リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする複数の短期可変用量プラセボ対照比較併用療法試験のデータを表 5 に示す。

表 5　　成人の双極性障害うつを対象とする複数の短期可変用量プラセボ対照比較併用療法試験における空腹時血糖値の変化

	プラセボ	LATUDA 20～120 mg/日
ベースラインからの平均値の変化（mg/dL）		
	n=302	**n=319**
血清グルコース	-0.9	+1.2
126 mg/dL 超にシフトした患者の割合		
血清グルコース（126 mg/dL 以上）	1.0% (3/290)	1.3% (4/316)

患者は、リチウムまたはバルプロ酸との併用療法として、20～120 mg/日の可変用量 LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験でリチウムまたはバルプロ酸の併用療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期試験でも継続投与された患者のグルコースの平均変化量は、24 週で+1.7 mg/dL（n=88）であった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児および成人の双極性障害うつを対象とする試験でも、空腹時血糖値の変化は同様であった。小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照比較試験では、空腹時血糖値の平均変化は、LATUDA 20～80 mg/日群で+1.6 mg/dL（n=145）、プラセボ群で-0.5 mg/dL（n=145）であった。

脂質異常症

非定型抗精神病薬の投与を受けた患者では、望ましくない脂質の変化が観察されている。

統合失調症

成人

複数の短期プラセボ対照統合失調症試験を統合したデータを、表 6 成人を対象とする統合失調症試験における空腹時脂質の変化に示す。

表 6　　成人を対象とする統合失調症試験における空腹時脂質の変化

		LATUDA				
	プラセボ	**20 mg/日**	**40 mg/日**	**80 mg/日**	**120 mg/日**	**160 mg/日**
ベースラインからの平均値の変化（mg/dL）						
	n=660	**n=71**	**n=466**	**n=499**	**n=268**	**n=115**
総コレステロール	-5.8	-12.3	-5.7	-6.2	-3.8	-6.9
トリグリセリド	-13.4	-29.1	-5.1	-13.0	-3.1	-10.6
シフトした患者の割合						
総コレステロール（240 mg/dL 以上）	5.3% (30/571)	13.8% (8/58)	6.2% (25/402)	5.3% (23/434)	3.8% (9/238)	4.0% (4/101)
トリグリセリド（200 mg/dL 以上）	10.1% (53/526)	14.3% (7/49)	10.8% (41/379)	6.3% (25/400)	10.5% (22/209)	7.0% (7/100)

非対照長期統合失調症試験（主に非盲検継続試験）においては、LATUDA に関連して、総コレステロールおよびトリグリセリドの平均変化は、それぞれ 24 週で-3.8（n=356）および-15.1（n=357）mg/dL、36 週で-3.1（n=303）および-4.8（n=303）mg/dL、52 週で-2.5（n=307）および-6.9（n=307）mg/dL であった。

青年

青年を対象とする短期プラセボ対照比較試験では、空腹時血清コレステロールの平均変化は、プラセボ群で-9.6 mg/dL（n=95）、40 mg/日群で-4.4 mg/dL（n=89）、80 mg/日群で+1.6 mg/dL（n=92）、空腹時血清トリグリセリドの平均変化は、プラセボ群で+0.1 mg/dL（n=95）、40 mg/日群で-0.6 mg/dL（n=89）、80 mg/日群で+8.5 mg/dL（n=92）であった。

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とした短期可変用量プラセボ対照単剤療法試験のデータを表 7 に示す。

表 7　　成人の双極性障害うつを対象とした単剤療法試験における空腹時脂質の変化

		LATUDA	
	プラセボ	20～60 mg/日	80～120 mg/日
ベースラインからの平均値の変化（mg/dL）			
	n=147	n=140	n=144
総コレステロール	-3.2	+1.2	-4.6
トリグリセリド	+6.0	+5.6	+0.4
シフトした患者の割合			
総コレステロール（240 mg/dL 以上）	4.2% (5/118)	4.4% (5/113)	4.4% (5/114)
トリグリセリド（200 mg/dL 以上）	4.8% (6/126)	10.1% (12/119)	9.8% (12/122)

患者は、20～60 mg/日の可変用量 LATUDA、80～120 mg/日の LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験で単剤療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期試験でも継続投与された患者の総コレステロールおよびトリグリセリドの平均変化量は、それぞれ 24 週で-0.5 mg/dL（n=130）および-1.0 mg/dL（n=130）であった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする複数の短期可変用量プラセボ対照比較併用療法試験のデータを表 8 に示す。

表 8　　成人の双極性障害うつを対象とする併用療法試験における空腹時脂質の変化

		LATUDA
	プラセボ	20～120 mg/日
ベースラインからの平均値の変化（mg/dL）		
	n=303	n=321
総コレステロール	-2.9	-3.1
トリグリセリド	-4.6	+4.6
シフトした患者の割合		
総コレステロール（240 mg/dL 以上）	5.7% (15/263)	5.4% (15/276)
トリグリセリド（200 mg/dL 以上）	8.6% (21/243)	10.8% (28/260)

患者は、リチウムまたはバルプロ酸との併用療法として、20～120 mg/日の可変用量 LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験でリチウムまたはバルプロ酸を用いた併用療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期試験でも継続投与された患者の総コレステロールおよびトリグリセリドの平均変化量は、それぞれ 24 週で-0.9（n=88）および+5.3（n=88）mg/dL であった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験では、空腹時コレステロールの平均変化は、LATUDA 20～80 mg/日群で-6.3 mg/dL（n=144）、プラセボ群で-1.4 mg/dL（n=145）、空腹時トリグリセリドの平均変化量は、LATUDA 20～80 mg/日群で-7.6 mg/dL（n=144）、プラセボ群で+5.9 mg/dL（n=145）であった。

体重増加

非定型抗精神病薬の使用時には体重増加が観察されている。体重の臨床的モニタリングが推奨される。

統合失調症

成人

複数の短期プラセボ対照統合失調症試験を統合したデータを表 9 に示す。平均体重増加は、LATUDA 投与患者では+0.43 kg、プラセボ投与患者では-0.02 kg であった。試験 3 および 5 において、それぞれのベースラインからの体重変化は、オランザピンで+4.15 kg、徐放性クエチアピンで+2.09 kg であった *［臨床試験（14.1）を参照］*。体重が（エンドポイントにおいて）7%以上増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 4.8%、プラセボ投与患者では 3.3%であった。

表 9　　成人を対象とする統合失調症試験におけるベースラインからの平均体重変化（kg）

		LATUDA				
	プラセボ (n=696)	**20 mg/日 (n=71)**	**40 mg/日 (n=484)**	**80 mg/日 (n=526)**	**120 mg/日 (n=291)**	**160 mg/日 (n=114)**
すべての患者		**-0.15**	**+0.22**	**+0.54**	**+0.68**	**+0.60**

非対照長期統合失調症試験（主に非盲検継続試験）においては、LATUDA に関連して、体重の平均変化が 24 週で-0.69 kg（n=755）、36 週で-0.59 kg（n=443）、52 週で-0.73 kg（n=377）であった。

青年

青年を対象とする短期プラセボ対照統合失調症試験を統合したデータを表 10 に示す。体重増加の平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.5 kg、プラセボ投与患者では+0.2 kg であった。体重が（エンドポイントにおいて）7%以上増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 3.3%、プラセボ投与患者では 4.5%であった。

参照 ID：4228037

表 10　　青年を対象とする統合失調症試験におけるベースラインからの平均体重変化（kg）

		LATUDA	
	プラセボ (n=111)	**40 mg/日 (n=109)**	**80 mg/日 (n=104)**
すべての患者	+0.2	+0.3	+0.7

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照単剤療法試験のデータを表 11 に示す。体重増加の平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.29 kg、プラセボ投与患者では-0.04 kg であった。体重が（エンドポイントにおいて）7%以上増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 2.4%、プラセボ投与患者では 0.7%であった。

表 11　　成人の双極性障害うつを対象とする単剤療法試験におけるベースラインからの平均体重変化（kg）

		LATUDA	
	プラセボ (n=151)	**20～60 mg/日 (n=143)**	**80～120 mg/日 (n=147)**
すべての患者	-0.04	+0.56	+0.02

患者は、20～60 mg/日の可変用量 LATUDA、80～120 mg/日の LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験で単剤療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期試験でも継続投与された患者の平均体重変化は、24 週で-0.02 kg（n=130）であった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする複数の短期可変用量プラセボ対照比較併用療法試験のデータを表 12 に示す。体重増加の平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.11 kg、プラセボ投与患者では+0.16 kg であった。体重が（エンドポイントにおいて）7%以上増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 3.1%、プラセボ投与患者では 0.3%であった。

表 12　　成人の双極性障害うつを対象とする併用療法試験におけるベースラインからの平均体重変化（kg）

		LATUDA
	プラセボ (n=307)	**20～120 mg/日 (n=327)**
すべての患者	+0.16	+0.11

患者は、リチウムまたはバルプロ酸との併用療法として、20～120 mg/日の可変用量 LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験でリチウムまたはバルプロ酸の併用療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期試験でも継続投与された患者の平均体重変化は、24 週で+1.28 kg（n=86）であった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験のデータを表 13 に示す。体重増加の平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.7 kg、プラセボ投与患者では+0.5 kg であった。体重が（エンドポイントにおいて）7%以上増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 4.0%、プラセボ投与患者では 5.3%であった。

表 13　　小児双極性障害うつ患者（10～17 歳）を対象とする試験におけるベースラインからの平均体重変化（kg）

	プラセボ (n=170)	LATUDA 20～80 mg/日 (n=175)
すべての患者	+0.5	+0.7

5.7　　高プロラクチン血症

ドパミン D_2 受容体に拮抗する他の薬剤と同様に、LATUDA はプロラクチン値を増加させる。

高プロラクチン血症により視床下部 GnRH が抑制され、その結果、下垂体ゴナドトロピン分泌が減少することがある。これは次に、男女患者の性腺ステロイド産生を阻害することにより、生殖機能を抑制することがある。乳汁漏出症、無月経、女性化乳房およびインポテンスが、プロラクチン値を上昇させる化合物で報告されている。性腺機能低下症に関連する長期にわたる高プロラクチン血症は、男女患者の骨密度の低下を招く可能性がある *［副作用（0）を参照］*。

In vitro における組織培養実験では、ヒトの乳癌のおよそ 3 分の 1 がプロラクチン依存性であることが示されており、これは過去に乳癌が見つかった患者にこれらの薬剤の処方を考慮する場合、重要な要因となる可能性がある。プロラクチン遊離を増加させる化合物には普通にみられることであるが、乳腺腫瘍の増加がラットとマウスで行われたルラシドンの発癌性試験で認められた *［非臨床毒性試験（13）を参照］*。現在までに行われた臨床試験も疫学的研究も、ヒトにおけるこのクラスの薬剤の長期投与と腫瘍形成との関連性を示していないが、利用できる証拠が極めて限定的であるため結論付けることはできない。

統合失調症

成人

短期プラセボ対照統合失調症試験において、プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.4 ng/mL であり、プラセボ投与患者では-1.9 ng/mL であった。プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、男性では+0.5 ng/mL、女性では-0.2 ng/mL であった。用量別のプロラクチン変化量の中央値を表 14 に記す。

参照 ID：4228037

表 14　　成人を対象とする統合失調症試験におけるベースラインからのプロラクチン変化量の中央値（ng/mL）

		LATUDA			
	プラセボ	**20 mg/日**	**40 mg/日**	**80 mg/日**	**120 mg/日**	**160 mg/日**
すべての患者	-1.9	-1.1	-1.4	-0.2	+3.3	+3.3
	(n=672)	(n=70)	(n=476)	(n=495)	(n=284)	(n=115)
女性	-5.1	-0.7	-4.0	-0.2	+6.7	+7.1
	(n=200)	(n=19)	(n=149)	(n=150)	(n=70)	(n=36)
男性	-1.3	-1.2	-0.7	-0.2	+3.1	+2.4
	(n=472)	(n=51)	(n=327)	(n=345)	(n=214)	(n=79)

プロラクチンが正常範囲上限（ULN）値の 5 倍以上に増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 2.8%、プラセボ投与患者では 1.0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した女性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 5.7%、プラセボ投与女性患者では 2.0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した男性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 1.6%、プラセボ投与男性患者では 0.6%であった。

非対照長期統合失調症試験（主に非盲検継続試験）においては、LATUDA に関連して、プロラクチン変化量の中央値は 24 週で-0.9 ng/mL（n=357）、36 週で-5.3 ng/mL（n=190）、および 52 週で-2.2 ng/mL（n=307）であった。

青年

青年を対象とする短期プラセボ対照統合失調症試験において、プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、LATUDA 投与患者では+1.1 ng/mL であり、プラセボ投与患者では+0.1 ng/mL であった。LATUDA 投与患者におけるプロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、男性では+1.0 ng/mL、女性では+2.6 ng/mL であった。用量別のプロラクチン変化量の中央値は表 15 に記す。

表 15　　青年を対象とする統合失調症試験におけるベースラインからのプロラクチン変化量の中央値（ng/mL）

		LATUDA	**LATUDA**
	プラセボ	**40 mg/日**	**80 mg/日**
すべての患者	+0.10	+0.75	+1.20
	(n=103)	(n=102)	(n=99)
女性	+0.70	+0.60	+4.40
	(n=39)	(n=42)	(n=33)
男性	0.00	+0.75	+1.00
	(n=64)	(n=60)	(n=66)

プロラクチンが正常範囲上限（ULN）値の 5 倍以上に増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0.5%、プラセボ投与患者では 1.0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した女性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 1.3%、プラセボ投与女性患者では 0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した男性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0%、プラセボ投与男性患者では 1.6%であった。

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照単剤療法試験において、プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、20～60 mg/日および 80～120 mg/日の LATUDA 投与患者ではそれぞれ+1.7 ng/mL および +3.5 ng/mL であり、プラセボ投与患者では+0.3 ng/mL であった。プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、男性では+1.5 ng/mL、女性では+3.1 ng/mL であった。用量範囲別のプロラクチン変化量の中央値を表 16 に示す。

表 16　　成人の双極性障害うつを対象とする単剤療法試験におけるベースラインからのプロラクチン変化量の中央値（ng/mL）

		LATUDA	
	プラセボ	**20～60 mg/日**	**80～120 mg/日**
すべての患者	+0.3	+1.7	+3.5
	(n=147)	(n=140)	(n=144)
女性	0.0	+1.8	+5.3
	(n=82)	(n=78)	(n=88)
男性	+0.4	+1.2	+1.9
	(n=65)	(n=62)	(n=56)

患者は、20～60 mg/日の可変用量 LATUDA、80～120 mg/日の LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

プロラクチンが正常範囲上限（ULN）値の 5 倍以上に増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0.4%、プラセボ投与患者では 0.0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した女性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0.6%、プラセボ投与女性患者では 0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した男性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0%、プラセボ投与男性患者では 0%であった。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験で単剤療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期試験でも継続投与された患者のプロラクチン変化量の中央値は、24 週で-1.15 ng/mL（n=130）であった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照併用療法試験において、プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、20～120 mg/日の LATUDA 投与患者では+2.8 ng/mL であり、プラセボ投与患者では 0.0 ng/mL であった。プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、男性では+2.4 ng/mL、女性では+3.2 ng/mL であった。全用量範囲によるプロラクチン変化量の中央値を表 17 に示す。

参照 ID：4228037

表 17　　成人の双極性障害うつを対象とする併用療法試験におけるベースラインからのプロラクチン変化量の中央値（ng/mL）

	プラセボ	LATUDA 20～120 mg/日
すべての患者	0.0 (n=301)	+2.8 (n=321)
女性	+0.4 (n=156)	+3.2 (n=162)
男性	-0.1 (n=145)	+2.4 (n=159)

患者は、リチウムまたはバルプロ酸との併用療法として、20～120 mg/日の可変用量 LATUDA、またはプラセボに無作為化されている。

プロラクチンが正常範囲上限（ULN）値の 5 倍以上に増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0.0%、プラセボ投与患者では 0.0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した女性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0%、プラセボ投与女性患者で 0%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した男性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0%、プラセボ投与男性患者では 0%であった。

双極性障害のうつ症状を対象とした短期試験でリチウムまたはバルプロ酸の併用療法として LATUDA を投与され、非対照非盲検長期長期試験でも継続投与された患者のプロラクチン変化量の中央値は、24 週で-2.9 ng/mL（n=88）であった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験において、プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、LATUDA 投与患者では+1.10 ng/mL であり、プラセボ投与患者では+0.50 ng/mL であった。LATUDA を投与された患者における、プロラクチン値のベースラインからエンドポイントまでの変化量の中央値は、男性では+0.85 ng/mL、女性では+2.50 ng/mL であった。プロラクチン変化量の中央値を表 18 に記す。

表 18　　小児双極性障害うつ患者（10～17 歳）を対象とする試験におけるベースラインからのプロラクチン変化量の中央値（ng/mL）

	プラセボ	LATUDA 20～80 mg/日
すべての患者	+0.50 (n=157)	+1.10 (n=165)
女性	+0.55 (n=78)	+2.50 (n=83)
男性	+0.50 (n=79)	+0.85 (n=82)

プロラクチンが正常範囲上限（ULN）値の 5 倍以上に増加した患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0%、プラセボ投与患者では 0.6%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した女性患者の割合は、LATUDA 投与患者では 0%、プラセボ投与女性

患者では 1.3%であった。プロラクチンが ULN の 5 倍以上に増加した男性患者は、プラセボ投与患者および LATUDA 投与患者のいずれにもいなかった。

5.8 白血球減少症、好中球減少症、顆粒球減少症

白血球減少症／好中球減少症が、抗精神病薬による治療中に報告されている。顆粒球減少症（致死的な症例を含む）が、クラス内の他の薬剤で報告されている。

白血球減少症／好中球減少症を起こしうる危険因子には、既存の白血球数（WBC）低値、および薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往がある。既存の WBC 低値、または薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴のある患者では、治療の最初の数ヵ月間に全血球数（CBC）を頻繁にモニタリングし、他の発症関連因子がない場合は、WBC の低下の最初の徴候が見られた時に LATUDA を中止すべきである。

好中球減少症の患者では、発熱あるいは他の症状もしくは感染の徴候を注意深くモニタリングし、このような症状あるいは徴候が生じた場合、速やかに治療すべきである。重度の好中球減少症（絶対好中球数が 1000/mm^3 未満）の患者は LATUDA を中止し、回復するまで WBC のモニタリングを続けるべきである。

5.9 起立性低血圧および失神

LATUDA は、その α_1 アドレナリン受容体拮抗作用によると考えられる、起立性低血圧および失神を引き起こす場合がある。付随する副作用には、浮動性めまい、頭部ふらふら感、頻脈、徐脈が含まれ得る。一般的にこれらの副作用のリスクは、治療開始時と用量増加時に最大となる。これらの副作用のリスクが高い患者、または、低血圧による合併症を起こすリスクが高い患者は、脱水症、血液量減少症、抗高血圧薬による治療、心臓血管疾患の既往歴（心不全、心筋梗塞、虚血、伝導異常など）、脳血管疾患の既往歴がある患者、および抗精神病薬を初めて投与する患者などである。このような患者には、低い開始用量と時間をかけた用量漸増を検討し、起立性低血圧および失神の兆候をモニタリングすること。

起立性低血圧はバイタルサイン測定で評価され、以下のバイタルサインの変化によって定義される：座位から立位、または背臥位から立位になったときに、収縮期血圧が 20 mmHg 以上減少し、かつ脈拍が 10 bpm 以上増加する。

統合失調症

<u>成人</u>

短期プラセボ対照比較統合失調症試験から有害事象として報告された起立性低血圧および失神の発現率（LATUDA 群の発現率、プラセボ群の発現率）は、起立性低血圧［0.3%（5/1508）、0.1%（1/708）］、失神［0.1%（2/1508）、0%（0/708）］であった。

短期統合失調症臨床試験において、起立性低血圧はバイタルサインで評価され、その発現率は 40 mg の LATUDA では 0.8%、80 mg の LATUDA では 2.1%、120 mg の LATUDA では 1.7%、160 mg の LATUDA では 0.8%であり、プラセボでは 0.7%であった。

参照 ID：4228037

青年

青年を対象とする短期プラセボ対照比較統合失調症試験から有害事象として報告された起立性低血圧の発現率は、LATUDA 投与患者では 0.5%（1/214）、プラセボ投与患者では 0%（0/112）であった。失神の事象は報告されなかった。

起立性低血圧はバイタルサインで評価され、その発現率は 40 mg の LATUDA では 0%、80 mg の LATUDA では 2.9%であり、プラセボでは 1.8%であった。

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照単剤療法試験では、起立性低血圧および失神の有害事象は報告されていない。

起立性低血圧はバイタルサインで評価され、その発現率は 20～60 mg の LATUDA では 0.6%、80～120 mg の LATUDA では 0.6%であり、プラセボでは 0.0%であった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照併用療法試験では、起立性低血圧および失神の有害事象は報告されていない。起立性低血圧はバイタルサインで評価され、その発現率は 20～120 mg の LATUDA では 1.1%であり、プラセボでは 0.9%であった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験では、起立性低血圧および失神の有害事象は報告されていない。

起立性低血圧はバイタルサインで評価され、その発現率は 20～80 mg の LATUDA では 1.1%であり、プラセボでは 0.6%であった。

5.10 転倒

LATUDA は、傾眠、体位性低血圧、運動および感覚の不安定を引き起こす可能性があるため、転倒が発生することがあり、その結果として骨折などの損傷が起きる場合がある。以上のような作用が悪化する可能性のある疾患、状態または薬物療法中の患者は、抗精神病薬による治療を開始するときに転倒リスク評価を行い、長期の抗精神病薬療法を実施する場合には繰り返し評価を行うこと。

5.11 痙攣

他の抗精神病薬と同様に、LATUDA は、痙攣の既往歴あるいはアルツハイマー型認知症などの痙攣閾値を低下させる状態にある患者には十分注意して使用すること。痙攣閾値を低下させる状態は、65 歳以上の患者でより生じやすくなる可能性がある。

統合失調症

成人を対象とする短期プラセボ対照統合失調症試験では、痙攣／発作は、プラセボ治療患者が 0.1%（1/708）であったのに対し、LATUDA 治療患者では 0.1%（2/1508）に発現した。

参照 ID：4228037

双極性障害のうつ症状

単剤療法

成人および小児の双極性障害うつを対象とする6週間可変用量プラセボ対照単剤療法試験で、痙攣／発作を経験した患者はいない。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照比較併用療法試験で、痙攣／発作を経験した患者はいない。

5.12 認知機能および運動機能の障害の可能性

LATUDAには他の抗精神病薬と同様に、判断力、思考力あるいは運動技能を低下させる可能性がある。LATUDAによる治療が自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に悪影響を及ぼさないことがある程度確実になるまで、注意するよう患者に警告すること。

LATUDAを用いた臨床試験の傾眠には、過眠症、傾眠過剰、鎮静、および傾眠が含まれる。

統合失調症

<u>成人</u>

短期プラセボ対照比較統合失調症試験では、傾眠の報告がプラセボ投与患者では7.1%（50/708）であったのに対し、LATUDA投与患者では17.0%（256/1508）（LATUDA 20 mg/日：15.5%、LATUDA 40 mg/日：15.6%、LATUDA 80 mg/日：15.2%、LATUDA 120 mg/日：26.5%、LATUDA 160 mg/日：8.3%）であった。

<u>青年</u>

青年を対象とする短期プラセボ対照比較統合失調症試験では、傾眠の報告がプラセボ投与患者では7.1%（8/112）であったのに対し、LATUDA投与患者では14.5%（31/214）（LATUDA 40 mg/日：15.5%、LATUDA 80 mg/日：13.5%）であった。

双極性障害のうつ症状

<u>成人</u>

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照単剤療法試験では、傾眠の報告がプラセボ投与患者では6.5%（11/168）であったのに対し、20～60 mg/日および80～120 mg/日のLATUDA投与患者ではそれぞれ7.3%（12/164）および13.8%（23/167）であった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照併用療法試験では、傾眠の報告がプラセボ投与患者では5.1%（17/334）であったのに対し、20～120 mg/日のLATUDA投与患者では11.4%（41/360）であった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験では、傾眠の報告がプラセボ投与患者では 5.8%（10/172）であったのに対し、20～80 mg/日の LATUDA 投与患者では 11.4%（20/175）であった。

5.13 体温調節障害

深部体温を下げる身体能力の乱れは抗精神病薬に起因すると考えられている。激しい運動、極度の暑さへの曝露、抗コリン作用を持つ薬剤の併用、あるいは脱水症状になり易い体質など、深部体温の上昇をまねく可能性のある状態にある患者に LATUDA を処方する場合には、適切な配慮が推奨される。

5.14 躁病／軽躁の活性化

抗うつ治療は、特に双極性障害の患者において躁病または軽躁のエピソードを発生するリスクを高める可能性がある。このようなエピソードの発生に対して患者をモニタリングすること。

成人を対象とする双極性障害のうつ症状の単剤療法および併用療法（リチウムまたはバルプロ酸の使用）試験において、躁病または軽躁のエピソードを発生した LATUDA およびプラセボ治療群の患者は 1%未満であった。

5.15 嚥下障害

食道運動障害と誤嚥は、抗精神病薬の使用に関連している。誤嚥性肺炎は高齢患者、特に重度のアルツハイマー型認知症の患者における罹患および死亡の一般的原因である。LATUDA およびその他の抗精神病薬は、誤嚥性肺炎のリスクがある患者には十分に注意して使用すべきである。

5.16 パーキンソン病またはレビー小体型認知症を有する患者の神経学的副作用

パーキンソン病またはレビー小体型認知症を有する患者は、抗精神病薬への感受性が上昇すると報告されている。この感受性増加に関わる徴候には、錯乱、鈍麻、椅子から繰り返し落ちるなどの体位性不安定といった姿勢保持障害、錐体外路症状、および悪性症候群と一致する持続的かつ特徴的な臨床症状が含まれる。

参照 ID：4228037

6 副作用

下記の副作用は、添付文書のその他のセクションにおいて詳しく説明されている。

- 認知症関連の精神病を有する高齢患者の死亡率の増加 *［枠組み警告ならびに警告および使用上の注意（5.1）を参照］*
- 自殺念慮および自殺行為 *［枠組み警告ならびに警告および使用上の注意（5.2）を参照］*
- 認知症関連の精神病を有する高齢患者の脳卒中を含む脳血管系副作用 *［警告および使用上の注意（03）を参照］*
- 悪性症候群 *［警告および使用上の注意（5.4）を参照］*
- 遅発性ジスキネジア *［警告および使用上の注意（5.5）を参照］*
- 代謝変化 *［警告および使用上の注意（5.6）を参照］*
- 高プロラクチン血症 *［警告および使用上の注意（5.7）を参照］*
- 白血球減少症、好中球減少症、顆粒球減少症 *［警告および使用上の注意（5.8）を参照］*
- 起立性低血圧および失神 *［警告および使用上の注意（5.9）を参照］*
- 転倒 *［警告および使用上の注意（5.10）を参照］*
- 痙攣 *［警告および使用上の注意（5.11）を参照］*
- 認知機能および運動機能の障害の可能性 *［警告および使用上の注意（5.12）を参照］*
- 体温調節障害 *［警告および使用上の注意（5.13）を参照］*
- 躁病／軽躁の活性化 *［警告および使用上の注意（5.14）を参照］*
- 嚥下障害 *［警告および使用上の注意（5.15）を参照］*
- パーキンソン病またはレビー小体型認知症を有する患者の神経学的副作用 *［警告および使用上の注意（5.16）を参照］*

6.1 臨床試験の結果

臨床試験がさまざまな条件で実施されているため、薬剤の臨床試験で得た有害事象の発現率は、他の薬剤における臨床試験で得られた発現率と直接的に比較することはできない。またそれらの発現率は、診療で得られる有害事象の発現率と一致しない場合がある。

成人

下記の情報は、プラセボ対照試験での統合失調症および双極性障害うつ症状の治療のために、1 回以上の用量の LATUDA を投与された 3,799 例の成人患者からなる LATUDA の統合臨床試験データベースから得たものである。この結果は、合計 1250.9 患者年の投与実績と一致する。合計 1,106 例の患者が、少なくとも 24 週間 LATUDA の投与を受け、371 例の患者が少なくとも 52 週間 LATUDA の投与を受けた。

参照 ID：4228037

臨床試験実施中の有害事象は、一般的問診や有害事象の自発的報告、ならびに健康診断、バイタルサイン、ECG、体重、臨床検査によって得られた。有害事象は治験医師がそれぞれの用語を用いて記録した。有害事象を経験した患者数の割合について有意な見積りを行うため、事象は、MedDRA 用語を用いて標準カテゴリーに分類された。

統合失調症

下記の所見は、LATUDA を 1 日当たり用量 20～160 mg の範囲で投与した、成人を対象とする統合失調症の短期プラセボ対照市販前試験に基づくものである（n=1508）。

一般的に見られる副作用： LATUDA 治療患者において、一般的に見られる副作用（発現率が 5%以上で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上）は、傾眠、アカシジア、錐体外路症状、および悪心であった。

治療中止を伴う副作用： 合計で LATUDA 投与患者の 9.5%（143/1508）とプラセボ投与患者の 9.3%（66/708）が副作用により治療を中止した。LATUDA 投与を受けた患者において、発現率が少なくとも 2%で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上であるような、中止を伴う副作用はなかった。

LATUDA 投与患者において発現率が 2%以上で生じた副作用：

急性治療中（統合失調症患者において最長 6 週間）に起こった、LATUDA の使用に伴う副作用（整数値に四捨五入した発現率が 2%以上で、プラセボよりも LATUDA で発現率が大きいもの）を表 19 に示す。

表 **19**　成人を対象とする短期統合失調症試験において、**LATUDA** 投与患者群での発現率が **2%**以上で、かつプラセボ投与患者群よりも発現率が高い副作用

	副作用が報告された患者の割合						
		LATUDA					
器官別大分類	プラセボ (N=708) (%)	20 mg/日 (N=71) (%)	40 mg/日 (N=487) (%)	80 mg/日 (N=538) (%)	120 mg/日 (N=291) (%)	160 mg/日 (N=121) (%)	全 LATUDA (N=1508) (%)
胃腸障害							
悪心	5	11	10	9	13	7	10
嘔吐	6	7	6	9	9	7	8
消化不良	5	11	6	5	8	6	6
流涎過多	<1	1	1	2	4	2	2
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	2	0	4	3	4	0	3
神経系障害							
傾眠*	7	15	16	15	26	8	17
アカシジア	3	6	11	12	22	7	13
錐体外路障害**	6	6	11	12	22	13	14
浮動性めまい	2	6	4	4	5	6	4
精神障害							
不眠症	8	8	10	11	9	7	10
激越	4	10	7	3	6	5	5
不安	4	3	6	4	7	3	5
落ち着きのなさ	1	1	3	1	3	2	2

参照 ID：4228037

	副作用が報告された患者の割合						
		LATUDA					
器官別大分類	プラセボ (N=708) (%)	20 mg/日 (N=71) (%)	40 mg/日 (N=487) (%)	80 mg/日 (N=538) (%)	120 mg/日 (N=291) (%)	160 mg/日 (N=121) (%)	全 LATUDA (N=1508) (%)
胃腸障害							
悪心	5	11	10	9	13	7	10
嘔吐	6	7	6	9	9	7	8
消化不良	5	11	6	5	8	6	6
流涎過多	<1	1	1	2	4	2	2
筋骨格系および結合組織障害							

注： 数字は整数に四捨五入されている

* 傾眠には次の有害事象用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠

** 錐体外路症状には次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、ジストニア、錐体外路障害、運動低下、筋固縮、眼球回転発作、口下顎ジストニア、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、舌痙攣、斜頸、振戦、開口障害

統合失調症試験における用量に関連する副作用

アカシジアおよび錐体外路症状は用量に関連する。アカシジアの発現率は 120 mg/日までの投与で上昇した（LATUDA 20 mg：5.6%、LATUDA 40 mg：10.7%、LATUDA 80 mg：12.3%、LATUDA 120 mg：22.0%）。アカシジアは 160 mg/日の投与を受けている患者の 7.4%（9/121）から報告され、プラセボ群での発現率は 3.0%であった。錐体外路症状の発現率は 120 mg/日までの投与で上昇した（LATUDA 20 mg：5.6%、LATUDA 40 mg：11.5%、LATUDA 80 mg：11.9%、LATUDA 120 mg：22.0%）。

双極性障害のうつ症状（単剤療法）

下記の所見は、LATUDA を 1 日当たり用量 20～120 mg の範囲で投与した成人の双極性障害うつを対象とする短期プラセボ対照市販前試験に基づくものである（n=331）。

一般的に見られる副作用： LATUDA 治療を受けた患者において、一般的に見られる副作用（両方の用量群において発現率が 5%以上で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上）は、アカシジア、錐体外路症状、傾眠、悪心、嘔吐、下痢、および不安であった。

治療中止を伴う副作用： 合計で LATUDA 投与患者の 6.0%（20/331）とプラセボ投与患者の 5.4%（9/168）が副作用により治療を中止した。LATUDA 投与を受けた患者において、発現率が少なくとも 2%で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上であるような、中止を伴う副作用はなかった。

LATUDA 投与患者において発現率が 2%以上で生じた副作用：

急性期治療中（双極性障害うつ症状を有する患者において最長 6 週間）に起こった、LATUDA の使用に伴う副作用（整数値に四捨五入した発現率が 2%以上で、プラセボよりも LATUDA で発現率が高いもの）を表 20 に示す。

表 20　　成人の双極性障害うつを対象とする短期単剤療法試験において、LATUDA 投与患者群での発現率が 2%以上で、かつプラセボ投与患者群よりも発現率が高い副作用

	副作用が報告された患者の割合			
器官別大分類 用語集による用語	**プラセボ (N=168) (%)**	**LATUDA 20～60 mg/日 (N=164) (%)**	**LATUDA 80～120 mg/日 (N=167) (%)**	**全 LATUDA (N=331) (%)**
胃腸障害				
悪心	8	10	17	14
口内乾燥	4	6	4	5
嘔吐	2	2	6	4
下痢	2	5	3	4
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	1	4	4	4
インフルエンザ	1	<1	2	2
尿路感染	<1	2	1	2
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	<1	3	<1	2
神経系障害				
錐体外路症状*	2	5	9	7
アカシジア	2	8	11	9
傾眠**	7	7	14	11
精神障害				
不安	1	4	5	4

注： 数字は整数に四捨五入されている

* 錐体外路症状には次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、ジストニア、錐体外路障害、眉間反射異常、運動低下、筋固縮、眼球回転発作、口下顎ジストニア、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、舌痙攣、斜頚、振戦、開口障害

** 傾眠には次の有害事象用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠

参照 ID：4228037

単剤療法試験における用量に関連する副作用：

成人を対象とする短期プラセボ対照試験（LATUDA は低い用量と高い用量の範囲）[*臨床試験（14.2）を参照*] で、すべての用量群の LATUDA 投与患者における発現率が 5%を超え、かつプラセボよりも高い副作用は、20～60 mg/日および 80～120 mg/日の LATUDA ではそれぞれ悪心（10.4%、17.4%）、傾眠（7.3%、13.8%）、アカシジア（7.9%、10.8%）、および錐体外路症状（4.9%、9.0%）であった。

双極性障害のうつ症状

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

下記の所見は、リチウムまたはバルプロ酸との併用療法として、LATUDA を 1 日当たり用量 20～120 mg の範囲で投与した成人の双極性障害うつを対象とする短期プラセボ対照市販前試験 2 件に基づくものである（n=360）。

一般的に見られる副作用： LATUDA 治療を受けた患者において、一般的に見られる副作用（発現率が 5%以上で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上）は、アカシジアおよび傾眠であった。

治療中止を伴う副作用： 合計で LATUDA 投与患者の 5.8%（21/360）とプラセボ投与患者の 4.8%（16/334）が副作用により治療を中止した。LATUDA 投与を受けた患者において、発現率が少なくとも 2%で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上であるような、中止を伴う副作用はなかった。

LATUDA 投与患者において発現率が 2%以上で生じた副作用：

急性期治療中（双極性障害のうつ症状を有する患者において最長 6 週間）に起こった、LATUDA の使用に伴う副作用（整数値に四捨五入した発現率が 2%以上で、プラセボよりも LATUDA で発現率が高いもの）を表 21 に示す。

表 21　　成人の双極性障害うつを対象とする短期併用療法試験において、LATUDA 治療患者群での発現率が 2%以上で、かつプラセボ治療患者群よりも発現率が高い副作用

	副作用が報告された患者の割合	
器官別大分類 用語集による用語	**プラセボ** **(N=334)** **(%)**	**LATUDA** **20～120 mg/日** **(N=360)** **(%)**
胃腸障害		
悪心	10	14
嘔吐	1	4
一般・全身障害		
疲労	1	3
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2	4
臨床検査		
体重増加	<1	3
代謝および栄養障害		
食欲亢進	1	3
神経系障害		
錐体外路症状*	9	14
傾眠**	5	11
アカシジア	5	11
精神障害		
落ち着きのなさ	<1	4

注： 数字は整数に四捨五入されている

* 錐体外路症状には次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、ジストニア、錐体外路障害、眉間反射異常、運動低下、筋固縮、眼球回転発作、口下顎ジストニア、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、舌痙攣、斜頸、振戦、開口障害

** 傾眠には次の有害事象用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠

参照 ID：4228037

青年

統合失調症

下記の所見は、LATUDA を 1 日当たり用量 40（N=110）～80 mg（N=104）の範囲で投与した、青年を対象とする統合失調症の短期プラセボ対照試験に基づくものである。

一般的に見られる副作用： LATUDA 治療を受けた青年患者（13～17 歳）において、一般的に見られる副作用（発現率が 5%以上で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上）は、傾眠、悪心、アカシジア、錐体外路症状（アカシジア以外、40 mg のみ）、嘔吐、および鼻漏／鼻炎（80 mg のみ）であった。

治療中止を伴う副作用： 青年患者（13～17 歳）における副作用による投与中止率は、LATUDA 投与患者では 4%、プラセボ投与患者では 8%であった。

LATUDA 投与患者において発現率が 2%以上で生じた副作用：

急性治療中（統合失調症の青年患者において最長 6 週間）に起こった、LATUDA の使用に伴う副作用（整数値に四捨五入した発現率が 2%以上で、プラセボよりも LATUDA で発現率が大きいもの）を表 22 に示す。

表 22　　青年を対象とする短期統合失調症試験において、LATUDA 投与患者群での発現率が 2%以上で、かつプラセボ投与患者群よりも発現率が高い副作用

	副作用が報告された患者の割合			
器官別大分類 用語集による用語	**プラセボ (N=112)**	**LATUDA 40 mg/日 (N=110)**	**LATUDA 80 mg/日 (N=104)**	**全 LATUDA (N=214)**
胃腸障害				
悪心	3	13	14	14
嘔吐	2	8	6	8
下痢	1	3	5	4
口内乾燥	0	2	3	2
感染症および寄生虫症				
ウイルス感染**	6	11	10	10
鼻炎***	2	<1	8	4
口腔咽頭痛	0	<1	3	2
頻脈	0	0	3	1
神経系障害				
傾眠*	7	15	13	15
アカシジア	2	9	9	9
浮動性めまい	1	5	5	5

参照 ID：4228037

	副作用が報告された患者の割合			
器官別大分類 用語集による用語	プラセボ (N=112)	LATUDA 40 mg/日 (N=110)	LATUDA 80 mg/日 (N=104)	全 LATUDA (N=214)

注： 数字は整数に四捨五入されている

* 傾眠には次の有害事象用語が含まれる：過眠症、鎮静、傾眠

** ウイルス感染には次の有害事象用語が含まれる：上咽頭炎、インフルエンザ、ウイルス感染、上気道感染

*** 鼻炎には次の有害事象用語が含まれる：鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、鼻閉

参照 ID：4228037

小児患者（10～17 歳）

双極性障害のうつ症状

下記の所見は、LATUDA を 1 日当たり用量 20～80 mg の範囲で投与した 10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験に基づくものである（N=175）。

*一般的に見られる副作用：*LATUDA 治療を受けた小児患者（10～17 歳）において、一般的に見られる副作用（発現率が 5%以上で、プラセボに比べ発現率が 2 倍以上）は、悪心、体重増加、および不眠症であった。

*治療中止を伴う副作用：*小児患者（10～17 歳）における副作用による投与中止率は、LATUDA 投与患者では 2%、プラセボ投与患者では 2%であった。

*LATUDA 投与患者において発現率が 2%以上で生じた副作用：*急性期治療中（双極性障害のうつ症状を有する小児患者において最長 6 週間）に起こった、LATUDA の使用に伴う副作用（整数値に四捨五入した発現率が 2%以上で、プラセボよりも LATUDA で発現率が高いもの）を表 23 に示す。

表 23　　小児双極性障害うつ患者（10～17 歳）を対象とする 6 週間プラセボ対照試験において、LATUDA 治療患者群での発現率が 2%以上で、かつプラセボ治療患者群よりも発現率が高い副作用

	副作用が報告された患者の割合	
器官別大分類 用語集による用語	**プラセボ (N=172)**	**LATUDA 20～80 mg/日 (N=175)**
胃腸障害		
悪心	6	16
嘔吐	4	6
上腹部痛	2	3
下痢	2	3
腹痛	1	3
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	2	3
臨床検査		
体重増加	2	7
代謝および栄養障害		
食欲減退	2	4
神経系障害		
傾眠*	6	11
錐体外路症状**	5	6
浮動性めまい	5	6
精神障害		
不眠症	2	5
異常な夢	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	2	2

注： 数字は整数に四捨五入されている

* 傾眠には次の有害事象用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠

** 錐体外路症状には次の有害事象用語が含まれる：アカシジア、歯車様固縮、ジスキネジア、ジストニア、運動過多、関節硬直、筋固縮、筋痙縮、筋骨格硬直、眼球回転発作、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア、振戦

参照 ID：4228037

錐体外路症状

統合失調症

成人

短期プラセボ対照比較統合失調症試験において、アカシジアと落ち着きのなさを除いた錐体外路症状（EPS）関連の事象の発現率は LATUDA 投与患者群で 13.5%、プラセボ投与患者群では 5.8%であった。またアカシジアの発現率は、LATUDA 投与患者群では 12.9%、プラセボ投与患者群では 3.0%であった。用量別の EPS の発現率を表 24 に示す。

表 24　　成人を対象とする統合失調症試験におけるプラセボと比較した EPS の発現率

		LATUDA				
有害事象用語	**プラセボ (N=708) (%)**	**20 mg/日 (N=71) (%)**	**40 mg/日 (N=487) (%)**	**80 mg/日 (N=538) (%)**	**120 mg/日 (N=291) (%)**	**160 mg/日 (N=121) (%)**
全 EPS 事象	**9**	**10**	**21**	**23**	**39**	**20**
アカシジア／落ち着きのなさを除く全ての EPS 事象	**6**	**6**	**11**	**12**	**22**	**13**
アカシジア	3	6	11	12	22	7
ジストニア*	<1	0	4	5	7	2
パーキンソニズム**	5	6	9	8	17	11
落ち着きのなさ	1	1	3	1	3	2

注： 数字は整数に四捨五入されている

* ジストニアには次の有害事象用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害

** パーキンソニズムには次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、錐体外路障害、運動低下、筋固縮、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、振戦

青年

青年を対象とする短期プラセボ対照比較統合失調症試験において、アカシジア関連の事象を除いた EPS の発現率は、LATUDA 投与患者群（40 mg：10%、80 mg：7.7%）でプラセボ投与患者群（3.6%）よりも高かった。また、アカシジア関連の事象の発現率は、プラセボ投与患者群で 1.8%であったのに対し、LATUDA 投与患者群では 8.9%であった。用量別の EPS の発現率を表 25 に示す。

参照 ID：4228037

表 25　　青年を対象とする統合失調症試験におけるプラセボと比較した EPS の発現率

		LATUDA	
有害事象用語	**プラセボ (N=112) (%)**	**40 mg/日 (N=110) (%)**	**80 mg/日 (N=104) (%)**
全 EPS 事象	**5**	**14**	**14**
アカシジア／落ち着きのなさを除く全ての EPS 事象	**4**	**7**	**7**
アカシジア	2	9	9
パーキンソニズム**	<1	4	0
ジスキネジア	<1	<1	1
ジストニア*	0	<1	1

注： 数字は整数に四捨五入されている
* ジストニアには次の有害事象用語が含まれる：ジストニア、開口障害、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頸
** パーキンソニズムには次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、よだれ、錐体外路障害、眉間反射異常、運動低下、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期プラセボ対照単剤療法試験において、アカシジアと落ち着きのなさを除いた EPS 関連の事象が報告された発現率は、LATUDA 投与患者群では 6.9%、プラセボ投与患者群では 2.4%であった。またアカシジアの発現率は、LATUDA 投与患者群では 9.4%、プラセボ投与患者群では 2.4%であった。用量群別の EPS の発現率を表 26 に示す。

参照 ID：4228037

表 26　　成人の双極性障害うつを対象とする単剤療法試験におけるプラセボと比較した EPS の発現率

有害事象用語	プラセボ (N=168) (%)	LATUDA 20～60 mg/日 (N=164) (%)	LATUDA 80～120 mg/日 (N=167) (%)
全 EPS 事象	**5**	**12**	**20**
アカシジア／落ち着きのなさを除く全ての EPS 事象	**2**	**5**	**9**
アカシジア	2	8	11
ジストニア*	0	0	2
パーキンソニズム**	2	5	8
落ち着きのなさ	<1	0	3

注： 数字は整数に四捨五入されている
* ジストニアには次の有害事象用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害
** パーキンソニズムには次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、錐体外路障害、眉間反射異常、運動低下、筋固縮、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、振戦

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期プラセボ対照併用療法試験において、アカシジアと落ち着きのなさを除いたEPSの発現率は、LATUDA投与患者では13.9%であり、プラセボ投与患者では 8.7%であった。またアカシジアの発現率は、LATUDA 投与患者群では 10.8%、プラセボ投与患者群では 4.8%であった。EPS の発現率を表 27 に示す。

表 27　　成人の双極性障害うつを対象とする併用療法試験におけるプラセボと比較した EPS の発現率

有害事象用語	プラセボ (N=334) (%)	LATUDA 20～120 mg/日 (N=360) (%)
全 EPS 事象	**13**	**24**
アカシジア／落ち着きのなさを除く全ての EPS 事象	**9**	**14**
アカシジア	5	11
ジストニア*	<1	1
パーキンソニズム**	8	13
落ち着きのなさ	<1	4

注： 数字は整数に四捨五入されている
* ジストニアには次の有害事象用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害
** パーキンソニズムには次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、錐体外路障害、眉間反射異常、運動低下、筋固縮、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、振戦

短期プラセボ対照比較統合失調症および双極性障害うつ患者を対象とする試験におけるデータは、錐体外路症状（EPS）についてはシンプソン・アンガス評価尺度

参照 ID：4228037

（Simpson Angus Rating Scale, SAS）、アカシジアについてはバーンズ・アカシジア尺度（Barnes Akathisia Scale, BAS）、ジスキネジアについては異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement, AIMS）を用いて客観的に収集された。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験において、アカシジア関連の事象を除いた EPS の発現率は、LATUDA 20～80 mg/日投与患者群（3.4%）とプラセボ投与患者群（3.5%）で同程度であった。また、アカシジア関連の事象の発現率は、プラセボ投与患者群で 3.5%であったのに対し、LATUDA 投与患者群では 2.9%であった。用量別の EPS の発現率を表 28 に示す。

表 28　　小児双極性障害うつ患者（10～17 歳）を対象とする試験におけるプラセボと比較した EPS の発現率

有害事象用語	**プラセボ (N=172) (%)**	**LATUDA 20～80 mg/日 (N=175) (%)**
全 EPS 事象*	**5**	**6**
アカシジア／落ち着きのなさを除く全ての EPS 事象	**4**	**3**
アカシジア	4	3
パーキンソニズム**	<1	<1
ジストニア***	1	<1
流涎過多	<1	<1
精神運動亢進	0	<1
遅発性ジスキネジア	<1	0

注： 数字は整数に四捨五入されている
* 錐体外路症状には次の有害事象用語が含まれる：アカシジア、歯車様固縮、ジスキネジア、ジストニア、運動過多、関節硬直、筋固縮、筋痙縮、筋骨格硬直、眼球回転発作、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア、振戦
** パーキンソニズムには次の有害事象用語が含まれる：運動緩慢、よだれ、錐体外路障害、眉間反射異常、運動低下、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞
*** ジストニアには次の有害事象用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害

統合失調症

成人

SAS、BAS、AIMS における LATUDA 投与患者のベースラインからの平均変化をプラセボ投与患者と比較した。ただし BAS（LATUDA 0.1、プラセボ 0.0）は除く。正常値から異常値へとシフトした患者の割合は、BAS（LATUDA 14.4%、プラセボ 7.1%）、SAS（LATUDA 5.0%、プラセボ 2.3%）、および AIMS（LATUDA 7.4%、プラセボ 5.8%）で、プラセボよりも LATUDA 投与患者の方が大きかった。

参照 ID：4228037

青年

統合失調症の青年患者を対象に、SAS、BAS、および AIMS における LATUDA 投与患者のベースラインからの平均変化を、プラセボ投与患者と比較した。正常値から異常値へとシフトした患者の割合は、BAS（LATUDA 7.0%、プラセボ 1.8%）、SAS（LATUDA 8.3%、プラセボ 2.7%）、および AIMS（LATUDA 2.8%、プラセボ 0.9%）で、プラセボよりも LATUDA 投与患者の方が大きかった。

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人患者を対象に、SAS、BAS、および AIMS における LATUDA 投与患者のベースラインからの平均変化を、プラセボ投与患者と比較した。正常値から異常値へとシフトした患者の割合は、BAS（LATUDA 8.4%、プラセボ 5.6%）、SAS（LATUDA 3.7%、プラセボ 1.9%）、および AIMS（LATUDA 3.4%、プラセボ 1.2%）で、プラセボよりも LATUDA 投与患者の方が大きかった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人患者を対象に、SAS、BAS、および AIMS における LATUDA 投与患者のベースラインからの平均変化を、プラセボ投与患者と比較した。正常値から異常値へとシフトした患者の割合は、BAS（LATUDA 8.7%、プラセボ 2.1%）、SAS（LATUDA 2.8%、プラセボ 2.1%）、および AIMS（LATUDA 2.8%、プラセボ 0.6%）で、プラセボよりも LATUDA 投与患者の方が大きかった。

小児患者（10～17 歳）

双極性障害のうつ症状を有する 10～17 歳の小児患者を対象に、SAS、BAS、および AIMS における LATUDA 投与患者のベースラインからの平均変化を、プラセボ投与患者と比較した。正常値から異常値へとシフトした患者の割合は、BAS（LATUDA 4.6%、プラセボ 2.4%）、SAS（LATUDA 0.6%、プラセボ 0%）では、プラセボよりも LATUDA 投与患者の方が大きく、AIMS（LATUDA 0%、プラセボ 0%）では同じであった。

ジストニア

クラスの効果： ジストニアの症状（長時間にわたる筋肉群の異常収縮）は、投与の最初の数日中に、影響を受けやすい個人に起こることがある。ジストニアの症状には頸の筋肉の痙攣や、時には喉の息苦しさへの進行、嚥下困難、呼吸困難、および／または舌突出が含まれる。これらの症状は低用量でも起こり得るが、効力の強い第 1 世代の抗精神病薬を高用量で投与したときに、より頻繁により大きな重症度で起こり得る。男性および若年齢群において、急性ジストニアのリスクが高いことが観察されている。

参照 ID：4228037

統合失調症

成人

短期プラセボ対照統合失調症試験において、ジストニアは、LATUDA 投与患者では 4.2%（LATUDA 20 mg で 0.0%、LATUDA 40 mg で 3.5%、LATUDA 80 mg で 4.5%、LATUDA 120 mg で 6.5%、LATUDA 160 mg で 2.5%）、プラセボ投与患者では 0.8%に発現した。7 例の患者（0.5%、7/1508）がジストニアのために臨床試験を中止した。このうち 4 例は LATUDA 80 mg/日、3 例は LATUDA 120 mg/日の投与を受けた。

青年

青年を対象とする短期プラセボ対照統合失調症試験において、ジストニアは、LATUDA 投与患者では 1%（LATUDA 40 mg で 1%、LATUDA 80 mg で 1%）に発現し、プラセボ投与患者では 0%であった。ジストニアのために臨床試験を中止した患者はいなかった。

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照比較単剤療法試験において、ジストニアは、LATUDA 投与患者では 0.9%（LATUDA 20～60 mg/日および 80～120 mg/日でそれぞれ 0.0%および 1.8%）、対するプラセボ投与患者では 0.0%に発生した。ジストニアのために臨床試験を中止した患者はいなかった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照併用療法試験において、ジストニアは、LATUDA 投与患者では 1.1%（20～120 mg）、対するプラセボ投与患者では 0.6%に発生した。ジストニアのために臨床試験を中止した患者はいなかった。

小児患者（10～17 歳）

10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験において、ジストニアは、LATUDA 投与患者では 0.6%、対するプラセボ投与患者では 1.2%に発生した。ジストニアのために臨床試験を中止した患者はいなかった。

LATUDA の市販前評価中に観察されたその他の副作用

下記は、2905 例の統合失調症成人患者の市販前データベースで、20 mg 以上のさまざまな用量の LATUDA を 1 日 1 回投与した患者より報告された副作用のリストである。これらリストされた副作用は、臨床的に重要である可能性があり、薬理学的またはその他の根拠により薬剤関連と見られるものである。表 19 または LATUDA 添付文書のそれ以外の箇所に記載されている副作用は含まれていない。

参照 ID：4228037

副作用はさらに、器官別によってカテゴリーに分けられ、次の定義に従って頻度の降順にリストされている：少なくとも患者の 1/100 に発生するもの（高頻度）（プラセボ対照比較試験の結果データにまだ記載されていないものだけが、このリストに記載されている）、患者の 1/100～1/1000 に発生するもの（低頻度）、患者の 1/1000 未満に発生するもの（まれ）。

血液およびリンパ系障害： ***低頻度：****貧血*

心臓障害： ***高頻度：****頻脈；****低頻度：*** *第 1 度房室ブロック、狭心症、徐脈*

耳および迷路障害： ***低頻度：****回転性めまい*

眼障害： ***高頻度：****霧視*

胃腸障害： ***高頻度：****腹痛、下痢；****低頻度：****胃炎*

一般・全身障害および投与部位の状態： ***まれ：****突然死*

臨床検査： ***高頻度：*** *CPK 増加*

代謝および栄養障害： ***高頻度：****食欲減退*

筋骨格系および結合組織障害： ***まれ：****横紋筋融解症*

神経系障害： ***低頻度：****脳血管発作、構語障害*

精神障害： ***低頻度：****異常な夢、パニック発作、睡眠障害*

腎および尿路障害： ***低頻度：****排尿困難；****まれ：****腎不全*

生殖系および乳腺障害： ***低頻度：****無月経、月経困難症；****まれ：****乳房腫大、乳房痛、乳汁漏出症、勃起不全*

皮膚および皮下組織障害： ***高頻度：****発疹、そう痒症；****まれ：****血管浮腫*

血管障害： ***高頻度：****高血圧*

臨床検査値の変動

統合失調症

成人

血清クレアチニン: 短期プラセボ対照試験において、血清クレアチニンのベースラインからの平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.05 mg/dL、プラセボ投与患者では+0.02 mg/dL であった。クレアチニン値の正常値から高値へのシフトは、LATUDA 投与患者の 3.0%（43/1453）、プラセボ投与患者の 1.6%（11/681）に起こった。高クレアチニン値の閾値は、各臨床試験の中央検査室の定義によって、>0.79 から>1.3mg/dL までと幅があった（表 29）。

参照 ID：4228037

表 29　　成人を対象とする統合失調症試験における血清クレアチニンのベースラインでの正常値から試験エンドポイントでの高値へのシフト

臨床検査項目	プラセボ (N=708)	LATUDA 20 mg/日 (N=71)	LATUDA 40 mg/日 (N=487)	LATUDA 80 mg/日 (N=538)	LATUDA 120 mg/日 (N=291)	LATUDA 160 mg/日 (N=121)
血清クレアチニン上昇	2%	1%	2%	2%	5%	7%

青年

血清クレアチニン: 青年を対象とする短期プラセボ対照統合失調症試験において、血清クレアチニンのベースラインからの平均変化は、LATUDA 投与患者では -0.009 mg/dL、プラセボ投与患者では+0.017 mg/dL であった。クレアチニン値の正常値から高値（各臨床試験の中央検査室の定義による）へのシフトは、LATUDA 投与患者の 7.2%（14/194）、プラセボ投与患者の 2.9%（3/103）に起こった（表 30）。

表 30　　青年を対象とする統合失調症試験における血清クレアチニンのベースラインでの正常値から試験エンドポイントでの高値へのシフト

臨床検査項目	プラセボ (N=103)	LATUDA 40 mg/日 (N=97)	LATUDA 80 mg/日 (N=97)
血清クレアチニン上昇	2.9%	7.2%	7.2%

双極性障害のうつ症状

成人

単剤療法

血清クレアチニン: 成人の双極性障害うつを対象とする短期可変用量プラセボ対照単剤療法試験において、血清クレアチニンのベースラインからの平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.01 mg/dL、プラセボ投与患者では-0.02 mg/dL であった。クレアチニン値の正常値から高値へのシフトは、LATUDA 投与患者では 2.8%（9/322）、プラセボ投与患者では 0.6%（1/162）に起こった（表 31）。

参照 ID：4228037

表 31　　成人の双極性障害うつを対象とする単剤療法試験における血清クレアチニンのベースラインでの正常値から試験エンドポイントでの高値へのシフト

臨床検査項目	プラセボ (N=168)	LATUDA 20～60 mg/日 (N=164)	LATUDA 80～120 mg/日 (N=167)
血清クレアチニン上昇	<1%	2%	4%

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

血清クレアチニン: 成人の双極性障害うつを対象とする短期プラセボ対照比較市販前併用療法試験において、血清クレアチニンのベースラインからの平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.04 mg/dL、プラセボ投与患者では-0.01 mg/dL であった。クレアチニン値の正常値から高値へのシフトは、LATUDA 投与患者では 4.3%（15/360）、プラセボ投与患者では 1.6%（5/334）に起こった（表 32）。

表 32　　成人の双極性障害うつを対象とする併用療法試験における血清クレアチニンのベースラインでの正常値から試験エンドポイントでの高値へのシフト

臨床検査項目	プラセボ (N=334)	LATUDA 20～120 mg/日 (N=360)
血清クレアチニン上昇	2%	4%

小児患者（10～17 歳）

血清クレアチニン： 10～17 歳の小児双極性障害うつ患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験において、血清クレアチニンのベースラインからの平均変化は、LATUDA 投与患者では+0.021 mg/dL、プラセボ投与患者では+0.009 mg/dL であった。クレアチニン値の正常値から高値（各臨床研究の中央検査室の定義による）へのシフトは、LATUDA 投与患者では 6.7%（11/163）、プラセボ投与患者では 4.5%（7/155）に起こった（表 33）。

表 33　　小児双極性障害うつ患者（10～17 歳）を対象とする試験における血清クレアチニンのベースラインでの正常値から試験エンドポイントでの高値へのシフト

臨床検査項目	プラセボ (N=155)	LATUDA 20～80 mg/日 (N=163)
血清クレアチニン上昇	4.5%	6.7%

参照 ID：4228037

6.2 市販後の使用実績

LATUDA の承認後の使用において、以下の副作用が特定されている。これらの副作用は、母数不明の集団から自発的に報告されたものであるため、それらの頻度を確実に推定することや薬物曝露との因果関係を判断することは必ずしも可能であるとは限らない。

過敏症反応：蕁麻疹、咽喉腫脹、舌腫脹、呼吸困難、発疹

代謝および栄養障害：低ナトリウム血症

参照 ID：4228037

7 薬物相互作用

7.1 LATUDA と臨床的に重要な相互作用を起こす薬物

表 34 LATUDA との臨床的に重要な薬物相互作用

強力な CYP3A4 阻害剤	
臨床的影響：	強力な CYP3A4 阻害剤との併用によって、LATUDA の単独使用時に比べてルラシドンの曝露量が増加した*［薬効薬理 (12.3) を参照］*。
措置：	LATUDA は強力な CYP3A4 阻害剤と併用すべきではない*［禁忌 (4) を参照］*。
薬剤名等：	ケトコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、ボリコナゾール、ミベフラジル
中等度の CYP3A4 阻害剤	
臨床的影響：	中等度の CYP3A4 阻害剤との併用によって、LATUDA の単独使用時に比べてルラシドンの曝露量が増加した*［薬効薬理（12.3）を参照］*。
措置：	LATUDA を中等度の CYP3A4 阻害剤と併用する場合、LATUDA の用量は元の用量の半分に減らす必要がある*［用法・用量（2.6）を参照］*。
薬剤名等：	ジルチアゼム、アタザナビル、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル
強力な CYP3A4 誘導剤	
臨床的影響：	強力な CYP3A4 誘導剤との併用によって、LATUDA の単独使用時に比べてルラシドンの曝露量が減少した*［薬効薬理 (12.3) を参照］*。
措置：	LATUDA は強力な CYP3A4 誘導剤と併用すべきではない*［禁忌 (4) を参照］*。
薬剤名等：	リファンピシン、アバシミブ、セイヨウオトギリソウ、フェニトイン、カルバマゼピン
中等度の CYP3A4 誘導剤	
臨床的影響：	中等度の CYP3A4 誘導剤との併用によって、LATUDA の単独使用時に比べてルラシドンの曝露量が減少した*［薬効薬理（12.3）を参照］*。
措置：	LATUDA を中等度の CYP3A4 誘導剤と併用する場合、LATUDA の増量が必要である*［用法・用量（2.6）を参照］*。
薬剤名等：	ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリン

7.2 LATUDA と臨床的に重要な相互作用を起こさない薬物

薬物動態試験に基づき、LATUDA をリチウム、バルプロ酸、P-gp 基質または CYP3A4 基質と併用する場合、LATUDA の用量調整の必要はない*［薬効薬理（12.3）を参照］*。

参照 ID：4228037

8 特殊な集団における使用

8.1 妊婦

妊娠曝露登録

妊娠曝露登録は、妊娠中に LATUDA の曝露を受けた女性の妊娠転帰をモニタリングするものである。詳細については、National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics（電話番号：1-866-961-2388）に連絡するか、http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/のウェブサイトを確認のこと。

リスクの要約

妊娠後期に抗精神病薬に曝露された新生児は、出生後に錐体外路症状および／または離脱症状を示す危険性がある*［臨床上の留意事項を参照］*。妊婦における LATUDA 使用に関する試験は行われていない。得られている限られたデータでは、先天異常または流産の薬剤関連性リスクを判断するには不十分である。動物生殖試験では、妊娠ラットおよびウサギに対し、器官形成期に、体表面積あたりの用量（mg/m^2）に換算して、ヒトでの最高臨床推奨用量（MRHD）である 160 mg/日のそれぞれ約 1.5 倍および 6 倍に相当する用量のルラシドンを投与した結果、催奇形性は示されなかった*［データ参照］*。

適応疾患の集団で推定される主な先天異常および流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産または他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、主な先天異常および流産の推定背景リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2～4%及び 15～20%である。

臨床上の留意事項

胎児／新生児に対する副作用

妊娠後期に抗精神病薬に曝露された新生児に、激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫および栄養補給障害などの錐体外路症状および／または離脱症状が報告されている。これらの症状の重症度はさまざまであった。特別な治療なく数時間または数日以内に回復した新生児もいたが、入院の延長が必要な新生児もいた。錐体外路症状および／または離脱症状に対して新生児をモニタリングし、症状がみられた場合には適切に対処すること。

データ

動物データ

妊娠ラットに対し、器官形成期にルラシドンを 3、10 および 25 mg/kg/日の用量で経口投与した。これらの用量は、体表面積あたりの用量（mg/m^2）に換算すると、MRHD である 160 mg/日のそれぞれ 0.2 倍、0.6 倍および 1.5 倍に相当する。mg/m^2 換算で MRHD である 160 mg/日の 1.5 倍に相当する用量まで、催奇形性または胚・胎児への影響は認められなかった。

妊娠ウサギに対し、器官形成期にルラシドンを 2、10 および 50 mg/kg/日の用量で経口投与した。これらの用量は、mg/m^2 に換算すると、MRHD である 160 mg/日のそれぞれ 0.2 倍、1.2 倍および 6 倍に相当する。mg/m^2 換算で MRHD である 160 mg/日の 6 倍に相当する用量まで、催奇形性または胚・胎児に対する影響は認められなかった。

参照 ID：4228037

妊娠ラットに対し、器官形成期および授乳期にルラシドンを 0.4、2 および 10 mg/kg/日の用量で経口投与した。これらの用量は、mg/m^{2}に換算すると、MRHD である 160 mg/日のそれぞれ 0.02 倍、0.1 倍および 0.6 倍に相当する。mg/m^2 換算で MRHD である 160 mg/日の 0.6 倍に相当する用量まで、出生前および出生後の発達に対する影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

ルラシドンのヒト母乳中への移行、乳児への影響または母乳産生への影響を評価するための臨床試験は実施されていない。ルラシドンはラットの母乳中に移行する。授乳による乳児の発達および健康上のベネフィットを、母体のルラシドン投与の臨床的必要性、ならびにルラシドン投与または母体の基礎疾患から授乳児が受ける有害作用の可能性とともに考慮する必要がある。

8.4 小児への使用

統合失調症

326 例の青年患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験によって、青年（13～17 歳）の統合失調症に対する治療における LATUDA 40 mg/日および 80 mg/日の安全性および有効性が確立された*［用法・用量（2.1）、副作用（6.1）、臨床試験（14.1）を参照］*。

統合失調症を有する 13 歳未満の小児患者における LATUDA の安全性および有効性は確立されていない。

双極性障害のうつ症状

347 例の小児患者を対象とする 6 週間プラセボ対照試験によって、小児（10～17 歳）の双極性障害のうつ症状に対する治療における LATUDA 20～80 mg/日の安全性および有効性が確立された*［用法・用量（2.2）、副作用（6.1）、臨床試験（14.2）を参照］*。

双極性障害のうつ症状を有する 10 歳未満の小児患者における LATUDA の安全性および有効性は確立されていない。

自閉性障害に伴う易刺激性

小児患者における自閉性障害に伴う易刺激性の治療としての LATUDA の有効性は確立されていない。

6 週間試験において、自閉性障害に伴う易刺激性［「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版（DSM-IV-TR）」の基準によって診断］を有する 6～17 歳の小児患者の治療として LATUDA 20 mg/日および 60 mg/日を評価した結果、有効性は示されなかった。本試験の主要目的は、エンドポイント（6 週目）における異常行動チェックリスト（Aberrant Behavior Checklist, ABC）の易刺激性サブスケールスコアのベースラインからの改善で評価したが、主要目的は達成されなかった。合計 149 例の患者が LATUDA またはプラセボに無作為化された。嘔吐が他の LATUDA 試験よりも高い割合で発現し［20mg：8%（4/49）、60 mg：27%（14/51）、プラセボ：4%（2/49）］、特に 6～12 歳の小児で発現率が高かった（嘔吐が発現した LATUDA 投与患者は 18 例中 13 例）。

幼若動物試験

参照 ID：4228037

mg/m^2 換算で MRHD の 0.2 倍の低用量で、成長、身体的発達および神経行動的発達に対する毒性が認められた。生後 21～91 日（ヒトの幼児期、青年期、若年成人期に相当）のラットに 3、30 および 150（雄）または 300（雌） mg/kg/日の用量でルラシドンを経口投与した。これらの用量は、mg/m^2 換算でヒト成人での最高臨床推奨用量（MRHD）である 160 mg/日のそれぞれ 0.2～10 倍（雄）または 20 倍（雌）に相当する。毒性として、雌雄のいずれにおいても、mg/m^2 換算で MRHD の 2 倍の用量で大腿骨長、骨塩量、体重および脳重量の用量依存的に減少、mg/m^2 換算で MRHD の 0.2 倍および 2 倍の用量で運動亢進が認められた。雌では、MRHD の 2 倍の用量で、血清エストラジオールの低下に関連した性成熟の遅延が認められた。雌雄のいずれにおいても離乳後早期に死亡が発生し、離乳後の雄の一部は mg/m^2 換算で MRHD の 2 倍の低用量を 4 回のみ投与した後に死亡した。病理組織所見として、mg/m^2 換算で MRHD の 10 倍の用量で雄に甲状腺のコロイド増加および前立腺の炎症が認められ、mg/m^2 換算で MRHD の 0.2 倍の低用量で乳腺の過形成、膣粘液分泌増加、卵巣閉鎖卵胞の増加が認められた。これらの所見の一部は血清プロラクチンの一過性の上昇が原因であり、こうした上昇は雌雄のいずれにもすべての用量で認められた。しかしながら、いずれの用量でも生殖パラメータ（受胎能、受胎指数、精子形成、性周期、妊娠期間、分娩、出生仔数）に変化はなかった。神経行動の変化に関する無作用量は、雄についてはmg/m^2 換算で MRHD の 0.2 倍の用量であり、雌については確定できなかった。成長および身体的発達に関する無作用量は、雌雄のいずれにおいても、mg/m^2 換算で MRHD の 0.2 倍の用量であった。

8.5 高齢者への使用

LATUDA の臨床試験には、65 歳以上の患者がそれより若年の患者に比べて異なる反応をするかどうかを判定するのに十分な数の高齢者は含まれていなかった。精神病のある高齢患者（65～85 歳）において、LATUDA 濃度（20 mg/日）は若年患者と同様であった。年齢のみに基づいて用量を調節する必要があるかどうかは不明である。

LATUDA 投与を受けている、認知症関連の精神病を有する高齢患者では、プラセボに比べ、死亡のリスクが増加する。LATUDA は、認知症に関わる精神病を有する患者への投与は認められていない*［枠組み警告、ならびに警告および使用上の注意（5.1、5.3）を参照］*。

8.6 腎機能障害

中等度または重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス<50 mL/分）の患者には推奨最大用量を減量する。腎機能障害（クレアチニンクリアランス<50 mL/分）の患者では腎機能が正常な患者に比べてルラシドンの曝露量が高くなった*［薬効薬理（12.3）を参照］*。曝露量が増加すると、LATUDA による副作用のリスクが高くなる可能性がある*［用法・用量（2.4）を参照］*。

参照 ID：4228037

8.7 肝機能障害

中等度または重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア＝7 以上）の患者には推奨最大用量を減量する。中等度または重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア＝7 以上）の患者では全般的に、肝機能が正常な患者に比べてルラシドンの曝露量が高くなった*［薬効薬理（12.3）を参照］*。曝露量が増加すると、LATUDA による副作用のリスクが高くなる可能性がある*［用法・用量（2.5）を参照］*。

8.8 その他の特殊な集団

患者の性別、人種または喫煙状態に基づく LATUDA の用量調整の必要はない*［薬効薬理（12.3）を参照］*。

9 薬物濫用および依存症

9.1 規制薬物

LATUDA は規制薬物ではない。

9.2 濫用

LATUDA の濫用または身体的依存の可能性、または耐性を引き起こす可能性に関し、ヒトにおける系統的な研究は行われていない。LATUDA の臨床試験では、薬剤欲求行動の傾向は見出されていないが、これらの観察は系統的に行われたものではなく、市販された後に、CNS 活性化薬剤が悪用、流用、および／または濫用される度合を予測するのは不可能である。患者の薬物濫用歴については注意深く評価を行い、そのような患者については、LATUDA の悪用または濫用の兆候がないか、慎重に観察すべきである（耐性の増大、薬剤欲求行動、用量の増加など）。

10 過量投与

10.1 ヒトでの事例

市販前臨床試験において、LATUDA の偶発的または意図的な過量投与が 1 例報告されており、これは LATUDA を推定 560 mg 経口摂取した事例であった。この患者は後遺症なしに回復した。この患者は LATUDA 治療を再開し、この後 2 ヵ月間続けた。

10.2 過量投与の管理

LATUDA に対する特定の解毒剤は知られていない。過量投与の管理として、慎重な医学的管理およびモニタリングなどの支持療法を実施し、多剤過量投与の可能性を検討すること。過量投与が起きた場合は、認可された中毒事故管理センター（1-800-222-1222 または www.poison.org）に相談すること。

心血管モニタリングをすぐに開始すべきであり、これには不整脈の懸念に対する連続心電図モニタリングが含まれる。抗不整脈治療を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンは、LATUDA の急性過量摂取患者に投与すると、理論的に QT 延長効果をもたらすリスクがある。同様に、ブレチリウムの α 遮断特性は LATUDA の同特性に付加的に働く可能性があり、問題となる低血圧を引き起こす可能性がある。

低血圧と循環虚脱は、適切な方法で治療すべきである。エピネフリンおよびドパミン、ならびにその他の β 刺激作用を有する交感神経作用薬は使用すべきではない。β 刺激は、LATUDA の α 遮断により、低血圧を悪化させるおそれがあるためである。重度の錐体外路症状の場合、抗コリン作用薬を投与すべきである。

胃洗浄（患者の意識がない場合は挿管後に）、ならびに下剤と共に活性炭投与を検討すべきである。

過量投与後に、頭部および頸部の鈍麻、痙攣あるいはジストニア反応が起こる可能性があり、これは嘔吐を誘発し、誤嚥の危険性を生じ得る。

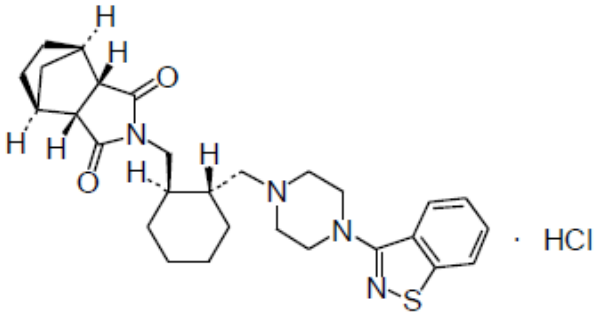
参照 ID：4228037

11　　性状

LATUDA は、ベンゾイソチアゾール誘導体の化学分類に属する非定型抗精神病薬である。

化学名は、(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イルメチル]シクロヘキシルメチル}ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩である。分子式は $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$、分子量は 529.14 である。

化学構造は次の通りである：



ルラシドン塩酸塩は白色～淡黄色の粉末である。水に極めて溶けにくく、0.1 mol/L 塩酸にほとんど溶けず、エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールにやや溶けにくく、トルエンにほとんど溶けず、アセトンに極めて溶けにくい。

LATUDA 錠剤は経口投与に限られる。各錠剤は、ルラシドン塩酸塩を 20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、または 120 mg 含む。

添加物は 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、オパドライ®、およびカルナウバロウである。加えて、80 mg 錠剤には黄色三二酸化鉄および青色 2 号アルミニウムレーキが含まれる。

12　　薬効薬理

12.1　　作用機序

統合失調症および双極性障害のうつ症状の治療におけるルラシドンの作用機序は不明である。しかし、統合失調症および双極性障害のうつ症状におけるその効果は、中枢のドパミン D_2 およびセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用の両方を介する可能性がある。

12.2　　薬力学

ルラシドンは、ドパミン D_2 受容体（Ki=1 nM）、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体（Ki=0.5 nM）およびセロトニン 5-HT_7 受容体（Ki=0.5 nM）に高い結合親和性を有する拮抗薬である。また、ヒト α_{2C} アドレナリン受容体に中程度の結合親和性（Ki=11 nM）を有し、セロトニン 5-HT_{1A}（Ki=6.4 nM）受容体に対して部分作動薬、α_{2A} アドレナリン受容体に対して拮抗薬である（Ki=41 nM）。ルラシドンはヒスタミン H_1 およびムスカリン性アセチルコリン M_1 受容体に対してほとんど結合親和性を示さない（IC_{50} > 1,000 nM）。

参照 ID：4228037

心電図変化

QTc 間隔に対する LATUDA の影響を、統合失調症または統合失調感情障害を有する 43 例の患者を対象とした無作為化二重盲検反復投与 QT 試験で評価した。患者は LATUDA を毎日 120 mg または 600 mg 投与され、試験を完了した。被験者ごとの補正式を用いて補正した QTc 間隔（QTcI）をベースラインで調整した値（ΔQTcI）の片側 95%信頼区間上限は、120 mg 群で投与 2 時間後、600 mg 群で投与 4 時間後に最大値を示し、平均値（片側 95%信頼区間上限）はそれぞれ 7.5（11.7）msec 及び 4.6（9.5）msec であった。本試験では、明らかな用量（曝露量）反応相関は認められなかった。

統合失調症および双極性障害のうつ症状の短期プラセボ対照試験において、LATUDA またはプラセボ投与を受けた患者でベースライン後の QT 延長が 500 msec を超えたという報告はなかった。

12.3 薬物動態

成人

LATUDA 活性は主として親化合物によるものである。LATUDA の薬物動態は、1 日合計用量が 20 mg～160 mg の範囲で用量に比例する。LATUDA の定常状態は、LATUDA 投与開始から 7 日以内に到達する。

LATUDA 40 mg を投与後、消失半減期の平均（%CV）は 18（7）時間である。

吸収と分布： LATUDA は吸収され、ピーク血清濃度に約 1～3 時間で到達する。投与量の 9～19%が吸収されると推定される。LATUDA 40 mg を投与後、見かけの分布容積の平均（%CV）は 6173（17.2）L である。LATUDA は高い血清タンパク質結合率（約 99%）を示す。

食事の影響試験において、LATUDA の平均 C_{max} および AUC は、空腹時に比べ、食事と一緒に投与したときの方がそれぞれ約 3 倍および約 2 倍に上昇した。LATUDA 曝露量は、食事を 350 kcal から 1000 kcal に増やしても影響を受けず、また食事の脂肪含有量とは無関係であった*［用法・用量（2.3）を参照］*。

臨床試験において、LATUDA の安全性および有効性を確立するため、毎日、食事と共に服用するよう患者は指示された*［用法・用量（2.3）を参照］*。

代謝と排泄： LATUDA は主に CYP3A4 を介して代謝される。主な生体内代謝経路は、酸化的 *N* 脱アルキル化、ノルボルナン環の水酸化、および *S* 酸化である。LATUDA は代謝されて、2 つの活性代謝物（ID-14283 および ID-14326）ならびに 2 つの主要な非活性代謝物（ID-20219 および ID-20220）を生成する。*in vitro* 試験によると、LATUDA は CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP4A11、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 の基質ではない。LATUDA は CYP1A2 の基質ではないため、喫煙は LATUDA の薬物動態に影響を与えるとは考えられない。

トランスポータータンパク質：in vitro 試験によって、LATUDA は OATP1B1 または OATP1B3 の基質ではないが、P-gp および BCRP の基質である可能性が高いことが示唆されている。*in vitro* 試験では、LATUDA が臨床的に重要な濃度で、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K および BSEP のトランスポーターを阻害するとは考えられないことが示されている。LATUDA は P-gp の臨床的に重要な阻害剤ではない。しかし、BCRP を阻害する可能性はある。

参照 ID：4228037

[^{14}C]標識 LATUDA を単回投与後、尿と便を合わせた放射能の合計排泄率は約 89%で、便で約 80%が回収され、尿で約 9%が回収された。

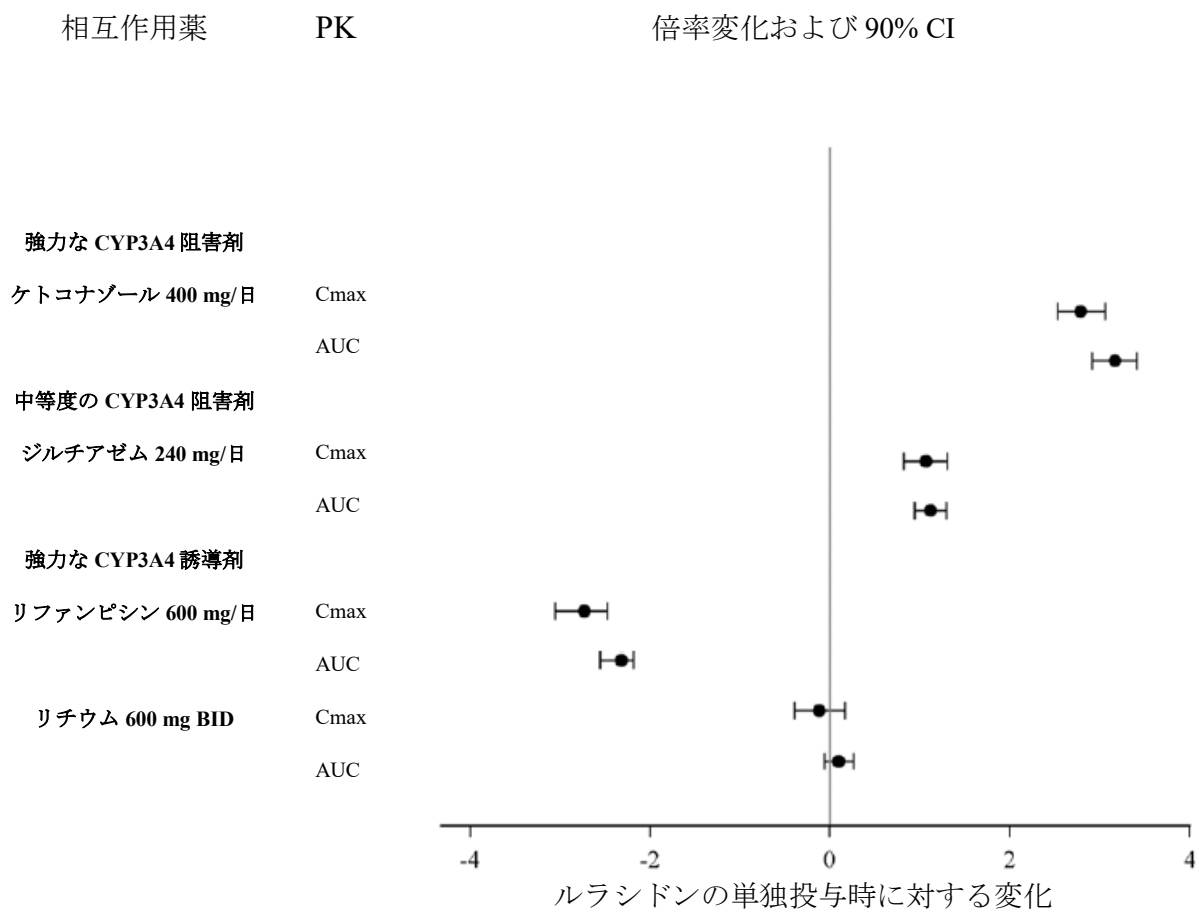
LATUDA 40 mg 投与後、見かけのクリアランスの平均（%CV）は 3902（18.0）mL/min であった。

薬物相互作用試験

ルラシドンの曝露量に及ぼす他剤の影響を図 1 に要約する。母集団 PK 解析から、リチウム 300～2400 mg/日またはバルプロ酸 300～2000 mg/日とルラシドンとの最大 6 週間の併用投与がルラシドンの曝露量に及ぼす影響はごくわずかであるとの結論が得られた。

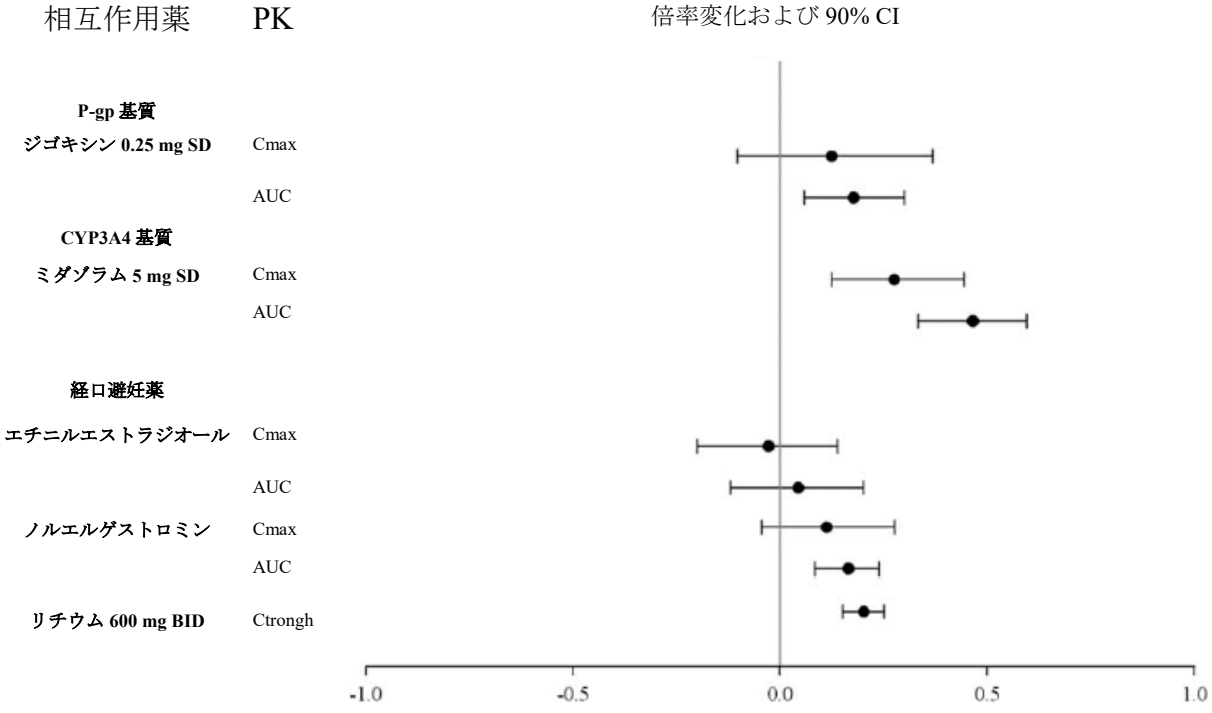
他剤の曝露量に及ぼす LATUDA の影響を図 2 に要約する。母集団 PK 解析から、ルラシドンをリチウム 300～2400 mg/日またはバルプロ酸 300～2000 mg/日と併用投与したとき、ルラシドンとの併用がリチウムおよびバルプロ酸の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであるとの結論が得られた。

図 1 LATUDA の薬物動態に及ぼす他剤の影響



参照 ID：4228037

図 2　他剤の薬物動態に及ぼす LATUDA の影響



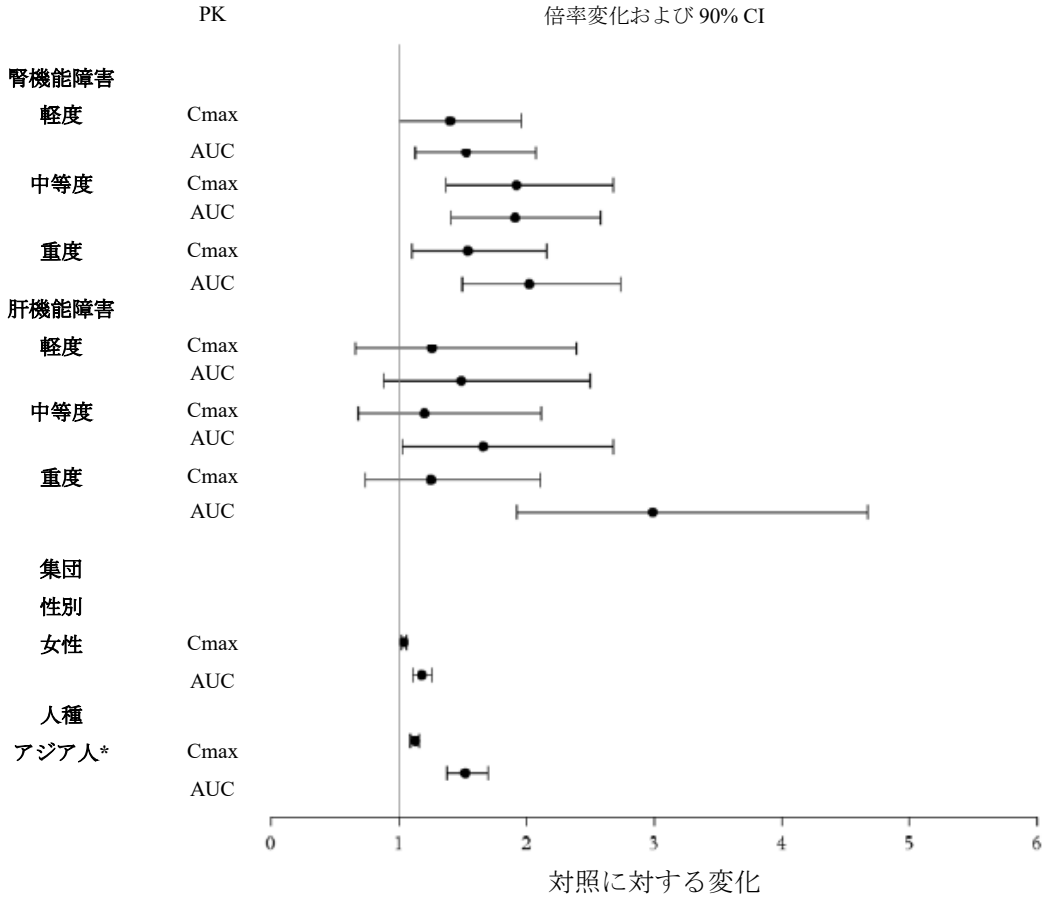
特殊な集団における試験

患者の内因的要因が LATUDA の薬物動態に与える影響を図 3 に示す。

小児患者

小児および青年患者（10～17 歳）における LATUDA の曝露量（定常状態における Cmax および AUC）は、40～160 mg の全用量範囲で成人における曝露量と全般的に同程度であった（体重調整なし）。

図 3　LATUDA の薬物動態に及ぼすその他の患者因子の影響



* 白人との比較

13　非臨床毒性試験

13.1　発癌性、変異原性、生殖能への影響

*発癌性：*マウスでは、ルラシドンの 30、100、300、または 650 mg/kg/日の用量を経口投与された雌で乳腺癌および下垂体腺腫の発現率が上昇した。最低用量での血中レベル（AUC）は MRHD 160 mg/日投与のヒトのレベルとほぼ同等であった。試験された最高用量まで、雄のマウスには腫瘍の増加は見られなかった。この用量での血中濃度（AUC）は MRHD を投与されたヒトの血中濃度（AUC）の 14 倍であった。

ルラシドンを 12 および 36 mg/kg/日で雌ラットへ投与したところ乳腺癌の発現率が上昇した。最低用量 3 mg/kg/日が無作用量であり、この用量での血中レベル（AUC）は、MRHD を投与したヒトの 0.4 倍であった。試験された最高用量まで、雄ラットには腫瘍の増加は見られなかった。この用量での血中レベル（AUC）は MRHD を投与されたヒトの血中濃度（AUC）の 6 倍であった。

げっ歯類の乳腺および下垂体の増殖性および／または腫瘍性の変化は、抗精神病薬の長期投与後に観察されたものであり、プロラクチンが関連していると考えられる*［警告および使用上の注意（5.7）を参照］*。

参照 ID：4228037

*変異原性：*ルラシドンは、複数の *in vitro* および *in vivo* 試験において、突然変異や染色体異常を誘発しなかった。ルラシドンは、復帰突然変異試験（Ames 試験）、チャイニーズハムスター肺由来細胞株（CHL）を用いた染色体異常試験、および最高 2000 mg/kg の用量（体表面積あたりの用量 mg/m^2 に基づき、MRHD である 160 mg/日の 61 倍）まで投与した *in vivo* マウス骨髄小核試験において陰性であった。

*生殖能への影響：*ルラシドンは、交配前 15 日間、交配期間中、および妊娠 7 日目まで雌ラットに経口投与され、1.5、15、150 mg/kg/日の用量で性周期の延長がみられた。最低用量の 0.1 mg/kg では影響は認められなかった。この用量は、mg/m^2 に換算すると、MRHD である 160 mg/日の約 0.006 倍である。生殖能は最高用量のみで低下し、これは 14 日間の休薬期間後に回復したことが示された。生殖能低下の無作用量は、mg/m^2 に換算して、MRHD とほぼ同等である。

交配前 64 日間および交配期間中、mg/m^2 換算で MRHD の 9 倍の用量までルラシドンを雄ラットに経口投与しても、生殖能は影響を受けなかった。

14 臨床試験

14.1 統合失調症

成人

統合失調症に対する LATUDA の有効性は、DSM-IV で統合失調症と診断された成人患者（平均年齢 38.4 歳、範囲 18～72 歳）における 5 つの短期（6 週間）プラセボ対照試験で検証された。2 つの試験には、分析感度を評価するために実薬対照群（オランザピンまたは徐放性クエチアピン）が含まれた。

これらの試験では精神病の徴候と症状を評価するためのいくつかの手段が使用された：

1. 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）は、統合失調症の薬剤治療効果を評価するのに使用される一般的な精神病理学の多要素尺度である。PANSS の合計スコアは 30～210 の範囲となる。
2. 簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale derived, BPRSd）は PANSS から派生したもので、主に統合失調症の陽性症状に重点を置いた多要素尺度である。これに対して PANSS はより広く、統合失調症の陽性、陰性、その他の症状をも含む。BPRSd は、1（症状なし）～7（重度）の尺度で評価される 18 項目で構成される。BPRSd スコアは 18～126 の範囲となる。
3. 臨床全般印象重症度尺度（Clinical Global Impression severity scale, CGI-S）は医師が評価する尺度で、1～7 段階で患者の現在の病状を評価する。

各手段でのエンドポイントは、ベースラインから第 6 週の終了までの合計スコアの変化である。この変化をプラセボの変化と比較し、薬剤群と対照群を比べる。

参照 ID：4228037

この試験の結果は次の通りである：

1. 試験 1： 2 つの LATUDA 固定用量（40 または 120 mg/日）を用いた 6 週間のプラセボ対照試験（N=145）では、LATUDA の 2 用量ともエンドポイントでの BPRSd 合計スコアと CGI-S がプラセボより優れていた。
2. 試験 2： LATUDA 固定用量（80 mg/日）を用いた 6 週間のプラセボ対照試験（N=180）で、LATUDA はエンドポイントでの BPRSd 合計スコアと CGI-S がプラセボより優れていた。
3. 試験 3： 2 つの LATUDA 固定用量（40 または 120 mg/日）および実薬対照（オランザピン）を用いた 6 週間のプラセボ・実薬対照比較試験（N=473）では、LATUDA の 2 用量および実薬対照ともエンドポイントでの PANSS 合計スコアと CGI-S がプラセボより優れていた。
4. 試験 4： 3 つの LATUDA 固定用量（40、80、120 mg/日）を用いた 6 週間のプラセボ対照試験（N=489）では、LATUDA の 80 mg/日用量のみがエンドポイントでの PANSS 合計スコアと CGI-S においてプラセボより優れていた。
5. 試験 5： 2 つの LATUDA 固定用量（80 または 160 mg/日）および実薬対照（徐放性クエチアピン）を用いた 6 週間のプラセボ・実薬対照試験（N=482）では、LATUDA の 2 用量と実薬対照ともエンドポイントでの PANSS 合計スコアと CGI-S がプラセボより優れていた。

したがって、用量が 40、80、120、および 160 mg/日の LATUDA の有効性は確立された（表 35）。

表 35　　成人患者を対象とする統合失調症試験の主要有効性評価結果（BPRSd または PANSS スコア）

試験	治療群	主要有効性評価： BPRSd 平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化（SE）	プラセボとの差 [a]（95% CI）
1	LATUDA（40 mg/日）*	54.2 (8.8)	-9.4 (1.6)	-5.6 (-9.8, -1.4)
	LATUDA（120 mg/日）*	52.7 (7.6)	-11.0 (1.6)	-6.7 (-11.0, -2.5)
	プラセボ	54.7 (8.1)	-3.8 (1.6)	--
2	LATUDA（80 mg/日）*	55.1 (6.0)	-8.9 (1.3)	-4.7 (-8.3, -1.1)
	プラセボ	56.1 (6.8)	-4.2 (1.4)	--
		主要有効性評価： PANSS		
3	LATUDA（40 mg/日）*	96.6 (10.7)	-25.7 (2.0)	-9.7 (-15.3, -4.1)
	LATUDA（120 mg/日）*	97.9 (11.3)	-23.6 (2.1)	-7.5 (-13.4, -1.7)
	オランザピン（15 mg/日）*[b]	96.3 (12.2)	-28.7 (1.9)	-12.6 (-18.2, -7.9)
	プラセボ	95.8 (10.8)	-16.0 (2.1)	--
4	LATUDA（40 mg/日）	96.5 (11.5)	-19.2 (1.7)	-2.1 (-7.0, 2.8)
	LATUDA（80 mg/日）*	96.0 (10.8)	-23.4 (1.8)	-6.4 (-11.3, -1.5)
	LATUDA（120 mg/日）	96.0 (9.7)	-20.5 (1.8)	-3.5 (-8.4, 1.4)
	プラセボ	96.8 (11.1)	-17.0 (1.8)	--
5	LATUDA（80 mg/日）*	97.7 (9.7)	-22.2 (1.8)	-11.9 (-16.9, -6.9)
	LATUDA（160 mg/日）*	97.5 (11.8)	-26.5 (1.8)	-16.2 (-21.2, -11.2)
	徐放性クエチアピン（600 mg/日）*[b]	97.7 (10.2)	-27.8 (1.8)	-17.5 (-22.5, -12.4)
	プラセボ	96.6 (10.2)	-10.3 (1.8)	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS 平均：最小二乗平均、CI：信頼区間、多重比較のために無調整

[a] ベースラインからの最小二乗平均変化における差（薬剤からプラセボを差し引いた値）

[b] 分析感度のために含まれる

* 統計的にプラセボよりも有意に優れている用量

参照 ID：4228037

年齢（65 歳を超える患者はごくわずかであった）、性別、人種に基づく母集団サブグループを調べても反応の差の明確な証拠は見出せなかった。

青年（13～17 歳）

LATUDA の有効性は、統合失調症の DSM-IV-TR 基準に適合する青年患者（13～17 歳）を対象とした、6 週間多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において確立された（N=326）。患者は、LATUDA の 2 つの固定用量（40 mg/日または 80 mg/日）のひとつ、またはプラセボに無作為化された。

精神病の徴候と症状の評価に使用した一次的評価指標は PANSS であった。主要な二次的評価指標は、CGI-S であった。

両方の用量群における LATUDA は、6 週目の PANSS および CGI-S スコアの低下でプラセボより優れていた。全般的に、80 mg/日の用量は 40 mg/日の用量と比べ、付加的な有益性を示さなかった。

主要有効性結果は、表 36 に示す。

表 36　　青年を対象とする統合失調症試験の主要有効性評価結果（PANSS 合計スコア）

治療群	主要有効性評価： PANSS		
	平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化（SE）	プラセボとの差（95% CI）
LATUDA（40 mg/日）*	94.5 (10.97)	-18.6 (1.59)	-8.0 (-12.4, -3.7)
LATUDA（80 mg/日）*	94.0 (11.12)	-18.3 (1.60)	-7.7 (-12.1, -3.4)
プラセボ	92.8 (11.08)	-10.5 (1.59)	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS 平均：最小二乗平均、CI：信頼区間、多重比較のために無調整
[a] ベースラインからの最小二乗平均変化における差（薬剤からプラセボを差し引いた値）
* 統計的にプラセボよりも有意に優れている用量

14.2.　　双極 I 型障害に伴う大うつ病エピソード

成人

単剤療法

単剤療法における LATUDA の有効性は、急速交代型の有無に関わらず、かつ、精神病性特徴がなく、双極 I 型障害に伴う大うつ病エピソードの DSM-IV-TR 基準に適合する成人患者（平均年齢 41.5 歳、範囲 18～74 歳）を対象とした、6 週間多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において確立された（N=485）。患者は、LATUDA の 2 つの可変用量範囲（20～60 mg/日または 80～120 mg/日）のいずれか、またはプラセボに無作為化された。

本試験で抑うつ症状の評価に使用される主要評価項目は、モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS）であり、これは 10 項目を医師が評価する尺度で、合計スコアの範囲は 0（抑うつ的特徴なし）～60（最大スコア）である。主要評価項目は、6 週目におけるベースラインからの MADRS スコアの変化であった。主要な副次的評価項目は、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）であ

参照 ID：4228037

り、これは医師が評価する尺度で、7 段階で患者の現在の病状を評価し、より高いスコアはより高い疾患重症度を示す。

両方の用量群における LATUDA は、6 週目の MADRS および CGI-BP-S スコアの低下でプラセボより優れていた。主要有効性結果は、表 37 に示す。高用量範囲（1 日当たり 80～120 mg）は、低い用量範囲（1 日当たり 20～60 mg）と比べ、概して付加的な有効性を示さなかった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法における LATUDA の有効性は、急速交代の有無に関わらず、かつ精神病性特徴がなく、双極 I 型障害に伴う大うつ病エピソードの DSM-IV-TR 基準に適合する成人患者（平均年齢 41.7 歳、範囲 18～72 歳）を対象とした、6 週間多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において確立された（N=340）。リチウムまたはバルプロ酸での治療後にも症状が継続している患者は、可変用量 LATUDA 20～120 mg/日またはプラセボに無作為化された。

本試験で抑うつ症状の評価に使用される一次的評価指標は MADRS であった。主要評価項目は、6 週目におけるベースラインからの MADRS スコアの変化であった。主要な二次的評価指標は、CGI-BP-S 尺度であった。

リチウムまたはバルプロ酸との併用療法における LATUDA は、6 週目の MADRS および CGI-BP-S スコアの低下でプラセボより優れていた（表 37）。

表 37　成人を対象とする双極 I 型障害に伴う大うつ病エピソード試験の主要有効性評価結果（MADRS スコア）

試験	治療群	主要有効性評価： MADRS		
		平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化（SE）	プラセボとの差 [a]（95% CI）
単剤療法試験	LATUDA（20～60 mg/日）*	30.3 (5.0)	-15.4 (0.8)	-4.6 (-6.9, -2.3)
	LATUDA（80～120 mg/日）*	30.6 (4.9)	-15.4 (0.8)	-4.6 (-6.9, -2.3)
	プラセボ	30.5 (5.0)	-10.7 (0.8)	--
併用療法試験	LATUDA（20～120 mg/日）*＋リチウムまたはバルプロ酸	30.6 (5.3)	-17.1 (0.9)	-3.6 (-6.0, -1.1)
	プラセボ＋リチウムまたはバルプロ酸	30.8 (4.8)	-13.5 (0.9)	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS 平均：最小二乗平均、CI：信頼区間、多重比較のために無調整

[a] ベースラインからの最小二乗平均変化における差（薬剤からプラセボを差し引いた値）。* 統計的にプラセボよりも有意に優れている投与群

参照 ID：4228037

小児患者（10～17 歳）

LATUDA の有効性は、急速交代型の有無に関わらず、かつ、精神病性特徴がなく、双極 I 型障害に伴う大うつ病エピソードの DSM-5 基準に適合する小児患者（10～17 歳）を対象とした、6 週間多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において確立された（N=343）。患者は、20～80 mg/日の可変用量 LATUDA またはプラセボに無作為化されている。臨床試験の終了時点で、被験者の大多数（67%）は 20 mg/日または 40 mg/日の投与を受けていた。

本試験で抑うつ症状の評価に使用した一次的評価指標は、小児うつ病評価尺度改訂版（Children's Depression Rating Scale, Revised, CDRS-R）の合計スコアであった。CDRS-R は、17 項目を医師が評価する尺度で、合計スコアの範囲は 17～113 である。主要評価項目は、6 週目のベースラインからの CDRS-R スコアの変化であった。重要な副次的評価項目は、ベースラインからの CGI-BP-S スコアの変化であった。

LATUDA は、6 週目の CDRS-R 合計スコアおよび CGI-BP-S スコアの低下でプラセボより優れていた。主要有効性結果は、表 38 に示す。

表 38　小児患者（10～17 歳）を対象とする双極 I 型障害に伴う大うつ病エピソード試験の主要有効性評価結果（CDRS-R 合計スコア）

	治療群	主要有効性評価： CDRS-R		
		平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化（SE）	プラセボとの差 [a]（95% CI）
	LATUDA（20～80 mg/日）*	59.2 (8.24)	-21.0 (1.06)	-5.7 (-8.4, -3.0)
	プラセボ	58.6 (8.26)	-15.3 (1.08)	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS 平均：最小二乗平均、CI：信頼区間、多重比較のために無調整
[a] ベースラインからの最小二乗平均変化における差（薬剤からプラセボを差し引いた値）
* 統計的にプラセボよりも有意に優れている投与群

16　　供給／保管および取扱い

LATUDA 錠剤は、白色～帯黄白色、円形（20 mg または 40 mg）、白色～帯黄白色、長楕円形（60 mg）、薄緑色、楕円形（80 mg）、白色～帯黄白色、楕円形（120 mg）であり、それぞれの含量が「L20」（20 mg）、「L40」（40 mg）、「L80」（80 mg）、「L120」（120 mg）として片面刻印されている。錠剤は次の含量と包装単位で供給される（表 39）：

参照 ID：4228037

表 39　　LATUDA 錠の包装単位

錠剤の含量	包装単位	NDC コード
20 mg	30 錠入りボトル	63402-302-30
	90 錠入りボトル	63402-302-90
	500 錠入りボトル	63402-302-50
	100 錠入りボックス（病院施設用） ブリスターカード 10 枚、各 10 錠入り	63402-302-10 カートン 63402-302-01 ブリスター
40 mg	30 錠入りボトル	63402-304-30
	90 錠入りボトル	63402-304-90
	500 錠入りボトル	63402-304-50
	100 錠入りボックス（病院施設用） ブリスターカード 10 枚、各 10 錠入り	63402-304-10 カートン 63402-304-01 ブリスター
60 mg	30 錠入りボトル	63402-306-30
	90 錠入りボトル	63402-306-90
	500 錠入りボトル	63402-306-50
	100 錠入りボックス（病院施設用） ブリスターカード 10 枚、各 10 錠入り	63402-306-10 カートン 63402-306-01 ブリスター
80 mg	30 錠入りボトル	63402-308-30
	90 錠入りボトル	63402-308-90
	500 錠入りボトル	63402-308-50
	100 錠入りボックス（病院施設用） ブリスターカード 10 枚、各 10 錠入り	63402-308-10 カートン 63402-308-01 ブリスター
120 mg	30 錠入りボトル	63402-312-30
	90 錠入りボトル	63402-312-90
	500 錠入りボトル	63402-312-50
	100 錠入りボックス（病院施設用） ブリスターカード 10 枚、各 10 錠入り	63402-312-10 カートン 63402-312-01 ブリスター

参照 ID：4228037

保管

LATUDA 錠剤は 25°C（77°F）で保管すること。逸脱は 15～30°C（59～86°F）の範囲まで認められる *[USP 管理室温を参照]*。

17 患者カウンセリング情報

患者に FDA 承認済みの患者向け添付文書（投薬ガイド）を読むように伝えること。

自殺念慮および自殺行為

患者および介護者には、自殺行為の発生に対し、特に投与初期および用量増加時または減少時において注意するように伝え、このような症状を医療提供者に報告するよう指導する *[枠組み警告、警告および使用上の注意（5.2）を参照]*。

悪性症候群

患者に、悪性症候群（NMS）と呼ばれる潜在的に致命的な副作用について伝える。患者、家族、介護者に、患者に NMS の徴候および症状が発現した場合は医療提供者に連絡または緊急治療室に報告するよう指導する *[警告および使用上の注意（5.4）を参照]*。

遅発性ジスキネジア

患者に遅発性ジスキネジアの徴候および症状を伝え、このような異常な運動が発現した場合は医療提供者に連絡するよう伝える *[警告および使用上の注意（5.5）を参照]*。

代謝変化

患者に、代謝変化のリスク、高血糖および糖尿病の症状の見極め方、ならびに血糖、脂質および体重などの特定のモニタリングの必要性について指導する *[警告および使用上の注意（5.6）を参照]*。

高プロラクチン血症

患者に、LATUDA の長期使用によって発現の可能性がある高プロラクチン血症の徴候および症状について伝える。女性では無月経または乳汁漏出症、男性では勃起不全または女性化乳房のいずれかが発現した場合は、医療機関を受診するよう患者に伝える *[警告および使用上の注意（5.7）を参照]*。

白血球減少症／好中球減少症

既存の WBC 低値、または薬剤誘発性の白血球減少症／好中球減少症の既往歴がある患者の CBC は、LATUDA 服用中にモニタリングが必要であることを患者に伝える *[警告および使用上の注意（5.8）を参照]*。

起立性低血圧

特に治療の開始時、治療の再開時、用量増加時に、起立性低血圧のリスクがあることを患者に伝える *[警告および使用上の注意（5.9）を参照]*。

認知機能および運動機能の障害

LATUDA 治療が、危険な機械の操作や自動車の運転などの精神的な注意力を必要とする活動に悪影響を及ぼさないことがある程度確実になるまで、注意を払うよう患者を促す *[警告および使用上の注意（5.12）を参照]*。

参照 ID：4228037

高温への曝露と脱水

熱中症と脱水を避けるための適切な注意を払うよう患者を指導する*［警告および使用上の注意（5.13）を参照］*。

躁病または軽躁の活性化

患者および介護者に、躁病／軽躁の活性化の徴候を観察するよう伝える*［警告および使用上の注意（5.14）を参照］*。

併用薬剤

患者が何らかの処方薬または市販薬を服用している、または服用する予定がある場合、薬物相互作用の可能性があるため、医師に知らせるよう患者を指導する*［薬物相互作用（7）を参照］*。

妊婦

患者に、LATUDA によって新生児に錐体外路症状および／または離脱症状が起きる可能性があることを伝える。妊娠中の場合または妊娠が疑われる場合、その旨を医師に知らせるよう患者に指導する*［特殊な集団における使用（8.1）を参照］*。妊娠中に LATUDA の曝露を受けた女性の妊娠転帰をモニタリングする妊娠曝露登録があることを患者に伝える*［特殊な集団における使用（8.1）を参照］*。



販売元：
Sunovion Pharmaceuticals Inc.
Marlborough, MA 01752 USA

顧客サービスのお問い合わせ：1-888-394-7377
医療情報に関するお問い合わせ：1-800-739-0565
副作用が疑われる事例の報告：1-877-737-7226

LATUDA は大日本住友製薬株式会社の登録商標です。
Sunovion Pharmaceuticals Inc.は大日本住友製薬株式会社の米国子会社です。
© 2017 Sunovion Pharmaceuticals Inc.

服薬ガイド LATUDA（ラツーダ）（ルラシドン塩酸塩）錠

LATUDA について私が知っておくべき最も大切な情報は何ですか？

LATUDA は以下のような深刻な副作用をもたらす場合があります。

- **認知症関連の精神病を有する高齢患者の死亡リスクの増加。**LATUDA のような薬剤は、錯乱および記憶喪失（認知症）により現実との接点を失った（精神病）高齢者において死亡のリスクを高めることがあります。LATUDA は、認知症に関わる精神病を有する患者への投与には認められていません。
- **小児および若年成人における自殺念慮および自殺行為のリスクの増加。**抗うつ剤は、治療開始後数ヵ月以内および用量が変更された時に、一部の子供および若年成人の自殺念慮および自殺行為のリスクを高める場合があります。
  - **うつ病および他の深刻な精神疾患は、自殺念慮および自殺行為の最も重要な要因です。一部の人は、自殺念慮および自殺行為リスクが特に高い場合があります。** これらの人には、うつ病、双極性疾患（躁うつ病）、または自殺念慮および自殺行為の既往歴を有する（もしくはこれらの病気の家族歴がある）人が含まれます。

  私自身でまたは家族が自殺念慮および自殺行為をモニタリングし、予防に努めるにはどうすればよいですか？

  - 特に気分、行為、思考、感情の急激な変化を含むあらゆる変化に十分注意を払う必要があります。これは、抗うつ剤を開始した時、または用量が変更された時に非常に重要です。
  - すぐに医療提供者へ連絡をし、気分、行為、思考、感情の新たな変化または急激な変化を報告してください。
  - 予定通りに、医療提供者とのすべての追跡調査来院を行ってください。来院と来院の間において、特に症状に関する懸念がある場合は、適宜医療提供者に連絡をしてください。

  あなたもしくはあなたの家族に以下の症状がある場合、特にその症状が新規であるか悪化している、あるいは症状に不安がある場合は、すぐに医療提供者へ連絡をしてください。

  - 自殺または死ぬことに関する思考
  - 新たな、もしくは悪化したうつ症状
  - かなりの激越または落ち着きのない感覚
  - 睡眠障害（不眠症）
  - 攻撃的、憤慨、または暴力的行為
  - 活動および会話の極端な増加（躁症状）
  - 自殺未遂
  - 新たな、もしくは悪化した不安
  - パニック発作
  - 新たな、もしくは悪化した易刺激性
  - 危険な衝動に従った行動
  - 気分や行為のその他の異常な変化

LATUDA とは何ですか？

LATUDA は、次の治療に用いられる処方薬です。

- 13 歳以上の統合失調症患者の治療
- 双極 I 型障害（双極性障害のうつ症状）の大うつ病エピソードを有する 10 歳以上の患者に対する単剤療法
- 双極 I 型障害（双極性障害のうつ症状）の大うつ病エピソードを有する成人患者に対するリチウムまたはバルプロ酸との併用療法

以下の小児における LATUDA の安全性および効果はわかっていません。

- 統合失調症を有する 13 歳未満の患者
- 双極性障害のうつ症状を有する 10 歳未満の患者
- 自閉性障害に伴う易刺激性に対する治療

以下の場合は LATUDA を服用してはいけません。

- ルラシドン塩酸塩または LATUDA のいずれかの成分にアレルギーがある場合。本服薬ガイドの最後にある LATUDA の成分一覧を参照してください。
- CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、ボリコナゾール、ミベフラジル）あるいは CYP3A4 誘導剤（リファンピシン、アバシミブ、セイヨウオトギリソウ、フェニトイン、カルバマゼピン）と呼ばれる特定の他の薬剤を服用している場合。これらの薬剤のいずれかを服用しているかが不明の場合は医療提供者にお尋ね下さい。

以下の症状が現在ある、または以前にあった場合を含め、LATUDA を服用する前に医学的な状態をすべて医療提供者に伝えてください。

- 心臓障害または脳卒中
- 低血圧または高血圧
- 糖尿病または高血糖、あるいは糖尿病または高血糖の家族歴。

- 高いレベルの総コレステロールまたはトリグリセリド
- 高プロラクチン値
- 低白血球数
- 痙攣
- 腎臓障害または肝臓障害
- 妊娠中または妊娠の予定。LATUDA が胎児にどのような影響を及ぼすかは分かっていません。あなたが妊娠中に LATUDA を服用した場合に胎児が受けるリスクについて医療提供者に相談してください。
  - LATUDA 投与中に妊娠した場合または妊娠したと思った場合は医療提供者に知らせてください。
  - LATUDA 投与中に妊娠した場合は、National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics の登録について医療提供者に相談してください。電話（1-866-961-2388）またはウェブサイト（http://womensmentalhealth.org/clinical-and-researchprograms/pregnancyregistry/）で登録ができます。
- 授乳中または授乳の予定。LATUDA が母乳に移行するかどうかは不明です。LATUDA 投与中の最も良い授乳方法については医療提供者と相談してください。

あなたが現在服用している全ての薬剤を医療提供者に伝えてください（処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメント等）。

LATUDA と他の薬剤は互いに影響し、深刻な副作用を引き起こす場合があります。LATUDA が他の薬剤の作用に影響することがあり、また他の薬剤が LATUDA の作用に影響を与えることがあります。

医療提供者が、LATUDA を他の薬剤と一緒に服用しても安全かどうかをあなたに教えてくれます。最初に医療提供者と相談することなく、LATUDA 投与中に他の薬剤を開始したり、中止したりしないでください。

服用している薬剤を把握しておいてください。薬剤リストを保持し、新たな薬剤を入手する際は医療提供者および薬剤師にリストを提示してください。

LATUDA をどのように服薬したらよいですか？

- LATUDA は、医療提供者の指示通りに服薬してください。最初に医療提供者に相談することなく LATUDA の用量を変更すること、または LATUDA の服用を中止することは決してしないでください。
- LATUDA は、食事（350 kcal 以上）とともに服用してください。
- LATUDA を過量投与した場合には、直ちに医療提供者に連絡するか、最寄りの病院の緊急治療室に行ってください。

LATUDA の服用中に避けるべきことは何ですか？

- LATUDA があなたにどのような影響を与えるかが分かるまで、車や重機の運転、または他の危険な活動を行うことはできません。LATUDA は眠気をもたらすことがあります。
- LATUDA を服用している間はグレープフルーツ及びグレープフルーツジュースの摂取を避けてください。グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースは血液中の LATUDA 量に影響を及ぼすことがあります。
- LATUDA を服用している間は過熱または脱水状態になることを避けてください。
  - 過度な運動をしてはいけません。
  - 暑い天候時には、できるだけ涼しい室内で過ごしてください。
  - 日の当たる場所は避けてください。
  - 厚着をしすぎたり、防寒服を着すぎたりしてはいけません。
  - 水分を十分に摂ってください。

LATUDA で起こりうる副作用は何ですか？

LATUDA は以下のような深刻な副作用をもたらす場合があります。

- **「LATUDA について私が知っておくべき最も大切な情報は何ですか？」を参照してください。**
- **認知症関連の精神病を有する高齢者における、死につながる恐れのある脳卒中（脳血管障害）。**
- **悪性症候群（NMS）。これは死につながる恐れのある重篤な疾患です。** 以下の症状のいくつかでも該当すれば、すぐに医療提供者へ知らせるか、最寄りの病院の緊急治療室に行ってください。
  - 高熱
  - 錯乱
  - 呼吸、心拍、血圧の変化
  - 筋硬直
  - 多汗
- **抑制できない動き（遅発性ジスキネジア）。**LATUDA は、顔、舌、または他の身体部位での抑制できない動きを引き起こす可能性があります。遅発性ジスキネジアは、LATUDA の投与を中止した場合にも消失しない可能性があります。また遅発性ジスキネジアは、LATUDA の服用を中止した後に生じることもあります。

- **代謝に関わる以下のような問題。**
  - **高血糖（症）および糖尿病。**血糖の上昇は、LATUDA を服用する一部の人に起こることがあります。極めて高い血糖は、昏睡または死亡を招く恐れがあります。糖尿病または糖尿病の危険因子（肥満または糖尿病の家族歴など）を有する場合、医療提供者はあなたが LATUDA を開始する前、および本剤投与中に血糖値を測定する必要があります。

    LATUDA の服用中に、以下のうちいずれかの高血糖の症状がある場合は、医療提供者に連絡してください：
    - 非常にのどが渇く
    - 非常にお腹がすく
    - 吐き気がする
    - 通常以上に排尿する必要がある
    - 脱力感または疲労感を覚える
    - 戸惑いを感じる、または呼気が果物のような甘いにおい
  - **血液中の脂肪値（コレステロールとトリグリセリド）の上昇。**
  - **体重増加。** LATUDA の服用中は、定期的に医療提供者と一緒に体重測定を行ってください。
- **プロラクチン値の上昇（高プロラクチン血症）。**医療提供者は、LATUDA の服用中にプロラクチン値を検査するために血液検査を行う場合があります。LATUDA の服用中に、以下のうちいずれかの高プロラクチン血症の徴候および症状がある場合は、医療提供者に連絡してください：

  女性：
  - 月経がない
  - 授乳中でもないのに母乳の分泌がある

  男性：
  - 勃起または勃起の維持に問題がある（勃起不全）
  - 乳房が大きくなった（女性化乳房）
- **低白血球数。** 医療提供者が、LATUDA の服用開始から数ヵ月間にわたって血液検査を行う場合があります。
- **血圧低下（起立性低血圧）。**座位または横になった姿勢から急激に立ち上がったときに頭部ふらふら感または失神を起こす場合があります。
- **転倒。**LATUDA は、眠気やめまい感、体位変更時の血圧低下（起立性低血圧）、思考および運動能力の低下を引き起こすことがあるため、転倒が発生する場合があり、その結果として骨折などの損傷が起きる可能性があります。
- **痙攣（発作）。**
- **体温調節の障害により過剰な暖かさを感じること。**「LATUDA の服用中に避けるべきことは何ですか？」を参照してください。
- 双極性障害の病歴がある患者における**躁病または軽躁**（躁病のエピソード）症状には以下のようなものがあります：
  - 膨大な活力の増加
  - 観念の競合
  - 異常な壮大思考
  - 普段より多くまたは早く話す
  - 重度の睡眠障害
  - 無謀な行動
  - 過剰な幸福感またはいらいら
- **嚥下困難**

LATUDA でもっともよくみられる副作用は以下の通りです：

- **統合失調症の成人患者**：
  - 眠気または傾眠状態
  - 心の中で感じる落ち着きのなさ／動く必要性（アカシジア）
  - 動作困難、動作緩慢、筋硬直、振戦
  - 悪心
- **統合失調症の 13～17 歳の小児患者**：
  - 眠気または傾眠状態
  - 悪心
  - 心の中で感じる落ち着きのなさ／動く必要性（アカシジア）
  - 動作困難、動作緩慢、筋硬直、振戦
  - 鼻汁

- 嘔吐

- **双極性障害のうつ症状の成人患者**：
  - 心の中で感じる落ち着きのなさ／動く必要性（アカシジア）
  - 動作困難、動作緩慢、筋硬直、振戦
  - 眠気または傾眠状態
- **双極性障害のうつ症状の 10～17 歳の小児患者**：
  - 悪心
  - 体重増加
  - 睡眠障害（不眠症）

以上が LATUDA で起こりうる副作用のすべてではありません。

副作用に関する医学的な相談は医師に連絡してください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することができます。

LATUDA はどのように保存すればよいですか？

- LATUDA 錠は、68～77°F（20～25°C）の室温で保存してください。
- LATUDA などすべての薬剤は子供の手の届かない場所に保管してください。

LATUDA の安全かつ効果的な使用に関する一般的な情報

薬剤は時として服薬ガイドと異なる目的で処方されることがあります。LATUDA を処方外の疾患に対して使用してはいけません。たとえあなたと同じ症状であっても、LATUDA を他人に譲渡することはできません。害を及ぼす可能性があります。薬剤師または医療提供者に医療従事者向けの LATUDA に関する情報文書を請求することもできます。

LATUDA の成分は何ですか？

有効成分：ルラシドン塩酸塩

添加物：D-マンニトール、部分アルファ一化デンプン、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、オパドライ®、カルナウバロウ。加えて、80 mg 錠には黄色三二酸化鉄および青色 2 号アルミニウムレーキが含まれる。

販売元：Sunovion Pharmaceuticals Inc. Marlborough, MA 01752 USA

LATUDA は大日本住友製薬株式会社の登録商標です。Sunovion Pharmaceuticals Inc.は大日本住友製薬株式会社の米国子会社です。© 2013 Sunovion Pharmaceuticals Inc.

詳細については、www.LATUDA.com をご覧いただくか、1-888-394-7377 までお電話でお問い合わせください。

本服薬ガイドは米国食品医薬品局の承認を受けています。　　改訂：2018 年 3 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 18.5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to18.6 mg lurasidone.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

White to off-white, film-coated round tablets of 6 mm debossed with 'LA'

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Latuda is indicated for the treatment of schizophrenia in adults aged 18 years and over.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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.

Dose adjustment due to interactions
A starting dose of 18.5 mg is recommended and the maximum dose of lurasidone should not exceed 74 mg once daily in combination with moderate CYP3A4 inhibitors. Dose adjustment of lurasidone may be necessary in combination with mild and moderate CYP3A4 inducers (see section 4.5). For strong CYP3A4 inhibitors and inducers see section 4.3.

Switching between antipsychotic medicinal products
Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

Elderly people
Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (CrCl ≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see "Renal impairment" below).

Limited data are available in elderly people treated with higher doses of lurasidone. No data are available in elderly people treated with 148 mg of lurasidone. Caution should be exercised when treating patients ≥65 years of age with higher doses of lurasidone.

Renal impairment
No dose adjustment of lurasidone is required in patients with mild renal impairment.
In patients with moderate (Creatinine Clearance (CrCl) ≥ 30 and < 50 ml/min), severe renal impairment (CrCL >15 and < 30 ml/min) and End Stage Renal Disease (ESRD) patients (CrCl < 15 ml/min), the recommended starting dose is 18.5 mg and the maximum dose should not exceed 74 mg once daily. Lurasidone should not be used in patients with ESRD unless the potential benefits outweigh the potential risks. If used in ESRD, clinical monitoring is advised.

Hepatic impairment
No dose adjustment of lurasidone is required in patients with mild hepatic impairment.
Dose adjustment is recommended in moderate (Child-Pugh Class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) patients. The recommended starting dose is 18.5 mg. The maximum daily dose in moderate hepatic impairment patients should not exceed 74 mg and in severe hepatic impairment patients should not exceed 37 mg once daily.

Paediatric population
The safety and efficacy of lurasidone in children aged less than 18 years have not been established. Current available data are described in section 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Latuda film-coated tablets are for oral use, to be taken once daily together with a meal.
If taken without food, it is anticipated that lurasidone exposure will be significantly lower as compared to when taken with food (see section 5.2).

Latuda tablets should be swallowed whole, in order to mask the bitter taste. Latuda tablets should be taken at the same time every day to aid compliance.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant administration of strong CYP3A4 inhibitors (e.g. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) and strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

During antipsychotic treatment, improvement in the patient's clinical condition may take a few days to some weeks. Patients should be closely monitored during this period.

Suicidality

The occurrence of suicidal behaviour is inherent in psychotic illnesses and in some cases has been reported early after initiation or switch of antipsychotic therapy. Close supervision of high-risk patients should accompany antipsychotic therapy.

Parkinson's disease

If prescribed to patients with Parkinson's disease, antipsychotic medicinal products may exacerbate the underlying parkinsonism symptoms. Physicians should therefore weigh the risks versus the benefits when prescribing lurasidone to patients with Parkinson's disease.

Extrapyramidal symptoms (EPS)

Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with extrapyramidal adverse reactions including rigidity, tremors, mask-like face, dystonias, drooling of saliva, drooped posture and abnormal gait. In placebo controlled clinical studies in adult patients with schizophrenia there was an increased occurrence of EPS following treatment with lurasidone compared to placebo.

Tardive dyskinesia

Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including lurasidone, should be considered.

Cardiovascular disorders/QT prolongation

Caution should be exercised when lurasidone is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, hypokalaemia, and in concomitant use with other medicinal products thought to prolong the QT interval.

Seizures

Lurasidone should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

Neuroleptic Malignant Syndrome, characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated serum creatine phosphokinase levels, has been reported to occur with lurasidone. Additional signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. In this event, lurasidone should be discontinued.

Elderly patients with dementia

Lurasidone has not been studied in elderly patients with dementia.

Overall mortality

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo.

Cerebrovascular accident

An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions has been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. An increased risk cannot be excluded for other antipsychotics or other patient populations. Lurasidone should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Venous thromboembolism

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic medicinal products. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible

risk factors for VTE should be identified before and during treatment with lurasidone and preventive measures undertaken.

Hyperprolactinaemia

Lurasidone elevates prolactin levels due to antagonism of dopamine D2 receptors. Patients should be counseled on signs and symptoms of elevated prolactin, such as gynecomastia, galactorrhea, amenorrhea and erectile dysfunction. Patient should be advised to seek medical attention if they experience any signs and symptoms

Weight gain

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Hyperglycaemia

Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g. increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with lurasidone. Appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension/syncope

Lurasidone may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α1-adrenergic receptor antagonism. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

Interaction with grapefruit juice

Grapefruit juice should be avoided during treatment with lurasidone (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Given the primary central nervous system effects of lurasidone, lurasidone should be used with caution in combination with other centrally acting medicinal products and alcohol.

Caution is advised when prescribing lurasidone with medicinal products known to prolong the QT interval, e.g. class IA antiarrhythmics (e.g. quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g. amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g. mefloquine).

Pharmacokinetic interactions

The concomitant administration of lurasidone and grapefruit juice has not been assessed. Grapefruit juice inhibits CYP3A4 and may increase the serum concentration of lurasidone. Grapefruit juice should be avoided during treatment with lurasidone.

Potential for other medicinal products to affect lurasidone

Lurasidone and its active metabolite ID-14283 both contribute to the pharmacodynamic effect at the dopaminergic and serotonergic receptors. Lurasidone and its active metabolite ID-14283 are primarily metabolised by CYP3A4.

CYP3A4 inhibitors
Lurasidone is contraindicated with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) (see section 4.3).

Coadministration of lurasidone with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted in a 9- and 6-fold increase in exposure of lurasidone and its active metabolite ID-14283 respectively.

Co-administration of lurasidone and posaconazole (strong CYP3A4 inhibitor) resulted in an approximate 4-5 fold increase in lurasidone exposure. A persistent effect of posaconazole on lurasidone exposure was observed up to 2-3 weeks after stop of posaconazole co-administration.

Coadministration of lurasidone with medicinal products that moderately inhibit CYP3A4 (e.g. diltiazem, erythromycin, fluconazole verapamil) may increase exposure to lurasidone. Moderate CYP3A4 inhibitors are estimated to result in a 2-5 fold increase in exposure of CYP3A4 substrates.

Coadministration of lurasidone with diltiazem (slow-release formulation), a moderate CYP3A4 inhibitor, resulted in a 2.2 and 2.4-fold increase in exposure of lurasidone and ID-14283 respectively (see section 4.2). The use of an immediate release formulation of diltiazem could result in a larger increase in lurasidone exposure.

CYP3A4 inducers
Lurasidone is contraindicated with strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)) (see section 4.3).

Coadministration of lurasidone with the strong CYP3A4 inducer rifampicin resulted in a 6-fold decrease in exposure of lurasidone.

Coadministration of lurasidone with mild (e.g. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednisone, rufinamide) or moderate (e.g. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) inducers of CYP3A4 would be expected to give a <2-fold reduction in lurasidone exposure during co-administration and for up to 2 weeks after discontinuation of mild or moderate CYP3A4 inducers.

When lurasidone is coadministered with mild or moderate CYP3A4 inducers, the efficacy of lurasidone needs to be carefully monitored and a dose adjustment may be needed.

Transporters
Lurasidone is a substrate of P-gp and BCRP *in vitro* and the *in vivo* relevance of this is unclear. Coadministration of lurasidone with P-gp and BCRP inhibitors may increase exposure to lurasidone.

Potential for lurasidone to affect other medicinal products

Coadministration of lurasidone with midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, resulted in a < 1.5-fold increase in midazolam exposure. Monitoring is recommended when lurasidone and CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids [ergotamine, dihydroergotamine]) are coadministered.

Coadministration of lurasidone with digoxin (a P-gp substrate) did not increase the exposure to digoxin and only slightly increased C_{max} (1.3 –fold) and therefore, it is considered that lurasidone can be coadministered with digoxin. Lurasidone is an *in vitro* inhibitor of the efflux transporter P-gp and the clinical relevance of intestinal P-gp inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of the P-gp substrate dabigatran etexilate may result in increased dabigatran plasma concentrations.

Lurasidone is an *in vitro* inhibitor of the efflux transporter BCRP and the clinical relevance of intestinal BCRP inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of BCRP substrates may result in increases in the plasma concentrations of these substrates.

Coadministration of lurasidone with lithium indicated that lithium had clinically negligible effects on the pharmacokinetics of lurasidone, therefore no dose adjustment of lurasidone is required when coadministered with lithium. Lurasidone does not impact concentrations of lithium.

A clinical drug interaction study investigating the effect of coadministration of lurasidone on patients taking oral combination contraceptives including norgestimate and ethinyl estradiol, indicated that lurasidone had no clinically or statistically meaningful effects on the pharmacokinetics of the contraceptive or sex hormone binding globulin (SHBG) levels. Therefore, lurasidone can be coadministered with oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of lurasidone in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryonal/foetal development, parturition and postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lurasidone should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Neonates exposed to antipsychotics (including lurasidone) during the third trimester are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.

Breast-feeding

Lurasidone was excreted in milk of rats during lactation (see section 5.3). It is not known whether lurasidone or its metabolites are excreted in human milk. Breast feeding in women receiving lurasidone should be considered only if the potential benefit of treatment justifies the potential risk to the child.

Fertility

Studies in animals have shown a number of effects on fertility, mainly related to prolactin increase, which are not considered to be relevant to human reproduction (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lurasidone has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be cautioned about operating hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that lurasidone does not affect them adversely (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of lurasidone has been evaluated at doses of 18.5 -148 mg in clinical studies in patients with schizophrenia treated for up to 52 weeks and in the post-marketing setting. The most common adverse drug reactions (ADRs) (≥ 10%) were akathisia and somnolence, which were dose-related up to 111 mg daily.

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse drug reactions (ADRs) based upon pooled data are shown by system, organ class and by preferred term are listed below. The incidence of ADRs reported in clinical trials is tabulated by frequency category. The following terms and frequencies are applied: very common (≥ 1/10), common

(≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (<1 /10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Frequency not known
Infections and infestations			Nasopharyngitis		
Blood and lymphatic system disorders				Eosinophilia	Leukopenia**** Neutropenia**** Anemia****
Immune system disorders		Hypersensitivity			
Metabolism and nutrition disorders		Weight increased	Decreased appetite Blood glucose increased Hyponatraemia		
Psychiatric disorders		Insomnia Agitation Anxiety Restlessness	Nightmare Catatonia		Suicidal behaviour**** Panic attack**** Sleep disorder****
Nervous system disorders	Akathisia Somnolence*	Parkinsonism** Dizziness Dystonia*** Dyskinesia	Lethargy Dysarthria Tardive dyskinesia	Neuroleptic malignant syndrome (NMS)	Convulsion****
Eye disorders			Blurred vision		
Ear and labyrinth disorders					Vertigo****
Cardiac disorders			Tachycardia		Angina**** AV block first degree**** Bradycardia****
Vascular disorders			Hypertension Hypotension Orthostatic hypotension Hot flush Blood pressure increased		

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Frequency not known
Gastrointestinal disorders		Nausea Vomiting Dyspepsia Salivary hypersecretion Dry mouth Upper abdominal pain Stomach discomfort	Flatulence		Diarrhoea**** Dysphagia**** Gastritis****
Hepatobiliary disorders			Alanine aminotransferase increased		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus	Hyperhidrosis	Angioedema	Stevens-Johnson syndrome
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal stiffness Blood creatine phosphokinase increase	Joint stiffness Myalgia Neck pain Back pain	Rhabdomyolysis	
Renal and urinary disorders		Serum creatinine increased	Dysuria		Renal failure****
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions					Drug withdrawal syndrome neonatal (see 4.6)
Reproductive system and breast disorders			Blood prolactin increased		Breast enlargement**** Breast pain**** Galactorrhoea**** Erectile dysfunction**** Amenorrhoea**** Dysmenorrhoea****
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Gait disturbance		Sudden death attributable to underlying cardiovascular disease observed during the clinical development programme****

*Somnolence includes adverse reaction terms: hypersomnia, hypersomnolence, sedation, and somnolence

**Parkinsonism includes adverse reaction terms: bradykinesia, cogwheel rigidity, drooling, extrapyramidal disorder, hypokinesia, muscle rigidity, parkinsonism, psychomotor retardation, and tremor

***Dystonia includes adverse reaction terms: dystonia, oculogyric crisis, oromandibular dystonia, tongue spasm, torticollis, and trismus.

****ADRs noted in Phase 2 and 3 controlled and uncontrolled studies; however, the incidence of occurrence for these are too low to estimate frequencies.

Description of selected adverse reactions

Post marketing reports of clinically serious cases of skin and other hypersensitivity reactions have been reported in association with lurasidone treatment, including some reports of Stevens-Johnson syndrome.

Events of interest to the class
Extrapyramidal symptoms (EPS): In the short-term placebo controlled studies, the incidence of reported events related to EPS, excluding akathisia and restlessness, was 13.5% for lurasidone-treated subjects versus 5.8% for placebo-treated subjects. The incidence of akathisia for lurasidone-treated subjects was 12.9% versus 3.0% for placebo-treated subjects.

Dystonia: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, difficulty swallowing, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity, higher potency and at higher doses of first generation antipsychotic medicinal products. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Venous thromboembolism: Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs -Frequency unknown.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Management of overdose

There is no specific antidote to lurasidone, therefore, appropriate supportive measures should be instituted and close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers. Cardiovascular monitoring should commence immediately, including continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. If antiarrhythmic therapy is administered, disopyramide, procainamide, and quinidine carry a theoretical hazard of QT-prolonging effects when administered in patients with an acute overdose of lurasidone. Similarly the alpha-blocking properties of bretylium might be additive to those of lurasidone, resulting in problematic hypotension.

Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures. Adrenaline and dopamine should not be used, or other sympathomimetics with beta agonist activity, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of lurasidone-induced alpha blockade. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medicinal products should be administered.

Gastric lavage (after intubation if patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered.

The possibility of obtundation, seizures, or dystonic reaction of the head and neck following overdose may create a risk of aspiration with induced emesis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics, antipsychotics. ATC code: N05AE05

Mechanism of action

Lurasidone is a selective blocking agent of dopamine and monoamine effects. Lurasidone binds strongly to dopaminergic D2- and to serotonergic 5-HT2A and 5-HT7- receptors with high binding affinity of 0.994, 0.47 and 0.495 nM, respectively. It also blocks α2c-adrenergic receptors and α2a-adrenergic receptors with a binding affinity of 10.8 and 40.7 nM respectively. Lurasidone also exhibits partial agonism at the 5HT-1A receptor with a binding affinity of 6.38 nM. Lurasidone does not bind to histaminergic or muscarinic receptors.

The mechanism of action of the minor active metabolite of lurasidone ID-14283 is similar to that of lurasidone.

Lurasidone doses ranging from 9 to 74 mg administered to healthy subjects produced a dose-dependent reduction in the binding of 11C-raclopride, a D2/D3 receptor ligand, in the caudate, putamen and ventral striatum detected by positron emission tomography.

Pharmacodynamic effects

In the main clinical efficacy studies, lurasidone was administered at doses of 37-148 mg lurasidone.

Clinical efficacy
The efficacy of lurasidone in the treatment of schizophrenia was demonstrated in five multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria for schizophrenia. Lurasidone doses, which varied across the five trials, ranged from 37 to 148 mg lurasidone once daily. In the short-term trials, the primary efficacy endpoint was defined as the mean change from baseline to Week 6 in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total scores, a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganised thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression. Lurasidone demonstrated superior efficacy compared with placebo across Phase 3 studies (see Table 2). Lurasidone showed significant separation from placebo from as early as Day 4. Additionally, lurasidone was superior to placebo on the predefined secondary endpoint Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. Efficacy was also confirmed in a secondary analysis of treatment response (defined as ≥ 30% decrease from Baseline in PANSS total score).

Table 2
Schizophrenia Studies: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to Week 6- MMRM for Studies D1050229, D1050231, and D1050233: Intent-to-Treat Analysis Set

Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose (b)				Active Control (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Study D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Baseline Mean (SD)	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS Mean Change (SE)	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--

Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose (b)				Active Control (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
p-value	--	0.591	0.034	0.391	--	--
Study D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Baseline Mean (SD)	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS Mean Change (SE)	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p-value	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
Study D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Baseline Mean (SD)	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)
LS Mean Change (SE)	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p-value	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) Olanzapine 15 mg in Study D1050231, quetiapine extended-release (XR) 600 mg in Study D1050233.
N is number of subjects per model estimate.
(b) p-values for lurasidone vs. placebo were adjusted for multiple comparisons. P-values for olanzapine and quetiapine XR vs. placebo were unadjusted.

In the short-term studies there was no consistent dose-response correlation observed.

Long-term maintenance efficacy of lurasidone (37 to 148 mg lurasidone once daily) was demonstrated in a 12 month non-inferiority trial with quetiapine extended release (200 to 800 mg once daily). Lurasidone was non-inferior to quetiapine extended release in time to relapse of schizophrenia. Lurasidone had a small increase from baseline to Month 12 in body weight and body mass index (Mean (SD): 0.73 (3.36) kg and 0.28 (1.17) kg/m^2, respectively) compared to quetiapine extended release (1.23 (4.56) kg and 0.45 (1.63) kg/m^2, respectively). Overall, lurasidone had a negligible effect on weight and other metabolic parameters including total cholesterol, triglycerides, and glucose levels.

In a long-term safety study clinically stable patients were treated using 37 – 111 mg lurasidone or risperidone 2 – 6 mg. In that study the rate of relapse over a 12-month period was 20% for lurasidone and 16% for risperidone. This difference neared, but did not reach, statistical significance.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, lurasidone was more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode and stabilized for a minimum of 12 weeks with lurasidone, patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on lurasidone or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. In the primary analysis of time to relapse in which patients that withdrew without relapse were censored at the time of withdrawal, patients on lurasidone showed a significantly longer time to relapse compared with patients on placebo (p=0.039). The Kaplan-Meier estimates of the probability of relapse at Week 28 were 42.2% for lurasidone and 51.2% for placebo. The probability of all-cause discontinuation at Week 28 were 58.2% for lurasidone and 69.9% for placebo (p=0.072).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with lurasidone in one or more subsets of the paediatric population in schizophrenia (see section 4.2 for information on paediatric use).

Bipolar Depression

The short-term efficacy of lurasidone was studied in a 6-week multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of children and adolescent patients (10-17 years of age) who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) criteria for a major depressive episode associated with bipolar I disorder, with or without rapid cycling, and without psychotic features (N=350). Patients were randomized to flexibly dosed lurasidone 18-74 mg once daily or placebo.

The primary efficacy endpoint was defined as the mean change from baseline to Week 6 in Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score. The key secondary endpoint was Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score. Statistically significant differences favouring lurasidone over placebo were shown for these endpoints for the total population studied, beginning at Week 2 and were maintained at each study visit through to the end of the study. However, the primary and key secondary efficacy endpoints were not met in younger patients (below 15 years of age). Placebo-adjusted LS mean change (95% CI) from Baseline to Week 6 LOCF in CDRS-R total score for the lurasidone group was -1.8 (-5.6, 2.0) for subjects in the 10- to 14-year-old age patients and was -8.6 (-12.4, -4.8) for subjects in the 15- to 17-year-old age patients.

The safety profile of lurasidone in children included in this short-term study is in general consistent with that observed when treated within the approved indication in adults, however, differences in frequency of the most commonly occurred adverse reactions have been observed in paediatric patients for nausea (very common), diarrhea (common) and decreased appetite (common), compared with adults (common, unknown, and uncommon, respectively).

Table 2.1 Bipolar Depression Paediatric Study: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score and Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score (Depression) - Change From Baseline to Week 6 - MMRM for Study D1050326: Intent-to-Treat Analysis Set

Parameters	Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose 18.5-74 mg (a) (b)
Primary Endpoint: CDRS-R Total Score		N=170	N=173
	Baseline Mean (SD)	58.6 (8.26)	59.2 (8.24)
	LS Mean Change (SE)	-15.3 (1.08)	-21.0 (1.06)
	Treatment Difference vs. placebo		
	Estimate (SE; 95% CI)	--	-5.7 (1.39; -8.4 to -3.0)
	p-value	--	<0.0001
Key Secondary Endpoint: CGI-BP-S Depression Score		N=170	N=173
	Baseline Mean (SD)	4.5	4.6
	LS Mean Change (SE)	-1.05 (0.087)	-1.49 (0.085)
	Treatment Difference vs. placebo		
	Estimate (SE; 95% CI)	--	-0.44 (0.112; -0.66 to -0.22)
	p-value	--	<0.0001

N is number of subjects.
(a) p-values for lurasidone vs. placebo were adjusted for multiple comparisons.
(b) Lurasidone doses of 18.5, 37, 55.5, 74 mg are equivalent to 20, 40, 60 and 80 amounts of lurasidone hydrochloride.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lurasidone reaches peak serum concentrations in approximately 1-3 hours.

In a food effect study, lurasidone mean C_{max} and AUC increased approximately by 2-3-times and 1.5-2-times, respectively, when administered with food compared to the levels observed under fasting conditions.

Distribution

Following administration of 37 mg of lurasidone, the mean approximate apparent volume of distribution was 6000 L. Lurasidone is highly bound (~99%) to serum proteins.

Biotransformation

Lurasidone is metabolised mainly via CYP3A4. The major biotransformation pathways are oxidative N-dealkylation, hydroxylation of norbornane ring, and S-oxidation.

Lurasidone is metabolised into two active metabolites (ID-14283 and ID-14326) and two non-active metabolites (ID-20219 and ID-20220). Lurasidone and its metabolites ID-14283, ID-14326, ID-20219 and ID-20220 correspond to approximately 11.4, 4.1, 0.4, 24 and 11% respectively, of serum radioactivity respectively.

CYP3A4 is the major enzyme responsible for metabolism of the active metabolite ID-14283. Lurasidone and its active metabolite ID-14283 both contribute to the pharmacodynamic effect at the dopaminergic and serotonergic receptors.

Based on *in vitro* studies lurasidone is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP2E1 enzymes.

In vitro, lurasidone demonstrated no direct, or weak inhibition (direct or time-dependent) (IC50>5.9 μM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4. Based on this data, lurasidone is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP2E1. For administration of medicinal products that are substrates of CYP3A4 with a narrow therapeutic range, see section 4.5.

Lurasidone is an *in vitro* substrate of the efflux transporters P-gp and BCRP. Lurasidone is not subject to active uptake transport by OATP1B1 or OATP1B3.

Lurasidone is an inhibitor of P-gp, BCRP and OCT1 *in vitro* (see section 4.5). Lurasidone is not expected to have a clinically relevant inhibitory potential on transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K or BSEP based on *in vitro* data.

Elimination

Following administration of lurasidone, the elimination half-life was 20-40 hours. Following oral administration of a radiolabelled dose, approximately 67% dose was recovered in faeces and 19% in urine. Urine comprised mostly of a number of metabolites with minimal renal excretion of parent compound.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of lurasidone is dose-proportional within a total daily dose range of 18.5 mg to 148 mg. Steady-state concentrations of lurasidone are reached within 7 days of starting lurasidone.

Pharmacokinetics in special patient groups:

Elderly people
Limited data have been collected in healthy subjects ≥ 65 years. Of the data collected, similar exposure was obtained compared with subjects < 65 years. However, an increase in exposure in elderly subjects may be expected for patients if they have impaired renal or hepatic function.

Hepatic impairment
The serum concentrations of lurasidone are increased in healthy subjects with Child-Pugh Class A, B and C hepatic impairment with an increased exposure of 1.5-, 1.7- and 3-fold respectively.

Renal impairment
The serum concentrations of lurasidone are increased in healthy subjects with mild, moderate and severe renal impairment with an increased exposure of 1.5, 1.9 and 2.0-fold respectively. Subjects with ESRD (CrCl<15 ml/min) have not been investigated.

Gender
There were no clinically relevant differences between genders in the pharmacokinetics of lurasidone in a population pharmacokinetic analysis in patients with schizophrenia.

Race
There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of lurasidone in a population pharmacokinetic analysis in patients with schizophrenia. It was noted that Asian subjects had 1.5 fold increased exposure to lurasidone compared to Caucasian subjects.

Smoking
Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, lurasidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of lurasidone.

Paediatric population
The pharmacokinetics of lurasidone in paediatric patients was investigated in 49 children aged 6-12 years and 56 adolescents aged 13-17 years. Lurasidone was administered as lurasidone hydrochloride at daily doses of either 20, 40, 80, 120 mg (6-17 years) or 160 mg (10-17 years only) for 7 days. There was no clear correlation between obtained plasma exposure and age or body weight. The pharmacokinetics of lurasidone in paediatric patients aged 6–17 years was generally comparable to those observed in adults.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. Major findings in repeat-dose toxicity studies of lurasidone were centrally-mediated endocrine changes resulting from serum prolactin elevations in rats, dogs and monkeys. High serum prolactin levels in long-term repeat-dose studies in female rats were associated with effects on bones, adrenal glands, and reproductive tissues. In a long-term dog repeat-dose study, high serum prolactin levels were associated with effects on male and female reproductive tissues.

In rats, lurasidone had no effect on male and female reproduction at oral doses of 150 and 0.1 mg/kg/day lurasidone hydrochloride, respectively, or on early embryonic development at an oral dose of 15 mg/kg/day lurasidone hydrochloride.

A fertility study in female rats resulted in prolonged oestrous cycle and delayed copulation at ≥1.5 mg/kg/day lurasidone hydrochloride, whilst the copulation and fertility indices, and the numbers of corpora lutea, implantations and live foetuses were decreased at 150 mg/kg/day lurasidone hydrochloride. These effects were due to the hyperprolactinemia following lurasidone treatment, affecting the oestrous cycle and copulatory behaviour as well as the maintenance of corpus luteum of

the female rats, resulting in a decrease in implantation and the number of live foetuses. These prolactin-related effects are not considered to be relevant to human reproduction.

A single dose of 10 mg/kg lurasidone hydrochloride to pregnant rats resulted in fetal exposure. In a dose range finding study in pregnant rats, 150 mg/kg/day lurasidone hydrochloride caused fetal growth retardation without signs of teratogenicity. Lurasidone was not teratogenic in rats or rabbits at an exposure similar to or below the maximum recommended human dose (148 mg lurasidone).

Lurasidone was excreted in milk of rats during lactation.

Lurasidone was not genotoxic in a battery of tests. Mammary gland and/or pituitary gland tumours were observed in the mouse and rat carcinogenicity studies and are most likely due to the increased blood prolactin levels. These findings are common in rodents treated with antipsychotic medicinal products with dopamine D2 blocking activity and are considered to be rodent-specific.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core

Mannitol (E 421)
Starch, pregelatinised
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose 2910 (E 464)
Magnesium stearate (E 470b)

Tablet coating

Hypromellose 2910 (E 464)
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 8000
Carnauba wax (E 903)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Cartons contain 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 or 98 x 1 tablets in aluminium/aluminium perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/913/001-007

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2014
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 37 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 37.2 mg lurasidone.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

White to off-white, film-coated round tablets of 8 mm debossed with 'LB'

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Latuda is indicated for the treatment of schizophrenia in adults aged 18 years and over.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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.

Dose adjustment due to interactions
A starting dose of 18.5 mg is recommended and the maximum dose of lurasidone should not exceed 74 mg once daily in combination with moderate CYP3A4 inhibitors. Dose adjustment of lurasidone may be necessary in combination with mild and moderate CYP3A4 inducers (see section 4.5). For strong CYP3A4 inhibitors and inducers see section 4.3.

Switching between antipsychotic medicinal products
Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

Elderly people
Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (CrCl ≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see "Renal impairment" below).

Limited data are available in elderly people treated with higher doses of lurasidone. No data are available in elderly people treated with 148 mg of lurasidone. Caution should be exercised when treating patients ≥65 years of age with higher doses of lurasidone.

Renal impairment
No dose adjustment of lurasidone is required in patients with mild renal impairment.
In patients with moderate (Creatinine Clearance (CrCl) ≥ 30 and < 50 ml/min), severe renal impairment (CrCL >15 and < 30 ml/min) and End Stage Renal Disease (ESRD) patients (CrCl < 15 ml/min), the recommended starting dose is 18.5 mg and the maximum dose should not exceed 74 mg once daily. Lurasidone should not be used in patients with ESRD unless the potential benefits outweigh the potential risks. If used in ESRD, clinical monitoring is advised.

Hepatic impairment
No dose adjustment of lurasidone is required in patients with mild hepatic impairment.
Dose adjustment is recommended in moderate (Child-Pugh Class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) patients. The recommended starting dose is 18.5 mg. The maximum daily dose in moderate hepatic impairment patients should not exceed 74 mg and in severe hepatic impairment patients should not exceed 37 mg once daily.

Paediatric population
The safety and efficacy of lurasidone in children aged less than 18 years have not been established. Current available data are described in section 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Latuda film-coated tablets are for oral use, to be taken once daily together with a meal.
If taken without food, it is anticipated that lurasidone exposure will be significantly lower as compared to when taken with food (see section 5.2).

Latuda tablets should be swallowed whole, in order to mask the bitter taste. Latuda tablets should be taken at the same time every day to aid compliance.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant administration of strong CYP3A4 inhibitors (e.g. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) and strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

During antipsychotic treatment, improvement in the patient's clinical condition may take a few days to some weeks. Patients should be closely monitored during this period.

Suicidality
The occurrence of suicidal behaviour is inherent in psychotic illnesses and in some cases has been reported early after initiation or switch of antipsychotic therapy. Close supervision of high-risk patients should accompany antipsychotic therapy.

Parkinson's disease
If prescribed to patients with Parkinson's disease, antipsychotic medicinal products may exacerbate the underlying parkinsonism symptoms. Physicians should therefore weigh the risks versus the benefits when prescribing Lurasidone to patients with Parkinson's disease.

Extrapyramidal symptoms (EPS)
Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with extrapyramidal adverse reactions including rigidity, tremors, mask-like face, dystonias, drooling of

saliva, drooped posture and abnormal gait. In placebo controlled clinical studies in adult patients with schizophrenia there was an increased occurrence of EPS following treatment with lurasidone compared to placebo.

Tardive dyskinesia
Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including lurasidone, should be considered.

Cardiovascular disorders/QT prolongation
Caution should be exercised when lurasidone is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, hypokalaemia, and in concomitant use with other medicinal products thought to prolong the QT interval.

Seizures
Lurasidone should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)
Neuroleptic Malignant Syndrome, characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated serum creatine phosphokinase levels, has been reported to occur lurasidone. Additional signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. In this event, lurasidone, should be discontinued.

Elderly patients with dementia
Lurasidone has not been studied in elderly patients with dementia.

Overall mortality
In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo.

Cerebrovascular accident
An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions has been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. An increased risk cannot be excluded for other antipsychotics or other patient populations. Lurasidone should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Venous thromboembolism
Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic medicinal products. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with lurasidone and preventive measures undertaken.

Hyperprolactinaemia
Lurasidone elevates prolactin levels due to antagonism of dopamine D2 receptors. Patients should be counseled on signs and symptoms of elevated prolactin, such as gynecomastia, galactorrhea, amenorrhea and erectile dysfunction. Patient should be advised to seek medical attention if they experience any signs and symptoms.
Weight gain
Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Hyperglycaemia
Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g. increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with lurasidone. Appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension/syncope
Lurasidone may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α1-adrenergic receptor antagonism. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

Interaction with grapefruit juice
Grapefruit juice should be avoided during treatment with lurasidone (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Given the primary central nervous system effects of lurasidone, lurasidone should be used with caution in combination with other centrally acting medicinal products and alcohol.

Caution is advised when prescribing lurasidone with medicinal products known to prolong the QT interval, e.g. class IA antiarrhythmics (e.g. quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g. amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g. mefloquine).

Pharmacokinetic interactions

The concomitant administration of lurasidone and grapefruit juice has not been assessed. Grapefruit juice inhibits CYP 3A4 and may increase the serum concentration of lurasidone. Grapefruit juice should be avoided during treatment with lurasidone.

Potential for other medicinal products to affect lurasidone

Lurasidone and its active metabolite ID-14283 both contribute to the pharmacodynamic effect at the dopaminergic and serotonergic receptors. Lurasidone and its active metabolite ID-14283 are primarily metabolised by CYP3A4.

CYP3A4 inhibitors
Lurasidone is contraindicated with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) (see section 4.3).

Coadministration of lurasidone with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted in a 9- and 6-fold increase in exposure of lurasidone and its active metabolite ID-14283 respectively.

Co-administration of lurasidone and posaconazole (strong CYP3A4 inhibitor) resulted in an approximate 4-5 fold increase in lurasidone exposure. A persistent effect of posaconazole on lurasidone exposure was observed up to 2-3 weeks after stop of posaconazole co-administration.

Coadministration of lurasidone with medicinal products that moderately inhibit CYP3A4 (e.g. diltiazem, erythromycin, fluconazole verapamil) may increase exposure to lurasidone. Moderate CYP3A4 inhibitors are estimated to result in a 2-5 fold increase in exposure of CYP3A4 substrates.

Coadministration of lurasidone with diltiazem (slow-release formulation), a moderate CYP3A4 inhibitor, resulted in a 2.2 and 2.4-fold increase in exposure of lurasidone and ID-14283 respectively (see section 4.2). The use of an immediate release formulation of diltiazem could result in a larger increase in lurasidone exposure.

CYP3A4 inducers
Lurasidone is contraindicated with strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)) (see section 4.3).

Coadministration of lurasidone with the strong CYP3A4 inducer rifampicin resulted in a 6-fold decrease in exposure of lurasidone.

Coadministration of lurasidone with mild (e.g. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednisone, rufinamide) or moderate (e.g. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) inducers of CYP3A4 would be expected to give a <2-fold reduction in lurasidone exposure during co-administration and for up to 2 weeks after discontinuation of mild or moderate CYP3A4 inducers.

When lurasidone is coadministered with mild or moderate CYP3A4 inducers, the efficacy of lurasidone needs to be carefully monitored and a dose adjustment may be needed.

Transporters
Lurasidone is a substrate of P-gp and BCRP *in vitro* and the *in vivo* relevance of this is unclear. Coadministration of lurasidone with P-gp and BCRP inhibitors may increase exposure to lurasidone.

Potential for lurasidone to affect other medicinal products

Coadministration of lurasidone with midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, resulted in a < 1.5-fold increase in midazolam exposure. Monitoring is recommended when lurasidone and CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids [ergotamine, dihydroergotamine]) are coadministered.

Coadministration of lurasidone with digoxin (a P-gp substrate) did not increase the exposure to digoxin and only slightly increased C_{max} (1.3 –fold) and therefore, it is considered that lurasidone can be coadministered with digoxin. Lurasidone is an *in vitro* inhibitor of the efflux transporter P-gp and the clinical relevance of intestinal P-gp inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of the P-gp substrate dabigatran etexilate may result in increased dabigatran plasma concentrations.

Lurasidone is an *in vitro* inhibitor of the efflux transporter BCRP and the clinical relevance of intestinal BCRP inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of BCRP substrates may result in increases in the plasma concentrations of these substrates.

Coadministration of lurasidone with lithium indicated that lithium had clinically negligible effects on the pharmacokinetics of lurasidone, therefore no dose adjustment of lurasidone is required when coadministered with lithium. Lurasidone does not impact concentrations of lithium.

A clinical drug interaction study investigating the effect of coadministration of lurasidone on patients taking oral combination contraceptives including norgestimate and ethinyl estradiol, indicated that lurasidone had no clinically or statistically meaningful effects on the pharmacokinetics of the contraceptive or sex hormone binding globulin (SHBG) levels. Therefore, lurasidone can be coadministered with oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of lurasidone in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryonal/foetal development, parturition and postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lurasidone should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Neonates exposed to antipsychotics (including lurasidone) during the third trimester are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.

Breast-feeding

Lurasidone was excreted in milk of rats during lactation (see section 5.3). It is not known whether lurasidone or its metabolites are excreted in human milk. Breast feeding in women receiving lurasidone should be considered only if the potential benefit of treatment justifies the potential risk to the child.

Fertility

Studies in animals have shown a number of effects on fertility, mainly related to prolactin increase, which are not considered to be relevant to human reproduction (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lurasidone has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be cautioned about operating hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that lurasidone does not affect them adversely (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of lurasidone has been evaluated at doses of 18.5 -148 mg in clinical studies in patients with schizophrenia treated for up to 52 weeks and in the post-marketing setting. The most common adverse drug reactions (ADRs) (≥ 10%) were akathisia and somnolence, which were dose-related up to 111 mg daily.

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse drug reactions (ADRs) based upon pooled data are shown by system, organ class and by preferred term are listed below. The incidence of ADRs reported in clinical trials is tabulated by frequency category. The following terms and frequencies are applied: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000), very rare (<1 /10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Frequency not known
Infections and infestations			Nasopharyngitis		
Blood and lymphatic system disorders				Eosinophilia	Leukopenia**** Neutropenia**** Anemia****
Immune system disorders		Hypersensitivity			
Metabolism and nutrition disorders		Weight increased	Decreased appetite Blood glucose increased Hyponatraemia		
Psychiatric disorders		Insomnia Agitation Anxiety Restlessness	Nightmare Catatonia		Suicidal behaviour**** Panic attack**** Sleep disorder****
Nervous system disorders	Akathisia Somnolence*	Parkinsonism** Dizziness Dystonia*** Dyskinesia	Lethargy Dysarthria Tardive dyskinesia	Neuroleptic malignant syndrome (NMS)	Convulsion****
Eye disorders			Blurred vision		
Ear and labyrinth disorders					Vertigo****
Cardiac disorders			Tachycardia		Angina**** AV block first degree**** Bradycardia****
Vascular disorders			Hypertension Hypotension Orthostatic hypotension Hot flush Blood pressure increased		
Gastrointestinal disorders		Nausea Vomiting Dyspepsia Salivary hypersecretion Dry mouth Upper abdominal pain Stomach discomfort	Flatulence		Diarrhoea**** Dysphagia**** Gastritis****
Hepatobiliary disorders			Alanine aminotransferase increased		

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Frequency not known
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus	Hyperhidrosis	Angioedema	Stevens-Johnson syndrome
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal stiffness Blood creatine phosphokinase increase	Joint stiffness Myalgia Neck pain Back pain	Rhabdomyolysis	
Renal and urinary disorders		Serum creatinine increased	Dysuria		Renal failure****
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions					Drug withdrawal syndrome neonatal (see 4.6)
Reproductive system and breast disorders			Blood prolactin increased		Breast enlargement**** Breast pain**** Galactorrhoea**** Erectile dysfunction**** Amenorrhoea**** Dysmenorrhoea****
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Gait disturbance		Sudden death attributable to underlying cardiovascular disease observed during the clinical development programme****

*Somnolence includes adverse reaction terms: hypersomnia, hypersomnolence, sedation, and somnolence
**Parkinsonism includes adverse reaction terms: bradykinesia, cogwheel rigidity, drooling, extrapyramidal disorder, hypokinesia, muscle rigidity, parkinsonism, psychomotor retardation, and tremor
***Dystonia includes adverse reaction terms: dystonia, oculogyric crisis, oromandibular dystonia, tongue spasm, torticollis, and trismus.
****ADRs noted in Phase 2 and 3 controlled and uncontrolled studies; however, the incidence of occurrence for these are too low to estimate frequencies.

Description of selected adverse reactions

Post marketing reports of clinically serious cases of skin and other hypersensitivity reactions have been reported in association with lurasidone treatment, including some reports of Stevens-Johnson syndrome.

Events of interest to the class
Extrapyramidal symptoms (EPS): In the short-term placebo controlled studies, the incidence of reported events related to EPS, excluding akathisia and restlessness, was 13.5% for lurasidone-treated subjects versus 5.8% for placebo-treated subjects. The incidence of akathisia for lurasidone-treated subjects was 12.9% versus 3.0% for placebo-treated subjects.

Dystonia: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, difficulty swallowing, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity, higher potency and at higher doses of first generation antipsychotic medicinal products. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Venous thromboembolism: Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs -Frequency unknown.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Management of overdose

There is no specific antidote to lurasidone, therefore, appropriate supportive measures should be instituted and close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers. Cardiovascular monitoring should commence immediately, including continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. If antiarrhythmic therapy is administered, disopyramide, procainamide, and quinidine carry a theoretical hazard of QT-prolonging effects when administered in patients with an acute overdose of lurasidone. Similarly the alpha-blocking properties of bretylium might be additive to those of lurasidone, resulting in problematic hypotension.

Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures. Adrenaline and dopamine should not be used, or other sympathomimetics with beta agonist activity, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of lurasidone-induced alpha blockade. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medicinal products should be administered.

Gastric lavage (after intubation if patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered.

The possibility of obtundation, seizures, or dystonic reaction of the head and neck following overdose may create a risk of aspiration with induced emesis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics, antipsychotics. ATC code: N05AE05

Mechanism of action

Lurasidone is a selective blocking agent of dopamine and monoamine effects. Lurasidone binds strongly to dopaminergic D2- and to serotonergic 5-HT2A and 5-HT7- receptors with high binding affinity of 0.994, 0.47 and 0.495 nM, respectively. It also blocks α2c-adrenergic receptors and α2a-adrenergic receptors with a binding affinity of 10.8 and 40.7 nM respectively. Lurasidone also exhibits partial agonism at the 5HT-1A receptor with a binding affinity of 6.38 nM. Lurasidone does not bind to histaminergic or muscarinic receptors.

The mechanism of action of the minor active metabolite of lurasidone ID-14283 is similar to that of lurasidone.

Lurasidone doses ranging from 9 to 74 mg administered to healthy subjects produced a dose-dependent reduction in the binding of 11C-raclopride, a D2/D3 receptor ligand, in the caudate, putamen and ventral striatum detected by positron emission tomography.

Pharmacodynamic effects

In the main clinical efficacy studies, lurasidone was administered at doses of 37-148 mg lurasidone.

Clinical efficacy
The efficacy of lurasidone in the treatment of schizophrenia was demonstrated in five multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria for schizophrenia. Lurasidone doses, which varied across the five trials, ranged from 37 to 148 mg lurasidone once daily. In the short-term trials, the primary efficacy endpoint was defined as the mean change from baseline to Week 6 in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total scores, a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganised thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression. Lurasidone demonstrated superior efficacy compared with placebo across Phase 3 studies (see Table 2). Lurasidone showed significant separation from placebo from as early as Day 4. Additionally, lurasidone was superior to placebo on the predefined secondary endpoint Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. Efficacy was also confirmed in a secondary analysis of treatment response (defined as ≥ 30% decrease from Baseline in PANSS total score).

Table 2
Schizophrenia Studies: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to Week 6- MMRM for Studies D1050229, D1050231, and D1050233: Intent-to-Treat Analysis Set

Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose (b)				Active Control (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Study D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Baseline Mean (SD)	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS Mean Change (SE)	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--
p-value	--	0.591	0.034	0.391	--	--
Study D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Baseline Mean (SD)	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS Mean Change (SE)	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p-value	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
Study D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Baseline Mean (SD)	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)

Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose (b)				Active Control (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
LS Mean Change (SE)	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p-value	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) Olanzapine 15 mg in Study D1050231, quetiapine extended-release (XR) 600 mg in Study D1050233.
N is number of subjects per model estimate.
(b) p-values for lurasidone vs. placebo were adjusted for multiple comparisons. P-values for olanzapine and quetiapine XR vs. placebo were unadjusted.

In the short-term studies there was no consistent dose-response correlation observed.

Long-term maintenance efficacy of lurasidone (37 to 148 mg lurasidone once daily) was demonstrated in a 12 month non-inferiority trial with quetiapine extended release (200 to 800 mg once daily). Lurasidone was non-inferior to quetiapine extended release in time to relapse of schizophrenia. Lurasidone had a small increase from baseline to Month 12 in body weight and body mass index (Mean (SD): 0.73 (3.36) kg and 0.28 (1.17) kg/m^2, respectively) compared to quetiapine extended release (1.23 (4.56) kg and 0.45 (1.63) kg/m^2, respectively). Overall, lurasidone had a negligible effect on weight and other metabolic parameters including total cholesterol, triglycerides, and glucose levels.

In a long-term safety study clinically stable patients were treated using 37 – 111 mg lurasidone or risperidone 2 – 6 mg. In that study the rate of relapse over a 12-month period was 20% for lurasidone and 16% for risperidone. This difference neared, but did not reach, statistical significance.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, lurasidone was more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode and stabilized for a minimum of 12 weeks with lurasidone, patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on lurasidone or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. In the primary analysis of time to relapse in which patients that withdrew without relapse were censored at the time of withdrawal, patients on lurasidone showed a significantly longer time to relapse compared with patients on placebo (p=0.039). The Kaplan-Meier estimates of the probability of relapse at Week 28 were 42.2% for lurasidone and 51.2% for placebo. The probability of all-cause discontinuation at Week 28 were 58.2% for lurasidone and 69.9% for placebo (p=0.072).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with lurasidone in one or more subsets of the paediatric population in schizophrenia (see section 4.2 for information on paediatric use).

Bipolar Depression

The short-term efficacy of lurasidone was studied in a 6-week multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of children and adolescent patients (10-17 years of age) who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) criteria for a major depressive episode associated with bipolar I disorder, with or without rapid cycling, and without psychotic features (N=350). Patients were randomized to flexibly dosed lurasidone 18-74 mg once daily or placebo.

The primary efficacy endpoint was defined as the mean change from baseline to Week 6 in Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score. The key secondary endpoint was Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score. Statistically significant differences favouring lurasidone over placebo were shown for these endpoints for the total population studied, beginning at Week 2 and were maintained at each study visit through to the end of the study. However, the primary and key secondary efficacy endpoints were not met in younger patients (below 15 years of age). Placebo-adjusted LS mean change (95% CI) from Baseline to Week 6 LOCF in CDRS-R total score for the lurasidone group was -1.8 (-5.6, 2.0) for subjects in the 10- to 14-year-old age patients and was -8.6 (-12.4, -4.8) for subjects in the 15- to 17-year-old age patients.

The safety profile of lurasidone in children included in this short-term study is in general consistent with that observed when treated within the approved indication in adults, however, differences in frequency of the most commonly occurred adverse reactions have been observed in paediatric patients for nausea (very common), diarrhea (common) and decreased appetite (common), compared with adults (common, unknown, and uncommon, respectively).

Table 2.1 Bipolar Depression Paediatric Study: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score and Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score (Depression) - Change From Baseline to Week 6 - MMRM for Study D1050326: Intent-to-Treat Analysis Set

Parameters	Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose 18.5-74 mg (a) (b)
Primary Endpoint: CDRS-R Total Score		N=170	N=173
	Baseline Mean (SD)	58.6 (8.26)	59.2 (8.24)
	LS Mean Change (SE)	-15.3 (1.08)	-21.0 (1.06)
	Treatment Difference vs. placebo		
	Estimate (SE; 95% CI)	--	-5.7 (1.39; -8.4 to -3.0)
	p-value	--	<0.0001
Key Secondary Endpoint: CGI-BP-S Depression Score		N=170	N=173
	Baseline Mean (SD)	4.5	4.6
	LS Mean Change (SE)	-1.05 (0.087)	-1.49 (0.085)
	Treatment Difference vs. placebo		
	Estimate (SE; 95% CI)	--	-0.44 (0.112; -0.66 to -0.22)
	p-value	--	<0.0001

N is number of subjects.
(a) p-values for lurasidone vs. placebo were adjusted for multiple comparisons.
(b) Lurasidone doses of 18.5, 37, 55.5, 74 mg are equivalent to 20, 40, 60 and 80 amounts of lurasidone hydrochloride.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lurasidone reaches peak serum concentrations in approximately 1-3 hours.

In a food effect study, lurasidone mean C_{max} and AUC increased approximately by 2-3-times and 1.5-2-times, respectively, when administered with food compared to the levels observed under fasting conditions.

Distribution

Following administration of 37 mg of lurasidone, the mean approximate apparent volume of distribution was 6000 L. Lurasidone is highly bound (~99%) to serum proteins.

Biotransformation

Lurasidone is metabolised mainly via CYP3A4. The major biotransformation pathways are oxidative N-dealkylation, hydroxylation of norbornane ring, and S-oxidation.

Lurasidone is metabolised into two active metabolites (ID-14283 and ID-14326) and two non-active metabolites (ID-20219 and ID-20220). Lurasidone and its metabolites ID-14283, ID-14326, ID-20219 and ID-20220 correspond to approximately 11.4, 4.1, 0.4, 24 and 11% respectively, of serum radioactivity respectively.

CYP3A4 is the major enzyme responsible for metabolism of the active metabolite ID-14283. Lurasidone and its active metabolite ID-14283 both contribute to the pharmacodynamic effect at the dopaminergic and serotonergic receptors.

Based on *in vitro* studies lurasidone is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP2E1 enzymes.

In vitro, lurasidone demonstrated no direct, or weak inhibition (direct or time-dependent) (IC50>5.9 μM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4. Based on this data, lurasidone is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP2E1. For administration of medicinal products that are substrates of CYP3A4 with a narrow therapeutic range, see section 4.5.

Lurasidone is an *in vitro* substrate of the efflux transporters P-gp and BCRP. Lurasidone is not subject to active uptake transport by OATP1B1 or OATP1B3.

Lurasidone is an inhibitor of P-gp, BCRP and OCT1 *in vitro* (see section 4.5). Lurasidone is not expected to have a clinically relevant inhibitory potential on transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K or BSEP based on *in vitro* data.

Elimination

Following administration of lurasidone, the elimination half-life was 20-40 hours. Following oral administration of a radiolabelled dose, approximately 67% dose was recovered in faeces and 19% in urine. Urine comprised mostly of a number of metabolites with minimal renal excretion of parent compound.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of lurasidone is dose-proportional within a total daily dose range of 18.5 mg to 148 mg. Steady-state concentrations of lurasidone are reached within 7 days of starting lurasidone.

Pharmacokinetics in special patient groups:

Elderly people
Limited data have been collected in healthy subjects ≥ 65 years. Of the data collected, similar exposure was obtained compared with subjects < 65 years. However, an increase in exposure in elderly subjects may be expected for patients if they have impaired renal or hepatic function.

Hepatic impairment
The serum concentrations of lurasidone are increased in healthy subjects with Child-Pugh Class A, B and C hepatic impairment with an increased exposure of 1.5-, 1.7- and 3-fold respectively.

Renal impairment
The serum concentrations of lurasidone are increased in healthy subjects with mild, moderate and severe renal impairment with an increased exposure of 1.5, 1.9 and 2.0-fold respectively. Subjects with ESRD (CrCl<15 ml/min) have not been investigated.

Gender
There were no clinically relevant differences between genders in the pharmacokinetics of lurasidone in a population pharmacokinetic analysis in patients with schizophrenia.

Race
There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of lurasidone in a population pharmacokinetic analysis in patients with schizophrenia. It was noted that Asian subjects had 1.5-fold increased exposure to lurasidone compared to Caucasian subjects.

Smoking
Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, lurasidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of lurasidone.

Paediatric population
The pharmacokinetics of lurasidone in paediatric patients was investigated in 49 children aged 6-12 years and 56 adolescents aged 13-17 years. Lurasidone was administered as lurasidone hydrochloride at daily doses of either 20, 40, 80, 120 mg (6-17 years) or 160 mg (10-17 years only) for 7 days. There was no clear correlation between obtained plasma exposure and age or body weight. The pharmacokinetics of lurasidone in paediatric patients aged 6–17 years was generally comparable to those observed in adults.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. Major findings in repeat-dose toxicity studies of lurasidone were centrally-mediated endocrine changes resulting from serum prolactin elevations in rats, dogs and monkeys. High serum prolactin levels in long-term repeat-dose studies in female rats were associated with effects on bones, adrenal glands, and reproductive tissues. In a long-term dog repeat-dose study, high serum prolactin levels were associated with effects on male and female reproductive tissues.

In rats, lurasidone had no effect on male and female reproduction at oral doses of 150 and 0.1 mg/kg/day lurasidone hydrochloride, respectively, or on early embryonic development at an oral dose of 15 mg/kg/day lurasidone hydrochloride.

A fertility study in female rats resulted in prolonged oestrous cycle and delayed copulation at ≥1.5 mg/kg/day lurasidone hydrochloride, whilst the copulation and fertility indices, and the numbers of corpora lutea, implantations and live foetuses were decreased at 150 mg/kg/day lurasidone hydrochloride. These effects were due to the hyperprolactinemia following lurasidone treatment, affecting the oestrous cycle and copulatory behaviour as well as the maintenance of corpus luteum of the female rats, resulting in a decrease in implantation and the number of live foetuses. These prolactin-related effects are not considered to be relevant to human reproduction.

A single dose of 10 mg/kg lurasidone hydrochloride to pregnant rats resulted in fetal exposure. In a dose range finding study in pregnant rats, 150 mg/kg/day lurasidone hydrochloride caused fetal growth retardation without signs of teratogenicity. Lurasidone was not teratogenic in rats or rabbits at an exposure similar to or below the maximum recommended human dose (148 mg lurasidone).

Lurasidone was excreted in milk of rats during lactation.

Lurasidone was not genotoxic in a battery of tests. Mammary gland and/or pituitary gland tumours were observed in the mouse and rat carcinogenicity studies and are most likely due to the increased

blood prolactin levels. These findings are common in rodents treated with antipsychotic medicinal products with dopamine D2 blocking activity and are considered to be rodent-specific.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core
Mannitol (E 421)
Starch, pregelatinised
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose 2910 (E 464)
Magnesium stearate (E 470b)

Tablet coating
Hypromellose 2910 (E 464)
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 8000
Carnauba wax (E 903)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Cartons contain 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 or 98 x 1 tablets in aluminium/aluminium perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/913/008-014

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2014
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 74 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 74.5 mg lurasidone.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pale green, film-coated oval tablets of 12 mm x 7 mm debossed with 'LD'

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Latuda is indicated for the treatment of schizophrenia in adults aged 18 years and over.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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.

Dose adjustment due to interactions
A starting dose of 18.5 mg is recommended and the maximum dose of lurasidone should not exceed 74 mg once daily in combination with moderate CYP3A4 inhibitors. Dose adjustment of lurasidone may be necessary in combination with mild and moderate CYP3A4 inducers (see section 4.5). For strong CYP3A4 inhibitors and inducers see section 4.3.

Switching between antipsychotic medicinal products
Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic medicinal products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

Elderly people
Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function (CrCl ≥ 80 ml/min) are the same as for adults with normal renal function. However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see "Renal impairment" below).

Limited data are available in elderly people treated with higher doses of lurasidone. No data are available in elderly people treated with 148 mg of lurasidone. Caution should be exercised when treating patients ≥65 years of age with higher doses of lurasidone.

Renal impairment
No dose adjustment of lurasidone is required in patients with mild renal impairment.
In patients with moderate (Creatinine Clearance (CrCl) ≥ 30 and < 50 ml/min), severe renal impairment (CrCL >15 and < 30 ml/min) and End Stage Renal Disease (ESRD) patients (CrCl < 15 ml/min), the recommended starting dose is 18.5 mg and the maximum dose should not exceed 74 mg once daily. Lurasidone should not be used in patients with ESRD unless the potential benefits outweigh the potential risks. If used in ESRD, clinical monitoring is advised.

Hepatic impairment
No dose adjustment of lurasidone is required in patients with mild hepatic impairment.
Dose adjustment is recommended in moderate (Child-Pugh Class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) patients. The recommended starting dose is 18.5 mg. The maximum daily dose in moderate hepatic impairment patients should not exceed 74 mg and in severe hepatic impairment patients should not exceed 37 mg once daily.

Paediatric population
The safety and efficacy of lurasidone in children aged less than 18 years have not been established. Current available data are described in section 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Latuda film-coated tablets are for oral use, to be taken once daily together with a meal.
If taken without food, it is anticipated that lurasidone exposure will be significantly lower as compared to when taken with food (see section 5.2).

Latuda tablets should be swallowed whole, in order to mask the bitter taste. Latuda tablets should be taken at the same time every day to aid compliance.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant administration of strong CYP3A4 inhibitors (e.g. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) and strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

During antipsychotic treatment, improvement in the patient's clinical condition may take a few days to some weeks. Patients should be closely monitored during this period.

Suicidality
The occurrence of suicidal behaviour is inherent in psychotic illnesses and in some cases has been reported early after initiation or switch of antipsychotic therapy. Close supervision of high-risk patients should accompany antipsychotic therapy.

Parkinson's disease
If prescribed to patients with Parkinson's disease, antipsychotic medicinal products may exacerbate the underlying parkinsonism symptoms. Physicians should therefore weigh the risks versus the benefits when prescribing lurasidone to patients with Parkinson's disease.

Extrapyramidal symptoms (EPS)
Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with extrapyramidal adverse reactions including rigidity, tremors, mask-like face, dystonias, drooling of

saliva, drooped posture and abnormal gait. In placebo controlled clinical studies in adult patients with schizophrenia there was an increased occurrence of EPS following treatment with lurasidone compared to placebo.

Tardive dyskinesia
Medicinal products with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterised by rhythmical involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotics, including lurasidone, should be considered.

Cardiovascular disorders/QT prolongation
Caution should be exercised when lurasidone is prescribed in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation, hypokalaemia, and in concomitant use with other medicinal products thought to prolong the QT interval.

Seizures
Lurasidone should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)
Neuroleptic Malignant Syndrome, characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated serum creatine phosphokinase levels, has been reported to occur lurasidone. Additional signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. In this event, lurasidone should be discontinued.

Elderly patients with dementia
Lurasidone has not been studied in elderly patients with dementia.

Overall mortality
In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine had an increased risk of mortality compared to placebo.

Cerebrovascular accident
An approximately 3-fold increased risk of cerebrovascular adverse reactions has been seen in randomised placebo-controlled clinical trials in the dementia population with some atypical antipsychotics, including risperidone, aripiprazole and olanzapine. The mechanism for this increased risk is not known. An increased risk cannot be excluded for other antipsychotics or other patient populations. Lurasidone should be used with caution in elderly patients with dementia who have risk factors for stroke.

Venous thromboembolism
Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic medicinal products. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with lurasidone and preventive measures undertaken.

Hyperprolactinaemia
Lurasidone elevates prolactin levels due to antagonism of dopamine D2 receptors. Patients should be counseled on signs and symptoms of elevated prolactin, such as gynecomastia, galactorrhea, amenorrhea and erectile dysfunction. Patient should be advised to seek medical attention if they experience any signs and symptoms

Weight gain
Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Hyperglycaemia
Rare cases of glucose related adverse reactions, e.g. increase in blood glucose, have been reported in clinical trials with lurasidone. Appropriate clinical monitoring is advisable in diabetic patients and in patients with risk factors for the development of diabetes mellitus.

Orthostatic hypotension/syncope
Lurasidone may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α1-adrenergic receptor antagonism. Monitoring of orthostatic vital signs should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

Interaction with grapefruit juice
Grapefruit juice should be avoided during treatment with lurasidone (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Given the primary central nervous system effects of lurasidone, lurasidone should be used with caution in combination with other centrally acting medicinal products and alcohol.

Caution is advised when prescribing lurasidone with medicinal products known to prolong the QT interval, e.g. class IA antiarrhythmics (e.g. quinidine, disopyramide) and class III antiarrhythmics (e.g. amiodarone, sotalol), some antihistaminics, some other antipsychotics and some antimalarials (e.g. mefloquine).

Pharmacokinetic interactions

The concomitant administration of lurasidone and grapefruit juice has not been assessed. Grapefruit juice inhibits CYP 3A4 and may increase the serum concentration of lurasidone. Grapefruit juice should be avoided during treatment with lurasidone.

Potential for other medicinal products to affect lurasidone

Lurasidone and its active metabolite ID-14283 both contribute to the pharmacodynamic effect at the dopaminergic and serotonergic receptors. Lurasidone and its active metabolite ID-14283 are primarily metabolised by CYP3A4.

CYP3A4 inhibitors
Lurasidone is contraindicated with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole) (see section 4.3).

Coadministration of lurasidone with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted in a 9- and 6-fold increase in exposure of lurasidone and its active metabolite ID-14283 respectively.

Co-administration of lurasidone and posaconazole (strong CYP3A4 inhibitor) resulted in an approximate 4-5 fold increase in lurasidone exposure. A persistent effect of posaconazole on lurasidone exposure was observed up to 2-3 weeks after stop of posaconazole co-administration.

Coadministration of lurasidone with medicinal products that moderately inhibit CYP3A4 (e.g. diltiazem, erythromycin, fluconazole verapamil) may increase exposure to lurasidone. Moderate CYP3A4 inhibitors are estimated to result in a 2-5-fold increase in exposure of CYP3A4 substrates.

Coadministration of lurasidone with diltiazem (slow-release formulation), a moderate CYP3A4 inhibitor, resulted in a 2.2 and 2.4-fold increase in exposure of lurasidone and ID-14283 respectively (see section 4.2). The use of an immediate release formulation of diltiazem could result in a larger increase in lurasidone exposure.

CYP3A4 inducers
Lurasidone is contraindicated with strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)) (see section 4.3).

Coadministration of lurasidone with the strong CYP3A4 inducer rifampicin resulted in a 6-fold decrease in exposure of lurasidone.

Coadministration of lurasidone with mild (e.g. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednisone, rufinamide) or moderate (e.g. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) inducers of CYP3A4 would be expected to give a <2-fold reduction in lurasidone exposure during co-administration and for up to 2 weeks after discontinuation of mild or moderate CYP3A4 inducers.

When lurasidone is coadministered with mild or moderate CYP3A4 inducers, the efficacy of lurasidone needs to be carefully monitored and a dose adjustment may be needed.

Transporters
Lurasidone is a substrate of P-gp and BCRP *in vitro* and the *in vivo* relevance of this is unclear. Coadministration of lurasidone with P-gp and BCRP inhibitors may increase exposure to lurasidone.

Potential for lurasidone to affect other medicinal products

Coadministration of lurasidone with midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, resulted in a < 1.5-fold increase in midazolam exposure. Monitoring is recommended when lurasidone and CYP3A4 substrates known to have a narrow therapeutic index (e.g. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil or ergot alkaloids [ergotamine, dihydroergotamine]) are coadministered.

Coadministration of lurasidone with digoxin (a P-gp substrate) did not increase the exposure to digoxin and only slightly increased C_{max} (1.3 –fold) and therefore, it is considered that lurasidone can be coadministered with digoxin. Lurasidone is an *in vitro* inhibitor of the efflux transporter P-gp and the clinical relevance of intestinal P-gp inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of the P-gp substrate dabigatran etexilate may result in increased dabigatran plasma concentrations.

Lurasidone is an *in vitro* inhibitor of the efflux transporter BCRP and the clinical relevance of intestinal BCRP inhibition cannot be excluded. Concomitant administration of BCRP substrates may result in increases in the plasma concentrations of these substrates.

Coadministration of lurasidone with lithium indicated that lithium had clinically negligible effects on the pharmacokinetics of lurasidone, therefore no dose adjustment of lurasidone is required when coadministered with lithium. Lurasidone does not impact concentrations of lithium.

A clinical drug interaction study investigating the effect of coadministration of lurasidone on patients taking oral combination contraceptives including norgestimate and ethinyl estradiol, indicated that lurasidone had no clinically or statistically meaningful effects on the pharmacokinetics of the contraceptive or sex hormone binding globulin (SHBG) levels. Therefore, lurasidone can be coadministered with oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of lurasidone in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy, embryonal/foetal development, parturition and postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lurasidone should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Neonates exposed to antipsychotics (including lurasidone) during the third trimester are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.

Breast-feeding

Lurasidone was excreted in milk of rats during lactation (see section 5.3). It is not known whether lurasidone or its metabolites are excreted in human milk. Breast feeding in women receiving lurasidone should be considered only if the potential benefit of treatment justifies the potential risk to the child.

Fertility

Studies in animals have shown a number of effects on fertility, mainly related to prolactin increase, which are not considered to be relevant to human reproduction (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lurasidone has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be cautioned about operating hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that lurasidone does not affect them adversely (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of lurasidone has been evaluated at doses of 18.5 -148 mg in clinical studies in patients with schizophrenia treated for up to 52 weeks and in the post-marketing setting. The most common adverse drug reactions (ADRs) (≥ 10%) were akathisia and somnolence, which were dose-related up to 111 mg daily.

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse drug reactions (ADRs) based upon pooled data are shown by system, organ class and by preferred term are listed below. The incidence of ADRs reported in clinical trials is tabulated by frequency category. The following terms and frequencies are applied: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000), very rare (<1 /10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Frequency not known
Infections and infestations			Nasopharyngitis		
Blood and lymphatic system disorders				Eosinophilia	Leukopenia**** Neutropenia**** Anemia****
Immune system disorders		Hypersensitivity			
Metabolism and nutrition disorders		Weight increased	Decreased appetite Blood glucose increased Hyponatraemia		
Psychiatric disorders		Insomnia Agitation Anxiety Restlessness	Nightmare Catatonia		Suicidal behaviour**** Panic attack**** Sleep disorder****
Nervous system disorders	Akathisia Somnolence*	Parkinsonism** Dizziness Dystonia*** Dyskinesia	Lethargy Dysarthria Tardive dyskinesia	Neuroleptic malignant syndrome (NMS)	Convulsion****
Eye disorders			Blurred vision		
Ear and labyrinth disorders					Vertigo****
Cardiac disorders			Tachycardia		Angina**** AV block first degree**** Bradycardia****
Vascular disorders			Hypertension Hypotension Orthostatic hypotension Hot flush Blood pressure increased		
Gastrointestinal disorders		Nausea Vomiting Dyspepsia Salivary hypersecretion Dry mouth Upper abdominal pain Stomach discomfort	Flatulence		Diarrhoea**** Dysphagia**** Gastritis****
Hepatobiliary disorders			Alanine aminotransferase increased		

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Frequency not known
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus	Hyperhidrosis	Angioedema	Stevens-Johnson syndrome
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal stiffness Blood creatine phosphokinase increase	Joint stiffness Myalgia Neck pain Back pain	Rhabdomyolysis	
Renal and urinary disorders		Serum creatinine increased	Dysuria		Renal failure****
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions					Drug withdrawal syndrome neonatal (see 4.6)
Reproductive system and breast disorders			Blood prolactin increased		Breast enlargement**** Breast pain**** Galactorrhoea**** Erectile dysfunction**** Amenorrhoea**** Dysmenorrhoea****
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Gait disturbance		Sudden death attributable to underlying cardiovascular disease observed during the clinical development programme****

*Somnolence includes adverse reaction terms: hypersomnia, hypersomnolence, sedation, and somnolence
**Parkinsonism includes adverse reaction terms: bradykinesia, cogwheel rigidity, drooling, extrapyramidal disorder, hypokinesia, muscle rigidity, parkinsonism, psychomotor retardation, and tremor
***Dystonia includes adverse reaction terms: dystonia, oculogyric crisis, oromandibular dystonia, tongue spasm, torticollis, and trismus.
****ADRs noted in Phase 2 and 3 controlled and uncontrolled studies; however, the incidence of occurrence for these are too low to estimate frequencies.

Description of selected adverse reactions

Post marketing reports of clinically serious cases of skin and other hypersensitivity reactions have been reported in association with lurasidone treatment, including some reports of Stevens-Johnson syndrome.

Events of interest to the class
Extrapyramidal symptoms (EPS): In the short-term placebo controlled studies, the incidence of reported events related to EPS, excluding akathisia and restlessness, was 13.5% for lurasidone-treated subjects versus 5.8% for placebo-treated subjects. The incidence of akathisia for lurasidone-treated subjects was 12.9% versus 3.0% for placebo-treated subjects.

Dystonia: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, difficulty swallowing, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity, higher potency and at higher doses of first generation antipsychotic medicinal products. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Venous thromboembolism: Cases of venous thromboembolism, including cases of pulmonary embolism and cases of deep vein thrombosis have been reported with antipsychotic drugs -Frequency unknown.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Management of overdose

There is no specific antidote to lurasidone, therefore, appropriate supportive measures should be instituted and close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers. Cardiovascular monitoring should commence immediately, including continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. If antiarrhythmic therapy is administered, disopyramide, procainamide, and quinidine carry a theoretical hazard of QT-prolonging effects when administered in patients with an acute overdose of lurasidone. Similarly the alpha-blocking properties of bretylium might be additive to those of lurasidone, resulting in problematic hypotension.

Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures. Adrenaline and dopamine should not be used, or other sympathomimetics with beta agonist activity, since beta stimulation may worsen hypotension in the setting of lurasidone-induced alpha blockade. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medicinal products should be administered.

Gastric lavage (after intubation if patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered.

The possibility of obtundation, seizures, or dystonic reaction of the head and neck following overdose may create a risk of aspiration with induced emesis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics, antipsychotics. ATC code: N05AE05

Mechanism of action

Lurasidone is a selective blocking agent of dopamine and monoamine effects. Lurasidone binds strongly to dopaminergic D2- and to serotonergic 5-HT2A and 5-HT7- receptors with high binding affinity of 0.994, 0.47 and 0.495 nM, respectively. It also blocks α2c-adrenergic receptors and α2a-adrenergic receptors with a binding affinity of 10.8 and 40.7 nM respectively. Lurasidone also exhibits partial agonism at the 5HT-1A receptor with a binding affinity of 6.38 nM. Lurasidone does not bind to histaminergic or muscarinic receptors.

The mechanism of action of the minor active metabolite of lurasidone ID-14283 is similar to that of lurasidone.

Lurasidone doses ranging from 9 to 74 mg administered to healthy subjects produced a dose-dependent reduction in the binding of 11C-raclopride, a D2/D3 receptor ligand, in the caudate, putamen and ventral striatum detected by positron emission tomography.

Pharmacodynamic effects

In the main clinical efficacy studies, lurasidone was administered at doses of 37-148 mg lurasidone.

Clinical efficacy
The efficacy of lurasidone in the treatment of schizophrenia was demonstrated in five multi-centre, placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria for schizophrenia. Lurasidone doses, which varied across the five trials, ranged from 37 to 148 mg lurasidone once daily. In the short-term trials, the primary efficacy endpoint was defined as the mean change from baseline to Week 6 in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total scores, a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganised thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression. Lurasidone demonstrated superior efficacy compared with placebo across Phase 3 studies (see Table 2). Lurasidone showed significant separation from placebo from as early as Day 4. Additionally, lurasidone was superior to placebo on the predefined secondary endpoint Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale. Efficacy was also confirmed in a secondary analysis of treatment response (defined as ≥ 30% decrease from Baseline in PANSS total score).

Table 2
Schizophrenia Studies: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Total Score - Change From Baseline to Week 6- MMRM for Studies D1050229, D1050231, and D1050233: Intent-to-Treat Analysis Set

Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose (b)				Active Control (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Study D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Baseline Mean (SD)	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS Mean Change (SE)	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--
p-value	--	0.591	0.034	0.391	--	--
Study D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Baseline Mean (SD)	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS Mean Change (SE)	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p-value	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
Study D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Baseline Mean (SD)	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)

Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose (b)				Active Control (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
LS Mean Change (SE)	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)
Treatment Difference vs. placebo						
Estimate (SE)	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p-value	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) Olanzapine 15 mg in Study D1050231, quetiapine extended-release (XR) 600 mg in Study D1050233.
N is number of subjects per model estimate.
(b) p-values for lurasidone vs. placebo were adjusted for multiple comparisons. P-values for olanzapine and quetiapine XR vs. placebo were unadjusted.

In the short-term studies there was no consistent dose-response correlation observed.

Long-term maintenance efficacy of lurasidone (37 to 148 mg lurasidone once) was demonstrated in a 12 month non-inferiority trial with quetiapine extended release (200 to 800 mg once daily). Lurasidone was non-inferior to quetiapine extended release in time to relapse of schizophrenia. Lurasidone had a small increase from baseline to Month 12 in body weight and body mass index (Mean (SD): 0.73 (3.36) kg and 0.28 (1.17) kg/m^2, respectively) compared to quetiapine extended release (1.23 (4.56) kg and 0.45 (1.63) kg/m^2, respectively). Overall, lurasidone had a negligible effect on weight and other metabolic parameters including total cholesterol, triglycerides, and glucose levels.

In a long-term safety study clinically stable patients were treated using 37 – 111 mg lurasidone or risperidone 2 – 6 mg. In that study the rate of relapse over a 12-month period was 20% for lurasidone and 16% for risperidone. This difference neared, but did not reach, statistical significance.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, lurasidone was more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying relapse of schizophrenia. After having been treated for an acute episode and stabilized for a minimum of 12 weeks with lurasidone, patients were then randomised in a double-blind manner to either continue on lurasidone or on placebo until they experienced a relapse in schizophrenia symptoms. In the primary analysis of time to relapse in which patients that withdrew without relapse were censored at the time of withdrawal, patients on lurasidone showed a significantly longer time to relapse compared with patients on placebo (p=0.039). The Kaplan-Meier estimates of the probability of relapse at Week 28 were 42.2% for lurasidone and 51.2% for placebo. The probability of all-cause discontinuation at Week 28 were 58.2% for lurasidone and 69.9% for placebo (p=0.072).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with lurasidone in one or more subsets of the paediatric population in schizophrenia (see section 4.2 for information on paediatric use).

Bipolar Depression

The short-term efficacy of lurasidone was studied in a 6-week multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of children and adolescent patients (10-17 years of age) who met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) criteria for a major depressive episode associated with bipolar I disorder, with or without rapid cycling, and without psychotic features (N=350). Patients were randomized to flexibly dosed lurasidone 18-74 mg once daily or placebo.

The primary efficacy endpoint was defined as the mean change from baseline to Week 6 in Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score. The key secondary endpoint was Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score. Statistically significant differences favouring lurasidone over placebo were shown for these endpoints for the total population studied, beginning at Week 2 and were maintained at each study visit through to the end of the study. However, the primary and key secondary efficacy endpoints were not met in younger patients (below 15 years of age). Placebo-adjusted LS mean change (95% CI) from Baseline to Week 6 LOCF in CDRS-R total score for the lurasidone group was -1.8 (-5.6, 2.0) for subjects in the 10- to 14-year-old age patients and was -8.6 (-12.4, -4.8) for subjects in the 15- to 17-year-old age patients.

The safety profile of lurasidone in children included in this short-term study is in general consistent with that observed when treated within the approved indication in adults, however, differences in frequency of the most commonly occurred adverse reactions have been observed in paediatric patients for nausea (very common), diarrhea (common) and decreased appetite (common), compared with adults (common, unknown, and uncommon, respectively).

Table 2.1 Bipolar Depression Paediatric Study: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score and Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score (Depression) - Change From Baseline to Week 6 - MMRM for Study D1050326: Intent-to-Treat Analysis Set

Parameters	Study Statistic	Placebo	Lurasidone dose 18.5-74 mg (a) (b)
Primary Endpoint: CDRS-R Total Score		N=170	N=173
	Baseline Mean (SD)	58.6 (8.26)	59.2 (8.24)
	LS Mean Change (SE)	-15.3 (1.08)	-21.0 (1.06)
	Treatment Difference vs. placebo		
	Estimate (SE; 95% CI)	--	-5.7 (1.39; -8.4 to -3.0)
	p-value	--	<0.0001
Key Secondary Endpoint: CGI-BP-S Depression Score		N=170	N=173
	Baseline Mean (SD)	4.5	4.6
	LS Mean Change (SE)	-1.05 (0.087)	-1.49 (0.085)
	Treatment Difference vs. placebo		
	Estimate (SE; 95% CI)	--	-0.44 (0.112; -0.66 to -0.22)
	p-value	--	<0.0001

N is number of subjects.
(a) p-values for lurasidone vs. placebo were adjusted for multiple comparisons.
(b) Lurasidone doses of 18.5, 37, 55.5, 74 mg are equivalent to 20, 40, 60 and 80 amounts of lurasidone hydrochloride.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lurasidone reaches peak serum concentrations in approximately 1-3 hours.

In a food effect study, lurasidone mean C_{max} and AUC increased approximately by 2-3-times and 1.5-2-times, respectively, when administered with food compared to the levels observed under fasting conditions.

Distribution

Following administration of 37 mg of lurasidone, the mean approximate apparent volume of distribution was 6000 L. Lurasidone is highly bound (~99%) to serum proteins.

Biotransformation

Lurasidone is metabolised mainly via CYP3A4. The major biotransformation pathways are oxidative N-dealkylation, hydroxylation of norbornane ring, and S-oxidation.

Lurasidone is metabolised into two active metabolites (ID-14283 and ID-14326) and two non-active metabolites (ID-20219 and ID-20220). Lurasidone and its metabolites ID-14283, ID-14326, ID-20219 and ID-20220 correspond to approximately 11.4, 4.1, 0.4, 24 and 11% respectively, of serum radioactivity respectively.

CYP3A4 is the major enzyme responsible for metabolism of the active metabolite ID-14283. Lurasidone and its active metabolite ID-14283 both contribute to the pharmacodynamic effect at the dopaminergic and serotonergic receptors.

Based on *in vitro* studies lurasidone is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP2E1 enzymes.

In vitro, lurasidone demonstrated no direct, or weak inhibition (direct or time-dependent) (IC50>5.9 μM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4. Based on this data, lurasidone is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP2E1. For administration of medicinal products that are substrates of CYP3A4 with a narrow therapeutic range, see section 4.5.

Lurasidone is an *in vitro* substrate of the efflux transporters P-gp and BCRP. Lurasidone is not subject to active uptake transport by OATP1B1 or OATP1B3.

Lurasidone is an inhibitor of P-gp, BCRP and OCT1 *in vitro* (see section 4.5). Lurasidone is not expected to have a clinically relevant inhibitory potential on transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K or BSEP based on *in vitro* data.

Elimination

Following administration of lurasidone, the elimination half-life was 20-40 hours. Following oral administration of a radiolabelled dose, approximately 67% dose was recovered in faeces and 19% in urine. Urine comprised mostly of a number of metabolites with minimal renal excretion of parent compound.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of lurasidone is dose-proportional within a total daily dose range of 18.5 mg to 148 mg. Steady-state concentrations of lurasidone are reached within 7 days of starting lurasidone.

Pharmacokinetics in special patient groups:

Elderly people
Limited data have been collected in healthy subjects ≥ 65 years. Of the data collected, similar exposure was obtained compared with subjects < 65 years. However, an increase in exposure in elderly subjects may be expected for patients if they have impaired renal or hepatic function.

Hepatic impairment
The serum concentrations of lurasidone are increased in healthy subjects with Child-Pugh Class A, B and C hepatic impairment with an increased exposure of 1.5-, 1.7- and 3-fold respectively.

Renal impairment
The serum concentrations of lurasidone are increased in healthy subjects with mild, moderate and severe renal impairment with an increased exposure of 1.5, 1.9 and 2.0-fold respectively. Subjects with ESRD (CrCl<15 ml/min) have not been investigated.

Gender
There were no clinically relevant differences between genders in the pharmacokinetics of lurasidone in a population pharmacokinetic analysis in patients with schizophrenia.

Race
There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of lurasidone in a population pharmacokinetic analysis in patients with schizophrenia. It was noted that Asian subjects had 1.5 fold increased exposure to lurasidone compared to Caucasian subjects.

Smoking
Based on *in vitro* studies utilising human liver enzymes, lurasidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of lurasidone.

Paediatric population
The pharmacokinetics of lurasidone in paediatric patients was investigated in 49 children aged 6-12 years and 56 adolescents aged 13-17 years. Lurasidone was administered as lurasidone hydrochloride at daily doses of either 20, 40, 80, 120 mg (6-17 years) or 160 mg (10-17 years only) for 7 days. There was no clear correlation between obtained plasma exposure and age or body weight. The pharmacokinetics of lurasidone in paediatric patients aged 6–17 years was generally comparable to those observed in adults.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. Major findings in repeat-dose toxicity studies of lurasidone were centrally-mediated endocrine changes resulting from serum prolactin elevations in rats, dogs and monkeys. High serum prolactin levels in long-term repeat-dose studies in female rats were associated with effects on bones, adrenal glands, and reproductive tissues. In a long-term dog repeat-dose study, high serum prolactin levels were associated with effects on male and female reproductive tissues.

In rats, lurasidone had no effect on male and female reproduction at oral doses of 150 and 0.1 mg/kg/day lurasidone hydrochloride, respectively, or on early embryonic development at an oral dose of 15 mg/kg/day lurasidone hydrochloride.

A fertility study in female rats resulted in prolonged oestrous cycle and delayed copulation at ≥1.5 mg/kg/day lurasidone hydrochloride, whilst the copulation and fertility indices, and the numbers of corpora lutea, implantations and live foetuses were decreased at 150 mg/kg/day lurasidone hydrochloride. These effects were due to the hyperprolactinemia following lurasidone treatment, affecting the oestrous cycle and copulatory behaviour as well as the maintenance of corpus luteum of the female rats, resulting in a decrease in implantation and the number of live foetuses. These prolactin-related effects are not considered to be relevant to human reproduction.

A single dose of 10 mg/kg lurasidone hydrochloride to pregnant rats resulted in fetal exposure. In a dose range finding study in pregnant rats, 150 mg/kg/day lurasidone hydrochloride caused fetal growth retardation without signs of teratogenicity. Lurasidone was not teratogenic in rats or rabbits at an exposure similar to or below the maximum recommended human dose (148 mg lurasidone).

Lurasidone was excreted in milk of rats during lactation.

Lurasidone was not genotoxic in a battery of tests. Mammary gland and/or pituitary gland tumours were observed in the mouse and rat carcinogenicity studies and are most likely due to the increased blood prolactin levels. These findings are common in rodents treated with antipsychotic medicinal products with dopamine D2 blocking activity and are considered to be rodent-specific.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core
Mannitol (E 421)
Starch, pregelatinised
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose 2910 (E 464)
Magnesium stearate (E 470b)

Tablet coating
Hypromellose 2910 (E 464)
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 8000
Iron oxide, Yellow (E 172)
Indigotine (E 132)
Carnauba wax (E 903)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Cartons contain 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 or 98 x 1 tablets in aluminium/aluminium perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/913/015-021

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 March 2014
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
United Kingdom

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Italy

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 18.5 mg film-coated tablets
lurasidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to18.6 mg lurasidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 x 1 film-coated tablets
28 x 1 film-coated tablets
30 x 1 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablets
60 x 1 film-coated tablets
90 x 1 film-coated tablets
98 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/913/001 14 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/002 28 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/003 30 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/004 56 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/005 60 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/006 90 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/007 98 x 1 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Latuda 18.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 18.5 mg tablets
lurasidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

A.C.R.A.F. S.p.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 37 mg film-coated tablets
lurasidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 37.2 mg lurasidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 x 1 film-coated tablets
28 x 1 film-coated tablets
30 x 1 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablets
60 x 1 film-coated tablets
90 x 1 film-coated tablets
98 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/913/008 14 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/009 28 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/010 30 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/011 56 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/012 60 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/013 90 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/014 98 x 1 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Latuda 37 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 37 mg tablets
lurasidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

A.C.R.A.F. S.p.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 74 mg film-coated tablets
lurasidone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 74.5 mg lurasidone.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 x 1 film-coated tablets
28 x 1 film-coated tablets
30 x 1 film-coated tablets
56 x 1 film-coated tablets
60 x 1 film-coated tablets
90 x 1 film-coated tablets
98 x 1 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/913/015 14 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/016 28 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/017 30 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/018 56 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/019 60 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/020 90 x 1 film-coated tablets
EU/1/14/913/021 98 x 1 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Latuda 74 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Latuda 74 mg tablets
lurasidone

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

A.C.R.A.F. S.p.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Latuda 18.5 mg film-coated tablets
Latuda 37 mg film-coated tablets
Latuda 74 mg film-coated tablets
lurasidone

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Latuda is and what it is used for
2. What you need to know before you take Latuda
3. How to take Latuda
4. Possible side effects
5. How to store Latuda
6. Contents of the pack and other information

1. What Latuda is and what it is used for

Latuda contains the active substance lurasidone and belongs to a group of medicines called antipsychotics. It is used to treat symptoms of schizophrenia in adults aged 18 years or over. Lurasidone works by blocking receptors in the brain to which the substances dopamine and serotonin attach. Dopamine and serotonin are neurotransmitters (substances that allow nerve cells to communicate with each other) that are involved in the symptoms of schizophrenia. By blocking their receptors, lurasidone helps to normalise the activity of the brain, reducing the symptoms of schizophrenia.

Schizophrenia is a disorder with symptoms such as hearing things, seeing or sensing things that are not there, mistaken beliefs, unusual suspiciousness, becoming withdrawn, incoherent speech and behaviour and emotional flatness. People with this disorder may also feel depressed, anxious, guilty, or tense. This medicine is used to improve your symptoms of schizophrenia.

2. What you need to know before you take Latuda

Do NOT take Latuda if you:
- are allergic to lurasidone or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- are taking medicines which may affect the level of lurasidone in your blood such as:
  - medicines for fungal infections such as itraconazole, ketoconazole (except as a shampoo), posaconazole or voriconazole
  - medicines for an infection such as the antibiotic clarithromycin or telithromycin
  - medicines for HIV infections such as cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir
  - boceprevir, and telaprevir (medicines for chronic hepatitis)
  - nefazodone (a medicine for depression)
  - rifampicin (a medicine for tuberculosis)
  - carbamazepine, phenobarbital and phenytoin (medicines for seizures)
  - St John's wort (Hypericum *perforatum*) (herbal medicine for depression).

Warnings and precautions
It may take several days or even weeks before this medicine will have a full effect. Contact your doctor if you have questions on this medicine.

Talk to your doctor or pharmacist before taking this medicine, or during treatment, especially if you have:

- Suicidal thoughts or behaviour
- Parkinson's disease or dementia
- ever been diagnosed with a condition whose symptoms include high temperature and muscle stiffness (also known as neuroleptic malignant syndrome) or if you have ever experienced rigidity, tremors or problems moving (extrapyramidal symptoms) or abnormal movements of the tongue or face (tardive dyskinesia). You should be aware that these conditions may be caused by this medicine
- heart disease or heart disease treatment that makes you prone to low blood pressure or have a family history of irregular heart beat (including QT prolongation)
- a history of seizures (fits) or epilepsy
- a history of blood clots, or if someone else in your family has a history of blood clots, as medicines for schizophrenia have been associated with formation of blood clots
- enlarged breasts in male (gynecomastia), milky nipple discharge (galactorrhea), absence of menstruation (amenorrhea) or erectile dysfunction
- diabetes or are prone to diabetes
- decreased kidney function
- decreased liver function
- an increase in your weight
- blood pressure dropping upon your standing up which may cause fainting.

If you have any of these conditions, please talk to your doctor as he/she may want to adjust your dose, monitor you more closely or stop treatment with Latuda.

Children and adolescents
This medicine is not recommended for children and adolescents under 18 years due to the lack of data in these patients.

Other medicines and Latuda
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is especially important if you are taking:

- any medicines that also work in the brain, as their effects could be additive in a negative way with the effects of Latuda on your brain
- medicines that lower blood pressure, as this medicine can also lower blood pressure
- medicines for Parkinson's disease and restless legs syndrome (e.g. levodopa) as this medicine can reduce their effects
- medicines containing ergot alkaloid derivatives (used for treating migraines), and other medicines including terfenadine and astemizole (used for treating hay fever and other allergic conditions), cisapride (used for treating digestive problems), pimozide (used to treating psychiatric illnesses), quinidine (used for treating heart conditions), bepridil (used for treating chest pain).

Tell your doctor if you take any of these medicines since your doctor may have to change the dose of that medicine during treatment with Latuda.

The following medicines may increase the level of lurasidone in your blood:

- diltiazem (to treat high blood pressure)
- erythromycin (to treat infections)
- fluconazole (to treat fungal infections)
- verapamil (to treat high blood pressure or chest pain).

The following medicines may decrease the level of lurasidone in your blood:
- amprenavir, efavirenz, etravirine (to treat HIV infection)
- aprepitant (to treat nausea and vomiting)
- armodafinil, modafinil (to treat sleepiness)
- bosentan (to treat high blood pressure or ulcers of the fingers)
- nafcillin (to treat infections)
- prednisone (to treat inflammatory disease)
- rufinamide (to treat seizures).

Tell your doctor if you take any of these medicines since your doctor may change your dose of Latuda.

Latuda with food, drink and alcohol
Alcohol should be avoided when taking this medicine. This is because alcohol will have an additive negative effect.
Do not drink grapefruit juice while you are taking this medicine. Grapefruit can affect the way this medicine works.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

You should not take this medicine during pregnancy unless this has been agreed with your doctor.

If your doctor decides that the potential benefit of treatment during pregnancy justifies the potential risk to your unborn baby, your doctor will monitor your baby closely after birth. This is because the following symptoms may occur in newborn babies of mothers that have used lurasidone in the last trimester (last three months) of their pregnancy:
- shaking, muscle stiffness and/or weakness, sleepiness, agitation, breathing problems, and difficulty in feeding.

If your baby develops any of these symptoms you should contact your doctor.

It is not known if lurasidone passes into breast milk. Talk to your doctor if you are breast-feeding, or if you plan to breast-feed.

Driving and using machines
Sleepiness, dizziness and vision problems may occur during treatment with this medicine (see section 4, Possible side effects). Do not drive or use any tools or machines until you know that this medicine does not affect you in a negative way.

3. How to take Latuda

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Your dose will be decided by your doctor and may depend on:
- how well you respond to a dose
- if you are taking some other medicines (see section 2, Other medicines and Latuda)
- if you have kidney or liver problems.

The recommended starting dose is 37 mg once a day.
The dose may be increased or decreased by your doctor within the dose range of 18.5 mg to 148 mg once a day. The maximum dose should not exceed 148 mg once a day.

Swallow your tablet(s) whole with water, in order to mask the bitter taste. You should take your dose regularly every day at the same time of the day, so that it is easier to remember it. You must take this medicine with food or just after eating, as this helps the body to take up the medicine and allows it to work better.

If you take more Latuda than you should
If you take more of this medicine than you should, contact your doctor immediately. You may experience sleepiness, tiredness, abnormal body movements, problems with standing and walking, dizziness from low blood pressure, and abnormal heart beats.

If you forget to take Latuda
Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you miss one dose, take your next dose on the day after the missed dose. If you miss two or more doses, contact your doctor.

If you stop taking Latuda
If you stop taking this medicine you will lose the effects of the medicine. You should not stop this medicine unless told to do so by your doctor as your symptoms may return.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you notice any of the following symptoms **seek medical attention immediately**:
- a severe allergic reaction seen as fever, swollen mouth, face, lip or tongue, shortness of breath, itching, skin rash and sometimes a drop in blood pressure. These reactions are seen rarely (may affect up to 1 in 1,000 people).

- A serious blistering rash affecting the skin, mouth, eyes and genitals (Stevens-Johnson syndrome)

- Fever, sweating, muscle stiffness, and reduced consciousness. These could be symptoms of a condition known as neuroleptic malignant syndrome. These reactions are seen rarely (may affect up to 1 in 1,000 people).

- Blood clots in the veins especially in the legs (symptoms include swelling, pain and redness in the leg), which may travel through blood vessels to the lungs causing chest pain and difficulty in breathing. If you notice any of these symptoms seek medical advice immediately.

The following side effects may also happen:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- feeling of restlessness and inability to sit still
- sleepiness.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- Parkinsonism: This is a medical term that describes many symptoms which include increase in saliva secretion or watery mouth, drooling, jerks when bending the limbs, slow, reduced or impaired body movements, no expression in the face, muscle tightness, stiff neck, muscle stiffness, small, shuffling, hurried steps and lack of normal arm movements when walking, persistent blinking in response to tapping of the forehead (an abnormal reflex)
- speech problems, unusual muscle movements; a collection of symptoms known as extrapyramidal symptoms (EPS) which typically will involve unusual purposeless involuntary muscle movements.
- dizziness

- muscle spasms and stiffness
- nausea (feeling sick), vomiting (being sick)
- rash and itching
- indigestion
- dry mouth or excess saliva
- abdominal pain
- difficulty sleeping, tiredness, agitation and anxiety
- weight gain
- increase in creatine phosphokinase (an enzyme in muscles) seen in blood tests
- increase in creatinine (a marker of kidney function) seen in blood tests.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- slurred speech
- nightmares
- muscle aches
- joint pains
- problems walking
- rigid posture
- increased blood prolactin, increased blood glucose (blood sugar), increase in some liver enzymes, seen in blood tests
- increased blood pressure
- blood pressure dropping upon standing up which may cause fainting
- fast heart beat
- common cold
- hot flush
- blurred vision
- reduced appetite
- sweating
- pain when passing urine.
- uncontrollable movements of mouth, tongue and limbs (tardive dyskinesia)
- low blood levels of sodium which can cause tiredness and confusion, muscle twitching, fits and coma (hyponatremia).
- lack of energy (lethargy)
- gas (flatulence)
- neck pain
- back pain

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):
- Rhabdomyolysis which is the breakdown of muscle fibres that leads to the release of muscle fibre contents (myoglobin) into the bloodstream, seen as muscle pain, being sick, being confused, an abnormal heart rate and rhythm, and possibly dark urine
- increase in eosinophils (a type of white blood cell).
- swelling beneath the skin surface (angioedema)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):
- reduced levels of white blood cells (which fight infection) and red blood cells (which carry oxygen around the body)
- deliberate injury to oneself
- sudden feelings of anxiety
- sleep disorder
- spinning sensation
- seizure (fits)
- chest pain
- abnormal nerve impulses in the heart

- slow heart rate
- diarrhoea
- difficulty swallowing
- irritation to lining of stomach
- kidney failure
- newborn babies may show the following: agitation, increase or decreases in muscle tone, tremor, sleepiness, breathing or feeding problems
- abnormal breast enlargement, breast pain, milk secretion from breasts
- problems with erections
- painful or absence of menstrual periods
- sudden death associated with heart disease.

In elderly people with dementia, a small increase in the number of deaths has been reported for patients taking medicines for schizophrenia compared with those not receiving these medicines.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in **Appendix V**. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Latuda

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Latuda contains
- The active substance is lurasidone.
  Each 18.5 mg tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 18.6 mg lurasidone.
  Each 37 mg tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 37.2 mg lurasidone.
  Each 74 mg tablet contains lurasidone hydrochloride equivalent to 74.5 mg lurasidone.
- The other ingredients are mannitol, pregelatinised starch, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate (E470b), titanium dioxide (E171), macrogol, yellow iron oxide (E172) (present in 74 mg tablets), indigotine (E132) (present in 74 mg tablets) and carnauba wax (E903).

What Latuda looks like and contents of the pack
- Latuda 18.5 mg film-coated tablets are white to off-white, film-coated round tablets debossed with “LA”
- Latuda 37 mg film-coated tablets are white to off-white, film-coated round tablets debossed with “LB”
- Latuda 74 mg film-coated tablets are pale green, film-coated oval tablets debossed with “LD”.

Latuda film-coated tablets are available in pack sizes containing 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 or 98 x 1 film-coated tablet in aluminium/aluminium perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

Manufacturer
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
United Kingdom

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/ Belgique/ Belgien Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Lithuania/ Lietuva** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД бул. Асен Йорданов 10 София 1592 Тел.: + 359 2 975 1395 office@angelini.bg	**Luxembourg/ Luxemburg** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. Páteřní 1216/7 635 00 Brno, CZ Tel: + 420 546 123 111 info@angelini.cz	**Hungary/ Magyarország** Angelini Pharma Magyarország Kft Dayka Gábor u. 3., 214-215. számú iroda H-1118 Budapest Tel: + 36 1 336 1614 office@angelini.hu
Denmark/ Danmark Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Malta** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com

Germany/ Deutschland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Netherlands/ Nederland** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Estonia/ Eesti Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Norway/ Norge** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Greece/ Ελλάδα ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαίας 4 & Τροιζηνίας GR-14564 Νέα Κηφισιά Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	**Austria/ Österreich** Angelini Pharma Österreich GmbH Brigittenauer Lände 50-54 1200 Wien Tel: + 43 5 9606 0 office@angelini.at
Spain/ España Angelini Farmacéutica S.A. C. Osi, 7 E-08034 Barcelona Tel: + 34 93 253 45 00	**Poland/ Polska** Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Podleśna 83 05-552 Łazy Tel.: + 48 22 70 28 200 angelini@angelini.pl
France Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Portugal** Angelini Farmacêutica, Lda Rua João Chagas, 53, Piso 3 1499-040 Cruz Quebrada- Dafundo Tel: + 351 21 414 8300 apoio.utente@angelini.pt
Croatia/ Hrvatska Angelini Pharma Österreich GmbH, Podružnica za promidžbu Zagreb Hektorovićeva 2/5 HR-10000 Zagreb Tel: + 385 1 644 8232	**Romania/ România** Angelini Pharmaceuticals România SRL Str. Carol Davila, Nr. 9, Sector 5 RO-București 050451 Tel: + 40 21 331 6767 office@angelini.ro
Ireland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Slovenia/ Slovenija** Angelini Pharma d.o.o. Koprska ulica 108 A SI-1000 Ljubljana Tel: +386 1 544 65 79 info@angelini.si
Iceland/ Ísland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Slovak republic/ Slovenská republika** Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. Júnová 33 SK-831 01 Bratislava Tel: + 421 2 59 207 320 office@angelini.sk

Italy/ Italia Angelini S.p.A Viale Amelia 70 I-00181 Roma Tel: + 39 06 78 0531	**Suomi/ Finland** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Cyprus/Κύπρος ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαίας 4 & Τροιζηνίας GR-14564 Νέα Κηφισιά Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	**Sweden/ Sverige** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Latvia/ Latvija Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**United Kingdom** Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Tel: +44 (0) 207 821 2899

This leaflet was last revised in MM/YYYY

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

別添 I

医薬品の製品概要

1. 医薬品の名称

Latuda 18.5 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

フィルムコーティング錠 1 錠にルラシドン 18.6 mg 相当量のルラシドン塩酸塩を含有する。

添加剤の詳細は 6.1 項を参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

白色～淡黄色、6 mm 円形のフィルムコーティング錠で、「LA」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Latuda は 18 歳以上の成人における統合失調症の治療に適応される。

4.2 用法・用量

用量

ルラシドンの推奨開始用量は 37 mg を 1 日 1 回である。初回投与量の調整は必要ない。有効な用量範囲は 37～148 mg を 1 日 1 回投与である。用量を増加する場合、医師の判断に基づき、臨床反応を確認して行う。最大 1 日用量が 148 mg を超えないようにすること。

1 日 1 回 111 mg を超える用量を投与中の患者で、投与を中断して中断期間が 3 日を上回る場合には、1 日 1 回 111 mg で投与を再開し、至適用量まで漸増する。それ以外の用量の患者は漸増の必要はなく、中断前の用量から再開できる。

相互作用による用量調整
中等度 CYP3A4 阻害剤との併用時、ルラシドンの推奨開始用量は 18.5mg で、最大投与量は 1 日 1 回 74mg を超えないこととする。軽度及び中等度 CYP3A4 誘導剤との併用時、ルラシドンの用量調節が必要となる場合がある（4.5 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤および誘導剤については、4.3 項参照。

抗精神病薬間の切り替え
薬剤によって薬力学的および薬物動態プロファイルが異なるため、別の抗精神病薬への切り替えが医学的に適切と考えられる場合には、医師による管理が必要である。

高齢者
腎機能が正常な（CrCl ≥ 80 mL/min）高齢者の推奨用量は、正常腎機能の成人と同じである。ただし、高齢者は腎機能が低下している可能性があるため、腎機能の状態に応じた用量調整が必要となることがある（以下の「腎機能障害患者」参照）。

高用量のルラシドンを投与した高齢者のデータは限られている。ルラシドン 148 mg を投与した高齢者のデータは存在しない。65 歳以上の患者に対する高用量のルラシドンは慎重に投与すること。

腎機能障害患者
軽度の腎機能障害患者では、ルラシドンの用量調整は必要ない。
中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CrCl）≥ 30、< 50 mL/min）、重度の腎機能障害（CrCL >15、< 30 mL/min）、および末期腎疾患（ESRD）（CrCl < 15 mL/min）の患者では、推奨開始用量は 18.5 mg、最大投与量は 1 日 1 回 74 mg を超えないこととする。予想されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合を除き、ルラシドンを ESRD 患者に使用すべきではない。ESRD 患者に使用する場合は、臨床モニタリングを推奨する。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害患者では、ルラシドンの用量調整は必要ない。
中等度（Child-Pugh 分類 B）および重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者においては、用量調節が推奨される。推奨開始用量は 18.5 mg である。中等度の肝機能障害を有する患者の場合は 1 日 1 回 74 mg、重度の肝機能障害を有する患者の場合は 1 日 1 回 37 mg の用量を超えないこと。

小児集団
18 歳未満の小児におけるルラシドンの安全性および有効性は確認されていない。現時点で入手できるデータを 5.1 項および 5.2 項に掲載するが、用法・用量での推奨事項はない。

投与方法

Latuda のフィルムコーティング錠は経口剤であり、1 日 1 回食事中に服用する。
食事なしで服用すると、食事中又は食直後に服用した場合と比較して、ルラシドンへの曝露が有意に減少する（5.2 項参照）。

Latuda 錠は苦味があるため、かまずにそのまま服用すること。飲み忘れを防ぐために、毎日同じ時間帯に服用すること。

4.3 禁忌

- 有効成分または 6.1 項に記載された添加剤に対する過敏症。
- 強力な CYP3A4 阻害剤（例えば、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾール）または強力な CYP3A4 誘導剤（例えば、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）との併用投与（4.5 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

抗精神病薬の投与中は、患者の臨床状態の改善に数日間～数週間を要することがある。投与期間中は患者の状態を十分に観察すること。

自殺傾向

自殺行為の発現は、精神症状に付随するものであり、一部の症例では、抗精神病薬の投与開始または切り替え後の早い時期に報告されている。抗精神病薬治療では、高リスク患者の慎重な監視が必要である。

パーキンソン病

抗精神病薬をパーキンソン病患者に処方する場合、原疾患のパーキンソニズム症状が増悪する可能性がある。したがって、パーキンソン病患者にルラシドンを処方する場合には、リスクとベネフィットを慎重に検討すること。

錐体外路症状（EPS）

ドパミン受容体の拮抗作用を有する医薬品では、固縮、振戦、仮面様顔貌、ジストニア、よだれ、姿勢の傾き、異常歩行など、錐体外路系の副作用が報告されている。統合失調症の成人患者を対象としたプラセボ対照試験では、ルラシドン投与後にプラセボと比して錐体外路症状の発現増加を認めた。

遅発性ジスキネジア

ドパミン受容体の拮抗作用を有する医薬品では、主に舌および／または顔面の律動性の不随意運動を特徴とする遅発性ジスキネジアの誘導が報告されている。遅発性ジスキネジアの臨床徴候が発現した場合、ルラシドンを含む抗精神病薬をすべて中止することを検討する。

心血管障害／QT 延長

既知の心血管疾患または QT 延長の家族歴、低カリウム血症を有する患者にルラシドンを処方する場合、および QT 間隔を延長させると考えられる他の医薬品との併用時には慎重に投与すること。

痙攣発作

痙攣発作の既往歴のある患者、または痙攣発作の閾値を下げる可能性のある他の疾患のある患者には慎重に投与すること。

悪性症候群（NMS）

悪性症候群は、高体温、筋固縮、自律神経不安定、意識変容、血清クレアチンホスホキナーゼ上昇を特徴とし、ルラシドン投与時の発現が報告されている。その他の症状として、ミオグロビン尿（横紋筋融解）や急性腎不全が起こることがある。このような場合には、ルラシドンを中止すること。

認知症高齢患者

認知症高齢患者を対象とした試験は行われていない。

全死亡率

17 件の対照試験を解析したメタアナリシスでは、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンなど他の非定型抗精神病薬を投与した認知症高齢患者で、プラセボと比して死亡リスクが上昇した。

脳血管発作

リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピンなど一部の非定型抗精神病薬を使用する認知症集団を対象としたランダム化プラセボ対照試験で、脳血管系の副作用リスクが約 3 倍に上昇していた。このリスク上昇のメカニズムは不明である。他の抗精神病薬または他の患者

集団でのリスク上昇の可能性は排除できない。脳卒中の危険因子を有する認知症高齢患者には慎重に投与すること。

静脈血栓塞栓症

抗精神病薬について、静脈血栓塞栓症（VTE）の症例が報告されている。抗精神病薬を投与中の患者はしばしば後天性のVTE危険因子を呈するため、ルラシドンの投与前および投与中に、考えられるすべてのVTE危険因子ととるべき予防措置を特定すること。

高プロラクチン血症

ルラシドンは、ドパミン D_2 受容体の拮抗作用によりプロラクチンを上昇させる。女性化乳房、乳汁漏出症、無月経、勃起不全など、プロラクチン上昇の臨床徴候を患者に説明するとともに、これらの症状が認められた場合には医療機関を受診するよう助言すること。

体重増加

非定型抗精神病薬の使用時には体重増加が観察されている。体重の臨床的モニタリングが推奨される。

高血糖

血中ブドウ糖増加など血糖値関連の副作用は、まれではあるが、ルラシドンの臨床試験で報告されている。糖尿病患者および糖尿病発症の危険因子を有する患者には、適切な臨床モニタリングが推奨される。

起立性低血圧／失神

ルラシドンは、その α1 アドレナリン受容体拮抗作用によると考えられる、起立性低血圧を引き起こす場合がある。低血圧の影響を受けやすい患者では、起立性低血圧および失神の兆候のモニタリングを検討すること。

グレープフルーツジュースとの相互作用

ルラシドン投与中はグレープフルーツジュースを避けること（4.5 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用

ルラシドンのもつ中枢神経系作用を考慮して、他の中枢作用薬やアルコールとの併用時は慎重に投与すること。

既知の QT 間隔延長作用がある医薬品との併用で処方する場合には、慎重に投与すること。例えば、クラスIa抗不整脈薬（キニジン、ジソピラミドなど）およびクラスIII抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロールなど）、抗ヒスタミン薬の一部、他の抗精神病薬の一部、抗マラリア薬の一部（メフロキンなど）がこれに該当する。

薬物動態学的相互作用

グレープフルーツジュースの併用は評価していない。グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害し、ルラシドンの血清中濃度を上昇させる可能性がある。ルラシドン投与中はグレープフルーツジュースを避けること。

ルラシドンの作用に影響を及ぼしうる他の医薬品

ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は、いずれもドパミン受容体およびセロトニン受容体の薬力学的作用に寄与する。ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は主に CYP3A4 によって代謝される。

CYP3A4 阻害薬
ルラシドンと強力な CYP3A4 阻害剤（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾールなど）との併用は禁忌となる（4.3 項参照）。

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与により、ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 の曝露量はそれぞれ 9 倍と 6 倍に上昇した。

ポサコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）との併用投与では、ルラシドンの曝露量が約 4～5 倍に上昇した。ポサコナゾールがルラシドンの曝露量に及ぼす作用はポサコナゾールの併用投与を終了後、最長 2～3 週間持続した。

中等度 CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミルなど）との併用投与では、ルラシドンの曝露量が増大する可能性がある。中等度 CYP3A4 阻害剤は、CYP3A4 基質の曝露量を 2～5 倍にすると推定される。

中等度 CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム（徐放製剤）との併用投与では、ルラシドンおよび ID-14283 の曝露量がそれぞれ 2.2 倍と 2.4 倍に上昇した（4.2 項参照）。ジルチアゼムの速放製剤ではさらにルラシドン曝露量を増大させる可能性がある。

CYP3A4 誘導剤
ルラシドンと強力な CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）など）は併用禁忌である（4.3 項参照）。

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与では、ルラシドンの曝露量が 6 分の一に低下した。

軽度（アルモダフィニル、アンプレナビル、アプレピタント、プレドニゾン、ルフィナミドなど）または中等度（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリンなど）の CYP3A4 誘導剤との併用投与では、軽度または中等度 CYP3A4 誘導剤の併用投与中および中止から最長 2 週間後までで、ルラシドンの曝露量が 2 分の 1 未満になる。

軽度または中等度 CYP3A4 誘導剤と併用投与した場合、ルラシドンの有効性を慎重にモニタリングして、必要に応じて用量調整を行う。

トランスポーター
ルラシドンは *in vitro* で P-gp および BCRP の基質となるが、*in vivo* での関連性は不明である。P-gp および BCRP 阻害薬と併用投与すると、ルラシドンの曝露量が増大する可能性がある。

ルラシドンが他の医薬品に及ぼす影響

影響を受けやすい CYP3A4 基質であるミダゾラムとの併用投与では、ミダゾラムの曝露量が 1.5 倍弱に上昇した。既知の治療域の狭い CYP3A4 基質（アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピモジド、キニジン、ベプリジルまたは麦角アルカロイド類［エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン］など）とルラシドンとの併用投与時にはモニタリングが推奨される。

ジゴキシン（P-gp 基質）との併用投与では、ジゴキシンの曝露量は増大せず、C_{max} のみが若干（1.3 倍）上昇した。したがって、ルラシドンはジゴキシンとの併用投与が可能と考えられるルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターP-gp を阻害する。また腸管内での P-gp 阻害と臨床との関連性は除外できない。P-gp の基質であるダビガトランエテキシラートを併用投与すると、ダビガトランの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

ルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターBCRP を阻害する。また腸管内での BCRP 阻害と臨床との関連性は除外できない。BCRP の基質と併用投与すると、BCRP 基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

リチウムとの併用投与では、リチウムがルラシドンの薬物動態に及ぼす作用は臨床的に無視できる程度であった。したがって、リチウムとの併用投与時にルラシドンの用量調整は不要である。ルラシドンはリチウムの濃度に影響を及ぼさない。

ノルゲスチメートとエチニルエストラジオールを配合した経口避妊薬を服用する患者を対象として、ルラシドンとの併用投与の影響を調べる薬物相互作用試験を実施したが、避妊薬の薬物動態または性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度に対して、ルラシドンは臨床的または統計学的に意味のある影響を示さなかった。したがって、ルラシドンは経口避妊薬と併用投与できる。

4.6　生殖能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦におけるルラシドンの使用に関するデータは存在しないか、限られている（妊娠アウトカム 300 件未満）。動物試験は、妊娠、胚／胎児発生、出産および生後発達に及ぼす影響に関して不十分である（5.3 項参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。明らかな必要性がない限り、ルラシドンは妊娠中に使用すべきではない。

妊娠後期に抗精神病薬（ルラシドンを含む）に曝露されると、新生児に重症度や持続時間がさまざまな錐体外路症状および／または離脱症状の副作用が発現するリスクがある。激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、栄養補給障害が報告されている。したがって、新生児への注意深いモニタリングが必要である。

授乳婦

ルラシドンは、授乳期のラットの母乳中に分泌された（5.3 項参照）。ルラシドンまたはその代謝物がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。ルラシドンを投与中の女性の授乳は、治療上のベネフィットが乳児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ検討すること。

生殖能

動物試験において、主にプロラクチン増加に関連して、生殖能への影響がいくつか示されたが、これらはヒトの生殖能には関連しないと考えられる（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作能に対する影響

ルラシドンは自動車の運転能力及び機械の操作能力に対し軽度の影響を及ぼすことがある。ルラシドンが自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に悪影響を及ぼさないことがある程度確実になるまで、注意するよう患者に警告すること（4.8 項参照）。

4.8　有害作用

安全性プロファイルの要約

ルラシドンの安全性は、統合失調症患者を対象として最長 52 週間投与した臨床試験および製造販売後調査において、用量 18.5～148 mg の範囲で評価した。最も高頻度の医薬品副作用（ADR）（≥ 10%）はアカシジアと傾眠であり、最大 111 mg/日までの用量依存的に発現した。

副作用の要約表

統合データに基づく医薬品副作用（ADR）を、器官別大分類別および基本語別に下記に記載した。臨床試験で報告された ADR の発生頻度を頻度分類別に表に示した。用語と頻度は、きわめて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、きわめてまれ（<1/10,000）、不明（利用可能なデータで推測できない）に対応する。また、各頻度分類内では重篤性の高い順に示した。

表 1

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎		
血液およびリンパ系障害				好酸球増加症	白血球減少症**** 好中球減少症**** 貧血****
免疫系障害		過敏症			
代謝および栄養障害		体重増加	食欲減退 血中ブドウ糖増加 低ナトリウム血症		
精神障害		不眠症 激越 不安 落ち着きのなさ	悪夢 カタトニー		自殺行為**** パニック発作**** 睡眠障害****
神経系障害	アカシジア 傾眠*	パーキンソニズム** 浮動性めまい ジストニア*** ジスキネジア	嗜眠 構音障害 遅発性ジスキネジア	悪性症候群（NMS）	痙攣****
眼障害			霧視		
耳および迷路障害					回転性めまい****
心障害			頻脈		アンギナ**** 第一度房室ブロック**** 徐脈****
血管障害			高血圧 低血圧 起立性低血圧 ほてり 血圧上昇		

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
胃腸障害		悪心 嘔吐 消化不良 流涎過多 口内乾燥 上腹部痛 胃不快感	鼓腸		下痢**** 嚥下障害**** 胃炎****
肝胆道系障害			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		
皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症	多汗症	血管浮腫	スティーヴンス・ジョンソン症候群
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格硬直 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	関節硬直 筋肉痛 頚部痛 背部痛	横紋筋融解症	
腎および尿路障害		血清クレアチニン増加	排尿困難		腎不全****
妊娠、産褥および周産期の状態					新生児薬物離脱症候群（4.6 項参照）
生殖系および乳房障害			血中プロラクチン増加		乳房腫大**** 乳房痛**** 乳汁漏出症**** 勃起不全**** 無月経**** 月経困難症****
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	歩行障害		臨床開発プログラムの実施中に発生した心血管基礎疾患に起因する突然死****

*傾眠には次の副作用用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠
**パーキンソニズムには次の副作用用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、錐体外路障害、運動低下、筋固縮、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、振戦
***ジストニアには次の副作用用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害
****第 2 相または第 3 相の対照比較試験および対照群なし試験で発現した ADR。ただし、事象の発現率が低く、頻度を推定できない。

特定の副作用に関する説明

製造販売後の報告でルラシドン投与と関連して、スティーヴンス･ジョンソン症候群の報告含む臨床的に重篤な皮膚およびその他の過敏症反応の症例が報告された。

当該クラスで注目すべき事象
錐体外路症状 (EPS)：短期プラセボ対照比較試験において、アカシジアと落ち着きのなさを除いた錐体外路症状（EPS）関連の事象の発現率はルラシドン投与患者群で 13.5%、プラセボ投与患者群では 5.8%であった。また、アカシジアの発現率はルラシドン投与患者群では 12.9%、プラセボ投与患者群では 3.0%であった。

ジストニア: ジストニアの症状（長時間にわたる筋肉群の異常収縮）は、投与の最初の数日中に、影響を受けやすい個人に起こることがある。ジストニアの症状には頸の筋肉の痙攣や、時には喉の息苦しさへの進行、嚥下困難、呼吸困難、および／または舌突出が含まれる。これらの症状は低用量でも起こり得るが、効力の強い第 1 世代の抗精神病薬を高用量で投与したときに、より頻繁により大きな重症度で起こり得る。男性および若年齢群において、急性ジストニアのリスクが高いことが観察されている。

静脈血栓塞栓症：抗精神病薬について、肺塞栓症の症例と深部静脈血栓症の症例を含む静脈血栓塞栓症（VTE）の症例が報告されている。－頻度不明。

副作用が疑われる事例の報告：

医薬品の承認後は副作用が疑われる事例の報告が重要である。これにより当該医薬品のリスクとベネフィットのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は副作用が疑われる事例について付録 Vに記載された国の報告システムを通じて報告するよう求められる。

4.9　過量投与

過量投与の管理

ルラシドンには特に解毒剤はないため、患者が回復するまで適切な支持療法を実施し、慎重な医学的管理およびモニタリングを続けるべきである。
心血管モニタリングをすぐに開始すべきであり、これには不整脈の懸念に対する連続心電図モニタリングが含まれる。抗不整脈治療を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンは、ルラシドンの急性過量摂取患者に投与すると、理論的に QT 延長効果をもたらすリスクがある。同様に、ブレチリウムの α 遮断特性はルラシドンの同特性に付加的に働く可能性があり、問題となる低血圧を引き起こす可能性がある。

低血圧と循環虚脱は、適切な方法で治療すべきである。アドレナリンおよびドパミン、ならびにその他の β 刺激作用を有する交感神経作用薬は使用すべきではない。β 刺激は、ルラシドンの α 遮断により、低血圧を悪化させるおそれがあるためである。重度の錐体外路症状の場合、抗コリン作用薬を投与すべきである。

胃洗浄（患者の意識がない場合は挿管後に）、および下剤と共に活性炭投与を検討すべきである。

過量投与後に、頭部および頸部の鈍麻、痙攣あるいはジストニア反応が起こる可能性があり、これは嘔吐を誘発し、誤嚥の危険性を生じ得る。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：精神安定薬、抗精神病薬。ATC コード：N05AE05

薬理作用

ルラシドンはドパミンおよびモノアミンの作用を選択的に阻害する薬剤である。ルラシドンは、ドパミン D_2 受容体、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体および 5-HT_7 受容体に、それぞれ結合親和性 0.994、0.47、0.495 nM で強く結合する。また、α_{2c} アドレナリン受容体および α_{2a} アドレナリン受容体とそれぞれ結合親和性 10.8、40.7 nM で結合して遮断する。ルラシドンはまた、5-HT_{1A} 受容体に対して結合親和性 6.38 nM で部分アゴニストとしても作用する。ルラシドンは、ヒスタミン受容体およびムスカリン受容体とは結合しない。

ルラシドンの微量の活性代謝物 ID-14283 の作用機序はルラシドンと同様である。

健康被験者に用量 9～74 mg のルラシドンを投与したところ、尾状核、被殻および腹側線条体において、D_2/D_3 受容体リガンドである 11C-ラクロプライドの結合が用量依存的に低下することが陽電子放射断層撮影によって確認された。

薬力学的作用

主要な臨床的有効性試験では、ルラシドンを用量 37～148 mg で投与した。

臨床的有効性
統合失調症治療におけるルラシドンの有効性は、「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）」の統合失調症の基準に当てはまる被験者を対象とした、6 週間にわたる 5 つの多施設共同プラセボ対照二重盲検試験で示された。ルラシドンの投与量は 5 つの試験で異なり、1 日 1 回 37～148 mg の範囲であった。これらの短期試験での有効性の主要評価項目は、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）のベースラインから 6 週までの平均変化と規定された。この尺度は、陽性症状、陰性症状、まとまりのない思考、制御できない敵意／興奮、不安／抑うつを評価する 5 つの要素で構成されるバリデーション済みの多要素尺度である。第 3 相試験でルラシドンはプラセボよりも優れた有効性を示した（表 2 参照）。ルラシドンでは Day 4 以降プラセボとの有意な差を認めた。それに加え、ルラシドンは事前に規定された副次的評価項目の臨床全般印象重症度尺度（Clinical Global Impression severity scale, CGI-S）で、プラセボよりも優位性を示した。有効性は、治療反応（PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上低下と定義）の副次的解析でも確認された。

表 2
統合失調症試験：統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）合計スコアのベースラインから 6 週までの変化、D1050229 試験、D1050231 試験、D1050233 試験の MMRM：ITT 解析対象集団

試験の統計	プラセボ	ルラシドン用量(b)				実薬対照(a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
D1050229 試験	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
ベースラインの平均（SD）	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS 平均変化（SE）	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--

試験の統計	プラセボ	ルラシドン用量(b)				実薬対照(a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--
p 値	--	0.591	0.034	0.391	--	--
D1050231 試験	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
ベースラインの平均（SD）	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS 平均変化（SE）	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p 値	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
D1050233 試験	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
ベースラインの平均（SD）	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)
LS 平均変化（SE）	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p 値	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) D1050231 試験はオランザピン 15 mg、D1050233 試験はクエチアピン徐放製剤（XR）600 mg。
N は予測モデルごとの被験者数である。
(b) プラセボに対するルラシドンの p 値は多重比較の調整済みである。プラセボに対するオランザピンおよびクエチアピン XR の p 値は未調整である。

短期試験では、一貫した用量反応性の相関を認めなかった。

ルラシドンの長期維持療法（ルラシドン 1 日 1 回 37～148 mg）の有効性は、クエチアピン徐放製剤（1 日 1 回 200～800 mg）に対する 12 ヵ月間の非劣性試験で示された。統合失調症の再発までの時間において、ルラシドンはクエチアピン徐放製剤に対して非劣勢であった。ルラシドンでは、ベースラインから 12 ヵ月時に体重および BMI が 0.73 (3.36) kg と 0.28 (1.17) kg/m^2（平均値（SD））とわずかに増加した。これに対して、クエチアピン徐放製剤ではそれぞれ 1.23 (4.56) kg と 0.45 (1.63) kg/m^2 の増加であった。全体的に、体重および総コレステロール、トリグリセリド、グルコース値などの代謝パラメータに対するルラシドンの影響は無視できる程度であった。

長期安全性試験で、臨床的に安定した患者にルラシドン 37～111 mg またはリスペリドン 2～6 mg を投与した。この試験では、12 ヵ月間の再発率はルラシドンで 20%、リスペリドンで 16%であった。この差は接近しているが、統計学的に有意ではなかった。

効果の維持を評価するようデザインした長期試験では、症状コントロールの維持および統合失調症再発までの期間延長において、ルラシドンはプラセボよりも高い有効性を示した。急性エピソードに対してルラシドンを投与し、12 週間以上安定を維持した後、患者を二重盲検法でルラシドンを継続する群とプラセボ群にランダムに割付け、統合失調症の症状再発まで続けた。再発なく離脱した患者を離脱時に打ち切って、再発までの期間の主要解析を行ったところ、ルラシドン群の患者はプラセボ群の患者と比較して再発までの期間が有意に長かっ

た（p=0.039）。28 週での再発率の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドンで 42.2%、プラセボで 51.2%であった。28 週での全原因の中止率は、ルラシドンで 58.2%、プラセボで 69.9%であった（p=0.072）。

小児集団

欧州医薬品庁は、ルラシドンの統合失調症の小児集団の 1 つ以上のサブセットの試験結果の提出義務を延期した（小児での使用に関する情報は 4.2 項参照）。

双極性障害のうつ症状

双極 1 型障害の大うつ病性エピソードについて「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-V）」の基準を満たし、急速交代型または非急速交代型で、精神病の特徴を伴わない小児および青年患者（10～17 歳）を対象として、ルラシドンの短期の有効性を確認するために、6 週間の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（N=350）。可変用量のルラシドン 18～74 mg を 1 日 1 回投与する群とプラセボ群に患者をランダムに割付けた。

有効性の主要評価項目は、小児うつ病評価尺度改訂版（Children's Depression Rating Scale, Revised, CDRS-R）合計スコアのベースラインから 6 週までの平均変化と定義した。主要な副次的評価項目は、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）のうつ病スコアであった。試験対象集団全体で、これらの評価項目において、ルラシドンがプラセボを上回る統計学的有意差が 2 週時に認められ、各試験来院時から試験終了時まで維持された。ただし、有効性の主要評価項目と主要な副次的評価項目は若年患者（15 歳未満）では一致しなかった。ベースラインから 6 週までのルラシドン群の CDRS-R 合計スコアの LS 平均変化（95% CI）（補完は LOCF 法を使用、プラセボとの差の調整済み）は、10～14 歳の患者で-1.8（-5.6, 2.0）、15～17 歳の患者で-8.6（-12.4, -4.8）であった。

この短期試験に登録された小児におけるルラシドンの安全性プロファイルは、成人で承認済みの適応範囲内で投与した場合と概ね一致している。ただし、小児患者で高頻度に発現した副作用である悪心（極めて高頻度）、下痢（高頻度）、食欲減退（高頻度）の頻度は、成人（それぞれ、高頻度、不明、低頻度）との間に差がみられた。

表 2.1 小児双極性障害うつ患者を対象とする試験： Children's Depression Rating Scale, Revised（CDRS-R）合計スコア、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）のうつ病スコアのベースラインから 6 週までの変化、D1050326 試験の MMRM：ITT 解析対象集団

パラメータ	試験の統計	プラセボ	ルラシドンの用量 18.5～74 mg (a) (b)
主要評価項目：CDRS-R 合計スコア		N=170	N=173
	ベースラインの平均（SD）	58.6 (8.26)	59.2 (8.24)
	LS 平均変化（SE）	-15.3 (1.08)	-21.0 (1.06)
	投与群とプラセボとの差		
	Estimate（SE; 95% CI）	--	-5.7 (1.39; -8.4～-3.0)
	p 値	--	<0.0001
主要な副次的評価項目：CGI-BP-S うつ病スコア		N=170	N=173
	ベースラインの平均（SD）	4.5	4.6
	LS 平均変化（SE）	-1.05 (0.087)	-1.49 (0.085)
	投与群とプラセボとの差		
	Estimate（SE; 95% CI）	--	-0.44 (0.112; -0.66～-0.22)
	p 値	--	<0.0001

N は被験者数である。

(a) プラセボに対するルラシドンの p 値は多重比較の調整済みである。
(b) ルラシドンの用量 18.5、37、55.5、74 mg はルラシドン塩酸塩の含量 20、40、60、80 に相当する。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ルラシドンは最高血中濃度に約 1～3 時間で到達する。

食事の影響試験において、ルラシドンの平均 C_{max} および AUC は、空腹時に比べ、食事と一緒に投与したときにそれぞれ約 2～3 倍および約 1.5～2 倍に上昇した。

分布

ルラシドン 37 mg を投与後、見かけの分布容積の平均は 6000 L である。ルラシドンは血清タンパク質に高い結合率（約 99%）を示す。

生体内変化

ルラシドンは主に CYP3A4 によって代謝される。主な生体内代謝経路は、酸化的 N 脱アルキル化、ノルボルナン環の水酸化、および S 酸化である。

ルラシドンは代謝されて、2 つの活性代謝物（ID-14283 および ID-14326）ならびに 2 つの非活性代謝物（ID-20219 および ID-20220）を生成する。ルラシドンとその代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-20219、ID-20220 は、血清中の放射能のそれぞれ約 11.4%、4.1%、0.4%、24%、11%に対応する。

CYP3A4 は活性代謝物 ID-14283 を代謝する主要な酵素である。
ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は、いずれもドパミン受容体およびセロトニン受容体の薬力学的作用に寄与する。*in vitro* 試験によると、ルラシドンは CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP4A11、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 の基質ではない。

in vitro でルラシドンは、酵素チトクローム P450（CYP）1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 の直接的な阻害または弱い阻害（直接的または時間依存的）（IC50>5.9 μM）を示さなかった。このデータに基づき、ルラシドンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 の基質である医薬品の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。CYP3A4 の基質であり、治療域の狭い医薬品を投与する場合は、4.5 項を参照すること。

ルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターP-gp および BCRP の基質である。ルラシドンは OATP1B1 または OATP1B3 による活動性の取り込みトランスポートの対象ではない。

ルラシドンは P-gp、BCRP、OCT1 を *in vitro* で阻害する（4.5 項参照）。*in vitro* のデータに基づき、ルラシドンはトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、BSEP に対する臨床的に意味のある阻害活性を持たないと考えられる。

排泄

ルラシドンを投与後、消失半減期は 20～40 時間である。放射標識した 1 回投与量の経口投与後に、約 67%が糞便中に、19%が尿中に排泄される。尿の大部分は多数の代謝物で構成され、親化合物は最小限が腎排泄される。

線形性/非線形性

ルラシドンの薬物動態は、1日合計用量が18.5 mg～148 mgの範囲で用量に比例する。ルラシドンは、ルラシドン投与開始から7日以内に定常状態に到達する。

特殊な集団における薬物動態：

高齢者
65歳以上の健康被験者で収集されたデータは限られている。収集されたデータからは、65歳未満の被験者と比較して同様の曝露量が得られた。ただし、高齢被験者では腎機能または肝機能に障害がある場合に、曝露量の増加が予想される。

肝機能障害患者
ルラシドンの血清中濃度は、Child-Pugh分類A、B、Cの肝機能障害を有する健康な被験者で、それぞれ1.5倍、1.7倍、3倍に曝露量が増加する。

腎機能障害患者
ルラシドンの血清中濃度は、軽度、中等度、重度の腎機能障害 を有する健康な被験者で、それぞれ 1.5 倍、1.9 倍、2.0 倍に曝露量が増加する。ESRD（CrCl<15 ml/min）を有する被験者の調査は行われていない。

性別
統合失調症患者の母集団薬物動態解析では、ルラシドンの薬物動態に性別間で臨床的に意味のある差を認めなかった。

人種
統合失調症患者の母集団薬物動態解析では、ルラシドンの薬物動態に臨床的に意味のある差を認めなかった。アジア系被験者では、白人被験者と比較してルラシドンの曝露量が 1.5 倍に上昇したことは注目すべきである。

喫煙
ヒト肝酵素を用いた*in vitro*試験によると、ルラシドンはCYP1A2の基質ではない。したがって、喫煙はルラシドンの薬物動態に対して影響を及ぼさない。

小児集団
小児患者におけるルラシドンの薬物動態を、6～12 歳の小児 49 名、13～17 歳の青年 56 名で調べた。ルラシドンは、ルラシドン塩酸塩として 1 日投与量 20、40、80、120 mg（6～17 歳）、または 160 mg（10～17 歳のみ）で 7 日間投与した。収集した血漿曝露量と年齢または体重の間に明らかな相関性を認めなかった。6～17 歳の小児患者におけるルラシドンの薬物動態は、概ね成人で観察された結果と同程度である。

5.3　前臨床安全性データ

非臨床データでは、安全性薬理学、反復投与毒性、遺伝毒性、発癌可能性の従来の試験に基づいて、ヒトに対する特別な危険は見つからなかった。ルラシドンの反復投与毒性試験での主要な結果は、ラット、イヌ、サルでの血清プロラクチン上昇から生じる中枢神経を介した内分泌の変化であった。雌ラットでの長期にわたる反復投与試験の血清プロラクチン高値は、骨、副腎、生殖組織に対する作用に関連していた。イヌでの長期にわたる反復投与試験では、血清プロラクチン高値は雄および雌の生殖器組織に対する作用に関連していた。

ラットでは、ルラシドン塩酸塩150 mg/kg/日および0.1 mg/kg/日の経口投与で雄および雌の生殖能に対して、またはルラシドン塩酸塩15 mg/kg/日の経口投与で初期の胚発生に対して影響を認めなかった。

雌ラットの生殖能試験では、ルラシドン塩酸塩 1.5 mg/kg/日以上で発情周期と交尾までの期間が延長し、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日で交尾率および受胎率、黄体数、着床数、生存胎仔数が低下した。このような影響は、ルラシドン投与後の高プロラクチン血症によるものであり、発情周期、交尾行動、および雌ラットの黄体の維持に影響を及ぼし、その結果として、着床数および生存胎仔数が減少した。このようなプロラクチン関連作用は、ヒトの生殖能には関係しないと考えられる。

ルラシドン塩酸塩 10 mg/kg を妊娠ラットに単回投与すると胎仔への曝露が生じた。妊娠ラットでの用量範囲設定試験では、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日の投与で、催奇形性の徴候は認めなかったものの、胎児の成長遅延がみられた。ルラシドンは、ヒトの最大推奨用量（ルラシドン 148 mg）と同等以下の曝露量でラットまたはウサギに対する催奇性を認めなかった。

ルラシドンは、授乳期のラットの母乳中に分泌された。

一連の試験でルラシドンに遺伝毒性を認めなかった。マウスおよびラットの発がん性試験では、乳腺および／または下垂体の腫瘍が観察されたが、そのほとんどは血中プロラクチン値上昇が原因である可能性が高い。これらの結果は、ドパミンD_2阻害作用を有する抗精神病薬を投与したげっ歯類に共通しており、げっ歯類特有と考えられる。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

<u>コア</u>

マンニトール（E 421）
アルファ化デンプン
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ヒプロメロース 2910（E 464）
ステアリン酸マグネシウム（E 470b）

<u>コーティング</u>

ヒプロメロース 2910（E 464）
二酸化チタン（E 171）
マクロゴール 8000
カルナウバワックス（E 903）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

5 年間

6.4　保存に関する特別な注意

光から保護するために元の包装のまま保存すること。

6.5　容器の性状と内容

1 箱に両面アルミ単位用量ブリスター包装 14 x 1、28 x 1、30 x 1、56 x 1、60 x 1、90 x 1、または 98 x 1 錠入り。

全パックサイズが市販されているわけではない。

6.6　廃棄等に関する特別な注意

未使用医薬品あるいは廃棄物は、各国の国内規制要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売承認取得者

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F.S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

8.　製造販売承認番号

EU/1/14/913/001-007

9.　初回承認日・承認更新日

初回承認日：2014 年 3 月 21 日
最終更新日：

10.　本文改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.euで閲覧できる。

1. 医薬品の名称

Latuda 37 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

フィルムコーティング錠 1 錠にルラシドン 37.2 mg 相当量のルラシドン塩酸塩を含有する。

添加剤の詳細は 6.1 項を参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

白色～淡黄色、8 mm 円形のフィルムコーティング錠で、「LB」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Latuda は 18 歳以上の成人における統合失調症の治療に適応される。

4.2 用法・用量

用量

ルラシドンの推奨開始用量は 37 mg を 1 日 1 回である。初回投与量の調整は必要ない。有効な用量範囲は 37～148 mg を 1 日 1 回投与である。用量を増加する場合、医師の判断に基づき、臨床反応を確認して行う。最大 1 日用量が 148 mg を超えないようにすること。

1 日 1 回 111 mg を超える用量を投与中の患者で、投与を中断して中断期間が 3 日を上回る場合には、1 日 1 回 111 mg で投与を再開し、至適用量まで漸増する。それ以外の用量の患者は漸増の必要はなく、中断前の用量から再開できる。

相互作用による用量調整
中等度 CYP3A4 阻害剤との併用時、ルラシドンの推奨開始用量は 18.5 mg で、最大投与量は 1 日 1 回 74 mg を超えないこととする。軽度及び中等度 CYP3A4 誘導剤との併用時、ルラシドンの用量調節が必要となる場合がある（4.5 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤および誘導剤については、4.3 項参照。

抗精神病薬間の切り替え
薬剤によって薬力学的および薬物動態プロファイルが異なるため、別の抗精神病薬への切り替えが医学的に適切と考えられる場合には、医師による管理が必要である。

高齢者
腎機能が正常な（CrCl ≥ 80 mL/min）高齢者の推奨用量は、正常腎機能の成人と同じである。ただし、高齢者は腎機能が低下している可能性があるため、腎機能の状態に応じた用量調整が必要となることがある（以下の「腎機能障害患者」参照）。

高用量のルラシドンを投与した高齢者のデータは限られている。ルラシドン 148 mg を投与した高齢者のデータは存在しない。65 歳以上の患者に対する高用量のルラシドンは慎重に投与すること。

腎機能障害患者
軽度の腎機能障害患者では、ルラシドンの用量調整は必要ない。
中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CrCl）≥ 30、< 50 mL/min）、重度の腎機能障害（CrCL >15、< 30 mL/min）、および末期腎疾患（ESRD）（CrCl < 15 mL/min）の患者では、推奨開始用量は 18.5 mg、最大投与量は 1 日 1 回 74 mg を超えないこととする。予想されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合を除き、ルラシドンを ESRD 患者に使用すべきではない。ESRD 患者に使用する場合は、臨床モニタリングを推奨する。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害患者では、ルラシドンの用量調整は必要ない。
中等度（Child-Pugh 分類 B）および重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者においては、用量調節が推奨される。推奨開始用量は 18.5 mg である。中等度の肝機能障害を有する患者の場合は 1 日 1 回 74 mg、重度の肝機能障害を有する患者の場合は 1 日 1 回 37 mg の用量を超えないこと。

小児集団
18 歳未満の小児におけるルラシドンの安全性および有効性は確認されていない。現時点で入手できるデータを 5.1 項および 5.2 項に掲載するが、用法・用量での推奨事項はない。

投与方法

Latuda のフィルムコーティング錠は経口剤であり、1 日 1 回食事中に服用する。
食事なしで服用すると、食事中又は食直後に服用した場合と比較して、ルラシドンへの曝露が有意に減少する（5.2 項参照）。

Latuda 錠は苦味があるため、かまずにそのまま服用すること。飲み忘れを防ぐために、毎日同じ時間帯に服用すること。

4.3 禁忌

- 有効成分または 6.1 項に記載された添加剤に対する過敏症。
- 強力な CYP3A4 阻害剤（例えば、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾール）または強力な CYP3A4 誘導剤（例えば、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）との併用投与（4.5 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

抗精神病薬の投与中は、患者の臨床状態の改善に数日間～数週間を要することがある。投与期間中は患者の状態を十分に観察すること。

自殺傾向
自殺行為の発現は、精神症状に付随するものであり、一部の症例では、抗精神病薬の投与開始または切り替え後の早い時期に報告されている。抗精神病薬治療では、高リスク患者の慎重な監視が必要である。

パーキンソン病
抗精神病薬をパーキンソン病患者に処方する場合、原疾患のパーキンソニズム症状が増悪する可能性がある。したがって、パーキンソン病患者にルラシドンを処方する場合には、リスクとベネフィットを慎重に検討すること。

錐体外路症状（EPS）
ドパミン受容体の拮抗作用を有する医薬品では、固縮、振戦、仮面様顔貌、ジストニア、よだれ、姿勢の傾き、異常歩行など、錐体外路系の副作用が報告されている。統合失調症の成人患者を対象としたプラセボ対照試験では、ルラシドン投与後にプラセボと比して錐体外路症状の発現増加を認めた。

遅発性ジスキネジア
ドパミン受容体の拮抗作用を有する医薬品では、主に舌および／または顔面の律動性の不随意運動を特徴とする遅発性ジスキネジアの誘導が報告されている。遅発性ジスキネジアの臨床徴候が発現した場合、ルラシドンを含む抗精神病薬をすべて中止することを検討する。

心血管障害／QT 延長
既知の心血管疾患または QT 延長の家族歴、低カリウム血症を有する患者にルラシドンを処方する場合、および QT 間隔を延長させると考えられる他の医薬品との併用時には慎重に投与すること。

痙攣発作
痙攣発作の既往歴のある患者、または痙攣発作の閾値を下げる可能性のある他の疾患のある患者には慎重に投与すること。

悪性症候群（NMS）
悪性症候群は、高体温、筋固縮、自律神経不安定、意識変容、血清クレアチンホスホキナーゼ上昇を特徴とし、ルラシドン投与時の発現が報告されている。その他の症状として、ミオグロビン尿（横紋筋融解）や急性腎不全が起こることがある。このような場合には、ルラシドンを中止すること。

認知症高齢患者
認知症高齢患者を対象とした試験は行われていない。

全死亡率
17 件の対照試験を解析したメタアナリシスでは、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンなど他の非定型抗精神病薬を投与した認知症高齢患者で、プラセボと比して死亡リスクが上昇した。

脳血管発作
リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピンなど一部の非定型抗精神病薬を使用する認知症集団を対象としたランダム化プラセボ対照試験で、脳血管系の副作用リスクが約 3 倍に上昇していた。このリスク上昇のメカニズムは不明である。他の抗精神病薬または他の患者集団でのリスク上昇の可能性は排除できない。脳卒中の危険因子を有する認知症高齢患者には慎重に投与すること。

静脈血栓塞栓症
抗精神病薬について、静脈血栓塞栓症（VTE）の症例が報告されている。抗精神病薬を投与中の患者はしばしば後天性の VTE 危険因子を呈するため、ルラシドンの投与前および投与中に、考えられるすべての VTE 危険因子ととるべき予防措置を特定すること。

高プロラクチン血症
ルラシドンは、ドパミン D_2 受容体の拮抗作用によりプロラクチンを上昇させる。女性化乳房、乳汁漏出症、無月経、勃起不全など、プロラクチン上昇の臨床徴候を患者に説明するとともに、これらの症状が認められた場合には医療機関を受診するよう助言すること。
体重増加
非定型抗精神病薬の使用時には体重増加が観察されている。体重の臨床的モニタリングが推奨される。

高血糖
血中ブドウ糖増加など血糖値関連の副作用は、まれではあるが、ルラシドンの臨床試験で報告されている。糖尿病患者および糖尿病発症の危険因子を有する患者には、適切な臨床モニタリングが推奨される。

起立性低血圧／失神
ルラシドンは、その α_1 アドレナリン受容体拮抗作用によると考えられる、起立性低血圧を引き起こす場合がある。低血圧の影響を受けやすい患者では、起立性低血圧および失神の兆候のモニタリングを検討すること。

グレープフルーツジュースとの相互作用
ルラシドン投与中はグレープフルーツジュースを避けること（4.5 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用

ルラシドンのもつ中枢神経系作用を考慮して、他の中枢作用薬やアルコールとの併用時は慎重に投与すること。

既知の QT 間隔延長作用がある医薬品との併用で処方する場合には、慎重に投与すること。例えば、クラス Ia 抗不整脈薬（キニジン、ジソピラミドなど）およびクラス III 抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロールなど）、抗ヒスタミン薬の一部、他の抗精神病薬の一部、抗マラリア薬の一部（メフロキンなど）がこれに該当する。

薬物動態学的相互作用

グレープフルーツジュースの併用は評価していない。グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害し、ルラシドンの血清中濃度を上昇させる可能性がある。ルラシドン投与中はグレープフルーツジュースを避けること。

ルラシドンの作用に影響を及ぼしうる他の医薬品

ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は、いずれもドパミン受容体およびセロトニン受容体の薬力学的作用に寄与する。ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は主に CYP3A4 によって代謝される。

CYP3A4 阻害薬
ルラシドンと強力な CYP3A4 阻害剤（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾールなど）との併用は禁忌となる（4.3 項参照）。

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与により、ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 の曝露量はそれぞれ 9 倍と 6 倍に上昇した。

ポサコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）との併用投与では、ルラシドンの曝露量が約 4～5 倍に上昇した。ポサコナゾールがルラシドンの曝露量に及ぼす作用はポサコナゾールの併用投与終了後、最長 2～3 週間持続した。

中等度 CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミルなど）との併用投与では、ルラシドンの曝露量が増大する可能性がある。中等度 CYP3A4 阻害剤は、CYP3A4 基質の曝露量を 2～5 倍にすると推定される。

中等度 CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム（徐放製剤）との併用投与では、ルラシドンおよび ID-14283 の曝露量がそれぞれ 2.2 倍と 2.4 倍上昇した（4.2 項参照）。ジルチアゼムの速放製剤ではさらにルラシドン曝露量を増大させる可能性がある。

CYP3A4 誘導剤
ルラシドンと強力な CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）など）は併用禁忌である（4.3 項参照）。

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与では、ルラシドンの曝露量が 6 分の 1 に低下した。

軽度（アルモダフィニル、アンプレナビル、アプレピタント、プレドニゾン、ルフィナミドなど）または中等度（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリンなど）の CYP3A4 誘導剤との併用投与では、軽度または中等度 CYP3A4 誘導剤の併用投与中および中止から最長 2 週間後まで、ルラシドンの曝露量が 2 分の 1 未満になる。

軽度または中等度 CYP3A4 誘導剤と併用投与した場合、ルラシドンの有効性を慎重にモニタリングして、必要に応じて用量調整を行う。

トランスポーター
ルラシドンは *in vitro* で P-gp および BCRP の基質となるが、*in vivo* での関連性は不明である。P-gp および BCRP 阻害薬と併用投与すると、ルラシドンの曝露量が増大する可能性がある。

<u>ルラシドンが他の医薬品に及ぼす影響</u>

影響をうけやすい CYP3A4 基質であるミダゾラムとの併用投与では、ミダゾラムの曝露量が 1.5 倍弱に上昇した。既知の治療域の狭い CYP3A4 基質（アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピモジド、キニジン、ベプリジルまたは麦角アルカロイド類［エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン］など）とルラシドンとの併用投与時にはモニタリングが推奨される。

ジゴキシン（P-gp 基質）との併用投与では、ジゴキシンの曝露量は増大せず、C_{max} のみが若干（1.3 倍）上昇した。したがって、ルラシドンはジゴキシンとの併用投与が可能と考えられるルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターP-gp を阻害する。また、腸管内での P-gp 阻害の臨床との関連性は除外できない。P-gp の基質であるダビガトランエテキシラートを併用投与すると、ダビガトランの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

ルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターBCRP を阻害する。また腸管内での BCRP 阻害と臨床との関連性は除外できない。BCRP の基質と併用投与すると、BCRP 基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

リチウムとの併用投与では、リチウムがルラシドンの薬物動態に及ぼす作用は臨床的に無視できる程度であった。したがって、リチウムとの併用投与時にルラシドンの用量調整は不要である。ルラシドンはリチウムの濃度に影響を及ぼさない。

ノルゲスチメートとエチニルエストラジオールを配合した経口避妊薬を服用する患者を対象として、ルラシドンとの併用投与の影響を調べる薬物相互作用試験を実施したが、避妊薬の薬物動態または性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度に対して、ルラシドンは臨床的または統計学的に意味のある影響を示さなかった。したがって、ルラシドンは経口避妊薬と併用投与できる。

4.6　生殖能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦におけるルラシドンの使用に関するデータは存在しないか、限られている（妊娠アウトカム 300 件未満）。動物試験は、妊娠、胚／胎児発生、出産および生後発達に及ぼす影響に関して不十分である（5.3 項参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。明らかな必要性がない限り、ルラシドンは妊娠中に使用すべきではない。

妊娠後期に抗精神病薬（ルラシドンを含む）に曝露されると、新生児に重症度や持続時間がさまざまな錐体外路症状および／または離脱症状の副作用が発現するリスクがある。激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、栄養補給障害が報告されている。したがって、新生児への注意深いモニタリングが必要である。

授乳婦

ルラシドンは、授乳期のラットの母乳中に分泌された（5.3 項参照）。ルラシドンまたはその代謝物がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。ルラシドンを投与中の女性の授乳は、治療上のベネフィットが乳児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ検討すること。

生殖能

動物試験において、主にプロラクチン増加に関連して、生殖能への影響がいくつか示されたが、これらはヒトの生殖能には関連しないと考えられる（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作能に対する影響

ルラシドンは自動車の運転能力及び機械の操作能力に対し軽度の影響を及ぼすことがある。ルラシドンが自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に悪影響を及ぼさないことがある程度確実になるまで、注意するよう患者に警告すること（4.8 項参照）。

4.8　有害作用

安全性プロファイルの要約

ルラシドンの安全性は、統合失調症患者を対象として最長52週間投与した臨床試験および製造販売後調査において、用量 18.5～148 mg の範囲で評価した。最も高頻度の医薬品副作用（ADR）（≥ 10%）はアカシジアと傾眠であり、最大 111 mg/日までの用量依存的に発現した。

副作用の要約表

統合データに基づく医薬品副作用（ADR）を、器官別大分類別および基本語別に下記に記載した。臨床試験で報告された ADR の発生頻度を頻度分類別に表に示した。用語と頻度は、きわめて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、きわめてまれ（<1/10,000）、不明（利用可能なデータで推測できない）に対応する。また、各頻度分類内では重篤性の高い順に示した。

表 1

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎		
血液およびリンパ系障害				好酸球増加症	白血球減少症**** 好中球減少症**** 貧血****
免疫系障害		過敏症			
代謝および栄養障害		体重増加	食欲減退 血中ブドウ糖増加 低ナトリウム血症		
精神障害		不眠症 激越 不安 落ち着きのなさ	悪夢 カタトニー		自殺行為**** パニック発作**** 睡眠障害****
神経系障害	アカシジア 傾眠*	パーキンソニズム** 浮動性めまい ジストニア*** ジスキネジア	嗜眠 構音障害 遅発性ジスキネジア	悪性症候群（NMS）	痙攣****
眼障害			霧視		
耳および迷路障害					回転性めまい****
心障害			頻脈		アンギナ**** 第一度房室ブロック**** 徐脈****
血管障害			高血圧 低血圧 起立性低血圧 ほてり 血圧上昇		
胃腸障害		悪心 嘔吐 消化不良 流涎過多 口内乾燥 上腹部痛 胃不快感	鼓腸		下痢**** 嚥下障害**** 胃炎****
肝胆道系障害			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症	多汗症	血管浮腫	スティーヴンス・ジョンソン症候群
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格硬直 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	関節硬直 筋肉痛 頚部痛 背部痛	横紋筋融解症	
腎および尿路障害		血清クレアチニン増加	排尿困難		腎不全****
妊娠、産褥および周産期の状態					新生児薬物離脱症候群（4.6 項参照）
生殖系および乳房障害			血中プロラクチン増加		乳房腫大**** 乳房痛**** 乳汁漏出症**** 勃起不全**** 無月経**** 月経困難症****
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	歩行障害		臨床開発プログラムの実施中に発生した心血管基礎疾患に起因する突然死****

*傾眠には次の副作用用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠
**パーキンソニズムには次の副作用用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、錐体外路障害、運動低下、筋固縮、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、振戦
***ジストニアには次の副作用用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害
****第 2 相または第 3 相の対照比較試験および対照群なし試験で発現した ADR。ただし、事象の発現率が低く、頻度を推定できない。

特定の副作用に関する説明

製造販売後の報告でルラシドン投与と関連して、スティーヴンス･ジョンソン症候群の報告含む臨床的に重篤な皮膚およびその他の過敏症反応の症例が報告された。

当該クラスで注目すべき事象
錐体外路症状（EPS）：短期プラセボ対照比較試験において、アカシジアと落ち着きのなさを除いた錐体外路症状（EPS）関連の事象の発現率はルラシドン投与患者群で 13.5%、プラセボ投与患者群では 5.8%であった。また、アカシジアの発現率はルラシドン投与患者群では 12.9%、プラセボ投与患者群では 3.0%であった。

ジストニア：ジストニアの症状（長時間にわたる筋肉群の異常収縮）は、投与の最初の数日中に、影響を受けやすい個人に起こることがある。ジストニアの症状には頚の筋肉の痙攣や、時には喉の息苦しさへの進行、嚥下困難、呼吸困難、および／または舌突出が含まれる。これらの症状は低用量でも起こり得るが、効力の強い第 1 世代の抗精神病薬を高用量で投与したときに、より頻繁により大きな重症度で起こり得る。男性および若年齢群において、急性ジストニアのリスクが高いことが観察されている。

静脈血栓塞栓症：抗精神病薬について、肺塞栓症の症例と深部静脈血栓症の症例を含む静脈血栓塞栓症（VTE）の症例が報告されている。－頻度不明。

副作用が疑われる事例の報告：

医薬品の承認後は副作用が疑われる事例の報告が重要である。これにより当該医薬品のリスクとベネフィットのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる事例について付録 Vに記載された国の報告システムを通じて報告するよう求められる。

4.9 過量投与

過量投与の管理

ルラシドンには特に解毒剤はないため、患者が回復するまで適切な支持療法を実施し、慎重な医学的管理およびモニタリングを続けるべきである。
心血管モニタリングをすぐに開始すべきであり、これには不整脈の懸念に対する連続心電図モニタリングが含まれる。抗不整脈治療を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンは、ルラシドンの急性過量摂取患者に投与すると、理論的に QT 延長効果をもたらすリスクがある。同様に、ブレチリウムのα遮断特性はルラシドンの同特性に付加的に働く可能性があり、問題となる低血圧を引き起こす可能性がある。

低血圧と循環虚脱は、適切な方法で治療すべきである。アドレナリンおよびドパミン、ならびにその他の β 刺激作用を有する交感神経作用薬は使用すべきではない。β 刺激は、ルラシドンの α 遮断により、低血圧を悪化させるおそれがあるためである。重度の錐体外路症状の場合、抗コリン作用薬を投与すべきである。

胃洗浄（患者の意識がない場合は挿管後に）、および下剤と共に活性炭投与を検討すべきである。

過量投与後に、頭部および頸部の鈍麻、痙攣あるいはジストニア反応が起こる可能性があり、これは嘔吐を誘発し、誤嚥の危険性を生じ得る。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：精神安定薬、抗精神病薬。ATC コード：N05AE05

薬理作用

ルラシドンはドパミンおよびモノアミンの作用を選択的に阻害する薬剤である。ルラシドンは、ドパミン D_2受容体、セロトニン 5-HT_{2A}受容体および 5-HT_7受容体に、それぞれ結合親和性 0.994、0.47、0.495 nM で強く結合する。また、α_{2c}アドレナリン受容体および α_{2a}アドレナリン受容体とそれぞれ結合親和性 10.8、40.7 nM で結合して遮断する。ルラシドンはまた、5-HT_{1A}受容体に対して結合親和性 6.38 nM で部分アゴニストとしても作用する。ルラシドンは、ヒスタミン受容体およびムスカリン受容体とは結合しない。

ルラシドンの微量の活性代謝物 ID-14283 の作用機序はルラシドンと同様である。

健康被験者に用量 9～74 mg のルラシドンを投与したところ、尾状核、被殻および腹側線条体において、D_2/D_3 受容体リガンドである 11C-ラクロプライドの結合が用量依存的に低下することが陽電子放射断層撮影によって確認された。

薬力学的作用

主要な臨床的有効性試験では、ルラシドンを用量 37～148 mg で投与した。

臨床的有効性
統合失調症治療におけるルラシドンの有効性は、「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）」の統合失調症の基準に当てはまる被験者を対象とした、6 週間にわたる 5 つの多施設共同プラセボ対照二重盲検試験で示された。ルラシドンの投与量は 5 つの試験で異なり、1 日 1 回 37～148 mg の範囲であった。これらの短期試験での有効性の主要評価項目は、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）のベースラインから 6 週までの平均変化と規定された。この尺度は、陽性症状、陰性症状、まとまりのない思考、制御できない敵意／興奮、不安／抑うつを評価する 5 つの要素で構成されるバリデーション済みの多要素尺度である。第 3 相試験でルラシドンはプラセボよりも優れた有効性を示した（表 2 参照）。ルラシドンでは Day 4 以降プラセボとの有意な差を認めた。それに加え、ルラシドンは事前に規定された副次的評価項目の臨床全般印象重症度尺度（Clinical Global Impression severity scale, CGI-S）で、プラセボよりも優位性を示した。有効性は、治療反応（PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上低下と定義）の副次的解析でも確認された。

表 2
統合失調症試験：統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）合計スコアのベースラインから 6 週までの変化、D1050229 試験、D1050231 試験、D1050233 試験の MMRM：ITT 解析対象集団

試験の統計	プラセボ	ルラシドン用量(b)				実薬対照 (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
D1050229 試験	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
ベースラインの平均（SD）	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS 平均変化（SE）	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--
p 値	--	0.591	0.034	0.391	--	--
D1050231 試験	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
ベースラインの平均（SD）	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS 平均変化（SE）	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p 値	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
D1050233 試験	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
ベースラインの平均（SD）	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)

試験の統計	プラセボ	ルラシドン用量(b)				実薬対照(a)
		37 mg	**74 mg**	**111 mg**	**148 mg**	
LS 平均変化（SE）	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)

試験の統計	プラセボ	ルラシドン用量(b)				実薬対照(a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p 値	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) D1050231 試験はオランザピン 15 mg、D1050233 試験はクエチアピン徐放製剤（XR）600 mg。
N は予測モデルごとの被験者数である。
(b) プラセボに対するルラシドンの p 値は多重比較の調整済みである。プラセボに対するオランザピンおよびクエチアピン XR の p 値は未調整である。

短期試験では、一貫した用量反応性の相関を認めなかった。

ルラシドンの長期維持療法（ルラシドン 1 日 1 回 37～148 mg）の有効性は、クエチアピン徐放製剤（1 日 1 回 200～800 mg）に対する 12 ヵ月間の非劣性試験で示された。統合失調症の再発までの時間において、ルラシドンはクエチアピン徐放製剤に対して非劣勢であった。ルラシドンでは、ベースラインから 12 ヵ月時に体重および BMI が 0.73 (3.36) kg と 0.28 (1.17) kg/m^2（平均値（SD））とわずかに増加した。これに対して、クエチアピン徐放製剤ではそれぞれ 1.23 (4.56) kg と 0.45 (1.63) kg/m^2 の増加であった。全体的に、体重および総コレステロール、トリグリセリド、グルコース値などの代謝パラメータに対するルラシドンの影響は無視できる程度であった。

長期安全性試験で、臨床的に安定した患者にルラシドン 37～111 mg またはリスペリドン 2～6 mg を投与した。この試験では、12 ヵ月間の再発率はルラシドンで 20%、リスペリドンで 16%であった。この差は接近しているが、統計学的に有意ではなかった。

効果の維持を評価するようデザインした長期試験では、症状コントロールの維持および統合失調症再発までの期間延長において、ルラシドンはプラセボよりも高い有効性を示した。急性エピソードに対してルラシドンを投与し、12 週間以上安定を維持した後、患者を二重盲検法でルラシドンを継続する群とプラセボ群にランダムに割付け、統合失調症の症状再発まで続けた。再発なく離脱した患者を離脱時に打ち切って、再発までの期間の主要解析を行ったところ、ルラシドン群の患者はプラセボ群の患者と比較して再発までの期間が有意に長かった（p=0.039）。28 週での再発率の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドンで 42.2%、プラセボで 51.2%であった。28 週での全原因の中止率は、ルラシドンで 58.2%、プラセボで 69.9%であった（p=0.072）。

小児集団

欧州医薬品庁は、ルラシドンの統合失調症の小児集団の 1 つ以上のサブセットの試験結果の提出義務を延期した（小児での使用に関する情報は 4.2 項参照）。

双極性障害のうつ症状

双極 1 型障害の大うつ病性エピソードについて「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-V）」の基準を満たし、急速交代型または非急速交代型で、精神病の特徴を伴わない小児および青年患者（10～17 歳）を対象として、ルラシドンの短期の有効性を確認するために、6 週間の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（N=350）。可変用量のルラシドン 18～74 mg を 1 日 1 回投与する群とプラセボ群に患者をランダムに割付けた。

有効性の主要評価項目は、小児うつ病評価尺度改訂版（Children's Depression Rating Scale, Revised, CDRS-R）合計スコアのベースラインから 6 週までの平均変化と定義した。主要な副次的評価項目は、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）のうつ病スコアであった。試験対象集団全体で、これらの評価項目において、ルラシドンがプラセボを上回る統計学的有意差が 2 週時に認められ、各試験来院時から試験終了時まで維持された。ただし、有効性の主要評価項目と主要な副次的評価項目は若年患者（15 歳未満）では一致しなかった。ベースラインから 6 週までのルラシドン群の CDRS-R 合計スコアの LS 平均変化（95% CI）（補完は LOCF 法を使用、プラセボとの差の調整済み）は、10～14 歳の患者で-1.8（-5.6, 2.0）、15～17 歳の患者で-8.6（-12.4, -4.8）であった。

この短期試験に登録された小児におけるルラシドンの安全性プロファイルは、成人で承認済みの適応範囲内で投与した場合と概ね一致している。ただし、小児患者で高頻度に発現した副作用である悪心（極めて高頻度）、下痢（高頻度）、食欲減退（高頻度）の頻度は、成人（それぞれ、高頻度、不明、低頻度）との間に差がみられた。

表 2.1 小児双極性障害うつ患者を対象とする試験： Children's Depression Rating Scale, Revised（CDRS-R）合計スコア、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）のうつ病スコアのベースラインから 6 週までの変化、D1050326 試験の MMRM：ITT 解析対象集団

パラメータ	試験の統計	プラセボ	ルラシドンの用量 18.5～74 mg (a) (b)
主要評価項目：CDRS-R 合計スコア		N=170	N=173
	ベースラインの平均（SD）	58.6 (8.26)	59.2 (8.24)
	LS 平均変化（SE）	-15.3 (1.08)	-21.0 (1.06)
	投与群とプラセボとの差		
	Estimate（SE; 95% CI）	--	-5.7 (1.39; -8.4～-3.0)
	p 値	--	<0.0001
主要な副次的評価項目：CGI-BP-S うつ病スコア		N=170	N=173
	ベースラインの平均（SD）	4.5	4.6
	LS 平均変化（SE）	-1.05 (0.087)	-1.49 (0.085)
	投与群とプラセボとの差		
	Estimate（SE; 95% CI）	--	-0.44 (0.112; -0.66～-0.22)
	p 値	--	<0.0001

N は被験者数である。
(a) プラセボに対するルラシドンの p 値は多重比較の調整済みである。
(b) ルラシドンの用量 18.5、37、55.5、74 mg はルラシドン塩酸塩の含量 20、40、60、80 に相当する。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ルラシドンは最高血中濃度に約 1～3 時間で到達する。

食事の影響試験において、ルラシドンの平均 C_{max} および AUC は、空腹時に比べ、食事と一緒に投与したときにそれぞれ約 2～3 倍および約 1.5～2 倍に上昇した。

分布

ルラシドン 37 mg を投与後、見かけの分布容積の平均は 6000 L である。ルラシドンは血清タンパク質に高い結合率（約 99%）を示す。

生体内変化

ルラシドンは主にCYP3A4によって代謝される。主な生体内代謝経路は、酸化的N脱アルキル化、ノルボルナン環の水酸化、およびS酸化である。

ルラシドンは代謝されて、2つの活性代謝物（ID-14283およびID-14326）ならびに2つの非活性代謝物（ID-20219およびID-20220）を生成する。ルラシドンとその代謝物ID-14283、ID-14326、ID-20219、ID-20220は、血清中の放射能のそれぞれ約11.4%、4.1%、0.4%、24%、11%に対応する。

CYP3A4は活性代謝物ID-14283を代謝する主要な酵素である。
ルラシドンとその活性代謝物ID-14283は、いずれもドパミン受容体およびセロトニン受容体の薬力学的作用に寄与する。

*in vitro*試験によると、ルラシドンはCYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP4A11、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1の基質ではない。

*in vitro*でルラシドンは、酵素チトクローム P450（CYP）1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4の直接的な阻害または弱い阻害（直接的または時間依存的）（IC50>5.9 μM）を示さなかった。このデータに基づき、ルラシドンはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1の基質である医薬品の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。CYP3A4の基質であり、治療域の狭い医薬品を投与する場合は、4.5項を参照すること。

ルラシドンは、*in vitro*で排出トランスポーターP-gpおよびBCRPの基質である。ルラシドンはOATP1B1またはOATP1B3による活動性の取り込みトランスポートの対象ではない。

ルラシドンはP-gp、BCRP、OCT1を*in vitro*で阻害する（4.5項参照）。*in vitro*のデータに基づき、ルラシドンはトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、BSEPに対する臨床的に意味のある阻害活性を持たないと考えられる。

排泄

ルラシドンを投与後、消失半減期は20～40時間である。放射標識した1回投与量の経口投与後に、約67%が糞便中に、19%が尿中に排泄される。尿の大部分は多数の代謝物で構成され、親化合物は最小限が腎排泄される。

線形性/非線形性

ルラシドンの薬物動態は、1日合計用量が18.5 mg～148 mgの範囲で用量に比例する。ルラシドンは、ルラシドン投与開始から7日以内に定常状態に到達する。

特殊な集団における薬物動態：

高齢者
65歳以上の健康被験者で収集されたデータは限られている。収集されたデータからは、65歳未満の被験者と比較して同様の曝露量が得られた。ただし、高齢被験者では腎機能または肝機能に障害がある場合に、曝露量の増加が予想される。

肝機能障害患者
ルラシドンの血清中濃度は、Child-Pugh分類A、B、Cの肝機能障害を有する健康な被験者で、それぞれ1.5倍、1.7倍、3倍に曝露量が増加する。

腎機能障害患者
ルラシドンの血清中濃度は、軽度、中等度、重度の腎機能障害 を有する健康な被験者で、それぞれ 1.5 倍、1.9 倍、2.0 倍に曝露量が増加する。ESRD（CrCl<15 ml/min）を有する被験者の調査は行われていない。

性別
統合失調症患者の母集団薬物動態解析では、ルラシドンの薬物動態に性別間で臨床的に意味のある差を認めなかった。

人種
統合失調症患者の母集団薬物動態解析では、ルラシドンの薬物動態に臨床的に意味のある差を認めなかった。アジア系被験者では、白人被験者と比較してルラシドンの曝露量が 1.5 倍に上昇したことは注目すべきである。

喫煙
ヒト肝酵素を用いた *in vitro* 試験によると、ルラシドンは CYP1A2 の基質ではない。したがって、喫煙はルラシドンの薬物動態に対して影響を及ぼさない。

小児集団
小児患者におけるルラシドンの薬物動態を、6～12 歳の小児 49 名、13～17 歳の青年 56 名で調べた。ルラシドンは、ルラシドン塩酸塩として 1 日投与量 20、40、80、120 mg（6～17 歳）、または 160 mg（10～17 歳のみ）で 7 日間投与した。収集した血漿曝露量と年齢または体重の間に明らかな相関性を認めなかった。6～17 歳の小児患者におけるルラシドンの薬物動態は、概ね成人で観察された結果と同程度である。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床データでは、安全性薬理学、反復投与毒性、遺伝毒性、発癌可能性の従来の試験に基づいて、ヒトに対する特別な危険は見つからなかった。ルラシドンの反復投与毒性試験での主要な結果は、ラット、イヌ、サルでの血清プロラクチン上昇から生じる中枢神経を介した内分泌の変化であった。雌ラットでの長期にわたる反復投与試験の血清プロラクチン高値は、骨、副腎、生殖組織に対する作用に関連していた。イヌでの長期にわたる反復投与試験では、血清プロラクチン高値は雄および雌の生殖器組織に対する作用に関連していた。

ラットでは、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日および 0.1 mg/kg/日の経口投与で雄および雌の生殖能に対して、またはルラシドン塩酸塩 15 mg/kg/日の経口投与で初期の胚発生に対して影響を認めなかった。

雌ラットの生殖能試験では、ルラシドン塩酸塩 1.5 mg/kg/日以上で発情周期と交尾までの期間が延長し、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日で交尾率および受胎率、黄体数、着床数、生存胎仔数が低下した。このような影響は、ルラシドン投与後の高プロラクチン血症によるものであり、発情周期、交尾行動、および雌ラットの黄体の維持に影響を及ぼし、その結果として、着床数および生存胎仔数が減少した。このようなプロラクチン関連作用は、ヒトの生殖能には関係しないと考えられる。

ルラシドン塩酸塩 10 mg/kg を妊娠ラットに単回投与すると胎仔への曝露が生じた。妊娠ラットでの用量範囲設定試験では、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日の投与で、催奇形性の徴候は認めなかったものの、胎児の成長遅延がみられた。ルラシドンは、ヒトの最大推奨用量（ルラシドン 148 mg）と同等以下の曝露量でラットまたはウサギに対する催奇性を認めなかった。

ルラシドンは、授乳期のラットの母乳中に分泌された。

一連の試験でルラシドンに遺伝毒性を認めなかった。マウスおよびラットの発がん性試験では、乳腺および／または下垂体の腫瘍が観察されたが、そのほとんどは血中プロラクチン値上昇が原因である可能性が高い。これらの結果は、ドパミンD_2阻害作用を有する抗精神病薬を投与したげっ歯類に共通しており、げっ歯類特有と考えられる。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

コア
マンニトール（E 421）
アルファ化デンプン
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ヒプロメロース 2910（E 464）
ステアリン酸マグネシウム（E 470b）

コーティング
ヒプロメロース 2910（E 464）
二酸化チタン（E 171）
マクロゴール 8000
カルナウバワックス（E 903）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

5 年間

6.4 保存に関する特別な注意

光から保護するために元の包装のまま保存すること。

6.5 容器の性状と内容

1 箱に両面アルミ単位用量ブリスター包装 14 x 1、28 x 1、30 x 1、56 x 1、60 x 1、90 x 1、または 98 x 1 錠入り。

全パックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄等に関する特別な注意

未使用医薬品あるいは廃棄物は、各国の国内規制要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181

Rome - Italy

8. 製造販売承認番号

EU/1/14/913/008-014

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日：2014 年 3 月 21 日
最終更新日：

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.euで閲覧できる。

1. 医薬品の名称

Latuda 74 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

フィルムコーティング錠 1 錠にルラシドン 74.5 mg 相当量のルラシドン塩酸塩を含有する。

添加剤の詳細は 6.1 項を参照。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

薄緑色、楕円形 12 mm x 7 mm のフィルムコーティング錠で、「LD」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Latuda は 18 歳以上の成人における統合失調症の治療に適応される。

4.2 用法・用量

用量

ルラシドンの推奨開始用量は 37 mg を 1 日 1 回である。初回投与量の調整は必要ない。有効な用量範囲は 37～148 mg を 1 日 1 回投与である。用量を増加する場合、医師の判断に基づき、臨床反応を確認して行う。最大 1 日用量が 148 mg を超えないようにすること。

1 日 1 回 111 mg を超える用量を投与中の患者で、投与を中断して中断期間が 3 日を上回る場合には、1 日 1 回 111 mg で投与を再開し、至適用量まで漸増する。それ以外の用量の患者は漸増の必要はなく、中断前の用量から再開できる。

相互作用による用量調整
中等度 CYP3A4 阻害剤との併用時、ルラシドンの推奨開始用量は 18.5 mg で、最大投与量は 1 日 1 回 74 mg を超えないこととする。軽度及び中等度 CYP3A4 誘導剤との併用時、ルラシドンの用量調節が必要となる場合がある（4.5 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤および誘導剤については、4.3 項参照。

抗精神病薬間の切り替え
薬剤によって薬力学的および薬物動態プロファイルが異なるため、別の抗精神病薬への切り替えが医学的に適切と考えられる場合には、医師による管理が必要である。

高齢者
腎機能が正常な（CrCl ≥ 80 mL/min）高齢者の推奨用量は、正常腎機能の成人と同じである。ただし、高齢者は腎機能が低下している可能性があるため、腎機能の状態に応じた用量調整が必要となることがある（以下の「腎機能障害患者」参照）。

高用量のルラシドンを投与した高齢者のデータは限られている。ルラシドン 148 mg を投与した高齢者のデータは存在しない。65 歳以上の患者に対する高用量のルラシドンは慎重に投与すること。

腎機能障害患者
軽度の腎機能障害患者では、ルラシドンの用量調整は必要ない。
中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CrCl）≥ 30、< 50 mL/min）、重度の腎機能障害（CrCL >15、< 30 mL/min）、および末期腎疾患（ESRD）（CrCl < 15 mL/min）の患者では、推奨開始用量は 18.5 mg、最大投与量は 1 日 1 回 74 mg を超えないこととする。予想されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合を除き、ルラシドンを ESRD 患者に使用すべきではない。ESRD 患者に使用する場合は、臨床モニタリングを推奨する。

肝機能障害患者
軽度の肝機能障害患者では、ルラシドンの用量調整は必要ない。
中等度（Child-Pugh 分類 B）および重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者においては、用量調節が推奨される。推奨開始用量は 18.5 mg である。中等度の肝機能障害を有する患者の場合は 1 日 1 回 74 mg、重度の肝機能障害を有する患者の場合は 1 日 1 回 37 mg の用量を超えないこと。

小児集団
18 歳未満の小児におけるルラシドンの安全性および有効性は確認されていない。現時点で入手できるデータを 5.1 項および 5.2 項に掲載するが、用法・用量での推奨事項はない。

投与方法

Latuda のフィルムコーティング錠は経口剤であり、1 日 1 回食事中に服用する。
食事なしで服用すると、食事中又は食直後に服用した場合と比較して、ルラシドンへの曝露が有意に減少する（5.2 項参照）。

Latuda 錠は苦味があるため、かまずにそのまま服用すること。飲み忘れを防ぐために、毎日同じ時間帯に服用すること。

4.3 禁忌

- 有効成分または 6.1 項に記載された添加剤に対する過敏症。
- 強力な CYP3A4 阻害剤（例えば、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾール）または強力な CYP3A4 誘導剤（例えば、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）との併用投与（4.5 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

抗精神病薬の投与中は、患者の臨床状態の改善に数日間～数週間を要することがある。投与期間中は患者の状態を十分に観察すること。

自殺傾向
自殺行為の発現は、精神症状に付随するものであり、一部の症例では、抗精神病薬の投与開始または切り替え後の早い時期に報告されている。抗精神病薬治療では、高リスク患者の慎重な監視が必要である。

パーキンソン病
抗精神病薬をパーキンソン病患者に処方する場合、原疾患のパーキンソニズム症状が増悪する可能性がある。したがって、パーキンソン病患者にルラシドンを処方する場合には、リスクとベネフィットを慎重に検討すること。

錐体外路症状（EPS）
ドパミン受容体の拮抗作用を有する医薬品では、固縮、振戦、仮面様顔貌、ジストニア、よだれ、姿勢の傾き、異常歩行など、錐体外路系の副作用が報告されている。統合失調症の成人患者を対象としたプラセボ対照試験では、ルラシドン投与後にプラセボと比して錐体外路症状の発現増加を認めた。

遅発性ジスキネジア
ドパミン受容体の拮抗作用を有する医薬品では、主に舌および／または顔面の律動性の不随意運動を特徴とする遅発性ジスキネジアの誘導が報告されている。遅発性ジスキネジアの臨床徴候が発現した場合、ルラシドンを含む抗精神病薬をすべて中止することを検討する。

心血管障害／QT 延長
既知の心血管疾患または QT 延長の家族歴、低カリウム血症を有する患者にルラシドンを処方する場合、および QT 間隔を延長させると考えられる他の医薬品との併用時には慎重に投与すること。

痙攣発作
痙攣発作の既往歴のある患者、または痙攣発作の閾値を下げる可能性のある他の疾患のある患者には慎重に投与すること。

悪性症候群（NMS）
悪性症候群は、高体温、筋固縮、自律神経不安定、意識変容、血清クレアチンホスホキナーゼ上昇を特徴とし、ルラシドン投与時の発現が報告されている。その他の症状として、ミオグロビン尿（横紋筋融解）や急性腎不全が起こることがある。このような場合には、ルラシドンを中止すること。

認知症高齢患者
認知症高齢患者を対象とした試験は行われていない。

全死亡率
17 件の対照試験を解析したメタアナリシスでは、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンなど他の非定型抗精神病薬を投与した認知症高齢患者で、プラセボと比して死亡リスクが上昇した。

脳血管発作
リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピンなど一部の非定型抗精神病薬を使用する認知症集団を対象としたランダム化プラセボ対照試験で、脳血管系の副作用リスクが約 3 倍に上昇していた。このリスク上昇のメカニズムは不明である。他の抗精神病薬または他の患者集団でのリスク上昇の可能性は排除できない。脳卒中の危険因子を有する認知症高齢患者には慎重に投与すること。

静脈血栓塞栓症
抗精神病薬について、静脈血栓塞栓症（VTE）の症例が報告されている。抗精神病薬を投与中の患者はしばしば後天性の VTE 危険因子を呈するため、ルラシドンの投与前および投与中に、考えられるすべての VTE 危険因子ととるべき予防措置を特定すること。

高プロラクチン血症
ルラシドンは、ドパミン D_2 受容体の拮抗作用によりプロラクチンを上昇させる。女性化乳房、乳汁漏出症、無月経、勃起不全など、プロラクチン上昇の臨床徴候を患者に説明するとともに、これらの症状が認められた場合には医療機関を受診するよう助言すること。

体重増加
非定型抗精神病薬の使用時には体重増加が観察されている。体重の臨床的モニタリングが推奨される。

高血糖
血中ブドウ糖増加など血糖値関連の副作用は、まれではあるが、ルラシドンの臨床試験で報告されている。糖尿病患者および糖尿病発症の危険因子を有する患者には、適切な臨床モニタリングが推奨される。

起立性低血圧／失神
ルラシドンは、その α_1 アドレナリン受容体拮抗作用によると考えられる、起立性低血圧を引き起こす場合がある。低血圧の影響を受けやすい患者では、起立性低血圧および失神の兆候のモニタリングを検討すること。

グレープフルーツジュースとの相互作用
ルラシドン投与中はグレープフルーツジュースを避けること（4.5 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬力学的相互作用

ルラシドンのもつ中枢神経系作用を考慮して、他の中枢作用薬やアルコールとの併用時は慎重に投与すること。

既知の QT 間隔延長作用がある医薬品との併用で処方する場合には、慎重に投与すること。例えば、クラス Ia 抗不整脈薬（キニジン、ジソピラミドなど）およびクラス III 抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロールなど）、抗ヒスタミン薬の一部、他の抗精神病薬の一部、抗マラリア薬の一部（メフロキンなど）がこれに該当する。

薬物動態学的相互作用

グレープフルーツジュースの併用は評価していない。グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害し、ルラシドンの血清中濃度を上昇させる可能性がある。ルラシドン投与中はグレープフルーツジュースを避けること。

ルラシドンの作用に影響を及ぼしうる他の医薬品

ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は、いずれもドパミン受容体およびセロトニン受容体の薬力学的作用に寄与する。ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は主に CYP3A4 によって代謝される。

CYP3A4 阻害薬
ルラシドンと強力な CYP3A4 阻害剤（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾールなど）との併用は禁忌となる（4.3 項参照）。

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与により、ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 の曝露量はそれぞれ 9 倍と 6 倍に上昇した。

ポサコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）との併用投与では、ルラシドンの曝露量が約 4～5 倍に上昇した。 ポサコナゾールがルラシドンの曝露量に及ぼす作用はポサコナゾールの併用投与終了後、最長 2～3 週間持続した。

中等度 CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミルなど）との併用投与では、ルラシドンの曝露量が増大する可能性がある。中等度 CYP3A4 阻害剤は、CYP3A4 基質の曝露量を 2～5 倍にすると推定される。

中等度 CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム（徐放製剤）との併用投与では、ルラシドンおよび ID-14283 の曝露量がそれぞれ 2.2 倍と 2.4 倍に上昇した（4.2 項参照）。ジルチアゼムの速放製剤ではさらにルラシドン曝露量を増大させる可能性がある。

CYP3A4 誘導剤
ルラシドンと強力な CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）など）は併用禁忌である（4.3 項参照）。

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与では、ルラシドンの曝露量が 6 分の 1 に低下した。

軽度（アルモダフィニル、アンプレナビル、アプレピタント、プレドニゾン、ルフィナミドなど）または中等度（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリンなど）の CYP3A4 誘導剤との併用投与では、軽度または中等度 CYP3A4 誘導剤の併用投与中および中止から最長 2 週間後まで、ルラシドンの曝露量が 2 分の 1 未満になる。

軽度または中等度 CYP3A4 誘導剤と併用投与した場合、ルラシドンの有効性を慎重にモニタリングして、必要に応じて用量調整を行う。

トランスポーター
ルラシドンは *in vitro* で P-gp および BCRP の基質となるが、*in vivo* での関連性は不明である。P-gp および BCRP 阻害薬と併用投与すると、ルラシドンの曝露量が増大する可能性がある。

<u>ルラシドンが他の医薬品に及ぼす影響</u>

影響をうけやすい CYP3A4 基質であるミダゾラムとの併用投与では、ミダゾラムの曝露量が 1.5 倍弱に上昇した。既知の治療域の狭い CYP3A4 基質（アステミゾール、テルフェナジン、シサプリド、ピモジド、キニジン、ベプリジルまたは麦角アルカロイド類［エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン］など）とルラシドンとの併用投与時にはモニタリングが推奨される。

ジゴキシン（P-gp 基質）との併用投与では、ジゴキシンの曝露量は増大せず、C_{max} のみが若干（1.3 倍）上昇した。したがって、ルラシドンはジゴキシンとの併用投与が可能と考えられるルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターP-gp を阻害する。また、腸管内での P-gp 阻害の臨床との関連性は除外できない。P-gp の基質であるダビガトランエテキシラートを併用投与すると、ダビガトランの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

ルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターBCRP を阻害する。また腸管内での BCRP 阻害と臨床との関連性は除外できない。BCRP の基質と併用投与すると、BCRP 基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

リチウムとの併用投与では、リチウムがルラシドンの薬物動態に及ぼす作用は臨床的に無視できる程度であった。したがって、リチウムとの併用投与時にルラシドンの用量調整は不要である。ルラシドンはリチウムの濃度に影響を及ぼさない。

ノルゲスチメートとエチニルエストラジオールを配合した経口避妊薬を服用する患者を対象として、ルラシドンとの併用投与の影響を調べる薬物相互作用試験を実施したが、避妊薬の薬物動態または性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度に対して、ルラシドンは臨床的または統計学的に意味のある影響を示さなかった。したがって、ルラシドンは経口避妊薬と併用投与できる。

4.6　生殖能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦におけるルラシドンの使用に関するデータは存在しないか、限られている（妊娠アウトカム 300 件未満）。動物試験は、妊娠、胚／胎児発生、出産および生後発達に及ぼす影響に関して不十分である（5.3 項参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。明らかな必要性がない限り、ルラシドンは妊娠中に使用すべきではない。

妊娠後期に抗精神病薬（ルラシドンを含む）に曝露されると、新生児に重症度や持続時間がさまざまな錐体外路症状および／または離脱症状の副作用が発現するリスクがある。激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、栄養補給障害が報告されている。したがって、新生児への注意深いモニタリングが必要である。

授乳婦

ルラシドンは、授乳期のラットの母乳中に分泌された（5.3 項参照）。ルラシドンまたはその代謝物がヒトの母乳中に分泌されるかどうかは不明である。ルラシドンを投与中の女性の授乳は、治療上のベネフィットが乳児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ検討すること。

生殖能

動物試験において、主にプロラクチン増加に関連して、生殖能への影響がいくつか示されたが、これらはヒトの生殖能には関連しないと考えられる（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作能に対する影響

ルラシドンは自動車の運転能力及び機械の操作能力に対し軽度の影響を及ぼすことがある。ルラシドンが自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に悪影響を及ぼさないことがある程度確実になるまで、注意するよう患者に警告すること（4.8 項参照）。

4.8　有害作用

安全性プロファイルの要約

ルラシドンの安全性は、統合失調症患者を対象として最長52週間投与した臨床試験および製造販売後調査において、用量 18.5～148 mg の範囲で評価した。最も高頻度の医薬品副作用（ADR）（≥10%）はアカシジアと傾眠であり、最大 111 mg/日までの用量依存的に発現した。

副作用の要約表

統合データに基づく医薬品副作用（ADR）を、器官別大分類別および基本語別に下記に記載した。臨床試験で報告された ADR の発生頻度を頻度分類別に表に示した。用語と頻度は、きわめて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、きわめてまれ（<1/10,000）、不明（利用可能なデータで推測できない）に対応する。また、各頻度分類内では重篤性の高い順に示した。

表 1

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
感染症および寄生虫症			鼻咽頭炎		
血液およびリンパ系障害				好酸球増加症	白血球減少症**** 好中球減少症**** 貧血****
免疫系障害		過敏症			
代謝および栄養障害		体重増加	食欲減退 血中ブドウ糖増加 低ナトリウム血症		
精神障害		不眠症 激越 不安 落ち着きのなさ	悪夢 カタトニー		自殺行為**** パニック発作**** 睡眠障害****
神経系障害	アカシジア 傾眠*	パーキンソニズム** 浮動性めまい ジストニア*** ジスキネジア	嗜眠 構音障害 遅発性ジスキネジア	悪性症候群（NMS）	痙攣****
眼障害			霧視		
耳および迷路障害					回転性めまい****
心障害			頻脈		アンギナ**** 第一度房室ブロック**** 徐脈****
血管障害			高血圧 低血圧 起立性低血圧 ほてり 血圧上昇		
胃腸障害		悪心 嘔吐 消化不良 流涎過多 口内乾燥 上腹部痛 胃不快感	鼓腸		下痢**** 嚥下障害**** 胃炎****

器官別大分類	きわめて高頻度	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
肝胆道系障害			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		
皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症	多汗症	血管浮腫	スティーヴンス・ジョンソン症候群
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格硬直 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	関節硬直 筋肉痛 頚部痛 背部痛	横紋筋融解症	
腎および尿路障害		血清クレアチニン増加	排尿困難		腎不全****
妊娠、産褥および周産期の状態					新生児薬物離脱症候群（4.6 項参照）
生殖系および乳房障害			血中プロラクチン増加		乳房腫大**** 乳房痛**** 乳汁漏出症**** 勃起不全**** 無月経**** 月経困難症****
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	歩行障害		臨床開発プログラムの実施中に発生した心血管基礎疾患に起因する突然死****

*傾眠には次の副作用用語が含まれる：過眠症、傾眠過剰、鎮静、傾眠
**パーキンソニズムには次の副作用用語が含まれる：運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、錐体外路障害、運動低下、筋固縮、パーキンソニズム、精神運動制止遅滞、振戦
***ジストニアには次の副作用用語が含まれる：ジストニア、眼球回転発作、口下顎ジストニア、舌痙攣、斜頚、開口障害
****第 2 相または第 3 相の対照比較試験および対照群なし試験で発現した ADR。ただし、事象の発現率が低く、頻度を推定できない。

特定の副作用に関する説明

製造販売後の報告でルラシドン投与と関連して、スティーヴンス･ジョンソン症候群の報告含む臨床的に重篤な皮膚およびその他の過敏症反応の症例が報告された。

当該クラスで注目すべき事象
錐体外路症状（EPS）：短期プラセボ対照比較試験において、アカシジアと落ち着きのなさを除いた錐体外路症状（EPS）関連の事象の発現率はルラシドン投与患者群で 13.5%、プラセボ投与患者群では 5.8%であった。また、アカシジアの発現率はルラシドン投与患者群では 12.9%、プラセボ投与患者群では 3.0%であった。

ジストニア: ジストニアの症状（長時間にわたる筋肉群の異常収縮）は、投与の最初の数日中に、影響を受けやすい個人に起こることがある。ジストニアの症状には頸の筋肉の痙攣や、時には喉の息苦しさへの進行、嚥下困難、呼吸困難、および／または舌突出が含まれる。これらの症状は低用量でも起こり得るが、効力の強い第 1 世代の抗精神病薬を高用量で投与したときに、より頻繁により大きな重症度で起こり得る。男性および若年齢群において、急性ジストニアのリスクが高いことが観察されている。

静脈血栓塞栓症：抗精神病薬について、肺塞栓症の症例と深部静脈血栓症の症例を含む静脈血栓塞栓症（VTE）の症例が報告されている。－頻度不明。

副作用が疑われる事例の報告：

医薬品の承認後は副作用が疑われる事例の報告が重要である。これにより当該医薬品のリスクとベネフィットのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる事例について付録 Vに記載された国の報告システムを通じて報告するよう求められる。

4.9 過量投与

過量投与の管理

ルラシドンには特に解毒剤はないため、患者が回復するまで適切な支持療法を実施し、慎重な医学的管理およびモニタリングを続けるべきである。
心血管モニタリングをすぐに開始すべきであり、これには不整脈の懸念に対する連続心電図モニタリングが含まれる。抗不整脈治療を行う場合、ジソピラミド、プロカインアミド、キニジンは、ルラシドンの急性過量摂取患者に投与すると、理論的に QT 延長効果をもたらすリスクがある。同様に、ブレチリウムのα遮断特性はルラシドンの同特性に付加的に働く可能性があり、問題となる低血圧を引き起こす可能性がある。

低血圧と循環虚脱は、適切な方法で治療すべきである。アドレナリンおよびドパミン、ならびにその他の β 刺激作用を有する交感神経作用薬は使用すべきではない。β 刺激は、ルラシドンの α 遮断により、低血圧を悪化させるおそれがあるためである。重度の錐体外路症状の場合、抗コリン作用薬を投与すべきである。

胃洗浄（患者の意識がない場合は挿管後に）、および下剤と共に活性炭投与を検討すべきである。

過量投与後に、頭部および頸部の鈍麻、痙攣あるいはジストニア反応が起こる可能性があり、これは嘔吐を誘発し、誤嚥の危険性を生じ得る。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：精神安定薬、抗精神病薬。ATC コード：N05AE05

薬理作用

ルラシドンはドパミンおよびモノアミンの作用を選択的に阻害する薬剤である。ルラシドンは、ドパミンD_2受容体、セロトニン5-HT_{2A}受容体および5-HT_7受容体に、それぞれ結合親和

性 0.994、0.47、0.495 nM で強く結合する。また、α_{2c}アドレナリン受容体および α_{2a}アドレナリン受容体とそれぞれ結合親和性 10.8、40.7 nM で結合して遮断する。ルラシドンはまた、5-HT-$_{1A}$受容体に対して結合親和性 6.38 nM で部分アゴニストとしても作用する。ルラシドンは、ヒスタミン受容体およびムスカリン受容体とは結合しない。

ルラシドンの微量の活性代謝物 ID-14283 の作用機序はルラシドンと同様である。

健康被験者に用量 9～74 mg のルラシドンを投与したところ、尾状核、被殻および腹側線条体において、D_2/D_3 受容体リガンドである 11C ラクロプライドの結合が用量依存的に低下することが陽電子放射断層撮影によって確認された。

薬力学的作用

主要な臨床的有効性試験では、ルラシドンを用量 37～148 mg で投与した。

臨床的有効性
統合失調症治療におけるルラシドンの有効性は、「精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）」の統合失調症の基準に当てはまる被験者を対象とした、6 週間にわたる 5 つの多施設共同プラセボ対照二重盲検試験で示された。ルラシドンの投与量は 5 つの試験で異なり、1 日 1 回 37～148 mg の範囲であった。これらの短期試験での有効性の主要評価項目は、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）のベースラインから 6 週までの平均変化と規定された。この尺度は、陽性症状、陰性症状、まとまりのない思考、制御できない敵意／興奮、不安／抑うつを評価する 5 つの要素で構成されるバリデーション済みの多要素尺度である。第 3 相試験でルラシドンはプラセボよりも優れた有効性を示した（表 2 参照）。ルラシドンでは Day 4 以降プラセボとの有意な差を認めた。それに加え、ルラシドンは事前に規定された副次的評価項目の臨床全般印象重症度尺度（Clinical Global Impression severity scale, CGI-S）で、プラセボよりも優位性を示した。有効性は、治療反応（PANSS 合計スコアがベースラインから 30%以上低下と定義）の副次的解析でも確認された。

表 2

統合失調症試験：統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）合計スコアのベースラインから 6 週までの変化、D1050229 試験、D1050231 試験、D1050233 試験の MMRM：ITT 解析対象集団

試験の統計	プラセボ	ルラシドン用量(b)				実薬対照(a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
D1050229 試験	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
ベースラインの平均（SD）	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS 平均変化（SE）	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--
p 値	--	0.591	0.034	0.391	--	--
D1050231 試験	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
ベースラインの平均（SD）	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS 平均変化（SE）	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p 値	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
D1050233 試験	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
ベースラインの平均（SD）	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)
LS 平均変化（SE）	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)
投与群とプラセボとの差						
Estimate（SE）	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p 値	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) D1050231 試験はオランザピン 15 mg、D1050233 試験はクエチアピン徐放製剤（XR）600 mg。

N は予測モデルごとの被験者数である。

(b) プラセボに対するルラシドンの p 値は多重比較の調整済みである。プラセボに対するオランザピンおよびクエチアピン XR の p 値は未調整である。

短期試験では、一貫した用量反応性の相関を認めなかった。

ルラシドンの長期維持療法（ルラシドン 1 日 1 回 37～148 mg）の有効性は、クエチアピン徐放製剤（1 日 1 回 200～800 mg）に対する 12 ヵ月間の非劣性試験で示された。統合失調症の再発までの時間において、ルラシドンはクエチアピン徐放製剤に対して非劣勢であった。ルラシドンでは、ベースラインから 12 ヵ月時に体重および BMI が 0.73 (3.36) kg と 0.28 (1.17) kg/m^2（平均値（SD））とわずかに増加した。これに対して、クエチアピン徐放製剤ではそれぞれ 1.23 (4.56) kg と 0.45 (1.63) kg/m^2 の増加であった。全体的に、体重および総コレステロール、トリグリセリド、グルコース値などの代謝パラメータに対するルラシドンの影響は無視できる程度であった。

長期安全性試験で、臨床的に安定した患者にルラシドン 37～111 mg またはリスペリドン 2～6 mg を投与した。この試験では、12 ヵ月間の再発率はルラシドンで 20%、リスペリドンで 16%であった。この差は接近しているが、統計学的に有意ではなかった。

効果の維持を評価するようデザインした長期試験では、症状コントロールの維持および統合失調症再発までの期間延長において、ルラシドンはプラセボよりも高い有効性を示した。急性エピソードに対してルラシドンを投与し、12 週間以上安定を維持した後、患者を二重盲検法でルラシドンを継続する群とプラセボ群にランダムに割付け、統合失調症の症状再発まで続けた。再発なく離脱した患者を離脱時に打ち切って、再発までの期間の主要解析を行ったところ、ルラシドン群の患者はプラセボ群の患者と比較して再発までの期間が有意に長かった（p=0.039）。28 週での再発率の Kaplan-Meier 推定値は、ルラシドンで 42.2%、プラセボで 51.2%であった。28 週での全原因の中止率は、ルラシドンで 58.2%、プラセボで 69.9%であった（p=0.072）。

小児集団

欧州医薬品庁は、ルラシドンの統合失調症の小児集団の 1 つ以上のサブセットの試験結果の提出義務を延期した（小児での使用に関する情報は 4.2 項参照）。

双極性障害のうつ症状

双極 1 型障害の大うつ病性エピソードについて「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-V）」の基準を満たし、急速交代型または非急速交代型で、精神病の特徴を伴わない小児および青年患者（10～17 歳）を対象として、ルラシドンの短期の有効性を確認するために、6 週間の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（N=350）。可変用量のルラシドン 18～74 mg を 1 日 1 回投与する群とプラセボ群に患者をランダムに割付けた。

有効性の主要評価項目は、小児うつ病評価尺度改訂版（Children's Depression Rating Scale, Revised, CDRS-R）合計スコアのベースラインから 6 週までの平均変化と定義した。主要な副次的評価項目は、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）のうつ病スコアであった。試験対象集団全体で、これらの評価項目において、ルラシドンがプラセボを上回る統計学的有意差が 2 週時に認められ、各試験来院時から試験終了時まで維持された。ただし、有効性の主要評価項目と主要な副次的評価項目は若年患者（15 歳未満）では一致しなかった。ベースラインから 6 週までのルラシドン群の CDRS-R 合計スコアの LS 平均変化（95% CI）（補完は LOCF 法を使用、プラセボとの差の調整済み）は、10～14 歳の患者で-1.8（-5.6, 2.0）、15～17 歳の患者で-8.6（-12.4, -4.8）であった。

この短期試験に登録された小児におけるルラシドンの安全性プロファイルは、成人で承認済みの適応範囲内で投与した場合と概ね一致している。ただし、小児患者で高頻度に発現した副作用である悪心（極めて高頻度）、下痢（高頻度）、食欲減退（高頻度）の頻度は、成人（それぞれ、高頻度、不明、低頻度）との間に差がみられた。

表 2.1 小児双極性障害うつ患者を対象とする試験： Children's Depression Rating Scale, Revised（CDRS-R）合計スコア、疾患尺度の臨床全般印象度双極性障害重症度（Clinical Global Impression-Bipolar-Severity of Illness scale, CGI-BP-S）のうつ病スコアのベースラインから 6 週までの変化、D1050326 試験の MMRM：ITT 解析対象集団

パラメータ	試験の統計	プラセボ	ルラシドンの用量 18.5～74 mg (a) (b)
主要評価項目：CDRS-R 合計スコア		N=170	N=173
	ベースラインの平均（SD）	58.6 (8.26)	59.2 (8.24)
	LS 平均変化（SE）	-15.3 (1.08)	-21.0 (1.06)
	投与群とプラセボとの差		
	Estimate（SE; 95% CI）	--	-5.7 (1.39; -8.4～-3.0)
	p 値	--	<0.0001
主要な副次的評価項目：CGI-BP-S うつ病スコア		N=170	N=173
	ベースラインの平均（SD）	4.5	4.6
	LS 平均変化（SE）	-1.05 (0.087)	-1.49 (0.085)
	投与群とプラセボとの差		
	Estimate（SE; 95% CI）	--	-0.44 (0.112; -0.66～-0.22)
	p 値	--	<0.0001

N は被験者数である。
(a) プラセボに対するルラシドンの p 値は多重比較の調整済みである。
(b) ルラシドンの用量 18.5、37、55.5、74 mg はルラシドン塩酸塩の含量 20、40、60、80 に相当する。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ルラシドンは最高血中濃度に約 1～3 時間で到達する。

食事の影響試験において、ルラシドンの平均 C_{max} および AUC は、空腹時に比べ、食事と一緒に投与したときにそれぞれ約 2～3 倍および約 1.5～2 倍に上昇した。

分布

ルラシドン 37 mg を投与後、見かけの分布容積の平均は 6000 L である。ルラシドンは血清タンパク質に高い結合率（約 99%）を示す。

生体内変化

ルラシドンは主に CYP3A4 によって代謝される。主な生体内代謝経路は、酸化的 N 脱アルキル化、ノルボルナン環の水酸化、および S 酸化である。

ルラシドンは代謝されて、2 つの活性代謝物（ID-14283 および ID-14326）ならびに 2 つの非活性代謝物（ID-20219 および ID-20220）を生成する。ルラシドンとその代謝物 ID-14283、ID-14326、ID-20219、ID-20220 は、血清中の放射能のそれぞれ約 11.4%、4.1%、0.4%、24%、11%に対応する。

CYP3A4 は活性代謝物 ID-14283 を代謝する主要な酵素である。
ルラシドンとその活性代謝物 ID-14283 は、いずれもドパミン受容体およびセロトニン受容体の薬力学的作用に寄与する。

in vitro 試験によると、ルラシドンは CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP4A11、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 の基質ではない。

in vitro でルラシドンは、酵素チトクローム P450（CYP）1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 の直接的な阻害または弱い阻害（直接的または時間依存的）（IC50>5.9 μM）を示さなかった。このデータに基づき、ルラシドンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 の基質である医薬品の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。CYP3A4 の基質であり、治療域の狭い医薬品を投与する場合は、4.5 項を参照すること。

ルラシドンは、*in vitro* で排出トランスポーターP-gp および BCRP の基質である。ルラシドンは OATP1B1 または OATP1B3 による活動性の取り込みトランスポートの対象ではない。

ルラシドンは P-gp、BCRP、OCT1 を *in vitro* で阻害する（4.5 項参照）。*in vitro* のデータに基づき、ルラシドンはトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、BSEP に対する臨床的に意味のある阻害活性を持たないと考えられる。

排泄

ルラシドンを投与後、消失半減期は 20～40 時間である。放射標識した 1 回投与量の経口投与後に、約 67%が糞便中に、19%が尿中に排泄される。尿の大部分は多数の代謝物で構成され、親化合物は最小限が腎排泄される。

線形性/非線形性

ルラシドンの薬物動態は、1 日合計用量が 18.5 mg～148 mg の範囲で用量に比例する。ルラシドンは、ルラシドン投与開始から 7 日以内に定常状態に到達する。

特殊な集団における薬物動態：

高齢者
65 歳以上の健康被験者で収集されたデータは限られている。収集されたデータからは、65 歳未満の被験者と比較して同様の曝露量が得られた。ただし、高齢被験者では腎機能または肝機能に障害がある場合に、曝露量の増加が予想される。

肝機能障害患者
ルラシドンの血清中濃度は、Child-Pugh 分類 A、B、C の肝機能障害を有する健康な被験者で、それぞれ 1.5 倍、1.7 倍、3 倍に曝露量が増加する。

腎機能障害患者
ルラシドンの血清中濃度は、軽度、中等度、重度の腎機能障害 を有する健康な被験者で、それぞれ 1.5 倍、1.9 倍、2.0 倍に曝露量が増加する。ESRD（CrCl<15 ml/min）を有する被験者の調査は行われていない。

性別
統合失調症患者の母集団薬物動態解析では、ルラシドンの薬物動態に性別間で臨床的に意味のある差を認めなかった。

人種
統合失調症患者の母集団薬物動態解析では、ルラシドンの薬物動態に臨床的に意味のある差を認めなかった。アジア系被験者では、白人被験者と比較してルラシドンの曝露量が 1.5 倍に上昇したことは注目すべきである。

喫煙

ヒト肝酵素を用いた *in vitro* 試験によると、ルラシドンは CYP1A2 の基質ではない。したがって、喫煙はルラシドンの薬物動態に対して影響を及ぼさない。

小児集団
小児患者におけるルラシドンの薬物動態を、6～12 歳の小児 49 名、13～17 歳の青年 56 名で調べた。ルラシドンは、ルラシドン塩酸塩として 1 日投与量 20、40、80、120 mg（6～17 歳）、または 160 mg（10～17 歳のみ）で 7 日間投与した。収集した血漿曝露量と年齢または体重の間に明らかな相関性を認めなかった。6～17 歳の小児患者におけるルラシドンの薬物動態は、概ね成人で観察された結果と同程度である。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床データでは、安全性薬理学、反復投与毒性、遺伝毒性、発癌可能性の従来の試験に基づいて、ヒトに対する特別な危険は見つからなかった。ルラシドンの反復投与毒性試験での主要な結果は、ラット、イヌ、サルでの血清プロラクチン上昇から生じる中枢神経を介した内分泌の変化であった。雌ラットでの長期にわたる反復投与試験の血清プロラクチン高値は、骨、副腎、生殖組織に対する作用に関連していた。イヌでの長期にわたる反復投与試験では、血清プロラクチン高値は雄および雌の生殖器組織に対する作用に関連していた。

ラットでは、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日および 0.1 mg/kg/日の経口投与で雄および雌の生殖能に対して、またはルラシドン塩酸塩 15 mg/kg/日の経口投与で初期の胚発生に対して影響を認めなかった。

雌ラットの生殖能試験では、ルラシドン塩酸塩 1.5 mg/kg/日以上で発情周期と交尾までの期間が延長し、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日で交尾率および受胎率、黄体数、着床数、生存胎仔数が低下した。このような影響は、ルラシドン投与後の高プロラクチン血症によるものであり、発情周期、交尾行動、および雌ラットの黄体の維持に影響を及ぼし、その結果として、着床数および生存胎仔数が減少した。このようなプロラクチン関連作用は、ヒトの生殖能には関係しないと考えられる。

ルラシドン塩酸塩 10 mg/kg を妊娠ラットに単回投与すると胎仔への曝露が生じた。妊娠ラットでの用量範囲設定試験では、ルラシドン塩酸塩 150 mg/kg/日の投与で、催奇形性の徴候は認めなかったものの、胎児の成長遅延がみられた。ルラシドンは、ヒトの最大推奨用量（ルラシドン 148 mg）と同等以下の曝露量でラットまたはウサギに対する催奇性を認めなかった。

ルラシドンは、授乳期のラットの母乳中に分泌された。

一連の試験でルラシドンに遺伝毒性を認めなかった。マウスおよびラットの発がん性試験では、乳腺および／または下垂体の腫瘍が観察されたが、そのほとんどは血中プロラクチン値上昇が原因である可能性が高い。これらの結果は、ドパミン D_2 阻害作用を有する抗精神病薬を投与したげっ歯類に共通しており、げっ歯類特有と考えられる。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

<u>コア</u>
マンニトール（E 421）
アルファ化デンプン
クロスカルメロースナトリウム（E468）

ヒプロメロース 2910（E 464）
ステアリン酸マグネシウム（E 470b）

コーティング
ヒプロメロース 2910（E 464）
二酸化チタン（E 171）
マクロゴール 8000
酸化鉄、黄色（E 172）
インジゴチン（E 132）
カルナウバワックス（E 903）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 使用期限

5 年間

6.4 保存に関する特別な注意

光から保護するために元の包装のまま保存すること。

6.5 容器の性状と内容

1 箱に両面アルミ単位用量ブリスター包装 14 x 1、28 x 1、30 x 1、56 x 1、60 x 1、90 x 1、または 98 x 1 錠入り。

全パックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄等に関する特別な注意

未使用医薬品あるいは廃棄物は、各国の国内規制要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認取得者

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

8. 製造販売承認番号

EU/1/14/913/015-021

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日：2014 年 3 月 21 日
最終更新日：

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.euで閲覧できる。

別添 II

A. バッチの販売責任を負う製造者

B. 供給および使用に関する条件または制限事項

C. その他の製造販売承認の条件および要件

D. 安全で有効な医薬品の使用に関する条件または制限事項

A. バッチの販売責任を負う製造者

バッチの販売責任を負う製造者の名称と所在地

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
United Kingdom

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Italy

医薬品の添付文書には、当該バッチの販売責任を負う製造者の名称と所在地を記載しなければならない。

B. 供給および使用に関する条件または制限事項

処方せんを必要とする医薬品である。

C. その他の製造販売承認の条件および要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本剤に対する定期的安全性最新報告の提出の要件は、指令 2001/83/EC の Article 107c（7）に規定される欧州参照日（Union reference dates, EURD）リスト、および欧州医薬品庁のウェブポータルで公開されるその後の更新情報に記載されている。

D. 安全で有効な医薬品の使用に関する条件または制限事項

- **リスク管理計画（RMP）**

MAH は、製造承認のモジュール 1.8.2 に示される合意済みの RMP、および合意したその後の RMP の更新に詳述された必要な医薬品安全性監視活動および介入を実施することとする。

更新された RMP は以下の時点で提出すること。
- 欧州医薬品庁から要求されたとき
- リスク管理システムの修正時。特に、ベネフィット/リスクのプロファイルに重大な変更をもたらす新たな情報を入手した結果として、または重要な（医薬品安全性監視またはリスク最小化の）マイルストーンに達した結果として。

別添 III

表示及び添付文書

A.表示

外装に記載される特記事項

カートン

1. 医薬品の名称

Latuda 18.5 mg フィルムコーティング錠
ルラシドン

2. 有効成分の記載

フィルムコーティング錠 1 錠にルラシドン 18.6 mg 相当量のルラシドン塩酸塩を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤型及び内容量

14 x 1 フィルムコーティング錠
28 x 1 フィルムコーティング錠
30 x 1 フィルムコーティング錠
56 x 1 フィルムコーティング錠
60 x 1 フィルムコーティング錠
90 x 1 フィルムコーティング錠
98 x 1 フィルムコーティング錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書をよく読むこと。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所に保管する旨の特別警告

小児の手の届かない所に保管すること。

7. その他の注意事項（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 保管に関する特別な注意

光から保護するために元の包装のまま保存すること。

10. 未使用の製品や廃棄物の廃棄に関する特別な注意（必要な場合）

11. 製造販売承認取得者の名称と所在地

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F.S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/913/001 14 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/002 28 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/003 30 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/004 56 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/005 60 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/006 90 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/007 98 x 1 フィルムコーティング錠

13. バッチ番号

ロット

14. 供給の一般分類

15. 使用説明

16. 点字での情報

Latuda 18.5 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

固有識別子を 2D バーコードで表記。

18. 固有識別子－可読データ

PC：
SN：
NN：

ブリスター包装またはシート包装に記載される最小限の特記事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

Latuda 18.5 mg 錠
ルラシドン

2. 製造販売承認取得者の名称

A.C.R.A.F.S.p.A.

3. 使用期限

EXP

4. バッチ番号

ロット

5. その他

外装に記載される特記事項

カートン

1. 医薬品の名称

Latuda 37 mg フィルムコーティング錠
ルラシドン

2. 有効成分の記載

フィルムコーティング錠 1 錠にルラシドン 37.2 mg 相当量のルラシドン塩酸塩を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤型及び内容量

14 x 1 フィルムコーティング錠
28 x 1 フィルムコーティング錠
30 x 1 フィルムコーティング錠
56 x 1 フィルムコーティング錠
60 x 1 フィルムコーティング錠
90 x 1 フィルムコーティング錠
98 x 1 フィルムコーティング錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書をよく読むこと。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所に保管する旨の特別警告

小児の手の届かない所に保管すること。

7. その他の注意事項（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 保管に関する特別な注意

光から保護するために元の包装のまま保存すること。

10. 未使用の製品や廃棄物の廃棄に関する特別な注意（必要な場合）

11. 製造販売承認取得者の名称と所在地

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F.S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/913/008 14 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/009 28 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/010 30 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/011 56 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/012 60 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/013 90 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/014 98 x 1 フィルムコーティング錠

13. バッチ番号

ロット

14. 供給の一般分類

15. 使用説明

16. 点字での情報

Latuda 37 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

固有識別子を 2D バーコードで表記。

18. 固有識別子－可読データ

PC：
SN：
NN：

ブリスター包装またはシート包装に記載される最小限の特記事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

Latuda 37 mg 錠
ルラシドン

2. 製造販売承認取得者の名称

A.C.R.A.F.S.p.A.

3. 使用期限

EXP

4. バッチ番号

ロット

5. その他

外装に記載される特記事項

カートン

1. 医薬品の名称

Latuda 74 mg フィルムコーティング錠
ルラシドン

2. 有効成分の記載

フィルムコーティング錠 1 錠にルラシドン 74.5 mg 相当量のルラシドン塩酸塩を含有する。

3. 添加剤一覧

4. 剤型及び内容量

14 x 1 フィルムコーティング錠
28 x 1 フィルムコーティング錠
30 x 1 フィルムコーティング錠
56 x 1 フィルムコーティング錠
60 x 1 フィルムコーティング錠
90 x 1 フィルムコーティング錠
98 x 1 フィルムコーティング錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書をよく読むこと。

経口投与

6. 医薬品を小児の手の届かない場所に保管する旨の特別警告

小児の手の届かない所に保管すること。

7. その他の注意事項（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 保管に関する特別な注意

光から保護するために元の包装のまま保存すること。

10. 未使用の製品や廃棄物の廃棄に関する特別な注意（必要な場合）

11. 製造販売承認取得者の名称と所在地

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F.S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/913/015 14 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/016 28 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/017 30 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/018 56 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/019 60 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/020 90 x 1 フィルムコーティング錠
EU/1/14/913/021 98 x 1 フィルムコーティング錠

13. バッチ番号

ロット

14. 供給の一般分類

15. 使用説明

16. 点字での情報

Latuda 74 mg

17. 固有識別子－2D バーコード

固有識別子を 2D バーコードで表記。

18. 固有識別子－可読データ

PC：
SN：
NN：

ブリスター包装またはシート包装に記載される最小限の特記事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

Latuda 74 mg 錠
ルラシドン

2. 製造販売承認取得者の名称

A.C.R.A.F.S.p.A.

3. 使用期限

EXP

4. バッチ番号

ロット

5. その他

B.添付文書

添付文書：患者向け情報

Latuda 18.5 mg フィルムコーティング錠
Latuda 37 mg フィルムコーティング錠
Latuda 74 mg フィルムコーティング錠
ルラシドン

このパンフレットには重要な情報が記載されています。薬を飲み始める前に、このパンフレットを最後までよくお読みください。
- このパンフレットは、読み返すことがあるかもしれないので、捨てずに取って置いてください。
- 質問がある場合には主治医または薬剤師に質問してください。
- この薬は、あなた専用に処方されたものなので、他の人にあげないでください。病気の症状があなたと同じであっても、その人には害があるかもしれません。
- 副作用に気づいたら、主治医または薬剤師に相談してください。副作用には、このパンフレットに記載されていないものもあります。4 項参照。

このパンフレットの内容

1. Latuda とは何ですか？何を目的としたものですか？
2. Latuda を飲む前に知っておく必要があること
3. Latuda の飲み方
4. 起こりうる副作用
5. Latuda の保存方法
6. パックの内容物およびその他の情報

1. Latuda とは何ですか？何を目的としたものですか？

Latuda は抗精神病薬という種類の薬で、ルラシドンという有効成分が含まれています。18 歳以上の成人で、統合失調症の症状の治療に使用します。ルラシドンは、脳内の受容体にドパミンやセロトニンという物質が結合するのを遮断するはたらきをします。ドパミンやセロトニンは、統合失調症の症状にかかわる神経伝達物質（神経細胞どうしが情報をやりとりできるようにする物質）です。ルラシドンは、受容体を遮断することによって、脳の活動を正常にするのを助け、統合失調症の症状を和らげます。

統合失調症という病気では、現実にはない音が聞こえる、現実にはない物が見える、現実にはない物を感じる、誤った思い込み、極端な疑い深さ、引きこもり、つじつまの合わないことを言う、行動や感情が平板になる、といった症状が現われます。統合失調症の患者は、気分の落ち込み、不安、罪悪感、緊張を感じることもあります。この薬は、統合失調症のそのような症状を改善するために使用します。

2. Latuda を飲む前に知っておく必要があること

本剤を服用してはいけない場合：
- ルラシドンまたは本剤に含まれる他の成分へのアレルギーがある場合（6 項参照）
- ルラシドンの血中濃度に影響を及ぼす以下の薬剤を服用している場合：
  - イトラコナゾール、ケトコナゾール（シャンプーを除く）、ポサコナゾール、ボリコナゾールなどの抗真菌薬
  - クラリスロマイシン、テリスロマイシンなどの抗菌薬
  - コビシスタット、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルなどの抗 HIV 薬

- ボセプレビル、テラプレビル（慢性肝炎治療薬）
- ネファゾドン（抗うつ薬）
- リファンピシン（抗結核薬）
- カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン（抗けいれん剤）
- セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）（うつ病で使用する生薬）

警告および使用上の注意
本剤の効果が現れるまで、数日または数週間かかる場合があります。本剤について質問がある場合には主治医に相談してください。

本剤を服用する前、服用中、特に以下の症状に気づいた場合には、主治医または薬剤師に相談してください。
- 自殺念慮および自殺行為
- パーキンソン病または認知症
- これまでに高温および筋肉のこわばり感などの症状を伴う状態（悪性症候群として知られる）と診断されたことがある場合。または固縮、振戦または運動の問題（錐体外路症状）、または舌または顔面の運動異常（遅発性ジスキネジア）を経験したことがある場合。本剤によってこのような症状が起こる可能性があることを認識しておく必要があります。
- 低血圧の傾向を強める心疾患または心疾患の治療、不規則な心拍動（QT 延長含む）の家族歴
- 痙攣発作（発作）またはてんかんの既往
- 血栓の既往、または家族の誰かに血栓の既往がある場合。統合失調症の薬は血栓形成を起こしやすくするため
- 男性の乳房肥大（女性化乳房）、乳首からの乳汁分泌（乳汁漏出症）、月経なし（無月経）または勃起不全
- 糖尿病または糖尿病傾向
- 腎機能低下
- 肝機能低下
- 体重増加
- 失神を起こしやすい起立時の血圧低下

これらの症状がある場合、主治医に相談してください。主治医は用量を調整して、症状を確認し、Latuda での治療を中止するかどうか判断します。

小児及び青年
本剤の小児及び18歳未満の青年への投与は、この年齢群でのデータが不足しているため推奨されません。

他の薬と Latuda
他の薬剤を服用しているか、最近服用していた場合、主治医又は薬剤師に相談してください。これは特に、以下の薬剤を服用している場合に重要です。

- 脳に作用する薬剤。Latuda が脳に及ぼす作用に悪影響を与える可能性があるため
- 血圧を下げる薬剤。Latuda にも血圧を下げるはたらきがあるため
- パーキンソン病やレストレスレッグス症候群を治療する薬剤（レボドパなど）。Latuda はこれらの薬剤の効果を弱めるため
- 麦角アルカロイド類の誘導体を含む薬剤（片頭痛の治療に使用）、テルフェナジンやアステミゾール含むその他の薬剤（花粉症やその他のアレルギー症状の治療に使用）、シサプリド（消化機能の問題を治療するために使用）、ピモジド（精神疾患の治療に使用）、キニジン（心疾患の治療に使用）、ベプリジル（胸痛の治療に使用）。

これらの薬剤を使用している場合は、主治医に相談してください。主治医は Latuda での治療中に、それらの薬剤の用量変更が必要となる可能性があります。

以下の薬剤は、血中のルラシドン濃度を上昇させる可能性があります。
- ジルチアゼム（高血圧の治療）
- エリスロマイシン（感染症の治療）
- フルコナゾール（真菌感染症の治療）
- ベラパミル（高血圧または胸痛の治療）

以下の薬剤は、血中のルラシドン濃度を低下させる可能性があります。
- アンプレナビル、エファビレンツ、エトラビリン（HIV 感染の治療）
- アプレピタント（悪心嘔吐の治療）
- アルモダフィニル、モダフィニル（眠気の治療）
- ボセンタン（高血圧または指の潰瘍の治療）
- ナフシリン（感染症の治療）
- プレドニゾン（炎症性疾患の治療）
- ルフィナミド（痙攣発作の治療）

これらの薬剤を使用している場合は、主治医に相談してください。主治医は Latuda の用量を変更する可能性があります。

Latuda と食品、飲料、アルコール
本剤の使用中は飲酒を避けてください。これは、アルコールが薬剤の効果に悪影響を及ぼすためです。
本剤を服用している間はグレープフルーツジュースを飲むのを避けてください。グレープフルーツは本剤の効果に影響を及ぼす可能性があります。

妊娠と授乳
妊娠中または授乳中、妊娠の可能性がある場合、または妊娠を計画している場合には、本剤を使用する前に主治医に相談してください。

主治医が同意している場合を除いて、本剤を妊娠中に服用すべきではありません。

妊娠中の治療から得られる利益が、生まれてくる赤ちゃんの危険より大きいと主治医が判断した場合には、主治医は生まれた後も赤ちゃんの経過を観察します。これは、妊娠後期（最後の 3 ヵ月）にルラシドンを使用したお母さんの赤ちゃんに、以下の症状が出る可能性があるからです。
- ふるえ、筋肉のこわばり感、脱力、眠気、激越、呼吸障害、哺乳障害

赤ちゃんにこのような症状が見られた場合は、主治医に連絡してください。

ルラシドンは母乳に入る可能性があります。授乳中、または授乳を計画している場合には、主治医に相談してください。

運転や機械操作
本剤の服用中は眠気、浮動性めまい、視覚の問題が起こることがあります（4 の「起こりうる副作用」参照）。薬による影響がないことを確認するまで、車の運転や道具・機械の操作をしないでください。

3. Latuda の飲み方

必ず主治医または薬剤師に説明されたとおりに服用してください。わからないことがあれば、主治医または薬剤師に確認してください。

薬の用量は、以下のことから主治医が判断します。
- 薬の効き目
- 他の薬を飲んでいるかどうか（2 の「他の薬と Latuda」参照）
- 腎臓障害または肝臓障害がある場合

推奨開始用量は 1 日当たり 37 mg です。
用量は、1 日 1 回 18.5 mg～148 mg の範囲で主治医が増量または減量することがあります。最大用量は 1 日 1 回 148 mg を超えないようにします。

苦い味がするので、錠剤はかまずに水といっしょに飲み込んでください。飲み忘れがないように、毎日同じくらいの時間に飲むようにしましょう。この薬剤は食事中又は食直後に飲むと、身体によく吸収されて効果が高くなります。

本剤を規定量より多く飲んでしまった場合
本剤を規定量より多く飲んでしまった場合、すぐに主治医に連絡してください。眠気、疲労、異常な体の動き、起立や歩行の問題、低血圧による浮動性めまい、心拍動の異常などが起こる可能性があります。

本剤を飲み忘れた場合
飲み忘れた分を取り戻すために、2倍の量を飲まないでください。1回飲み忘れた場合、飲み忘れた後の日に次回の分を飲んでください。2 回以上飲み忘れた場合は、主治医に連絡してください。

本剤の使用を中止する場合
本剤の使用を中止すると、薬の効果がなくなります。症状が再発する可能性があるため、主治医からやめるようにいわれた場合以外は本剤を中止しないでください。

本剤の使用について質問がある場合には主治医または薬剤師に尋ねてください。

4. 起こりうる副作用

すべての薬剤と同様に、本剤でも副作用が起こる可能性があります。ただし、使用するすべての人に起こるわけではありません。

以下の症状に気づいた場合には、**直ちに医療機関を受診してください。**
- 重度のアレルギー反応。症状は、発熱、口腔、顔面、唇または舌の腫脹、息切れ、かゆみ、皮疹など。血圧低下が起こることもある。これらの症状はまれでです（1,000 人に 1 人未満で発症）

- 皮膚、口腔、眼、生殖器の重篤な水疱形成性の発疹（スティーブンス･ジョンソン症候群）

- 発熱、発汗、筋肉のこわばり感、意識低下。これらは悪性症候群と呼ばれる状態の症状の可能性があります。これらの症状はまれでです（1,000 人に 1 人未満で発症）

- 静脈内、特に下肢静脈内の血栓（症状は、脚の腫脹、疼痛、発赤）。血栓が血管を通って肺に運ばれ、胸痛や呼吸困難を引き起こすことがあります。このような症状に気づいた場合には、直ちに医療機関を受診してください。

以下の副作用が起こる場合があります。

きわめて高頻度（10 人に 1 人以上で発症）：
- 落ち着かない感じ、じっと座っていられない
- 眠気

高頻度（10 人に 1 人未満で発症）：
- パーキンソニズム：これは多くの症状を指す医学用語です。たとえば、唾液分泌の増加または唾液が出過ぎる、よだれ、手足を曲げるときのふるえ、身体運動の緩慢、低下または障害、顔の無表情、筋緊張、頸部硬直、筋肉のこわばり感、小刻みであわただしい引きずるような歩き方、歩行時の不自然な腕の動き、額を軽く叩いたときのまばたきの持続（異常な反射）などの症状があります。
- 会話障害、異常な筋肉の動き、錐体外路症状（EPS）と呼ばれる各種症状（目的のない異常な筋不随意運動を伴うことが多い）
- 浮動性めまい
- 筋痙縮、こわばり感
- 悪心（吐き気がする）、嘔吐（実際に吐く）
- 発疹、かゆみ
- 消化障害
- 口内乾燥または過剰な唾液
- 腹痛
- 睡眠困難、疲労、激越、不安
- 体重増加
- 血液検査でのクレアチンホスホキナーゼ（筋肉内の酵素）増加
- 血液検査でのクレアチニン（腎機能のマーカー）増加

低頻度（100 人に 1 人未満で発症）：
- 不明瞭発語
- 悪夢
- 筋肉痛
- 関節痛
- 歩行の問題
- 身体の硬直
- 血液検査での血中プロラクチン増加、血中ブドウ糖（血糖値）増加、一部の肝酵素の増加
- 血圧上昇
- 失神を起こしやすい起立時の血圧低下
- 速い心拍動
- 感冒
- ほてり
- 霧視
- 食欲低下
- 発汗
- 排尿痛
- 口、舌、四肢の制御できない動き（遅発性ジスキネジア）
- 疲労および錯乱、筋攣縮、発作および昏睡を引き起こす血中ナトリウム濃度の低下（低ナトリウム血症）

- 活力不足（嗜眠）
- 放屁（鼓腸）
- 頚部痛
- 背部痛

まれ（1,000 人に 1 人未満で発症）：
- 横紋筋融解。筋線維が壊れて、筋線維の成分（ミオグロビン）が血液中に流れ出す状態で、筋肉痛、吐き気、錯乱、心拍数および心拍リズムの異常を引き起こす。暗色尿が出ることもある。
- 好酸球増加（好酸球は白血球の一種）
- 皮膚表面下の腫脹（血管浮腫）

不明（入手可能なデータから頻度が推定できない）：
- 白血球（感染から防御する）および赤血球（全身に酸素を運ぶ）の減少
- 計画的自傷行為
- 突然の不安感
- 睡眠障害
- 回転感
- 痙攣発作（発作）
- 胸痛
- 心臓の異常な神経インパルス
- 心拍数減少
- 下痢
- 嚥下困難
- 胃内膜の炎症
- 腎不全
- 新生児に以下の症状が現われることがあります：激越、筋緊張の亢進または低下、振戦、眠気、呼吸または哺乳障害
- 異常な乳房腫大、乳房痛、乳腺からの乳汁分泌
- 勃起障害
- 月経痛または無月経
- 心疾患に関連する突然死

認知症の高齢者では、統合失調症の治療薬を服用する患者で、服用しない患者と比べて死亡数が若干増加することが報告されています。

副作用の報告
副作用に気づいたら、主治医または薬剤師に相談してください。副作用には、このパンフレットに記載されていないものもあります。副作用は**付録 V**に記載された国の報告システムを通じて直接報告することもできます。副作用を報告することによって、本剤の安全性に関する情報を提供することができます。

5. Latuda の保存方法

小児の手の届かない所に保管してください。

本剤を使用期限が切れた後に使用しないでください。使用期限は外箱やボトルに「EXP」の文字の後に記載されています。使用期限は記載されている月の末日です。

光から保護するために元の包装のまま保存してください。

薬剤を下水に流したり、家庭ごみとして捨てたりしないでください。不要になった薬を処分する方法は薬剤師に尋ねてください。これは環境を保護するために役立ちます。

6. パックの内容物およびその他の情報

Latuda の成分

- 有効成分はルラシドンです。
  18.5 mg 錠 1 錠にはルラシドン 18.6 mg 相当量のルラシドン塩酸塩が含まれます。
  37 mg 錠 1 錠にはルラシドン 37.2 mg 相当量のルラシドン塩酸塩が含まれます。
  74 mg 錠 1 錠にはルラシドン 74.5 mg 相当量のルラシドン塩酸塩が含まれます。
- 他の成分には、マンニトール、アルファ化デンプン、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（E470b）、二酸化チタン（E171）、マクロゴール、黄色酸化鉄（E172）（74 mg 錠で使用）、インジゴチン（E132）（74 mg 錠で使用）、カルナウバワックス（E903）があります。

Latuda の外観とパックの内容

- Latuda 18.5 mg フィルムコーティング錠は、白色～淡黄色、円形のフィルムコーティング錠で、「LA」と刻印されています。
- Latuda 37 mg フィルムコーティング錠は、白色～淡黄色、円形のフィルムコーティング錠で、「LB」と刻印されています。
- Latuda 74 mg フィルムコーティング錠は、薄緑色、楕円形のフィルムコーティング錠で、「LD」と刻印されています。

Latuda フィルムコーティング錠は、両面アルミ単位用量ブリスター包装のフィルムコーティング錠 14 x 1、28 x 1、30 x 1、56 x 1、60 x 1、90 x 1、または 98 x 1 錠入りのパッケージで供給されます。

全パックサイズが市販されているわけではありません。

製造販売承認取得者
Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italy

製造者
AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
United Kingdom

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Italy

本剤についての詳細は、販売承認取得者の地域の代表に問い合わせてください。

België/ Belgique/ Belgien Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Lithuania/ Lietuva** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД бул. Асен Йорданов 10 София 1592 Тел.: + 359 2 975 1395 office@angelini.bg	**Luxembourg/ Luxemburg** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. Páteřní 1216/7 635 00 Brno, CZ Tel: + 420 546 123 111 info@angelini.cz	**Hungary/ Magyarország** Angelini Pharma Magyarország Kft Dayka Gábor u. 3., 214-215. számú iroda H-1118 Budapest Tel: + 36 1 336 1614 office@angelini.hu
Denmark/ Danmark Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Malta** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Germany/ Deutschland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Netherlands/ Nederland** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Estonia/ Eesti Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Norway/ Norge** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Greece/ Ελλάδα ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαίας 4 & Τροιζηνίας GR-14564 Νέα Κηφισιά Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	**Austria/ Österreich** Angelini Pharma Österreich GmbH Brigittenauer Lände 50-54 1200 Wien Tel: + 43 5 9606 0 office@angelini.at
Spain/ España Angelini Farmacéutica S.A. C. Osi, 7 E-08034 Barcelona Tel: + 34 93 253 45 00	**Poland/ Polska** Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Podleśna 83 05-552 Łazy Tel.: + 48 22 70 28 200 angelini@angelini.pl

France Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Portugal** Angelini Farmacêutica, Lda Rua João Chagas, 53, Piso 3 1499-040 Cruz Quebrada- Dafundo Tel: + 351 21 414 8300 apoio.utente@angelini.pt
Croatia/ Hrvatska Angelini Pharma Österreich GmbH, Podružnica za promidžbu Zagreb Hektorovićeva 2/5 HR-10000 Zagreb Tel: + 385 1 644 8232	**Romania/ România** Angelini Pharmaceuticals România SRL Str. Carol Davila, Nr. 9, Sector 5 RO-București 050451 Tel: + 40 21 331 6767 office@angelini.ro
Ireland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Slovenia/ Slovenija** Angelini Pharma d.o.o. Koprska ulica 108 A SI-1000 Ljubljana Tel: +386 1 544 65 79 info@angelini.si
Iceland/ Ísland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**Slovak republic/ Slovenská republika** Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. Júnová 33 SK-831 01 Bratislava Tel: + 421 2 59 207 320 office@angelini.sk
Italy/ Italia Angelini S.p.A Viale Amelia 70 I-00181 Roma Tel: + 39 06 78 0531	**Suomi/ Finland** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Cyprus/Κύπρος ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαίας 4 & Τροιζηνίας GR-14564 Νέα Κηφισιά Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	**Sweden/ Sverige** Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com
Latvia/ Latvija Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com	**United Kingdom** Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Tel: +44 (0) 207 821 2899

このパンフレットの最終更新：**YYYY 年 MM 月**

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.euで閲覧できます。

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Lurasidone hydrochloride tablets

VERSION [redacted]

Last Updated: [redacted] **20**[redacted]

企業中核データシートのため、次ページ（2ページ）から42ページまで削除

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

大日本住友製薬株式会社

1. 同種同効品一覧表

統合失調症の効能又は効果を有する第 2 世代抗精神病薬と、双極性障害におけるうつ症状の改善の効能又は効果を有する薬剤を本剤の同種同効品として以下に比較して示した。また、各同種同効品の添付文書を 4 ページ以降に示した。

販売名	ラツーダ®錠 20 mg ラツーダ®錠 40 mg ラツーダ®錠 60 mg ラツーダ®錠 80 mg	インヴェガ®錠 3 mg インヴェガ®錠 6 mg インヴェガ®錠 9 mg	エビリファイ®錠 1 mg エビリファイ®錠 3 mg エビリファイ®錠 6 mg エビリファイ®錠 12 mg エビリファイ®散 1%	ジプレキサ®錠 2.5 mg ジプレキサ®錠 5 mg ジプレキサ®錠 10 mg
一般的名称	ルラシドン塩酸塩	パリペリドン	アリピプラゾール	オランザピン
会社名	大日本住友製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	大塚製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社
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	統合失調症	統合失調症 双極性障害における躁症状の改善 うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）
添付文書改訂日	－	2018 年 11 月改訂（第 8 版）	2018 年 3 月改訂（第 19 版）	2018 年 8 月改訂（第 24 版）

販売名	レキサルティ®錠 1 mg レキサルティ®錠 2 mg	ビプレッソ®徐放錠 50 mg ビプレッソ®徐放錠 150 mg	シクレスト®舌下錠 5 mg シクレスト®舌下錠 10 mg	ロナセン®錠 2 mg ロナセン®錠 4 mg ロナセン®錠 8 mg ロナセン®散 2%
一般的名称	ブレクスピプラゾール	クエチアピンフマル酸塩	アセナピンマレイン酸塩	ブロナンセリン
会社名	大塚製薬株式会社	アステラス製薬株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	大日本住友製薬株式会社
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	統合失調症	統合失調症
添付文書改訂日	2019 年 5 月改訂（第 4 版）	2019 年 3 月改訂（第 6 版）	2018 年 3 月改訂（第 3 版）	2018 年 12 月改訂（第 13 版）

販売名	ルーラン®錠 4 mg ルーラン®錠 8 mg ルーラン®錠 16 mg	セロクエル®25 mg 錠 セロクエル®100 mg 錠 セロクエル®200 mg 錠 セロクエル®細粒 50%	リスパダール®錠 1 mg リスパダール®錠 2 mg リスパダール®錠 3 mg リスパダール®細粒 1%	
一般的名称	ペロスピロン塩酸塩	クエチアピンフマル酸塩	リスペリドン	
会社名	大日本住友製薬株式会社	アステラス製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	
効能又は効果	統合失調症	統合失調症	統合失調症 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	
添付文書改訂日	2018 年 4 月改訂（第 19 版）	2019 年 3 月改訂（第 29 版）	2018 年 11 月改訂（第 28 版）	

JN
※※2018年11月改訂(下線部分)(第8版)
※2018年 4月改訂
貯　　法：室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
871179

抗精神病剤

劇薬
処方箋医薬品*

インヴェガ®錠3mg
インヴェガ®錠6mg
インヴェガ®錠9mg

Invega® Tablets
パリペリドン徐放錠

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

	3mg	6mg	9mg
承認番号	22200AMX00970000	22200AMX00969000	22200AMX00971000
薬価収載	2010年12月		
販売開始	2011年 1月		
国際誕生	2006年12月		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1) 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されることがある。]
※ 3) アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)[「相互作用」の項参照]
4) 本剤の成分及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
5) 中等度から重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分未満)[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

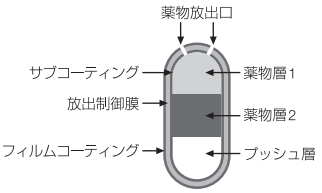
【組 成・性 状】

本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム(OROS)を応用した、パリペリドンの放出制御型の徐放錠である。

販売名	インヴェガ錠3mg	インヴェガ錠6mg	インヴェガ錠9mg
成分・含量(1錠中)	パリペリドン3mg含有	パリペリドン6mg含有	パリペリドン9mg含有
添加物	塩化ナトリウム、カルナウバロウ、酢酸セルロース、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレンオキシド200K、ポリエチレンオキシド7000K、マクロゴール4000、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄注1,2)、黒酸化鉄注3)、乳糖水和物注1)、トリアセチン注1)、マクロゴール400注2,3)		
色・剤形	白色の錠剤	淡褐色の錠剤	桃色の錠剤
外形	PAL 3 長さ：11mm 直径：5mm	PAL 6 長さ：11mm 直径：5mm	PAL 9 長さ：11mm 直径：5mm
識別記号	PAL 3	PAL 6	PAL 9

注1)インヴェガ錠3mgに添加
注2)インヴェガ錠6mgに添加
注3)インヴェガ錠9mgに添加

錠剤断面図



【効 能・効 果】

統合失調症

【用 法・用 量】

通常、成人にはパリペリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1) 軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス50mL/分以上80mL/分未満)には、1日用量として3mgから開始し、1日用量は6mgを超えないこと[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。]
2) 本剤は徐放性製剤であるため、分割して投与しないこと。
3) 本剤はリスペリドンの活性代謝物であり、リスペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とリスペリドンを含有する経口製剤との併用は、避けること。
4) 本剤の投与量は必要最低限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 心・血管系疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれることがある。]
2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者[本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。]
3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者[悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]
4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させるおそれがある。]
5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者[症状を悪化させるおそれがある。]
6) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
7) 軽度の腎機能障害のある患者[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]
8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
9) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
10) 小児[「小児等への投与」の項参照]
11) 薬物過敏症の患者
12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[悪性症候群が起こりやすい。]
13) 高度な消化管狭窄のある患者[本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、他のOROS製剤の投与により、まれに閉塞症状が報告されている(「適用上の注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

1) **投与初期、再投与時、増量時**にα交感神経遮断作用に基づく**起立性低血圧**があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。

2) **眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない**よう注意すること。

3) **興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化**させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

4) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)及び5)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう指導すること。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]

7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※**アドレナリン(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)** ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体等)	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン[1)]	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
バルプロ酸[2)]	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験における安全性評価対象例312例中269例(86.2%)に副作用が認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加107例(34.3%)、統合失調症の悪化68例(21.8%)、体重増加46例(14.7%)、錐体外路障害44例(14.1%)、便秘30例(9.6%)であった。

1) 重大な副作用

(1) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)注)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

(2) 遅発性ジスキネジア(頻度不明)注)：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

(3) 麻痺性イレウス(頻度不明)注)：腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)注)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。

(5) 肝機能障害(4.2%)、黄疸(頻度不明)注)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 横紋筋融解症(頻度不明)注)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(7) 不整脈(0.6%)：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(8) 脳血管障害(頻度不明)注)：脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(9) 高血糖(1.3%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)注)：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]

(10) 低血糖(0.3%)：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(11) 無顆粒球症(頻度不明)注)、**白血球減少(0.3%)**：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)注)：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(13) 持続勃起症(頻度不明)注)：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

※※2) その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明注)
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽頭炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	気道感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害		白血球数増加、血小板数増加、好酸球数増加、好塩基球数増加	貧血、脾腫、ヘモグロビン減少、血中鉄減少、ヘマトクリット減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加	
免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応、過敏症
内分泌障害	血中プロラクチン増加	高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害	トリグリセリド増加	多飲症、過食、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加	電解質失調、食欲亢進、食欲不振、食欲減退、高脂血症、高コレステロール血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、総蛋白減少、血中電解質異常、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加	糖尿病
精神障害	統合失調症の悪化、不眠症		精神症状、セルフケア障害、不安、激越、初期不眠症、睡眠障害、自傷行動、自殺企図、攻撃性、幻覚、抑うつ症状、落ち着きのなさ、リビドー減退	悪夢、幻聴、妄想、自殺念慮、自殺既遂、被害妄想、身体妄想、睡眠時遊行症
神経系障害	錐体外路障害	アカシジア、頭痛、パーキンソニズム、振戦、ジストニー、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジア、感覚鈍麻	運動緩慢、パーキンソン歩行、鎮静、構音障害、構語障害、痙攣、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー	筋緊張亢進、大発作痙攣、失神、嗜眠、運動過多、後弓反張、会話障害(舌の麻痺等)、頭部動揺
眼障害		注視麻痺	眼部不快感、眼精疲労、結膜炎	眼球回転運動、霧視
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴、耳痛、耳管障害	
心臓障害		頻脈、心電図QT補正間隔延長	徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸、心拍数増加、心電図QT延長、心電図異常	房室ブロック、洞性不整脈、左脚ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮
血管障害		高血圧		起立性低血圧、虚血、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、嚥下性肺炎、間質性肺疾患	咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽、鼻出血
胃腸障害	便秘	下痢、嘔吐、胃不快感、上腹部痛、流涎過多	腹痛、悪心、下腹部痛、胃炎、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齲歯、歯痛、歯肉炎、口唇炎、口内炎、舌痛	口内乾燥、鼓腸、舌腫脹、嚥下障害、腹部不快感
肝胆道系障害		AI-P増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、肝機能検査異常、LDH増加	脂肪肝、血中ビリルビン増加	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、そう痒症	皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、顔面感覚鈍麻、発疹、皮膚剥脱、ざ瘡、紅色汗疹、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹、血管浮腫	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格硬直	背部痛、四肢痛、関節痛、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛	筋痙縮、筋固縮、筋骨格痛、筋拘縮、斜頸、頸部痛
腎及び尿路障害		排尿困難、蛋白尿、尿潜血	尿閉	尿失禁、神経因性膀胱、頻尿
生殖系及び乳房障害			無月経、不規則月経、月経困難症、乳房痛、乳汁漏出症、射精障害、前立腺炎	女性化乳房、勃起不全、乳房分泌、性機能不全
全身障害及び投与局所様態		口渇、倦怠感、発熱	易刺激性、胸部不快感、不快感、末梢性浮腫、低体温、薬剤離脱症候群、体温上昇、体温低下	無力症、疲労、浮腫
臨床検査	体重増加、CK(CPK)増加	血圧上昇、体重減少、血中尿酸増加、尿糖陽性	血圧低下、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、グリコヘモグロビン増加、尿中ウロビリン陽性	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びにパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、1日量として3mgから開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている[3]。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

処置：

特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。過量投与患者の治療に際しては、パリペリドンが長期間かけて放出されることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

1) PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりしないよう指導すること。また、開封後は時間を置かずに必ず飲み物と一緒に服用するよう指導すること。

製剤残渣
本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時
本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジタルX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

10.その他の注意

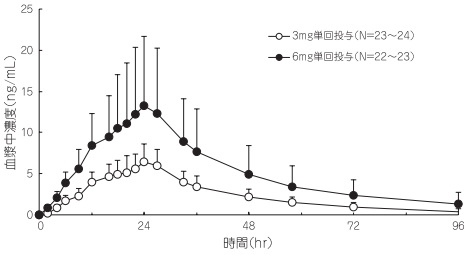
1) 他の抗精神病薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
3) α_1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるので、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。
4) 動物試験(イヌ)で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
5) パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドンでげっ歯類(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7～75倍(0.63～10mg/kg/日)を18～25ヵ月間経口投与したがん原性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている[4)、5)]。

【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態[6)、7)、8)]

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、投与後、内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかに上昇し、約24時間後にCmaxを示し、20～23時間の$t_{1/2}$で消失した。



健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移[平均値+S.D.]

健康成人に本剤3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与開始5日までには定常状態に達した。反復経口投与7日目のAUC_τと単回経口投与時のAUC∞とに差がなかったことから、反復投与による薬物動態への影響がないことが示唆された。

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、並びに3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ[平均値±S.D.、(N=23)]

投与法	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b)] (hr)	AUC∞ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3mg単回投与	6.60±2.19	24.0(9.0-27.2)	241±84.2	19.6±3.5[e)]
6mg単回投与	13.8±8.22	24.0(6.0-24.1)	565±368[c)]	22.9±6.5
3mg反復投与[a)]	11.8±3.95	12.0(2.0-24.0)	230±78.2[d)]	25.4±3.5

a)：反復経口投与7日目、b)：中央値(範囲)、c)：N=22、d)：AUC_τ、e)：N=24

健康成人(外国人)において、本剤を単回経口投与したとき、3、6、9及び12mgの範囲で用量比例性が示された。本剤の絶対的生物学的利用率は約28％であり、吸収率も同程度であると考えられた。

2) 食事による影響[9)]

健康成人を対象に、本剤3mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与ではCmax及びAUC∞が、それぞれ36％及び37％増加した。なお、tmax及び$t_{1/2}$に食事の影響は認められなかった。

3) 腎機能障害による影響(外国人)[10)]

種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCmax及びAUC∞の増加、$t_{1/2}$の延長、CL_Rの低下、並びに尿中排泄率の減少が認められた。なお、tmaxに差は認められなかった。

健康成人及び種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したときのパリペリドンの薬物動態パラメータ[平均値±S.D.]

腎機能[注)]	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC∞ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/分)	CL_R (mL/分)
正常 (N=12)	2.63±1.61	20.5(12.0-26.0)	114±74.0	23.2±7.8	561±225	70.5±26.8
軽度障害 (N=11)	4.29±2.39	24.0(12.0-26.0)	169±83.1	23.6±4.9	433±400	49.2±16.8
中等度障害 (N=12)	6.65±5.46	24.0(12.0-28.0)	416±444	40.2±18.3	271±253	21.9±11.9[b)]
重度障害 (N=10)	5.55±2.81	24.0(16.0-26.0)	429±247	51.0±15.4	217±261	12.9±9.64

a)：中央値(範囲)、b)：N=11
注) クレアチニン・クリアランスを腎機能の指標とした軽度[50mL/分以上80mL/分未満]、中等度[30mL/分以上50mL/分未満]及び重度[10mL/分以上30mL/分未満]の腎機能障害患者

4) 肝機能障害による影響(外国人)[11)]

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7～9)に本薬1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較してCmax及びAUC∞はそれぞれ35％及び27％低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

5) 高齢者における薬物動態(外国人)[12)]

健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者ではCmax及びAUCがそれぞれ9～20％及び24～34％増加し、$t_{1/2}$は27～58％延長した。

2. 分布[13)]

ヒト血漿蛋白結合率：パリペリドン 73.2％ (*in vitro*、平衡透析法、50～250ng/mL)

3. 代謝[14)、15)]

ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験成績より、肝での代謝率は低いと推定された。
代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP3A4及びCYP2D6でわずかに代謝される。

4. 排泄[6)、16)]

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約9％であった。
なお、健康成人(外国人)に^{14}C-パリペリドン1mg経口液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80％が尿中に、約11％が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59％であった。

5. 相互作用(外国人での成績)

<カルバマゼピン>[1)]
統合失調症又は双極Ⅰ型障害患者64例にCYP3A4及びp-糖たん白誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)と本剤(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリペリドンの$C_{max,ss}$及びAUC_τはそれぞれ37.5％及び36.6％減少した。

<パロキセチン>[17)]
健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)と本剤(3mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンのAUC∞は16.48％増加した。

<バルプロ酸>[2)、18)]
健康成人男性24例にバルプロ酸(徐放性製剤として1000mg/日反復投与)と本剤(12mg単回投与)を併用したとき、パリペリドンのCmax及びAUC∞はそれぞれ51.5％及び51.8％増加した。また、統合失調症、双極Ⅰ型障害又は統合失調感情障害患者17例にバルプロ酸(徐放性製剤として500～2000mg/日反復投与)と本剤(12mg反復投与)を併用したとき、バルプロ酸の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

<トリメトプリム>[19)]
健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム(400mg/日反復投与)と本剤(6mg単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

【臨 床 成 績】

＜国内における成績＞[20)、21)]

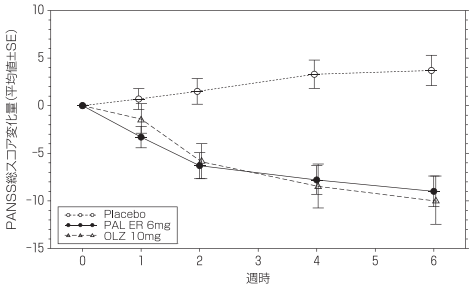
1. プラセボ対照二重盲検比較試験(N=272)

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤6mg、1日1回の固定用量で6週間投与したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤6mg群-9.1±18.4、プラセボ群3.8±18.9で、群間差は-12.7であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001，共分散分析)。

最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS，LOCF)

投与群	例数	PANSS総スコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較[a)]	
					群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	138	91.0±11.2	94.8±22.4	3.8±18.9	−	−
本剤群	134	92.0±12.9	83.0±20.4	-9.1±18.4	-12.7[-17.2, -8.3]	<0.0001
オランザピン群	46	94.1±12.6	84.2±20.1	-9.9±16.8	−	−

平均値±標準偏差
a)投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析



PANSS総スコアの平均変化量の経時推移[FAS-LOCF]

2. 長期投与試験(N=228)

先行試験から継続又は新たに組み入れられた統合失調症患者を対象とした長期投与試験において、本剤3、6、9及び12mg/日を可変用量で1日1回経口投与したときの最終評価時(OC)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与12週後-9.5±15.4、24週後-11.0±16.1、48週後-13.7±16.4であり、改善効果が持続した。

PANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、OC)

評価時期	例数	PANSS総スコア	変化量
ベースライン	228	83.6±19.9	−
12週時	165	72.2±19.7	-9.5±15.4
24週時	152	71.3±19.8	-11.0±16.1
48週時	121	68.6±19.5	-13.7±16.4

平均値±標準偏差

【薬 効 薬 理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用[22)、23)]

ドパミンD_2受容体拮抗作用を有し、ラットでアポモルヒネ又はアンフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用[22)、24)、25)]

セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用[23)、26)]

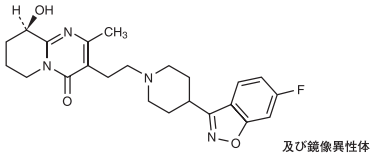
ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系(側坐核)でのドパミンD_2受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序

主としてドパミンD_2受容体拮抗作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パリペリドン(JAN)、Paliperidone(JAN)
化学名：(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one(JAN)
分子式：$C_{23}H_{27}FN_4O_3$
分子量：426.48
化学構造式：



及び鏡像異性体

性　状：白色～黄色の粉末
溶解性：メタノール　2.1mg/mL
(20℃)　エタノール　0.76mg/mL
　　ジエチルエーテル　0.07mg/mL
　　水　0.03mg/mL
分配係数：logP=1.02(1-オクタノール/pH7.0リン酸緩衝液)

【取扱い上の注意】

1) 本剤は浸透圧による薬物放出制御システムを利用した製剤であり、吸湿により薬物放出挙動が影響を受ける可能性があるため、服用直前までPTPシートから取り出さないこと(本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること)。
2) 小児の手の届かない所に保管すること。

【包　　装】

インヴェガ錠3mg：100錠(10錠×10)
インヴェガ錠6mg：100錠(10錠×10)
インヴェガ錠9mg：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) Allan, G., et al.：パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討(社内資料)
2) Berwaerts, J. et al.：パリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討(社内資料)
3) Hill, R. C. et al.：J. Clin. Psychopharmacol., **20**, 285, 2000
4) Verstraeten, A., et al.：リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
5) Verstraeten, A., et al.：リスペリドンのがん原性試験(社内資料)
6) Eerdekens, M., et al.：パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
7) Boom, S., et al.：パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
8) Crauwels, H., et al.：パリペリドン徐放錠の絶対的生物学的利用率の検討(社内資料)
9) Eerdekens, M., et al.：パリペリドン徐放錠の薬物動態に及ぼす食事の影響(社内資料)
10) Boom, S., et al.：腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
11) Boom, S., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **47**, 606, 2009
12) Boom, S., et al.：高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
13) Mannens, G., et al.：パリペリドンの蛋白結合率の検討(社内資料)
14) Mannens, G., et al.：パリペリドンの代謝の検討(社内資料)
15) Bohets, H., et al.：パリペリドンの代謝酵素の検討(社内資料)
16) Kramer, M., et al.：パリペリドンの代謝及び排泄の検討(社内資料)
17) van de Vliet, I., et al.：パリペリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討(社内資料)
18) Berwaerts, J., et al.：統合失調症患者等患者におけるパリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討(社内資料)
19) Boom, S., et al.：パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討(社内資料)
20) 平安良雄, 他：臨床精神薬理, **13**, 2077, 2010
21) 平安良雄, 他：臨床精神薬理, **13**, 2105, 2010
22) Schotte, A., et al.：パリペリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用(社内資料)
23) Megens, A. A. H. P., et al.：パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用(社内資料)
24) Megens, A. A. H. P., et al.：パリペリドンの抗セロトニン作用(社内資料)
25) Megens, A. A. H. P., et al.：Drug development research, **33**, 399, 1994
26) Leysen, J. E., et al.：J. Clin. Psychiatry, **55**(suppl. 5), 5, 1994

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503051JN

janssen

※※2018年3月改訂（――部分、第19版）
※2018年1月改訂（‥‥‥部分、第18版）

日本標準商品分類番号
87 1179

抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

エビリファイ®錠1mg
エビリファイ®錠3mg
エビリファイ®錠6mg
エビリファイ®錠12mg
エビリファイ®散1%

アリピプラゾール製剤
ABILIFY®

	エビリファイ錠1mg	エビリファイ錠3mg	エビリファイ錠6mg	エビリファイ錠12mg	エビリファイ散1%
承認番号	22800AMX 00691	21800AMZ 10013	21800AMZ 10014	21900AMX 00907	21800AMZ 10012
薬価収載	2016年11月	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
販売開始	2016年11月	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
効能追加		2016年9月			
再審査結果	2018年9月				
国際誕生	2002年7月				

貯　　法：室温保存
（エビリファイ錠　プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかり締めること。）
（エビリファイ錠　ＰＴＰ包装品：アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。）
使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

HD77B2B29

〔警　告〕
1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）

※※〔禁　忌（次の患者には投与しないこと）〕
1. 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤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おそれがある。］
3. アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）（「3.相互作用」の項参照）
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ錠1mg	1錠中 アリピプラゾール 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠3mg	1錠中 アリピプラゾール 3mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠6mg	1錠中 アリピプラゾール 6mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠12mg	1錠中 アリピプラゾール 12mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ散1%	1g中 アリピプラゾール 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

2.製剤の性状

販売名	性状	外　形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
エビリファイ錠1mg	微赤白色の素錠		6	2.5	約95	OG74

販売名	性状	外　形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
エビリファイ錠3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72
エビリファイ錠6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71
エビリファイ錠12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70
エビリファイ散1%	白色の散剤					

〔効能・効果〕
- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

《効能・効果に関連する使用上の注意》
- **うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合**
  (1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
  (2)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、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。（「10.その他の注意(5)」の項参照）
- **小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合**
  原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

〔用法・用量〕
- **統合失調症**
  通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- **双極性障害における躁症状の改善**
  通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- **うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）**
  通常、成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。
- **小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性**
  通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15 mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
●全効能共通
本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。(〔薬物動態〕の項参照)
●統合失調症の場合
(1)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。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)
(2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。
●双極性障害における躁症状の改善の場合
躁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。
●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照)
●小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

※※〔使用上の注意〕
※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
(2)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。]
(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ことがある。]
(4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、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。](〔警告〕の項、「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
(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、自殺企図があらわれることがある。]
(6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
(7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
(8)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意
(1)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。
(2)統合失調症の場合、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。
(3)統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
(4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしく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。(〔警告〕の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
(5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖」の項参照)
(6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(〔警告〕の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照)
(7)原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
(8)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。
1) 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なら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。
2) 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。
3) 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。
4) 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)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
(10)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
(11)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
(12)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。(〔薬物動態〕の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール(飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (〔薬物動態〕の項参照)
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (〔薬物動態〕の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 (〔薬物動態〕の項参照)

4. 副作用

統合失調症

国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) **悪性症候群**(0.1%)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

2) **遅発性ジスキネジア**(0.1%)

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3) **麻痺性イレウス**(0.1%)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

4) **アナフィラキシー**(頻度不明*)

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **横紋筋融解症**(0.1%)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

6) **糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感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、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照)

7) **低血糖**(頻度不明*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照)

8) **痙攣**(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **無顆粒球症**(頻度不明*)、**白血球減少**(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) **肺塞栓症、深部静脈血栓症**(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(12)」の項参照)

11) **肝機能障害**(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害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。

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚	記憶障害、びくびく感、悪夢、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)
錐体外路症状	アカシジア、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作	錐体外路障害、反射亢進
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	起立血圧異常、狭心症
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病	膵炎、歯肉痛、舌障害
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇	脂肪肝、Al-P低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN上昇、BUN低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、瘙痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛
代謝異常	CK(CPK)上昇	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK(CPK)低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重増加	体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙縮、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぎしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰膣乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋攣縮

＊：自発報告、海外又は持続性注射アリピプラゾール製剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている[1]。]

7. 小児等への投与

(1)統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

(2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である([薬物動態]の項参照)。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

(1)PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(2)小児の手の届かない所に保管すること。

10. その他の注意

(1)本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

(2)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 3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。

(3)サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上の用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上の用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。

(4)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。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。

(5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患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[2]。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人20例にアリピプラゾール6mgを空腹時単回経口投与した場合、最終相半減期は約61時間であった(図1、表1)[3]。

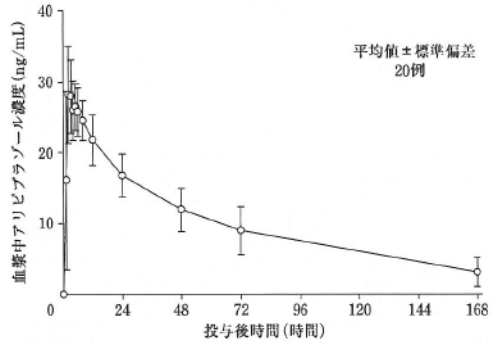


図1 健康成人におけるアリピプラゾール6mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピプラゾール6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差、20例)

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)[4]。

表2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{24hr} (ng·hr/mL)
投与1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	−	159.0±95.1
	主代謝物(OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	−	8.2±8.2
投与14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物(OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(−：算出せず、平均値±標準偏差、15例)
*：活性代謝物、 **：投与間隔間のAUC

アリピプラゾールのC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった[5]。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均のC_{max}の累積係数は3.4～6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に^{14}C標識アリピプラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した[6]。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した[7]。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した[8]。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した[9]。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した[10]。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した[11]。

6. その他(外国人による成績)

腎障害：高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった[12]。

肝障害：肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A～C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった[13]。

高齢者：健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった[14]。
性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった[14]。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった[15]。

〔臨床成績〕

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである[16]。

(1)一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第Ⅱ相試験での、統合失調症患者53例における改善率注)は、47.2%(25/53例)であった。

(2)二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

- 最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率注)は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率注)
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

- 最終全般改善度を主要評価項目とし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率注)は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率注)
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3)長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率注)は32.5%(82/252例)であった。

注) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群：－2.9(n=102)、15mg/日群：－15.5(n=99)、30mg/日群：－11.4(n=100)又はプラセボ群：－5.0(n=103)、20mg/日群：－14.5(n=98)、30mg/日群：－13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：－2.3(n=107)、10mg/日群：－15.0(n=103)、15mg/日群：－11.7(n=103)、20mg/日群：－14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp≦0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)[17]

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale、YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群－12.0±12.9、プラセボ群－6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は－6.0[－9.4, －2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3　最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			プラセボ群との対比較a)	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	－6.0±14.41	－6.0[－9.4, －2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	－12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)[18]

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4　YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)[19]

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5　YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)[20]

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6　YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験[21]

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。