

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗精神病剤
ペロスピロン塩酸塩錠ルーラン[®]錠4mgルーラン[®]錠8mgルーラン[®]錠16mgLullan[®] Tablets

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | フィルムコート錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | ルーラン錠4mg：1錠中ペロスピロン塩酸塩水和物4.31mg (ペロスピロン塩酸塩として4mg) ルーラン錠8mg：1錠中ペロスピロン塩酸塩水和物8.62mg (ペロスピロン塩酸塩として8mg) ルーラン錠16mg：1錠中ペロスピロン塩酸塩水和物17.24mg (ペロスピロン塩酸塩として16mg) |
| 一般名 | 和名：ペロスピロン塩酸塩水和物 洋名：Perospirone Hydrochloride Hydrate |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日： 錠4mg/錠8mg 2007年8月31日（販売名変更による） 錠16mg 2008年3月13日 薬価基準収載年月日： 錠4mg/錠8mg 2007年12月21日（販売名変更による） 錠16mg 2008年7月4日 販売開始年月日： 錠4mg/錠8mg 2001年2月9日 錠16mg 2008年7月14日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：住友ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp |

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | |
|-----------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 |
| 6. RMP の概要 | 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（命名法）又は本質 | 2 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 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、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. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 |
| 4. 力価 | 6 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 |
| 9. 溶出性 | 7 |
| 10. 容器・包装 | 7 |
| 11. 別途提供される資材類 | 7 |
| 12. その他 | 7 |
| V. 治療に関する項目 | 8 |
| 1. 効能又は効果 | 8 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 |
| 3. 用法及び用量 | 8 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 |
| 5. 臨床成績 | 8 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 12 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 12 |
| 2. 薬理作用 | 12 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| VII. 薬物動態に関する項目 | 14 |
| 1. 血中濃度の推移 | 14 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 16 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 17 |
| 4. 吸収 | 17 |
| 5. 分布 | 17 |
| 6. 代謝 | 18 |
| 7. 排泄 | 19 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 20 |
| 9. 透析等による除去率 | 20 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 20 |
| 11. その他 | 20 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 21 |
| 1. 警告内容とその理由 | 21 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 21 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 21 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 21 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 21 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 23 |
| 7. 相互作用 | 24 |
| 8. 副作用 | 26 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 33 |
| 10. 過量投与 | 33 |
| 11. 適用上の注意 | 33 |
| 12. その他の注意 | 34 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 35 |
| 1. 薬理試験 | 35 |
| 2. 毒性試験 | 35 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 38 |
| 1. 規制区分 | 38 |
| 2. 有効期間 | 38 |
| 3. 包装状態での貯法 | 38 |
| 4. 取扱い上の注意 | 38 |
| 5. 患者向け資材 | 38 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 38 |
| 7. 国際誕生年月日 | 38 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 38 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 38 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 39 |
| 11. 再審査期間 | 39 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 39 |
| 13. 各種コード | 39 |
| 14. 保険給付上の注意 | 39 |
| XI. 文献 | 40 |
| 1. 引用文献 | 40 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 2. その他の参考文献 | 40 |
| XII. 参考資料 | 41 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 41 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 41 |
| XIII. 備考 | 42 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 42 |
| 2. その他の関連資料 | 42 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

当社は、錐体外路系副作用の弱い抗精神病薬の探索合成研究において、ペロスピロン塩酸塩水和物を1985年に見いだした。本剤はそれまでの抗精神病薬と全く異なる化学構造ベンズイソチアゾール骨格を有し、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に強い結合活性を示す。

1989年より臨床試験を開始し、二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験において統合失調症に対する有用性が確認され、2000年12月に承認を取得した。

その後、医療事故防止対策の一環として、2007年に販売名を「ルーラン錠4」、「ルーラン錠8」から「ルーラン錠4mg」、「ルーラン錠8mg」に変更した。

2008年3月には「ルーラン錠16mg」の承認を取得し、2008年7月に販売を開始した。

ルーラン錠4mg、錠8mgについては2007年3月に再審査申請を行い、2009年6月に薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に高い結合活性を示し、拮抗的に作用する。

（「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 統合失調症の陽性症状と陰性症状に対して改善効果を示す。

（「V-5-(4)検証的試験」の項参照）

(3) 重大な副作用として、悪性症候群、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）、痙攣、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、肺塞栓症、深部静脈血栓症が報告されている。

（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルーラン錠 4mg、錠 8mg、錠 16mg

(2) 洋名

Lullan Tablets

(3) 名称の由来

「lull」赤ん坊をあやしたりなだめたり、波・暴風雨などを和らげる

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペロスピロン塩酸塩水和物（塩酸ペロスピロン 水和物：旧 JAN）

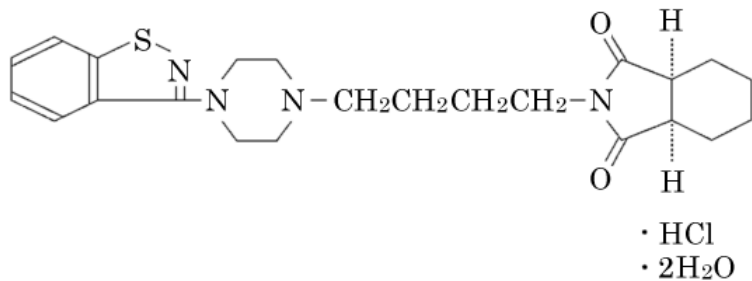
(2) 洋名（命名法）

Perospirone Hydrochloride Hydrate（JAN、USAN）、perospirone（INN）

(3) ステム

-spirone, anxiolytics, buspirone derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₃₀N₄O₂S・HCl・2H₂O

分子量：499.07

5. 化学名（命名法）又は本質

cis-N-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]cyclohexane-1,2-dicarboximide monohydrochloride dihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SM-9018

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度（測定温度 19～22℃）

| 溶 媒 | 1g を溶かすに要する 溶媒量 (mL) | 溶 解 性 |
|------------|-------------------------|----------|
| メタノール | 14 | やや溶けやすい |
| エタノール (95) | 28 | やや溶けやすい |
| アセトニトリル | 63 | やや溶けにくい |
| 水 | 100 | 溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 10000 以上 | ほとんど溶けない |

2) 各種 pH 溶媒における溶解度（測定温度 25℃）

| 溶 媒 | 1g を溶かすに要する 溶媒量 (mL) | 溶 解 性 |
|------|-------------------------|----------|
| pH2 | 83 | やや溶けにくい |
| pH4 | 83 | やや溶けにくい |
| pH6 | 111 | 溶けにくい |
| pH8 | 333 | 溶けにくい |
| pH10 | 10000 以上 | ほとんど溶けない |
| pH12 | 10000 以上 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

25℃、14 日間で 50%RH、75%RH、94%RH において吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：98℃付近で溶け始め、120℃付近で固化し、185℃付近より再び溶け始め、190℃付近で澄明となった。（ペロスピロン塩酸塩水和物は温度上昇により脱水して無水物となった後に融解する。）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.2（滴定法）

(6) 分配係数

| pH | 容量比（1-オクタノール：水） | | | 平 均 |
|----|-----------------|-------|-------|-------|
| | 1：1 | 2：1 | 1：2 | |
| 2 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.3 |
| 4 | 4.2 | 4.0 | 4.0 | 4.1 |
| 6 | 220 | 176 | 263 | 220 |
| 8 | >5000 | >5000 | >5000 | >5000 |
| 10 | >5000 | >5000 | >5000 | >5000 |
| 12 | >5000 | >5000 | >5000 | >5000 |

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル：吸収の極大 230nm 及び 315nm

（メタノール溶液につき測定）

旋光度：構造上光学不活性であるため、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、純度試験（長期保存試験、加速試験のみ）、類縁物質、水分、含量、強熱残分（長期保存試験、加速試験のみ）

| 試験区分 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|------------------|----|-----------------------|-----------------------------------|-------|------------------|
| 長期保存試験 | | 25℃、暗所 | 二重のポリエチレンバッグで包装した後、アルミラミネートバッグで包装 | 36 ヶ月 | 変化なし |
| 加速試験 | | 40℃、75%RH、暗所 | 二重のポリエチレンバッグで包装した後、アルミラミネートバッグで包装 | 6 ヶ月 | 変化なし |
| 苛 酷 試 験 | 温度 | 60℃、暗所 | 褐色ガラス製スクリー管 (密栓) | 3 ヶ月 | 1 ヶ月目に水分の減少を認めた。 |
| | 湿度 | 25℃、30%RH、暗所 | 褐色ガラス製スクリー管 (開栓) | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | | 25℃、90%RH、暗所 | | | |
| | 光 | 25℃、白色蛍光灯 (2500lx) | 無色透明ガラス製シャーレ | 30 日 | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1)日局 紫外可視吸光度測定法
- (2)日局 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3)日局 定性反応（塩化物）

定量法

日局 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

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | ルーラン錠 4mg | | | ルーラン錠 8mg | | | ルーラン錠 16mg | | |
|------|------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|------------------------|---------|---------|
| 色・剤形 | 白色～帯黄白色のフィルムコート錠 | | | 割線を施した淡黄色のフィルムコート錠 | | | 割線を施した白色～帯黄白色のフィルムコート錠 | | |
| 外形 | | | | | | | | | |
| 大きさ | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) | 長径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) |
| | 約 7.1 | 約 3.0 | 約 123 | 約 7.1 | 約 3.0 | 約 123 | 約 13.1 約 5.6 | 約 4.0 | 約 245 |

(3) 識別コード

ルーラン錠 4mg : 057 [本体、PTP 等に記載]

ルーラン錠 8mg : 058 [本体、PTP 等に記載]

ルーラン錠 16mg : DS059 [本体、PTP 等に記載]

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

ルーラン錠 4mg : 1 錠中ペロスピロン塩酸塩水和物 4.31mg (ペロスピロン塩酸塩として 4mg)

ルーラン錠 8mg : 1 錠中ペロスピロン塩酸塩水和物 8.62mg (ペロスピロン塩酸塩として 8mg)

ルーラン錠 16mg : 1 錠中ペロスピロン塩酸塩水和物 17.24mg (ペロスピロン塩酸塩として 16mg)

| 販売名 | ルーラン錠 4mg | ルーラン錠 8mg | ルーラン錠 16mg |
|------|--|--|--|
| 有効成分 | 1 錠中ペロスピロン塩酸塩水和物 4.31mg (ペロスピロン塩酸塩として 4mg) | 1 錠中ペロスピロン塩酸塩水和物 8.62mg (ペロスピロン塩酸塩として 8mg) | 1 錠中ペロスピロン塩酸塩水和物 17.24mg (ペロスピロン塩酸塩として 16mg) |
| 添加剤 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、シリコン樹脂、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、トウモロコシ油、酸化チタン、カルナウバロウ | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、シリコン樹脂、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、トウモロコシ油、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、酸化チタン、カルナウバロウ |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験（錠 4mg、錠 8mg のみ）、溶出試験、含量

| | | 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|------------------|--------------|---------------|--------------|-------|------|
| 錠 4mg | | 加速試験 | 40°C、75%RH、暗所 | 無色透明ガラス瓶（開栓） | 6 ヶ月 | 変化なし |
| 錠 8mg | | 長期保存試験 | 25°C、60%RH、暗所 | 無色透明ガラス瓶（開栓） | 36 ヶ月 | 変化なし |
| | | 加速試験 | 40°C、75%RH、暗所 | 無色透明ガラス瓶（開栓） | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | 苛 酷 試 験 | 温度 | 50°C、暗所 | 無色透明ガラス瓶（密栓） | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | | 湿度 | 25°C、30%RH、暗所 | 無色透明ガラス瓶（開栓） | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | | | 25°C、90%RH、暗所 | | 3 ヶ月 | 変化なし |
| 光 | 25°C、蛍光灯(1000lx) | 無色透明ガラス製シャーレ | 120 万 lx・hr | 変化なし | | |
| 錠 16mg | | 加速試験 | 40°C、75%RH | PTP 包装 | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | | | | ボトル包装 | | |

無包装状態の安定性

試験項目：性状、溶出試験、含量、硬度

| | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|----------------|----|---------------|-------------|-------------|----------------------------------|
| 錠 4mg 錠 8mg | 温度 | 40°C、遮光 | 褐色ガラス瓶（気密） | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 湿度 | 25°C、75%RH、遮光 | 褐色ガラス瓶（開放） | 3 ヶ月 | 錠 4 mg：硬度低下（規格内※） 錠 8 mg：変化なし |
| | 光 | — | シャーレ（開放） | 60 万 lx・hr | 錠 4 mg：硬度低下（規格内※） 錠 8 mg：変化なし |
| 錠 16mg | 温度 | 40°C | ガラス瓶 | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 湿度 | 30°C、75%RH | ポリエチレン瓶（開栓） | 3 ヶ月 | 硬度低下（規格内※） |
| | 光 | 25°C、1000lx | ガラスシャーレ | 120 万 lx・hr | 変化なし |

※硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上

分割後の安定性

試験項目：性状、溶出性、含量

| | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|---------------|-----------------------|-----------------|------|------|
| 錠 16mg | 温度 湿度 光 | 30°C、75%RH、 1000lx | ガラスシャーレ (開放) | 3 ヶ月 | 変化なし |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ルーラン錠 4mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ルーラン錠 8mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ルーラン錠 16mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

| 販売名 | 包装形態 | 材質 |
|----------------------|------|-------------------------|
| ルーラン錠4mg ルーラン錠8mg | PTP | ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 |
| ルーラン錠16mg | 瓶 | ポリエチレン(瓶)、ポリプロピレン(キャップ) |

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、ペロスピロン塩酸塩として成人1回4mg1日3回より始め、徐々に増量する。維持量として1日12～48mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は48mgを超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人10例を対象に、ペロスピロン1、2、4、8mgの単回経口投与（食後）試験を実施した。2mg以上の投与において眠気、頭がぼうつとする感じ、倦怠感等の自覚症状が認められた。また、2mg以上の投与においてプロラクチン値の上昇を生じた。プロラクチン値以外の臨床検査値、血圧、脈拍、体温等の理学的所見に異常はなかった。

2) 反復投与試験¹⁾

健康成人6例を対象に、ペロスピロン4mgの1日1回3日間経口投与（朝食後）試験を実施した。単回投与とほぼ同様の症状を認めた。3日間の反復投与によって症状が強くなる傾向は認められなかった。血圧、脈拍、体温等の理学的所見に異常はなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人1回4mg1日3回より始め、徐々に増量する。維持量として1日12～48mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は48mgを超えないこと。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内前期第Ⅱ相試験（非盲検）²⁾

統合失調症患者72例を対象に、ペロスピロン1日12～48mg（1日3回）漸増漸減法、8週間投与における有効性と安全性を検討した。

その結果、12～48mg/日投与例での最終全般改善率（中等度改善以上）は50%（34/68例）であった。概括安全度における副作用発現割合は用量に依存して増加し、12～36mgの用量で48%（26/54例）、40～48mgの用量で78%（14/18例）であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

国内後期第Ⅱ相試験（非盲検）³⁾

統合失調症患者 167 例を対象に、ペロスピロン 1 日 12~48mg（1 日 3 回）を基本とし、1 日 96mg を上限とする漸増漸減法、8 週間投与（至適用量の検索期間 5 週間、至適用量の継続期間 3 週間）における有効性と安全性を検討した。

その結果、12~48mg/日投与例での最終全般改善率（中等度改善以上）は 50%（61/122 例）であった。概括安全度における副作用発現割合は、用量依存的に増加し、12~48mg の用量では 63%（86/137 例）、48mg を超える用量では 74%（17/23 例）であった。幻覚・妄想状態には 28~48mg までの高用量が、自発性欠如状態には 24mg までの低用量が有効であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。」である。

② 二重盲検比較試験

国内第Ⅲ相試験

i) ハロペリドール対照試験⁴⁾

統合失調症患者 145 例を対象にペロスピロン 1 回 4mg 又は対照薬としてハロペリドール 1 回 1mg を 1 日 3 回から開始し、最大 1 日量ペロスピロン 48mg、ハロペリドール 12mg* とする漸増漸減法、8 週間投与の二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が示された。

ペロスピロン投与群では、12~48mg/日投与例での最終全般改善率（中等度改善以上）は 43%（27/63 例）であった。概括安全度における副作用発現割合は 61%（43/70 例）、錐体外路系副作用の発現割合は 40%（28/70 例）であった。

※：ハロペリドールの承認された用法及び用量は「ハロペリドールとして、通常成人には 1 日 0.75~2.25mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3~6mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

ii) モサプラミン塩酸塩対照試験⁵⁾

統合失調症患者 159 例を対象にペロスピロン 1 回 4mg 又は対照薬としてモサプラミン塩酸塩 1 回 25mg を 1 日 3 回から開始し、最大 1 日量ペロスピロン 48mg、モサプラミン塩酸塩 300mg とする漸増漸減法、8 週間投与の二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が示された。

ペロスピロン投与群では、12~48mg/日投与例での最終全般改善率（中等度改善以上）は 35%（22/63 例）であった。概括安全度における副作用発現割合は 72%（56/78 例）、錐体外路系副作用の発現割合は 46%（36/78 例）であった。

2) 安全性試験

国内長期投与試験（非盲検）⁶⁾

統合失調症に対するペロスピロンの長期投与（6 ヶ月以上 1 年をめぐり）による有効性と安全性を、後期第Ⅱ相試験から移行可能であった 55 例について検討した（用量は後期第Ⅱ相試験と同じである 1 日 12~96mg（1 日 3 回））。

その結果、12~48mg/日投与例での最終全般改善率（中等度改善以上）は 69%（29/42 例）であった。1 日平均投与量は期間を通じて 30mg 前後であった。

概括安全度における副作用発現割合は 73%（40/55 例）であり、最高 1 日投与量が 12~48mg では 73%（33/45 例）、52~96mg では 75%（6/8 例）であった。錐体外路系副作用の発現割合は 56%（31/55 例）であった。投与期間に依存して発現件数や程度が上昇する副作用は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①長期使用に関する調査

本剤の使用実態下における長期使用例の安全性、有効性に関する問題点などを確認するため、本剤投与開始から12ヵ月間（8週時点で中間評価）を標準観察期間として調査を実施した。安全性評価対象症例1,191例中254例（21.33%）に463件の副作用が認められた。主な副作用は、アカシジア（31件：2.60%）、傾眠（26件：2.18%）、不眠症（19件：1.60%）、便秘（17件：1.43%）、振戦（16件：1.34%）、易刺激性（16件：1.34%）等であった。錐体外路系副作用は88例（7.39%）に発現した。承認時までの国内臨床試験と比較して著しく発現頻度が上昇した副作用、特記すべき副作用は認められなかった。有効性評価対象症例1,144例におけるBPRS合計スコアは、平均で投与開始時51.9ポイントから最終評価時43.3ポイントへと推移し、8.5ポイントの有意（Wilcoxonの符号付順位和検定）な減少（改善）を示した。

②初発統合失調症症例に対する調査

未治療の初発統合失調症症例に対する本剤の安全性、有効性に関する問題点などを確認するため、抗精神病薬の治療歴のない初発統合失調症症例を対象に、標準観察期間を本剤投与開始から8週間として調査を実施した。安全性評価対象症例75例中23例（30.67%）に35件の副作用が認められた。発現割合が5%以上の副作用は、アカシジア（6件：8.00%）、振戦（4件：5.33%）、傾眠（4件：5.33%）であった。有効性評価対象症例70例におけるBPRS合計スコアは、平均で投与開始時46.6ポイントから最終評価時33.5ポイントへと推移し、13.2ポイントの有意（Wilcoxonの符号付順位和検定）な減少（改善）を示した。

③前治療効果不十分例に対する調査

他の抗精神病薬による治療効果が不十分で陰性症状を有する症例に対する本剤の安全性、有効性に関する問題点などを確認することを目的とし、標準観察期間を本剤投与開始から8週間として調査を実施した。安全性評価対象症例176例中21例（11.93%）に副作用が認められ、主な副作用は便秘（1.70%：3件）、振戦（1.14%：2件）、傾眠（1.14%：2件）、ALT（GPT）増加（1.14%：2件）であった。有効性評価対象症例174例におけるPANSS^{注1)}合計スコアは、平均で投与開始時116.2ポイントから最終評価時106.4ポイントへと推移し、9.8ポイントの有意（Wilcoxonの符号付順位和検定）な減少（改善）を示した。

④QOL（クオリティ・オブ・ライフ）に関する調査

統合失調症外来患者の日常診療における本剤投与のQOLへの影響について、QLS^{注2)}を評価尺度として用い、標準観察期間を本剤投与開始から6ヵ月として調査を実施した。安全性評価対象症例27例中2例（7.41%）に副作用が認められた。発現した副作用は妄想、幻覚、不眠症、流涎過多であった。QOL評価対象症例24例におけるQLS合計スコアは、平均で投与開始時49.1ポイントから最終評価時59.0ポイントへと推移し、9.9ポイントの有意（Wilcoxonの符号付順位和検定）な増加（改善）を示した。

⑤眼科学的安全性に関する調査

本剤の眼科学的安全性について、標準観察期間を本剤投与開始から3ヵ月以上（最長1年まで）で眼科学的検査を実施された時点までとして調査を実施した。安全性評価対象症例57例中10例（17.54%）に16件の副作用が認められた。投与前後で眼科学的検査を実施した44例中1例において、本剤との関連が否定できない視力低下、白内障、網膜下出血の進行を認めたが、本剤投与前から黄斑変性による網膜下出血、白内障、視力低下を認めていた症例であった。それ以外の眼関連の副作用としては、眼球回転運動、眼の異常感、羞明が各1件（1.75%）認められた。

注 1) 陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)

精神症状の評価尺度のひとつ。陽性症状 7 項目、陰性症状 7 項目、その他の精神症状 16 項目、計 30 項目をそれぞれ「なし」から「最重度」までの 7 段階で評価するもの (下表)。

| 陽性尺度 | 陰性尺度 | 総合精神病理尺度 | |
|---------|---------------------|------------|-----------|
| 妄想 | 情動の平板化 | 心気症 | 不自然な思考内容 |
| 概念の統合障害 | 情動的ひきこもり | 不安 | 失見当識 |
| 幻覚による行動 | 疎通性の障害 | 罪責感 | 注意の障害 |
| 興奮 | 受動性/意欲低下による社会的ひきこもり | 緊張 | 判断力と病識の欠如 |
| 誇大性 | 抽象的思考の困難 | 衝動性と不自然な姿勢 | 意志の障害 |
| 猜疑心 | 会話の自発性と流暢さの欠如 | 抑うつ | 衝動性の調節障害 |
| 敵意 | 常同的思考 | 運動減退 | 没入性 |
| | | 非協調性 | 自主的な社会回避 |

注 2) QLS : Quality of Life Scale

QOL の評価尺度のひとつ。計 21 項目をそれぞれ決められた段階で評価するもの (下表)。

| 因子 | 項目 |
|-----------------|---|
| 対人関係 | 家族、友人、知人、社会的活動、社会的ネットワーク、社会的イニシアティブ、社会的ひきこもり、性的関係 |
| 仕事・学校・家事などの役割遂行 | 程度、達成度、能力活用不足、満足感 |
| 精神内界の基礎 | 目的意識、意欲、好奇心、快感消失、時間の利用、共感、感情的交流 |
| 一般的所持品と活動 | 一般的所持品、一般的活動 |

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

統合失調症患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、承認用量である 1 日 12～48mg を投与された 358 例における最終全般改善度の中等度以上の改善率は 48% (173/358 例) であった。その内、解体型、妄想型及び残遺型で十分な改善率が得られた。また、幻覚・妄想を前景とした場合には、28～48mg/日までの高用量が、自発性欠如・感情鈍麻を前景とする場合は 12～24mg/日の低用量が有効であった。

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

パリペリドン、リスペリドン、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

脳内においてドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に高い結合活性を示し、拮抗的に作用する。

D₂ 受容体拮抗作用を介して統合失調症の陽性症状を改善し、5-HT₂ 受容体拮抗作用を介して統合失調症の陰性症状を改善すると考えられている。ラット脳内でのドパミン代謝回転又は Fos 蛋白発現を指標とした作用機序の検討から、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体に対する作用選択性がハロペリドールに比べ弱いことが示唆された^{7,8)}。In vitro 受容体結合実験による各種神経伝達物質受容体に対するペロスピロンの結合親和性は次のとおりであった^{9~11)}。

| 受容体 | 脳部位 | 標識リガンド | 結合親和性 (Ki値、nM) |
|--------------------|------|------------------------------|---------------------|
| セロトニン系 | | | |
| 5-HT ₂ | 大脳皮質 | ³ H-Ketanserin | 0.61 ± 0.11 |
| 5-HT _{1A} | 海馬 | ³ H-8-OH-DPAT | 2.9 ± 0.4 |
| ドパミン系 | | | |
| D ₂ | 線条体 | ³ H-Spiperone | 1.4 ± 0.23 |
| D ₁ | 線条体 | ³ H-SCH23390 | 210 ± 18 |
| ノルアドレナリン系 | | | |
| α ₁ | 大脳皮質 | ³ H-WB4101 | 17 ± 2.3 |
| α ₂ | 大脳皮質 | ³ H-Clonidine | 410 ± 11 |
| β | 全脳 | ³ H-DHA | >1000 ^{a)} |
| アセチルコリン系 | | | |
| muscarinic | 大脳皮質 | ³ H-QNB | >1000 ^{a)} |
| nicotinic | 全脳 | ³ H-Cytisine | >1000 ^{a)} |
| ヒスタミン系 | | | |
| H ₁ | 全脳 | ³ H-Pyramine | 1.8 ± 0.18 |
| H ₂ | 線条体 | ¹²⁵ I-IAPD | >1000 ^{a)} |
| オピオイド | 大脳皮質 | ³ H-Naloxone | >1000 ^{a)} |
| ベンゾジアゼピン | 全脳 | ³ H-Flunitrazepam | >1000 ^{a)} |
| γ-アミノ酪酸-A | 全脳 | ³ H-Muscimol | >1000 ^{a)} |
| グルタミン酸 | 全脳 | ³ H-Glutamate | >1000 ^{a)} |

mean ± S.E. 8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin

a) IC₅₀ DHA : Dihydroalprenolol

QNB : Quinuclidinyl benzilate

IAPD : Iodoaminopotentidine

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ドパミン D₂ 受容体拮抗作用

ラット及びマウスでのメタンフェタミン又はアポモルヒネによる興奮や常同行動等の行動変化^{註1)}並びにラットでの条件回避反応^{註2)}を抑制し、これらの効力はハロペリドールの約 1/3~1/5 であった^{11,12)}。

| | ED ₅₀ (mg/kg、経口投与) | |
|--------------------------|-------------------------------|---------|
| | ペロスピロン | ハロペリドール |
| メタンフェタミン誘発運動亢進抑制 (ラット) | 2.2 | 0.56 |
| アポモルヒネ誘発常同行動抑制 (ラット) | 5.8 | 2.0 |
| アポモルヒネ誘発クライミング行動抑制 (マウス) | 3.5 | 0.67 |
| 条件回避反応抑制 | 3.6 | 0.89 |

注1) メタンフェタミン（ドパミン遊離剤）、アポモルヒネ（ドパミン受容体作動薬）はドパミンの作用を増強し、ラットやマウスで常同行動*の発現、自発運動亢進を起こす。これらの作用はドパミン受容体遮断薬で抑制される。
*常同行動：同じ行動を繰り返すこと。連続した舐め、噛み行動など。

注2) 条件回避反応とは、光や音などの先行条件刺激に続いて発来する不快刺激を積極的に行動して回避する反応。条件回避反応抑制作用と抗精神病作用はよく相関することが知られており、抗精神病作用の評価モデルとして広く用いられている。

2)抗セロトニン作用

ラットでのトリプタミン又は p-クロロアンフェタミンによる前肢けいれんや体温上昇等の行動変化^{注)}を抑制し、その効力はハロペリドールに比べ 10 倍以上強力であった。^{11,12)}

| | ED ₅₀ (mg/kg、経口投与) | |
|--|-------------------------------|---------|
| | ペロスピロン | ハロペリドール |
| トリプタミン誘発前肢けいれん抑制 (ラット) | 1.4 | 14 |
| p-クロロアンフェタミン誘発体温上昇抑制 (ラット) | 1.8 | >30 |
| 5-ヒドロキシトリプトファン誘発wet dog shake行動抑制(ラット) | 1.4 | — |
| 5-メトキシトリプタミン誘発首振り行動抑制 (マウス) | 3.9 | — |

注) トリプタミン（セロトニン受容体作動薬）、p-クロロアンフェタミン（セロトニン遊離薬）、5-ヒドロキシトリプトファン（セロトニンの前駆体）、5-メトキシトリプタミン（セロトニン受容体作動薬）はセロトニンの作用を増強し、ラットやマウスで前肢けいれん、体温上昇、首振り運動、wet dog shake*などの異常行動を起こす。これらの作用はセロトニン受容体遮断薬で抑制される。
*wet dog shake：濡れた犬が水をはじく時の身震いに類似した行動

3)恐怖条件付け誘発すくみ行動抑制作用

ラットでの恐怖条件付けすくみ行動試験（情緒障害モデル）^{注)}で心理ストレスによるすくみ行動（無動症状）の発現を抑制した¹³⁾。

注) 恐怖を感じるように条件付けされた環境では、ラットですくみ行動（無動症状）が観察される。抗不安薬、抗うつ薬あるいは一部の抗精神病薬により、このすくみ行動は抑制される。

4)その他の作用（カタレプシー誘発作用、ブラジキネジア誘発作用）

ラット及びマウスでのカタレプシー誘発作用^{注1)}、マウスでのブラジキネジア（寡動）誘発作用^{注2)}はハロペリドールの 1/10 以下であった^{11,14)}。

| | ED ₅₀ (mg/kg、経口投与) | |
|-------------------|-------------------------------|---------|
| | ペロスピロン | ハロペリドール |
| カタレプシー誘発作用 (ラット) | 150 | 12 |
| カタレプシー誘発作用 (マウス) | 57 | 3.1 |
| ブラジキネジア誘発作用 (マウス) | 44* | 0.66* |

*誘発用量：動作（ポール降下）時間を対照群の 50%延長する用量

注1) カタレプシーとは、他動的にある姿勢をとらせると、それが不自然な姿勢であってもいつまでもそのままの姿勢を続け、筋肉が硬直している状態をいう。動物におけるカタレプシーは、錐体外路系症状のモデルとして用いられる。抗精神病薬は黒質線条体ドパミン経路の遮断によってカタレプシーを誘発する。

注2) ブラジキネジアとは、動作緩慢又は運動緩徐。錐体外路系症状の評価モデルのひとつであり、随意運動時に個々の動作が遅いことをいう。抗精神病薬は黒質線条体ドパミン経路の遮断によってブラジキネジアを誘発する。

(3)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

(1) 治療上有効な血中濃度

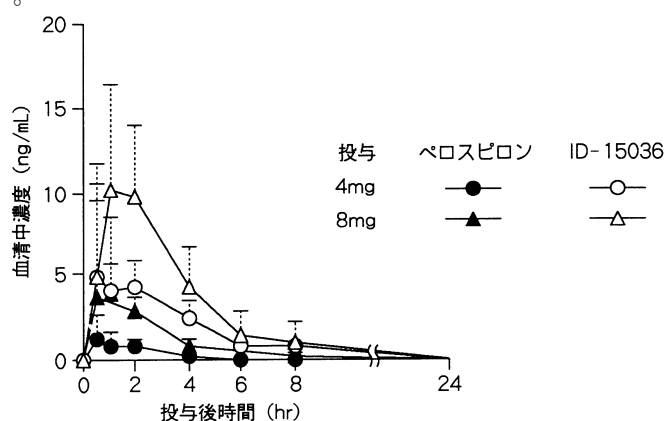
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人の場合

① 単回投与¹⁾

健康成人にペロスピロン 1、2、4 及び 8mg^{注)} を各 2 例に単回経口投与したとき、血清中ペロスピロン濃度の最高値は投与後 0.5~4 時間に認められ、その濃度 (C_{max}) は投与量に対応して上昇した。健康成人各 6 例にペロスピロン 4 及び 8mg を単回経口投与 (食後) した場合の血清中ペロスピロン及び主代謝物 ID-15036^{※)} の濃度推移は次のとおりであった。ペロスピロン及び ID-15036 の C_{max} 及び AUC は投与量に依存して増加した。ID-15036 の C_{max} 及び AUC はペロスピロンに比較して高い値を示した (下表)。



| 投与量 (mg) | 例数 | ペロスピロン | | | | ID-15036 | | |
|----------|----|----------------|-------------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | | T_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | $t_{1/2(4-6hr)^a}$ (hr) | T_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) |
| 4 | 6 | 1.7±1.3 | 1.9±1.2 | 4.0±4.5 | | 1.7±1.3 | 7.9±4.6 | 26.5±9.9 |
| 8 | 6 | 1.4±0.7 | 5.7±5.0 | 13.6±6.6 | 2.3±0.5 | 1.4±0.7 | 13.3±4.5 | 51.3±27.1 |

mean ± S.D. a) 算出時間

※) ID-15036 : ペロスピロンの 1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化体。主要代謝物のうち最も抗セロトニン作用が強く、ペロスピロンの約 1/8 の効果を示す (ラット)。なお抗ドパミン作用はほとんど認められなかった。(「VII-6. 代謝」の項参照)

上記の第 I 相試験及び臨床薬理 (定量脳波) 試験、4mg 錠と 8mg 錠の生物学的同等性試験において、健康成人に 8mg を単回経口投与したとき、血清中ペロスピロン濃度の C_{max} は 2.2~5.7ng/mL、 T_{max} は 1.4~2.3hr、AUC は 10.1~15.7ng·hr/mL であり、消失は二相性を示し、投与後 6 時間前後までは $t_{1/2\alpha}$ 1~3 時間、それ以降は $t_{1/2\beta}$ 5~8 時間であった。

| 試験 | 例数 | T_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | |
|-------------------|----|----------------|-------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | | | | | $t_{1/2\alpha}$ | $t_{1/2\beta}$ |
| 第 I 相試験 | 6 | 1.4±0.7 | 5.7±5.0 | 13.6±6.6 | 2.3±0.5 ^{a)} | |
| 臨床薬理 | 12 | 2.2±1.5 | 3.9±2.9 | 15.7±10.2 | 0.79 | 4.6 |
| 生物学的同等性 4mg錠×2 | 30 | 2.3±1.8 | 2.22±1.67 | 10.07±5.78 | 2.2 | 8.0 |
| 生物学的同等性 8mg錠×1 | 30 | 1.5±1.4 | 2.83±2.43 | 10.69±7.68 | 2.6 | 8.0 |

mean ± S.D. a) n=5、 $t_{1/2}$ (算出時間 : 4-6hr)

第 I 相試験以外の試験における $t_{1/2}$ は平均値の推移から算出した。

②反復投与¹⁾

健康成人 6 例に 1 日 1 回 4mg を 3 日間反復経口投与（朝食後）したとき^{注)}、血清中ペロスピロン及び主代謝物 ID-15036 の C_{max}、AUC 及び t_{1/2} は投与 1 日目と 3 日目で大差なく、反復投与により、上昇や低下あるいは生物学的半減期の変化はないと考えられた。

| 投与日 (日目) | 例数 | ペロスピロン | | | ID-15036 | | |
|-------------|----|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) |
| 1 | 6 | 0.8±0.3 | 2.1±1.3 | 3.0±1.6 | 1.2±0.7 | 6.7±2.8 | 18.6±10.4 |
| 3 | 6 | 1.3±0.8 | 1.7±0.8 | 2.9±1.2 | 1.2±0.4 | 6.9±2.3 | 20.4±6.5 |

mean±S.D.

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。」である。

2)患者の場合

①統合失調症患者³⁾

後期第Ⅱ相試験で患者（89 例）に 1 回 4~32mg、1 日用量として 12~96mg^{注)} を 4 週間あるいは 8 週間反復投与（食後）したとき、血清中ペロスピロン及び主代謝物 ID-15036 の濃度は、投薬直前値はほぼゼロであり、同投与量で比較すると投与開始後 4 週目と 8 週目で大差なかった。また、血清中ペロスピロン濃度の平均値は用量依存的に上昇する傾向を示した。第Ⅰ相臨床試験における健康成人の反復投与で示唆されたように、患者での長期投与においても蓄積性を示唆する血中濃度の変動はないと考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。」である。

(3)中毒域

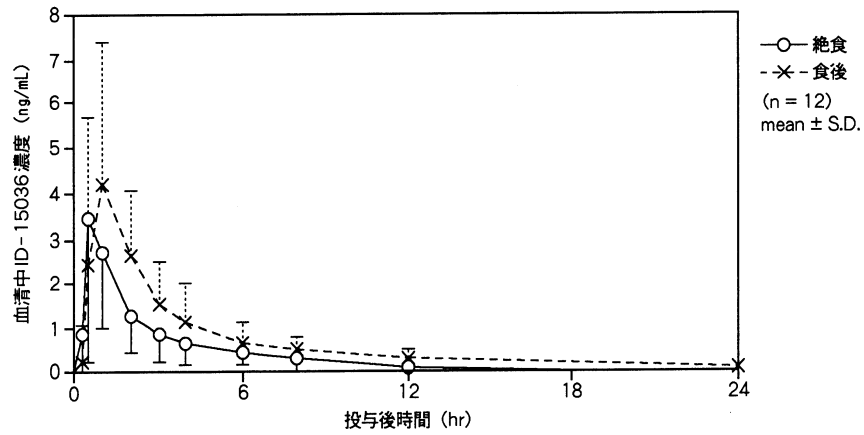
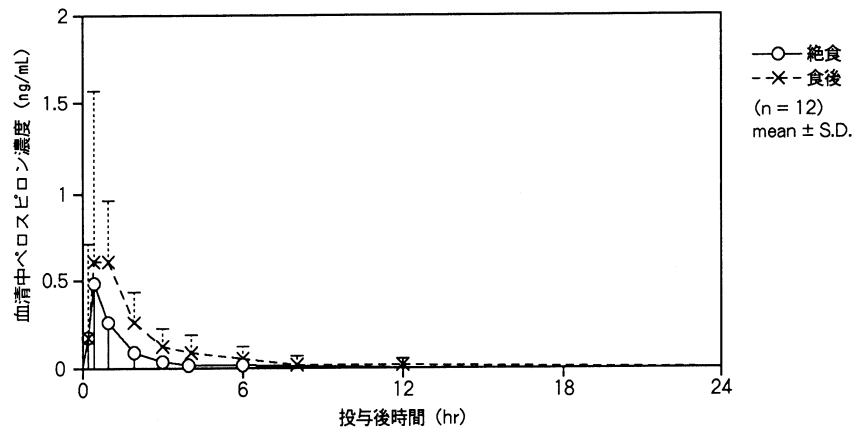
該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1)食事の影響

健康成人 12 例にペロスピロン 1 回 2mg^{注)} をクロスオーバー法により食後又は絶食下経口投与した場合の血清中ペロスピロン及び主代謝物 ID-15036 の濃度推移は次のとおりであった。ペロスピロン及び ID-15036 の T_{max}、C_{max} 及び AUC はいずれも食後投与の方が絶食下投与より大きかった（ペロスピロン [T_{max} : 1.4 倍、C_{max} : 1.6 倍、AUC : 2.4 倍]、ID-15036 [T_{max} : 1.7 倍、C_{max} : 1.3 倍、AUC : 1.6 倍]）。ペロスピロン錠剤は水に溶けにくいいため、絶食下投与より食後投与の方が錠剤の崩壊及び溶出が亢進するためと考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。」である。



| 投与日 (日目) | 例数 | ペロスピロン | | | ID-15036 | | |
|-------------|----|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) |
| 絶食下 | 12 | 0.6±0.3 | 0.5±0.6 | 0.7±1.0 | 0.7±0.3 | 3.8±2.9 | 9.6±7.6 |
| 食後 | 12 | 0.9±0.4 | 0.9±0.9 | 1.7±1.5 | 1.2±0.5 | 4.8±3.5 | 15.2±10.8 |
| 食後/絶食 | | 1.4 | 1.6 | 2.4 | 1.7 | 1.3 | 1.6 |

mean ± S.D.

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

¹⁴C 標識ペロスピロンを経口投与（10mg/kg）した場合、最高血清中放射能濃度はラットでは投与後 30 分、サルでは投与後 1~4 時間に認められた。胆汁及び尿中への排泄率から計算した吸収率はラットで約 60%であった。経口投与（10mg/kg）した場合と静脈内投与（1.5mg/kg）した場合の尿中排泄率の比から推定した吸収率はラットでは約 80%、サルでは約 90%であり、いずれの動物においても消化管からの吸収は良好であると考えられた^{15,16,17}。

バイオアベイラビリティ

経口投与時のバイオアベイラビリティはラットで 1.7%であった¹⁵。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

¹⁴C 標識ペロスピロンを経口投与（10mg/kg）した妊娠 20 日目のラットにおいて、胎児への放射能及びペロスピロンの移行が認められた。胎児血清及び胎児中のペロスピロン濃度は経時的に低下した。また胎児における放射能濃度は母体血清中濃度よりも低く、胎児への分布量の合計は投与量の 0.1%未満であった¹⁸。

(3) 乳汁への移行性

¹⁴C 標識ペロスピロンを経口投与（10mg/kg）した哺育中ラットにおいて、乳汁中への放射能及びペロスピロンの移行が認められた。乳汁中ペロスピロン濃度は投与後 30 分で最大であり、血清中の約 2 倍であった。乳汁中放射能及びペロスピロン濃度は経時的に低下した¹⁸。

(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

1) 組織分布

¹⁴C 標識ペロスピロンをラット及びサルに単回経口投与（10mg/kg）した場合、投与放射能は速やかに組織に分布し、ほとんどの組織で血清中よりも高い濃度を示した。胃、肝臓、腎臓で最も高い濃度を示した。

¹⁴C 標識ペロスピロンをラットに 14 日間連続経口投与後の放射能の分布パターンは単回投与時と変わらなかった。また、各組織中濃度はやや上昇したが、単回投与時の 3 倍以下であり、組織への著しい蓄積はないと考えられた^{16,17,19,20}。

2) メラニンへの分布

¹⁴C 標識ペロスピロンをサルに経口投与（10mg/kg）した場合、ラットと同様に消化管、肝臓及び腎臓に高い濃度を示したが、眼のブドウ膜にも高濃度の放射能が認められ、投与後 168 時間においても、濃度の変化はわずかだった。ブドウ膜への高濃度分布は、本剤が塩基性及び脂溶性の両性質を併せ持つ化合物で、メラニン親和性を有するためと考えられる。

¹⁴C 標識ペロスピロンを有色ラットに経口投与（10mg/kg）した場合、眼球中放射能は投与後 24 時間に最高濃度を示した後、投与後 168 時間から低下し始め、その後は時間とともに低下した。なお、白色ラットを用いた慢性毒性試験（最高 25mg/kg、1 年投与）、サルを用いた亜急性毒性試験（最高

(2)代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒト P450 発現系を用いた *in vitro* 試験により、ペロスピロンの代謝には主に CYP1A1、2C8、2D6、3A4 が関与しており、中でも CYP3A4 の寄与が最も大きいことが示された。なお、ラットにペロスピロンを 10 及び 100mg/kg/日単回又は 14 日間反復投与した場合、肝薬物代謝酵素系の誘導及び阻害は認められなかった²²⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

¹⁴C 標識ペロスピロンを経口投与（10mg/kg）又は静脈内投与（1.5mg/kg）したラットにおいて、両投与経路における血清中ペロスピロン濃度の AUC の比較及び血清中放射能の C_{max} に占めるペロスピロンの比率の比較から、ペロスピロンは経口投与後初回通過効果による代謝を強く受けることが示唆された^{15,16)}。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物の抗セロトニン作用（ラット）は ID-15036 が最も強く、ペロスピロンの約 1/8 であった。抗ドパミン作用（ラット）はいずれの代謝物においてもほとんど認められなかった²³⁾。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

1)単回投与¹⁾

健康成人に 4 及び 8mg を単回経口投与（各 6 例、食後）後、24 時間までにペロスピロンは投与量の約 0.3% が未変化体として尿中に排泄された。1~8mg 投与^{注)}（各 2 例）において、ペロスピロンの尿中排泄率に投与量による変動は認められなかった。

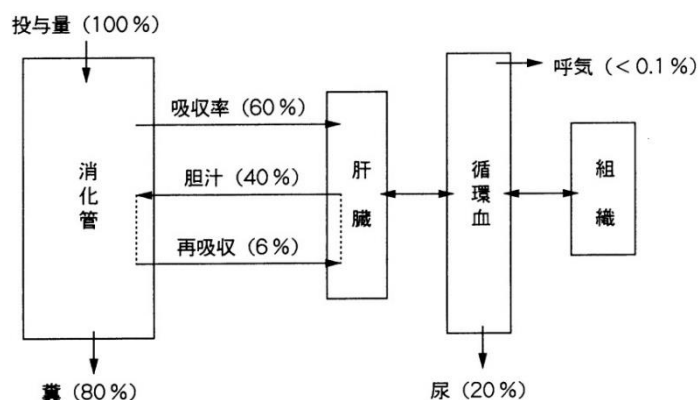
2)反復投与¹⁾

健康成人に 1 日 1 回、4mg を 3 日間反復経口投与（各 6 例、朝食後）したとき^{注)}、投与 1、2 及び 3 日目の投与後 24 時間までの尿中排泄率は大きく、ペロスピロン反復投与による排泄の変動はないと考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、ペロスピロン塩酸塩として成人 1 回 4mg 1 日 3 回より始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 12~48mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 48mg を超えないこと。」である。

ラットあるいはサルに ¹⁴C 標識ペロスピロンを経口投与（10mg/kg）した場合の投与放射能の排泄は以下のとおりであった。

- ①ラットに投与後 72 時間までに尿中へ 22%、糞中へ 74%排泄され、呼気中にはほとんど排泄されなかった¹⁶⁾。
- ②サルに投与後 168 時間までに尿中に 40%、糞中に 46%排泄された^{17,20)}。
- ③ラットに投与後 48 時間までに胆汁中には 40%排泄され、また胆汁中に排泄された放射能の 14%は再吸収され、腸肝循環することが認められた¹⁶⁾。
- ④7 週齢ラットと 20 カ月齢ラットで尿及び糞中排泄率に変化はみられなかった。四塩化炭素投与による肝障害ラットでは正常ラットに比べて尿中排泄率が 8%上昇した。また、5/6 腎摘除による腎障害ラットでは正常ラットに比べて尿中排泄率が 7%低下した^{24,25)}。



ラットにおけるペロスピロンの体内動態（推定）

(2) 排泄率

「VII-7-(1)排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「VII-7-(1)排泄部位及び経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害

¹⁴C 標識ペロスピロンを 5/6 腎摘除により作製した腎障害モデルラットに経口投与 (10mg/kg) した場合、血清中放射能濃度の C_{max} は正常ラットの 1.2 倍、AUC は 1.6 倍であった。また、血清中ペロスピロン濃度の C_{max} は 1.6 倍、AUC は 2.1 倍であった²⁴⁾。

(2) 肝機能障害

¹⁴C 標識ペロスピロンを四塩化炭素投与により作製した肝障害モデルラットに経口投与 (10mg/kg) した場合、血清中放射能濃度の C_{max} は正常ラットの 1.6 倍、AUC は 1.9 倍であった。また、血清中ペロスピロン濃度の C_{max} は 5.6 倍、AUC は約 10 倍であった²⁴⁾。

(3) 高齢者

¹⁴C 標識ペロスピロンを 20 ヶ月齢ラットに経口投与 (10mg/kg) した場合、血清中放射能濃度の C_{max} は 7 週齢ラットの 1.3 倍、 $t_{1/2}$ は 2.8 倍、AUC は 2.0 倍であった²⁴⁾。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 ペロスピロンは中枢神経抑制作用を有するため、昏睡状態を悪化させるおそれがある。
- 2.2 ペロスピロンは中枢神経抑制作用を有し、マウスでのヘキソバルビタールによる麻酔を増強した⁴¹⁾。このため、「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」では、中枢神経抑制作用が増強されることが考えられる。なお、強い影響下にない場合についてもバルビツール酸誘導体の併用には注意が必要のため、併用注意に設定した。
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の再投与により過敏症状が再発する可能性が高いと考えられる。
- 2.4 アドレナリンは血管に対して血管収縮作用（昇圧、 α 作用）と血管拡張作用（降圧、 β 作用）の相反する2つの作用を有しているが、通常は α 作用が優位のため全体として昇圧の方向に作用が発現する。それに対して、アドレナリンとアドレナリン α -受容体遮断作用をもつ薬剤を併用すると、アドレナリンの α 作用のみ遮断され、 β 作用が優位の状況をきたし、血圧降下が起こるおそれがあるため、アドレナリンを投与中の患者に対しては禁忌である。ただし、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して除外されている。また、公表文献等に基づき評価した結果、アドレナリン含有歯科麻酔剤は禁忌ではなく併用注意とした。
 - ・国内において、抗精神病薬常用者に対するアドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン製剤）の使用実態が調査され、併用の実態があることが報告されており、また併用によりアドレナリン反転によると考えられる事象がほとんど報告されていない⁴⁴⁾。
 - ・抗精神病薬を前処置したラットにアドレナリンを投与し、血圧及び脈拍数の変化を検討したところ、有意な変化が認められたアドレナリンの投与量はヒトにおいて歯科麻酔剤により臨床使用される常用量を大きく上回る⁴⁵⁾。
 - ・抗精神病薬が投与されている患者において、全身麻酔下でアドレナリン添加リドカインを投与したところ、循環動態に影響を与えなかったことが報告されている⁴⁶⁾。 [「VIII-7-(1)併用禁忌とその理由」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

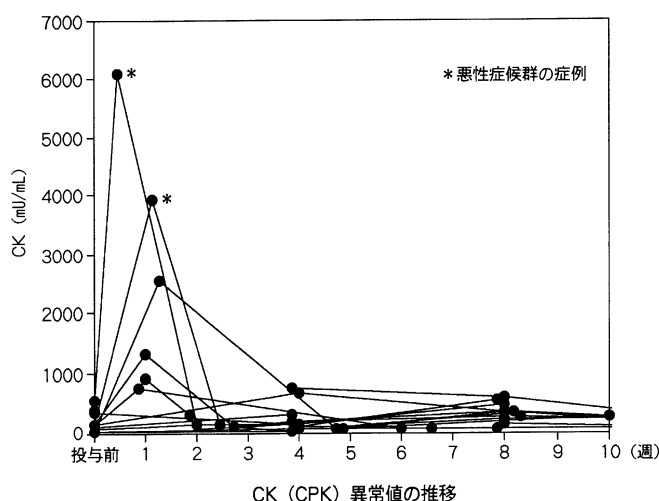
8. 重要な基本的注意

- 8.1 悪性症候群の発現に伴いCKが上昇すること、また、本剤によりCKが高くなる場合があることから、観察を十分に行うこと。なお、他の抗精神病薬において、急激な増量により悪性症候群があらわれたとの報告がある。 [9.1.4、11.1.1 参照]

- 8.2 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。
- 8.3 興奮、非協調性、緊張、衝動性の調節障害等の陽性症状を悪化させることがあるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することが考えられるので注意すること。〔11.1.3 参照〕
- 8.5 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、本剤の投与に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の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。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。〔9.1.6、11.1.8 参照〕

(解説)

- 8.1 承認時までの国内臨床試験において、CK (CPK) 上昇発現割合は7.2% (23/318 例) であった。23 例中悪性症候群が認められた症例は2 例であり、この2 例では3000mU/mL 以上のCK (CPK) 上昇を示した。



- 8.3 承認時までの国内臨床試験において症状悪化による中止率は約10%であり、陽性症状の悪化が中止の原因になっていた。また、第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）において、BPRS 及びPANSS による各精神症状評価スコアで、興奮、非協調性、緊張、衝動性の調節障害の各陽性症状に13~27%の悪化が認められた。

| | 精神症状 (BPRS評価項目) 別の 症状悪化 (1段階以上) 例数 (%) | | 精神症状 (PANSS評価項目) 別の 症状悪化例数 (%) | |
|----------|---|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | ハロペリドール 対照試験 | モサプラミン塩酸塩 対照試験 | ハロペリドール 対照試験 | モサプラミン塩酸塩 対照試験 |
| 興 奮 | 11 (16) | 20 (26) | 13 (19) | 21 (27) |
| 非協調性 | 11 (16) | 17 (22) | 10 (14) | 19 (24) |
| 緊 張 | 9 (13) | 16 (21) | 9 (13) | 15 (19) |
| 衝動性の調節障害 | — | — | 15 (21) | 15 (19) |

評価例数：ハロペリドール対照試験 70 例、モサプラミン塩酸塩対照試験 78 例

- 8.4 イヌでのアポモルヒネ誘発による嘔吐作用がペロスピロン 1mg/kg 経口投与で抑制された。
（「Ⅸ-1-(2) 安全性薬理試験」の項参照）
- 8.5 市販後に本剤との関連性を否定できない糖尿病性ケトアシドーシス、重篤な高血糖等の症例が報告されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心・血管疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者 一過性の血圧降下があらわれることがある。</p> <p>9.1.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者 錐体外路症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者 痙攣閾値を低下させるおそれがある。</p> <p>9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 悪性症候群が起りやすい。[8.1、11.1.1 参照]</p> <p>9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 症状を悪化させるおそれがある。</p> <p>9.1.6 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 血糖値が上昇することがある。[8.5、11.1.8 参照]</p> <p>9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者 肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.9 参照]</p> |
|--|

(解説)

- 9.1.1 抗精神病剤は血管運動調節中枢を抑制して低血圧を起こすことや、アドレナリン- α_1 受容体を遮断して起立性低血圧を起こすことがある。本剤はアドレナリン- α_1 受容体に結合親和性を示し¹⁰、動物実験で α_1 受容体遮断作用を示した^{11,26}。また、麻酔ネコにおいて血圧が下降した²⁶。なお、ウサギ起立性低血圧モデルを用いた実験では本剤には起立性低血圧誘発作用は認められなかった。
- 9.1.2 ドパミン D_2 受容体遮断作用があるため、錐体外路症状を引き起こすことがある。
- 9.1.3 抗精神病剤は脳波に影響を与え、痙攣閾値を低下させることがあると言われている。本剤は健康成人を対象とする臨床薬理試験において、定量脳波の徐波($\delta\sim\theta_2$ 波)を増加し、 $\alpha_1\sim\beta_1$ 波を減少させる作用を示した²⁷。
速波($\beta_2\sim\beta_3$ 波)の増加は認められなかったが、基本的に抗精神病剤型に属する脳波変化のパターンであった。なお、動物実験において痙攣発現に対する助長作用は認められなかった¹²。
- 9.1.4 「Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状-11.1 重大な副作用-11.1.1 悪性症候群」の項参照
- 9.1.5 市販後に本剤との関連性を否定できない自殺企図の報告が認められ、この中には自殺の既往のある症例が含まれていた。自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.6 市販後に本剤との関連性を否定できない血糖上昇の報告が認められ、この中には糖尿病を合併している患者、糖尿病の危険因子(糖尿病の家族歴、肥満等)を有する患者が含まれていた。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本剤を投与した場合、血糖値が上昇することがある。

(2) 腎機能障害患者

- | |
|--|
| <p>9.2 腎機能障害患者 腎障害モデル動物(ラット)で本剤の血中濃度の増大が認められている。</p> |
|--|

(解説)

「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者-(1)腎機能障害」の項参照

(3) 肝機能障害患者

- | |
|--|
| <p>9.3 肝機能障害患者 肝障害モデル動物(ラット)で本剤の血中濃度の増大が認められている。</p> |
|--|

(解説)

「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者-(2)肝機能障害」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

ラット及びウサギにおいて胎児致死作用及び催奇形作用は認められなかったが、妊娠ラットへの¹⁴C 標識ペロスピロンの経口投与で胎児への放射能の移行が認められた。(「VII-5. 分布」及び「IX-2. 毒性試験」の項参照)

また、2010年12月米国食品医薬品局(FDA)の指示により、妊娠後期に抗精神病薬を使用した母親から出生した新生児における離脱症状や錐体外路症状に関する注意が米国の抗精神病薬の添付文書に追記された。国内においても、全ての抗精神病薬(2011年3月時点)を対象に、新生児における離脱症状や錐体外路症状等の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として追記することになった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。

(解説)

哺育ラットへの¹⁴C 標識ペロスピロンの経口投与で乳汁中へのペロスピロンの移行が認められた。

(「VII-5. 分布」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験において小児等(15歳未満)を対象とした試験は実施されておらず、また、小児等への投与例もなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量(1回4mg)から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に生理機能が低下している。動物実験(ラット)で老齢動物、肝障害及び腎障害モデル動物において血清中濃度の増大等が認められている。

(解説)

抗精神病薬は高齢者では副作用発現割合が高いことが知られており、抗ドパミン作用による錐体外路症状、 α 遮断作用による起立性低血圧、抗コリン作用による錯乱症状、便秘が起こりやすいと言われている。本剤は抗ドパミン作用、 α_1 遮断作用および弱いながらも抗コリン作用を持つため、これらの副作用があらわれやすくなることが考えられる。また、一般的に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、本剤では老齢ラット、肝障害モデルラット、腎障害モデルラットの各動物実験において血清中濃度の C_{max} やAUCの増大が認められており、高齢者への投与においては本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(「VII-10. 特定の背景を有する患者-(3)高齢者」の項参照)

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4によって代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

| 10.1 併用禁忌（併用しないこと） | | |
|--|---------------------------------------|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、 又は歯科領域における浸潤麻酔も しくは伝達麻酔に使用する場合を 除く） ボスミン [2.4 参照] | 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）

本剤とアドレナリンの相互作用について検討したデータはないが、本剤はアドレナリン α_1 受容体に結合親和性を示し¹⁰⁾、動物実験で α_1 受容体遮断作用を示した^{11,26)}。（「IX-1-(2) 安全性薬理試験」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|--|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン | 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おそれがある。 |
| 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 | 相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | ともに中枢神経抑制作用を有する。 |
| ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン | 相互に作用が減弱することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 | 本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。 |
| 降圧剤 | 相互に降圧作用を増強する可能性があるため、減量するなど慎重に投与すること。 | ともに降圧作用を有する。 |
| ドンペリドン メトクロプラミド | 内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる可能性がある。 | ともにドパミン受容体遮断作用を有する。 |
| アルコール（飲酒） | 相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 | ともに中枢神経抑制作用を有する。 |
| H ₂ 受容体遮断薬 シメチジン等 | 相互に胃液分泌抑制作用を増強する可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 | ともに胃液分泌抑制作用を有する。 |
| CYP3A4 の選択的阻害剤 マクロライド系抗生物質等 | 本剤による副作用が強くあらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 | 本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| CYP3A4 によって代謝される薬剤 シサプリド トリアゾラム 等 | CYP3A4 によって代謝される薬剤及び本剤による副作用が強くあらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 | 本剤とこれら併用薬剤の代謝酵素が同じ（CYP3A4）であるため、代謝を競合的に阻害する可能性がある。 |

（解説）

アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）

「VIII-2. 禁忌内容とその理由-2.4」の項参照

中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）

「VIII-2. 禁忌内容とその理由-2.2」の項参照

ドパミン作動薬（レボドパ製剤、ブロモクリプチン）

本剤とドパミン作動薬の相互作用について検討したデータはないが、本剤はドパミン受容体遮断作用を有するため、ドパミン受容体を介して作用する薬剤と併用すると相互に作用を減弱する可能性がある。

降圧剤

「Ⅷ-6-(1)合併症・既往歴等のある患者-9.1.1」の項参照

ドンペリドン、メトクロプラミド

ドパミン受容体遮断作用をもつ薬剤は、漏斗下垂体ドパミン経路の遮断によってプロラクチンを遊離させたり、黒質線条体ドパミン経路の遮断によって錐体外路症状を引き起こしたりすることがある。本剤とドンペリドン、メトクロプラミドとの相互作用について検討したデータはないが、本剤はドパミン受容体遮断作用を有するため、同じくドパミン受容体遮断作用をもつ薬剤と併用すると内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる可能性がある。

アルコール（飲酒）

ペロスピロンは中枢神経抑制作用を有し、また、マウスにおいてエタノールでの麻酔を増強した¹²⁾。

H₂受容体遮断薬（シメチジン等）

ペロスピロンはラットへの十二指腸内投与で胃液分泌抑制作用を示した²⁶⁾。また、この作用はシメチジンと併用することにより増強された¹²⁾。（「Ⅸ-1-(2)安全性薬理試験」の項参照）

CYP3A4の選択的阻害剤（マクロライド系抗生物質等）

ヒト P450 酵母発現系を用いた *in vitro* 試験によりペロスピロンの代謝には CYP3A4 の関与が最も大きいことが示されている。また、CYP3A4 の特異的阻害剤であるケトコナゾールにより、ペロスピロンのヒト肝ミクロソームにおける代謝が強く阻害された (*in vitro*)。

（「Ⅶ-6.代謝」の項参照）

CYP3A4によって代謝される薬剤（シサプリド、トリアゾラム等）

ヒト P450 酵母発現系を用いた *in vitro* 試験によりペロスピロンの代謝には CYP3A4 の関与が最も大きいことが示されている。（「Ⅶ-6.代謝」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（1%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。〔8.1、9.1.4 参照〕

11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.1～1%未満）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

11.1.3 麻痺性イレウス（1%未満）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。〔8.4 参照〕

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（1%未満）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。なお、抗精神病薬の高用量、長期間投与がSIADH発現の危険因子になるとの報告がある。

11.1.5 痙攣（頻度不明）

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

11.1.8 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔8.5、9.1.6 参照〕

11.1.9 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

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。〔9.1.7 参照〕

（解説）

11.1.1 悪性症候群

悪性症候群は抗精神病剤投与中の患者にみられるが、その発現機序は不明である。症状のうち、発熱の機序に関してはドパミン・セロトニン不均衡説が提唱されている。

11.1.2 遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアの発現機序は、抗精神病剤の長期投与によってドパミン受容体が過感受性となり、ドパミン系の活動が亢進し、これに対応してコリン系の活動が低下することによるドパミン-コリン不均衡説が提唱されている。

11.1.3 麻痺性イレウス

腸管麻痺や麻痺性イレウスの発現は、抗精神病薬の抗コリン作用による腸管拡張、蠕動低下が主な原因とされている。なお、ペロスピロンは *in vitro* でムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性をほとんど示さず、マウスにおける抗コリン作用は弱かった^{10,11)}。

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の発現は、視床下部の口渇中枢や抗利尿ホルモン分泌細胞のドパミン-2受容体遮断を介して出現することが示唆されている。

11.1.5 痙攣

市販後に本剤との関連性を否定できない痙攣の発現が報告されている。（「Ⅷ-6-(1)合併症・既往歴等のある患者-9.1.3」の項参照）

11.1.6 横紋筋融解症

市販後に本剤との関連性を否定できない横紋筋融解症の発現が報告されている。その中には横紋筋融解症に続発して急性腎障害を発現した症例も含まれている。

抗精神病薬投与中に発症する横紋筋融解症には、抗精神病薬の過量投与、薬剤による直接的な筋障害、多飲による水中毒、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等、様々な要因が関与していると考えられている。

11.1.7 無顆粒球症、白血球減少

市販後に本剤との関連性を否定できない症例が報告されている。

一般的に無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛であるが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状をきたす。また敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が見られることもある。対処法としては、疑わしい医薬品を即時に服用中止し、発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始する。

11.1.8 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

市販後に本剤との関連性を否定できない糖尿病性ケトアシドーシス、重篤な高血糖等の発現が報告されている。（「Ⅷ-6-(1)合併症・既往歴等のある患者-9.1.6」及び「Ⅷ-5.重要な基本的注意とその理由-8.5」の項参照）

糖尿病性ケトアシドーシスは、高血糖、酸血症、血清浸透圧上昇、循環血漿量減少を特徴とする代謝異常状態であり、血中ケトン体濃度が著増し（ケトーシス）、酸血症（アシデミア）を呈する。口渇・多飲・多尿、発熱、嘔吐・腹痛・下痢、著明な倦怠感、中枢神経抑制等の症状がみられ、ときに糖尿病性昏睡に至ることもある。

11.1.9 肺塞栓症、深部静脈血栓症

国内において全ての抗精神病薬（2010年3月時点）を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載することになった。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|----------------------|---|--------------------|--|--|
| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 循環器 | | 心悸亢進、胸内苦悶感、血圧低下 | 頻脈、心室性期外収縮、徐脈、血圧上昇 | |
| 錐体外路症状 ^{※)} | パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎、仮面様顔貌、寡黙寡動、歩行障害等）（25.6%）、アカシジア（静坐不能）（25.4%）、ジスキネジア（口周部・四肢等の不随意運動、構音障害、嚥下障害等）（13.1%） | ジストニア（斜頸、眼球上転発作等） | | |
| 肝臓 | | AST、ALT 上昇 | ALP、 γ -GTP 上昇 | LDH 上昇 |
| 眼 | | | 視力障害、眼のかすみ、角膜びらん | |
| 過敏症 | | | 発疹、紅斑 | |
| 消化器 | 便秘、悪心・嘔吐、食欲減退 | 食欲亢進 | 腹部不快感、下痢、腹痛 | |
| 内分泌 | プロラクチン上昇 | 月経異常 | | 乳汁分泌 |
| 泌尿器 | | 排尿障害 | 頻尿 | |
| 血液 | | | 白血球増加、白血球減少、白血球分類異常、赤血球増加、赤血球減少、ヘモグロビン増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット増加、ヘマトクリット減少、血小板減少 | |
| 精神神経系 | 不眠（22.8%）、眠気（14.5%）、焦燥・不安、めまい・ふらつき、過度鎮静 | 興奮・易刺激性、頭重・頭痛、うつ状態 | 頭部異常感、しびれ感、眼瞼下垂、頭鳴 | 痙攣発作、躁状態、自殺企図、精神病症状の増悪、妄想、幻覚、衝動行為、思考異常 |
| その他 | 脱力倦怠感、口渇、CK 上昇 | 無力感、発汗、尿蛋白 | 発熱、ほてり（顔面紅潮）、射精障害、鼻閉、体重増加、水中毒、多飲症、気分不快感、喀痰、総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、尿糖、尿ウロビリノーゲン、血清ナトリウム低下、血清クロール低下 | 血糖上昇 |

※) 症状があらわれた場合には、必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ルーランの副作用発現状況

ー承認時までの臨床試験、特定使用成績調査の副作用ー

| 調査の種類* | 承認時迄 の状況 | 特定使用成績調査 | | | | | | 合計 |
|--------------|--------------------------|----------|---------|-----------|---------|---------|----------|-----------|
| | | 長期 | 初発 | 効果 不十分 | QOL | 眼科 | 小計 | |
| 調査症例数 | 429 | 1,191 | 75 | 176 | 27 | 57 | 1,526 | 1,955 |
| 副作用等の発現症例数 | 289 | 254 | 23 | 21 | 2 | 10 | 310 | 599 |
| 副作用等の発現件数 | 1,140 | 463 | 35 | 27 | 4 | 16 | 545 | 1,685 |
| 副作用等の発現割合 | 67.37% | 21.33% | 30.67% | 11.93% | 7.41% | 17.54% | 20.31% | 30.64% |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%) | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 貧血 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 内分泌障害 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 高プロラクチン血症 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 代謝および栄養障害 | 29(6.76) | 13(1.09) | — | — | — | 1(1.75) | 14(0.92) | 43(2.20) |
| 食欲不振 | 3(0.70) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 4(0.20) |
| 過食 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 食欲亢進 | 5(1.17) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 7(0.36) |
| 食欲減退 | 19(4.43) | 1(0.08) | — | — | — | 1(1.75) | 2(0.13) | 21(1.07) |
| 経口摂取減少 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 肥満 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 高脂血症 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 多飲症 | 1(0.23) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 4(0.20) |
| 脱水 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 水中毒 | 1(0.23) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 3(0.15) |
| コントロール不良の糖尿病 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 精神障害 | 107(24.94) | 71(5.96) | 1(1.33) | 2(1.14) | 1(3.70) | — | 75(4.91) | 182(9.31) |
| 不安 | 26(6.06) | 11(0.92) | — | — | — | — | 11(0.72) | 37(1.89) |
| 活動性低下 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| ろう屈症 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 言葉もれ | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| うつ病 | 9(2.10) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 10(0.51) |
| 抑うつ気分 | 1(0.23) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 2(0.10) |
| 抑うつ症状 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 離人症 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 妄想 | — | 2(0.17) | — | — | 1(3.70) | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 誇大妄想 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 被害妄想 | — | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 幻覚 | — | 1(0.08) | — | — | 1(3.70) | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 幻聴 | — | 4(0.34) | — | — | — | — | 4(0.26) | 4(0.20) |
| 思考異常 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 思考途絶 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 食物嫌悪 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 易興奮性 | 15(3.50) | 8(0.67) | — | 1(0.57) | — | — | 9(0.59) | 24(1.23) |
| 軽躁 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 躁病 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 情動鈍麻 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 怒り | — | 5(0.42) | — | — | — | — | 5(0.33) | 5(0.26) |
| 不快気分 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 情動障害 | — | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 気分変動 | — | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 無感情 | 2(0.47) | — | — | — | — | — | — | 2(0.10) |
| 攻撃性 | — | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 脱抑制 | 2(0.47) | 2(0.17) | — | 1(0.57) | — | — | 3(0.20) | 5(0.26) |
| 異常行動 | — | — | 1(1.33) | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| リビドー亢進 | — | — | — | 1(0.57) | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 敵意 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 拒絶症 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 嫌悪 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 過覚醒 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 精神症状 | — | 7(0.59) | — | — | — | — | 7(0.46) | 7(0.36) |
| 早朝覚醒 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 初期不眠症 | — | 4(0.34) | — | — | — | — | 4(0.26) | 4(0.20) |
| 不眠症 | 97(22.61) | 19(1.60) | — | — | 1(3.70) | — | 20(1.31) | 117(5.98) |
| 中期不眠症 | — | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 自殺念慮 | — | — | — | 1(0.57) | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 自殺既遂 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 自殺企図 | — | 5(0.42) | — | — | — | — | 5(0.33) | 5(0.26) |
| 自傷行動 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |

: 錐体外路症状

(次ページに続く)

| 調査の種類* | 承認時迄の状況 | 特定使用成績調査 | | | | | | 合計 |
|----------------------|--------------------------|------------------|------------------|----------------|-----|----------------|------------------|-------------------|
| | | 長期 | 初発 | 効果不十分 | QOL | 眼科 | 小計 | |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%) | | | | | | | |
| 神経系障害 | 213(49.65) | 118(9.91) | 20(26.67) | 4(2.27) | — | 4(7.02) | 146(9.57) | 359(18.36) |
| 頭痛 | 14(3.26) | 1(0.08) | 1(1.33) | — | — | — | 2(0.13) | 16(0.82) |
| 緊張性頭痛 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| アカシジア # | 110(25.64) | 31(2.60) | 6(8.00) | — | — | 1(1.75) | 38(2.49) | 148(7.57) |
| 無動(症) # | 9(2.10) | — | — | — | — | — | — | 9(0.46) |
| 運動緩慢 # | — | 1(0.08) | 2(2.67) | — | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| ジスキネジー # | 13(3.03) | 7(0.59) | — | — | — | — | 7(0.46) | 20(1.02) |
| 錐体外路障害 # | — | 7(0.59) | 1(1.33) | — | — | — | 8(0.52) | 8(0.41) |
| 精神運動亢進 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 遅発性ジスキネジー # | 2(0.47) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 5(0.26) |
| ジストニー # | 14(3.26) | 1(0.08) | 1(1.33) | — | — | 1(1.75) | 3(0.20) | 17(0.87) |
| 仮面状顔貌 # | 38(8.86) | 1(0.08) | 1(1.33) | — | — | — | 2(0.13) | 40(2.05) |
| パーキンソンズム # | — | 11(0.92) | 2(2.67) | — | — | — | 13(0.85) | 13(0.67) |
| パーキンソン歩行 # | 1(0.23) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 3(0.15) |
| 振戦 # | 65(15.15) | 16(1.34) | 4(5.33) | 2(1.14) | — | 1(1.75) | 23(1.51) | 88(4.50) |
| 意識レベルの低下 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 鎮静 | 23(5.36) | 4(0.34) | — | — | — | — | 4(0.26) | 27(1.38) |
| 傾眠 | 62(14.45) | 26(2.18) | 4(5.33) | 2(1.14) | — | 1(1.75) | 33(2.16) | 95(4.86) |
| 昏迷 | — | 2(0.17) | — | 1(0.57) | — | — | 3(0.20) | 3(0.15) |
| 浮動性めまい | 23(5.36) | 14(1.18) | 1(1.33) | — | — | — | 15(0.98) | 38(1.94) |
| 体位性めまい | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 頭部不快感 | 5(1.17) | 2(0.17) | 1(1.33) | — | — | — | 3(0.20) | 8(0.41) |
| 異常感覚 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 感覚鈍麻 | 1(0.23) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 4(0.20) |
| 構語障害 # | 2(0.47) | 1(0.08) | 1(1.33) | — | — | — | 2(0.13) | 4(0.20) |
| 構音障害 # | 17(3.96) | 3(0.25) | 1(1.33) | — | — | — | 4(0.26) | 21(1.07) |
| 無言症 # | 5(1.17) | — | — | — | — | — | — | 5(0.26) |
| 会話障害 # | 26(6.06) | — | — | — | — | — | — | 26(1.33) |
| 向精神薬悪性症候群 | — ^{注)} | 4(0.34) | — | — | — | — | 4(0.26) | 4(0.20) |
| 判断力低下 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 精神的機能障害 | — | 1(0.08) | 1(1.33) | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 眼障害 | 6(1.40) | 5(0.42) | — | — | — | 4(7.02) | 9(0.59) | 15(0.77) |
| 白内障 | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 角膜びらん | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 眼瞼下垂 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 注視麻痺 # | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 眼球回転運動 # | 1(0.23) | 4(0.34) | — | — | — | 1(1.75) | 5(0.33) | 6(0.31) |
| 眼の異常感 | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 羞明 | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 網膜出血 | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 視力低下 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 調節障害 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 霧視 | 1(0.23) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 3(0.15) |
| 耳および迷路障害 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 乗物酔い | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 心臓障害 | 9(2.10) | 5(0.42) | — | — | — | — | 5(0.33) | 14(0.72) |
| 徐脈 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 頻脈 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 洞性徐脈 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 洞性頻脈 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 心室性期外収縮 | 2(0.47) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 3(0.15) |
| 動悸 | 6(1.40) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 9(0.46) |
| 血管障害 | 2(0.47) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 4(0.20) |
| 低血圧 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 起立性低血圧 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 潮紅 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| ほてり | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2(0.47) | 4(0.34) | 1(1.33) | — | — | — | 5(0.33) | 7(0.36) |
| 嚥下性肺炎 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 湿性咳嗽 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 咽頭不快感 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 鼻閉 | 1(0.23) | 2(0.17) | 1(1.33) | — | — | — | 3(0.20) | 4(0.20) |

: 錐体外路症状

(次ページに続く)

注) 治験時に悪性症候群を発現した症例が2例認められているが、各々「発熱、筋固縮、多汗、流涎過多、嚥下障害」、
「筋固縮、振戦、発汗、流涎過多」等の各症状で集計した

| 調査の種類* | 承認時迄の状況 | 特定使用成績調査 | | | | | | 合計 |
|----------------------|--------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| | | 長期 | 初発 | 効果不十分 | QOL | 眼科 | 小計 | |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%) | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 77(17.95) | 46(3.86) | 2(2.67) | 5(2.84) | 1(3.70) | 1(1.75) | 55(3.60) | 132(6.75) |
| メレナ | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 逆流性食道炎 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 下痢 | 3(0.70) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 5(0.26) |
| 便秘 | 36(8.39) | 17(1.43) | — | 3(1.70) | — | 1(1.75) | 21(1.38) | 57(2.92) |
| 麻痺性イレウス | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| イレウス | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 腹痛 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 上腹部痛 | — | 3(0.25) | 1(1.33) | — | — | — | 4(0.26) | 4(0.20) |
| 腹部不快感 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 嚥下障害 # | 10(2.33) | 5(0.42) | — | — | — | — | 5(0.33) | 15(0.77) |
| 胃不快感 | 2(0.47) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 4(0.20) |
| 悪心 | 21(4.90) | 9(0.76) | 1(1.33) | 1(0.57) | — | — | 11(0.72) | 32(1.64) |
| 嘔吐 | 12(2.80) | 2(0.17) | — | 1(0.57) | — | — | 3(0.20) | 15(0.77) |
| 流涎過多 # | 35(8.16) | 10(0.84) | — | — | 1(3.70) | — | 11(0.72) | 46(2.35) |
| 肝胆道系障害 | — | 9(0.76) | — | — | — | — | 9(0.59) | 9(0.46) |
| 肝機能異常 | — | 5(0.42) | — | — | — | — | 5(0.33) | 5(0.26) |
| 脂肪肝 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 肝障害 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15(3.50) | 2(0.17) | — | 1(0.57) | — | 1(1.75) | 4(0.26) | 19(0.97) |
| 湿疹 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 薬疹 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 紅斑 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 発疹 | 2(0.47) | — | — | 1(0.57) | — | — | 1(0.07) | 3(0.15) |
| 冷汗 | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 多汗症 | 12(2.80) | — | — | — | — | — | — | 12(0.61) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 52(12.12) | 2(0.17) | — | 1(0.57) | — | — | 3(0.20) | 55(2.81) |
| 筋固縮 # | 52(12.12) | 1(0.08) | — | 1(0.57) | — | — | 2(0.13) | 54(2.76) |
| 重感 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 腎および尿路障害 | 12(2.80) | 10(0.84) | — | 1(0.57) | — | — | 11(0.72) | 23(1.18) |
| 排尿困難 | 9(2.10) | 8(0.67) | — | 1(0.57) | — | — | 9(0.59) | 18(0.92) |
| 頻尿 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 尿閉 | 2(0.47) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 4(0.20) |
| 生殖系および乳房障害 | 7(1.63) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 10(0.51) |
| 乳汁漏出症 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 月経障害 | 3(0.70) | — | — | — | — | — | — | 3(0.15) |
| 無月経 | 1(0.23) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 3(0.15) |
| 射精障害 | 2(0.47) | — | — | — | — | — | — | 2(0.10) |
| 性器出血 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 全身障害および投与局所様態 | 99(23.08) | 26(2.18) | 2(2.67) | 3(1.70) | — | 1(1.75) | 32(2.10) | 131(6.70) |
| 悪寒 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 末梢冷感 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 冷感 | — | — | — | — | — | 1(1.75) | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 発熱 | 3(0.70) | 1(0.08) | — | 1(0.57) | — | — | 2(0.13) | 5(0.26) |
| 無力症 | 13(3.03) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 14(0.72) |
| 疲労 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 倦怠感 | 39(9.09) | 4(0.34) | 1(1.33) | 1(0.57) | — | 1(1.75) | 7(0.46) | 46(2.35) |
| 歩行障害 # | 23(5.36) | 2(0.17) | 1(1.33) | — | — | — | 3(0.20) | 26(1.33) |
| 足のもつれ # | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 胸部不快感 | 6(1.40) | — | — | — | — | — | — | 6(0.31) |
| 易刺激性 | 43(10.02) | 16(1.34) | — | 1(0.57) | — | — | 17(1.11) | 60(3.07) |
| 口渇 | 27(6.29) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 28(1.43) |
| 不快感 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 臨床検査 | 89(20.75) | 36(3.02) | 2(2.67) | 6(3.41) | — | 1(1.75) | 45(2.95) | 134(6.85) |
| 血圧低下 | 6(1.40) | — | — | — | — | — | — | 6(0.31) |
| 血圧上昇 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 血中プロラクチン減少 | 2(0.47) | — | — | — | — | — | — | 2(0.10) |
| 血中プロラクチン増加 | 28(6.53) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 29(1.48) |
| エストラジオール減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 血中 CK (CPK) 増加 | 23(5.36) | 9(0.76) | 1(1.33) | 1(0.57) | — | 1(1.75) | 12(0.79) | 35(1.79) |
| 血中 LDH 増加 | — | 3(0.25) | — | 1(0.57) | — | — | 4(0.26) | 4(0.20) |
| 血中 ALP 増加 | 2(0.47) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 5(0.26) |
| 血小板数減少 | 1(0.23) | 3(0.25) | — | — | — | — | 3(0.20) | 4(0.20) |

: 錐体外路症状

(次ページに続く)

| 調査の種類* | 承認時迄の状況 | 特定使用成績調査 | | | | | | 合計 |
|---------------|----------|--------------------------|---------|---------|-----|----|----------|----------|
| | | 長期 | 初発 | 効果不十分 | QOL | 眼科 | 小計 | |
| 副作用等の種類 | | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%) | | | | | | |
| ヘマトクリット減少 | 2(0.47) | — | — | — | — | — | — | 2(0.10) |
| ヘマトクリット増加 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| ヘモグロビン減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| ヘモグロビン増加 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 赤血球数減少 | 2(0.47) | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 3(0.15) |
| 赤血球数増加 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 白血球百分率異常 | 4(0.93) | — | — | — | — | — | — | 4(0.20) |
| 白血球数減少 | 4(0.93) | 1(0.08) | — | 1(0.57) | — | — | 2(0.13) | 6(0.31) |
| 白血球数増加 | 2(0.47) | 2(0.17) | 1(1.33) | 1(0.57) | — | — | 4(0.26) | 6(0.31) |
| ALT(GPT)増加 | 13(3.03) | 12(1.01) | — | 2(1.14) | — | — | 14(0.92) | 27(1.38) |
| AST(GOT)増加 | 13(3.03) | 8(0.67) | — | — | — | — | 8(0.52) | 21(1.07) |
| 血中ビリルビン増加 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| γ-GTP減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| γ-GTP増加 | 2(0.47) | 10(0.84) | — | — | — | — | 10(0.66) | 12(0.61) |
| 肝機能検査値異常 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 尿中ウロビリリン陽性 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 血中コレステロール減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 血中コレステロール増加 | 3(0.70) | 1(0.08) | — | 1(0.57) | — | — | 2(0.13) | 5(0.26) |
| 血中トリグリセリド増加 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 血中ブドウ糖減少 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 血中尿酸増加 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 血中アルブミン減少 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| C-反応性蛋白増加 | — | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 2(0.10) |
| 総蛋白減少 | 3(0.70) | — | — | — | — | — | — | 3(0.15) |
| 血中尿素減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 血中尿素増加 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2(0.47) | — | — | — | — | — | — | 2(0.10) |
| 尿中蛋白陽性 | 5(1.17) | — | — | — | — | — | — | 5(0.26) |
| 血中クロール減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 血中ナトリウム減少 | 1(0.23) | — | — | — | — | — | — | 1(0.05) |
| 体重減少 | 2(0.47) | — | — | — | — | — | — | 2(0.10) |
| 体重増加 | 10(2.33) | 2(0.17) | — | — | — | — | 2(0.13) | 12(0.61) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |
| 熱射病 | — | 1(0.08) | — | — | — | — | 1(0.07) | 1(0.05) |

#：錐体外路症状

※特定使用成績調査の調査名

長期：長期使用に関する調査

初発：初発統合失調症症例に対する調査

効果不十分：前治療効果不十分例に対する調査

QOL：QOLに関する調査

眼科：眼科学的安全性に関する調査

副作用の用語は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver9.0)」で記載し、副作用名は基本語 (PT) を用いた太字は器官別大分類による例数 (器官別大分類名はプライマリーSOC を用いた)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、食後に服用するよう指導すること。[16.2.1 参照]

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- 15.1.3 ヒトにおけるプロラクチン上昇と腫瘍発生の関連については、明確にはわかっていないが、種々の疫学調査の結果では、ヒトにおけるこの種の薬剤の長期間投与と腫瘍発生の関連性は示されていない。

(解説)

- 15.1.1 市販後に本剤との関連性を否定できない突然死の報告があった。
- 15.1.2 米国食品医薬品局（FDA）が、認知症を有する高齢者に類薬である4種類の非定型抗精神病薬を投与した臨床試験結果を解析し、2005年4月11日付のFDA Talk Paperにてプラセボ投与群と比較して非定型抗精神病薬投与群における死亡率が1.6～1.7倍高いとの結果が得られたと発表した。また、2008年6月16日付でFDAは、カナダで行われた2つの疫学調査の結果より、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡リスクの上昇に、定型、非定型の抗精神病薬のいずれも関与するとのALERTを発出した。

(2) 非臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス100mg/kg以上で腺癌、雌マウス300mg/kg以上で腺棘細胞腫、雌ラット5mg/kg以上で腺癌）、下垂体腫瘍（雌マウス300mg/kg以上で前葉腺腫）及び膵臓内分泌部腫瘍（雄ラット15mg/kg以上で島細胞腺腫）の発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。
- 15.2.2 動物（雌ラット）の慢性毒性試験において、1mg/kg以上で骨量（骨密度）の減少を伴う病理組織学的な骨梁減少が認められた。これらの所見はプロラクチン上昇に起因するエストロゲン分泌抑制に基づく変化と考えられ、他の抗精神病薬（ハロペリドール等）でも認められている。

(解説)

- 15.2.1 「IX-2. 毒性試験」の項参照
- 15.2.2 「IX-2. 毒性試験」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

ペロスピロンは動物の自発運動を抑制し、ヘキソバルビタール及びエタノール麻酔の増強、筋弛緩の誘発、協調運動の抑制、体温低下などの中枢抑制症状を示した。ペロスピロンの中枢抑制作用は経口投与時のED₅₀値の比較から、ハロペリドールの約1/3～1/13であった^{11,12)}。また、抗ノルアドレナリン作用（ノルアドレナリン誘発致死の抑制、眼瞼下垂の誘発）¹¹⁾、抗セロトニン-1A作用（セロトニン-1A受容体作動薬8-OH-DPATによる体温低下及び海馬律動性緩徐活動の抑制の減弱）¹²⁾を示した。セロトニン-1A受容体に対しては部分アゴニスト活性も示した²⁸⁾。抗アセチルコリン作用は弱かった¹¹⁾。ウサギの大脳皮質脳波を徐波化したが、痙攣発現に対する抑制あるいは助長作用は認められなかった^{12,29)}。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔ネコの静脈内投与（0.3～100μg/kg）で呼吸、心拍数、心電図、血流量に顕著な影響を与えなかったが、血圧は1μg/kg以上で用量依存的に下降した²⁶⁾。

3) 自律神経系に対する作用

麻酔ネコの静脈投与（30μg/kg）で交感神経系抑制作用を示した²⁶⁾。

4) 摘出器官に対する作用

横隔膜神経・筋（ラット）、心房（モルモット）、子宮（ラット）、気管（モルモット）に対して影響がみられたが、これらの作用の発現用量は主薬効量（8.4～44ng/mL）に比べて100倍以上の高濃度であった。回腸（モルモット）に対してヒスタミンによる収縮を10⁻⁸g/mLの濃度で抑制した。血管（ラット）、輸精管（モルモット）に対してノルアドレナリンによる筋収縮をそれぞれ10⁻⁹g/mL、3×10⁻¹⁰g/mLの濃度で抑制した²⁶⁾。

5) 消化器系に対する作用

マウスの経口投与（100mg/kg）で腸管内輸送能抑制作用を示した。ラットの十二指腸内投与で胃液分泌抑制作用（10mg/kg）、胆汁分泌減少作用（30mg/kg）を示した²⁶⁾。イヌの経口投与（1mg/kg）で制吐作用を示した。

6) 主要代謝物の一般薬理作用

ペロスピロンの主要代謝物のうち血清中濃度の最も高いものはID-15036であった。（「Ⅶ-6. 代謝」の項参照）

ID-15036の一般薬理作用はペロスピロンの薬理プロファイルに類似し、作用の強さはペロスピロンとほぼ同等もしくは弱かった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性（LD₅₀、mg/kg、ペロスピロン塩酸塩として）³⁰⁾

| 投与経路 | 動物 | | マウス | | ラット | |
|------|-----|-----|-------|-----|-----|---|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | 660 | 720 | 1240 | 870 | | |
| 静脈内 | — | — | 28～40 | 33 | | |

サルにおける経口投与急性毒性試験の結果から、概略の致死量は約2000mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに3ヵ月間経口投与（1、3、10、30mg/kg）した結果、雌で1mg/kgからプロラクチン分泌作用を介すると考えられる生殖器（乳腺、子宮、膣）の組織学的変化が認められ、症状としては3mg/kgから眼瞼下垂、自発運動減少等がみられ、10mg/kgから腹臥、体重増加抑制が、30mg/kgではカタレプシーがみられた。

サルに3ヵ月間経口投与（1、5、25mg/kg）した結果、1mg/kgから動作緩慢、カタレプシー様姿勢、振戦がみられ、さらに5mg/kgから観察者への反応低下、うずくまり・脱力、閉眼、嘔吐、横臥及び流涎が、25mg/kgで縮瞳がみられた。ラット及びサルともに無毒性量は得られなかったが、投与期間中に認められた変化は休薬により消失し回復性が認められた。

2) 慢性毒性

ラットに12ヵ月間経口投与（0.2、1、5、25mg/kg）、及びサルに12ヵ月間経口投与（0.2、1、5mg/kg）した結果、ペロスピロンの中枢薬理作用に関連すると考えられる自発運動減少、眼瞼下垂等の症状が亜急性とほぼ同じ用量でみられた。ラットでは5mg/kg以上の雄と1mg/kg以上の雌で血清中プロラクチンの増加が、雌ではさらに、1mg/kg以上で性周期の発情休止期への偏り、骨塩量減少を伴う大腿骨の骨梁減少と骨髄の脂肪浸潤増加が、5mg/kg以上で胸骨骨髄の脂肪浸潤増加と卵巣及び乳腺の変化がみられた。雌ラットでみられた骨の変化については別途、エストロゲン及び骨代謝パラメータの変動等により検討した結果、プロラクチンの変動を介した二次的な機序による卵巣の機能的変化が持続的低エストロゲン状態を引き起こすことによって生じると考えられた。同様の変化はハロペリドール及び塩酸クロルプロマジンでも認められた。骨への影響の回復性をラットに6ヵ月間投与（5、25mg/kg）した後3ヵ月休薬する試験で検討したところ、5mg/kgでは回復傾向を示した。無毒性量は、ラット及びサルともに0.2mg/kgであった^{31,32)}。

(3) 遺伝毒性試験

ペロスピロン（無水物）^{註)}の復帰突然変異試験において、S9mix存在下でネズミチフス菌の一株にのみ弱い変異原性が認められたが、他の菌株では陰性であった。ペロスピロン（水和物）^{註)}では全て陰性であった。哺乳類の培養細胞を用いる*in vitro*遺伝子突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験、マウス小核試験及びラット肝細胞を用いる*in vivo/in vitro*不定期DNA合成（UDS）試験ではすべて陰性の結果が得られた^{33~35)}。

注) 本剤の原薬はペロスピロン水和物

(4) がん原性試験

マウスでは、雌で乳腺において100mg/kg以上で腺癌が、300mg/kgで腺棘細胞腫が増加し、また300mg/kgでは下垂体前葉の腺腫も増加した。ラットでは、雌の乳腺において5mg/kg以上で腺癌が増加し、雄の15mg/kgで睪臓の島細胞腺腫が増加した。ペロスピロン投与によりマウス及びラットで増加したこれらの腫瘍は、抗ドパミン作用を有する類薬でもげっ歯類で増加することが知られており、プロラクチンの増加に起因する腫瘍と考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットの妊娠前・妊娠初期投与試験（0.1、0.5、1、3、50mg/kg）において、0.5mg/kg以上で雌の発情周期の延長がみられ、3mg/kg以上で受胎率の低値、50mg/kgで交尾率の低値ならびに黄体数の低値に伴う着床数及び生存胎児数の低値がみられ、胎児体重も認められたが、胎児致死作用及び催奇形作用は認められなかった。妊娠前からの投与試験（1、10、30、50mg/kg）では、1mg/kgから発情周期の延長、10mg/kgから黄体数の低値に伴う着床数及び生存胎児数の低値を認めたが、投与後妊娠までに14日間休薬することにより回復することが確認された。妊娠初期からの投与試験（1、10、30mg/kg）では、30mg/kgまで胎児に対する影響は認められなかった^{36,37)}。

発情周期の延長は他の抗精神病剤でもみられており、その要因はプロラクチンの分泌促進であると報告されている。また、黄体数への影響は、他の抗精神病剤で下垂体からのLH分泌阻害により排卵が抑制されることが報告されており³⁸⁾、同様の機序によると考えられた。

2) 器官形成期投与試験

ラットの器官形成期投与試験（1、3、10mg/kg）において、10mg/kgまでの投与で胚・胎児致死作用及び催奇形作用は認められず、生後のF₁児の生存や機能発達にも影響はなかった³⁹⁾。ウサギの器官形成期投与試験（2.5、10、40mg/kg）においても胎児に影響はなかった⁴⁰⁾。

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットの周産期・授乳期投与試験（0.2、1、5mg/kg）において、5mg/kg で F₁ 児の周産期死亡率の高値ならびに出生率及び4日生存率の低下が認められたが、F₁ 児の離乳以降の機能発達には影響を及ぼさなかった⁴¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いて、皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応及びゲル内沈降反応の試験を行った結果、いずれの抗体検出系においても陰性であり、ペロスピロンはモルモットにおいて抗原性を示さないと考えられた⁴²⁾。

2) 依存性

サルにおけるバルビタール退薬症候抑制実験においてペロスピロンは退薬症候を抑制せず、バルビタール型の交差身体依存能はないと考えられた。サルにおける静脈内自己投与実験において、ペロスピロンの自発摂取回数は極めて低かった。ラットにおける薬物混餌法による身体依存形成実験において、身体依存形成能を示さなかった⁴³⁾。

3) その他

ペロスピロンの主要代謝物のうち、実験動物の血清及び尿で比較的多く検出された5種の代謝物（ID-20234*、ID-20235*、ID-11614、ID-15010、ID-15036）のラット単回投与（静脈内）急性毒性試験では、ID-20234及びID-15010はペロスピロンより弱く、ID-20235及びID-15036はほぼ同じであった。ID-11614の毒性はペロスピロンよりわずかに強かったが、ヒトでの生成量は少なく、安全性の面で関与する可能性は低いと考えられた。復帰突然変異試験では5種の代謝物全て陰性であった。

*ID-20234、ID-20235：代謝物MX1の異性体（「VII-6. 代謝」の項参照）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ルーラン錠 4 mg、錠 8 mg、錠 16 mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペロスピロン塩酸塩水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・ルーラン錠を服用されている方へ [<https://sumitomo-pharma.jp/instruction/>]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

同効薬：ハロペリドール、モサプラミン、ブロナンセリン等の抗精神病薬

7. 国際誕生年月日

2000年12月22日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ルーラン錠 4mg

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------------------|------------------------|---------------|---------------|-------------|
| 旧販売名 ルーラン錠 4 | 2000年12月22日 | 21200AMZ00650 | 2001年2月2日 | 2001年2月9日 |
| 販売名変更 ルーラン錠 4mg | 2007年8月31日 (代替新規承認) | 21900AMX01287 | 2007年12月21日 | 2008年2月 |

ルーラン錠 8mg

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------------------|------------------------|---------------|---------------|-------------|
| 旧販売名 ルーラン錠 8 | 2000年12月22日 | 21200AMZ00651 | 2001年2月2日 | 2001年2月9日 |
| 販売名変更 ルーラン錠 8mg | 2007年8月31日 (代替新規承認) | 21900AMX01288 | 2007年12月21日 | 2008年2月 |

ルーラン錠 16mg

| 販売名 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| ルーラン錠 16mg | 2008年3月13日 | 22000AMX00849 | 2008年7月4日 | 2008年7月14日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009年6月19日

医薬品医療機器法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年間：2000年12月22日～2006年12月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

| 販 売 名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-----------|---------------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| ルーラン錠4mg | 1179043F1032 | 1179043F1032 | 113876402 | 620006169 |
| ルーラン錠8mg | 1179043F2039 | 1179043F2039 | 113877102 | 620006170 |
| ルーラン錠16mg | 1179043F3027 | 1179043F3027 | 118386301 | 620008168 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 稲永和豊ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 2113-2157
- 2) 村崎光邦ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 2159-2179
- 3) 村崎光邦ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 2181-2206
- 4) 村崎光邦ほか: 臨床評価. 1997; 24: 159-205
- 5) 工藤義雄ほか: 臨床評価. 1997; 24: 207-248
- 6) 村崎光邦ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 2207-2230
- 7) Maruoka Y., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1993; 62: 419-422 (PMID: 7901446)
- 8) Ishibashi T., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1996; 303: 247-251 (PMID: 8813576)
- 9) Ohno Y., et al.: Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 57: 889-895 (PMID: 9259021)
- 10) Kato T., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1990; 54: 478-481 (PMID: 1982326)
- 11) Hirose A., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1990; 53: 321-329 (PMID: 1975278)
- 12) 徳田久美子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 853-878
- 13) Ishida-Tokuda K., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1996; 72: 119-126 (PMID: 8912913)
- 14) Ohno Y., et al.: Pharmacol. Biochem. Behav. 1994; 49: 19-23 (PMID: 7816873)
- 15) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 737-753
- 16) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 543-568
- 17) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 799-809
- 18) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 755-788
- 19) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 569-579
- 20) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 811-819
- 21) 藤本恵一ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 581-657
- 22) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 789-797
- 23) 石橋 正ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 893-902
- 24) 水野佳子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 707-735
- 25) 藤本恵一ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 659-688
- 26) 佐藤悦郎ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 903-929
- 27) 斎藤朱実ほか: 脳波と筋電図. 1998; 26: 205-215
- 28) 藪内一輝ほか: 日本神経精神薬理学雑誌. 1998; 18: 374
- 29) 大野行弘ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 879-892
- 30) 三崎義則ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 177-199
- 31) 山田倫行ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 309-358
- 32) 辻 良三ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 359-391
- 33) 山田 徹ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 519-525
- 34) 小木曾重文ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 527-536
- 35) 中嶋 圓ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 537-541
- 36) 古橋忠和ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 393-420
- 37) 河南 昇ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 421-433
- 38) Harrington F. E., et al.: Endocrinology. 1966; 79: 1130-1134 (PMID: 5927711)
- 39) 樋口敏浩ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 435-455
- 40) 川村 聡ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 457-467
- 41) 川村 聡ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 469-488
- 42) 中西とし子ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 511-517
- 43) 安東 潔ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 489-510
- 44) 一戸 達也ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌 2014; 42(2): 190-195
- 45) Higuchi H., et al.: Anesth Prog. 2014; 61(4): 150-154 (PMID: 25517550)
- 46) Shionoya Y, et al.: Anesth Prog. 2021;68(3): 141-145 (PMID: 34606571)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2022年5月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>