

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

高血圧症治療剤、精神神経疾患治療剤

処方せん医薬品

日本薬局方 レセルピン錠

アポプロン[®]錠0.25mg

劇薬、処方せん医薬品

日本薬局方 レセルピン散 0.1%

アポプロン[®]散0.1%

APOPLON[®] TABLETS, POWDER

剤形	素錠、散剤		
製剤の規制区分	錠 0.25mg : 処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること) 散 1% : 劇薬、処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)		
規格・含量	錠 0.25mg : 1錠中にレセルピン (日局) 0.25mg を含有 散 0.1% : 散 1g 中にレセルピン (日局) 1.0 mg を含有		
一般名	和名 : レセルピン (JAN) 洋名 : Reserpine (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		アポプロン錠 0.25mg	アポプロン散 0.1%
	製造販売承認年月日	2008年3月27日 (販売名変更による)	2002年3月4日 (販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	1963年4月1日	2002年10月1日 (販売名変更による)
発売年月日	2008年6月 (販売名変更による)	2002年10月 (販売名変更による)	
開発・製造販売 (輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報部 TEL:0120-189-132 FAX : 03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.daiichisankyo.co.jp/med/		

本 IF は 2009 年 6 月改訂 (第 7 版) の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

【IFの様式】

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

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
(1) 和 名	2	14. その他	6
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	7
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	7
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	7
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	7
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(3) システム	2	(2) 臨床効果	7
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	7
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	7
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	7
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	7
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	
(3) 吸湿性	3	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	7
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2) 承認条件として実施予定の内容	
(5) 酸塩基解離定数	3	又は実施した試験の概要	7
(6) 分配係数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
(7) その他の主な示性値	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬理作用	8
3. 有効成分の確認試験法	3	(1) 作用部位・作用機序	8
4. 有効成分の定量法	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 作用発現時間・持続時間	8
1. 剤 形	4	VII. 薬物動態に関する項目	9
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4	1. 血中濃度の推移・測定法	9
(2) 製剤の物性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	9
(3) 識別コード	4	(2) 最高血中濃度到達時間	9
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
無菌の旨及び安定なpH域等	4	(4) 中毒域	9
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	9
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	
(2) 添加物	4	判明した薬物体内動態変動要因	9
(3) その他	4	2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(1) コンパートメントモデル	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(2) 吸収速度定数	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(3) バイオアベイラビリティ	9
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	(4) 消失速度定数	9
7. 溶出性	5	(5) クリアランス	9
8. 生物学的試験法	5	(6) 分布容積	9

(7) 血漿蛋白結合率	9	13. 過量投与	19
3. 吸 収	10	14. 適用上の注意	19
4. 分 布	10	15. その他の注意	19
(1) 血液－脳関門通過性	10	16. その他	20
(2) 血液－胎盤関門通過性	10		
(3) 乳汁への移行性	10	IX. 非臨床試験に関する項目	21
(4) 髄液への移行性	10	1. 薬理試験	21
(5) その他の組織への移行性	10	(1) 薬効薬理試験	21
5. 代 謝	11	(2) 副次的薬理試験	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	11	(3) 安全性薬理試験	21
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	11	(4) その他の薬理試験	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12	2. 毒性試験	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12	(1) 単回投与毒性試験	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12	(2) 反復投与毒性試験	21
6. 排 泄	12	(3) 生殖発生毒性試験	21
(1) 排泄部位及び経路	12	(4) その他の特殊毒性	22
(2) 排泄率	12		
(3) 排泄速度	12	X. 管理的事項に関する項目	23
7. 透析等による除去率	12	1. 規制区分	23
		2. 有効期間又は使用期限	23
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	13	3. 貯法・保存条件	23
1. 警告内容とその理由	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	13	5. 承認条件等	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	13	6. 包 装	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	13	7. 容器の材質	23
5. 慎重投与内容とその理由	13	8. 同一成分・同効薬	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	9. 国際誕生年月日	23
7. 相互作用	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
(1) 併用禁忌とその理由	14	11. 薬価基準収載年月日	24
(2) 併用注意とその理由	15	12. 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	24
8. 副作用	17	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	24
(1) 副作用の概要	17	14. 再審査期間	24
(2) 重大な副作用と初期症状	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
(3) その他の副作用	17	16. 各種コード	24
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	17	17. 保険給付上の注意	24
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	18		
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	18	XI. 文 献	25
9. 高齢者への投与	18	1. 引用文献	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18	2. その他の参考文献	26
11. 小児等への投与	18	XII. 参考資料	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18	1. 主な外国での発売状況	27
		2. 海外における臨床支援情報	28
		XIII. 備 考	29
		その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1952年 Schliter らはインド蛇木 *Rauwolfia serpentina* (Benth) の根から新しいエステル型のラウオルフィア・アルカロイドを抽出・単離し、レセルピンと命名した。その後、レセルピンに中枢鎮静作用と血圧降下作用があることが明らかにされ、1956年に、Woodward らにより化学的合成法が確立された。本剤は、日局レセルピン錠・散 0.1% であり、高血圧症及びフェノチアジン系薬物の使用困難な統合失調症に対する治療薬である。

また、医療事故防止対策として「アポプロロン散」から「アポプロロン散 0.1%」に販売名の変更を申請し、2002年3月に承認された。同様に「アポプロロン錠」から「アポプロロン錠 0.25mg」に販売名の変更を申請し、2008年3月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)安全性

- ・本剤の副作用の大部分は、中枢神経系に及ぼす作用によって引き起こされる。
- ・うつ状態があらわれることがあり、自殺に至るような重篤な場合があるので、初期症状に注意を要する（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」参照）。また、この抑うつ症状は投与中止後も数ヵ月間続くことがある。
- ・大量又は長期投与により悪夢を訴えることがあり、錐体外路症状をきたすこともある。

(2)薬理

- ・レセルピンは中枢及び末梢のアドレナリン作動性神経の伝達物質貯蔵顆粒に強く結合し、長時間そこにとどまるため、交感神経機能の回復には投与を中止してから数日～数週間を要する。
- ・レセルピンによる生物活性アミンの枯渇は交感神経機能の低下と抗高血圧作用に相関する。

(3)治療

- ・レセルピンは、人で交感神経機能阻害作用が見出された最初の薬物で、その臨床作用が現代の高血圧症薬物療法の端緒となったという歴史がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

アポプロン® 錠 0.25mg

アポプロン® 散 0.1%

(2)洋 名

APOPLON® TABLETS 0.25mg

APOPLON® POWDER 0.1%

(3)名称の由来

本剤の降圧作用により apoplexy〔卒中（発作）〕を抑制することに由来する。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

レセルピン（JAN）

(2)洋 名（命名法）

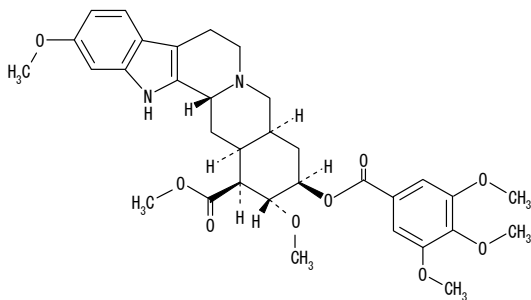
Reserpine（JAN）

reserpine（INN）

(3)ステム

ラウオルフィア・アルカロイド誘導体：-serpine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₃H₄₀N₂O₉

分子量：608.68

5. 化学名（命名法）

Methyl(3*S*,16*S*,17*R*,18*R*,20*R*)-11,17-dimethoxy-18-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)yohimban-16-carboxylate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

50-55-5

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～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって変化する。

(2) 溶解性

酢酸（100）又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：264～265℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pK_a ：6.6

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-114～-127°（乾燥後、0.25g、クロロホルム、25mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品の水溶液を放置すると、しだいに黄色を呈し、蛍光を認めるようになる。この変化は直射光線下では特に著しい。

3. 有効成分の確認試験法

日局「レセルピン」による

4. 有効成分の定量法

日局「レセルピン」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1錠又は散1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
アポプロン錠 0.25mg	レセルピン(日局) 0.25mg	素錠 (割線入)	うすい だいたい色				D306
				8.0	3.8	200	
アポプロン散 0.1%	レセルピン(日局) 1.0mg	散剤	白色	—			—

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、規格及び性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1)剤形の区別、規格及び性状」参照

(2) 添加物

アポプロン錠 0.25mg：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、黄色5号、ステアリン酸マグネシウム

アポプロン散 0.1%：乳糖水和物、軽質無水ケイ酸

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

アポプロン錠 0.25mg 最終包装（100錠：プラボトル・函、1000錠：プラボトル・シュリンク）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH	5年	最終包装	変化なし*
40°C/75%RH	6ヵ月	最終包装	変化なし

*：試験項目：外観、溶出試験、含量

アポプロン散 0.1%

最終包装（アルミ袋・函）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH	5年	最終包装	変化なし
40°C/75%RH	6ヵ月	最終包装	変化なし
25°C/75%RH	6ヵ月	直接容器	変化なし
25°C/75%RH	30日	シャーレ、開放	約3%の含量低下
室内散光	10万 lux・hr	ポリ袋・蛍光灯下	約10%の含量低下
	60万 lux・hr	ポリ袋・蛍光灯下	約10%の含量低下、 わずかに黄色味を帯びる。

試験項目：外観、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

アポプロン錠 0.25mg

日局「レセルピン錠」溶出性に適合する

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)アポプロン錠 0.25mg

日局「レセルピン錠」による

(2)アポプロン散 0.1%

日局「レセルピン散 0.1%」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1)アポプロン錠

日局「レセルピン錠」による

(2)アポプロン散 0.1%

日局「レセルピン散 0.1%」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 高血圧症（本態性）、高血圧症（腎性等）
- 悪性高血圧（他の降圧剤と併用する）
- フェノチアジン系薬物の使用困難な統合失調症

2. 用法及び用量

- 降圧の目的には、レセルピンとして、通常成人 1 日 0.2～0.5mg（錠：1～2 錠、散：200～500mg）を 1～3 回に分割経口投与する。血圧が下降し、安定化した場合は維持量として 1 日 0.1～0.25mg（錠：1/2～1 錠、散：100～250mg）を経口投与する。
 - 鎮静の目的には、レセルピンとして、通常成人 1 日 0.2～2mg（錠：1～8 錠、散：0.2～2g）より始め、患者の反応を観察しつつ増減する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

1) 降圧作用¹⁾

レセルピンは、シナプス小胞へのカテコールアミンの取り込みを阻害し、シナプス小胞のノルアドレナリンを枯渇させる。その結果、交感神経終末でカテコールアミンが減少し、アドレナリン作動性シナプスでの興奮伝達が遅発的ならびに持続的に遮断され降圧作用を示す。

2) 静穏作用、体温低下作用、条件回避反応抑制作用^{2,3)}

レセルピンは、中枢神経系のセロトニン及びカテコールアミンを遊離・放出させ、枯渇させるとともに、これらアミン類の貯蔵部位への再取り込みを抑制することにより静穏作用、体温低下作用、条件回避反応抑制作用を示す。これらの作用の発現は遅く、長時間にわたって持続する。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

高血圧自然発症ラットと腎性高血圧ラットにレセルピン 0.1mg/kg を腹腔内投与した場合、5 時間後がピークの降圧作用を示した。また降圧作用は、高血圧自然発症ラットの方で強く認められた⁴⁾。

2) 静穏作用

①ウサギにレセルピン 0.1~0.2mg/kg 以上を皮下注又は静脈内投与した際、鎮静効果がみられた²⁾。

②ウサギにレセルピン 0.5~1mg/kg を皮下注した場合、約 2 時間後鎮静状態を呈した⁵⁾。

③サルにレセルピン 0.3mg/kg を皮下注した場合、2 時間後より自発運動が減少し、以後数時間にわたり鎮静状態を呈した。これらの症状は、注射後 15 時間でほぼ回復した⁵⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考：外国人データ（注射剤）>⁶⁾

高血圧性緊急症時、レセルピンを 1~2mg 筋肉内投与した場合の降圧効果発現時間は約 2 時間、降圧持続時間は 4~12 時間であった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁷⁾

2 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁷⁾

³H-レセルピン 0.25mg を健康成人に経口投与した場合、血中放射能活性は投与 2 時間後に最高となり、血漿中 0.015~0.03 μ g/mL (未変化体換算) を示す。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)コンパートメントモデル

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁷⁾

分布相半減期： $t_{1/2\alpha} = 4.5$ 時間

消失相半減期： $t_{1/2\beta} = 271$ 時間

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

70~85%

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁷⁾

吸収率：約 30%

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに ³H-レセルピン 2.5mg/kg を静脈内投与し、脳内放射能を経時的に分析したところ、投与量に対して 1 時間後に 78±8%、6 時間後に 49±4%、12 時間後に 87±2%であったとの報告がある⁸⁾。

ラットに ³H-レセルピン 200μg/kg を静脈内投与した場合の脳内濃度は、次の表のとおり線条体で最も高く、小脳で最も低く、また、内因性モノアミン濃度分布との相関はみられなかった⁹⁾。

ラットに ³H-レセルピン 200μg/kg を
静脈内投与後の脳内組織分布 (μg/g±SE)

時間 組織	6時間 (n=3)	18時間 (n=5)	42時間 (n=3)
小 脳	1.52±0.38	0.66±0.23	0.83±0.24
皮 質	3.08±0.52	2.51±0.24	2.84±0.71
海 馬	2.78±0.35	1.81±0.08	1.87±0.48
中 脳	3.79±1.34	3.23±0.25	3.25±1.16
髄 質	4.57±0.60	4.18±0.62	3.15±0.55
線 条 体	8.23±5.83	7.02±1.36	5.30±2.23
視床下部	1.95±0.70	3.04±1.24	2.40±0.20

(2)血液－胎盤関門通過性

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

(3)乳汁への移行性

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>¹⁰⁾

ラットに ³H-レセルピン 25μg/kg を静脈内投与した場合の心臓、肝臓及び脾臓におけるレセルピン換算の放射能濃度は、次の表のとおりであった。

時間 組織	³ H-レセルピン (ng/g±SE)			
	3hr	6hr	18hr	30hr
心 臓	14.74±1.05	8.40±0.83	4.98±0.25	3.01±0.44
肝 臓	17.10±1.50	11.55±2.30	1.48±0.17	0.40±0.13
脾 臓	18.46±1.59	12.77±1.55	6.39±0.39	3.85±0.67

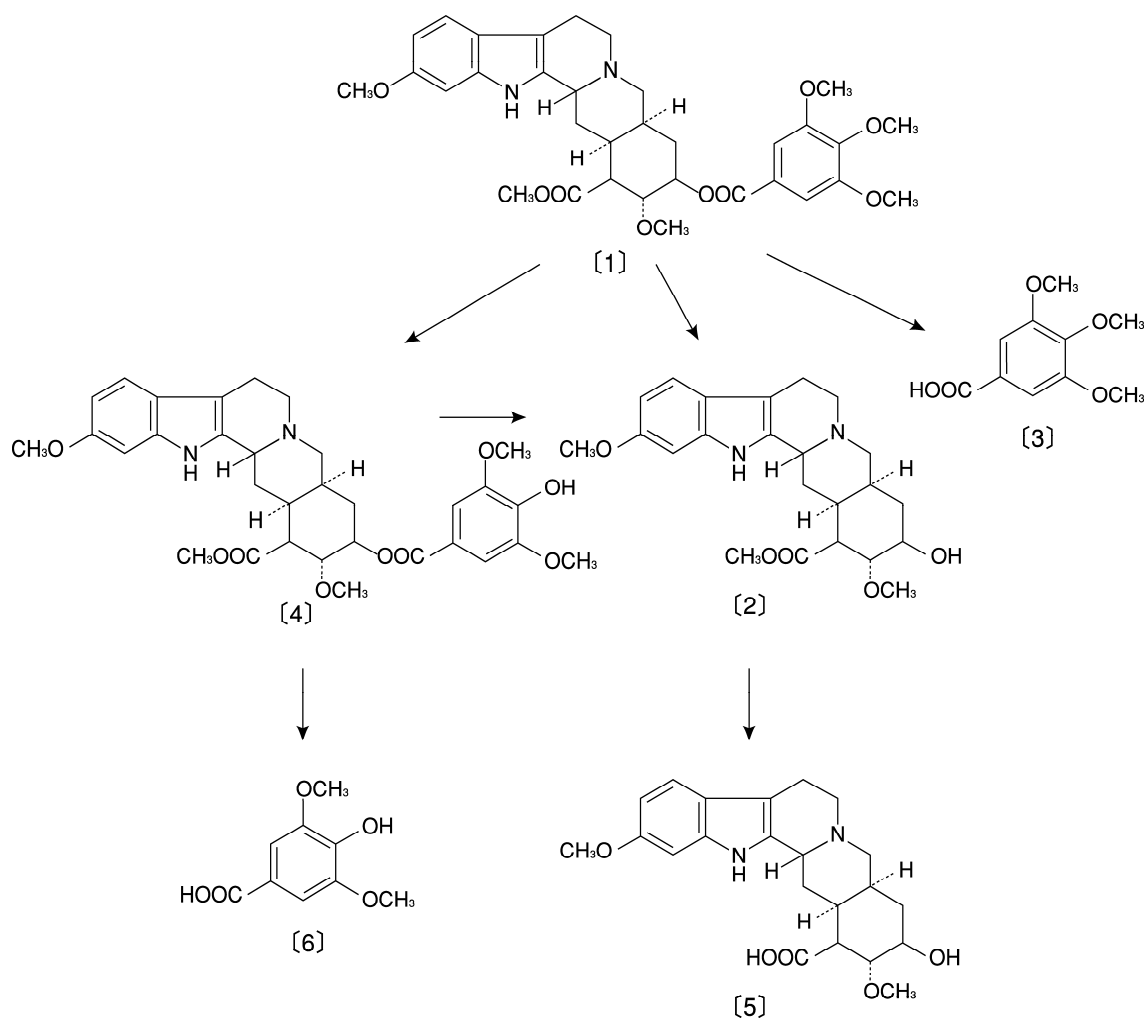
また、次の表に示すとおり、レセルピン 50μg/kg 投与群及び 100μg/kg 投与群での心臓、肝臓及び脾臓におけるレセルピンの組織内濃度は同程度であり、組織内濃度の投与量に対する非線形性が認められた。

組織	³ H-レセルピン (ng/g±SE)			
	10μg/kg	25μg/kg	50μg/kg	100μg/kg
心 臓	2.54±0.28	4.98±0.29	5.51±0.28	7.14±0.38
肝 臓	0.65±0.09	1.48±0.17	3.07±0.59	3.37±0.31
脾 臓	3.01±0.18	6.39±0.39	10.60±0.71	11.38±1.05

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

レセルピンの代謝経路は複雑であるが、尿中にメチルレセルピン酸〔2〕が多くみられ、その他 3,4,5-トリメトキシ安息香酸〔3〕、レセルピン酸〔5〕、シリンギン酸〔6〕、シリンゴイルメチルレセルピン酸〔4〕が証明されている。血漿中からの消失は 2 相性で、消失半減期は 4.5 時間と 271 時間である。投与後 96 時間までに、投与量の約 8% が主に〔3〕として尿中に排泄され、一方糞便中には 60% 以上が未変化体として排泄される。



<参考：外国人データ>^{7,11)}

90%以上が肝臓で代謝される。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考：外国人データ>^{7,11)}

代謝物：トリメトキシ安息香酸、メチルレセルピンはいずれも不活性体である。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

肝臓、腎臓

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁷⁾

³H-レセルピン 0.25mg を健康成人に経口投与した場合、尿中には 24 時間までに投与量の約 6%、4 日間で約 8%が主としてトリメトキシ安息香酸として排泄される。

また、糞中には 4 日間で投与量の 60%以上が主として未変化体で排泄される。

(3)排泄速度

上記「Ⅶ.6.(2)排泄率」参照

7. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>¹²⁾

透析で除去できない。

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>¹²⁾

透析で除去できない。

(3)直接血液灌流

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

【 警 告 】

重篤なうつ状態があらわれることがある。使用上の注意に特に留意すること。

解説：本剤投与により重篤なうつ状態を発現することがあり、自殺に至ったとの報告もある¹³⁾。

内因性のうつと同様の症状を呈する点特徴的である。不眠、焦燥、不穏、倦怠感、精神運動抑制、恐怖感、自殺念慮等があらわれる^{14,15)}。

抑うつの発現は投与量と相関しているため、特に長期降圧療法では0.5mg/日以下にとどめるべきとされている¹⁶⁾。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. うつ病・うつ状態及びその既往歴のある患者（特に自殺傾向のあるもの）〔重篤なうつ状態を発現することがあり、自殺に至ったとの報告がある。〕
2. 消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎のある患者〔胃酸分泌が亢進し、症状が悪化するおそれがある。〕
3. 本剤の成分又はラウオルフィア・アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 電気ショック療法を受けている患者〔重篤な反応を起こすことがある（「相互作用」の項参照）。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

解説：1. 特にうつ傾向の患者で、自殺に至ったとの報告がある（上記「VIII.1.警告内容とその理由」参照）。

2. 胃酸分泌亢進作用を有するため、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。

3. 副作用として、発疹、そう痒等の過敏症状が報告されている。

4. 電気ショック療法を併用すると重篤な反応（錯乱、嗜眠、重症の低血圧等）を起こすことがあり、死亡に至ったとの報告もある¹⁷⁾。

5. 「VIII. 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (2) 消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎の既往歴のある患者〔症状が再発するおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患及びそ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。〕
- (4) 腎不全のある患者〔血圧低下に対する順応性が不良になる。〕
- (5) 気管支喘息又はアレルギー性疾患の既往歴のある患者〔過敏症を増強させることがある。〕

解説：(1) 高齢者は一般に抑うつ傾向になりやすいため、うつ状態の発現には十分注意する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.」参照。再発の徴候があれば投与を中止すること。
- (3) 電気ショック療法における発作の閾値を低下させることが報告されていることから、てんかんなどの痙攣性疾患においても閾値を低下させる可能性がある。
- (4) 腎不全のある患者では一般に血圧低下を伴う腎血流量の減少に対する順応性が乏しく、腎不全を悪化させる可能性がある。
- (5) 気管支喘息の患者で喘息症状の悪化（呼吸困難、喘鳴、気管支痙攣等）が報告されている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

眠気、脱力感等を催すことがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

解説：レセルピンの副作用は投与初期に発現するものが多い。Pfeifer ら¹⁸⁾は、副作用の61.5%が投与開始2日以内に発現しているとしている。特に、投与初期には眠気、脱力感等に対して注意する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
電気ショック療法	重篤な反応（錯乱、嗜眠、重症の低血圧等）があらわれおそれがある。 電気ショック療法を行う前には適切な休薬期間をおく。	本剤により痙攣閾値を低下させると考えられている。

解説：報告されている症例によると、電気ショック療法とレセルピン投与の併用は、両治療の施行に数時間の間隔があっても突然、生命を脅かす症状が発現し、死亡することもある。また、緊急処置が施されても数時間は、錯乱、嗜眠、脆弱な状態が続く。

<症例報告>

レセルピン経口1~2mg/日及び非経口投与（注射）で最高5mg/日を投与後に電気ショック療法を併用した精神病患者63例をレビューしたところ、1例が死亡、3例でバイタルサインが数分消失し、その後6~8時間の間、錯乱、嗜眠、脆弱な状態が続いたとの報告がある。また別の2例で、併用治療後に重篤な血圧低下（ショックレベル）が続いたとの報告がある。経口投与症例の経過概要は以下のとおり¹⁷⁾。

- ①49歳、男性、躁状態（運動量増加、思考が定まらない、会話困難等の症状）のため、運動興奮をアモバルビタールで抑え、3日前よりレセルピン1mg/日を経口投与していた。有害事象発現の13時間前にアモバルビタール250mgを服用し、4.5時間前にレセルピン2.5mgを筋注した。そして、電気ショック療法を施行したところ、呼吸が停止し、脈もなくなり、直ちに心臓刺激器、酸素人工呼吸等の緊急処置を施すも死亡。
- ②29歳、女性、破瓜型の統合失調症症状で入院し、レセルピンを1mg/日経口投与。
その後、電気ショック療法を併用3回目に、呼吸停止時間の延長と断続的な脈しか認められなくなった。緊急処置を行い、自発呼吸を再開し、脈も回復したが、当日は、錯乱状態と嗜眠状態が続いた。
- ③電気ショック療法を数か月施行していた患者にレセルピンを1mg/日（経口）併用開始。電気ショック療法施行後、血圧低下があらわれ、錯乱と眠気を伴い、2時間後血圧80/40（mmHg）となった。レセルピンの量を半減し、2週間後再度、電気ショック療法施行したが、副作用は認められなかった。

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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
ジギタリス製剤、 キニジン	不整脈、徐脈があらわれるおそれがある。	本剤の交感神経終末におけるカテコールアミン遊離作用が関与すると考えられている。
交感神経遮断薬 グアナチジン、 ベタニジン等	徐脈、起立性低血圧、うつ状態があらわれるおそれがある。	相互にカテコールアミン枯渇作用を増強すると考えられている。
ドパミン作動薬 レボドパ、 ドロキシドパ等	ドパミン作動薬の効果を減弱させることがある。	本剤は脳内ドパミンを減少させ、ドパミン作動薬の抗パーキンソン病作用に拮抗すると考えられている。
抗コリン性抗パーキンソン病薬 トリヘキシフェニジル等	抗コリン性抗パーキンソン病薬の作用を増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
β 遮断薬	本剤及び β 遮断薬の副作用が増強され、徐脈、過度の鎮静等があらわれるおそれがある。	本剤はカテコールアミン枯渇作用を有するため、 β 遮断薬と併用した場合、過度の交感神経遮断作用が起こる可能性が考えられている。
抗うつ薬	抗うつ薬の抗うつ効果及び本剤の降圧効果が減弱するおそれがある。また、過度の中枢神経興奮があらわれるおそれがある。	抗うつ薬は主にカテコールアミン、セロトニンの再取り込み阻害により、シナプス間隙のアミン濃度を上昇させると考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害薬	モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者に本剤を追加投与することにより、興奮、血圧上昇があらわれるおそれがある。	モノアミン酸化酵素阻害薬によりカテコールアミンの蓄積量が増え、この状態で本剤を投与するとカテコールアミンの遊離が増大し、反応性が高まると考えられている。
全身麻酔薬 バルビツール酸誘導体等	低血圧、徐脈があらわれるおそれがある。	相互に中枢神経・末梢神経抑制作用を増強し、心・血管系に影響すると考えられている。

解説：

ジギタリス製剤、キニジン

本剤は、交感神経末のカテコールアミンを遊離・枯渇させるため、心拍数、心収縮力、心拍出量が減少し、血圧も低下する。キニジンには、血圧下降、心収縮力抑制作用があり、本剤との併用により、不整脈や徐脈があらわれる可能性がある。

なお、他のラウオルフィア製剤とジギタリス製剤の併用、あるいはキニジンとの併用で、心性の不整脈が認められており、本剤の交感神経終末におけるカテコールアミン遊離作用が関与すると考えられている。

＜症例報告：外国人データ＞

79歳、女性、健診で心臓は著しく拡張し、わきのしたを伝導するG4の心尖の収縮期雑音及びG2の大動脈収縮期雑音がみられた。3+の末梢性浮腫と肝の腫れ（肋骨下端、3cm）がみられた。Ruutrax（ロートコン 50mg、フルメチアジン 400mg、塩化カリウム 400mg 含有製剤）投与中、血圧；178/96（mmHg）、浮腫がみられた。ジギタリス製剤を0.3g×3日間投与し、その後0.1gに変更し、Ruutraxの代わりにレセルピン0.25mg/日を併用。併用1週間後、以前の洞リズムと血圧；212/114（mmHg）の心房細動に戻ってしまった。両剤の投与を中止後、洞リズムも回復し、血圧も174/106（mmHg）に回復した¹⁹。

交感神経遮断薬（グアネチジン、ベタニジン等）

交感神経遮断薬の多くは、本剤と同様な薬理作用を有し、相互にカテコールアミン枯渇を促すため、本剤との併用により徐脈、起立性低血圧、うつ状態等があらわれやすくなる可能性がある。

ドパミン作動薬（レボドパ、ドロキシドパ等）

本剤は脳内のドパミンを枯渇させるため、筋硬直などの錐体外路系の障害を招くことがある。

したがって、パーキンソン症候群の治療薬であるレボドパを投与した場合、その作用に拮抗する。

抗コリン性抗パーキンソン病薬（トリヘキシフェニジル等）

本剤は中枢神経系に対する静穏作用が強く、同様に中枢神経に抑制的に働くトリヘキシフェニジル等の抗コリン性パーキンソン病薬と併用すると、抗コリン性パーキンソン病薬の作用が増強されることがある。

β遮断薬

本剤は、交感神経節の神経伝達物質を、その貯蔵部位から放出させ枯渇させることによって、神経支配を遮断する。そのため、アドレナリン受容体遮断薬であるβ遮断薬と併用すると、交感神経を過剰に抑制する可能性があり、徐脈に結びつくおそれがある。

抗うつ薬

本剤は、カテコールアミン、セロトニンの枯渇作用を有するとともに、クロルプロマジン様の鎮静作用、抗精神病作用も有し、以前は抗精神病剤として使用されていた。抗うつ剤は、主にカテコールアミン、セロトニンの再取り込み阻害によるシナプス間隙のアミン濃度上昇作用を有する。これらの併用は抗うつ剤単独投与では無効な患者に行われることがあるが、過度の中枢神経興奮を起こす危険性がある。また、レセルピンの抗高血圧効果が減弱する可能性もある。

三環系抗うつ剤が併用された場合（本剤による抑うつに対して、しばしば併用される）、本剤の逆転反応（興奮、躁反応）があらわれる可能性がある²⁰⁾。抗うつ薬は本剤の降圧作用を逆転させて血圧コントロールを失わせるおそれがある。

<症例報告：外国人データ>²¹⁾

①イミプラミン抵抗性の内因性抗うつ病患者 15 例にレセルピン 7.5～10mg/日、イミプラミン 300mg/日まで増量し 2 日間経口投与したところ、14 例に短期間の初期躁状態後、抗うつ効果がみられた。

②イミプラミン 225mg/日が無効の患者 10 例にレセルピン 10mg/日を 2 日間経口投与しても改善は認められなかったが、1 例の患者で、かなりの躁状態を起こした。

モノアミン酸化酵素阻害薬

MAO 阻害薬を使用中に本剤を投与すると、本剤の投与により放出されたカテコールアミンの代謝が MAO 阻害薬により阻害され、アドレナリン受容体におけるカテコールアミンの遊離が増大し、過度の反応（作用）が出現する可能性がある（逆転作用）²²⁾。

全身麻酔薬（バルビツール酸誘導体等）

本剤には交感神経系の抑制ないし遮断作用があり、また、本剤及び全身麻酔薬はいずれも中枢抑制作用を有し、鎮静効果がある。したがって、両剤を併用することにより、血圧低下や頻脈等の心・血管系への影響による副作用があらわれやすくなる可能性がある。

麻酔中の低血圧の発現に注意が必要である。

<参考措置>

手術前 10～14 日は、レセルピンの投与を中止することが推奨されている²³⁾。

<症例報告：動物データ>

明確に低血圧や睡眠時間あるいは無呼吸等の有害事象に非併用者との差を示した臨床報告はないが、動物実験において、レセルピンとバルビツール酸誘導体の併用により、バルビツール酸誘導体の抗痙攣作用の阻害と中枢神経系抑制の増強が認められている。

8. 副作用

(1)副作用の概要

該当しない

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用（再審査対象外）

(1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)}）

うつ状態：うつ状態があらわれることがあり、自殺に至るような重篤な場合があるので、患者の状態に十分注意し、悲観気分、早朝覚醒、食欲不振、陰萎又は抑制（思考、行動）等の抑うつ症状があらわれた場合には投与を中止すること。

なお、この抑うつ症状は投与中止後も数か月間続くことがある。

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

解説：

<初期症状>

寝つきが悪い、体がだるい、いらいらする、いつもと違って気分が沈む等の症状、表情に変化がなくなった、言葉が少なくなった等の日常生活の変化、何もかも嫌になる、生きるはりあいが無い、悪いことは全て自分のせいだと思う等の言動。

<原因>

筋線維の神経終末における小胞体のアミンの取り込みや貯蔵を障害するために神経伝達アミンが減少すると考えられている。レセルピンは、ノルアドレナリンやセロトニンなどのモノアミンのいくつかを脳で減少させることが報告されている。特にカテコールアミンとの関連が重要視されている。

（参考）日本病院薬剤師会編集：重大な副作用回避のための服薬指導情報集1（薬業時報社1998年）

(3)その他の副作用

4. 副作用（再審査対象外）

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	悪夢 ^{注2)} 、眠気、 性欲減退、神経過敏、 めまい、頭痛等	全身振戦	錐体外路症状 ^{注2)}
過敏症	発疹等		
循環器	徐脈		浮腫
消化器	胃潰瘍、口渇、 下痢、食欲不振、 悪心・嘔吐、軟便		
その他	鼻閉、倦怠感		呼吸困難、 体重増加

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 大量又は長期投与によりあらわれることがある。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

3. 本剤の成分又はラウオルフィア・アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(5) 気管支喘息又はアレルギー性疾患の既往歴のある患者 [過敏症を増強させることがある。]

4. 副作用（再審査対象外）

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹等		

注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量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。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。
- (2) 高齢者では、うつ病・うつ状態があらわれやすい。

解説：「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由(1)」参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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投与しないこと。 [動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中に移行し、新生児に気道内分泌物増加、鼻充血、チアノーゼ、食欲不振等があらわれるおそれがある。]

解説：(1) ラット（経口投与）で脳ヘルニア、頭蓋破裂等の催奇形作用が報告されている。また出産間近にレセルピンを投与された母親から生まれた新生児で鼻閉、鼻充血、気道分泌増加などが報告されているため、高血圧症緊急症（子癇等）で、絶対的必要性があると判断された場合にのみ注射剤が用いられる。
(2) 新生児の気道内分泌物の増加、鼻充血は、呼吸困難等につながる可能性がある。

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

<参考：外国人データ（症例報告）>

① 低体温症を伴う昏睡と徐脈を来した症例報告²⁴⁾。

祖母のレセルピン錠 25mg を 2 歳の男児、3 歳の女児が摂取（どちらが、どれだけ摂取したかは不明）の 3 時間後より 2 例とも嗜眠状態となり、その 1 時間後（摂取 4 時間後）、入院。

入院時の直腸体温 36.7℃、呼吸 20/分、脈拍 90~100、光に反応する程度の縮瞳とともに嗜眠状態となる。

レセルピン摂取約 7 時間後、反応が弱くなり、緊縮、無反応の瞳孔とともに昏睡状態に陥った。

右第三神経麻痺や腱反射、足底の反応も消失し、全身が緩んだ状態となる。直腸体温 35.8℃、脈拍 88、血圧 95/60 (mmHg)、摂取 10 時間後、腕動脈圧が 170/110 (mmHg) に達し、翌日まで上昇した。摂取 18 時間後、意識が回復し始め、その 10 時間後に完全に目覚めた。この間、振戦と一時的な四肢の間代性の運動が認められた。治療には、胃洗浄、生食浣腸を施行。持続静脈点滴を 36 時間。低体温症には、電気毛布で管理。血清 Na は 129mEq/L 補給（その他の電解質異常なし）。

② 上腹部痛（胃内潰瘍）、体温上昇を来した症例報告（女・15 歳）²⁵⁾

自殺目的にレセルピン錠 40 錠を摂取。2 日目に上腹部痛、体温上昇発現。ESR（赤血球沈降速度）が急速に 50/70mm に達する。胃鏡検査で胃腔から胃幽門部にかけての大きな血液循環はありながら、胃全体に及ぶ潰瘍による多数の点状出血、不完全なびらんが確認された。当初 10 日間の特別な食事療法、インスリン、塩酸メトロプロラミド、アンピシリン等を含むグルコース輸液、及び 30 日間の治療を通し、alcid V による補液管理で ESR は速やかに正常化し、38 日目に退院となった。

14. 適用上の注意

2. 重要な基本的注意

眠気、脱力感等を催すことがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

15. その他の注意

7. その他の注意

- (1) レセルピン等のラウオルフィア・アルカロイド系薬剤の使用と乳がん発生との因果関係はまだ確立されたものではないが、乳がんの女性を調査したところ、レセルピン等のラウオルフィア・アルカロイド系薬剤の使用率が対照群と比較して有意に高いとの疫学調査の結果が報告されている。
- (2) ラットに長期間経口投与（0.25mg/kg/日以上、103 週間）したところ、雄に副腎髄質の褐色細胞腫の発生増加が認められたとの報告がある。

解説：(1) レセルピン等のラウオルフィア・アルカロイド製剤の長期使用によって高年齢（50 歳以上）の婦人に乳がん発生の危険が高められることを示唆する 3 つの疫学調査が 1974 年英国の医学雑誌 Lancet に報告されている。しかし、統計的、疫学的手法の観点からの反論も多く、またその後の研究により、レセルピン系薬剤と乳がん発生との間には特定の関係はないとする報告もある。

- (2) 国外の報告であるが、レセルピン長期間経口投与の動物実験において、褐色細胞腫の報告がなされている（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第 44 号（S.50.3.11）に基づく）。

ラットにレセルピン 0.25mg、0.50mg/kg/日、103 週間（2 年間）経口投与し、投与後その影響を観察した結果、雄ラット群に、体重の有意な減少と腫瘍形成の有意な増加が認められた²⁶⁾。

また、雄ラット群では、副腎髄質の褐色細胞腫（本細胞はクロム酸塩で固定した場合、黄褐色に染色

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

される)の発生増加が認められたが、雌ラット群では発癌性は認められなかった。
レセルピンを降圧に用いる場合、経口の常用量は1日0.5mgまでとされているが、成人の体重を50kgとして換算すると0.01mg/kg/日となり、この報告の投与量0.25mg/kg/日は上記常用量の25倍ということになる。

16.その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

	動物種	投与量 (mg/kg)	経路	所見（作用・症状等）
中枢神経系 ^{5,27)}	ウサギ	0.5~1	皮下	縮瞳傾向~縮瞳
	ラット	0.15 (3週間連続)	皮下	痙攣閾値低下（痙攣増強）
循環器系 ²⁸⁾	ウサギ	0.02	静脈内	心運動をわずかに興奮
		1.0~2.0	静脈内	心運動を抑制
消化器系 ²⁹⁾	マウス	1~4	皮下	2mg/kg以上で投与4時間以降に軟便~泥状便あり
その他 ³⁰⁾	正常ラット	0.5 (3~6週間)	皮下	排卵の阻止
	卵巣摘出ラット			4日目の血中黄体刺激ホルモンの低下

(4)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

経口投与時のLD₅₀は、マウスで50mg/kgより大きい³¹⁾。

(2)反復投与毒性試験

動物種	投与量 (mg/kg/日)	経路	期間	例数	所見（症状等）
ラット ³²⁾	0.125~1.000	皮下	42日間	24	0.500mg/kg/日以上で8日以内に50%死亡。
イヌ ³³⁾	0.018~0.039	経口	12ヵ月	雄：12 雌：12	鎮静抑うつ状態、筋痙縮、パーキンソン様症状、心拍数低下、軟便・下痢、ヘモグロビン減少、白血球減少等が認められる。
ラット、マウス ²⁶⁾	0.25、0.50	経口	103週間	雄：50 雌：50	ラット雄に副腎髄質の褐色細胞腫の発生増加。ラット雄、マウス雌雄に腫瘍形成の有意な増加。

(3)生殖発生毒性試験

動物種	投与量 (mg/kg)	経路	時期	例数	所見（症状等）
ラット ³⁴⁾	0.8~2.0	筋肉内	妊娠 9~10日	8	流産増加。 胎児検査：無眼球症、小眼球症、脳ヘルニア、頭蓋破裂等

(4)その他の特殊毒性

1) 新生児の行動発達に及ぼす影響

動物種	投与量 (mg/kg)	経路	時期	例数	所見(症状等)
ラット ³⁵⁾	0.5	皮下	生後 1,3,5,7,9日	50	正向反射、行動・機能等の発達遅延、自発運動量の亢進、顕著な体重抑制あり。死亡例も認められた。

2) がん原性試験

「IX.2.(2)反復投与毒性試験」のラット、マウスへのレセルピン 0.25、0.5mg/kg/日を 103 週間反復投与した場合の所見を参照。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アポロン錠 0.25mg：処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
アポロン散 0.1%：劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温、遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

【取扱い上の注意】

本剤は医師の指導により使用すること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

アポロン錠 0.25mg （バラ） 100錠 1000錠
（日本薬局方レセルピン錠）
アポロン散 0.1% 500g
（日本薬局方レセルピン散 0.1%）

7. 容器の材質

アポロン錠 0.25mg：バラ：100錠；ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリエチレン
：1000錠；ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリエチレン
アポロン散 0.1%：アルミ袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アポロン注 0.3mg、アポロン注 0.5mg、アポロン注 1mg、
同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：アポプロン錠 0.25mg 2008年3月27日
注：旧販売名：アポプロン錠 承認年月日：1986年2月25日
アポプロン散 0.1% 2002年3月4日
注：旧販売名：アポプロン散 承認年月日：1986年2月25日
承認番号：アポプロン錠 0.25mg 22000AMX01460
アポプロン散 0.1% 21400AMZ00138

11. 薬価基準収載年月日

アポプロン錠 0.25mg：1963年4月1日
アポプロン散 0.1%：2002年10月1日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1977年7月6日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アポプロン錠 0.25mg	1027754020102 (バラ 100 錠) 1027754020202 (バラ 1000 錠)	2143006F2013	620008285
アポプロン散 0.1%	1027730190101	2143006B2011	612140601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 島本暉朗ほか：薬理学 第1版 1964;441-454, 医学書院
- 2) 鳥井弘通：日本薬理学雑誌 1959;55(6):1227-1240
- 3) 出村清隆：日本薬理学雑誌 1961;57(3):370-379
- 4) Ebihara A and Martz BL : Am J Med Sci 1970;259(4):257-261
- 5) 原 三郎ほか：東京医科大学雑誌 1956;14(5):500-509
- 6) Gilmore HR 3rd : Med Clin North Am 1971;55(2):317-324
- 7) Maass AR, et al. : Clin Pharmacol Ther 1969;10(3):366-371
- 8) Manara L and Garattini S : Eur J Pharmacol 1967;2(2):139-141
- 9) Enna SJ and Shore PA : Biochem Pharmacol 1971;20(10):2910-2912
- 10) Alpers HS and Shore PA : Biochem Pharmacol 1969;18(6):1363-1372
- 11) Zsoter TT, et al. : Clin Pharmacol Ther 1973;14(3):325-330
- 12) Bennett WM, et al. : Ann Intern Med 1980;93(2):286-325
- 13) Ambrosino SV : N Y State J Med 1974;74(5):860-864
- 14) 佐々木一郎、藤井 薫：日本臨床 1994;52(5):1323-1328
- 15) 風祭 元、中込和幸：神経精神薬理 1988;10(1):5-24
- 16) Richman A and Tyhurst JS : Can Med Assoc J 1955;72(6):457-458
- 17) Foster MW and Gayle Jr RF : JAMA1955;159(16):1520-1522
- 18) Pfeifer HJ, et al. : Am J Med Sci 1976;271(3):269-276
- 19) Dick HL, et al. : Arch Intern Med 1962;109:503-506
- 20) Moses C : Ann N Y Acad Sci 1978;304:84-95
- 21) Carney MWP, et al. : Psychopharmacologia 1969;14(4):349-350
- 22) Hartshorn EA : Drug Intell Clin Pharm 1971;5(Mar):74-78
- 23) Munson WM and Jenicek JA : Anesthesiology 1962;23(6):741-746
- 24) Loggie MH, et al. : Clin Pharmacol Ther 1967;8(5):692-695
- 25) Tashev T and Donev S : Vutr Boles 1987;26(1):107-109
- 26) Prejean JD, et al. : NCI Tec Rep Ser carcinogenicity 1980;(193):3-5
- 27) 高橋 良ほか：脳と神経 1959;11(12):1053-1059
- 28) 福田敏一：福岡医学雑誌 1959;50:2288-2300
- 29) 松田精賢ほか：東京医科大学雑誌 1958;16(1):209-213
- 30) Ratner A and Maccann SM : Proc Soc Exp Biol Med 1971;138(3):763-767
- 31) Ashford A and Ross JW : Br Med J 1968;2:217-218
- 32) Rosecrans JA : Psychopharmacologia 1967;10(5):452-456
- 33) Adams HR, et al. : J Pharm Sci 1971;60(8):1134-1138
- 34) Goldman AS and Yakorac WC : Proc Soc Exp Biol Med 1965;118(4):857-862
- 35) 渡辺敏樹ほか：日本薬理学雑誌 1984;84(3):267-282

2. その他の参考文献

米国薬剤師会編：医薬品相互作用とその評価（新訂第2版）
第十六改正日本薬局方解説書 2011, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レセルピン製剤は、欧州、米国をはじめ世界のほとんどの国々で発売されているが、チアジド系薬剤等との複合製剤として発売されていることが多い。

以下に参考までにレセルピン単味製剤としての発売事例を示す。

国名	販売名	会社名	含量	効能・効果	用法・用量
米国	RESERPINE -reserpine tablet	Eon Labs, Inc.	0.1mg 錠 0.25mg 錠	本態性高血圧（軽症） 高血圧における、他の降圧剤との併用による補助的使用	他の降圧剤を併用していない場合、通常、成人に対し初期用量として、0.5mg/日を1～2週間経口投与する。その後維持量として0.1～0.25mg/日に減量する。 重大なうつ状態及びその他の副作用があらわれることがあるので、高用量を使用する場合は慎重に投与する。 小児等に対する使用はすすめられない。使用する場合の初期用量としては、20 μ g/kg/日、1日最大量として0.25mg（合計）/日を限度とする。
				フェノチアジン系薬物の使用困難な精神病（統合失調症など）	通常、初期用量として、0.5mg/日を経口投与する。その後、患者の反応に応じ0.1～1.0mg/日の範囲で用量を調整する。

注）2011年10月改訂の「RESERPINE-reserpine tablet」の添付文書に基づき作成した。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〔効能又は効果〕

- 高血圧症（本態性）、高血圧症（腎性等）
- 悪性高血圧（他の降圧剤と併用する）
- フェノチアジン系薬物の使用困難な統合失調症

〔用法及び用量〕

- 降圧の目的には、レセルピンとして、通常成人1日0.2～0.5mg（錠：1～2錠、散：200～500mg）を1～3回に分割経口投与する。血圧が下降し、安定化した場合は維持量として1日0.1～0.25mg（錠：1/2～1錠、散：100～250mg）を経口投与する。
- 鎮静の目的には、レセルピンとして、通常成人1日0.2～2mg（錠：1～8錠、散：0.2～2g）より始め、患者の反応を観察しつつ増減する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

	分類	参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	C (2011年10月： RESERPINE-reserpine tablet : Eon Labs, Inc.)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans

なお、本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に気道内分泌物増加、鼻充血、チアノーゼ、食欲不振等があらわれるおそれがある。〕

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年10月： RESERPINE-reserpine tablet : Eon Labs, Inc.)	<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in children have not been established by means of controlled clinical trials, although there is experience with the use of reserpine in children (see DOSAGE AND ADMINISTRATION) . Because of adverse effects such as emotional depression and lability, sedation, and stuffy nose, reserpine is not usually recommended as a step-2 drug in the treatment of hypertension in children.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Children</p> <p>Reserpine is not recommended for use in children (see PRECAUTIONS: Pediatric Use). If it is to be used in treating a child, the usual recommended starting dose is 20 µg/kg daily. The maximum recommended dose is 0.25 mg (total) daily.</p>

なお、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL:0120-189-132