

再審査報告書

令和4年11月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ ② ゼプリオン水懸筋注 50 mg シリンジ ③ ゼプリオン水懸筋注 75 mg シリンジ ④ ゼプリオン水懸筋注 100 mg シリンジ ⑤ ゼプリオン水懸筋注 150 mg シリンジ
有 効 成 分 名	パリペリドンパルミチン酸エステル
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	統合失調症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 25 年 9 月 20 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	本剤販売後、市販直後調査中における複数の死亡症例の報告等を踏まえ、平成 26 年 4 月 17 日に安全性速報が発出され、新たな安全性の懸念が判明した場合に該当するとの判断から、平成 26 年 7 月に医薬品リスク管理計画が新たに策定された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シリンジ及び同水懸筋注 150 mg シリンジ（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、新たに「アナフィラキシー」が設定されている（平成 28 年 4 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性症候群 ・ 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア ・ 麻痺性イレウス ・ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ・ 肝機能障害/黄疸 ・ 横紋筋融解症 ・ 不整脈 ・ 脳血管障害 ・ 高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡 ・ 低血糖 ・ 無顆粒球症/白血球減少 ・ 静脈血栓塞栓症 ・ 持続勃起症 ・ アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害患者への投与 ・ QT 延長 ・ 経口抗精神病薬等との併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の持効性注射剤から切り替えた場合の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 長期使用における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>特定使用成績調査（ゼプリオン）</u> ・ 特定使用成績調査（ゼプリオン TRI） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>特定使用成績調査（ゼプリオン）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>安全性速報の作成、配布（ゼプリオン）</u> ・ <u>医療従事者向け資料（適正使用ガイド等）の作成と提供</u> ・ 患者及び家族向け小冊子の作成と提供（ゼプリオン TRI） ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供と施設体制の確認（ゼプリオン TRI） ・ <u>企業ホームページにおける副作用集積状況の公表</u>

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。なお、本調査は医薬品リスク管理計画が策定される以前より開始されている。

表 3 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用における使用実態下の安全性、有効性について調査する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害を有する患者（可能性のある患者を含む）における有害事象の発現状況 悪性症候群に関連する有害事象の発現状況 錐体外路症状関連の有害事象の発現状況 耐糖能異常関連の有害事象の発現状況 心血管に関連する有害事象の発現状況 プロラクチン関連の有害事象の発現状況 体重増加の発現状況 精神症状及び中枢神経系に関連する有害事象（自殺関連事象及び他害行為に関連する事象を含む）の発現状況 静脈血栓塞栓症の発現状況 鎮静に関連する有害事象の発現状況 注射部位反応に関連する有害事象の発現状況 経口抗精神病薬等の併用状況別有害事象の発現状況 他の持効性注射剤から本剤へ切替えた症例における有害事象の発現状況
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH) Social Occupational Functioning Assessment Scale (社会的職業的機能評価尺度：SOFAS) Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ)
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症患者で、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 26 年 1 月～平成 29 年 12 月
目標症例数	1,050 例（登録症例数として）
観察期間	本剤の投与開始日より本剤による治療を終了又は中止するまでの最大 12 カ月
実施施設数	256 施設
収集症例数	1,314 例
安全性解析対象症例数	1,306 例
有効性解析対象症例数	1,279 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 安全性速報の作成、配布の概要

安全性速報の作成、配布	
目的	本剤の市販直後調査中に発生した死亡事例について情報提供・注意喚起し、適正使用の徹底を図るため。
具体的な方法	本剤は、本邦において、平成 25 年 9 月 20 日に製造販売承認を受け、平成 25 年 11 月 19 日に販売を開始した。市販直後調査は平成 25 年 11 月 19 日から平成 26 年 5 月 18 日に実施し、この期間に突然死を含む複数の死亡例が報告された。そのため、平成 26 年 2 月 10 日より「適正使用のお願い」の配布（本剤発売以降の死亡例に関する情報提供及び本剤の適正使用のお願い）、平成 26 年 3 月 7 日より「市販直後調査中間報告」による情報提供（各死亡例の概要情報提供）、平成 26 年 3 月 14 日付にて「使用上の注意」の改訂（「その他の注意」の項に、本剤による治療中に原因不明の突然死が報告されていることを明記）、平成 26 年 4 月 4 日より「適正使用についてのお願い」の配布（17 例の死亡例

	<p>の概要情報提供、本剤の適正使用のお願い)を行い、注意喚起を行った。また、市販直後調査期間中は本剤投与例で報告された全ての副作用を平成25年11月19日より1カ月ごとに集計し、医療機関に報告し注意喚起を行った。</p> <p>しかし、その後も死亡例が報告されたこと、また、死亡のリスク因子は特定できていないものの、一部の症例で不適切な使用も見受けられ、より適正使用の徹底を図る必要があると判断されたことから、平成26年4月17日付にて「使用上の注意」の改訂を行い、本剤の使用方法について、次の3点を明確化し、平成26年4月17日より平成26年4月24日まで、安全性速報にて医療関係者へ伝達した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。 ・ リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤へ切り替える際の用量を明記。 ・ パリペリドン、リスペリドンの治療経験がない患者は、経口パリペリドン、経口リスペリドンで忍容性、治療反応性を確認した後に、経口剤を併用せずに本剤を開始することを明記。 <p>安全性速報では、上述の注意喚起に加え、死亡例概要(2例)及び死亡例一覧(開示許諾の得られた14例)についても掲載した。また、安全性速報と同時に、患者・家族向け注意文書を配布し、本剤使用中に異常が認められた際には直ちに医療機関を受診するよう、注意喚起を行った。延べ1,396施設の医療機関や薬局に対し、安全性速報の配布及び伝達説明を行い、本剤の適正使用の徹底を図った。</p>
実施期間	平成26年4月17日～平成26年4月24日
備考	

表5 医療従事者向け資材(適正使用ガイド等)の作成と配布の概要

医療従事者向け資材(適正使用ガイド等)の作成と提供	
目的	本剤を含む抗精神病薬の適正使用の推進を目的に、本剤の適切な使用方法や留意点、副作用リスクに関し、包括的な安全性情報を、医療従事者に提供する。
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、肝機能障害/黄疸、横紋筋融解症、不整脈、脳血管障害、高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡、低血糖、無顆粒球症/白血球減少、静脈血栓塞栓症、持続勃起症、腎機能障害患者への投与、QT延長、経口抗精神病薬等との併用、他の持効性注射剤から切り替えた場合の安全性、アナフィラキシー
具体的な方法	<p>本剤の適正使用に必要な情報として、持効性注射剤の特徴、薬物動態、初回投与時の留意点、定期的なモニタリング(患者の状態把握を含む)の重要性や副作用に関する情報を記載し、適正使用ガイドとして提供する。また、本剤の市販直後調査中に発生した死亡事例の集積に対し、安全性速報を発出し、医薬品リスク管理計画にて安全対策を強化していることを記載するとともに、その留意点を明記する。また本剤の使用開始時の注意に関しても、わかりやすく詳細に説明する(以下参照)。</p> <p>— 本剤の注意点 —</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合は、まず、一定期間経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与して症状が安定していることを確認した後、これら経口剤を併用せずに本剤の投与を開始する。 ・ リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤の切替えにあたっては、過量投与にならないよう、用法・用量に注意する。 ・ 急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とする不安定な患者には使用しない。 ・ 患者及び家族等へ、体に異常が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう、十分な説明を行う。
実施期間	平成25年9月20日～継続中
備考	

表 6 企業ホームページにおける副作用集積状況の公表の概要

企業ホームページにおける副作用集積状況の公表	
目的	即時性のある情報提供を行うため。
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害/黄疸、横紋筋融解症、不整脈、脳血管障害、高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡、低血糖、無顆粒球症/白血球減少、静脈血栓塞栓症、持続勃起症、腎機能障害患者への投与、QT 延長、経口抗精神病薬等との併用、他の持効性注射剤から切り替えた場合の安全性、アナフィラキシー
具体的な方法	企業ホームページにおいて、収集された副作用件数、本剤の情報や適正使用に係る注意喚起、副作用発現状況を踏まえた注意喚起等を公表する。
実施期間	令和 2 年 9 月 28 日（ゼプリオン TRI 水懸筋注シリンジ承認日）～継続中*
備考	*追加のリスク最小化活動に追加される以前より、本剤については医療従事者向けの企業 Website にて副作用収集状況の公表が行われている。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の副作用発現割合は 25.7% (335/1,306 例) であり、承認時までの海外第Ⅲ相試験の 64.8% (103/159 例) 及び国内第Ⅲ相試験の 69.7% (140/201 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用は、高プロラクチン血症 5.6% (73/1,306 例)、体重増加 3.6% (47/1,306 例)、アカシジア 1.9% (25/1,306 例)、注射部位疼痛 1.8% (23/1,306 例) であり、承認時までの臨床試験と同様であった。

4.1.2 重点調査項目

- ・ **腎機能障害を有する患者（可能性のある患者¹⁾を含む）における有害事象の発現状況**
腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、「有」で 39.1% (9/23 例)、「無」で 25.4% (326/1,283 例) であり、大きな違いはなく、腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、便秘 (3 例) 等であった。また、腎機能障害を有する可能性の有無別の副作用発現割合は、それぞれ 35.3% (18/51 例) 及び 25.3% (317/1,255 例) で大きな違いはなく、腎機能障害の可能性を有する患者で発現した主な副作用は、高プロラクチン血症 (4 例)、便秘 (3 例) であった。
- ・ **悪性症候群に関連する有害事象の発現状況**
副作用発現割合は 0.2% (3/1,306 例) であった。いずれの症例も重篤であり、本剤の投与が中止され、転帰は回復又は軽快であった。
- ・ **錐体外路症状関連の有害事象の発現状況**
副作用発現割合は 5.6% (73/1,306 例) であり、主な副作用は、アカシジア (25 例)、錐体外路障害 (19 例)、パーキンソニズム (11 例) であった。重篤な副作用は 7 例に認められ、その内訳は、眼球回転発作 (4 例)、錐体外路障害 (2 例)、アカシジア (1 例) であったが、いずれの症例も、転帰は回復又は軽快であった。
- ・ **耐糖能異常関連の有害事象の発現状況**
副作用発現割合は 1.1% (15/1,306 例) であり、主な副作用は、糖尿病 (7 例)、血中ブドウ糖増加 (4 例) であった。重篤な副作用は 11 例に認められ、このうち、転帰未回復が 8 例

¹⁾ 腎機能障害の可能性のある患者の定義は、本剤投与前のクレアチンクリアランス値が 80 mL/min 以下の患者、又は、本剤投与前の血清クレアチニン値が 1.3 mg/dL 以上の男性又は 1.0 mg/dL 以上の女性。

であった（その他の症例の転帰は、回復又は軽快）。転帰未回復の症例の内訳は、糖尿病（5例）、血中ブドウ糖増加（2例）、グリコヘモグロビン増加（1例）であり、7例は「投与変更なし」で、1例は「増量」している。なお、8例ともに薬剤以外の要因が「あり」とされている。

・ 心血管に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は1.3%（17/1,306例）であり、主な副作用は、右脚ブロック、心不全及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各2例）であった。重篤な副作用は7例に認められ、その内4例は死亡であり、内訳は、心不全（2例）、急性心筋梗塞及び心筋虚血（各1例）であった。なお、担当医による本剤との因果関係評価は、急性心筋梗塞は「可能性大」であったが、4回目の投与で発現しており薬剤以外の要因も「あり」であった。また、その他の症例については、薬剤との関連性は「可能性小」であった。

・ プロラクチン関連の有害事象の発現状況

副作用発現割合は6.4%（84/1,306例）であり、主な副作用は、高プロラクチン血症（73例）であった。重篤な副作用は4例（いずれも高プロラクチン血症）に認められ、転帰は、未回復（2例）、回復及び不明（各1例）であった。なお、回復の症例（1例）は、有害事象発現後に本剤投与を中止しているが、その他の3症例については、有害事象発現後も本剤の投与変更は行われていない。

・ 体重増加の発現状況

副作用発現率は3.6%（47/1,306例）であり、いずれも非重篤な副作用であった。

・ 精神症状及び中枢神経系に関連する有害事象（自殺関連事象及び他害行為に関連する事象を含む）の発現状況

副作用発現割合は5.4%（71/1,306例）であり、主な副作用は、統合失調症（22例）、不眠症（17例）、精神症状（12例）であった。重篤な副作用は35例に認められ、主な副作用は統合失調症（21例）であった。重篤な副作用の転帰は、不明（3例）、未回復（2例）、死亡（1例）以外は、いずれも回復又は軽快であった。なお、転帰死亡は、初回投与から4回投与後に自殺既遂を認めた症例であった。

・ 静脈血栓塞栓症の発現状況

静脈血栓塞栓症の副作用は認められなかった。

・ 鎮静に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は0.5%（6/1,306例）であり、発現した副作用は、傾眠（4例）、鎮静（2例）であったが、いずれも非重篤な副作用であった。

・ 注射部位反応に関連する有害事象の発現状況

副作用発現割合は2.8%（36/1,306例）であり、主な副作用は、注射部位疼痛（23例）、注射部位硬結（11例）であったが、発現した副作用はいずれも非重篤であった。

・ 経口抗精神病薬等の併用状況別有害事象の発現状況

経口抗精神病薬（統合失調症治療薬）の併用の有無別の副作用発現割合は、併用「有」で29.2%（201/689例）、併用「無」で21.7%（134/617例）であり、大きな違いはなかった。併用「有」症例で発現した主な副作用は、高プロラクチン血症（49例）、体重増加（31例）、注射部位疼痛（16例）、アカシジア（15例）、不眠症及び統合失調症（各14例）であり、併用「無」症例と同様であり、併用の有無別で留意すべき違いはなかった。

・ 他の持続性注射剤から本剤へ切替えた症例における有害事象の発現状況

他の持続性注射剤からの切替え有無別の副作用発現割合は、切替え「有」で23.2%（95/409例）、切替え「無」で26.8%（240/897例）であり、大きな違いはなかった。切替え「有」症例で発現した主な副作用は、高プロラクチン血症（20例）、体重増加（10例）、統合失調症（8例）、不眠症及び便秘（各6例）であり、切替え「無」症例と同様であり、切替えの有無別で留意すべき違いはなかった。

以上、重点調査項目について検討した結果、これらの重点調査項目については、既に「使用上の注意」に記載し注意を喚起しており、本剤の安全性に新たな懸念は認められなかったことから、現時点で追加の安全対策は不要と考える。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない、未知・重篤な副作用は 356 例 492 件、未知・非重篤な副作用は 308 例 462 件、「使用上の注意」から予測できる、既知・重篤な副作用は 501 例 628 件であった。感染症の報告はなかった。

未知な副作用のうち、主な副作用（基本語で総数 10 件以上）は表 7 のとおりであった。これら未知の副作用については、基礎疾患等の影響が考えられる症例、情報が不十分であり、本剤との関連性を明確に評価することが困難な症例等であることから、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後とも副作用情報の収集に努めることとする。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	611	954	356	492	308	462
精神障害	91	122	21	25	70	97
異常行動	13	13	3	3	10	10
心臓障害	63	66	62	64	2	2
心不全	14	14	14	14	0	0
心肺停止	11	11	11	11	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59	68	35	42	25	26
窒息	11	11	11	11	0	0
呼吸困難	11	11	2	2	9	9
一般・全身障害および投与部位の状態	200	223	104	106	101	117
状態悪化	14	14	3	3	11	11
死亡	57	57	57	57	0	0
異常感	20	23	1	1	19	22
歩行障害	15	15	1	1	14	14
突然死	20	20	20	20	0	0
注射部位結節	10	10	0	0	10	10
傷害、中毒および処置合併症	47	59	36	46	12	13
骨折	10	10	9	9	1	1
外科および内科処置	40	41	38	38	3	3
入院	30	30	30	30	0	0

MedDRA/J version (24.0)

また、再審査期間中に集積した転帰死亡 261 例²⁾ について、得られた情報を基に、社内医学専門家により、死因に関する二次評価を実施した。死因の分類方法については、本剤の市販直後調査後に実施した社外医学専門家による判定基準を基に分類した（表 8 参照）。

表 8 死因の分類

死因の分類	
外因死（外的要因によるもの）	
内因死（疾患によるもの）	内因死 1（心臓関連死が想定される死亡）
	内因死 2（内因死 1 以外で具体的な死因が推察可能であった死亡）
	内因死 3（内因死で死因が不明）
不明（外因死、内因死の判定不能）	

²⁾ 本剤との因果関係が否定されている副作用報告要件不成立の症例等（44 例）を含む。

外因死／内因死の分類では、外因死 62 例、内因死 115 例、不明 84 例と判定された。外因死では「自殺」が 45 例、「窒息」が 11 例で集積が多かった。内因死では、内因死 1 が最も多く、突然死に該当する症例が 49 例で、そのうち 11 例は心臓突然死の可能性が示唆された。内因死 2 で複数例集積があったのは、「癌」5 例、「肺炎」4 例、「脳梗塞」及び「誤嚥性肺炎」各 3 例、「敗血症」及び「熱中症」各 2 例であった。具体的な死因が推定できない症例は、外因死で 1 例、内因死 1 の突然死で 38 例、内因死 3 で 31 例、内因死か外因死か判断できない死亡で 84 例、計 154 例であり、死亡症例全体の過半数を占めた。

以上、再審査期間中に集積した転帰死亡例（261 例）の死因を評価した結果、154 例は具体的な死因が推定できない症例であり、他の死亡症例においても新たな懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と考える。

なお、本剤の適正使用の推進及び安全性の確保に鑑み、再審査申請時点の RMP の追加のリスク最小化活動として実施してきた、「医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成と提供」及び「企業ホームページにおける副作用集積状況の公表」については、再審査終了後も引き続き同様の活動を継続する所存である。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性は、「Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH)」、「社会的職業的機能評価尺度 (Social Occupational Functioning Assessment Scale : SOFAS)」を用いて本剤投与開始前後の社会的職業的機能を、また、「Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ)」を用いて治療の患者満足度を評価した。

CGI-SCH : CGI-SCH の評価項目である「陽性症状」、「陰性症状」、「うつ症状」、「認知症状」、「概括重症度」について、それぞれ「なし」、「ごく軽度」、「軽度」、「中等度」、「やや重度」、「重度」及び「最重度」の 7 区分で評価した。その結果、「なし・ごく軽度・軽度」の症例割合は、すべての評価項目において、投与開始前から最終観察時までで増加しており、改善傾向がみられた。

承認時の臨床試験における Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) の「なし・ごく軽度・軽度」の症例割合は、投与開始前が 34.8% (69/198 例)、最終観察時が 43.9% (86/196 例) であるのに対し、本調査における CGI-SCH の「概括重症度」の「なし・ごく軽度・軽度」の症例割合は、投与開始前が 28.9% (370/1,279 例)、最終観察時が 57.5% (736/1,279 例) であった。承認時の臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査においても承認時と同様の改善傾向がみられた。

SOFAS : SOFAS は、表 9 に示すスコア「0～100」で評価した。61 以上の症例割合は、投与開始前が 9.6% (118/1,235 例) であったが、最終観察時では 24.7% (305/1,235 例) と改善傾向がみられた。

表9 SOFAS の概要

91-100	広範囲の活動にわたる最高の機能。
81-90	すべての領域でのよい機能で、職業的にも社会的にも効率的。
71-80	社会的、職業的、または学校の機能にごくわずかな障害以上のものがない（例：たまに対人関係上の葛藤がある、一時的に学業で後れをとる）。
61-70	社会的、職業的、または学校の機能にいくらかの困難があるが、全般的には機能は良好であって、有意義な対人関係もかなりある。
51-60	社会的、職業的、または学校の機能における中等度の困難（例：友達が少ししかいない、仲間や仕事の同僚との葛藤）。
41-50	社会的、職業的、または学校の機能における深刻な障害（例：友達がいない、仕事が続かない）。
31-40	仕事や学校、家庭関係などのいくつかの面での重大な欠陥（例：抑うつ的な男が友人を避け、家族を無視し、仕事ができない。子供がしばしば年下の子供をなぐり、家庭では反抗的であり、学校では勉強ができない）。
21-30	ほとんどすべての面で機能することができない（例：1日中、床についている。仕事も家庭も友達もない）。
11-20	時には最低限の身辺清潔維持ができない。独立して機能することができない。
1-10	最低限の身辺清潔維持が持続的に不可能。自己または他者を傷つけることなく、または外からかなりの支持（例：養護と監督）なしには、機能することができない。
0	情報不十分。

MSQ：患者に確認して、「非常に満足」、「満足」、「やや満足」、「どちらでもない」、「やや不満」、「不満」及び「非常に不満」の7段階で評価した。その結果、「非常に満足・満足・やや満足」の症例割合は、投与開始前³⁾が21.9%（259/1,180例）であったのが、最終観察時59.2%（698/1,180例）と改善傾向がみられた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内の市販直後調査期間中に突然死を含む複数の死亡例が報告されたこと、また、死亡のリスク因子は特定できていないものの、一部の症例で不適切な使用も見受けられ、より適正使用の徹底を図る必要があると判断されたことから、平成26年4月17日より安全性速報を配布した。なお、安全性速報の配布、追加のリスク最小化活動等の実施の結果、推定死亡報告率⁴⁾は平成26年6月をピーク（11.8/1,000人年）に減少し、現在はピーク時の1/10を下回るレベル（約0.5/1,000人年）で推移している。

再審査期間中に、国内で流通している本剤の一部の個装箱の封緘シールに剥離が認められたため、同じ封緘シールを用いたゼプリオン水懸筋注50mgシリンジ、同水懸筋注75mgシリンジ、同水懸筋注100mgシリンジ及び同水懸筋注150mgシリンジについて、平成30年9月26日より13ロットの回収を行った（同水懸筋注25mgシリンジについては、異なる封緘シールを用いているため、回収の対象外）。製品の安定供給に関し、回収による影響はなく、当該ロット製品の使用に関連する健康被害の報告もなかった。

なお、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、出荷停止の措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は6件、研究報告は3件であった。それらの概要を表10に示すが、情報入手時点で添付文書

³⁾ 統合失調症に対し、本剤投与前に本剤以外の治療を実施していた場合、その治療に対する評価を患者に確認した。

⁴⁾ 一人当たりの平均使用量と出荷量から換算される推定患者数を用いて算出した。

改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 中国で実施した臨床試験における安全対策強化目的のプロトコール及び患者同意文書の改訂情報（平成 26 年 9 月） ② 台湾規制当局によるパリペリドン製剤等との併用による QT 間隔延長に関する医療関係者向けオフィシャルレターの発出情報（平成 28 年 4 月） ③ カナダ及びオーストラリア規制当局による睡眠時無呼吸のリスクに関する添付文書改訂の勧告情報（平成 28 年 9 月） ④ 米国規制当局による添付文書への転倒の追記指示に関する情報（平成 28 年 11 月） ⑤ スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応を含む重度の皮膚副作用に関するカナダ添付文書の改訂情報（令和 3 年 2 月） ⑥ 米国における出荷時の温度逸脱による特定ロットの回収情報（令和 3 年 4 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 抗精神病薬使用者では、非使用者よりも心死亡率、自殺を除く全死亡、心突然死のリスクが増加するとの研究報告（平成 26 年 4 月） ② 統合失調症患者への本剤成分を含む抗精神病薬の投与は、心筋梗塞の発現リスクが高い可能性があるとの研究報告（平成 28 年 10 月） ③ 不整脈の素因のある患者では、本剤投与が致死的不整脈の誘因原因となる可能性があるとの研究報告（平成 28 年 11 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

以上