13 CD　580712-13
580720-13

**2018年4月改訂(第19版)
*2016年4月改訂

日本標準商品分類番号
871179

	錠4mg	錠8mg	錠16mg
承認番号	21900AMX01287	21900AMX01288	22000AMX00849
薬価収載	2007年12月	2007年12月	2008年7月
販売開始	2001年2月	2001年2月	2008年7月
再審査結果	2009年6月		—
国際誕生	2000年12月		

抗精神病剤

劇薬
処方箋医薬品注)

ルーラン®錠4mg
ルーラン®錠8mg
ルーラン®錠16mg

Lullan®
ペロスピロン塩酸塩錠

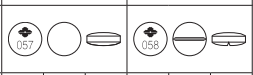
貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意−医師等の処方箋により使用すること

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)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〕

■組成・性状

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として4mg(ペロスピロン塩酸塩水和物4.31mg)	1錠中ペロスピロン塩酸塩として8mg(ペロスピロン塩酸塩水和物8.62mg)	1錠中ペロスピロン塩酸塩として16mg(ペロスピロン塩酸塩水和物17.24mg)
添加物	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
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): 約7.1 / 厚さ(mm): 約3.0 / 重さ(mg): 約123	直径(mm): 約7.1 / 厚さ(mm): 約3.0 / 重さ(mg): 約123	長径(mm)/短径(mm): 約13.1/約5.6 / 厚さ(mm): 約4.0 / 重さ(mg): 約245

販売名	ルーラン錠4mg	ルーラン錠8mg	ルーラン錠16mg
識別コード	◆057	◆058	DS059

■効能・効果

統合失調症

■用法・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。

■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〔悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。〕
(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。〕
(11)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)悪性症候群(Syndrome malin)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、急激な増量により悪性症候群(Syndrome malin)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。
⑶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。
⑷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。
⑸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ので、観察を十分に行い慎重に投与すること。
⑹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、口渇、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〕
⑺本剤の投与に際し、あらかじめ上記⑹の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、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〕
⑻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〕

3. 相互作用

⑴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。

⑵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、ブロモクリプチン)	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ので、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ことがある。	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ので、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あらわれる可能性があるので、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あらわれる可能性があるので、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110件(25.6%)、振戦65件(15.2%)、筋強剛52件(12.1%)、構音障害45件(10.5%)等の錐体外路症状、不眠98件(22.8%)、眠気62件(14.5%)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件/102例)、CK(CPK)の上昇7.2%(23件/318例)、AST(GOT)の上昇3.4%(13件/381例)、ALT(GPT)の上昇3.4%(13件/381例)等であった。
市販後の特定使用成績調査1,526例中310例(20.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はアカシジア38件(2.5%)、眠気33件(2.2%)、不眠28件(1.8%)等であった。(再審査終了時)

⑴重大な副作用

1)悪性症候群(Syndrome malin)(0.1～1%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(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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

2)遅発性ジスキネジア(0.1～1%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。

3)麻痺性イレウス(0.1～1%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。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)(0.1～1%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。

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障害の発症に注意すること。
7)無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)
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。
8)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕
9)肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)
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〕

⑵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	1％以上又は頻度不明(頻度不明は〈 〉内)	0.1～1％未満	0.1％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、歩行障害等)、アカシジア(静坐不能)、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)、ジストニア(斜頸、眼球上転発作等)		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇	ALP、γ-GTP、LDH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、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※4)		白血球増加、白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少、白血球分類異常	赤血球増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加
精神神経系	不眠、眠気、焦燥・不安、興奮・易刺激性、めまい・ふらつき、過度鎮静、頭重・頭痛、〈痙攣発作〉	うつ状態、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、頭部異常感、しびれ感	眼瞼下垂、頭鳴
その他	脱力倦怠感、口渇、CK(CPK)上昇	無力感、発汗、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、総コレステロール上昇、総蛋白低下、尿蛋白、尿糖	気分不快感、喀痰、総コレステロール低下、血清ナトリウム低下、血清クロール低下、尿ウロビリノーゲン、血糖上昇

※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
⑴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。〕
⑵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
⑴本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
⑵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。
⑶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。

⑷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

健常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)]

健常成人に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。

健常成人に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)]

健常成人に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常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

健常成人に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)]

健常成人に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^{14}C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充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

⑴ドパミン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)]

⑵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)]

⑶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

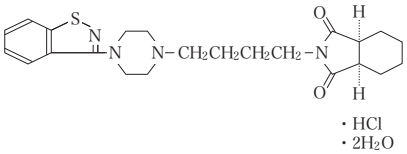
ラット脳内でのドパミン代謝回転又はFos蛋白発現を指標とした作用機序の検討から、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体に対する作用選択性がハロペリドールに比べ弱いことが示唆された。[17, 18)]

*■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペロスピロン塩酸塩水和物
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：



・HCl
・$2H_2O$

分子式：$C_{23}H_{30}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 2H_2O$

分子量：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4mg　：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]1,000錠

ルーラン錠8mg　：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]1,000錠

ルーラン錠16mg：[PTP]100錠(10錠×10)
[バラ]500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.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

®：登録商標
13 CD

astellas

＊＊2019年３月改訂（第29版）
＊2018年４月改訂

日本標準商品分類番号
８７１１７９

抗精神病剤
日本薬局方

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

クエチアピンフマル酸塩錠
セロクエル®25mg錠
セロクエル®100mg錠
セロクエル®200mg錠

	25mg錠	100mg錠
承認番号	21200AMY00239	21200AMY00240
薬価収載	2001年２月	
販売開始	2001年２月	
再審査結果	2010年３月	
国際誕生	1997年７月	

	200mg錠	細粒50%
承認番号	22100AMX02083	21600AMZ00431
薬価収載	2009年11月	2004年６月
販売開始	2009年11月	2004年６月
再審査結果	―――	2010年３月
国際誕生	1997年７月	

日本薬局方

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

クエチアピンフマル酸塩細粒
セロクエル®細粒50%

Seroquel® 25mg Tablets・100mg Tablets・200mg Tablets, Fine Granules 50%

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後３年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

【警　告】
(1)著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
(2)投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、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。
（「重要な基本的注意」の項参照）

【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)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)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(5)糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

1.組成

	有効成分	添加物
セロクエル25mg錠	１錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 28.78mg （クエチアピンとして 25mg）	結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
セロクエル100mg錠	１錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 115.13mg （クエチアピンとして 100mg）	結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
セロクエル200mg錠	１錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 230.26mg （クエチアピンとして 200mg）	結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン
セロクエル細粒50%	１g中 日局 クエチアピンフマル酸塩 575.65mg （クエチアピンとして 500mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ラウリル硫酸ナトリウム、含水二酸化ケイ素

2.製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
セロクエル25mg錠	フィルムコーティング錠	うすい黄みの赤色				SEROQUEL 25
			直径	厚さ	重量	
			約6.0mm	約3.5mm	約103mg	
セロクエル100mg錠	フィルムコーティング錠	うすい黄色	表	裏	側面	SEROQUEL 100
						
			直径	厚さ	重量	
			約8.5mm	約4.5mm	約256mg	
セロクエル200mg錠	フィルムコーティング錠	白色	表	裏	側面	SEROQUEL 200
						
			直径	厚さ	重量	
			約11mm	約5.4mm	約514mg	

	剤形	色
セロクエル細粒50%	細粒	白色

【効能・効果】

統合失調症

① ②

【用法・用量】

通常、成人にはクエチアピンとして１回25mg、１日２又は３回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、１日投与量は150～600mgとし、２又は３回に分けて経口投与する。

なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、１日量として750mg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）

⑴肝機能障害のある患者［本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血漿中濃度が上昇することがある。少量（例えば１回25mg１日１回）から投与を開始し、１日増量幅を25～50mgに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。（「薬物動態」の項参照）］

⑵心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者［投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。］

⑶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。］

⑷不整脈又はそ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間隔が延長する可能性がある。］

⑸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。］

⑹高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑺糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

⑴本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。

⑵本剤の投与により、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。

⑶本剤の投与に際し、あらかじめ上記⑴及び⑵の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、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。

⑷本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。

⑸本剤は、特に**治療開始初期に起立性低血圧**を起こすことがあるので、**立ちくらみ**、**めまい**等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。

⑹本剤は主として中枢神経系に作用するため、**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に注意すること。

⑺前治療薬からの切り替えの際、**精神症状が悪化**する可能性があるので観察を十分行いながら前治療薬の用量を減らしつつ、**本薬を徐々に増量**することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

⑻投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

⑼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。

3. 相互作用

本剤は複数の経路で広範に代謝される。本剤の代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。

⑴**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、重篤な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-受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

⑵**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 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤[注] フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約５倍に増加し、Cmax及びAUCはそれぞれ66％及び80％低下した[1]。
強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、本剤を減量するなどして慎重に投与すること。 併用により本剤の血漿中濃度が高値となり、QT間隔が延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。 外国人に強いCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤:国内未発売）を併用投与したとき、クエチアピンのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与の3.35倍及び6.22倍であった[1]。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン 等	本剤の作用を増強するおそれがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

注）これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、錠剤投与症例584例中365例（62.5％）に副作用が認められ、主な副作用は不眠

(19.3%)、神経過敏（17.8%）、傾眠（14.2%）、倦怠感（10.8%）、不安（10.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇（8.3%）、CK（CPK）上昇（7.4%）、T_4減少（7.1%）、AST（GOT）上昇（6.6%）、プロラクチン上昇（6.3%）、LDH上昇（5.5%）等であった。

市販後の調査では、1,158例中309例（26.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は傾眠（4.3%）、高血糖（3.3%）、便秘（1.9%）、肝機能障害（1.6%）、倦怠感（1.3%）であった。また、臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇（2.0%）、CK（CPK）上昇（1.9%）、体重増加（1.3%）、コレステロール増加（1.1%）、γ-GTP上昇（1.0%）等であった。

（再審査結果通知：2010年３月）

以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

⑴**重大な副作用**

1)**高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**：高血糖（１～５％未満）があらわれ、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[注)]）から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

2)**低血糖**：低血糖（頻度不明[注)]）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。

3)**悪性症候群（Syndrome malin）**：悪性症候群（１％未満）があらわれることがあるので、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、それにひきつづ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、死亡した例が報告されている。

4)**横紋筋融解症**：横紋筋融解症（頻度不明[注)]）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障害の発症に注意すること。

5)**痙攣**：痙攣（１％未満）があらわれることがある。このような症状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。

6)**無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症（頻度不明[注)]）、白血球減少（１～５％未満）があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、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。

7)**肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害（１～５％未満）、黄疸（頻度不明[注)]）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。

8)**麻痺性イレウス**：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（１％未満）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。

9)**遅発性ジスキネジア**：口周部等の不随意運動（１％未満）があらわれ、投与中止後も持続することがある。

10)**肺塞栓症、深部静脈血栓症**：抗精神病薬において肺塞栓症、静脈血栓症（いずれも頻度不明[注)]）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。

11)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑（いずれも頻度不明[注)]）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。

注)国内自発報告の副作用のため頻度不明。

⑵**その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	焦躁感、鎮静、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意	統合失調性反応、協調不能、レストレスレッグス症候群、軽躁、注意力障害、過眠症、自殺念慮、自傷行動
錐体外路症状		アカシジア、振戦、構音障害、筋強剛、流涎過多、運動緩慢、歩行障害、ジスキネジア、嚥下障害	ジストニア、眼球回転発作、パーキンソン症候群	構語障害、錐体外路障害
血液			顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少	白血球数増加
循環器系		頻脈、起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張、動悸、心電図QT延長
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇	ビリルビン血症	肝機能検査異常
呼吸器系			去痰困難、鼻炎	咳増加、鼻閉
消化器系		便秘、食欲減退、悪心	食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、胃炎、胃不快感	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、過食、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注]
眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎
代謝・内分泌		高プロラクチン血症、T_3減少、高コレステロール血症	T_3減少、月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症、TSH減少、TSH上昇、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、尿糖陽性、FT_4減少、乳汁漏出症
過敏症			発疹	血管浮腫、そう痒、湿疹
泌尿器系			排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇	持続勃起、射精異常、インポテンス、頻尿、膀胱炎、尿蛋白陽性
その他		倦怠感、無力症、CK（CPK）上昇、口内乾燥、体重増加	意欲低下、多汗、発熱、体重減少、胸痛、筋肉痛、舌麻痺、しびれ感、背部痛、浮腫、末梢性浮腫、ほてり、歯痛、関節痛	顔面浮腫、頸部硬直、腫瘤、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、痙縮、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、味覚倒錯、ざ瘡、脱毛症、薬剤離脱症候群（不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐）、口渇、回転性めまい、悪寒、靭帯捻挫

注）外国の副作用、国内自発報告及び同一有効成分含有のビプレッソの副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では少量（例えば1回25mg1日1回）から投与を開始し、1日増量幅を25～50mgに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。［高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが30～50％低く、AUCは約1.5倍であり、高い血漿中濃度が持続する傾向が認められている（「薬物動態」の項参照）。また、海外臨床試験において非高齢者と比較し、起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴**妊婦等**：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。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。また、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。］

⑵**授乳婦**：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。［母乳中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。まれに昏睡、死亡に至る症例が報告されている。

処置：本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤のα-受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるので投与しないこと。

9. 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。］

10. その他の注意

⑴本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

⑵国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎障害が報告されている。

⑶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、本剤を含む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。

⑷イヌで長期大量（100mg/kg/日を6及び12カ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル（最大225mg/kg/日を56週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。

⑸ラットに24カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上の雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが[2]、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

⑴統合失調症患者にクエチアピンを1回用量25～100mgの範囲で漸増して1日2回反復経口投与した。100mgの用量で7回反復投与した後の血漿中クエチアピン濃度推移及び薬物動態パラメータは図1及び表1のとおりである[3]。

非高齢者では、投与約2.6時間後に最高血漿中濃度（平均397ng/mL）に達した。血漿中からのクエチアピンの消失は速やかであり、半減期は3.5時間であった。また、高齢者における血漿中濃度は非高齢者よりも高く推移し、高齢者の$AUC_{0\text{-}12h}$（平均2.59μg·h/mL）は非高齢者（平均1.69μg·h/mL）の約1.5倍であった。（錠剤投与時のデータ）

図1　統合失調症患者にクエチアピン100mgを1日2回反復投与時の血漿中クエチアピン濃度推移
（平均値±標準誤差、非高齢者：n=12、高齢者：n=11）

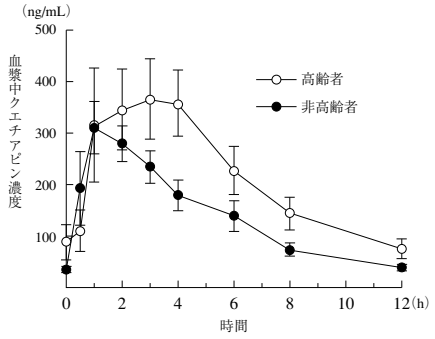


表1　統合失調症患者にクエチアピン100mgを1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

群	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC 0-12h (μg·h/mL)	t 1/2 (h)	CL/F (L/h)
非高齢者	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1
高齢者	11	483±96	2.9±0.3	2.59±0.54	3.6±0.3	50.9±6.7

（平均値±標準誤差）

(2)外国人統合失調症患者にクエチアピンを1回用量25～250mgの範囲で漸増して1日3回反復経口投与した。1回用量を75mg、150mg及び250mgとしたときの定常状態における薬物動態パラメータは表2のとおりである。血漿中クエチアピン濃度は用量に比例して増加し、男女差は認められなかった。（錠剤投与時のデータ）

表2　外国人統合失調症患者にクエチアピンを1日3回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

用量	性	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) a)	AUC 0-8h (μg·h/mL)	t 1/2 (h)	CL/F (L/h)
75mg tid	男	277± 54	1.0(0.5-3.0)	1.07±0.19	2.7±0.1 b)	89±12
	女	294± 41	1.0(0.5-3.0)	1.20±0.17	3.4±0.3 b)	86±16
150mg tid	男	625±121	1.0(0.5-4.0)	2.30±0.33	3.0±0.3 b)	78±10
	女	572± 63	1.5(0.5-4.0)	2.41±0.34	4.4±0.8 b)	73± 8
250mg tid	男	778±108	1.5(0.5-4.0)	3.38±0.46	5.8±0.3 c)	87±10
	女	879± 72	1.5(1.0-3.0)	4.08±0.53	6.6±0.8 c)	72± 9

（平均値±標準誤差、n=11～13）

a)中央値（範囲）、b)投与後3～8時間の半減期、c)終末相の半減期

(3)健康成人男子にクエチアピン25mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表3のとおりである[4]。（細粒剤投与時のデータ）

表3　健康成人にクエチアピン25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC 0-24h (ng·h/mL)	t 1/2 (h)
65.29±31.43	0.72±0.19	172.0±77.1	2.88±0.59

（平均値±標準偏差、n=38）

2.肝機能障害の影響（外国人データ）

肝機能障害患者（アルコール性肝硬変）にクエチアピン25mgを単回経口投与したところ、クエチアピンのCmax及びAUCinfは健康成人よりも高く（約1.5倍）、$t_{1/2}$は健康成人よりも長かった（約1.8倍）[5]。（錠剤投与時のデータ）

表4　外国人肝機能障害患者にクエチアピン25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) a)	AUCinf (μg·h/mL)	t 1/2 (h)	CL/F (L/h)
肝機能障害患者	78.5±14.4	1.0(0.5-1.5)	0.386±0.077	5.5±1.0	79.4±10.7
健康成人	53.0± 3.5	1.25(0.6-3.0)	0.248±0.020	3.1±0.2	105±8

a)中央値（範囲）　（平均値±標準誤差、n=8）

3.吸収及び食事の影響

クエチアピンの経口吸収性は良好であり、クエチアピンのCmax及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった。（錠剤投与時のデータ）

4.蛋白結合率

ヒト血漿中におけるクエチアピンの蛋白結合率は83.0%であった[6]。

5.代謝[7]

(1)クエチアピンは複数の経路で広範囲に代謝され、クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4であった。

(2)ヒト血漿中の主要代謝物は有意な薬理活性を示さなかった。

(3)*In vitro*試験において、未変化体及び代謝物はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4活性に対して弱い阻害作用を示したが、ヒトでの血漿中濃度の約10倍以上の濃度でみられる作用であり、薬物相互作用の惹起を示唆するものではないと考えられた。

6.排泄

(1)健康成人男子にクエチアピン20mgを単回経口投与したところ、尿中への未変化体の排泄率は投与量の1%未満であった[8]。（錠剤投与時のデータ）

(2)外国人統合失調症患者に^{14}C標識クエチアピンを経口投与したところ、尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の72.8%及び20.2%であった。また、尿糞中放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった[9]。（錠剤投与時のデータ）

【臨床成績】

二重盲検比較試験（2試験）を含む、国内で実施された総計553例における臨床試験において、最終全般改善度の改善率から、本剤は統合失調症の治療に有効であることが証明された。（錠剤投与時のデータ）結果は以下のとおりである。

1.統合失調症553例に対する中等度以上の改善率は42%（232/553）であった。また、二重盲検比較試験の2試験において、統合失調症に対する本剤の有用性が認められた[10)11)]。

2.治療抵抗性患者を対象としたオープン試験で、本剤は中等度以上の改善率40.9%（9/22）を示し、この群の患者に有効であることが示唆された[12)]。

また、海外における二重盲検比較試験により、本剤は1日2回投与でも有効であることが示された。これは、統合失調症患者を対象に、海外で実施されたポジトロン放出型断層撮影（PET）試験で、作用発現に重要な5 HT_2受容体及びD_2受容体に対するクエチアピンの占有が、最大12時間持続したことからも証明される[13)]。

【薬効薬理】

1.薬理作用

(1)受容体親和性

ラット脳組織を用いた*in vitro*試験で、ドパミンD_1及びD_2受容体、セロトニン5HT_1及び5HT_2受容体、ヒスタミンH_1受容体、アドレナリンα_1及びα_2受容体に対して親和性を示したが、ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、ドパミンD_2受容体に比して、セロトニン5HT_2受容体に対する親和性は高かった[14)]。

(2)ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

ドパミン作動薬のアポモルヒネにより誘発した行動（リスザルの瞬目反応、マウスのよじ登り運動及び遊泳障害）[14)]並びにセロトニン作動薬のキパジンで誘発した行動（ラット首振り運動）[15)]を、用量依存的に抑制した。

(3)錐体外路系に対する作用

サルにおけるジストニア惹起作用及びラットにおけるカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールに比べて弱かった。ラットでの電気生理学的試験では辺縁系に対し選択的な作用を示し、錐体外路症状との関連が深いとされる黒質線条体系に対しては作用を示さなかった[14)]。

また、統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、錐体外路障害の発現頻度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

(4)血漿中プロラクチンに対する作用

ラットにおいて、血漿中プロラクチン濃度推移はハロペリドールと異なり、持続的な上昇を示さなかった[14)]。また、統合失調症患者を対象とした海外のプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロラクチン濃度には、プラセボ投与群との間に有意な差を認めなかった。

2. 作用機序[14)]

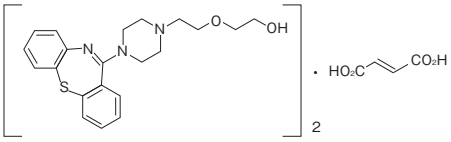
本薬の薬理学的特徴はドパミンD_2受容体に比してセロトニン$5HT_{2A}$受容体に対する親和性が高いこと、及び種々の受容体に対して親和性があることであり、これらが臨床における作用に寄与しているものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クエチアピンフマル酸塩（Quetiapine Fumarate）

化学名：2-[2-(4-Dibenzo[*b*,*f*][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate

構造式：



分子式：$(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：883.09

融　点：約174℃（分解）

分配係数：(1-オクタノール／水系)

pH3.0　0.35

pH5.0　30.85

pH7.0　389.70

性　状：クエチアピンフマル酸塩は白色の粉末である。 メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

【包　　装】

25mg錠：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（バラ）

100mg錠：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（バラ）

200mg錠：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

細粒50%：100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）アストラゼネカ㈱社内資料（薬物相互作用）（DIR000055）

2）Vonderhaar, B.K.：Pharmacol. Ther. 79（2）：169，1998［R-03226］

3）アストラゼネカ㈱社内資料（統合失調症患者・第Ⅲ相多施設共同オープン試験）（DIR000065）

4）社内報告書（健康成人・薬物動態）（DIR040001）

5）アストラゼネカ㈱社内資料（海外肝障害患者・薬物動態）（DIR000049）

6）アストラゼネカ㈱社内資料（ヒト血漿・蛋白結合）（DIR000050）

7）アストラゼネカ㈱社内資料（ヒト肝ミクロソーム・代謝）（DIR000054）

8）村崎光邦 他：臨床評価 27（1）：101，1999［SEQ-00080］

9）アストラゼネカ㈱社内資料（海外統合失調症患者・排泄）（DIR000051）

10）村崎光邦 他：臨床精神薬理 4（1）：127，2001［SEQ-00200］

11）工藤義雄 他：臨床医薬 16（12）：1807，2000［SEQ-00210］

12）前田久雄 他：臨床精神薬理 2（6）：653，1999［SEQ-00044］

13）Gefvert, O. et al.：Psychopharmacology 135（2）：119，1998［SEQ-00003］

14）Goldstein, J.M.：Schizophrenia, Breaking Down Barriers（Wiley）177-208，1996［SEQ-00079］

15）アストラゼネカ㈱社内資料（ラット・薬理作用）（DIR000047）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号

0120-189-371

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

提携

AstraZeneca UK Ltd

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。

44697SgR

SEQ31129Z01

93

RN
※※2018年11月改訂（下線部分）（第28版）
※2018年 4月改訂
貯　　法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
871179

抗精神病剤

劇薬
処方箋医薬品*

日本薬局方 リスペリドン錠
リスパダール®錠1mg
リスパダール®錠2mg
リスパダール®錠3mg
日本薬局方 リスペリドン細粒
リスパダール®細粒1％

RISPERDAL®Tablets, Fine Granules
リスペリドン錠・細粒

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠1mg	錠2mg	錠3mg	細粒1％
承認番号	21200AMY00114000	21200AMY00115000	21400AMY00265000	21200AMY00116000
薬価収載	1996年6月	1996年6月	2003年 7月	1996年6月
販売開始	1996年6月	1996年6月	2003年10月	1996年6月
再審査結果	2008年2月	2008年2月	－	2008年2月
効能追加	2016年2月	2016年2月	－	2016年2月

【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）本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

1. 組成

	成分・含量	添　加　物
リスパダール錠1mg	1錠中日局リスペリドン1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、マクロゴール6000、カルナウバロウ
リスパダール錠2mg	1錠中日局リスペリドン2mg	
リスパダール錠3mg	1錠中日局リスペリドン3mg	
リスパダール細粒1%	1g中日局リスペリドン10mg	乳糖水和物、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸

2. 性状

リスパダール錠：白色のフィルムコーティング錠

	外形 表面	外形 裏面	外形 側面	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）	識別記号
1mg	JK 101			6.6	3.1	0.10	JK101
2mg	JK 102			7.1	3.8	0.13	JK102
3mg	JK 103			8.1	4.3	0.20	JK103

リスパダール細粒：

	剤形	色
細粒1％	細粒	白色

【効 能・効 果】

リスパダール錠1mg、リスパダール錠2mg、リスパダール細粒1％
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
リスパダール錠3mg
統合失調症

《効能・効果に関連する使用上の注意》
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する場合は、原則として5歳以上18歳未満の患者に使用すること。

【用 法・用 量】

1）統合失調症
通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常1日2～6mgを原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mgを超えないこと。
2）小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
体重15kg以上20kg未満の患者：
通常、リスペリドンとして1日1回0.25mgより開始し、4日目より1日0.5mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25mgずつ増量する。但し、1日量は1mgを超えないこと。
体重20kg以上の患者：
通常、リスペリドンとして1日1回0.5mgより開始し、4日目より1日1mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20kg以上45kg未満の場合は2.5mg、45kg以上の場合は3mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリ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、本剤とパリペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。
（錠剤のみの注意事項）
0.25mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。

【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）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) 腎障害のある患者[本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある(「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。]

2. 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、少量から徐々に増量し、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) 統合失調症の患者においては、**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、口渇、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があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、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]
8) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。また、一部CYP3A4の関与も示唆される。

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。

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。
CYP2D6を阻害する薬剤(パロキセチン[1]等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
CYP3A4を誘導する薬剤(カルバマゼピン[2]、フェニトイン、リファンピシン[3]、フェノバルビタール)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用による。
CYP3A4を阻害する薬剤(イトラコナゾール[4]等)	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用による。

4. 副作用

＜統合失調症＞

統合失調症患者を対象とした承認時及び再審査終了時における総症例4,625例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は1,445例(31.24%)3,675件に認められた。その主なものはアカシジア229例(4.95%)、不眠症190例(4.11%)、振戦142例(3.07%)、便秘138例(2.98%)、易刺激性138例(2.98%)、傾眠118例(2.55%)、流涎過多117例(2.53%)、不安110例(2.38%)、倦怠感106例(2.29%)、筋固縮93例(2.01%)であった。

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞

小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした国内臨床試験において、副作用(臨床検査値異常を含む)は38例中32例(84.2%)に認められた。その主なものは傾眠24例(63.2%)、体重増加13例(34.2%)、食欲亢進10例(26.3%)、高プロラクチン血症4例(10.5%)、不安3例(7.9%)、よだれ3例(7.9%)、浮動性めまい2例(5.3%)、便秘2例(5.3%)、倦怠感2例(5.3%)であった。(承認時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出した。

1) 重大な副作用

(1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.15%)：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(0.15%)：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(0.06%)：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1)]：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(0.97%)、黄疸(頻度不明)[注1)]：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(0.02%)：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(0.35%)：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(0.04%)：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(0.04%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)[注1)]：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(頻度不明)[注1)]：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1)]、白血球減少(0.56%)：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1)]：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1)]：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。

※※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、適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明[注1)]
感染症および寄生虫症		気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎	胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎
血液およびリンパ系障害		貧血、血小板減少症	好中球減少症
免疫系障害[注2)]			アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害		高プロラクチン血症	
代謝および栄養障害		食欲不振、高脂血症、食欲亢進、多飲症、食欲減退	高尿酸血症、水中毒
精神障害	不眠症、不安、激越	妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、リビドー亢進、徘徊	リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、睡眠時遊行症
神経系障害[注3)]	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー	鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジア、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害(舌のもつれ等)、味覚異常、記憶障害、てんかん	末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害、意識消失
眼障害		調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下	眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群
耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴
心臓障害[注4)]		頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈	徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈
血管障害[注5)]		起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅	末梢循環不全
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気
胃腸障害	便秘、流涎過多、悪心	嘔吐、嚥下障害、口内乾燥、胃不快感、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、消化不良、上腹部痛、唾液欠乏	腸閉塞、膵炎、歯痛、糞塊充塞、便失禁、口唇炎、舌腫脹
肝胆道系障害[注2)]		肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹、そう痒症、湿疹、過角化、紅斑	ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部粃糠疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋肉痛、斜頸、筋攣縮、関節硬直、筋力低下	背部痛、四肢痛、関節痛、姿勢異常、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮
腎および尿路障害[注6)]		排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁	

	1%以上	1%未満	頻度不明注1)
生殖系および乳房障害	月経障害	無月経、乳汁漏出症、不規則月経、射精障害	女性化乳房、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、月経遅延、希発月経、腟分泌物異常、乳房腫大、乳房分泌
全身障害および投与局所様態	易刺激性、倦怠感	口渇、無力症、疲労、歩行障害、発熱、気分不良、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、末梢性浮腫、疼痛、不活発	浮腫、低体温、インフルエンザ様疾患、悪寒、薬剤離脱症候群
臨床検査	ALT(GPT)増加、CK(CPK)増加	AST(GOT)増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血圧低下、血中プロラクチン増加、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、心電図異常注4)、心電図QT延長注4)、好酸球数増加、γ-GTP増加、グリコヘモグロビン増加、血小板数減少、総蛋白減少、体重減少、体重増加、白血球数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、AI-P増加、ヘマトクリット減少	心電図T波逆転注4)、血中尿酸増加、尿中血陽性、肝酵素上昇、尿糖陽性
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落	引っかき傷、処置による疼痛

注1)本剤の国内臨床試験又は使用成績調査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、並びにリスペリドン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。
注2)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。
注3)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。
注4)心電図に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こと。
注5)増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。
注6)異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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、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、少量(1回0.5mg)から投与するなど、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[5]。]

7. 小児等への投与

統合失調症：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)。
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：
一般に報告されている徴候、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。
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。

9. 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。]

10. その他の注意

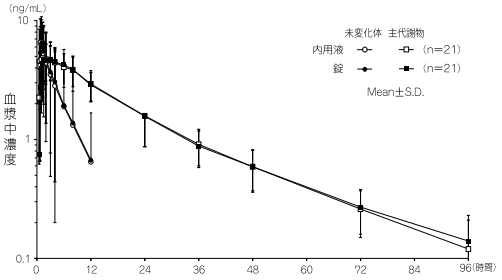
1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
3) 本剤を含むα1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。
4) 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可能性がある。
5) 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)及び膵臓内分泌部腫瘍(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[6),7)]。

【薬 物 動 態】

1. 吸収・血中濃度

(日本人健康成人での成績)[8)]

健康成人にリスペリドン1mg(内用液又は錠)を経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失半減期は約4時間であった。主代謝物9-ヒドロキシリスペリドン(パリペリドン)の血漿中濃度は投与後約3時間で最高値に達した後、約21時間の半減期で消失した。



健康成人にリスペリドンを単回経口投与した場合の血漿中濃度

健康成人にリスペリドンを単回経口投与した場合の血中濃度パラメータ(平均値±S.D.)

剤形		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)	消失速度定数 (hr⁻¹)
内用液 (n=21)	未変化体	7.26±4.09	0.81±0.22	34.84±35.81	3.57±2.16	0.243±0.096
	主代謝物	5.39±2.00	2.67±2.45	116.54±32.04	20.91±3.72	0.034±0.007
錠 (n=21)	未変化体	7.01±3.82	1.13±0.36	35.50±35.67	3.91±3.25	0.244±0.102
	主代謝物	5.19±1.87	3.27±2.54	115.54±30.08	21.69±4.21	0.033±0.007

(外国人小児及び青年の精神疾患患者での成績)[9)]

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドン錠を0.01～0.08mg/kg/日の用量で1日2回反復経口投与したとき、体重あたりの用量0.04mg/kg/日で規格化した血漿中未変化体のCmax,ss及びAUCτ,ssは青年と比較して小児で若干低値であったが、血漿中主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンのCmax,ss及びAUCτ,ssは小児と青年で同程度であった。

小児及び青年の精神疾患患者にリスペリドンを反復経口投与した場合の血中濃度パラメータ(体重あたりの用量0.04mg/kg/日で規格化)(平均値±S.D.)

		$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{τ,ss}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min.kg)
小児(6～11歳)(n=12)	未変化体	12.4±9.0	2.06±2.68	87.5±61.5[a)]	6.11±4.15[a)]
	主代謝物	16.7±6.8	8.98±3.58	152±58	2.52±1.00
青年(12～16歳)(n=12)	未変化体	22.5±23.9	8.61±13.1	190±235[b)]	6.51±6.72[b)]
	主代謝物	16.8±8.8	11.7±6.9	172±94	2.37±1.01

a)n=9, b)n=11

(外国人高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での成績)[10)]
健康成人、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にリスペリドン1mg錠を単回経口投与したとき、活性成分(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン)の薬物動態は、健康成人と比して、中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス：30～60mL/min/1.73m^2)で$t_{1/2}$に35％の延長及びAUCに2.7倍の増大、重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス：10～29mL/min/1.73m^2)で$t_{1/2}$に55％の延長及びAUCに2.6倍の増大、高齢者で$t_{1/2}$に30％の延長及びAUCに1.4倍の増大が認められた。

2. 分布

1) 体組織への分布(参考：ラットでのデータ)
ラットにおける^{14}C-リスペリドンの単回投与後の組織内放射能濃度は、ほとんどの組織において投与2時間以内に最高値に達し、その後の消失は血漿中からの消失と同様な傾向を示した。
放射能濃度が最も高かった肝臓では血漿中放射能濃度の12～22倍程度あり、胃、小腸、副腎、腎臓及び各種腺組織等でも高い放射能濃度が認められた[11)]。
妊娠ラットに^{14}C-リスペリドンを投与した時の胎児中放射能濃度は、血漿中濃度の約1/2であった[12)]。

2) 血液-脳関門通過性[13)]
健康成人にリスペリドン1mg錠を単回投与し、脳内におけるドパミンD_2及びセロトニン5-HT_2受容体占拠率について検討した結果、各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、リスペリドンは血液-脳関門を通過することが示唆された。

3) 血漿蛋白結合率[14)]
リスペリドン：約90.0%(*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL)
9-ヒドロキシリスペリドン：約77.4%(*in vitro*、平衡透析法、50ng/mL)

3. 代謝
健康成人にリスペリドンを経口投与した場合、主に肝臓で代謝されると推定され、主代謝物は9-ヒドロキシリスペリドンであった[15)]。
初回通過効果の有無及びその割合：あり(割合は不詳)
代謝物の活性の有無：主代謝物9-ヒドロキシリスペリドンの活性は*in vitro*及び*in vivo*の薬理試験においてリスペリドン未変化体とほぼ同程度かやや弱いことが示されている[16),17)]。
代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP2D6、CYP3A4

4. 排泄
健康成人にリスペリドン1mg錠及び2mg錠を経口投与した場合、投与後72時間までに排泄された尿中未変化体は約2％であり、主代謝物の9-ヒドロキシリスペリドンは約20％であった[18)]。外国人でのデータでは、健康成人に^{14}C-リスペリドン1mgを単回経口投与した場合、投与後7日間までに放射活性の14％が糞中に、69％が尿中に排泄された[15)]。

5. 相互作用(外国人における経口リスペリドン製剤での成績)
健康成人、健康高齢者又は患者(統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、精神病)を対象とした薬物相互作用の検討結果を以下に示す。

1)リスペリドンの薬物動態に対する他剤の影響

＜カルバマゼピン＞[19)]
統合失調症患者11例にCYP3A4誘導作用を有するカルバマゼピン(400～1000mg/日反復投与)とリスペリドン(6mg/日反復投与)を21日間併用したときの活性成分(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン)のC_{max}及び$AUC_τ$は約50％減少した。

＜シメチジン及びラニチジン＞[20)]
健康成人12例にCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するシメチジン(800mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg単回投与)を併用したときの活性成分のC_{max}及びAUCはそれぞれ25％及び8％増加した。また、ラニチジン(300mg/日反復投与)と併用したとき、それぞれ36％及び20％増加した。

＜パロキセチン＞[1)]
統合失調症患者12例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(10、20及び40mg/日反復投与)とリスペリドン(4mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の定常状態におけるトラフ値がそれぞれ1.3、1.6及び1.8倍上昇した。

＜セルトラリン＞[21)]
統合失調症又は統合失調感情障害患者11例にCYP2D6阻害作用を有するセルトラリン(50mg/日反復投与)とリスペリドン(4～6mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は影響を及ぼさなかった。また、セルトラリンを100mg/日に増量した患者では、活性成分の定常状態におけるトラフ値が15％上昇し、150mg/日に増量した2例では、それぞれ36％及び52％上昇した。

＜フルボキサミン＞[22)]
統合失調症患者11例にCYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有するフルボキサミン(100mg/日反復投与)とリスペリドン(3～6mg/日反復投与)を併用したとき、活性成分の血漿中濃度に併用薬は影響を及ぼさなかった。また、フルボキサミンを200mg/日に増量した患者では、リスペリドンの定常状態におけるトラフ値が86％上昇したが、9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

＜イトラコナゾール＞[4)]
統合失調症患者19例にCYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール(200mg/日反復投与)とリスペリドン(2～8mg/日反復投与)を併用したときの活性成分の定常状態におけるトラフ値は65％上昇した。

＜ベラパミル＞[23)]
健康男性成人12例にP糖蛋白阻害作用を有するベラパミル(240mg反復投与)とリスペリドン(1mg単回投与)を併用したときの活性成分のC_{max}及び$AUC_∞$はそれぞれ1.3倍及び1.4倍増加した。

＜その他＞[24)～28)]
統合失調症患者12例にCYP2D6の基質であるアミトリプチリン(50～100mg/日反復投与)とリスペリドン(6mg/日反復投与)を7日間併用したとき、健康成人18例にCYP3A4阻害作用を有するエリスロマイシン(2000mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg単回投与)を併用したとき、双極性障害患者19例にCYP3A4の基質であるトピラマート(100～400mg/日反復投与)とリスペリドン(1～6mg/日反復投与)を39日間併用したとき、健康高齢者16例にCYP2D6及びCYP3A4の基質であるガランタミン(8～24mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg/日反復投与)を7日間併用したとき、健康成人24例にCYP2D6及びCYP3A4の基質であるドネペジル(5mg/日反復投与)とリスペリドン(1mg/日反復投与)を14日間併用したとき、それぞれ活性成分の薬物動態に併用薬の影響は認められなかった。

2) 他剤の薬物動態に対するリスペリドンの影響[19),25)～31)]
健康高齢者18例にジゴキシン(0.125mg/日)とリスペリドン(0.5mg/日)を10日間併用したとき、双極I型障害患者10例にバルプロ酸(1000mg/日)とリスペリドン(2～4mg/日)を14日間併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。精神病患者13例にリチウム(炭酸リチウムとして443～1330mg/日)を反復投与したときのリチウムの薬物動態に、リスペリドン以外の他の抗精神病薬併用からリスペリドン(6mg/日反復投与)併用へ変更しても影響はみられなかった。また、1)での同時検討で、リスペリドンはカルバマゼピン、エリスロマイシン、トピラマート、ガランタミン及びドネペジルの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

【臨 床 成 績】

＜統合失調症＞[32)～41)]
国内で実施された二重盲検比較試験を含む総計727例における臨床試験の結果、統合失調症722例に対する中等度改善以上の改善率は51.5%(372/722例)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ている。

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞[42)]
DSM注1)-IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(5歳以上18歳未満)を対象に国内で実施した臨床試験の二重盲検期において、プラセボ又は本剤(体重15kg以上20kg未満：0.25～1.0mg/日、体重20kg以上45kg未満：0.5～2.5mg/日、体重45kg以上：0.5～3.0mg/日)が1日2回8週間経口投与された。主要評価項目である最終評価時(LOCF注2))におけるABC-J注3)興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有意差が認められた(p=0.0030、共分散分析)。

二重盲検期(8週間)におけるABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量(FAS注4)、LOCF)

投与群	評価例数	ABC-J興奮性サブスケールスコア		変化量		
					プラセボ群との比較[a)]	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	最小二乗平均値の群間差[95％信頼区間]	p値
プラセボ群	18	27.5±5.26	24.7±9.47	-2.8±6.62	－	－
本剤群	21	28.2±6.36	18.5±10.57	-9.7±7.29	-7.1[-11.6, -2.6]	0.0030

平均値±標準偏差
a)投与群を因子、ベースラインのABC-J興奮性サブスケールスコアを共変量とした共分散分析

二重盲検期の後、本剤を48週間投与した長期投与期におけるABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

長期投与期(48週間)におけるABC-J興奮性サブスケールスコアのベースラインからの変化量(FAS、OC注5))

	プラセボ群からの移行例		本剤群からの移行例	
	ABC-J興奮性サブスケールスコア	ベースラインからの変化量	ABC-J興奮性サブスケールスコア	ベースラインからの変化量
ベースライン[a)]	24.5±9.73(17)		19.8±10.65(18)	
8週時	12.9±9.90(16)	-10.8±10.47(16)	13.7±10.46(16)	-5.8±8.75(16)
24週時	12.8±9.90(16)	-10.9±10.76(16)	13.1±9.67(14)	-6.8±9.65(14)
48週時	11.6±8.18(14)	-12.5±10.32(14)	12.6±9.84(12)	-7.9±9.18(12)
最終評価時(LOCF)	13.1±8.31(17)	-11.4±10.70(17)	13.0±10.28(18)	-6.8±9.70(18)

平均値±標準偏差(評価例数)
a) 長期投与期の治験薬服用開始時

注1)American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)
注2)Last-observation-carried-forward(直前に観察された値で欠測値を補完)
注3)Aberrant behavior checklist-Japanese version(異常行動チェックリスト日本語版)
注4)Full analysis set(最大の解析対象集団)
注5)Observed Case(観察された値、欠測値の補完なし)

【薬 効 薬 理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用[43)]

ドパミンD_2受容体拮抗作用を有し、ラットでアンフェタミン又はアポモルフィンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。その程度はハロペリドールと同等若しくはやや弱いことが示された。

2) 抗セロトニン作用[43)]

セロトニン5-HT_2受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン及びメスカリン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。

3) カタレプシー惹起作用[43)~46)]

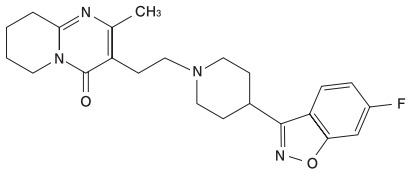
ラットでのカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールより弱い。また、ラットの中脳－辺縁系(嗅結節)でのドパミンD_2受容体に対する結合親和性は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での親和性より高い。しかしハロペリドールでは線条体における結合親和性の方が高い。なお、セロトニン5-HT_2受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序[43),46)]

行動薬理並びに神経化学的実験の結果より、主としてドパミンD_2受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_2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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リスペリドン(risperidone)
化学名：3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
分子式：$C_{23}H_{27}FN_4O_2$
分子量：410.48
化学構造式：



性　状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
溶解性：メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融　点：169～173℃
分配係数：LogP=0.98(1-オクタノール/pH6.1緩衝溶液)
　　LogP=2.74(1-オクタノール/pH8.0緩衝溶液)

【取扱い上の注意】

湿気を避けて保管すること。
小児の手の届かない所に保管すること。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

リスパダール錠1mg　：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)
リスパダール錠2mg　：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)
リスパダール錠3mg　：100錠(10錠×10)、1,000錠(バラ)
リスパダール細粒1%　：100g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Saito, M., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., **25**, 527, 2005
2) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **22**, 481, 2000
3) Mahatthanatrakul, W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther., **32**, 161, 2007
4) Jung, S. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **78**, 520, 2005
5) Hill, R. C., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
6) Verstraeten, A., et al. : リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
7) Verstraeten, A., et al. : リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
8) 寺尾哲和, 他 : リスペリドンの薬物動態の検討(社内資料)
9) Tully, E., et al. : 小児及び青年の精神疾患患者におけるリスペリドンの薬物動態の検討(社内資料)
10) Snoeck, E., et al. : Psychopharmacol., **122**, 223, 1995
11) Van Beijsterveldt, L., 山下知寛, 他 : 基礎と臨床, **27**, 3035, 1993
12) Van Beijsterveldt, L., : リスペリドンの胎盤移行の検討(社内資料)
13) Nyberg, S., et al. : Psychopharmacol., **110**, 265, 1993
14) Mannens, G., et al. : Psychopharmacol., **114**, 566, 1994
15) Mannens, G., et al. : Drug Metab. and Dispos., **21**, 1134, 1993
16) Schotte, A., et al. : Jpn. J. Pharmacol., **69**, 399, 1995
17) Megens, A., et al. : リスペリドンの代謝物の活性の検討(社内資料)
18) 石郷岡純, 他 : 臨床評価, **19**, 93, 1991
19) Pupeschi, G., et al. : 経口リスペリドン製剤とカルバマゼピンとの相互作用の検討(社内資料)
20) Huang, ML., et al. : 経口リスペリドン製剤とシメチジン及びラニチジンとの相互作用の検討(社内資料)
21) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **26**, 386, 2004
22) D' Arrigo, C., et al. : Pharmacol. Res., **52**, 497, 2005
23) Nakagami, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **78**, 43, 2005
24) Sommers, DK., et al. : 経口リスペリドン製剤とアミトリプチリンとの相互作用の検討(社内資料)
25) de Vries, D., et al. : 経口リスペリドン製剤とエリスロマイシンとの相互作用の検討(社内資料)
26) Robert, L. : 経口リスペリドン製剤とトピラマートとの相互作用の検討(社内資料)
27) Huang, F., et al. : 経口リスペリドン製剤とガランタミンとの相互作用の検討(社内資料)
28) Hsu, H., et al. : 経口リスペリドン製剤とドネペジルとの相互作用の検討(社内資料)
29) Jones, RW., et al. : 経口リスペリドン製剤とジゴキシンとの相互作用の検討(社内資料)
30) Ravindran, A., et al. : 経口リスペリドン製剤とバルプロ酸との相互作用の検討(社内資料)
31) Demling, J., et al. : 経口リスペリドン製剤とリチウムとの相互作用の検討(社内資料)
32) 八木剛平, 他 : 臨床精神医学, **20**, 529, 1991
33) 八木剛平, 他 : 臨床精神医学, **22**, 1059, 1993
34) 藤井康男, 他 : 臨床精神医学, **22**, 101, 1993
35) 稲永和豊, 他 : 神経精神薬理, **15**, 617, 1993
36) 八木剛平, 他 : 臨床医薬, **9**, 2725, 1993
37) 平林良登, 他 : 臨床医薬, **9**, 1453, 1993
38) 水木　泰, 他 : 神経精神薬理, **15**, 749, 1993
39) 石郷岡純, 他 : 臨床精神医学, **23**, 507, 1994
40) 村崎光邦, 他 : 臨床評価, **21**, 221, 1993
41) 工藤義雄, 他 : 臨床精神医学, **23**, 233, 1994
42) 小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(社内資料)
43) Janssen, P. A. J., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **244**, 685, 1988
44) Megens, A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 146, 1992
45) 菊本　修, 他 : 薬物・精神・行動, **13**, 39, 1993
46) Leysen, J. E., et al. : Mol. Pharmacol., **41**, 494, 1992

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

A888888R13　JP135792RN　JP503091RN　728200/R13

580750-01A
580749-01
580751-01

年　月作成(第1版)

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
871179

	錠20mg	錠40mg	錠60mg	錠80mg
承認番号				
販売開始	−	−	−	−

抗精神病薬/双極性障害のうつ症状治療薬

ルラシドン塩酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品(注)

ラツーダ®錠20mg
ラツーダ®錠40mg
ラツーダ®錠60mg
ラツーダ®錠80mg

Latuda® tablets

貯法：室温保存
有効期間：3年
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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［昏睡状態が悪化するおそれがある。］
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 CYP3A4を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポサコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、コビシスタットを含む製剤、クラリスロマイシン)を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.4 CYP3A4を強く誘導する薬剤(リファンピシン、フェニトイン)を投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.6 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)［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

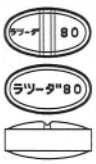
販売名	ラツーダ錠20mg	ラツーダ錠40mg
有効成分	1錠中ルラシドン塩酸塩20mg	1錠中ルラシドン塩酸塩40mg
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	

販売名	ラツーダ錠60mg	ラツーダ錠80mg
有効成分	1錠中ルラシドン塩酸塩60mg	1錠中ルラシドン塩酸塩80mg
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	ラツーダ錠20mg	ラツーダ錠40mg
色・剤形	白色～帯黄白色の円形の割線入りのフィルムコーティング錠	白色～帯黄白色の円形の割線入りのフィルムコーティング錠

販売名	ラツーダ錠20mg			ラツーダ錠40mg		
外形						
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約6.1	約2.9	約82	約8.1	約3.3	約163

販売名	ラツーダ錠60mg				ラツーダ錠80mg			
色・剤形	白色～帯黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠				白色～帯黄白色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠			
外形								
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約13.3	約5.7	約3.8	約243	約12.2	約6.9	約5.2	約324

4. 効能又は効果

○統合失調症
○双極性障害におけるうつ症状の改善

6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として40mgを1日1回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は80mgを超えないこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として20～60mgを1日1回食後経口投与する。
なお、開始用量は20mg、増量幅は1日量として20mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は60mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈統合失調症〉

7.1 忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2 中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]

	血清クレアチニン Cr※(mg/dL)	クレアチニンクリアランス (CLcr,mL/min)	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の腎機能障害	男性：1.4<Cr≦2.4 女性：1.2<Cr≦2.0	30≦CLcr<50	20mg	10mg	40mg	60mg
重度の腎機能障害	男性：Cr>2.4 女性：Cr>2.0	CLcr<30	20mg	10mg	20mg	60mg

※：CLcrに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

7.3 中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.3.1、16.6.2参照]

	Child-Pugh分類	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の肝機能障害	B	20mg	10mg	40mg	60mg
重度の肝機能障害	C	20mg	10mg	20mg	30mg

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

7.4 中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]

	血清クレアチニン Cr※(mg/dL)	クレアチニンクリアランス (CLcr,mL/min)	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の腎機能障害	男性：1.4<Cr≦2.4 女性：1.2<Cr≦2.0	30≦CLcr<50	10mg	10mg	－	60mg
重度の腎機能障害	男性：Cr>2.4 女性：Cr>2.0	CLcr<30	10mg	10mg	－	60mg

※：CLcrに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)、－：設定なし

7.5 中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。[9.3.1、16.6.2参照]

	Child-Pugh分類	開始用量	増量幅	維持用量	最高用量
中等度の肝機能障害	B	10mg	10mg	－	60mg
重度の肝機能障害	C	10mg	10mg	－	30mg

－：設定なし

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 興奮、不眠、不安等の精神症状を悪化させる可能性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。

8.2 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 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場合があることを、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。[9.1.5、11.1.4参照]

8.4 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、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合には減量する等、適切な処置を行うこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

8.5 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.4参照]

8.6 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[9.1.4参照]

8.7 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[9.1.4参照]

8.8 大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害におけるうつ症状を含む)を有する患者への抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[9.1.4、15.1.3参照]

8.9 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

8.10 うつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における本剤の有効性は確立していない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 パーキンソン病の患者

錐体外路症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 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。[11.1.3参照]

9.1.3 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。[11.1.1参照]

9.1.4 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[8.5-8.9参照]

9.1.5 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。[8.3、11.1.4参照]

9.1.6 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者

QTが延長する可能性がある。

9.1.7 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おそれがある。

9.1.8 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。[11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、7.5、16.6.2参照]

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。

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)で乳汁中への移行が認められている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4参照]

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
CYP3A4を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール(イトリゾール) ボリコナゾール(ブイフェンド) ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)(フロリード、オラビ) フルコナゾール(ジフルカン) ホスフルコナゾール(プロジフ) ポサコナゾール(ノクサフィル) HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) ロピナビル・リトナビル配合剤(カレトラ) ネルフィナビル(ビラセプト) ダルナビル(プリジスタ) アタザナビル(レイアタッツ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) コビシスタットを含む製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ) クラリスロマイシン(クラリシッド) [2.3、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP3A4を強く誘導する薬剤 リファンピシン(リファジン) フェニトイン(アレビアチン) [2.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する。
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) [2.6参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な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。

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
中枢神経抑制剤	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがあるので、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。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。	アルコールは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 ブロモクリプチン等	相互に作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン受容体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、作用が拮抗することによる。
CYP3A4を阻害する薬剤 ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがあるので、観察を十分に行い、患者の状態に応じて本剤の用量を通常の半量に減じるなど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。ジルチアゼム併用時の本剤のC_{max}及びAUCは、ジルチアゼム非併用時の2倍程度に上昇した。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがあるので、本剤の服用中は摂取しないように注意すること。	CYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 ボセンタン エファビレンツ エトラビリン モダフィニル セント・ジョーンズ・ワート含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

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。[9.1.3参照]

11.1.2 遅発性ジスキネジア(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 痙攣(頻度不明)

痙攣(強直間代性、部分発作及びミオクローヌス発作等)があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.1.4 高血糖(1%未満)、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。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 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。[9.1.8参照]

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(頻度不明)、**白血球減少**(1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒	じん麻疹、湿疹、発疹、血管浮腫、顔面腫脹	過敏症、咽頭浮腫、舌腫脹
精神神経系		統合失調症の悪化、不安、傾眠、不眠、頭痛、浮動性めまい	精神症状の悪化、易刺激性、激越、攻撃性、リビドー減退、幻覚・妄想、悪夢、鎮静、うつ症状の悪化・抑うつ、自傷行為、自殺念慮、自殺企図	失神、パニック発作、突然死、眉間反射異常
錐体外路症状[注]	アカシジア(静坐不能)(8.6%)	振戦、ジストニア、パーキンソニズム、筋固縮、ジスキネジア	運動緩慢、流涎過多、眼球回転発作、構語障害、筋緊張、筋痙縮、落ち着きのなさ、錐体外路障害	開口障害、舌痙攣、嚥下障害、斜頚、運動低下
循環器			心電図異常(QT延長、PR短縮)、房室ブロック、動悸、頻脈、徐脈、血圧上昇	脳血管発作、狭心症、起立性低血圧
血液			血小板減少、好中球減少	貧血
内分泌		プロラクチン上昇	甲状腺機能異常(亢進症・低下症)、乳汁分泌、月経異常	乳房腫大、乳房痛、勃起不全
消化器		悪心、嘔吐、便秘、腹部不快感	胃腸障害、口内乾燥、口渇、上腹部痛、腹痛、食欲減退、食欲亢進、消化不良、腹部膨満、胃炎、下痢	
肝臓			ALT上昇、AST上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇、肝障害	
腎臓・泌尿器			排尿困難・排尿異常、尿蛋白陽性	腎不全
その他		体重増加	体重減少、多汗、熱感、発熱、脱力、疲労、CK上昇、筋力低下、筋骨格硬直、胸内苦悶感・胸部圧迫感、疼痛、背部痛、耐糖能異常(血糖上昇、HbA1c上昇、尿糖陽性)、脂質異常症、多飲症、摂食障害症状(拒食・過食)、咳嗽、鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、色素沈着、脱毛、霧視、回転性めまい、末梢性浮腫	低ナトリウム血症、糖尿病

注) 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。

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

外国において、過量投与例で錐体外路症状、昏睡、呼吸抑制、不整脈、低血圧等があらわれたとの報告がある。

13.2 処置

アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させるおそれがあるので使用しないこと。重度の錐体外路症状に対しては抗コリン剤の投与を考慮すること。

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。[16.1.1、16.2.2参照]

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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。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。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

15.1.3 外国で実施された大うつ病性障害等の精神疾患(双極性障害のうつ症状を含む)を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[8.8参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、腸閉塞、脳腫瘍、薬剤中毒等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

15.2.2 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30mg/kg/日以上、雌ラット12mg/kg/日以上)、下垂体腫瘍(雌マウス30mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が認められている。これらの所見は、プロラクチンの上昇と関連した変化として、げっ歯類でよく知られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

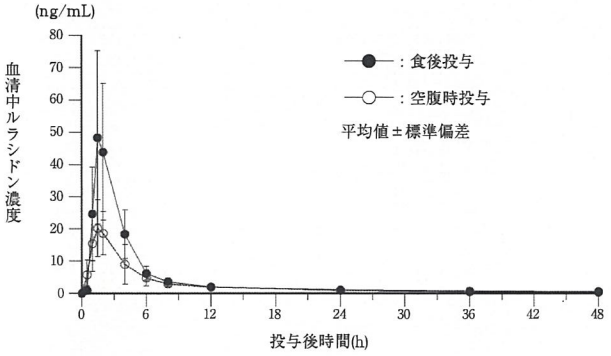
16.1.1 単回投与

健康成人男性11例に、本剤40mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、血清中ルラシドンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。[14.1.1、16.2.2参照]

健康成人男性に本剤を単回投与した場合の薬物動態パラメータ

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)
食後	11	52.73 ± 21.92	193.20 ± 66.18	212.37 ± 76.13	1.50 (1.5-4.0)	22.45 ± 6.99
空腹時	11	22.10 ± 8.65	115.99 ± 39.10	125.64 ± 47.06	1.50 (1.0-4.0)	15.97 ± 6.40

平均値±標準偏差、a)中央値(範囲)



16.1.2 反復投与

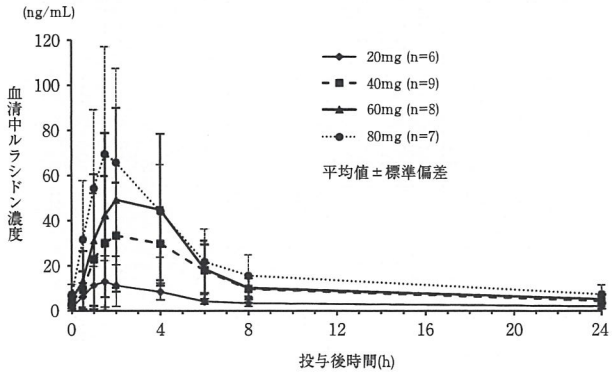
〈統合失調症〉

統合失調症患者20例に本剤1日1回20mgから80mgを漸増漸減法により8週間食後経口投与した。同一用量で6日間以上反復投与した後の血清中ルラシドンのC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、いずれも投与量の増加に伴って、ほぼ線形に増加した[2]。

統合失調症患者に本剤を反復経口投与した場合の定常状態の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	C_{min}[a] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$[b] (ng·h/mL)	T_{max}[c] (h)
20mg	6	16.37 ± 8.99	1.60 ± 0.59	95.16 ± 29.01	2.75 (1.1-7.8)
40mg	9	48.33 ± 25.35	4.34 ± 2.15	285.56 ± 113.37	3.80 (1.5-5.9)
60mg	8	65.97 ± 37.42	5.01 ± 1.91	362.83 ± 175.77	2.00 (1.0-4.0)
80mg	7	79.39 ± 41.39	7.32 ± 4.33	487.39 ± 211.90	2.00 (0.5-3.8)

平均値±標準偏差、a)投与直前の濃度、b)20mgの1例についてAUC$_{0\text{-}8}$を用いて算出、c)中央値(範囲)



〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

母集団薬物動態解析の結果、健康成人、統合失調症患者及び双極I型障害患者の各集団(健康成人131例、統合失調症患者1491例及び双極I型障害患者454例)で推定された経口クリアランスの平均値及びその95%信頼区間(下限-上限)はそれぞれ220.7(201.5-239.8)、220.7(210.1-231.4)及び210.5(171.6-249.3)L/hと被験者集団間で類似しており、被験者集団間で薬物動態は同様であると考えられた[3](外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 吸収率

健康成人男性に^{14}C標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与したときの尿中放射能排泄率から、経口投与後9.19～19.1%が吸収されていると考えられた[4,5](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

血清中ルラシドンのC_{max}、$AUC_{0\text{-}48}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、空腹時投与に比べて食後投与では2.4倍、1.7倍及び1.7倍に増加した[1]。[14.1.1、16.1.1参照]

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

99.8%以上(*in vitro*、ヒト血清、100ng/mL～1μg/mL、平衡透析法)[6]

16.4 代謝

ルラシドンは、主にCYP3A4による代謝を受け[7]体内から消失する。複数の代謝経路の組み合わせにより多くの代謝物が存在する。そのうち量的に主要なものはシクロヘキシルメチル-ピペラジン間のC-N結合の開裂を受けた2種の代謝物で、$AUC_{0\text{-}8}$は総放射能のそれぞれ約24%及び約11%であったが[4]、いずれも薬理活性を示さなかった。また、ノルボルナン骨格の水酸化体2種は、*in vivo*で未変化体と同程度の薬理活性を示すが[8]、いずれもヒトの血清中濃度は未変化体より低かった[4,5]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性各6例に本剤2.5mg[注]から30mgを食後単回経口投与したとき、投与後48時間までに、未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の0.2%以下であり、本剤は主に代謝により体内から消失することが示された[9]。

健康成人男性11例に^{14}C標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与したとき、尿中及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の9.19～19.1%及び67.2～80.1%であった[4,5](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者27例(軽度：クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下9例、中等度：30mL/min以上50mL/min未満9例、重度：30mL/min未満9例)に本剤40mgを食後単回投与したとき、健康成人に比べて、血清中ルラシドンの$AUC_{0\text{-}\infty}$は腎機能障害が軽度、中等度及び重度でそれぞれ1.5倍、1.9倍及び2.0倍に上昇し、C_{max}は1.4倍、1.9倍及び1.5倍に上昇した[10](外国人データ)。[7.2、7.4、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者15例(軽度：Child-Pugh分類クラスA6例、中等度：クラスB6例、重度：クラスC3例)に、本剤20mgを食後単回投与したとき、血清中ルラシドンの$AUC_{0\text{-}\infty}$は健康成人に比べて軽度では1.3倍、中等度では1.8倍、重度では3.0倍[※]に上昇した。肝機能障害の程度はC_{max}に影響しなかった[11](外国人データ)。[7.3、7.5、9.3.1参照]

※：$AUC_{0\text{-}\infty}$の比は算出不能であったため、$AUC_{0\text{-}last}$の比を示した。

16.6.3 高齢者

65歳以上の健康高齢男性12例及び健康非高齢男性8例に本剤20mgを食後単回投与したとき、血清中ルラシドン濃度は、高齢者では非高齢者よりT_{max}が約1.7倍長く、C_{max}が0.7倍に低下したが、$AUC_{0\text{-}48}$は同程度であった。高齢者では非高齢者に比べて吸収が遅れる傾向が認められたが、吸収量は変わらないと考えられた[12]。

血清中ルラシドンの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)
健康高齢者	12	22.53 ± 10.90	97.93 ± 41.96	2.00(1.0-4.0)	19.87 ± 4.05
健康非高齢者	8	31.56 ± 12.98	86.11 ± 29.44	1.50(1.0-2.0)	29.96 ± 12.91

平均値±標準偏差、a)中央値(範囲)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がルラシドンの薬物動態に与える影響

併用薬及び用法・用量		例数	本剤の用法・用量	ルラシドンの薬物動態パラメータの比(併用時/本剤単独時)	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール[13)※] (強いCYP3A4阻害剤) [2.3、10.1参照]	400mg/日 5日間	10	10mg単回[注]	6.8	9.3
ジルチアゼム[14)※] (CYP3A4阻害剤) [10.2参照]	240mg/日 5日間	10	20mg単回	2.1	2.2
リファンピシン[15)※] (強いCYP3A4誘導剤) [2.4、10.1参照]	600mg/日 8日間	20	40mg単回	0.15	0.19
リチウム[16)※]	600mg 1日2回 8日間	20	120mg/日[注] 定常状態	0.92	1.1

※：外国人データ

16.7.2 ルラシドンが併用薬の薬物動態に与える影響

リチウム600mgを1日2回反復投与した後の定常状態でのトラフの血清中リチウム濃度は、本剤120mg[注]を1日1回反復投与で併用した定常状態においても、治療濃度範囲である0.6～1.2mmol/Lに維持されていた[16)](外国人データ)。

16.7.3 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で、ルラシドンはCYP酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4)に対する誘導能をほとんど示さなかった[17)]。ヒト肝ミクロソームを用いた検討でルラシドンは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4に対して顕著な阻害能を示さなかった。CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19に対しては阻害作用(IC_{50}は5.9～7.4μmol/L)を示した[18)](*in vitro*)が、臨床用量では上記CYP酵素を阻害しないと考えられた。

16.7.4 トランスポーター

Caco-2細胞又はトランスポーター発現系細胞を用いた検討で、ルラシドンはP糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示された[19)、20)](*in vitro*)。

また、BCRP、OAT3、OCT1、OCT2及びMATE1の活性に対しては阻害作用(IC_{50}は0.498～2.57μmol/L)を示し、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K及びBSEPの活性に対しても弱く阻害作用を示した(IC_{50}>10μmol/L)[21)](*in vitro*)が、本剤をこれらトランスポーターの基質薬剤と併用投与しても、臨床用量では併用薬の取り込み及び排泄を阻害しないと考えられた。

注)本剤の承認された用量は1日1回20～80mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈統合失調症〉

17.1.1 国際共同第3相試験(1)

急性期の統合失調症患者457例(日本人患者197例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤40mg、80mg又はプラセボを1日1回食後に6週間投与したとき、mITT集団のPositive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は下表のとおりであった(Mixed Model for Repeated Measures(以下、MMRM)解析)[22)]。

投与6週後におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量
(mITT集団[a)]、MMRM解析)

投与群	例数	PANSS合計スコア		プラセボ群との比較[b)]	
		ベースライン	投与6週後におけるベースラインからの変化量[b)]	群間差[95%信頼区間]	両側p値[c)]
		平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差		
プラセボ群	142	101.5 ± 14.1	-13.1 ± 1.72	−	−
本剤40mg群	145	102.8 ± 16.3	-17.9 ± 1.72	-4.8 [-9.52,0.00]	0.050
本剤80mg群	152	101.0 ± 15.9	-17.3 ± 1.67	-4.2 [-8.91,0.50]	−

a) 主要な解析集団。試験計画時に、有効性評価への影響を考慮して、ロラゼパム又は他の睡眠導入剤を服用後12時間以内のデータを除外する規定とした。

b) 共変量として実施医療機関、評価時期、ベースライン値、投与群及び投与群と評価時期の交互作用を含み、共分散構造をunstructuredとしたMMRMによる解析に基づく。

c) 多重性の調整には閉検定手順(40mg→80mg)を用いた。

本剤の副作用発現頻度は40mg群で39.3%(59/150例)、80mg群で36.4%(56/154例)であり、主な副作用はアカシジア(40mg群、80mg群の順に以降同様、6.0%、9.7%)、悪心(6.0%、3.2%)、嘔吐(5.3%、2.6%)、傾眠(5.3%、2.6%)等であった。

17.1.2 国際共同第3相試験(2)

急性期の統合失調症患者483例(日本人患者107例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤40mg又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、本剤40mg群のベースラインからのPANSS合計スコアは投与6週後でプラセボと比較して有意に改善した［p<0.001、MMRM解析］[23)]。なお、二重盲検試験の本剤40mg群でPANSS合計スコアの改善が20%未満であった患者のうち、本剤40mg又は80mgを可変用量で12週間継続投与した長期投与試験での最頻投与量が40mg及び80mgであった患者集団では、長期投与試験のベースラインから最終評価(LOCF)までのPANSS合計スコア変化量は-6.2 ± 16.67及び-10.7 ± 13.83であった[24)]。

投与6週後におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量
(ITT集団、MMRM解析)

投与群	例数	PANSS合計スコア		プラセボ群との比較[a)]	
		ベースライン	投与6週後におけるベースラインからの変化量[a)]	群間差[95%信頼区間]	両側p値
		平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差		
プラセボ群	233	101.7 ± 11.45	-12.7 ± 1.15	−	−
本剤40mg群	245	102.8 ± 11.04	-19.3 ± 1.10	-6.6 [-9.7,-3.5]	<0.001

a) 共変量として実施医療機関、評価時期、ベースライン値、投与群及び投与群と評価時期の交互作用を含み、共分散構造をunstructuredとしたMMRMによる解析に基づく。

二重盲検試験の本剤40mg群の副作用発現頻度は27.9%(69/247例)、主な副作用はアカシジア(4.0%)、頭痛(4.0%)、統合失調症(4.0%)、不眠症(3.6%)、傾眠(2.8%)等であった。長期投与試験の本剤の副作用発現頻度は全体で34.6%(100/289例)、主な副作用はアカシジア(6.6%)、悪心(3.5%)、血中プロラクチン増加(3.5%)、頭痛(2.8%)、統合失調症(2.4%)、便秘(2.4%)、不眠症(2.1%)、パーキンソニズム(2.1%)等であった。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

17.1.3 国際共同第3相試験

大うつ病エピソードを有する双極I型障害患者525例(日本人患者179例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤20～60mg、80～120mg[注1)]又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与したとき、ベースラインから投与6週後のMontgomery-Asberg Depression Rating Scale(以下、MADRS)合計スコア変化量は下表のとおりであった。本剤20～60mg群でMADRS合計スコアの変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった(20～60mg群　調整p=0.007、MMRM解析)[25)]。

投与6週後におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量
(ITT集団、MMRM解析)

投与群	例数	MADRS合計スコア		プラセボ群との比較[a)]	
		ベースライン	投与6週後におけるベースラインからの変化量[a)]	群間差[95%信頼区間]	調整p値[b)]
		平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差		
プラセボ群	171	30.9 ± 5.39	-10.6 ± 0.72	−	−
本剤20～60mg群	182	30.6 ± 5.57	-13.6 ± 0.69	-2.9 [-4.9,-1.0]	0.007
本剤80～120mg群[注1)]	169	30.8 ± 5.09	-12.6 ± 0.73	-2.0 [-4.0,0.1]	0.057

a) 共変量として実施医療機関、評価時期、ベースライン値、投与群及び投与群と評価時期の交互作用を含み、共分散構造をunstructuredとしたMMRMによる解析に基づく。

b) Hochberg法を用いて多重性を調整。

本剤20～60mg群の副作用発現頻度は38.6%(71/184例)、主な副作用はアカシジア(13.0%)、悪心(6.5%)等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

統合失調症患者又は統合失調感情障害患者(外国人)にルラシドン120mg/日又は600mg/日[注2)](600mg/日は漸増投与)を1日1回11日間経口投与したとき、QTc間隔のベースラインからの変化量の90%信頼区間の上限値は、ルラシドン120mg/日及び600mg/日でそれぞれ最大14.7msec(投与2時間後)及び11.5msec(投与4時間後)であった[26]。

注1) 本剤の双極性障害におけるうつ症状の改善で承認された用量は1日1回20～60mgである。

注2) 本剤の承認された用量は1日1回20～80mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルラシドンはドパミンD_2受容体、セロトニン5-HT_{2A}、5-HT_{1A}及び5-HT_7受容体に対して結合親和性を示す[8]。ルラシドンはドパミンD_2受容体アンタゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}アンタゴニスト作用、5-HT_7受容体アンタゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用を併せ持ち[8]、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられる(*in vitro*)。

18.2 統合失調症の諸症状に関連する*in vivo*試験系における作用

ルラシドンは陽性症状の指標と考えられているラットメタンフェタミン誘発運動過多を抑制し[8]、認知機能障害の指標と考えられているスコポラミン/MK-801誘発性の受動的回避試験におけるステップスルー潜時の短縮を改善した[27]。また、ラットマイクロダイアリシスにおいて、認知機能や陰性症状に対する改善作用及び抗うつ作用発現との関連が示唆されている前頭前皮質でのドパミン遊離量を増加させた[28]。

18.3 うつ・不安症状に関連する*in vivo*試験系における作用

ルラシドンはラット恐怖条件付けすくみ行動評価、ラットフォーゲル型水飲みコンフリクト試験、ラット電撃プローブ埋め隠し試験及びラット社会相互行動評価でうつ・不安症状の指標とされる行動変化を抑制又は改善した[29]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルラシドン塩酸塩(Lurasidone Hydrochloride)

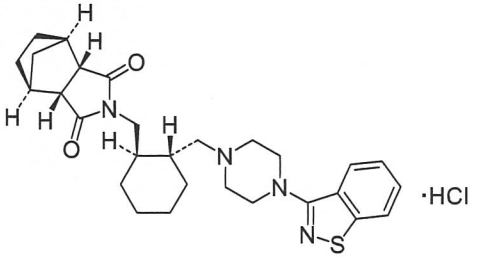
化学名：(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl) piperazin-1-ylmethyl] cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride

分子式：$C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$

分子量：529.14

性状：白色～淡黄色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水及びアセトンに極めて溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約253℃(分解)

分配係数：1-オクタノール/水系において水層にほとんど分配されない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ラツーダ錠20mg〉

100錠［10錠(PTP)×10］

500錠［瓶、バラ］

〈ラツーダ錠40mg〉

100錠［10錠(PTP)×10］

500錠［10錠(PTP)×50］

500錠［瓶、バラ］

〈ラツーダ錠60mg〉

100錠［10錠(PTP)×10］

500錠［10錠(PTP)×50］

500錠［瓶、バラ］

〈ラツーダ錠80mg〉

100錠［10錠(PTP)×10］

500錠［10錠(PTP)×50］

500錠［瓶、バラ］

23. 主要文献

1)大日本住友製薬資料：食事の影響試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.20)

2)大日本住友製薬資料：統合失調症患者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.13)

3)大日本住友製薬資料：母集団薬物動態解析(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.1.6)

4)大日本住友製薬資料：海外マスバランス試験(1)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.11)

5)大日本住友製薬資料：海外マスバランス試験(2)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.12)

6)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.2.1)

7)大日本住友製薬資料：ヒト代謝CYPの同定(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.4)

8)大日本住友製薬資料：ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン受容体に対するルラシドン及びその代謝物の作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)

9)大日本住友製薬資料：単回投与試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.6)

10)大日本住友製薬資料：海外腎障害患者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.18)

11)大日本住友製薬資料：海外肝障害患者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.17)

12)大日本住友製薬資料：高齢者PK試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.19)

13)大日本住友製薬資料：海外ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.23)

14)大日本住友製薬資料：海外ジルチアゼムの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.29)

15)大日本住友製薬資料：海外リファンピシンとの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.27)

16)大日本住友製薬資料：海外リチウムとの薬物相互作用試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.25)

17)大日本住友製薬資料：ヒトCYP誘導の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.5.2)

18)大日本住友製薬資料：ヒトCYP阻害の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.6)

19)大日本住友製薬資料：各種トランスポーター親和性の検討(1)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.1)

20)大日本住友製薬資料：各種トランスポーター親和性の検討(2)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.2)

21)大日本住友製薬資料：各種トランスポーター阻害の検討(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.2.3)

22)大日本住友製薬資料：統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.33)

23)大日本住友製薬資料：急性増悪期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.59)

24)大日本住友製薬資料：統合失調症患者を対象とした非盲検継続投与試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.60)

25)大日本住友製薬資料：双極I型障害の大うつ病エピソードの患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.65)

26)大日本住友製薬資料：海外T-QT試験(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.31)
27)大日本住友製薬資料：認知機能に対する作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2)
28)大日本住友製薬資料：その他の*in vivo*作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.4)
29)大日本住友製薬資料：抗うつ・抗不安作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標

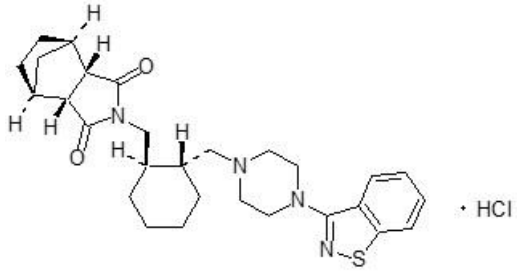
ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl] cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	全般印象評価尺度−重症度
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
C_{max}	Maximum measured serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中濃度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版
ITT	Intent-to-treat	-
mITT	Modified Intent-to-treat	-
LOCF	Last observation carried forward	-
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリー・アスバーグうつ病評価尺度
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	反復測定型の混合モデル（法）
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
$t_{1/2}$	Terminal elimination half life	消失半減期

目次

1. 効能・効果及びその設定根拠 4
1.1 効能・効果 4
1.2 効能・効果の設定根拠 4
1.2.1 統合失調症 4
1.2.1.1 海外におけるルラシドンの有効性 4
1.2.1.2 日本人におけるルラシドンの有効性 4
1.2.1.2.1 P3-J056 試験で有効性が検証できなかった要因の分析 4
1.2.1.2.2 P3-J066 試験で示された有効性及び P3-J056 試験で有効性が検証できなかった要因の分析の適切性 10
1.2.1.2.3 P3E-J067 試験における有効性 11
1.2.1.3 海外第 3 相試験と国内試験の試験結果の一貫性 11
1.2.1.4 ルラシドンの臨床有効用量範囲における薬剤反応の類似性 11
1.2.1.5 まとめ 12
1.2.2 双極性障害におけるうつ症状の改善 12
2. 用法・用量及びその設定根拠 13
2.1 用法・用量 13
2.2 用法・用量及びその設定根拠 13
2.2.1 用法の設定根拠 13
2.2.2 用量の設定根拠 13
2.2.2.1 統合失調症 13
2.2.2.2 双極性障害におけるうつ症状の改善 15
2.2.2.3 肝機能障害患者 16
2.2.2.4 腎機能障害患者 18
3. 使用上の注意及びその設定根拠 20

1. 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・効果

4. 効能又は効果
〇統合失調症
〇双極性障害におけるうつ症状の改善

1.2 効能・効果の設定根拠

1.2.1 統合失調症

1.2.1.1 海外におけるルラシドンの有効性

ルラシドンは海外第 3 相試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）で 40、80、120 及び 160 mg/日の各用量における統合失調症患者に対する有効性が検証されている（2.7.3.3.2.1-S 項）。また、これら 3 試験を併合して解析した場合にも、すべての用量でプラセボに対して有意な効果が認められており（2.7.3.3.2.1-S 項）、海外第 3 相試験から 40～160 mg/日が臨床有効用量範囲であることが確認されている。

1.2.1.2 日本人におけるルラシドンの有効性

1.2.1.2.1 P3-J056 試験で有効性が検証できなかった要因の分析

国際共同試験である P3-J056 試験では主要な解析集団である mITT におけるルラシドン 40 及び 80 mg/日群のプラセボ群に対する投与 6 週後の PANSS 合計スコアの変化量の差はいずれも統計的に有意ではなかったものの、40 mg/日群は有意水準と等しく、80 mg/日群では改善傾向がみられ、日本人での 40 及び 80 mg/日の有効性が示唆された（2.7.3.2.1.7-S 項）。一方で、開鍵後に ITT で解析を実施したところいずれの用量群もプラセボ群に対して有意な改善が認められた（2.7.3.2.1.7-S 項）。しかし、被験者数として大きく変わらない mITT と ITT で有効性の結果が異なったことから、ITT での結果に頑健性はないと考えられた。このように P3-J056 試験では日本人でのルラシドン 40 及び 80 mg/日の一定の有効性を確認するにとどまり、検証することはできなかった。P3-J056 試験でルラシドンの有効性が検証できなかった要因分析として、対象被験者の適切性に焦点をあてることとし、ルラシドンの有効性を検証できた海外第 3 相試験の試験デザインと比較することにより検討した。P3-J056 試験と海外第 3 相試験の対象被験者はいずれも急性期の統合失調症患者であり、精神症状の重症度等の被験者背景は類似していたことから（表 1）、対象とした被験者集団はおおむね同様であり試験結果は比較可能と考えた。しかしながら、P3-J056 試験では海外第 3 相試験と比較して、「急性増悪」という表現を選択基準で直接的に用いなかったこと、入院期間に関する基準及び CGI-S スコアによる重症度の基準が含まれていなかったこと等により（表 2）、海外第 3 相試験より反応性が悪い被験者が組み入れられた可能性が考えられた。したがって、このような被験者組み入れ基準の違いが P3-J056 試験の結果に影響を与えたと考え、その影響を検討するために、国内追加第 3 相試験として計画

中であった P3-J066 試験の選択・除外基準を用いて、可能な限り海外第 3 相試験の被験者集団に近似させて海外第 3 相試験の有効性の結果と比較した。

表 1　人口統計学的及び他のベースライン基準値（海外第 3 相試験及び P3-J066 試験：ITT、P3-J056 試験：mITT）

	P3-J066 試験				P3-J056 試験						P3-G229 試験				P3-G231 試験				P3-G233 試験			
	全体		日本		全体			日本														
	PBO N=233	LUR 40 mg N=245	PBO N=49	LUR 40 mg N=58	PBO N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152	PBO N=60	LUR 40 mg N=62	LUR 80 mg N=66	PBO N=124	LUR 40 mg N=122	LUR 80 mg N=119	LUR 120 mg N=124	PBO N=114	LUR 40 mg N=119	LUR 120 mg N=118	OLZ N=122	PBO N=120	LUR 80 mg N=125	LUR 160 mg N=121	QTP N=116
平均年齢（歳）（SD）	39.3 (11.44)	41.0 (11.00)	40.0 (13.48)	45.0 (10.71)	42.9 (13.5)	42.0 (13.1)	43.6 (13.9)	46.6 (13.0)	46.2 (14.0)	47.1 (14.7)	38.2 (9.9)	40.7 (11.1)	38.6 (9.5)	37.7 (11.2)	37.0 (11.3)	37.7 (11.0)	37.9 (11.2)	38.3 (10.2)	37.3 (10.8)	36.2 (10.9)	37.9 (11.3)	37.3 (10.3)
性別*																						
男	120 (51.5)	119 (48.6)	21 (42.9)	25 (43.1)	84 (59.2)	80 (55.2)	79 (52.0)	32 (53.3)	35 (56.5)	31 (47.0)	90 (73)	82 (67)	76 (64)	92 (74)	88 (77)	93 (78)	93 (79)	95 (78)	76 (63)	96 (77)	82 (68)	75 (65)
女	113 (48.5)	126 (51.4)	28 (57.1)	33 (56.9)	58 (40.8)	65 (44.8)	73 (48.0)	28 (46.7)	27 (43.5)	35 (53.0)	34 (27)	40 (33)	43 (36)	32 (26)	26 (23)	26 (21)	25 (21)	27 (22)	44 (37)	29 (23)	39 (32)	41 (35)
平均罹病期間（年）（SD）	10.42 (8.346)	10.56 (8.044)	10.947 (9.9761)	12.682 (8.9613)	15.52 (12.83)	13.70 (11.67)	15.65 (12.12)	19.64 (14.47)	17.38 (13.25)	19.92 (13.55)	-	-	-	-	12.6 (9.6)	13.3 (9.9)	14.7 (11.0)	13.2 (10.9)	11.3 (9.3)	11.1 (9.2)	11.8 (8.8)	12.5 (10.4)
病型（DSM-IV）*																						
解体型	9 (3.9)	7 (2.9)	8 (16.3)	6 (10.3)	11 (7.7)	16 (11.0)	10 (6.6)	9 (15.0)	11 (17.7)	7 (10.6)	4 (3)	3 (2)	3 (3)	1 (<1)	8 (7)	2 (2)	3 (3)	5 (4)	0	2 (2)	0	1 (<1)
妄想型	212 (91.0)	229 (93.5)	34 (69.4)	44 (75.9)	100 (70.4)	106 (73.1)	113 (74.3)	43 (71.7)	44 (71.0)	50 (75.8)	109 (88)	109 (89)	104 (87)	108 (87)	98 (86)	106 (89)	105 (89)	100 (82)	111 (93)	116 (93)	108 (89)	110 (95)
鑑別不能型	12 (5.2)	9 (3.7)	7 (14.3)	8 (13.8)	31 (21.8)	23 (15.9)	29 (19.1)	8 (13.3)	7 (11.3)	9 (13.6)	11 (9)	10 (8)	12 (10)	15 (12)	8 (7)	11 (9)	10 (8)	17 (14)	9 (8)	7 (6)	13 (11)	5 (4)
PANSS スコア																						
合計（SD）	101.7 (11.45)	102.8 (11.04)	100.0 (13.29)	102.8 (14.54)	101.5 (14.1)	102.8 (16.3)	101.0 (15.9)	101.1 (16.5)	102.8 (18.7)	98.5 (14.4)	96.8 (11.1)	96.5 (11.5)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	97.9 (11.3)	96.3 (12.2)	96.6 (10.2)	97.7 (9.7)	97.5 (11.8)	97.7 (10.2)
陽性サブスケール（SD）	25.6 (3.86)	25.9 (3.97)	24.2 (4.05)	25.3 (4.38)	25.2 (4.3)	25.6 (4.4)	25.5 (5.5)	24.7 (4.7)	24.6 (4.3)	24.0 (4.9)	25.7 (4.3)	26.3 (4.1)	25.8 (3.6)	26.2 (3.6)	26.4 (4.0)	25.6 (4.0)	25.9 (3.6)	25.6 (4.1)	25.2 (3.6)	26.1 (3.7)	25.8 (3.7)	26.1 (3.5)
陰性サブスケール（SD）	24.3 (4.37)	24.6 (3.95)	25.2 (5.13)	25.8 (4.68)	25.3 (5.1)	25.8 (5.7)	25.5 (6.0)	25.6 (6.3)	26.6 (6.2)	25.3 (5.8)	24.3 (4.5)	23.9 (4.4)	24.0 (4.7)	23.7 (4.0)	23.4 (4.8)	24.4 (4.8)	24.3 (4.9)	24.4 (5.7)	24.3 (4.2)	24.2 (3.8)	24.2 (4.6)	24.0 (3.6)

	P3-J066 試験				P3-J056 試験						P3-G229 試験				P3-G231 試験				P3-G233 試験			
	全体		日本		全体			日本														
	PBO N=233	LUR 40 mg N=245	PBO N=49	LUR 40 mg N=58	PBO N=142	LUR 40 mg N=145	LUR 80 mg N=152	PBO N=60	LUR 40 mg N=62	LUR 80 mg N=66	PBO N=124	LUR 40 mg N=122	LUR 80 mg N=119	LUR 120 mg N=124	PBO N=114	LUR 40 mg N=119	LUR 120 mg N=118	OLZ N=122	PBO N=120	LUR 80 mg N=125	LUR 160 mg N=121	QTP N=116
陽性症状 >陰性症状*	144 (61.8)	157 (64.1)	26 (53.1)	33 (56.9)	64 (45.1)	70 (48.3)	76 (50.0)	22 (36.7)	22 (35.5)	30 (45.5)	78 (62.9)	76 (62.3)	76 (63.9)	78 (62.9)	74 (64.9)	66 (55.5)	72 (61.0)	71 (58.2)	63 (52.5)	75 (60.0)	73 (60.3)	71 (61.2)
陽性症状 =陰性症状*					5 (3.5)	9 (6.2)	6 (3.9)	2 (3.3)	5 (8.1)	3 (4.5)	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.5)	8 (6.5)	4 (3.5)	7 (5.9)	5 (4.2)	6 (4.9)	9 (7.5)	9 (7.2)	7 (5.8)	10 (8.6)
陽性症状 <陰性症状*	89 (38.2)	88 (35.9)	23 (46.9)	25 (43.1)	73 (51.4)	66 (45.5)	70 (46.1)	36 (60.0)	35 (56.5)	33 (50.0)	44 (35.5)	38 (31.1)	39 (32.8)	37 (29.8)	36 (31.6)	45 (37.8)	41 (34.7)	44 (36.1)	48 (40.0)	41 (32.8)	41 (33.9)	35 (30.2)

LUR：ルラシドン、PBO：プラセボ、OLZ：オランザピン、QTP：クエチアピン
*被験者数（%）

表 2　国内第 3 相試験（P3-J002、P3-J056 及び P3-J066 試験）及び海外第 3 相試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）の主な選択・除外基準の比較

		国内第 3 相試験			海外第 3 相試験		
	試験略号	P3-J002	P3-J056	P3-J066	P3-G229	P3-G231	P3-G233
選択基準	年齢	18 歳以上 75 歳未満		18 歳以上 74 歳以下	18 歳以上 75 歳以下		
	統合失調症の診断及び病型	DSM-IV で診断された統合失調症患者	DSM-IV-TR 診断基準で解体型、妄想型又は鑑別不能型に分類される統合失調症患者		DSM-IV 診断基準で解体型、妄想型又は鑑別不能型に分類される統合失調症患者		DSM-IV-TR 診断基準で解体型、妄想型又は鑑別不能型に分類される統合失調症患者
	現在のエピソード	—	スクリーニング前 2 ヵ月以内に精神症状が悪化した者	スクリーニング前 2 ヵ月（60 日）以内に精神症状の急性増悪が認められ、ベースライン（悪化前の状態）と比較して著しい機能低下（病歴に基づく）が認められる患者。主として陽性症状（妄想又は幻覚、思考障害など）の悪化が認められる患者。	2 ヵ月以内の精神症状悪化を認めた患者、又は、スクリーニング直前に急性の精神症状悪化に対する治療を目的とした連続 2 週間以内の入院を要した患者		
	罹病期間	—			1 年超		
	PANSS 合計スコア	70 以上	80 以上				
	PANSS 症状スコア	陽性症状 7 項目のうち少なくとも 1 項目についてスコアが 4 以上	妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4 以上				妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、不自然な思考内容（G9）の 4 項目のうち少なくとも 2 項目についてスコアが 4 以上
	CGI-S スコア	—		4 以上			

		国内第 3 相試験			海外第 3 相試験		
	試験略号	P3-J002	P3-J056	P3-J066	P3-G229	P3-G231	P3-G233
除外基準	治療抵抗性	スクリーニング前 1 年以内に、3 剤以上の抗精神病薬を使用しても精神症状が改善しなかった患者		スクリーニング開始日前 1 年以内に適切な用量で 4 週間（連続した 28 日間）以上使用しても精神症状が改善しなかった抗精神病薬が 2 剤以上ある場合	1 年以内に、異なる分類の抗精神病薬 2 剤以上を投与しても効果がなかった患者	1 年以内に、異なる分類の抗精神病薬 2 剤以上を、8 週間以上投与しても効果がなかった患者	異なる分類の抗精神病薬 2 剤以上を、6 週間以上投与しても効果がなかった患者
		スクリーニング開始日の抗精神病薬の使用量（ハロペリドール換算）が 12.0 mg/日を超える患者		スクリーニング時点で、1 日総投与量としてハロペリドール 12.0 mg/日と等価又はそれ以上の抗精神病薬の投与を受けている患者	—		
	入院期間	—		スクリーニング直前 3 ヵ月（90 日）を超えて連続で入院していた患者	—		
	プラセボレスポンダー	ベースライン時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時より 20%以上低下					

2.7.3-S：表 2.7.3. 1-4, 表 2.7.3. 1-5 から引用