

再審査報告書

令和 7 年 10 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゼブリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ ゼブリオン TRI 水懸筋注 263 mg シリンジ ゼブリオン TRI 水懸筋注 350 mg シリンジ ゼブリオン TRI 水懸筋注 525 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（パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 カ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。 通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤最終投与量の 3.5 倍量を、12 週間に 1 回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。
承 認 年 月 日	令和 2 年 9 月 25 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

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、本品目の承認条件である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検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満た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

ゼブリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ、同 TRI 水懸筋注 263 mg シリンジ、同 TRI 水懸筋注 350 mg シリンジ及び同 TRI 水懸筋注 525 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が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視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（以下、「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"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

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"> ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド等）の作成と提供 ・患者及び家族向け小冊子の作成と提供 ・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 ・企業ホームページにおける副作用集積状況の公表

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。

表 3 特定使用成績調査の概要

本剤の長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用時における使用実態下での安全性、アドヒアランス（投薬遵守状況）について検討する。
安全性検討事項	① QT 延長関連の有害事象の発現状況（関連する臨床検査を含む）

	② 経口抗精神病薬等との併用状況 ③ アドヒアラランス（投薬遵守状況）
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	<p>下記の 1)~4)を全て満たす患者（登録時において調査対象適格性確認を行う）</p> <p>1) 統合失調症患者で、他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドンパルミチン酸エステル持続性懸濁注射液 4 週間隔筋注製剤（以下、「パリペリドン 4 週間隔筋注製剤」）が 4 カ月（16 週）以上継続して投与され、安全性・忍容性が確認された患者</p> <p>2) 切り替え前のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤の少なくとも最後の 2 回が同用量であり、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤 25 mg からの切り替えではない患者</p> <p>3) パリペリドン 4 週間隔筋注製剤の最終投与の 4 週後（±7 日間）に本剤に切り替えて使用された患者</p> <p>4) 本調査の内容を理解し、調査への参加に同意が得られた患者（ただし、患者への説明文書の交付のみも可とする）</p>
実施期間	令和 2 年 11 月～令和 6 年 5 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 12 カ月間（52 週）
実施施設数	201 施設
収集症例数	982 例
安全性解析対象症例数	891 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材の作成と提供」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、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、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、持続性注射剤の特徴、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、パリペリドン 4 週間隔筋注製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、その注意点を明記する。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> <ul style="list-style-type: none"> ・パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 カ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。 ・パリペリドンとしてパリペリドン 4 週間隔筋注製剤最終投与量の 3.5 倍量の本剤を、12 週間に 1 回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。 <p>また、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 4 カ月以上継続して投与されており、適切な治療が行われた場合のみ本剤に切り替えて使用することを注意喚起する目的で、WEB 動画コンテンツ（適正使用動画コンテンツ）やリーフレット（適正使用リーフレット）を作成し、適正使用の推進を図る。</p>
実施期間	令和 2 年 9 月～継続中
備考	

表5 「患者及び家族向け小冊子の作成と提供」の概要

患者及び家族向け小冊子の作成と提供	
目的	患者及びその家族に対して、本剤の主な副作用やその一般的な症状、定期的な診察の重要性、併用薬についての注意喚起を行い、適正使用への理解を促すため。
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遲発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、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、アナフィラキシー
具体的な方法	承認後、医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療従事者に資材（ゼプリオン TRIによる治療を始めるあなたとあなたを支える皆様へ）を提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	令和2年9月～継続中
備考	

表6 「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」の概要

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	
目的	・本剤の安全性情報及び適正使用情報について、医療従事者に対し本剤使用前に適正使用ガイド等の適正使用資材を用いた情報提供を行うことで、有害事象の発現又は重篤化回避のための理解、及び投与のための来院時以外も患者の状態を把握することの重要性の理解を促す。また、適切な投与対象及び投与方法に関する情報提供を行う。 ・納入前に、本剤の適正使用が可能な施設であることを確認する。
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状/遲発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、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、アナフィラキシー
具体的な方法	・本剤の納入前に、本剤の処方施設に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用、及び副作用発現時の対応について、十分な知識を持つことの重要性について、MR 等が施設代表医師に説明し、医師が適切に理解したことを確認し、電子的に記録を残す。 ・本剤の納入前に、納入先施設においてパリペリドン 4 週間隔筋注製剤が適正に使用されていることを確認するために、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤の添付文書を遵守し、また、適正使用ガイドを参考にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を適正に処方していることを MR 等が施設代表医師に確認し、電子的に記録を残す。 ・本剤の処方施設に対し、各施設で定める緊急時（本剤の重篤な副作用発現時）の処置、及び注射時来院以外での定期的な患者の状態把握方法、又はそれが可能である施設と協力体制を構築していることを MR 等が施設代表医師に確認し、電子的に記録を残す。 ・上記の説明及び確認を実施した日付、施設名、診療科名、医師名等の記録を残し、記録が確認できた施設にのみ本剤を納入する。
実施期間	令和2年9月～継続中
備考	

表7 「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/遲発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、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、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～継続中
備考	

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. 安全性検討事項

特定使用成績調査における副作用発現割合は 9.2% (82/891 例) であり、承認時までの臨床試験 (R092670-PSY3011 試験) における副作用発現割合 42.3% (22/52 例) を上回ることはなかった。

安全性検討事項に関する副作用について、特定使用成績調査における発現状況は表 8 のとおりであった。QT 延長関連の有害事象について、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念はなく、経口抗精神病薬等との併用¹⁾については、発現した主な副作用は統合失調症 (8 件)、高プロラクチン血症 (3 件) 等であり、併用された抗精神病薬等の種類、投与量、併用期間にかかわらず副作用発現状況に特段の懸念は認められなかった。

また、非アドヒアランス症例の割合は、本剤の投与間隔を変更した症例が 13.5% (120/891 例)、本剤の投与量を変更した症例が 1.2% (11/891 例)、他の抗精神病薬等を併用し本剤の投与中止を検討しなかった症例が 1.2% (11/891 例)、本剤投与開始後全ての期間において「本剤投与」以外の理由での来院が確認できない症例が 32.0% (285/891 例) であった。なお、非アドヒアランス症例における副作用発現状況に、安全性上の特段の懸念は認められなかった。

その他の安全性検討事項については再審査期間中に収集した副作用報告を基に検討したが、症例の集積状況や現行の注意喚起から安全性上の新たな懸念は認められず、現時点で更なる安全対策は不要と判断した。なお、麻痺性イレウス、SIADH、静脈血栓塞栓症及び持続勃起症に該当する報告はなかった。

表 8 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況^(注)

安全性解析対象症例数	891	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発症例数 (発現割合%)
重要な潜在的リスク	—	—
QT 延長関連の有害事象 (関連する臨床検査値を含む) ^{*1}	0	0
経口抗精神病薬等との併用 ^{*2}	9 (1.0)	10 (1.1)

(注) : 特定使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。 MedDRA/J version (27.0)

*1 : SMQ トルサード ド ポアント/QT 延長 (狭域)、上室性頻脈性不整脈 (狭域)、心室性頻脈性不整脈 (狭域)、非特異的不整脈用語 (狭域) 及び非特異的頻脈性不整脈用語 (狭域) に該当する PT
SOC 心臓障害に該当する PT

*2 : 経口抗精神病薬等が併用された症例において発現した副作用・感染症を集計した。

SMQ : 標準検索式、SOC : 器官別大分類、PT : 基本語

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、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 76 例 91 件、予測できない重篤な副作用は 43 例 47 件、予測できない非重篤な副作用は 39 例 53 件であった。なお、感染症報告はなかった。

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤の市販直後調査期間中において、パリペリドン 4 週間隔筋注製

¹⁾ 安全性解析対象症例 891 例のうち、本剤以外の抗精神病薬等を併用した症例は 40 例であった。主な併用薬は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤 (21 例)、リスペリドン (6 例)、リスピダール (5 例) であった。

剤使用中に突然死を含む複数の死亡例が報告されたことを踏まえ、平成 26 年 4 月に安全性速報が発出されている。本剤の再審査期間中に収集した転帰死亡の有害事象は 35 件で、主な内訳は、死亡（8 件）、自殺既遂（6 件）、突然死（2 件）であった。これらの転帰死亡症例については、患者要因（原疾患、合併症等）の影響が考えられる、あるいは、詳細情報が不足しており、本剤との因果関係評価が困難である。しかしながら、死亡リスクの増大傾向は認められていないことから、現時点では新たな安全対策は不要と判断した。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA J/version (27.0) の基本語別で総数 5 件以上収集された主な副作用は、死亡、体調不良（各 6 件）、統合失調症、入院（各 5 件）であった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

有効性に関する調査は実施されていない。なお、再審査期間中に本剤の有効性欠如に関する措置報告及び研究報告はなかった。

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な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」）に報告した外国の措置報告は 2 件であった（研究報告なし）。それらの概要を表 9 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点では対応中の事案はない。

表 9 措置報告の概要

措置報告	① カナダの添付文書が改訂され、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加及び全身症状を伴う薬物反応が追記されたとの情報（令和 3 年 2 月） ② 米国において、出荷時の温度逸脱により特定ロットの製品回収が実施されたとの情報（令和 3 年 4 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、現時点では新たな対応の必要ないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である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検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上