

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品^{注)}

抗精神病剤

ルーラン錠4

ルーラン錠8

Lullan®

塩酸ペロスピロン 水和物錠

	錠4	錠8
承認番号	21200AMZ00650000	21200AMZ00651000
薬価収載	2001年 2 月	
販売開始	2001年 2 月	
国際誕生	2000年12月	

貯法：室温保存
使用期限：3年(組箱、ラベルに記載)

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。〕
- (3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4)エピネフリンを投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕

*組成・性状

販 売 名	ルーラン錠 4	ルーラン錠 8
有効成分 (1錠中)	塩酸ペロスピロンとして4mg (塩酸ペロスピロン 水和物) 4.31mg	塩酸ペロスピロンとして8mg (塩酸ペロスピロン 水和物) 8.62mg
添 加 物	乳糖、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、濃グリセリン、シリコーン樹脂、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、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、濃グリセリン、シリコーン樹脂、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、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ
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
外 形		
大 き さ	直径 約 7mm	直径 約 7mm
識別コード	◆ 057	◆ 058

**効能・効果

統合失調症

用法・用量

通常、塩酸ペロスピロンとして成人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。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝障害のある患者〔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。〕

- (2)腎障害のある患者〔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。〕
- (3)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (4)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。〕
- (5)パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- (6)てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- (7)小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (8)薬物過敏症の患者
- (9)脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔Syndrome malin(悪性症候群)が起りやすい。〕
- (10)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。〕

*⁽¹⁾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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)Syndrome malin(悪性症候群)の発現に伴いCK(CPK)が上昇すること、また、本剤によりCK(CPK)が高くなる場合があることから、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。なお、他の抗精神病薬において、急激な増量によりsyndrome malin(悪性症候群)があらわれたとの報告がある。
- (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、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。
- (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。
- (5)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。(空腹時投与の吸収は、食後投与と比較して低下する。「薬物動態」の項参照)本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が変動しやすいため、特に肝及び腎障害のある患者(「慎重投与」の項参照)、高齢者(「高齢者への投与」の項参照)、マクロライド系抗生物質等の代謝阻害剤併用中の患者(「相互作用」の項参照)では、血中濃度が高くな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。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エピネフリン ボスミン	エピネフリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	エピネフ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。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	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、メシル酸プロモクリブチン）	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。
P450の分子種3A4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な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。
P450の分子種3A4によって代謝される薬剤（シサプリド、トリアゾラム等）	P450の分子種3A4によって代謝される薬剤及び本剤による副作用が強くな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（P450の分子種3A4）であるため、代謝を競合的に阻害する可能性がある。

4. 副作用

承認時までの調査において副作用は429例中267例(62.2%)に認められている。その主なものはアカシジア109例(25.4%)、振戦65例(15.2%)、筋強剛52例(12.1%)、構音障害45例(10.5%)等の錐体外路症状、不眠93例(21.7%)、眠気59例(13.8%)等の精神神経症状であった。副作用としての臨床検査値の異常は、プロラクチンの上昇27.5%(28例/102例)、CK(CPK)の上昇7.2%(23例/318例)、AST(GOT)の上昇3.4%(13例/381例)、ALT(GPT)の上昇3.4%(13例/381例)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

*1) Syndrome malin(悪性症候群)(0.1～5%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(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(0.1～5%未満)

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3)麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐が不顕性化することが考えられ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)(0.1～5%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。

*5)痙攣(頻度不明)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*6)横紋筋融解症(頻度不明)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上又は頻度不明(頻度不明は< >内)	5%未満
循環器 ^{*1)}			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 ^{*2)}		パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎、仮面様顔貌、寡黙寡動等)、アカシジア(静坐不能)、ジスキネジア(構音障害、急性ジストニア反応、嚥下困難、歩行障害等)	
*肝臓		<LDH上昇>	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP上昇
眼			視力障害、眼のかすみ、角膜びらん
過敏症 ^{*3)}			発疹、紅斑
消化器		便秘、食欲減退	悪心・嘔吐、食欲亢進、腹部不快感、下痢、腹痛
*内分泌		プロラクチン上昇、<乳汁分泌>	月経異常
泌尿器			排尿障害、頻尿

頻度 種類	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は< >内)	5 % 未 満
血液 ^{*4)}		白血球増加、白血球減少、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、白血球分類異常
*精神神経系	不眠、眠気、焦躁・不安、めまい・ふらつき、過度鎮静、〈自殺企図〉、〈痙攣発作〉、〈幻覚〉、〈妄想〉、〈躁状態〉、〈衝動行為〉、〈思考異常〉、〈精神病症状の増悪〉	興奮・易刺激性、頭重・頭痛、うつ状態、眼瞼下垂、頭鳴、頭部異常感、手のしびれ感
*その他	脱力倦怠感、口渴、CK (CPK)上昇、〈血糖上昇〉	無力感、発汗、発熱、ほてり(顔面紅潮)、射精障害、気分不快感、鼻閉、喀痰、体重増加、水中毒、多飲症、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、血清ナトリウム低下、血清クロール低下、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン

- ※1) 観察を十分に行い、慎重に投与すること。
 ※2) 症状があらわれた場合には、必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。
 ※3) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
 ※4) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に生理機能が低下しており、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ので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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。〕
 (2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時
 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

- (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
 (2)げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス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。なお、ヒトにおけるプロラクチン上昇と腫瘍発生との関連については、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との関連性は示されていない。

- (3)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。

薬物動態

1. 血清中濃度

健康成人にペロスピロン1, 2, 4及び8mgを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(Cmax)は投与量に対応して上昇した。¹⁾
 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Cmaxは2.2～5.7ng/mL、Tmax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。
 健康成人に1日1回4mgを3日間反復経口投与したとき、血清中ペロスピロンのCmax、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。¹⁾
 健康成人に1回2mgを経口投与したとき、食後投与におけるCmax及びAUCはそれぞれ絶食下投与の1.6倍及び2.4倍となった。
 後期第Ⅱ相試験で患者に1回4～32mg、1日用量として12～96mgを4週間あるいは8週間反復投与したとき、血清中ペロスピロンの濃度を同投与量で比較すると投与開始後4週目と8週目で大差なく、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。²⁾

2. 排泄

健康成人に4mg及び8mgを単回経口投与後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。¹⁾
 健康成人に1日1回、4mgを3日間反復経口投与したとき、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差なく、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。¹⁾

3. 代謝

各種動物で同定あるいは推定された12種の代謝物(1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミドの水酸化体、ブチレン鎖とピペラジンのN-脱アルキルによる開裂体、イソチアゾール環のS-酸化体等)³⁾及びペロスピロンについて検討した結果、10種の代謝物がヒトにおいても血清及び尿中に認められた。
 血清中ペロスピロン濃度がCmaxを示す投与後1時間の血清中で、最も濃度が高い代謝物は1-水酸化ペロスピロンで、ペロスピロンの約3倍の濃度であり、また、投与後8時間までの尿には、1-水酸化ペロスピロンが最も多く排泄された。
 薬物相互作用については、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。

(参考)動物における吸収、分布、代謝、排泄(ラット、サル)

動物に¹⁴C標識ペロスピロンを経口投与した時と静脈内投与した時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。^{4)~6)}

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。

また、投与放射能は、ラットでは尿中に22%、糞中に74%、胆汁中に約40%が排泄され、サルでは尿中に40%、糞中に46%が排泄された。^{4), 6), 7)}

20ヵ月齢ラット、肝障害ラット及び腎障害ラットでは、肝臓及び腎臓の機能低下によると考えられる血清中放射能及びペロスピロン濃度のAUCの上昇傾向が認められた。⁸⁾

***臨床成績

二重盲検比較試験を含む臨床成績の概要は次のとおりであった。^{2), 9)~12)}

臨床効果

統合失調症に対する中等度以上の改善率は、48.3%(173/358例：12~48mg投与例について集計)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。また、二重盲検比較試験によって統合失調症に対する本剤の有用性が認められた。

薬効薬理

1. 薬理作用

- (1)ドーパミン2受容体の遮断により、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並びにラットでの条件回避反応を抑制し、これらの効力はハロペリドールの約1/3~1/5であった。^{13), 14)}
- (2)セロトニン2受容体の遮断により、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。^{13), 14)} また、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)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。¹⁵⁾
- (3)ラット及びマウスでのカタレプシー誘発作用、マウスでのブラジキネジア(寡動)誘発作用はハロペリドールの1/10以下であった。^{13), 16)}

2. 作用機序

ラット脳内でのドー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。^{17), 18)}

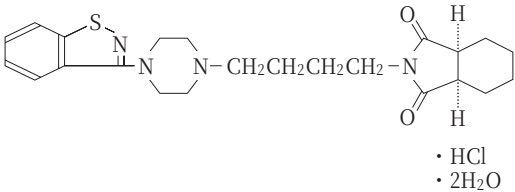
有効成分に関する理化学的知見

一般名：塩酸ペロスピロン 水和物

(perospirone hydrochloride hydrate)

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

構造式：



分子式：C₂₃H₃₀N₄O₂S・HCl・2H₂O(499.07)

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

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。

包装

ルーラン錠4：PTP 100錠(10錠×10)、PTP 1000錠(10錠×100)、1000錠

ルーラン錠8：PTP 100錠(10錠×10)、PTP 1000錠(10錠×100)、1000錠

主要文献

- 1) 稲永和豊^{ほか}：基礎と臨床，31：2113, 1997.
- 2) 村崎光邦^{ほか}：基礎と臨床，31：2181, 1997.
- 3) 藤本恵一^{ほか}：基礎と臨床，31：581, 1997.
- 4) 水野佳子^{ほか}：基礎と臨床，31：543, 1997.
- 5) 水野佳子^{ほか}：基礎と臨床，31：737, 1997.
- 6) 水野佳子^{ほか}：基礎と臨床，31：799, 1997.
- 7) 水野佳子^{ほか}：基礎と臨床，31：811, 1997.
- 8) 水野佳子^{ほか}：基礎と臨床，31：707, 1997.
- 9) 村崎光邦^{ほか}：基礎と臨床，31：2159, 1997.
- 10) 村崎光邦^{ほか}：基礎と臨床，31：2207, 1997.
- 11) 村崎光邦^{ほか}：臨床評価，24：159, 1997.
- 12) 工藤義雄^{ほか}：臨床評価，24：207, 1997.
- 13) Hirose A. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 53：321, 1990.
- 14) 徳田久美子^{ほか}：基礎と臨床，31：853, 1997.
- 15) Ishida-Tokuda K. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 72：119, 1996.
- 16) Ohno Y. et al.：Pharmacol. Biochem. Behav., 49：19, 1994.
- 17) Maruoka Y. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 62：419, 1993.
- 18) Ishibashi T. et al.：Eur. J. Pharmacol., 303：247, 1996.

*製品に関するお問い合わせ先

住友製薬株式会社　くすり情報センター
TEL 0120-03-4389

文献請求先

住友製薬株式会社　医薬情報部
大阪市中央区道修町2丁目2番8号(〒541-8510)

製造発売元

住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2丁目2番8号

提携

吉富薬品株式会社

大阪市中央区淡路町 2-5-6