

ラツェダ錠 20 mg

ラツェダ錠 40 mg

ラツェダ錠 60 mg

ラツェダ錠 80 mg

に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大日本住友製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

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	大日本住友製薬株式会社	薬効分類	871179
提出年月		令和2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
<a href="#">錐体外路症状・遅発性ジスキネジア</a>	3	<a href="#">自殺行動・自殺念慮</a>	10	<a href="#">なし</a>	14
<a href="#">過敏症</a>	4	<a href="#">QT延長</a>	11		
<a href="#">悪性症候群</a>	5	<a href="#">低血糖</a>	12		
<a href="#">痙攣</a>	6	<a href="#">麻痺性イレウス</a>	13		
<a href="#">高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡</a>	6				
<a href="#">横紋筋融解症</a>	8				
<a href="#">無顆粒球症・白血球減少</a>	8				
<a href="#">肺塞栓症・深部静脈血栓症</a>	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">なし</a>					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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	14
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">市販直後調査</a>	14
<a href="#">製造販売後データベース調査</a>	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">なし</a>	16

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	16
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>	16

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

令和2年4月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町二丁目6番8号

氏名：大日本住友製薬株式会社

代表取締役社長 野村 博 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	薬効分類	871179
再審査期間	8年	承認番号	① 30200AMX00445000 ② 30200AMX00446000 ③ 30200AMX00447000 ④ 30200AMX00448000
国際誕生日	2010年10月28日		
販売名	① ラツェダ錠 20 mg ② ラツェダ錠 40 mg ③ ラツェダ錠 60 mg ④ ラツェダ錠 80 mg		
有効成分	ルラシドン塩酸塩		
含量及び剤型	① 1錠中ルラシドン塩酸塩 20 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中ルラシドン塩酸塩 40 mg を含有するフィルムコーティング錠 ③ 1錠中ルラシドン塩酸塩 60 mg を含有するフィルムコーティング錠 ④ 1錠中ルラシドン塩酸塩 80 mg を含有するフィルムコーティング錠		
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 40 mg 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 80 mg 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 20～60 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、開始用量は 20 mg、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、		

	年齢、症状により適宜増減するが、1日量は60 mgを超えないこと。
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
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。
備考	

変更の履歴	
前回提出日：	該当なし
変更内容の概要：	該当なし
変更理由：	該当なし

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
錐体外路症状・遅発性ジスキネジア
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で錐体外路症状関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はラシドン群で 186/1012 例（18.4%）及びプラセボ群で 44/518 例（8.5%）、長期試験は 157/853 例（18.4%）であった。海外臨床試験では、短期試験はラシドン群で 358/1250 例（28.6%）及びプラセボ群で 73/576 例（12.7%）、長期試験は 165/624 例（26.4%）であった。</p> <p>双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で錐体外路症状関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はラシドン群で 85/353 例（24.1%）及びプラセボ群で 21/172 例（12.2%）、長期試験は 358/1457 例（24.6%）であった。海外臨床試験では、短期試験はラシドン群で 67/331 例（20.2%）及びプラセボ群で 12/167 例（7.2%）、短期試験（リチウム、バルプロ酸併用療法）はラシドン群で 94/360 例（26.1%）及びプラセボ群で 49/334 例（14.7%）、長期試験は 161/812 例（19.8%）であった。</p> <p>錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、ラシドン群の方がプラセボ群より高く、用量の増加にともなって高くなる傾向が認められた。</p> <p>両疾患を対象とした国内外の臨床試験で重篤な遅発性ジスキネジアの報告はなかった。</p> <p>海外製造販売後で、遅発性ジスキネジアを含む重篤な錐体外路症状関連の有害事象が報告されている。</p> <p>錐体外路症状はドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬との関連が知られており、遅発性ジスキネジアは投与中止後も持続することがある。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の結果及び海外製造販売後より、錐体外路症状の発現状況に関する一定の情報では得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>臨床試験の結果より、遅発性ジスキネジアの発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

**【選択理由】**

錐体外路症状・遅発性ジスキネジアをより早期に発見し、重篤化を防ぐため、臨床試験での錐体外路症状・遅発性ジスキネジア関連事象の発現状況及び具体的な処置内容を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

**過敏症**

重要な特定されたリスクとした理由：

統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で重篤な過敏症関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はプラシドン群で 2/1012 例 (0.2%) 及びプラセボ群で 0/518 例 (0%)、長期試験は 2/853 例 (0.2%) であった。海外臨床試験では、短期試験はプラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は 3/624 例 (0.5%) であった。

双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で重篤な過敏症関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はプラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は 1/1457 例 (<0.1%) であった。海外臨床試験では、短期試験はプラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、短期試験(リチウム、バルプロ酸併用療法)はプラシドン群で 2/360 例 (0.6%) 及びプラセボ群で 0/334 例 (0%)、長期試験は 1/812 例 (0.1%) であった。

海外製造販売後で、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症が報告されている。

アナフィラキシー、血管浮腫等の過敏症は、重大な転帰をたどる可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

臨床試験の結果より、過敏症関連事象の発生頻度は低いと考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>過敏症をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、過敏症のリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で悪性症候群の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で 1/1012 例 (&lt;0.1%) 及びプラセボ群で 0/518 例 (0%)、長期試験は 0/853 例 (0%) であった。海外臨床試験では、報告はなかった。</p> <p>双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で、悪性症候群の有害事象の報告はなかった。</p> <p>海外製造販売後で、本剤との因果関係が否定できない重篤な悪性症候群が報告されている。</p> <p>悪性症候群は、抗精神病薬使用下で発現することが知られており、重大な転帰に至る可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の結果より、悪性症候群の発生頻度は低いと考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>悪性症候群をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、悪性症候群の初期症状及び具体的な処置内容を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

痙攣

重要な特定されたリスクとした理由：

統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で痙攣発作の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で2/1012例（0.2%）及びプラセボ群で1/518例（0.2%）、長期試験は2/853例（0.2%）であった。海外臨床試験では、報告はなかった。

双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で痙攣発作の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は1/1457例（<0.1%）であった。海外臨床試験では、報告はなかった。

海外製造販売後で、重篤な痙攣発作の有害事象が報告されている。

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あるとして報告されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験の結果より、痙攣の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

痙攣をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、痙攣のリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

重要な特定されたリスクとした理由：

統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連の重篤な有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は1/853例（0.1%）であった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は1/624例（0.2%）であった。

双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連の重篤な有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は2/1457例（0.1%）であった。海外臨床試験では、報告はなかった。

海外製造販売後で、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連の重篤な有害事象が報告されている。

現時点では、本剤との明確な関連性を示すデータは得られていないものの、非定型抗精神病薬を投与された患者では、糖尿病関連の発現リスクの上昇が疫学研究より示唆されており、特に糖尿病患者もしくは糖尿病のリスクを有する患者に対しては注意喚起が必要である。高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡は非定型抗精神病薬に共通のリスクとして類薬で注意喚起されており、非定型抗精神病薬である本剤でも血糖上昇関連の事象が発現する可能性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡は重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 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

**【選択理由】**

臨床試験、海外製造販売後安全性情報等において、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連の有害事象が報告されているが、本剤との関連性は明らかになっていないことから、本剤の使用と高血糖イベント発現との関連性について、血糖上昇関連事象の背景要因との関連性等も含めて検討するために、比較群を設定した製造販売後データベース調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

**【選択理由】**

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連事象の発現状況及びリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する

	<p>る理解を促す。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で横紋筋融解症の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で 0/1012 例（0%）及びプラセボ群で 1/518 例（0.4%）、長期試験では報告はなかった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群で 1/1250 例（&lt;0.1%）及びプラセボ群では 0/576 例（0%）、長期試験では報告はなかった。双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析では、横紋筋融解症の有害事象の報告はなかった。</p> <p>海外製造販売後で、横紋筋融解症の重篤な有害事象が報告されている。</p> <p>現時点では、本剤との明確な関連性を示すデータは得られていないものの、他の非定型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。横紋筋融解症は非定型抗精神病薬に共通のリスクとして類薬で注意喚起されており、非定型抗精神病薬である本剤でも横紋筋融解症が発現する可能性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。</p> <p>横紋筋融解症は重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の結果より、臨床上問題となる横紋筋融解症の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、横紋筋融解症の発現状況及びリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>無顆粒球症・白血球減少</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で無顆粒球症・白血球減少の有害事象の報告はなかった。双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の</p>

統合解析で無顆粒球症・白血球減少の重篤な有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、長期試験は2/1457例(0.1%)であった。海外臨床試験では、報告はなかった。

海外製造販売後で、無顆粒球症・白血球減少の重篤な有害事象が報告されている。現時点では、本剤との明確な関連性を示すデータは得られていないものの、他の非定型抗精神病薬の投与による無顆粒球症・白血球減少が報告されている。無顆粒球症・白血球減少は非定型抗精神病薬に共通のリスクとして類薬で注意喚起されており、非定型抗精神病薬である本剤でも無顆粒球症・白血球減少が発現する可能性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。

無顆粒球症・白血球減少は重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

臨床試験の結果より、臨床上問題となる無顆粒球症・白血球減少の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

**【選択理由】**

無顆粒球症・白血球減少をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、無顆粒球症・白血球減少の発現状況及びリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

肺塞栓症・深部静脈血栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

統合失調症患者及び双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で肺塞栓症・深部静脈血栓症の有害事象の報告はなかった。

海外製造販売後で、肺塞栓症・深部静脈血栓症の重篤な有害事象が報告されている。

現時点では、本剤との明確な関連性を示すデータは得られていないものの、他の非定型抗精神病薬で肺塞栓症・深部静脈血栓症が報告されている。肺塞栓症・深部静脈血栓症は非定型抗精神病薬に共通のリスクとして類薬で注意喚起されており、非定型抗精神病薬である本剤でも肺塞栓症・深部静脈血栓症が発現する可能

<p>性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。</p> <p>肺塞栓症・深部静脈血栓症は重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の結果より、臨床上問題となる肺塞栓症・深部静脈血栓症の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肺塞栓症・深部静脈血栓症をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、肺塞栓症・深部静脈血栓症関連事象の発現状況及びリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク	
自殺行動・自殺念慮	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で自殺行動・自殺念慮関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で 4/1012 例 (0.4%) 及びプラセボ群で 5/518 例 (1.0%)、長期試験は 8/853 例 (0.9%) であった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群で 7/1250 例 (0.6%) 及びプラセボ群で 5/576 例 (0.9%)、長期試験は 14/624 例 (2.2%) であった。</p> <p>双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で自殺行動・自殺念慮関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で 4/353 例 (1.1%) 及びプラセボ群で 1/172 例 (0.6%)、長期試験は 21/1457 例 (1.4%) であった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告がなく、短期試験（リチウム、バルプロ酸併用療法）はルラシドン群で 5/360 例 (1.4%) 及びプラセボ群で 1/334 例 (0.3%)、長期試験は 10/812 例 (1.2%) であった。</p>	

	<p>海外製造販売後で、重篤な自殺行動・自殺念慮関連の有害事象が報告されている。本剤との関連は明らかではないものの、統合失調症患者、双極性障害患者の自殺リスクは一般集団よりも高いといわれており、抗精神病薬投与中は高リスク患者に対し管理が必要であり、自殺行動・自殺念慮関連事象は重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の結果より、自殺行動・自殺念慮関連事象の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>自殺行動・自殺念慮をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、臨床試験での自殺行動・自殺念慮関連事象の発現状況及びリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>QT 延長</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で QT 延長の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で 1/1012 例 (&lt;0.1%) 及びプラセボ群で 4/518 例 (0.8%)、長期試験は 5/853 例 (0.6%) であった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群で 1/1250 例 (&lt;0.1%) 及びプラセボ群で 0/576 例 (0%)、長期試験は 3/624 例 (0.5%) であった。</p> <p>双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で QT 延長の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告はなかった。長期試験は 7/1457 例 (0.5%) であった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告はなく、短期試験(リチウム、バルプロ酸併用療法)はルラシドン群で 1/360 例 (0.3%) 及びプラセボ群で 0/334 例 (0%)、長期試験では報告はなかった。</p> <p>海外製造販売後で、QT 延長の重篤な有害事象が報告されている。</p>

	<p>本剤との関連は明らかでないものの、一部の他の非定型抗精神病薬で QT 延長が報告されている。非定型抗精神病薬である本剤でも QT 延長が発現する可能性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。</p> <p>QT 延長は重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の結果より、臨床上問題となる QT 延長の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>QT 延長をより早期に発見し、重篤化を防ぐため、QT 延長の発現状況及びリスクを医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>低血糖</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>統合失調症患者及び双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析では、重篤な低血糖の報告はなかった。それ以外に統合失調症患者を対象とした海外長期試験（6 ヶ月投与、非盲検）において重篤な低血糖の有害事象が 1 例報告されているが、糖尿病の血糖コントロール不良な症例であった。</p> <p>海外製造販売後に糖尿病の血糖コントロール不良な症例で、低血糖の重篤な有害事象が報告されている。</p> <p>本剤と低血糖との関連性を示唆する根拠は得られていないものの、他の非定型抗精神病薬の投与による重篤な低血糖が報告されている。非定型抗精神病薬である本剤でも低血糖が発現する可能性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。</p> <p>低血糖は重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>

- ・ 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

**【選択理由】**

臨床試験の結果より、低血糖と本剤との関連性が明らかになっていないことから、低血糖関連事象の背景要因と本剤との関連性と、本剤で特徴的なリスクがあるかを含めた使用実態における低血糖イベントの発現状況を一定程度の精度で把握するために、比較群を設定した製造販売後データベース調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし

**【選択理由】**

現時点では、特記すべき注意喚起内容はなく、製造販売後の低血糖の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。

麻痺性イレウス

重要な潜在的リスクとした理由：

統合失調症患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で麻痺性イレウスの報告はないものの、麻痺性イレウス関連の有害事象が以下に示した割合で報告されている。日本人を含む国際共同治験では、短期試験はルラシドン群で 1/1012 例 (<0.1%) (イレウス) 及びプラセボ群で 0/518 例 (0%)、長期試験では報告はなかった。海外臨床試験では、短期試験はルラシドン群、プラセボ群共に報告はなく、長期試験は 1/624 例 (0.2%) (小腸閉塞) であった。

双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験の統合解析で麻痺性イレウス関連の有害事象の報告はなかった。

海外製造販売後で、麻痺性イレウスの報告はないものの、麻痺性イレウス関連の有害事象 (腸閉塞) が報告されている。

本剤と麻痺性イレウスとの関連性を示唆する根拠は得られていないものの、他の非定型抗精神病薬の投与による麻痺性イレウスが報告されている。非定型抗精神病薬である本剤でも麻痺性イレウスが発現する可能性は否定できないことから、類薬と同様に設定した。

麻痺性イレウスは重症化した場合には重大な転帰に至る可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動

**【選択理由】**

臨床試験の結果より、臨床上問題となる麻痺性イレウスの発生頻度は極めて低い

と考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動：なし
【選択理由】
現時点では、特記すべき注意喚起内容はなく、製造販売後の麻痺性イレウスの発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。

重要な不足情報
該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要：
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
製造販売後データベース調査
【安全性検討事項】 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖
【目的】 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。
【実施計画】（検討中） ・ データベース：未定

- ・データ期間：詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。
  - ・調査デザイン：マッチドコホートデザイン、Sequence Symmetry design
  - ・曝露群：本剤投与患者
  - ・対照群：他の非定型抗精神病薬投与患者
  - ・想定症例数：詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。
  - ・アウトカム定義に用いるデータ項目：
    - 高血糖イベント：ICD-10 コードで高血糖イベントを示す事象もしくは臨床検査値等
    - 低血糖イベント：ICD-10 コードで低血糖イベントを示す事象もしくは臨床検査値等
- 詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。

**【実施計画の根拠】（検討中）**

- ・調査の方法について
 

本剤投与患者と性別、年齢（±5 歳）、糖尿病の有無、初発患者である/なしをマッチさせた他の非定型抗精神病薬使用患者を比較することから、十分な数の本剤投与患者及び他の非定型抗精神病薬使用患者の情報を有し、かつ、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖を評価するうえで必要なデータの取得が可能なデータベースを用いて製造販売後データベース調査を実施する。
- ・調査デザインについて
 

調査デザインについては、背景をマッチさせた本剤及び他の非定型抗精神病薬の使用開始の前 12 ヶ月、後 12 ヶ月間の高血糖イベント及び低血糖イベントの頻度の比を評価指標とする matched cohort - Sequence Symmetry design を用いる。
- ・想定症例数：詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

解析時期の詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に以下の内容を含めて医薬品リスク管理計画書を見直す。

- ・安全性検討事項について、本剤の副作用としてのリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の作成・改訂要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし
------

### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始後8ヵ月以内
製造販売後データベース調査	検討中	検討中	検討中	最終報告書：再審査申請時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	販売開始後より実施予定