

lurasidone hydrochloride (JAN)

ルラシドン塩酸塩

抗精神病剤・双極性障害のうつ症状治療剤

117

【基本電子添文】ラツダ錠2024年10月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ラツダ錠20・40・60・80mg 2020.03.25承認》

ラツダ Latuda 錠20・40・60・80mg (住友ファーマ)

【組成】 [錠剤]：1錠中20mg, 40mg, 60mg, 80mg

【効能・効果】 ①統合失調症 ②双極性障害におけるうつ症状の改善

【用法・用量】 ルラシドン塩酸塩として ①統合失調症：1日1回40mg, 食後経口投与(増減)。1日量は80mgを超えない ②双極性障害におけるうつ症状の改善：1日1回20～60mg, 食後経口投与(増減)。開始用量は20mg, 増量幅は1日量として20mg, 1日量は60mgを超えない

【用法関連注意】 ①統合失調症 ④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。また、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 ⑥中等度以上の腎機能障害のある患者では、次表を参考に、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(特定背景関連注意②, 薬物動態⑥a参照)

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

※：CLcrに相当する換算値(年齢60歳, 体重65kg)

③中等度以上の肝機能障害のある患者では、次表を参考に、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(特定背景関連注意③, 薬物動態⑥b参照)

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

②双極性障害におけるうつ症状の改善 ④中等度以上の腎機能障害のある患者では、次表を参考に、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(特定背景関連注意②, 薬物動態⑥a参照)

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

増量幅	10mg	10mg
維持用量	設定なし	設定なし
最高用量	60mg	60mg

※：CLcrに相当する換算値(年齢60歳, 体重65kg)

⑥中等度以上の肝機能障害のある患者では、次表を参考に、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(特定背景関連注意③, 薬物動態⑥b参照)

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

【禁忌】 ①昏睡状態の患者[昏睡状態が悪化するおそれがある] ②バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強される] ③CYP3A4を強く阻害する薬剤〔イトラコナゾール, ポリコナゾール, 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(相互作用①, 薬物動態⑦a参照) ④CYP3A4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(相互作用①, 薬物動態⑦a参照) ⑤本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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)(相互作用①参照)

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ④興奮, 不眠, 不安等の精神症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い, 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 ⑥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, 投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する ⑦本剤により, 高血糖や糖尿病の悪化が現れ, 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, 投与に際しては, あらかじめこれらの副作用が発現する可能性があることを, 患者及びその家族に十分に説明し, 口渇, 多飲, 多尿, 頻尿等の症状が現れた場合には, 直ちに中断し, 医師の診察を受けるよう, 指導する。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(特定背景関連注意①c, 重大な副作用④参照) 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現れることがあるので, 患者の状態を慎重に観察し, 低血圧症状が現れた場合には減量する等, 適切な処置を行う ②双極性障害におけるうつ症状の改善 ④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(特定背景関連注意①d参照) 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(特定背景関連注意①d参照) 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現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（特定背景関連注意①④参照）④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、投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮する（特定背景関連注意①④、その他の注意①⑥参照）⑤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/精神運動不穏等が現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（特定背景関連注意①④参照）⑥うつ症状が改善した場合には、投与継続の要否について検討し、漫然と投与しないよう注意する。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【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②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 ③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（重大な副作用③参照）④脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者：悪性症候群が起りやすい（重大な副作用④参照）⑤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、自殺企図が現れることがある（重要な基本的注意②③～⑤参照）⑥糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者：血糖値が上昇することがある（重要な基本的注意①③、重大な副作用④参照）⑦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 ⑧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現れるおそれがある ⑨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（重大な副作用③参照）⑩腎機能障害患者 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（用法関連注意①②③④、薬物動態⑥③参照）⑪肝機能障害患者 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（用法関連注意①③④⑤、薬物動態⑥④参照）⑫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。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現れたとの報告がある ⑬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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている ⑭高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に、生理機能が低下している

【相互作用】本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）

①併用禁忌

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）	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

・ポリコナゾール（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） ・ボサコナゾール（ノクサフィル） ・リトナビルを含む製剤（ノービア、カレトラ、バキロビッド） ・ダルナビル（ブリジスタ） ・アタザナビル（レイアタツ） ・ホスアンブレナビル（レクシヴァ） ・エンシトレルビル（ゾコーバ） ・コピシスタットを含む製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツェザ） ・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） （禁忌③、薬物動態⑦④参照）		
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） （禁忌④、薬物動態⑦④参照）	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） （禁忌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

②併用注意

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ため、減量するなど慎重に投与する	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 ・プロモクリプチン等	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 (薬物動態⑦④参照)	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	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	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 ・エファピレンツ ・エトラピリン ・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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①**悪性症候群** (頻度不明)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、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、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。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 (特定背景関連注意①③参照) 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現れることがあるので、このような症状が現れた場合は減量又は中止を考慮する。なお、中止後も症状が持続することがある 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) が現れることがある (特定背景関連注意①④参照) 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現れ、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、中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行う (重要な基本的注意①③、特定背景関連注意①④参照) 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、中止するなど適切な処置を行う (特定背景関連注意①⑤参照) 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中止し、適切な処置を行う。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ⑦**無顆粒球症** (頻度不明)、**白血球減少** (1%未満)

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		痒痒	蕁麻疹、湿疹、発疹、血	過敏症、咽頭浮腫、舌腫脹

			管浮腫、顔面腫脹	
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※	アカシジア (静座不能) (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、嚔下障害、斜頸、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	低ナトリウム血症、糖尿病

			一性鼻炎、色素沈着、脱毛、霧視、回転性めまい、末梢性浮腫
--	--	--	------------------------------

※：症状が現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

【過量投与】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、低血圧等が現れたとの報告がある 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。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 【適用上の注意】 薬剤交付時の注意：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（薬物動態①a②b参照） 【その他の注意】

①臨床使用に基づく情報 ②a効能共通 ③a本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている ④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關与するとの報告がある ⑤a双極性障害におけるうつ症状の改善：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（重要な基本的注意②a参照） ②b非臨床試験に基づく情報 ③a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 ⑤b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 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】（#：承認用量は1日1回20～80mg） ①血中濃度 ②a単回投与：健康成人男性11例に、40mgを食後又は空腹時に単回経口投与時、血清中ルラシドン濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり（適用上の注意、薬物動態②b参照）

投与時期	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ ₈ (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	T _{max} ※ (h)	t _{1/2} (h)
食後	52.73 ± 21.92	193.20 ± 66.18	212.37 ± 76.13	1.50 (1.5-4.0)	22.45 ± 6.99
空腹時	22.10 ± 8.65	115.99 ± 39.10	125.64 ± 47.06	1.50 (1.0-4.0)	15.97 ± 6.40

※：中央値（範囲）

③b反復投与 ④統合失調症：患者20例に1日1回20mg～80mgを漸増減法により8週間食後経口投与。同一用量で6日間以上反

復投与後の血清中ルラシドンのC_{max}、C_{min}及びAUC₀₋₂₄は、いずれも投与量の増加に伴い、ほぼ線形に増加。血清中ルラシドン濃度推移は電子添文参照、定常状態の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量	C _{max} (ng/mL)	C _{min} ※1 (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ※2 (ng・h/mL)	T _{max} ※3 (h)
20mg (6例)	16.37 ± 8.99	1.60 ± 0.59	95.16 ± 29.01	2.75 (1.1-7.8)
40mg (9例)	48.33 ± 25.35	4.34 ± 2.15	285.56 ± 113.37	3.80 (1.5-5.9)
60mg (8例)	65.97 ± 37.42	5.01 ± 1.91	362.83 ± 175.77	2.00 (1.0-4.0)
80mg (7例)	79.39 ± 41.39	7.32 ± 4.33	487.39 ± 211.90	2.00 (0.5-3.8)

※1：投与直前の濃度。※2：20mgの1例についてAUC₀₋₈を用いて算出。※3：中央値（範囲）

⑤a双極性障害におけるうつ症状の改善（外国人データ）：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1,491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、被験者集団間で薬物動態は同様と考えられた ②b吸収 ③a吸収率（外国人データ）：健康成人男性に¹⁴C-標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与時の尿中放射能排泄率から、経口投与後9.19～19.1%が吸収されいると考えられた ⑤b食事の影響：血清中ルラシドンのC_{max}、AUC₀₋₄₈及びAUC_{0-∞}は、空腹時投与に比べ、食後投与では2.4倍、1.7倍及び1.7倍に増加（適用上の注意、薬物動態①a参照） ③b分布 蛋白結合率：99.8%以上（*in vitro*、ヒト血清、100ng/mL～1μg/mL、平衡透析法） ④代謝：ルラシドンは、主にCYP3A4による代謝を受け、体内から消失。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。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、AUC₀₋₈は総放射能のそれぞれ約24%及び約11%だったが、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、いずれもヒトの血清中濃度は未変化体より低かった（相互作用参照） ⑤c排泄（健康成人男性）

②a各6例に2.5mg[#]～30mgを食後単回経口投与後48時間までに、未変化体として尿中に排泄されたのは0.2%以下で、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 ⑤b11例に¹⁴C-標識ルラシドン40mgを食後単回経口投与時、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ9.19～19.1%及び67.2～80.1%（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ②a腎機能障害患者（外国人データ）：27例（軽度：クレアチンクリアランス50以上80mL/min以下9例、中等度：30以上50mL/min未満9例、重度：30mL/min未満9例）に40mgを食後単回投与時、健康成人に比べ、血清中ルラシドンのAUC_{0-∞}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（用法関連注意①b②a、特定背景関連注意②参照） ②b肝機能障害患者（外国人データ）：15例（軽度：Child-Pugh分類クラスA 6例、中等度：クラスB 6例、重度：クラスC 3例）に、20mgを食後単回投与時、血清中ルラシドンのAUC₀

∞ は健康成人に比べ軽度では1.3倍、中等度では1.8倍、重度では3.0倍(AUC_{0- ∞} の比は算出不能のため、AUC_{0-1ast}の比)に上昇。肝機能障害の程度はC_{max}に影響しなかった(用法関連注意①②③④⑤、特定背景関連注意③参照) ⑥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20mgを食後単回投与時、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、AUC₀₋₄₈は同程度。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。血清中ルラシドンの薬物動態パラメータは次表のとおり

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
健康高齢者	22.53 ± 10.90	97.93 ± 41.96	2.00 (1.0-4.0)	19.87 ± 4.05
健康非高齢者	31.56 ± 12.98	86.11 ± 29.44	1.50 (1.0-2.0)	29.96 ± 12.91

※：中央値(範囲)

⑦薬物相互作用 ⑧併用薬がルラシドンの薬物動態に与える影響(外国人データ)

併用薬及び用法・用量	本剤の用法・用量	C _{max} [※] , AUC [※]
ケトコナゾール (強いCYP3A4阻害剤) 400mg/日5日間(10例) (禁忌③, 相互作用①参照)	10mg単回 [#]	6.8, 9.3
ジルチアゼム (CYP3A4阻害剤) 240mg/日5日間(10例) (相互作用②参照)	20mg単回	2.1, 2.2
リファンピシン (強いCYP3A4誘導剤) 600mg/日8日間(20例) (禁忌④, 相互作用①参照)	40mg単回	0.15, 0.19
リチウム 600mg 1日2回8日間(20例)	120mg/日 [#] 定常状態	0.92, 1.1

※：ルラシドンの薬物動態パラメータの比(併用時/本剤単独時)

⑥ルラシドンが併用薬の薬物動態に与える影響(外国人データ)：リチウム600mgを1日2回反復投与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でも、治療濃度範囲である0.6~1.2mmol/Lに維持 ⑨薬物代謝酵素の誘導及び阻害 ⑩ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で、ルラシドンはCYP酵素(CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4)に対する誘導能をほとんど示さなかった ⑪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(IC₅₀：5.9~7.4µmol/L)を示したが(*in vitro*)、臨床用量では前記CYP酵素を阻害しないと考えられた ⑫トランスポーター ⑬Caco-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(*in vitro*) ⑭BCRP, OAT3, OCT1, OCT2及びMATE1の活性に対しては阻害作用(IC₅₀：0.498~2.57µmol/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(IC₅₀>10µmol/L)(*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 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ②統合失調症 ③国際共同第3相試験(1) (1)急性期の統合失調症患者457例(日本人患者197例を含む)対象のプラセボ対照二重盲検比較試験で、本剤40, 80mg又はプラセボを1日1回食後に6週間投与時、mITT集団のPositive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は次表のとおり〔Mixed Model for Repeated Measures(以下、MMRM)解析〕

《投与6週後のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量(mITT集団^{※1}, MMRM解析)》

投与群	プラセボ群 (142例)	本剤40mg群 (145例)	本剤80mg群 (152例)
PANSS合計スコア			
・ベースライン ^{※2}	101.5 ± 14.1	102.8 ± 16.3	101.0 ± 15.9
・投与6週後におけるベースラインからの変化量 ^{※3※4}	-13.1 ± 1.72	-17.9 ± 1.72	-17.3 ± 1.67
プラセボ群との比較 ^{※4}			
・群間差[95%信頼区間]	-	-4.8 [-9.52, 0.00]	-4.2 [-8.91, 0.50]
・両側p値 ^{※5}	-	0.050	-

※1：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。※2：平均値 ± 標準偏差。※3：最小二乗平均値 ± 標準誤差。※4：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。※5：多重性の調整には閉検定手順

(40mg→80mg)を用いた

(2)本剤の副作用発現頻度は40mg群で39.3%(59/150例)、80mg群で36.4%(56/154例)で、主な副作用はアカシジア(40mg群, 80mg群の順に以降同様、6.0%, 9.7%)、悪心(6.0%, 3.2%)、嘔吐(5.3%, 2.6%)、傾眠(5.3%, 2.6%)等 ⑭国際共同第3相試験(2) (1)急性期の統合失調症患者483例(日本人患者107例を含む)対象のプラセボ対照二重盲検比較試験で、本剤40mg又はプラセボを1日1回夕食後に6週間投与時、本剤40mg群のベースラインからのPANSS合計スコアは投与6週後でプラセボと比較して有意に改善(p<0.001, MMRM解析)。なお、二重盲検試験の本剤40mg群でPANSS合計スコアの改善が20%未満であった患者のうち、本剤40mg又は80mgを可変用量で12週間継続投与した長期投与試験での最頻投与量が40mg及び80mgであった患者集団では、長期投与試験のベースラインから最終評価(LOCF)までのPANSS合計スコア変化量は-6.2 ± 16.67及び-10.7 ± 13.83

《投与6週後の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)》

投与群	プラセボ群 (233例)	本剤40mg群 (245例)
PANSS合計スコア		
・ベースライン ^{※1}	101.7 ± 11.45	102.8 ± 11.04
・投与6週後におけるベースラインからの変化量 ^{※2※3}	-12.7 ± 1.15	-19.3 ± 1.10

プラセボ群との比較※3 ・群間差 [95%信頼区 間] ・両側p値	- -	-6.6 [-9.7, -3.5] <0.001
--	--------	-----------------------------

※1：平均値 ± 標準偏差。 ※2：最小二乗平均値 ± 標準誤差。
 ※3：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
 (2)二重盲検試験の本剤40mg群の副作用発現頻度は
 27.9% (69/247例)、主な副作用はアカシジア (4.0%)、頭痛
 (4.0%)、統合失調症 (4.0%)、不眠症 (3.6%)、傾眠 (2.8%)
 等。長期投与試験の本剤の副作用発現頻度は全体で
 34.6% (100/289例)、主な副作用はアカシジア (6.6%)、悪心
 (3.5%)、血中プロラクチン増加 (3.5%)、頭痛 (2.8%)、統
 合失調症 (2.4%)、便秘 (2.4%)、不眠症 (2.1%)、パーキン
 ソニズム (2.1%) 等 ⑥双極性障害におけるうつ症状の改善：
 国際共同第3相試験 ⑦大うつ病エピソードを有する双極I型障
 害患者525例 (日本人患者179例を含む) 対象のプラセボ対照二
 重盲検比較試験で、本剤20～60mg、80～120mg※1又はプラセ
 ボを1日1回夕食後に6週間投与时、ベースラインから投与6週後
 のMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale (以下、
 MADRS) 合計スコア変化量は次表のとおり。本剤20～60mg群
 でMADRS合計スコアの変化量はプラセボ群と比較して有意に
 大きかった (20～60mg群、調整p=0.007, MMRM解析)
 《投与6週後の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	プラセボ群 (171例)	本剤20～60mg群 (182例)	本剤80～120 mg群※1 (169 例)
MADRS合計スコ ア			
・ベースライン※2	30.9 ± 5.39	30.6 ± 5.57	30.8 ± 5.09
・投与6週後におけ る ベースラインか らの 変化量※3※4	-10.6 ± 0.72	-13.6 ± 0.69	-12.6 ± 0.73
プラセボ群との比 較※4			
・群間差 [95%信 頼区間]	-	-2.9 [-4.9, -1.0]	-2.0 [-4.0, 0.1]
・調整p値※5	-	0.007	0.057

※1：双極性障害におけるうつ症状の改善での承認用量は1日1回
 20～60mg。 ※2：平均値 ± 標準偏差。 ※3：最小二乗平均値 ±
 標準誤差。 ※4：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。

※5：Hochberg法を用いて多重性を調整

④本剤20～60mg群の副作用発現頻度は38.6% (71/184例)、主
 な副作用はアカシジア (13.0%)、悪心 (6.5%) 等 ②その他
 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日間経口投与时、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)。 ※：本剤の承認用
 量は1日1回20～80mg 【薬効薬理】 ①作用機序：ルラシドン
 はドパミンD₂受容体、セロトニン5-HT_{2A}、5-HT_{1A}及び5-
 HT₇受容体に対して結合親和性を示す。ドパミンD₂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-HT₇受容体アンタゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{1A}受容
 体部分アゴニスト作用を併せ持ち、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) ②
 統合失調症の諸症状に関連するin vivo試験系における作用：ル
 ラシドンは陽性症状の指標と考えられているラットメタンフェ
 タミン誘発運動過多を抑制し、認知機能障害の指標と考えられ
 ているスコポラミン/MK-801誘発性の受動的回避試験でのステ
 ップスルー潜時の短縮を改善。また、ラットマイクロダイアリ
 シスで、認知機能や陰性症状に対する改善作用及び抗うつ作用
 発現との関連が示唆されている前頭前皮質でのドパミン遊離量
 を増加 ③うつ・不安症状に関連するin vivo試験系における作
 用：ルラシドンはラット恐怖条件付けすくみ行動評価、ラット
 フォーゲル型水飲みコンフリクト試験、ラット電撃プローブ埋
 め隠し試験及びラット社会相互行動評価でうつ・不安症状の指
 標とされる行動変化を抑制又は改善

【性状】 ルラシドン塩酸塩は白色～淡黄色の粉末。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。
 融点：約253°C (分解)

【備考】 再審査期間中 (2020年3月25日から8年)