2024 年 10 月改訂（第 9 版）

日本標準商品分類番号　871179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗精神病薬/双極性障害のうつ症状治療薬

ルラシドン塩酸塩錠

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

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ラツーダ錠 20 mg：1 錠中ルラシドン塩酸塩 20 mg ラツーダ錠 40 mg：1 錠中ルラシドン塩酸塩 40 mg ラツーダ錠 60 mg：1 錠中ルラシドン塩酸塩 60 mg ラツーダ錠 80 mg：1 錠中ルラシドン塩酸塩 80 mg
一般名	和名：ルラシドン塩酸塩（JAN） 洋名：Lurasidone Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020 年 3 月 25 日 薬価基準収載年月日：2020 年 5 月 20 日 販売開始年月日：2020 年 6 月 11 日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社　くすり情報センター　TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2024年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

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

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

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

２．ＩＦとは

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

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. ＲＭＰの概要 2
Ⅱ．名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
Ⅲ．有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5
Ⅳ．製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8
Ⅴ．治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 11
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 30
2. 薬理作用 30

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 33
1. 血中濃度の推移 33
2. 薬物速度論的パラメータ 35
3. 母集団（ポピュレーション）解析 36
4. 吸収 36
5. 分布 36
6. 代謝 37
7. 排泄 38
8. トランスポーターに関する情報 38
9. 透析等による除去率 38
10. 特定の背景を有する患者 38
11. その他 39
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 40
1. 警告内容とその理由 40
2. 禁忌内容とその理由 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 40
5. 重要な基本的注意とその理由 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 42
7. 相互作用 43
8. 副作用 46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 52
10. 過量投与 53
11. 適用上の注意 53
12. その他の注意 53
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 55
1. 薬理試験 55
2. 毒性試験 57
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 60
1. 規制区分 60
2. 有効期間 60
3. 包装状態での貯法 60
4. 取扱い上の注意 60
5. 患者向け資材 60
6. 同一成分・同効薬 60
7. 国際誕生年月日 60
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 60
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 60
11. 再審査期間 60
12. 投薬期間制限に関する情報 61
13. 各種コード 61
14. 保険給付上の注意 61
ⅩⅠ. 文献 62
1. 引用文献 62

2. その他の参考文献 62

XII. 参考資料 63

1. 主な外国での発売状況 63
2. 海外における臨床支援情報 64

XIII. 備考 66

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 66
2. その他の関連資料 66

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラツーダ（一般名：ルラシドン塩酸塩）は、住友ファーマ株式会社が新規に見いだした非定型抗精神病薬である。

統合失調症では薬物療法が治療の基本であり、陽性症状や陰性症状の改善に加えて、患者の QOL に影響を与えるうつ症状の改善も重要であるが、既存の非定型抗精神病薬では一貫した有効性が見いだされていない。また、既存薬で見られる代謝系副作用は服薬アドヒアランスの低下につながり治療が継続できない一因となる。双極性障害ではうつ状態が占める期間が長いことが知られており、社会生活や家庭生活を営むうえで大きな障害になるうえ、他の病相と比べて患者及び介護者の QOL が低下すると考えられている。双極性障害も薬物療法が治療の基本となるため、安全性上の懸念が少なく、急性期から維持期まで長期にわたり継続して使える薬剤が望まれる。

本剤はドパミン D_2、セロトニン 5-HT_{2A}、5-HT_7、5-HT_{1A} 受容体への Ki 値は 10nM より小さく、一方、ヒスタミン H_1 受容体、ムスカリン M_1/M_2 受容体への親和性は、IC_{50} 値が 1000nmol/L より大きく、選択的に D_2、5-HT_{2A}、5-HT_7、5-HT_{1A} 受容体に結合することが確認されている[1,2]。これらの受容体プロファイルから、本剤は統合失調症の陽性症状、陰性症状に有効であること、双極性障害における抑うつ症状を改善することや体重増加、糖代謝異常などの代謝系副作用が少ないことが期待され、開発が進められた。

海外では米国等で統合失調症、双極 I 型障害のうつ症状に対する治療薬として既に承認されており、本邦においても、国内第 3 相試験、長期投与試験を行い本剤の日本人統合失調症患者及び日本人双極 I 型障害の大うつ病エピソードを有する患者に対する有効性、安全性が確認されたことから、2020 年 3 月、「統合失調症」及び「双極性障害におけるうつ症状の改善」を効能又は効果としてラツーダ錠 20mg、錠 40mg、錠 60mg、錠 80mg の製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) ドパミン D_2 受容体、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT_7 受容体に対してはアンタゴニスト、5-HT_{1A} 受容体に対してはパーシャルアゴニストとして作用する非定型抗精神病薬である。（「**Ⅵ-2-(1)作用部位・作用機序**」の項参照）

(2) 統合失調症患者における精神症状に対する効果が認められている。（「**Ⅴ-5-(4)-1)有効性検証試験**」の項参照）

(3) 双極性障害患者におけるうつ症状に対する効果が認められている。（「**Ⅴ-5-(4)-1)有効性検証試験**」の項参照）

(4) 統合失調症患者における精神症状に対する効果及び双極性障害患者におけるうつ症状に対する効果はそれぞれ 52 週にわたり維持された。（「**Ⅴ-5-(4)-2)安全性試験**」の項参照）

(5) 統合失調症に対して、開始用量 40mg/日、最大 80mg/日まで 1 日 1 回投与が可能である。（「**Ⅴ-3.用法及び用量**」の項参照）

(6) 双極性障害におけるうつ症状に対して、開始用量 20mg/日、増量幅は 1 日量として 20mg で、最大 60mg/日まで 1 日 1 回投与が可能である。（「**Ⅴ-3.用法及び用量**」の項参照）

(7) 重大な副作用として、悪性症候群（頻度不明）、遅発性ジスキネジア（1%未満）、痙攣（頻度不明）、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）、肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（1%未満）が報告されている。（「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は取り扱いが容易なフィルムコーティング錠であり、20 mg 錠、40 mg 錠及び 80 mg 錠には医療現場において利便性を高めるため、割線を付与した。（「**Ⅳ-1-(2)製剤の外観及び性状**」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「Ⅰ-6.RMP」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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。

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

ラツーダ錠 20mg、ラツーダ錠 40mg、ラツーダ錠 60mg、ラツーダ錠 80mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ラツーダ錠 20mg ラツーダ錠 40mg ラツーダ錠 60mg ラツーダ錠 80mg	有効成分	ルラシドン塩酸塩
製造販売業者	住友ファーマ株式会社	薬効分類	871179
提出年月		令和4年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
錐体外路症状・遅発性ジスキネジア	3	自殺行動・自殺念慮	10	なし	14
過敏症	4	QT 延長	11		
悪性症候群	5	低血糖	12		
痙攣	6	麻痺性イレウス	13		
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	6				
横紋筋融解症	8				
無顆粒球症・白血球減少	8				
肺塞栓症・深部静脈血栓症	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					14

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	14
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査	14
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要	頁
なし	15

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	16
追加のリスク最小化活動	
なし	16

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

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

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

ラツーダ錠 20mg、ラツーダ錠 40mg、ラツーダ錠 60mg、ラツーダ錠 80mg

(2) 洋名

Latuda tablets

(3) 名称の由来

「latitude」に由来する。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ルラシドン塩酸塩（JAN）

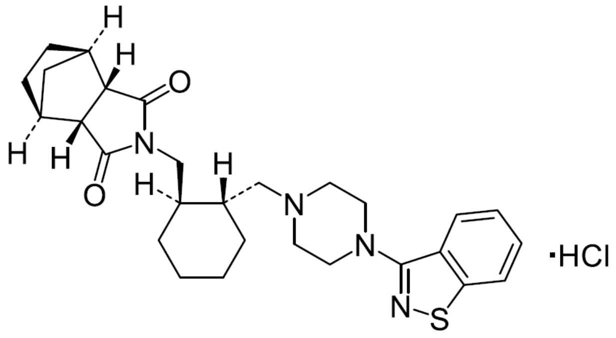
(2) 洋名（命名法）

Lurasidone Hydrochloride（JAN）、Lurasidone（INN）

(3) ステム

-sidone

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl
分子量：529.14

5．化学名（命名法）又は本質

(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（INN）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

SM-13496

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～淡黄色の粉末

(2) 溶解性

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。

ルラシドン塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒	溶解濃度	溶解性
メタノール	15.6mg/mL	やや溶けにくい
N-メチル-2-ピロリジノン	10.1mg/mL	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	1.95mg/mL	溶けにくい
アセトン	0.244mg/mL	極めて溶けにくい
水	0.224mg/mL	極めて溶けにくい
0.1mol/L 塩酸	0.0524mg/mL	ほとんど溶けない
トルエン	0.0178mg/mL	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃/75%RH 及び 25℃/100%RH で 2 週間保管後も吸湿を認めなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 253℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.6（中和滴定法）

(6) 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。
LogP=5.6（pH9）

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$：-49.4°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃、60％RH</td><td>二重ポリエチレン袋＋樹脂ドラム</td><td>36ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃、75％RH</td><td>二重ポリエチレン袋＋樹脂ドラム</td><td>6ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>50℃、75％RH</td><td rowspan="2">二重ポリエチレン袋</td><td rowspan="2">3ヵ月</td><td rowspan="2">変化なし</td></tr>
<tr><td>60℃、75％RH</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td>40℃、94％RH</td><td rowspan="2">褐色のガラス製バイアル（開栓）</td><td rowspan="2">3ヵ月</td><td rowspan="2">変化なし</td></tr>
<tr><td>40℃、34％RH</td></tr>
<tr><td>光</td><td>600lx
（D65ランプ）</td><td>ペトリ皿 [a]</td><td>3ヵ月 [b]</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

試験項目：
長期保存試験、加速試験：性状、含量、類縁物質（HPLC）、水分、粒子径、確認試験（IR、保持時間）
苛酷試験：性状、含量、類縁物質（HPLC）、水分、確認試験（IR、保持時間）
a) 外蓋（ポリ塩化ビニリデンフィルム）あり
b) 総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2 以上を照射

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
　赤外吸収スペクトル：日局　赤外吸収スペクトル測定法
　保持時間：日局　液体クロマトグラフィー
　塩化物：日局　塩化物の定性反応（2）
定量法
　日局　液体クロマトグラフィー

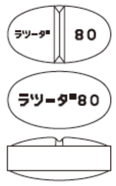
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「Ⅳ-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ラツーダ錠 20mg			ラツーダ錠 40mg			ラツーダ錠 60mg				ラツーダ錠 80mg			
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			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	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	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 6.1	約 2.9	約 82	約 8.1	約 3.3	約 163	約 13.3	約 5.7	約 3.8	約 243	約 12.2	約 6.9	約 5.2	約 324

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラツーダ錠 20mg	ラツーダ錠 40mg	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 20mg	1 錠中 ルラシドン塩酸塩 40mg	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			

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ラツーダ錠 20mg、錠 40mg、錠 60mg、錠 80mg

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60％RH	PTP 包装	36 ヵ月	変化なし
			ポリエチレン瓶		変化なし
加速試験		40℃、75％RH	PTP 包装	6 ヵ月	変化なし
			ポリエチレン瓶		変化なし
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	変化なし
	湿度	25℃、75％RH	褐色ガラス瓶（開栓）	3 ヵ月	変化なし
	光	25℃、3000lx（D65 ランプ）	無色透明ガラスシャーレ a)	120 万 lx・hr b)	変化なし

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量、類縁物質

a) 20mg、60mg は外蓋（ポリ塩化ビニリデンフィルム）あり、40mg、80mg は開放

b) 総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2 以上を照射

無包装状態の安定性：

ラツーダ錠 20mg、錠 40mg、錠 60mg、錠 80mg

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	50℃	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	20mg、60mg、80mg：変化なし 40mg：1 ヵ月で硬度上昇（規格内 a)）
湿度	25℃、75％RH	褐色ガラス瓶（開栓）	3 ヵ月	20mg：1 ヵ月で硬度低下（規格内 a)） 40mg、60mg、80mg：変化なし
光	25℃、3000lx（D65 ランプ）	無色透明ガラスシャーレ b)	120 万 lx・hr c)	変化なし

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量、類縁物質、硬度

a) 硬度変化が 30％以上で、硬度が 2.0kg 重以上

b) 20mg、60mg は外蓋（ポリ塩化ビニリデンフィルム）あり

c) 総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2 以上を照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

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［瓶、バラ］
ラツーダ錠 60mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、500 錠［瓶、バラ］
ラツーダ錠 80mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、500 錠［瓶、バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔
瓶：ポリエチレン
蓋：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

4．効能又は効果
〇統合失調症
〇双極性障害におけるうつ症状の改善

2．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6．用法及び用量
〈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。

（解説）
国内反復投与試験で血清中ルラシドン未変化体の最終相の消失半減期 $t_{1/2}$ が約 29 時間であったこと及び国内食事の影響試験の結果から、すべての国内患者対象試験を 1 日 1 回食後投与で実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認され、本剤の用法を「1 日 1 回食後投与」とした。（「Ⅶ-1-(4)-1) 食事の影響」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1)統合失調症

P2-J001 試験において、20mg/日は有効性が確認されず、投与初期及び試験全体の原疾患の悪化による中止割合が他の用量群より高かったこと、一方、80mg/日で投与を開始すると、投与初期の有害事象による中止割合が他の用量群よりも高かったことから、40mg/日を開始用量として設定した。

P3-J066 試験において 40mg/日はプラセボに対する優越性が検証されていること、これまでの国内試験及び海外試験で安全性上大きな問題はみられず､各用量投与時の安全性に大きな違いはなかった一方、錐体外路症状の発現割合は、ラツーダの用量増加に伴って高くなる傾向がみられたことから、維持用量は 40mg/日とした。

P3-J056 試験において、事前に規定された解析対象集団である mITT 集団では 40 及び 80mg/日の有効性は検証されなかったものの、無作為化の群間比較の観点から妥当と考えられる ITT 集団を対象とした事後解析では両用量での有効性が確認された。また、ラツーダは、40mg/日から 80mg/日に増量することによって、Brief Psychiatric Rating Scale（BPRS）又は Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）合計スコア変化量が大きくなる傾向が認められており、80mg/日への増量効果があると考えられたことから、最大用量は 80mg/日とした。

2)双極性障害におけるうつ症状の改善

BP-P3-J001 試験において、ラツーダが有効性を示す最低用量は 20 mg/日であり、忍容性も問題ないことが確認された一方、アカシジアは 20～60mg/日群より 80～120mg/日群で多く発現した。また、BP-P3-J002 試験での投与開始 7 日以内のアカシジアの発現割合は 20 mg/日から漸増した患者より 60mg/日で投与を開始した患者で大きかったことから、開始用量は 20mg/日とした。

BP-P3-J001 試験で、20～60 mg/日群はプラセボ群に比べて、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコアを有意に改善し、有効性が検証されている一方、80～120mg/日群では有効性が検証されなかったことから、最大用量は 60 mg/日とした。増量幅は BP-P3-J001 試験の結果に基づき 20 mg/日とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

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	20 mg	10 mg	40 mg	60 mg
重度の肝機能障害	C	20 mg	10 mg	20 mg	30 mg

〈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	10 mg	10 mg	-	60 mg
重度の肝機能障害	C	10 mg	10 mg	-	30 mg

－：設定なし

（解説）

7.1：統合失調症では 80mg で一定の有効性が期待できるものの、臨床試験において 80mg の有効性が検証されなかったことから設定した。また、用量増加に伴って錐体外路症状の発現頻度が高くなる傾向も認められている。

7.2、7.4：腎機能障害患者では用量調節が必要と考えられたことから設定した。（「**Ⅶ-10-(1)腎機能障害**」の項参照）

7.3、7.5：肝機能障害患者では用量調節が必要と考えられたことから設定した。（「**Ⅶ-10-(2)肝機能障害**」の項参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1)統合失調症　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　**太字は評価資料**

	国内臨床試験（試験番号）	海外臨床試験（試験番号）
第1相試験	**国内単回投与試験（SAD-J019）**[※1] 単盲検、プラセボ対照 健康成人男性 54 例	海外単回投与試験（SAD-G001）[※1] 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、交互進行群 健康成人男性 18 例
	国内食事の影響検討試験# 1（FE-JP12）[※1] 非盲検、2群2期クロスオーバー 健康成人男性 16 例	海外反復投与試験（MD-G002）[※1] 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化 健康成人男性 19 例
	国内反復投与試験（MD-JP13）[※1] 単盲検、プラセボ対照、ランダム化 健康成人男性 11 例	中国単回投与試験（SAD-CN002）[※1] 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化 健康成人男性 37 例
	国内食事の影響検討試験#2（FE-J054）[※1] 非盲検、ランダム化、2用法2期クロスオーバー 健康成人男性12例	中国反復投与試験（MD-CN003）[※1] 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化 健康成人男性 14 例
第2相試験	**国内 P2a 試験（P2-J016）** 多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法 統合失調症患者69例	**海外 P2a 試験（P2-G006）** 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者 149 例
	国内 P2b 試験（P2-J001） 多施設共同、二重盲検、無対照、ランダム化、並行群間比較 統合失調症患者208例	海外 P2b 試験（P2-G049） 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者 356 例
		海外 P2 試験（P2-G196） 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 統合失調症患者 180 例
		海外ジプラシドン対照試験（P2-G254） 多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、並行群間比較 臨床的に安定な慢性統合失調症、又は統合失調感情障害の患者 307 例
第3相試験	**Pan-Asia P3試験（P3-J002）**[※2] 多施設共同、二重盲検（観察期は単盲検）、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 統合失調症患者460例（日本人226例を含む）	**海外 P3（Pearl#1）試験（P3-G229）**[※2] 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者 500 例
	Pan-Asia追加P3試験（P3-J056）[※2] 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検（観察期は単盲検）、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者457例（日本人197例を含む）	**海外 P3（Pearl#2）試験（P3-G231）**[※2] 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者 478 例
	JEWEL試験（P3-J066）[※2] 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検（観察期は単盲検）、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者483例（日本人107例を含む）	**海外 P3（Pearl#3）試験（P3-G233）**[※2] 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較 急性増悪期の統合失調症患者 488 例

<table>
<tr><th></th><th>国内臨床試験（試験番号）</th><th>海外臨床試験（試験番号）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">第3相試験</td><td rowspan="3"></td><td>海外スイッチング試験（SWT-G289）
多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較
臨床的に安定だが症候性の統合失調症又は統合失調感情障害の患者 244 例</td></tr>
<tr><td>海外 LDHD 試験（LDHD-G303）
多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間比較
急性増悪期の統合失調症患者 412 例</td></tr>
<tr><td>中国 P3 試験（P3-CN004）
多施設共同、二重盲検、ランダム化、非劣性、並行群間比較
統合失調症患者 388 例</td></tr>
<tr><td rowspan="9">長期投与試験</td><td>国内P2b 継続長期試験（P2E-J036）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
P2-J001 試験を完了した統合失調症患者63例</td><td rowspan="2">海外P2b継続長期試験（P2E-G174）
多施設共同、非盲検（投与量は盲検）、無対照、ランダム化、並行群間比較
P2-G049試験を完了した統合失調症患者98例</td></tr>
<tr><td>国内追加長期試験（LTS-J048）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
統合失調症患者186例</td></tr>
<tr><td>Pan-Asia追加P3継続長期試験（P3E-J057）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
P3-J056試験を完了した統合失調症患者283例（日本人126例を含む）</td><td>海外P2 継続長期試験（P2E-G199）
多施設共同、非盲検、無対照
P2-G196 試験を完了した統合失調症患者 61 例</td></tr>
<tr><td rowspan="2">JEWEL継続試験（P3E-J067）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
P3-J066試験を完了した統合失調症患者289例（日本人71例を含む）</td><td>海外P3（Pearl safety）試験（LTS-G237）
多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、並行群間比較
臨床的に安定な慢性統合失調症、又は統合失調感情障害の患者 629 例</td></tr>
<tr><td>海外P3（Pearl safety）試験（LTS-G237）
[サブスタディ]
一部の実施医療機関で認知機能評価に同意が得られた統合失調症患者223例</td></tr>
<tr><td rowspan="4"></td><td>海外P3（Pearl#1）継続長期試験（P3E-G229）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
P3-G229 試験を完了した統合失調症患者 251 例</td></tr>
<tr><td>海外P3（Pearl#2）継続長期試験（P3E-G231）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
P3-G231 試験を完了した統合失調症患者 254 例</td></tr>
<tr><td>海外P3（Pearl#3）継続長期試験（P3E-G234）
多施設共同、二重盲検、実薬対照、ランダム化、漸増漸減法、並行群間比較
P3-G233試験を完了した統合失調症患者 292例</td></tr>
<tr><td>海外P3（Pearl safety）継続長期試験（LTSE-G237）
多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法
LTS-G237 試験を完了した臨床的に安定な統合失調症又は統合失調感情障害の患者 223 例</td></tr>
</table>

	国内臨床試験（試験番号）	海外臨床試験（試験番号）
長期投与試験		海外スイッチング継続長期試験（SWTE-G290） 多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法 SWT-G289 試験を完了した統合失調症又は統合失調感情障害の患者 149 例
		海外メンテナンス試験（MTN-G238） 多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化 ルラシドン投与により臨床的に安定な統合失調症患者 285 例
		海外メンテナンス継続長期試験（MTNE-G307） 多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法 MTN-G238 試験を完了、再発により参加中止、あるいは、治験依頼者が先行試験を中止した時点で非盲検期又は二重盲検期に参加していた統合失調症患者 191 例
		海外Extended Use 試験（P3E-G298） 多施設共同、非盲検、無対照、漸増漸減法 MTNE-G307 試験を完了した統合失調症患者 162 例
臨床薬理試験	**国内定量脳波検討試験（EEG-J013）**※3 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、3用量3期クロスオーバー 健康成人男性15例	海外PET試験（PET-G180）※3 非盲検、用量漸増投与 健康成人男性 23 例
	国内患者PK試験（PK-J017） 非盲検、無対照、漸増漸減法 統合失調症患者20例	海外RI-カルボニルPK試験（RIC-G184）※3 非盲検 健康成人男性 5 例
	国内高齢者PK試験（ELD-J049）※3 無対照、非盲検、並行群間比較 健康成人男性20例	海外RI-イソチアゾリルPK試験（RIT-G262）※3 非盲検 健康成人男性 6 例
	国内BE試験（BE-J053）※3 非盲検、ランダム化、2剤2期クロスオーバー 健康成人男性36例	海外DDI（ケトコナゾール）試験（KTZ-G183）※3 非盲検、1-way シーケンシャル 健康成人男性 10 例
		海外DDI（経口避妊薬）試験（OC-G246）※3 二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー 健康成人女性23例
		海外DDI（ジルチアゼム）試験（DIZ-G250）※3 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、順序固定2期 健康成人14例
		海外DDI（リファンピシン）試験（RFP-G270）※3 非盲検、2期逐次 健康成人男性20例
		海外DDI（ミダゾラム）試験（MDZ-G269）※3 非盲検、逐次 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者24例
		海外DDI（リチウム）試験（Li-G247）※3 非盲検、2期逐次 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調様障害の患者24例

	国内臨床試験（試験番号）	海外臨床試験（試験番号）
臨床薬理試験		海外DDI（ジゴキシン）試験（DGX-G279）※3 非盲検、逐次 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者24例
		海外最大耐量試験#1（MTD-G160）※3 単盲検、固定用量、用量漸増 統合失調症患者23例
		海外最大耐量試験#2（MTD-G217）※3 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化 統合失調症患者68例
		海外T-QT試験（QT-G249）※3 二重盲検、実薬対照、ランダム化、ダブルダミー、3群並行群間比較 統合失調症又は統合失調感情障害の患者87例
		海外肝障害患者PK 試験（HEP-G264）※3 非盲検 肝機能障害患者又は健康成人21例
		海外腎障害患者PK 試験（REN-G265）※3 非盲検 腎機能障害患者又は健康成人36例
		海外高齢者PK試験（ELD-G253）※3 二重盲検、プラセボ対照、ランダム化 健康成人12例
		海外BE試験（BE-G263）※3 非盲検、ランダム化、3期2順序クロスオーバー 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者55例
		海外食事の影響検討試験#1（FE-G267）※3 非盲検、ランダム化、6群6期クロスオーバー 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者26例
		海外食事の影響検討試験#2（FE-G294）※3 非盲検、ランダム化、4群4期クロスオーバー 統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害の患者16例

※1：「双極性障害におけるうつ症状の改善」においても、評価資料又は参考資料とされた第 1 相試験
※2：「双極性障害におけるうつ症状の改善」においても、評価資料又は参考資料とされた第 3 相試験
※3：「双極性障害におけるうつ症状の改善」においても、評価資料又は参考資料とされた臨床薬理試験

2)双極性障害におけるうつ症状の改善　　　　　　　　　　　　　　　**太字は評価資料**

	国内臨床試験（試験番号）	海外臨床試験（試験番号）
第3相試験	**ELEVATE試験（BP-P3-J001）** 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較双極I型障害患者525例（日本人178例を含む）	**海外 P3（PREVAIL#1）試験（BP-P3-G235）** 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較 双極 I 型障害患者 348 例
		海外 P3（PREVAIL#2）試験（BP-P3-G236） 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較 双極 I 型障害患者 505 例
		海外 P3（PREVAIL#3）試験（BP-P3-G292） 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較 双極 I 型障害患者 356 例
長期投与試験	**ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）** 多施設共同、非対照、非盲検、漸増漸減法 双極 I 型障害患者（BP-P3-J001 試験を完了した患者を含む）495 例（日本人 199 例を含む）	海外 P3（PREVAIL）継続長期試験（BP-P3E-G256） 多施設共同、非対照、非盲検、漸増漸減法 BP-P3-G235、BP-P3-G236、BP-P3-G292 試験を完了した双極 I 型障害患者 817 例
	PERSIST 試験（BP-P3-J296） 多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、漸増漸減法 双極 I 型障害患者 962 例（日本人 25 例を含む）	海外 Extended Use 試験（P3E-G298） 多施設共同、非対照、非盲検、漸増漸減法 BP-P3E-G256 試験を完了した双極 I 型障害患者 162 例
	PERSIST 継続試験（BP-P3E-J308） 多施設共同、非盲検、非対照、漸増漸減法 BP-P3-J296 試験を完了した双極I型障害患者377例（日本人13例を含む）	

(2)臨床薬理試験

1)反復投与試験

「Ⅶ-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2)高齢者

「Ⅶ-10-(3)高齢者」の項参照

3)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 (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 [3]。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」及び「〈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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1)統合失調症

①国内 P2b 試験（P2-J001）[4)]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為割付け、二重盲検、無対照、3 用量並行群間比較</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>統合失調症患者 208 例（ラツーダ 20mg 群 71 例、40mg 群 72 例、80mg 群 65 例）</td></tr>
<tr><td>主な
選択基準</td><td>・ICD-10 診断基準による統合失調症患者
・初発例、再発例を含む新鮮例、又は既に抗精神病薬の投与を受けている患者のうち登録時に以下のいずれかの状態像を呈する患者
a) 幻覚、妄想が前景の患者
b) 妄想が前景の患者
c) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I（新鮮な破瓜型など）の患者
d) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II（慢性経過、症状固定のもの）の患者
e) 神経症様状態が前景の患者
f) うつ状態が前景の患者
・同意取得時の年齢が 18 歳以上、65 歳未満の患者
等</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>・悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴のある患者、自殺念慮の強い患者
・パーキンソン病の患者
・悪性腫瘍の既往・合併症を有する患者
・HbA1c 値が 8.0%以上あるいはグリコアルブミン値が 23.0%以上の患者
等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>ラツーダ 20mg、40mg 又は 80mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性評価項目＞
1) 主要評価項目
- 投与終了時における BPRS 及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量
2) 副次的評価項目
- 投与終了時における BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与終了時における BPRS 及び PANSS 症状別スコアのベースラインからの変化量
- 各測定時期における BPRS 及び PANSS 合計スコア
- 各測定時期における BPRS 及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量
等

＜安全性評価項目＞
- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値（血清プロラクチン濃度などを含む）、バイタルサイン及び体重
等</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜有効性＞
主要評価項目：
1)投与終了時の BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">95%信頼区間</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>例数</td><td>Mean</td><td>SD</td><td>下限</td><td>上限</td></tr>
<tr><td>ラツーダ 20mg</td><td>65</td><td>-2.1</td><td>12.5</td><td>-5.2</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>ラツーダ 40mg</td><td>72</td><td>-5.9</td><td>9.2</td><td>-8.1</td><td>-3.8</td></tr>
<tr><td>ラツーダ 80mg</td><td>58</td><td>-3.0</td><td>9.5</td><td>-5.5</td><td>-0.5</td></tr>
</table>
投与終了時の BPRS 合計スコア変化量の用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>結果</td><td>2)投与終了時の PANSS 合計スコア変化量（FAS、LOCF）
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">95%信頼区間</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>例数</td><td>Mean</td><td>SD</td><td>下限</td><td>上限</td></tr>
<tr><td>ラツーダ 20mg</td><td>63</td><td>-3.4</td><td>19.7</td><td>-8.3</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>ラツーダ 40mg</td><td>72</td><td>-7.8</td><td>14.4</td><td>-11.2</td><td>-4.5</td></tr>
<tr><td>ラツーダ 80mg</td><td>57</td><td>-3.8</td><td>14.0</td><td>-7.5</td><td>-0.1</td></tr>
</table>
投与終了時の PANSS 合計スコア変化量の用量反応性を最大対比法により検討したが、設定した対比はいずれも有意ではなかった。

＜安全性＞
安全性評価症例数はラツーダ 20mg 群 67 例、ラツーダ 40mg 群 72 例、ラツーダ 80mg 群 61 例であり、副作用発現頻度はそれぞれ 62.7%（42/67 例）、75.0%（54/72 例）、77.0%（47/61 例）であった（以下同順）。いずれかの群で発現頻度 10%以上であった副作用は、悪心［4.5%（3 例）、18.1%（13 例）、14.8%（9 例）］、血中プロラクチン増加［3.0%（2 例）、8.3%（6 例）、13.1%（8 例）］、傾眠［9.0%（6 例）、15.3%（11 例）、16.4%（10 例）］、アカシジア［4.5%（3 例）、9.7%（7 例）、18.0%（11 例）］、錐体外路障害［0%、5.6%（4 例）、13.1%（8 例）］、不眠症［17.9%（12 例）、16.7%（12 例）、14.8%（9 例）］であった。本試験における重篤な副作用は、ラツーダ 20mg 群 1 例［痙攣 1 例］に認められた。</td></tr>
</table>

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①Pan-Asia 追加 P3（PASTEL）試験（P3-J056）[5)]

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験
対象	統合失調症患者 457 例 （プラセボ群 152 例、ラツーダ 40mg 群 150 例、ラツーダ 80mg 群 155 例）
主な 選択基準	・DSM-IV-TR（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 新訂版）の診断基準により、解体型、妄想型あるいは鑑別不能型に分類される統合失調症と診断された患者 ・妄想など何らかの精神症状が 2 ヵ月（60 日）以内に悪化した患者 ・PANSS 評価で、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 2 項目以上が 4（中等度）以上の患者 ・PANSS 合計スコアが 80 以上の患者 等
主な 除外基準	・悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴がある患者 ・自殺又は他害行為の危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に判断した患者 ・パーキンソン病の患者 ・HbA1c（NGSP）が 8.4%以上の患者 等
試験方法	観察期（単盲検）：プラセボを 1 日 1 回 3～7 日間食後に経口投与した。 治療期：ラツーダ 40mg/日、80mg/日又はプラセボを 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与した。ただし、ラツーダ 80mg/日は 40mg/日を 1 週間投与した後、80mg/日を 5 週間投与した。

評価項目

＜有効性評価項目＞

1) 主要評価項目
   - 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量

2) 副次的評価項目
   - 6 週時の Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）スコアのベースラインからの変化量
   - 6 週時の PANSS サブスケールスコアのベースラインからの変化量（陽性症状、陰性症状、総合精神病理）
   - 6 週時の PANSS 5 因子モデルスコアのベースラインからの変化量（陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状、不安/抑うつ）
   - 6 週時の PANSS 症状別スコアのベースラインからの変化量

等

＜安全性評価項目＞

- 有害事象及び副作用の発現割合
- 錐体外路系有害事象及び副作用の発現割合
- 臨床検査値及びバイタルサイン
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）

等

結果

＜有効性＞

主要評価項目：6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量

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	－	－
ラツーダ 40mg 群	145	102.8 ± 16.3	-17.9 ± 1.72	-4.8［-9.52, 0.00］	0.050
ラツーダ 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。

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[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	148	101.4±13.8	-11.9±1.71	－	－
ラツーダ 40mg 群	148	102.6 ± 16.2	-17.7±1.72	-5.8［-10.52, -1.05］	0.017
ラツーダ 80mg 群	154	101.1±15.8	-16.8±1.67	-4.8［-9.51, -0.16］	0.043

a) 盲検解除後に追加した解析集団。mITT 集団で除外したデータを含めた。
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。

結果	副次評価項目： 1)6 週時の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量（mITT 集団） 変化量（最小二乗平均値±SE）は、陽性尺度ではプラセボ群-4.2±0.54、ラツーダ 40mg 群-5.4±0.54、ラツーダ 80mg 群-6.2±0.52、投与群間の差はそれぞれ-1.1±0.76［95%CI：-2.60, 0.38］（p=0.143、MMRM） -1.9±0.75［-3.40, -0.46］（p=0.010、MMRM）と、ラツーダ 80mg 群において統計学的に有意であった。陰性尺度ではそれぞれ-2.9±0.46、-3.9±0.46、-3.4±0.45、投与群間の差はそれぞれ-1.0±0.64［-2.27, 0.25］（p=0.116、MMRM）、-0.5±0.63［-1.80, 0.70］（p=0.388、MMRM）であった。総合精神病理評価尺度ではそれぞれ-6.3±0.85、-8.8±0.85、-7.9±0.83、投与群間の差はそれぞれ-2.5±1.20［-4.87, -0.17］（p=0.036、MMRM）、-1.6±1.18［-3.93, 0.72］（p=0.174、MMRM）と、ラツーダ 40mg 群において統計学的に有意であった。 2)6 週時の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団） 変化量（最小二乗平均値±SE）は、陽性尺度ではプラセボ群-3.9±0.53、ラツーダ 40mg 群-5.2±0.54、ラツーダ 80mg 群-6.0±0.52、投与群間の差はそれぞれ-1.3±0.75［95%CI：-2.81, 0.14］（p=0.076、MMRM）、-2.1±0.74［-3.52, -0.60］（p=0.006、MMRM）と、ラツーダ 80mg 群において統計学的に有意であった。陰性尺度ではプラセボ群-2.6±0.45、ラツーダ 40mg 群-3.9±0.45、ラツーダ 80mg 群-3.5±0.44、投与群間の差はそれぞれ-1.3±0.63［95%CI：-2.57, -0.08］（p=0.037、MMRM）、-0.9±0.63［-2.09, 0.37］（p=0.168、MMRM）と、ラツーダ 40mg 群において統計学的に有意であった。総合精神病理評価尺度では、プラセボ群-5.9±0.86、ラツーダ 40mg 群-8.8±0.86、ラツーダ 80mg 群-7.6±0.84、投与群間の差はそれぞれ-2.9±1.21［95%CI：-5.31, -0.57］（p=0.015、MMRM）、-1.7±1.19［-4.09, 0.59］（p=0.143、MMRM）と、ラツーダ 40mg 群において統計学的に有意であった。 ＜安全性＞ 安全性評価症例数はプラセボ群 151 例、ラツーダ 40mg 群 150 例、ラツーダ 80mg 群 154 例であり、副作用発現頻度はそれぞれ 28.5%（43/151 例）、39.3%（59/150 例）、36.4%（56/154 例）であった（以下同順）。いずれかの群で発現頻度が 3%以上であった副作用は悪心［2.0%（3 例）、6.0%（9 例）、3.2%（5 例）］、嘔吐［0.7%（1 例）、5.3%（8 例）、2.6%（4 例）］、便秘［2.0%（3 例）、4.7%（7 例）、0.6%（1 例）］、アカシジア［3.3%（5 例）、6.0%（9 例）、9.7%（15 例）］、傾眠［0.7%（1 例）、5.3%（8 例）、2.6%（4 例）］、振戦［2.6%（4 例）、3.3%（5 例）、3.2%（5 例）］、ジストニー［0.7%（1 例）、2.7%（4 例）、3.2%（5 例）］、不安［2.0%（3 例）、4.0%（6 例）、3.2%（5 例）］、統合失調症［4.6%（7 例）、4.7%（7 例）、1.9%（3 例）］、不眠症［0.7%（1 例）、2.0%（3 例）、3.2%（5 例）］であった。 本試験における重篤な副作用は、プラセボ群 3 例 3 件［大腿骨頸部骨折、統合失調症、不安各 1 件］、ラツーダ 40mg 群 4 例 4 件［統合失調症 3 件、精神病性障害 1 件］、ラツーダ 80mg 群 1 例 1 件［統合失調症 1 件］に認められた。

②JEWEL 試験（P3-J066）[6)]

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験
対象	急性増悪期の統合失調症患者 483 例 （プラセボ群 236 例、ラツーダ 40mg 群 247 例）
主な 選択基準	・同意取得時の年齢が 18 歳以上 74 歳以下の患者 ・問診（Mini-International Neuropsychiatric Interview（MINI）6.0.0 及び DSM-IV-TR を使用）に基づき、DSM-IV-TR の診断基準により統合失調症［解体型（295.10）、妄想型（295.30）、又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者 ・スクリーニング及びベースライン時の PANSS 合計スコアが 80 以上、並びに PANSS 評価で妄想（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 2 項目以上が 4（中等度）以上の患者 ・スクリーニング及びベースライン時の CGI-S スコアが 4 以上（中等度）の患者 等
主な 除外基準	・2 ヵ月（60 日）を超えて精神症状の急性増悪のある患者 ・スクリーニング直前の精神症状の急性増悪のための継続的な入院が 14 日を超え、かつ、適切な用量の 1 剤以上の抗精神病薬でスクリーニング直前に継続的に治療を受けた期間が 4 週間（28 日間）以上の患者 ・統合失調症以外に DSM-IV-TR で第 1 軸又は第 2 軸と診断された疾患があり、スクリーニング開始前の 1 年（365 日）以内にその治療を最優先にしていた患者 ・自殺、自傷他害行為の差し迫った危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。又は、スクリーニング時［過去 1 ヵ月（30 日）以内］若しくはベースラインのコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）評価で、「自殺念慮」の第 4 項目（積極的な自殺念慮：実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は第 5 項目（積極的な自殺念慮：具体的な計画および実行する意思あり）に「はい」と回答した患者 等
試験方法	プラセボ又はラツーダ 40mg を 1 日 1 回 6 週間夕食時又は夕食後に経口投与した。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 1) 主要評価項目 - 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 2) 副次的評価項目 - 1、2、3、4 及び 5 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 - 各来院時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 - 各来院時の PANSS サブスケール別スコアのベースラインからの変化量 - 各来院時の PANSS 5 因子モデル別スコアのベースラインからの変化量 - 6 週時（LOCF）で PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善（追加で 6 週時の PANSS 合計スコアがベースラインから 30%、40%、50%以上改善）した患者の割合 - 3 及び 6 週時の Calgary Depression Scale for Schizophrenia（CDSS）合計スコアのベースラインからの変化量 ＜安全性評価項目＞ - 有害事象又は治験薬投与に関連した有害事象、錐体外路系有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度 - C-SSRS に基づく自殺行動及び自殺念慮の発現頻度 等

結果	

＜有効性＞主要評価項目：

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	－	－
ラツーダ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。

副次評価項目：

各時点での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）

	プラセボ群	ラツーダ40 mg 群		
	ベースライン[a]からの変化量[b]	ベースライン[a]からの変化量[b]	プラセボ群との比較[b]	
	最小二乗平均値±標準誤差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差［95%信頼区間］	p値[c]
1週	-4.5 ± 0.59	-5.5 ± 0.57	-1.0 [-2.6, 0.5]	0.193
2週	-6.6 ± 0.77	-10.2 ± 0.75	-3.7 [-5.8, -1.6]	<0.001
3週	-8.6 ± 0.89	-13.1 ± 0.85	-4.5 [-6.9, -2.1]	<0.001
4週	-10.8 ± 0.99	-16.3 ± 0.95	-5.5 [-8.2, -2.8]	<0.001
5週	-11.9 ± 1.04	-18.0 ± 0.99	-6.1 [-8.9, -3.3]	<0.001

a) ベースライン［平均値 ± 標準偏差（例数）］: プラセボ群 101.7 ± 11.45（233）、ラツーダ40mg群 102.8 ± 11.04（245）

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) 多重性を調整していない。

副次評価項目：

6週時のPANSSサブスケール別スコアのベースラインからの変化量(ITT集団MMRM解析)

変化量（最小二乗平均値±SE）は、陽性尺度ではプラセボ群-3.9±0.37、ラツーダ40mg群-6.1±0.35、投与群間の差-2.2±0.51［95%CI : -3.2, -1.2］（p＜0.001、MMRM、effect size = 0.436）、陰性尺度ではそれぞれ-2.5±0.27、-3.3±0.26、-0.8±0.38［-1.6, -0.1］（p=0.030、MMRM、effect size = 0.216）、総合精神病理評価尺度ではそれぞれ-6.8±0.61、-10.0±0.58、-3.3±0.83（p＜0.001、MMRM、effect size = 0.390）と、いずれも統計学的に有意であった。

＜安全性＞

安全性評価症例数はプラセボ群235例、ラツーダ40mg群247例であり、副作用発現頻度はそれぞれ24.3%（57/235例）、27.9%（69/247例）であった（以下同順）。いずれかの群で発現頻度が2%以上であった副作用は頭痛［3.0%（7例）、4.0%（10例）］、アカシジア［1.3%（3例）、4.0%（10例）］、傾眠［0%（0例）、2.8%（7例）］、不眠症［5.1%（12例）、3.6%（9例）］、統合失調症［4.7%（11例）、4.0%（10例）］、不安［3.8%（9例）、1.2%（3例）］であった。本試験における重篤な副作用は、プラセボ群2例2件［統合失調症、自殺企図各1件］、ラツーダ40mg群1例1件［統合失調症1件］に認められた。

③ELEVATE 試験（BP-P3-J001）[7)]

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験
対象	双極 I 型障害患者（大うつ病エピソード）525 例（プラセボ群 172 例、ラツーダ 20～60mg 群 184 例、ラツーダ 80～120mg 群 169 例）
主な 選択基準	・同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳未満の外来患者 ・精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版（DSM-IV-TR）によって「双極 I 型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断され、それを MINI で確認した者で、急速交代型（スクリーニング開始日の前 12 ヵ月間の気分エピソードが 4 回以上かつ 8 回未満）か否かを問わず、精神病性の特徴を伴わない患者 ・過去に少なくとも 1 回以上、躁病エピソード又は混合性エピソードが存在した者（家族、介護者等の信頼できる情報提供者に過去のエピソードを確認できることが望ましい） ・現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 4 週間以上 12 ヵ月未満継続していた患者 等
主な 除外基準	・スクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内に DSM-IV-TR の多軸診断で双極 I 型障害以外の I 軸、II 軸疾患と診断され、主診断が双極 I 型障害以外の患者 ・スクリーニング時又はベースラインの MADRS の項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上の患者 ・スクリーニング時（スクリーニング前の 6 ヵ月間）又はベースラインの C-SSRS の項目 4（能動的な自殺念慮で実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（能動的な自殺念慮で具体的な計画および実行する意思あり）に該当した患者 ・自殺念慮の強い患者。自傷・他傷行為、又は器物破損のおそれがあった患者 等
試験方法	プラセボ、ラツーダ 20～60mg 又は 80～120mg を 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与した（漸増漸減）。なお、初回投与は 20mg とし、ラツーダ 20～60mg 群の Day 1~7 にはラツーダの用量を 20mg/日に固定した。ラツーダ 80～120mg 群のラツーダの用量は Day1 及び 2 に 20mg/日、Day3 及び 4 に 40mg/日、Day5 及び 6 に 60mg/日とし、Day 7 は 80mg/日とした。 Day8 以降には両群とも規定範囲内でラツーダ用量の増減を可能とした。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 1) 主要評価項目 - 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 2) 副次的評価項目 - 各評価時点の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 - 6 週時及び各評価時点の Clinical Global Impression: Bipolar Version Severity of Illness（CGI-BP-S）（depression）スコアのベースラインからの変化量 - 6 週時の Sheehan Disability Scale（SDS）合計スコアのベースラインからの変化量 - 6 週時及び各評価時点の Young Mania Rating Scale（YMRS）合計スコアのベースラインからの変化量 - 6 週時の Hamilton Rating Scale for Anxiety（HAM-A）合計スコアのベースラインからの変化量 等 ＜安全性評価項目＞ - 有害事象及び副作用 - 錐体外路系の有害事象及び副作用 - 臨床検査値及びバイタルサイン - C-SSRS に基づき、自殺企図又は自殺念慮を発現した患者の割合 等 ＜薬物動態評価項目＞ - ルラシドン及び主な代謝物［水酸化体（ID-14283 及び ID-14326）、開裂体（ID-11614）］の血清中濃度

結果	＜有効性＞ 主要評価項目： 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	－	－
ラツーダ 20～60mg 群	182	30.6±5.57	-13.6±0.69	-2.9 [-4.9, -1.0]	0.007
ラツーダ 80～120mg 群	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。

副次評価項目：
各評価時点でのベースラインからの MADRS 合計スコアの変化量
（ITT 集団、MMRM 解析）

	プラセボ群	ラツーダ 20～60mg 群		
	ベースライン[a)]からの変化量[b)]	ベースライン[a)]からの変化量[b)]	プラセボ群との比較[b)]	
	最小二乗平均値±標準誤差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差［95%信頼区間］	p 値[c)]
1 週	-2.6±0.37	-3.2±0.36	-0.6 [-1.6, 0.4]	0.269
2 週	-5.2±0.53	-7.0±0.52	-1.7 [-3.2, -0.3]	0.019
3 週	-6.3±0.58	-9.2±0.56	-2.8[-4.4, -1.2]	<0.001
4 週	-7.8±0.63	-10.6±0.61	-2.8[-4.5, -1.1]	0.002
5 週	-10.0±0.68	-12.4±0.65	-2.4[-4.3, -0.6]	0.010
6 週	-10.6±0.72	-13.6±0.69	-2.9[-4.9, -1.0]	0.004

a) ベースライン［平均値 ± 標準偏差（例数）］: プラセボ群 30.9 ± 5.39（171）、ラツーダ 20～60mg 群 30.6 ± 5.57（182）
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) 多重性を調整していない。

＜安全性＞
安全性評価症例数はプラセボ群 172 例、ラツーダ 20～60mg 群 184 例、ラツーダ 80～120mg 群 169 例であり、副作用発現頻度はそれぞれ 32.0%（55/172 例）、38.6%（71/184 例）、51.5%（87/169 例）であった（以下同順）。いずれかの群で発現頻度が 3%以上であった副作用は悪心［4.7%（8 例）、6.5%（12 例）、10.7%（18 例）］、アカシジア［6.4%（11 例）、13.0%（24 例）、22.5%（38 例）］、浮動性めまい［3.5%（6 例）、2.2%（4 例）、2.4%（4 例）］、ジストニア［0.6%（1 例）、0%（0 例）、4.1%（7 例）］、頭痛［4.7%（8 例）、0.5%（1 例）、2.4%（4 例）］、パーキンソニズム［2.3%（4 例）、2.2%（4 例）、5.9%（10 例）］、傾眠［4.1%（7 例）、2.7%（5 例）、5.9%（10 例）］、不眠症［1.2%（2 例）、0.5%（1 例）、3.0%（5 例）］であった。
本試験における重篤な副作用は、プラセボ群 1 例 1 件［躁病 1 件］、ラツーダ 80～120mg 群 2 例 2 件［自殺企図、パニック発作各 1 件］に認められた。
臨床検査値、バイタルサイン、C-SSRS などに、ラツーダ投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」である。

2) 安全性試験

①国内追加長期試験（LTS-J048）[8)]

試験デザイン	非盲検、無対照、漸増漸減法試験
対象	統合失調症患者 182 例
主な 選択基準	・ICD-10 診断基準による統合失調症患者 ・初発例、再発例を含む新鮮例、又は既に抗精神病薬の投与を受けている患者のうち登録時に以下のいずれかの状態像を呈する患者 a) 幻覚、妄想が前景の患者 b) 妄想が前景の患者 c) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 I（新鮮な破瓜型など）の患者 d) 自発性欠如、感情鈍麻が前景 II（慢性経過、症状固定のもの）の患者 e) 神経症様状態が前景の患者 f) うつ状態が前景の患者 ・同意取得時の年齢が 18 歳以上、65 歳未満の患者 等
主な 除外基準	・悪性症候群、水中毒、麻痺性イレウスの既往歴のある患者、自殺念慮の強い患者 ・パーキンソン病の患者 ・HbA1c 値が 8.0%以上又はグリコアルブミン値が 23.0%以上の患者 等
試験方法	ラツーダ 40～80mg（初回投与量は 40mg、1 回の漸増量は 20mg）を 1 日 1 回、食後に 52 週間経口投与した。治験実施計画書改訂前は、初回 1 日 40mg、1 日 40～80mg、漸増漸減法とし、原疾患の症状の改善が不十分でかつ、問題となる有害事象が認められない場合には、120mg/日まで増量可とした。治験実施計画書改訂後は初回 1 日 40mg、1 日 40～120mg、漸増漸減法とし、投与量増減の基準に従い増減した。投与 16 週目以降の投与量は可能な限り、40、80 又は 120mg/日とし、問題となる有害事象が認められない限り変更しないこととした。
評価項目	＜安全性評価項目＞ - 有害事象及び副作用 - 臨床検査値（プロラクチンなど） - バイタルサイン及び体重 等 ＜有効性評価項目＞ 1) 主要評価項目 - 投与終了時の BPRS 及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 2) 副次的評価項目 - 投与終了時の BPRS 及び PANSS サブスケール別合計スコアのベースラインからの変化量 - 投与終了時の PANSS 5 因子モデル別合計スコアのベースラインからの変化量 - 投与終了時の BPRS 及び PANSS 症状別スコアのベースラインからの変化量 等
結果	＜安全性＞ 安全性評価症例数は、182 例であり、副作用発現頻度は 83.0%（151/182 例）であった。本試験における死亡を含む重篤な副作用は 6 例 6 件［突然死、自殺既遂、急性呼吸不全、低ナトリウム血症、痙攣、多飲症各 1 件］に認められた。 発現頻度が 5%以上であった副作用は次のとおりであった。

結果	副作用発現状況（発現頻度5%以上）

	ラツーダ群 （n=182）		ラツーダ群 （n=182）
胃腸障害	47（25.8%）	デオキシピリジノリン／ クレアチニン比	13(7.1%)
悪心	20(11.0%)	**神経系障害**	71（39.0%）
胃不快感	10(5.5%)	アカシジア	20(11.0%)
嘔吐	10(5.5%)	頭痛	13(7.1%)
全身障害および投与局所様態	25（13.7%）	傾眠	16(8.8%)
倦怠感	10(5.5%)	振戦	16(8.8%)
臨床検査	76（41.8%）	**精神障害**	36（19.8%）
血中プロラクチン増加	30(16.5%)	不眠症	26(14.3%)

＜有効性＞
主要評価項目：
BPRS 合計スコア（平均値±SD）は、ベースライン時 44.2±11.5、投与終了時 40.8±13.9 であり、スコア変化量は-3.4±10.4 であった。また、PANSS 合計スコアは、ベースライン時 78.3±20.2、投与終了時 72.6±24.5 であり、スコア変化量は-5.7±17.2 であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」である。

②JEWEL 継続試験（P3E-J067）[9)]

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	国際共同第 3 相試験（JEWEL 試験） を完了した統合失調症患者 289 例
主な 選択基準	・JEWEL 試験の 6 週間の二重盲検期を完了し、最終来院で必要な評価をすべて完了した患者 ・本治験すなわち非盲検下でのラツーダ投与を含む 12 週間の臨床試験への参加に適格であり、治験実施計画書を遵守することができると判断された患者 等
主な 除外基準	・自殺、自傷他害行為の差し迫った危険性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者、又は、JEWEL 試験の来院 9 日目の C-SSRS 評価で、「自殺念慮」の第 4 項目（積極的な自殺念慮：実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は第 5 項目（積極的な自殺念慮：具体的な計画および実行する意思あり）に「はい」と回答した患者 等
試験方法	ラツーダ 40mg 1 錠（40mg/日）又は 2 錠（80mg/日）を 1 日 1 回、夕方に 12 週間経口投与した。対照薬は設定しなかった。
評価項目	＜安全性評価項目＞ - 有害事象又は治験薬投与に関連した有害事象、錐体外路系有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度 - C-SSRS に基づく自殺行動及び自殺念慮の発現頻度 等 ＜有効性評価項目＞ - 各来院時の PANSS 合計スコアのベースライン（非盲検治療期及び二重盲検治療期）からの変化量 - 各来院時の CGI-S スコアのベースライン（非盲検治療期及び二重盲検治療期）からの変化量 - 各来院時の PANSS サブスケール別スコアのベースライン（非盲検治療期及び二重盲検治療期）からの変化量 - 各来院時の PANSS 5 因子モデル別スコアのベースライン（非盲検治療期及び二重盲検治療期）からの変化量 - 各来院時の CDSS 合計スコアのベースライン（非盲検治療期及び二重盲検治療期）からの変化量 等

<table>
<tr><td>結果</td><td>＜安全性＞
安全性評価症例数はプラセボ-ラツーダ 40～80mg 群 141 例、ラツーダ 40mg-ラツーダ 40～80mg 群 148 例であり、副作用発現頻度はそれぞれ 36.9%（52/141 例）、32.4%（48/148 例）であった。本試験における重篤な副作用はプラセボ-ラツーダ 40～80mg 群 5 例 6 件［統合失調症 4 件、衝動行為、自殺企図各 1 件］、ラツーダ 40mg-ラツーダ 40～80mg 群 3 例 3 件［統合失調症 3 件］に認められた。発現頻度がいずれかの群において 2%以上であった副作用は次のとおりであった。
副作用発現状況（いずれかの群において発現頻度 2%以上）
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ-
ラツーダ 40～80mg 群
（n=141）</th><th>ラツーダ 40mg-
ラツーダ 40～80mg 群
（n=148）</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>15（10.6%）</td><td>9（6.1%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7(5.0%)</td><td>3(2.0%)</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>4(2.8%)</td><td>3(2.0%)</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>14（9.9%）</td><td>18（12.2%）</td></tr>
<tr><td>血中プロラクチン増加</td><td>3(2.1%)</td><td>7(4.7%)</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>17（12.1%）</td><td>19（12.8%）</td></tr>
<tr><td>アカシジア</td><td>12(8.5%)</td><td>7(4.7%)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>3(2.1%)</td><td>5(3.4%)</td></tr>
<tr><td>パーキンソニズム</td><td>4(2.8%)</td><td>2(1.4%)</td></tr>
<tr><td>精神疾患</td><td>16（11.3%）</td><td>10（6.8%）</td></tr>
<tr><td>統合失調症</td><td>4(2.8%)</td><td>3(2.0%)</td></tr>
<tr><td>不眠症</td><td>4(2.8%)</td><td>2(1.4%)</td></tr>
</table>
＜有効性＞
ラツーダ 40 又は 80mg/日による治療により、PANSS 合計スコアの二重盲検試験のベースラインからの平均変化量(SD)は、Week 12 で−32.0（15.70）、最終評価時（LOCF）で−29.4（17.58）であった。</td></tr>
</table>

③ELEVATE 長期試験（BP-P3-J002）[10)]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>先行試験（ELEVATE 試験）を完了し、最も新しい又は現在のエピソードがうつ病であった患者 413 例及び新規登録された、最も新しい又は現在のエピソードが躁病、軽躁病、あるいは混合性であった日本人患者 82 例</td></tr>
<tr><td>主な
選択基準</td><td>＜先行試験を完了した患者＞
・先行試験を完了し、安全性に問題がなく治験責任医師及び治験分担医師が本試験に移行できると判断した患者
等
＜先行試験に参加していない患者＞
・同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳未満の患者
・DSM-IV-TR によって「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」、「双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断され、それを MINI で確認した患者。なお、急速交代型の場合はスクリーニング開始日の前 12 ヵ月間の気分エピソードが 4 回以上かつ 8 回未満の患者とした。
・過去に少なくとも 1 回以上、躁病エピソード、混合性エピソード、又は大うつ病エピソードが存在した患者（家族、介護者等の信頼できる情報提供者に過去のエピソードを確認できることが望ましい）
等</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>＜先行試験を完了した患者＞
・先行試験の 6 週時の MADRS の項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上の患者
・先行試験の 6 週時の C-SSRS の項目 4（実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（具体的な計画および実行する意思あり）に該当する患者
・自殺念慮の強い患者。自傷･他傷行為、又は器物破損のおそれのある患者
等</td></tr>
</table>

主な 除外基準	＜先行試験に参加していない患者＞ ・スクリーニング開始日の前 3 ヵ月以内に DSM-IV-TR の多軸診断で双極 I 型障害以外の I 軸、II 軸疾患と診断され、主診断が双極 I 型障害以外の患者 ・スクリーニング時又はベースラインの MADRS の項目 10（自殺思考）スコアが 4 以上の患者 ・スクリーニング時（スクリーニング前の 6 ヵ月間）又はベースラインの C-SSRS の項目 4（実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は項目 5（具体的な計画および実行する意思あり）に該当する患者 ・自殺念慮の強い患者。自傷･他傷行為、又は器物破損のおそれのある患者 ・医療保護入院の患者 等
試験方法	ラツーダ 20、40、60、80、100 又は 120mg/日を 20mg 錠で、1 日 1 回夕食後 30 分以内に経口投与した。先行試験を完了した患者では、Day 1 からの 1 週間は 60mg/日とし、Day 8 以降は 20～120mg/日の範囲で適宜増減し、28 週間（日本以外）又は 52 週間（日本）投与した。
評価項目	＜安全性評価項目＞ - 有害事象及び副作用の発現割合 - 錐体外路系の有害事象及び副作用の発現割合 - 臨床検査値及びバイタルサイン - C-SSRS に基づき、自殺企図又は自殺念慮を発現した患者の割合 等 ＜有効性評価項目＞ - 最終評価時及び各評価時点の MADRS 合計スコアの先行試験（ELEVATE 試験）及び本試験（ELEVATE 長期試験）のベースラインからの変化量 - 最終評価時及び各評価時点の YMRS 合計スコアの先行試験及び本試験のベースラインからの変化量 - 最終評価時及び各評価時点の SDS 合計スコアの先行試験及び本試験のベースラインからの変化量 - 最終評価時及び各評価時点の HAM-A 合計スコアの先行試験及び本試験のベースラインからの変化量 等
結果	＜安全性＞ 先行試験（ELEVATE 試験）を完了した患者の 28 週における安全性評価症例数はプラセボ-ラツーダ群 132 例、ラツーダ 20～60mg -ラツーダ群 152 例、ラツーダ 80～120mg-ラツーダ群 129 例であり、副作用発現頻度はそれぞれ 64.4%（85/132 例）、48.7%（74/152 例）、49.6%（64/129 例）であった。また、日本人集団の 52 週における安全性評価症例数はプラセボ-ラツーダ群 41 例、ラツーダ 20～60mg -ラツーダ群 48 例、ラツーダ 80～120mg-ラツーダ群 28 例、ラツーダ 20～120mg 群 82 例であり、副作用発現頻度はそれぞれ 80.5%（33/41 例）、60.4%（29/48 例）、71.4%（20/28 例）、72.0%（59/82 例）であった。 本試験における重篤な副作用はプラセボ-ラツーダ群 1 例 2 件［糖尿病、乳酸アシドーシス各 1 件］、ラツーダ 20～60mg -ラツーダ群 3 例 7 件［アカシジア、血中カリウム減少、尿中ブドウ糖陽性、体重減少、幻聴、自殺念慮、幻視各 1 件］、ラツーダ 80～120mg-ラツーダ群 1 例 1 件［疾患進行 1 件］、ラツーダ 20～120mg 群 2 例 2 件［疾患進行、躁病各 1 件］に認められた。 発現頻度がいずれかの群において 5%以上であった副作用は次のとおりであった。

結果

1)先行試験（ELEVATE 試験）を完了した患者の 28 週における副作用発現頻度
（いずれかの群において発現頻度 5%以上）

	プラセボ-ラツーダ群（n=132）	ラツーダ 20～60mg -ラツーダ群（n=152）	ラツーダ 80～120mg-ラツーダ群（n=129）
胃腸障害	21（15.9%）	16（10.5%）	8（6.2%）
悪心	11(8.3%)	9(5.9%)	2(1.6%)
臨床検査	18（13.6%）	18（11.8%）	21（16.3%）
体重増加	7(5.3%)	6(3.9%)	8(6.2%)
神経系障害	61（46.2%）	53（34.9%）	35（27.1%）
アカシジア	32(24.2%)	31(20.4%)	11(8.5%)
パーキンソニズム	11(8.3%)	13(8.6%)	6(4.7%)
傾眠	15(11.4%)	9(5.9%)	6(4.7%)

2)日本人集団の 52 週における副作用発現頻度
（いずれかの群において発現頻度 5%以上）

	ELEVATE 試験を完了した患者			新規登録日本人患者
	プラセボ-ラツーダ群（n=41）	ラツーダ 20～60mg -ラツーダ群（n=48）	ラツーダ 80～120mg-ラツーダ群（n=28）	ラツーダ 20～120mg 群（n=82）
胃腸障害	11（26.8%）	4（8.3%）	6（21.4%）	21(25.6%)
下痢	0(0%)	0(0%)	1(3.6%)	5(6.1%)
悪心	5（12.2%）	3(6.3%)	1(3.6%)	11(13.4%)
嘔吐	2(4.9%)	2(4.2%)	2(7.1%)	2(2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4（9.8%）	3（6.3%）	2（7.1%）	10（12.2%）
倦怠感	3(7.3%)	1(2.1%)	1(3.6%)	2(2.4%)
臨床検査	7（17.1%）	6（12.5%）	4（14.3%）	23（28.0%）
血中プロラクチン増加	2(4.9%)	1(2.1%)	0(0%)	6(7.3%)
体重増加	2(4.9%)	3(6.3%)	2(7.1%)	7(8.5%)
神経系障害	25（61.0%）	23（47.9%）	10（35.7%）	41（50.0%）
アカシジア	17(41.5%)	18(37.5%)	5(17.9%)	21(25.6%)
ジスキネジア	3(7.3%)	2(4.2%)	3(10.7%)	1(1.2%)
ジストニア	3(7.3%)	0(0%)	1(3.6%)	5(6.1%)
頭痛	1(2.4%)	1(2.1%)	0(0%)	5(6.1%)
パーキンソニズム	4(9.8%)	5(10.4%)	1(3.6%)	5(6.1%)
傾眠	5(12.2%)	3(6.3%)	2(7.1%)	11(13.4%)
振戦	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)	6(7.3%)

また、臨床検査値、バイタルサイン、C-SSRS などに、ラツーダ投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

＜有効性＞
28 週時の MADRS 合計スコアの先行試験のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、プラセボ-ラツーダ群-23.2±8.96、ラツーダ 20～60mg-ラツーダ群-23.2±8.07、ラツーダ 80～120mg-ラツーダ群-23.2±7.41 であり、28 週時（LOCF）ではそれぞれ-19.7±12.11、-18.3±12.19、-20.8±9.62 であった。52 週時の MADRS 合計スコアの先行試験のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、それぞれ-22.1±10.37、-25.7±11.43、-20.1±7.47、52 週時（LOCF）では、それぞれ-14.9±14.78、-14.8±15.22、-15.0±11.53 であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

製造販売後データベース調査（予定）
統合失調症及び双極性障害うつ患者を対象に、本剤の使用と高血糖イベント及び低血糖イベントの発現との関連性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

パリペリドン、ブロナンセリン、ペロスピロン塩酸塩水和物、リスペリドン　等
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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} および 5-HT_7 受容体に対して結合親和性を示す[1)]。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} 受容体パーシャルアゴニスト作用を併せ持ち[1)]、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*）。

ルラシドンの受容体結合プロファイル（*in vitro*）[1,2)]

受容体サブタイプ	由来	標識リガンド	親和性 Ki（nmol/L）
ドパミン D_2	ラット線条体	^{3}H-スピペロン	1.68
ドパミン D_{2L}	ヒト CHO-K1 細胞	^{3}H-スピペロン	0.329
ドパミン D_{2L}	ヒト Sf9 細胞	^{3}H-スピペロン	0.994
5-HT_{1A}	ヒト CHO-K1 細胞	^{3}H-8-OH-DPAT	6.38
5-HT_{2A}	ヒト CHO 細胞	^{3}H-ケタンセリン	0.357、0.470[a)]
5-HT_{2C}	ブタ脈絡叢	^{3}H-メスレルジン	415
5-HT_7	ヒト Sf9 細胞	^{3}H-5-CT	0.495
5-HT_7	ヒト CHO-K1 細胞	^{3}H-SB-269970	2.10
アドレナリン α_1	ラット大脳皮質	^{3}H-プラゾシン	47.9
アドレナリン α_{1A}	ヒト CHO-K1 細胞	^{125}I-HEAT	35.7
アドレナリン α_{2A}	ヒト Sf9 細胞	^{3}H-MK-912	40.7
アドレナリン α_{2C}	ヒト Sf9 細胞	^{3}H-MK-912	10.8
アドレナリン α_{2C}	ヒト CHO-K1 細胞	^{3}H-MK-912	16.2
ヒスタミン H_1	モルモット全脳	^{3}H-ピリラミン	>1000[b)]

a) 別の時期に実施した 2 回の試験からそれぞれ得られたデータ
b) IC_{50} 値（nmol/L）

ルラシドン（10μmol/L）におけるドパミン D_{2L}、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1A} 及び 5-HT_7 受容体に対する作動作用及び拮抗作用（*in vitro*）[1)]

受容体	作用モード	Stimulation / Inhibition (mean±SEM)	n
ドパミン D_{2L}（ヒト）	作動作用	-3.0±0.6%	3
	拮抗作用	107±3%	3
セロトニン 5-HT_{1A}（ヒト）	作動作用	22±1%	3
	拮抗作用	64±2%	3
セロトニン 5-HT_{2A}（ヒト）	作動作用	-20±4%	3
	拮抗作用	113±7%	3
セロトニン 5-HT_7（ヒト）	作動作用	-3±0.3%	3
	拮抗作用	105±1%	3

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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

①メタンフェタミン（MAP）誘発運動亢進抑制作用（ラット）[1)]

MAP 誘発運動亢進モデル（ラット）に、ルラシドンあるいは対照薬を経口投与して、統合失調症の陽性症状の指標と考えられている運動過多を抑制する 50%有効用量（ED_{50} 値）を算出した（1 群 6～13 匹）。ルラシドンはラット MAP 誘発運動過多を抑制し、MAP の 1 時間及び 2 時間前投与による ED_{50} 値はそれぞれ 2.3 及び 0.87mg/kg であった。

②受動的回避試験における NMDA 拮抗薬誘発記憶障害に対する作用（ラット）[11)]
各群 20 匹の雄ラットを用いた受動的回避試験で、NMDA 拮抗薬である MK-801 誘発の記憶障害を軽減するルラシドンの作用を評価し、対照薬と比較した。受動的回避試験の訓練試行及びテスト試行の 30 分前に MK-801（0.05mg/kg）を皮下投与したところ、MK-801 を投与していない対照群に比べ、反応潜時と最大反応潜時（300 秒）を示す動物の割合（% of animals avoiding）はいずれも減少した。試行の 1 時間前に 3mg/kg のルラシドンを経口投与したところ、いずれのパラメータについても MK-801 の作用を有意に減弱させた（$p<0.001$、Steel test）。

③受動的回避試験におけるスコポラミン誘発記憶障害に対する作用（ラット）[11)]
認知機能障害の指標と考えられているラットを用いた受動的回避試験で、ムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミン誘発の記憶障害に対するルラシドンの作用を評価した（各群 15 匹）。訓練試行の 1 時間前にルラシドン（10、30 mg/kg）を経口投与することにより、30mg/kg 投与群ではスコポラミンで誘発された記憶障害が有意に減弱された（$p<0.05$、Steel test）。10mg/kg 投与群では統計的有意差は認められなかったものの、減弱傾向を示した。

④前頭皮質及び線条体における細胞外ドパミン及びセロトニン濃度に対する作用（ラット）[12)]
各群 6～7 匹のラットを用いたマイクロダイアリシスによる評価において、ルラシドンは前頭皮質及び線条体の細胞外ドパミン量を増加させ、10mg/kg 経口投与において、最大でベースラインに対して 172.3%及び 134.2%まで増加させた。3 時間の累積細胞外ドパミン量は前頭皮質では 3、10mg/kg において有意に増加し（それぞれ $p<0.05$、$p<0.01$、Dunnett test）、線条体では 10mg/kg において有意に増加した（$p<0.05$、Dunnett test）。これらの用量において、細胞外セロトニン量はどちらの部位においても変化しなかった。

2) うつ・不安症状に関連する*in vivo*試験系における作用

①恐怖条件付けすくみ行動の抑制（ラット）[13)]
ラットを用いて恐怖条件付けすくみ行動に対するルラシドンの作用について検討した。電気刺激負荷の 24 時間後にすくみ行動観察を行い、すくみ行動観察の 1 時間前にルラシドン（0.3、1、3、6mg/kg）を経口投与した（1 群 6～18 匹）。ルラシドンは恐怖条件付けすくみ行動を抑制し、3mg/kg 及び 6mg/kg において有意な抑制作用がみられた（すくみ行動の抑制率はそれぞれ 94%及び 65%、$p<0.05$、Kruskal-Wallis and Steel test）。同じ試験系で実施した対照薬の結果では、ルラシドン、クロザピン、リスペリドンはすくみ行動を有意に抑制したが、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジンは抑制しなかった。

②抗コンフリクト作用（ラット）[13)]
ラットにおける抗コンフリクト作用について、フォーゲル型水飲みコンフリクト試験を用いて検討した。ラットにルラシドン（0.3、1、3、10、30mg/kg）、ハロペリドール（0.3、1、3、10mg/kg）、クロルプロマジン（3、10、30、100mg/kg）、チアプリド（3、10、30、100mg/kg）、クロザピン（1、3、10、30mg/kg）、あるいはリスペリドン（0.1、0.3、1、3mg/kg）を経口投与し、1 時間後（ルラシドンは 2 時間後も評価）に電気刺激負荷条件下で 3 分間の被ショック数を測定した（1 群 11～22 匹）。更に、電気刺激の負荷がない場合の自発飲水行動に対する作用についても検討した。
ルラシドンは経口投与後 1 時間で被ショック数を増加させ（0.3～30mg/kg）、10、30mg/kg において有意差が認められた（$p<0.01$、Dunnett multiple comparison test）ことから本動物モデルにおいて、ルラシドンが抗コンフリクト作用を示すことが示唆された。同様の抗コンフリクト作用はルラシドン投与後 2 時間においても見られた。クロザピン 30mg/kg、チアプリド 100mg/kg において有意に被ショック数を増加させた（それぞれ $p<0.05$、$p<0.01$）。一方で、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンは有意な作用を示さなかった。

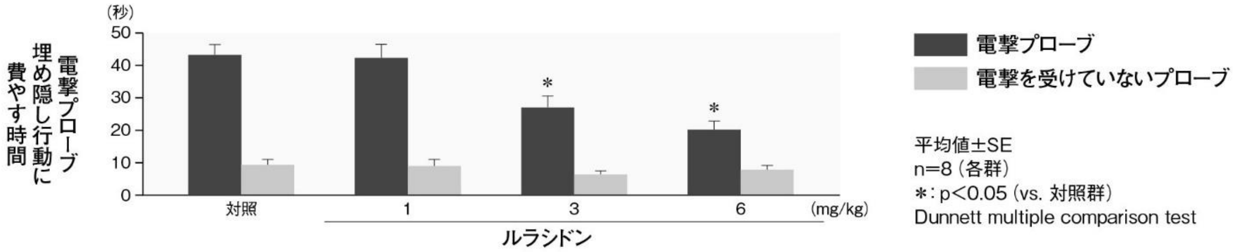
③社会相互行動（ラット）[13)]
抗不安薬は社会相互行動時間を延長するといわれていることから、ルラシドン経口投与によるラット（20 匹）の社会相互行動に対する作用を検討した。ルラシドン投与 1 時間後に、それぞれ単独飼育したラット 2 匹を試験箱にいれ、能動的社会行動の指標（相手に対する臭い嗅ぎ、相手に対する身繕い、相手の下に潜り込んだり上によじ登ったりする行動、追尾行動、尻の臭い嗅ぎ）の累積時間を測定した。ルラシドン（0.1、0.3、1、3、6mg/kg）は社会相互行動を増加させ、1、3mg/kg では

統計的有意差が認められた（1mg/kg：p＜0.01、3mg/kg：p＜0.05、Dunnett multiple comparison test）。なお、これらの用量では自発運動量には影響を及ぼさなかった。

④電撃プローブ埋め隠し試験（ラット）[13)]

ルラシドンによる電撃プローブ埋め隠し試験に対する作用を検討した。8 匹のラットにルラシドン（1、3、6mg/kg）を経口投与し、1 時間後に実験箱に入れて電撃曝露及び曝露後の行動観察を行った。ルラシドンは対照群に対し、電撃プローブ（shock probe）埋め隠し行動を減少させたが、コントロールプローブ（shock-control probe）の埋め隠し行動に費やす時間は減少させなかった。また、電撃プローブ埋め隠し試験と同用量のルラシドン投与 1 時間後に運動量解析装置（SCANET）にて自発運動量を測定した結果、ルラシドンはラットの自発運動量を減少させなかった。

電撃プローブ埋め隠し試験におけるルラシドンの作用



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅷ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

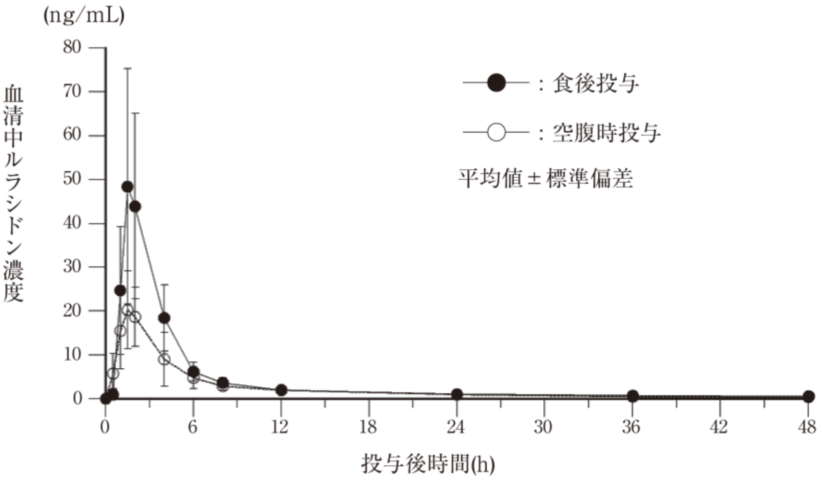
1)単回投与

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[14]。

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_{0-48} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	T_{max} a) (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (l /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	0.03±0.01
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	0.05±0.02

平均値±標準偏差　a) 中央値（範囲）



2)反復投与

①統合失調症

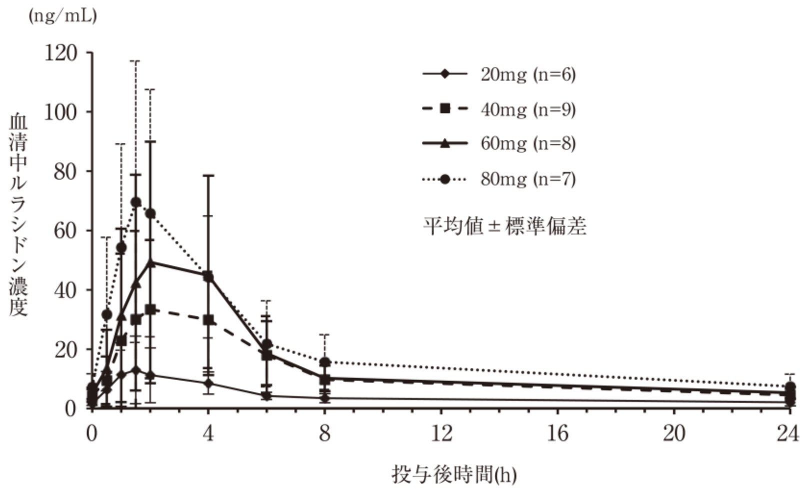
統合失調症患者 20 例に本剤 1 日 1 回 20 mg から 80mg を漸増漸減法により 8 週間食後経口投与した。同一用量で 6 日間以上反復投与した後の血清中ルラシドンの C_{max}、C_{min} 及び AUC_{0-24} は、いずれも投与量の増加に伴って、ほぼ線形に増加した[15]。

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_{0-24} 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_{0-8} を用いて算出　c) 中央値（範囲）



注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」である。

②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 [16)]（外国人データ）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1)食事の影響

ルラシドンの血清中濃度は、食後投与の方が空腹時投与よりも高く、いずれも投与後約 1.5 時間で C_{max} に達し、その後はそれぞれ約 22 時間及び約 16 時間の半減期で消失した。血清中ルラシドンの C_{max}、AUC_{0-48} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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 [14)]。このことから、本剤 40mg 投与後の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与に比べて食後投与では曝露が増加することが示された。（「**Ⅶ-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照）

2)併用薬の影響

①ケトコナゾール（外国人データ）[17)]

健康成人男性に、本剤 10mg を単回経口投与（Day1 及び Day11）、ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回経口投与（Day7～13）して、未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を検討した。10 例が試験に組み入れられ、全員を薬物動態解析対象とした。ケトコナゾール併用時における血清中ルラシドンの C_{max} 及び AUC_{last} は単独投与時のそれぞれ約 6.8 倍、約 9.3 倍であった。

②ジルチアゼム（外国人データ）[18)]

健康成人に、本剤 20mg を単回経口投与（第 1 期 Day1 及び第 2 期 Day5）、第 2 期 Day 1～7 にジルチアゼム 240mg/回を 1 日 1 回反復経口投与して、未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼすジルチアゼム反復経口投与の影響を検討した。12 例が試験に組み入れられ、第 1 期及び第 2 期を完了した 10 例を薬物動態解析対象とした。ジルチアゼム併用時における血清中ルラシドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は単独投与時のそれぞれ約 2.1 倍、約 2.2 倍であった。

③経口避妊薬（外国人データ）[19)]

健康成人女性に、経口避妊薬を各期 28 日間を 1 周期として 1 日 1 錠経口投与し、クロスオーバー法で本剤 40mg 又はプラセボを Day12～21 に 1 日 1 回反復経口投与し、本剤を併用投与したときの、経口避妊薬成分であるエチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミンの薬物動態に及ぼす

ルラシドンの影響を評価した。23 例が試験に組み込まれ、20 例が薬物動態解析対象、17 例が薬物相互作用解析対象となった。本剤併用時におけるエチニルエストラジオール/ノルエルゲストロミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は単独投与時のそれぞれ約 1.0 倍/約 1.1 倍、約 1.0 倍/約 1.1 倍であった。

④ミダゾラム（外国人データ）[20]

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者を対象にミダゾラム 5mg を単独投与（Day 1）、本剤 120mg 単回投与と単回併用投与（Day 6）、さらに本剤 120mg/日反復投与（Day 7～13）と単回併用投与（Day 13）して薬物動態を検討した。24 例が試験に組み入れられたが、このうち 1 例が Day9 の本剤投与後に試験を中止したため、本剤単回投与とミダゾラム単回併用投与の影響は 24 例、本剤定常状態でのミダゾラム単回併用投与の影響は 23 例で評価した。ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、本剤単回投与との併用で約 1.0 倍及び 1.2 倍、反復投与との併用で約 1.2 倍及び約 1.4 倍であった。

⑤リファンピシン（外国人データ）[21]

健康成人男性に、本剤 40 mg を単回経口投与（第 1 期 Day1 及び第 2 期 Day8）、リファンピシン 600mg/日を反復経口投与（Day 1～8）し、未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復経口投与の影響を検討した。20 例が試験に組み入れられ、全員を薬物解析対象とした。リファンピシン併用時における本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は単独投与時のそれぞれ約 0.15 倍、約 0.19 倍であった。

⑥ジゴキシン（外国人データ）[22]

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者を対象に、ジゴキシン 0.25mg を単独投与（Day 1）及び本剤 120mg/日反復投与（Day6～13）と単回併用投与（Day13）して薬物動態を検討した。24 例が試験に組み入れられ、中止した 1 例を除く 23 例を薬物動態解析対象とした。本剤併用時におけるジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は単独投与時の約 1.1 倍及び約 1.1 倍であった。

⑦リチウム（外国人データ）[23]

統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者を対象に、リチウム 600mg を 1 日 2 回及び本剤 120mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、定常状態での併用時の薬物動態を検討した。24 例が試験に組み入れられ、完了した 20 例を薬物動態解析対象とした。リチウム併用時における本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ は単独投与時のそれぞれ約 0.92 倍、約 1.1 倍であった。また、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 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。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

吸収速度定数、クリアランス、分布容積は母集団薬物動態解析により算出

「Ⅶ-3-(1)解析方法」の項参照

(2)吸収速度定数

「Ⅶ-3-(2)パラメータ変動要因」の項参照

(3)消失速度定数

「Ⅶ-1-(2)-1)単回投与」の項参照

(4)クリアランス

「Ⅶ-3-(2)パラメータ変動要因」の項参照

(5)分布容積

「Ⅶ-3-(2)パラメータ変動要因」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

海外で実施した 22 試験（第 1 相の 16 試験、第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 4 試験）及び日本で実施した 5 試験（第 1 相の 3 試験、第 2 相の 1 試験及び第 3 相の 1 試験）でルラシドンの投与を受けた 2014 名（血清中ルラシドン濃度 17106 時点）のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。最終モデルは、一次吸収、吸収遅延時間及び中央コンパートメントからの一次消失を伴う 3-コンパートメント薬物動態モデルである。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析において、吸収速度定数（Ka）は 1.14 hr^{-1} 、クリアランス（CL/F）は 232（L/hr）、中心コンパートメントの見かけの分布容積（V/F）は 820（L）と推定された。
母集団薬物動態モデルを構築した結果、人種、食事の有無、性別、体重が薬物動態に対する共変動因子であった。

4. 吸収

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 [24,25]（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液―脳関門通過性

健康成人男性を対象にルラシドン 10、20、40、60 又は 80mg を単回経口投与し、PET により脳内ドパミン D_2 受容体占有率を検討した結果、D_2 受容体の占有が認められており、ルラシドンは血液－脳関門を通過すると考えられた。

(2) 血液―胎盤関門通過性

妊娠 12 日目及び 20 日目の雌性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C-標識ルラシドン 10mg/kg を単回経口投与し、胎盤通過性を検討した。妊娠 12 日目のラットでは、胎児中放射能濃度は母動物の血清中放射能濃度と同程度であり、母動物血清中濃度の減少に伴い胎児中濃度は低下した。妊娠 20 日目のラットでは、胎児組織中（血液、脳、腎臓、肝臓）に放射能が認められたものの母動物の対応する組織中濃度に比べ低く、また、妊娠 12 日目と同様に、母動物血清中濃度の減少に伴い各胎児組織中濃度は低下した。

(3) 乳汁への移行性

ルラシドンは、ラットにおいて乳汁中に分泌されると考えられた。授乳期ラットに、イソチアゾリル ^{14}C-標識ルラシドン 10mg/kg 単回経口投与後、乳汁中への放射能の移行を検討した。乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値を示し、この時点の血清中放射能濃度の約 13 倍高濃度であり、放射能 AUC では 11 倍高値を示した。その後、乳汁中放射能濃度は血清中放射能濃度の減少に伴い減少したが、投与後 24 時間までの全時点で血清中放射能濃度よりも高かった。投与後 1～8 時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は 71.1～77.3%と他の代謝物に比べて高く、また血清中に占める未変化体の割合（16.1%～21.6%）と比べても高値であった。

(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

雄性ラットに、イソチアゾリル ^{14}C-標識ルラシドン 10mg/kg 単回経口投与後の組織中放射能濃度を組織摘出法により検討した。組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 2 時間に最高濃度に達した。投与後 2 時間における組織中濃度は、消化管以外では、肝臓、副腎、腸間膜リンパ節、腎臓中の濃度が血清中濃度の 7～18 倍と高かった。ほとんどの組織中濃度は、血清中濃度より高かったが、脳及び脊髄中濃度は血清中濃度の 0.5～0.7 倍であった。投与後 168 時間の組織中濃度はほとんどの組織でそれぞれ

の最高濃度の 1/10 以下に低下したが、副腎、脾臓、腸間膜リンパ節、甲状腺、精巣では比較的高い放射能が認められた。

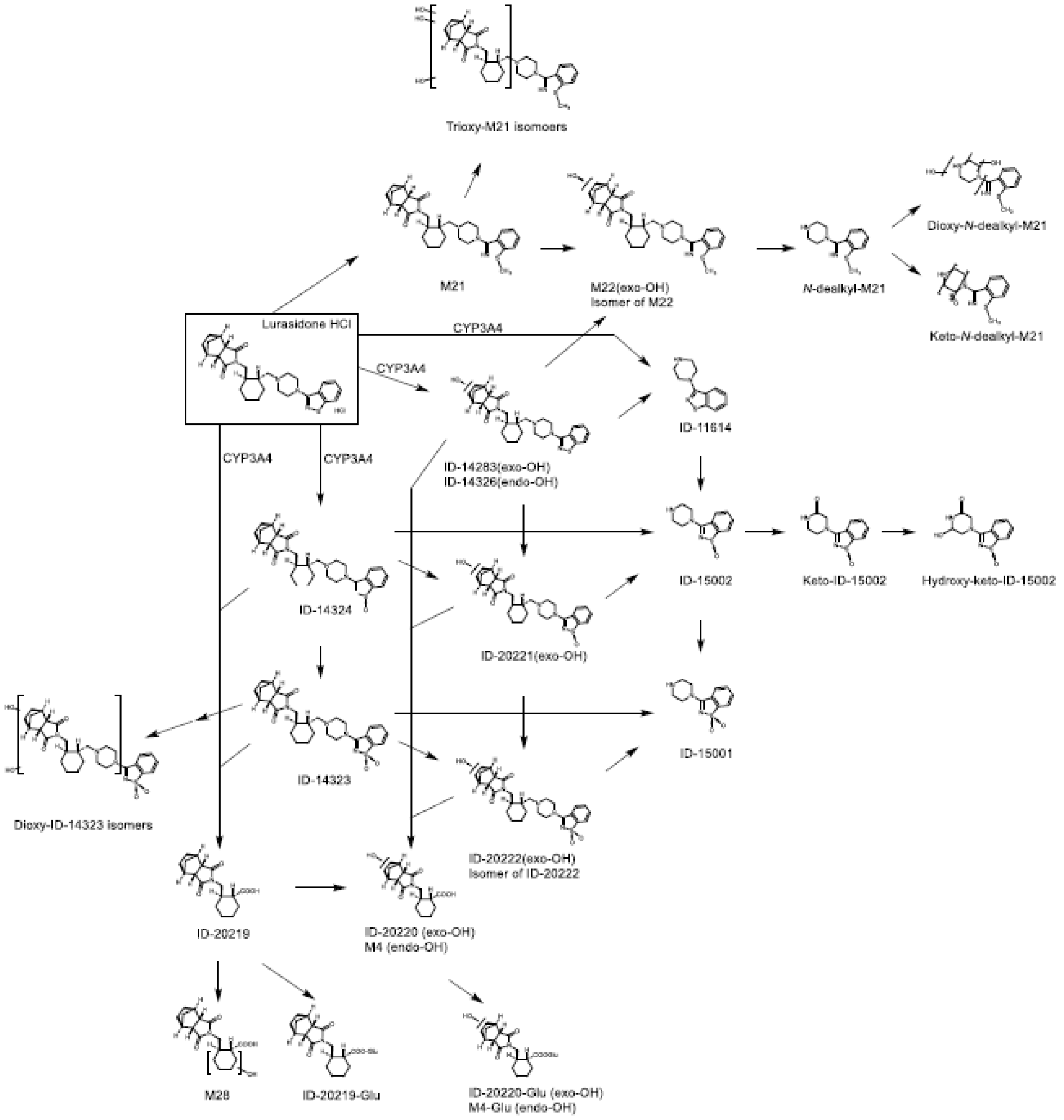
(6) 血漿蛋白結合率

99.8%以上（*in vitro*、ヒト血清、100ng/mL～1000ng/mL、平衡透析法）[26)]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ルラシドンのヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ルラシドンは、主に CYP3A4 による代謝を受け [27)]体内から消失する。
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）に対する誘導能を殆ど示さなかった [28)]。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 [29)]（*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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

消化管及び肝臓での代謝を受けずに循環血に到達した割合は、血清中総放射能の $AUC_{0\text{-}t}$ に対する未変化体の比率から 12.0%～18.3%と推定された [25,26)]（外国人データ）。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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 [25]、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 [1]、いずれもヒトの血清中濃度は未変化体より低かった [25,26]。ノルボルナン骨格の水酸化により産生される代謝物 ID-14283 及び ID-14326 は、*in vivo* で未変化体と同程度の薬理活性を示す活性代謝物であるが、いずれもヒトの血清中濃度は未変化体より低く推移し、統合失調症患者 20 名に 1 日 1 回 20mg から 80 mg を反復投与した場合の定常状態での AUC は、それぞれ未変化体の約 24～29%及び 4～6%であった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

(2) 排泄率

健康成人男性各 6 例に本剤 2.5mg 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 [30]。

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 [24,25]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。」及び「〈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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

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 [31,32]（*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）[33]（*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。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害

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 [34]（外国人データ）。

ルラシドンの曝露量に対する腎機能障害の影響

		例数	腎機能障害／健康成人(%) 幾何平均値比	90%CI
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	軽度腎機能障害	9	151.32	114.60, 199.80
	中等度腎機能障害	9	186.13	140.96, 245.77
	重度腎機能障害	9	181.05	137.11, 239.06
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	軽度腎機能障害	9	153.06	113.13, 207.08
	中等度腎機能障害	9	191.01	141.18, 258.43
	重度腎機能障害	9	202.60	149.75, 274.11
C_{max} (ng/mL)	軽度腎機能障害	9	140.31	100.39, 196.11
	中等度腎機能障害	9	192.10	137.45, 268.49
	重度腎機能障害	9	154.38	110.46, 215.77

(2) 肝機能障害

肝機能障害患者 15 例（軽度：Child-Pugh 分類クラス A 6 例、中等度：クラス B6 例、重度：クラス C 3 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 $AUC_{0-\infty}$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 [35]（外国人データ）。

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

ルラシドンの曝露量に対する肝機能障害の影響

		例数	肝機能障害／健康成人(%) 幾何平均値比	90%CI
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	軽度肝機能障害	6	148.64	88.29, 250.24
	中等度肝機能障害	6	166.15	103.00, 268.02
	重度肝機能障害	3	299.08	191.64, 466.77
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	軽度肝機能障害	3[a)]	134.59	62.32, 290.66
	中等度肝機能障害	3[a)]	175.04	90.60, 338.18
	重度肝機能障害	0	NA[b)]	NA[b)]
C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害	6	125.53	65.82, 239.40
	中等度肝機能障害	6	119.70	67.55, 212.11
	重度肝機能障害	3	125.06	73.95, 211.50

a) 外挿した $AUC_{0-\infty}$が 20%を超える被験者は算出に含めなかった。
b) 算出不能

(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_{0-48} 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 [36]。

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_{0-48} (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）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

> **2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**
> 2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態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（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、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、エンシトレルビル、コビシスタットを含む製剤、クラリスロマイシン、ロナファルニブ）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、ホスフェニトイン）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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）［10.1 参照］

（解説）

2.1、2.2：本剤は中枢神経抑制作用があるため設定した。

2.3：本剤は主として CYP3A4 で代謝される。外国で実施した薬物相互作用臨床試験にて CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが低下し、本剤の作用が増強される可能性が示唆されたため設定した。（**「Ⅷ-7-(1)併用禁忌とその理由」**の項参照）

2.4：本剤は主として CYP3A4 で代謝される。外国で実施した薬物相互作用臨床試験にて CYP3A4 を強く誘導する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが増加し、本剤の作用が減弱する可能性が示唆されたため設定した。（**「Ⅷ-7-(1)併用禁忌とその理由」**の項参照）

2.5：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の再投与により過敏症状が再発する可能性が高いと考えられることから設定した。

2.6：本剤は弱いながらもアドレナリンα-受容体遮断作用を有することから、同様の作用を有する抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。ただし、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できるとして除外されている。また、公表文献等に基づき評価した結果、アドレナリン含有歯科麻酔剤は禁忌ではなく併用注意とした。

- 国内において、抗精神病薬常用者に対するアドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン製剤）の使用実態が調査され、併用の実態があることが報告されており、また併用によりアドレナリン反転によると考えられる事象がほとんど報告されていない[38)]。
- 抗精神病薬を前処置したラットにアドレナリンを投与し、血圧及び脈拍数の変化を検討したところ、有意な変化が認められたアドレナリンの投与量はヒトにおいて歯科麻酔剤により臨床使用される常用量を大きく上回る[39)]。
- 抗精神病薬が投与されている患者において、全身麻酔下でアドレナリン添加リドカインを投与したところ、循環動態に影響を与えなかったことが報告されている[40)]。

（「**Ⅷ-7-(1)併用禁忌とその理由**」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意**」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）
8.1：本剤は精神症状に作用することから設定した。
本剤の臨床試験では不眠（不眠症等）27/876 例（3.1%）、不安 17/876 例（1.9%）等が報告されている。
8.2：本剤は中枢神経抑制作用があることから設定した。
本剤の臨床試験では、傾眠（過眠症含む）28/876 例(3.2%)等が認められている。
8.3：抗精神病薬の投与による高血糖が報告されており、一部ケトアシドーシスや昏睡から死亡に至った症例も報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の副作用は報告されていないが、耐糖能異常（血中ブドウ糖増加等）4/876 例（0.5%）が報告されている。血糖上昇によりこれらの致命的な転帰をたどるおそれがあることから設定した。
8.4：本剤は弱いながらもアドレナリンα-受容体遮断作用を有することから、同様の作用を有する抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。
8.5～8.7：抗うつ作用を有する薬剤に共通の注意喚起として設定した。
8.8、8.9：SSRI 等の抗うつ剤を対象とした検討に基づく報告であり、本剤を含む抗精神病薬の投与による影響は不明であるものの、自殺関連行動及び他害行為は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがあることから、抗うつ作用を有する薬剤に共通の注意喚起として設定した。
8.10：双極性障害では臨床試験において維持療法における日本人での安全性は確認されたものの、有効性は検証されなかったことから設定した[37]。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者
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］

（解説）
9.1.1：本剤はドパミン D_2 受容体遮断作用があることから設定した。
9.1.2：一般に、抗精神病薬は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする可能性が高いことが知られていることから設定した。（「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）
9.1.3：悪性症候群は抗精神病薬（ドパミン D_2 受容体遮断作用）の投与により惹起されることが知られており、本剤の投与により悪性症候群の発現が報告されていることから、発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。（「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）
9.1.4：自殺関連行動の発現リスクを有する患者は注意深く観察する必要があることから設定した。（「**Ⅷ-5.重要な基本的注意とその理由**」の項参照）
9.1.5：統合失調症及び双極性障害等の精神疾患を有する患者では、その治療背景などから一般人口に比べて糖尿病の発現リスクが高いことが知られていることから、発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。（「**Ⅷ-5.重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）
9.1.6：不整脈等の発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。

(2)腎機能障害患者

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］

（解説）
外国で実施した臨床試験にて腎機能障害のある患者に本剤を単回経口投与したとき、中等度以上の腎機能障害のある患者では健康成人に比べて AUC 及び C_{max} の上昇が認められたことから設定した。（「**Ⅶ-10-(1)腎機能障害**」の項参照）

(3)肝機能障害患者

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］

（解説）
外国で実施した臨床試験にて肝機能障害のある患者に本剤を単回経口投与したとき、中等度以上の肝機能障害のある患者では健康成人に比べて AUC の上昇が認められたことから設定した。（「Ⅶ-10-(2)肝機能障害」の項参照）

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

（解説）
ヒトでの影響が懸念される非臨床試験成績はないが、国内外を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、ヒトでの影響は不明であることから記載した。妊娠後期に投与された場合の新生児の離脱症状及び錐体外路症状については抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。

(6)授乳婦

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

（解説）
非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトでの哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。

(7)小児等

設定されていない

(8)高齢者

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。

（解説）
高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

7. 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］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 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） リトナビルを含む製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） 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） エンシトレルビル（ゾコーバ） コビシスタットを含む製剤（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） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） ［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） ホスフェニトイン（ホストイン） ［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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） （ボスミン） ［2.6 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。

（解説）

CYP3A4 を強く阻害する薬剤：

CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが低下し、本剤の作用が増強される可能性があるため設定した。外国で実施した薬物相互作用臨床試験にて CYP3A4 を強く阻害する薬剤であるケトコナゾール経口剤（国内未発売）との併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 9.3 倍及び 6.8 倍に増加することが示されている。（「**Ⅶ-1-(4) 食事・併用薬の影響**」及び「**Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由**」の項参照）

CYP3A4 を強く誘導する薬剤：

CYP3A4 を強く誘導する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが増加し、本剤の作用が減弱して期待される薬効が得られない可能性があるため設定した。外国で実施した薬物相互作用臨床試験にて CYP3A4 を強く誘導する薬剤であるリファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 0.19 倍及び 0.15 倍に低下することが示されている。（「**Ⅶ-1-(4) 食事・併用薬の影響**」及び「**Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由**」の項参照）

アドレナリン：

本剤は弱いながらもアドレナリンα-受容体遮断作用を有することから、同様の作用を有する抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。（「**Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由**」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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おそれがある。
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 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。

（解説）
アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）：
「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由-2.6」の項参照

中枢神経抑制剤：

本剤は中枢抑制作用を有し、中枢神経抑制剤との併用により、作用が増強される可能性があるため設定した。

アルコール：

本剤は中枢抑制作用を有し、アルコールとの併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性があるため設定した。

ドパミン作動薬：

本剤はドパミン D_2 受容体遮断作用があるため、ドパミン受容体を介して作用する薬剤との併用により、相互に作用が減弱する可能性があることから設定した。

CYP3A4 を阻害する薬剤：

本剤は主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが低下し、本剤の作用が増強される可能性があるため設定した。外国で実施した薬物相互作用臨床試験では、ジルチアゼムとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 2.2 倍及び 2.1 倍に増加した。（「**Ⅶ-1-(4)食事・併用薬の影響**」の項参照）

グレープフルーツ含有食品：

グレープフルーツジュースを含むグレープフルーツ含有食品は CYP3A4 を阻害する作用が知られており、本剤の服用中にこれらを摂取することにより、本剤の経口クリアランスが低下し、本剤の作用が増強される可能性があるため設定した。

CYP3A4 を誘導する薬剤：

本剤は主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが増加し、本剤の作用が減弱する可能性があるため設定した。

8. 副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（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）

（解説）

11.1.1：悪性症候群は、抗精神病薬（ドパミン D_2 受容体遮断作用）の投与等により惹起されることが知られており、致命的な転帰をたどることがあることから設定した。承認時までに実施した国内臨床試験では重篤な副作用として悪性症候群は 1 例（副作用発現頻度集計の対象外のため頻度不明）報告されている。

11.1.2：遅発性ジスキネジアは、主として抗精神病薬の長期投与中に出現する副作用で、高齢者で起こりやすいことが知られており、予防や早期発見に努めることが重要であることから設定した。承認時までに実施した国内臨床試験では非重篤な副作用として遅発性ジスキネジアは 1 例（0.1%）報告されている。

11.1.3：一般に、抗精神病薬は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする可能性が高いことが知られていることから設定した。承認時までに実施した国内臨床試験では重篤な副作用として痙攣発作は 5 例（副作用発現頻度集計の対象外のため頻度不明）報告されている。

11.1.4：抗精神病薬の投与による高血糖が報告されており、一部ケトアシドーシスや昏睡から死亡に至った症例も報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の副作用は報告されていないが、本剤の投与により血糖上昇等が報告されており、高血糖状態から致命的な転帰をたどる糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡に至るおそれがあることから設定した。承認時までに実施した国内臨床試験では非重篤な副作用として血糖上昇は 3 例（0.3%）、重篤な副作用として糖尿病が 1 例（副作用発現頻度集計の対象外のため頻度不明）報告されている。

これらを踏まえて、糖尿病リスクの高い患者での本剤の糖代謝への影響を調べるため、3 つの国内第 3 相試験[注 1)]の被験者をベースラインの HbA1c 値（6.5%以上、6.5%未満）で分け[注 2)]、各部分集団の投与前後の HbA1c 値変化量、空腹時血糖値変化量、糖代謝異常関連の有害事象の発現状況を評価した。HbA1c 値変化量及び空腹時血糖値変化量はいずれの部分集団でも臨床上問題となる傾向はなかった（表 1 及び表 2）。糖代謝異常関連の有害事象の発現割合は 6.5%未満の集団ではラツーダ群、プラセボ群ともに数%と同程度で（表 3）、6.5%以上の集団ではラツーダ群の 1 例に軽度の体重減少、プラセボ群の 1 例に軽度の口喝が発現し、いずれの部分集団でも発現した事象はすべて軽度又は中等度であった。なお、ベースラインの HbA1c 値（7.0%以上、7.0%未満）で分けた評価結果も大きく変わらなかった。

注 1)Pan-Asia 追加 P3 試験（PASTEL 試験/P3-J056）、JEWEL 試験（P3-J066）及び ELEVATE 試験（BP-P3-J001）

注 2)当該 3 試験では血糖に関する選択・除外基準を設定しており、そのうち P3-J066 では HbA1c 値 7.0%超、P3-J056 及び BP-P3-J001 では 8.4%以上の被験者を除外したため、3 試験でベースラインの HbA1c 値が 6.5%以上であった被験者は 1462 例中 36 例（プラセボ群を含む）であった。

表 1 最終評価時（LOCF）でのベースラインからの HbA1c 値変化量
（ベースラインの HbA1c 値別）

HbA1c(%)			ベースラインの HbA1c(%) ＜ 6.5 の集団				ベースラインの HbA1c(%) ≧ 6.5 の集団			
Pan-Asia 追加 P3 試験 (PASTEL 試験 /P3-J056)	投与群		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=146	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=143	ﾗﾂｰﾀﾞ 80mg m=140	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=283	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=4	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=7	ﾗﾂｰﾀﾞ 80mg m=14	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=21
	ベースライン	n	146	143	140	283	4	7	14	21
		Mean	5.42	5.30	5.34	5.32	6.65	7.29	7.03	7.11
		SD	0.42	0.41	0.42	0.41	0.13	0.60	0.46	0.51
	変化量	n	138	138	138	276	4	7	14	21
		Mean	-0.03	0.03	0.03	0.03	0.18	0.01	-0.26	-0.17
		SD	0.26	0.24	0.21	0.23	0.43	0.41	0.57	0.53
JEWEL 試験（P3-J066）	投与群		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=234	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=245		ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=245	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=1	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=2		ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=2
	ベースライン	n	234	245		245	1	2		2
		Mean	5.25	5.32		5.32	6.60	6.95		6.95
		SD	0.35	0.34		0.34	-	0.07		0.07
	変化量	n	220	231		231	1	2		2
		Mean	-0.03	-0.02		-0.02	0.00	-0.40		-0.40
		SD	0.23	0.22		0.22	-	0.14		0.14
ELEVATE 試験 (BP-P3-J001)	投与群		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=170	ﾗﾂｰﾀﾞ 20-60mg m=181	ﾗﾂｰﾀﾞ 80-120mg m=166	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=347	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=2	ﾗﾂｰﾀﾞ 20-60mg m=3	ﾗﾂｰﾀﾞ 80-120mg m=3	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=6
	ベースライン	n	170	181	166	347	2	3	3	6
		Mean	5.27	5.30	5.26	5.28	6.80	6.90	7.03	6.97
		SD	0.36	0.35	0.35	0.35	0.28	0.26	0.49	0.36
	変化量	n	162	172	161	333	2	3	3	6
		Mean	-0.01	0.00	0.03	0.02	-0.35	0.17	-0.33	-0.08
		SD	0.21	0.21	0.24	0.22	0.64	0.31	0.49	0.46

安全性解析対象集団
m：各部分集団での投与群ごとの被験者数、n：時点ごとの被験者数
変化量：最終評価時（Last Observation Carried Forward、LOCF）でのベースラインからの変化量

表 2 最終評価時（LOCF）でのベースラインからの空腹時血糖値変化量
（ベースラインの HbA1c 値別）

グルコース(mg/dL)-空腹時			ベースラインの HbA1c(%) ＜ 6.5 の集団				ベースラインの HbA1c(%) ≧ 6.5 の集団			
Pan-Asia 追加 P3 試験（PASTEL 試験 /P3-J056）	投与群		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=146	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=143	ﾗﾂｰﾀﾞ 80mg m=140	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=283	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=4	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=7	ﾗﾂｰﾀﾞ 80mg m=14	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=21
	ベースライン	n	146	143	140	283	4	7	14	21
		Mean	97.14	95.08	95.94	95.51	118.75	140.43	118.71	125.95
		SD	13.22	12.44	14.05	13.24	13.94	51.34	33.04	40.13
	変化量	n	136	137	138	275	4	7	14	21
		Mean	0.26	-0.26	-1.59	-0.93	13.25	-9.29	-1.57	-4.14
		SD	13.87	12.70	15.83	14.35	17.75	30.26	35.32	33.16
JEWEL 試験（P3-J066）	投与群		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=234	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=245		ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=245	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=1	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg m=2		ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=2
	ベースライン	n	229	237		237	1	2		2
		Mean	92.98	92.48		92.48	153.00	144.26		144.26
		SD	11.62	12.20		12.20	-	5.29		5.29
	変化量	n	206	210		210	1	2		2
		Mean	-0.40	0.59		0.59	-43.00	-15.31		-15.31
		SD	13.38	12.78		12.78	-	3.81		3.81
ELEVATE 試験（BP-P3-J001）	投与群		ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=170	ﾗﾂｰﾀﾞ 20-60mg m=181	ﾗﾂｰﾀﾞ 80-120mg m=166	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=347	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ m=2	ﾗﾂｰﾀﾞ 20-60mg m=3	ﾗﾂｰﾀﾞ 80-120mg m=3	ﾗﾂｰﾀﾞ合計 m=6
	ベースライン	n	170	179	163	342	2	3	3	6
		Mean	96.31	95.94	95.90	95.92	168.50	124.33	151.67	138.00
		SD	12.48	14.22	12.50	13.41	3.54	11.72	33.26	26.86
	変化量	n	157	161	149	310	2	3	3	6
		Mean	-2.31	-1.71	0.41	-0.69	-46.00	33.00	-2.00	15.50
		SD	12.10	12.83	11.98	12.45	24.04	26.85	39.40	35.73

安全性解析対象集団
m：各部分集団での投与群ごとの被験者数、n：時点ごとの被験者数
変化量：最終評価時（LOCF）でのベースラインからの変化量

表 3 糖代謝異常関連の有害事象の発現割合（ベースラインの HbA1c 値別）

糖代謝異常関連の有害事象	Pan-Asia 追加 P3 試験（PASTEL 試験/P3-J056）				JEWEL 試験（P3-J066）			ELEVATE 試験（BP-P3-J001）			
投与群	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg	ﾗﾂｰﾀﾞ 80mg	ﾗﾂｰﾀﾞ 合計	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾗﾂｰﾀﾞ 40mg	ﾗﾂｰﾀﾞ 合計	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ﾗﾂｰﾀﾞ 20-60mg	ﾗﾂｰﾀﾞ 80-120mg	ﾗﾂｰﾀﾞ 合計
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの HbA1c(%) ＜6.5 の集団	m=146	m=143	m=140	m=283	m=234	m=245	m=245	m=170	m=181	m=166	m=347
	4 (2.7)	6 (4.2)	6 (4.3)	12 (4.2)	7 (3.0)	13 (5.3)	13 (5.3)	3 (1.8)	6 (3.3)	1 (0.6)	7 (2.0)
ﾍﾞｰｽﾗｲﾝの HbA1c(%) ≧6.5 の集団	m=4	m=7	m=14	m=21	m=1	m=2	m=2	m=2	m=3	m=3	m=6
	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)

安全性解析対象集団、発現被験者数(%)

m：各部分集団での投与群ごとの被験者数

糖代謝異常関連の有害事象：MedDRA SMQ「高血糖/糖尿病の発症（広域）」

11.1.5：抗精神病薬との関連性が疑われる肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では肺塞栓症、静脈血栓症等の重篤な副作用は報告されていないが、発現した場合には重大な転帰をたどることがあり、適切な処置を行う必要があることから、抗精神病薬に共通する注意喚起として設定した。

11.1.6：抗精神病薬の投与による横紋筋融解症が報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では横紋筋融解症の重篤な副作用は報告されていないが、発現した場合には致命的な転帰をたどることがあり、適切な処置を行う必要があることから、他の抗精神病薬と同様に注意喚起することとした。

11.1.7：抗精神病薬の投与による白血球減少が報告されており、一部無顆粒球症に至った症例も報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では無顆粒球症及び白血球減少に関連した重篤な副作用は報告されていないが、無顆粒球症は発現した場合には致命的な転帰をたどることがあり、適切な処置を行う必要があることから、他の抗精神病薬と同様に注意喚起することとした。承認時までに実施した国内臨床試験では非重篤な副作用として白血球減少は 1 例（0.1%）報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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）(8.3%)	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	脳卒中、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。

（解説）

11.2：本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定の根拠とした臨床試験で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。

- 統合失調症：Pan-Asia 追加 P3 試験（PASTEL 試験/P3-J056）、JEWEL 試験（P3-J066）
  JEWEL 継続試験（P3E-J067）（ラツーダ 40～80 mg/日）
- 双極性障害におけるうつ症状：ELEVATE 試験（BP-P3-J001）（ラツーダ 20～60 mg/日）

上記試験で 2 例以上報告された副作用を発現頻度別に記載した。また、これらの副作用と関連する事象で 1 例のみに報告された副作用は 1%未満の欄に記載した。加えて、上記試験で報告がなく、海外添付文書に共通して記載されている事象を頻度不明の欄に記載した。
以下に上記臨床試験における副作用発現状況一覧を示す。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	統合失調症	双極性障害	合計
安全性評価対象例数	692	184	876
副作用発現例数	257	71	328
副作用発現割合	37.1%	38.6%	37.4%

	統合失調症		双極性障害		合計	
副作用の種類※	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%
血液およびリンパ系障害	1	0.1	1	0.5	2	0.2
好酸球増加症	1	0.1	0	0	1	0.1
血小板減少症	0	0	1	0.5	1	0.1
心臓障害	5	0.7	5	2.7	10	1.1
動悸	2	0.3	2	1.1	4	0.5
徐脈	1	0.1	1	0.5	2	0.2
頻脈	0	0	2	1.1	2	0.2
房室ブロック	1	0.1	0	0	1	0.1
左室肥大	1	0.1	0	0	1	0.1
耳および迷路障害	3	0.4	0	0	3	0.3
回転性めまい	2	0.3	0	0	2	0.2
耳痛	1	0.1	0	0	1	0.1
内分泌障害	4	0.6	1	0.5	5	0.6
高プロラクチン血症	3	0.4	0	0	3	0.3
甲状腺機能亢進症	0	0	1	0.5	1	0.1
甲状腺機能低下症	1	0.1	0	0	1	0.1
中毒性甲状腺腫	1	0.1	0	0	1	0.1
眼障害	6	0.9	0	0	6	0.7
眼球回転発作	3	0.4	0	0	3	0.3
霧視	2	0.3	0	0	2	0.2
眼精疲労	1	0.1	0	0	1	0.1
羞明	1	0.1	0	0	1	0.1
胃腸障害	66	9.5	21	11.4	87	9.9
悪心	26	3.8	12	6.5	38	4.3
嘔吐	16	2.3	4	2.2	20	2.3
便秘	17	2.5	2	1.1	19	2.2
腹部不快感	9	1.3	0	0	9	1.0
口内乾燥	3	0.4	3	1.6	6	0.7
上腹部痛	3	0.4	1	0.5	4	0.5
流涎過多	3	0.4	1	0.5	4	0.5
腹部膨満	3	0.4	0	0	3	0.3
消化不良	2	0.3	1	0.5	3	0.3
慢性胃炎	2	0.3	0	0	2	0.2
腹痛	1	0.1	0	0	1	0.1
下腹部痛	1	0.1	0	0	1	0.1
下痢	1	0.1	0	0	1	0.1
食道ジスキネジア	1	0.1	0	0	1	0.1
硬便	1	0.1	0	0	1	0.1
排便回数増加	1	0.1	0	0	1	0.1
胃食道逆流性疾患	1	0.1	0	0	1	0.1
胃腸障害	1	0.1	0	0	1	0.1
血便排泄	1	0.1	0	0	1	0.1
舌突出	1	0.1	0	0	1	0.1
機能性胃腸障害	0	0	1	0.5	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	16	2.3	6	3.3	22	2.5
無力症	5	0.7	0	0	5	0.6
口渇	3	0.4	2	1.1	5	0.6
胸部不快感	3	0.4	0	0	3	0.3

	統合失調症		双極性障害		合計	
副作用の種類※	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%
疼痛	2	0.3	1	0.5	3	0.3
末梢性浮腫	2	0.3	0	0	2	0.2
発熱	2	0.3	0	0	2	0.2
疲労	0	0	1	0.5	1	0.1
熱感	0	0	1	0.5	1	0.1
疾患進行	0	0	1	0.5	1	0.1
肝胆道系障害	0	0	2	1.1	2	0.2
肝機能異常	0	0	1	0.5	1	0.1
肝障害	0	0	1	0.5	1	0.1
感染症および寄生虫症	3	0.4	0	0	3	0.3
鼻咽頭炎	3	0.4	0	0	3	0.3
臨床検査	51	7.4	8	4.3	59	6.7
血中プロラクチン増加	10	1.4	0	0	10	1.1
体重増加	6	0.9	3	1.6	9	1.0
体重減少	6	0.9	1	0.5	7	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	0.6	1	0.5	5	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	0.6	1	0.5	5	0.6
心電図 QT 延長	4	0.6	1	0.5	5	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.4	1	0.5	4	0.5
血中ブドウ糖増加	3	0.4	0	0	3	0.3
尿中蛋白陽性	2	0.3	0	0	2	0.2
血中ビリルビン増加	1	0.1	0	0	1	0.1
血中コレステロール増加	1	0.1	0	0	1	0.1
血中カリウム増加	1	0.1	0	0	1	0.1
血圧上昇	1	0.1	0	0	1	0.1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.1	0	0	1	0.1
血中トリグリセリド増加	0	0	1	0.5	1	0.1
心電図ＰＲ短縮	1	0.1	0	0	1	0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1	0.5	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1	0.5	1	0.1
グリコヘモグロビン増加	1	0.1	0	0	1	0.1
低比重リポ蛋白増加	1	0.1	0	0	1	0.1
単球数増加	1	0.1	0	0	1	0.1
好中球数減少	1	0.1	0	0	1	0.1
好中球数増加	1	0.1	0	0	1	0.1
血小板数減少	1	0.1	0	0	1	0.1
皮膚テスト陽性	1	0.1	0	0	1	0.1
甲状腺機能検査異常	1	0.1	0	0	1	0.1
白血球数減少	1	0.1	0	0	1	0.1
トランスアミナーゼ上昇	1	0.1	0	0	1	0.1
遊離サイロキシン増加	1	0.1	0	0	1	0.1
代謝および栄養障害	16	2.3	2	1.1	18	2.1
食欲減退	7	1.0	0	0	7	0.8
食欲亢進	4	0.6	1	0.5	5	0.6

	統合失調症		双極性障害		合計	
副作用の種類※	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%
多飲症	3	0.4	0	0	3	0.3
拒食	1	0.1	0	0	1	0.1
耐糖能障害	0	0	1	0.5	1	0.1
過食	1	0.1	0	0	1	0.1
脂質異常症	1	0.1	0	0	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	**19**	**2.7**	**4**	**2.2**	**23**	**2.6**
筋固縮	9	1.3	0	0	9	1.0
筋力低下	3	0.4	0	0	3	0.3
筋骨格硬直	2	0.3	1	0.5	3	0.3
背部痛	1	0.1	1	0.5	2	0.2
筋痙縮	1	0.1	1	0.5	2	0.2
筋緊張	2	0.3	0	0	2	0.2
関節硬直	0	0	1	0.5	1	0.1
筋骨格痛	1	0.1	0	0	1	0.1
四肢痛	1	0.1	0	0	1	0.1
四肢不快感	0	0	1	0.5	1	0.1
神経系障害	**114**	**16.5**	**36**	**19.6**	**150**	**17.1**
アカシジア	49	7.1	24	13.0	73	8.3
傾眠	22	3.2	5	2.7	27	3.1
頭痛	23	3.3	1	0.5	24	2.7
振戦	14	2.0	3	1.6	17	1.9
パーキンソニズム	8	1.2	4	2.2	12	1.4
ジストニア	11	1.6	0	0	11	1.3
浮動性めまい	6	0.9	4	2.2	10	1.1
ジスキネジア	5	0.7	3	1.6	8	0.9
運動緩慢	6	0.9	0	0	6	0.7
構語障害	2	0.3	0	0	2	0.2
体位性めまい	1	0.1	0	0	1	0.1
錐体外路障害	1	0.1	0	0	1	0.1
過眠症	1	0.1	0	0	1	0.1
意識消失	1	0.1	0	0	1	0.1
不随意性筋収縮	0	0	1	0.5	1	0.1
精神運動亢進	1	0.1	0	0	1	0.1
鎮静	1	0.1	0	0	1	0.1
遅発性ジスキネジア	1	0.1	0	0	1	0.1
精神障害	**86**	**12.4**	**3**	**1.6**	**89**	**10.2**
統合失調症	26	3.8	0	0	26	3.0
不眠症	23	3.3	1	0.5	24	2.7
不安	17	2.5	0	0	17	1.9
精神病性障害	6	0.9	0	0	6	0.7
激越	4	0.6	0	0	4	0.5
易刺激性	3	0.4	1	0.5	4	0.5
攻撃性	2	0.3	0	0	2	0.2
故意の自傷行為	2	0.3	0	0	2	0.2
リビドー減退	2	0.3	0	0	2	0.2

	統合失調症		双極性障害		合計	
副作用の種類※	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%	発現例数	頻度%
自殺念慮	2	0.3	0	0	2	0.2
早朝覚醒型不眠症	2	0.3	0	0	2	0.2
アルコール乱用	0	0	1	0.5	1	0.1
無感情	1	0.1	0	0	1	0.1
カタトニー	1	0.1	0	0	1	0.1
妄想	1	0.1	0	0	1	0.1
抑うつ気分	1	0.1	0	0	1	0.1
うつ病	1	0.1	0	0	1	0.1
現実感消失	1	0.1	0	0	1	0.1
幻覚	1	0.1	0	0	1	0.1
衝動行為	1	0.1	0	0	1	0.1
初期不眠症	1	0.1	0	0	1	0.1
悪夢	1	0.1	0	0	1	0.1
落ち着きのなさ	1	0.1	0	0	1	0.1
睡眠障害	1	0.1	0	0	1	0.1
自殺企図	1	0.1	0	0	1	0.1
腎および尿路障害	**3**	**0.4**	**1**	**0.5**	**4**	**0.5**
排尿困難	2	0.3	0	0	2	0.2
排尿異常	0	0	1	0.5	1	0.1
尿閉	1	0.1	0	0	1	0.1
生殖系および乳房障害	**2**	**0.3**	**2**	**1.1**	**4**	**0.5**
乳汁漏出症	1	0.1	1	0.5	2	0.2
不規則月経	1	0.1	1	0.5	2	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**0.4**	**0**	**0**	**3**	**0.3**
アレルギー性鼻炎	2	0.3	0	0	2	0.2
咳嗽	1	0.1	0	0	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	**19**	**2.7**	**7**	**3.8**	**26**	**3.0**
そう痒症	8	1.2	1	0.5	9	1.0
多汗症	2	0.3	4	2.2	6	0.7
蕁麻疹	4	0.6	1	0.5	5	0.6
脱毛症	2	0.3	0	0	2	0.2
湿疹	2	0.3	0	0	2	0.2
皮膚色素過剰	2	0.3	0	0	2	0.2
全身性そう痒症	1	0.1	1	0.5	2	0.2
ざ瘡	1	0.1	0	0	1	0.1
血管浮腫	1	0.1	0	0	1	0.1
接触皮膚炎	1	0.1	0	0	1	0.1
皮膚乾燥	1	0.1	0	0	1	0.1
男性型多毛症	1	0.1	0	0	1	0.1
光線過敏性反応	1	0.1	0	0	1	0.1
発疹	1	0.1	0	0	1	0.1
顔面腫脹	1	0.1	0	0	1	0.1
血管障害	**1**	**0.1**	**0**	**0**	**1**	**0.1**
低血圧	1	0.1	0	0	1	0.1

※ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 Ver. 19.1 の器官別大分類 SOC（太字）及び基本語 PT で集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

> **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。

（解説）
13.1：海外市販後に報告された過量投与の症例の情報に基づき設定した。
13.2：アドレナリン等の使用については、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って血圧降下作用が増強される可能性があるため、設定した。

11. 適用上の注意

> **14. 適用上の注意**
> **14.1 薬剤交付時の注意**
> 14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、食後に服用するよう指導すること。［16.1.1、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。

（解説）
14.1.1：空腹時投与では食後投与より本剤の吸収が低くなることが示されたことから設定した（「Ⅶ-1-(4)食事・併用薬の影響」の項参照）。
14.1.2：本剤は PTP 包装のため、PTP 誤飲対策の一環として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

> **15.1 臨床使用に基づく情報**
> **〈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 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 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］

（解説）
15.1.1：抗精神病薬に共通の注意事項として、他の抗精神病薬の添付文書を参考に設定した。本剤との因果関係が否定できない突然死は、承認時までに実施した国内臨床試験で 2 例（いずれも副作用発現頻度の集計対象外のため頻度不明）報告された。
15.1.2：抗精神病薬に共通の注意事項として設定した。
15.1.3：抗うつ作用を有する薬剤に共通の注意事項として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

15.2.1：承認時までに実施した非臨床試験にて、イヌにルラシドンを経口投与することにより、アポモルヒネ誘発嘔吐作用を抑制することが示された（0.3mg/kg/日以上で用量依存的に嘔吐を抑制）ことから設定した。

15.2.2：承認時までに実施したげっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験（104 週間反復投与）にて、マウスでは 30mg/kg/日以上で血清プロラクチン濃度の高値、雌で下垂体前葉及び乳腺における腫瘍の発生頻度の増加が認められ、ラットでは 3mg/kg/日以上で血清プロラクチンの高値、12mg/kg/日以上の雌で乳腺癌の増加が認められた。これらの非臨床試験成績に基づき設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1)一般症状及び行動

ラットの一般症状及び行動に及ぼすルラシドンの作用を評価した結果、ルラシドンは 1mg/kg において影響を及ぼさなかった。10mg/kg では探索行動及び自発運動の低下、半眼が認められたが、24 時間後には消失した。100mg/kg では探索行動及び自発運動の低下、半眼に加えて、身づくろいの減少及び接触に対する反応性の低下が認められたが、これらの症状も 24 時間後には消失した。

2)中枢神経に対する作用

ウサギにルラシドン 1mg/kg を静脈内投与し、中枢神経に対する作用を評価した結果、自発脳波の徐波が認められた。また、イヌにルラシドン 0.3mg/kg 以上を経口投与することにより、アポモルヒネ誘発嘔吐作用を抑制した。一方、ルラシドンは、その他の中枢神経系に対する著明な作用（アセチルコリン神経系に対する作用、低酸素に対する作用、脳血流量に対する作用、けいれん助長作用、アドレナリン神経系に対する作用）は認められなかった。

3)心血管系に対する作用

①*In vitro* 心血管系安全性薬理試験

i) hERG 電流試験

ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）を発現させた HEK293 細胞を用いて、ルラシドン（0.03、0.1、0.3、1μmol/L）並びにその活性代謝物 ID-14283 及び ID-14326 の 2 種（0.03、0.1、0.3、1、3、10μmol/L）の急速活性化遅延整流カリウム電流（hERG 電流）に及ぼす作用をホールセルパッチクランプ法で評価した結果、ルラシドン及び 2 つの活性代謝物（ID-14326 及び ID-14283）は、HEK293 細胞の hERG 電流を阻害し、それぞれの IC_{50} 値は 0.108、0.676 及び 0.821μmol/L と推定された。

ii) *ex vivo*／*in vitro* 追加試験

モルモット又はラット組織を用いて、*ex vivo*／*in vitro* 試験を追加実施し、ルラシドンの心血管系に及ぼす影響を評価した結果、ルラシドンは 1000 及び 3000ng/mL でラット摘出大動脈の静止張力及び KCl 収縮に影響を及ぼさなかった。また、ルラシドンは 3000ng/mL までモルモット摘出心房の収縮力及び拍動数に有意な影響を及さなかった。さらに、ルラシドンは 1μmol/L まで、モルモット摘出乳頭筋の活動電位の静止膜電位（RMP）、活動電位振幅（APA）、50%及び 90%再分極するまでの活動電位持続時間（APD_{50}、APD_{90}）並びに脱分極の最大立ち上がり速度（V_{max}）のいずれに対しても作用を示さなかった。

②*In vivo* 心血管系安全性薬理試験

ラット、モルモット、ネコ及びイヌを用いて、*in vivo* における心血管系に対する作用を評価した結果は以下のとおりであった。

動物種	パラメータ	投与量[a)] (mg/kg、投与方法)	結果
ラット （無麻酔）	血圧	100、1000（経口）	媒体対照群と比較して血圧の変化は認められなかった。
ラット （麻酔）	血圧	0.1、0.3、1（静脈内）	1mg/kg の用量で有意な血圧低下がみられたが、投与 5 分後までに回復した。
モルモット （麻酔）	血圧、心拍数、心電図及び TK	0.3、1（静脈内）	1mg/kg で心拍数減少（投与後 10 分）。 0.3mg/kg で一過性の血圧低下。

動物種	パラメータ	投与量 a) (mg/kg、投与方法)	結果
ネコ ［麻酔（試験1）並びに麻酔及び迷走神経切除（試験2）］	血圧、心拍数及び血流量	1、10、100μg/kg （静脈内）	試験1）：10μg/kg で3例中2例が21%及び22%の血圧低下、1例が80%の血流量増加。100μg/kg で全3例が24%～43%の血圧低下及び47%～117%の血流量増加。 試験2）：10μg/kg で10%～19%の血圧低下。100μg/kg で32%～39%の血圧低下。
ネコ （麻酔）	血圧、心拍数	代謝物 ID-14283 1、10、100μg/kg （静脈内）	10μg/kg 以上で、一過性の血圧低下、一過性の心拍数増加。
イヌ （無麻酔）	血圧、心拍数、心電図及び TK	100、300（経口）	100及び300mg/kg で有意な心拍数増加が認められたが、投与後8～10時間に回復した。 300mg/kg で QTc 間隔の有意な延長が認められた。

QTc：補正 QT 間隔、TK：トキシコキネティクス

a) 記載がない場合はルラシドンの投与量を示す。

4)呼吸系、自律神経系、内分泌系、泌尿器系、消化器系及び平滑筋に対する作用

動物種	パラメータ	投与量 a) (mg/kg、投与方法)	結果
ネコ	呼吸器系、自律神経系	1、10、100μg/kg （静脈内）	100μg/kg まで呼吸数、副交感神経に影響なし。 100μg/kg で交感神経抑制。
	呼吸器系	代謝物 ID-14283 1、10、100μg/kg （静脈内）	100μg/kg まで呼吸の振幅及び呼吸数に影響なし。
ラット	呼吸器系	300、1000（経口）	1000mg/kg まで呼吸数、1回換気量、分時換気量に影響なし。
	内分泌系	0.3、1、3、10 （経口）	10mg/kg の単回投与後、2時間をピークとして血中プロラクチン濃度が増加した（投与0時間値の約2.2倍）。
		1、3、10（経口）	1mg/kg 以上で、雌雄とも血中プロラクチン濃度及びコルチコステロン濃度が増加した。雄では血中 ACTH 濃度も増加した。
	泌尿器系	30、100（経口）	100mg/kg で尿量増加。
	胆汁分泌に対する作用	30、100（十二指腸）	100mg/kg まで影響なし。
	胃液分泌に対する作用	10、30、100 （十二指腸）	
	胃及び十二指腸粘膜に対する作用	30、100（経口）	
マウス	胃腸管内輸送能	30、100（経口）	
モルモット	平滑筋（回腸）	0.03、0.3、3μg/mL Isolated tissue bath	3μg/mL まで静止張力、アセチルコリン及び塩化バリウムによる収縮反応に影響なし。 3μg/mL でヒスタミン収縮反応を軽微に抑制。
	平滑筋（輸精管）	0.003～3μg/mL Isolated tissue bath	3μg/mL まで静止張力に影響なし。 0.03μg/mL 以上でノルアドレナリン収縮反応を抑制（IC_{50}=0.082μg/mL）。

a) 記載がない場合はルラシドンの投与量を示す。

(3) その他の薬理試験

カタレプシー惹起作用

ラット（1 群 6 匹）及びマウス（1 群 10 匹）を用いて、投与 1 時間後のカタレプシー惹起作用を対照薬と比較検討した。ルラシドンはラット、マウス共に 1000mg/kg までカタレプシーを惹起しなかった。一方、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、リスペリドン、オランザピン、ジプラシドン、アリピプラゾールの惹起作用は表のとおりであった。

経口投与したクロザピン及びチアプリドは、ラットではそれぞれ 300mg/kg 及び 1000mg/kg まで、マウスではそれぞれ 30mg/kg 及び 600mg/kg まで、カタレプシーをほとんど惹起しなかった。ただし、強度の筋弛緩作用と運動失調（クロザピン）あるいは死亡（チアプリド）のため、この 2 つは上記以上の高用量の評価ができなかった。

ラット及びマウスにおけるカタレプシー惹起作用

化合物	ラット		マウス	
	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)	用量 (mg/kg、経口)	ED_{50} (mg/kg、経口)
ルラシドン	30、100、300、700、1000	>1000	30、100、300、700、1000	>1000
	100、300、1000	>1000		
リスペリドン	10、30、60	15、20	0.3、1、3、10	0.85
オランザピン	10、30、100	28.3	3、10、30	>10[a)]
サーチンドール	30、100、300、600、1000	>300[b)]	30、100、300、1000	>30[c)]
ジプラシドン	10、30、100、300	97	3、10、30、100	63
クロザピン	100、300	>300	10、30	>30[d)]
アリピプラゾール	実施せず	実施せず	30、60、100、300	55
ハロペリドール	5、10、20、30	12	1、3、10	2
	2、10、50	14		
クロルプロマジン	10、30、60、100	25	3、10、20	7.3
チオリダジン	300、600、1000	890	10、30、60	42
チアプリド	1000	>1000	300、600、1000	>600[e)]
クエチアピン	実施せず	実施せず	10、30、100、300	>300

a) 運動失調のため、30mg/kg 投与群のうち 3 匹のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。
b) 運動失調のため、600mg/kg 投与群のうち 2 匹、1000mg/kg 投与群のうち 3 匹のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。
c) 運動失調のため、100mg/kg 投与群のうち 2 匹、300mg/kg 投与群のうち 2 匹、1000mg/kg 投与群のうち 7 匹のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。また、1000mg/kg 投与群のうち 1 匹は突然死（acute death）により評価ができなかった。
d) 60mg/kg 以上の投与群では筋弛緩と運動失調のためカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。
e) 10 匹のうち 4 匹死亡のため、1000mg/kg 投与群のカタレプシー惹起作用の評価ができなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びサルの単回投与毒性試験では、2000mg/kg までの用量をそれぞれ経口投与して死亡例はみられず、概略の致死量は 2000mg/kg を上回ると考えられた。いずれの動物種にも自発運動の減少が認められ、ラットでは体重増加抑制又は体重減少も認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1)マウス

2週間反復投与毒性試験では、マウスに1000mg/kg/日までの用量を経口投与しても死亡例はみられなかった。薬物に関連した主な一般状態所見として、自発運動の減少、振戦が認められ、高用量では、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。無毒性量は、マウスで100mg/kg/日と判断された。

13週間反復投与毒性試験では、0、25、125、250及び500mg/kg/日の用量を経口投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。25mg/kg/日以上の群で雌雄に自発運動の減少及び血清中プロラクチン

濃度の増加が認められ、雌では乳腺及び生殖器官の病理組織学的変化も認められた。また、雌では体重の高値も認められた。無毒性量は25mg/kg/日未満と判断された。

2)ラット

2週間反復投与毒性試験では、ラットに1000mg/kg/日までの用量を経口投与しても死亡例はみられなかった。薬物に関連した主な一般状態所見として、自発運動の減少、眼瞼下垂が認められ、ラットの眼科学的検査では、縮瞳も認められた。高用量では、体重及び摂餌量の低値が認められた。更に、乳腺腺房の過形成が認められた。無毒性量は、10mg/kg/日未満と判断された。

13週間反復投与毒性試験では、雄に150mg/kg/日まで、雌に1000mg/kg/日までの用量を投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。主な一般状態所見として、ラットにおける2週間反復投与試験の所見とほぼ同様な所見が認められ、最高用量群ではカタレプシーが散見されたほか、雌に骨塩量の減少が認められた。血清中プロラクチン濃度の増加は、雌の0.3mg/kg/日群及び雄の3mg/kg/日群で認められた。乳腺では、雄で管状胞状構造が、雌で腺房の過形成が認められた。その他の主な病理学的変化として、子宮の萎縮、膣上皮の粘液化の増加、大腿骨骨梁の減少、骨髄の脂肪浸潤が認められ、これらの影響はプロラクチン濃度の増加に関連すると考えられた。無毒性量は雄で0.3mg/kg/日、雌で0.1mg/kg/日と判断された。

26 週間反復投与毒性試験において 0.03～100mg/kg/日の用量を投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。一般状態所見、病理学的変化及び血清中プロラクチン濃度の増加は、13 週間反復投与毒性試験で報告された変化とほぼ同様な変化を示した。26 週間反復投与毒性試験では、1mg/kg/日以上の用量でプロラクチン濃度の増加に関連する影響がみられたことから、無毒性量は 0.03mg/kg/日と判断された。

3)イヌ

4週間反復投与毒性試験では、30、100及び300mg/kg/日の用量を経口投与して、30mg/kg/日以上の群で縮瞳、傾眠、振戦及び自発運動の減少が認められ、体重及び摂餌量の低値のほか、雌では乳頭の肥大及び乳腺の肥厚が認められた。体重の減少は300mg/kg/日群で強く認められ、削痩状態の雄ではQT間隔の延長及び肝臓への影響が認められた。無毒性量は30mg/kg/日未満と判断された。

39 週間反復経口投与毒性試験において 30～200mg/kg/日の用量を投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。一般状態所見及び病理学的変化は、4 週間反復投与毒性試験で報告された変化とほぼ同様な変化を示した。39 週間反復投与毒性試験では、30mg/kg/日以上の群でプロラクチン濃度の増加に関連する影響及び中枢神経系（CNS）への影響がみられたことから、無毒性量は 30mg/kg/日未満と判断された。

4)サル

2週間反復投与毒性試験では、100mg/kg/日までの用量を経口投与して、いずれの用量でも死亡例はみられなかった。薬物に関連した主な一般状態所見として、4 mg/kg/日以上の群では自発運動の減少が、20 mg/kg/日以上の群では振戦、動作緩慢、異常姿勢の持続、並びに摂餌量の低値が、100 mg/kg/日群では、体重減少がみられた。更に、乳腺腺房の過形成が認められた。無毒性量は4mg/kg/日未満と判断された。

13週間反復投与毒性試験では、50mg/kg/日までの用量を投与して死亡例はみられず、行動抑制、流涎及び振戦、並びに体重及び摂餌量の低値が認められた。2mg/kg/日群では、血清中プロラクチン濃度の増加が認められたが、関連する影響は認められなかった。いずれの用量でも重篤な病理学的所見は認められず、薬物に関連する所見は6週間の回復期間後に消失した。無毒性量は2mg/kg/日と判断された。

52週間反復経口投与毒性試験において、2～50mg/kg/日の用量を投与して、薬物に関連する死亡例はみられなかった。一般状態所見、病理学的変化及び血清中プロラクチン濃度の増加は、13週間反復投与毒性試験で報告された変化とほぼ同様な変化を示した。また、すべての用量でプロラクチン濃度の増加に関連する影響はみられなかったが、CNSへの影響がみられたことから、無毒性量は2 mg/kg/日未満と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験を実施した。これらの試験結果から、ルラシドンは遺伝毒性を有さないと結論された。

(4) がん原性試験

マウスを用いたがん原性試験では、雄に 30～1200/650mg/kg/日、雌に 30～650mg/kg/日を経口投与して、30mg/kg/日以上の群の雌で下垂体末端部及び乳腺腫瘍の発現率が増加した。乳腺腫瘍は大部分が癌であったが、腺棘細胞腫あるいは癌肉腫も認められた。
ラットを用いたがん原性試験では、3～50/36mg/kg/日を経口投与して、12mg/kg/日以上の群の雌で乳癌の発現率が増加し、3mg/kg/日以上の群で雄の乳汁分泌の増加、及び卵巣の黄体欠如の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1)受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌ラットに 0.1～150mg/kg/日の用量で経口投与して、死亡例はみられなかった。1.5mg/kg/日以上の群では性周期の延長及び交尾成立日の遅延が認められ、150mg/kg/日群では交尾率、受胎率、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。催奇形性はみられなかったが、150mg/kg/日群で胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。雌親動物の生殖能及び胎児への影響は、2 週間休薬させた後に無処置雄と交配させた結果、回復性が認められた。雄ラットに 6～150mg/kg/日の用量で経口投与した結果、雄親動物の生殖能及び胎児への影響はみられなかった。親動物の生殖能に対する無毒性量は、雄で 150mg/kg/日、雌で 0.1mg/kg/日と判断された。初期胚発生に対する無毒性量は、雄で 150mg/kg/日、雌で 15mg/kg/日と判断された。

2)胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児に対する致死作用及び催奇形性はみられず、母動物の生殖及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は、ラットで 25mg/kg/日、ウサギで 50mg/kg/日と判断された。

3)出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

ラットにおいて 10mg/kg/日まで母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に及ぼす影響はみられず、これらに対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1)薬物依存性

サルにおける自己投与実験で精神依存性を、バルビタール退薬症候抑制実験で交差身体依存性を、また、ラットにおいて身体依存形成能を検討した結果、ルラシドンにはバルビタール型の交差身体依存性は認められず、身体依存形成能もないと考えられた。更に、強化効果も認められなかったことから、精神依存性もないと考えられた。

2)抗原性

ヒトにルラシドン 160mg/日の 3 倍の用量でフロイント完全アジュバントと共に皮下投与した感作条件下では、皮内反応において遅延型のアレルギー反応が認められたが、ルラシドンの経口投与では、能動的全身性アナフィラキシー反応、受動皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内沈降反応において抗原性を示さなかった。したがって、ルラシドンをヒトに経口投与したときに抗原性を示す可能性は低いと考えられた。

3)光毒性

ルラシドンをラットに単回経口投与して、紫外線 A 波を 10J/cm^2 の照射量で照射した結果、皮膚反応及び耳介厚の増加は認められなかった。したがって、本試験条件下ではルラシドンに光毒性作用は認められないと結論付けられた。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ラツーダ錠 20mg/40mg/60mg/80mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　　　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ルラシドン塩酸塩　劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
・ラツーダ錠を服用されている方へ
・ラツーダ錠を服用されている患者さんとご家族の方へ（統合失調症編）
・ラツーダ錠を服用されている患者さんとご家族の方へ（双極性障害のうつ症状編）
【医療関係者向けサイト 患者さん向け資材・指導箋】［https://sumitomo-pharma.jp/instruction/］参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2010 年 10 月 28 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラツーダ錠20mg	2020年3月25日	30200AMX00445	2020年5月20日	2020年6月11日
ラツーダ錠40mg	2020年3月25日	30200AMX00446	2020年5月20日	2020年6月11日
ラツーダ錠60mg	2020年3月25日	30200AMX00447	2020年5月20日	2020年6月11日
ラツーダ錠80mg	2020年3月25日	30200AMX00448	2020年5月20日	2020年6月11日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

再審査期間：10 年　2020 年 3 月 25 日～2030 年 3 月 24 日

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラツーダ錠20mg	1179061F1022	1179061F1022	127947401	622794701
ラツーダ錠40mg	1179061F2029	1179061F2029	127948101	622794801
ラツーダ錠60mg	1179061F3025	1179061F3025	127949801	622794901
ラツーダ錠80mg	1179061F4021	1179061F4021	127950401	622795001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1) 社内資料：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(2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.2.2.1)
2) 社内資料：その他の薬力学的作用(2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.2.3.3)
3) 社内資料：海外 T-QT 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.31）
4) 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内 P2b 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.34）
5) 社内資料：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＜PASTEL 試験＞（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.33）
6) 社内資料：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＜JEWEL 試験＞（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.59）
7) 社内資料：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＜ELEVATE 試験＞（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.65）
8) 社内資料：統合失調症患者を対象とした非盲検長期投与試験＜国内追加長期試験＞（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.48）
9) 社内資料：統合失調症患者を対象とした非盲検継続投与試験＜JEWEL 継続長期試験＞（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.60）
10) 社内資料：双極 I 型障害患者を対象とした非盲検長期投与試験＜ELEVATE 長期試験＞（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.66）
11) 社内資料：認知機能に対する作用（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2）
12) 社内資料：その他の *in vivo* 作用（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.4）
13) 社内資料：抗うつ・抗不安作用（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.3）
14) 社内資料：食事の影響試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.20）
15) 社内資料：統合失調症患者 PK 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.13）
16) 社内資料：母集団薬物動態解析（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.2.3.1.6）
17) 社内資料：海外ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.23）
18) 社内資料：海外ジルチアゼムとの薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.29）
19) 社内資料：海外経口避妊薬との薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.24）
20) 社内資料：海外ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.26）
21) 社内資料：海外リファンピシンとの薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.27）
22) 社内資料：海外ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.28）
23) 社内資料：海外リチウムとの薬物相互作用試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.25）
24) 社内資料：海外マスバランス試験（1）（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.11）
25) 社内資料：海外マスバランス試験（2）（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.12）
26) 社内資料：ヒト血清たん白結合の検討（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.4.2.1）
27) 社内資料：ヒト代謝 CYP の同定（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.5.4）
28) 社内資料：ヒト CYP 誘導の検討（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.5.5.2）
29) 社内資料：ヒト CYP 阻害の検討（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.5.6）
30) 社内資料：単回投与試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.6）
31) 社内資料：各種トランスポーター親和性の検討（1）（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.7.2.1）
32) 社内資料：各種トランスポーター親和性の検討（2）（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.7.2.2）
33) 社内資料：各種トランスポーター阻害の検討（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.6.4.7.2.3）
34) 社内資料：海外腎障害患者 PK 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.18）
35) 社内資料：海外肝障害患者 PK 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.17）
36) 社内資料：高齢者 PK 試験（2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.16）
37) 社内資料：双極 I 型障害患者を対象とした維持療法のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験＜PERSIST 試験＞(2020 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.71)
38) 一戸達也ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌. 2014; 42(2): 190-195
39) Higuchi H., et al.: Anesth Prog. 2014; 61(4): 150-154 (PMID: 25517550)
40) Shionoya Y, et al.: Anesth Prog. 2021;68(3): 141-145 (PMID: 34606571)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外において、ラツーダは統合失調症治療薬では米国を含む 54 の国と地域、双極 I 型障害のうつ症状に対する治療薬では 21 の国と地域で承認されている（2024 年 9 月時点）。

出典	米国添付文書（2019 年 12 月）
会社名	Sunovion Pharmaceuticals Inc.
販売名	LATUDA
剤形・規格	20mg 錠、40mg 錠、60mg 錠、80mg 錠、120mg 錠
承認年月	2010 年 10 月
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** LATUDA is indicated for: ･Treatment of adult and adolescent patients (13 to 17 years) with schizophrenia [see Clinical Studies (14.1)]. ･Monotherapy treatment of adult and pediatric patients (10 to 17 years) with major depressive episode associated with bipolar I disorder (bipolar depression) [see Clinical Studies (14.2)]. ･Adjunctive treatment with lithium or valproate in adult patients with major depressive episode associated with bipolar I disorder (bipolar depression) [see Clinical Studies (14.2)].
用法及び用量（抜粋）	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 Schizophrenia** **Adults** The recommended starting dose of LATUDA is 40 mg once daily. Initial dose titration is not required. LATUDA has been shown to be effective in a dose range of 40 mg per day to 160 mg per day [see Clinical Studies (14.1)]. The maximum recommended dose is 160 mg per day. **Adolescents (13 – 17 years)** The recommended starting dose of LATUDA is 40 mg once daily. Initial dose titration is not required. LATUDA has been shown to be effective in a dose range of 40 mg per day to 80 mg per day [see Clinical Studies (14.1)]. The maximum recommended dose is 80 mg per day. **2.2 Depressive Episodes Associated with Bipolar I Disorder** **Adults** The recommended starting dose of LATUDA is 20 mg given once daily as monotherapy or as adjunctive therapy with lithium or valproate. Initial dose titration is not required. LATUDA has been shown to be effective in a dose range of 20 mg per day to 120 mg per day as monotherapy or as adjunctive therapy with lithium or valproate [see Clinical Studies (14.2)]. The maximum recommended dose, as monotherapy or as adjunctive therapy with lithium or valproate, is 120 mg per day. In the monotherapy study, the higher dose range (80 mg to 120 mg per day) did not provide additional efficacy, on average, compared to the lower dose range (20 to 60 mg per day) [see Clinical Studies (14.2)]. **Pediatric Patients (10 – 17 years)** The recommended starting dose of LATUDA is 20 mg given once daily as monotherapy. Initial dose titration is not required. The dose may be increased after one week based on clinical response. LATUDA has been shown to be effective in a dose range of 20 mg per day to 80 mg per day as monotherapy. At the end of the clinical study, most of the patients (67%) received 20 mg or 40 mg once daily [see Clinical Studies (14.2)]. The maximum recommended dose is 80 mg per day. The efficacy of LATUDA in the treatment of mania associated with bipolar disorder has not been established.

出典	英国 SPC（2022 年 7 月）
会社名	CNX Therapeutics Ltd.
販売名	Latuda
剤形・規格	18.5mg 錠、37mg 錠、74mg 錠
承認年月	2021 年 1 月
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Latuda is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and adolescent aged 13 years and over.
用法及び用量（抜粋）	**4.2 Posology and method of administration** *Posology* *Adult Population* The recommended starting dose is 37 mg of lurasidone once daily. No initial dose titration is required. It is effective in a dose range of 37 to 148 mg once daily. Dose increase should be based on physician judgement and observed clinical response. The maximum daily dose should not exceed 148 mg. Patients on doses higher than 111 mg once daily who discontinue their treatment for longer than 3 days should be restarted on 111 mg once daily and up-titrated to their optimal dose. For all other doses patients can be restarted on their previous dose without need for up-titration.

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り、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	B1 （2023 年 8 月）	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

なお、米国添付文書における「8.1 Pregnancy」、「8.2 Lactation」の記載は以下のとおりである。

米国添付文書 （2019 年 12 月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery [see Clinical Considerations]. There are no studies of LATUDA use in pregnant women. The limited available data are not sufficient to inform a drug-associated risk of birth defects or miscarriage. In animal reproduction studies, no teratogenic effects were seen in pregnant rats and rabbits given lurasidone during the period of organogenesis at doses approximately 1.5- and 6-times, the maximum recommended human dose (MRHD) of 160 mg/day, respectively based on

	mg/m^2 body surface area [see Data]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. （抜粋） **8.2 Lactation** Risk Summary Lactation studies have not been conducted to assess the presence of lurasidone in human milk,the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Lurasidone is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LATUDA and any potential adverse effects on the breastfed infant from LATUDA or from the underlying maternal condition.

本邦における使用上の注意「9. 5 妊婦」、「9. 6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

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。

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における添付文書には「9.7 小児等」に関する注意は設定されておらず、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

米国添付文書 （2019 年 12 月）	**8.4 Pediatric Use** *Schizophrenia* The safety and effectiveness of LATUDA 40-mg/day and 80-mg/day for the treatment of schizophrenia in adolescents (13 to 17 years) was established in a 6-week, placebo-controlled clinical study in 326 adolescent patients [see Dosage and Administration (2.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.1)]. The safety and effectiveness of LATUDA has not been established in pediatric patients less than 13 years of age with schizophrenia. *Bipolar Depression* The safety and effectiveness of LATUDA 20 to 80 mg/day for the treatment of bipolar depression in pediatric patients (10 to 17 years) was established in a 6-week, placebo-controlled clinical study in 347 pediatric patients [see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)]. The safety and effectiveness of LATUDA has not been established in pediatric patients less than 10 years of age with bipolar depression. （抜粋）
英国 SPC （2022 年 7 月）	**4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* The recommended starting dose is 37 mg of lurasidone once daily. No initial dose titration is required. It is effective in a dose range of 37 to 74 mg once daily. Dose increase should be based on physician judgement and observed clinical response. The maximum daily dose should not exceed 74 mg. In children, lurasidone should be prescribed by an expert in paediatric psychiatry. （抜粋）

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし

Sumitomo Pharma

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

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