリドン経口剤及びリスペリドン持続性注射剤で報告された副作用は，これらの製剤の添付文書の副作用の項目に記載されている。

7 薬物相互作用

パリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンに加水分解されるため [臨床薬理 (12.3) 参照]，薬物間相互作用の可能性を評価する際には，パリペリドン経口剤の試験結果を考慮すること。

7.1 INVEGA®SUSTENNA®が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

パリペリドンは主に中枢神経系に対して作用を示すため [副作用 (6.1) 参照]，他の中枢神経

作用薬と併用する場合及びアルコールを摂取する場合は、慎重に使用すること。パリペリドンは、レボドパ及びその他のドパミン作動薬に拮抗作用を示す可能性がある。

INVEGA®SUSTENNA®は起立性低血圧を引き起こす可能性があるため、同様の作用を示す可能性のある他の治療薬と併用すると相加作用が生じる可能性がある [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

INVEGA®SUSTENNA®とリチウムを併用する場合、リチウムの用量を調節する必要はない。INVEGA®SUSTENNA®とリチウムの間の薬物動態学的相互作用の可能性は低い。

バルプロ酸投与中の患者に INVEGA®SUSTENNA®の投与を開始する場合、バルプロ酸の用量を調節する必要はない。パリペリドン徐放錠を併用したとき、バルプロ酸の定常状態における薬物動態に影響がなかった [薬物動態 (12.3) 参照]。

チトクローム p450 分子種により代謝される薬剤に対して、パリペリドンは臨床的に重要な薬物動態学的相互作用を引き起こさないと考えられる [薬物動態 (12.3) 参照]。

7.2 他の薬剤が INVEGA®SUSTENNA®に影響を及ぼす可能性

強力な CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、リファンピン、セイヨウオトギリソウ等）の投与開始時には、INVEGA®SUSTENNA®の増量が必要となることがある。逆に、強力な CYP3A4 誘導剤の投与中止時には、INVEGA®SUSTENNA®の減量が必要となることがある [臨床薬理 (12.3) 参照]。

バルプロ酸を併用投与する場合、INVEGA®SUSTENNA®の用量を調節する必要はない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

リチウムを併用投与する場合、INVEGA®SUSTENNA®の用量を調節する必要はない。INVEGA®SUSTENNA®とリチウムの間の薬物動態学的相互作用の可能性は低い。

In vitro 試験では、CYP2D6 及び CYP3A4 がパリペリドンの代謝に関与する可能性が示唆されているが、*in vivo* 試験では、これらの酵素の阻害剤がパリペリドンの代謝に顕著に関与するというエビデンスは得られていない。パリペリドンは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19 のいずれの基質でもないため、これらの分子種の阻害剤又は誘発剤との相互作用が生じる可能性は低い。

8 特殊集団

8.1 妊婦への投与

薬剤胎児危険度分類 C

リスクの概要

妊婦を対象とした INVEGA®SUSTENNA®の適切な対照試験は実施されていない。妊娠第3期に抗精神病薬に曝露した新生児では、出生後に錐体外路症状及び／又は離脱症状が生じるリスクがある。INVEGA®SUSTENNA®は妊婦に対しては、予想される有益性が胎児への潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。

臨床的注意事項

胎児/新生児の副作用

錐体外路症状又は離脱症状について、新生児を注意深く観察すること。新生児によっては、特定の治療を行わなくても数時間以内又は数日以内に回復することもあるが、入院期間の延長を要する場合もある。

データ

臨床試験データ

妊娠第3期に抗精神病薬に子宮内曝露した新生児で、激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫及び栄養補給障害が報告されている。これらの合併症の重症度は様々であり、自己限定的な症状を呈した症例もあれば、集中治療室での治療及び入院延長を要した症例もある。

動物試験データ

妊娠ラットの器官形成期に、INVEGA®SUSTENNA®のヒトでの最大推奨用量 234 mg の体表面積 mg/m^2 ベースでの 10 倍に相当する 250 mg/kg までの用量で、パリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与しても、ラット出生児に対する治療に関連する影響は認められなかった。

器官形成期にパリペリドンを経口投与した妊娠ラット及び妊娠ウサギの試験では、試験で用いた最大用量 [パリペリドン経口投与 (INVEGA®) のヒトでの最大推奨用量 (12 $\text{mg}/\text{日}$) の体表面積 mg/m^2 ベースの 8 倍に相当する 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (ラット) 及び 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (ウサギ)] まで胎児異常の増加は認められなかった。

ラット及びヒトでパリペリドンに変換されるリスペリドンに関するラットの生殖試験では、リスペリドンのヒトでの体表面積 mg/m^2 ベースの最大推奨用量を下回る経口用量において、ラット出生児の死亡数の増加が見られた [RISPERDAL®の添付文書参照]。

8.2 分娩及び出産

ヒトにおける分娩及び出産に対する INVEGA®SUSTENNA®の影響は不明である。

8.3 授乳婦への投与

パリペリドンの動物試験及びリスペリドンの臨床試験では、パリペリドンが乳汁中に移行することが確認されている。授乳児に重篤な副作用が生じるおそれがあるため、母体に対する本剤の重要性を考慮した上で、授乳又は本剤投与のいずれかの中止を決定すること。

8.4 小児への投与

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

24～73日齢の幼若ラットにパリペリドンを経口投与した試験で、記憶及び学習を評価した結果、雌ラットでのみ、可逆的な障害が観察された。本試験の無影響量は 0.63 mg/kg/日であり、このときのパリペリドンの血漿中レベル（AUC）は、青年に投与したときの濃度と同程度であった。試験で用いた最大用量（2.5 mg/kg/日）まで、神経行動学的及び生殖発生に対する一貫した他の作用は認められず、最大用量を投与したときのパリペリドンの血漿中濃度は、青年期ラットの濃度よりも 2～3 倍高かった。

動物及びヒトでパリペリドンに代謝されるリスペリドンを、0.31 mg/kg/日、1.25 mg/kg/日、5 mg/kg/日のいずれかの用量で 40 週間、幼若イヌに経口投与したところ、骨長及び骨密度の低下が見られ、無影響量は 0.31 mg/kg/日であった。このときのリスペリドンとパリペリドンを合わせた血漿中レベル（AUC）は、リスペリドンのヒトでの最大推奨用量を投与した小児及び青年での濃度と同程度であった。さらに、雌雄とも、すべての用量で性成熟の遅延が見られた。12 週間の休薬回復期間の後、雌動物で上記作用の可逆性は、ほとんど又は全く認められなかった。

小児及び青年の成長及び性成熟に対するパリペリドンの長期的な作用については、完全な評価は行われていない。

8.5 高齢者への投与

INVEGA®SUSTENNA®の臨床試験には、非高齢被験者との間で反応性に差があるか否かを評価するために十分な数の 65 歳以上の被験者は含まれていなかった。臨床使用経験に関する他の報告では、高齢患者と非高齢患者との反応性の差は確認されていない。

本剤は大部分が腎臓から排泄されることが知られている。腎機能障害患者のクリアランスは低下しているため [臨床薬理 (12.3) 参照]、これらの患者には減量して投与すること。高齢患者の腎機能は低下している可能性が高いことから、用量の選択は慎重に行い、腎機能を観察することが有用である [用法・用量 (2.5) 参照]。

8.6 腎機能障害患者への投与

中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）に対する INVEGA®SUSTENNA®の投与は推奨されない。軽度腎障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80mL/分未満）には減量が推奨される [用法・用量 (2.5)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.7 肝機能障害患者への投与

肝機能障害患者に対する INVEGA®SUSTENNA®の試験は行われていない。パリペリドン経口剤の試験結果に基づけば、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は必要でない。重度

の肝機能障害患者に対するパリペリドンの試験は行われていない。

8.8 パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者への投与

パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者は、INVEGA®SUSTENNA®に高い感受性を示す可能性がある。症状として、錯乱、鈍麻、頻回の転倒を伴う体位不安定、錐体外路症状、悪性症候群と同様の臨床症状がある。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

INVEGA®SUSTENNA®（パリペリドン）は規制物質ではない。

9.2 乱用

パリペリドンの乱用の可能性については、動物及びヒトとも系統的な試験は行われていない。

9.3 依存

パリペリドンの耐性又は身体依存の可能性については、動物及びヒトとも系統的な試験は行われていない。

10 過量投与

10.1 ヒトでの過量投与の経験

INVEGA®SUSTENNA®の市販前の臨床試験では、過量投与の症例は報告されなかった。INVEGA®SUSTENNA®は医療専門家が投与する製剤であるため、患者による過量投与の可能性は低い。

パリペリドンの過量投与の報告は限られているが、パリペリドン経口剤の市販前の臨床試験で報告された数件の過量投与の症例のうち、推定最大投与量は 405 mg であった。観察された徴候及び症状は、錐体外路症状及び歩行不安定等であった。他に発現する可能性のある徴候及び症状は、パリペリドンで既知の薬理作用の過剰発現によるものであり、傾眠及び鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長等がある。パリペリドン経口剤を過量投与された患者では、トルサード・ド・ポアン及び心室細動が報告されている。

パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物である。リスペリドンの過量投与の報告については、リスペリドンの添付文書の過量投与の項に記載されている。

10.2 過量投与の処置

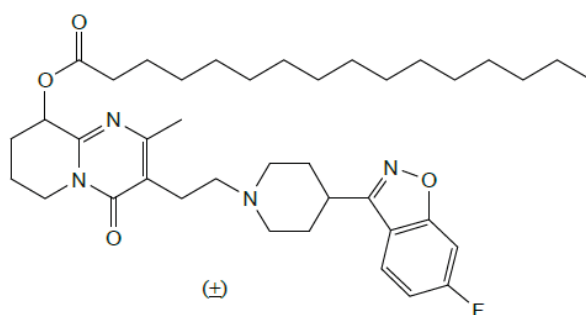
INVEGA®SUSTENNA®の過量投与の処置に関する最新情報については、公認の中毒管理センターに連絡すること（1-800-222-1222 又は www.poisson.org）。支持療法を開始し、注意深い医学的監視及び観察を行うこと。他の薬剤の過量投与の処置に使用される一般的な方法で治療すること。複数の薬剤の過量投与の可能性についても考慮すること。気道を確保し、酸素の供給及び換気を

十分に行うこと。心律動及びバイタルサインを監視すること。支持療法及び対症療法を行うこと。パリペリドンに特別な解毒剤はない。

治療の必要性及び症状回復を評価する際には、INVEGA®SUSTENNA®の持続放出特性及びパリペリドンのみかけの半減期が長いことを考慮すること。

11 性状

INVEGA®SUSTENNA®は非定型抗精神病薬である。INVEGA®SUSTENNA®はパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する。有効成分であるパリペリドンパルミチン酸エステルは、ベンズイソキサゾール誘導体の化学物質分類に属する向精神薬である。INVEGA®SUSTENNA®は、パリペリドンパルミチン酸エステルの (+) 体及び (-) 体鏡像異性体のラセミ混合物を含む。化学名は (9*RS*)-3[-2[-4(-6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- α]pyrimidin-9-yl hexadecanoate である。分子式は $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ 、分子量は 664.89 である。構造式は以下の通りである。



パリペリドンパルミチン酸エステルはエタノール及びメタノールに極めて溶けにくく、ポリエチレングリコール 400 及びプロピレングリコールにほとんど溶けず、酢酸エチルに溶けにくい。

INVEGA®SUSTENNA®は白色～微黄白色の筋肉内注射用の持効性水性懸濁液の無菌製剤で、パリペリドンパルミチン酸エステルとして 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, 234 mg を含有する。本剤は活性本体であるパリペリドンに加水分解され、それぞれパリペリドンとして 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg に変換される。添加物はポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸一水素ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 及び注射用水である。

INVEGA®SUSTENNA®は、プランジャーストッパー及びチップキャップ（ブロモブチルゴム製）を備えたプレフィルドシリンジ（環状オレフィンコポリマー製）として供給される。キットには、安全針 2 本（1½インチ 22 ゲージの安全針 1 本, 1 インチ 23 ゲージの安全針 1 本）も含まれる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

パリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンに加水分解される〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物である。パリペリドンの作用機序は不明であるが、統合失調症に対する本剤の治療活性は、中枢性ドパミン 2 (D_2) 受容体に対する拮抗作用及びセロトニン 2 ($5HT_{2A}$) 受容体に対する拮抗作用によるものと考えられている。

12.2 薬力学

パリペリドンは、中枢作用性のドパミン D_2 受容体拮抗薬及びセロトニン $5HT_{2A}$ 受容体拮抗薬として作用する。またパリペリドンは、 α_1 及び α_2 アドレナリン受容体、 H_1 ヒスタミン受容体に対しても拮抗作用を示すことから、本剤のその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して親和性を示さない。パリペリドンの (+) 体及び (-) 体鏡像異性体の薬理活性は *in vitro* で定性的及び定量的に類似している。

12.3 薬物動態

吸収及び分布

パリペリドンパルミチン酸エステルは水に極めて溶けにくいいため、筋肉内注射された後、パリペリドンに加水分解されて全身循環に吸収されるまで、徐々に分解する。単回筋肉内投与した後のパリペリドンの血漿中濃度は徐々に上昇し、中央値で 13 日目に最大血漿中濃度に達する。薬剤の放出は 1 日目から始まり、126 日間持続する。

三角筋に単回投与 (39~234 mg) した後の C_{max} は、臀部筋投与後の C_{max} と比較して平均で 28% 高かった。1 日目に 234 mg 及び 8 日目に 156 mg を三角筋に注射する初回 2 回の投与により、迅速に治療濃度域に到達できる。INVEGA®SUSTENNA®のこのような放出プロファイル及び投与レジメンにより、治療濃度域を長期間維持できる。INVEGA®SUSTENNA®投与後のパリペリドンの AUC は、39~234 mg の範囲で用量比例性を示したが、 C_{max} については、78 mg を超える用量で用量比例性を下回った。INVEGA®SUSTENNA®を 156 mg 投与したときの定常状態での平均ピーク／トラフ比は、臀部筋投与後は 1.8 であり、三角筋投与後は 2.2 であった。

パリペリドンパルミチン酸エステルの投与後、パリペリドンの (+) 体及び (-) 体鏡像異性体は相互変換し、(+) 体と (-) 体の AUC 比は約 1.6~1.8 に達する。

母集団解析に基づくパリペリドンのみかけの分布容積は 391 L である。ラセミ体パリペリドンの血漿たん白結合率は 74% である。

代謝及び排泄

速放性 ^{14}C パリペリドンの経口投与試験では、速放性 ^{14}C パリペリドン 1 mg の単回経口投与から 1 週間後に、投与量の 59% が未変化体として尿中に排泄され、パリペリドンは肝臓で広範に代

謝されないことが示された。投与した放射能の約 80%が尿中で、11%が糞便中で回収された。*In vivo* では 4 つの代謝経路（脱アルキル化、水酸化、脱水素化、ベンズイソキサゾール環の開裂）が確認されているが、いずれの経路でも投与量の 10%を超えなかった。*In vitro* 試験では、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ているが、*in vivo* 試験では、これらの分子種がパリペリドンの代謝に大きく関与するというエビデンスは得られていない。母集団薬物動態解析の結果、パリペリドンの経口投与後に、CYP2D6 基質の extensive metabolizer と poor metabolizer の間で、パリペリドンのみかけのクリアランスに差は認められなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, 及び CYP3A5 等の CYP 分子種により代謝される薬剤の代謝に対して、パリペリドンは顕著な阻害作用を示さなかった。

In vitro 試験によると、パリペリドンは P-gp の基質であり、高濃度で P-gp に対する弱い阻害作用を示す。これに関する *in vivo* のデータは得られておらず、臨床的意義は不明である。

INVEGA®SUSTENNA®単回投与後のパリペリドンのみかけの半減期の中央値は、39～234 mg の用量範囲で 25～49 日であった。

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤とパリペリドン徐放剤の比較

INVEGA®SUSTENNA®は 1 カ月にわたってパリペリドンを放出するように設計されているが、一方でパリペリドン徐放剤は 1 日 1 回投与する。INVEGA®SUSTENNA®の開始レジメン（1 日目に 234 mg, 8 日目に 156 mg を三角筋に投与）は、投与開始時に経口剤の補助投与を必要とせずに、パリペリドンの定常状態濃度に迅速に到達できるように設定された。

概して、INVEGA®SUSTENNA®の投与開始時期の血漿中濃度はすべて、パリペリドン徐放剤 6～12 mg を経口投与時に観察される曝露量の範囲内であった。INVEGA®SUSTENNA®の開始レジメンにより、トラフ値となる投与日の投与前時点（8 日目及び 36 日目）でも、パリペリドン経口剤 6～12 mg 投与によって得られる曝露量の範囲を維持できるようになった。

INVEGA®SUSTENNA®投与後のパリペリドンの薬物動態に関する被験者間変動は、パリペリドン徐放錠で確認された変動と比較して小さかった。両製剤による薬物動態プロファイルの中央値には差があるため、これらの薬物動態の特性を直接比較する場合は注意が必要である。

薬物相互作用試験

INVEGA®SUSTENNA®が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, 及び CYP3A5 等の CYP 分子種により代謝される薬剤に対して、パリペリドンは顕著な代謝阻害を示さなかった。したがって、パリペリドンは、これらの経路で代謝される薬剤のクリアランスに対して、臨床的に重要な阻害作用を示さないと考えられる。また、パリペリドンには、これらの酵素を誘導する特性もないと考えられる。

パリペリドンは、高濃度で P 糖たん白質 (P-gp) に対する弱い阻害作用を示す。これに関する *in vivo* のデータは得られておらず、臨床的意義は不明である。

バルプロ酸で安定している患者 13 例を対象とした薬物相互作用試験において、パリペリドン徐放錠 (12 mg を 1 日 1 回, 5 日間) を divalproex sodium 徐放錠 (500~2000 mg を 1 日 1 回) と併用投与しても、バルプロ酸の定常状態での薬物動態 [濃度曲線下面積 (AUC_{24h}) 及び $C_{max,ss}$] に対する影響はなかった。バルプロ酸の安定用量を使用している被験者を対象とした臨床試験で、既存のバルプロ酸による治療にパリペリドン徐放錠 3~15 mg/日を追加しても、バルプロ酸の平均血漿中濃度は変化しなかった [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

他の薬剤が INVEGA®SUSTENNA® に影響を及ぼす可能性

In vitro 試験では、CYP2D6 及び CYP3A4 がパリペリドンの代謝に関与する可能性は極めて低いことが示されており、*in vivo* 試験では、これらの分子種によって排泄量は減少せず、全身クリアランスに対する寄与はごくわずかであることが明らかになっている。*In vitro* 試験では、パリペリドンが P-gp の基質であることが示されている [薬物相互作用 (7.2) 参照]。

パリペリドン徐放錠の 1 日 1 回経口投与をカルバマゼピン 200 mg の 1 日 2 回投与と併用したところ、パリペリドンの定常状態での平均 C_{max} 及び AUC が約 37% 低下した。この減少は、パリペリドンの腎クリアランスが 35% 増加したことに大きく起因する。未変化体として尿中に排泄される薬剤量の減少はわずかであったことから、カルバマゼピンの併用投与中にパリペリドンの CYP 代謝及びバイオアベイラビリティが受ける影響は極めて低いことが示唆される [薬物相互作用 (7.2) 参照]。

パリペリドン徐放錠 12 mg の単回経口投与と divalproex sodium 徐放錠 (定常状態で 500 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回) 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。この相互作用は、INVEGA®SUSTENNA®では検討されていないものの、divalproex sodium と INVEGA®SUSTENNA®の筋肉内注射の間の臨床的に意義のある相互作用は予測されていない。

パリペリドンは CYP2D6 によりごくわずかに代謝される。健康な被験者を対象とした相互作用試験では、パリペリドン徐放錠 3 mg の単回経口投与とパロキセチン (CYP2D6 の強力な阻害剤) 20 mg/日を併用したところ、CYP2D6 の extensive metabolizer において、パリペリドン曝露量が平均で 16% (90% CI 4~30) 増加した。これより高用量のパロキセチンについては検討されていない。この所見の臨床的意義は不明である。

特殊集団

腎機能障害患者への投与

腎機能障害患者に対する INVEGA®SUSTENNA®の系統的な試験は行われていない。軽度の腎機能障害被験者を対象にした INVEGA®SUSTENNA®投与に関する限られた報告、及び薬物動態のシミュレーションに基づくと、軽度の腎機能障害患者に対しては、INVEGA®SUSTENNA®の用量を

減量して投与する必要がある。中等度又は重度の腎機能障害患者に対する INVEGA®SUSTENNA® の投与は推奨されない。中等度又は重度の腎機能障害患者に対する INVEGA®SUSTENNA® の試験は行われていないものの、様々な程度の腎機能の被験者に対してパリペリドン徐放錠 3 mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討されている。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の低下とともに減少した。腎機能障害を有す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して、腎機能障害が軽度（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）の被験者で平均 32%，中等度（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満）の被験者で平均 64%，重度（クレアチニン・クリアランスが 10 mL/分以上 30 mL/分未満）の被験者で平均 71% 低下した。これに対応する曝露量（AUC_{inf}）は、健康被験者と比較してそれぞれ平均で 1.5 倍、2.6 倍、4.8 倍増加した。〔用法・用量（2.5）及び特殊集団（8.6）参照〕。

肝機能障害患者への投与

肝機能障害患者に対する INVEGA®SUSTENNA® の試験は行われていない。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）の被験者を対象としたパリペリドン経口剤の試験に基づけば、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は必要ではない。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者を対象としたパリペリドン経口剤の試験では、たん白結合率の低下により、パリペリドンの総曝露量は減少したが、遊離型パリペリドンの血漿中濃度は健康な被験者と同程度であった。重度の肝機能障害患者を対象としたパリペリドンの試験は実施されていない〔特殊集団（8.7）参照〕。

高齢者への投与

年齢のみに基づく用量調節は推奨されない。ただし、クレアチニン・クリアランスは加齢に伴い低下するため、用量調節が必要な場合もある〔上記の腎機能障害及び用法・用量（2.5）参照〕。

人種

人種のみに基づく用量調節は推奨されない。日本人と白人の間で薬物動態の差は観察されなかった。

性別

性別に基づく用量調節は推奨されない。ただし、母集団薬物動態解析では、女性で吸収速度の低下が観察された。

喫煙

喫煙の状態に基づく用量調節は推奨されない。ヒト肝酵素を用いた *in vitro* 試験に基づくと、パリペリドンは CYP1A2 の基質ではないため、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, 生殖能障害

がん原性

ラットを用いて筋肉内投与によりパリペリドンパルミチン酸エステルのがん原性を評価した。INVEGA®SUSTENNA®のヒトでの最大推奨用量である 234 mg の mg/m^2 ベースでの 0.6 倍, 2 倍及び 4 倍に相当する 16 $\text{mg}/\text{kg}/\text{月}$, 47 $\text{mg}/\text{kg}/\text{月}$ 及び 94 $\text{mg}/\text{kg}/\text{月}$ を投与した雌ラットで, 乳腺に腺癌の増加が認められた。無影響量は確定されなかった。雄ラットでは, 47 $\text{mg}/\text{kg}/\text{月}$ 及び 94 $\text{mg}/\text{kg}/\text{月}$ の用量で, 乳腺に腺腫, 線維腺腫及び癌の増加が認められた。パリペリドンパルミチン酸エステルのマウスを用いたがん原性試験は実施されていない。

ラット, マウス及びヒトにおいてパリペリドンに代謝されるリスペリドンについて, Swiss albino 系マウス及び Wistar 系ラットを用いたがん原性試験を実施した。リスペリドンの 0.63 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$, 2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 及び 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を, マウスでは 18 カ月間, ラットでは 25 カ月間にわたり混餌投与した。雄マウスでは最大耐量に達しなかった。下垂体腺腫, 膵内分泌腺腫及び乳腺に腺腫が統計学的に有意に増加した。これらの腫瘍に対する無影響量は, mg/m^2 ベースで, リスペリドンのヒトでの最大推奨用量以下であった (RISPERDAL®の添付文書参照)。他の抗精神病薬を長期投与したげっ歯類で乳腺, 下垂体及び膵臓内分泌部に腫瘍の増加が認められており, これは長期にわたるドパミン D_2 受容体拮抗作用及び高プロラクチン血症を介するものと考えられている。げっ歯類における, これらの腫瘍発生に関する所見とヒトに対するリスクとの関連性は明らかではない [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。

遺伝毒性

復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験では, パリペリドンパルミチン酸エステルに遺伝毒性は認められなかった。復帰突然変異試験, マウスリンフォーマ試験及びラットにおける *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。

生殖能障害

パリペリドンパルミチン酸エステルの受胎能に関する試験は実施されていない。

パリペリドンの経口投与による受胎能に関する試験では, 最大 2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ のパリペリドン投与した雌ラットの妊娠率に影響は認められなかったが, 2.5 mg/kg の用量で着床前及び着床後死亡率の増加, 並びに生存胚数のわずかな減少がみられ, 同用量で母体にもわずかな毒性が認められた。パリペリドン経口剤 (INVEGA®) のヒトでの最大推奨用量 (12 $\text{mg}/\text{日}$) の mg/m^2 ベースでの半量に相当する 0.63 mg/kg 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, 精子数及び精子生存に関する検査は実施されていないが, 最大 2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ まで受胎能に対する影響は認められなかった。イヌ及びヒトでパリペリドンに代謝されるリスペリドンを用いたビーグル犬での亜慢性毒性試験では, 全用量 (0.31~5.0 mg/kg) で血清中テストステロンが減少し, 精子運動能及び精子濃度が低下した。血清中テスト

テロン及び精子パラメータは部分的に回復したが、投与中止後2カ月目の最終観察後にも減少が続いた。

14 臨床試験

DSM-IVによる統合失調症の診断基準を満たし、急性再発した成人入院患者を対象とした短期、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、固定用量試験（1試験は9週間、3試験は13週間）により、統合失調症の急性期治療における INVEGA®SUSTENNA®の有効性を評価した。これらの試験では INVEGA®SUSTENNA®の固定用量を、9週間試験では1日目、8日目、36日目に、13週間試験ではこれに加えて64日目に（すなわち、最初の2回の投与は1週間間隔で、その後の維持治療は4週間隔で）投与した。

有効性は陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）を用いて評価した。PANSSは妥当性が確認された多項目の評価尺度で、陽性症状、陰性症状、解体型思考、抑制できない敵意／興奮、及び不安／抑うつを評価する5つの因子で構成される。

PSY-3007 試験：INVEGA®SUSTENNA®の固定用量3用量（初回に234 mgの三角筋投与、続いて39 mg, 156 mg, 234 mgのいずれかの臀部筋又は三角筋投与を4週毎に3回）とプラセボを比較した13週間試験（n=636）では、PANSSの総スコア改善効果はINVEGA®SUSTENNA®の3用量群すべてでプラセボ群よりも優れていた。

PSY-3003 試験：INVEGA®SUSTENNA®の固定用量3用量（78 mg, 156 mg, 234 mgを4週毎）とプラセボを比較した他の13週間試験（n=349）では、PANSSの総スコア改善効果は、INVEGA®SUSTENNA® 156 mg/4週群のみでプラセボ群よりも優れていた。

PSY-3004 試験：INVEGA®SUSTENNA®の固定用量3用量（39 mg, 78 mg, 156 mgを4週毎）とプラセボを比較した3つ目の13週間試験（n=513）では、PANSSの総スコア改善効果は、INVEGA®SUSTENNA®の3用量群すべてでプラセボ群よりも優れていた。

SCH-201 試験：INVEGA®SUSTENNA®の固定用量2用量（78 mg と 156 mg を4週毎）とプラセボを比較した9週間試験（n=197）では、PANSSの総スコア改善効果は、INVEGA®SUSTENNA®の2用量群ともプラセボ群よりも優れていた。統合失調症の急性期治療に対する4試験の短期試験におけるPANSSスコアの投与前平均値と、投与前値からの変化平均量の概要を表8に示す。

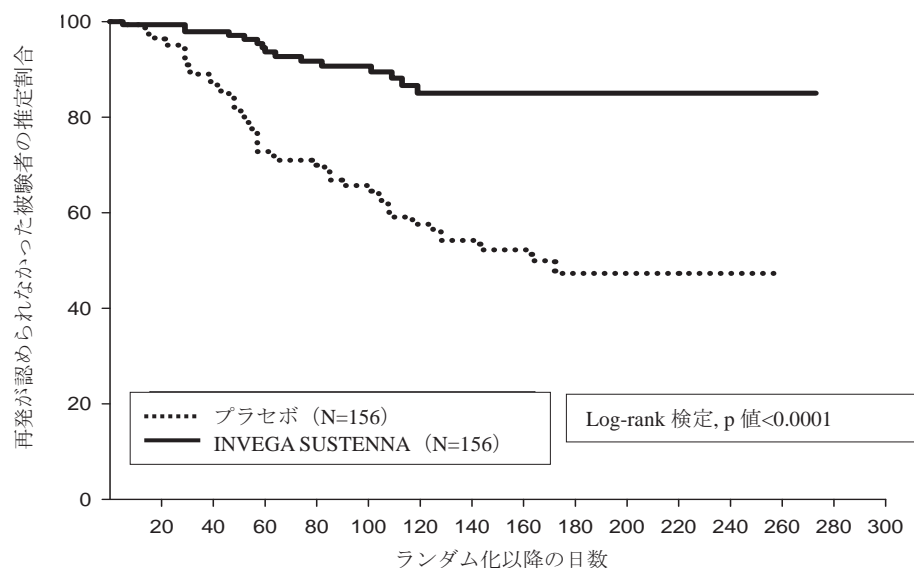
表 8 INVEGA®SUSTENNA®の4試験におけるPANSS総スコアの投与前値からの変化量(LOCF)					
試験	プラセボ	Invega Sustenna の用量			
		39 mg	78 mg	156 mg	234 mg
R092670-PSY-3007					
N	160	155		161	160
投与前値 (平均値)	86.8	86.9	-	86.2	88.4
投与前からの変化量 (平均値)	-2.9	-8.0*		-11.6**	-13.2**
R092670-PSY-3003					
N	132		93	94	30
投与前値 (平均値)	92.4	-	89.9	90.1	92.2
投与前からの変化量 (平均値)	-4.1		-7.9	-11.0*	-5.5
R092670-PSY-3004					
N	125	129	128	131	
投与前値 (平均値)	90.7	90.7	91.2	90.8	-
投与前からの変化量 (平均値)	-7.0	-13.6*	-13.2*	-16.1**	
R092670-SCH-201					
N	66		63	68	
投与前値 (平均値)	87.8	-	88.0	85.2	-
投与前からの変化量 (平均値)	6.2		-5.2**	-7.8**	

** p 値<0.001

* P 値<0.05

統合失調症の DSM-IV 基準を満たした成人被験者を対象とした長期、二重盲検、プラセボ対照、可変用量試験により、統合失調症の症状コントロール維持に対する INVEGA®SUSTENNA®の有効性が確認された。本試験には、固定用量を投与する最短で 12 週間の維持期、及び再発の有無を観察するための無作為化プラセボ対照期間が設けられた。二重盲検期には、維持期に投与した INVEGA®SUSTENNA®の用量と同用量 (39 mg, 78 mg, 156 mg のいずれかを 4 週間毎) を投与する群、又はプラセボ群に患者を無作為に割り付けた。症状が安定した患者計 410 例を、INVEGA®SUSTENNA®群又はプラセボ群に無作為化に割り付け、統合失調症の症状が再発するまで投与継続した。再発とは、以下のうち 1 つ以上が最初に発生した時点と事前に定義した：精神科への入院、連続 2 回の評価で PANSS の総スコアが 25%以上増加 (二重盲検期前のスコアが 40 を超える場合) 又は 10 ポイント増加 (二重盲検期前のスコアが 40 以下の場合)、故意の自傷、暴力行為、自殺／殺人念慮、連続 2 回の評価で PANSS の P1 (妄想), P2 (概念の総合障害), P3 (幻覚による行動), P6 (猜疑心／被害妄想), P7 (敵意), G8 (非協調性) の項目のいずれかでスコアが 5 以上 (二重盲検期開始前の最大スコアが 3 以下の場合) 又は 6 以上 (二重盲検期開始前の最大スコアが 4 の場合)。有効性の主要変数は再発までの期間とした。事前に計画した中間解析の結果、INVEGA®SUSTENNA®投与患者で、再発までの期間がプラセボと比較して統計学的に有意に延長し、有効性の維持が立証されたため、試験を早期中止した。再発は、プラセボ群の被験者の 34%及び INVEGA®SUSTENNA®群の被験者の 10%に認められた。投与群間には有意差 ($p<0.0001$) が認められ、INVEGA®SUSTENNA®の優越性が認められた。再発までの期間の投与群別の Kaplan-Meier プロットを図 1 に示す。再発までの期間は、プラセボ群の方が INVEGA®SUSTENNA®群よりも有意に短かった。サブグループ解析では、性別、年齢、人種によって反応性に臨床的に意義のある差は認められなかった。

Figure 1: 中間解析における再発までの期間の Kaplan-Meier プロット



16 供給形態・保管及び取り扱い方法

INVEGA®SUSTENNA®は、白色から微黄白色の筋肉内注射用の持効性水性懸濁液の無菌製剤として供給され、パリペリドンパルミチン酸エステルとして 39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, 234 mg を含有する。本剤のキットには、プレフィルドシリンジ 1 本及び安全針 2 本（1½インチの 22 ゲージ安全針 1 本及び 1 インチの 23 ゲージ安全針 1 本）が含まれる。

パリペリドンパルミチン酸エステル 39 mg キット (NDC 50458-560-01)

パリペリドンパルミチン酸エステル 78 mg キット (NDC 50458-561-01)

パリペリドンパルミチン酸エステル 117 mg キット (NDC 50458-562-01)

パリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg キット (NDC 50458-563-01)

パリペリドンパルミチン酸エステル 234 mg キット (NDC 50458-564-01)

貯法

室温（25°C，77°F）で保存すること。15～30°C（59～86°F）の範囲の逸脱は許容される。

小児の手の届かない場所に保存すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA の承認を受けた患者向け医薬品ガイド（患者・介護者向け情報）を参照すること。

INVEGA®SUSTENNA®を処方する際、医師は以下の事項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リスク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 (5.7) 参照]。

17.2 認知能及び運動能の低下

INVEGA®SUSTENNA®は、判断力、思考能力、運動能力に障害を及ぼす可能性があるため、INVEGA®SUSTENNA®の投与により悪影響を受けないことが合理的に確認されるまでは、自動車の運転を含む危険を伴う機械の操作について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 (5.10) 参照]。

17.3 妊娠

INVEGA®SUSTENNA®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 [特殊集団 (8.1) 参照]。

17.4 授乳

INVEGA®SUSTENNA®はヒト乳汁中に移行するため、授乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあることを、患者及び介護者に知らせること。患者に対する本剤の重要性を考慮した上で、授乳又は本剤投与のいずれかの中止を決めるよう患者に助言すること [特殊集団 (8.3) 参照]。

17.5 併用薬

相互作用の可能性があるため、処方せん医薬品又は一般用医薬品を使用中又は使用予定の患者には、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

INVEGA®SUSTENNA®の投与中は、アルコール摂取を避けるよう患者に助言すること [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

17.7 高温への曝露及び脱水

高温状態及び脱水を避けるための適切なケアについて患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.14) 参照]。

INVEGA®SUSTENNA® (パリペリドンパルミチン酸エステル) 持効性懸濁注射液

アイルランド製

製造者：

Janssen Pharmaceutica N.V.

Beerse, Belgium

製造委託者：

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

©Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2009

患者・介護者向け情報

INVEGA®SUSTENNA®（パリペリドンパルミチン酸エステル）

持効性懸濁注射液

重要情報

この概要には、INVEGA®SUSTENNA®に関する患者及び介護者の方向けの重要な情報が記載されています。この情報は米国食品医薬品局の審査を受けています。

この情報を注意深く読み、INVEGA®SUSTENNA®に関して質問がある場合は、医師や治療チームに相談してください。今後疑問が生じた場合に参照できるよう、この情報は手元に保管しておいてください。INVEGA®SUSTENNA®について他に必要な情報がある場合は、医師や治療チームに質問してください。

この概要には INVEGA®SUSTENNA®に関するすべての情報が記載されているわけではありません。また、医師に相談することによって代わるものではありません。

INVEGA®SUSTENNA®について

INVEGA®SUSTENNA®は、非定型抗精神病薬と呼ばれる処方せん医薬品で、医療提供者が注射により投与します。

INVEGA®SUSTENNA®は統合失調症の症状の治療に使用されます。また、統合失調症の症状が再発する可能性を低減する目的でも使用されます。

INVEGA®SUSTENNA®の作用

統合失調症は、脳内で特定の化学物質のバランスが崩れた場合に生じると考えられています。統合失調症のすべての人で同じ症状があらわれるわけではありません。統合失調症で最も一般的な症状は以下のとおりです。

- 実際には存在しないものを見たり、聞いたり、感じたりする（幻覚）
- 他の人が言っていることが真実ではないと考える（妄想）
- 他の人を信用せず、非常に疑い深くなる（被害妄想）
- 家族や友人を避け、一人になることを好む

INVEGA®SUSTENNA®の作用機序は正確には分かっていません。INVEGA®SUSTENNA®は、脳内でこれらの化学物質のバランスを回復させるのに有用と考えられており、多くの人で、統合失調症の症状管理に対する効果が示されています。

統合失調症の症状が改善し始めるまでには時間がかかることがあります。

INVEGA®SUSTENNA®は治療計画全体の一部であることを念頭においてください。予定通りに治療を行い、治療チームが体の状態を確認できるよう、診察の予約を必ず守ることが重要です。

INVEGA®SUSTENNA®の安全性について知っておくべき最も重要な情報

INVEGA®SUSTENNA®は、高齢者の認知症に関連した精神病症状の治療には承認されていません。認知症に起因する精神病症状（記憶障害）に関する臨床試験では、INVEGA®SUSTENNA®に類似した経口抗精神病薬の投与を受けた高齢者で、死亡のリスクが高くなっています。

INVEGA®SUSTENNA®の使用を避けるべき人

INVEGA®SUSTENNA®は、認知症に関連した精神病症状と診断された高齢者の治療には承認されていません。

INVEGA®SUSTENNA®を使用してはならない場合

- パリペリドン（INVEGA®徐放錠）、又は INVEGA®SUSTENNA®に含まれるその他の成分に対してアレルギーのある人。成分の一覧については、医師や薬剤師にお尋ねください。
- リスペリドン（RISPERDAL®）にアレルギーのある人。

INVEGA®SUSTENNA®の使用前に医師に伝えておくべき事項

INVEGA®SUSTENNA®の投与があなたにとって適切かどうかを判断できるのは医師だけです。以下のような場合は、INVEGA®SUSTENNA®の使用を開始する前に、医師や治療チームに必ず伝えてください。

- 心臓の問題の既往歴がある。心臓の鼓動に問題がある、又は高血圧の治療を受けている。
- 糖尿病がある、又は糖尿病の家族歴がある。
- 白血球数減少の既往歴がある。
- 血液中のカリウム又はマグネシウムの値が低い。
- 発作（ひきつけ、痙攣）の治療を受けている。過去に発作を起こしたことがある、又は発作を起こすリスクが高い状態である。
- 腎臓又は肝臓に問題がある。
- 過去に浮動性めまいや失神の原因となる状態があった。
- 妊娠している、又は治療中に妊娠する予定がある。
- 授乳している。治療中は乳児に授乳しないでください。
- ビタミン類、漢方薬、栄養補助食品等、処方せん医薬品又は一般用医薬品を使用している、

又は使用する予定がある。

INVEGA®SUSTENNA®の投与頻度

INVEGA®SUSTENNA®は長時間作用する薬剤で、医療提供者が注射により投与します。このため毎日投与する必要はありません。

INVEGA®SUSTENNA®は、1回目の投与から1週間後に2回目の投与を受ける必要があります。その後は1カ月に1回のみ投与を受けます。

医師又は医療従事者が、上腕又は臀部に注射をします。通常、ある程度の痛みや不快感を伴います。臨床試験では、時間が経つにつれ、ほとんどの人が注射の痛みが少なくなったと報告しています。

INVEGA®SUSTENNA®の注射を忘れた場合

診察の予約は必ず守り、予定通りに注射を受けることが非常に重要です。診察に行けないことが予想される場合は、できるだけ早く医師や治療チームに電話をしてください。医師や治療チームがどうすべきかを判断します。

INVEGA®SUSTENNA®の注射を中止した場合

注射を受けるのを中止してしまうと、症状が再発することがあります。医師と相談した場合を除き、この薬剤の注射を中止しないでください。

INVEGA®SUSTENNA®によって生じる可能性のある副作用

すべての薬剤と同様、INVEGA®SUSTENNA®により副作用があらわれることがあります。副作用があらわれたと思われる場合はいつでも、医師又は治療チームに相談してください。

INVEGA®SUSTENNA®で一般的にあらわれる副作用には以下のようなものがあります。

- 注射部位の反応
- 眠気
- 浮動性めまい
- 気分が落ち着かない
- 振戦（ふるえ）、すり足、制御できない意思に反する運動、眼の異常な動き等、異常な筋肉の動き

他の重要な安全性情報

悪性症候群という、稀ですが死に至ることもある重篤な副作用が、INVEGA®SUSTENNA®や類

似の薬剤で報告されています。高熱、筋肉のこわばり、ふるえ、混乱、通常よりも多い発汗、心拍数や血圧の上昇、筋肉痛、脱力等の症状があらわれた場合は、直ちに医師に連絡してください。悪性症候群の治療を受けている人は、本剤の投与を中止する必要があります。

遅発性ジスキネジアは、稀ですが長期間持続することもある重篤な副作用で、INVEGA®SUSTENNA®や類似の薬剤で報告されています。顔、舌、その他の身体部位に制御できない痙攣又は発作的な動きがあらわれ始めたら、直ちに医師に連絡してください。遅発性ジスキネジアがあらわれるリスクや持続する可能性は、治療期間が長くなり、総投与量が増えるほど高くなると考えられています。遅発性ジスキネジアは低用量で短期間投与した後にあらわれることもあります。このようなケースはそれほど多くありません。遅発性ジスキネジアの治療法はわかっていませんが、薬剤を中止することで、部分的又は完全に消失する可能性があります。

INVEGA®SUSTENNA®がもたらすリスクの1つに、心臓の鼓動の変化があります。この作用は重篤となる可能性があります。現在心臓に問題がある人、又は過去に問題があった人は、医師に伝えてください。くらくらした場合や心臓の鼓動の変化を感じた場合（動悸）は、心拍の異常を意味している可能性があるため、**直ちに**医師に連絡してください。

INVEGA®SUSTENNA®や類似の薬剤で、高血糖や糖尿病が報告されています。既に糖尿病に罹患している人や、過体重、糖尿病の家族歴等の危険因子のある人は、治療を開始する時と治療中に血糖値の検査を受ける必要があります。糖尿病の合併症は重篤化し、生命を脅かすこともあります。常に喉が渇く、普段よりも排尿回数が多い、脱力感や空腹感を覚えるといった高血糖又は糖尿病の徴候があらわれた場合は、医師に連絡してください。

INVEGA®SUSTENNA®や他の非定型抗精神病薬で体重増加が観察されています。体重の増加に気付いたら、医師に伝えてください。

突然立ち上がったときや起き上がったときに、くらくらしたり、めまいを感じたり、気を失ったりする場合があります。急に起き上がらないように注意してください。ゆっくりと体を起こし、立ち上がる前に数分間ベッドや椅子の端に座ることが有用です。体が薬剤に慣れると、これらの症状は軽くなるか、なくなります。

INVEGA®SUSTENNA®や類似の薬剤により、血液中の白血球数が減少することがあります。血液中の白血球数の減少の既往歴のある場合、又は原因不明の発熱や感染があらわれた場合は、直ちに医師に連絡してください。

INVEGA®SUSTENNA®や類似の薬剤は、プロラクチンと呼ばれるホルモンの血液中の濃度を上昇させることがあります。使用を継続すると、プロラクチンの血液中濃度の高い状態が続きます。このため、無月経、乳房からの乳汁漏出、男性での乳房発達、勃起障害等の副作用に至ることがあります。

4時間以上続く勃起や痛みを伴う勃起があらわれた場合は、長期にわたる損傷を避けるため、直ちに診察を受けてください。

INVEGA®SUSTENNA®の使用により、めまいや眠気を感じたり、注意力が低下したりする場合があります。INVEGA®SUSTENNA®に対して体がどの程度反応するかがわかるまでは、車の運転、機械の操作、注意力を必要とする活動中は注意してください。

INVEGA®SUSTENNA®により、熱に対してより敏感になることがあります。体温が下がらなくなったり、脱水状態になりやすくなったりします。運動時や、体が温まる活動中は注意してください。

INVEGA®SUSTENNA®の使用中は飲酒を控えてください。

ここに挙げた副作用の一覧は、生じる可能性のある副作用すべてを網羅したものではありません。質問やより詳細な情報については、医師や治療チームにお尋ねください。

医師に伝えておくべき他の情報

自殺や自傷について考え始めた場合は、直ちに医師に連絡してください。

INVEGA®SUSTENNA®による治療を最も効果的にする方法

- 予約した診察は必ず受けてください。INVEGA®SUSTENNA®の投与は予定通りに行う必要があります。また治療チームが体の状態を確認する必要があります。予約日に来院することができない場合は、直ちに医師に連絡し、できるだけ早く次の投与を受けられるようにしてください。
- 質問のリストを作っておいてください。次回の診察で、治療チームとリストについて話し合ってください。治療チームは、できるだけ良い治療を行うため、薬剤がどのように作用しているかの情報を必要としています。
- 焦らないでください。統合失調症の症状が改善し始めるまでには、ある程度の時間がかかることがあります。
- 治療チームと一緒に作成した治療計画に従ってください。INVEGA®SUSTENNA®は治療計画全体の中の一部だということを念頭においてください。

INVEGA®SUSTENNA®についてのより詳細な情報

これは INVEGA®SUSTENNA®に関する重要な情報の概要です。この情報について質問がある場合は、医師又は治療チームにお尋ねください。

INVEGA®SUSTENNA®のより詳細な情報については、ウェブサイト www.invegasustenna.com で閲覧できます。又はフリーダイヤル 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) に電話してください。

Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

©Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2009
2012 年 8 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEPLION 25 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 50 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 75 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 100 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 150 mg prolonged release suspension for injection

XEPLION 150 mg and XEPLION 100 mg prolonged release suspension for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 39 mg paliperidone palmitate equivalent to 25 mg paliperidone.
Each pre-filled syringe contains 78 mg paliperidone palmitate equivalent to 50 mg paliperidone.
Each pre-filled syringe contains 117 mg paliperidone palmitate equivalent to 75 mg paliperidone.
Each pre-filled syringe contains 156 mg paliperidone palmitate equivalent to 100 mg paliperidone.
Each pre-filled syringe contains 234 mg paliperidone palmitate equivalent to 150 mg paliperidone.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged release suspension for injection.

The suspension is white to off-white. The suspension is pH neutral (approximately 7.0).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

XEPLION is indicated for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with paliperidone or risperidone.

In selected adult patients with schizophrenia and previous responsiveness to oral paliperidone or risperidone, XEPLION may be used without prior stabilisation with oral treatment if psychotic symptoms are mild to moderate and a long-acting injectable treatment is needed.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Recommended initiation of XEPLION is with a dose of 150 mg on treatment day 1 and 100 mg one week later (day 8), both administered in the deltoid muscle in order to attain therapeutic concentrations rapidly (see section 5.2). The recommended monthly maintenance dose is 75 mg; some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 25 to 150 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy. Patients who are overweight or obese may require doses in the upper range (see section 5.2). Following the second dose, monthly maintenance doses can be administered in either the deltoid or gluteal muscle.

Adjustment of the maintenance dose may be made monthly. When making dose adjustments, the prolonged release characteristics of XEPLION should be considered (see section 5.2), as the full effect of maintenance doses may not be evident for several months.

Switching from oral paliperidone or oral risperidone

Previous oral paliperidone or oral risperidone can be discontinued at the time of initiation of treatment with XEPLION. XEPLION should be initiated as described at the beginning of section 4.2 above.

Switching from Risperidone long acting injection.

When switching patients from risperidone long acting injection, initiate XEPLION therapy in place of the next scheduled injection. XEPLION should then be continued at monthly intervals. The one-week initiation dosing regimen including the intramuscular injections (day 1 and 8, respectively) as described in section 4.2 above is not required. Patients previously stabilised on different doses of risperidone long acting injection can attain similar paliperidone steady-state exposure during maintenance treatment with XEPLION monthly doses according to the following:

Doses of Risperidone long acting injection and XEPLION needed to attain similar paliperidone exposure at steady-state

Previous Risperidone long acting injection dose	XEPLION injection
25 mg every 2 weeks	50 mg monthly
37.5 mg every 2 weeks	75 mg monthly
50 mg every 2 weeks	100 mg monthly

Discontinuation of antipsychotic medicinal products should be made in accordance with appropriate prescribing information. If XEPLION is discontinued, its prolonged release characteristics must be considered. As recommended with other antipsychotic medicinal products, the need for continuing existing extrapyramidal symptoms (EPS) medicine should be re-evaluated periodically.

Missed doses

Avoiding missed doses

It is recommended that the second initiation dose of XEPLION be given one week after the first dose. To avoid a missed dose, patients may be given the second dose 2 days before or after the one-week (day 8) time point. Similarly, the third and subsequent injections after the initiation regimen are recommended to be given monthly. To avoid a missed monthly dose, patients may be given the injection up to 7 days before or after the monthly time point.

If the target date for the second XEPLION injection (day 8 \pm 2 days) is missed, the recommended reinitiation depends on the length of time which has elapsed since the patient's first injection.

Missed second initiation dose (< 4 weeks from first injection)

If less than 4 weeks have elapsed since the first injection, then the patient should be administered the second injection of 100 mg in the deltoid muscle as soon as possible. A third XEPLION injection of 75 mg in either the deltoid or gluteal muscles should be administered 5 weeks after the first injection

(regardless of the timing of the second injection). The normal monthly cycle of injections in either the deltoid or gluteal muscle of 25 mg to 150 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy should be followed thereafter.

Missed second initiation dose (4-7 weeks from first injection)

If 4 to 7 weeks have elapsed since the first injection of XEPLION, resume dosing with two injections of 100 mg in the following manner:

1. a deltoid injection as soon as possible,
2. another deltoid injection one week later,
3. resumption of the normal monthly cycle of injections in either the deltoid or gluteal muscle of 25 mg to 150 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy.

Missed second initiation dose (> 7 weeks from first injection)

If more than 7 weeks have elapsed since the first injection of XEPLION, initiate dosing as described for the initial recommended initiation of XEPLION above.

Missed monthly maintenance dose (1 month to 6 weeks)

After initiation, the recommended injection cycle of XEPLION is monthly. If less than 6 weeks have elapsed since the last injection, then the previously stabilised dose should be administered as soon as possible, followed by injections at monthly intervals.

Missed monthly maintenance dose (> 6 weeks to 6 months)

If more than 6 weeks have elapsed since the last injection of XEPLION, the recommendation is as follows:

For patients stabilised with doses of 25 to 100 mg:

1. a deltoid injection as soon as possible at the same dose the patient was previously stabilised on
2. another deltoid injection (same dose) one week later (day 8)
3. resumption of the normal monthly cycle of injections in either the deltoid or gluteal muscle of 25 mg to 150 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy

For patients stabilised with 150 mg:

1. a deltoid injection as soon as possible at the 100 mg dose
2. another deltoid injection one week later (day 8) at the 100 mg dose
3. resumption of the normal monthly cycle of injections in either the deltoid or gluteal muscle of 25 mg to 150 mg based on individual patient tolerability and/or efficacy

Missed monthly maintenance dose (> 6 months). If more than 6 months have elapsed since the last injection of XEPLION, initiate dosing as described for the initial recommended initiation of XEPLION above.

Special populations

Elderly population

Efficacy and safety in elderly > 65 years have not been established.

In general, recommended dosing of XEPLION for elderly patients with normal renal function is the same as for younger adult patients with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustment may be necessary (see *Renal impairment* below for dosing recommendations in patients with renal impairment).

Renal impairment

XEPLION has not been systematically studied in patients with renal impairment (see section 5.2). For patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 to < 80 ml/min), recommended initiation of XEPLION is with a dose of 100 mg on treatment day 1 and 75 mg one week later, both administered in the deltoid muscle. The recommended monthly maintenance dose is 50 mg with a range of 25 to 100 mg based on patient tolerability and/or efficacy.

XEPLION is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 ml/min) (see section 4.4).

Hepatic impairment

Based on experience with oral paliperidone, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. As paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment, caution is recommended in such patients.

Other special populations

No dose adjustment for XEPLION is recommended based on gender, race, or smoking status.

Paediatric population

The safety and efficacy of XEPLION in children < 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

XEPLION is intended for intramuscular use only. It should be injected slowly, deep into the muscle. Each injection should be administered by a health care professional. Administration should be in a single injection. The dose should not be given in divided injections. The dose should not be administered intravascularly or subcutaneously.

The day 1 and day 8 initiation doses must each be administered in the deltoid muscle in order to attain therapeutic concentrations rapidly (see section 5.2). Following the second dose, monthly maintenance doses can be administered in either the deltoid or gluteal muscle. A switch from gluteal to deltoid (and vice versa) should be considered in the event of injection site pain if the injection site discomfort is not well tolerated (see section 4.8). It is also recommended to alternate between left and right sides (see below).

For instructions for use and handling of XEPLION, see package leaflet (information intended for medical or healthcare professionals).

Deltoid muscle administration

The recommended needle size for initial and maintenance administration of XEPLION into the deltoid muscle is determined by the patient's weight. For those ≥ 90 kg, the 1½ inch, 22 gauge needle (38.1 mm x 0.72 mm) is recommended. For those < 90 kg, the 1-inch, 23 gauge needle (25.4 mm x 0.64 mm) is recommended. Deltoid injections should be alternated between the two deltoid muscles.

Gluteal muscle administration

The recommended needle size for maintenance administration of XEPLION into the gluteal muscle is the 1½-inch, 22 gauge needle (38.1 mm x 0.72 mm). Administration should be made into the upper-outer quadrant of the gluteal area. Gluteal injections should be alternated between the two gluteal muscles.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in patients who are in an acutely agitated or severely psychotic state

XEPLION should not be used to manage acutely agitated or severely psychotic states when immediate symptom control is warranted.

QT interval

Caution should be exercised when paliperidone is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, and in concomitant use with other medicinal products 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 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 paliperidone, should be discontinued.

Tardive dyskinesia

Medicinal products 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 paliperidone, should be considered.

Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis

Events of leucopenia, neutropenia, and agranulocytosis have been reported with antipsychotic agents, including XEPLION. Agranulocytosis has been reported very rarely (< 1/10,000 patients) during post-marketing surveillance. Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia should be monitored during the first few months of therapy and discontinuation of XEPLION 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 < $1 \times 10^9/L$) should discontinue XEPLION and have their WBC followed until recovery.

Hyperglycaemia and diabetes mellitus

Hyperglycaemia, diabetes mellitus, and exacerbation of pre-existing diabetes have been reported during treatment with paliperidone. In some cases, a prior increase in body weight has been reported which may be a predisposing factor. Association with ketoacidosis has been reported very rarely and rarely with diabetic coma. Appropriate clinical monitoring is advisable in accordance with utilised antipsychotic guidelines. Patients treated with any atypical antipsychotic, including XEPLION, should be monitored for symptoms of hyperglycaemia (such as polydipsia, polyuria, polyphagia and weakness) and patients with diabetes mellitus should be monitored regularly for worsening of glucose control.

Weight gain

Significant weight gain has been reported with XEPLION use. Weight should be monitored regularly.

Hyperprolactinaemia

Tissue culture studies suggest that cell growth in human breast tumours may be stimulated by prolactin. Although no clear association with the administration of antipsychotics has so far been demonstrated in clinical and epidemiological studies, caution is recommended in patients with relevant medical history. Paliperidone should be used with caution in patients with possible prolactin-dependent tumours.

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 oral paliperidone prolonged release tablets (3, 6, 9, and 12 mg), orthostatic hypotension was reported by 2.5% of subjects treated with oral paliperidone compared with 0.8% of subjects treated with placebo. XEPLION 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

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

Renal impairment

The plasma concentrations of paliperidone are increased in patients with renal impairment and therefore, dose adjustment is recommended in patients with mild renal impairment. XEPLION is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 ml/min) (see sections 4.2 and 5.2).

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

XEPLION has not been studied in elderly patients with dementia. XEPLION should be used with caution in elderly patients with dementia with risk factors for stroke.

The experience from risperidone cited below 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 has 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.

Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing XEPLION 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 medicinal products (including risperidone) with alpha-adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. During postmarketing surveillance, priapism has also been reported with oral 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 medicinal products. Appropriate care is advised when prescribing XEPLION 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 medicinal products with anticholinergic activity or being subject to dehydration.

Venous thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic medicinal products. 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 XEPLION and preventative 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 medicinal products or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome and brain tumour.

Administration

Care must be taken to avoid inadvertent injection of XEPLION into a blood vessel.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Caution is advised when prescribing XEPLION with medicinal products 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). This list is indicative and not exhaustive.

Potential for XEPLION to affect other medicinal products

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

Given the primary central nervous system (CNS) effects of paliperidone (see section 4.8), XEPLION should be used with caution in combination with other centrally acting medicinal products, 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 XEPLION is administered with other therapeutic agents that have this potential, e.g., other antipsychotics, tricyclics.

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

Co-administration of oral paliperidone prolonged release tablets at steady-state (12 mg once daily) with divalproex sodium prolonged release tablets (500 mg to 2000 mg once daily) did not affect the steady-state pharmacokinetics of valproate.

No interaction study between XEPLION and lithium has been performed, however, a pharmacokinetic interaction is not likely to occur.

Potential for other medicinal products to affect XEPLION

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 oral paliperidone with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, showed no clinically significant effect on the pharmacokinetics of paliperidone.

Co-administration of oral paliperidone prolonged release 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 XEPLION should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of XEPLION should be re-evaluated and decreased if necessary.

Co-administration of a single dose of an oral paliperidone prolonged release tablet 12 mg with divalproex sodium prolonged release tablets (two 500 mg tablets once daily) resulted in an increase of approximately 50% in the C_{max} and AUC of paliperidone, likely as a result of increased oral absorption. Since no effect on the systemic clearance was observed, a clinically significant interaction would not be expected between divalproex sodium prolonged release tablets and XEPLION intramuscular injection. This interaction has not been studied with XEPLION.

Concomitant use of XEPLION with risperidone

Risperidone administered orally or intramuscularly will be metabolised to a variable degree to paliperidone. Consideration should be given if risperidone or oral paliperidone is co-administered with XEPLION.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of paliperidone during pregnancy. Intramuscularly injected paliperidone palmitate and orally administered paliperidone were not teratogenic in animal studies, but other types of reproductive toxicity were seen (see section 5.3). Neonates exposed to antipsychotics (including paliperidone) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully. XEPLION should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breastfeeding

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

Fertility

There were no relevant effects observed in the non-clinical studies.

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, such as sedation, somnolence, syncope, vision blurred (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to XEPLION is known.

4.8 Undesirable effects

The adverse drug reactions (ADRs) most frequently reported in clinical trials were insomnia, headache, anxiety, upper respiratory tract infection, injection site reaction, parkinsonism, weight increased, akathisia, agitation, sedation/somnolence, nausea, constipation, dizziness, musculoskeletal pain, tachycardia, tremor, abdominal pain, vomiting, diarrhoea, fatigue, and dystonia. Of these, akathisia and sedation/somnolence appeared to be dose-related.

The following are all ADRs that were reported with paliperidone by frequency category estimated from XEPLION clinical trials. 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 data).

System Organ Class	Adverse Drug Reaction				
	Frequency				
	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Infections and infestations		upper respiratory tract infection, urinary tract infection, influenza	pneumonia, bronchitis, respiratory tract infection, sinusitis, cystitis, ear infection, eye infection, tonsillitis, cellulitis, acarodermatitis, subcutaneous abscess	onychomycosis	
Blood and lymphatic system disorders			white blood cell count decreased, anaemia, haematocrit decreased, eosinophil count increased	agranulocytosis ^d , neutropenia, thrombocytopenia	
Immune system disorders			hypersensitivity	anaphylactic reaction ^d	
Endocrine disorders		hyperprolactinaemia ^a		inappropriate antidiuretic hormone secretion	glucose urine present
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight increased, weight decreased, blood triglycerides increased	diabetes mellitus ^b , hyperinsulinaemia, increased appetite, anorexia, decreased appetite, blood cholesterol increased	water intoxication ^d , diabetic ketoacidosis ^d , hypoglycaemia, polydipsia	
Psychiatric disorders	insomnia ^c	agitation, depression, anxiety	sleep disorder, mania, confusional state, libido decreased, nervousness, nightmare	blunted affect ^d , anorgasmia	
Nervous system disorders	headache	parkinsonism ^c , akathisia ^c , sedation/somnolence, dystonia ^c , dizziness, dyskinesia ^c , tremor	tardive dyskinesia, convulsion ^c , syncope, psychomotor hyperactivity, dizziness postural, disturbance in attention, dysarthria, dysgeusia, hypoaesthesia, paraesthesia	neuroleptic malignant syndrome, cerebral ischaemia, unresponsive to stimuli, loss of consciousness, depressed level of consciousness, diabetic coma ^d , balance disorder, coordination abnormal ^d , head titubation ^d	
Eye disorders			vision blurred, conjunctivitis, dry eye	glaucoma ^d , eye movement disorder, eye rolling, photophobia, lacrimation increased, ocular hyperaemia	
Ear and labyrinth disorders			vertigo, tinnitus, ear pain		
Cardiac disorders		bradycardia, tachycardia	atrial fibrillation, atrioventricular block, electrocardiogram QT prolonged, postural orthostatic tachycardia syndrome, electrocardiogram abnormal, palpitations	sinus arrhythmia	

System Organ Class	Adverse Drug Reaction				
	Frequency				
	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
Vascular disorders		Hypertension	hypotension, orthostatic hypotension	pulmonary embolism ^d , venous thrombosis, ischaemia ^d , flushing	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		cough, nasal congestion	dyspnoea, pulmonary congestion, wheezing, pharyngolaryngeal pain, epistaxis	sleep apnoea syndrome ^d , hyperventilation ^d , pneumonia aspiration ^d , respiratory tract congestion, dysphonia ^d	
Gastrointestinal disorders		abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, dyspepsia, toothache	abdominal discomfort, gastroenteritis, dry mouth, flatulence	pancreatitis, intestinal obstruction ^d , swollen tongue, faecal incontinence, faecaloma, dysphagia, cheilitis ^d	
Hepatobiliary disorders		transaminases increased	gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased	jaundice ^d	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	urticaria, , pruritus, alopecia, eczema, dry skin, erythema, acne	angioedema ^d , drug eruption, hyperkeratosis, skin discolouration ^d , seborrhoeic dermatitis ^d , dandruff	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		musculoskeletal pain, back pain	muscle spasms, joint stiffness, neck pain, arthralgia	rhabdomyolysis ^d , blood creatine phosphokinase increased, posture abnormal ^d , joint swelling, muscular weakness	
Renal and urinary disorders			urinary incontinence, pollakiuria, dysuria	urinary retention	
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions				drug withdrawal syndrome neonatal (see section 4.6) ^d	
Reproductive system and breast disorders			erectile dysfunction, ejaculation disorder, amenorrhoea, menstruation delayed, menstrual disorder ^c , gynaecomastia, galactorrhoea, sexual dysfunction, vaginal discharge	priapism ^d , breast pain, breast discomfort, breast engorgement, breast enlargement, breast discharge	

System Organ Class	Adverse Drug Reaction				
	Frequency				
	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
General disorders and administration site conditions		pyrexia, asthenia, fatigue, injection site reaction	face oedema, oedema ^c , gait abnormal, chest pain, chest discomfort, malaise, induration	hypothermia, body temperature decreased ^d , chills, body temperature increased, thirst, drug withdrawal syndrome ^d , injection site abscess, injection site cellulitis, injection site cyst ^d , injection site haematoma	
Injury, poisoning and procedural complications			fall		

^a Hyperprolactinaemia can in some cases lead to gynaecomastia, menstrual disturbances, amenorrhoea, and galactorrhoea.

^b In placebo-controlled trials, diabetes mellitus was reported in 0.32% in XEPLION-treated subjects compared to a rate of 0.39% in placebo group. Overall incidence from all clinical trials was 0.47% in all XEPLION-treated subjects

^c **Insomnia includes:** initial insomnia, middle insomnia; EPS included a pooled analysis of the following terms: **Parkinsonism** (includes salivary hypersecretion, musculoskeletal stiffness, parkinsonism, drooling, cogwheel rigidity, bradykinesia, hypokinesia, masked facies, muscle tightness, akinesia, nuchal rigidity, muscle rigidity, parkinsonian gait, and glabellar reflex abnormal, parkinsonian rest tremor), **akathisia** (includes akathisia, restlessness, hyperkinesia, and restless leg syndrome), **dyskinesia** (dyskinesia, muscle twitching, choreoathetosis, athetosis, and myoclonus), **dystonia** (includes dystonia, hypertonia, torticollis, muscle contractions involuntary, muscle contracture, blepharospasm, oculogyration, tongue paralysis, facial spasm, laryngospasm, myotonia, opisthotonus, oropharyngeal spasm, pleurothotonus, tongue spasm, and trismus), and tremor. It should be noted that a broader spectrum of symptoms are included that do not necessarily have an extrapyramidal origin. **Convulsion includes:** grand mal convulsion; **Oedema includes:** generalised oedema, oedema peripheral, pitting oedema. **Menstrual disorder includes:** menstruation irregular, oligomenorrhoea

^d Not observed in XEPLION clinical studies but observed in post-marketing environment with paliperidone

Undesirable effects noted with risperidone formulations

Paliperidone is the active metabolite of risperidone, therefore, the adverse reaction profiles of these compounds (including both the oral and injectable formulations) are relevant to one another.

In addition to the above adverse reactions, the following adverse reactions have been noted with the use of risperidone products and can be expected to occur with XEPLION.

Nervous system disorders: cerebrovascular disorder

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: rales

General disorders and administration site conditions (observed with injectable formulation of risperidone): injection site necrosis, injection site ulcer.

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

The most commonly reported injection site related adverse reaction was pain. The majority of these reactions were reported to be of mild to moderate severity. Subject evaluations of injection site pain based on a visual analogue scale tended to lessen in frequency and intensity over time in all Phase 2 and 3 studies. Injections into the deltoid were perceived as slightly more painful than corresponding gluteal injections. Other injection site reactions were mostly mild in intensity and included induration (common), pruritus (uncommon) and nodules (rare).

Weight gain

In the 13-week study involving the 150 mg initiation dosing, the proportion of subjects with an abnormal weight increase $\geq 7\%$ showed a dose-related trend, with a 5% incidence rate in the placebo group compared with rates of 6%, 8% and 13% in the XEPLION 25 mg, 100 mg, and 150 mg groups, respectively.

During the 33-week open-label transition/maintenance period of the long-term recurrence prevention trial, 12% of XEPLION-treated subjects met this criterion (weight gain of $\geq 7\%$ from double-blind phase to endpoint); the mean (SD) weight change from open-label baseline was +0.7 (4.79) kg.

Laboratory tests

Serum prolactin

In clinical trials, median increases in serum prolactin were observed in subjects of both genders who received XEPLION. Adverse reactions that may suggest increase in prolactin levels (e.g. amenorrhoea, galactorrhoea and gynaecomastia) were reported overall in <1% of subjects.

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 medicinal products (frequency unknown).

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. Torsade de pointes and ventricular fibrillation have been reported in a patient in the setting of overdose with oral paliperidone. In the case of acute overdose, the possibility of multiple drug involvement should be considered.

Consideration should be given to the prolonged release nature of the medicinal product and the long elimination half-life of paliperidone 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. 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

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics, other antipsychotics. ATC code: N05AX13

XEPLION 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 alpha 1-adrenergic receptors and slightly less, H₁-histaminergic and alpha 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 less than traditional neuroleptics. Dominating central serotonin antagonism may reduce the tendency of paliperidone to cause extrapyramidal side effects.

Clinical efficacy

Acute treatment of schizophrenia

The efficacy of XEPLION in the acute treatment of schizophrenia was established in four short-term (one 9-week and three 13-week) double-blind, randomised, placebo-controlled, fixed-dose studies of acutely relapsed adult inpatients who met DSM-IV criteria for schizophrenia. The fixed doses of XEPLION in these studies were given on days 1, 8, and 36 in the 9-week study, and additionally on day 64 of the 13-week studies. No additional oral antipsychotic supplementation was needed during the acute treatment of schizophrenia with XEPLION. The primary efficacy endpoint was defined as a decrease in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total scores as shown in the table below. The PANSS is a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganised thoughts, uncontrolled hostility/excitement and anxiety/depression. Functioning was evaluated using the Personal and Social Performance (PSP) scale. The PSP is a validated clinician rated scale that measures personal and social functioning in four domains: socially useful activities (work and study), personal and social relationships, self-care and disturbing and aggressive behaviours.

In a 13-week study (n=636) comparing three fixed doses of XEPLION (initial deltoid injection of 150 mg followed by 3 gluteal or deltoid doses of either 25 mg/4 weeks, 100 mg/4 weeks or 150 mg/4 weeks) to placebo, all three doses of XEPLION were superior to placebo in improving the PANSS total score. In this study, both the 100 mg/4 weeks and 150 mg /4 weeks, but not the 25 mg/4 weeks, treatment groups demonstrated statistical superiority to placebo for the PSP score. These results support efficacy across the entire duration of treatment and improvement in PANSS and was observed as early as day 4 with significant separation from placebo in the 25 mg and 150 mg XEPLION groups by day 8.

The results of the other studies yielded statistically significant results in favour of XEPLION, except for the 50 mg dose in one study (see table below).

Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to End Point- LOCF for Studies R092670-SCH-201, R092670-PSY-3003, R092670-PSY-3004 and R092670-PSY-3007: Primary Efficacy Analysis Set					
	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Mean baseline (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)		86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
Mean change (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	--	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
P-value (vs. Placebo)	--	0.034		<0.001	<0.001
R092670-PSY-3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Mean baseline (SD)	92.4 (12.55)		89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
Mean change (SD)	-4.1 (21.01)	--	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
P-value (vs. Placebo)	--		0.193	0.019	--
R092670-PSY-3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Mean baseline (SD)	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	
Mean change (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	--
P-value (vs. Placebo)	--	0.015	0.017	<0.001	
R092670-SCH-201	n=66		n=63	n=68	
Mean baseline (SD)	87.8 (13.90)		88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	
Mean change (SD)	6.2 (18.25)	--	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	--
P-value (vs. Placebo)	--		0.001	<0.0001	

* For Study R092670-PSY-3007 an initiation dose of 150 mg was given to all subjects in the XEPLION treatment groups on Day 1 followed by the assigned dose afterwards.

Note: Negative change in score indicates improvement.

Maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia

The efficacy of XEPLION in maintaining symptomatic control and delaying relapse of schizophrenia was established in a longer-term double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study involving 849 non-elderly adult subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. This study included a 33-week open-label acute treatment and stabilisation phase, a randomised, double-blind placebo-controlled phase to observe for relapse, and a 52-week open-label extension period. In this study, doses of XEPLION included 25, 50, 75, and 100 mg administered monthly; the 75 mg dose was allowed only in the 52-week open-label extension. Subjects initially received flexible doses (25-100 mg) of XEPLION during a 9-week transition period, followed by a 24-week maintenance period, where subjects were required to have a PANSS score of ≤ 75 . Dosing adjustments were only allowed in the first 12 weeks of the maintenance period. A total of 410 stabilised patients were randomised to either XEPLION (median duration 171 days [range 1 day to 407 days]) or to placebo (median duration 105 days [range 8 days to 441 days]) until they experienced a relapse of schizophrenia symptoms in the variable length double-blind phase. The trial was stopped early for efficacy reasons as a significantly longer time to relapse ($p < 0.0001$, Figure 1) was seen in patients treated with XEPLION compared to placebo (hazard ratio = 4.32; 95% CI: 2.4-7.7).

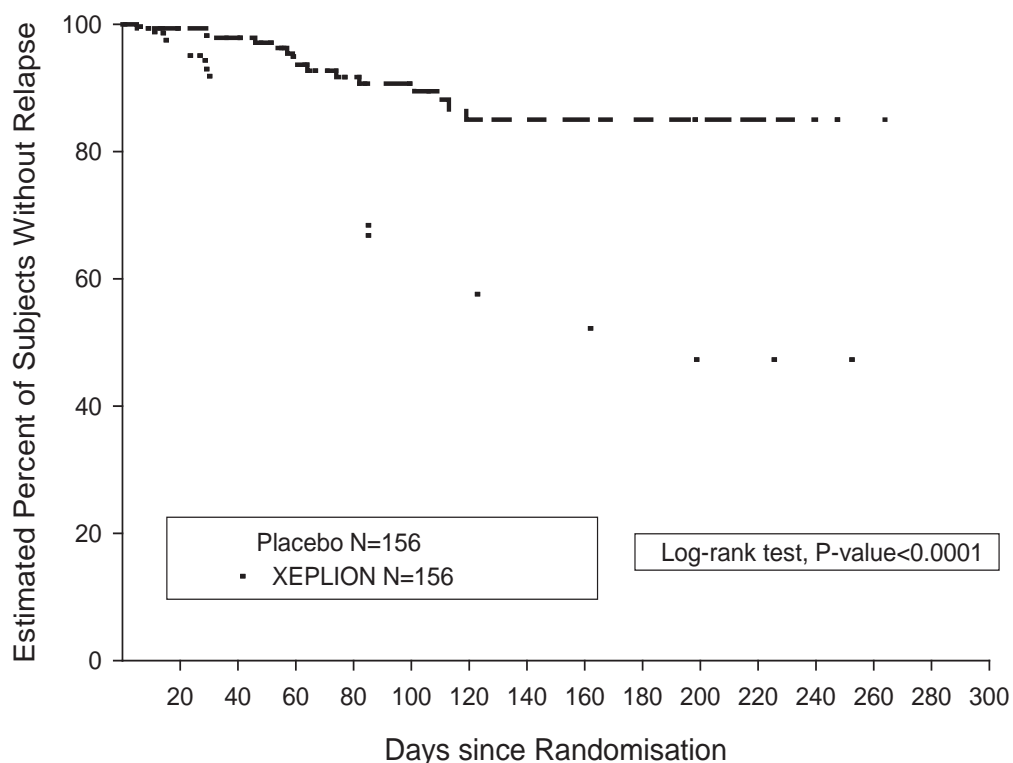


Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Time to Relapse – Interim Analysis (Intent-to-Treat Interim Analysis Set)

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XEPLION in all subsets of the paediatric population in schizophrenia. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

Paliperidone palmitate is the palmitate ester prodrug of paliperidone. Due to its extremely low water solubility, paliperidone palmitate dissolves slowly after intramuscular injection before being hydrolysed to paliperidone and absorbed into the systemic circulation. Following a single intramuscular dose, the plasma concentrations of paliperidone gradually rise to reach maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 13 days. The release of the active substance starts as early as day 1 and lasts for at least 4 months.

Following intramuscular injection of single doses (25-150 mg) in the deltoid muscle, on average, a 28% higher C_{max} was observed compared with injection in the gluteal muscle. The two initial deltoid intramuscular injections of 150 mg on day 1 and 100 mg on day 8 help attain therapeutic concentrations rapidly. The release profile and dosing regimen of XEPLION results in sustained therapeutic concentrations. The total exposure of paliperidone following XEPLION administration was dose-proportional over a 25-150 mg dose range, and less than dose-proportional for C_{max} for doses exceeding 50 mg. The mean steady-state peak:trough ratio for a XEPLION dose of 100 mg was 1.8 following gluteal administration and 2.2 following deltoid administration. The median apparent half-life of paliperidone following XEPLION administration over the dose range of 25-150 mg ranged from 25-49 days.

The absolute bioavailability of paliperidone palmitate following XEPLION administration is 100%.

Following administration of paliperidone palmitate the (+) and (-) enantiomers of paliperidone interconvert, reaching an AUC (+) to (-) ratio of approximately 1.6-1.8.

The plasma protein binding of racemic paliperidone is 74%.

Biotransformation and elimination

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release ¹⁴C-paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolised in 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 oral paliperidone 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 medicinal products metabolised by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5.

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.

Long acting paliperidone palmitate injection versus oral prolonged release paliperidone

XEPLION is designed to deliver paliperidone over a monthly period while prolonged release oral paliperidone is administered on a daily basis. The initiation regimen for XEPLION (150 mg/100 mg in the deltoid muscle on Day 1/Day 8) was designed to rapidly attain steady-state paliperidone concentrations when initiating therapy without the use of oral supplementation.

In general, overall initiation plasma levels with XEPLION were within the exposure range observed with 6-12 mg prolonged release oral paliperidone. The use of the XEPLION initiation regimen allowed patients to stay in this exposure window of 6-12 mg prolonged release oral paliperidone even on trough pre-dose days (Day 8 and Day 36). Because of the difference in median pharmacokinetic profiles between the two medicinal products, caution should be exercised when making a direct comparison of their pharmacokinetic properties.

Hepatic impairment

Paliperidone is not extensively metabolised in the liver. Although XEPLION was not studied on patients with hepatic impairment, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. In a study with oral paliperidone in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

The disposition of a single oral dose paliperidone 3 mg prolonged 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 to < 80 ml/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 ml/min), and

71% in severe ($\text{CrCl} = 10$ to < 30 ml/min) renal impairment, corresponding to an average increase in exposure (AUC_{inf}) of 1.5, 2.6, and 4.8 fold, respectively, compared to healthy subjects. Based on a limited number of observations with XEPLION in subjects with mild renal impairment and pharmacokinetic simulations, a reduced dose is recommended (see section 4.2).

Elderly

No dose 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 section 4.2).

Weight

Pharmacokinetic studies with paliperidone palmitate have shown somewhat lower (10-20%) plasma concentrations of paliperidone in patients who are overweight or obese in comparison with normal weight patients (see section 4.2).

Race

Population pharmacokinetics analysis of data from studies with oral paliperidone revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following XEPLION administration.

Gender

No clinically significant differences were observed 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 based on data with oral paliperidone prolonged release tablets showed a slightly lower exposure to paliperidone in smokers compared with non-smokers. The difference is unlikely to be of clinical relevance, though. Smoking was not assessed for XEPLION.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies of intramuscularly injected paliperidone palmitate and orally administered paliperidone in rat and dog showed mainly pharmacological effects, such as sedation and prolactin-mediated effects on mammary glands and genitals. In animals treated with paliperidone palmitate an inflammatory reaction was seen at the intramuscular injection site. Occasionally abscess formation occurred.

In rat reproduction studies with oral risperidone, which is extensively converted to paliperidone in rats and humans, adverse effects were seen on the birth weight and survival of the offspring. No embryotoxicity or malformations were observed following intramuscular administration of paliperidone palmitate to pregnant rats up to the highest dose (160 mg/kg/day) corresponding to 4.1 times the exposure level in humans at the maximum recommended dose of 150 mg. Other dopamine antagonists, when administered to pregnant animals, have caused negative effects on learning and motor development in the offspring.

Paliperidone palmitate and paliperidone were not genotoxic. 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. The carcinogenic potential of intramuscularly injected paliperidone palmitate was assessed in rats. There was a statistically significant increase in mammary gland adenocarcinomas in female rats at 10, 30 and 60 mg/kg/month. Male rats showed a

statistically significant increase in mammary gland adenomas and carcinomas at 30 and 60 mg/kg/month which is 1.2 and 2.2 times the exposure level at the maximum recommended human 150 mg dose. 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

Polysorbate 20
Polyethylene glycol 4000
Citric acid monohydrate
Disodium hydrogen phosphate anhydrous
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe (cyclic-olefin-copolymer) with a plunger stopper and tip cap (bromobutyl rubber) with a 22G 1½-inch safety needle (0.72 mm x 38.1 mm) and a 23G 1-inch safety needle (0.64 mm x 25.4 mm).

Pack sizes:

Pack contains 1 pre-filled syringe and 2 needles

Treatment initiation pack:

Each pack contains 1 pack of XEPLION 150 mg and 1 pack of XEPLION 100 mg.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/672/001
EU/1/11/672/002
EU/1/11/672/003
EU/1/11/672/004
EU/1/11/672/005
EU/1/11/672/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

04 March 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.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 Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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, described in Module 1.8.1 of the Marketing Authorisation, 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 1.3 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.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

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 EMA

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARDBOARD CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

XEPLION 25 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 25 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection.
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 25 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS PRE-FILLED SYRINGE
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

XEPLION 25 mg injection
Paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

25 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARDBOARD CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

XEPLION 50 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 50 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection.
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 50 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS PRE-FILLED SYRINGE
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

XEPLION 50 mg injection
Paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

50 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARDBOARD CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

XEPLION 75 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 75 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection.
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 75 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS PRE-FILLED SYRINGE
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

XEPLION 75 mg injection
Paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

75 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARDBOARD CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEPLION 100 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 100 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection.
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 100 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS PRE-FILLED SYRINGE
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

XEPLION 100 mg injection
Paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

100 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARDBOARD CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

XEPLION 150 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 150 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection.
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS PRE-FILLED SYRINGE
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

XEPLION 150 mg injection
Paliperidone
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

150 mg

6. OTHER

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
TREATMENT INITIATION PACK
OUTER LABEL (WITH BLUE BOX)**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XEPLION 150 mg
XEPLION 100 mg
prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

XEPLION 150 mg: Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 150 mg paliperidone.
XEPLION 100 mg: Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 100 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
Treatment initiation pack
Each pack contains 2 pre-filled syringes :
1 pre-filled syringe of paliperidone 150 mg and 2 needles
1 pre-filled syringe of paliperidone 100 mg and 2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 150 mg
xeplion 100 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARDBOARD CARTON (150 mg PRE-FILLED SYRINGE, COMPONENT OF TREATMENT INITIATION PACK - WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

XEPLION 150 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 150 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
Day 1
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARDBOARD CARTON (100 mg PRE-FILLED SYRINGE, COMPONENT OF TREATMENT INITIATION PACK - WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

XEPLION 100 mg prolonged release suspension for injection
Paliperidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains paliperidone palmitate equivalent to 100 mg paliperidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Polysorbate 20, Polyethylene glycol 4000, Citric acid monohydrate, Disodium hydrogen phosphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Sodium hydroxide, Water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Prolonged release suspension for injection
Day 8
1 pre-filled syringe
2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular 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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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)

EU/1/11/672/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

xeplion 100 mg

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

XEPLION 25 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 50 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 75 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 100 mg prolonged release suspension for injection
XEPLION 150 mg prolonged release suspension for injection

XEPLION 150 mg and XEPLION 100 mg prolonged release suspension for injection

Paliperidone

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- 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 XEPLION is and what it is used for
2. Before you use XEPLION
3. How to use XEPLION
4. Possible side effects
5. How to store XEPLION
6. Further information

1. WHAT XEPLION IS AND WHAT IT IS USED FOR

XEPLION is used as a maintenance treatment for the symptoms of schizophrenia in adult patients stabilised on paliperidone or risperidone.

If you have shown responsiveness to paliperidone or risperidone in the past and have mild to moderate symptoms your doctor may start treatment with XEPLION without prior stabilisation with paliperidone or risperidone.

Schizophrenia is a disease with “positive” and “negative” symptoms. Positive means an excess of symptoms that are not normally present. For example, a person with schizophrenia may hear voices or see things that are not there (called hallucinations), believe things that are not true (called delusions), or feel unusually suspicious of others. Negative means a lack of behaviours or feelings that are normally present. For example, a person with schizophrenia may appear withdrawn and may not respond at all emotionally or may have trouble speaking in a clear and logical way. People with this disease may also feel depressed, anxious, guilty, or tense.

2. BEFORE YOU USE XEPLION

Do not use XEPLION

- if you are allergic (hypersensitive) to paliperidone or to any of the other ingredients of XEPLION.
- if you are allergic (hypersensitive) to another antipsychotic medicine including the substance risperidone.

Take special care with XEPLION

XEPLION 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).

XEPLION should not be used in children and adolescents under 18 years of age.

All medicines have side effects and some of the side effects of XEPLION can worsen the symptoms of other medical conditions. For that reason, it is important to discuss with your doctor any of the following conditions which can potentially worsen during treatment with XEPLION.

- if you have Parkinson's disease.
- 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).
- if you know that you have had low levels of white blood cells in the past (which may or may not have been caused by other medicines).
- if you are diabetic or prone to diabetes.
- if you have had breast cancer or a tumour in the pituitary gland in your brain
- if you have a heart disease or heart disease treatment that makes you prone to low blood pressure.
- if you have epilepsy.
- 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 problems with controlling core body temperature or overheating.
- if you have an abnormally high level of the hormone prolactin in your blood or if you have a possible prolactin-dependent tumour.
- 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.

As dangerously low numbers of a certain type of white blood cell needed to fight infection in your blood has been seen very rarely with patients taking XEPLION, your doctor may check your white blood cell counts.

XEPLION may cause you to gain weight. Significant weight gain may adversely affect your health. Your doctor should regularly measure your body weight.

As diabetes mellitus or worsening of pre-existing diabetes mellitus have been seen with patients taking XEPLION, your doctor should check for signs of high blood sugar. In patients with pre-existing diabetes mellitus blood glucose should be monitored regularly.

Since XEPLION may reduce your urge to vomit, there is a chance that it may mask the body's normal response to ingestion of toxic substances or other medical conditions.

Taking other medicines

Please tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Since XEPLION works primarily in the brain, interference from other medicines (or alcohol) that work in the brain can cause an exaggeration of side effects such as sleepiness or other effects on the brain.

Since XEPLION can lower blood pressure, care should be taken when XEPLION is used with other medicines that lower blood pressure.

XEPLION can reduce the effect of medicines against Parkinson's disease and restless legs syndrome (e.g. levodopa).

Paliperidone palmitate may cause an electrocardiogram (ECG) abnormality demonstrating a long time for an electrical impulse to travel through a certain part of the heart (known as "QT prolongation"). Other medicines that have this effect include some medicines used to treat the rhythm of the heart or to treat infection, and other antipsychotics. It is important to notify your doctor of any medicines you are taking to treat such conditions.

If you are prone to develop convulsions, paliperidone palmitate may increase your chance of experiencing them. Other medicines that have this effect include some medicines used to treat depression or to treat infection, and other antipsychotics. It is important to notify your doctor of any medicines you are taking to treat such conditions.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor if you are pregnant or think you are pregnant. You should not use XEPLION during pregnancy unless this has been discussed with your doctor. The following symptoms may occur in newborn babies of mothers that have used paliperidone in the last trimester (last three months of their pregnancy): shaking, muscle stiffness and/or weakness, sleepiness, agitation, breathing problems, and difficulty in feeding. If your baby develops any of these symptoms you may need to contact your doctor.

XEPLION can pass from mother to baby through breast milk and may harm the baby. Therefore, you should not breastfeed when using XEPLION.

Driving and using machines

Dizziness, extreme tiredness and vision problems may occur during treatment with XEPLION (see section 4). 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 XEPLION

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 25 mg dose, i.e., essentially 'sodium free'.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 50 mg dose, i.e., essentially 'sodium free'.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 75 mg dose, i.e., essentially 'sodium free'.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, i.e., essentially 'sodium free'.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 150 mg dose, i.e., essentially 'sodium free'.

3. HOW TO USE XEPLION

XEPLION is administered by your doctor or other health care professional in a doctor's office or clinic. Your doctor will tell you when to come into the doctor's office or clinic for the injection. It is important not to miss your scheduled dose. If you cannot keep your appointment with the doctor, make sure you call him right away so another appointment can be made as soon as possible.

You will receive the first injection (150 mg) and second injection (100 mg) of XEPLION in the upper arm approximately one week apart. Thereafter, you will receive an injection (ranging from 25 mg to 150 mg) in either the upper arm or buttocks once a month.

If your doctor is switching you from risperidone long acting injection to XEPLION, you will receive the first injection of XEPLION (ranging from 25 mg to 150 mg) in either the upper arm or buttocks on the date that your next injection was scheduled. Thereafter, you will receive an injection (ranging from 25 mg to 150 mg) in either the upper arm or buttocks once a month.

Depending on your symptoms, your doctor may increase or decrease the amount of medicine you receive by one dose level at the time of your scheduled monthly injection.

Kidney problems

If you have mild kidney problems your doctor may give you a lower dose. If you have moderate or severe kidney problems XEPLION should not be used.

Elderly

If you are elderly and have mild kidney problems your doctor may give you a lower dose.

Liver problems

If you have severe liver problems XEPLION should be used with caution.

If you are given more XEPLION than needed

This medicine will be given to you under medical supervision; it is, therefore, unlikely that you will be given too much.

Patients who have been given too much paliperidone may experience the following symptoms: drowsiness or sedation, fast heart rate, low blood pressure, an abnormal electrocardiogram (electrical tracing of the heart), or slow or abnormal movements of the face, body, arms or legs.

If you stop using XEPLION

If you stop receiving your injections, you will lose the effects of the medicine. You should not stop using this medicine unless told to do so by your doctor as your symptoms may return.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately if you:

- Experience 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 breathing. If you notice any of these symptoms seek medical advice immediately
- Have dementia and experience a sudden change in your mental state or sudden weakness or numbness of your face, arms or legs, especially on one side, or slurred speech, even for a short period of time. These may be signs of a stroke
- Experience fever, muscle stiffness, sweating or a lowered level of consciousness (a disorder called “Neuroleptic Malignant Syndrome”). Immediate medical treatment may be needed
- Are a man and experience prolonged or painful erection. This is called priapism. Immediate medical treatment may be needed

- Experience involuntary rhythmic movements of the tongue, mouth and face. Withdrawal of paliperidone may be needed
- 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').

The following side effects may happen:

Very common side effects (affects more than 1 user in 10):

- difficulty falling or staying asleep
- headache

Common side effects (affects 1 to 10 users in 100):

- common cold symptoms, urinary tract infection, feeling like you have the flu
- XEPLION can raise your levels of a hormone called "prolactin" found on a blood test (which may or may not cause symptoms). When symptoms of high prolactin occur, they may include (in men) breast swelling, difficulty in getting or maintaining erections, or other sexual dysfunction; (in women) breast discomfort, leakage of milk from the breasts, missed menstrual periods, or other problems with your cycle
- high blood sugar, weight gain, weight loss, high blood triglycerides (a fat)
- irritability, depression, anxiety
- parkinsonism: This condition may include slow or impaired movement, sensation of stiffness or tightness of the muscles (making your movements jerky), and sometimes even a sensation of movement "freezing up" and then restarting. Other signs of parkinsonism include a slow shuffling walk, a tremor while at rest, increased saliva and/or drooling, and a loss of expression on the face.
- restlessness, feeling sleepy, or less alert
- dystonia: This is a condition involving slow or sustained involuntary contraction of muscles. While it can involve any part of the body (and may result in abnormal posture), dystonia often involves muscles of the face, including abnormal movements of the eyes, mouth, tongue or jaw.
- dizziness
- dyskinesia: This is a condition involving involuntary muscle movements, and can include repetitive, spastic or writhing movements, or twitching.
- tremor (shaking)
- slow heart rate, rapid heart rate
- high blood pressure
- cough, stuffy nose
- abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, indigestion, toothache
- increased liver transaminases in your blood
- rash
- bone or muscle ache, back pain
- fever, weakness, fatigue (tiredness)
- a reaction at the injection site, including itching, pain or swelling

Uncommon side effects (affects 1 to 10 users in 1000):

- pneumonia, infection of the chest (bronchitis), infection of the breathing passages, sinus infection, bladder infection, ear infection, eye infection, tonsillitis, infection of the skin, skin inflammation caused by mites, abscess under the skin
- white blood cell count decreased, anaemia, decrease in red blood cells, increase in eosinophils (a type of white blood cell) in your blood

- allergic reaction
- diabetes or worsening of diabetes, increased insulin (a hormone that controls blood sugar levels) in your blood
- increased appetite, decreased appetite, loss of appetite resulting in malnutrition and low body weight
- increased cholesterol in your blood
- sleep disorder, elated mood (mania), confusion, decreased sexual drive, nervousness, nightmares
- tardive dyskinesia (twitching or jerking movements that you cannot control in your face, tongue, or other parts of your body). Tell your doctor immediately if you experience involuntary rhythmic movements of the tongue, mouth and face. Withdrawal of XEPLION may be needed
- convulsion (fits), fainting, a restless urge to move parts of your body, dizziness upon standing, disturbance in attention, problems with speech, loss or abnormal sense of taste, reduced sensation of skin to pain and touch, a sensation of tingling, pricking, or numbness of skin
- blurry vision, eye infection or "pink eye", dry eye
- sensation of spinning (vertigo), ringing in the ears, ear pain
- atrial fibrillation (an abnormal heart rhythm), an interruption in conduction between the upper and lower parts of the heart, abnormal electrical conduction of the heart, prolongation of the QT interval from your heart, rapid heartbeat upon standing, abnormal electrical tracing of the heart (electrocardiogram or ECG), a fluttering or pounding feeling in your chest (palpitations)
- low blood pressure, low blood pressure upon standing (consequently, some people taking XEPLION may feel faint, dizzy, or may pass out when they stand up or sit up suddenly)
- shortness of breath, lung congestion, wheezing, sore throat, nosebleeds
- abdominal discomfort, stomach or intestinal infection, dry mouth, excessive passing of gas or wind
- increased GGT (a liver enzyme called gamma-glutamyltransferase) in your blood, increased liver enzymes in your blood
- hives (or "nettle rash"), itching, hair loss, eczema, dry skin, skin redness, acne
- muscle spasms, joint stiffness, neck pain, joint pain
- incontinence (lack of control) of urine, frequent passing of urine, pain when passing urine
- erectile dysfunction, ejaculation disorder, loss of menstrual periods, a delay in menstrual periods, missed menstrual periods or other problems with your cycle (females), development of breasts in men, leakage of milk from the breasts, sexual dysfunction, vaginal discharge
- swelling of the face, mouth, eyes, or lips, swelling of the body, arms or legs
- a change in the way you walk
- chest pain, chest discomfort, feeling unwell
- hardening of the skin
- fall

Rare side effects (affects 1 to 10 users in 10,000):

- fungal infection of the nails
- dangerously low numbers of a certain type of white blood cell needed to fight infection in your blood
- decrease in the type of white blood cells that help to protect you against infection, decrease in platelets (blood cells that help you stop bleeding)
- severe allergic reaction characterised by fever, swollen mouth, face, lip or tongue, shortness of breath, itching, skin rash and sometimes drop in blood pressure
- inappropriate secretion of a hormone that controls urine volume
- dangerously excessive intake of water, life threatening complications of uncontrolled diabetes
- low blood sugar, excessive drinking of water
- lack of emotion
- inability to reach orgasm

- neuroleptic malignant syndrome (confusion, reduced or loss of consciousness, high fever, and severe muscle stiffness), sudden loss of blood supply to brain (stroke or "mini" stroke), unresponsive to stimuli, loss of consciousness, low level of consciousness, balance disorder
- blood vessel problems in the brain, coma due to uncontrolled diabetes, abnormal coordination, shaking of the head
- glaucoma (increased pressure within the eyeball), problems with movement of your eyes, eye rolling, oversensitivity of the eyes to light, increased tears, redness of the eyes
- irregular heart beat
- 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
- decreased oxygen in parts of your body (because of decreased blood flow), flushing
- trouble breathing during sleep (sleep apnoea), fast, shallow breathing, pneumonia caused by inhaling food, congestion of breathing passages, voice disorder
- inflammation of the pancreas, a blockage in the bowels, swollen tongue, stool incontinence, very hard stool, difficulty swallowing, chapped lips
- yellowing of the skin and the eyes (jaundice)
- serious allergic reaction with swelling that may involve the throat and lead to difficulty breathing
- rash on skin related to drug, skin discoloration, thickening of skin, flaky itchy scalp or skin, dandruff
- breakdown of muscle fibers and pain in muscles (rhabdomyolysis), abnormal posture
- an increase of CPK (creatine phosphokinase) in your blood, an enzyme which is sometimes released with muscle breakdown, joint swelling, muscle weakness
- inability to pass urine
- priapism (a prolonged penile erection that may require surgical treatment)
- breast pain, breast discomfort, enlargement of the glands in your breasts, breast enlargement, discharge from the breasts
- very low body temperature, a decrease in body temperature, chills, an increase in body temperature, feeling thirsty, symptoms of drug withdrawal
- accumulation of pus caused by infection at injection site, deep skin infection, a cyst at injection site, bruising at injection site

Not known frequency of occurrence (frequency cannot be estimated from the available data):

- sugar in the urine

The following side effects have been seen with the use of another medicine called risperidone that is very similar to paliperidone, so these can also be expected with XEPLION: other types of blood vessel problems in the brain, crackly lung sounds, dead skin cells at the injection site, and an ulcer at the injection site.

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 XEPLION

Keep out of reach and sight of children.

Do not use XEPLION after the expiry date which is stated on the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

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 XEPLION contains

The active substance is paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 39 mg paliperidone palmitate equivalent to 25 mg paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 78 mg paliperidone palmitate equivalent to 50 mg paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 117 mg paliperidone palmitate equivalent to 75 mg paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 156 mg paliperidone palmitate equivalent to 100 mg paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 234 mg paliperidone palmitate equivalent to 150 mg paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 234 mg paliperidone palmitate equivalent to 150 mg paliperidone.

Each pre-filled syringe contains 156 mg paliperidone palmitate equivalent to 100 mg paliperidone.

The other ingredients are:

Polysorbate 20

Polyethylene glycol 4000

Citric acid monohydrate

Disodium hydrogen phosphate anhydrous

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate

Sodium hydroxide (for pH adjustment)

Water for injection

What XEPLION looks like and contents of the pack

XEPLION is a white to off-white prolonged release suspension for injection in a pre-filled syringe that is provided by your doctor's office or clinic.

Each pack contains 1 pre-filled syringe and 2 needles.

The Treatment initiation pack contains two initial doses: a pack containing first initiation dose of 150 mg and a pack containing second initiation dose of 100 mg.

Marketing Authorisation Holder

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

Manufacturer

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV/SA
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
”Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 9400

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 222

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137-955-955

Eesti
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Tel.: + 372 617 7410

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France
JANSSEN-CILAG
Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland
JANSSEN-CILAG
C/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: +39 02/2510.1

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV/SA
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Tel. : +36 23 513 858

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska
JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 -237 6000

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,
LDA
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

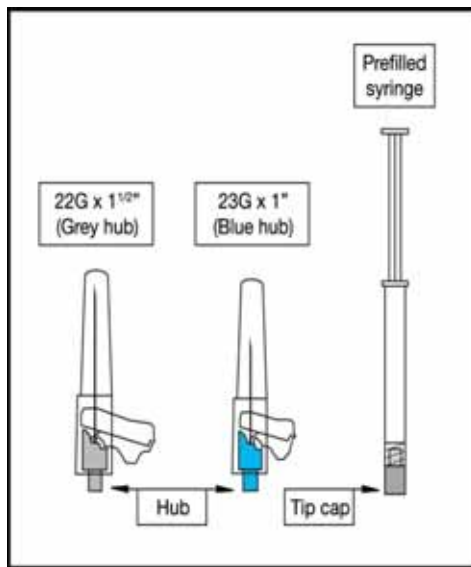
This leaflet was last approved in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for medical or healthcare professionals only and should be read by the medical or healthcare professional in conjunction with the full prescribing information (Summary of Product Characteristics).

The suspension for injection is for single use only. It should be inspected visually for foreign matter before administration. Do not use if the syringe is not visually free of foreign matter.

The pack contains a pre-filled syringe and 2 safety needles (a 1½-inch 22 gauge needle [38.1 mm x 0.72 mm] and a 1-inch 23 gauge needle [25.4 mm x 0.64 mm]) for intramuscular injection. XEPLION is also available in a Treatment initiation pack which contains a second pre-filled syringe and 2 additional safety needles.



1. Shake the syringe vigorously for a minimum of 10 seconds to ensure a homogeneous suspension.



2. Select the appropriate needle.

The first initiation dose of XEPLION (150 mg) is to be administered on Day 1 in the DELTOID muscle using the needle for DELTOID injection. The second initiation dose of XEPLION (100 mg) is to also be administered in the DELTOID muscle one week later (Day 8) using the needle for DELTOID injection.

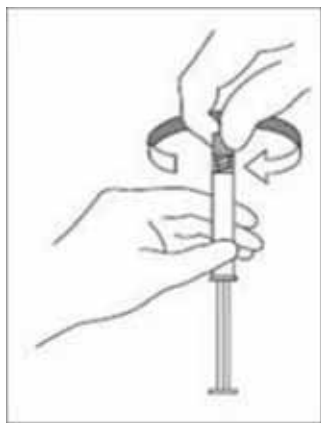
If the patient is being switched from risperidone long acting injection to XEPLION, the first injection of XEPLION (ranging from 25 mg to 150 mg) can be administered in either the DELTOID or GLUTEAL muscle using the appropriate needle for the injection site at the time of the next scheduled injection.

Thereafter, the monthly maintenance injections can be administered in either the DELTOID or GLUTEAL muscle using the appropriate needle for the injection site.

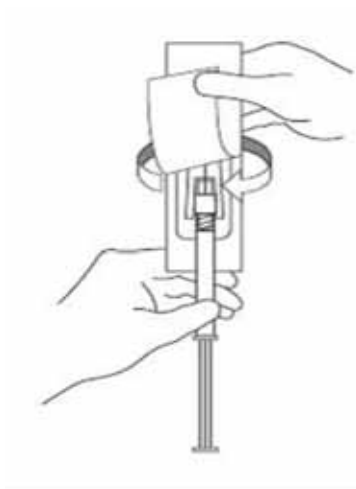
For DELTOID injection, if the patient weighs < 90 kg, use the 1-inch, **23** gauge needle (25.4 mm x 0.64 mm) (needle with **blue** colored hub); if the patient weighs ≥ 90 kg, use the 1½-inch, **22** gauge needle (38.1 mm x 0.72 mm) (needle with **grey** coloured hub).

For GLUTEAL injection, use the 1½-inch, **22** gauge needle (38.1 mm x 0.72 mm) (needle with **grey** coloured hub).

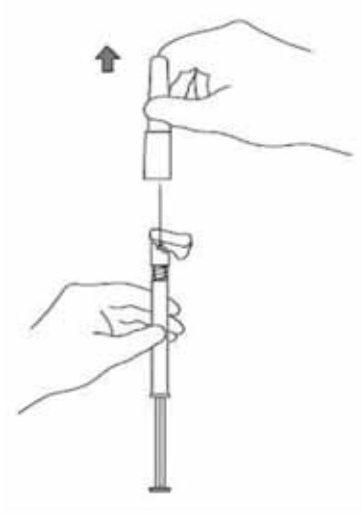
3. While holding the syringe upright, remove the rubber tip cap with a twisting motion.



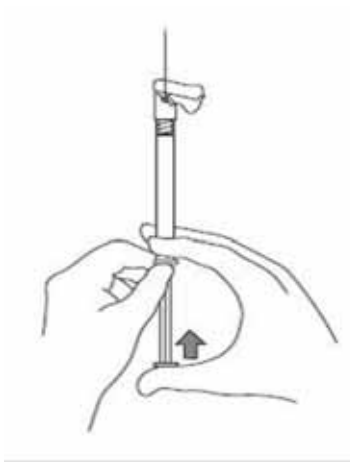
4. Peel the safety needle blister pouch half way open. Grasp the needle sheath using the plastic peel pouch. Attach the safety needle to the luer connection of the syringe with an easy clockwise twisting motion.



5. Pull the needle sheath away from the needle with a straight pull. Do not twist the sheath as the needle may be loosened from the syringe.

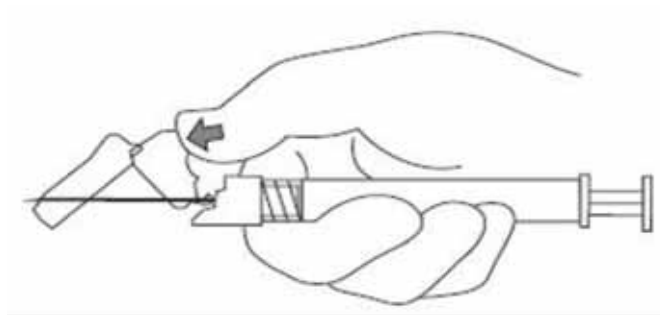


6. Bring the syringe with the attached needle in upright position to de-aerate. De-aerate the syringe by moving the plunger rod carefully forward.

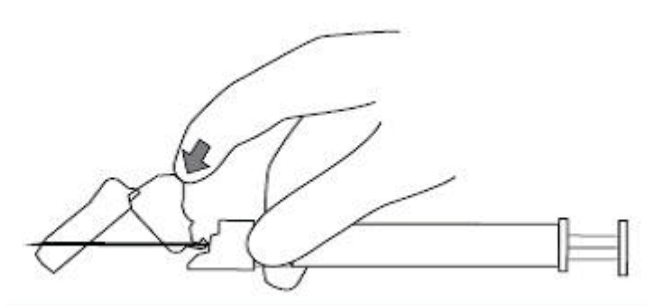


7. Inject the entire contents intramuscularly slowly, deep into the selected deltoid or gluteal muscle of the patient. **Do not administer intravascularly or subcutaneously.**
8. After the injection is complete, use either thumb or finger of one hand (8a, 8b) or a flat surface (8c) to activate the needle protection system. The system is fully activated when a 'click' is heard. Discard the syringe with needle appropriately.

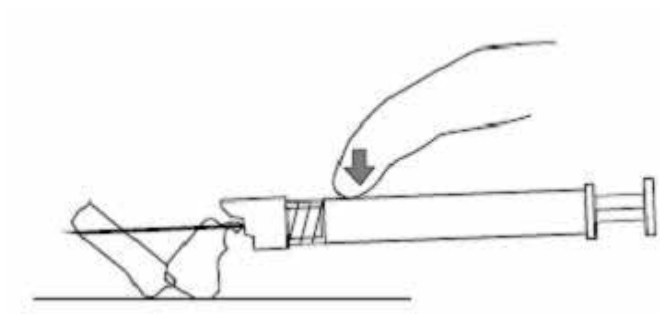
8a



8b



8c



Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

別添 1

医薬品の製品概要

1. 医薬品の名称

XEPLION 25 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 50 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 75 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 100 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 150 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 150 mg 及び XEPLION 100 mg 持効性懸濁注射液

2. 組成・性状

プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドン 25 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 39 mg を含有する。

プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドン 50 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 78 mg を含有する。

プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドン 75 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 117 mg を含有する。

プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドン 100 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg を含有する。

プレフィルドシリンジ 1 本中にパリペリドン 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 234 mg を含有する。

添加剤の一覧についてはセクション 6.1 を参照すること。

3. 性状・剤形

持効性懸濁注射液

懸濁液は白色から微黄白色である。懸濁液 pH は中性である（約 7.0）。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

XEPLION は、パリペリドン又はリスペリドンにより症状が安定している成人の統合失調症患者の維持期の治療に対して適応となる。

XEPLION は、パリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤に対して反応性を示したことがある成人の統合失調症患者のうち、精神症状が軽度から中等度で、持効性注射剤による治療が必要とされる場合には、本剤の投与開始前に、経口剤投与により症状が安定していない場合にも使用

することができる。

4.2 用法・用量

用法

XEPLION の推奨開始用量は 1 日目に 150 mg 及び 1 週間後（8 日目）に 100 mg であり，速やかに治療濃度域まで到達させるためにいずれも三角筋内に投与する（セクション 5.2 参照）。月 1 回の推奨維持用量は 75 mg である。患者によっては，個別の忍容性及び／又は有効性に基づき推奨用量範囲の 25～150 mg 以内で減量又は増量することにより効果が得られる場合もある。過体重又は肥満の患者では上限範囲の用量が必要になることがある（セクション 5.2 参照）。2 回目の投与以降の月 1 回の維持用量は三角筋内又は臀部筋内のいずれかに投与する。

維持用量の調節を毎月行う必要がある場合もある。用量を調節する場合は，XEPLION の持続放出特性を考慮すること（セクション 5.2 参照）。維持用量の最大効果が得られるまで数カ月を要することもある。

パリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤からの切り替え

XEPLION の投与開始時に，これまで使用していたパリペリドン経口剤又はリスペリドン経口剤の投与を中止してもよい。XEPLION は，上記セクション 4.2 の冒頭に記載の用法に従い投与開始すること。

リスペリドン持効性注射液からの切り替え

リスペリドン持効性注射液から切り替える場合，次回の注射予定日に薬剤を XEPLION に変更して投与開始する。XEPLION はその後，1 カ月間隔で継続する。上記セクション 4.2 に記載の筋肉内注射を含む 1 週間の開始レジメン（1 日目及び 8 日目）は不要である。これまでリスペリドン持効性注射液の各種用量で症状が安定していた患者では，以下の表の用量に従って XEPLION を月 1 回投与することにより，維持治療中に定常状態で同程度のパリペリドンの曝露量が得られる。

定常状態で同程度のパリペリドン曝露量を達成するためのリスペリドン持効性注射液と
XEPLION の用量

前治療のリスペリドン持効性注射液の投与量	XEPLION 注射液
25 mg を 2 週に 1 回	50 mg を月 1 回
37.5 mg を 2 週に 1 回	75 mg を月 1 回
50 mg を 2 週に 1 回	100 mg を月 1 回

抗精神病薬の中止は適切な処方情報に従うこと。XEPLION を中止する場合，その持続放出特性を考慮すること。他の抗精神病薬で推奨されているとおり，錐体外路症状の治療のための薬剤の継続投与の必要性に関し，再評価を定期的の実施すること。

未投与の場合

未投与の防止

XEPLION 開始用量の 2 回目の投与は、初回投与の 1 週間後に行うことが推奨される。投与し忘れを防ぐため、1 週間後（8 日目）の投与予定日から 2 日前後して 2 回目の投与を行うことができる。同様に、開始レジメン後の 3 回目以降の投与は、月 1 回実施することが推奨される。月 1 回の投与を忘れないために、1 カ月後の投与予定日から 7 日前後して投与することができる。

2 回目の XEPLION 投与予定日（8 日目±2 日）に行うことができなかった場合、推奨される再開日は、初回投与からの経過期間によって決定する。

2 回目の未投与（初回投与から 4 週間未満）

初回投与からの経過期間が 4 週間未満の場合、2 回目の投与は可能な限り早急に、三角筋に 100 mg を投与して再開する。3 回目の XEPLION の投与は、75 mg を初回投与から 5 週間後に三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する（2 回目の投与時期を問わない）。その後、通常、月 1 回間隔の投与は患者個別の忍容性及び／又は有効性に基づき 25～150 mg を三角筋又は臀部筋のいずれかに行う。

2 回目の未投与（初回投与から 4～7 週間）

XEPLION の初回投与から 4～7 週間が経過した場合、以下の通り 100 mg を 2 回投与することにより投与再開する。

1. 可能な限り早急に三角筋に 1 回投与する。
2. 1 週間後に再度三角筋に投与する。
3. 患者個別の忍容性及び／又は有効性に基づき、25～150 mg を三角筋又は臀部筋のいずれかに月 1 回投与して、通常間隔の投与を再開する。

2 回目の未投与（初回投与から 7 週間超）

XEPLION の初回投与からの経過期間が 7 週間を超える場合、上記に記載の XEPLION の初回の推奨開始方法に従い投与開始すること。

月 1 回の維持用量の未投与（1 カ月～6 週間）

開始レジメン後の XEPLION の推奨投与間隔は月 1 回である。最終投与日からの経過期間が 6 週間未満の場合、前回までの維持用量を可能な限り早急に投与し、その後は月 1 回の間隔で投与する。

月 1 回の維持用量の未投与（6 週間超～6 カ月）

最終投与日からの経過期間が 6 週間を超える場合、以下の方法が推奨される。

25～100 mg で安定していた患者の場合：

1. 前回の維持用量と同用量を可能な限り早急に三角筋に投与する。
2. 1 週間後（8 日目）に再度三角筋に同量を投与する。
3. 患者個別の忍容性及び／又は有効性に基づき、25～150 mg を三角筋又は臀部筋のいずれかに月 1 回投与して、通常間隔の投与を再開する。

150 mg で安定していた患者の場合：

1. 可能な限り早急に 100 mg を三角筋に投与する。
2. 1 週間後（8 日目）に再度 100mg を三角筋に投与する。
3. 患者個別の忍容性及び／又は有効性に基づき、25～150 mg を三角筋又は臀部筋のいずれかに月 1 回投与して、通常間隔の投与を再開する。

月 1 回の維持用量の未投与（6 カ月超）。最終投与日からの経過期間が 6 カ月を超える場合、上記に記載の XEPLION の初回の推奨開始方法に従い投与開始すること。

特殊集団

高齢者への投与

65 歳を超える高齢者における有効性及び安全性は確立されていない。

一般に、腎機能が正常な高齢者に対する XEPLION の推奨用法は、腎機能が正常な非高齢成人患者と同一である。しかし、高齢者では腎機能が低下している可能性があることから、用量調節を要することもある（腎機能障害患者に対する推奨用量については以下の腎機能障害患者への投与を参照）。

腎機能障害患者への投与

腎機能障害患者に対する XEPLION の系統的な試験は実施されていない（セクション 5.2 参照）。軽度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）の場合、XEPLION の推奨開始用量は 1 日目に 100 mg 及び 1 週間後に 75 mg とし、いずれも三角筋に投与する。推奨維持用量は 50 mg を月 1 回であるが、患者の忍容性/有効性に基づき 25～100 mg の範囲で増減する。

XEPLION は中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）には推奨されない（セクション 4.4 参照）。

肝機能障害患者への投与

パリペリドン経口剤の使用経験に基づくと、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者に対するパリペリドンの試験は実施されていないため、

これらの患者には慎重に投与すること。

その他の特殊集団

性別，人種，又は喫煙状態に基づく **XEPLION** の用量調節は推奨されない。

小児への投与

18 歳未満の小児に対する **XEPLION** の安全性及び有効性は確立されていない。小児への投与に関するデータは得られてない。

投与方法

XEPLION は筋肉内のみに投与すること。**XEPLION** は筋肉内に深くゆっくり投与すること。注射は毎回医療専門家が行うこと。1 回の注射で全量を投与し，分割して投与しないこと。血管内及び皮下には投与しないこと。

1 日目と 8 日目の開始用量はいずれも，速やかに治療濃度域まで到達させるために三角筋内に投与する（セクション 5.2 参照）。2 回目の投与以降の月 1 回の維持用量は，三角筋内又は臀部筋内のいずれかに投与する。注射部位疼痛が発現した際に注射部位の不快感が許容できない場合は，注射部位を臀部筋から三角筋に（又は三角筋から臀部筋に）変更する（セクション 4.8 参照）。左右交互に注射することも推奨される（以下参照）。

XEPLION の投与方法及び取り扱い方法については，添付文書（医療専門家向け情報）を参照すること。

三角筋投与

XEPLION の開始用量及び維持用量を三角筋に投与する際に推奨される注射針のサイズは，患者の体重に応じて決定する。体重 90 kg 以上の患者の場合，1½インチの 22 ゲージ針（38.1 mm × 0.72 mm）が推奨される。90 kg 未満の患者の場合，1 インチの 23 ゲージ針（25.4 mm × 0.64 mm）が推奨される。三角筋への注射は左右交互に行う。

臀部筋投与

XEPLION の維持用量を臀部筋に投与する際に推奨される注射針のサイズは，1½インチの 22 ゲージ針（38.1 mm × 0.72 mm）である。投与は臀部を四等分した外側上部に行うこと。臀部筋への注射は左右交互に行うこと。

4.3 禁忌

本剤の活性成分，リスペリドン及び添加物に対し過敏症の既往歴のある患者

4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意

急性激越又は重度の精神症状の患者に対する使用

XEPLION は、早急な症状コントロールが必要な急性激越又は重度の精神症状の治療には使用しないこと。

QT 間隔

パリペリドン心血管疾患の既往歴のある患者又は QT 延長の家族歴のある患者に処方する場合、及び QT 間隔を延長すると考えられる他の医薬品と併用する場合は、慎重に投与すること。

悪性症候群

高熱、筋強剛、自律神経不安定、意識変容、及び血清クレアチンホスホキナーゼ増加を特徴とする悪性症候群がパリペリドンで報告されている。この他の臨床徴候には、ミオグロビン尿（横紋筋融解）及び急性腎不全がある。悪性症候群の徴候又は症状が認められる場合、パリペリドンを含むすべての抗精神病薬を中止すること。

遅発性ジスキネジア

ドパミン受容体への拮抗作用を有する薬剤によって、主に舌及び／又は顔の律動的な不随意運動を特徴とする遅発性ジスキネジアが発現する。遅発性ジスキネジアの徴候及び症状が認められた場合、パリペリドンを含むすべての抗精神病薬の中止を考慮すること。

白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症

XEPLION を含む抗精神病薬で、白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症の事象が報告されている。無顆粒球症は市販後調査中に極めて稀（ $<1/10,000$ 例）に報告されている。臨床的に重大な白血球数低値又は薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴のある患者では、投与開始後最初の数カ月間は注意深く観察し、臨床的に重大な白血球数減少が発現し、他の原因が認められない場合は、最初の徴候が示された時点で XEPLION の中止を検討すること。臨床的に重大な好中球減少症が発現した患者では、発熱あるいは感染症に関するその他の徴候を注意深く観察し、このような症状又は徴候が認められた場合は直ちに処置を開始すること。重度の好中球減少症の患者（絶対好中球数が $1 \times 10^9/L$ 未満）では XEPLION を中止し、回復するまで白血球数を検査すること。

高血糖及び糖尿病

高血糖、糖尿病、及び既存の糖尿病の増悪がパリペリドンの治療中に報告されている。一部の

症例でこうした症状の発症に先立ち体重増加が報告されており、これが素因となった可能性がある。糖尿病性ケトアシドーシスが極めて稀に報告されており、糖尿病性昏睡が稀に報告されている。使用されている抗精神病薬のガイドラインに従い適切な臨床観察を行うことが望ましい。**XEPLION** を含む非定型抗精神病薬の投与患者では高血糖の症状（多飲、多尿、過食、脱力等）を観察し、糖尿病患者では血糖コントロールの悪化を定期的に観察すること。

体重増加

XEPLION の使用による顕著な体重増加が報告されている。体重を定期的にモニタリングすること。

高プロラクチン血症

組織培養試験では、ヒト乳癌細胞の増殖はプロラクチンにより促進する可能性が示唆されている。臨床試験及び疫学的研究では、これまでのところ抗精神病薬の投与との明白な関連性は示されていないが、関連する既往歴を有する患者では注意が必要である。パリペリドンはプロラクチン依存性腫瘍を有する可能性のある患者には慎重に投与すること。

起立性低血圧

パリペリドンは α 遮断作用を有するため、一部の患者で起立性低血圧症を引き起こす可能性がある。3つのパリペリドン徐放錠（3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg）のプラセボ対照、6週間、固定用量試験の併合データによると、起立性低血圧は、パリペリドン経口投与被験者の2.5%に報告されたのに対し、プラセボ投与被験者では0.8%で報告された。**XEPLION** は既知の心血管疾患（心不全、心筋梗塞又は虚血、伝導障害等）、又は脳血管疾患を有する患者、あるいは低血圧の素因となる状態（脱水及び血液量減少症等）のある患者では慎重に投与すること。

発作

XEPLION は発作の既往歴のある患者又は痙攣閾値が低下している状態にある患者には慎重に投与すること。

腎機能障害患者

腎機能障害患者ではパリペリドンの血漿中濃度が増加するため、軽度の腎機能障害患者に対しては用量調節が推奨される。中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが50 mL/分未満）に対する**XEPLION** の投与は推奨されない（セクション4.2 及び5.2 参照）。

肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に対するデータは得られていないため、これらの患者にパリペリドンを使用する場合は慎重に投与すること。

高齢の認知症患者

高齢の認知症患者に対する XEPLION の試験は実施されていない。XEPLION は脳卒中のリスクを有する高齢の認知症患者には慎重に投与すること。

以下のリスペリドンでの使用経験はパリペリドンにも該当すると考えられる。

全死亡率

17 の比較臨床試験のメタアナリシスの結果、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、及びクエチアピンを含む非定型抗精神病薬の投与を受けた高齢の認知症患者群で、プラセボ対照群と比較して死亡リスクが増大した。リスペリドンの投与を受けた高齢患者の死亡率は 4%であったのに対し、プラセボ群では 3.1%であった。

脳血管系の副作用

リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピンを含む複数の非定型抗精神病薬に関する認知症の患者集団を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験では、脳血管系の副作用発現リスクが、非定型抗精神病薬投与群で約 3 倍高かった。このリスク増大の機序は不明である。

パーキンソン病及びレビー小体型認知症

パーキンソン病又はレビー小体型認知症を有する患者に XEPLION を処方する場合は、これらの患者では悪性症候群のリスクが高く、抗精神病薬に対する感受性も高い可能性があることから、危険性と有益性を比較検討した上で本剤を処方すること。この感受性増加を示す徴候には、錯乱、意識レベルの低下、高頻度の転倒を伴う体位不安定、錐体外路症状が含まれる。

持続勃起症

α アドレナリン遮断作用を示す抗精神病薬（リスペリドンを含む）は持続勃起症を誘発することが報告されている。リスペリドンの活性代謝物であるパリペリドンの経口剤による持続勃起症も市販後調査で報告されている。持続勃起症が 3～4 時間以内に回復しない場合は直ちに診療を受けるよう患者に知らせること。

体温調節

抗精神病薬により、身体の深部体温低下機能が障害を受けることが認められている。激しい運

動、過度の高温への曝露、抗コリン作用を有する薬剤の併用、又は脱水状態になりやすい等、深部体温上昇の一因となる状況が予測される患者に **XEPLION** を処方する場合は、適切な処置を行うことが推奨される。

静脈血栓塞栓症

抗精神病薬による静脈血栓塞栓症の症例が報告されている。抗精神病薬の投与患者では、静脈血栓塞栓症の後天性危険因子を有することが多いため、**XEPLION** の投与前及び投与中は、考えられるすべての静脈血栓塞栓症の危険因子を確認し、予防策を講じること。

制吐作用

制吐作用がパリペリドンの非臨床試験で認められている。この作用がヒトで生じた場合、特定の薬剤の過量投与の徴候及び症状、腸閉塞、ライ症候群、脳腫瘍等の疾患の徴候及び症状を不顕性化する可能性がある。

投与経路

XEPLION を誤って血管内に注射しないよう注意すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

クラス IA の抗不整脈薬（キニジン、ジソピラミド等）及びクラス III の抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール等）、一部の抗ヒスタミン薬、一部の他の抗精神病薬、及び抗マラリア薬（メフロキシン等）を含む QT 延長作用を有する薬剤との併用下で **XEPLION** を処方する場合は注意すること。上記の薬剤は一例であり、包括的な一覧ではない。

XEPLION が他の医薬品に影響を及ぼす可能性

パリペリドンは、チトクローム **P450** 分子種により代謝される薬剤との臨床的に重要な薬物動態学的相互作用を引き起こさないと予測される。

パリペリドンの中枢神経系への主要な作用を考慮し（セクション 4.8 参照）、**XEPLION** を、抗不安薬、大部分の抗精神病薬、睡眠薬、オピオイド等の他の中枢作用薬と併用する場合、又はアルコールを摂取する場合は慎重に投与すること。

パリペリドンは、レボドパ及びその他のドパミン作動薬に拮抗作用を示す可能性がある。これらの薬剤との併用が必要と考えられる場合、特に末期のパーキンソン病では、各治療における最低限の有効量を処方すること。

XEPLION は起立性低血圧を引き起こす可能性があるため（セクション 4.4 参照）、他の抗精神病薬、三環系抗うつ薬等、同様の作用を示す可能性のある他の薬剤と併用する場合に相加作用が生じる可能性がある。

パリペリドンと痙攣閾値を低下させることが知られている他の薬剤（フェノチアジン系薬剤又はブチロフェノン系薬剤、三環系抗うつ薬又は選択的セロトニン再取り込み阻害薬、トラマドール、メフロキン等）を併用する場合は、慎重に投与すること。

定常状態でのパリペリドン徐放錠の経口投与（1 日 1 回 12 mg）と divalproex sodium 徐放錠（1 日 1 回 500～2000 mg）を併用したところ、バルプロ酸の定常状態での薬物動態は変化しなかった。

XEPLION とリチウムとの相互作用試験は実施されていないが、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと思われる。

その他の医薬品が XEPLION に影響を及ぼす可能性

In vitro 試験では CYP2D6 及び CYP3A4 がパリペリドンの代謝にわずかに影響することが示されているが、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれでも、これらの分子種がパリペリドンの代謝に顕著な影響を及ぼすことを示す結果は得られていない。パリペリドン経口剤と CYP2D6 の強力な阻害薬であるパロキセチンを併用したところ、パリペリドンの薬物動態に対する臨床的に重要な影響は示されなかった。

パリペリドン徐放錠 1 日 1 回とカルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回を併用投与したところ、パリペリドンの定常状態での平均最高血漿中濃度（C_{max}）及び濃度曲線下面積（AUC）が約 37% 低下した。この低下の大部分は、恐らくカルバマゼピンにより腎臓の P 糖たん白（P-gp）が誘導された結果として、パリペリドンの腎クリアランスが 35% 増加したことに起因する。尿中に未変化体として排泄される有効成分の量はほとんど減少しなかったことから、カルバマゼピンとの併用時に、パリペリドンの CYP 代謝又はバイオアベイラビリティは、ほとんど影響を受けないことが示唆される。パリペリドンを高用量のカルバマゼピンを併用すると、パリペリドンの血漿中濃度が大幅に低下する可能性がある。カルバマゼピンの投与開始時には、XEPLION の用量を再評価し、必要に応じて増量すること。逆にカルバマゼピンを中止する場合は、XEPLION の用量を再評価し、必要に応じて減量すること。

パリペリドン徐放錠 12 mg の単回経口投与と divalproex sodium 徐放錠（500 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回）を併用したところ、恐らく経口吸収が亢進することにより、パリペリドンの C_{max} 及び AUC が約 50% 増加した。全身クリアランスに対する影響は認められなかったことから、divalproex sodium 徐放錠と XEPLION 筋肉内注射との間には、臨床的に重要な相互作用は生じないことが予測される。この相互作用は XEPLION では検討されていない。

XEPLION とリスペリドンとの併用

経口投与又は筋肉内投与されたリスペリドンは、様々な程度でパリペリドンに代謝される。リスペリドン又はパリペリドン経口剤を XEPLION と併用する場合は、慎重に投与すること。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦への投与

パリペリドンの妊婦への投与に関するデータは十分に得られていない。筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルと経口投与されたパリペリドンの催奇形性は動物試験で認められていないが、他の種類の生殖毒性が認められている（セクション 5.3 参照）。妊娠第 3 期に抗精神病薬（パリペリドンを含む）に曝露した新生児では、出生後に、重症度及び持続期間が様々な錐体外路症状及び／又は離脱症状などの副作用が発現するリスクがある。激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、又は栄養補給障害が報告されているため、新生児を注意深く観察すること。XEPLION は明白な必要性がない限り妊婦には投与しないこと。

授乳婦への投与

治療用量のパリペリドンを授乳中の女性に投与した場合、乳児に影響を及ぼす量の薬剤が乳汁中に移行する。XEPLION は授乳中の女性に投与しないこと。

受胎能

非臨床試験では本剤に関連する影響は認められなかった。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

パリペリドンは、鎮静、傾眠、失神、霧視等、神経系及び視覚への作用を示す可能性があることから、運転能力及び機械操作能力に軽度又は中程度の影響を及ぼす（セクション 4.8 参照）。XEPLION に対する個々の患者の反応性が明らかになるまでは、運転又は機械操作は行わないよう患者に指示すること。

4.8 副作用

臨床試験で最も高頻度に報告された副作用は、不眠症、頭痛、不安、上気道感染、注射部位反応、パーキンソニズム、体重増加、アカシジア、激越、鎮静／傾眠、悪心、便秘、浮動性めまい、筋骨格痛、頻脈、振戦、腹部痛、嘔吐、下痢、疲労、及びジストニーであった。このうち、アカシジア及び鎮静／傾眠は用量依存性を示すと考えられた。

以下は、XEPLION の臨床試験から推定された発現頻度別のパリペリドンで報告された全副作用の一覧である。以下の用語及び頻度を適用する：極めて高頻度($\geq 1/10$)，高頻度($\geq 1/100 \sim < 1/10$)，低頻度 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)，稀 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$)，極めて稀 ($< 1/10,000$)，及び頻度不明 (入手データから推定不能)。

器官別大分類	副作用				
	頻度				
	極めて高頻度	高頻度	低頻度	稀	不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染， 尿路感染，インフルエンザ	肺炎，気管支炎，気道感染，副鼻腔炎，膀胱炎，耳感染，眼感染，扁桃炎，蜂巣炎，ダニ皮膚炎，皮下組織膿瘍	爪真菌症	
血液及びリンパ系障害			白血球数減少，貧血，ヘマトクリット減少，好酸球数増加	無顆粒球症 ^d ，好中球減少症，血小板減少症	
免疫系障害			過敏症	アナフィラキシー反応 ^d	
内分泌障害		高プロラクチン血症 ^a		抗利尿ホルモン不適合分泌	尿中ブドウ糖陽性
代謝及び栄養障害		高血糖，体重増加，体重減少，血中トリグリセリド増加	糖尿病 ^b ，高インスリン血症，食欲亢進，食欲不振，食欲減退，血中コレステロール増加	水中毒 ^d ，糖尿病性ケトアシドーシス ^d ，低血糖，多飲症	
精神障害	不眠症 ^c	激越，うつ病，不安	睡眠障害，躁病，錯乱状態，リビドー減退，神経過敏，悪夢	情動鈍麻 ^d ，無オルガスム症	
神経系障害	頭痛	パーキンソニズム ^c ，アカシジア ^c ，鎮静／傾眠，ジストニー ^c ，浮動性めまい，ジスキネジア ^c ，振戦	遅発性ジスキネジア，痙攣 ^c ，失神，精神運動亢進，体位性浮動性めまい，注意力障害，構語障害，味覚異常，感覚鈍麻，知覚異常	悪性症候群，脳虚血，刺激無反応，意識消失，意識レベルの低下，糖尿病性昏睡 ^d ，平衡障害，協調運動異常 ^d ，頭部動揺 ^d	
眼障害			霧視，結膜炎，眼乾燥	緑内障 ^d ，眼球運動障害，眼球回旋，羞明，流涙増加，眼充血	
耳及び迷路障害			回転性めまい，耳鳴，耳		

			痛		
心臓障害		徐脈, 頻脈	心房細動, 房室ブロック, 心電図QT延長, 起立性頻脈症候群, 心電図異常, 動悸	洞性不整脈	
血管障害		高血圧	低血圧, 起立性低血圧	肺塞栓症 ^d , 静脈血栓症, 虚血 ^d , 潮紅	
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害		咳嗽, 鼻閉	呼吸困難, 肺うっ血, 喘鳴, 咽喉頭疼痛, 鼻出血	睡眠時無呼吸症候群 ^d , 過換気 ^d , 誤嚥性肺炎 ^d , 気道うっ血, 発声障害 ^d	
胃腸障害		腹痛, 嘔吐, 悪心, 便秘, 下痢, 消化不良, 歯痛	腹部不快感, 胃腸炎, 口内乾燥, 鼓腸	痔炎, 腸閉塞 ^d , 舌腫脹, 便失禁, 糞塊, 嚥下障害, 口唇炎 ^d	
肝胆道系障害		トランスアミナーゼ増加	γ グルタミルトランスフェラーゼ増加, 肝酵素上昇	黄疸 ^d	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	蕁麻疹, そう痒症, 脱毛症, 湿疹, 皮膚乾燥, 紅斑, ざ瘡	血管浮腫 ^d , 薬疹, 過角化, 皮膚変色 ^d , 脂漏性皮膚炎 ^d , 頭部枇糠疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛, 背部痛	筋痙縮, 関節硬直, 頸部痛, 関節痛	横紋筋融解 ^d , 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 姿勢異常 ^d , 関節腫脹, 筋力低下	
腎及び尿路障害			尿失禁, 頻尿, 排尿困難	尿閉	
妊娠, 産褥及び周産期の状態				新生児薬物離脱症候群 (セクション 4.6 参照) ^d	
生殖系及び乳房障害			勃起不全, 射精障害, 無月経, 月経遅延, 月経障害 ^c , 女性化乳房, 乳汁漏出症, 性機能不	持続勃起症 ^d , 乳房痛, 乳房不快感, 乳房うっ滞, 乳房腫大, 乳房分泌	

			全、腔分泌物		
一般・全身障害及び 投与部位の状態		発熱、無力 症、疲労、注 射部位反応	顔面浮腫、浮 腫 ^c 、歩行異 常、胸痛、胸 部不快感、倦 怠感、硬結	低体温、体温 低下 ^d 、悪 寒、体温上 昇、口渇、薬 剤離脱症候 群 ^d 、注射部 位膿瘍、注射 部位蜂巣 炎、注射部位 嚢胞 ^d 、注射 部位血腫	
傷害、中毒及び処置 合併症			転倒		

^a 高プロラクチン血症から、女性化乳房、月経障害、無月経、及び乳汁漏出症に至ることがある。

^b プラセボ対照試験では、プラセボ群の発現率 **0.39%**と比較して、全 **XEPLION** 投与被験者の **0.32%**に糖尿病が報告された。全臨床試験を対象にした総発現率はすべての **XEPLION** 投与被験者の **0.47%**であった。

^c **不眠症**には、初期不眠症、中期不眠症を含む。錐体外路症状には以下の用語の併合解析を含む：**パーキンソニズム**（流涎過多、筋骨格硬直、パーキンソニズム、流涎、歯車様固縮、動作緩慢、運動低下、仮面状顔貌、筋緊張、アキネジア、項部硬直、筋固縮、パーキンソン歩行、眉間反射異常、パーキンソン病安静時振戦を含む）、**アカシジア**（アカシジア、落ち着きのなさ、運動過多、及び下肢静止不能症候群を含む）、**ジスキネジア**（ジスキネジア、筋攣縮、舞蹈病アテトーゼ、アテトーゼ、及びミオクローヌスを含む）、**ジストニー**（ジストニー、筋緊張亢進、斜頸、不随意性筋収縮、筋拘縮、眼瞼痙攣、眼球回転運動、舌の麻痺、顔面痙攣、喉頭痙攣、ミオトニー、弓なり緊張、口腔咽頭痙攣、側反弓、舌痙攣、及び開口障害を含む）、及び振戦。広範な症状には必ずしも錐体外路に由来しないものが含まれることに注意すること。**痙攣**には大発作痙攣が含まれる。**浮腫**には全身性浮腫、末梢性浮腫、圧痕浮腫が含まれる。**月経障害**には、月経不順、希発月経が含まれる。

^d **XEPLION** の臨床試験では認められなかったが、パリペリドンの市販後使用経験で認められた。

リスペリドン製剤で注目すべき副作用

パリペリドンはリスペリドンの活性代謝物である。したがって、これらの化合物の副作用プロファイル（経口剤及び注射剤の両方を含む）は互いに関連する。

上記の副作用に加えて、リスペリドン製剤の使用により認められている以下の副作用は、**XEPLION** による発現の可能性がある。

神経系障害：脳血管障害

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：ラ音

一般・全身障害及び投与部位の状態（リスペリドン注射剤で認められた）：注射部位壊死、注射部位潰瘍

選択された副作用の解説

注射部位反応

最も高頻度に報告された注射部位に関連する副作用は疼痛であった。これらの副作用の大部分は、重症度が軽度から中等度であると報告された。すべての第 II 相及び第 III 相試験で、被験者による視覚的アナログ尺度に基づく注射部位疼痛の評価によると、注射部位反応の頻度及び重症度が経時的に低下する傾向が示された。三角筋への注射は、臀部筋注射よりも痛みがやや強いと評価された。その他の注射部位反応の重症度は主に軽度であり、硬結（高頻度）、そう痒症（低頻度）、及び小結節（稀）が認められた。

体重増加

開始用量 150 mg による 13 週間試験では、7%以上の異常体重増加を呈した被験者の割合に用量依存性の傾向が認められ、発現率は、XEPLION の 25 mg 群で 6%、100 mg 群で 8%、150 mg 群で 13%であったが、プラセボ群では 5%であった。

長期再発予防試験の 33 週間の非盲検移行／維持期間中に、上記の基準（二重盲検期から最終評価時までの体重増加が 7%以上）を満たしたのは XEPLION 投与被験者の 12%であり、非盲検期開始前からの体重の平均（SD）変化量は+0.7（4.79） kg であった。

臨床検査

血清プロラクチン

臨床試験では、血清プロラクチンの中央値の増加が XEPLION を投与した男女の被験者で認められた。プロラクチン増加を示す可能性のある副作用（無月経、乳汁漏出症、女性化乳房等）は全体として被験者の 1%未満に報告された。

同一薬効分類の薬剤に共通する副作用

抗精神病薬により、QT 延長、心室性不整脈（心室細動、心室頻拍）、原因不明の突然死、心停止、及びトルサード・ド・ポアンが発現する可能性がある。抗精神病薬により、肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症の症例が報告されている（頻度不明）。

4.9 過量投与

一般に、本剤の過量投与時に予測される徴候及び症状は、傾眠及び鎮静、頻脈及び低血圧、QT 延長、及び錐体外路症状といった、パリペリドンの既知の薬理作用の過剰発現によるものである。トルサード・ド・ポアン及び心室細動がパリペリドン経口剤の過量投与患者で報告されている。急性過量投与の場合、複数の薬剤が関与している可能性を考慮すること。

治療の必要性及び症状の回復を評価する場合、本剤の徐放特性及びパリペリドンの消失半減期が長いことを考慮すること。パリペリドンに特定の解毒剤はない。一般的な対症療法を実施すること。気道を確保・維持し、酸素供給及び換気を十分に行うこと。

心血管系のモニタリングを直ちに開始し、不整脈の可能性を評価するため継続的に心電図によるモニタリングを行うこと。低血圧及び循環虚脱は、静脈内輸液及び／又は交感神経刺激薬等の適切な処置により治療すること。重度の錐体外路症状の場合、抗コリン薬を投与すること。患者が回復するまで注意深い監視と観察を継続すること。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：精神遮断薬，その他の抗精神病薬。ATC コード：N05AX13

XEPLION はパリペリドンの (+) 体及び (-) 体のラセミ混合物を含む。

作用機序

パリペリドンはモノアミンの作用を選択的に阻害する薬剤であり，その薬理学的特性は従来の神経遮断薬と異なる。パリペリドンはセロトニン 5-HT₂ 受容体及びドパミン D₂ 受容体と強力に結合する。パリペリドンは α 1 アドレナリン受容体にも拮抗し，わずかであるが，H₁ ヒスタミン受容体及び α 2 アドレナリン受容体にも拮抗する。パリペリドンの (+) 体及び (-) 体の鏡像異性体の薬理活性は，定性的及び定量的に類似する。

パリペリドンはコリン受容体には結合しない。パリペリドンは強力な D₂ 遮断薬であり，統合失調症の陽性症状を抑制すると考えられているが，従来の神経遮断薬よりもカタレプシーの発現及び運動機能の低下が少ない。中枢性のセロトニン拮抗作用を支配することにより，パリペリドンによる錐体外路への副作用の発現傾向が低下すると考えられる。

臨床的有効性

統合失調症の急性治療

統合失調症の急性治療における XEPLION の有効性は，精神疾患の診断・統計マニュアル第 IV 改訂版（DSM-IV）による統合失調症の基準を満たす成人患者のうち，急性再発により入院した患者を対象とした，4 件の短期，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，固定用量試験（1 件は 9 週間，3 件は 13 週間）によって確立されている。これらの試験のうち，9 週間試験では 1 日目，8 日目，36 日目に，13 週間試験ではこれに加えて 64 日目に，XEPLION の固定用量を投与した。XEPLION による統合失調症の急性治療期に抗精神病薬の経口投与による補充は不要であった。主要有効性評価項目は以下の表に示す陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）の総スコアの減少と定義した。PANSS は妥当性が確認された多項目の評価尺度であり，陽性症状，陰性症状，解体型思考，抑制できない敵意／興奮，及び不安／抑うつを評価する 5 つの因子で構成される。機能は個人的・社会的機能遂行度（Personal and Social Performance, PSP）尺度を用いて評価した。PSP は，社会的に有益な活動（仕事及び勉強），個人的及び社会的関係，セルフケア，不穏な攻撃的行為の 4 領域における個人的及び社会的機能を測定する，妥当性が確認された臨床医による評価尺度である。

XEPLION の 3 種の固定用量（初回に 150 mg を三角筋に投与，その後 25 mg, 100 mg, 150 mg のいずれかを臀部筋又は三角筋に 4 週毎に 3 回投与）とプラセボを比較した 13 週間試験（n=636）では，XEPLION の 3 用量群とも PANSS 総スコアがプラセボ群よりも改善した。本試験では，100 mg 群及び 150 mg 群の両投与群で，PSP スコアに関してプラセボ群よりも統計学的優位性

が認められたが、25 mg 群では認められなかった。これらの結果から、全治療期間を通じた有効性及び PANSS スコア改善に対する有効性が裏付けられた。これらの有効性は 4 日目には認められ、8 日目までに XEPLION の 25 mg 群及び 150 mg 群でプラセボ群との有意差が認められた。

残りの試験の結果でも、1 件の試験の 50 mg 投与群を除き、XEPLION の統計学的に有意な優位性が示された（以下の表を参照）。

陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコア—投与前値から最終評価時（LOCF）までの変化— R092670-SCH-201 試験, R092670-PSY-3003 試験, R092670-PSY-3004 試験, R092670-PSY-3007 試験：主要有効性解析対象集団					
	プラセボ	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
R092670-PSY-3007*	n=160	n=155		n=161	n=160
投与前平均値 (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)		86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
平均変化量 (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	--	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
P 値 (対プラセボ)	--	0.034		<0.001	<0.001
R092670-PSY-3003	n=132		n=93	n=94	n=30
投与前平均値 (SD)	92.4 (12.55)		89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
平均変化量 (SD)	-4.1 (21.01)	--	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
P 値 (対プラセボ)	--		0.193	0.019	--
R092670-PSY-3004	n=125	n=129	n=128	n=131	
投与前平均値 (SD)	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	90.2 (12.02)	90.8 (11.70)	--
平均変化量 (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	
P 値 (対プラセボ)	--	0.015	0.017	<0.001	
R092670-SCH-201	n=66		n=63	n=68	
投与前平均値 (SD)	87.8 (13.90)		88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	--
平均変化量 (SD)	6.2 (18.25)	--	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)	
P 値 (対プラセボ)	--		0.001	<0.0001	

** R092670-PSY-3007 試験では、XEPLION 投与群の全被験者に開始用量 150 mg を 1 日目に投与し、その後は割り付け用量を投与した。

注：スコアのマイナス変化は改善を示す。

症状コントロールの維持及び統合失調症の再発遅延

症状コントロールの維持及び統合失調症の再発遅延に対する XEPLION の有効性は、統合失調症の DSM-IV 基準を満たした非高齢成人被験者 849 例を対象とした、長期、二重盲検、プラセボ対照、可変用量試験によって確立されている。本試験は、33 週の非盲検急性治療期・安定期、再発の有無を観察するための無作為化二重盲検プラセボ対照期、52 週の非盲検延長期から構成された。本試験では、XEPLION の用量は 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg とし、いずれも月 1 回投与した。75 mg の用量は 52 週の非盲検延長期でのみ許可された。被験者には最初に 9 週間の移行期間中に XEPLION の可変用量 (25~100 mg) を投与し、その後 24 週の維持期間を置いた。この維持期間中、被験者の PANSS スコアが 75 以下であることを要件とした。用量調節は維持期間の最初の 12 週間のみ許可された。症状が安定した患者計 410 例を、患者ごとに期間の異なる二重盲検期で、統合失調症の症状が再発するまで、XEPLION を投与する群 [投与期間中央値 171 日 (範囲 1~407 日)] 又はプラセボを投与する群 [投与期間中央値 105 日 (範囲 8~441 日)] のいずれかに無作為化した。プラセボ群と比較して XEPLION 投与群で再発までの期間が有意に延長した ($p < 0.0001$, 図 1) ことから、有効性の理由に基づき試験を早期中止した (ハザード比 = 4.32, 95% CI : 2.4~7.7)。

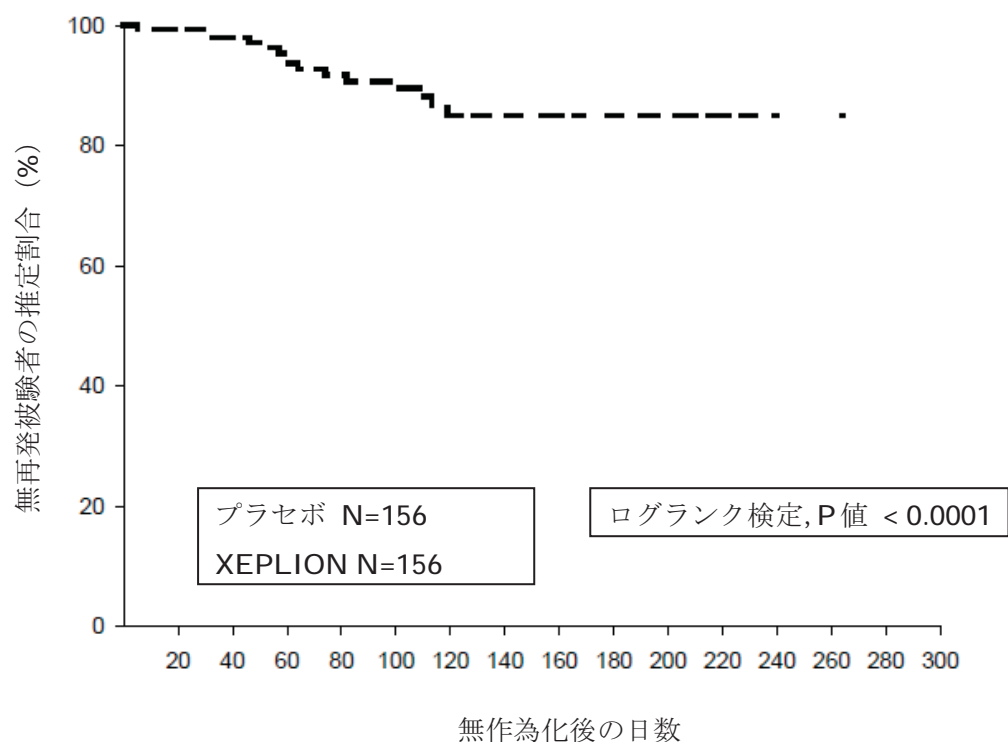


図 1：再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線—中間解析（intent-to-treat 中間解析対象集団）

小児患者

欧州医薬品庁は、統合失調症の小児患者の全ての小集団を対象とした XEPLION 試験結果の提出を義務づけていない（小児への投与に関する情報はセクション 4.2 参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

パリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンのパルミチン酸エステルであり、パリペリドンのプロドラッグである。パリペリドンパルミチン酸エステルは水に極めて溶けにくいので、筋肉内に投与された後、パリペリドンに加水分解されて体循環に吸収されるまで、徐々に分解する。単回筋肉内投与後のパリペリドンの血漿中濃度は徐々に上昇し、中央値で 13 日後に最高血漿中濃度に到達する [最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})]。有効成分の放出は 1 日目から始まり、少なくとも 4 カ月間持続する。

本剤を三角筋に単回筋肉内投与（25～150 mg）した際の C_{max} は、臀部筋注射時よりも 28% 高かった。1 日目に 150 mg 及び 8 日目に 100 mg を計 2 回三角筋に注射する開始レジメンによって、迅速に治療域の濃度に到達する。XEPLION の放出特性及び投与レジメンにより、治療域の濃度の長期間維持が可能である。XEPLION 投与後のパリペリドンの総曝露量は、25～150 mg の用

量範囲では用量比例性を示したが、 C_{max} については50 mgを超える用量で用量比例性を下回った。XEPLION 100 mg を投与したときの定常状態での平均ピーク／トラフ比は、三角筋投与後に1.8であり、臀部筋投与後に2.2であった。25～150 mg の用量範囲の XEPLION を投与したときのパリペリドンのみかけの半減期中央値は25～49日の範囲であった。

XEPLION 投与後のパリペリドンパルミチン酸エステル絶対バイオアベイラビリティは100%である。

パリペリドンパルミチン酸エステルの投与後、パリペリドンの(+)体及び(-)体鏡像異性体は相互変換し、(+)体と(-)体のAUC比は約1.6～1.8に達した。

ラセミ体パリペリドンの血漿たん白質結合率は74%である。

代謝及び排泄

速放性の ^{14}C パリペリドン1 mg を単回経口投与後1週間で、投与量の59%は尿中に未変化体として排泄されたことから、パリペリドンは肝臓で広範に代謝されないことが示された。投与した放射能の約80%は尿中で回収され、11%は糞便中で回収された。4つの代謝経路（脱アルキル化、水酸化、脱水素化、及びベンズイソオキサゾール環の開裂）が*in vivo*で特定されており、いずれの経路でも投与量の6.5%を超えなかった。*in vitro*試験では、パリペリドンの代謝にCYP2D6及びCYP3A4が関与することが示唆されているが、*in vivo*では、これらの分子種がパリペリドンの代謝に大きく関与するというエビデンスは得られていない。母集団薬物動態解析では、パリペリドンの経口投与後に、CYP2D6基質に対するextensive metabolizerとpoor metabolizerとの間で、パリペリドンのみかけのクリアランスに有意差は認められなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, 及びCYP3A5を含むCYP分子種により代謝される薬剤の代謝に対して、パリペリドンは実質的に阻害作用を示さなかった。

*in vitro*試験によると、パリペリドンはP-gpの基質であり、高濃度でP-gpに対する弱い阻害作用を示す。*in vivo*のデータは得られておらず、臨床的意義は不明である。

パリペリドンパルミチン酸エステル持続性注射液とパリペリドン徐放錠との比較

XEPLIONは1カ月にわたってパリペリドンを送達するように設計されているが、一方でパリペリドン徐放錠の投与は1日1回である。XEPLIONの開始レジメン（1日目に150 mg, 8日目に100 mgを三角筋に投与）は、投与開始時に経口剤による補充を必要とせずにパリペリドンの定常状態濃度を迅速に達成できるように設定された。

全般的に、XEPLIONの投与開始期の血漿中濃度はパリペリドン徐放錠6～12 mgを投与したときに観察される曝露量の範囲内であった。XEPLIONの開始レジメンにより、トラフ値となる投与日の投与前時点（8日目及び36日目）でも、6～12 mgのパリペリドン徐放錠を経口投与し

たときの曝露量の範囲を維持できるようになった。この 2 製剤の薬物動態特性の中央値には差があることから、これらの薬物動態の特性を直接比較する場合には注意が必要である。

肝機能障害患者への投与

パリペリドンは肝臓で広範に代謝されない。肝機能障害患者に対する XEPLION の試験は実施されていないが、軽度又は中等度の肝機能障害患者では用量調節は不要である。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者を対象としたパリペリドンの経口投与試験では、遊離型パリペリドンの血漿中濃度は健康被験者と同程度であった。重度の肝機能障害患者を対象としたパリペリドンの試験は実施されていない。

腎機能障害患者への投与

腎機能の程度が異なる被験者を対象に、パリペリドン 3 mg 徐放錠を単回経口投与したときの薬物動態に関する試験を実施した。パリペリドンの排泄はクレアチニン・クリアランスの推定値の低下に伴い減少した。パリペリドンの全身クリアランスは、腎機能障害を有する被験者で健康被験者と比較して、腎機能障害が軽度（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分未満）の被験者で平均 32%，中等度（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満）の被験者で平均 64%，重度（クレアチニン・クリアランスが 10 mL/分以上 30 mL/分未満）の被験者で平均 71%減少した。これに対応して、曝露量（AUC_{inf}）は、それぞれ平均で 1.5 倍、2.6 倍、4.8 倍増加した。軽度の腎機能障害被験者に対する XEPLION 投与の少数からの所見及び薬物動態シミュレーションに基づく、これらの患者には減量して投与することが推奨される（セクション 4.2 参照）。

高齢者への投与

年齢のみに基づく用量調節は推奨されない。しかし、クレアチニン・クリアランスは加齢に伴い低下するため、用量調節が必要な場合もある（上記の腎機能障害患者への投与及びセクション 4.2 参照）。

体重

パリペリドンパルミチン酸エステル薬物動態試験では、正常体重患者と比較して、過体重又は肥満の患者で血漿中濃度が若干低下（10～20%）することが示されている（セクション 4.2 参照）。

人種

パリペリドンの経口投与試験で得られたデータの母集団薬物動態解析では、XEPLION 投与後のパリペリドンの薬物動態に、人種に関連する差は確認されなかった。

性別

男女間に臨床的有意差は認められなかった。

喫煙状態

ヒト肝酵素を用いた *in vitro* 試験に基づくと、パリペリドンは CYP1A2 の基質ではない。したがって、喫煙はパリペリドンの薬物動態に影響を及ぼさない。経口パリペリドン徐放錠のデータに基づく母集団薬物動態解析では、非喫煙者と比較して喫煙者でパリペリドンへの曝露量がわずかに低いことが示された。しかし、この差に臨床的意義はないと考えられる。XEPLION では喫煙の影響は評価されていない。

5.3 非臨床の安全性データ

ラット及びイヌを用いたパリペリドンパルミチン酸エステル筋肉内投与及びパリペリドンの経口投与による反復投与毒性試験では、鎮静作用並びに乳腺及び生殖器に対するプロラクチン介在性の影響等、主に薬理作用に起因した影響が認められた。パリペリドンパルミチン酸エステルを投与した動物では、投与部位筋肉に炎症反応がみられ、一部で膿瘍形成が認められた。

ラット及びヒトにおいてパリペリドンに代謝されるリスペリドンの経口投与によるラットを用いた生殖試験では、出生時体重及び出生児の生存に影響が認められた。妊娠ラットに最大で、ヒトでの最大推奨用量 150 mg の曝露量の 4.1 倍に相当する用量 (160 mg/kg/日) までパリペリドンパルミチン酸エステルを筋肉内投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。その他のドパミン拮抗薬を妊娠動物に投与したところ、出生児の学習及び運動発達能力に対する影響が認められた。

パリペリドンパルミチン酸エステル及びパリペリドンの遺伝毒性は認められていない。ラット及びマウスを用いた経口投与によるリスペリドンのがん原性試験では、下垂体腺腫 (マウス)、膵内分泌腺腫 (ラット)、及び乳腺腺腫 (マウス及びラット) の増加が認められた。筋肉内投与によるパリペリドンパルミチン酸エステルのがん原性は、ラットで評価されており、雌ラットでは 10 mg/kg/月、30 mg/kg/月、60 mg/kg/月の用量で乳腺に腺癌が統計学的に有意に増加した。雄ラットでは、ヒトでの最大推奨用量 150 mg の曝露量の 1.2 倍及び 2.2 倍に相当する 30 mg/kg/月及び 60 mg/kg/月の用量で、乳腺に腺腫及び癌が統計学的に有意に増加した。これらの腫瘍発生は、長期にわたるドパミン D₂ 拮抗作用及び高プロラクチン血症に起因している可能性がある。ヒトでのリスクと、これらのげっ歯類で認められた腫瘍発生の所見との関連性は明らかではない。

6 製剤関連事項

6.1 添加剤一覧

ポリソルベート 20

ポリエチレングリコール 4000

クエン酸一水和物

無水リン酸水素二ナトリウム

リン酸二水素ナトリウム一水和物

水酸化ナトリウム (pH 調節用)

注射用水

6.2 配合禁忌

本剤を他の薬剤と配合しないこと。

6.3 使用期限

2 年

6.4 貯法

30℃以下で保存すること。

6.5 容器の性状及び内容

プランジャーストッパー及びチップキャップ（ブロモブチルゴム性）を備えたプレフィルドシリンジ（環状オレフィンコポリマー製）1 本，並びに 1½ インチの 22 ゲージ安全針（0.72 mm×38.1 mm）1 本及び 1 インチの 23 ゲージ安全針（0.64 mm×25.4 mm）1 本。

包装サイズ：

1 パックには 1 本のプレフィルドシリンジ及び 2 本の注射針が梱包されている。

投与開始パック

1 パック中に XEPILION 150 mg 1 パックと XEPILION 100 mg 1 パックが梱包されている

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の薬剤又は廃棄物は，各国の規制に従って廃棄すること。

7 販売承認保有者

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

8 販売承認番号

EU/1/11/672/001

EU/1/11/672/002

EU/1/11/672/003

EU/1/11/672/004

EU/1/11/672/005

EU/1/11/672/006

9 初回承認日・承認更新日

2011 年 3 月 4 日

10 本文改訂日

本剤に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトから入手可能である。

<http://www.ema.europa.eu>

別添Ⅱ

- A. ロット出荷に責任を有する販売承認保有者
- B. 販売承認に関する条件

A. ロット出荷に責任を有する販売承認保有者

ロット出荷に責任を有する製造者の名称及び住所

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

B. 販売承認に関する条件

- 販売承認保有者に対する供給及び使用に関する条件又は制限

医薬品処方せんの対象となる医薬品

- 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

非該当

- その他の条件

医薬品安全性監視システム

販売承認保有者（MAH）は販売承認申請書のモジュール 1.8.1 に記載の医薬品安全性監視システムが実施され、製品の市販前及び市販中に機能していることを保証しなければならない。

リスクマネジメント計画

販売承認保有者（MAH）は、販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に記載のリスクマネジメント計画（RMP）の 1.3 版及び医薬品委員会（CHMP）が承認したリスクマネジメント計画の改訂版と一致するように、臨床試験及び医薬品安全性監視計画に詳述される医薬品安全性監視活動を実施するものとする。

ヒト用医薬品のリスクマネジメントシステムに関する CHMP のガイドラインに従い、リスクマネジメント計画の改定版は次回の定期的安全性最新報告（PSUR）と同時に提出すること。

さらに、リスクマネジメント計画の改訂版は以下のとおりに提出すること。

- 安全性検討事項、医薬品安全性監視計画又はリスク最小化活動に影響を及ぼす可能性のある新たな情報を入手した場合
- 重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達してから 60 日以内
- 欧州医薬品庁（EMA）の要請時

別添 III

ラベル表示及び患者用リーフレット

A. ラベル表示

外装の記載事項
ボール紙製の外箱

1. 医薬品の名称

XEPLION 25 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 25 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸水素二ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液
プレフィルドシリンジ 1 本
注射針 2 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること
筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は処方せん医薬品である

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

xeplion 25 mg

各ユニット内装の簡易版記載事項
プレフィルドシリンジ

1. 医薬品の名称及び投与経路

XEPLION 25 m 注射液

パリペリドン

IM

2. 投与方法

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. 重量, 容量, 又はユニットごとの内容量

25 mg

6. その他

外装の記載事項
ボール紙製の外箱

1. 医薬品の名称

XEPLION 50 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 50 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸水素二ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液
プレフィルドシリンジ 1 本
注射針 2 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること
筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/002

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示**16. 点字情報**

xeplion 50 mg

各ユニット内装の簡易版記載事項
プレフィルドシリンジ

1. 医薬品の名称及び投与経路

XEPLION 50 mg 注射液

パリペリドン

IM

2. 投与方法

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. 重量，容量，又はユニットごとの内容量

50 mg

6. その他

外装の記載事項
ボール紙製の外箱

1. 医薬品の名称

XEPLION 75 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 75 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸水素二ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液
プレフィルドシリンジ 1本
注射針 2本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること
筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

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

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/003

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示**16. 点字情報**

xeplion 75 mg

各ユニット内装の簡易版記載事項
プレフィルドシリンジ

1. 医薬品の名称及び投与経路

XEPLION 75mg 注射液

パリペリドン

IM

2. 投与方法

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. 重要、容量、又はユニットごとの内容量

75 mg

6. その他

外装の記載事項
ボール紙製の外箱

1. 医薬品の名称

XEPLION 100 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1 本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 100 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸水素二ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液
プレフィルドシリンジ 1 本
注射針 2 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること
筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/004

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示**16. 点字情報**

xeplion 100 mg

各ユニット内装の簡易版記載事項
プレフィルドシリンジ

1. 医薬品の名称及び投与経路

XEPLION 100 mg 注射液

パリペリドン

IM

2. 投与経路

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. 重要、容量、又はユニットごとの内容量

100 mg

6. その他

外装の記載事項
ボール紙製の外箱

1. 医薬品の名称

XEPLION 150 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸水素二ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液
プレフィルドシリンジ 1本
注射針 2本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること
筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて、その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

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

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/005

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示**16. 点字情報**

xeplion 150 mg

各ユニット内装の簡易版記載事項
プレフィルドシリンジ

1. 医薬品の名称及び投与経路

XEPLION 150 mg 注射液
パリペリドン
IM

2. 投与経路

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. 重要、容量、又はユニットごとの内容量

150 mg

6. その他

外装の記載事項**投与開始パック**

外装のラベル表示（青色の箱入り）

1. 医薬品の名称

XEPLION 150 mg

XEPLION 100 mg

持効性懸濁注射液

パリペリドン

2. 有効成分の表記

XEPLION 150 mg : 1本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

XEPLION 100 mg : 1本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 100 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20, ポリエチレングリコール 4000, クエン酸一水和物, 無水リン酸水素二ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム一水和物, 水酸化ナトリウム, 注射用水

4. 剤形及び数量

持効性懸濁注射液

投与開始パック

1 パック中に 2 本のプレフィルドシリンジが梱包されている

パリペリドン 150 mg のプレフィルドシリンジ 1 本及び注射針 2 本

パリペリドン 100 mg のプレフィルドシリンジ 1 本及び注射針 2 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること

筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて、その他の特別な警告**8. 使用期限**

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/006

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

xeplion 150 mg

xeplion 100 mg

外装の記載事項

ボール紙製の外箱（150 mg プレフィルドシリンジ，投与開始パックの内容物－青色の箱なし）

1. 医薬品の名称

XEPLION 150 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1 本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20，ポリエチレングリコール 4000，クエン酸一水和物，無水リン酸水素二ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，水酸化ナトリウム，注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液

1 日目

プレフィルドシリンジ 1 本

注射針 2 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること

筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

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

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/006

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

xeplion 150 mg

外装の記載事項

ボール紙製の外箱（100 mg プレフィルドシリンジ，投与開始パックの内容物－青色の箱なし）

1. 医薬品の名称

XEPLION 100 mg 持続性懸濁注射液
パリペリドン

2. 有効成分の表記

1 本のプレフィルドシリンジ中にパリペリドン 100 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する

3. 添加剤一覧

添加剤：ポリソルベート 20，ポリエチレングリコール 4000，クエン酸一水和物，無水リン酸水素二ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム一水和物，水酸化ナトリウム，注射用水

4. 剤形及び数量

持続性懸濁注射液
8 日目
プレフィルドシリンジ 1 本
注射針 2 本

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を参照すること
筋肉内投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

30℃以下で保存すること

10. 未使用の医薬品又は必要に応じて医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 市販承認保有者の名称及び住所

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

12. 市販承認番号

EU/1/11/672/006

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

本剤は医薬品処方せんの対象である

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

xeplion 100 mg

B. 患者用リーフレット

患者用リーフレット：患者向け情報

XEPLION 25 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 50 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 75 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 100 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 150 mg 持効性懸濁注射液

XEPLION 150 mg 及び XEPLION 100 mg 持効性懸濁注射液

パリペリドン

本剤の使用を開始する前に、本文書全体を熟読してください。

- この文書は保管してください。再読の必要があるかもしれません。
- 不明な点は、医師又は薬剤師に尋ねて下さい。
- 副作用が重篤化した場合や本文書に記載されていない副作用が発現した場合は、医師又は薬剤師に知らせてください。

目次：

1. XEPLION の説明及び使用目的
2. XEPLION の使用する前に
3. XEPLION の使用方法
4. 発現する可能性のある副作用
5. XEPLION の保存方法
6. 詳細情報

1. XEPLION の説明及び使用目的

XEPLION は、パリペリドン又はリスペリドンで症状が安定している成人の統合失調症患者の症状に対する維持治療に使用されます。

過去にパリペリドン又はリスペリドンに対して反応性を示したことがある場合で軽度から中等度の症状がある場合は、医師は、パリペリドン又はリスペリドンにより事前に症状が安定化していなくても XEPLION の投与を始める場合があります。

統合失調症は「陽性」症状及び「陰性」の症状のある疾患です。陽性症状とは、通常は存在しないものが過剰にみられることを意味します。たとえば、統合失調症の人では、実際には存在しない声が聞こえる、あるいは実際にはないものが見える（幻覚）、事実ではないことを信じる（妄想）、他人を異常に疑うといった症状がみられることがあります。陰性症状とは、通常認められる

行動や感情が欠落していることを意味します。たとえば、統合失調症の人では、引きこもり、全く感情的に反応しない、明確かつ論理的に話すことができないといった症状がみられることがあります。この疾患の人は、落ち込み、不安、罪悪感、緊張を感じることもあります。

2. XEPLION を使用する前に

以下の場合には XEPLION を使用できません。

- パリペリドンあるいは XEPLION の他の成分のいずれかにアレルギー（過敏症）がある場合
- リスペリドンの成分を含めた他の抗精神病薬にアレルギー（過敏症）がある場合

XEPLION 投与に関する特別な注意

認知症の高齢者に対する XEPLION の試験は実施されていません。しかし、他の同じ種類の薬剤で治療中の認知症の高齢者で、脳卒中又は死亡のリスクが高まる可能性が認められています（セクション 4、発現する可能性のある副作用を参照）。

XEPLION は小児及び 18 歳未満の人には使用しないでください。

すべての薬剤に副作用があります。XEPLION の副作用の一部によって、他の病態の症状が悪化する可能性があります。このため、XEPLION による治療中に悪化する可能性がある以下の病態に該当する場合は、医師に相談することが重要です。

- パーキンソン病である
- 高い体温や筋肉のこわばりなどの症状を示す病態であると診断されている（悪性症候群）
- 舌又は顔の異常な動きを経験したことがある（遅発性ジスキネジア）
- 過去に白血球の数が低かったことがある（他の薬剤が原因であったかどうかにかかわらず）
- 糖尿病である、又は糖尿病傾向にある
- 乳癌又は脳下垂体腫瘍に罹患したことがある
- 心疾患がある、又は心疾患に対して血圧を下げやすい治療を受けている
- てんかんである
- 腎機能が低下している
- 肝機能が低下している
- 持続する勃起や痛みを伴う勃起がある
- 深部体温の制御に問題がある又は体が過熱する問題がある
- 血液中のプロラクチンというホルモンの濃度が異常に高い、又はプロラクチン依存性腫瘍の可能性がある
- 抗精神病薬では血栓形成の副作用がみられることから、自身や家族に血栓症の既往歴がある

これらの病態のいずれかに当てはまる場合は、医師に相談してください。医師による投与量の調節や、一定期間経過観察が必要となる場合があります。

XEPLION の投与を受けた人の中で、感染に対処するために必要な血液中の特定の種類の白血球の数が危険な数値まで低下することが、極めて稀にみられます。この場合、医師は白血球数の測定を実施する場合があります。

XEPLION により体重が増加することがあります。著しい体重増加は健康に悪影響を及ぼす恐れがあります。医師による定期的な体重の測定を実施する必要があります。

XEPLION の投与を受けた人では、糖尿病の発症や、既存の糖尿病が悪化する場合があるため、高血糖の徴候について医師が観察する必要があります。既に糖尿病に罹患している場合は、血糖値を定期的に測定する必要があります。

XEPLION は、吐き気を軽減することがあるため、毒物の摂取に対する身体の正常な反応やその他の病状が現れなくなる場合があります。

他の薬剤の使用

処方せんを必要としない薬剤を含め、使用中あるいは最近使用したすべての薬剤を医師に知らせて下さい。

XEPLION は主に脳内で作用するため、脳内で作用する他の薬剤（又はアルコール）との相互作用によって、眠気等の副作用又はその他の脳への影響が強まる可能性があります。

XEPLION は血圧を下げることがあるため、他の血圧降下薬と併用する場合には注意が必要です。

XEPLION はパーキンソン病及びレストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）に対する薬剤（レボドパ等）の作用を弱める可能性があります。

パリペリドンパルミチン酸エステルは、電気的な刺激が特定の心臓部位を通して伝導するのに長時間を要するという心電図異常を引き起こす可能性があります（「QT 延長」）。この作用を示すその他の薬剤には、心拍の治療薬や一部の感染症治療薬、及びその他の抗精神病薬が含まれます。これらの疾患の治療のために使用している薬剤があれば、すべて担当の医師に知らせてください。

痙攣を起こしやすい人では、パリペリドンパルミチン酸エステルにより痙攣が起こる危険性が高まる場合があります。この作用を示すその他の薬剤には、うつ病の治療薬や一部の感染症治療薬、その他の抗精神病薬が含まれます。このような疾患の治療のために使用している薬剤があれば、すべて担当の医師に知らせてください

妊娠中及び授乳時の投与

妊娠している、又は妊娠していると思われる場合は、医師に知らせてください。医師に相談せ

ずに妊娠中に XEPLION を使用しないでください。妊娠後期（妊娠期間の最後の 3 カ月）にパリペリドンを使用した母親から産まれた新生児で、ふるえ、筋肉のこわばりや筋力低下、眠気、興奮、呼吸障害、哺乳しにくいといった症状がみられる可能性があります。乳児にこれらの症状がみられた場合は、医師に知らせてください。

XEPLION は母乳を通して母親から乳児に移行し、乳児に悪影響を及ぼす可能性があります。このため、XEPLION 使用時には授乳を避けてください。

運転及び機械操作能力に対する影響

XEPLION による治療中にめまい、極度の疲労、視覚障害が生じる可能性があります（セクション 4 参照）。自動車の運転や機械操作などを行う際には、十分に注意してください。

XEPLION に含まれる一部の成分に関する重要な情報

本剤 25 mg の用量中に含まれているナトリウムは 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にはナトリウムは含まれません。

本剤 50 mg の用量中に含まれているナトリウムは 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にはナトリウムは含まれません。

本剤 75 mg の用量中に含まれているナトリウムは 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にはナトリウムは含まれません。

本剤 100 mg の用量中に含まれているナトリウムは 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にはナトリウムは含まれません。

本剤 150 mg の用量中に含まれているナトリウムは 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にはナトリウムは含まれません。

3. XEPLION の使用方法

XEPLION は診療所又は病院で医師又は医療専門家が投与します。注射のために診療所又病院を来院する日時は医師が伝えますので、必ず予定通りに注射を受けてください。予約日に来院できない場合は、必ずすぐに医師に電話して、できるだけ早く来院予定日を変更してください。

XEPLION の 1 回目の注射（150 mg）及び 2 回目の注射（100 mg）は、上腕に約 1 週間の間隔で行います。その後は 1 カ月に 1 回、上腕又は臀部に注射を行います（25～150 mg の範囲）。

医師が治療薬をリスペリドンの持効性注射剤から XEPLION に切り替えた場合は、XEPLION の 1 回目の注射（25～150 mg の範囲）を、次に注射が予定されていた日に上腕又は臀部に行います。その後は 1 カ月に 1 回、上腕又は臀部に注射を行います（25～150 mg の範囲）。

月 1 回の注射を受ける際に、医師が症状に応じて投与量を 1 用量レベルずつ増減する場合があります。

腎機能障害

軽度の腎機能障害がある人には、医師は用量を減らして投与する可能性があります。中等度又は重度の腎機能障害の場合は、**XEPLION** を使用できません。

高齢者

高齢者で軽度の腎機能障害がある場合は、医師は用量を減らして投与する可能性があります。

肝機能障害

重度の肝機能障害がある場合は、**XEPLION** は注意して使用する必要があります。

必要量を超えて **XEPLION** を使用した場合

本剤は医師の監視下で使用されるため、必要量以上が投与される可能性は低いと思われます。

パリペリドンが必要量以上に投与された場合、以下の症状があらわれる可能性があります：眠気又は鎮静、頻脈、低血圧、心電図異常、あるいは、顔、体、腕、脚の動きが遅い又は動きが異常。

XEPLION の使用を中止する場合

注射を中止すると、薬剤の効果は失われます。症状が再発する可能性があることから、医師の指示がない限り本剤の使用を中止しないでください。

本剤の使用に関して不明な点がある場合は、医師又は薬剤師に相談してください。

4. 発現する可能性のある副作用

すべての薬剤と同様に、本剤により副作用が起こる可能性があります。ただしこれらは、すべての人に起こるわけではありません。

以下の場合、直ちに医師に知らせてください。

- 血管内、特に脚の血管内で血栓がみられる（脚の腫れ、痛み、皮膚が赤くなる等の症状）。この血栓は血管を通過して肺まで移動し、胸の痛みや呼吸困難を引き起こす可能性があります。このような症状がみられた場合は、直ちに医師の診察を受けてください。
- 認知症の人で、精神状態が突然変化する、顔、腕、脚の特に片側に脱力感やしびれが起こる、あるいは短時間であってもしゃべりづらくなる。これらは脳卒中の徴候である可能性があります。
- 発熱、筋肉のこわばり、汗をかく、意識レベルの低下がみられる（「薬原性悪性症候群」と呼ばれる障害）。直ちに治療を要する場合があります。
- 男性で、持続的な勃起又は痛みを伴う勃起が起こる。これは持続勃起症と呼ばれます。直ち

に治療を要する場合があります。

- 舌，口，顔で意思に反するリズムカルな動きがみられる。パリペリドンの投与を中止する必要がある場合があります。
- 発熱，口，顔，唇，舌の腫れ，息切れ，かゆみ，皮膚の発疹，場合によっては血圧が低下するなどの特徴を持つ重度のアレルギー反応が起こる（「アナフィラキシー反応」）。

以下の副作用が生じる場合があります。

極めて高頻度の副作用（10 人中 2 人以上に発現）：

- 入眠障害又は睡眠障害
- 頭痛

高頻度の副作用（100 人中 1～10 人に発現）：

- 風邪の症状，尿路感染，インフルエンザのような感覚
- **XEPLION** は血液検査で調べる「プロラクチン」というホルモンの濃度を上昇させます（症状の有無にかかわらず）。プロラクチンの濃度が高くなると，以下の症状があらわれることがあります。（男性の場合）乳房の腫れ，勃起が困難又は勃起の維持が困難，あるいはその他の性機能の低下。（女性の場合）乳房不快感，乳房からの乳汁分泌，無月経，あるいは月経周期のその他の問題
- 高血糖，体重増加，体重減少，血液中のトリグリセリド（脂肪）高値
- 易刺激性，うつ状態，不安
- パーキンソニズム：この状態には，動作緩慢，運動障害，筋肉のこわばり感又は筋肉の緊張（動きがぎくしゃくする），場合により動作が「固まり」その後元に戻るなどの感覚が含まれます。パーキンソニズムのその他の徴候には，ゆっくりとした引きずるような歩行，安静時のふるえ，唾液が増える，よだれが増える，無表情などがあります。
- 体を静止できない，眠気，注意力低下
- ジストニー：この状態には，筋肉のゆっくりとした収縮又は意思に反する収縮の持続があり，体のあらゆる部分で起こります（異常な姿勢を引き起こすこともあります）が，多くの場合は，目，口，舌，顎の異常な動きなど顔の筋肉に影響を及ぼします。
- 浮動性めまい
- ジスキネジア：この症状は，意思に反する筋肉の動きに関連する状態で，反復する動き，痙攣のような動き，ねじれるような動き，あるいはピクピクする動きが含まれます。
- 振戦（ふるえ）
- 心拍が遅くなる，心拍が速くなる
- 血圧上昇
- 咳，鼻づまり
- 腹痛，嘔吐，吐き気，便秘，下痢，消化不良，歯の痛み
- 血液中の肝トランスアミナーゼの上昇
- 発疹

- 骨の痛みや筋肉痛、背中の痛み
- 発熱、脱力感、疲労（疲れ）
- 注射部位のかゆみ、痛み、又は腫れなどの反応

低頻度の副作用（1000 人中 1～10 人に発現）：

- 肺炎、胸部の感染（気管支炎）、気道の感染、副鼻腔の感染、膀胱の感染、耳の感染、眼の感染、扁桃の炎症、皮膚の感染、ダニによる皮膚炎、皮下組織の膿瘍
- 白血球数の減少、貧血、赤血球数の減少、血液中の好酸球（白血球の一種）の増加
- アレルギー反応
- 糖尿病の発症又は糖尿病の悪化、血液中のインスリン（血糖値を制御するホルモン）の増加
- 食欲増進又は不振、栄養障害や体重減少をもたらす食欲不振
- 血液中のコレステロールの増加
- 睡眠障害、気分の高揚（躁病）、混乱、性的衝動の低下、神経質になる、悪夢
- 遅発性ジスキネジア（顔、舌、又は体の他の部位に抑制できないピクピクした動きやひきつけが起こる）。舌、口、顔の意思に反するリズムカルな動が生じた場合は、直ちに医師に知らせてください。XEPLION の中止が必要な場合があります
- 痙攣（発作）、失神、体の部位を動かしたくなる静止できない衝動、立ち上がった時の浮動性めまい、集中できない、しゃべりにくい、味覚がなくなる又は味覚の異常、痛みや接触に対する皮膚の感覚低下、皮膚のびりびり感、穿刺感又はしびれ感
- 視界がぼやける、眼の感染又は「結膜炎」、眼の乾燥
- 回転する感覚（回転性めまい）、耳鳴り、耳の痛み
- 心房細動（心拍の異常）、心臓の上部と下部の間の伝導が遮断される、心臓の伝導異常、心電図の QT 間隔延長、立ち上がった時の急速な心拍、心臓の電氣的追跡（心電図又は ECG）の異常、胸がドキドキする又は鼓動が速くなる（動悸）
- 低血圧、立ち上がった時の低血圧（この結果、XEPLION の投与を受けた人の一部で、ふらつき感やめまいが起こることがあり、突然立ち上がった時又は起き上がった時に意識を失うこともあります）
- 息切れ、肺のうっ血、喘鳴、咽喉の痛み、鼻の出血
- 腹部の不快感、胃又は腸の感染、口の乾燥、放屁又はガスの放出が過剰になる
- 血液中の GGT（γ グルタミルトランスフェラーゼと呼ばれる肝酵素）の上昇、血液中の肝酵素の上昇
- じんましん（もしくは発疹）、かゆみ、脱毛、湿疹、皮膚の乾燥、皮膚が赤くなる、にきび
- 筋肉のひきつけ、関節のこわばり、首の痛み、関節の痛み
- 尿失禁（排尿がコントロールできない）、排尿回数が増える、排尿時に痛みを伴う
- 勃起不全、射精障害、無月経、月経周期が遅れる、不規則な月経、又はその他の月経周期の問題（女性）、乳房の女性化、乳房からの乳汁分泌、性機能の低下、膣からの分泌物
- 顔、口、眼、唇の腫れ、体、腕、脚の腫れ
- 歩き方の変化
- 胸の痛み、胸の不快感、気分が悪い

- 皮膚が硬くなる
- 転倒

稀な副作用（10,000 人中 1～10 人に発現）

- 爪の真菌感染
- 感染に対抗するために必要な血液中の特定の種類の白血球の数が危険な程度まで減少
- 感染から体を保護する働きのある白血球が減少，血小板（止血を促す血液細胞）の減少
- 発熱，口，顔，唇，舌の腫れ，息切れ，かゆみ，皮膚の発疹，場合によって血圧低下を特徴とする重度のアレルギー反応
- 尿量を調節するホルモンの分泌異常
- 危険な程度まで水分摂取が増える，生命を脅かすコントロール不良の糖尿病の合併症
- 血糖値が低い，水分の過剰摂取
- 感情がなくなる
- オルガスムに到達できない
- 悪性症候群（混乱，意識の低下又は意識消失，高熱，重度の筋肉のこわばり），脳への血液供給が突然遮断される（脳卒中又は小さな脳卒中），刺激に対して反応しない，意識がなくなる，意識レベルの低下，平衡感覚の障害
- 脳血管の障害，コントロール不良の糖尿病による昏睡，協調運動の異常，頭のふるえ
- 緑内障（眼球内の圧力が上がる），眼球の動きの問題，眼球の回転，光による目の過敏症，涙の量が増える，眼が充血する
- 不整脈
- 特に脚の血管内に血栓ができる（脚の腫れ，痛み，皮膚が赤くなるなどの症状）。血栓は血管を通して肺に移動し，胸の痛みや呼吸困難を引き起こす可能性があります。これらの症状に気づいた場合は，直ちに医師を受診してください。
- 体の一部で酸素量が低下する（血流減少による），紅潮
- 睡眠中の呼吸障害（睡眠時無呼吸），早く浅い呼吸，食物を気道中に吸い込んでしまうことによる肺炎，気道の閉塞，声が出にくい
- 腭炎，腸の閉塞，舌の腫れ，便失禁，極めて硬い便，飲み込むことができない，唇の荒れ
- 皮膚及び眼が黄色くなる（黄疸）
- 喉が腫れて呼吸困難を引き起こす可能性のある重篤なアレルギー反応
- 薬剤に関連する皮疹，皮膚の変色，皮膚の肥厚，頭皮又は皮膚がうろこ状になりかゆくなる，頭皮のふけ
- 筋肉線維が分解されて筋肉痛が生じる（横紋筋融解），異常な姿勢
- 血液中の CPK（筋肉の破壊，関節の腫れ，筋力低下によって時に放出されるクレアチンホスホキナーゼと呼ばれる酵素）の上昇。
- 排尿できない
- 持続勃起症（外科的治療を要する可能性のある陰茎勃起が持続する状態）
- 乳房の痛み，乳房の不快感，乳腺の拡大，乳房の肥大，乳房からの分泌物
- 極めて低い体温，体温の低下，悪寒，体温の上昇，喉が渇く，薬剤離脱症状

- 注射部位の感染に起因する膿の蓄積，皮膚深部の感染，注射部位の嚢胞，注射部位のあざ

発生頻度不明（入手データから頻度を推定不能）：

- 尿糖

他の種類の脳血管障害，パチパチ聞こえる肺音，注射部位の皮膚細胞死，及び注射部位の潰瘍の副作用が，パリペリドンと極めて類似するリスペリドンと呼ばれる薬剤の投与でみられています。このことから，これらの副作用は **XEPLION** によっても発生することが予測されます。

いずれの副作用も重篤化した場合，あるいは本リーフレットに記載されていない何らかの副作用に気づいた場合は，医師又は薬剤師に知らせてください。

5. XEPLION の保存方法

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存してください。

箱に記載されている使用期限を過ぎた **XEPLION** は使用しないでください。使用期限は記載月の最終日です。

30℃以下で保存してください。

本剤は廃水や家庭内廃棄物として廃棄しないでください。不要になった薬剤の廃棄方法については薬剤師にご相談ください。これらの対策により環境を保護することができます。

6. 詳細情報

XEPLION に含まれる成分

有効成分はパリペリドンです。

1 本のプレフィルドシリンジ中に，パリペリドン 25 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 39 mg を含有します。

1 本のプレフィルドシリンジ中に，パリペリドン 50 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 78 mg を含有します。

1 本のプレフィルドシリンジ中に，パリペリドン 75 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 117 mg を含有します。

1 本のプレフィルドシリンジ中に，パリペリドン 100 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg を含有します。

1 本のプレフィルドシリンジ中に，パリペリドン 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 234 mg を含有します。

1 本のプレフィルドシリンジ中に，パリペリドン 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸

エステル 234 mg を含有します。

1 本のプレフィルドシリンジ中に、パリペリドン 100 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg を含有します。

その他の成分：

ポリソルベート 20

ポリエチレングリコール 4000

クエン酸一水和物

無水リン酸水素二ナトリウム

リン酸二水素ナトリウム一水和物

水酸化ナトリウム (pH 調節用)

注射用水

XEPLION の外観及び包装内容

XEPLION はプレフィルドシリンジに入った白色から微黄白色の持効性懸濁注射液で、診療所又は病院で投与されます。

1 パックにプレフィルドシリンジ 1 本及び注射針 2 本が含まれています。

投与開始パックには初回 2 回分の用量(1 回目の開始用量 150 mg が 1 パックと 2 回目の開始用量 100 mg が 1 パック)が含まれています。

市販承認保有者

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

製造者

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

本剤に関する情報が必要な場合は、市販承認保有者の各国のオペレーティングカンパニー（以下一覧）に連絡してください。

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV/SA

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

”Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 9400

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.

Tel: +420 227 012 222

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S

Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal

Tel.: + 372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG

Tel: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG

C/o Vistor hf

Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: +39 02/2510.1

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV/SA

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.

Tel. : +36 23 513 858

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.

Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG AS

Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 -237 6000

PortugalJANSSEN-CILAG FARMACEUTICA,
LDA

Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: + 386 1401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY

Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ

Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā

Tel: +371 6789 3561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Tel: +370 5 278 68 88

Sverige

JANSSEN-CILAG AB

Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.

Tel: +44 1494 567 567

本リーフレットは最終的に以下において承認されています。

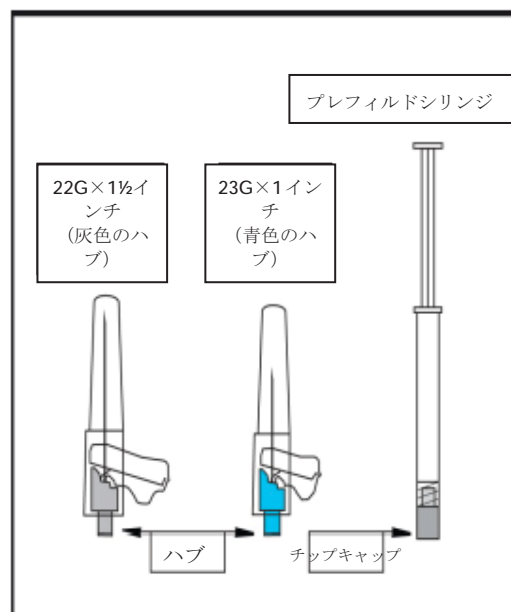
本剤に関する詳細情報は下記の欧州医薬品庁ウェブサイトにて入手可能です。

<http://www.ema.europa.eu>

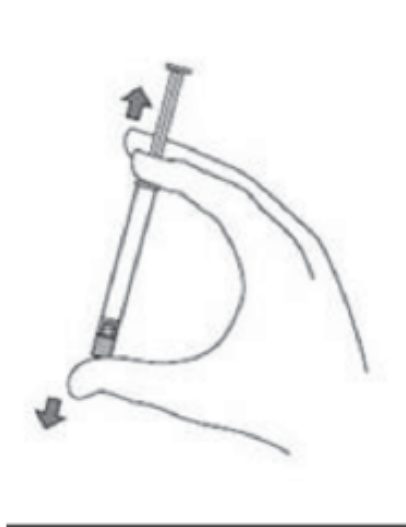
以下は医療専門家又は医療従事者向けの情報である。医療専門家又は医療従事者は、全処方情報（医薬品の製品概要）と併せて以下を参照すること。

本剤の懸濁注射液は再使用しないこと。投与前に異物を目視検査すること。目視で異物が認められたシリンジは使用しないこと。

本剤1パック中には、筋肉注射用のプレフィルドシリンジ1本及び2本の安全針が含まれる[1½インチの22ゲージ針1本（38.1 mm×0.72 mm）及び1インチの23ゲージ針1本（25.4 mm×0.64 mm）]。XEPLIONは投与開始パックとして入手することもでき、これには、2回目の投与用のプレフィルドシリンジ1本及び注射針2本も含まれている。



1. シリンジを 10 秒以上激しく振り、懸濁液が均質になるよう調製する。



2. 適切な注射針を選択する。

XEPLION の初回開始用量（150 mg）は、1 日目に三角筋注射用の注射針を使用して三角筋に投与する。XEPLION の 2 回目の開始用量（100 mg）は、1 週間後（8 日目）に三角筋注射用の注射針を使用して三角筋に投与する。

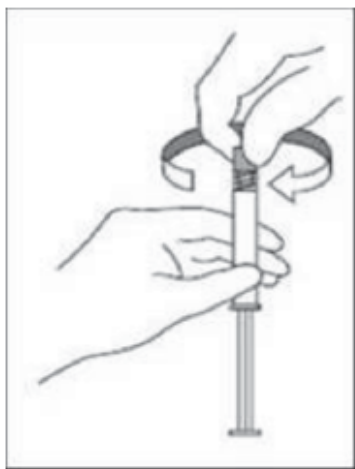
リスペリドン持効性注射液から XEPLION に切り替える場合は、次の注射予定日に XEPLION の初回用量（25～150 mg の範囲）を注射部位に適した注射針を用いて三角筋又は臀部筋に投与する。

その後の月 1 回の維持治療は、注射部位に適した注射針を用いて三角筋又は臀部筋のいずれかに投与する。

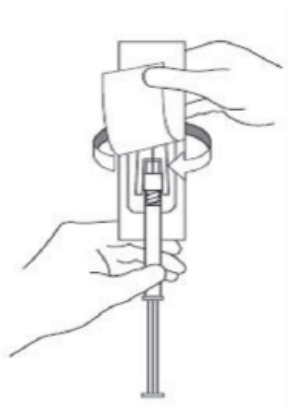
三角筋注射の場合、体重 90 kg 未満の患者では、1 インチの **23** ゲージ針（25.4 mm×0.64 mm）（青色のハブのついた針）、体重 90 kg 以上の患者では 1½ インチの **22** ゲージ針（38.1 mm×0.72 mm）（灰色のハブのついた針）を使用する。

臀部筋注射の場合、1½ インチの **22** ゲージ針（38.1 mm×0.72 mm）（灰色のハブのついた針）を使用する。

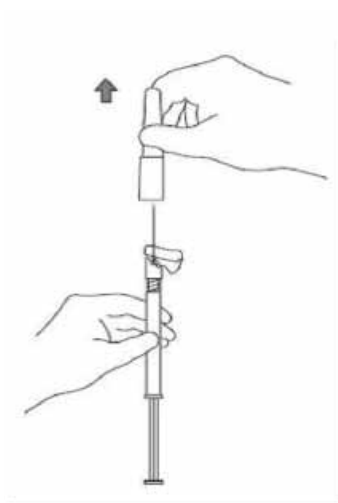
3. シリンジを垂直に立てて持ち、ゴム製のチップキャップを回しながら外す。



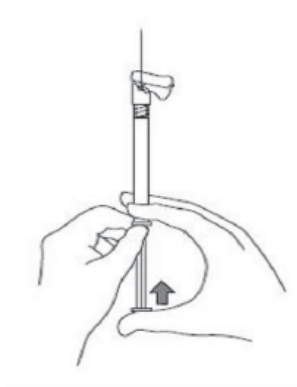
4. 安全針のブリスターパックを半分まで開封する。開封したブリスターパックの上から注射針のキャップをしっかりと持つ。安全針を軽く時計回りに回して、安全針をシリンジのルアー接合部に接続する。



5. 注射針のキャップを真っ直ぐに引き抜く。注射針がシリンジから緩むことがあるため、キャップを回さないこと。

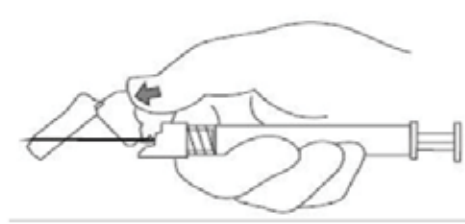


6. 注射針を取り付けたシリンジを真上に向けた状態でプランジャーロッドを慎重に押しながら空気を抜く。

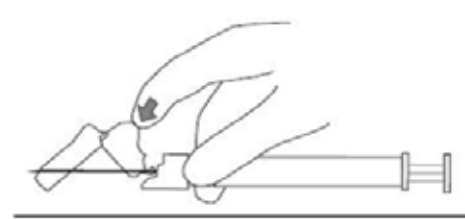


7. 三角筋又は臀部筋のいずれかに全量を緩徐に深部まで筋肉内投与する。血管内及び皮下には絶対に投与しないこと。
8. 注射が完了したら、片手の親指又は他の指で (8a, 8b), あるいは平らな面を使用して (8c), 注射針保護システムを作動させる。「カチッ」という音が聞こえたら、保護システムは完全に作動している。シリンジは針をつけたまま適切に廃棄する。

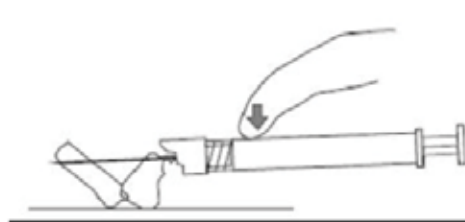
8a



8b



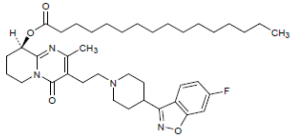
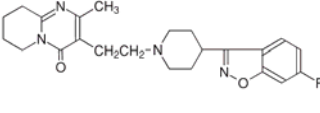
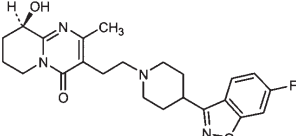
8c

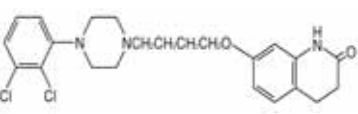
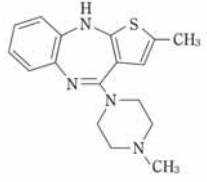
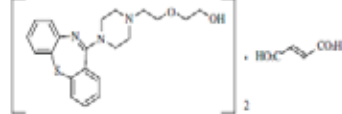


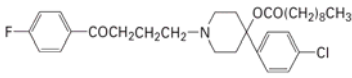
未使用の製品又は廃棄物はすべて、各地域の要件に従って廃棄すること。

1.7 同種同効品一覧表

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。

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスベリドン	パリペリドン				
販売名	ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ ゼプリオン水懸筋注 50mg シリンジ ゼプリオン水懸筋注 75mg シリンジ ゼプリオン水懸筋注 100mg シリンジ ゼプリオン水懸筋注 150mg シリンジ	リスパダール錠 1mg リスパダール錠 2mg リスパダール錠 3mg リスパダール細粒 1% リスパダールコンスタ筋注用 25mg リスパダールコンスタ筋注用 37.5mg リスパダールコンスタ筋注用 50mg リスパダール内用液 1mg/mL リスパダール OD 錠 0.5mg リスパダール OD 錠 1mg リスパダール OD 錠 2mg	インヴェガ錠 3mg インヴェガ錠 6mg インヴェガ錠 9mg				
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	ヤンセンファーマ株式会社				
承認年 月日等		錠 1mg, 2mg : 1996 年 4 月 16 日 錠 3mg : 2002 年 12 月 16 日 細粒 : 1996 年 4 月 16 日 コンスタ筋注用 : 2009 年 4 月 22 日 内用液 : 2002 年 3 月 28 日 OD 錠 0.5mg : 2009 年 7 月 13 日 OD 錠 1mg, 2mg : 2007 年 3 月 15 日	2010 年 10 月 27 日				
規制区 分	劇薬 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること	劇薬 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること				
化学構 造式	 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体				
剤型・ 含量	シリンジ 25mg : 白色の懸濁液、1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル 39mg 含有(パリペリドンとして 25mg) シリンジ 50mg : 白色の懸濁液、1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル 78mg 含有(パリペリドンとして 50mg) シリンジ 75mg : 白色の懸濁液、1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル 117mg 含有(パリペリドンとして 75mg) シリンジ 100mg : 白色の懸濁液、1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル 156mg 含有(パリペリドンとして 100mg) シリンジ 150mg : 白色の懸濁液、1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル 234mg 含有(パリペリドンとして 150mg)	錠 1mg, 2mg, 3mg : 白色のフィルムコーティング錠、それぞれ 1 錠中局リスベリドン 1mg, 2mg, 3mg を含有 細粒 1% : 白色の細粒, 1g 中局リスベリドン 10mg を含有 コンスタ筋注用 25mg, 37.5mg, 50mg : 白色～微黄白色の粉末、それぞれ 1 バイアル中リスベリドン 25mg, 37.5mg, 50mg 含有 内用液 : 無色澄明の液剤, 1mL 中局リスベリドン 1mg を含有 OD 錠 0.5mg, 1mg, 2mg : 白色の素錠 (口腔内崩壊錠), それぞれ 1 錠中リスベリドン 0.5mg, 1mg, 2mg を含有	インヴェガ錠 3mg : 白色の錠剤, 1 錠中パリペリドン 3mg 含有 インヴェガ錠 6mg : 淡褐色の錠剤, 1 錠中パリペリドン 6mg 含有 インヴェガ錠 9mg : 桃色の錠剤, 1 錠中パリペリドン 9mg 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初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。 <div>《用法・用量に関連する使用上の注意》 1) 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。 2) 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。 [適切な血中濃度が得られないおそれがある。] <table><tr><td>三角筋内へ投与時</td><td>体重 90 kg 未満の場合 : 23 G、針の長さ 1 インチ (25 mm) 体重 90 kg 以上の場合 : 22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)</td></tr><tr><td>臀部筋内へ投与時</td><td>22G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)</td></tr></table> 3) 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、パリペリドンとして初回 100 mg、1 週後に 2 回目 75 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 50 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 100 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 25 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 (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。] (続く)</div>	三角筋内へ投与時	体重 90 kg 未満の場合 : 23 G、針の長さ 1 インチ (25 mm) 体重 90 kg 以上の場合 : 22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)	臀部筋内へ投与時	22G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)	錠, 細粒, OD 錠 : 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。 <div>《用法・用量に関連する使用上の注意》 (OD 錠のみの注意事項) 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ (水なし) でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。 内用液 : 通常、成人にはリスベリドンとして 1 回 1mg (1mL) 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 (2～6mL) 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 (12mL) をこえないこと。 参考 : 内用液の使用法 1. 本剤を直接服用するか、もしくは 1 回の服用量の水、ジュース又は汁物に混ぜて、コップ一杯 (約 150mL) くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。 2. 茶葉抽出飲料 (紅茶、烏龍茶、日本茶等) 及びコーラは、混合すると含量が低下することがあるので、希釈して使用することは避けるよう指導すること。 3. 瓶包装品 (30mL、100mL) に添付されているビペットの目盛はそれぞれ約 0.5mL、1mL、1.5mL、2mL、2.5mL 及び 3mL に相当する。 4. 分包品 (0.5mL、1mL、2mL、3mL) は、1 回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。 (続く)</div>	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。 <div>《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。</div>
三角筋内へ投与時	体重 90 kg 未満の場合 : 23 G、針の長さ 1 インチ (25 mm) 体重 90 kg 以上の場合 : 22 G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)						
臀部筋内へ投与時	22G、針の長さ 1½ インチ (38 mm)						

一般的 名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピンフマル酸
販売名	エビリファイ錠 3mg エビリファイ錠 6mg エビリファイ錠 12mg エビリファイ散 1% エビリファイ内用液 0.1% エビリファイ OD 錠 3mg エビリファイ OD 錠 6mg エビリファイ OD 錠 12mg エビリファイ OD 錠 24mg	ジブレキサ錠 2.5mg ジブレキサ錠 5mg ジブレキサ錠 10mg ジブレキサ細粒 1% ジブレキサザイデイス錠 5mg ジブレキサザイデイス錠 10mg ジブレキサ筋注用 10mg	セロクエル 25mg 錠 セロクエル 100mg 錠 セロクエル 200mg 錠 セロクエル細粒 50%
会社名	大塚製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	製造販売：アステラス製薬株式会社 提携：Astra Zeneca UK Ltd
承認年 月日等	錠 3mg, 6mg, 散 1%：2006 年 1 月 23 日 錠 12mg：2007 年 4 月 2 日 内用液 0.1%：2009 年 1 月 6 日 OD 錠：2012 年 1 月 18 日	錠 2.5mg, 5mg, 10mg：2000 年 12 月 22 日 細粒 1%：2001 年 11 月 29 日 ザイデイス錠 5mg, 10mg：2005 年 3 月 22 日 筋注用：2012 年 9 月 28 日	25mg 錠, 100mg 錠：2000 年 12 月 12 日 200mg 錠：2009 年 7 月 13 日 細粒 50%：2004 年 2 月 27 日
規制区 分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構 造式			
剤型・ 含量	錠 3mg：青色の素錠、1 錠中アリピプラゾール 3mg 含有 錠 6mg：白色の素錠、1 錠中アリピプラゾール 6mg 含有 錠 12mg：黄色の素錠、1 錠中アリピプラゾール 12mg 含有 散 1%：白色の散剤、1g 中アリピプラゾール 10mg 含有 内用液 0.1%：無色澄明の液で、芳香がある。pH は 2.7～3.5 である。1mL 中アリピプラゾール 1mg 含有 OD 錠 3mg, 6mg, 12mg, 24mg：白色の素錠（口腔内崩壊錠）それぞれ 1 錠中アリピプラゾール 3mg, 6mg, 12mg, 24mg 含有	錠 2.5mg, 5mg, 10mg：白色のフィルムコート錠、それぞれ 1 錠中オランザピンとして 2.5mg, 5mg, 10mg 含有。 細粒 1%：微黄色の細粒、1g 中オランザピンとして 10mg 含有。 ザイデイス錠 5mg, 10mg：黄色の素錠（凍結乾燥製剤）、それぞれ 1 錠中オランザピンとして 5mg, 10mg 含有。 筋注用 10mg：黄色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）（注射剤）、1 バイアル中オランザピンとして 11.0mg 含有。	25mg 錠：うすい黄みの赤色のフィルムコーティング錠、1 錠中クエチアピンフマル酸塩 28.78mg（クエチアピンとして 25mg）含有 100mg 錠：うすい黄色のフィルムコーティング錠、1 錠中クエチアピンフマル酸塩 115.13mg（クエチアピンとして 100mg）含有 200mg 錠：白色のフィルムコーティング錠、1 錠中クエチアピンフマル酸塩 230.26mg（クエチアピンとして 200mg）含有 細粒 50%：白色の細粒、1 g 中クエチアピンフマル酸塩 575.65mg（クエチアピンとして 500mg）含有
効能・ 効果	エビリファイ OD 錠 3mg、同 OD 錠 6mg、同 OD 錠 12mg、エビリファイ内用液 0.1%、エビリファイ錠 3mg、同 6mg、同 12mg、同散 1% ●統合失調症 ●双極性障害における躁症状の改善 ●うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） エビリファイ OD 錠 24mg ●統合失調症 ●双極性障害における躁症状の改善 《効能・効果に関連する使用上の注意》 ●うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合 (1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。 (2)抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。（「10.その他の注意(5)」の項参照）	錠、細粒、ザイデイス錠 統合失調症 双極性障害における躁症状の改善 筋注用：統合失調症における精神運動興奮 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いること。	統合失調症
用法・ 用量	●統合失調症 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12mg(内用液：6～12mL)を開始用量、1 日 6～24mg(内用液：6～24mL)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(内用液：30mL)を超えないこと。 ●双極性障害における躁症状の改善 通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24mg(内用液：12～24mL)を 1 日 1 回経口投与する。なお、開始用量は 24mg(内用液：24mL)とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg(内用液：30mL)を超えないこと。 ●うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） 通常、成人にはアリピプラゾールとして 3mg（内用液：3mL）を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3mg（内用液：3mL）とし、1 日量は 15mg（内用液：15mL）を超えないこと。	錠、細粒、ザイデイス錠 統合失調症：通常、成人にはオランザピンとして 5～10mg 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 10mg 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 20mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。 双極性障害におけるうつ症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与により開始し、その後 1 日 1 回 10mg に増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。	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。

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル
販売名	ネオペリドール注 50 ネオペリドール注 100 ハロマンズ注 50mg ハロマンズ注 100mg
会社名	ネオペリドール注 製造販売元：ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社 発売元：ヤンセンファーマ株式会社 ハロマンズ注 発売元：大日本住友製薬株式会社 製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
承認年 月日等	ネオペリドール注：1987 年 6 月 30 日 ハロマンズ注：1987 年 6 月 30 日
規制区 分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構 造式	
剤型・ 含量	微黄色～淡黄褐色澄明の油性注射液 ネオペリドール注 50、ハロマンズ注 50mg：ハロ ペリドールデカン酸エステル 70.52mg（ハロペリ ドールとして 50.0mg）、ネオペリドール注 100、ハロマンズ注 100mg：ハロペリドールデカ ン酸エステル 141.04mg（ハロペリドールとして 100.0mg）
効能・ 効果	統合失調症
用法・ 用量	<p>ハロペリドールとして、通常 1 回量 50mg～ 150mg を 4 週間隔で筋肉内投与する。投薬量、 注射間隔は症状に応じて適宜増減ならびに間隔 を調節する。 なお、初回用量は、経口ハロペリドールの 1 日 用量の 10～15 倍を目安とし、可能な限り少量よ り始め、100mg を超えないものとする。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》 本剤を増量する場合は慎重に行うこと。〔本剤 の急激な増量により悪性症候群（Syndrome malin）が起こることがある。〕</p> </div>

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスペリドン	パリペリドン
用法・ 用量	<p>4) 本剤の活性本体はパリペリドン（リスペリドンの活性代謝物）であるため、本剤とパリペリドン又はリスペ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。症状の急激な悪化等によりパリペリドン又はリスペリドン経口製剤を併用する場合は、漫然と併用しないこと。</p> <p>5) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>6) 本剤を用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には、再開にあたり、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>7) 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。（「薬物動態」の項参照）。</p>	<p>錠、細粒</p> <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善の場合 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。〔双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>コンスタ筋注用：通常、成人にはリスペリドンとして1回25mgを2週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は25mgとし、その後、症状により適宜増減するが、1回量は50mgを超えないこと。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》 1) 本剤は臀部筋肉内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。〔静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小血栓を誘発するおそれがある。〕 2) 本剤は、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、臨床効果は投与3週間後以降にあらわれると考えられることから、初回投与後3週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また、増量後3週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。なお、増量が必要な場合は、少なくとも同一用量で4週間以上投与した後に、原則として12.5mgずつ、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。 3) 本剤は、投与中止後も4～6週間は血中濃度が治療域に維持され、消失するまで約8週間かかるため、投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕 4) 炎症部位への投与は行わないこと。また、本剤による治療中に発熱した場合には、患者の状態を十分観察すること。〔リスペリドンマイクロスフェアからの放出が増加し、血中薬物濃度が増加するおそれがある。〕</p>	

一般的 名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピンフマル酸
用法・ 用量	<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <ul style="list-style-type: none"> ●全効能共通 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。（〔薬物動態〕の項参照） ●統合失調症の場合 (1)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。〔臨床成績〕の項参照） (2)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。 ●双極性障害における躁症状の改善の場合 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。 ●うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。（うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照） ●内用液のみの注意事項 ・本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯（約150mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するように指導すること。 ・煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照） ・茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照） ・一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照） ・分包品（3mL、6mL、12mL）は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。 ●口腔内崩壊錠のみの注意事項 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。 	<p>ザイディス錠</p> <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善の場合 躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。〔双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>筋注用 通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。 効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。 年齢、症状に応じて減量を考慮すること。</p> <p>筋注用 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の追加投与により、過鎮静等の副作用が発現するおそれがあるので、追加投与の必要性を慎重に判断し、追加投与後は患者の状態を十分に観察すること。 経口抗精神病薬等による管理が可能になった場合には、速やかに本剤の投与を終了すること。 〔国内外臨床試験において、3日間を超えて連用した経験はない。〕</p>	

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル
用法・ 用量	

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスペリドン	パリペリドン
使用上の 注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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。〕</p> <p>3) アドレナリン、クロザピンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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）。〕</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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。〕</p> <p>3) アドレナリン、クロザピン（筋注用のみ）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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。〕</p> <p>3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>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</p> <p>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）。〕</p>
	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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〕</p> <p>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）。〕</p> <p>9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>11) 薬物過敏症の患者</p> <p>12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意、「副作用」、「過量投与」の項参照〕</p> <p>2) 過去に経口パリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。</p> <p>3) 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。</p> <p>4) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>6) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>7) 腎障害のある患者〔本剤の半減期の延長及び AUC が增大することがある（「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>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）。〕</p> <p>9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>11) 薬物過敏症の患者</p> <p>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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意（錠、細粒、OD 錠、内用液）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>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〕</p> <p>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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、低血糖症状（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〕</p> <p>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〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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〕</p> <p>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）。〕</p> <p>9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>11) 薬物過敏症の患者</p> <p>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。〕</p> <p>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）。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>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〕</p>

一般的 名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピンフマル酸
使用上 の 注意	<p>【警告】</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>（「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)」、「6」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）</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1.昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2.バルビツール酸誘導体・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。〕</p> <p>3.アドレナリンを投与中の患者（「3.相互作用」の項参照）</p> <p>4.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>錠、細粒、ザイディス錠</p> <p>【警告】</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>筋注用</p> <p>【警告】</p> <p>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、投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あるい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以外は投与しないこと。また、投与前に血糖値の測定等が困難な場合には、投与後に血糖値をモニタリングするなど観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>2.投与にあたっては、可能な限り投与前に、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すること。また、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〕</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1.昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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。〕</p> <p>3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4.アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>5.糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者（錠、細粒、ザイディス錠のみ）</p>	<p>【警告】</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3)アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(5)糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者</p>
	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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)」、「6」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）</p> <p>(5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(6)脳の器質的障害のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕</p> <p>(7)衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕</p> <p>(8)高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)統合失調症の場合、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方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>(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。（「4.副作用(1)重大な副作用 7」低血糖」の項参照）</p>	<p>錠、細粒、ザイディス錠</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)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〕</p> <p>(2)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(3)脳の器質的障害のある患者〔他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある¹⁾。〕</p> <p>(4)衝動性が高い併存障害を有する患者〔他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある¹⁾。〕</p> <p>(5)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。〕</p> <p>(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ことがある。〕</p> <p>(7)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。〕</p> <p>(8)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(9)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。〕</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(5)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(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）</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

一般的 名称	ハロペリ ドールデカン酸エステル
使用上 の 注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕</p> <p>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おそれがある。〕</p> <p>ネオペリドール注：〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕</p> <p>ハロマンズ注：〔中枢神経抑制作用が増強される。〕</p> <p>3) 重症の心不全患者〔心筋に対する障害作用や血圧降下が報告されている。〕</p> <p>4) パーキンソン病の患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>ネオペリドール注：5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>ハロマンズ注：5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者</p> <p>6) アドレナリン、クロザピンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕</p> <p>2) 心・血管疾患、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。〕</p> <p>3) QT 延長を起こしやすい患者〔QT 延長が発現するおそれがある。〕</p> <p>（1）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</p> <p>（2）低カリウム血症のある患者 等</p> <p>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ことがある。〕</p> <p>5) 甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起りやすい。〕</p> <p>6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>ネオペリドール注：7) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>ハロマンズ注：7) 薬物過敏症の患者</p> <p>8) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者、脳に器質的障害のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起りやすい。〕</p> <p>9) 高温環境下にある患者〔体温調節中枢を抑制するため、高熱反応が起こるおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は、抗精神病薬の長期投与が必要な慢性精神病患者に使用するものである。本剤を用いる場合は、過去の治療で抗精神病薬の投与により症状が安定した患者に投与することが望ましい。現在ハロペリドール以外の抗精神病薬を使用している場合は、ハロペリドールに対する予期しない副作用が起こる可能性を防ぐために、まず、経口ハロペリドールを投与した後、本剤に切り替える。</p> <p>2) 本剤の投与にあたっては、本剤が持効性製剤であることを考慮して、初回用量は患者の既往歴、病状、過去の抗精神病薬への反応に基づいて決める。できるだけ低用量より始め、必要に応じ漸増することが望ましい。投与初期に用量の不足による精神症状の再発の可能性も考えられるが、その場合には原則として、本剤以外のハロペリドール製剤の追加が望ましい。また、次回投与時にはその間の十分な臨床観察を参考に用量調節を行う必要がある。</p> <p>3) 本剤による副作用の種類はハロペリドール製剤のそれと同様のものであるが、本剤が持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意する必要がある。（「副作用」、「過量投与」の項参照）</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 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性化することがあるので注意すること。</p>

一般的名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスベリドン	パリペリドン																																																											
使用上の注意(続き)	8) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重大な副作用」の項参照] 9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記7)及び8)の副作用が発現する場合があることを、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、医師の診察を受けるよう指導すること。 [「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照] 10) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。 [「重大な副作用」の項参照] 3. 相互作用 1) 併用禁忌(併用しないこと)	2. 重要な基本的注意(筋注用) 1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照] 2) 過去にリスベリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口リスベリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること。 3) 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には、本剤を投与する前に、少なくとも1日2mgまでの経口リスベリドン製剤により忍容性があることを確認した上で、本剤を投与すること。 4) 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため、特に本剤の投与初期及び増量時には、患者の症状を十分観察すること。[「薬物動態」の項参照] 5) リスベリドンでは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知られているので、本剤投与時に低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 6)～11)は錠、細粒OD錠の2)～7)と同じ記載。 3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。また、一部CYP3A4の関与も示唆される。 1) 併用禁忌(併用しないこと)	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)																																																											
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></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><tr><td>クロザピン クロザリル</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</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。	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></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><tr><td>クロザピン クロザリル (筋注用のみ)</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</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。	クロザピン クロザリル (筋注用のみ)	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></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><tr><td>クロザピン クロザリル</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¹⁾</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²⁾</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	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	クロザピン クロザリル	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。	バルプロ酸 ²⁾	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明																				
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																																																											
	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。																																																											
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																																																											
	クロザピン クロザリル (筋注用のみ)	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。																																																											
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																																																											
クロザピン クロザリル	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。																																																												
バルプロ酸 ²⁾	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明																																																												
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><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></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¹⁾</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></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 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。	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></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¹⁾、フェニトイン²⁾、リファンピシン³⁾、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 ¹⁾ 、フェニトイン ²⁾ 、リファンピシン ³⁾ 、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><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></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¹⁾、フェニトイン²⁾、リファンピシン³⁾、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 ¹⁾ 、フェニトイン ²⁾ 、リファンピシン ³⁾ 、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)	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。																																																												
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 ¹⁾ 、フェニトイン ²⁾ 、リファンピシン ³⁾ 、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)	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 ¹⁾ 、フェニトイン ²⁾ 、リファンピシン ³⁾ 、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。																																																												
4. 副作用	承認時までの国内探索的試験、国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例492例(日本人410例を含む)中353例(71.7%)に副作用が認められた。その主なものは、高プロラクチン血症136例(27.6%)、注射部位疼痛72例(14.6%)、注射部位硬結52例(10.6%)、不眠症32例(6.5%)、精神症状31例(6.3%)、アカシジア27例(5.5%)であった。	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。	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。																																																											

一般的名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピソフマル酸																		
使用上の注意 (続き)	<p>(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、多食、脱力感等）、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。（「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、7) 低血糖」の項参照）</p> <p>(7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。</p> <p>1)うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>2)不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3)自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合に、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>4)家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>(8)本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>(9)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、子宮内膜炎などの発現に十分注意すること。</p> <p>(10)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。</p> <p>(11)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。（「4.副作用(1)重大な副作用10）肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照）</p>	<p>筋注用</p> <p>(1)糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者、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〕</p> <p>(2) 重篤な心血管疾患を有する患者又は低血圧、徐脈、呼吸抑制、中枢神経抑制を引き起こす薬剤を投与している患者〔低血圧、徐脈、低換気が認められることがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）〕</p> <p>(3)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。〕</p> <p>(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ことがある。〕</p> <p>(5)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。〕</p> <p>(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(7)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。〕</p> <p>錠、細粒、ザイデス錠</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</p> <p>3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p> <p>5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</p> <p>(5) 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。</p>	<p>(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ため観察を十分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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <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></table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <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 アルコール</td><td>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。</td><td>薬力学的相互作用を起こすことがある。</td></tr><tr><td>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</td><td>本剤の作用が減弱することがある</td><td>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。</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。外国人におけるケ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。</td></tr></table> <p>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。</p>	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	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。	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。	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。外国人におけるケ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。
	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																			
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。																			
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。																			
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。外国人におけるケ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。																			

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル		
使用上 の 注意 (続き)	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 ハロペリドールは主として薬物代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4で代謝される。[「薬物動態」の項参照]		
	1) 併用禁忌（併用しないこと） ネオペリドール注		
	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)	血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンのα作用を本剤が阻害しβ作用のみが発現し、アドレナリンの作用を逆転させる。
	クロザピン (クロザリル)	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。
使用上 の 注意 (続き)	ハロモンス注		
	薬剤名	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。
	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスペリドン	パリペリドン
使用上の 注意 (続き)	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)^{注1)}：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。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア (頻度不明)^{注1)}：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス (頻度不明)^{注1)}：腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。</p> <p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)^{注1)}：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがある。</p> <p>(5) 肝機能障害 (1.8%)、黄疸 (頻度不明)^{注1)}：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 横紋筋融解症 (頻度不明)^{注1)}：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(7) 不整脈：不整脈 (0.2%)、心房細動 (0.2%)、心室性期外収縮 (0.6%) 等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脳血管障害 (頻度不明)^{注1)}：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 高血糖 (0.4%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明)^{注1)}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、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〕</p> <p>(10) 低血糖 (頻度不明)^{注1)}：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(11) 無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少 (頻度不明)^{注1)}：無顆粒球症、好中球減少症、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。</p> <p>(12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (頻度不明)^{注1)}：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(13) 持続勃起症 (頻度不明)^{注1)}：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.15%、筋注用：頻度不明^{注1)}、^{注2)})：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。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.15%、筋注用：0.6%)：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。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.06%、筋注用：頻度不明^{注2)})：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。</p> <p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明^{注2)})：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。</p> <p>(5) 肝機能障害 (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.97%、筋注用：頻度不明^{注1)}、^{注2)})、黄疸 (頻度不明^{注1)}、^{注2)})：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。</p> <p>(6) 横紋筋融解症 (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.02%、筋注用：頻度不明^{注2)})：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。</p> <p>(7) 不整脈 (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.35%、筋注用：4.6%)：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。</p> <p>(8) 脳血管障害 (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.04%、筋注用：頻度不明^{注2)})：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。</p> <p>(9) 高血糖 (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.04%、筋注用：頻度不明^{注2)})、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明^{注2)})：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〕</p> <p>(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〕</p> <p>(11) 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (錠、細粒、内用液、OD 錠：0.56%、筋注用：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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(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〕</p> <p>(13) 持続勃起症 (頻度不明)：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>筋注用 注1) 外国の臨床試験で報告がある。 注2) 国内の経口リスペリドン製剤で報告がある。</p>	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)^{注1)}：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。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア (頻度不明)^{注1)}：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス (頻度不明)^{注1)}：腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。</p> <p>(4) 肝機能障害 (4.2%)、黄疸 (頻度不明)^{注1)}：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 横紋筋融解症 (頻度不明)^{注1)}：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 脳血管障害 (頻度不明)^{注1)}：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 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1)}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、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〕</p> <p>(9) 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〕</p> <p>(10) 無顆粒球症 (頻度不明)^{注1)}、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。</p> <p>(11) 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (頻度不明)^{注1)}：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(12) 持続勃起症 (頻度不明)^{注1)}：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 外国の臨床試験又は市販後での報告がある。</p> <p>2) 類薬 (リスペリドン) における重大な副作用</p> <p>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。</p>

一般的名称	アリピプラゾール		オランザピン	クエチアピンフマル酸	
使用上の注意 (続き)	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。 (〔薬物動態〕の項参照) (1)併用禁忌 (併用しないこと)			(6) 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、血液量減少、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。 (7) 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。 (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。 (9) 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。	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%)、T ₄ 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。
	(2)併用注意 (併用に注意すること)			(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 ⁽¹⁾) 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 (頻度不明 ⁽²⁾) 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、無動減熱、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 ⁽⁴⁾)、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 ⁽⁵⁾) 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 ⁽⁶⁾) 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。	
	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。		
	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。		
	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。		
	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。		
	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。		
	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	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。 (〔薬物動態〕の項参照)		
	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコゾール、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。 (〔薬物動態〕の項参照)		
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。 (〔薬物動態〕の項参照)			

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル		
使用上 の 注意 (続き)	2) 併用注意 (併用に注意すること) ネオペリドール注		
	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	中枢神経抑制等が強く 発現するおそれがある ので、減量する など注意すること。	相互に作用を増強 する。
	リチウム	類薬（ハロペリドール）との併用で心電 図変化、重症の錐体 外路症状、持続性の ジスキネジア、突発 性の悪性症候群 （Syndrome malin）、 非可逆性の脳障害を 起こすことが報告さ れているので、観察 を十分に行い、この ような症状があらわ れた場合には投与を 中止すること。	機序は不明である が、併用による抗 ドパミン作用の増 強等が考えられて いる。
	薬物代謝酵素 (主に CYP3A4) を 誘導する薬剤 カルバマゼピ ン リファンピシ ン等	類薬（ハロペリドール）で作用が減弱する との報告がある。	薬物代謝酵素誘導 作用により、ハロ ペリドールの血中 濃度が低下すると 推定される。
	CYP3A4 を阻 害する薬剤 イトラコナゾ ール等	本剤の作用が増強 し、副作用が発現す るおそれがある。	薬物代謝酵素阻害 作用により、ハロ ペリドールの血中 濃度が上昇する。
	CYP2D6 を阻 害する薬剤 キニジン プロメタジン クロルプロマ ジン等		
	タンドスピロ ンクエン酸塩	錐体外路症状を増強 するおそれがある。	動物実験（ラット）において、類 薬（ハロペリドール）の抗ドパミン 作用の増強が認め られている。
	抗ドパミン作 用を有する薬 剤 ベンザミド系 薬剤 メトクロプラ ミド スルピリド チアプリド等 ドンペリドン 等	内分泌機能異常、錐 体外路症状が発現す ることがある。	相対的に抗ドパミン 作用が増強する。
	ドパミン作動 薬 レボドパ製剤 プロモクリプ チン メシル酸塩等	左記薬剤のドパミン 作動薬としての作用 が減弱するおそれ がある。	本剤がドパミン作 動性神経におい て、左記薬剤の作 用に拮抗する。
	抗コリン作用 を有する薬剤 抗コリン作動 性抗パーキン ソン剤 フェノチアジ ン系化合物 三環系抗うつ 剤等	腸管麻痺等の抗コリン 系の副作用が強く あらわれることが ある。 また、類薬（ハロペ リドール）で精神症 状が悪化したとの報 告がある。	併用により抗コリン 作用が強くあら われる。
	アルコール (飲酒)	眠気、精神運動機能 低下等を起こすこと がある。	相互に作用を増強 する。
	ハロマンズ注		
	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 増強することがあ るので、減量する など注意すること。	本剤およびこれら の薬剤の中枢神経 抑制作用による。
	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。
	リチウム	類似化合物（ハロペ リドール）で、リチ ウムとの併用により 心電図変化、重症の 錐体外路症状、持続 性のジスキネジア、 突発性の悪性症候群 （Syndrome malin）、 非可逆性の脳障害を 起こすことが報告さ れているので、観察 を十分に行い、この ような症状があらわ れた場合には投与を 中止すること。	機序は不明である が、併用による抗 ドパミン作用の増 強等が考えられて いる。

一般的な 名称	パリエリドンパルミチン酸エステル				リスベリドン				パリエリドン						
		5%以上	1～5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}		1%以上	1%未満	頻度不明		5%以上	1～5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	
使用上の 注意 (続き)	2) その他の副作用					2) その他の副作用 (錠、細粒、内用液、OD 錠) 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。				3) その他の副作用					
	感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、口腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	感染症および寄生虫症		気管支炎、鼻咽頭炎、肺炎	胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、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、ダニ皮膚炎	感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎、鼻炎、肺炎、口腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	気道感染	
	良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫							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		白血球数増加	好酸球数増加、ヘモグロビン減少	貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好酸球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加	血液およびリンパ系障害		貧血、血小板減少症	好中球減少症	血液及びリンパ系障害			貧血、脾腫		
	免疫系障害			過敏症	アナフィラキシー反応 ^{注2)} 、季節性アレルギー	免疫系障害 ^{注1)}			アナフィラキシー反応、過敏症	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				内分泌障害				内分泌障害		高プロラクチン血症			
	代謝及び栄養障害	食欲減退、トリグリセリド増加	食欲減退、糖尿病、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	多飲症、高脂血症、糖尿、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加	代謝および栄養障害		食欲不振、高脂血症、食欲亢進、多飲症、食欲減退	高尿酸血症、水中毒	代謝及び栄養障害		多飲症、過食	電解質失調、食欲亢進、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	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自傷、抑うつ気分、初発期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図	精神障害	不眠症、不安、激越		リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢	精神障害	統合失調症の悪化、不眠症			悪夢	
	神経系障害	アカシジア	錐体外路障害、振戦、頭痛、ジストニー	痙攣、パーキンソニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻、鎮静、運動緩慢、構音障害、頭部動揺	失神、パーキンソン歩行、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害 (舌の麻痺等)	神経系障害 ^{注2)}	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー	鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジア、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、構音障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、顔部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害 (舌のもつれ等)、味覚異常、記憶障害、てんかん	末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害、意識消失	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、ジスキネジア、感覚鈍麻	運動緩慢、パーキンソン歩行、鎮静、構音障害、構音障害、痙攣、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパチー	筋緊張亢進、大発作痙攣、失神、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害 (舌の麻痺)	
	眼障害					眼障害		調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下	眼瞼炎、結膜炎、網膜動脈閉塞、露視、眼充血、眼瞼縁痙攣、乾眼、涙液増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群	眼障害					
	耳および迷路障害					耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴	耳及び迷路障害					
	心臓障害 ^{注3)}					心臓障害 ^{注3)}		頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右室ブロック、上室性期外収縮、不整脈	徐脈、左室ブロック、洞性徐脈	心臓障害					
	血管障害 ^{注4)}					血管障害 ^{注4)}		起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅	末梢循環不全	血管障害					
	呼吸器、胸部および縦隔障害					呼吸器、胸部および縦隔障害		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭腫、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						
	胃腸障害					胃腸障害	便秘、流涎過多、悪心	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、唾液欠乏	腸閉塞、脾炎、菌痛、糞塊充塞、便秘失禁、口唇炎、舌腫脹						
肝胆道系障害 ^{注5)}					肝胆道系障害 ^{注5)}		肝機能異常								
皮膚および皮下組織障害					皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹、そう痒症、湿疹、過角化、紅斑	ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部批癬疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変、尋常性水疱							

	一般的 名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピンフマル酸																																																																																																													
使用上 の 注意 (続き)		4. 副作用 統合失調症 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。(エビリファイ錠(普通錠)承認時) 双極性障害における躁症状の改善 国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時) うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り) 国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時) (1)重大な副作用 1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%) 無動鹹熱、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(0.1%) 長期投与により、口周囲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%) 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(頻度不明*) アナフィラキシー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(0.1%) 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。(「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照) 7) 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。(「2.重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照) 8) 痙攣(0.4%) 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。	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。[「薬物動態」の項参照] (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、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、血圧降下作用が增強される。</td></tr></table> (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>非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルニトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 (筋注用のみ)</td><td>過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。</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>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剤 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あらわれることがある。</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> 4. 副作用 錠、細粒、ザイデス錠 統合失調症： 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(7.71%)、傾眠(4.01%)、不眠(3.47%)、便秘(3.21%)、アカシジア(3.13%)、食欲亢進(2.63%)、トリグリセリド上昇(2.19%)であった。(再審査期間終了時) 双極性障害における躁症状の改善： 承認時までの国内臨床試験において186例中、副作用が125例(67.2%)に認められた。主な副作用は傾眠(26.9%)、体重増加(14.0%)、口渴(11.8%)、トリグリセリド上昇(8.1%)、便秘(7.5%)、倦怠感(6.5%)、食欲亢進(5.9%)であった。	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、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、血圧降下作用が增強される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルニトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 (筋注用のみ)	過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。	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剤 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あらわれることがある。	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。	(2)その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1-5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*)</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>不眠、易刺激性、傾眠</td><td>不安、頭痛、めまい</td><td>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、舞踏病様アトローシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意</td><td>統合失調症の反応、協調不能、レス・トレス・レグス症候群</td></tr><tr><td>神経系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>代謝・内分泌系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>泌尿器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		5%以上	1-5%未満	1%未満	頻度不明*)	精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	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、舞踏病様アトローシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意	統合失調症の反応、協調不能、レス・トレス・レグス症候群	神経系					消化器系					血液					循環器系					肝臓					呼吸器系					消化器系					眼					代謝・内分泌系					過敏症					泌尿器系					その他				
	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、血圧降下作用が增強される。																																																																																																														
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																																																														
	非経口ベンゾジアゼピン製剤 フルニトラゼパム ジアゼパム ミダゾラム等 (筋注用のみ)	過鎮静や心肺機能抑制を来すおそれがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は併用しないこと。やむを得ず併用する場合には、本剤の投与と十分な間隔をあげ、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。																																																																																																														
	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剤 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あらわれることがある。	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。																																																																																																															
	5%以上	1-5%未満	1%未満	頻度不明*)																																																																																																													
精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	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、舞踏病様アトローシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意	統合失調症の反応、協調不能、レス・トレス・レグス症候群																																																																																																													
神経系																																																																																																																	
消化器系																																																																																																																	
血液																																																																																																																	
循環器系																																																																																																																	
肝臓																																																																																																																	
呼吸器系																																																																																																																	
消化器系																																																																																																																	
眼																																																																																																																	
代謝・内分泌系																																																																																																																	
過敏症																																																																																																																	
泌尿器系																																																																																																																	
その他																																																																																																																	
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。																																																																																																																	

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル		
使用上 の 注意 (続き)	薬剤名等 抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン作動性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	臨床症状・措置方法 腸管麻痺等の抗コリン系の副作用が強くあらわれることがある。また、類似化合物（ハロペリドール）で精神症状が悪化したとの報告がある。	機序・危険因子 併用により抗コリン作用が強くあらわれる。
	抗ドパミン作用を有する薬剤 ベンザミド系薬剤 メトクロプラミド スルピリド チアプリド等 ドンペリドン等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	併用により抗ドパミン作用が強くあらわれる。
	タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンクエン酸塩は弱い抗ドパミン（D ₂ ）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 メシル酸塩等	これらの薬剤のドパミン作動薬として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、作用が拮抗することによる。
	薬物代謝酵素（主にCYP3A4）を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	薬物代謝酵素誘導作用により、ハロペリドールの血中濃度が低下する。
	CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強し、副作用が発現するおそれがある。	薬物代謝酵素阻害作用により、ハロペリドールの血中濃度が上昇する。
	CYP2D6を阻害する薬剤 キニジン プロメタジン クロルプロマジン等		
	4. 副作用 ネオペリドール注 承認時及び使用成績調査において、2,585 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 809 例（発現率 31.3%）で、2,408 件であった。 主な副作用はアカシジア 217 件（8.4 %）、振戦 154 件（6.0%）、パーキンソニズム 73 件（2.8%）等の錐体外路症状のほか、倦怠感 123 件（4.8%）、睡眠障害 79 件（3.1%）等であり、注射部反応、注射部硬結等の注射部位障害が 143 例（5.5%）、165 件にみられた。（再審査終了時） ハロマンス注 承認までの臨床試験 620 例および使用成績調査 1,965 例の合計 2,585 例中 809 例（31.3%）に副作用がみられた。主なものはアカシジア（8.4%）、振戦（6.0%）、パーキンソニズム（2.8%）等の錐体外路症状、倦怠感（4.8%）、睡眠障害（3.1%）、注射部硬結、注射部疼痛等の注射部位障害（5.5%）等であった。（再審査終了時）		

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル					リスベリドン					パリペリドン				
使用上 の 注意 (続き)		5% 以上	1～5%未 満	1%未満	頻度不明 ^(注1)		1%以上	1%未満	頻度不明		5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^(注1)	
	血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血	筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋肉痛、斜頸、筋攣縮、関節硬直、筋力低下	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、筋痙攣	呼吸器、胸部及び縦隔障害			誤嚥、嚥下性肺炎、間質性肺炎患	咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽、鼻出血	
	呼吸器、胸部及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺炎患	腎および尿路障害 ^(注5)		排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁		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、腸管炎、歯痛、口内炎、舌痛	口内乾燥、鼓腸、舌腫大、嚥下障害	
	胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫大、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、痔瘻、口内炎、舌痛	生殖系および乳房障害	月経障害	無月経、乳汁漏出症、不規則月経、射精障害	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、腔分泌物異常、乳房腫大、乳房分泌	肝胆道系障害			脂肪肝		
	肝胆道系障害		ALT(GPT)増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、ALP増加、AST(GOT)増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝	全身障害および投与局所様態	易刺激性、倦怠感	口渇、無力症、疲労、歩行障害、発熱、気分不良、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発	浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、悪寒、薬剤離脱症候群	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、痙汗、逆むけ、全身性蕁麻疹、血管浮腫		
	皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、痙汗、逆むけ、全身性蕁麻疹	臨床検査	ALT(GPT)増加、CK(CPK)増加	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) 、好酸球数増加、γ-GTP増加、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、ALP増加、ヘマトクリット減少	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、尿糖陽性	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、筋拘縮、斜頸	
	筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格硬直	関節痛、筋痙攣、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頸	腎及び尿路障害		排尿困難	尿閉	尿失禁			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	
	腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難、神経因性膀胱脱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿	不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性機能不全、勃起不全	生殖系及び乳房障害				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	
	生殖系及び乳房障害			不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性機能不全、勃起不全	女性化乳房、乳房分泌、乳房痛、前立腺炎	全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛、注射部位硬結	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒感、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	臨床検査		体重増加、体重減少	CK(CPK)増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加	血中尿酸増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリノ陽性	
	全身障害及び投与局所様態			注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒感、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	臨床検査		体重増加、体重減少	CK(CPK)増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加	傷害、中毒及び処置合併症				転倒	
注1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにパリペリドン徐放錠で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。 注2) 海外市販後において、過去に経口パリペリドン又は経口リスベリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。					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。					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					

注1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにパリペリドン徐放錠で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。
注2) 海外市販後において、過去に経口パリペリドン又は経口リスベリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。

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

一般 名称	アリピプラゾール				オランザピン	クエチアピンフマル酸
使用上の 注意 (続き)	9) 無顆粒球症（頻度不明*）、白血球減少（0.1%） 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 1 0) 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。（「2.重要な基本的注意（11）」の項参照） 1 1) 肝機能障害（頻度不明*） AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの上昇を伴う肝機能障害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。 *：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用 (2)その他の副作用				双極性障害におけるうつ症状の改善： 承認時までの臨床試験において総症例 485 例中（日本人患者 165 例を含む）、副作用が 302 例（62.3%）に認められた。主な副作用は体重増加（26.4%）、傾眠（15.1%）、食欲亢進（13.2%）、鎮静（5.4%）、過眠症（5.2%）であった。 筋注用 承認までの国内臨床試験において本剤 10mg を投与された 119 例中、副作用が 20 例（16.8%）に認められた。主な副作用は、傾眠（8.4%）、口渇（2.5%）であった。 (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、Al-P の上昇を伴う肝機能障害、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、ミオクロヌス発作等）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。	5. 高齢者への投与 高齢者では少量（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。〔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（「薬物動態」の項参照）。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。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。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕 (2)授乳婦：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。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕 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。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤の α -受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるため投与しないこと。 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 カ月間）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、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。 (5)ラットに 24 カ月間経口投与したががん原性試験において、20mg/kg/日以上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 ¹⁾ 、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。
	種類/ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*	
	精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚、妄想	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、強迫、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、意欲（不安、焦燥、興奮）、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感	
	錐体外路症状	アカシジア、振戦、筋強剛、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア（筋緊張異常）、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のむつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回旋発作、眼球回旋		
	循環器		頻脈、低血圧、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常（期外収縮、QT 延長等）		
	消化器	食欲不振	便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、 \cdot 腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯感覚	肺炎	
	血液		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	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、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		
	内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン低下、月経異常		

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル
使用上の 注意 (続き)	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満) : 無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続く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や、筋強剛を伴う嚥下困難から嚥下性肺炎が発現することがある。</p> <p>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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照]</p> <p>(2) 心室細動、心室頻拍 (頻度不明) : 心室細動、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、QT 延長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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス (0.1%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、この悪心・嘔吐は本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。</p> <p>(4) 遅発性ジスキネジア (0.1%未満) : 長期投与により、遅発性ジスキネジア (口周部等の不随意運動、四肢の不随意運動等を伴うことがある。) が発症することがある。抗パーキンソン剤を投与しても、症状が軽減しない場合があるので、このような症状があらわれた場合には本剤の投与継続の必要性を他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。</p> <p>(5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので、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。</p> <p>(6) 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明) : 無顆粒球症、白血球減少 (初期症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠等)、血小板減少 (初期症状として皮下・粘膜下出血等) があらわれることがあるので、異常があらわれた場合には、血液検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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]</p> <p>(9) 肝機能障害 (0.1~5%未満)、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、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。</p>

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスペリドン	パリペリドン																																																																
使用上の 注意 (続き)	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下している可能性があることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照]</p> <p>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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている²⁾。〕</p> <p>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）。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐体外路症状等である。また、経口パリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。</p> <p>処置： 特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。</p> <p>9. 適用上の注意 投与時 (1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 (2) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。投与直前に十分振盪し、確実に懸濁させること。 (3) 三角筋又は臀部筋内のみに投与すること。他の筋肉内、静脈内、皮下に投与しないこと。 (4) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 (5) 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。 (6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。 (7) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。</p> <p>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) α₁ アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 4) 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。</p>	<p>2) その他の副作用（筋注用） 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じて、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>胃腸炎、鼻頭炎</td><td>気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎</td></tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血、好中球減少症、血小板減少症</td></tr> <tr> <td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>アナフィラキシー反応³⁾、過敏症</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></tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症</td><td>食欲不振、中毒、食欲減退</td></tr> <tr> <td>精神障害</td><td>不眠症、精神症状</td><td>不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害</td><td>激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>アカシジア</td><td>めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジー、ジスキニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパシー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦</td><td>無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔顔、弓なり緊張、錯覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害、意識消失、てんかん</td></tr> <tr> <td>眼障害</td><td></td><td>眼脂</td><td>調節障害、結膜炎、眼球回転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下、眼瞼痙攣、眼充血、眼瞼縁痙攣、眼乾燥、涙液増加、羞明、緑内障</td></tr> <tr> <td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳痛、回転性めまい、耳鳴</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td></td><td>右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮</td><td>不整脈、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈、房室ブロック</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td></td><td>高血圧、起立性低血圧</td><td>低血圧、末梢循環不全、末梢冷感、潮紅</td></tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻淵、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、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</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>便秘</td><td>上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐</td><td>腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、痔炎、歯痛、唾液欠乏、糞塊充塞、便秘、口唇炎、舌腫脹</td></tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>肝機能異常</td></tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>さ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹、脂漏性皮膚炎</td><td>脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、過角化、紅斑、頭部皰瘡疹、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱</td></tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明	感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎	血液およびリンパ系障害			貧血、好中球減少症、血小板減少症	免疫系障害			アナフィラキシー反応 ³⁾ 、過敏症	内分泌障害		高プロラクチン血症		代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症	食欲不振、中毒、食欲減退	精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊	神経系障害	アカシジア	めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジー、ジスキニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパシー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔顔、弓なり緊張、錯覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害、意識消失、てんかん	眼障害		眼脂	調節障害、結膜炎、眼球回転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下、眼瞼痙攣、眼充血、眼瞼縁痙攣、眼乾燥、涙液増加、羞明、緑内障	耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴	心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	不整脈、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈、房室ブロック	血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全、末梢冷感、潮紅	呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻淵、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、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	胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、痔炎、歯痛、唾液欠乏、糞塊充塞、便秘、口唇炎、舌腫脹	肝胆道系障害			肝機能異常	皮膚および皮下組織障害		さ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹、脂漏性皮膚炎	脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、過角化、紅斑、頭部皰瘡疹、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱	<p>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]</p> <p>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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕</p> <p>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⁾。〕</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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。過量投与と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。</p> <p>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、嚥下り、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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) α₁ アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 4) 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。</p>
	5%以上	5%未満	頻度不明																																																																
感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎																																																																
血液およびリンパ系障害			貧血、好中球減少症、血小板減少症																																																																
免疫系障害			アナフィラキシー反応 ³⁾ 、過敏症																																																																
内分泌障害		高プロラクチン血症																																																																	
代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症	食欲不振、中毒、食欲減退																																																																
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊																																																																
神経系障害	アカシジア	めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジー、ジスキニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパシー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔顔、弓なり緊張、錯覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害、意識消失、てんかん																																																																
眼障害		眼脂	調節障害、結膜炎、眼球回転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下、眼瞼痙攣、眼充血、眼瞼縁痙攣、眼乾燥、涙液増加、羞明、緑内障																																																																
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴																																																																
心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮	不整脈、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈、房室ブロック																																																																
血管障害		高血圧、起立性低血圧	低血圧、末梢循環不全、末梢冷感、潮紅																																																																
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻淵、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、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																																																																
胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐	腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、痔炎、歯痛、唾液欠乏、糞塊充塞、便秘、口唇炎、舌腫脹																																																																
肝胆道系障害			肝機能異常																																																																
皮膚および皮下組織障害		さ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹、脂漏性皮膚炎	脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、過角化、紅斑、頭部皰瘡疹、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱																																																																

一般的 名称	アリビプラゾール				オランザピン				クエチアピンフマル酸				
使用上の 注意 (続き)	種類/ 頻度	5%以上	1〜5%未満	1%未満	頻度不明*	(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。							
	肝臓	ALT (GPT) 上 昇	AST (GOT) 上 昇、LDH 上 昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇	脂肪肝、Al-P 低下、LDH 低下、総ビ リルビン上 昇、総ビリ ルビン低下	肝炎、 黄疸	副作用 分類	1%以 上	0.1〜1%未満	0.1%未満	頻度不 明			
	腎臓		BUN 上昇、 BUN 低下、 蛋白尿、尿 沈渣異常、 尿比重上昇	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、 尿比重上 昇、尿比重 低下、血中 尿酸減少、 血中尿酸減 少、尿量減 少		精神神 経系	興奮、 傾眠、 不眠、 不安、 めま い・ふ らつき	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、感覚 鈍麻	健忘、記憶障 害、知覚過 敏、違和感、 意識喪失、空 想、会話障 害、もうろう 状態	焦燥、 しびれ 感			
	泌尿 器		尿潜血	排尿障害、 血尿、膀胱 炎、尿閉、 頻尿、多尿	尿失禁	錐体外 路症 状	アカシ ジア (静坐 不能) 、振戦	筋強剛、流涎、 ジストニア、パ ーキンソン病徴 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	舌の運動障 害、運動減少				
	過敏 症			発疹、光線 過敏性反 応、湿疹、 紅斑、痒疹 症、酒さ	血管浮 腫、蕁 麻疹	循環器		血圧低下、動 悸、起立性低血 圧、血圧上昇、 頻脈	徐脈、心室性 期外収縮、心 房細動	血栓			
	皮膚			ざ瘡、皮膚 炎、皮膚乾 燥、皮膚剥 脱、乾皮 症、色素沈 着障害		消化器	便秘、 食欲不振、 口渇	嘔気、胃不快 感、食欲不振、 嘔吐、下痢、胃 炎	腹痛、胃潰 瘍、口角炎、 黒色便、痔出 血	肺炎			
	代謝 異常	CK (CPK) 上昇	口渴、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 ライド上昇、 リン脂 質低下	多飲症、高血 糖、水中毒、 高尿酸血症、 高脂血症、脂 質代謝障害、 コレステロ ール上昇、 HDL-コレス テロール低 下、トリグ リセライド 低下、CK (CPK) 低 下	血中ブ ドウ糖 変動	血液		白血球減少、白 血球増多、貧 血、リンパ球減 少、好酸球増 多、赤血球減 少、好中球減 多、血小板減 少、ヘモグロビ ン減少、血小板 増多、好中球減 少	好酸球減少、 赤血球増多、 単球減少、単 球増多、ヘマ トクリット値 減少				
	呼吸 器			鼻炎、咽頭 炎、気管支 炎、気管支 痙攣、咽喉 頭症状、し ゃっくり、 鼻乾燥	嚥下性 肺炎	内分泌		プロラクチン上 昇、月経異常	プロラクチン 低下、乳汁分 泌、乳房肥 大、甲状腺機 能亢進症				
	眼			霧視、眼乾 燥、視力障 害、調節障 害、羞明、 眼の異常 感、眼痛	眼のチ カチカ	肝臓	ALT (GPT) 上昇、 AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇、 Al-P 上昇、LDH 上昇	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				
						腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈 渣異常、腎盂 炎、クレアチ ニン低下、 BUN 上昇				
						泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁				
						過敏症		発疹	そう痒症、顔 面浮腫、蕁 麻疹、小丘疹	光線過 敏症、 血管浮 腫			
						過敏症		発疹	そう痒症、顔 面浮腫、蕁 麻疹、小丘疹	光線過 敏症、 血管浮 腫			
						代謝異 常	トリグ リセリ ド上 昇、コ レステ ロール 上昇、 高脂血 症	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	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				
						呼吸器 その他		鼻閉	嚥下性肺炎				
							体重増 加、倦 怠感	脱力感、体重減 少、発熱、発 汗、浮腫、ほて り、CK (CPK) 上昇、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、 グロブリン上 昇、霧視感、 脱毛症	持続勃 起、離 脱反応 (発 汗、嘔 気、嘔 吐)			

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル			
使用上 の 注意 (続き)	2) その他の副作用 ネオペリドール注 下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。			
		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
	循環器 (注1)		動悸、頻脈、 血圧低下、徐脈、 胸内苦悶感、血圧上昇、 心電図異常（心室性期外収縮、心房性期外収縮等）	頻度不明
	肝臓 (注2)		肝機能異常 [AST (GOT) ,ALT (GPT) ,γ-GTP,Al-P,LDH,ビリルビン上昇等]	
	錐体外路 症状 (注3)	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎、寡動、歩行障害、仮面様顔貌、嚥下障害、構音障害等）、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等）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の痙攣、後弓反張、眼球上転発作等）	
	眼		眼の調節障害	霧視、視覚異常（目のチカチカ等）
	過敏症		発疹	光線過敏症、そう痒感
	血液		白血球・顆粒球増加	白血球減少、貧血、血沈の亢進
	消化器		食欲不振、口渇、便秘、悪心・嘔吐、胃不快感、下痢	腹痛、食欲亢進、腹部膨満感
	内分泌		体重増加、体重減少、月経異常	乳汁分泌、インポテンツ
	呼吸器			持続勃起、女性化乳房、高プロラクチン血症
	精神神経系		睡眠障害、頭痛・頭重、不安・焦燥感、興奮・易刺激性、抑うつ、眠気、脳波異常、傾眠	緊張、離人感、意識障害、過鎮静、痙攣
	注射部位	注射局所の反応（発赤、腫脹、疼痛、硬結等）		
	その他	脱力感・倦怠感、めまい・ふらつき・立ちくらみ	発汗、発熱、鼻閉、排尿障害、のぼせ、浮腫、CK（CPK）上昇、高脂血症	BUN 上昇、尿糖の陽性化、無動
尿閉、低体温				
ハロマンズ注 注1：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量また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、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。 注3：異常が認められた場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤投与など適切な処置を行うこと。				

JEDI_DEV00\0900de9803f5297\3.5\2013-07-08 19:51

一般的名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスベリドン				パリペリドン	
使用上の注意 (続き)	5) 本剤を 10、30 及び 60 mg/kg/月で 1 ヶ月に 1 回、ラットに 24 ヶ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では 10 mg/kg/月以上で、雄では 30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスベリドンの主活性代謝物であり、リスベリドンを 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日 でマウスに 18 ヶ月間、ラットに 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）及び睪臓内分泌部腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている ^{3)、4)} 。		5%以上	5%未満	頻度不明	5) パリペリドンはリスベリドンの主活性代謝物であり、リスベリドンでげっ歯類（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 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）及び睪臓内分泌部腫瘍（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)} 。	
		筋骨格系および結合組織障害			背部痛、筋肉痛、四肢痛		関節痛、筋攣縮、筋力低下、筋骨格痛、頸部痛、姿勢異常、斜頸、筋骨格系胸痛、関節硬直、筋痙攣
		腎および尿路障害					排尿困難、尿失禁、尿閉、頻尿
		生殖系および乳房障害			無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害		月経遅延、不規則月経、希発月経、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、腔分泌物異常、乳房腫大、乳房分泌
		全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛	低体温、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性、倦怠感、浮腫、発熱、口渴、注射部位腫脹	無力症、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、疲労、歩行障害、インフルエンザ様疾患、注射部位囊胞、注射部位血腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、末梢性浮腫、疼痛、不活発、注射部位結節、硬結、気分不良、悪寒、薬剤離脱症候群		
		臨床検査	ALT (GPT) 増加、CK (CPK) 増加、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、γ-GTP 増加、体重増加	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、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、尿中血陽性、血小板減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、Al-P 増加、ヘマトクリット減少	血圧低下、血中尿酸増加、心電図異常、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、肝酵素上昇、尿糖陽性		
		傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落、引っかかり傷	処置による疼痛		
		注) 海外市販後において、過去に経口リスベリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。					
		5. 高齢者への投与（錠、細粒、内用液、OD 錠） 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）(0.5mL)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。 （筋注用） 本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕 2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕〔筋注用：経口リスベリドン製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。〕					

一般的名称	アリビプラゾール					オランザピン	クエチアピンフマル酸																																																								
使用上の注意 (続き)	<table><tr><td>種類/頻度 その他</td><td>5%以上 体重減少、 体重増加</td><td>1～5%未満 倦怠感、脱力感、疲労、体重増加、発熱、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</td><td>1%未満 疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙縮、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぐしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、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</td><td>頻度不明* 脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症</td></tr></table>	種類/頻度 その他	5%以上 体重減少、 体重増加	1～5%未満 倦怠感、脱力感、疲労、体重増加、発熱、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 疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙縮、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぐしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、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* 脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症	<table><tr><td colspan="4">筋注用 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。</td></tr><tr><td>副作用分類</td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明⁽³⁾</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、浮動性めまい</td><td></td><td>健忘</td></tr><tr><td>錐体外路症状</td><td></td><td></td><td>アカシジア</td></tr><tr><td>循環器</td><td>低血圧、頻脈、徐脈</td><td>起立性低血圧</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇</td><td></td><td>食欲亢進、便秘、脾炎、腹部膨満</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、尿酸球増加症</td></tr><tr><td>内分泌</td><td></td><td></td><td>プロラクチン上昇</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>γ-GTP 上昇</td><td>ALT (GPT) 上 昇、AST (GOT) 上 昇、ALP 上 昇、総ビリルビン上昇、肝炎</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿失禁、尿閉</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹、光線過敏症、アレルギー一反応</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td></td><td>高コレステロール血症、高トリグリセリド血症</td><td>末梢性浮腫、尿糖、尿酸値上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱</td><td>体重増加、疲労、無力症、離脱反応、CK (CPK) 上 昇、脱毛症、持続勃起症、関節痛、鼻出血</td></tr></table>					筋注用 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。				副作用分類	1%以上	1%未満	頻度不明 ⁽³⁾	精神神経系	傾眠、浮動性めまい		健忘	錐体外路症状			アカシジア	循環器	低血圧、頻脈、徐脈	起立性低血圧		消化器	口渇		食欲亢進、便秘、脾炎、腹部膨満	血液			白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、尿酸球増加症	内分泌			プロラクチン上昇	肝臓		γ-GTP 上昇	ALT (GPT) 上 昇、AST (GOT) 上 昇、ALP 上 昇、総ビリルビン上昇、肝炎	泌尿器			尿失禁、尿閉	過敏症			発疹、光線過敏症、アレルギー一反応	代謝異常		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	末梢性浮腫、尿糖、尿酸値上昇	その他		発熱	体重増加、疲労、無力症、離脱反応、CK (CPK) 上 昇、脱毛症、持続勃起症、関節痛、鼻出血
	種類/頻度 その他	5%以上 体重減少、 体重増加	1～5%未満 倦怠感、脱力感、疲労、体重増加、発熱、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 疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙縮、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぐしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、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* 脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症																																																										
筋注用 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。																																																															
副作用分類	1%以上	1%未満	頻度不明 ⁽³⁾																																																												
精神神経系	傾眠、浮動性めまい		健忘																																																												
錐体外路症状			アカシジア																																																												
循環器	低血圧、頻脈、徐脈	起立性低血圧																																																													
消化器	口渇		食欲亢進、便秘、脾炎、腹部膨満																																																												
血液			白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、尿酸球増加症																																																												
内分泌			プロラクチン上昇																																																												
肝臓		γ-GTP 上昇	ALT (GPT) 上 昇、AST (GOT) 上 昇、ALP 上 昇、総ビリルビン上昇、肝炎																																																												
泌尿器			尿失禁、尿閉																																																												
過敏症			発疹、光線過敏症、アレルギー一反応																																																												
代謝異常		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	末梢性浮腫、尿糖、尿酸値上昇																																																												
その他		発熱	体重増加、疲労、無力症、離脱反応、CK (CPK) 上 昇、脱毛症、持続勃起症、関節痛、鼻出血																																																												
	*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用 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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕 (2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている ¹⁾ 。〕 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： 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 (〔薬物動態〕の項参照)。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。〕					注) 外国臨床試験又は外国において市販後に報告された事象 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。〕 ザイディス錠 注：5mg 以下の用量幅で調整する必要があるときはジブレキサ錠 2.5mg 又はジブレキサ細粒 1%を用いること。 筋注用 高齢者では、一般的に生理機能が低下しており、オランザピンのクリアランスが低下する可能性があるため、2.5～5mg の少量での投与等を検討し、投与以降は患者の状態十分に観察すること。また、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、特に注意すること。 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されていない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト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。〕																																																									

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル
使用上の 注意 (続き)	<p>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いので、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。</p> <p>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投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用は認められていないが、胎児死亡率、新生児死亡率の増加が認められている。類似化合物（ハロペリドール）で催奇形作用を疑う症例及び動物実験で口蓋裂（マウス）、脳奇形（ハムスター）等の催奇形作用及び着床数の減少、胎児吸収の増加（マウス）、流産率の上昇（ラット）等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕 2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行がみられており、また、類似化合物（ハロペリドール）でヒト母乳中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与 症状：主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状（筋強剛、振戦、ジストニア症状）等である。また、呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常（Torsades de Pointes を含む）があらわれることがある。 処置：特異的な解毒剤はないので支持・対症療法（ハロマンズ注：維持療法）を行う。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。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液、血漿製剤、アルブミン製剤、ノルアドレナリン等の昇圧剤（アドレナリンは禁忌）等の投与により血圧の確保等の処置を行う。また、QT 延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン剤を投与する。</p> <p>9. 適用上の注意 1) 投与経路 筋肉内注射にのみ使用し、深部に注射すること。 2) 筋肉内注射時 組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。 （1）同一部位への反復注射は避けること。また、小児には特に注意すること。 （2）神経走行部位を避けるよう注意すること。 （3）注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 （4）局所の発赤、腫脹、疼痛、硬結等がみられることがある。 3) アンブルカット時 ネオペリドール注：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 ハロマンズ注：異物の混入を避けるためエタノール綿等で清拭することが望ましい。</p> <p>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、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) 類似化合物（ハロペリドール）を雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常用量の 10 倍（1.25mg/kg/日）以上で乳腺腫瘍の発生頻度が、40 倍（5mg/kg/日）以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。</p>

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスベリドン	パリペリドン
使用上の 注意 (続き)		<p>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）。</p> <p>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。</p> <p>処置：（錠、細粒、内用液、OD錠） 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。</p> <p>処置：（筋注用） 気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。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。</p> <p>9. 適用上の注意 （錠、細粒、OD錠） 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。〕 （OD錠） 服用時（OD錠のみの注意事項） （1）本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。 （2）本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 （内用液） 1) 投与経路：内服用にのみ使用させること。 2) 薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。 3) 配合変化⁴⁾ 抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デバケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ（ヒドロキシジン）との配合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。 （筋注用） 1) 調製方法 （1）本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 （2）調製は付属の懸濁液調製器具（アダプター）を用い、薬剤及び専用懸濁用液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保管し、7日以内に調製を行うこと。 （3）懸濁後は25℃以下で取り扱い、6時間以内に投与すること。なお、投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。 2) 投与方法 （1）専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。 （2）筋肉内注射にあたっては、次の点に注意すること。 ①注射部位は、左右臀部の外側上部とし、他の筋には投与しないこと。 ②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 ③懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。 ④注射部位をもまないように患者に指示すること。 ⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。</p> <p>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。 1) (筋注用) 国内臨床試験では他の抗精神病薬持続性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。 2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 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、経口リスベリドン製剤を含む非定型抗精神病薬投与群（本剤は含まない）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。</p>	

一般的 名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピンフマル酸									
使用上の 注意 (続き)	<p>内用液 (1)投与経路：内服用にのみ使用させること。 (2)薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。 (3)配合変化： ・煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。</p> <p>・下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。 1) 催眠鎮静薬のフェノバルビタル（フェノバルビタル）、トリクロロエリシロップ（トリクロホスナトリウム）、抗精神病薬のニューレプチル内服液（プロベシアジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デバケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ（ヒドロキシジン） 2) 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁 ・一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。</p> <p>OD錠 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1)プリスターシートから取り出して服用すること。〔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。〕 (2)プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。〔通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。〕 (3)吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。 (4)寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。</p> <p>1 0.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 3 mg/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、60 mg/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)サルの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。</p>	<p>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ので使用してはならない。 筋注用 処置：特異的解毒剤は知られていない。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ので使用してはならない。 9. 適用上の注意 錠：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。〕 ザイディス錠：薬剤交付時 以下の点に注意するよう指導すること。 (1)プリスターシートから取り出して服用すること。〔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。〕 (2)プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。〔錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。〕 (3)吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。 (4)寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。</p> <p>筋注用 (1)保存時 凍結しないこと。 (2)調製時 1)2.1mLの日局注射用水で溶解する。 2)本剤溶解時、溶液は黄色澄明を呈する。 3)溶解後、速やかに使用すること。 4)溶解した残液は使用しないこと。 5)ジアゼパムの注射剤と混合すると沈殿がおこるため混合しないこと。 6)ハロペリドールの注射剤と混合するとpHが低下し本剤が分解されるため混合しないこと。 (3)投与時 1)投与前には異物がないか目視にて確認すること。 2)筋肉内注射にのみ使用し、静脈内投与又は皮下投与は行わないこと。 3)投与量を調整する場合は以下の用量を参考にする こと。</p> <table><tr><th>用量(mg)</th><th>投与量(mL)</th></tr><tr><td>10.0</td><td>バイアル内溶解液全量</td></tr><tr><td>7.5</td><td>1.5</td></tr><tr><td>5.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>2.5</td><td>0.5</td></tr></table>	用量(mg)	投与量(mL)	10.0	バイアル内溶解液全量	7.5	1.5	5.0	1.0	2.5	0.5
	用量(mg)	投与量(mL)										
10.0	バイアル内溶解液全量											
7.5	1.5											
5.0	1.0											
2.5	0.5											

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル
使用上の 注意 (続き)	

一般的 名称	パリペリドンパルミチン酸エステル	リスベリドン	パリペリドン
使用上の 注意 (続き)		<p>4) 本剤を含むα_1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。</p> <p>5) リスベリドンは動物実験（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。</p> <p>6) げっ歯類（ラット）に5及び40mg/kg/回を2週間ごとに24ヵ月間筋肉内投与したがん原性試験において、40mg/kgで脾臓細胞腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫及び腎皮質尿管腺腫、5mg/kg以上で乳腺腺癌の発生率の上昇が報告されている。また、40mg/kgで骨形成異常がみられた⁴⁾。</p>	
添付文書の作成年月日		2013年7月	2013年7月

一般的 名称	アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピンプマル酸
使用上の 注意 (続き)	<p>(5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。</p>	<p>10.その他の注意</p> <p>(1) 本剤（筋注用：オランザピンによる）による治療中、原因不明の突然死が報告されている。</p> <p>(2) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。（錠、細粒、ザイデイス錠のみ）</p> <p>(3) がん原性試験において、雌マウス（8mg/kg/日以上、21ヵ月）及び雌ラット（2.5/4mg/kg/日以上、21ヵ月、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、ヒトにおけるオランザピン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。</p> <p>(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、オランザピン経口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。</p> <p>なお、オランザピン経口剤の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連するとの報告がある。</p>	
添付文書の 作成年月	錠、散：2013年6月 内用液：2013年6月 OD錠：2013年6月	錠、細粒、ザイデイス錠：2013年3月 筋注用：2012年11月	2013年4月

一般的 名称	ハロペリドールデカン酸エステル
使用上 の 注意 (続き)	
添付文 書の作 成年月 日	2011 年 3 月

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

日本標準商品分類番号

871179

持効性抗精神病剤

劇薬
処方せん医薬品*

ゼプリオン®水懸筋注 25mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 50mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 75mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 100mg シリンジ
 ゼプリオン®水懸筋注 150mg シリンジ(案)

XEPLION® Intramuscular Injection

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液

*注意 一医師等の処方せんにより使用すること

	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg
承認番号					
薬価収載					
販売開始					
国際誕生	2009 年 7 月				

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2) バル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、クロザピンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 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）。〕

【組成・性状】

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

販売名		ゼプリオン 水懸筋注 25 mg シリ ンジ	ゼプリオン 水懸筋注 50 mg シリ ンジ	ゼプリオン 水懸筋注 75 mg シリ ンジ	ゼプリオン 水懸筋注 100 mg シリ ンジ	ゼプリオン 水懸筋注 150 mg シリ ンジ
成分・ 含量 (1 シリ ンジ中)	パリペリドンパ ルミチン酸エステ ル (パリペリドンと して)	39 mg (25 mg)	78 mg (50 mg)	117 mg (75 mg)	156 mg (100 mg)	234 mg (150 mg)
	薬液量 (mL)	0.25	0.5	0.75	1	1.5
添加物 (1 シリ ンジ中) (mg)	ポリソルベート 20	3	6	9	12	18
	マ ク ロ ゴ ー ル 4000NF	7.5	15	22.5	30	45
	クエン酸水和物	1.25	2.5	3.75	5	7.5
	無水リン酸一水素 ナトリウム	1.25	2.5	3.75	5	7.5
	リン酸二水素ナト リウム一水和物	0.625	1.25	1.875	2.5	3.75
	水酸化ナトリウム	0.71	1.42	2.13	2.84	4.26
色・性状		白色の懸濁液				
pH		6.5～7.5				
浸透圧比		約 1 (生理食塩液に対する比)				

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

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

- 3) 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、パリペリドンとして初回 100 mg、1 週

後に 2 回目 75 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 50 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 100 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 25 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（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。〕

- 4) 本剤の活性本体はパリペリドン（リスペリドンの活性代謝物）であるため、本剤とパリペリドン又はリスペ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。症状の急激な悪化等によりパリペリドン又はリスペリドン経口製剤を併用する場合は、漫然と併用しないこと。
- 5) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。
- 6) 本剤を用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には、再開にあたり、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。
- 7) 本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること（「薬物動態」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 心・血管系疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
- 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与により QT が延長する可能性がある。〕
- 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。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〕
- 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- 9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- 11) 薬物過敏症の患者
- 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照〕
- 2) 過去に経ロバリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経ロバリペリドン又は経ロリスペリドン製剤を投与し、**忍容性があることを確認**した後、本剤を投与すること。
- 3) 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。
- 4) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
- 5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 6) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 7) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 8) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記7)及び8)の副作用が発現する場合があることを、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、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 10) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビットール酸誘導体等）	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。

4. 副作用

承認時までの国内探索的試験、国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例492例（日本人410例を含む）中353例（71.7%）に副作用が認められた。その主なものは、

高プロラクチン血症136例（27.6%）、注射部位疼痛72例（14.6%）、注射部位硬結52例（10.6%）、不眠症32例（6.5%）、精神症状31例（6.3%）、アカシジア27例（5.5%）であった。

1) 重大な副作用

- (1) **悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）^{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1)}**：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) **麻痺性イレウス（頻度不明）^{注1)}**：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるため注意すること。
- (4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）^{注1)}**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。
- (5) **肝機能障害（1.8%）、黄疸（頻度不明）^{注1)}**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **横紋筋融解症（頻度不明）^{注1)}**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) **不整脈：不整脈（0.2%）、心房細動（0.2%）、心室性期外収縮（0.6%）等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。**
- (8) **脳血管障害（頻度不明）^{注1)}**：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) **高血糖（0.4%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注1)}**：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、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〕
- (10) **低血糖（頻度不明）^{注1)}**：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (11) **無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少（頻度不明）^{注1)}**：無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (12) **肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注1)}**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (13) **持続勃起症（頻度不明）^{注1)}**： α 交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
感染症及び寄生虫症			鼻咽喉炎	気道感染、肺炎、咽頭炎、鼻炎、陰感染、皮膚真菌感染、白癬感染
良性、悪性及び詳細不明の新生生物			脂肪腫	

	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加、ヘモグロビン減少	貧血、ヘマトクリット減少、脾腫、血小板数増加、好塩基球数増加、血中鉄減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加
免疫系障害			過敏症	アナフィラキシー反応 ^{注2)} 、季節性アレルギー
内分泌障害	高プロラクチン血症			
代謝及び栄養障害		食欲減退、トリグリセリド増加	多飲症、高脂血症、糖尿病、食欲亢進、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加	低ナトリウム血症、食欲不振、過食、電解質失調、高コレステロール血症、低蛋白血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加
精神障害	不眠症、精神症状	不安、統合失調症の悪化	攻撃性、幻聴、妄想、自殺念慮、激越、自殺既遂、抑うつ気分、幻覚、初期不眠症、被害妄想、落ち着きのなさ、身体妄想	悪夢、睡眠障害、リビドー減退、セルフケア障害、自傷行動、自殺企図
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害、振戦、頭痛、ジストニー	痙攣、パーキンソニズム、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジー、感覚鈍麻、鎮静、運動緩慢、構語障害、構音障害、頭部動揺	失神、パーキンソン歩行、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー、筋緊張亢進、大発作痙攣、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害（舌の麻痺等）
眼障害			眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい	耳痛、耳鳴、耳管障害
心臓障害			徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	洞性徐脈、頻脈、洞性不整脈、房室ブロック、心電図異常、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加
血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血
呼吸器、胸部及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齦歯、口内炎、舌痛
肝胆道系障害		ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、Al-P増加、AST(GOT)増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性尋麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格硬直	関節痛、筋痙攣、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頸
腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿	
生殖系及び乳房障害			不規則月経、無月経、乳汁漏出症、月経困難症、射精障害、性功能不全、勃起不全	女性化乳房、乳房分泌、乳房痛、前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛、注射部位硬結	注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位熱感	注射部位そう痒感、倦怠感、疲労、注射部位炎症、発熱、胸部不快感、注射部位血腫、浮腫	口渇、無力症、体温低下、体温上昇、薬剤離脱症候群、低体温、易刺激性、不快感、末梢性浮腫

	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
臨床検査		体重増加、体重減少	CK(CPK)増加、血圧低下、血圧上昇、尿糖陽性、グリコヘモグロビン増加	血中尿酸増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、尿中ウロビリゲン陽性
傷害、中毒及び処置合併症				転倒

注 1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにパリエリドン徐放錠で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

注 2) 海外市販後において、過去に経口パリエリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下している可能性があることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔用法・用量に関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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている²⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、経口パリエリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

処置：

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。

9. 適用上の注意

投与時

- 1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。
- 2) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。投与直前に十分振盪し、確実に懸濁させること。
- 3) 三角筋又は臀部筋内のみに投与すること。他の筋肉内、静脈内、皮下に投与しないこと。
- 4) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。
- 5) 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。
- 6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。
- 7) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

- 1) 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) α_1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。
- 4) 動物試験（イヌ）で制吐作用を有毒することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
- 5) 本剤を 10、30 及び 60 mg/kg/月で 1 ヶ月に 1 回、ラットに 24 ヶ

月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では 10 mg/kg/月以上で、雄では 30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日 でマウスに 18 ヶ月間、ラットに 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）及び膵臓内分泌腫瘍（ラット）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている^{3), 4)}。

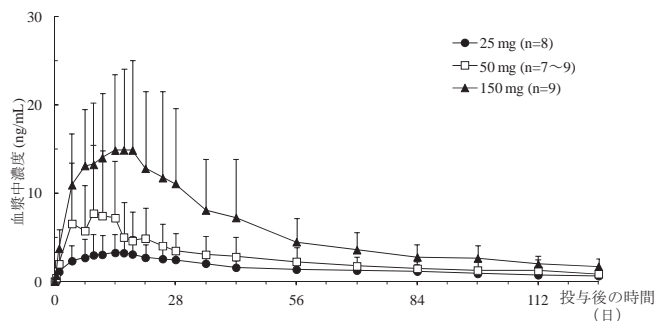
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

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

1) 単回投与⁹⁾

統合失調症患者に本剤 25、50 及び 150 mg を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与 11～18 日後に C_{max} に達した後、緩やかに低下し、最終測定時の投与後 126 日においても定量可能であった。



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

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

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (day)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (day)
25 mg (n=8)	3.68±2.26	16.0 (4.0-25.0)	5713±2829	47.2±46.8
50 mg (n=8)	7.94±6.64	11.0 (4.0-42.2)	9198±4764	44.7±21.6
150 mg (n=9)	17.2±9.95	18.0 (4.0-28.0)	20861±9960	49.7±22.6

a)：中央値（範囲）

（外国人における成績）⁶⁾

統合失調症患者に本剤 25～150 mg を三角筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} は、臀部筋内投与時と比し、平均で 28% 高値であった。 AUC_{∞} は用量に比例して増加したが、75 mg 以上で C_{max} の増加は用量比より低かった。 $t_{1/2}$ は 25～49 日の範囲であった。

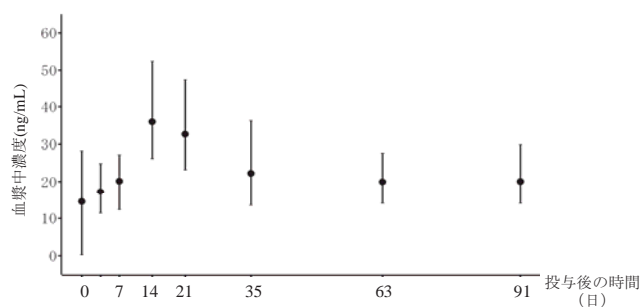
統合失調症患者の三角筋又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（平均値±S.D.）

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (day)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (day)
三角筋内投与				
25 mg (n=22)	5.88±2.31	13.0 (4.0-35.0)	6074±1942 ^{b)}	25.5±10.2 ^{b)}
50 mg (n=23)	10.4±6.23	13.0 (4.0-48.0)	11800±4579 ^{c)}	33.3±16.6 ^{c)}
100 mg (n=22)	13.4±7.82	12.5 (4.0-56.0)	20069±7778 ^{d)}	45.7±16.1 ^{d)}
150 mg (n=21)	29.2±11.8	14.0 (4.1-48.0)	36883±11095 ^{c)}	38.0±10.6 ^{c)}
臀部筋内投与				
25 mg (n=21)	4.89±2.10	16.0 (4.0-55.2)	5308±1850 ^{e)}	27.1±15.1 ^{e)}
50 mg (n=24)	7.82±3.28	13.4 (6.0-41.0)	10556±2039 ^{e)}	34.1±14.3 ^{e)}
100 mg (n=25)	12.6±7.04	14.1 (6.0-62.0)	19674±8478 ^{c)}	40.6±10.4 ^{c)}
150 mg (n=24)	17.9±9.52	17.0 (4.0-75.9)	30415±9287 ^{d)}	47.5±19.8 ^{d)}

a)：中央値（範囲），b)：n=20，c)：n=18，d)：n=16，e)：n=19

2) 反復投与

統合失調症患者に本剤を初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 75 mg を 2 回三角筋又は臀部筋内に投与したとき、2 回目以降のトラフ値及び最終投与後 4 週で血漿中パリペリドン濃度は同程度であった⁷⁾。



統合失調症患者に初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 75 mg を 2 回三角筋又は臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値±四分位範囲）

注）本剤投与間隔における血漿中パリペリドン濃度を頻回測定しなかったことから、時点表記のみとした。

3) 腎機能障害による影響（外国人における成績）

1795 例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、 CL/F の共変量としてクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が同定された。軽度腎機能障害患者 (CL_{cr} ：50 mL/分以上 80 mL/分未満) では正常腎機能患者 (CL_{cr} ：80 mL/分以上) と比較して CL/F が 16% 低下し、 AUC_{∞} が 19% 増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。〔慎重投与〕の項参照]

（外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績）⁸⁾

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

4) 肝機能障害による影響⁹⁾（外国人における経口パリペリドン製剤の成績）

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）にパリペリドン 1mg（液剤）を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 35% 及び 27% 低下したが、非結晶型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

5) 高齢者における薬物動態¹⁰⁾（外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績）

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

2. 分布¹¹⁾

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

3. 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル：主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される¹²⁾。
パリペリドン：ヒト肝試料を用いた *in vitro* 試験成績より、肝での代謝は低いと推定された¹³⁾。
代謝酵素（チトクローム P450）の分子種：CYP3A4 及び CYP2D6 でわずかに代謝される¹⁴⁾。

4. 排泄（外国人における経口パリペリドン製剤での成績）¹⁵⁾

健康成人に ^{14}C -パリペリドン 1 mg 経口液剤を単回投与したとき、投与後 7 日までに投与放射能の約 80% が尿中に、約 11% が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約 59% であった。

5. 相互作用（外国人におけるパリペリドン徐放錠での成績）

<カルバマゼピン>¹⁾

統合失調症又は双極 I 型障害患者 64 例に CYP3A4 及び p-糖たん白誘導作用を有するカルバマゼピン（400mg/日反復投与）とパリペリ

ドン徐放錠 (6mg/日反復投与) を 21 日間併用したとき、パリペリドンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_t はそれぞれ 37.5% 及び 36.6% 減少した。
 <パロキセチン>¹⁶⁾

健康成人男性 60 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン (20mg/日反復投与) とパリペリドン徐放錠 (3mg 単回投与) を併用したとき、パリペリドンの AUC_{∞} は 16.48% 増加した。
 <トリメトプリム>¹⁷⁾

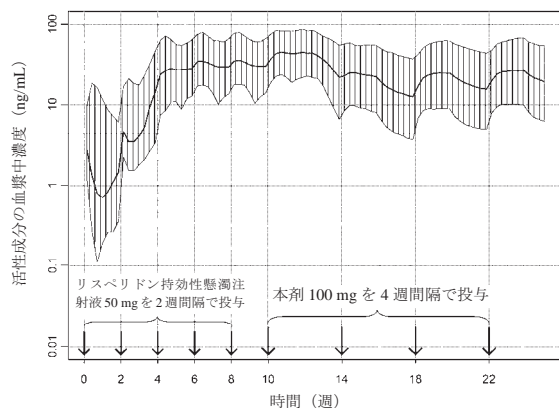
健康成人男性 30 例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム (400mg/日反復投与) とパリペリドン徐放錠 (6mg 単回投与) を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

6. 母集団薬物動態解析結果に基づくリスベリドン持続性懸濁注射液投与時との曝露量の比較

1795 例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、リスベリドン持続性懸濁注射液を使用している患者に本剤を投与したときの血漿中有効成分濃度^{注)} 推移について検討した。

リスベリドン持続性懸濁注射液 25 又は 50 mg を反復投与している統合失調症患者に、最終投与の 2 週間後から、本剤をパリペリドンとして 50 又は 100 mg、4 週間隔で反復投与したとき、血漿中有効成分濃度^{注)} は同程度に維持されると推定された。

なお、リスベリドン持続性懸濁注射液から本剤に切り替えた場合の有効性及び安全性は確認されていない。



リスベリドン持続性懸濁注射液 50 mg を反復投与している統合失調症患者に、最終投与の 2 週間後から、本剤をパリペリドンとして 100 mg、4 週間隔で反復投与したときの血漿中有効成分濃度^{注)} 推移の推定値
 (線：中央値、網掛け：90% 予測区間)

注) 血漿中有効成分濃度は、リスベリドン持続性懸濁注射液投与時はリスベリドン及びパリペリドンの血漿中濃度の合算、本剤投与時は血漿中パリペリドン濃度である。

7. 母集団薬物動態解析結果に基づく、投与間隔が空いた場合の投与再開に関する探索的検討

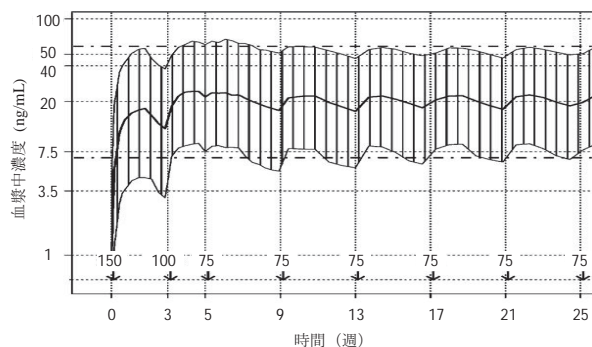
1795 例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルを用いて、本剤の投与間隔が空いた場合の投与再開について探索的な検討を行った。

なお、以下に記載された投与方法で本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

(1) 初回投与後、2 回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

本剤をパリペリドンとして初回 150 mg 投与後、その 1 週後に 2 回目 100 mg の投与ができず、投与間隔が空いた後に投与したときの血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした。

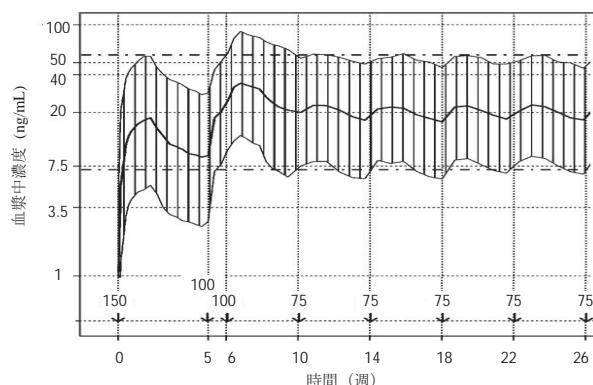
①初回投与後、4 週未満 (本シミュレーションでは 3 週) に 2 回目パリペリドンとして 100 mg を投与し、5 週に 3 回目 75 mg を投与したとき、2 回目の投与時期に関係なく、4 回目投与までに 75 mg 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリペリドンとして 150 mg を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 3 週に 2 回目 100 mg、5 週に 3 回目 75 mg を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

(線：中央値、網掛け：90% 予測区間、破線：75 mg を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90% 予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90% 予測区間の下限)

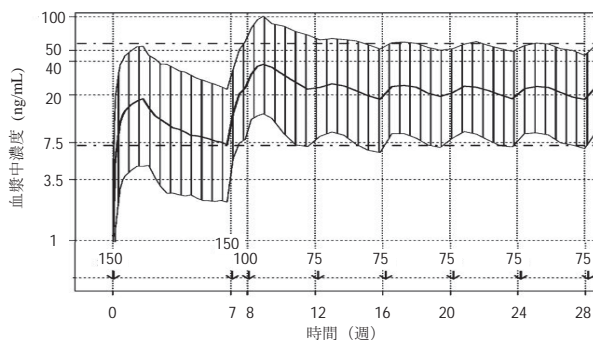
②初回投与後、4~7 週 (本シミュレーションでは 5 週) に 2 回目パリペリドンとして 100 mg を、その 1 週後に 3 回目 100 mg を投与したとき、4 回目投与までに 75 mg 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリペリドンとして 150 mg を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 5 週に 2 回目 100 mg、その 1 週後に 100 mg を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

(線：中央値、網掛け：90% 予測区間、破線：75 mg を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90% 予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90% 予測区間の下限)

③本剤をパリペリドンとして初回 150 mg 投与後、7 週時の推定血漿中パリペリドン濃度の中央値は 7.5 ng/mL 未満であった。また、初回投与後、7 週を超えて (本シミュレーションでは 7 週) 2 回目パリペリドンとして 150 mg を投与し、その 1 週後に 3 回目 100 mg を投与したとき、4 回目投与までに 75 mg 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。



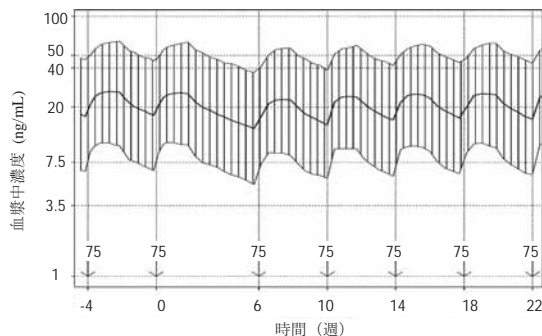
本剤をパリペリドンとして 150 mg を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 7 週に 2 回目 150 mg、その 1 週後に 100 mg を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

(線：中央値、網掛け：90% 予測区間、破線：75 mg を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90% 予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90% 予測区間の下限)

(2) 定常状態到達後に投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション

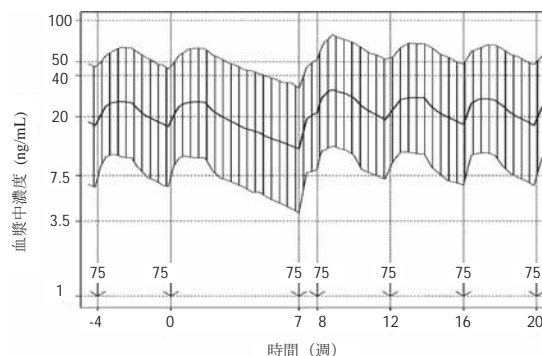
本剤を反復投与し血漿中パリペリドン濃度が定常状態に達しているときに、投与間隔が空いた後に投与した場合の血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションした。

①定常状態到達後に投与間隔が4週を超えて6週以下空いた後（本シミュレーションでは6週）に、4週間隔で投与したとき、血漿中パリエペリドン濃度は、数週の間、若干低値に推移した後、定常状態と同程度に到達すると推定された。

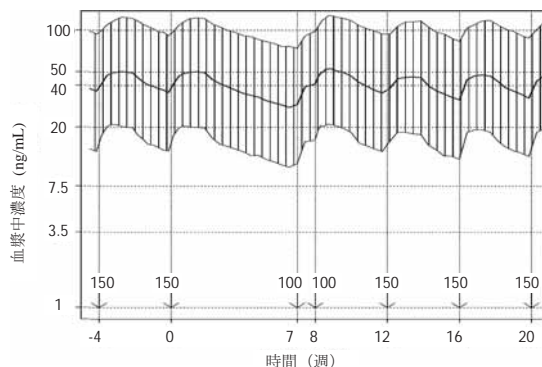


本剤をパリエペリドンとして75 mg 反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、同用量75 mgを投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

②定常状態到達後に投与間隔が6週を超えて6ヵ月以下空いた後（本シミュレーションでは7週）に同用量（ただし、150 mgの場合100 mg）を1週間隔で2回投与したとき、4週後の次回投与までに定常状態と同程度の血漿中パリエペリドン濃度が得られると推定された。



本剤をパリエペリドンとして75 mg 反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、同用量75 mgを投与し、その1週間後（8週）に同用量75 mgを投与、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリエペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）



本剤をパリエペリドンとして150 mg 反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が7週空いた場合に、パリエペリドンとして100 mgを筋肉内投与し、その1週間後（8週）に100 mgを筋肉内投与、以降4週間隔で150 mgを反復筋肉内投与したときの推定血漿中パリエペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

【臨床成績】

1. 国際共同臨床試験¹⁸⁾

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

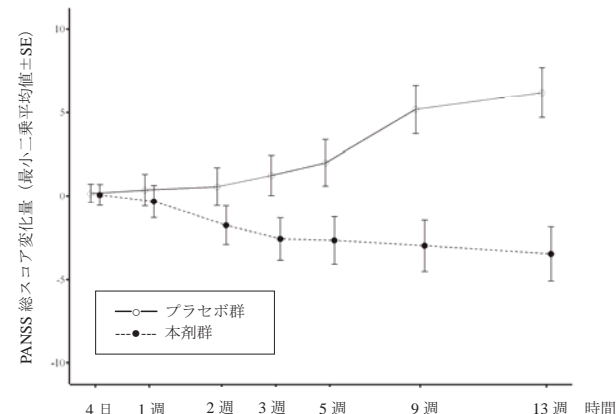
的に有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、共分散分析）。

最終評価時のPANSS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS, LOCF）

投与群	例数	PANSS 総スコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースライン からの 変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
					最小二乗平均値 の群間差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ群	164	83.5±15.18	90.3±22.35	6.9±19.13	—	—
本剤群	159	85.7±14.57	82.4±23.52	-3.1±20.32	-9.7 [-14.0, -5.4]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群及び実施国を因子、ベースラインのPANSS 総スコアを共変量とした共分散分析



PANSS 総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-LOCF]

2. 国内長期投与試験¹⁹⁾

急性期症状を有する統合失調症患者（PANSS 総スコアが60以上120以下）を対象とした長期投与試験において、本剤をパリエペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与し、その後は4週に1回、パリエペリドンとして25、50、75、100又は150 mgを可変用量で三角筋又は臀部筋内に投与したとき、各評価時（OC）におけるPANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与5週-2.0±10.52、25週-7.1±12.41、投与49週-10.7±12.37であり、改善効果が持続した。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS, OC）

評価時期	例数	PANSS 総スコア	変化量
ベースライン	198	81.1±13.89	—
5 週	196	79.1±15.51	-2.0±10.52
13 週	157	76.4±15.72	-5.5±11.95
25 週	139	74.8±15.52	-7.1±12.41
37 週	126	74.3±15.51	-8.2±13.19
49 週	120	72.4±15.54	-10.7±12.37

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

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

1. パリエペリドンの薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{20)、21)}

ドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有し、ラットでアモルヒネ又はアンフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用^{20)、22)、23)}

セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{20)、24)}

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】

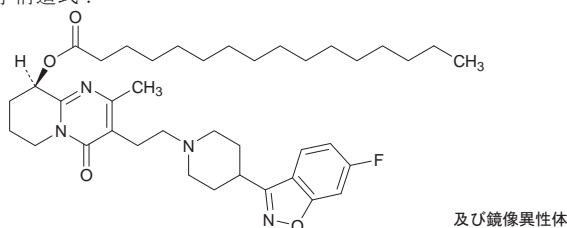
一般名：パリエリドンパルミチン酸エステル(JAN)、Paliperidone Palmitate (JAN)

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

分子式：C₃₉H₅₇FN₄O₄

分子量：664.89

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：ジクロロメタン 330 mg/mL
(20℃) 酢酸エチル 2.8 mg/mL
メタノール 0.35 mg/mL
水 <0.01 mg/mL

分配係数：logP > 5 (疎水性フラグメント定数より算出)

【包装】

ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ : 25 mg×1 シリンジ
ゼプリオン水懸筋注 50 mg シリンジ : 50 mg×1 シリンジ
ゼプリオン水懸筋注 75 mg シリンジ : 75 mg×1 シリンジ
ゼプリオン水懸筋注 100 mg シリンジ : 100 mg×1 シリンジ
ゼプリオン水懸筋注 150 mg シリンジ : 150 mg×1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Allan, G., et al.: パリエリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討 (社内資料)
- 2) Hill, R. C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
- 3) Verstraeten, A., et al.: リスベリドンのがん原性試験 (社内資料)
- 4) Verstraeten, A., et al.: リスベリドンのがん原性試験 (社内資料)
- 5) パリエリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討 (社内資料)
- 6) パリエリドンパルミチン酸エステルの外国人における薬物動態の検討 (社内資料)
- 7) パリエリドンパルミチン酸エステルの薬物動態の検討 (社内資料)
- 8) Boom, S., et al.: 腎機能障害被験者におけるパリエリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- 9) Boom, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **47**, 606, 2009
- 10) Boom, S., et al.: 高齢者におけるパリエリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- 11) Mannens, G., et al.: パリエリドンの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 12) Mamidi, R.N.V.S., et al.: パリエリドンパルミチン酸エステルの代謝の検討 (社内資料)
- 13) Mannens, G., et al.: パリエリドンの代謝の検討 (社内資料)
- 14) Bohets, H., et al.: パリエリドンの代謝酵素の検討 (社内資料)
- 15) Kramer, M., et al.: パリエリドンの代謝及び排泄の検討 (社内資料)
- 16) van de Vliet, I., et al.: パリエリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討 (社内資料)
- 17) Boom, S., et al.: パリエリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討 (社内資料)
- 18) パリエリドンパルミチン酸エステルの国際共同試験成績 (社内資料)
- 19) パリエリドンパルミチン酸エステルの国内長期投与試験成績 (社内資料)
- 20) Schotte, A., et al.: パリエリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用 (社内資料)
- 21) Megens, A. A. H. P., et al.: パリエリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用 (社内資料)
- 22) Megens, A. A. H. P., et al.: パリエリドンの抗セロトニン作用 (社内資料)
- 23) Megens, A. A. H. P., et al.: Drug development research, **33**, 399, 1994
- 24) Laysen, J. E., et al.: J. Clin. Psychiatry, **55**(suppl. 5), 5, 1994

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

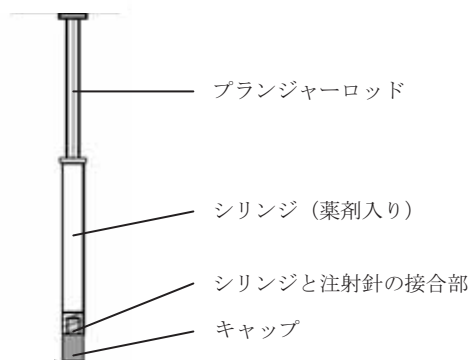
ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen

【取扱い方法】

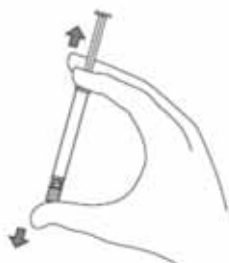
プレフィルドシリンジ



※本剤は1回使い切りである。

操作方法

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



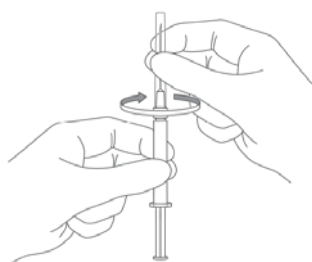
2. 下記の表に従い、適切な注射針を選択する。

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

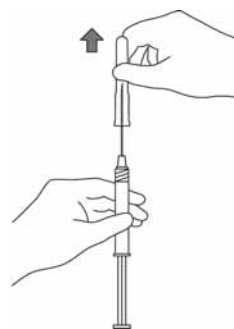
3. シリンジを上向きに持ち、キャップを時計回りに回して取り外す。



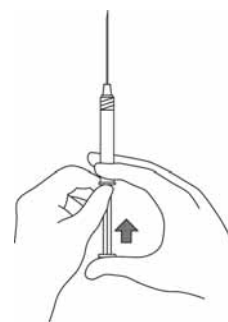
4. シリンジの接合部に注射針を時計回りに回して取り付ける。



5. 注射針のカバーを回さずまっすぐ取り外す。回すとシリンジと注射針の接合部がゆるむおそれがある。



6. シリンジ内に気泡がある場合、注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドを押し、慎重にゆっくりとシリンジから空気を抜く。



7. 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与する。静脈内又は皮下に投与しないこと。

8. 注射完了後、注射針及びシリンジを安全に適切な方法で廃棄する。

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	7
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠	23

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

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

統合失調症

1.8.1.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤は非定型抗精神病薬として国内外で承認されているパリペリドン[®]を，パルミチン酸エステル化した持効性筋肉内注射剤である。筋肉内に投与された後，投与部位で溶解し加水分解され，活性本体であるパリペリドンとなる。日本での臨床開発で，本剤の統合失調症に対する有効性を検討するため，第Ⅲ相試験としてアジア共同プラセボ対照二重盲検比較試験（PALM-JPN-4 試験，以下 JPN-4 試験）及び非盲検長期投与試験（PALM-JPN-5 試験，以下 JPN-5 試験）を実施し，本剤の効能・効果及び用法・用量について検証した。

1.8.1.1.3 効能・効果を裏付ける臨床試験成績

本剤の統合失調症に対する有効性を検証するために JPN-4 試験を実施した。また，本剤の長期投与での安全性及び有効性を検討するため，日本で JPN-5 試験を実施し，それらの成績を中心に効能・効果を設定した。他の国内試験及び海外臨床試験は用法・用量の設定根拠及び有効性の結果を支持・補完するために用いた。

以下に設定根拠となった試験成績を示す。

なお，本剤の用量は，パリペリドンのミリグラム等量（以下，mg eq.）として表記する。すなわち，パリペリドンパルミチン酸エステルの 156 mg はパリペリドン 100 mg に相当するため 100 mg eq. と表記する。

(1) 効能・効果を裏付ける臨床試験成績

1) アジア共同プラセボ対照二重盲検比較試験：JPN-4 試験【2.7.6.13 参照】

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。日本，韓国及び台湾の統合失調症患者を対象に，初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1/Day 8）に 100 mg eq.の本剤を三角筋内に投与し，その後は 5 週間後（Week 5/Day 36）及び 9 週間後（Week 9/Day 64）に 75 mg eq.の本剤を三角筋内又は臀部筋内に投与した。プラセボ群の被験者には，本剤の投与と同間隔で，同容量のプラセボを筋肉内投与した。陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量を主要評価項目とし，プラセボに対する優越性を検証した。

有効性の解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし、プラセボ群 164 例、本剤群 159 例の合計 323 例が解析対象であった。

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（記述統計量及びプラセボ群との比較）を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1 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
プラセボ群との比較：JPN-4 試験 [FAS 解析対象集団]

評価項目：PANSS 総スコア	プラセボ	本剤
ベースライン		
N	164	159
平均値 (SD)	83.5 (15.18)	85.7 (14.57)
中央値 (範囲)	82.0 (61; 119)	83.0 (63; 129)
最終評価時		
N	164	158
平均値 (SD)	90.3 (22.35)	82.4 (23.52)
中央値 (範囲)	89.0 (37; 162)	83.0 (31; 149)
ベースラインからの変化量		
N	164	158
平均値 (SD)	6.9 (19.13)	-3.1 (20.32)
中央値 (範囲)	5.5 (-47; 63)	-5.0 (-56; 54)
p 値 (プラセボ群との差) ^a		<0.0001
最小二乗平均値の差 (SE)		-9.7 (2.19)
95% CI		[-14.0; -5.4]

a：投与群（プラセボ、本剤）及び国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。

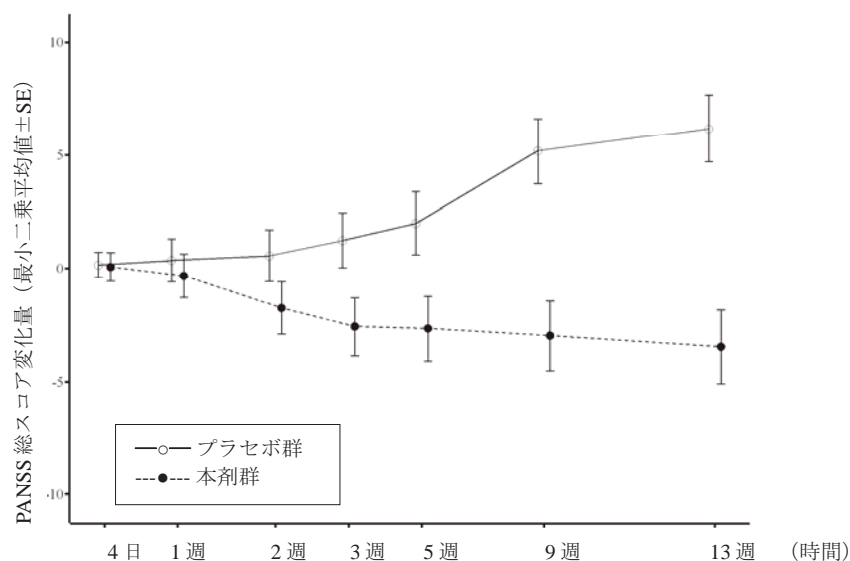
注：スコアの負の変化量は改善を示す。

参照元：5.3.5.1.1 PALM-JPN-4 試験 治験総括報告書 Attachment 3.1

最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量平均値 (SD) は、プラセボ群で 6.9 (19.13)、本剤群で -3.1 (20.32) であった。ベースラインから最終評価時（LOCF）まで、本剤群において PANSS 総スコアの中央値及び平均値の減少（改善）が認められ、プラセボ群との差は統計学的に有意であった。

以上より、急性期症状を有する統合失調症患者における精神症状の改善において、本剤はプラセボに対して優越性が検証された。

JPN-4 試験での本剤群とプラセボ群の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）の推移を図 1.8-1 に示す。



参照元：5.3.5.1.1 PALM-JPN-4 試験 治験総括報告書 Attachment 3.5

図 1.8-1 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量(LOCF)の推移）：JPN-4 試験 [FAS 解析対象集団]

各評価時期の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）を本剤群とプラセボ群で比較した。最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群との差は、Day 4 から負の値を示し、いずれの評価時期においても、プラセボ群に比べ本剤群でスコアの減少が大きかった。Day 22

（3 週）以降は本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差（多重性の調整なし）がみられた。また、時間の経過とともに PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との差は大きくなることが示唆された。更に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。

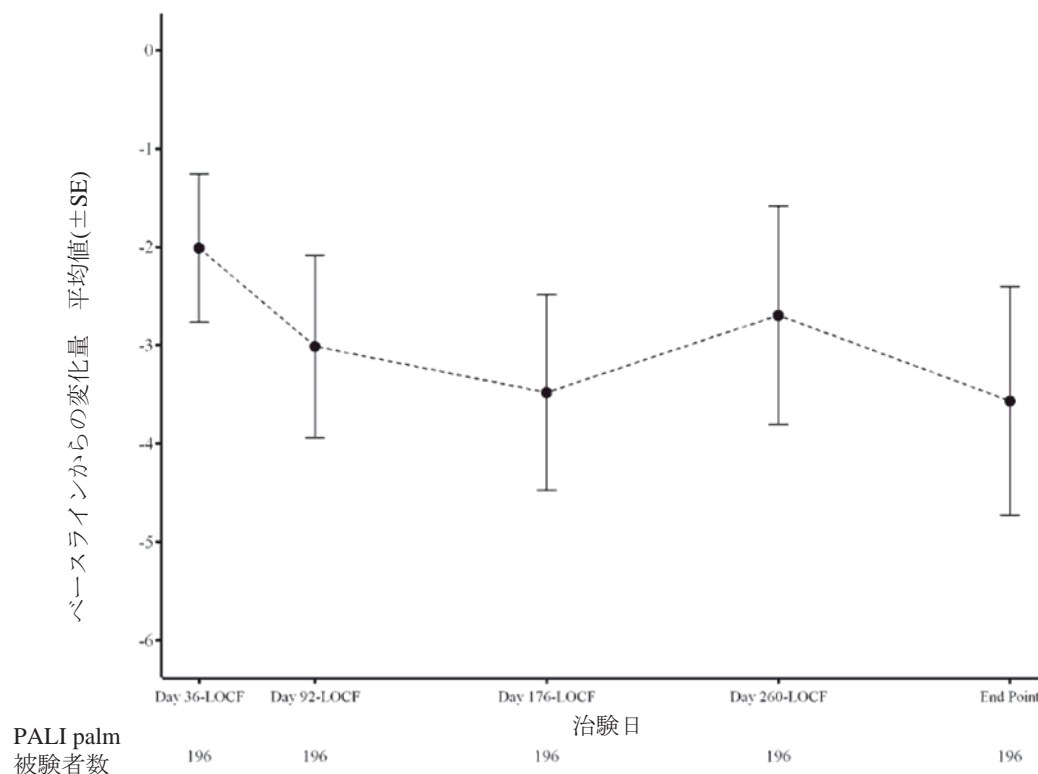
安全性について、発現割合が高かった有害事象（発現割合が 10%以上）は、本剤群では不眠症（17.0%）が最も多く、次いで注射部位疼痛（13.2%）、鼻咽頭炎（12.6%）、精神症状（11.3%）、錐体外路障害（10.1%）であった。プラセボ群では精神症状（26.2%）が最も多く、次いで不眠症（15.2%）であった。SOC では、いずれの投与群でも、精神障害が最も多くみられ（本剤群 42.1%、プラセボ群 54.3%、以下同順）、神経系障害（28.9%、19.5%）及び胃腸障害（20.7%、26.4%）も比較的多かった。投与群間で発現割合の差が 5 ポイント以上であった有害事象は 4 種類認められ、このうち本剤群で発現割合が高かったものは、注射部位疼痛（13.2%、6.7%）、鼻咽頭炎（12.6%、6.1%）及び錐体外路障害（10.1%、4.9%）であり、プラセボ群で高かったのは精神症状（11.3%、26.2%）であった。有害事象の種類は本剤群とプラセボ群で大きな違いはなかった。また、いずれの投与群でも、大部分の有害事象が軽度又は中等度であった。

2) 長期投与試験（JPN-5 試験，最終報告時）【2.7.6.24 参照】

本試験は国内の統合失調症患者を対象に，多施設共同，非盲検，非対照の試験デザインで実施した。初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Day 8）に 100 mg eq.の本剤 を三角筋内に投与し，その後は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.の可変用量とし，4 週間隔で合計 11 回，三角筋内又は臀部筋内に投与した。Day 36 以降の用量は 75 mg eq.を推奨した。

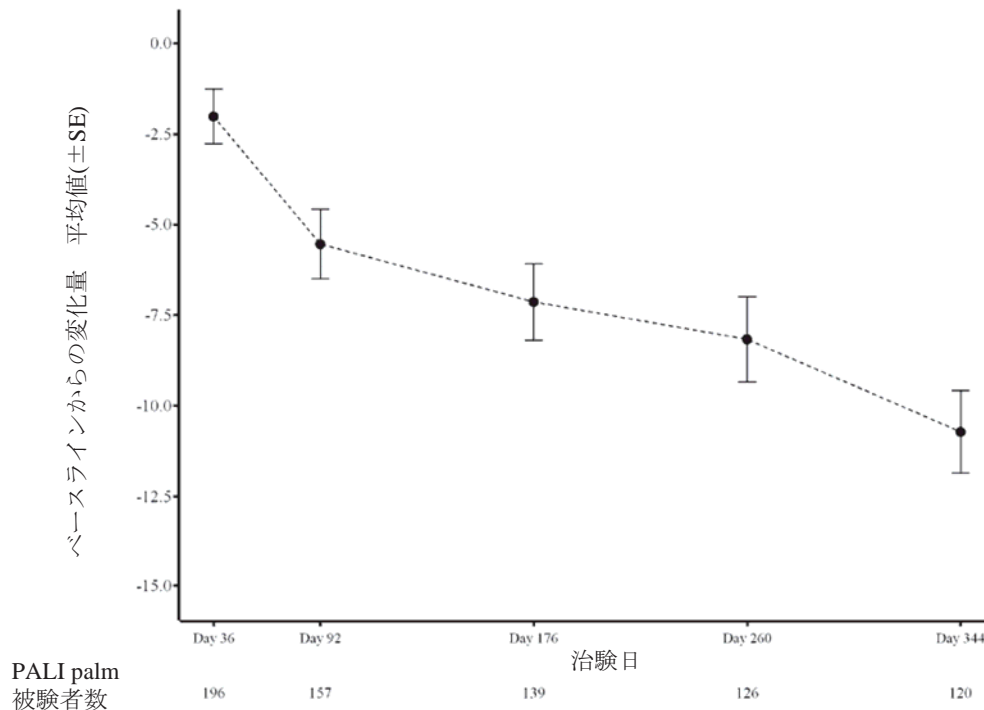
PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移について，LOCF データを図 1.8-2 に，及び OC データを図 1.8-3 に示す。

ベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）は 81.1（13.89）であった。PANSS 総スコアは Day 92 まで減少し，その後はほぼ一定となった。最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの LOCF での変化量の平均値（SD）は-3.6（16.26）であった。統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。OC では，PANSS 総スコアの平均値は観察期を通して低下し，Day 344 のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，-10.7（12.37）であった。



参照元：5.3.5.2.3 PALM-JPN-5 試験 治験総括報告書 Figure 4

図 1.8-2 ベースラインからの PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験 [FAS-LOCF]



参照元：5.3.5.2.3 PALM-JPN-5 試験 治験総括報告書 Figure 5

図 1.8-3 ベースラインからの PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験 [FAS-OC]

安全性に関して、JPN-5 試験の観察期の有害事象の発現割合は 91.5%であり、治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 69.7%であった。発現割合が高かった有害事象（発現割合が 10%以上）は血中プロラクチン増加（29.9%）が最も多く、次いで鼻咽頭炎（26.9%）、精神症状（22.9%）、注射部位疼痛（15.4%）、注射部位硬結（12.4%）であった。大部分の有害事象が軽度又は中等度であった。有害事象の種類は JPN-4 試験と類似しており、長期投与により発現のリスクが高くなる事象はなかった。また、本剤の投与終了後の安全性に大きな問題はなかった。

(2) 効能・効果を裏付ける臨床試験成績のまとめ

日本人を含むアジア共同試験 JPN-4 試験の成績から、初回 150 mg eq.を三角筋内、1 週後に 100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は 4 週間隔で、75 mg eq.を三角筋又は臀部筋内に投与することで、統合失調症に対する本剤の有効性が検証された。日本人統合失調症患者を対象とした JPN-5 試験の成績から、初回 150 mg eq.を三角筋内、1 週後に 100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は 4 週間隔で、本剤 25, 50, 75, 100 又は 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋内に投与したとき、長期間の有効性維持が確認された。海外の統合失調症患者を対象とした臨床試験成績により、本剤 25, 50, 75, 100 又は 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋内に投与したときのプラセボに対する優越性が示されている。また、維持期にある統合失調症患者に対する再発防止効果、長期にわたる維持治療効果、リスペリドン LAI に対する非劣性も示されている。臨床試験成績から、統合失調症の急性期の症状に対する治療及び安定した症状の維持において、本剤は有効かつ安全な薬剤であり、全般に本剤のベネフィットはリスクを上回っていた。以上から、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）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

本剤の用法・用量（案）を以下に記載する。

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

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

用法・用量は、海外で承認されている用法・用量と、アジア共同及び国内第 III 相臨床試験（JPN-4 及び JPN-5 試験）の成績をもとに設定した。JPN-4 及び JPN-5 試験の計画立案に際し、PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態が日本人と外国人で類似していること、パリペリドン徐放錠の承認用量が国内外で同一であること等を勘案し（a)参照）、当該試験では海外（CCDS【1.6 参照】）と同じ用法・用量を用い、有効性の検証及び安全性を評価した。

1) 海外で承認された用法・用量の設定根拠

a) 初期投与法の設定根拠

・Day 1, Day 8 に 1 週間隔で投与する方法の設定根拠

第 I 相試験 BEL-7 試験では、血漿中パリペリドン濃度をより速やかに定常状態時の濃度範囲に到達させるための PALI palm の投与法を検討した。その結果、初回到維持用量の 2 倍量を投与後、その後は 4 週間隔で投与する方法に比べ、1 週間隔で 2 回連続投与後、4 週間隔で投与したときに、血漿中パリペリドン濃度がより早期にみかけの定常状態の濃度域へ到達することが示された。そのため、すべての第 II 相及び第 III 相臨床試験で、Day 1, Day 8 に 1 週間隔で投与する方法が設定された【2.7.2.2.3 (1) 2) 参照】。

・Day 1 に 150 mg eq., Day 8 に 100 mg eq. を三角筋内に投与する設定根拠

POP-PK モデルのシミュレーションにより、血漿中パリペリドン濃度をより速やかに治療濃度域に到達させるための初期投与法が検討された【2.7.2.2.3 (1) 参照】。

投与部位に関しては、第 I 相及び第 III 相試験の探索的な検討で、三角筋内の方が臀部筋内投与に比べて、速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させることが示唆された。そのため、初期投与法として三角筋内投与が選択された【2.7.2.3.2 (1) 参照】。

シミュレーションの結果、Day 1 に 150 mg eq. 及び Day 8 に 100 mg eq. を三角筋内に投与したとき、血漿中パリペリドン濃度を速やかに治療濃度域に、また 75 mg eq. 反復投与時の定常状態における範囲に到達すると推定された。

以上から、推奨する初期投与法は「パリペリドンとして初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。」と設定された【2.7.2.3.7 (1) 2) 参照】。

b) 維持期の用法・用量の設定根拠

パリペリドン徐放錠の推奨維持用量が「1日1回6mg」で、用量幅が「1日1回3～12mgの範囲で適宜増減」であることから、パリペリドン徐放錠3～12mgを反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度範囲が得られる用量を検討した。その結果、維持期の推奨用法・用量として「3回目からは75mg eq.」，用量範囲を「25mg eq.から150mg eq.の範囲で適宜増減」が設定された【2.7.2.3.7 (1) 3) 参照】。

以上から、維持期の用法・用量として「4週に1回、パリペリドンとして75mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして25mgから150mgの範囲で適宜増減するが、増量は1回あたりパリペリドンとして50mgを超えないこと。」が設定された。

2) 国内の用法・用量の設定根拠**a) 海外で承認された用法・用量を JPN-4 及び JPN-5 試験へ適用可能とした根拠**

海外で承認された推奨用法・用量を JPN-4 及び JPN-5 試験へ適用可能と判断した根拠を示す。

- ・ 統合失調症の診断基準と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 (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) のいずれも、国内外で汎用されている。また、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。
- ・ 経口リスペリドン製剤の1日あたりの臨床推奨用量及び市場での平均投与量は国内外ではほぼ同用量である【1.13 1.8.1.2 (2) 1) b) 参照】。更に、リスペリドンの持効性注射剤の用法・用量も国内外で同様である。
- ・ リスペリドンの薬物動態は国内外で差異がない。
- ・ パリペリドン徐放錠の推奨維持用量は6mg/日、推奨用量範囲は3～12mg/日と国内外で同一である【インヴェガ®錠添付文書及びCCDS、並びに1.13 2.7.3.1.3, 1.13 2.7.3.4.2 (2) 及び1.13 2.7.3.5.1 (1) 4) 参照】。また、パリペリドン徐放錠の有効性は、日本人及び外国人の統合失調症患者で同様に得られている【1.13 2.7.3.4.2 (1) 3) 及び2.7.3.4.2 (2) 参照】。
- ・ パリペリドン徐放錠経口投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態についても日本人と外国人で類似している【1.13 2.7.2.3(4) 1) a) 参照】。
- ・ PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態は日本人と外国人患者で同様であることが示された。また、海外臨床試験データで構築されたPOP-PKモデルに、国内臨床試験 (JPN-1, JPN-2 及び JPN-3 試験) で得られた日本人の被験者背景を当てはめたときの推定血漿中パリペリドン濃度と、これらの試験で得られた実測値との間に大きな差異は認められなかった【2.7.2.3.3 (1) 及び5.3.5.3.2 参照】。

以上から、PALI palm を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態は、日本人患者と外国人患者で同様であり、POP-PK モデルにより、日本人患者に PALI palm を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を推定することができると考えられた。よって、海外臨床試験で得られた PALI palm の薬物動態プロファイル及び POP-PK モデルを用いたシミュレーション結果に基づき設定された PALI palm の推奨用法・用量は、JPN-4 及び JPN-5 試験においても適用可能と判断した。

b) 薬物動態の成績

JPN-4 及び JPN-5 試験において血漿中パリペリドン濃度を測定し、POP-PK モデルに基づくシミュレーションによって設定した推奨用法・用量を適用したことの適切性を確認した。

POP-PK モデルに、日本人患者（JPN-4 及び JPN-5 試験）の被験者背景を当てはめ、血漿中パリペリドン濃度を推定し、その 90% 予測区間と実測値の分布を比較した結果、大きな差異はなかった【2.7.2.3.3 (1) 3) 参照】。

また、初回投与 1 週間後（Day 8）の血漿中パリペリドン濃度の中央値は、JPN-4 及び JPN-5 試験でそれぞれ 20.2 及び 17.1 ng/mL であり、投与方法選択のための基準濃度とした 7.5 ng/mL を超えていた【2.7.6.13.2 (7) 及び 2.7.6.24.2 (7) 参照】。更に、PSY-3006、PSY-3007 及び PSY-1008 試験で得られた濃度値とほぼ同程度であった【2.7.2.3.3 図 2.7.2.-26 参照】。なお、JPN-4 試験において、本剤の 3 及び 4 回目に 75 mg eq. を投与したとき、2 回目以降の本剤投与前（Day 8, 36 及び 64）、並びに 4 回目投与後 28 日（Day 92）の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は、同程度であった【2.7.2.2.2 (2) 1) 参照】。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験において、本剤 75 mg eq. を三角筋内又は臀部筋内に投与した 3 回目以降の時点の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した結果、濃度の分布の範囲は重なっており、投与部位間で大きな差異はなかった【2.7.2.3.2 (1) 2) 参照】。

3) 初期投与法の適切性を裏付ける臨床試験成績

a) 有効性の成績

JPN-4 試験の本剤群の PANSS 総スコアにより、投与初期の有効性を評価した。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量で、本剤群とプラセボ群との差が統計学的に有意となった時点（多重性の調整なし）は、Day 22 であった。統計学的な優越性はみられなかったものの、Day 8 には本剤群でプラセボに対する数値的な改善が示されていた。また、プラセボとの効果の差は経時的に大きくなった。

b) 安全性の成績

JPN-4 試験の本剤群における発現時期（Day 1-8, Day 9-36, Day 37-64, Day 65-92 及び >Day 92）別の有害事象の割合を比較し、投与初期の安全性を評価した。

Day 1-8, Day 9-36, Day 37-64, Day 65-92 及び >Day 92 の各期間での有害事象発現割合は、本剤群がそれぞれ、59.7%（95/159 例）、58.3%（81/139 例）、33.0%（36/109 例）、35.6%（36/101

例）及び 21.4%（3/14 例）であり、プラセボ群がそれぞれ、49.4%（81/164 例）、46.9%（69/147 例）、46.3%（44/95 例）、39.1%（25/64 例）及び 0%（0/8 例）であった。

投与初期の Day 1-8 及び Day 9-36 では PALI palm 群の有害事象の発現割合がプラセボ群より高かった。これらの期間に発現割合が高かった事象（5%以上）の種類は、PALI palm 群では、鼻咽頭炎（1-8 日：5.7%，9-36 日：5.8%，以下同順）、不安（1.9%，5.0%）、不眠症（8.8%，7.9%）、錐体外路障害（3.1%，5.8%）、注射部位疼痛（11.9%，5.0%）であり、プラセボ群では不眠症（7.9%，6.8%）、精神症状（5.5%，15.0%）及び注射部位疼痛（6.1%，0%）であった。PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が 5 ポイント以上高かった事象は、注射部位疼痛のみであった【2.7.4.2.1.1（4）1参照】。

4) 維持期（3 回目以降）の用法・用量の適切性を裏付ける臨床試験成績

a) 有効性の成績

JPN-5 試験では、PANSS 総スコア又は各下位尺度項目スコア、並びに CGI-S スコアが前回評価と比べて増加していた場合に増量が検討された。また、治験薬との関連性を否定できない有害事象が発現した場合に減量を検討した。PANSS 総スコアは Day 92 まで減少し、その後はほぼ一定となった。統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された（図 1.8-2 及び図 1.8-3 参照）。

b) 安全性の成績

JPN-4 試験では、二重盲検期の本剤群（85.5%）とプラセボ群（81.7%）の有害事象の発現割合は同様であったが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤群で若干多かった。本剤群で比較的良好にみられた有害事象（発現割合 10%以上）は、不眠症、注射部位疼痛、鼻咽頭炎、精神症状及び錐体外路障害であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。安全性プロファイルは、これまで国内外で実施した本剤の臨床試験成績と同様であり、忍容性は良好であった【2.7.6.13.2 参照】。

JPN-5 試験の観察期でみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、それぞれ 91.5%及び 69.7%であった。比較的良好にみられた有害事象は、血中プロラクチン増加、鼻咽頭炎、精神症状、注射部位疼痛、注射部位硬結、体重増加、不眠症、アカシジア及び便秘であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。JPN-5 試験の安全性プロファイルも、これまで国内外で実施した本剤の臨床試験成績と同様であり、忍容性は良好であった【2.7.6.24.2 参照】。

PSY-3003 試験、PSY-3004 試験、PSY-3007 試験及び SCH-201 試験の中止に至った有害事象（及び重篤な有害事象）の発現割合には 150 mg eq.群と 100 mg eq.群との間の差はなく、低用量側の 25 mg eq.群及び 50 mg eq.群での発現割合と同程度であった。本剤による有害事象（treatment-emergent adverse event）の発現割合は、25～150 mg eq.の用量範囲でほぼ同等であった【2.7.4.2.1 参照】。

c) 増量は1回あたり 50 mg eq. を超えないこととした根拠

JPN-5 試験では3回目投与以降、症状悪化時に増量可能とした。その際、本剤は持効性製剤のため、増量幅の上限を 50 mg eq. と設定した。したがって、海外で承認された用法・用量には増量幅は設定されていないが、国内試験で安全性が確認されている増量幅の上限は 50 mg eq. であることから、増量は1回あたり 50 mg eq. を超えないこととした。

(3) まとめ

海外で設定、承認された本剤の用法・用量を、日本人統合失調症患者に適用できることを有効性、安全性及び薬物動態の情報から判断した。JPN-4 及び JPN-5 試験で、海外の用法・用量を設定して有効性、安全性及び薬物動態を検討し、日本人統合失調症患者での有効性が検証され、安全性のプロファイル並びに薬物動態も外国人と同様であることが確認できた。したがって、海外で設定された用法・用量を本剤の推奨用法・用量とすることは適切と判断した。

(4) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

本剤の用法・用量に関連する使用上の注意（案）を以下に記載する。添付文書（案）では、本剤の用量としてパリペリドン相当量として示す。

1)	本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し、静脈内には絶対に投与しないこと。				
2)	本剤の投与の際には、以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血中濃度が得られないおそれがある。]				
<table border="1"> <tr> <td>三角筋内へ投与時</td><td>体重 90 kg 未満の場合：23 G、針の長さ 1 インチ（25 mm） 体重 90 kg 以上の場合：22 G、針の長さ 1½ インチ（38 mm）</td></tr> <tr> <td>臀部筋内へ投与時</td><td>22G、針の長さ 1½ インチ（38 mm）</td></tr> </table>		三角筋内へ投与時	体重 90 kg 未満の場合：23 G、針の長さ 1 インチ（25 mm） 体重 90 kg 以上の場合：22 G、針の長さ 1½ インチ（38 mm）	臀部筋内へ投与時	22G、針の長さ 1½ インチ（38 mm）
三角筋内へ投与時	体重 90 kg 未満の場合：23 G、針の長さ 1 インチ（25 mm） 体重 90 kg 以上の場合：22 G、針の長さ 1½ インチ（38 mm）				
臀部筋内へ投与時	22G、針の長さ 1½ インチ（38 mm）				
3)	軽度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50mL/分以上 80mL/分未満）には、パリペリドンとして初回 100 mg、1 週後に 2 回目 75 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 50 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 100 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 25 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（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。]				
4)	本剤の活性本体はパリペリドン（リスペリドンの活性代謝物）であるため、本剤とパリペリドン又は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。症状の急激な悪化等によりパリペリドン又はリスペリドン経口製剤を併用する場合は、漫然と併用しないこと。				
5)	他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は、薬剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。				
6)	本剤を用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には、再開にあたり、本剤の薬物動態を考慮して投与時期、投与量に十分注意し、患者の症状を十分に観察すること（「薬物動態」の項参照）。				
7)	本剤は持効性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること（「薬物動態」の項参照）。				

(5) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1) 投与経路：静脈内には絶対に投与しないこと

これまでに実施された本剤の国内外臨床試験は、いずれも本剤を臀部筋又は三角筋内へ投与したときの有効性、安全性又は薬物動態を検討したものであり、そのほかの投与経路を用いた投与は意図していない。本剤を筋肉内投与後に血漿中からパリペリドンパルミチン酸エステルが測定された症例で、パリペリドン濃度の高値がみられている【2.7.2.2.3】ことから、本剤を静脈内に投与した場合にはパリペリドン濃度の急な上昇をまねくおそれがあるので注意を喚起することとした。

2) 本剤投与に使用する注射針：本剤の投与の際には、規定の注射針を用いること

POP-PK モデルを用いて、シミュレーションを実施し、注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討した。その結果、体重が 90 kg 以上の被験者に 1½ インチ注射針を用いて本剤を三角筋投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は、体重 90 kg 未満の被験者に 1 インチ注射針を用いて三角筋投与したときと同程度であることが示唆された。また、本剤を体重に基づく注射針を用いて三角筋投与したとき、臀部筋投与と比較して投与初期の推定血漿中パリペリドン濃度がより高値に推移することが示唆された。以上から三角筋内投与で患者の体重に影響されず、速やかに治療域の血漿中パリペリドン濃度を得るために設定した。

3) 軽度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

本剤の臨床試験に組み込まれていた少数例の軽度腎機能障害を有する被験者の成績より、腎機能の軽度の低下に伴い、パリペリドンの曝露量が増加する傾向が示唆された。

また、POP-PK 解析の結果、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が血漿中パリペリドンのクリアランスに対する共変量であることが示された。POP-PK モデルを用いて被験者背景に基づくシミュレーションを実施した結果、軽度腎機能障害患者 (CL_{CR} 値：50～80 mL/min) に本剤 75 mg eq. を投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、正常腎機能患者 (CL_{CR} 値：80 mL/min を超える) に本剤 100 mg eq. を投与したときの血漿中パリペリドン濃度と同程度であった。

【2.7.2.3.3(2)参照】。更に、軽度腎機能障害患者では、正常腎機能患者と比較して CL/F が 16% 低下し、 AUC_t が 19% 増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。

これらの所見は、腎機能障害被験者を対象としたパリペリドン徐放錠の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した試験 (R076477-REI-1001 試験) の結果と一致した【1.13 2.7.2.2(4)2)参照】。

以上より、軽度腎機能障害のある患者には、初回及び維持治療ともに最高用量 150 mg eq. の投与は避け、推奨用法・用量の投与量より少ない用量を設定することとした。

4) 本剤とパリペリドン又は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。症状の急激な悪化等により併用する場合は、漫然と併用しないこと

本剤は、リスペリドンの主活性代謝物であることから、パリペリドン又はリスペリドンを含む製剤と併用した場合、作用が強まるおそれがあるため注意を喚起することとした。ただし、投与期間中に観察された一時的な症状変化に対しては、同一の活性本体を有するインヴェガ錠、もしくは経口リスペリドン製剤を併用することが、経口抗精神病薬で維持治療がなされている患者における短期間の経口抗精神病薬の増量と同様の臨床的意義を持つと考え、本注意喚起を設定した。

5) 前治療薬の持効性注射剤から本剤への切り替え

本剤の投与前に使用していた抗精神病薬の持効性注射剤から、本剤への切り替えを検討した臨床試験は実施していない。そのため、薬剤の薬物動態を考慮して、投与時期、投与量に十分注意し、効果及び副作用について観察を十分に行うことが必要と考え、注意喚起を設定した。なお、リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤に切り替える場合については、POP-PK モデルに基づくシミュレーションで、血漿中パリペリドン濃度を推定した。その検討結果を b) 項に示す。

a) 前治療薬の持効性注射剤から本剤への切り替え

本剤及びリスペリドン持効性懸濁注射液以外の持効性製剤の投与間隔は、みかけの半減期の 1～2 倍であった。一次消失過程を示す薬物では、全身循環から薬物が消失するまでに半減期の 4～5 倍の時間を要することを考慮すると、本剤に切り替える時点（投与されていた抗精神病薬の次の投与予定時点）には、全身循環に投与されていた抗精神病薬が治療濃度域に残存していると考えられる。推奨用法・用量 (Day 1/Day 8 に 150/100 mg eq.) で本剤への切り替えにより、全身循環の抗精神病薬が過剰となる可能性が否定できないことから、注意喚起を記載した。

b) リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切り替え

リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤へ切り替えるときの適切な投与方法について、POP-PKモデルに基づくシミュレーションにより探索的に検討した。リスペリドン持効性懸濁注射液の最終投与後2週に本剤を4週間隔で投与したときの活性成分（リスペリドン持効性懸濁注射液：リスペリドン+パリペリドン，本剤：パリペリドン）の血漿中濃度を推定した。その結果、リスペリドン持効性懸濁注射液 25 mg 及び 50 mg から，本剤 50 mg eq.及び 100 mg eq.に切り替えたときの推定血漿中活性成分濃度は，定常状態付近に維持された（図 1.8-4）。

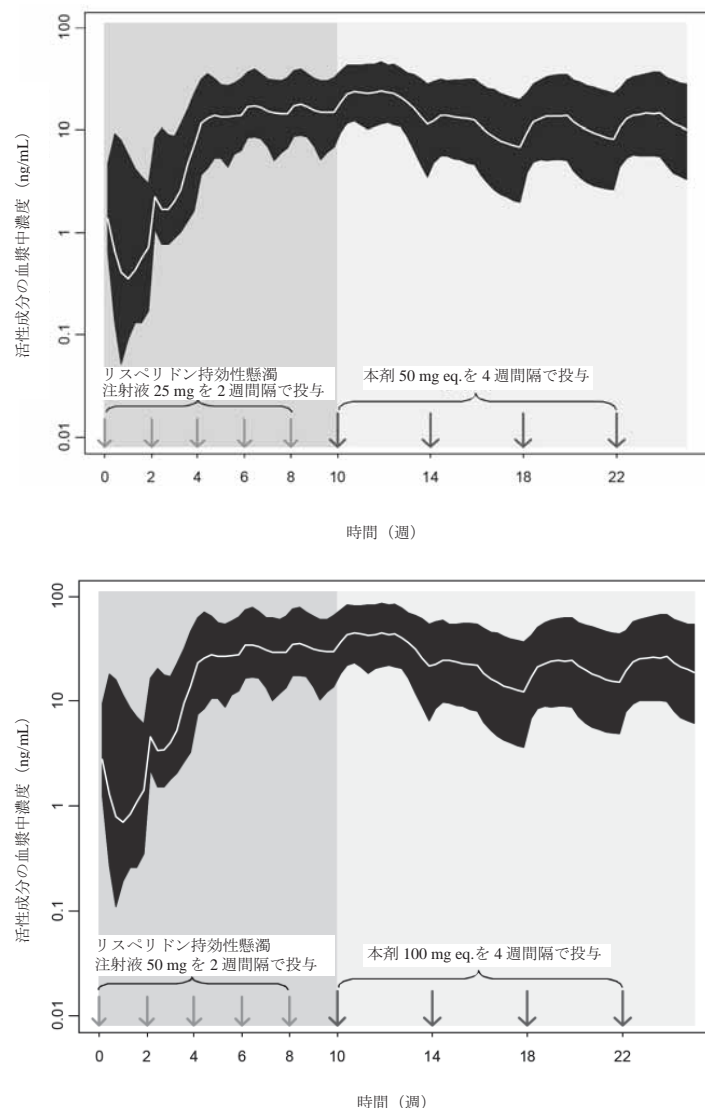


図 1.8-4 リスペリドン持効性懸濁注射液 25 mg 又は 50 mg から本剤 50 mg eq.又は 100 mg eq.に切り替えたときの推定血漿中活性成分濃度

リスペリドン持効性懸濁注射液 25 mg 又は 50 mg を 2 週間隔で反復筋肉内投与している統合失調症患者に，最終投与の 2 週間後（10 週）から本剤 50 mg eq.又は 100 mg eq.に切り替え，以降 4 週間隔で反復筋肉内投与したときの推定活性成分濃度（中央値及び 90% 予測区間）

6) 用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合の再開方法

本剤の2回目の投与を Day 8 に実施しなかったとき、並びに本剤を反復投与後、血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後に本剤の投与を中断したときの、再投与開始の方法を POP-PK モデルに基づくシミュレーションで検討した。POP-PK モデルに基づくシミュレーションでの検討結果を a) から f) に示す。

このように、シミュレーションで推定された薬物動態を考慮すると、投与時期、投与量に十分注意し、効果及び副作用について観察を十分に行うことが必要と考え、注意喚起を設定した。

a) 初回投与後、2 回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション：2 回目未投与で、初回投与後 4 週未満に投与する場合

本剤の2回目投与（100 mg eq.）を初回投与後 1 週/Day 8、2 週/Day 15、3 週/Day 22 又は 4 週/Day 29 に行い、3 回目投与（75 mg eq.）を初回投与後 5 週/Day 36 に行ったときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 1.8-5 は、初回投与後 3 週/Day 22 に 2 回目投与したときのシミュレーション）。その結果、2 回目を Day 8 に投与しなかった場合には、可能な限り早く 2 回目 100 mg eq. を三角筋内に投与し、その投与時期に関係なく、3 回目 75 mg eq. を初回投与後 5 週/Day 36 に三角筋又は臀部筋肉内へ投与することにより、推奨用法・用量（Day 1/Day 8、150 mg eq./100 mg eq.）で得られる血漿中パリペリドン濃度の範囲に到達することができると推察された（図 1.8-5）。

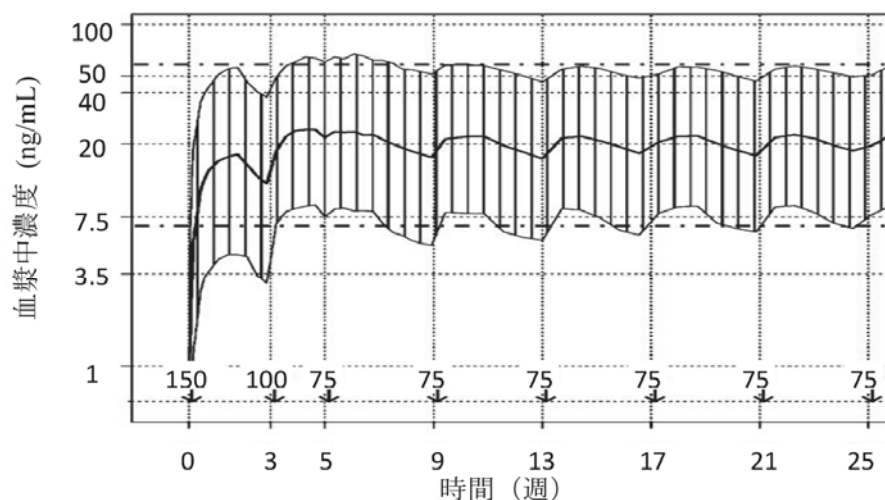


図 1.8-5 初回投与後 3 週に 2 回目 100 mg eq., 5 週に 3 回目 75 mg eq. を投与し、その後 4 週間隔で 75 mg eq. を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

本剤 150 mg eq. を初回/Day 1 に三角筋内投与し、初回投与後 3 週/Day 22 に 100 mg eq., 5 週/Day 36 以降 4 週間隔で 75 mg eq. を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90% 予測区間、破線：75 mg eq. を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90% 予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90% 予測区間の下限）

b) 初回投与後、2 回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション：2 回目未投与で、初回投与から 4 週以上 7 週までに投与する場合

本剤の2回目 100 mg eq. を初回投与後 5 週/Day 36 に、その 1 週後の初回投与後 6 週/Day 43 に 3 回目 100 mg eq. を三角筋内投与、以後 4 週間隔で 75 mg eq. を反復筋肉内投与したときの血漿中パ

リペリドン濃度を推定した。その結果、4回目投与までに75 mg eq.反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された（図 1.8-6）。

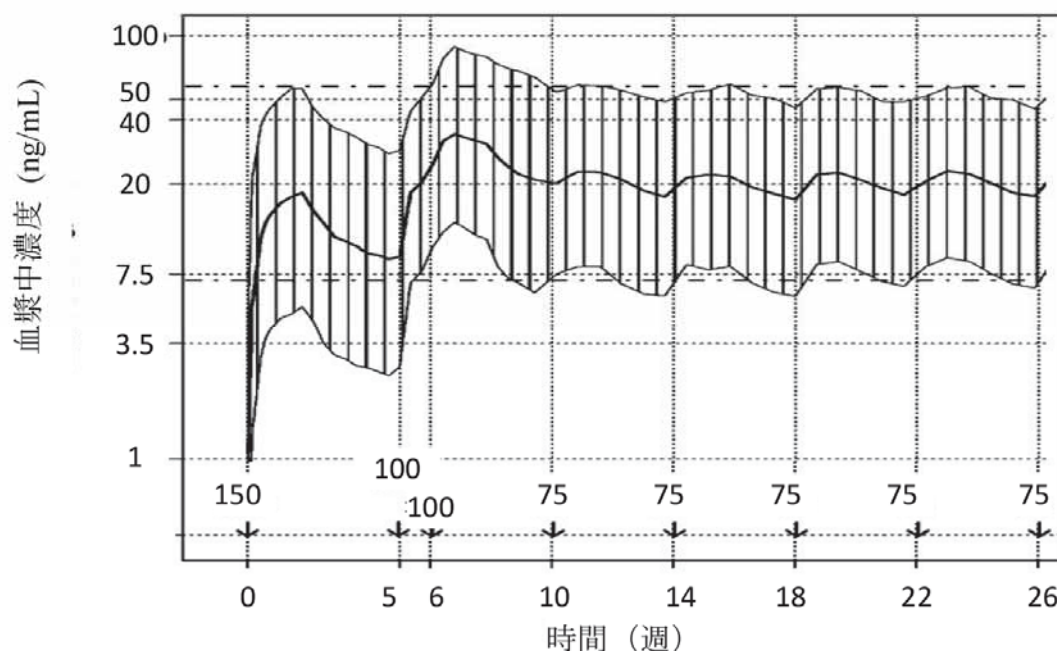


図 1.8-6 初回投与後5週に2回目100 mg eq., その1週後に100 mg eq.を投与し, その後4週間隔で75 mg eq.を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

本剤150 mg eq.を初回/Day 1に三角筋内投与し, 初回投与後5週/Day 36に100 mg eq., その1週後/Day 43に100 mg eq., 以降4週間隔で75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度（線：中央値, 網掛け：90%予測区間, 破線：75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の90%予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の90%予測区間の下限）

c) 初回投与後, 2回目投与までの投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション：2回目が未投与で, 初回投与から7週を超えて投与する場合

本剤150 mg eq.を三角筋内投与後, 7週を超えて（本シミュレーションでは7週）2回目150 mg eq.を, その1週後に3回目100 mg eq.を三角筋内投与したとき, 4回目投与までに75 mg eq.反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された（図 1.8-7）。

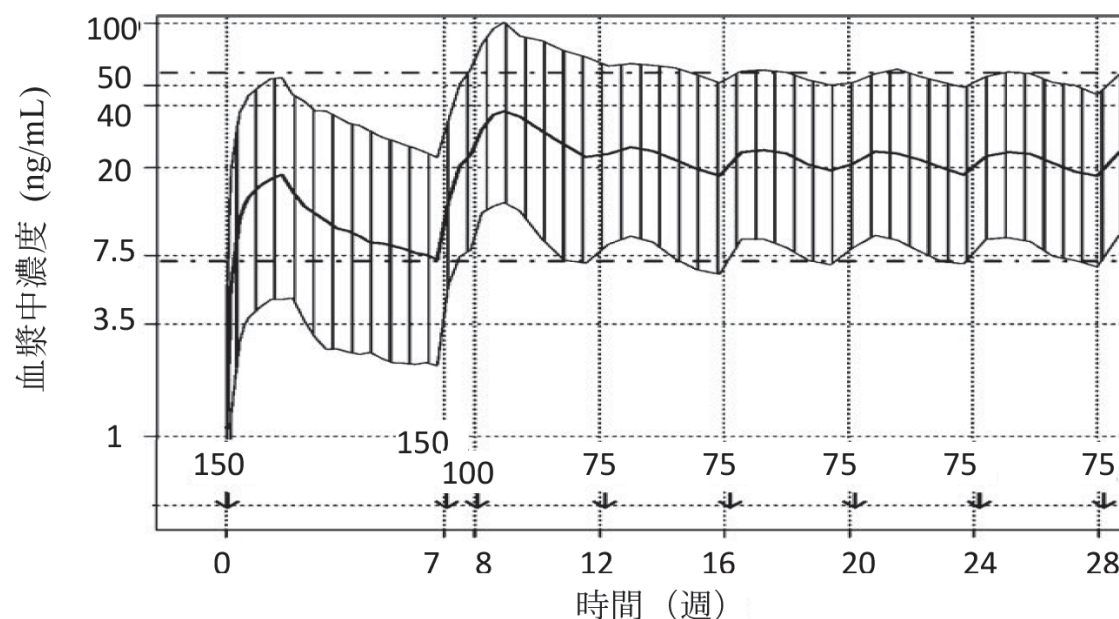


図 1.8-7 初回投与後 7 週に 2 回目 150 mg eq., その 1 週後に 100 mg eq.を投与し, その後 4 週間隔で 75 mg eq.を投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

本剤 150 mg eq.を初回/Day 1 に三角筋内投与し, 初回投与後 7 週/Day 50 に 150 mg eq., その 1 週後/Day 57 に 100 mg eq.を三角筋内投与, 以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度 (線: 中央値, 網掛け: 90% 予測区間, 破線: 75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの定常状態における C_{max} の 90% 予測区間の上限及び定常状態における C_{min} の 90% 予測区間の下限)

d) 定常状態到達後に投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション: 定常状態に到達した後, 4 週を超えて 6 週以下中断した場合

本剤の維持用量を 4 週間隔で反復筋肉内投与後, 血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後, 投与間隔が 4 週を超えて 6 週以下空いた後 (本シミュレーションでは 5 週及び 6 週) に, 4 週間隔で再開したとき, 血漿中パリペリドン濃度は, 数週の間, 若干低値に推移した後, 定常状態と同程度に到達すると推定された (図 1.8-8 及び図 1.8-9)。

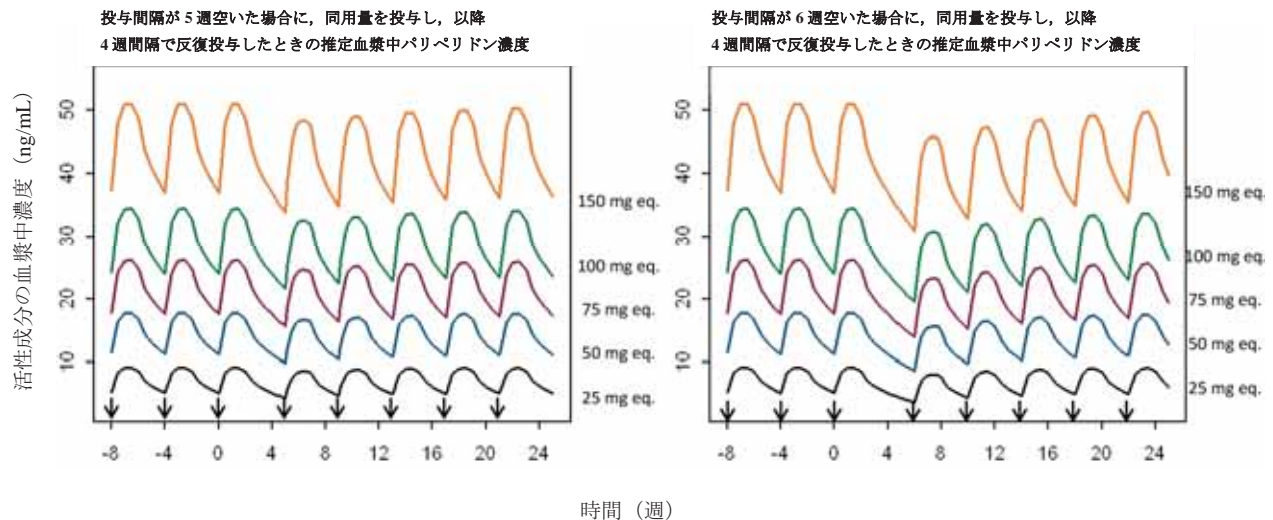


図 1.8-8 定常状態において0週に投与した後、投与間隔が5又は6週空いた場合に、同用量を投与し、以降4週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（母集団値）

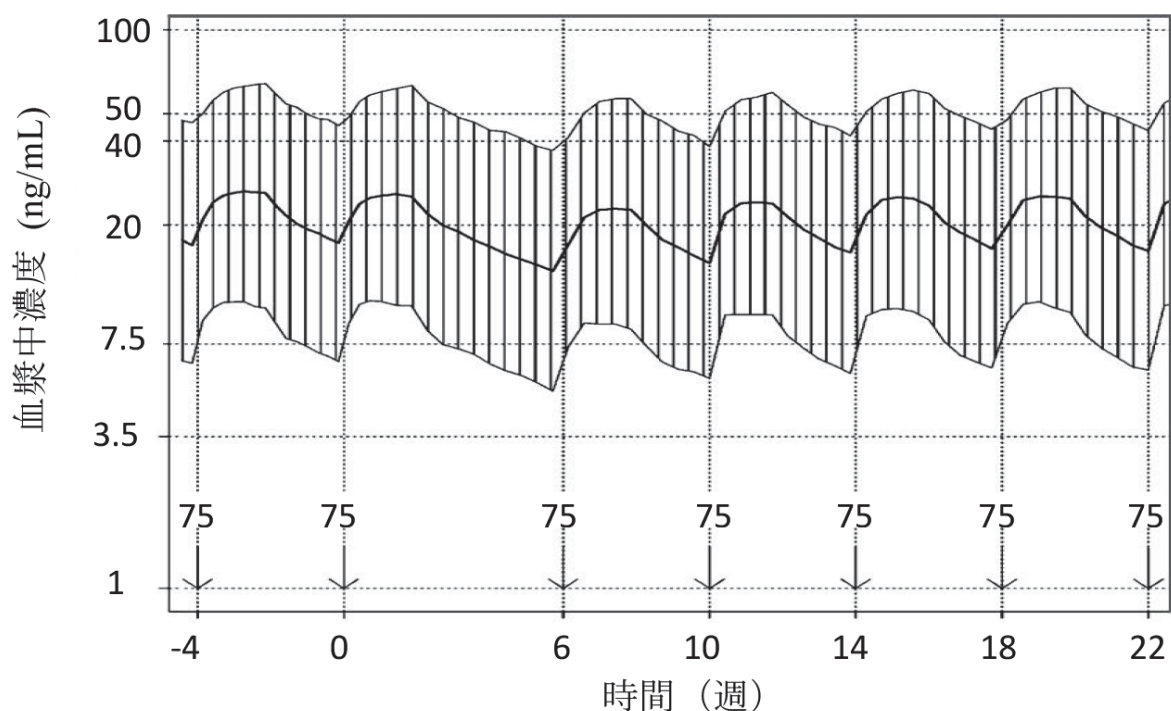


図 1.8-9 本剤 75 mg eq.反復投与時の定常状態において、0週に投与した後、投与間隔が6週空いた場合に、75 mg eq.を筋肉内投与し、以降4週間隔で75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

e) 定常状態到達後に投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション：定常状態に到達した後、6週を超えて6ヵ月以下中断した場合

本剤の維持用量を4週間隔で反復筋肉内投与後、血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後、投与間隔が6週を超えて6ヵ月以下空いた後（本シミュレーションでは7週又は8週）に同用量（ただし、150 mg eq.の場合は100 mg eq.）を1週間隔の2回投与で再開したとき、

4 週後の次回投与までに定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された（図 1.8-10、図 1.8-11 及び図 1.8-12）。

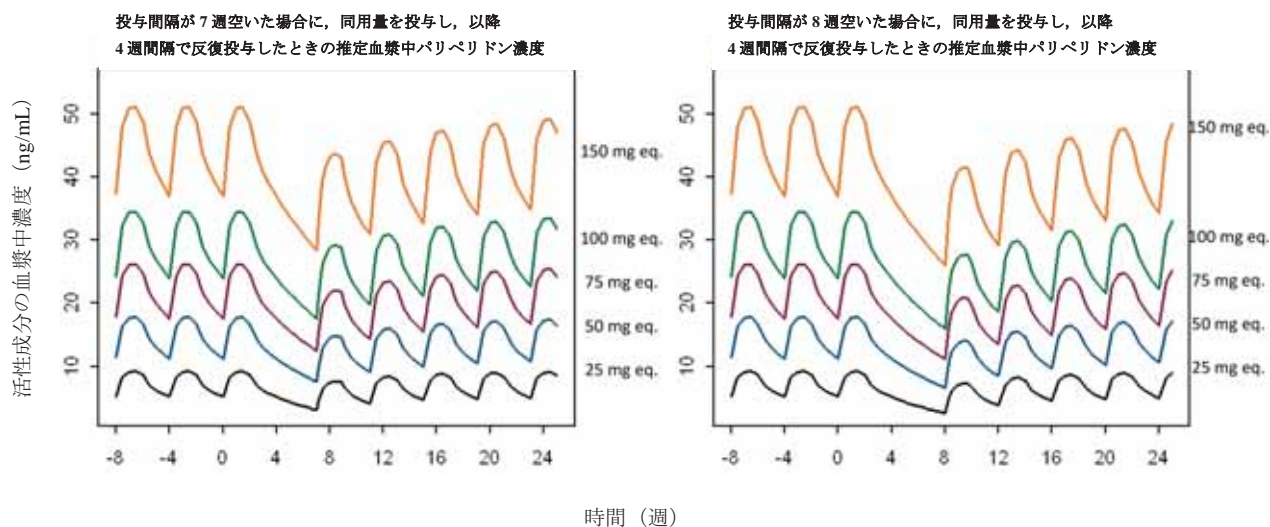


図 1.8-10 定常状態において 0 週に投与した後、投与間隔が 7 又は 8 週空いた場合に、同用量を投与し、その 1 週後に同用量（150 mg eq.の場合 100 mg eq.）を投与、以降 4 週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（母集団値）

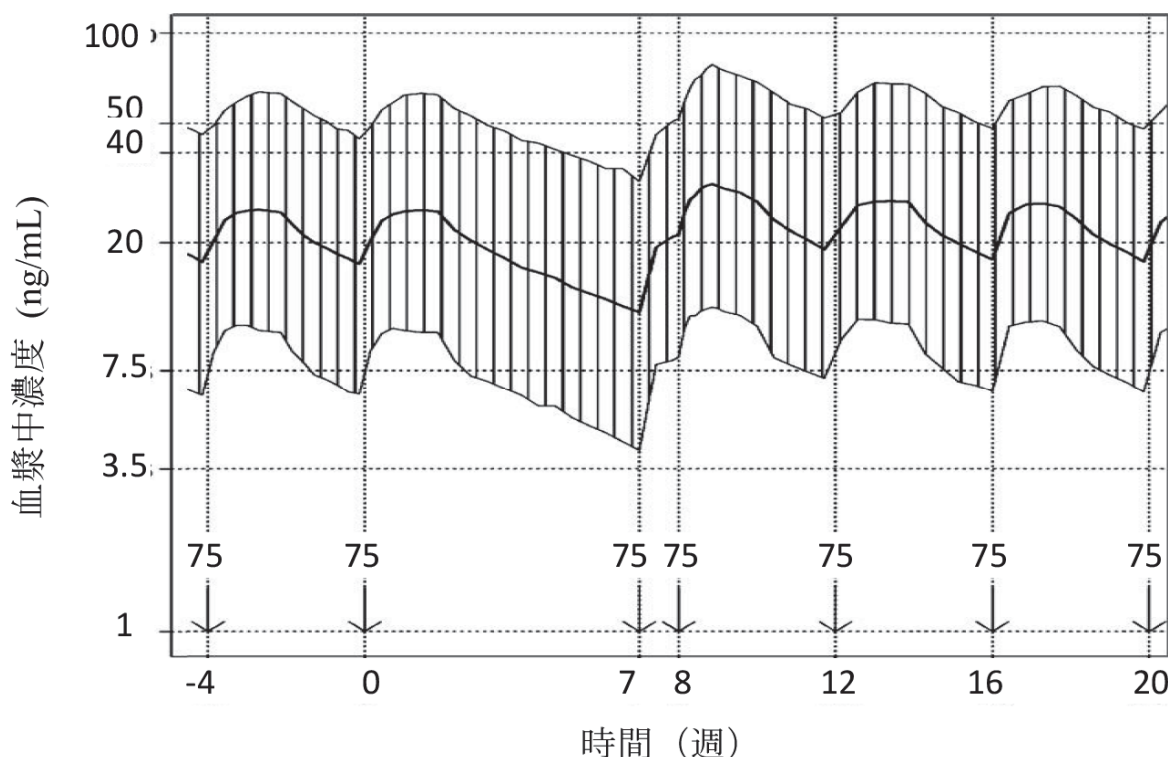


図 1.8-11 本剤 75 mg eq.反復投与時の定常状態において、0 週に投与した後、投与間隔が 7 週空いた場合に、75 mg eq.を筋肉内投与し、その 1 週後 (week 8) に 75 mg eq.を筋肉内投与、以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

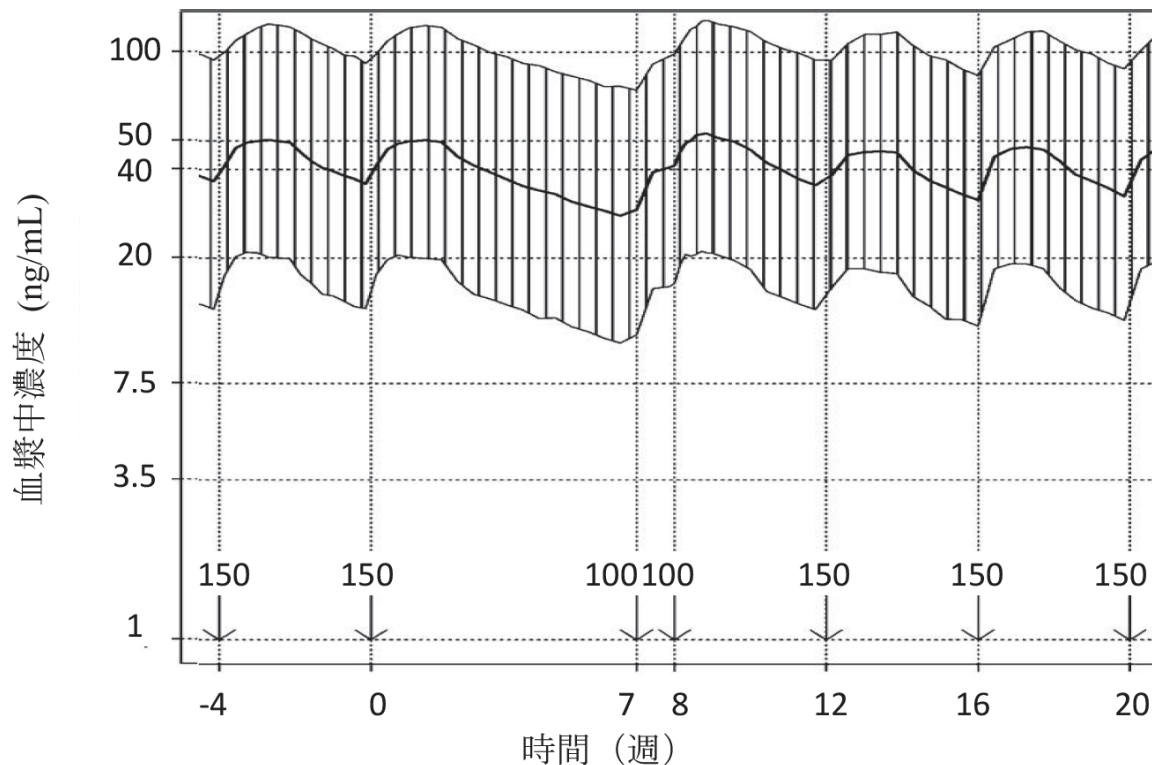


図 1.8-12 本剤 150 mg eq. 反復投与時の定常状態において、0 週に投与した後、投与間隔が 7 週空いた場合に、100 mg eq. を筋肉内投与し、その 1 週間後 (week 8) に 100 mg eq. を筋肉内投与、以降 4 週間隔で 150 mg eq. を反復筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90% 予測区間）

f) 定常状態到達後に投与間隔が空いた場合の投与再開についてのシミュレーション：定常状態に到達した後、6 カ月を超えて中断した場合

本剤 25～150 mg eq. を 4 週間隔で反復筋肉内投与後、血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後、投与間隔が 24 週（約 6 カ月）空いたときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 1.8-13）。

また、投与間隔が 24 週（約 6 カ月）空いた後に 150 mg eq. で投与を再開し、その 1 週後に 100 mg eq. を投与したとき、75 mg eq. 反復投与時の定常状態と同程度の血漿中パリペリドン濃度に速やかに到達すると推定された（図 1.8-14）。

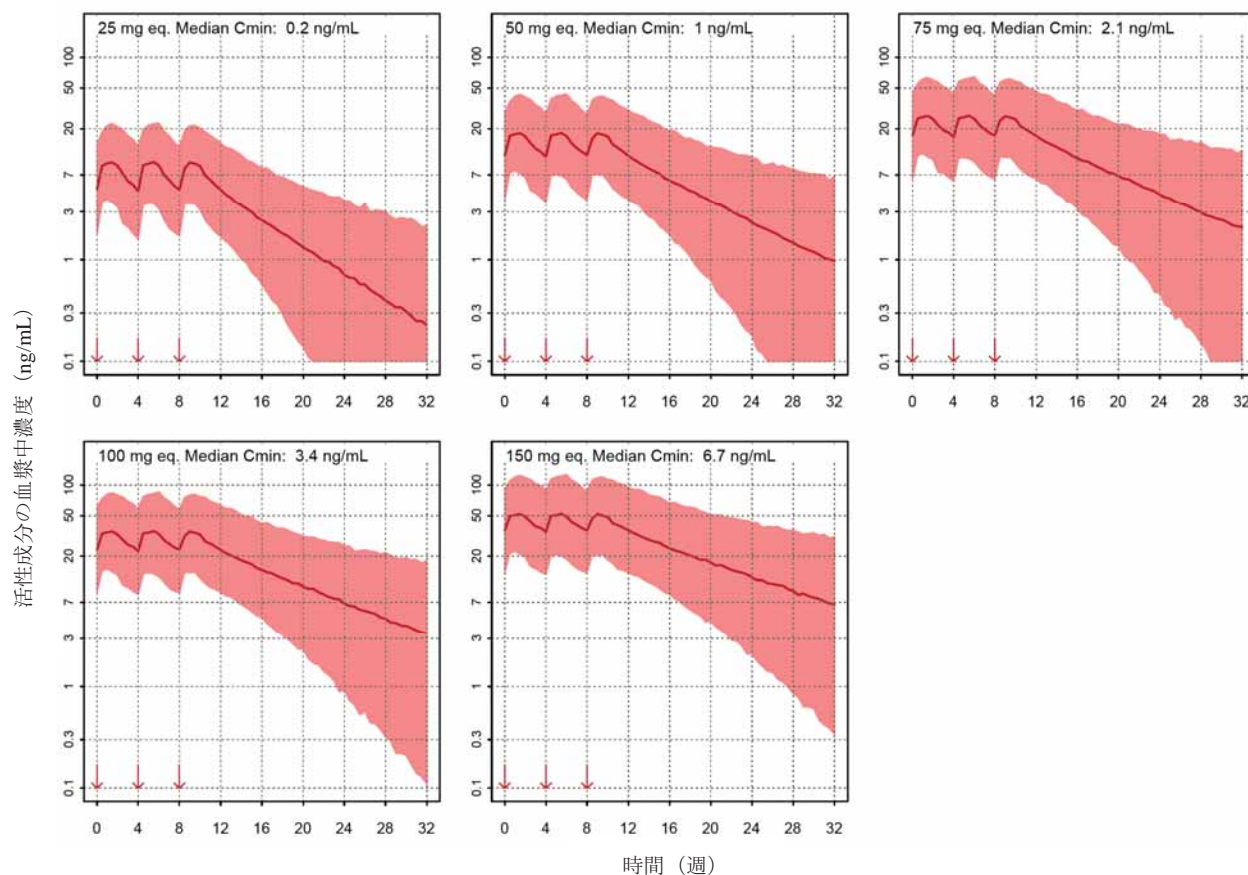


図 1.8-13 定常状態時に投与中断したときの推定血漿中パリペリドン濃度

本剤 25～150 mg eq.を 4 週間隔で反復筋肉内投与したときの定常状態時において week 8 以降投与を中断した後の血漿中パリペリドン濃度（線：中央値，幅：90%予測区間）

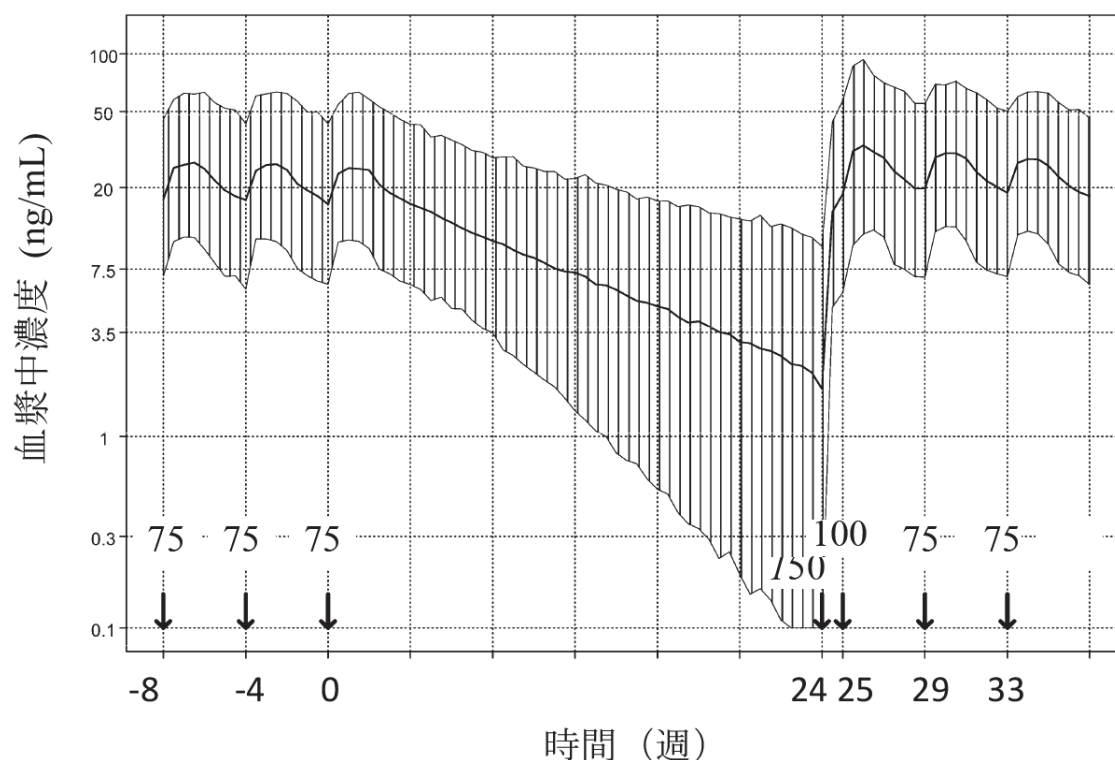


図 1.8-14 本剤 75 mg eq.反復投与時の定常状態において、0 週に投与した後、投与間隔が 24 週（約 6 カ月）空いた場合に、150 mg eq.を三角筋内投与し、その 1 週後 (week 25) に 100 mg eq.を三角筋内投与、以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度（線：中央値、網掛け：90%予測区間）

7) 投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること

定常状態に達した後に本剤の投与を中断したとき、推定血漿中パリペリドン濃度は、緩やかに低下した（図 1.8-13）。本剤の投与を中止後も、副作用等の発現に注意を要すると考えられたことから、本注意喚起を設定した。

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、及び企業中核データシート（CCDS）、並びにパリペリドン徐放錠、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) 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、クロザピンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者 5) 中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 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) パリペリドン徐放錠、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) CCDS、パリペリドン徐放錠添付文書に基づき設定した。 5) CCDS、パリペリドン徐放錠添付文書に基づき設定した。 海外臨床薬理試験の成績を用いた検討において、中等度又は重度の腎機能障害被験者にパリペリドン徐放錠 3 mg/日を投与したときの曝露量が、それぞれ正常腎機能被験者に 12 mg/日を投与したとき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。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>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〕</p> <p>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）。〕</p> <p>9) 高齢者〔「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照〕</p> <p>10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>11) 薬物過敏症の患者</p> <p>12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕</p>	<p>1), 4), 11), 12) パリペリドン徐放錠，リスペリドン及び他の類薬の添付文書，並びに CCDS に基づき設定した。</p> <p>2), 3) パリペリドン徐放錠，リスペリドンの添付文書及び CCDS に基づき設定した。</p> <p>5) パリペリドン徐放錠，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。</p> <p>6) パリペリドン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，パリペリドン徐放錠，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。</p> <p>7) パリペリドン徐放錠の海外臨床薬理試験において，正常腎機能被験者と比較して，CL/F に軽度障害で 32%，中等度障害で 64%，重度障害で 71% の低下が認められたことから，CCDS に基づき設定した。</p> <p>8) CCDS，並びにパリペリドン徐放錠，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。</p> <p>9), 10) パリペリドン徐放錠，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。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照〕</p> <p>2) 過去に経口パリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後、本剤を投与すること</p> <p>3) 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。</p> <p>4) 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>6) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>8) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>9) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記7)及び8)の副作用が発現する場合は、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>10) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>1), 2) リスペリドン持効性懸濁注射液の記載に基づき設定した。</p> <p>3)～10) パリペリドン徐放錠、リスペリドン及び他の類薬の添付文書、並びに CCDS に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠																
3. 相互作用			1) パリペリドン徐放錠，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。																
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><tr><td>クロザピン クロザリル</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</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。	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																	
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。																	
2) 併用注意（併用に注意すること）			2) カルバマゼピンについては、パリペリドン徐放錠の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、パリペリドン徐放錠，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。																
<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></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。
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。																	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用 承認時までの国内探索的試験，国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例 492 例（日本人 410 例を含む）中 353 例（71.7%）に副作用が認められた。その主なものは，高プロラクチン血症 136 例（27.6%），注射部位疼痛 72 例（14.6%），注射部位硬結 52 例（10.6%），不眠症 32 例（6.5%），精神症状 31 例（6.3%），アカシジア 27 例（5.5%）であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(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。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア（頻度不明）^{注1)}：長期投与により，口周部等の不随意運動があらわれ，投与中止後も持続することがある。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス（頻度不明）^{注1)}：腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお，本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから，悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。</p> <p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）^{注1)}：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。</p> <p>(5) 肝機能障害（1.8%），黄疸（頻度不明）^{注1)}：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 横紋筋融解症（頻度不明）^{注1)}：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(7) 不整脈：不整脈（0.2%），心房細動（0.2%），心室性期外収縮（0.6%）等があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脳血管障害（頻度不明）^{注1)}：脳血管障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 高血糖（0.4%），糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注1)}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，本剤投与中は，口渇，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〕</p> <p>(10) 低血糖（頻度不明）^{注1)}：低血糖があらわれることがあるので，脱力感，倦怠感，冷汗，振戦，傾眠，意識障害等の低血糖症状が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(11) 無顆粒球症，好中球減少症，白血球減少（頻度不明）^{注1)}：無顆粒球症，好中球減少症，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。</p>	<p>4. 本剤の国内探索的試験（JPN-2 及び JPN-3 試験），国際共同二重盲検比較試験（JPN-4 試験）及び国内長期投与試験（JPN-5 試験）において認められた副作用について，各発現頻度に基づき記載した。なお，冒頭部分の主な副作用については，発現割合が 5%以上の事象を頻度の高い順に記載した。</p> <p>注 1) 本剤の国内探索的試験，国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験では認められなかったが，外国臨床試験又は市販後において認められた副作用，並びにパリペリドン徐放錠で認められ，国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。</p>

使用上の注意（案）					設定根拠
<p>(12) 肺塞栓症，深部静脈血栓症（頻度不明）^{注1)}：抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(13) 持続勃起症（頻度不明）^{注1)}：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので，このような場合には適切な処置を行うこと。</p>					
2) その他の副作用					<p>2) 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探索的試験，国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験で認められた副作用を，発現割合に基づいて，MedDRA/J（Ver.14.1）の器官別大分類（SOC）別に記載した。</p> <p>注1) 本剤の国内探索的試験，国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験では認められなかったが，外国臨床試験又は市販後において認められた副作用，並びにパリペリドン徐放錠で認められ，国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。</p> <p>注2) 本剤の国内探索的試験，国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験では認められなかったが，海外市販後において，過去に経口パリペリドン又は経口リスペリドンで忍容性が確認された患者へ本剤を投与した後に，アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されたことから，アナフィラキシー反応に関する注意喚起として，CCDS，並びにリスパダールコンスタの添付文書に基づき設定した。</p>
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染，肺炎，咽頭炎，鼻炎，腔感染，皮膚真菌感染，白癬感染	
良性，悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫		
血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加，ヘモグロビン減少	貧血，ヘマトクリット減少，脾腫，血小板数増加，好塩基球数増加，血中鉄減少，好中球百分率増加，好酸球百分率増加，リンパ球数増加	
免疫系障害			過敏症	アナフィラキシー反応 ^{注2)} ，季節性アレルギー	
内分泌障害	高プロラクチン血症				
代謝及び栄養障害		食欲減退，トリグリセリド増加	多飲症，高脂血症，糖尿病，食欲亢進，血中ブドウ糖増加，血中コレステロール増加	低ナトリウム血症，食欲不振，過食，電解質失調，高コレステロール血症，低蛋白血症，総蛋白減少，血中電解質異常，血中インスリン増加，インスリンCペプチド増加	
精神障害	不眠症，精神症状	不安，統合失調症の悪化	攻撃性，幻聴，妄想，自殺念慮，激越，自殺既遂，抑うつ気分，幻覚，初期不眠症，被害妄想，落ち着きのなさ，身体妄想	悪夢，睡眠障害，リビドー減退，セルフケア障害，自傷行動，自殺企図	
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害，振戦，頭痛，ジストニー	痙攣，パーキンソンズム，傾眠，浮動性めまい，体位性めまい，ジスキネジー，感覚鈍麻，鎮静，運動緩慢，構語障害，構音障害，頭部動揺	失神，パーキンソン歩行，てんかん，健忘，精神的機能障害，末梢性ニューロパシー，筋緊張亢進，大発作痙攣，嗜眠，運動過多，後弓反張，会話障害（舌の麻痺等）	

続く

使用上の注意（案）					設定根拠
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}	<p>なお、副作用名は MedDRA/J（Ver.14.1）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、一般的な略語又はより一般的と考えられる用語へ読み替えた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血中プロラクチン増加→高プロラクチン血症 ・低血糖症→低血糖 ・血中トリグリセリド→トリグリセリド ・統合失調症→統合失調症の悪化 ・精神病性障害→精神症状 ・怒り→激越 ・下肢静止不能症候群→アカシジア ・姿勢反射障害→錐体外路障害 ・眼球回転発作→眼球回転運動 ・口腔咽頭痛→咽喉頭疼痛 ・よだれ→流涎過多 ・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） ・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
眼障害			眼球回転運動、霧視	結膜炎、注視麻痺、眼部不快感、眼精疲労	
耳及び迷路障害			回転性めまい	耳痛、耳鳴、耳管障害	
心臓障害			徐脈、上室性期外収縮、右脚ブロック、動悸、洞性頻脈、心電図QT延長	洞性徐脈、頻脈、洞性不整脈、房室ブロック、心電図異常、左脚ブロック、心電図QT補正間隔延長、心拍数増加	
血管障害			起立性低血圧、高血圧	低血圧、虚血	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻閉、鼻出血、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患	
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、流涎過多	嘔吐、嚥下障害、腹部不快感、上腹部痛、口内乾燥、腹痛、胃炎、歯肉炎、歯痛	鼓腸、舌腫脹、口唇炎、胃不快感、下腹部痛、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齦歯、口内炎、舌痛	
肝胆道系障害		ALT(GPT)増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、Al-P増加、AST(GOT)増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝	
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡、紅色汗疹	皮膚乾燥、脂漏性皮膚炎、血管浮腫、皮膚炎、顔面感覚鈍麻、皮膚剥脱、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹	
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格硬直	関節痛、筋痙攣、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛、筋拘縮、斜頸	
腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難、神経因性膀胱、頻尿、尿失禁、尿閉、蛋白尿		

続く

使用上の注意（案）					設定根拠
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{註1)}	
生殖系及び乳房障害			不規則月経，無月経，乳汁漏出症，月経困難症，射精障害，性機能不全，勃起不全	女性化乳房，乳房分泌，乳房痛，前立腺炎	
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛，注射部位硬結	注射部位腫脹，注射部位紅斑，注射部位熱感	注射部位そう痒感，倦怠感，疲労，注射部位炎症，発熱，胸部不快感，注射部位血腫，浮腫	口渇，無力症，体温低下，体温上昇，薬剤離脱症候群，低体温，易刺激性，不快感，末梢性浮腫	
臨床検査		体重増加，体重減少	CK(CPK)増加，血圧低下，血圧上昇，尿糖陽性，グリコヘモグロビン増加	血中尿酸増加，血中尿素減少，血中クレアチニン増加，尿中ウロビリノゲン陽性	
傷害，中毒及び処置合併症				転倒	
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下している可能性があることから，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照〕					パリペリドン徐放錠，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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕 2) 授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕					1) CCDS 並びにパリペリドン徐放錠，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) 経口リスペリドン製剤を投与された授乳婦の乳汁中から，リスペリドンと 9-OH-リスペリドンが検出されたことから設定した。
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，鎮静，頻脈，低血圧，QT 延長，錐体外路症状等である。また，経口パリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン，心室細動の報告もある。 処置： 特別な解毒剤はないので，症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて，気道を確保し，酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては，本剤が持効性製剤であることを考慮し，患者が回復するまで十分観察すること。					CCDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. 適用上の注意 投与時 (1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 (2) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。投与直前に十分振盪し、確実に懸濁させること。 (3) 三角筋又は臀部筋内のみに投与すること。他の筋肉内、静脈内、皮下に投与しないこと。 (4) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 (5) 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し、シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。 (6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。 (7) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。</p>	<p>医療従事者に対し、本剤の投与方法に関して効果発現や有害事象の軽減、予防の観点から、注意喚起が必要と考え設定した。</p> <p>なお、本剤の取り扱いについて、その手順を添付文書の最終頁に添付した。</p>
<p>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) α1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 4) 動物試験（イヌ）で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。 5) 本剤を 10、30 及び 60 mg/kg/月で 1 カ月に 1 回、ラットに 24 カ月間筋肉内投与したがん原性試験において、雌では 10 mg/kg/月以上で、雄では 30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また、パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンを 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日でマウスに 18 カ月間、ラットに 25 カ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。</p>	<p>1) パリペリドン徐放錠、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) CCDS 並びにパリペリドン徐放錠、リスペリドンの通知内容に基づき設定した。 3) CCDS 並びにパリペリドン徐放錠、リスペリドンの添付文書に基づき設定した。 4) パリペリドンの非臨床試験に基づき設定した。 5) リスペリドンのがん原性試験に基づき設定した。</p>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

パリペリドンパルミチン酸エステルは、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 23 年 9 月 22 日付薬食審査発 0922 第 1 号）により「国際一般名（INN）に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」に公示された。

JAN: (日本名) パリペリドンパルミチン酸エステル

(英 名) Paliperidone Palmitate

化学名：

(日本名)

パルミチン酸(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}-2-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-9-イル

(英名)

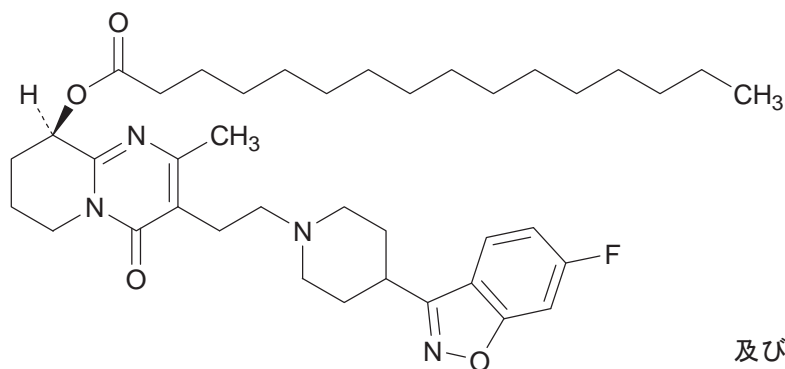
(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate

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

薬食審査発 0922 第 1 号
平成 23 年 9 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

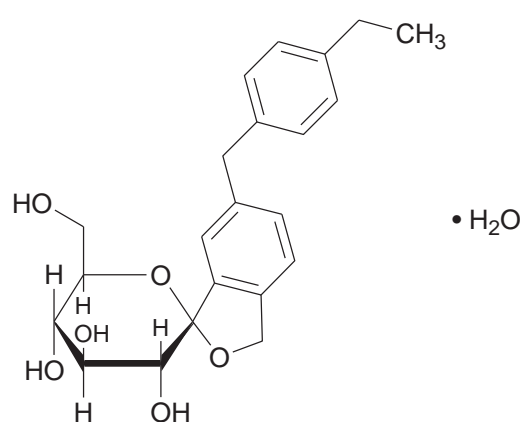
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 23-1-B4

JAN（日本名）：トホグリフロジン水和物

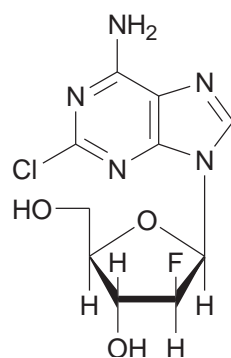
JAN（英名）：Tofogliflozin Hydrate



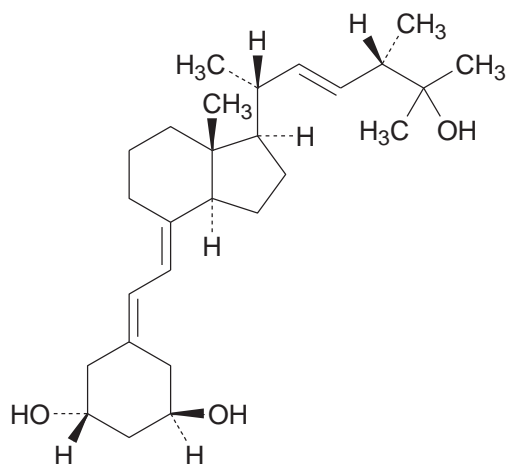
登録番号： 23-1-B6

JAN（日本名）：クロファラビン

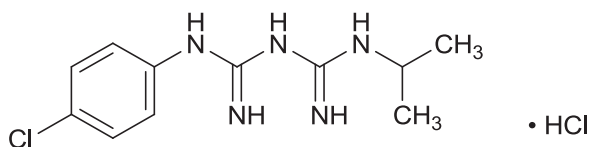
JAN（英名）：Clofarabine



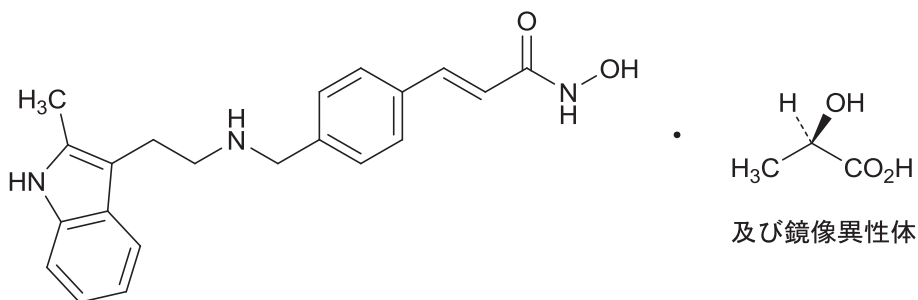
登録番号： 23-1-B8
JAN（日本名）：パリカルシトール
JAN（英 名）：Paricalcitol



登録番号： 23-2-B1
JAN（日本名）：プログアニル塩酸塩
JAN（英 名）：Proguanil Hydrochloride



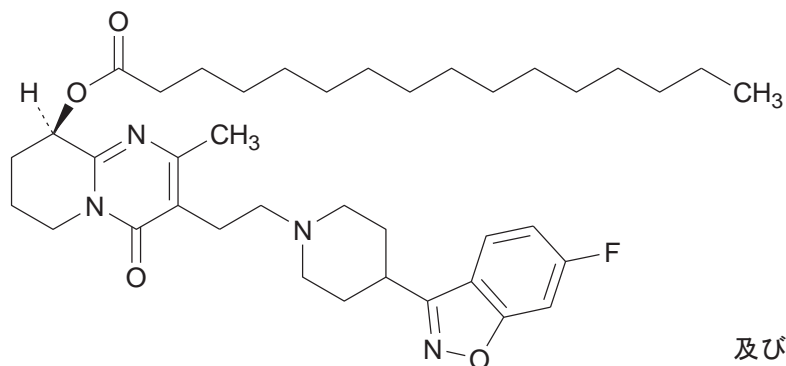
登録番号： 23-2-B3
JAN（日本名）：パノビノスタット乳酸塩
JAN（英 名）：Panobinostat Lactate



登録番号： 23-2-B4

JAN（日本名）：パリペリドンパルミチン酸エステル

JAN（英 名）：Paliperidone Palmitate

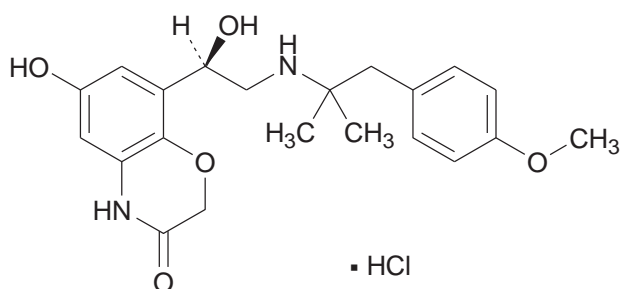


及び鏡像異性体

登録番号： 23-2-B5

JAN（日本名）：オロダテロール塩酸塩

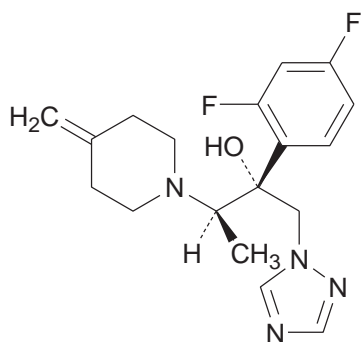
JAN（英 名）：Olodaterol Hydrochloride



登録番号： 23-2-B6

JAN（日本名）：エフィナコナゾール

JAN（英 名）：Efinaconazole



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 45

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

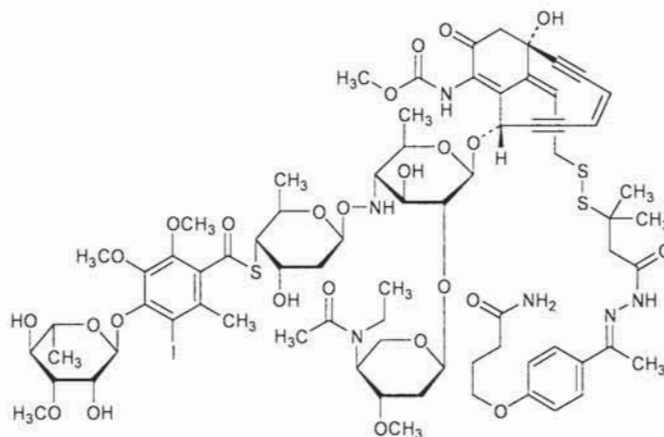
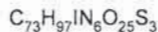
Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 45

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 45

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

**paliperidonum**

paliperidone

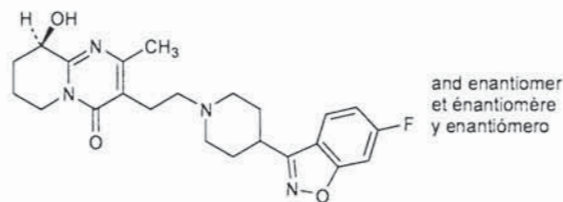
(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

palipéridone

(9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-9-hydroxy-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

paliperidona

(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hidroxi-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

**pitavastatinum**

pitavastatin

(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(*p*-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

pitavastatine

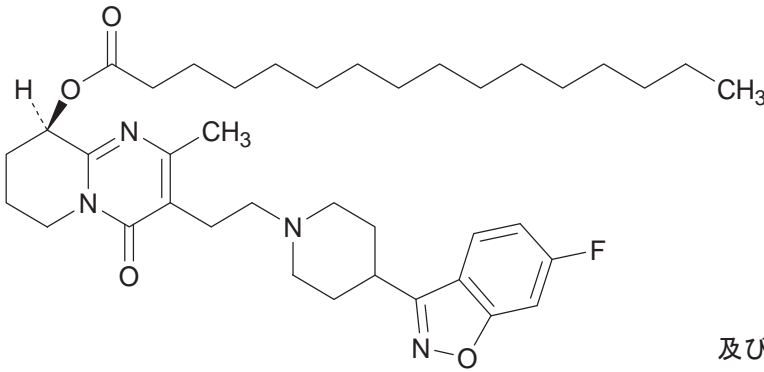
acide (6*E*)-(3*R*,5*S*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophényl)quinoléin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque

pitavastatina

ácido (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cicloclopropil-4-(*p*-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico

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について、本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	パルミチン酸(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}-2-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4 <i>H</i> -ピリド[1,2- α]ピリミジン-9-イル (パリペリドンパルミチン酸エステル及びその製剤)
構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>
効能・効果	統合失調症
用法・用量	通常、成人にはパリペリドンとして初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>製剤：ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 39 mg (パリペリドンとして 25 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 50mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 78 mg (パリペリドンとして 50 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 75mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 117 mg (パリペリドンとして 75 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 100mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg (パリペリドンとして 100 mg) 含有] ゼプリオン水懸筋注 150mg シリンジ [1 シリンジ中 パリペリドンパルミチン酸エステル 234 mg (パリペリドンとして 150 mg) 含有]</p>

毒性

単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量 (mg eq/kg ^{a)})
ラット	筋肉内	♂ ♀ : > 160 ^{b)}
ミニブタ	筋肉内	♂ : > 20

^{a)} パリペリドンパルミチン酸エステルの用量はパリペリドン当量として表記

^{b)} ラット 3 カ月間反復筋肉内投与毒性試験の初回投与時の結果に基づく

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg eq/kg/月 ^{a)})	主な所見
ラット	3 カ月間 筋肉内	♂ ♀	0, 20, 80, 160	<div>20: 総摂餌量↑(♀)</div> <div>20≦: 眼瞼下垂, 投与部位の硬化, 体重↑(♀), 赤血球↓(♀), ヘモグロビン↓(♀), ヘマトクリット↓(♀), 網状赤血球↓(♀), K↑(♀), Ca↑(♀), トリグリセリド↑(♀), Cl↓(♀), Na↓(♀), ALP↓(♀), AST↓(♀), 内腸骨リンパ節重量↑(♀), 副腎重量↓(♀), 投与部位に粉状沈着物, 乳腺刺激(♀), 投与部位の肉芽腫性炎症(組織球浸潤が主体), 前立腺背側葉の炎症(♂), 偽妊娠(♀), 乳腺発達(♀), 乳腺過形成変化(♀)</div> <div>80: 総摂餌量↑(♀)</div> <div>80≦: 鎮静, 体重↓(♂), 体重増加量↓(♂), 総摂餌量↓(♂), グルコース↓, 尿素窒素↓(♂), 内腸骨リンパ節の色素沈着マクロファージ増加(♀), 乳腺の雌性化(♂)</div> <div>160: 死亡(♀, 20 例中 1 例)^{b)}, 投与部位皮下の白色点, 赤血球↓(♂), 白血球↓(♂), リンパ球↓(♂), 好塩基球↓(♂), 血小板↑(♀), K↓(♂), 無機リン↓(♂), AST↓(♂), Cl↑(♂), クレアチニン↑(♂), 扁平上皮細胞↑(♀), 内腸骨リンパ節重量↑(♂), 内腸骨リンパ節の色素沈着マクロファージ増加(♂)</div>
ミニブタ	3 カ月間 筋肉内	♂	0, 5, 20	<div>5≦: 自発運動の低下, 振戦, 皮下組織, 脂肪, 筋組織に被験物質の沈着, 投与部位の線維性組織球増殖, 限局性又は多巣性慢性炎症, 肉芽腫形成</div> <div>20: 流涎, 強迫行動, 赤血球↓^{c)}, ヘモグロビン↓^{c)}, ヘマトクリット↓^{c)}, 白血球↑^{c)}, 好中球↑^{c)}, 単球↑^{c)}</div>

^{a)} パリペリドンパルミチン酸エステルの用量はパリペリドン当量として表記

^{b)} 試験 2 日目に死亡, 死因は重度の炎症が生じた投与部位からの出血による貧血であると考えられた。

^{c)} 一過性

副作用

副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 353 例／492 例＝71.7%
〔国内第 I/II 相試験（PALM-JPN-2 試験及び PALM-JPN-3 試験）, アジア共同第 III 相試験（PALM-JPN-4 試験）及び国内第 III 相試験（PALM-JPN-5 試験）〕

副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
注射部位疼痛	72	血中プロラクチン増加	132
注射部位硬結	52	体重増加	23
不眠症	32	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	
精神症状	29		8
アカシジア	25	体重減少	7
錐体外路障害	21	白血球数増加	7
等		等	

会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤：輸入
----	--------------------

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
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	第3部 第1巻 品質に関する文書 原薬	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■ ■■■■ ■■■■	海外	社内資料	評価資料
3.2.P	第3部 第2巻 品質に関する文書 製剤	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■	海外	社内資料	評価資料
3.2.A	その他	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.3 参考文献							
3.3	参考文献	—	—	—	—	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
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							
	該当資料なし						
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							
	該当資料なし						
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 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R092670 and R076477 in rat EDTA plasma.	■■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 BA335	評価資料
4.2.2.1.2	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R076477 and R092670 in pig EDTA plasma.	■■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 BA334	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R076477 in pig muscle homogenate.	■■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 BA535	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	Pharmacokinetics of paliperidone (R076477) following single intramuscular administration of a paliperidone palmitate (R092670) long acting injectable (LAI) suspension at 5 mg paliperidone eq./kg in the Göttingen Minipig.	■■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK5339	評価資料
4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of paliperidone (R076477) following single IM administration of paliperidone palmitate (R092670) suspensions at 5 mg paliperidone-eq./kg and an aqueous paliperidone solution at 0.31 mg/kg to the Göttingen Mini-pig.	■■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK4736	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	Pharmacokinetics of paliperidone (R076477) after single dose of a paliperidone palmitate (R092670) suspensions by intramuscular administration or administration into fat tissue at 5 mg paliperidone-eq/kg; or by intravenous administration at 1.25 mg paliperidone-eq/kg to the Göttingen Minipig.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■		海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK5287	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	Injection site and tissue distribution of ³ H radioactivity and ¹⁴ C radioactivity in male Sprague Dawley rats following single intramuscular injection of an aqueous suspension of ¹⁴ C-paliperidone palmitate (¹⁴ C-R092670) and paliperidone ³ H-palmitate (³ H-R092670) at 10 mg paliperidone equivalents.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK5747	評価資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	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	評価資料
4.2.2.4.2	The <i>in-vitro</i> hydrolysis of R092670 in selected tissue fractions of human and the identification of esterase(s) involved in the hydrolysis.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK5302	評価資料
4.2.2.5 排泄							
	該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
	該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							

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
	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 intramuscular 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 5296	参考資料
4.2.3.1.2	Plasma concentrations of 9-hydroxy-risperidone (R076477) in beagle dogs in a single dose intramuscular toxicity study (Exp. No. 5296) after administration of four different formulations of 9-hydroxy-risperidone palmitate (R092670) at 5 mg R076477-eq./kg.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FK3776	参考資料
4.2.3.1.3	R092670: Single Dose Toxicity Study in Minipigs by Intramuscular Route with Various Recovery Periods.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX7209	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	6-month intermittent repeated dose intramuscular 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 4696	参考資料
4.2.3.2.2	3-month intermittent dose intramuscular 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 TOX6266	評価資料
4.2.3.2.3	12-Week local tolerance study of 2 paliperidone palmitate long acting injectable formulations in the minipig.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX8249	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	In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test with <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 TOX3985	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
4.2.3.3.1.2	R092670: Mutation at the thymidine kinase (<i>tk</i>) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the microtitre ^R fluctuation technique.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	■■■■■■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX6362	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1.1	24-month intermittent dose intramuscular carcinogenicity 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 TOX6726	評価資料
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							
	該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	Pilot Developmental Toxicity Study in the Sprague-Dawley Rat after Single Intramuscular Dosing with Paliperidone Palmitate.	■■■■ et al	20■■.■■～20■■.■■	Janssen Pharmaceutica N.V.	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX7169	参考資料
4.2.3.5.2.2	Intramuscular Developmental Toxicity Study of R092670 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 TOX7170	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							
	該当資料なし						
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							

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
	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当資料なし						
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						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	In vitro 3T3 NRU phototoxicity test with R076477.	et al	2011.11～2012.11		海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX8053	評価資料
4.2.3.7.7.2	Photomutagenicity test with JNJ-16232411-AAA on induction of reverse mutations in bacteria.	et al	2011.11～2012.11		海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX8369	評価資料
4.2.3.7.7.3	Photomutagenicity test with JNJ-16232411-AAA on induction of reverse mutations in bacteria.	et al	2011.11～2012.11		海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX8665	参考資料
4.3 参考文献							
4.3.1	The metabolism of fatty acids in the rat. I. palmitic acid. Acta Physiol Scand. 1964;62:224-39.	Goeransson G et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 1) 2.4.6 1)	—
4.3.2	A serine esterase released by human alveolar macrophages is closely related to liver microsomal carboxylesterases. J Biol Chem. 1991; 266:18832-8.	Munger JS et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.6.4.11 2) 2.4.6 2)	—
4.3.3		—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号: 2.6.6.11 1) 2.4.6 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
5.2 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							
	該当資料なし						
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	Open-Label, Parallel, Randomized Study to Explore the In Vitro/In Vivo Correlation of Paliperidone Palmitate Long-Acting Formulations and the Comparability of the F011 and F013 Formulations in Subjects Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	ベルギー, クロ アチア, イスラ エル, ほか 計5カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-PSY-1002	参考資料
5.3.1.2.2	Double-Blind, Multiple-Dose Study in Schizophrenic Volunteers Exploring the Comparative Pharmacokinetics, Tolerability and Safety Following I.M. Injections of Paliperidone Palmitate (R092670) Originating From 2 Different Production Methods	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	クロアチア, 南 アフリカ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-INT-11	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-g	■■■■■ <i>et al</i>	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	参考資料
5.3.1.4.2	RIA determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma: validation of Standard Analytical Method R064766/RIA/002 (version of April 7, 1998)	■■■■■ <i>et al</i>	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	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	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R076477 and R092670 in human heparin plasma	■■■■ <i>et al</i>	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	評価資料
5.3.1.4.4	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R092670 in human heparin plasma	■■■■■ <i>et al</i>	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	参考資料
5.3.1.4.5	Validation of the LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma	■■■■■ <i>et al</i>	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	参考資料
5.3.1.4.6	LC-MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone enantiomers R078543 (+) and R078544 (-) in human heparin plasma	■■■■■	20■■■■ (報告日)	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.1.4.7	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of risperidone and the separate enantiomers of paliperidone in human heparin plasma	■■■■■ <i>et al</i>	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	評価資料
5.3.1.4.8	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-16232411 in human heparin plasma	■■■■■	20■■■■ (報告日)	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	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
5.3.1.4.9	LC/MS/MS method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma	■■■■	20■■■■ (報告日)	■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.1.4.10	Validation of the LC-MS/MS method for the quantitation of R076477 in human plasma (sodium heparin) from 0.100 to 250 ng/mL (BA10226)	■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ (報告日)	JRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
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							
	該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
	該当資料なし						
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							
	該当資料なし						
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	JNS010 の統合失調症患者を対象とした単回投与試験	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-1	評価資料
5.3.3.2.2	JNS010 (Paliperidone palmitate) の統合失調症患者を対象とした反復投与試験	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-2	評価資料
5.3.3.2.3	JNS010 (Paliperidone palmitate) の統合失調症患者を対象とした臨床薬理試験	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-3	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
5.3.3.2.4	An open, multiple-dose trial in chronic schizophrenic subjects to explore the pharmacokinetics, tolerability and safety following 4-6 consecutive monthly intramuscular injections of a depot formulation of 9-hydroxy-risperidone palmitate (R092670)	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ~ 20■■■■	ベルギー	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-BEL-4	参考資料
5.3.3.2.5	Open, multiple-dose trial in 60 schizophrenic subjects exploring the pharmacokinetics, tolerability and safety following various dosing regimens of 9-hydroxy-risperidone palmitate (R092670) i.m.	■■■■■ <i>et al</i>	19■■■■ ~ 20■■■■	クロアチア, 南 アフリカ	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-BEL-7	参考資料
5.3.3.2.6	Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of Paliperidone After a Single Intramuscular Injection of the Depot Formulation of Paliperidone in Schizophrenic Volunteers	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	ベルギー, ブル ガリア, スペイ ン	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-INT-12	参考資料
5.3.3.2.7	Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Paliperidone After Repeated Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate (R092670) in the Arm or the Buttock of Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	クロアチア, 米 国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-USA-3	参考資料
5.3.3.2.8	Open-Label, Parallel, Randomized, Dose Proportionality Pharmacokinetic Study of Paliperidone After Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate in the Deltoid or Gluteal Muscle in Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	カナダ, イスラ エル, ポーラン ド, ほか 計8カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-PSY-1004	参考資料
5.3.3.2.9	Open-Label, Parallel, Randomized, Multiple-Dose Pharmacokinetic Study of Paliperidone After Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate in the Deltoid or Gluteal Muscle in Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	クロアチア	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-PSY-1001	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
5.3.3.2.10	An Open-Label, Long-Term, Multiple-Dose, Safety and Tolerability, Pharmacokinetic Study of 150 mg eq. Paliperidone Palmitate in the Treatment of Subjects With Schizophrenia	■■■■■■■■■■ et al	20■■.■■.■■ ~ 20■■.■■.■■	ベルギー, クロアチア, 韓国, ほか 計10カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-PSY-1008	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate	Clinical Pharmacology	20■■.■■.■■ (報告日)	J&JPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: Model Update with R092670PSY3007 Data	Clinical Pharmacology, Advanced PK/PD Modeling and Simulation	20■■.■■.■■ (報告日)	J&JPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.3.5.3	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: External Validation of the Population PK Model with R092670PSY1008 Data	Clinical Pharmacology, Advanced PK/PD Modeling and Simulation	20■■.■■.■■ (報告日)	J&JPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.3.5.4	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: External Validation of the Population PK Model with R092670PSY3006 Data	Clinical Pharmacology, Advanced PK/PD Modeling and Simulation	20■■.■■.■■ (報告日)	J&JPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	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
5.3.3.5.5	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: Comparison Between Model Projections and Observations for PALM-JPN-1 and PALM-JPN-2 Trials	Clinical Pharmacology, Advanced PK/PD Modeling and Simulation	20■■■■ (報告日)	J&JPRD	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.6	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: Comparison Between Model Projections and Observations for the PALM-JPN-3 Clinical Trial	Clinical Pharmacology, Advanced PK/PD Modeling and Simulation	20■■■■ (報告日)	J&JPRD	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.7	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: External Validation of the Population PK Model with PALM-JPN-4 Data	Clinical Pharmacology	20■■■■ (報告日)	JRD	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.8	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: External Validation of the Population PK Model with PALM-JPN-5 Data – Interim Analysis	Clinical Pharmacology	20■■■■ (報告日)	JRD	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.9	Population Pharmacokinetics of Paliperidone Palmitate: External Validation of the Population PK Model with PALM-JPN-5 Data	Clinical Pharmacology	20■■■■ (報告日)	JRD	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	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
5.3.4 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							
	該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						
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	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed-Dose, Multicenter Study of Paliperidone Palmitate in Subjects With Schizophrenia	■■■■■■ら	2010.9.27 ～ 2012.5.17	日本，韓国，台湾	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-4	参考資料
5.3.5.1.2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 50 and 100 mg-eq of Paliperidone Palmitate in Subjects With Schizophrenia	■■■■■■ <i>et al</i>	20■■.■■.■■ ～ 20■■.■■.■■	ブルガリア，インド，ポーランド，ほか 計6カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-SCH-201	参考資料
5.3.5.1.3	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (50 mg eq., 100 mg eq., and 150 mg eq.) of Paliperidone Palmitate in Subjects With Schizophrenia	■■■■■■ <i>et al</i>	20■■.■■.■■ ～ 20■■.■■.■■	韓国，マレーシア，台湾，ほか 計5カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-PSY-3003	参考資料
5.3.5.1.4	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (25 mg eq., 50 mg eq., and 100 mg eq.) of Paliperidone Palmitate in Subjects With Schizophrenia	■■■■■■■■■■ <i>et al</i>	20■■.■■.■■ ～ 20■■.■■.■■	ブルガリア，ルーマニア，ロシア，ほか 計5カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-PSY-3004	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, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (25 mg eq., 100 mg eq., and 150 mg eq.) of Paliperidone Palmitate in Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	韓国, マレーシア, ルーマニア, ほか 計8カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-PSY-3007	参考資料
5.3.5.1.6	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating Paliperidone Palmitate in the Prevention of Recurrence in Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	コスタリカ, 韓国, メキシコ, ほか 計9カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-PSY-3001	参考資料
5.3.5.1.7	A Randomized, Double Blind, Parallel-Group Comparative Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate (25, 50, 75, or 100 mg eq.) Administered Every 4 Weeks and Flexibly Dosed RISPERDAL® CONSTA™ (25, 37.5, or 50 mg) Administered Every 2 Weeks in Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	オーストラリア, オーストリア, ベルギー, ルクセンブルグ, ほか 計19カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-PSY-3002	参考資料
5.3.5.1.8	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Comparative Study of Flexible Doses of Paliperidone Palmitate and Flexible Doses of Risperidone Long-Acting Intramuscular Injection in Subjects With Schizophrenia	■■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	オーストリア, フランス, ドイツ, ほか 計14カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R092670-PSY-3006	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
5.3.5.1.9	A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Comparative Study of Paliperidone Palmitate (50, 100, or 150 mg eq.) and Risperidone Long Acting Injection (25, 37.5, or 50 mg) in Subjects With Schizophrenia	■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	中国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-PSY-3008	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Subjects With Schizophrenia	■■■■ら	2010.9.27 ~ On going	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	参考資料
5.3.5.2.2	A Randomized, Crossover Study to Evaluate the Overall Safety and Tolerability of Paliperidone Palmitate Injected in the Deltoid or Gluteus Muscle in Subjects With Schizophrenia	■■■■ <i>et al</i>	20■■■■ ~ 20■■■■	ベルギー，ブル ガリア，チェ コ，ほか 計6カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R092670-PSY-3005	参考資料
5.3.5.2.3	A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Subjects With Schizophrenia	■■■■ら	2010.9.27 ~ 2012.11.7	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Rationale and Justification for Dosing Recommendations for Paliperidone Palmitate	Drug Development	20■■■■ (報告日)	J&JPRD	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.5.3.2	Comparison of pharmacokinetics between Japanese and non-Japanese (Paliperidone palmitate)	■■■■	20■■■■ (報告日)	ヤンセンファーマ	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.5.4 その他の試験報告書							
	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
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	—	2012.1.1 ～ 2012.6.30	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.2	Periodic Safety Update Report	—	2012.7.1 ～ 2012.12.31	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	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 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							
5.3.7.1.1	5.3.3.2.1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 	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-1	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.3.2.2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	—	20  ～ 20 	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-2	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.3.2.3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 	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-3	評価資料
5.3.7.1.4	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	—	2010.9.27 ～ 2012.5.17	日本，韓国，台湾	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-4	評価資料
5.3.7.1.5	5.3.5.2.3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	—	2010.9.27 ～ 2012.11.7	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	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
5.3.7.2 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							
5.3.7.2.1	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	20██.██.██ ~ 20██.██.██	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-1	評価資料
5.3.7.2.2	5.3.3.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	20██.██.██ ~ 20██.██.██	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-2	評価資料
5.3.7.2.3	5.3.3.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	20██.██.██ ~ 20██.██.██	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-3	評価資料
5.3.7.2.4	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	2010.9.27 ~ 2012.5.17	日本, 韓国, 台湾	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-4	評価資料
5.3.7.2.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	2010.9.27 ~ 2012.11.7	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	評価資料
5.3.7.3 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							
5.3.7.3.1	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	20██.██.██ ~ 20██.██.██	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-1	評価資料
5.3.7.3.2	5.3.3.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	20██.██.██ ~ 20██.██.██	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-2	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
5.3.7.3.3	5.3.3.2.3に関する患者データ一覧表及び症 例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-3	評価資料
5.3.7.3.4	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	2010.9.27 ~ 2012.5.17	日本，韓国，台 湾	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-4	評価資料
5.3.7.3.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症 例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	2010.9.27 ~ 2012.11.7	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	評価資料
5.3.7.4 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							
5.3.7.4.1	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一 覧表	—	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-1	評価資料
5.3.7.4.2	5.3.3.2.2に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一 覧表	—	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-2	評価資料
5.3.7.4.3	5.3.3.2.3に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一 覧表	—	20■■■■ ~ 20■■■■	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-3	評価資料
5.3.7.4.4	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一 覧表	—	2010.9.27 ~ 2012.5.17	日本，韓国，台 湾	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-4	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
5.3.7.4.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一 覧表	—	2010.9.27 ～ 2012.11.7	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	評価資料
5.3.7.5 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							
5.3.7.5.1	5.3.3.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	20  ～ 20 	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-1	評価資料
5.3.7.5.2	5.3.3.2.2に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	20  ～ 20 	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-2	評価資料
5.3.7.5.3	5.3.3.2.3に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	20  ～ 20 	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-3	評価資料
5.3.7.5.4	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2010.9.27 ～ 2012.5.17	日本，韓国，台 湾	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-4	評価資料
5.3.7.5.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2010.9.27 ～ 2012.11.7	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： PALM-JPN-5	評価資料
5.4 参考文献							
5.4.1	参考文献	—	—	—	—	参考文献一覧表及び参 考文献を添付	参考資料