

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

抗精神病剤 劇薬 処方箋医薬品*

インヴェガ[®]錠 3mg
インヴェガ[®]錠 6mg
インヴェガ[®]錠 9mg

INVEGA[®] Tablets 3mg、6mg、9mg

*注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（徐放性製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	インヴェガ [®] 錠3mg：1錠中パリペリドン3mg含有 インヴェガ [®] 錠6mg：1錠中パリペリドン6mg含有 インヴェガ [®] 錠9mg：1錠中パリペリドン9mg含有
一般名	和名：パリペリドン（JAN） 洋名：Paliperidone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 発売年月日：2011年1月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先 （電話番号・FAX番号等）	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター フリーダイヤル 0120-183-275 FAX 0120-275-831 受付時間 9：00～17：40（土・日・祝日・会社休日を除く） URL：http://www.janssen.com/japan 医薬品情報サイト：http://www.janssenpro.jp

本IFは2018年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォームの作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 吸収	27
4. 分布	27
5. 代謝	28
6. 排泄	29
7. 透析等による除去率	29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
7. 相互作用	34
8. 副作用	36
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
13. 過量投与	44
14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	46
16. その他	46
IX. 非臨床試験に関する項目	47
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	49
X. 管理的事項に関する項目	51
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	54
XII. 参考資料	55
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	58
その他の関連資料	58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インヴェガ[®]錠は、リスペリドンの主活性代謝物パリペリドン（9-ヒドロキシリスペリドン）を有効成分とし、強力なドパミン D₂ 受容体拮抗作用により統合失調症における陽性症状に優れた効果を示すばかりでなく、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用により陰性症状にも効果を示すなど優れた特徴を有する。また、インヴェガ[®]錠はパリペリドンの半減期が約 20～23 時間と長いことに加えて米国 ALZA 社の浸透圧を利用した放出制御システム（Osmotic controlled Release Oral delivery System：OROS[®]）により 24 時間にわたってパリペリドンを放出し、血漿中薬物濃度を安定させることで、1 日 1 回投与による統合失調症治療を可能にした放出制御型徐放錠である。

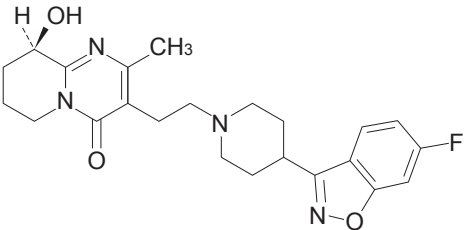
インヴェガ[®]錠は、海外では 2006 年に米国、2007 年には欧州で統合失調症を適応として承認され、2010 年 1 月までに 92 の国と地域で承認されている。本邦においては、2010 年 10 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. インヴェガ[®]錠の有効成分であるパリペリドンは、ヤンセン社（ベルギー）が開発した初めてのセロトニン・ドパミン・アンタゴニスト（SDA）であるリスペリドンの主活性代謝物です。
2. OROS[®]（Osmotic controlled Release Oral delivery System）を応用したパリペリドンの放出制御型徐放錠です。
3. 1 日 1 回朝食後に服用することで、24 時間にわたって血中濃度が安定するように設計されています。
4. 統合失調症の陽性症状・陰性症状に対して改善効果を示します。
5. 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ました。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%）でした。（承認時）

なお、重大な副作用として悪性症候群（Syndrome malin）、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、肺塞栓症、深部静脈血栓症、持続勃起症が報告されています。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	インヴェガ [®] 錠 3mg インヴェガ [®] 錠 6mg インヴェガ [®] 錠 9mg
(2) 洋名	INVEGA [®] Tablets 3mg INVEGA [®] Tablets 6mg INVEGA [®] Tablets 9mg
(3) 名称の由来	「Invigorate」元気づける、鼓舞する 「Vega」織女星、北半球で明るい星の1つの名から命名
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	パリペリドン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Paliperidone (JAN)
(3) ステム (stem)	不明
3. 構造式又は示性式	 <p>及び鏡像異性体</p>
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ 分子量：426.48
5. 化学名 (命名法)	(9 <i>RS</i>)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one 命名法：JAN
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	R076477 (ヤンセン社の化合物番号) JNS007ER (治験番号)
7. CAS 登録番号	144598-75-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解度 (20℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
メタノール	2.1
エタノール	0.76
ジエチルエーテル	0.07
水	0.03

2) 各種 pH の溶媒に対する溶解度 (20℃)

溶媒	pH (溶解後)	溶解度 (g/100mL)
クエン酸-塩酸緩衝液 (pH 2)	5.3	3.0
クエン酸-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH 5)	5.5	1.5
リン酸緩衝液 (pH 7)	7.0	0.028
水	7.4	0.003
ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH 9)	9.0	0.001
リン酸-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH 12)	11.9	0.001

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点

172.0 ~ 190.0℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=8.2 (ピペリジン環)

pKa₂=2.6 (ピリミジン環)

(6) 分配係数

分配系	Log P (20℃)
1-オクタノール/クエン酸-塩酸緩衝液 (pH1.9)	-1.20
1-オクタノール/酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液 (pH5.0)	-0.38
1-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7.0)	1.02
1-オクタノール/ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH9.0)	2.31
1-オクタノール/リン酸-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH11.9)	2.39

(7) その他の主な示性値

旋光性：なし (比旋光度：-0.3~+0.4°)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験項目	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	65%RH	—	二重の低密度ポリエチレン袋 / ファイバードラム	48ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	—		6ヵ月	変化なし
苛酷試験	50℃	—	—		3ヵ月	変化なし
	光	—	—	曝光 ^{a)}	ペトリ皿	8時間

測定項目：性状、類縁物質、水分、粒度分布、含量、結晶多形、旋光度、微生物限度^{b)}

a： ICH ガイドライン Q1B [オプション 1 に従い、光源に CIE85-ID65 ランプを使用した（総照度：120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・h/m² 以上）]

b： 加速試験及び苛酷試験（温度、光）では実施せず

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム（OROS®）を応用した、パリペリドンの放出制御型の徐放錠である。

販売名	外形	長さ (mm)	直径 (mm)	色調	錠剤断面図
インヴェガ®錠 3mg		11	5	白色	
インヴェガ®錠 6mg		11	5	淡褐色	
インヴェガ®錠 9mg		11	5	桃色	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

インヴェガ®錠 3mg : PAL 3
 インヴェガ®錠 6mg : PAL 6
 インヴェガ®錠 9mg : PAL 9

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

インヴェガ®錠 3mg : 1 錠中にパリペリドン 3mg を含有する。
 インヴェガ®錠 6mg : 1 錠中にパリペリドン 6mg を含有する。
 インヴェガ®錠 9mg : 1 錠中にパリペリドン 9mg を含有する。

(2) 添加物

塩化ナトリウム、カルナウバロウ、酢酸セルロース、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレンオキシド 200K、ポリエチレンオキシド 7000K、マクロゴール 4000、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄^{注1、2}、黒酸化鉄^{注3}、乳糖水和物^{注1}、トリアセチン^{注1}、マクロゴール 400^{注2、3}

注1) インヴェガ®錠 3mg に添加、注2) インヴェガ®錠 6mg に添加、注3) インヴェガ®錠 9mg に添加

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性
(3mg、6mg、9mg)

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃ / 65%RH	PTP包装	24ヵ月	類縁物質の量にわずかな増加及び水分の増加が認められたが、これらの変化はいずれも規格の範囲内であった。その他の試験項目においては、経時的な変化は認められなかった。
加速試験	40℃ / 75%RH		6ヵ月	類縁物質の量のわずかな増加、水分の増加及び含量の低下が認められたが、これらの変化はいずれも規格の範囲内であった。その他の試験項目においては、経時的な変化は認められなかった。
光安定性試験	曝光 ^{a)}		8時間	経時的な変化は認められず安定であった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、放出性、含量、微生物限度^{b)}

a : ICH ガイドライン Q1B [オプション 1 に従った (総照度 : 128 万 luxhr, 総近紫外放射エネルギー : 5600Wh/m²)]

b : 3mg 錠の長期保存試験のみ実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

放出性試験

2時間の累積放出率	20%以下
8時間の累積放出率	9~29%
14時間の累積放出率	42~67%
24時間の累積放出率	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の
確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法 (薄膜法)
- (2) 液体クロマトグラフィー

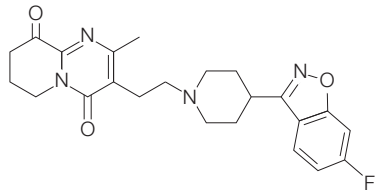
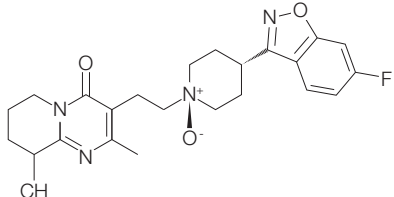
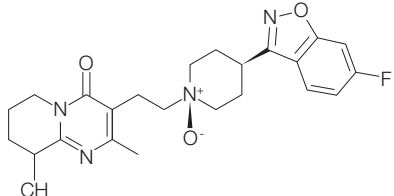
10. 製剤中の有効成分の
定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある
夾雑物

略号	構造式	由来
類縁物質A		・ 分解生成物 ・ 原薬に由来する 類縁物質
類縁物質B		分解生成物
類縁物質C		分解生成物

13. 治療上注意が必要な
容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

通常、成人にはパリペリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。

<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) 本剤はリスペリドンの活性代謝物であり、リスペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とリスペリドンを含む経口製剤との併用は、避けること。
- 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

評価資料 被験者数：安全性の解析対象集団の例数

試験区分	対象	試験概要
第I相：海外	日本人及び白人健康成人各30例（英国にて実施）	薬物動態及び安全性 二重盲検無作為化プラセボ対照試験 単回及び反復投与 ¹⁾
	日本人健康成人20例（米国にて実施）	薬物動態（食事の影響） 非盲検無作為化2期2投与法クロスオーバー 単回投与 ²⁾
第I相：海外 （特殊集団）	中等度肝機能障害患者及び健康成人各10例	内因性要因を検討した薬物動態 非盲検並行群間比較試験 単回投与 ³⁾
	腎機能障害患者35例、健康成人12例	内因性要因を検討した薬物動態 非盲検並行群間比較試験 単回投与 ⁴⁾
	健康高齢者及び非高齢者各30例	内因性要因を検討した薬物動態 非盲検試験 単回及び反復投与 ⁵⁾
第II相：国内	日本人統合失調症患者31例	有効性及び安全性並びに薬物動態及び薬力学 非盲検並行群間試験（固定用量） 6週間投与 ⁶⁾
第III相：国内	日本人統合失調症患者319例	有効性及び安全性 プラセボ対照二重盲検比較試験（固定用量） 6週間投与 ⁷⁾ 、 ⁵³⁾
第III相：国内 （長期）	日本人統合失調症患者228例	有効性及び安全性 長期継続投与試験 48週間投与 ⁸⁾ 、 ⁵⁴⁾

(2) 臨床効果

試験	プラセボ対照二重盲検比較試験：国内 ⁷⁾ 、 ⁵³⁾
対象	DSM-IVにより統合失調症と診断された319例
試験方法	本剤6mgを1日1回の固定用量で原則として朝食後に6週間投与
結果	○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（平均値±S.D.） プラセボ群（138例）：3.8±18.88 本剤6mg群（134例）：-9.1±18.39 ○本剤6mg群とプラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差 [95% CI] -12.7 [-17.16；-8.25] ($p < 0.0001$ 、共分散分析)

試験	長期継続投与試験：国内 ⁸⁾ 、 ⁵⁴⁾
対象	DSM-IVにより統合失調症と診断された228例 （プラセボ対照二重盲検比較試験からの継続患者221例）
試験方法	本剤6mgを1日1回投与から開始し、3、6、9、12mgの可変用量で原則として朝食後に4週間投与
結果	○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（平均値±S.D.） 新規患者群（7例）：-13.4±31.93 プラセボからの切り替え群（92例）：-11.1±20.84 本剤継続群（97例）：-17.2±22.15 オランザピン錠からの切り替え群（32例）：2.8±20.67

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験¹⁾

目的：健康な日本人の成人におけるパリペリドン徐放錠の安全性と忍容性及び単回及び反復投与したときの薬物動態の検討

試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
対象	健康成人30例（本剤24例、プラセボ6例）
主な登録基準	年齢20～45歳、両親が日本人で、海外居住期間が5年間以内であること。
主な除外基準	1. 重大な心血管、呼吸器、神経（発作又は重大な脳血管障害）、腎臓、肝臓、内分泌、精神又は免疫疾患に関連した既往歴があること。 2. 高度の胃腸狭窄（病的又は医原性）の既往歴があること。
試験方法	1. 投与方法 第1日に本剤3mg（又はプラセボ）を単回投与し、第5～11日には本剤3mg（又はプラセボ）を1日1回投与し、第19日に本剤6mg（又はプラセボ）を単回投与した。 2. 試験期間 19日間、その後3日間観察した。
安全性評価	有害事象、錐体外路症状評価尺度（Simpson-Angus Scale：SAS、Barnes Akathisia Scale：BARS、Abnormal Involuntary Movement Scale：AIMS）等
薬物動態及び薬力学的作用	1. 薬物動態：生体試料中薬物濃度測定、薬物動態パラメータの算出 2. ファーマコゲノミクス
結果	副作用の発現割合は、3mg単回投与で41.7%（10/24例）、3mg反復投与で43.5%（10/23例）、6mg単回投与で34.8%（8/23例）であった。主な副作用は、体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、傾眠などであった。いずれも軽度～中等度であり、単回投与、反復投与ともに忍容性は良好であった。

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験⁶⁾

目的：パリペリドン徐放錠 3 又は 9mg を 1 日 1 回朝食後 6 週間反復投与したときの有効性及び安全性、血漿中薬物濃度の検討

試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間、固定用量		
対象	DSM-IVにより統合失調症と診断された31例		
主な登録基準	1. DSM-IVの診断基準に基づき統合失調症と診断された患者 2. スクリーニング時のPANSS総スコアが120未満の患者 3. 同意取得日前28日間、単剤の経口抗精神病薬にて治療され、用法・用量を変更せずに服用している患者（ただし、頓用は除く）		
主な除外基準	1. DSM-IVの診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者		
試験方法	1. 投与方法 本剤3又は9mgのいずれかを1日1回、朝食後に6週間継続して経口投与した。用量は投与開始時から最終投与まで固定用量とした。前治療抗精神病薬は本剤投与開始前日までに中止し、投与開始日から本剤に切り替えた。 2. 試験期間 6週間投与、その後4週間観察した。		
有効性評価	1. 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS） 2. 臨床上の医師の印象による重症度（Clinical Global Impression-Severity：CGI-S） 臨床上の医師の印象による変化（Clinical Global Impression-Change：CGI-C）		
薬物動態及び薬力学的作用	1. 薬物動態学的評価：生体試料中薬物濃度測定 2. 薬力学的評価：D ₂ 受容体占有率（Positron Emission Tomography：PET検査）		
結果	○PANSS総スコア [FAS]		
		3mg群 (16例)	9mg群 (15例)
	ベースライン	56.3 ± 11.4	61.2 ± 16.7
	最終評価時	54.3 ± 11.4	57.2 ± 16.8
ベースラインから最終評価時までの変化量 p値 ^a	-1.9 ± 4.8 p=0.1279	-4.0 ± 3.9 p=0.0013	
a：Paired t検定（vs ベースライン） 平均値 ± S.D.			
○血漿中パリペリドン濃度 3mg、9mgいずれの群においても2、4及び6週時の各評価時期の血漿中パリペリドン濃度は、ほぼ類似した値であった。いずれの用量においても投与後2週までには血漿中パリペリドン濃度は定常状態に達していたと考えられた。			
○D ₂ 受容体占有率 線条体D ₂ 受容体占有率70～80%を得るのに必要な本剤の用量は5.55～9.52mg/日であり、血漿中パリペリドン濃度は15.5～26.6ng/mLであった。また、側頭皮質D ₂ 受容体占有率70～80%を得るのに必要な本剤の用量はそれぞれ6.63～11.4mg/日であり、血漿中パリペリドン濃度は18.0～30.9ng/mLであった。			
○副作用 本剤3mg群50.0%（8/16例）及び9mg群66.7%（10/15例）に副作用が認められた。主な副作用は3mg群で血中プロラクチン増加18.8%（3/16例）、9mg群で血中プロラクチン増加46.7%（7/15例）、高プロラクチン血症、アカシジア、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各13.3%（2/15例）などであった。			

注) 本剤の統合失調症に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量
反応試験

該当資料なし

2) 比較試験^{7), 53)}

目的：パリペリドン徐放錠 6mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与したときの有効性及び安全性の検討

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、固定用量、プラセボ対照、並行群間比較
対象	DSM-IVにより統合失調症と診断された319例 (プラセボ138例、本剤134例、オランザピン錠47例)
主な登録基準	1. DSM-IVの診断基準に基づき統合失調症と診断された患者 2. 統合失調症の急性症状のある患者
主な除外基準	<スクリーニング時の除外基準> 1. DSM-IVの診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者 2. スクリーニング検査日前180日以内にDSM-IVの診断基準により、物質関連障害を有すると診断された患者（ニコチン依存及びカフェイン依存は除く） 3. スクリーニング検査時のPANSS総スコアが70未満又は120を超える患者 4. スクリーニング検査日前28日以内に3種類以上の経口抗精神病薬を服用した患者 <ベースライン時の除外基準> 1. ベースライン時のPANSS総スコアがスクリーニング時から25%以上減少した患者 2. ベースライン時のPANSS総スコアが70未満又は120を超える患者
試験方法	プラセボ、本剤6mg又はオランザピン錠10mgを1日1回、原則として朝食後に6週間経口投与した。継続して実施する安全性試験（長期継続投与試験）に移行しなかった患者については後観察期を1週間設定した。 オランザピン錠投与群は実薬との視察的な比較により本剤の臨床的位置付けを検討するために設定した。なお、プラセボとの比較により、本剤の絶対的な有効性及び安全性の検証は可能と考えられたため、オランザピン錠群に対する本剤及びプラセボ群との統計学的な検討は行っていない。
主要評価項目	PANSS総スコア
副次評価項目	PANSS下位評価尺度スコア CGI-Sスコア

結果

主要評価項目

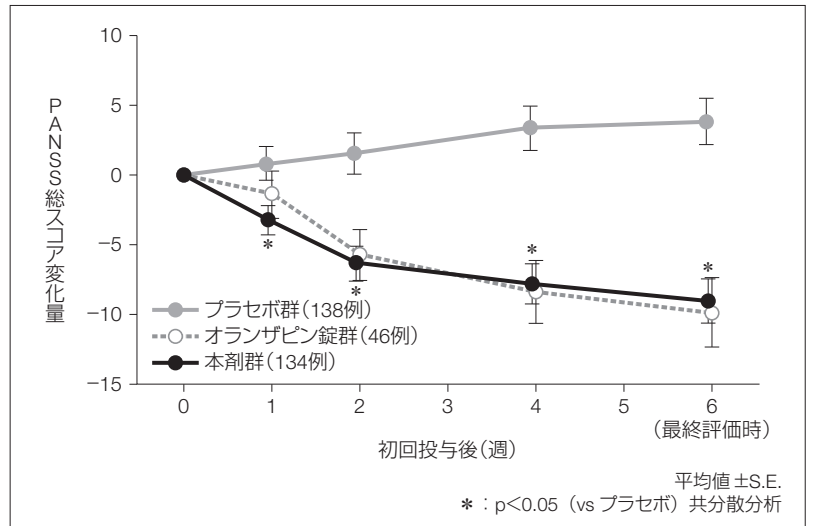
○PANSS総スコア [FAS-LOCF]

	プラセボ群 (138例)	本剤群 (134例)	オランザピン錠群 (46例)
ベースライン	91.0 ± 11.16	92.0 ± 12.94	94.1 ± 12.64
最終評価時	94.8 ± 22.40	83.0 ± 20.44	84.2 ± 20.10
ベースラインから 最終評価時までの変化量	3.8 ± 18.88	-9.1 ± 18.39	-9.9 ± 16.83
最終評価時プラセボとの差 最小二乗平均値 ± S.E. ^a [95% CI] ^a p値 ^a	—	-12.8 ± 18.64 -12.7 ± 2.26 [-17.16; -8.25] p < 0.0001	—

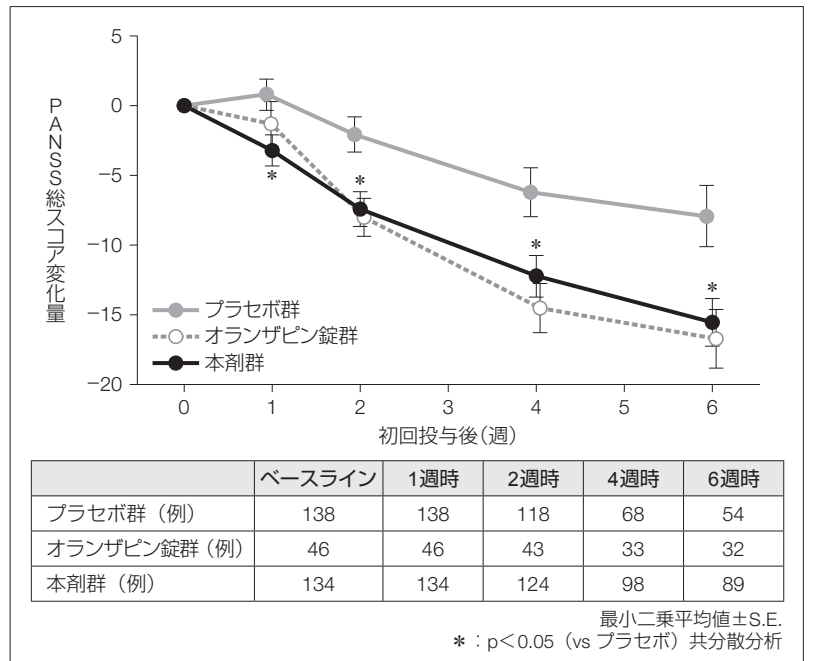
a: 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

平均値 ± S.D.

○PANSS総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-LOCF]



○PANSS総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-OC]



結果					
副次評価項目					
○PANSS下位評価尺度スコア [FAS-LOCF]					
	プラセボ群 (138例)	本剤群 (134例)	オランザピン錠群 (46例)		
陽性症状尺度スコア					
ベースライン	20.0±4.92	21.6±5.02	21.2±4.68		
最終評価時	21.6±7.30	18.9±6.16	18.8±6.41		
ベースラインから最終評価時 までの変化量	1.6±5.53	-2.6±5.69	-2.4±5.34		
プラセボとの投与群間差 (最小二乗平均値±S.E.) ^a [95% CI] ^a p値 ^a	—	-3.8±0.68 [-5.17; -2.51] p<0.0001	—		
陰性症状尺度スコア					
ベースライン	25.1±5.43	24.3±5.64	25.9±5.87		
最終評価時	25.2±7.01	22.0±6.62	23.1±7.05		
ベースラインから最終評価時 までの変化量	0.0±5.02	-2.4±5.05	-2.8±4.27		
プラセボとの投与群間差 (最小二乗平均値±S.E.) ^a [95% CI] ^a p値 ^a	—	-2.5±0.60 [-3.71; -1.33] p<0.0001	—		
総合精神病理尺度スコア					
ベースライン	45.9±6.21	46.1±7.55	47.0±7.43		
最終評価時	48.1±11.88	42.1±10.58	42.3±10.37		
ベースラインから最終評価時 までの変化量	2.2±10.71	-4.1±9.52	-4.7±9.00		
プラセボとの投与群間差 (最小二乗平均値±S.E.) ^a [95% CI] ^a p値 ^a	—	-6.2±1.21 [-8.58; -3.80] p<0.0001	—		
a: 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析 平均値±S.D.					
○PANSS総スコアのレスポナーの割合 [FAS-LOCF]					
評価時期	ベースライン からの 減少割合	プラセボ群 (138例)(%)	本剤群 (134例)(%)	オランザ ピン錠群 (46例)(%)	プラセボ群と 本剤群との 比較(p値 ^a)
1週時	30%以上	6(4.3)	7(5.2)	2(4.3)	0.7828
	30%未満	132(95.7)	127(94.8)	44(95.7)	
	20%以上	14(10.1)	16(11.9)	4(8.7)	0.7008
	20%未満	124(89.9)	118(88.1)	42(91.3)	
2週時	30%以上	11(8.0)	18(13.4)	3(6.5)	0.1708
	30%未満	127(92.0)	116(86.6)	43(93.5)	
	20%以上	22(15.9)	35(26.1)	11(23.9)	0.0522
	20%未満	116(84.1)	99(73.9)	35(76.1)	
4週時	30%以上	10(7.2)	26(19.4)	7(15.2)	0.0039
	30%未満	128(92.8)	108(80.6)	39(84.8)	
	20%以上	24(17.4)	42(31.3)	17(37.0)	0.0106
	20%未満	114(82.6)	92(68.7)	29(63.0)	
6週時 (最終評価時)	30%以上	13(9.4)	34(25.4)	12(26.1)	0.0007
	30%未満	125(90.6)	100(74.6)	34(73.9)	
	20%以上	22(15.9)	49(36.6)	20(43.5)	0.0001
	20%未満	116(84.1)	85(63.4)	26(56.5)	
a: Fisherの正確検定					

○CGI-Sスコア [FAS-LOCF]			
	プラセボ群 (138例)	本剤群 (134例)	オランザピン錠群 (46例)
ベースライン	4.3±0.07	4.3±0.08	4.4±0.13
最終評価時	4.6±0.10	4.0±0.10	4.1±0.15
ベースラインから最終評価時 までの変化量	0.2±0.09	-0.4±0.09	-0.3±0.14
最終評価時プラセボとの差 ^a [95% CI] ^a p値 ^a	—	-0.6±0.13 [-0.84; -0.34] p<0.0001	—

CGI-Sスコア：なし=1～最重度=7の7段階でスコア化して集計した。平均値±S.E.
a：投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

○副作用			
	プラセボ群	本剤群	オランザピン錠群
副作用発現率 (%)	69.6% (96/138例)	71.6% (96/134例)	78.7% (37/47例)
副作用発現件数 (件)	179件	182件	94件

本剤群における主な副作用は、統合失調症の悪化 16.4% (22/134 例)、不眠症 10.4% (14/134 例)、便秘 8.2% (11/134 例)、錐体外路障害 6.7% (9/134 例) 及び血中トリグリセリド増加 5.2% (7/134 例) であった。

3) 安全性試験^{8), 54)}

目的：パリペリドン徐放錠の長期投与（48 週間）における有効性及び安全性の検討

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、任意用量、48週間
対象	DSM-IVにより統合失調症と診断された228例
主な登録基準	<p><本試験からの新規患者></p> <ol style="list-style-type: none"> DSM-IVの診断基準に基づき統合失調症と診断された患者 スクリーニング検査日前28日以内に抗精神病薬による治療が行われていない患者 <p><先行する二重盲検比較試験からの継続患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 先行するプラセボ対照二重盲検比較試験を完了した患者又は少なくとも2週時評価まで試験を継続し、それ以降に効果不十分のため試験を中止した患者 2週時評価までの服薬率が75%以上の患者
主な除外基準	<p><本試験からの新規患者></p> <ol style="list-style-type: none"> DSM-IVの診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者 スクリーニング検査日前180日以内にDSM-IVの診断基準により、物質関連障害を有すると診断された患者（ニコチン依存及びカフェイン依存は除く） ベースライン時のPANSS総スコアが120を超える患者 <p><先行する二重盲検比較試験からの継続患者></p> <ol style="list-style-type: none"> 先行する二重盲検比較試験を原疾患に関連しない有害事象のために中止した患者
試験方法	<p>本剤6mgを1日1回、原則として朝食後に経口投与から開始し、3～12mg/日の範囲内で適宜増減した。投与期間は48週間で、後観察期間を1週間設定した。</p> <p>※ベースラインは、本剤の初回投与開始直前とした。[本剤継続群は第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験のベースラインをベースラインとし、その他の群は本試験のベースラインをベースラインとした。]</p>
主要評価項目	<p>有効性評価（PANSS総スコア、CGI-Sスコア）</p> <p>安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12誘導心電図検査、Drug-Induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale：DIEPSS）</p>

結果

有効性評価

○PANSS総スコア [FAS-LOCF]

	NO/PAL群 (7例)	PLA/PAL群 (92例)	PAL/PAL群 (97例)	OLZ/PAL群 (32例)
ベースライン	70.9±14.26	91.2±20.39	91.8±12.72	77.8±16.25
最終評価時	57.4±35.05	80.0±21.74	74.6±21.49	80.7±20.71
ベースラインから 最終評価時までの 変化量	-13.4±31.93	-11.1±20.84	-17.2±22.15	2.8±20.67

平均値±S.D.

○CGI-Sスコア [FAS-LOCF]

	NO/PAL群 (7例)	PLA/PAL群 (92例)	PAL/PAL群 (97例)	OLZ/PAL群 (32例)
ベースライン	3.7±0.76	4.4±1.13	4.4±0.87	4.0±0.93
最終評価時	3.1±1.46	3.8±1.34	3.7±1.20	4.2±1.14
ベースラインから 最終評価時までの 変化量	-0.6±1.27	-0.6±1.20	-0.7±1.24	0.1±1.01

CGI-Sスコア：なし=1～最重度=7の7段階でスコア化して集計した。

平均値±S.D.

NO/PAL群：本試験からの新規患者

PLA/PAL群：先行する二重盲検比較試験でプラセボを投与していた継続患者

PAL/PAL群：先行する二重盲検比較試験で本剤を投与していた継続患者

OLZ/PAL群：先行する二重盲検比較試験でオランザピン錠を投与していた継続患者

○副作用

全観察期における副作用は 92.5% (211/228 例) であった。主な副作用は、血中プロラクチン増加 39.9% (91/228 例)、統合失調症の悪化 25.4% (58/228 例)、体重増加 19.7% (45/228 例)、錐体外路障害 17.1% (39/228 例) 及び便秘 11.8% (27/228 例) であった。

○臨床検査値

プロラクチン値以外の血液学的検査値及び血液生化学検査値の平均値は、臨床的に重要な変動を示した項目は認められなかった。また、尿検査においても臨床的に重要な変化が認められた項目はなかった。

プロラクチン値は、男女とも1週時に上昇した後、最終評価時まで同様の値を示した。投与期間の長期化に伴い上昇することはなかった。

○バイタルサイン及びその他の検査値

血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数及び体温は、臨床的に重要な変動は認められなかった。体重については、いずれの評価時期においても増加が認められたが、長期投与により増加することはなかった。

4) 患者・
病態別試験⁹⁾

高齢者<海外データ>

65歳以上の統合失調症患者114例（本剤群76例、プラセボ群38例）を対象に、本剤3～12mg（初回用量は6mg）又はプラセボを1日1回6週間経口投与し、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を行ったところ、平均投与量は8.4mg/日（最頻投与量9mg/日）であった。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±S.D.）は本剤群で-14.6±14.6、プラセボ群で-9.9±15.0であった。

有害事象は本剤群の67%（51/76例）及びプラセボ群の71%（27/38例）に発現した。本剤群で5%以上に発現した有害事象は、頻脈16%（12/76例）、傾眠及び不眠症9%（7/76例）、浮動性めまい及び心電図QT補正間隔延長7%（5/76例）、錐体外路障害及び頭痛、高血圧、低血圧、無力症5%（4/76例）であった。

さらに、88例（プラセボから本剤への切り替え群30例、本剤継続群58例）に対して24週間の非盲検継続試験を実施し、本剤3～12mg/日にて経口投与したところ、プラセボから本剤への切り替え群は平均投与量7.4mg/日（最頻投与量6mg/日）、本剤継続群は平均投与量8.5mg/日（最頻投与量9mg/日）であった。

有害事象はプラセボからの切り替え群で80.0%（24/30例）、本剤継続群で74.1%（43/58例）であった。全体で5%以上に報告された有害事象は、無力症13.6%（12/88例）、頻脈及び不眠症が各11.4%（10/88例）、頭痛9.1%（8/88例）、浮動性めまい8.0%（7/88例）、錐体外路障害及び心電図QT補正間隔延長並びに鼻咽頭炎が各5.7%（5/88例）であった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・
特定使用成績調査(特別
調査)・製造販売後臨床
試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブチロフェノン系化合物（ハロペリドール、ブロムペリドール等）
 フェノチアジン系化合物（クロルプロマジン、レボメプロマジン等）
 イミノジベンジル系化合物（クロカプラミン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩等）
 ベンズアミド系化合物（スルピリド、ネモナプリド等）
 非定型抗精神病薬群（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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。

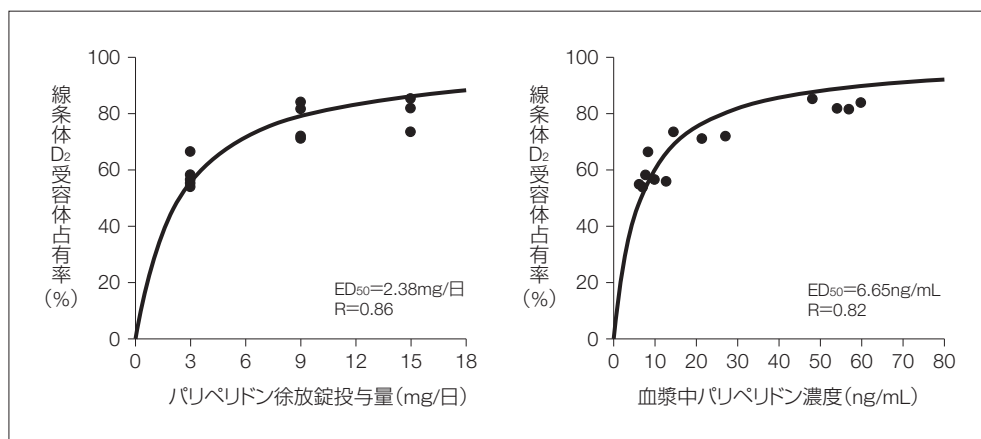
(2) 各種受容体に対する親和性 (in vitro)¹⁰⁾

パリペリドンの各種受容体に対する親和性プロファイルはリスペリドンと類似していた。Ki 値はセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して 1.1nmol/L、ドパミン D₂ 受容体に対して 1.6nmol/L であった。また、アドレナリン α 受容体並びにヒスタミン H₁ 受容体に対して比較的高い親和性を示した。

薬物	Ki値 (nmol/L)						
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	α _{1A}	α _{2A}	M ₁	H ₁
パリペリドン	1.6	617	1.1	2.5	3.9	>10000	19
リスペリドン	2.4	423	0.34	5	151	>10000	20
ハロペリドール	2.1	2067	83	12	1932	>10000	1698

(3) 受容体占有率¹¹⁾

統合失調症患者に本剤を 3mg/日（6 例）、9mg/日（4 例）、15mg/日（3 例）を 2 週間以上投与し、PET 検査を行ったところ、線条体 D₂ 受容体占有率（平均値 ± S.D.）は 3mg 群 57.9 ± 4.5%、9mg 群 77.4 ± 6.6%、15mg 群 80.4 ± 6.1% であった。



注) 本剤の統合失調症に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

(4) 薬効を裏付ける
試験成績

1) 抗ドパミン作用
(ラット)¹²⁾

ラットを用いて、パリペリドン 0.00063 ~ 10mg/kg を皮下投与後のドパミン作動薬により誘発される各種行動を観察し、50%の動物が抑制される用量 (ED₅₀) を算出した。

パリペリドンはドパミン作動薬により誘発される興奮や常同行動等の行動変化を抑制した。

ED₅₀ 値 (95% CI, mg/kg) (ラット)

評価項目	時間 ^{a)} (hr)	パリペリドン	リスペリドン	ハロペリドール	
アポモルヒネによる興奮・常同行動(抑制) ^{b)}	0.5	0.45 (0.36~0.55)	0.15 (0.11~0.20)	0.016 (0.012~0.022)	
	1	0.39 (0.24~0.62)	0.22 (0.13~0.38)	0.028 (0.023~0.035)	
	2	0.34 (0.22~0.50)	0.51 (0.34~0.76)	0.028 (0.021~0.038)	
	4	1.3 (0.90~2.0)	2.7 (1.8~4.0)	0.097 (0.072~0.13)	
	8	5.4 (3.6~8.0)	6.2 (5.7~8.7)	—	
アポモルヒネによる興奮・常同行動(完全抑制) ^{b)}	0.5	4.1 (2.5~6.6)	1.2 (0.86~1.6)	0.13 (0.095~0.17)	
	1	4.1 (3.0~5.5)	3.5 (2.9~4.4)	0.17 (0.13~0.23)	
	2	7.1 (5.8~8.7)	6.2 (3.8~10)	0.26 (0.19~0.35)	
	4	>10	>10	0.67 (0.55~0.83)	
	8	>10	>10	—	
アンフェタミンによる興奮 ^{c)}	抑制	0.75	0.15 (0.098~0.22)	0.056 (0.041~0.076)	0.016 (0.012~0.022)
	顕著抑制	0.75	0.19 (0.14~0.26)	0.15 (0.11~0.20)	0.016 (0.012~0.022)
	完全抑制	0.75	0.51 (0.38~0.69)	0.59 (0.43~0.79)	0.13 (0.095~0.17)
酸素消費 ^{c)}	抑制	0.75	0.049 (0.033~0.073)	0.016 (0.0094~0.027)	0.032 (0.018~0.059)
	完全抑制	0.75	0.17 (0.10~0.29)	0.064 (0.040~0.10)	0.19 (0.10~0.37)

a : 被験薬投与後から作動薬投与までの時間

b : n=5

c : n=3

2) 抗セロトニン作用
(ラット)¹²⁾

ラットを用いて、パリペリドン 0.00063 ~ 10mg/kg を皮下投与後のセロトニン作動薬により誘発される各種行動を観察し、50% のラットが抑制される用量 (ED₅₀) を算出した。パリペリドンはセロトニン作動薬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。

ED₅₀ 値 (95% CI, mg/kg)

評価項目	時間 ^{a)} (hr)	パリペリドン	リスペリドン	
トリプタミンによる 前肢間代性痙攣 (抑制)	0.5	0.056 (0.037~0.084)	0.021 (0.014~0.032)	
	1	0.032 (0.020~0.052)	0.014 (0.0082~0.024)	
	2	0.032 (0.020~0.052)	0.024 (0.015~0.040)	
	4	0.064 (0.037~0.11)	0.13 (0.071~0.23)	
	8	0.68 (0.35~1.3)	0.68 (0.35~1.3)	
トリプタミンによる 前肢間代性痙攣 (完全抑制)	0.5	0.22 (0.13~0.38)	0.097 (0.072~0.13)	
	1	0.11 (0.065~0.19)	0.056 (0.033~0.096)	
	2	0.15 (0.091~0.24)	0.085 (0.053~0.14)	
	4	0.34 (0.18~0.61)	0.34 (0.19~0.61)	
	8	2.3 (1.3~4.3)	2.7 (1.5~4.9)	
トリプタミンによる振戦 (抑制)	0.5	0.34 (0.21~0.54)	0.049 (0.033~0.073)	
	1	0.67 (0.35~1.3)	0.074 (0.041~0.13)	
	2	0.34 (0.21~0.54)	0.13 (0.064~0.26)	
	4	0.44 ^{b)}	0.39 (0.20~0.74)	
	8	7.1 ^{b)}	>10	
メスカリンによる 首振り運動	抑制	1	0.056 (0.038~0.085)	0.037 (0.027~0.050)
	完全抑制	1	0.098 (0.066~0.15)	0.049 (0.036~0.066)

a: 被験薬投与後から作動薬投与までの時間

n=5

b: 一部用量反応性がなかったため推定値

3) カタレプシー惹起
作用 (ラット)^{13), 14)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同様であった。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かった。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。

(5) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度⁶⁾

該当資料なし

<参考>

国内第Ⅱ相試験で実施したPET検査の結果から、一般的に抗精神病薬で至適用量とされる線条体D₂受容体占拠率60、70及び80%を満たすのに必要な血漿中パリペリドン濃度は、9.98、15.5及び26.6ng/mL、本剤の用量は3.57、5.55及び9.52mg/日と算出された。

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁾

日本人健康成人30例に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、投与後緩やかに上昇し、投与後約24時間に最高血中濃度に達した。

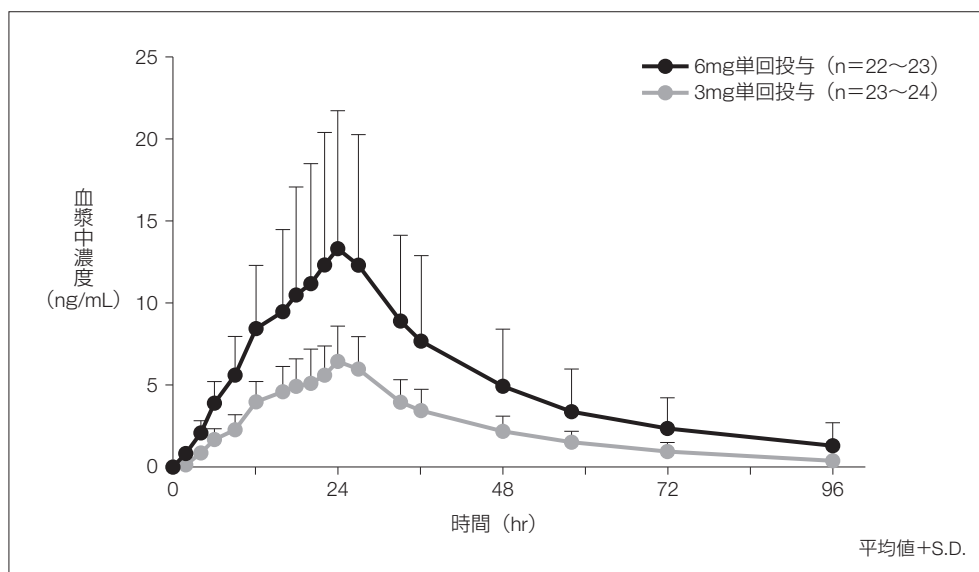
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人30例(男性17例、女性13例)に本剤3及び6mgを単回経口投与し、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを検討した。

その結果、パリペリドンの血漿中濃度は緩やかに上昇して、約24時間後にC_{max}を示し、20～23時間のt_{1/2}で消失した。

単回投与時の血漿中パリペリドン濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ (n = 23)

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
3mg	6.6 ± 2.19	24.0 (9.0~27.2)	241 ± 84.2	19.6 ± 3.5 ^{b)}
6mg	13.8 ± 8.22	24.0 (6.0~24.1)	565 ± 368 ^{c)}	22.9 ± 6.5

a: 中央値 (範囲)、b: n=24、c: n=22

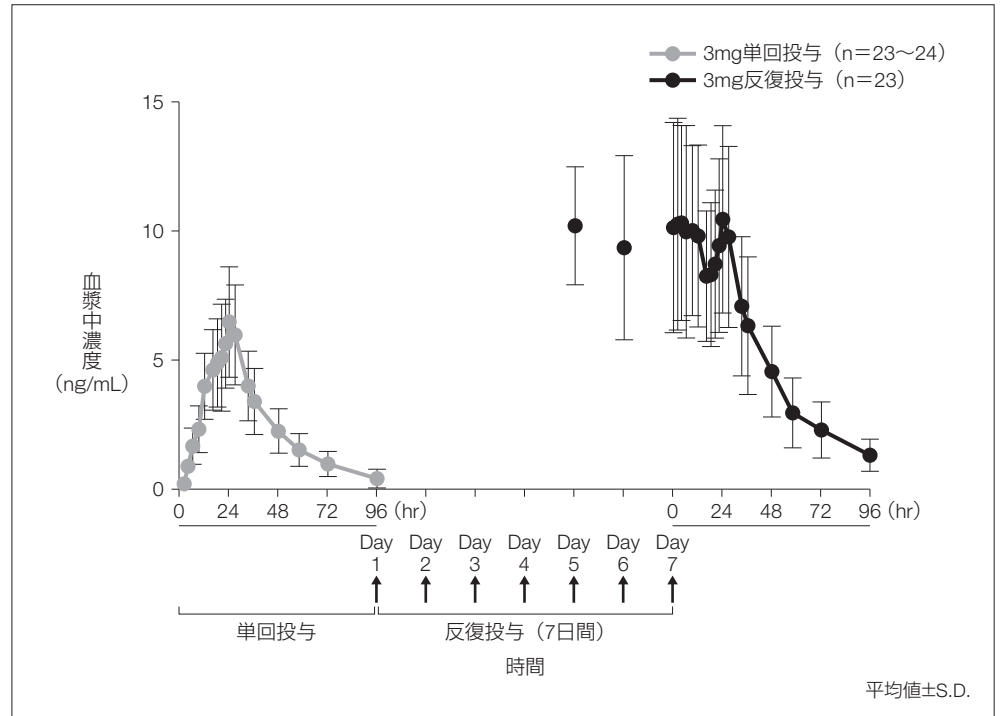
平均値 ± S.D.

2) 反復投与試験¹⁾

健康成人 30 例（男性 17 例、女性 13 例）に本剤 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを検討した。

その結果、パリペリドンの血漿中濃度は投与開始 5 日までは定常状態に達し、投与 7 日目の AUC_{τ} と単回投与時の AUC_{∞} とに差が認められないことから、反復投与による薬物動態への影響がないことが示唆された。

反復投与時の血漿中パリペリドン濃度推移



測定ポイント：5及び6日目（投与直前）

7日目（投与直前、投与後2、4、6、9、12、16、18、20、22、24、27、33、36、48、58、72、96時間）

反復投与時の薬物動態パラメータ (n = 23)

	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3mg (単回投与)	6.6 ± 2.19	24.0 (9.0~27.2)	241 ± 84.2	19.6 ± 3.5 ^{b)}
3mg (反復投与) ^{c)}	11.8 ± 3.95	12.0 (2.0~24.0)	230 ± 78.2 ^{d)}	25.4 ± 3.5

a : 中央値 (範囲)、b : n=24、c : 反復経口投与7日目、d : AUC_{τ} (反復投与時の1投与間隔のAUC) 平均値 ± S.D.

3) 高齢者における薬物動態 (海外データ) ⁵⁾

65歳以上の高齢者30例に本剤3mgを単回(第1日)及び反復経口投与(第6～12日)し、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを18～45歳の非高齢者30例と比較検討した。

その結果、高齢者では非高齢者と比較して C_{max} 及びAUCがそれぞれ9～20%及び24～34%増加し、 $t_{1/2}$ は27～58%延長した。なお、単回投与時の AUC_{∞} と反復投与時の AUC_{τ} の最小二乗幾何平均値の比は100%近く、90%CIは80～125%の範囲内であったことから、いずれにおいても本剤の薬物動態への反復投与の影響はないことが示唆された。

高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

単回投与時

	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	CL _R (mL/min)
高齢者 (n=30)	5.91±2.45	24.0 (12.0～24.1)	288±114 ^{b)}	32.4±6.75 ^{c)}	207±95.4 ^{b)}	32.3±13.0 ^{b)}
非高齢者 (n=30)	5.49±2.24	24.0 (9.0～24.1)	211±74.4 ^{b)}	20.9±6.71 ^{b)}	272±115 ^{b)}	43.2±15.4 ^{c)}

a: 中央値 (範囲)、b: n=28、c: n=29

平均値±S.D.

反復投与時

	$C_{max, SS}$ (ng/mL)	$t_{max, SS}^{a)}$ (hr)	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL _{ss} /F (mL/min)	CL _R (mL/min)
高齢者 (n=26)	12.8±3.79	24.0 (4.0～24.1)	249±72.0	36.4±7.86 ^{b)}	217±61.5	32.6±12.7
非高齢者 (n=28)	10.7±3.34	22.0 (2.0～24.1)	199±54.0	28.4±5.12	270±75.7	46.1±15.9

a: 中央値 (範囲)、b: n=25

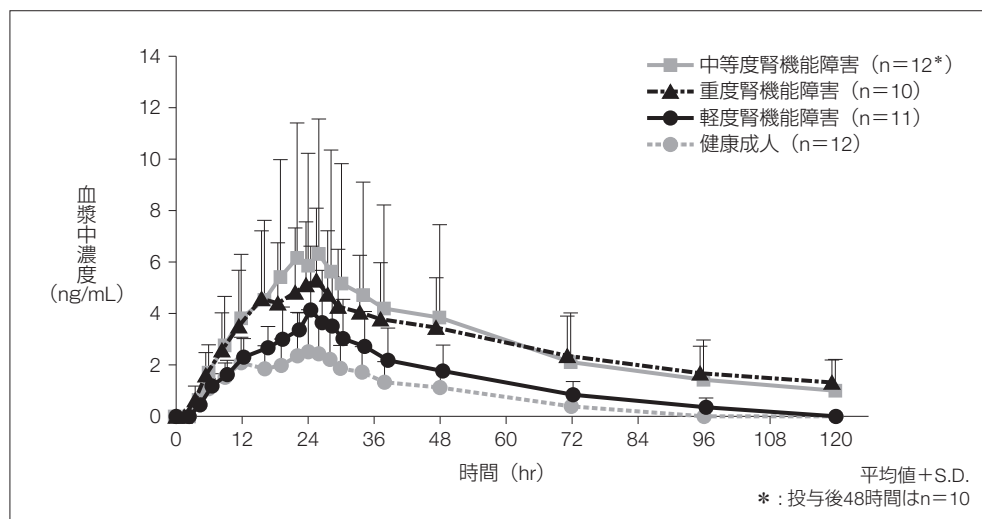
平均値±S.D.

4) 腎機能障害患者における薬物動態 (海外データ)⁴⁾

腎機能障害患者^{注1)} 33例 (軽度11例、中等度12例、重度10例) に本剤3mgを単回経口投与し、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを健康成人12例と比較検討した。

その結果、腎機能障害患者では健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{∞} の増大、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_R の低下並びに尿中排泄率の減少が認められた。なお、 t_{max} に差は認められなかった。

腎機能障害患者における単回投与時の血漿中パリペリドン濃度推移



腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

腎機能 ^{注2)}	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	CL_R (mL/min)
健康成人 (n=12)	2.63 ± 1.61	20.5 (12.0~26.0)	114 ± 74.0	23.2 ± 7.8	561 ± 225	70.5 ± 26.8
軽度 腎機能障害 (n=11)	4.29 ± 2.39	24.0 (12.0~26.0)	169 ± 83.1	23.6 ± 4.9	433 ± 400	49.2 ± 16.8
中等度 腎機能障害 (n=12)	6.65 ± 5.46	24.0 (12.0~28.0)	416 ± 444	40.2 ± 18.3	271 ± 253	21.9 ± 11.9 ^{b)}
重度 腎機能障害 (n=10)	5.55 ± 2.81	24.0 (16.0~26.0)	429 ± 247	51.0 ± 15.4	217 ± 261	12.9 ± 9.64

a : 中央値 (範囲)、b : n=11

平均値±S.D.

注1) 本剤の禁忌は「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)」である

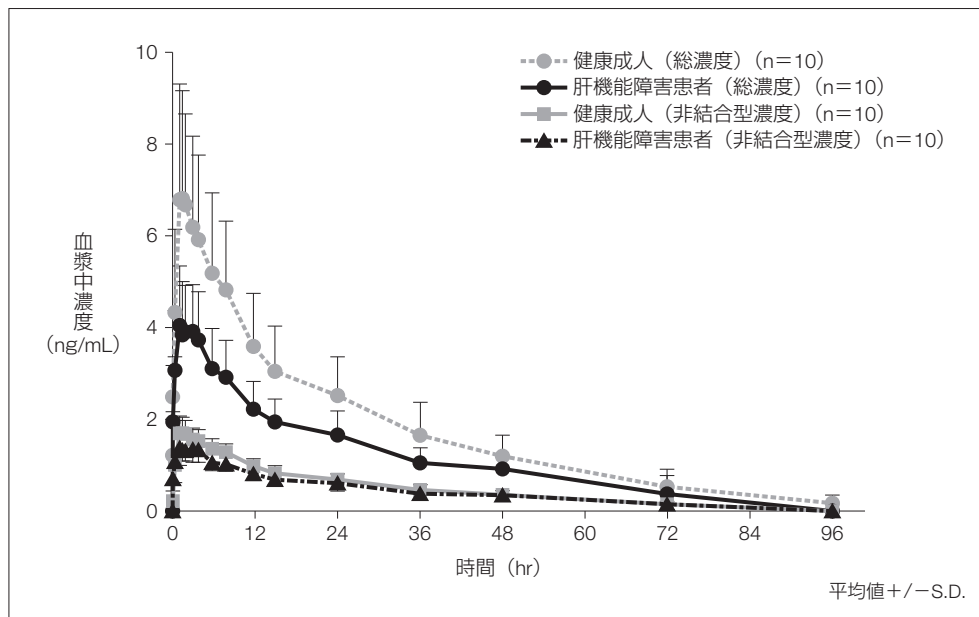
注2) クレアチニン・クリアランスを腎機能の指標とした軽度 (50mL/min以上80mL/min未満)、中等度 (30mL/min以上50mL/min未満) 及び重度 (10mL/min以上30mL/min未満) の腎機能障害患者

5) 肝機能障害患者における薬物動態 (海外データ)³⁾

中等度肝機能障害患者 10 例 (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、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを健康成人 10 例と比較検討した。

その結果、血漿中パリペリドン濃度 (総濃度) では、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{∞} ではそれぞれ 35% 及び 27% 低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

肝機能障害患者における単回投与時の血漿中パリペリドン濃度推移



肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	肝機能 ^{注)}	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	CL _R (mL/min)
総濃度	健康成人 (n=10)	7.14 ± 2.28	1.0 (1.0~2.0)	176 ± 64.4	23.6 ± 3.6	106 ± 34.9	51.2 ± 13.4
	中等度 肝機能 障害 (n=10)	4.57 ± 1.05	1.25 (0.25~4.0)	128 ± 42.5 ^{b)}	26.5 ± 6.4	143 ± 43.4 ^{b)}	67.4 ± 34.0 ^{b)}
非結合 型濃度	健康成人 (n=10)	1.81 ± 0.29	1.25 (1.0~2.0)	45.8 ± 8.7	—	370 ± 67.1	—
	中等度 肝機能 障害 (n=10)	1.59 ± 0.32	1.25 (0.25~4.0)	45.7 ± 12.6 ^{c)}	—	386 ± 99.3 ^{c)}	—

a: 中央値 (範囲)、b: n=9、c: n=8

平均値 ± S.D.

注) Child-Pughスコアが7~9の範囲内の中等度の肝機能障害患者

(4) 中毒域

該当資料なし

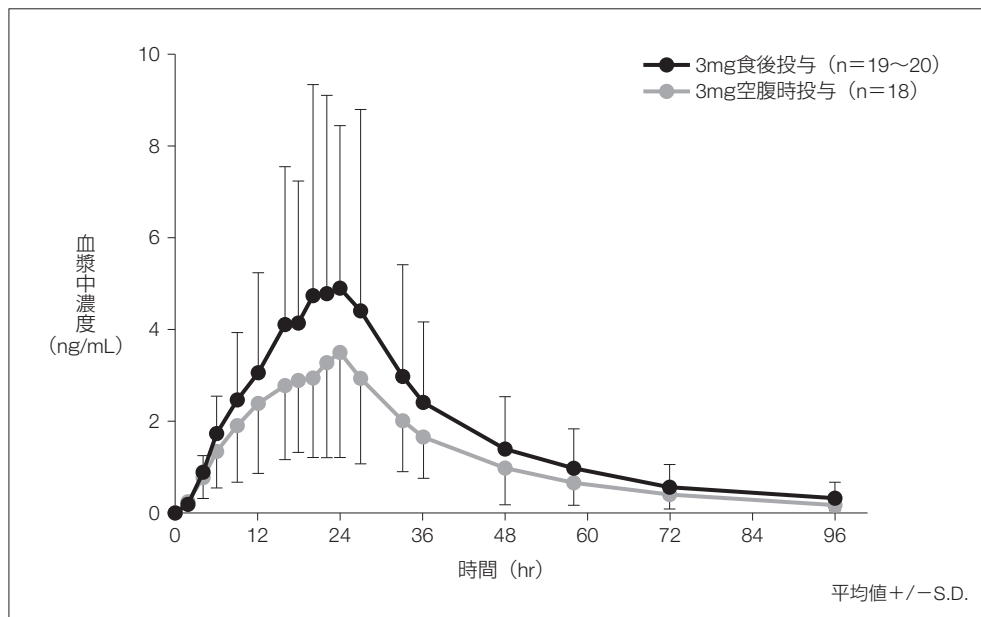
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁾

健康成人 20 例に本剤 3mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを検討した。

その結果、空腹時投与と比較して食後投与では C_{max} 及び AUC_{∞} がそれぞれ 36 及び 37% 増加した。なお、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に影響は認められなかった。

空腹時及び食後単回投与時の血漿中パリペリドン濃度推移



空腹時及び食後単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0 \rightarrow t)}$ 注) (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)
食後投与 (n=20)	5.49 ± 4.59	22.0 (9.0~24.17)	19.2 ± 3.42	167 ± 135	178 ± 148
空腹時投与 (n=18)	3.81 ± 2.24	24.0 (16.0~27.0)	20.1 ± 4.03	117 ± 70.8	124 ± 74.5
食後投与/空腹 時投与比 (%) (90% CI) (n=18)	135.58 (100.06~183.70)	—	—	137.11 (104.05~180.68)	136.52 (103.50~180.08)

a : 中央値 (範囲)

注) $AUC_{(0 \rightarrow t)}$: 最終測定点までのAUC

平均値 ± S.D.

2) 併用薬の影響

パロキセチンとの併用¹⁵⁾

健康成人男性 60 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン (20mg/日反復投与) と本剤 (3mg 単回投与) を併用したときの薬物動態を検討したところ、本剤 3mg の単剤経口投与時と比較して、パロキセチン併用投与時に本剤の AUC_{∞} は 16.48% 増加し、 C_{max} 及び $AUC_{(0 \rightarrow t)}$ でそれぞれ 9.22%、14.66% の増加が認められたが、臨床的に問題となるような増加ではなかったことから、CYP2D6 阻害剤併用時における本剤の用量調節は必要ないと考えられた。

トリメトプリムとの併用¹⁶⁾

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 (200mg を 1 日 2 回反復投与) と本剤 (6mg 単回投与) を併用したときの薬物動態を検討したところ、本剤 6mg を単独で単回経口投与したときと比較して、 C_{max} が 9.53% 上昇し、 AUC_{∞} で 10.25% 減少が認められたが、トリメトプリム併用によりそれぞれの薬剤の薬物動態に問題となるような影響を及ぼさないことが示された。

併用により影響がある薬剤については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 (国内・海外データ)¹⁷⁾

1) 内因性要因

除脂肪体重及びクレアチニン・クリアランスが本剤のクリアランスに対し共変量となることが示された。その他に検討した因子 (人種、年齢、遺伝子多型、性別など) は臨床的な影響を及ぼさなかった。

2) 外因性要因

該当する要因はなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ (海外データ)¹⁸⁾

健康成人 20 例にクロスオーバーにて投与したときのパリペリドン 1mg 静脈内投与に対する本剤 3mg (用量を 1mg として規格化) の絶対的バイオアベイラビリティは 27.69% (90% CI: 23.38 ~ 32.80%) であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス (海外データ)¹⁹⁾

健康成人に本剤 3mg 又は 6mg を経口投与したときの見かけの全身クリアランスは 272 ~ 561mL/分であった。

(6) 分布容積⁴⁾

健康成人 12 例に本剤 3mg を単回投与したときの分布容積 (V_z) は $1,045 \pm 374L$ であった。

(7) 血漿蛋白結合率 (海外データ、*in vitro*)²⁰⁾

健康成人男性 5 例の血漿に ¹⁴C-パリペリドン 50 ~ 250ng/mL を添加したとき、平衡透析法で測定した蛋白結合率は 73.2% で、50 ~ 250ng/mL の濃度範囲でほぼ一定であった。

3. 吸収

吸収部位：消化管

4. 分布

該当資料なし

<参考：ラット>²¹⁾

雄 Wistar ラット（白色ラット）に¹⁴C-パリペリドン 0.63mg/kg を単回経口投与したとき、組織内放射能は投与後 20～60 分で C_{max} に達した。組織内放射能濃度は唾液腺、小腸及び肝臓で高く、脳、精巣、白色脂肪及び筋肉で低かった。また、組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ平行して減少し、検討したいずれの組織においても残留性は認められなかった。また、雄 Long Evans ラット（有色ラット）に¹⁴C-パリペリドン 0.63mg/kg を単回経口投与したとき、非有色組織内放射能濃度に比べ眼球及び有色皮膚内放射能濃度の減少が遅延した。

(1) 血液－脳関門通過性⁶⁾

統合失調症患者 16 例にパリペリドン徐放錠 3mg（6 例）、9mg（4 例）及び 15mg（3 例）を反復経口投与し、脳内におけるドパミン D₂ 受容体占有率について PET 検査にて検討したところ、受容体に結合親和性を有することが確認された。したがって、血液－脳関門を通過することが示唆された。

注) 本剤の統合失調症に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

<参考：ラット>²²⁾

雄 Wistar ラットに³H-パリペリドン 0.02mg/kg を単回皮下投与したとき、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D₂ 受容体が乏しい部位である小脳におけるパリペリドンの C_{max} は 0.749ng/g であったが、これらの受容体に富んだ前頭葉及び線条体における C_{max} はそれぞれ 2.50、2.69ng/g と高かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：リスベリドン製剤、ラット>²³⁾

妊娠ラット（妊娠 18 日目）に¹⁴C-リスベリドンを 1.25mg/kg の用量で単回経口投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の移行率は、いずれも投与放射能の 1% 未満であった。したがって、パリペリドンを含むリスベリドン由来化合物はわずかであるものの胎児に移行すると推察された。

(3) 乳汁への移行性 (参考：リスベリドン、 海外データ)²⁴⁾

21 歳の双極性障害女性患者^{注)} が出産後に症状が悪化したためリスベリドン製剤の経口投与を開始した。リスベリドン製剤 6mg/日まで増量後 1 週間経過の時点で乳汁中のリスベリドン及びパリペリドン濃度を測定したところ、乳汁中からリスベリドン及びパリペリドンの各々が検出された。AUC₀₋₂₄ での乳汁 / 血漿比は、リスベリドンで 0.42、パリペリドンでは 0.24 であった。

注) リスベリドン製剤の国内で承認されている効能・効果は「統合失調症、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への 移行性

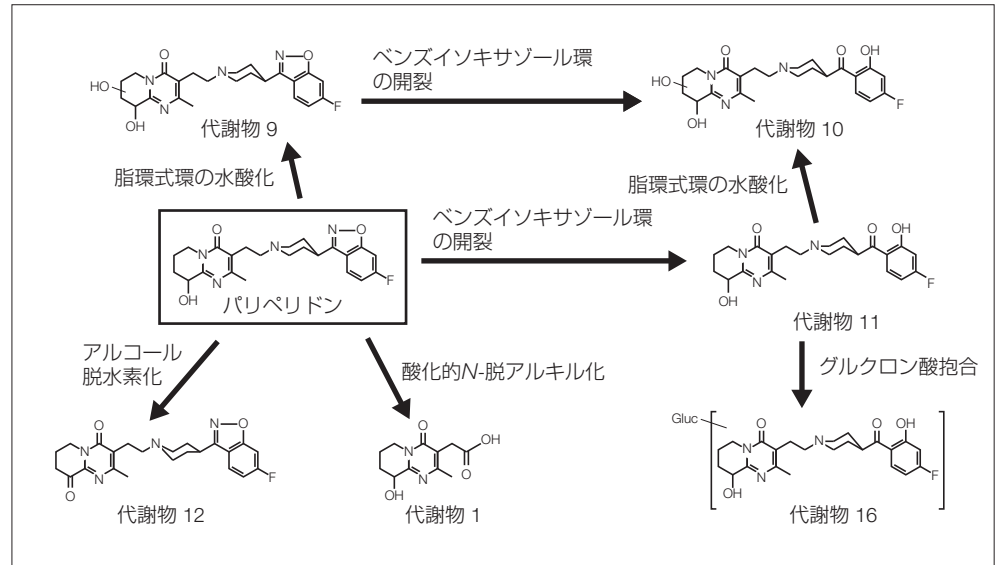
該当資料なし

5. 代謝^{25), 26)}

(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*)

パリペリドンの主要な推定代謝経路は、酸化性的 *N*-脱アルキル化、脂環式環の水酸化、9-ヒドロキシ基のアルコール脱水素化及びベンズイソキサゾール環の開裂であった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、パリペリドンの代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与していることが示唆されたが、肝での代謝率は低いと推定された。

パリペリドンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 (*in vitro*)²⁶⁾

5 μ mol/L の ¹⁴C-パリペリドンを、ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 又は CYP3A5) 発現系ミクロソーム (100 pmol CYP/mL) とともに 120 分間インキュベーションしたところ、パリペリドンは CYP2D6 及び CYP3A4 によってわずかに代謝されたが、他の CYP 分子種では代謝物の生成は認められなかった。

ヒト CYP 分子種のパリペリドン代謝活性 (*in vitro*)

CYP分子種	代謝活性 (pmol/min/nmol CYP)
1A2	—
2A6	—
2C9	—
2C19	—
2D6	0.107
3A4	0.084
3A5	—

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>¹⁸⁾

健康成人 20 例にパリペリドン 1mg (液剤) を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、106.11%であったことから、パリペリドンは初回通過効果をほとんど受けないことが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
(海外データ)²⁷⁾

健康成人（外国人）5例に¹⁴C-パリペリドン 1mg（液剤）を単回投与したときの投与後7日までの尿中及び糞中における代謝物を測定した。

¹⁴C-パリペリドン 1mg を単回経口投与したときの尿中及び糞便中の代謝物プロファイル

代謝経路	尿中排泄率 (%)
未変化体	59.4 ± 7.12
酸化的N-脱アルキル化（代謝物1）	4.55 ± 1.42
脂環式環の水酸化（代謝物9） ^{a)}	3.75 ± 1.42
アルコール脱水素化（代謝物12） ^{b)}	2.74 ± 1.66
ベンズイソキサゾール環の開裂（代謝物11） ^{c)}	—
+ 脂環式環の水酸化（代謝物10） ^{c)}	—
+ グルクロン酸抱合（代謝物16）	4.06 ± 1.03

尿及び糞便採取時間：投与後7日まで（投与後0～168時間）平均値 ± S.D.
n=5
a：n=3（extensive metabolizerのみで検出）、b：n=4、c：糞便中でのみ同定
代謝物の活性は検討していない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁷⁾

尿中及び糞中

(2) 排泄率¹⁾

健康成人に本剤 3mg（24例）及び 6mg（23例）を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の 9.43% 及び 9.15% であった。

<海外データ>²⁷⁾

健康成人（外国人）5例に¹⁴C-パリペリドン 1mg（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 79.6% が尿中に、11.4% が糞便中に排泄された。尿中に排泄された未変化体は投与量の 59.4% であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強されることがある。]
- 3) アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く） [「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 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）。]

(解説)

- 1) 本剤の有する中枢神経抑制作用により、昏睡状態を悪化させる可能性があるため、昏睡状態の患者においては、本剤を投与しないこととした。
- 2) マウスにおいて、ヘキソバルビタールで誘発した麻酔に対して、本剤の親化合物であるリスペリドン 1mg/kg（経口投与）以上で麻酔時間の延長が認められた²⁸⁾。全身麻酔等の強い中枢神経抑制状態にある患者においては、本剤を投与しないこととした。
- 3) アドレナリンの作用を逆転させ血圧が低下する可能性があるため、アドレナリンを投与中の患者においては、本剤を投与しないこととした。なお、平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断された。（「相互作用」の項（P.34）参照。）
- 4) 本剤及びリスペリドンの成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性がある。
- 5) 中等度及び重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス（以下、CL_{CR}）30mL/分以上 50mL/分未満の患者及び 30mL/分未満の患者）において本剤の曝露量が過剰となることで生じる安全性面でのリスクを避けるために、これらの患者には本剤を投与しないこととした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

《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) 本剤はリスペリドンの活性代謝物であり、リスペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とリスペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。
- 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。

(解説)

1) 健康成人 12 例と腎機能障害患者 35 例 (軽度 12 例 (CL_{CR} 50mL/分以上 80mL/分未満)、中等度 12 例 (CL_{CR} 30mL/分以上 50mL/分未満) 及び重度 11 例 (CL_{CR} 30mL/分未満)) に対して、非盲検法により本剤 3mg を朝空腹時に単回経口投与した。結果、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群の C_{max} は、健康成人群と比べてそれぞれ約 1.6 倍、2.5 倍及び 2.1 倍上昇し、AUC はそれぞれ約 1.5 倍、2.8 倍及び 3.4 倍増加した⁴⁾。

以上より、腎機能障害を有する統合失調症患者に本剤を投与した場合、排泄が遅延し血漿中薬物濃度が高くなると考えられることから、腎機能障害の重症度に応じて開始用量及び最高用量の範囲を考慮する必要があるとした。

また上記検討を受けて、重症度別の腎機能障害患者の定常状態における血漿中パリエロン濃度を推定したところ、軽度腎機能障害群に 3mg 又は 6mg を投与したときの曝露量は、健康成人群 6mg 又は 12mg と同程度であること、中等度腎機能障害群に 3mg を投与したときの曝露量は、健康成人群 12mg の曝露量と同程度になること、重度腎機能障害群に 3mg を投与したときの曝露量は健康成人群 12mg の曝露量と比較して、約 20% 高くなることが示された。

この推定とともに、軽度腎機能障害患者における開始用量は 3mg、最高用量は 6mg とした。中等度から重度腎機能障害患者においては曝露量が過剰となることで生じる安全性面でのリスクを考慮し、禁忌とした。(「禁忌」の項 (P.30) 参照。)

- 2) 本剤は、投与後 24 時間にわたり薬物を放出するよう設計された放出制御型徐放錠であることから、24 時間の改善効果を得るために、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、設定した。なお、持続性注射剤 (デポ製剤) の導入時や急性増悪時などにおいて一時的に併用することは可能だが、慎重に観察しながら使用すること。
- 4) 本剤は通常 6mg を 1 日 1 回投与であり、患者の年齢、症状によって 1 日 12mg までの範囲で増量可能だが、患者毎に慎重に観察しながら、用量調節を行うこと。

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕
- 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）。〕

（解説）

- 1) 本剤は α 交感神経遮断作用を有しており、血圧降下が発現する可能性がある。
- 2) 抗精神病薬の投与で、QT 延長等の心電図異常があらわれることがある。このような心電図変化には、抗精神病薬のもつキニジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与している。
- 3) 本剤の有するドパミン拮抗作用により、悪性症候群が起こりやすくなる可能性があり、また、錐体外路症状を含む抗精神病薬過敏反応（錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状）を悪化させる可能性がある。
- 4) 動物試験において本剤の親化合物であるリスベリドンでは認められなかったが、他の抗精神病薬（ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ベンズアミド系等）が痙攣閾値を低下させることを考慮した。
- 5) 統合失調症は自殺の危険性が高い疾患であることはよく知られており、特に 1950 年代以降の薬物療法導入後の自殺率の上昇が、国内外で報告されている²⁹⁾。しかし、統合失調症患者の自殺は動機が不明で予測不能なものが多く、薬物療法との直接的な関連性を類推することはほとんど不可能とされている。
承認時までの本剤の国内臨床試験においては、自殺関連事象として、自殺企図、自傷行動、統合失調症の悪化（自殺既遂）がそれぞれ 1 例報告されている。
また、本剤の親化合物である、リスベリドン製剤において自殺関連症例が報告されており、薬剤との因果関係は明確にはなっていないが、同種同効薬の自殺に関する記載状況を考慮の上、安全性確保措置として慎重投与とした。
- 6) 本剤の肝代謝酵素による代謝はわずかだが、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、慎重投与とした。

- 7) 外国人の軽度腎障害のある患者に本剤を投与したとき、半減期の延長及び AUC の増大が認められた⁴⁾。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 (P.30) 参照。)
- 8) 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、糖尿病性昏睡に至った症例が海外において報告されているため、慎重投与とした。(「重要な基本的注意」(P.33) 及び「重大な副作用」(P.36) の項参照。)
- 9) 「高齢者への投与」の項 (P.43) 参照。
- 10) 「小児等への投与」の項 (P.44) 参照。
- 11) 医薬品の過敏症に関する一般的な注意喚起のため、投与前に薬物過敏症の既往歴について問診するなど注意すること。
- 12) 脱水及び栄養不良状態等を伴う身体的疲弊状態は、悪性症候群発症の危険因子であると考えられている。
- 13) 本剤は、消化管でほとんど変形しない錠剤である。また、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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
- 2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 3) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 4) 及び 5) の副作用が発現する場合は、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状 (口渴、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〕

(解説)

- 1) 本剤は α 交感神経遮断作用を有しており、起立性低血圧、血圧低下の副作用が認められているため設定した。
- 2) 本剤が中枢神経抑制作用を有することから設定した。本剤の親化合物であるリスペリドン製剤の中枢神経への影響を検討した外国の報告では、健康成人と比べて統合失調症患者において、精神運動能力 (視覚、注意力、反応時間、感覚運動能力) の低下が認められた。
- 3) 本剤の親化合物であるリスペリドン製剤の臨床試験において、BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 項目別集計データで「興奮」、「誇大性」、「敵意」の項目が他の項目と比べて悪化率が高かったため設定した。

- 4)、6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者に対しては、慎重投与としているが（「慎重投与」の項（P.32）参照）、糖尿病の危険因子の有無にかかわらず、本剤を投与する際には糖尿病の自覚症状（口渇、多飲、頻尿等）や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する可能性があることを説明すること。また、自覚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に指導すること。（「重大な副作用」の項（P.36）参照。）
- 5)、6) 本剤を含む非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されている。また本剤の国内外臨床試験及び海外市販後においても低血糖が認められていることから設定した。本剤を投与する際には低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）や血糖値に留意し、あらかじめ患者及びその家族に対してこのような副作用が発現する可能性があることを説明すること。また、自覚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に指導すること。（「重大な副作用」の項（P.36）参照。）
- 7) 本剤を含む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。本剤の投与前及び投与中は、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を確認すること。（「重大な副作用」の項（P.36）参照。）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く） 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。

（解説）

<アドレナリン>

本剤は α 交感神経遮断作用を有していることから、アドレナリンのように α 及び β 受容体に対して作用する交感神経系アミン製剤と併用すると α 受容体刺激作用が抑制され、相対的に β_2 受容体刺激作用が優位となることにより血圧が低下する作用の逆転がみられる可能性がある（アドレナリン反転）。なお、平成29年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断された。昇圧剤を使用する場合、アドレナリンの代替薬として、 β_2 作用がない α 刺激薬のフェニレフリン塩酸塩及び α 作用と β_1 作用（心収縮力増強）を有し β_2 作用は弱いノルアドレナリン等の薬剤が考えられる。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強すること があるので、減量するなど 慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中 枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱すること がある。	本剤はドパミン遮断作用を 有していることから、ドパ ミン作動性神経において作 用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強すること がある。	本剤及びこれらの薬剤の降 圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強すること がある。	アルコールは中枢神経抑制 作用を有する。
カルバマゼピン ³⁰⁾	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 ³¹⁾	本剤の血中濃度が上昇する ことがある。	機序不明

(解説)

<中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）>

バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制作用を有する薬剤との併用により、相互に作用を増強する可能性がある。

<ドパミン作動薬>

ドパミン作動薬は本剤の作用と拮抗するため、併用により相互に作用を減弱する可能性がある。

<降圧薬>

本剤は α 交感神経遮断作用を有し血圧低下作用を示すことから、併用により降圧作用が増強する可能性がある。

<アルコール>

アルコール及び本剤は中枢神経抑制作用を有するため、併用により中枢神経抑制作用が増強する可能性がある。原則として本剤投与中の患者は禁酒が望ましいと考えられる。

<カルバマゼピン>

カルバマゼピンは（CYP3A4を含む）代謝酵素誘導及びP-gp誘導作用を有するとされており、カルバマゼピンとの併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

統合失調症又は双極I型障害患者64例にカルバマゼピン（400mg/日反復投与）と本剤（6mg/日反復投与）を21日間併用したとき、パリペリドンの $C_{max, ss}$ 及び AUC_T はそれぞれ37.5%及び36.6%減少した³⁰⁾。

注）本剤の承認された効能・効果は「統合失調症」である。

<バルプロ酸>

機序は不明だが、バルプロ酸（徐放性製剤）と本剤を併用したときに、本剤の血中濃度の上昇が認められた。

健康成人男性24例にバルプロ酸（徐放性製剤として1000mg/日反復投与）と本剤（12mg単回投与）を併用したとき、パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ51.5%及び51.8%増加した³¹⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

承認時までの国内臨床試験における安全性評価対象例 312 例中 269 例 (86.2%) に副作用が認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加 107 例 (34.3%)、統合失調症の悪化 68 例 (21.8%)、体重増加 46 例 (14.7%)、錐体外路障害 44 例 (14.1%)、便秘 30 例 (9.6%) であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- (1) **悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明)**^{注)}：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- (2) **遅発性ジスキネジア (頻度不明)**^{注)}：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) **麻痺性イレウス (頻度不明)**^{注)}：腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。
- (4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)**^{注)}：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 (4.2%)、黄疸 (頻度不明)**^{注)}：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **横紋筋融解症 (頻度不明)**^{注)}：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (7) **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。
- (8) **脳血管障害 (頻度不明)**^{注)}：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) **高血糖 (1.3%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明)**^{注)}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔慎重投与〕、「重要な基本的注意」の項参照
- (10) **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

- (11) **無顆粒球症（頻度不明）^注**、**白血球減少（0.3%）**：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (12) **肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^注**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (13) **持続勃起症（頻度不明）^注**： 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。

注) 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バルミチン酸エステル持続性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

(解説)

- (1) 悪性症候群とは、抗精神病薬投与中に、①発熱（38℃以上）、②著しい筋強剛、嚥下障害などの錐体外路症状、③無動緘黙、④発汗、頻脈などの自律神経症状が出現し、致死的となる可能性のある副作用である。発現機序は不明だが、ドパミン受容体遮断仮説、GABA 欠乏仮説、ドパミン・ノルアドレナリン不均衡仮説、ドパミン・セロトニン不均衡仮説等が考えられている。
- 治療は、原因薬剤の投与中止、輸液、全身の冷却、呼吸管理などのほか、筋弛緩薬（ダントロレン）や、ドパミン作動薬（プロモクリプチン、アマタジン等）の投与も有効である。
- (2) 遅発性ジスキネジアとは、抗精神病薬の長期投与後に発現する主として口周囲・顔面の異常不随意運動である。症状としては、口のもぐもぐ運動、舌の蠕動運動、舌打ち等があり、その他、四肢体幹に舞踊病様・アテトーゼ様運動を生じることもある。
- 発現機序は、抗精神病薬によるドパミン受容体の長期遮断により生じる受容体の過感受性によるものと考えられている。
- 治療方法に確立されたものはなく、原因薬剤の減量・中止、他の抗精神病薬への切り替えが行われる。
- (3) 市販後において、本剤との因果関係が否定できない麻痺性イレウスが報告された。
- 麻痺性イレウスとは、腸管に器質的閉塞がないにもかかわらず腸管内容物の停滞による逆流を生じる病態であり、主症状として、悪心・嘔吐、便秘、腹痛、腹部膨満等がある。発現機序は、抗コリン作用による腸管の拡張や蠕動の低下が考えられる。抗コリン作用を有する薬剤の投与中止、保存的治療（腹部の加温、浣腸、腸運動促進剤の投与等）や外科的な処置が行われる。
- (4) 本剤では認められていないが、同じパリペリドン製剤であるゼプリオン水懸筋注シリンジで SIADH が認められた。
- SIADH とは、ADH（抗利尿ホルモン）の分泌が抑制されるべき状態であるにもかかわらず、ADH が過剰に分泌されて腎尿細管で水分が再吸収されるため、希釈性の低 Na 血症（135mEq/L 以下）、低浸透圧血症、痙攣、意識障害等を来す疾患である。
- ADH の分泌が亢進する原因として、悪性腫瘍、中枢性神経疾患、薬物等が考えられている。
- 水分の摂取制限が第一とされており、薬剤が原因の場合には投与の中止を考慮する。
- (5) 承認時までの本剤の国内臨床試験において、肝機能障害の発現例が報告されている。肝機能障害の徴候となるような、全身倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸等の症状、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 横紋筋融解症とは、骨格筋の融解、壊死により筋肉細胞成分の血液中への流出がみられる病態である。自覚症状として四肢の脱力、痛み、倦怠感、着色尿などがあり、検査所見

としては、血中・尿中ミオグロビンの増加のほかCK (CPK)、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、アルドラーゼなどの筋原性酵素の急激な上昇が認められる。また、同時に急性腎不全等の重篤な腎障害の併発が多く認められる。

したがって、横紋筋融解症の前駆症状と考えられる全身倦怠感、筋肉痛の出現が認められた場合には直ちに投与を中止し、CK (CPK) 及び血中・尿中ミオグロビンを測定する。腎障害を予防するため、水分の負荷とともに利尿に努める。急性腎不全例では必要に応じて血液透析も考慮する。

承認時までの本剤における国内臨床試験での報告はないが、本剤の親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている。

(7) 本剤の国内臨床試験において、不整脈関連事象が報告されている。

(8) 脳血管障害とは、脳血管の異常により虚血（脳血管の血流障害）又は出血を起こし、脳が機能的あるいは器質的障害を受けた状態をいう。一般的に脳血管障害の徴候となるような半身不随、言語障害（舌のもつれ、失語症）、しびれ感、半盲、めまい、意識障害等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

<参考：リスペリドン、海外データ>

高齢認知症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口リスペリドン製剤投与患者に少数例ながら脳血管障害が発現した。いずれも経口リスペリドン製剤との因果関係は否定されたが、プラセボ群に脳血管障害が認められなかったことから、米国ジョンソン&ジョンソン社ではすでに終了している他の臨床試験及び市販後調査データの分析を行い、経口リスペリドン製剤による脳血管障害発症の危険性について検討した。その結果、経口リスペリドン製剤投与と脳血管障害発症の危険性を明確に示唆する結果は得られなかったが、安全性の確保の観点から注意喚起している。

(9) 発現機序は不明だが、抗精神病薬がグルコース輸送蛋白を阻害することによって、インスリン抵抗性を引き起こし、高血糖が発症する可能性が考察されている³²⁾。

なお承認時までの本剤の国内臨床試験において高血糖が報告されている。

(10) 発現機序は不明だが、非定型抗精神病薬において、低血糖が報告されている。本剤の国内臨床試験においても認められている。

血糖値の低下により、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(11) 定型及び非定型の抗精神病薬において、無顆粒球症、白血球減少が報告されている。承認時までの本剤の国内臨床試験においても認められている。

初期症状として、発熱、咽頭痛、全身倦怠感等があらわれることがある。これらの症状の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤を中止するなど適切な処置を行うこと。

(12) 定型及び非定型の抗精神病薬において、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。承認時までの本剤における国内臨床試験では報告はないが、本剤の親化合物であるリスペリドン製剤において発現例が報告されている。

(13) 持続勃起症があらわれた場合には、薬物治療又は外科的処置等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^(*)
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽頭炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	気道感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害		白血球数増加、血小板数増加、好酸球数増加、好塩基球数増加	貧血、脾腫、ヘモグロビン減少、血中鉄減少、ヘマトクリット減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加	
免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害	血中プロラクチン増加	高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害	トリグリセリド増加	多飲症、過食、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加	電解質失調、食欲亢進、食欲不振、食欲減退、高脂血症、高コレステロール血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、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	糖尿病
精神障害	統合失調症の悪化、不眠症		精神症状、セルフケア障害、不安、激越、初期不眠症、睡眠障害、自傷行動、自殺企図、攻撃性、幻覚、抑うつ症状、落ち着きのなさ、リビドー減退	悪夢、幻聴、妄想、自殺念慮、自殺既遂、被害妄想、身体妄想、睡眠時遊行症
神経系障害	錐体外路障害	アカシジア、頭痛、パーキンソンニズム、振戦、ジストニー、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻	運動緩慢、パーキンソン歩行、鎮静、構音障害、構語障害、痙攣、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー	筋緊張亢進、大発作痙攣、失神、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害(舌の麻痺等)、頭部動揺
眼障害		注視麻痺	眼部不快感、眼精疲労、結膜炎	眼球回転運動、霧視
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴、耳痛、耳管障害	
心臓障害		頻脈、心電図QT補正間隔延長	徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸、心拍数増加、心電図QT延長、心電図異常	房室ブロック、洞性不整脈、左脚ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮
血管障害		高血圧		起立性低血圧、虚血、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、嚥下性肺炎、間質性肺疾患	咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽、鼻出血
胃腸障害	便秘	下痢、嘔吐、胃不快感、上腹部痛、流涎過多	腹痛、悪心、下腹部痛、胃炎、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齦歯、歯痛、歯肉炎、口唇炎、口内炎、舌痛	口内乾燥、鼓腸、舌腫脹、嚥下障害、腹部不快感
肝胆道系障害		Al-P増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝、血中ビリルビン増加	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、そう痒症	皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、顔面感覚鈍麻、発疹、皮膚剥脱、ざ瘡、紅色汗疹、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹、血管浮腫	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格硬直	背部痛、四肢痛、関節痛、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛	筋痙攣、筋固縮、筋骨格痛、筋拘縮、斜頸、頸部痛
腎及び尿路障害		排尿困難、蛋白尿、尿潜血	尿閉	尿失禁、神経因性膀胱、頻尿
生殖系及び乳房障害			無月経、不規則月経、月経困難症、乳房痛、乳汁漏出症、射精障害、前立腺炎	女性化乳房、勃起不全、乳房分泌、性機能不全
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、体温上昇、体温低下	無力症、疲労、浮腫
臨床検査	体重増加、CK(CPK)増加	血圧上昇、体重減少、血中尿酸増加、尿糖陽性	血圧低下、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、グリコヘモグロビン増加、尿中ウロビリン陽性	

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ³⁾
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注) 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バルミチン酸エステル持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

(解説)

<内分泌障害、生殖系及び乳房障害>

抗精神病薬の副作用として、高プロラクチン血症が発現することがあり、本剤においても報告されている。

プロラクチンは隆起漏斗系のドパミンにより抑制的に調節されているが、D₂受容体遮断作用を有する抗精神病薬は、プロラクチン抑制系を解除するため、プロラクチンが遊離し、高プロラクチン血症をおこすと考えられる。この結果、乳汁分泌、女性化乳房、月経異常、射精障害、勃起不全等の症状が発現する。これらの症状があらわれた場合には、減量又は他剤への変更やプロモクリプチンの投与等を行う。

<神経系障害>

錐体外路症状は、抗精神病薬によって惹起される不随意運動症候群である。発症機序は、抗精神病薬のドパミン受容体拮抗作用等により、錐体外路中枢においてドパミン受容体の遮断作用及びドパミン作動性ニューロンに影響を与えると思われるコリン作動性ニューロンへの作用を介するためであると考えられている。

錐体外路症状があらわれた場合には、減量・中止、他剤への変更又は抗パーキンソン剤の投与等を行う。

<心臓障害、血管障害>

本剤の α 受容体遮断作用によって、起立性低血圧、頻脈等の循環器副作用が発現することがある。また、抗精神病薬の投与で、心電図異常（QT延長、ST低下、T波の平低化、U波の出現等）があらわれることがある。このような心電図変化には、抗精神病薬のもつキニジン様作用、電解質平衡の異常、心筋線維への直接的影響等、多くの因子が複雑に関与している。心電図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。

<胃腸障害>

便秘、悪心、嘔吐等の消化器副作用は、一般的に抗精神病薬の抗コリン作用による消化管の蠕動低下が主な原因と考えられている。

<腎及び尿路障害>

一般的に抗精神病薬の副作用として、抗コリン作用によると考えられる排尿障害及び尿閉等が認められる。薬剤性尿閉の治療には、投与中止等を行う。

<その他>

- 体重増加：作用機序は不明だが、本剤の5-HT_{2A}受容体遮断作用とH₁受容体遮断作用による可能性が示唆されている³⁾。
- 口 渇：一般的に抗精神病薬の副作用として、抗コリン作用によると考えられる口渇が認められる。本剤においても、口渇が報告されている。

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

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。

調査症例数	312例	
副作用等の種類	発現症例数	発現率 (%)
副作用等発現症例数	269	86.2
感染症及び寄生虫症	12	3.8
鼻咽頭炎	5	1.6
咽頭炎	1	0.3
鼻炎	1	0.3
肺炎	2	0.6
腔感染 ^{#1}	1	0.7
皮膚真菌感染	1	0.3
白癬感染	1	0.3
良性、悪性及び 詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1	0.3
脂肪腫	1	0.3
血液及びリンパ系障害	2	0.6
貧血	1	0.3
脾腫	1	0.3
免疫系障害	1	0.3
季節性アレルギー	1	0.3
内分泌障害	12	3.8
高プロラクチン血症	12	3.8
代謝及び栄養障害	25	8.0
高血糖	4	1.3
多飲症	5	1.6
電解質失調	1	0.3
過食	4	1.3
食欲亢進	2	0.6
食欲不振	1	0.3
食欲減退	2	0.6
高脂血症	2	0.6
高コレステロール血症	1	0.3
低蛋白血症	2	0.6
低ナトリウム血症	1	0.3
低血糖	1	0.3
精神障害	99	31.7
統合失調症の悪化	68	21.8
不眠症	27	8.7
精神症状	2	0.6
セルフケア障害	1	0.3
不安	2	0.6
激越	1	0.3
初期不眠症	1	0.3
睡眠障害	1	0.3
自傷行動	1	0.3
自殺企図	1	0.3
攻撃性	1	0.3
幻覚	1	0.3
抑うつ症状	1	0.3
落ち着きのなさ	2	0.6
リビドー減退	1	0.3
神経系障害	104	33.3
錐体外路障害	44	14.1

副作用等の種類	発現症例数	発現率 (%)
頭痛	12	3.8
アカシジア	12	3.8
ジスキネジー	3	1.0
運動緩慢	1	0.3
パーキンソンニズム	10	3.2
パーキンソン歩行	1	0.3
振戦	5	1.6
ジストニー	4	1.3
傾眠	9	2.9
鎮静	2	0.6
浮動性めまい	8	2.6
体位性めまい	3	1.0
感覚鈍麻	3	1.0
構音障害	1	0.3
構語障害	1	0.3
痙攣	1	0.3
てんかん	1	0.3
健忘	1	0.3
精神的機能障害	1	0.3
末梢性ニューロパシー	1	0.3
眼障害	8	2.6
注視麻痺	4	1.3
眼部不快感	2	0.6
眼精疲労	1	0.3
結膜炎	1	0.3
耳及び迷路障害	4	1.3
回転性めまい	2	0.6
耳鳴	1	0.3
耳痛	1	0.3
耳管障害	1	0.3
心臓障害	13	4.2
頻脈	5	1.6
徐脈	2	0.6
不整脈	1	0.3
洞性徐脈	2	0.6
洞性頻脈	1	0.3
心室性期外収縮	1	0.3
動悸	2	0.6
血管障害	4	1.3
高血圧	4	1.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3	1.0
誤嚥	1	0.3
嚥下性肺炎	1	0.3
間質性肺疾患	1	0.3
胃腸障害	68	21.8
便秘	30	9.6
下痢	12	3.8
嘔吐	6	1.9
悪心	2	0.6
胃不快感	5	1.6
上腹部痛	4	1.3
腹痛	1	0.3

副作用等の種類	発現症例数	発現率 (%)
下腹部痛	1	0.3
流涎過多	3	1.0
胃炎	2	0.6
逆流性食道炎	1	0.3
胃腸障害	2	0.6
胃潰瘍	2	0.6
痔核	1	0.3
腸管虚血	1	0.3
齲歯	2	0.6
歯痛	2	0.6
歯肉炎	1	0.3
口唇炎	2	0.6
口内炎	1	0.3
舌痛	1	0.3
肝胆道系障害	14	4.5
肝機能異常	13	4.2
脂肪肝	1	0.3
皮膚及び皮下組織障害	23	7.4
湿疹	9	2.9
皮膚炎	1	0.3
脂漏性皮膚炎	1	0.3
そう痒症	5	1.6
皮膚乾燥	2	0.6
顔面感覚鈍麻	1	0.3
発疹	2	0.6
皮膚剥脱	1	0.3
ざ瘡	2	0.6
紅色汗疹	1	0.3
寝汗	1	0.3
逆むけ	1	0.3
全身性蕁麻疹	1	0.3
血管浮腫	1	0.3
筋骨格系及び結合組織障害	10	3.2
筋骨格硬直	3	1.0
背部痛	2	0.6
四肢痛	2	0.6
関節痛	1	0.3
関節周囲炎	1	0.3
椎間板突出	1	0.3
筋痛	1	0.3
腎及び尿路障害	4	1.3
排尿困難	3	1.0
尿閉	1	0.3
生殖系及び乳房障害	8	2.6
無月経 ^{#1}	2	1.4
不規則月経 ^{#1}	1	0.7
月経困難症 ^{#1}	1	0.7
乳房痛	1	0.3
乳汁漏出症	1	0.3
射精障害 ^{#2}	1	0.6
前立腺炎 ^{#2}	1	0.6
全身障害及び投与局所様態	27	8.7
口渇	9	2.9
倦怠感	7	2.2
易刺激性	1	0.3
胸部不快感	1	0.3

副作用等の種類	発現症例数	発現率 (%)
不快感	1	0.3
末梢性浮腫	2	0.6
発熱	7	2.2
低体温	1	0.3
薬剤離脱症候群	1	0.3
臨床検査	181	58.0
血中プロラクチン増加	107	34.3
体重増加	46	14.7
CK (CPK) 増加	25	8.0
トリグリセリド増加	23	7.4
血圧上昇	4	1.3
血圧低下	2	0.6
心拍数増加	1	0.3
体温上昇	1	0.3
体温低下	1	0.3
体重減少	10	3.2
心電図QT補正間隔延長	4	1.3
心電図QT延長	2	0.6
心電図異常	1	0.3
ヘモグロビン減少	1	0.3
血中鉄減少	1	0.3
ヘマトクリット減少	1	0.3
白血球数増加	11	3.5
白血球数減少	1	0.3
血小板数増加	3	1.0
好中球百分率増加	1	0.3
好酸球百分率増加	1	0.3
好酸球数増加	3	1.0
好塩基球数増加	4	1.3
リンパ球数増加	2	0.6
総蛋白減少	2	0.6
血中コレステロール増加	13	4.2
Al-P増加	9	2.9
AST (GOT) 増加	7	2.2
ALT (GPT) 増加	9	2.9
γ-GTP増加	5	1.6
肝機能検査異常	3	1.0
血中ビリルビン増加	2	0.6
血中尿素減少	2	0.6
血中尿酸増加	3	1.0
血中クレアチニン増加	1	0.3
LDH増加	3	1.0
血中電解質異常	1	0.3
血中ブドウ糖増加	6	1.9
グリコヘモグロビン増加	1	0.3
血中インスリン増加	1	0.3
インスリンCペプチド増加	1	0.3
蛋白尿	4	1.3
尿糖陽性	3	1.0
尿中ウロビリリン陽性	1	0.3
尿潜血	10	3.2
傷害、中毒及び処置合併症	2	0.6
転倒	2	0.6

#1: 女性 (n=145) を母数として発現率を算出
#2: 男性 (n=167) を母数として発現率を算出
承認時社内集計

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）

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

【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）（抜粋）

11) 薬物過敏症の患者

9. 高齢者への投与

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]

(解説)

海外において、65歳以上の高齢の統合失調症患者に本剤3、6、9及び12mg/日の可変用量を投与したとき、臨床的に意義がある症状改善を示した。安全性及び忍容性は良好で、高齢の統合失調症患者における本剤の安全性プロファイルは、非高齢者で報告されたものと同様であった⁹⁾。

しかしながら、高齢者では、一般的に腎機能等の低下が認められ、副作用があらわれやすくなることが考えられる。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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²⁴⁾。]

(解説)

<妊婦への投与>

動物試験（ラット、ウサギ）では本剤による生殖能に対する影響、胎児毒性及び催奇形性は認められていない³⁴⁾が、臨床使用において国内外ともに妊婦における使用経験が少なく安全性は確立していない。また、本剤の親化合物である経口リスペリドン製剤又は本剤を投与した全713例（プロスペクティブ516例、レトロスペクティブ197例）における妊娠及び新生児の転帰に関する大規模調査で、自然流産、形成異常、胎児の催奇形性は一般人口と比較して増加しなかったが、妊娠第3三半期の投与例で、新生児において自然治癒性の錐体外路症状がみられたとの報告がある³⁵⁾。

●文献報告（参考：リスペリドン、海外データ）³⁶⁾

英国で7,684例の患者におけるリスペリドンの安全性を検討しており、9例の妊婦症例が収集されている。このうち、7例の新生児が出生しているが、先天性異常の報告はなかった。

<授乳婦への投与>

動物実験及び外国人患者において、本剤の親化合物であるリスペリドン製剤の投与によりパリペリドンの乳汁への移行が認められているため、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させる。

●乳汁への移行（参考：リスペリドン、海外データ）²⁴⁾

21歳の双極性障害女性患者^{注)}が出産後に症状が悪化したため入院した時に授乳を中止し、経口リスペリドン製剤の投与を開始した。6mg/日まで増量後1週間経過の時点で乳汁中のリスペリドン及びパリペリドン濃度を測定したところ、乳汁中からリスペリドン及びパリペリドンの各々が検出された。AUC₀₋₂₄での乳汁/血漿比は、リスペリドンで0.42、パリペリドンでは0.24であった。

注) リスペリドン製剤の国内で承認されている効能・効果は「統合失調症、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」である。

11. 小児等への投与

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）。

（解説）

本剤は、国内において小児等に対する使用経験がなく、安全性が確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候、症状：

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

処置：

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。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。過量投与患者の治療に際しては、パリペリドンが長期間かけて放出されることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。

（解説）

<過量投与時の処置>

過量投与後発現した症状に対する処置を検討する際、また症状の回復を評価する際には、本剤が徐放性製剤であることを考慮すること。

その他、必要に応じて下記の処置も考慮する³⁷⁾。

- ・過量投与後に、知覚鈍麻、痙攣又は頭頸部のジストニア反応がおこると、嘔吐が誘発された場合、誤嚥してしまう危険があるので、注意が必要である。
- ・循環器系モニタリングを速やかに開始し、心電図の継続的なモニタリングにより不整脈発現の可能性を注意深く観察すること。抗不整脈療法を行う場合、ジソピラミド、キニジンとの併用により、理論上本剤のQT延長作用が相加的に増強される危険性がある。
- ・血圧低下及び循環虚脱は、輸液又は交感神経興奮剤（ただし、パリペリドンによる α 遮断の状況下では β 刺激が低血圧を悪化させるため、アドレナリン及びドパミンは使用しないこと）などの適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

- ・胃洗浄（気管挿管後患者の意識がない場合）や下剤と共に活性炭の投与を考慮する。
- ・重篤な錐体外路症状が発現した場合には、抗コリン剤を投与し、患者が回復するまで状態の注意深い観察とモニタリングを続ける。

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、嚥んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりしないよう指導すること。また、開封後は時間を置かずに必ず飲み物と一緒に服用するよう指導すること。

製剤残渣

本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時

本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタル X 線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

(解説)

薬剤交付時

- 1) 本剤は PTP シートで包装されていることから、一般的な注意事項として設定した。
- 2) 本剤はそのまま服用することにより、効果が持続するように製剤設計されている。嚥んだり、割ったりすることで、放出制御膜が破損した場合は、通常の服用よりも放出が速く、血漿中濃度の上昇や効果の持続時間が短くなり、予想外の副作用を発現するおそれがあるので、誤って嚥んだりした場合には、その錠剤の服用をやめるように指導する。なお、本剤の服用に際して、吸収等に影響を与える飲み物は、報告されていない。

製剤残渣

本剤は服用後ほとんど変形せず、外皮は不溶性の核の成分と一緒に糞便中に排出される錠剤である。そのため、糞便中に本剤を発見した場合でも異常ではないことを必ず患者に説明する必要がある。

薬剤服用時

本剤は服用後、消化管内でほとんど変形せず、糞便中に排泄される錠剤であり、消化管狭窄が認められる患者が他の OROS[®] 製剤を服用した際に閉塞症状を発現した症例の報告があることから、本剤においても同様のリスクの可能性が考えられる。（「慎重投与」の項 (P.32) 参照。）本剤が消化管内に滞留した可能性が疑われる場合には、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し、本剤の滞留が確認された場合には、緩下剤や腸管運動を促進する薬剤の投与など、適切な処置を行うこと。

15. その他の注意

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) パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンでげっ歯類（マウス、ラット）に臨床常用量の4.7～75倍（0.63～10mg/kg/日）を18～25ヵ月間経口投与したが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）及び膀胱内内分泌部腫瘍（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^{38), 39)}。

(解説)

- 1) 突然死は発症24時間以内の予測し得ない内因性死亡である。リスペリドン製剤において、市販後に突然死の発現例が報告されたため、「その他の注意」の項に記載した。
- 2) 米国FDAは、非定型抗精神病薬オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピンについて、高齢の認知症患者における行動障害を対象とした17のプラセボ対照比較試験の5,106例を解析した結果、非定型抗精神病薬における死亡率がプラセボと比較して1.6～1.7倍高いと結論づけた。死因は様々だったが、主に心臓障害（心不全、突然死等）、感染症（肺炎）等であった。この結果、FDAは、非定型抗精神病薬に対して、高齢の認知症患者に非定型抗精神病薬を使用した場合、死亡率が高くなるリスクと、高齢の認知症患者の行動障害に対してこれらの薬剤が適応外であることを添付文書に警告として記載するよう求めた。
この対応を受け、国内においても該当企業が検討を行った結果、高齢の認知症患者への非定型抗精神病薬の投与について「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。
- 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ため、「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。
- 4) 本剤においてイヌで制吐作用を有することが確認されていることから、他の原因による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
- 5) プロラクチン依存性腫瘍の発生は、高プロラクチン血症を誘発する薬剤ではげっ歯類においてよく知られた所見である。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物 (n)	投与量 (経路)	結果
一般症状及び行動に及ぼす影響 ⁴⁰⁾	ラット (3)	40mg/kg (腹腔内)	・衰弱、カタレプシー、筋緊張低下 (3/3例)
体温に及ぼす作用 ⁴⁰⁾			・体温低下 (3/3例)
眼瞼下垂 ⁴⁰⁾			・3/3例
I _{Kr} に及ぼす影響 ⁴¹⁾	hERG導入 HEK293細胞	0.03~10μmol/L (in vitro)	・I _{Kr} を抑制 (IC ₅₀ = 1.18 ± 0.06 μmol/L)
その他の膜電流 (I _K , I _{Na} , I _{CaL}) に及ぼす影響 ⁴²⁾	モルモット単離心室筋細胞 (5~9)	10μmol/L (in vitro)	・I _{Ks} に影響なし ・I _{Kr} , I _{Na} 及びI _{CaL} を抑制 (85%、15%及び14%)
活動電位に及ぼす影響 ⁴³⁾	摘出イヌプルキンエ線維	0.01~10μmol/L (in vitro)	・1μmol/LでAPD、ERP及びRTの延長
	摘出モルモット乳頭筋	0.01~10μmol/L (in vitro)	・1μmol/L以上でAPDの延長
	摘出ウサギプルキンエ線維	0.1~3μmol/L (in vitro)	・1μmol/L以上でAPD、ERP及びRTの延長 ・3μmol/LでEAD発現 (1Hzで0/10例、0.2Hzで2/10例)
	摘出モルモット右心房 (6)	1~10μmol/L (in vitro)	・1μmol/L以上で収縮速度の低下
	摘出ウサギランゲンドルフ心標本 (5)	0.1~10μmol/L (in vitro)	・1μmol/L以上でAPD ₆₀ 及びTriangulationの延長 ・3μmol/L以上でAPDの不安定性の増加、EAD発現 (1/5例) ・3μmol/LでTdPが発現した (1/5例) が、10μmol/Lではみられず
心血管系に対する作用	モルモット (麻酔) (7) ⁴⁴⁾	0.08、0.16、0.32、0.64、1.25、5mg/kg (静脈内、15分間隔の累積投与、総投与量 7.45 mg/kg)	・0.08mg/kg以上で平均血圧の低下 ・0.16~0.32mg/kgで心拍数の増加、PQ間隔の短縮 ・0.16mg/kg以上でQT間隔の短縮 ・0.32mg/kg以上でT波の増大及び5mg/kgでSTの上昇 (1/7例) ・0.32~0.64mg/kgでQRS間隔の短縮 ・0.64mg/kg以上でQTcB間隔の短縮、心室性期外収縮 (1/7例)
		0.16mg/kg/分 (静脈内、30分間持続投与、総投与量4.8mg/kg)	・QRS間隔に影響なし ・心拍数の増加 (3/7例) ・平均血圧の低下、PQ間隔の短縮、QT及びQTcB間隔の短縮、STの上昇 (1/7例)
		0.31mg/kg/分 (静脈内、60分間持続投与、総投与量18.6mg/kg)	・QRS間隔に影響なし ・心拍数の増加、平均血圧の低下、PQ、QT及びQTcB間隔の短縮

APD：活動電位持続時間 (action potential duration)、ERP：有効不応期 (effective refractory period)、RT：活動電位回復時間 (recovery time of the action potential)、EAD：早期後脱分極 (early afterdepolarizations)、APD₆₀：活動電位が60%再分極するまでの持続時間

試験項目	動物 (n)	投与量 (経路)	結果
心血管系に対する作用	イヌ (無麻酔) (4) ⁴⁵⁾	0.08、 0.31mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.08mg/kg で心拍数、PQ間隔の短縮、血圧、弛緩時定数及び全身血管抵抗の低下、PRP、LV dP/dt max、LV dP/dt max/p及び心拍出量の増加、不穏 (1/4例) ・ 0.31mg/kg で心拍数、PQ間隔の短縮、QTcB間隔の延長、血圧、弛緩時定数及び全身血管抵抗の低下、PRP、LV dP/dt max、LV dP/dt max/p及び心拍出量の増加、不穏 (2/4例)
	ウサギ ^{注)46)} (麻酔) (7~8)	0.04、0.08、 0.16mg/kg/分 (静脈内、60 分間 持続投与)	<ul style="list-style-type: none"> ・ いずれの用量群においてもQTcB間隔を延長させたが、不整脈を誘発させなかった ・ 0.16mg/kg/分群で脚ブロック (1/8例)
呼吸系に対する作用 ⁴⁷⁾	ラット (無麻酔) (8)	2.5、10、20mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2.5、10mg/kg で呼吸数の増加 ・ いずれの用量群においても1回換気量に影響なし
プロラクチン ⁴⁰⁾	雌ラット (5)	0.01、0.05、0.25、 1.0、5.0mg/kg (経口)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.01mg/kg以上で増加 ・ 最大プロラクチン濃度：425ng/mL (5mg投与の0.5時間後)

注) メトキサミンで前処理した不整脈モデル

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回・反復投与毒性試験

試験項目	動物 (n)	投与量 (経路)	期間	結果
単回投与 毒性試験 ⁴⁸⁾	マウス (雌雄各5)	0、20、40、 80mg/kg (経口)	14日	<ul style="list-style-type: none"> ・パリペリドンに起因する死亡は認められなかった。 ・投与日に全投薬群で用量依存的な鎮静及び眼瞼下垂の発現増加が認められたが、20mg/kg群では投与後1日目、40mg/kg群では投与後2日目、80mg/kg群では投与後3日目に回復した。 ・80mg/kg群では一過性の体重減少及び体重増加抑制も認められた。 ・概略の致死量は、雌雄とも80mg/kg超。
	ラット (雌雄各5)	0、20、40、 80、160、 320mg/kg (経口)	14日	<ul style="list-style-type: none"> ・40mg/kg群の雌2例が投与後3及び4日目に、80mg/kg群の雄1例が投与後6日目に、雌2例が投与後3及び4日目に、160mg/kg群の雄2例が投与後5日目に、雌5例が投与後3日以内に、320mg/kg群の全例が投与後24時間以内に死亡した。 ・全投薬群で鎮静、眼瞼下垂、カタレプシー、筋緊張低下、低体温、虚脱及び振戦が認められた。 ・80mg/kg以上の群の雄及び160mg/kg群の雌で間代性痙攣が認められたが生存動物では投与後5日以内に回復した。 ・概略の致死量は、雌40mg/kg、雄80mg/kg。
反復投与 毒性試験 ⁴⁹⁾	マウス (雌雄各10)	0、0.63、2.5、 10mg/kg/日 (経口)	3カ月	<ul style="list-style-type: none"> ・パリペリドンに起因する死亡は認められなかった。 ・0.63mg/kg/日群では投与初日、2.5mg/kg/日群では投与初日から5週間、10mg/kg/日群では投与期間を通して鎮静が認められた。 ・全投薬群で眼瞼下垂が認められ、雄で体重減少、雌で体重増加及び体重増加亢進が認められた。 ・2.5mg/kg/日以上群の雌で乳腺刺激が認められた。
	ラット (雌雄各20)	0、0.63、2.5、 10mg/kg/日 (経口)	3カ月	<ul style="list-style-type: none"> ・パリペリドンに起因する死亡は認められなかった。 ・主な所見として鎮静及び眼瞼下垂が認められ、病理組織学的検査では乳腺発達及び乳汁分泌の増加、雌性生殖器の休止期像、前立腺背側葉の炎症、赤脾髄内赤血球の増加（10mg/kg/日群のみ）が認められた。 ・血清プロラクチン値の上昇が認められた。
			6カ月	
	イヌ (雌雄各4)	0、0.31、1.25、 5mg/kg/日 (経口)	3カ月	<ul style="list-style-type: none"> ・パリペリドンに起因する死亡は認められなかった。 ・主な所見として鎮静が認められ、病理組織学的検査では雌性生殖器の休止期像、前立腺の低形成及び赤脾髄内赤血球の増加が認められた。
イヌ (雌雄各4)	徐放錠 カプセル ^{注)} ： 0、30、 90mg/日 (経口)	3カ月	<ul style="list-style-type: none"> ・パリペリドンに起因する死亡は認められなかった。 ・全投薬群で鎮静が認められ、心電図検査ではいずれの投薬群の雌においても平均QTc間隔の延長が認められた。 ・原末カプセル群で心拍数の増加が認められた。 ・病理組織学的検査ではいずれの投薬群においても雌性生殖器の低形成、前立腺の低形成及び赤脾髄内赤血球の増加が認められた。 	
原末カプセル： 90mg/日 (投与2日目より 60mg/日) (経口)				

注) 徐放錠を充填したカプセル

(2) 生殖発生毒性試験³⁴⁾

パリペリドン 0、0.16、0.63 及び 2.5mg/kg/日を雌雄ラットに投与し、授受胎能及び初期胚発生について検討した結果、雄において授胎能への影響は認められなかったが、雌においては偽妊娠の増加、交尾までの日数の延長が認められ、2.5mg/kg では着床数及び生存胚数が減少した。パリペリドン 0、0.63、2.5 及び 10mg/kg/日をラットに、0、0.31、1.25 及び 5mg/kg/日をウサギに投与し、胚・胎児発生について検討した結果、黄体数、着床数、着床前死亡率、生存胎児数、死亡胎児数、性比、着床後死亡率及び胎児体重において影響は認められず、催奇形性も認められなかった。

パリペリドン 0、0.08、0.31 及び 1.25mg/kg/日をラットに投与し、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能について検討した結果、妊娠及び分娩に対する影響は認められず、母動物の剖検及び出生児の発育・発達、機能分化、学習能及び生殖能において影響は認められなかった。

(3) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

該当資料なし

2) 局所刺激性試験

該当資料なし

3) 遺伝毒性試験⁵⁰⁾

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（パリペリドン：5～5000 µg/plate）及びマウスリンフォーマ試験（パリペリドン：5～570 µg/mL）において、代謝活性化系の有無に関わらずパリペリドンによる遺伝毒性は認められなかった。ラットにパリペリドン 0、2.5、10 及び 40mg/kg を単回経口投与した小核試験において、パリペリドンによる遺伝毒性は認められなかった。

4) 免疫毒性⁵¹⁾

ラット（各群雄雌各 8 例）にパリペリドン 0、0.63、2.5 及び 10mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した免疫毒性試験において、いずれの投薬群とも脾臓の T 細胞依存性抗体産生に影響は認められなかった。

5) 不純物の毒性⁵²⁾

パリペリドン徐放製剤中に含まれる分解生成物のうち、安全性の確認が必要な閾値 0.5% を超える分解生成物は類縁物質 A（パリペリドンの代謝物）であり、パリペリドン徐放錠の強制劣化製剤由来顆粒のイヌ（各群雄雌各 3 例）を用いた 2 週間反復投与毒性試験（パリペリドン：0.31 及び 1.25mg/kg/日）及び細菌を用いた復帰突然変異試験（パリペリドン：0.032～100 µg/plate）を実施し、製剤中の類縁物質 A の毒性を評価したところ、類縁物質 A に起因する新たな毒性の発現及び復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

6) がん原性試験^{38)、39)}

<参考：リスベリドンにおけるがん原性試験>

リスベリドン初回承認時概要より、マウス（18 ヶ月間）及びラット（25 ヶ月間）にリスベリドン 0.63～10mg/kg/日を混餌経口投与し腫瘍発生率を検討したところ、薬理作用から予測し得るプロラクチン依存性の腫瘍発生率は用量依存的に増加する傾向を示したが、プロラクチン非依存性腫瘍の発生率は群間で統計学的に差を認めなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）												
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：包装に表示（2年）（安定性試験結果に基づく）												
3. 貯法・保存条件	室温保存												
4. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は浸透圧による薬物放出制御システムを利用した製剤であり、吸湿により薬物放出挙動が影響を受ける可能性があるため、服用直前までPTPシートから取り出さないこと（本剤をPTPシートから取り出し一包装調剤することは避けること）。												
(1) 薬局での取扱いについて													
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照のこと												
5. 承認条件等	該当しない												
6. 包装	インヴェガ [®] 錠 3mg：100錠（10錠×10） インヴェガ [®] 錠 6mg：100錠（10錠×10） インヴェガ [®] 錠 9mg：100錠（10錠×10）												
7. 容器の材質	PTP包装 （ポリ塩化ビニル / ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム / アルミニウム箔）												
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：リスベリドン、ハロペリドールデカン酸エステル、ブロムペリドール、クロカプラミン塩酸塩水和物、モサプラミン塩酸塩、ネモナプリド等												
9. 国際誕生年月日	2006年12月19日（米国）												
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インヴェガ[®]錠3mg</td> <td>2010年10月27日</td> <td>22200AMX00970000</td> </tr> <tr> <td>インヴェガ[®]錠6mg</td> <td>2010年10月27日</td> <td>22200AMX00969000</td> </tr> <tr> <td>インヴェガ[®]錠9mg</td> <td>2010年10月27日</td> <td>22200AMX00971000</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	インヴェガ [®] 錠3mg	2010年10月27日	22200AMX00970000	インヴェガ [®] 錠6mg	2010年10月27日	22200AMX00969000	インヴェガ [®] 錠9mg	2010年10月27日	22200AMX00971000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号											
インヴェガ [®] 錠3mg	2010年10月27日	22200AMX00970000											
インヴェガ [®] 錠6mg	2010年10月27日	22200AMX00969000											
インヴェガ [®] 錠9mg	2010年10月27日	22200AMX00971000											
11. 薬価基準収載年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インヴェガ[®]錠3mg</td> <td>2010年12月10日</td> </tr> <tr> <td>インヴェガ[®]錠6mg</td> <td>2010年12月10日</td> </tr> <tr> <td>インヴェガ[®]錠9mg</td> <td>2010年12月10日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	薬価基準収載年月日	インヴェガ [®] 錠3mg	2010年12月10日	インヴェガ [®] 錠6mg	2010年12月10日	インヴェガ [®] 錠9mg	2010年12月10日				
販売名	薬価基準収載年月日												
インヴェガ [®] 錠3mg	2010年12月10日												
インヴェガ [®] 錠6mg	2010年12月10日												
インヴェガ [®] 錠9mg	2010年12月10日												
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない												
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない												

14. 再審査期間

8年間（満了年月：2018年10月）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
インヴェガ [®] 錠3mg	120282301	1179053G1023	622028201
インヴェガ [®] 錠6mg	120283001	1179053G2020	622028301
インヴェガ [®] 錠9mg	120284701	1179053G3026	622028401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Eerdeken, M., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (R076477-P01-1005 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900445)
- 2) Eerdeken, M., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (R076477-P01-1006 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900448)
- 3) Boom, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 47: 606-616, 2009 (承認時評価資料) (J077641)
- 4) Boom, S., et al.: 腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (R076477-REI-1001 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900449)
- 5) Boom, S., et al.: 高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (PALIOROS-SCH-1011 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900451)
- 6) パリペリドン徐放錠の第Ⅱ相試験成績 (JNS007ER-JPN-S21 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900406)
- 7) パリペリドン徐放錠の第Ⅲ相試験成績 (JNS007ER-JPN-S31 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900506)
- 8) パリペリドン徐放錠の第Ⅲ相長期投与試験成績 (JNS007ER-JPN-S32 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900507)
- 9) Tzimos, A., et al.: Am. J. Geriatr. Psychiatry, 16: 31-43, 2008 (J074335)
- 10) Gray, J.A., et al.: Mol. Psychiatry, 12: 904-922, 2007 (J078390)
- 11) Arakawa R, et al.: Psychopharmacology, 197: 229-235, 2008 (J066786)
- 12) Megens, A.A.H.P., et al.: Drug Dev. Res., 33: 399-412, 1994 (J075108)
- 13) Leysen, J.E., et al.: J. Clin. Psychiatry, 55 (suppl. 5) : 5-12, 1994 (J030406)
- 14) Megens, A.A.H.P., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用 (社内資料) (J900460)
- 15) Berwaerts, J., et al.: Pharmacopsychiatry, 42: 158-163, 2009 (J075870)
- 16) Thyssen, A., et al.: Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 24: 532-539, 2009 (J078083)
- 17) パリペリドン徐放錠の薬物動態に関する内因性及び外因性要因 (社内資料) (J900423)
- 18) Crauwels, H., et al.: パリペリドン徐放錠の絶対的生物学的利用率の検討 (R-076477-P01-1007 試験) (社内資料) (J900447)
- 19) パリペリドンの消失に関する薬物動態パラメータ (社内資料) (J900424)
- 20) Mannens, G., et al.: パリペリドンの蛋白結合率 (FK5209 試験) (社内資料) (J900452)
- 21) van Beijsterveldt, L., et al.: パリペリドン単回投与における組織内濃度(ラット) (FK3018, FK4462 試験) (社内資料) (J900407)
- 22) van Beijsterveldt, L., et al.: パリペリドンの脳内分布 (FK1416 試験) (社内資料) (J900408)
- 23) リスペリドンの胎盤及び胎児への移行 (ラット) (社内資料) (J030453)
- 24) Hill, R.C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 20: 285-286, 2000 (J010401)
- 25) Mannens, G., et al.: パリペリドンの代謝の検討 (FK2995 試験) (社内資料) (J900453)
- 26) Bohets, H., et al.: パリペリドンの代謝酵素の検討 (FK3103 試験) (社内資料) (J900454)
- 27) Vermeir, M., et al.: Drug Metab. Dispos., 36: 769-779, 2008 (J067148)
- 28) 西村敬治, 他: 基礎と臨床, 27: 3665-3688, 1993 (J008333)
- 29) 山上 皓: 臨床精神医学, 8: 1269-1278, 1979 (J009347)
- 30) Allan, G., et al.: パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討 (R076477-BIM-1001 試験) (社内資料) (J900443)
- 31) Berwaerts, J., et al.: パリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討 (R076477-BIM-1003, 1004 試験) (社内資料) (J900444)
- 32) Haupt, D.W., et al.: J. Clin. Psychiatry, 62 (suppl. 27) : 15-26, 2001 (J035230)
- 33) 佐々木幸哉, 他: 臨床精神医学, 29: 205-211, 2000 (J009522)

-
- 34) Milburn, G.M., et al.: パリペリドンの生殖発生毒性試験 (TOX6967 試験 他) (社内資料) (J900419)
 - 35) Coppola, D., et al.: Drug Safety, 30: 247-264, 2007 (J060441)
 - 36) Mackay, F.J., et al.: Hum. Psychopharmacol., 13 : 413-418, 1998 (J030164)
 - 37) 米国添付文書
 - 38) Verstraeten, A., et al.: リスベリドンのがん原性試験 (マウス) (社内資料) (J900015)
 - 39) Verstraeten, A., et al.: リスベリドンのがん原性試験 (ラット) (社内資料) (J900016)
 - 40) パリペリドンの一般薬理作用 (社内資料) (J900409)
 - 41) Hermans, A.N., et al.: パリペリドンのカリウム電流に及ぼす影響 (N141642 試験) (社内資料) (J900410)
 - 42) Linz, K., et al.: パリペリドンの膜電流に及ぼす影響 (EDMS-BEBE-2134262 試験) (社内資料) (J900411)
 - 43) Lu, H.R., et al.: パリペリドンの活動電位に及ぼす影響 (N110456 試験 他) (社内資料) (J900412)
 - 44) D' Aubiou, J., et al.: パリペリドンの心血管系に及ぼす影響 (モルモット) (EDMS-PSDB-4248772 試験 他) (社内資料) (J900413)
 - 45) Vanlommel, A., et al.: パリペリドンの心血管系に及ぼす影響 (イヌ) (EDMS-BEBE-1941424 試験) (社内資料) (J900414)
 - 46) Lu, H.R., et al.: パリペリドンの不整脈モデルに及ぼす影響 (ウサギ) (EDMS-BEBE-2853403 試験) (社内資料) (J900415)
 - 47) Price, J., et al.: パリペリドンの呼吸への影響 (EDMS-PSDB-4491813 試験) (社内資料) (J900416)
 - 48) Borghys, H., et al.: パリペリドンの単回投与毒性試験 (4892 試験 他) (社内資料) (J900417)
 - 49) Roosen, W., et al.: パリペリドンの反復投与毒性試験 (TOX5721 試験 他) (社内資料) (J900418)
 - 50) Van, Gompel, J., et al.: パリペリドンの遺伝毒性試験 (4555 試験 他) (社内資料) (J900420)
 - 51) Pels, Rijcken, W.R., et al.: パリペリドンの免疫毒性試験 (TOX6965 試験) (社内資料) (J900421)
 - 52) Roosen, W., et al.: パリペリドンの不純物の毒性 (5655 試験 他) (社内資料) (J900422)
 - 53) 平安良雄, 他: 臨床精神薬理, 13: 2077-2103, 2010 (J084272)
 - 54) 平安良雄, 他: 臨床精神薬理, 13: 2105-2135, 2010 (J084273)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

パリペリドンは、2006年12月にFDAより承認を取得して以来、欧米各国で承認され、2010年1月までに、統合失調症治療薬として世界92の国と地域で承認されている。

主要国の承認状況（2011年4月現在）

国名	米国
会社名	製造 ALZA Corporation 販売 Janssen, L.P.
販売名	INVEGA®
剤形・規格	INVEGA® 1.5mg prolonged-release tablets, INVEGA® 3mg prolonged-release tablets, INVEGA® 6mg prolonged-release tablets, INVEGA® 9mg prolonged-release tablets, INVEGA® 12mg prolonged-release tablets
承認年	2006年
効能又は効果	①統合失調症の急性期及び維持期の治療 ②単剤による統合失調感情障害の急性期治療 ③気分安定剤及び/又は抗うつ薬との併用による統合失調感情障害の急性期治療
用法及び用量	①6mg徐放錠を朝投与。3～12mg/日増減可。増量時は5日以上間隔をあけて3mg/日単位で増量。 ②③6mg徐放錠を朝投与。3～12mg/日増減可。増量時は4日間以上間隔をあけて3mg/日単位で増量。
国名	EU 諸国（計27カ国）
会社名	Janssen-Cilag International NV
販売名	INVEGA®
剤形・規格	INVEGA® 1.5mg prolonged-release tablets, INVEGA® 3mg prolonged-release tablets, INVEGA® 6mg prolonged-release tablets, INVEGA® 9mg prolonged-release tablets, INVEGA® 12mg prolonged-release tablets
承認年	2007年
効能又は効果	統合失調症の治療
用法及び用量	6mg徐放錠を朝投与。3～12mg/日増減可。増量時は5日以上間隔をあけて3mg/日単位で増量。
国名	英国
会社名	Janssen-Cilag Ltd
販売名	INVEGA®
剤形・規格	INVEGA® 1.5mg prolonged-release tablets, INVEGA® 3mg prolonged-release tablets, INVEGA® 6mg prolonged-release tablets, INVEGA® 9mg prolonged-release tablets, INVEGA® 12mg prolonged-release tablets
承認年	2007年
効能又は効果	①統合失調症の治療 ②統合失調感情障害における精神病性症状または躁病性症状の治療
用法及び用量	①6mg徐放錠を朝投与。3～12mg/日増減可。増量時は5日以上間隔をあけて3mg/日単位で増量。 ②6mg徐放錠を朝投与。6～12mg/日増減可。増量時は4日以上間隔をあけて3mg/日単位で増量。

日本における効能効果、用法用量は、「V. 治療に関する項目」を参照

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項の記載は以下の通りで、米国の添付文書の記載、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

<米国の添付文書（2018年11月現在）>

Pregnancy

Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. Overall, available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to paliperidone have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia and with exposure to antipsychotics, including INVEGA[®], during pregnancy.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

In animal reproduction studies, there were no increases in fetal abnormalities when pregnant rats and rabbits were treated with paliperidone during the period of organogenesis with up to 8 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on mg/m² body surface area. Additional reproduction toxicity studies were conducted with orally administered risperidone, which is extensively converted to paliperidone.

Lactation

Risk Summary

Limited data from published literature report the presence of paliperidone in human breast milk. There is no information on the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production; however, there are reports of sedation, failure to thrive, jitteriness, and extrapyramidal symptoms (tremors and abnormal muscle movements) in breastfed infants exposed to paliperidone's parent compound, risperidone. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for INVEGA[®] and any potential adverse effects on the breastfed child from INVEGA[®] or from the mother's underlying condition.

Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Females

Based on the pharmacologic action of paliperidone (D2 receptor antagonism), treatment with INVEGA® may result in an increase in serum prolactin levels, which may lead to a reversible reduction in fertility in females of reproductive potential.

<オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2018年11月現在) > : C

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

