P3-J056 試験の被験者のうち P3-J066 試験の抽出可能な基準（CGI-S 4 以上、スクリーニング直前の入院期間 90 日以内及び抗精神病薬のハロペリドール換算値が 12.0 mg/日未満）に合致する被験者は、海外第 3 相試験の被験者に近似した、本剤の有効性評価に最適な被験者集団であると考えられた。そこで、P3-J056 試験におけるこれらの被験者集団の有効性を PANSS 合計スコア変化量により検討した。その結果、いずれの群も約 80%の被験者が近似した集団に該当し、当該被験者集団のエフェクトサイズは 40 mg/日で 0.365、80 mg/日で 0.333 であり、海外第 3 相試験で 40 及び 80 mg/日の有効性が検証されたエフェクトサイズと同程度であった（2.7.3.4.2.1-S 項）。このように、P3-J056 試験で有効性を検証できなかった要因は、本剤の有効性評価に最適な集団を十分に集積できなかったためと考えられた。したがって、以上の要因分析の結果から、本剤の有効性評価に最適な患者を選択することができれば、本剤の有効性が検証されて海外第 3 相試験のエフェクトサイズと同程度になると考え、海外第 3 相試験と同様の被験者集団を対象とした P3-J066 試験を実施し本剤 40 mg/日の有効性を検討した。

1.2.1.2.2　P3-J066 試験で示された有効性及び P3-J056 試験で有効性が検証できなかった要因の分析の適切性

1.2.1.2.1 項に示したとおり、P3-J056 試験で有効性が検証できなかった要因の分析結果に基づき P3-J066 試験を実施した。その結果、ITT での 40 mg/日群のプラセボ群に対する PANSS 合計スコア変化量の差は−6.6（$p<0.001$）と統計学的に有意であり、40 mg/日のプラセボに対する優越性が検証された（2.7.3.2.1.9-S 項）。また、P3-J066 試験の 40 mg/日群のエフェクトサイズは 0.410 で P3-J056 試験より大きくなり、ルラシドン 40 及び 80 mg/日の有効性が検証された海外第 3 相試験のエフェクトサイズと同程度であった（2.7.3.4.2.1-S 項）。このことは、P3-J056 試験で有効性を検証できなかった要因の分析は、P3-J066 試験でルラシドン 40 mg/日のプラセボに対する優越性を示すことによって、その正しさを確認できたことを示すと考える。また、P3-J056 試験では、事前に規定した mITT では統計学的に有意ではないものの日本人統合失調症患者での 40 及び 80 mg/日の有効性が示唆され、開鍵後に実施した ITT ではいずれの用量群もプラセボに対して統計学的に有意な改善が認められた（2.7.3.2.1.7-S 項）。更に、P3-J056 試験の被験者を海外第 3 相試験に近似させた集団では、40 及び 80 mg/日いずれも海外第 3 相試験と同程度のエフェクトサイズになった（2.7.3.4.2.1-S 項）。これらのことから、日本人統合失調症患者におけるルラシドン 80 mg/日の有効性が強く示唆された。

なお、80 mg/日は P3-J066 試験で検討しなかったものの、P3-J066 試験で 40 mg/日の有効性が検証されたことから、仮に検討した場合には 80 mg/日も 40 mg/日と同様にプラセボ群に対する優越性を示す可能性が高いと考えられた。更に、ルラシドンの内因性民族的要因に違いはなく（2.7.2.3.2.3 項）、統合失調症の臨床症状や診断基準などの外因性民族的要因も違いはないため（2.5.1.4-S 項）、海外第 3 相試験の結果を参考に日本人でのルラシドンの有効性を考察することは妥当と考える。したがって、P3-J056、P3-J066 及び海外第 3 相試験の結

果を総合的に踏まえて日本人でのルラシドン 80 mg/日は有効であると考えた。

1.2.1.2.3　P3E-J067 試験における有効性

P3E-J067 試験では P3-J066 試験を完了した被験者に対して、本剤 40 又は 80 mg/日を医師の臨床的判断に基づき可変用量で 12 週間投与した。P3E-J067 試験期間中に 40 mg/日より 80 mg/日を高い頻度で投与され十分に本剤に曝露された被験者、すなわち最頻投与量が 80 mg/日の被験者の P3E-J067 試験ベースラインからの Week 12 の PANSS 合計スコア変化量（LOCF）は、P3-J066 試験の投与群によらず、P3E-J067 試験の最頻投与量が 40 mg/日の被験者と比べて 80 mg/日の被験者集団で大きくなった（表 2.7.3. 4-10-S）。このことから、医師の臨床的な判断に基づき本剤を 40 mg/日から 80 mg/日に増量することによって更なる効果が期待でき、本剤 80 mg/日は有効な用量であると考えられた。

1.2.1.3　海外第 3 相試験と国内試験の試験結果の一貫性

ルラシドンは海外第 3 相試験で 40、80、120 及び 160 mg/日の各用量における有効性が検証されている（2.7.3.3.2.1-S 項）。これら 3 試験を併合して解析すると、すべての用量でプラセボに対して有意な効果が認められており（2.7.3.3.2.1-S 項）、海外第 3 相試験では 40～160 mg/日が臨床有効用量範囲であることが確認されている。薬物動態の人種差は、日本と海外で投与量の調整が必要なほど曝露に違いはなく人種差はないと考えられた（2.7.2.3.2.3 項）。P3-J056 及び P3-J066 試験と海外第 3 相試験（P3-G229、P3-G231 及び P3-G233 試験）の対象被験者はいずれも急性期の統合失調症患者であり（表 2）、被験者集団の DSM-IV による病型の割合や PANSS 合計スコア及びサブスケールによる精神症状の重症度などの被験者背景は、これらの試験間で類似していた（表 1）。また、P3-J066 及び P3-J056 試験の日本人集団はこれらの試験の全体集団及び海外第 3 相試験と被験者背景が類似していた。したがって、対象とした被験者集団は国内外でほぼ同じであると考えられた。また、P3-J066 試験で 40 mg/日の有効性を検証し、日本人における 40 mg/日の有効性が確認され、本試験におけるエフェクトサイズは海外第 3 相試験と同程度であった（2.7.3.4.2.1-S 項）。更に P3-J056 試験の被験者を海外第 3 相試験に近似させた集団では 40 及び 80 mg/日のエフェクトサイズは海外第 3 相試験と同程度であった（2.7.3.4.2.1-S 項）。これらのことから、国内外で試験結果は一貫していると考えられるため、日本人統合失調症患者で、海外で有効性が検証されている 40～80 mg/日は有効であると考えられる。

1.2.1.4　ルラシドンの臨床有効用量範囲における薬剤反応の類似性

ルラシドンは海外第 3 相試験で 40、80、120 及び 160 mg/日の各用量における有効性が検証されており、40～120 mg/日の有効性は同程度であった（2.7.3.3.2.1-S 項）。また、海外第 3 相試験の各々の試験結果及び 3 試験を併合した解析結果から、40～120 mg/日の用量範囲で有効性は同程度であった（2.7.3.3.2.1-S 項）。

P3-J056 試験でルラシドンの有効性が検証できなかった要因を分析した結果、本剤の有効

性評価に最適な患者を選択することができれば、本剤の有効性が検証され、エフェクトサイズは海外第 3 相試験と同程度になると考えられた（2.7.3.4.2.1-S 項）。海外第 3 相試験に近似させた P3-J066 試験で 40 mg/日の有効性が検証され、国内外で試験結果は一貫していることから、ルラシドン 40 及び 80 mg/日は日本人統合失調症患者に有効であり、かつ有効性は同程度であると考えられる。

1.2.1.5　まとめ

以上を総合的に検討し、本剤の有効性及び安全性に影響する内因性民族的要因と外因性民族的要因の差異はないことを踏まえた結果、本剤 40 及び 80 mg/日は日本人統合失調症患者に対して有効であると考える。

1.2.2　双極性障害におけるうつ症状の改善

日本人での双極 I 型障害のうつ症状に対するルラシドン単剤での有効性を、国際共同試験である BP-P3-J001 試験で検証した。主要評価項目には投与 6 週後のベースラインからの MADRS 合計スコア変化量を用いた。ルラシドン 20～60 mg/日群はプラセボ群に対し MADRS 合計スコアの有意な改善を示し、有効性が検証された一方、80～120 mg/日群では有効性が検証されなかった［ルラシドン 20～60 mg/日群とプラセボ群との差：−2.9（調整 p=0.007）、ルラシドン 80～120 mg/日群とプラセボ群との差：−2.0（調整 p=0.057）、MMRM］（2.5.4.3.1.1-B 項）。以上、BP-P3-J001 試験の結果から、ルラシドン 20～60 mg/日の日本人での双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性が示された。なお、ルラシドン 20～120 mg/日は海外第 3 相試験（BP-P3-G236 試験及び BP-P3-G235 試験）で双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性が検証されている。

双極性障害には双極 I 型障害以外の病型も含まれる。国内治療ガイドラインの状況及び大うつ病エピソードや各病型の診断基準から、双極性障害の大うつ病エピソードに対する薬物療法の有効性及び安全性を評価する集団として双極 I 型障害を対象とすれば、双極性障害患者への一般化は可能であると考えた。また、ルラシドンは双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性及び安全性が確立されていることに加えて、躁病症状を伴う大うつ病性障害患者の大うつ病エピソードに対して、20～60 mg/日の用量でプラセボに対する優越性が検証されており、安全性プロファイルもこれまでの双極 I 型障害を対象とした試験結果と変わらなかった。このことから、ルラシドンは双極 I 型障害だけでなく、双極性障害の大うつ病エピソードに対して有効性・安全性を示すことが期待された。

以上のことから、ルラシドン 20～60 mg/日は双極 I 型障害を含む双極性障害のうつ症状に対して有効であると考えた。

2. 用法・用量及びその設定根拠

2.1 用法・用量

6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 80 mg を超えないこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 20～60 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

なお、開始用量は 20 mg、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 60 mg を超えないこと。

2.2 用法・用量及びその設定根拠

2.2.1 用法の設定根拠

国内反復投与試験の MD-JP13 試験で血清中ルラシドン未変化体の $t_{1/2}$ が約 29 時間であったこと（2.7.2.2.2.1.2 項）、国内食事の影響試験の FE-JP12 試験で食後投与の C_{max} は空腹時投与の約 4 倍、$AUC_{0\text{-}48}$ は約 3 倍に増大したことから（2.7.2.2.2.4.1.1 項）、すべての国内患者対象試験を 1 日 1 回食後投与で実施した。その結果、本剤の有効性が確認され、安全性上も大きな問題はみられなかったことから、本剤の用法を「1 日 1 回食後投与」とした。

ルラシドンの臨床試験及び臨床薬理試験は 18 歳以上又は 20 歳以上を対象としたことから、「通常、成人」とした。

2.2.2 用量の設定根拠

2.2.2.1 統合失調症

開始用量

ルラシドン 20、40 又は 80 mg/日を漸増せずに固定用量で 8 週間投与した国内 P2-J001 試験では、40 及び 80 mg/日群で有効性が確認されたが、20 mg/日群の有効性は確認されなかった（2.7.3.2.1.1-S 項）。また、ルラシドン 20 mg/日の有効性及び安全性を二重盲検、プラセボ対照で検討した海外 LDHD-G303 試験でも、20 mg/日の有効性は検証されなかったことから（表 2.7.3. 3-54-S）、20 mg/日は有効用量ではないと考えた。更に、P2-J001 試験の 20 mg/日群では、投与初期及び試験全体の原疾患の悪化による中止割合が他の用量群よりも高かった（図 2.7.3. 4-1-S 及び表 2.7.3. 3-2-S）。

また、安全性の観点では、P2-J001 試験で 80 mg/日群は投与初期の有害事象による中止割合が他の用量群よりも高かったため（図 2.7.3. 4-1-S）、P3-J056 試験の 80 mg/日群では開始用量を 40 mg/日とし、1 週間後に 80 mg/日に漸増したところ、80 mg/日群の中止割合は 40 mg/日群とほぼ同じで、有害事象による中止割合も 40 mg/日群と同程度であった（表 2.7.3. 3-1-S）。

また、一般的に抗精神病薬の開始用量は、忍容性に問題ないことを前提に有効性を示すと

考えられる最低用量であることが多い。

以上のことから 40 mg 日は有効性を示す最低用量であること、及び安全性の観点から 80 mg/日を使用する場合でも 40 mg/日から漸増することが望ましいと考えられることから開始用量は 40 mg/日が妥当であると考えた。

維持用量

これまでの国内試験及び海外試験で安全性上大きな問題はみられず、各用量投与時の安全性に大きな違いはなかった。一方、錐体外路症状の発現割合は、プラセボよりルラシドンの方が高く、かつルラシドンの用量増加に伴って高くなる傾向がみられた（2.5.5.5.6.1-S 項）。多くの事象は軽度又は中等度であり対処可能な範囲であるものの、用量増加に伴い発現割合が高くなることから安全性に配慮して、維持用量は低用量である 40 mg/日とすることが妥当と考える。

最大用量

増量基準を設定して 40～120 mg/日を非盲検で 52 週間投与した国内 LTS-J048 試験での増量した際の有効性を、BPRS 合計スコア変化量を用いて検討した。増量段階の最終投与量が 80 mg/日であった被験者の BPRS 合計スコア変化量は 40 mg/日投与（評価時投与量 40 mg/日）から 80 mg/日投与（評価時投与量 80 mg/日）に増量することによって BPRS 合計スコア変化量は大きくなった（表 2.7.3. 4-2-S）。

P3-J056 試験の 40 mg/日群で十分な効果が得られなかった被験者（投与 6 週後の PANSS 合計スコアがベースラインからの改善率が 20%未満、30%未満、又は P3-J056 試験の継続試験である P3E-J057 試験のベースライン PANSS 合計スコアが 80 以上）に、P3E-J057 試験で 80 mg/日を投与したときの有効性を検討した。一部異なる傾向が認められたものの、全般的に P3-J056 試験の 40 mg/日群で十分な効果が得られなかった被験者に P3E-J057 試験で 80 mg/日を投与すると、各投与カテゴリ（最頻、最終及び最大投与量）で 40 mg/日より 80 mg/日で P3E-J057 試験のベースラインから最終評価時の変化量が大きくなった（表 2.7.3. 4-3-S、表 2.7.3. 4-4-S 及び表 2.7.3. 4-5-S）。

同様に、P3-J066 試験の 40 mg/日群で十分な効果が得られなかった被験者（投与 6 週後の PANSS 合計スコアがベースラインからの改善率が 20%未満、30%未満、又は P3-J066 試験の継続試験である P3E-J067 試験のベースライン PANSS 合計スコアが 80 以上）に、P3E-J067 試験で 80 mg/日を投与したときの有効性を検討した。一部異なる傾向が認められるものの、P3-J066 試験の 40 mg/日群で十分な効果が得られなかった被験者に P3E-J067 試験で 80 mg/日を投与すると、各投与カテゴリ（最頻、最終及び最大投与量）で 40 mg/日より 80 mg/日で P3E-J067 試験のベースラインから最終評価時の変化量が大きくなった（表 2.7.3. 4-7-S、表 2.7.3. 4-8-S 及び表 2.7.3. 4-9-S）。

P3-J056 試験の 40 mg/日群の被験者で PANSS 合計スコアの改善率が 30%未満の被験者でも、P3E-J057 試験で 80 mg/日を投与することによって、最終評価時に P3E-J057 試験のベー

スラインからCGI-Sが1段階以上かつPANSS合計スコアが20%以上改善した被験者がおり（図 2.7.3. 4-2-S及び図 2.7.3. 4-3-S）、P3-J066試験の40 mg/日群の被験者でも同様であった（図 2.7.3. 4-4-S及び図 2.7.3. 4-5-S）。6週間の二重盲検試験中に40 mg/日を投与されてPANSS合計スコアが十分に低下せず、継続試験で80 mg/日を投与することによってPANSS合計スコアが更に低下する被験者がいたことから、精神症状を改善させるために 80 mg/日が必要な被験者がいると考えられる。したがって、40 mg/日で十分な効果が得られない患者に対して 80 mg/日に増量することによって、効果の増大が期待されるため最大用量は 80 mg/日と考えた。

ルラシドン40～80 mg/日の再発予防効果を検討した海外メンテナンス試験（MTN-G238試験）での再発までの期間は、ルラシドン群はプラセボ群と比べて有意に長く（図 2.7.3. 5-6-S）、Cox 比例ハザードモデルに基づく本剤群の再発のリスクはプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった（2.7.3.5.3-S 項）。また、MTN-G238試験で最頻投与量が 80 mg/日だった被験者は、非盲検期で73.2%、二重盲検期で78.5%だった。これらのことから、統合失調症に対する効果を維持し、再発を予防するためには80 mg/日が必要であると考えられた。

以上のことから、統合失調症に対しては、開始用量及び維持用量は40 mg/日、最大用量は80 mg/日とした。

2.2.2.2　双極性障害におけるうつ症状の改善

開始用量

BP-P3-J001 試験の結果から、双極 I 型障害のうつ症状に対する有効性を示す本剤の最低用量は 20 mg/日であり、忍容性に問題ないことを確認した。一方、BP-P3-J001 試験でアカシジアは20～60 mg/日群より 80～120 mg/日群で多く発現し、BP-P3-J002試験での投与開始7 日以内のアカシジアの発現割合は 20 mg/日から漸増した被験者より 60 mg/日で投与を開始した被験者で明らかに大きかった（1.13.2.19.2 : [redacted]-[redacted]-[redacted]-14）ことから、本剤の開始用量を検討するにあたってアカシジアの発現状況を考慮すべきと考えた。このように、臨床有効用量に基づく考察に、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験のアカシジアの発現状況に基づく安全性の考察を加えた上で、双極性障害のうつ症状に対する開始用量を 20 mg/日とすることは適切であると考えた。

最大用量

BP-P3-J001 試験でルラシドン 20～60 mg/日群はプラセボ群に対し MADRS 合計スコアの有意な改善を示し、有効性が検証された一方、80～120 mg/日群では有効性が検証されなかった。このことから、双極性障害のうつ症状に対する最大用量を 60 mg/日とすることが適切であると考えた。

増量幅

漸増方法は、BP-P3-J001 試験での最頻投与量別のアカシジアの発現状況を踏まえ、患者の症状をみながら慎重に漸増する旨を明記し、増量幅は BP-P3-J001 試験で規定した 20 mg/日とした。

以上のことから、双極性障害におけるうつ症状の改善に対しては、開始用量は 20 mg/日、最大用量は 60 mg/日、増量幅は 20 mg/日とした。

2.2.2.3　肝機能障害患者

開始用量

肝機能障害のある被験者を対象とした HEP-G264 試験の結果、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の未変化体の $AUC_{0\text{-last}}$ は、肝機能正常者に比べて肝機能障害の重症度に応じて増大した（2.7.2.2.2.3.3 項）。肝機能正常者に本剤を投与後の血清中ルラシドン濃度推移を母集団薬物動態（PPK）解析したときの 90%予測区間と HEP-G264 試験での肝機能障害患者の実測値を比較したところ、軽度肝機能障害患者に本剤 20 mg を投与したときの血清中ルラシドン濃度は、肝機能正常者に本剤 20 mg を投与したときの予測区間内であった。また、中等度及び重度肝機能障害患者に本剤 20 mg を投与したときの血清中ルラシドン濃度は、肝機能正常者に本剤 40 mg を投与したときの予測区間内におおむね収まった（2.7.2.3.2.4.2.1 項）。本剤を統合失調症患者に投与したとき、投与開始 14 日以内の有害事象の発現割合は、開始用量 40 mg/日群と 40 mg/日を超える群で同程度であった（2.7.4.2.1.1.4.6.1-S 項）。これらの結果から、軽度肝機能障害患者では開始用量の調節を不要とし、中等度及び重度肝機能障害患者の開始用量は、肝機能正常者の半量、すなわち統合失調症患者では 20 mg/日、双極性障害患者では 10 mg/日とした。

維持用量

肝機能正常者について、統合失調症患者では開始用量と維持用量を同用量とし、双極性障害患者では維持用量を設定していない。維持用量を開始用量と同用量とする場合、肝機能障害を有する統合失調症患者の維持用量は、軽度、中等度、重度でそれぞれ 40 mg/日、20 mg/日、20 mg/日となる。しかし、中等度肝機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を 20 mg/日とした場合、肝機能正常患者に最低有効用量である 40 mg/日を投与した場合の曝露量を下回る可能性がある。また、維持用量を 40 mg/日としても、曝露は肝機能正常患者に 80 mg/日を投与した場合を上回ることはなく、安全性面でも問題はないと考えられる。肝機能障害に伴う血清中ルラシドン濃度の上昇の程度及び安全性、有効性を考慮し、軽度及び中等度肝機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を 40 mg/日、重度肝機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を 20 mg/日とした。肝機能障害を有する双極性障害患者については、肝機能正常者と同様、維持用量を設定しなかった。

最大用量

本剤を肝機能障害患者に反復投与した定常状態での薬物動態をシミュレーションしたところ、血清中ルラシドンの AUC_{0-24} は軽度、中等度、及び重度肝機能障害患者で肝機能正常者の 1、1.65 及び 3.47 倍になると推定された（2.7.2.3.2.4.3 項）。

軽度肝機能障害患者では、反復投与後定常状態での血清中ルラシドンの曝露が肝機能正常者と同等であることから、最大用量は肝機能正常者と同様、統合失調症で 80 mg/日、双極性障害で 60 mg/日と設定可能と考えた。中等度及び重度肝機能障害患者の最大用量について、安全性データに基づき検討した。統合失調症患者を対象に国内外で実施した臨床試験で、本剤 80 mg/日を超える用量で投与した群（120 又は 160 mg/日群）と 80 mg/日で投与した群の有害事象の発現状況を比較したところ、有害事象の発現割合は、80 mg/日群［70.8%（288/407 名）］と 80 mg/日を超える群［120 mg/日群 82.8%（241/291 名）、160 mg/日群 62.8%（76/121 名）］で同程度であった（2.7.4.2.1.1.4.6.2-S 項）。また、本剤の安全性は、国内外で実施された複数の試験で検討されているが、統合失調症では最大 160 mg/日（2.7.4-S 項、CTD5.3.5.1.06-S）、双極性障害では 120 mg/日（2.7.4-B 項、CTD5.3.5.1.01-B）まで安全性に問題ないことが確認されており、統合失調症患者と双極性障害患者で安全性プロファイルは大きく変わらないことから［2.5.5.8-S 項及び医薬品[redacted]相談（[redacted]）の[redacted]（CTD1.13.02.19.03、[redacted]-[redacted]-4）］、ルラシドンは 160 mg/日まで安全性に問題ないと考えられる。更に、統合失調症患者対象の試験で、最大用量 160 mg/日が投与されたのは海外試験のみであることから、欧米人と比較し、日本人でのルラシドンの AUC が 1.32 倍になると推定された（2.7.2.3.2.3 項）点も考慮した。

中等度肝機能障害患者では、ルラシドンの AUC が肝機能正常者の 1.65 倍になると予想された。更に、欧米人と日本人でのルラシドンの AUC の差を考慮すると、日本人中等度肝機能障害患者でのルラシドンの AUC は、外国人肝機能正常者の 2.2 倍程度になる可能性が考えられた。よって、中等度肝機能障害を有する統合失調症患者及び双極性障害患者の最大用量を、160 mg を 2.2 で除した 73 mg を目安に 60 mg/日とした。

重度肝機能障害患者では、ルラシドンの AUC が肝機能正常者の 3.47 倍になると予想された。更に、欧米人と日本人でのルラシドンの AUC の差を考慮すると、日本人重度肝機能障害患者でのルラシドンの AUC は、外国人肝機能正常者の 4.6 倍程度になる可能性が考えられた。よって、重度肝機能障害を有する統合失調症患者及び双極性障害患者の最大用量を、160 mg を 4.6 で除した 35 mg を目安に 30 mg/日とした。

増量幅

肝機能正常者について、統合失調症患者では増量幅を設定しておらず、双極性障害患者では増量幅を 20 mg/日としている。

統合失調症患者について、ルラシドンの曝露が肝機能正常者とほぼ変わらない軽度肝機能障害患者では、漸増幅を規定しないこととした。一方、中等度及び重度肝機能障害患者では、開始用量である 20 mg/日から最大用量である 40 mg/日に増量した場合の AUC ベースの

曝露は、肝機能正常者の 80 mg/日相当を超えると考えられる。80 mg/日超の投与が規定されていた国内長期試験（P2E-J036、LTS-J048 試験）で漸増幅が 20 mg/日と設定されていたことを踏まえ、増量幅をその半量である 10 mg/日とした。

双極性障害患者について、ルラシドンの曝露が肝機能正常者とほぼ変わらない軽度肝機能障害患者では、漸増幅を肝機能正常者と同じ 20 mg/日と設定した。一方、ルラシドンの曝露が高くなる中等度及び重度肝機能障害患者については、漸増幅を肝機能正常者の半量の 10 mg/日とした。

2.2.2.4　腎機能障害患者

開始用量

腎機能障害のある被験者を対象とした REN-G265 試験の結果、軽度、中等度及び重度腎機能障害者の未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、腎機能障害のない被験者に比べて腎機能障害の重症度に応じて増大した（2.7.2.2.2.3.4 項）。腎機能正常者に本剤を投与後の血清中ルラシドン濃度推移を母集団薬物動態（PPK）解析したときの 90%予測区間と REN-G265 試験での腎機能障害患者の実測値を比較したところ、軽度腎機能障害患者に本剤 40 mg を投与したときの血清中ルラシドン濃度は、腎機能正常者に本剤 40 mg を投与したときの予測区間内であった。また、中等度及び重度腎機能障害患者に本剤 20 mg を投与したときの血清中ルラシドン濃度は、腎機能正常者に本剤 40 mg を投与したときの予測区間内におおむね収まった（2.7.2.3.2.4.2.2 項）。本剤を統合失調症患者に投与したとき、投与開始 14 日以内の有害事象の発現割合は、開始用量 40 mg/日群と 40 mg/日を超える群で同程度であった（2.7.4.2.1.1.4.6.1-S 項）。これらの結果から、軽度腎機能障害患者では開始用量の調節を不要とし、中等度及び重度腎機能障害患者での開始用量は、腎機能正常者の半量、すなわち統合失調症患者では 20 mg/日、双極性障害患者では 10 mg/日とした。

維持用量

腎機能正常者について、統合失調症患者では開始用量と維持用量を同用量とし、双極性障害患者では維持用量を設定していない。維持用量を開始用量と同用量とする場合、腎機能障害を有する統合失調症患者の維持用量は、軽度、中等度、重度でそれぞれ 40 mg/日、20 mg/日、20 mg/日となる。中等度腎機能障害を有する患者では、本剤投与後定常状態での AUC が腎機能正常者の 1.52 倍になると予想されており、中等度腎機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を開始用量に揃えて 20 mg/日とした場合、投与量が腎機能正常者の 30.4 mg/日相当となり、最低有効用量である 40 mg/日相当を下回ることになる。また、維持用量を 40 mg/日としても、曝露は腎機能正常者の 60.8 mg 相当となり、国内試験で安全性が確認されている 80mg/日相当を超えないことから、安全性面で問題はないと考えられる。腎機能障害に伴う血清中ルラシドン濃度の上昇の程度及び安全性、有効性を考慮し、軽度及び中等度腎機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を 40 mg/日、重度腎機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を 20 mg/日とした。なお、重度腎機能障害を有する患者では、本剤投与

後定常状態での AUC が腎機能正常者の 2.08 倍になると予想されており、重度腎機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を開始用量に揃えて 20 mg/日とした場合、投与量が腎機能正常者の 41.6 mg/日相当となり、最低有効用量である 40 mg/日に達することになる。

腎機能障害を有する双極性障害患者については、腎機能正常者と同様、維持用量を設定しなかった。

最大用量

本剤を腎機能障害患者に反復投与した定常状態での薬物動態をシミュレーションしたところ、軽度、中等度、及び重度腎機能障害患者で血清中ルラシドンの C_{max} は腎機能正常者の 1.52、1.52 及び 1.72 倍に、$AUC_{0\text{-}24}$ は 1.52、1.52 及び 2.08 倍になると推定された（2.7.2 3.2.4.3 項）。統合失調症患者を対象に国内外で実施した臨床試験で、本剤 80 mg/日を超える用量で投与した群（120 又は 160 mg/日群）と 80 mg/日で投与した群の有害事象の発現状況を比較したところ、有害事象の発現割合は、80 mg/日群［70.8%（288/407 名）］と 80 mg/日を超える群［120 mg/日群 82.8%（241/291 名）、160 mg/日群 62.8%（76/121 名）］で同程度であった（2.7.4.2.1.1.4.6.2-S 項）。また、本剤の安全性は、国内外で実施された複数の試験で検討されているが、統合失調症では最大 160 mg/日（2.7.4-S）、双極性障害では 120 mg/日（2.7.4-B）まで安全性に問題ないことが確認されており、統合失調症患者と双極性障害患者で安全性プロファイルは大きく変わらないことから（2.5.5.8-S 項）、ルラシドンは 160 mg/日まで安全性に問題ないと考えられる。更に、統合失調症患者対象の試験で、最大用量 160 mg/日が投与されたのは海外試験のみであることから、欧米人と比較し、日本人のルラシドンの AUC が 1.32 倍になると推定された（2.7.2.3.2.3 項）点も考慮した。

中等度腎機能障害患者の最大用量は、反復投与定常状態のシミュレーション結果よりも腎機能正常者に対するルラシドンの曝露比が高値を示した腎機能障害患者 PK 試験の結果に基づき設定した。当該試験で、中等度腎機能障害被験者のルラシドンの AUC が腎機能正常者の 1.90 倍であったこと、日本人の AUC は欧米人の 1.32 倍になることを考慮すると、中等度腎機能障害を有する患者の AUC は、海外腎機能正常者の 2.5 倍になる可能性が考えられた。よって、中等度腎機能障害を有する統合失調症患者及び双極性障害患者の最大用量を、160 mg を 2.5 で除した 64 mg を目安に 60 mg/日とした。

重度腎機能障害患者の最大用量は、反復投与定常状態のシミュレーション結果に基づき設定した。本剤反復投与後定常状態で、重度腎機能障害患者の AUC は腎機能正常者の 2.08 倍になると予想され（2.7.2.3.2.4.3 項）、この値は腎機能障害患者 PK 試験の結果よりも高値であった。また、日本人の AUC は欧米人の 1.32 倍になる（2.7.2.3.2.3 項）と予想されたことから、日本人重度腎機能障害患者でのルラシドンの曝露は、外国人腎機能正常者の 2.7 倍程度になる可能性が考えられた。よって、重度腎機能障害を有する統合失調症患者及び双極性障害患者の最大用量を、160 mg を 2.7 で除した 59 mg を目安に 60 mg/日とした。

増量幅

腎機能正常者について、統合失調症患者では増量幅を設定しておらず、双極性障害患者では増量幅を 20 mg/日としている。

統合失調症患者について、ルラシドンの曝露が腎機能正常者とほぼ変わらない軽度腎機能障害患者では、漸増幅を規定しないこととした。一方、中等度及び重度腎障害患者では、開始用量である 20 mg/日から最大用量に増量した場合の AUC ベースの曝露は、腎機能正常者の 80 mg/日相当を超えると考えられる。80 mg/日超の投与が規定されていた国内長期試験（P2E-J036 試験、LTS-J048 試験）で漸増幅が 20 mg/日と設定されていたことを踏まえ、増量幅をその半量である 10 mg/日とした。

双極性障害患者について、ルラシドンの曝露が腎機能正常者とほぼ変わらない軽度腎機能障害患者では、漸増幅を腎機能正常者と同じ 20 mg/日と設定した。一方、血清中ルラシドンの曝露が高くなり、開始用量が腎機能正常者の半量となる中等度及び重度腎障害患者では、漸増幅も腎機能正常者の半量の 10 mg/日とした。

3. 使用上の注意及びその設定根拠

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　昏睡状態の患者［昏睡状態が悪化するおそれがある。］
2.2　バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強される。］
2.3　CYP3A4 を強く阻害する薬剤（アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポサコナゾール）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、コビシスタットを含む製剤、クラリスロマイシン）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.4　CYP3A4 を強く誘導する薬剤（リファンピシン、フェニトイン）を投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］
2.5　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.6　アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）［10.1 参照］

設定根拠

2.1、2.2：本剤は中枢神経抑制作用があるため設定した。

2.3：本剤は主として CYP3A4 で代謝され、外国で実施した薬物相互作用臨床試験にてケトコナゾール経口剤（国内未発売）との併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 9.3 倍及び 6.8 倍に増加することが示された。CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが低下し、本剤の作用が増強される可能性がある

ため、CCDS に基づき、海外の添付文書及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審査発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知、以下、薬物相互作用ガイドライン）を参考に設定した。

2.4：本剤は主として CYP3A4 で代謝され、外国で実施した薬物相互作用臨床試験にてリファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 0.19 倍及び 0.15 倍に低下することが示された。CYP3A4 を強く誘導する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが増加し、本剤の作用が減弱して期待される薬効が得られないことが想定される。本剤を投与した患者に対して無益な薬物曝露となるだけでなく、薬効不十分により症状が悪化することも考えられることから、患者の安全性確保のため、CCDS に基づき、薬物相互作用ガイドラインを参考に CYP3A4 を強く誘導する薬剤を併用禁忌に設定した。

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

2.6：本剤は弱いながらもアドレナリンα-受容体遮断作用を有することから、同様の作用を有する抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈統合失調症〉

7.1　忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

7.2　中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。［9.2.1、16.6.1 参照］

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

※:CLcr に相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65 kg）

7.3　中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。［9.3.1、16.6.2 参照］

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

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

7.4　中等度以上の腎機能障害のある患者では、下記の表を参考に、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。［9.2.1、16.6.1 参照］

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

※:CLcr に相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65 kg）、−：設定なし

7.5　中等度以上の肝機能障害のある患者では、下記の表を参考に、肝機能の程度に応じて投与量を適宜減量し、慎重に投与すること。［9.3.1、16.6.2 参照］

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

−：設定なし

設定根拠

7.1：2.2.2.1 項に記載したとおり、40 mg/日で十分な効果が得られなかった被験者に 80 mg/日へ増量することによって効果の増大が期待されるが、錐体外路症状の発現割合は用量増加に伴って高くなる傾向が認められていることから本注意事項を設定した。

7.2、7.4：2.2.2.4 項に記載したとおり、腎機能障害患者では用量調節が必要と考えられたことから設定した。

7.3、7.5：2.2.2.3 項に記載したとおり、肝機能障害患者では用量調節が必要と考えられたことから設定した。

8.　重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1　興奮、不眠、不安等の精神症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

8.2　眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3　本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、

糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の投与に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［9.1.5、11.1.4 参照］

8.4 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合には減量する等、適切な処置を行うこと。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

8.5 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［9.1.4 参照］

8.6 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。［9.1.4 参照］

8.7 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［9.1.4 参照］

8.8 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［9.1.4、15.1.3 参照］

8.9 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.4 参照］

8.10 うつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。双極性障害の維持療法における本剤の有効性は確立していない。

設定根拠

統合失調症患者と双極性障害患者での本剤の安全性プロファイルについて、国内外の臨床試験成績と海外の製造販売後の副作用報告を基に比較した結果、自殺関連の副作用以外は効能共通で注意喚起することは適切と考えられたため、8.1～8.4 は効能共通とした。一方、自殺関連の副作用については、自殺・自傷関連行動のリスクが高い双極性障害患者に対して

特に注意喚起が必要であると考え、8.5～8.9 は＜双極性障害におけるうつ症状の改善＞を対象とした（2.5.5.8-S 項）。

8.1：本剤は精神症状に作用することから設定した。

8.2：本剤は中枢神経抑制作用があることから、CCDS に基づき設定した。

8.3：抗精神病薬の投与による高血糖が報告されており、一部ケトアシドーシスや昏睡から死亡に至った症例も報告されている。承認時までに実施した国内臨床試験では糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の副作用は報告されていないが、血糖上昇によりこれらの致命的な転帰をたどるおそれがあることから設定した。

8.4：本剤は弱いながらもアドレナリンα-受容体遮断作用を有することから、同様の作用を有する抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。

8.5～8.7：抗うつ作用を有する薬剤に共通の注意喚起として設定した。

8.8、8.9： SSRI 等の抗うつ剤を対象とした検討に基づく報告であり、本剤を含む抗精神病薬の投与による影響は不明であるもの、自殺関連行動及び他害行為は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがあることから、抗うつ作用を有する薬剤に共通の注意喚起として設定した。

8.10：双極性障害の維持療法における本剤の日本人での安全性は BP-P3-J296 試験及び BP-P3-J002 試験で確立されている（1.13.2.19.3：[redacted]）ものの、BP-P3-J296 試験で維持療法における本剤の有効性が検証されなかったことから設定した。

9.　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　パーキンソン病の患者

錐体外路症状が悪化するおそれがある。

9.1.2　てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。［11.1.3 参照］

9.1.3　脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。［11.1.1 参照］

9.1.4　自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［8.5-8.9 参照］

9.1.5　糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。［8.3、11.1.4 参照］

9.1.6　不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者

QT が延長する可能性がある。

9.1.7　心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。

9.1.8　不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.5 参照］

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　中等度以上の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.2、7.4、16.6.1 参照］

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　中等度以上の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.3、7.5、16.6.2 参照］

9.5　妊婦

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

9.6　授乳婦

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

9.8　高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

設定根拠

9.1.1：本剤はドパミン D_2 受容体遮断作用があることから設定した。

9.1.2：一般に、抗精神病薬は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする可能性が高いことが知られていることから、CCDS に基づき設定した。

9.1.3：悪性症候群は抗精神病薬（ドパミン D_2 受容体遮断作用）の投与により惹起することが知られており、本剤の投与により悪性症候群が報告されていることから、発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。

9.1.4：自殺関連行動の発現リスクを有する患者は注意深く観察する必要があることから、CCDS に基づき設定した。

9.1.5：統合失調症及び双極性障害等の精神疾患を有する患者では、その治療背景などから一般人口に比べて糖尿病の発現リスクが高いことが知られていることから、発現リスクを有する患者に対する注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

9.1.6：不整脈等の発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。

9.1.7：本剤の投与によりこれらの背景を有する患者では一過性の血圧降下が発現しやすくなるおそれがあることから、発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。

9.1.8：抗精神病薬との関連性が疑われる肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから、発現リスクを有する患者に対する注意喚起として設定した。

9.2.1：外国で実施した臨床試験にて腎機能障害のある患者に本剤を単回経口投与したとき、中等度以上の腎機能障害のある患者では健康成人に比べて AUC 及び C_{max} の上昇

が認められたことから設定した。

9.3.1：外国で実施した臨床試験にて肝機能障害のある患者に本剤を単回経口投与したとき、中等度以上の肝機能障害のある患者では健康成人に比べて AUC 及び C_{max} の上昇が認められたことから設定した。

9.5：ヒトでの影響が懸念される非臨床試験成績はないが、国内外を問わず妊婦又は妊娠している可能性のある被験者を対象とした臨床試験は実施しておらず、ヒトでの影響は不明であることから、CCDS 及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No. 36 に基づいて記載した。妊娠後期に投与された場合のリスクは CCDS に基づき設定した。

9.6：非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトでの哺乳中の児における影響が不明であることから、CCDS 及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No. 38 に基づき記載した。

9.8：高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

設定根拠

本剤の代謝酵素を記載した。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリード、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） ポサコナゾール（ノクサフィル） HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。

ロピナビル・リトナビル配合剤（カレトラ） ネルフィナビル（ビラセプト） ダルナビル（プリジスタ） アタザナビル（レイアタッツ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） コビシスタットを含む製剤(スタリビルド､ゲンボイヤ､プレジコビックス､シムツーザ) クラリスロマイシン（クラリシッド） ［2.3、16.7.1 参照］		
CYP3A4 を強く誘導する薬剤 リファンピシン(リファジン) フェニトイン(アレビアチン) ［2.4、16.7.1 参照］	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する。
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く） （ボスミン） ［2.6 参照］	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β-受容体の刺激剤であり、本剤のα-受容体遮断作用により、β-受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

設定根拠

CYP3A4 を強く阻害する薬剤及び CYP3A4 を強く誘導する薬剤:本剤は主として CYP3A4 で代謝されるため、CCDS に基づき、海外の添付文書及び薬物相互作用ガイドラインを参考に設定した。詳細は 2.3 及び 2.4 項に記載した。

アドレナリン：本剤は弱いながらもアドレナリンα-受容体遮断作用を有することから、同様の作用を有する抗精神病薬に共通の注意喚起として設定した。

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。

ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチン等	相互に作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
CYP3A4 を阻害する薬剤 ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等 ［16.7.1 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがあるので、観察を十分に行い、患者の状態に応じて本剤の用量を通常の半量に減じるなど慎重に投与すること。	本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。ジルチアゼム併用時の本剤の C_{max} 及び AUC は、ジルチアゼム非併用時の 2 倍程度に上昇した。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがあるので、本剤の服用中は摂取しないように注意すること。	CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP3A4 を誘導する薬剤 カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 ボセンタン エファビレンツ エトラビリン モダフィニル セント・ジョーンズ・ワート含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

設定根拠

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

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

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

CYP3A4 を阻害する薬剤：本剤は主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが低下し、本剤の作用が増強される可能性があるため、海外の添付文書及び薬物相互作用ガイドラインを参考に設定した。外国で実施した薬物相互作用臨床試験では、ジルチアゼムとの併用により、本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 2.2 倍及び 2.1 倍に増加した。

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

CYP3A4 を誘導する薬剤 : 本剤は主として CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の経口クリアランスが増加し、本剤の作用が減弱する可能性があるため、海外の添付文書及び薬物相互作用ガイドラインを参考に設定した。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。［9.1.3 参照］

11.1.2 遅発性ジスキネジア（1%未満）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

11.1.3 痙攣（頻度不明）

痙攣（強直間代性、部分発作及びミオクローヌス発作等）があらわれることがある。［9.1.2 参照］

11.1.4 高血糖（1%未満）**、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**（いずれも頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.3、9.1.5 参照］

11.1.5 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.8 参照］

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.7　**無顆粒球症**（頻度不明）、**白血球減少**（1%未満）

設定根拠

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

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

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

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

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

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

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

験では非重篤な副作用として白血球減少は 1 例（0.1%）報告されている。

11.2　その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒	じん麻疹、湿疹、発疹、血管浮腫、顔面腫脹	過敏症、咽頭浮腫、舌腫脹
精神神経系		統合失調症の悪化、不安、傾眠、不眠、頭痛、浮動性めまい	精神症状の悪化、易刺激性、激越、攻撃性、リビドー減退、幻覚・妄想、悪夢、鎮静、うつ症状の悪化・抑うつ、自傷行為、自殺念慮、自殺企図	失神、パニック発作、突然死、眉間反射異常
錐体外路症状[注)]	アカシジア（静坐不能）（8.6%）	振戦、ジストニア、パーキンソニズム、筋固縮、ジスキネジア	運動緩慢、流涎過多、眼球回転発作、構語障害、筋緊張、筋痙縮、落ち着きのなさ、錐体外路障害	開口障害、舌痙攣、嚥下障害、斜頚、運動低下
循環器			心電図異常（QT 延長、PR 短縮）、房室ブロック、動悸、頻脈、徐脈、血圧上昇	脳血管発作、狭心症、起立性低血圧
血液			血小板減少、好中球減少	貧血
内分泌		プロラクチン上昇	甲状腺機能異常（亢進症・低下症）、乳汁分泌、月経異常	乳房腫大、乳房痛、勃起不全
消化器		悪心、嘔吐、便秘、腹部不快感	胃腸障害、口内乾燥、口渇、上腹部痛、腹痛、食欲減退、食欲亢進、消化不良、腹部膨満、胃炎、下痢	
肝臓			ALT 上昇、AST 上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇、肝障害	
腎臓・泌尿器			排尿困難・排尿異常、尿蛋白陽性	腎不全
その他		体重増加	体重減少、多汗、熱感、発熱、脱力、疲労、CK 上昇、筋力低下、筋骨格硬直、胸内苦悶感・胸部圧迫感、疼痛、背部痛、耐糖能異常（血糖上昇、HbA1c 上昇、尿糖陽性）、脂質異常症、多飲症、摂食障害症状（拒食・過食）、咳嗽、鼻咽頭炎、アレルギー性鼻炎、色素沈着、脱毛、霧視、回転性めまい、末梢性浮腫	低ナトリウム血症、糖尿病

注）症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

設定根拠

本剤の効能・効果及び用法・用量の設定の根拠とした国内臨床試験で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。

- 統合失調症：P3-J056 試験、P3-J066 試験、P3E-J067 試験（ルラシドン 40～80 mg/日）
- 双極性障害におけるうつ症状：BP-P3-J001 試験（ルラシドン 20～60 mg/日）

発現頻度別の欄には上記試験で 2 例以上報告された副作用を記載し、頻度不明の欄には上記試験では報告がないものの CCDS に記載がある副作用を記載した。ただし、CCDS に記載がある副作用及び 2 例以上報告された副作用と関連する事象については、上記試験で 1 例のみの報告であっても 1%未満の欄に記載した。また、上記以外に病態として同等又は類似の複数の事象をまとめて合計件数（同一症例の重複は除く）での発現頻度に従って記載した（例：甲状腺機能異常）。

なお、副作用は以下の集計結果に基づき記載した。

分類	添付文書記載用語	基本語（PT）（CCDS 記載事象）	例数	発現割合
過敏症	そう痒	そう痒症、全身性そう痒症	10	1.1%
	じん麻疹	蕁麻疹	5	0.6%
	湿疹	湿疹	2	0.2%
	血管浮腫*	血管浮腫	1	0.1%
	発疹*	発疹	1	0.1%
	顔面腫脹	顔面腫脹	1	0.1%
	過敏症*	（過敏症）	—	頻度不明
	咽頭浮腫*	（咽頭浮腫）	—	頻度不明
	舌腫脹*	（舌腫脹）	—	頻度不明
精神神経系	傾眠	過眠症、傾眠	29	3.3%
	統合失調症の悪化	統合失調症	29	3.3%
	不眠	初期不眠症、早朝覚醒型不眠症、不眠症	28	3.2%
	頭痛	頭痛	25	2.9%
	不安	不安	18	2.1%
	浮動性めまい	浮動性めまい	11	1.3%
	精神症状の悪化	精神病性障害	6	0.7%
	易刺激性	易刺激性	4	0.5%
	激越	激越	4	0.5%
	うつ症状の悪化・抑うつ	うつ病、疾患進行、抑うつ気分（精神運動制止遅滞）	3	0.3%
	リビドー減退	リビドー減退	2	0.2%
	攻撃性	攻撃性	2	0.2%

分類	添付文書記載用語	基本語（PT）（CCDS 記載事象）	例数	発現割合
	自傷行為	故意の自傷行為	2	0.2%
	自殺念慮	自殺念慮	2	0.2%
	自殺企図*	自殺企図（自殺行為）	1	0.1%
	幻覚・妄想	幻覚、妄想	1	0.1%
	悪夢*	悪夢（異常な夢）	1	0.1%
	鎮静*	鎮静	1	0.1%
	失神*	（失神）	—	頻度不明
	パニック発作*	（パニック発作）	—	頻度不明
	突然死*	（突然死）	—	頻度不明
	眉間反射異常*	（眉間反射異常）	—	頻度不明
錐体外路症状	アカシジア（静坐不能）	アカシジア	75	8.6%
	振戦	振戦	18	2.1%
	ジストニア	ジストニア（口下顎ジストニア）	12	1.4%
	パーキンソニズム	パーキンソニズム	12	1.4%
	ジスキネジア	ジスキネジア、食道ジスキネジア	9	1.0%
	筋固縮	筋固縮（歯車様固縮）	9	1.0%
	運動緩慢	運動緩慢	6	0.7%
	流涎過多	流涎過多（よだれ）	4	0.5%
	眼球回転発作	眼球回転発作	3	0.3%
	構語障害	構語障害	2	0.2%
	筋緊張	筋緊張	2	0.2%
	筋痙縮	筋痙縮	2	0.2%
	落ち着きのなさ*	落ち着きのなさ	1	0.1%
	錐体外路障害*	錐体外路障害	1	0.1%
	開口障害*	（開口障害）	—	頻度不明
	舌痙攣*	（舌痙攣）	—	頻度不明
	嚥下障害*	（嚥下障害）	—	頻度不明
	斜頚*	（斜頚）	—	頻度不明
	運動低下*	（運動低下）	—	頻度不明
循環器	心電図異常（QT 延長、PR 短縮）	心電図 QT 延長、心電図 PR 短縮	6	0.7%
	動悸	動悸	4	0.5%
	頻脈	頻脈	3	0.3%
	徐脈	徐脈	2	0.2%
	房室ブロック*	房室ブロック（第一度房室ブロッ	1	0.1%

分類	添付文書記載用語	基本語（PT）（CCDS 記載事象）	例数	発現割合
		ク）		
	血圧上昇*	血圧上昇（高血圧）	1	0.1%
	脳血管発作*	（脳血管発作）	—	頻度不明
	狭心症*	（狭心症）	—	頻度不明
	起立性低血圧*	（起立性低血圧）	—	頻度不明
血液	血小板減少	血小板減少症、血小板数減少	2	0.2%
	好中球減少*	好中球数減少（好中球減少症）	1	0.1%
	貧血*	（貧血）	—	頻度不明
内分泌	プロラクチン上昇	血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症	13	1.5%
	甲状腺機能異常（亢進症・低下症）	遊離サイロキシン増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺機能検査異常	5	0.6%
	乳汁分泌	乳汁漏出症	2	0.2%
	月経異常	不規則月経（無月経、月経困難症）	2	0.2%
	乳房腫大*	（乳房腫大）	—	頻度不明
	乳房痛*	（乳房痛）	—	頻度不明
	勃起不全*	（勃起不全）	—	頻度不明
消化器	悪心	悪心	40	4.6%
	嘔吐	嘔吐	21	2.4%
	便秘	便秘	19	2.2%
	腹部不快感	腹部不快感	9	1.0%
	食欲減退	食欲減退	7	0.8%
	口内乾燥	口内乾燥	6	0.7%
	上腹部痛	上腹部痛	5	0.6%
	口渇	口渇	5	0.6%
	食欲亢進	食欲亢進	5	0.6%
	消化不良	消化不良	4	0.5%
	胃炎	胃炎、慢性胃炎	3	0.3%
	腹部膨満	腹部膨満	3	0.3%
	下痢	下痢	2	0.2%
	胃腸障害	胃腸障害、機能性胃腸障害	2	0.2%
	腹痛	腹痛	2	0.2%
肝臓	ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	0.7%
	AST 上昇	アスパラギン酸アミノトランスフ	5	0.6%

分類	添付文書記載用語	基本語（PT）（CCDS 記載事象）	例数	発現割合
		ェラーゼ増加		
	肝機能異常	肝機能異常、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇	3	0.3%
	ビリルビン上昇	血中ビリルビン増加	1	0.1%
	肝障害	肝障害	1	0.1%
腎・泌尿器	排尿困難・排尿異常	排尿困難、排尿異常、尿閉	4	0.5%
	尿蛋白陽性	尿中蛋白陽性	2	0.2%
	腎不全*	（腎不全）	—	頻度不明
その他	体重増加	体重増加	10	1.1%
	体重減少	体重減少	8	0.9%
	多汗	多汗症	6	0.7%
	耐糖能異常（血糖上昇、HbA1c 上昇、尿糖陽性）	耐糖能障害、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、尿中ブドウ糖陽性	5	0.6%
	CK 上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	0.6%
	脱力	無力症	5	0.6%
	筋骨格硬直	筋骨格硬直、関節硬直	5	0.6%
	多飲症	多飲症	3	0.3%
	疼痛	疼痛	3	0.3%
	筋力低下	筋力低下	3	0.3%
	胸内苦悶感・胸部圧迫感	胸部不快感	3	0.3%
	鼻咽頭炎	鼻咽頭炎	3	0.3%
	脂質異常症	脂質異常症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加	3	0.3%
	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	2	0.2%
	咳嗽	咳嗽	2	0.2%
	回転性めまい	回転性めまい	2	0.2%
	末梢性浮腫	末梢性浮腫	2	0.2%
	熱感	熱感	2	0.2%
	発熱	発熱	2	0.2%
	背部痛	背部痛	2	0.2%
	脱毛	脱毛症	2	0.2%
	色素沈着	皮膚色素過剰	2	0.2%
	霧視	霧視	2	0.2%
	摂食障害症状（拒食・過	拒食、過食	2	0.2%

分類	添付文書記載用語	基本語（PT）（CCDS 記載事象）	例数	発現割合
	食）			
	疲労*	疲労	1	0.1%
	低ナトリウム血症*	（低ナトリウム血症）	—	頻度不明
	糖尿病*	（糖尿病）	—	頻度不明

*：CCDS に基づき記載した副作用。括弧内の CCDS のみに記載された事象は頻度集計対象外。

以下の事象は、国内臨床試験での報告が 1 例のみ、かつ CCDS にも記載がないため、今後の使用成績の集積により記載を検討することとした。

分類	副作用名
過敏症	光線過敏症、接触皮膚炎
精神神経系	アルコール乱用、カタトニー、体位性めまい、意識消失、無感情、現実感消失、睡眠障害、衝動行為
錐体外路症状	不随意性筋収縮、精神運動亢進、舌突出
循環器	低血圧、左室肥大
血液	単球増多、好中球増多、好酸球増多
内分泌	甲状腺腫
消化器	下腹部痛、排便回数増加、硬便、胃食道逆流性疾患、血便
その他	ざ瘡、カリウム上昇、咽頭炎、四肢痛、多毛、皮膚テスト陽性、皮膚乾燥、眼精疲労、羞明、耳痛、肩痛、足のだるさ

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

外国において、過量投与例で錐体外路症状、昏睡、呼吸抑制、不整脈、低血圧等があらわれたとの報告がある。

13.2 処置

アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させるおそれがあるので使用しないこと。重度の錐体外路症状に対しては抗コリン剤の投与を考慮すること。

設定根拠

13.1：海外市販後に報告された過量投与の症例の情報に基づき設定した。

13.2：CCDS に基づき設定した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、食後に服用するよう指導すること。［16.1.1、16.2.2 参照］

14.1.2　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

設定根拠

14.1.1：国内で実施した臨床試験で健康成人に本剤（40 mg）単回投与したとき、食後投与での C_{max} 及び AUC は空腹時投与と比較してそれぞれ 2.4 倍及び 1.7 倍に上昇し、空腹時投与では食後投与より本剤の吸収が低くなることが示されたことから設定した。

14.1.2：「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）No. 44 に基づいて記載した。

15.　その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1　本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2　外国で実施された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。

〈双極性障害におけるうつ症状の改善〉

15.1.3　外国で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。［8.8 参照］

設定根拠

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

15.1.2：抗精神病薬に共通の注意事項として、CCDS に基づき設定した。

15.1.3：8.8 項の根拠となった解析結果であり、抗うつ作用を有する薬剤に共通の注意事項として設定した。

15.2　非臨床試験に基づく情報

15.2.1　動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、腸閉塞、脳腫瘍、薬剤中毒等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。

15.2.2　げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス 30 mg/kg/日以上、雌ラット 12 mg/kg/日以上）、下垂体腫瘍（雌マウス 30 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が認められている。これらの所見は、プロラクチンの上昇と関連した変化として、げっ歯類でよく知られている。

設定根拠

15.2.1：承認時までに実施した非臨床試験にて、イヌにルラシドンを経口投与することにより、アポモルヒネ誘発嘔吐作用を抑制することが示された（0.3 mg/kg/日以上で用量依存的に嘔吐を抑制）ことから設定した（2.4.2.4.2 項）。

15.2.2：承認時までに実施したげっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験（104 週間反復投与）にて、マウスでは 30 mg/kg/日以上で血清プロラクチン濃度の高値、雌で下垂体前葉及び乳腺における腫瘍の発生頻度の増加が認められ、ラットでは 3 mg/kg/日以上で血清プロラクチンの高値、12 mg/kg/日以上の雌で乳腺癌の増加が認められた。これらの非臨床試験成績に基づき設定した（2.4.4.5 項）。

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

1. JAN

平成 22 年 12 月 24 日付薬食審査発 1224 第 1 号により通知された。

日本名：ルラシドン塩酸塩

英名：Lurasidone Hydrochloride

2. INN

国際一般名（INN）は、以下の通りである。

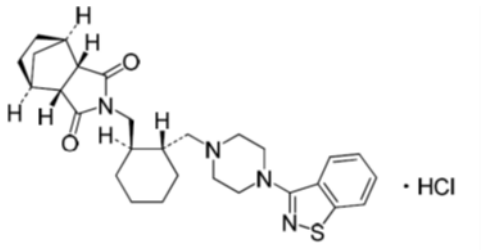
lurasidone：WHO Drug Information, Vol.17, No.4, (2003), Recommended INN: List 50

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(3aR,4S,7R,7aS)-2-{(1R,2R)-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-2H-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○統合失調症
○双極性障害におけるうつ症状の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td><統合失調症>
通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。
<双極性障害におけるうつ症状の改善>
通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 20～60 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。
なお、開始用量は 20 mg、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 60 mg を超えないこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：
ラツーダ錠 20 mg（1 錠中にルラシドン塩酸塩 20 mg を含有）
ラツーダ錠 40 mg（1 錠中にルラシドン塩酸塩 40 mg を含有）
ラツーダ錠 60 mg（1 錠中にルラシドン塩酸塩 60 mg を含有）
ラツーダ錠 80 mg（1 錠中にルラシドン塩酸塩 80 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性毒性】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>経口</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>サル♂♀</td><td>経口</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr>
</table>
【亜急性毒性】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>25, 125, 250,</td><td>< 25</td><td>≥25：自発運動減少、</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

				500		血清中プロラクチン濃度↑、体重↑（♀）、子宮内膜及び筋層の萎縮・子宮頚内膜及び筋層の萎縮・子宮頚部及び膣上皮の非角化性萎縮の増加・膣上皮粘液化の増加・乳腺の過形成（♀）
	ラット	13 週間	経口	♂：0.03, 0.1, 0.3, 3, 30, 150 ♀：0.03, 0.1, 0.3, 3, 30, 300, 1000	♂：0.3 ♀：0.1	♂ ≥3：血清中プロラクチン濃度↑、乳腺の導管-腺房構造、赤血球数↑ ♀ ≥0.3：血清中プロラクチン濃度↑、血清中エストラジオール濃度↓、性周期の乱れの頻度↑
	イヌ	4 週間	経口	30, 100, 300	＜30	≥30：自発運動減少、振戦、縮瞳、傾眠、体重↓、摂餌量↓、乳腺の肥厚・乳頭の肥大・乳腺腺房の過形成（♀）
	サル	13 週間	経口	2, 10, 50	2	≥10：行動抑制
	【慢性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	26 週間	経口	0.03, 1, 10, 100	0.03	♂ ≥1：血清中プロラクチン濃度↑、乳腺の導管-腺房構造、ヘモグロビン濃度↑ ♀ ≥0.03：血清中プロラクチン濃度↑ ≥1：性周期の乱れの頻度↑、乳腺の腺房過形成、黄体数↓、黄体の大型化、大腿骨骨髄内への脂肪浸潤の発現頻度↑、子宮の萎縮、膣上皮粘液化、副腎皮質球状帯の肥厚、大腿骨の海面骨骨密度↓
	イヌ	39 週間	経口	30, 100, 200	＜30	≥30：自発運動減少、傾眠、振戦、縮瞳、乳腺の肥厚・乳汁分泌（♀）、摂餌量↓、総コレステロール↑、リン脂質↑、血清中プロラクチン濃

						度↑、前立腺の萎縮（♂）、乳腺導管上皮の水腫化・びまん性のリンパ系細胞浸潤・色素沈着（♀）、子宮萎縮（♀）、二次卵胞↓（♀）、黄体数↓（♀）、膀胱上皮細胞質内の好酸性顆粒↑、胸腺萎縮
	サル	52 週間	経口	2, 10, 50	＜2	≥2：行動抑制、異常姿勢持続、血清中プロラクチン濃度↑ 50：下垂体前葉の淡染性細胞肥大

副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む）　38.6%（338/876）			
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	アカシジア（静坐不能）	75	プロラクチン上昇	13
	悪心	40	心電図異常（QT 延長、PR 短縮）	6
	傾眠	29	ALT 上昇	6
	統合失調症の悪化	29	AST 上昇	5
	不眠	28	CK 上昇	5
会社	大日本住友製薬株式会社（原体：製造、製剤：製造）			

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

1.12　添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

目　次

添付資料一覧 3
第 3 部（モジュール 3）品質に関する報告書 3
第 4 部（モジュール 4）非臨床試験報告書 8
第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書 36

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.1.1	名称	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.2.1	製造業者	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other characteristics	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.4.1	Specification	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical procedures	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.5	Justification of Specification	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.1	製剤及び処方	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2.01	SM-13496錠の分割後の均一性	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2.02	SM-13496 20 mg錠（[redacted]）とSM-13496 40 mg錠（[redacted]）の 生物学的同等性試験（溶出試験）	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2.03	SM-13496 20 mg錠FC錠、40 mg錠FC錠、60mg錠FC錠及び80 mg錠FC錠の 生物学的同等性試験（溶出試験）	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2.04	SM-13496 20 mg錠FC錠、60mg錠FC錠、80mg錠FC錠及び120 mg錠FC錠の 生物学的同等性試験（溶出試験）	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2.05	ルラシドン塩酸塩錠 [redacted]における製造工程開発経緯の概要	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.2.06	SM-13496 20 mg錠の分割後の均一性	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.3.2	製造処方	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.3.01	Method Validation for the Identification (UV) of SM-13496 tablets ([redacted])	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.3.02	Method Validation for the Identification (HPLC) of SM-13496 tablets ([redacted])	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.3.03	Method Validation for the Dissolution of SM-13496 tablets ([redacted])	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.3.04	Method Validation for the Assay and Organic Impurities of SM-13496 tablets ([redacted])	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	大日本住友製薬(株)	大日本住友製薬(株)	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.01	試験報告書　SM-13496 20 mg錠の申請月安定性試験（長期保存試験）	[redacted]		国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.02	試験報告書　SM-13496 20 mg錠の申請月安定性試験（長期保存試験）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.03	試験報告書　SM-13496錠の申請用安定生試験（長期保存試験）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.04	試験報告書　SM-13496 40 mg錠及び80 mg錠の申請用安定性試験 （長期保存試験、溶出試験再測定）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.05	試験報告書　SM-13496 20 mg錠の申請月安定性試験（加速試験）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価

資料番号	タイトル	著者名	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.P.8.3.06	試験報告書　SM-13496 20 mg錠の申請月安定性試験（加速試験）	[redacted]	[redacted]	国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.07	試験報告書　SM-13496錠の申請用安定生試験（加速試験）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.08	試験報告書　SM-13496 40 mg錠及び80 mg錠の申請用安定性試験 （加速試験、溶出試験再測定）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.09	試験報告書　SM-13496 20 mg錠の申請月安定性試験（苛酷試験：温度・湿度）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.10	試験報告書　SM-13496錠の申請用安定生試験（苛酷試験：温度・湿度）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.11	試験報告書　SM-13496 40 mg錠及び80 mg錠の申請用安定性試験 （苛酷試験（温度・湿度）、溶出試験再測定）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.12	試験報告書　SM-13496錠の申請用安定生試験（苛酷試験：光）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.13	試験報告書　SM-13496 60 mg錠の申請用安定性試験(長期保存試験)			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.14	試験報告書　SM-13496 60 mg錠の申請用安定性試験(加速試験)			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.15	試験報告書　SM-13496 [redacted]（[redacted]）の申請用安定性試験（[redacted]）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価
3.2.P.8.3.16	試験報告書　SM-13496 [redacted]及び[redacted]の申請用安定性試験（[redacted]）			国内	大日本住友製薬（株）社内資料	評価

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.1.01	新規抗精神病薬SM-13496の中枢薬理作用 :4.ヒト・ドーパミン受容体サブタイプに対する結合親和性評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7079	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.02	Evaluation of binding affinities of SM-13496 and its metabolites for human D_{2L} and 5-HT_{2A} receptors	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-002	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.03	SM-13496代謝物ID-20239およびID-20240の ドーパミンD_2およびセロトニン5-HT_2受容体 結合親和性評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7675	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.04	SM-13496代謝物のドーパミンD_2受容体およびセロトニン5-HT_2受容体に対する結合親和性評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7643	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.05	Effects of SM-13496 and reference drugs on methamphetamine-induced hyperactivity in rats	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-004	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.06	SM-13496対照薬の中枢薬理作用 1.抗ドーパミンD2作用および抗セロトニン5-HT2作用 （オランザピンおよびサーチンドール）	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6993	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.07	新規抗精神病薬SM-13496の薬理研究 :対照薬ケチアピンおよびジプラシドンの作用評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7070	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.08	Effects of SM-13496 and reference drugs on apomorphine-induced climbing behavior in mice	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-005	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.1.09	Pharmacological evaluation of aripiprazole; antipsychotic action, extrapyramidal side effect and central nervous system depressive actions	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	EXA00112	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.10	SM-13496対照薬の中枢薬理作用 4.アポモルフィン誘発常同行動に対する作用（オランザピンおよびサーチンドール）	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6983	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.11	SM-13496対照薬の中枢薬理作用: Ziprasidoneの作用　（Apomorphine誘発常同行動、 p-CAMP誘発体温上昇および最大電撃誘発けいれんに対する作用評価および筋弛緩作用の高用量追加検討）	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7592	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.12	Effects of SM-13496 and its metabolites on methamphetamine-induced hyperactivity in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-006	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.13	Evaluation of binding affinity of SM-13496 and its metabolites (ID-14283・HCl and ID-14326・HCl) for 5-HT_{1A}, 5-HT_7 and α_{2C} receptors	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP2-SM-13496-001	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.14	Binding affinities of SM-13496 and reference antipsychotics for human serotonin 2A receptor	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	EXA00110	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.15	PerospironeおよびSM-13496の5-HT_{2C}受容体に対する結合親和性の評価	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7397	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.16	SM-13496の5-HT_7受容体に対する結合親和性の検討	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7260	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.1.17	Evaluation of binding activities of SM-13496 metabolites ((*R,R*)-ID-20219 and (*R,R*)-ID-20220) for human 5-HT_{1A}, 5-HT_7, and α_{2C} receptors	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-001	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.18	Effect of SM-13496 on 5-MT-induced head twitch in mice	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-007	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.19	Effects of SM-13496 and reference drugs on tryptamine-induced forepaw clonic seizure in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-010	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.20	Effects of SM-13496 and its metabolites on tryptamine-induced forepaw clonic seizure in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-009	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.21	Binding Activity and Affinity of SM-13496 and Control Drugs for Human α_{1A}-Adrenergic, Histamine H_1 and Muscarinic M_1 Receptors	[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.22	Effect of SM-13496 on learning and memory in passive avoidance test in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	EXA00045	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.23	Effects of aripiprazole, an antipsychotic agent, on the step-through passive avoidance learning in rats and on the memory impairment induced by MK-801	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	EXA00087	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.24	Effects of SM-13496 and other atypical antipsychotic agents on MK-801-induced memory impairment in passive avoidance test in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	EXA00069	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.1.25	Effect of SM-13496 on scopolamine-induced memory impairment in passive avoidance test in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	EXA00046	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.26	新規抗精神病薬SM-13496の中枢薬理作用 :5.脳内モノアミン含量に対する影響	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7080	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.27	Re-evaluation of data in Study EXA00086 (Effects of SM-13496 on the extracellular levels of dopamine and serotonin in the frontal cortex and the striatum in rats)	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-003	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.28	新規抗精神病薬 SM-13496の中枢薬理作用 :3.受容体結合プロフィール	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7078	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.29	新規抗精神病薬 SM-13496の中枢薬理作用:6.代謝物ID-14283、ID-14326の薬理作用	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7081	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.30	塩酸perospirone主要代謝物の中枢薬理作用	大日本住友製薬（株） 石橋　正	基礎と臨床 31, 893-902, (1997)	参考	基礎と臨床 31, 893-902, (1997)	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1.31	新規抗精神病薬、SM-13496の中枢薬理作用 :1.非定型抗精神病薬としての薬理学的特性	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7031	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.32	Evaluation of functional activities of SM-13496 and its hydroxylated metabolites at human D_{2L} , 5-HT_{1A} and 5-HT_7 receptors	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	DP2-SM-13496-Z001	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.1.33	Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats	大日本住友製薬（株） 榎本　健史	Behavioural Brain Research 186, 197-207, (2008)	参考	Behavioural Brain Research 186, 197-207, (2008)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
4.2.1.1.34	ラット条件づけ防御的プローブ埋め行動試験およびラット社会相互行動試験を用いた新規抗精神病薬SM-13496の抗不安作用評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7017	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.35	ラットの社会相互行動を指標とした塩酸perospironeの抗不安活性の評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6761	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.36	In vitro Pharmacological Actions of ST-6515 on Serotonin 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT7 and Dopamine D2L Receptor Functional Assays	[redacted]	大日本住友製薬(株)社内資料	評価	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.01	Effects of SM-13496 and reference drugs on catalepsy in rats	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	DP1-SM-13496-008	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.02	SM-13496対照薬の中枢薬理作用 3.カタレプシー惹起作用、抗コリン作用および抗ノルアドレナリン作用（オランザピンおよびサーチンドール）	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6994	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.03	SM-13496対照薬のブラジキネジア誘発作用: Olanzapine、sertindoleおよびziprasidoneの作用	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7602	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.04	ラットPaw Test法を用いた抗精神病薬の錐体外路系副作用の評価:対照薬olanzapine（オランザピン)の薬効評価	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7114	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.2.05	SM-13496対照薬（sertindoleおよびziprasidone)のpaw test法における錐体外路系副作用評価	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7630	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.06	新規抗精神病薬 SM-13496の中枢薬理作用 :2.一般中枢薬理作用	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7077	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.07	SM-13496対照薬の中枢薬理作用 2.一般中枢薬理作用（オランザピンおよびサーチンドール）	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7064	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.08	新規抗精神病薬 SM-13496 の薬理研究 ：対照薬ジプラシドンの一般中枢薬理作用評価	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7016	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.09	Histamine 1受容体に対するSM-13496および 対照薬の親和性検討	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	6965	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.10	SM-13496のL-type Ca channel、K channel、Na channelに対する結合親和性の評価	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7232	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.11	SM-13496のハロペリドール惑作コモンマーモセットにおける錐体外路症状発現予測評価試験	[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	L0154	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.01	Effect of SM-13496 on general physical conditions and behavior in rats	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	G0011	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.3.02	新規抗精神病薬SM-13496の中枢薬理作用 :7.ウサギ脳波に対する作用	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7082	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.03	塩酸ペロスピロン、SM-13496およびその対照薬の 電撃けいれん助長作用	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	6932	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.04	塩酸ペロスピロンの高次評価研究：リスペリドンのα_1受容体遮断作用	大日本住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7241	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.05	SM-13496の一般薬理試験	[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.06	hERG発現HEK293細胞におけるSM-13496の 急速活性化遅延整流カリウム電流に及ぼす影響		大日本住友製薬（株）社内資料	評価		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.07	SM-13496の一般薬理試験　平滑筋に対する作用 －ラット摘出血管に及ぼす影響－	住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7618	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.08	SM-13496の一般薬理試験 呼吸・循環器系に対する作用 －モルモット摘出心房に及ぼす影響－	住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7315	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.09	モルモット右室乳頭筋を用いたSM-13496の活動電位 に対する作用評価	住友製薬（株） [redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7245	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.3.10	自然発症高血圧ラットにおけるSM-13496の血圧に及ぼす影響	[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.11	SM-13496のモルモット心電図および血圧に及ぼす影響		大日本住友製薬（株）社内資料	評価	C0020	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.12	モルモットにおけるSM-13496血清中濃度測定試験		大日本住友製薬（株）社内資料	評価	C0022	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.13	Safety pharmacology studies of SM-13496 - Effects on cardiovascular system in conscious dogs-		大日本住友製薬（株）社内資料	評価	3815	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.14	麻酔ネコにおけるSM-13496の呼吸・循環器系に及ぼす影響		大日本住友製薬（株）社内資料	評価	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.15	Safety pharmacology studies of SM-13496 - Effects on the respiratory system in conscious rats-	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	G0007	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.16	SM-13496の内分泌系に対する作用	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7010	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.17	SM-13496の一般薬理作用　水、電解質代謝に対する作用 (1)　尿量、尿中電解質（Na+、K+、Cl-）排泄に対する作用	住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	6796	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.3.18	SM-13496の一般薬理作用　－消化器系に対する作用－	住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	6762	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.19	SM-13496の一般薬理試験　平滑筋に対する作用 －摘出モルモット輸精管に対する作用－	住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7605	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.20	SM-13496の一般薬理試験　平滑筋に対する作用 －摘出モルモット回腸に対する作用－	住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	7604	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.21	hERG発現HEK293細胞におけるSM-13496代謝物、ID-14326塩酸塩及びID-14283塩酸塩の急速活性化遅延整流カリウム電流に及ぼす影響	[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	評価	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.22	ID-14283（SM-13496の主要代謝物）の一般薬理試験		大日本住友製薬（株）社内資料	評価		19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.23	ID-11614の一般薬理試験 －麻酔イヌの心電図に及ぼす影響－		大日本住友製薬（株）社内資料	評価		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.24	新規抗精神病薬SM-13496の中枢薬理 :8.ラット脳血流に対する作用	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7055	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.25	Pharmacological actions of SM-9018, a new neuroleptic drug with both potent 5-hydroxytryptamine$_2$ and dopamine$_2$ antagonistic actions	大日本住友製薬（株） 広瀬　彰	Japan J Pharmacol 53, 321-329, (1990)	参考	Japan J Pharmacol 53, 321-329, (1990)	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

資料番号	タイトル	施設名／著者名	掲載誌	評価／参考	試験番号	試験期間
4.2.1.3.26	SM-13496の血中プロラクチン値に対する影響	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6999	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.27	塩酸ペロスピロン（SM-9018）の主要代謝物の一般薬理作用 －呼吸・循環器系、自律神経系（交感神経系）、平滑筋および消化器系に対する作用－	住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6784	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.28	塩酸ペロスピロン（SM-9018）の主要代謝物の一般薬理作用 －ID-11614の呼吸・循環器系抑制作用の機序および種差の検討－	住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	6842	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.4.01	新規抗精神病薬、SM-13496の中枢薬理作用 ：他剤併用時の相互作用検討	大日本住友製薬（株）[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	7032	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.01	Quantitative determination of MK-3756 and ten metabolites in Sprague-Dawley rat, beagle dog, and cynomolgus monkey plasma using LC-MS/MS	[redacted]	大日本住友製薬（株）社内資料	参考	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.02	Validation of a bioanalytical method for measurement of SM-13496 and metabolites ID-14283 and ID-14326 in rat serum		大日本住友製薬（株）社内資料	評価		19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.03	A validation of assays for quantitation of SM-13496 and ID-14283 in rat serum by high performance liquid chlomatography with fluorescence detection		大日本住友製薬（株）社内資料	評価		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.04	SM-13496: Validation of a bioanalytocal method for the measurement of SM-13496 and ID-14283 in cynomolgus monkey serum		大日本住友製薬（株）社内資料	評価		19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日