

ロナセンテープ 20mg

ロナセンテープ 30mg

ロナセンテープ 40mg

ロナセン錠 2mg

ロナセン錠 4mg

ロナセン錠 8mg

ロナセン散 2%

に係る

医薬品リスク管理計画書

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

大日本住友製薬株式会社

ロナセンテープ 20mg、ロナセンテープ 30mg、ロナセンテープ 40mg、ロナセン錠 2mg、
 ロナセン錠 4mg、ロナセン錠 8mg、ロナセン散 2%に係る
 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ロナセンテープ20mg ロナセンテープ30mg ロナセンテープ40mg ロナセン錠2mg ロナセン錠4mg ロナセン錠8mg ロナセン散2%	有効成分	ブロナンセリン
製造販売業者	大日本住友製薬株式会社	薬効分類	871179
提出年月		令和3年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
悪性症候群	3	自殺・自殺念慮	12	該当なし	15
錐体外路症状・遅発性ジスキネジア	4	QT延長	13		
麻痺性イレウス	5	適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）（ロナセンテープ）	14		
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）	6				
横紋筋融解症	7				
無顆粒球症	8				
肺塞栓症・深部静脈血栓症	9				
肝機能障害	10				
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	11				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		15頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	16
追加の医薬品安全性監視活動	
ロナセンテープ 一般使用成績調査〔適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）〕	16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	17

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	18
追加のリスク最小化活動	
医療従事者用情報提供資料（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）の作成と提供	18
患者用情報提供資料（患者用指導箋「ロナセンテープ20mg/30mg/40mgを使用されている方へ」）の作成と提供	18

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和3年8月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町二丁目6番8号

氏名：大日本住友製薬株式会社

代表取締役社長 野村 博

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①～③ 2019年6月18日 ④⑤⑦ 2008年1月25日 ⑥ 2009年12月2日	薬効分類	871179
再審査期間	①～③ 2019年6月18日～ 2025年6月17日（6年間） ④～⑦ 2021年3月23日～ 2025年3月22日（4年間）	承認番号	① 30100AMX00007000 ② 30100AMX00008000 ③ 30100AMX00009000 ④ 22000AMX00011000 ⑤ 22000AMX00012000 ⑥ 22100AMX02285000 ⑦ 22000AMX00013000
国際誕生日	2008年1月25日		
販売名	① ロナセンテープ 20mg ② ロナセンテープ 30mg ③ ロナセンテープ 40mg ④ ロナセン錠 2mg ⑤ ロナセン錠 4mg ⑥ ロナセン錠 8mg ⑦ ロナセン散 2%		
有効成分	ブロナンセリン		
含量及び剤形	① 1枚中ブロナンセリン 20mg を含むテープ剤		

	<p>② 1枚中ブロナンセリン 30mg を含むテープ剤</p> <p>③ 1枚中ブロナンセリン 40mg を含むテープ剤</p> <p>④ 1錠中ブロナンセリン 2mg を含む錠剤</p> <p>⑤ 1錠中ブロナンセリン 4mg を含む錠剤</p> <p>⑥ 1錠中ブロナンセリン 8mg を含む錠剤</p> <p>⑦ 1g 中ブロナンセリン 20mg を含む散剤</p>
用法及び用量	<p>①～③</p> <p>通常、成人にはブロナンセリンとして、40mg を1日1回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80mg を1日1回貼付することもできる。</p> <p>なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は 80mg を超えないこと。本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。</p> <p>④～⑦</p> <p>通常、成人にはブロナンセリンとして1回 4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日 8～16mg を2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は 24mg を超えないこと。</p> <p>通常、小児にはブロナンセリンとして1回 2mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日 8～16mg を2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は 16mg を超えないこと。</p>
効能又は効果	統合失調症
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	2021年3月23日に、④～⑦の小児に対する用法及び用量の追加について承認事項一部変更承認を取得。

変更の履歴	
前回提出日：	令和3年4月2日
変更内容の概要：	<ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動で作成・提供している患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg を使用されている方へ」）の改訂。
変更理由：	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚症状予防のための補足情報追加のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）において、悪性症候群の発現は認められていない。</p> <p>ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、1/891 例（0.1%）に悪性症候群が認められ、製造販売後には、死亡例を含む重篤例が多数集積されている。小児の国内臨床試験（140 例）では悪性症候群の発現は認められていない。</p> <p>悪性症候群は、抗精神病薬使用下で発現することが知られており、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、悪性症候群の発現状況に関する一定の情報は得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>悪性症候群を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。</p>

錐体外路症状・遅発性ジスキネジア

重要な特定されたリスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む）では、パーキンソン症候群 98/721 例（13.6%）、アカシジア 75/721 例（10.4%）等の錐体外路系副作用が認められたが、遅発性ジスキネジアの発現はなかった。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、パーキンソン症候群 312/891 例（35.0%）、アカシジア 215/891 例（24.1%）、遅発性ジスキネジア 4/891 例（0.4%）等の錐体外路系副作用が認められ、製造販売後も重篤例を含む錐体外路系副作用が多数集積されている。また、ブロナンセリン経口剤の小児の国内臨床試験においても遅発性ジスキネジアの発現はなかったが、アカシジア 40/140 例（28.6%）、パーキンソン症候群 33/140 例（23.6%）が認められている。

錐体外路症状はドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬との関連が知られており、遅発性ジスキネジアは中止後も持続することがある副作用である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験の結果、成人でブロナンセリン経口剤と比較して、錐体外路症状に関するリスクが増大しないことが示されていること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、錐体外路症状・遅発性ジスキネジアの発現状況に関する一定の情報は得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で継続的に検討を行う。ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中又は投与中止後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。

【選択理由】

錐体外路症状を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

麻痺性イレウス

重要な特定されたリスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）において、麻痺性イレウスの発現は認められていない。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験（891 例）での発現は認められなかったが、製造販売後には死亡例を含む重篤例が集積されている。小児の国内臨床試験（140 例）では麻痺性イレウスの発現は認められていない。

麻痺性イレウスは、抗精神病薬の抗コリン作用により発症するといわれており、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、麻痺性イレウスの発生頻度は低いと考えられること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、麻痺性イレウスの発現状況に関する一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

麻痺性イレウスを早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

重要な特定されたリスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）において、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の発現は認められていない。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験（891 例）での発現は認められなかったが、製造販売後には重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験（140 例）では発現例は認められていない。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)は、重篤な状況に至り、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の発生頻度は低いと考えられること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の発現状況に関する一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）において、横紋筋融解症の発現は認められていない。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験（891 例）での発現は認められなかったが、製造販売後には重篤例を含む副作用が集積されている。小児の国内臨床試験（140 例）では発現例は認められていない。

横紋筋融解症は、急性腎障害や呼吸困難、多臓器不全などを併発し、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、横紋筋融解症の発生頻度は低いと考えられること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、横紋筋融解症の発現状況に関する一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

横紋筋融解症を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

無顆粒球症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）において、無顆粒球症の発現は認められていない。</p> <p>ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験（891 例）での発現は認められなかったが、製造販売後には、死亡例を含む無顆粒球症の報告がある。小児の国内臨床試験（140 例）では発現例は認められていない。</p> <p>無顆粒球症は、被疑薬を直ちに中止し適切な治療を開始しなければ、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、無顆粒球症の発生頻度は低いと考えられること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、無顆粒球症の発現状況に関する一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>無顆粒球症を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。</p>

肺塞栓症・深部静脈血栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）において肺塞栓症が 1 例に認められたが、ブロナンセリンとの因果関係は否定された。</p> <p>ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験（891 例）において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現は認められなかったが、製造販売後には、死亡例を含む肺塞栓症及び深部静脈血栓症の報告がある。小児の国内臨床試験（140 例）では肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現は認められていない。</p> <p>肺塞栓症・深部静脈血栓症は、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発生頻度は低いと考えられること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現状況に関する一定の情報が見られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>肺塞栓症・深部静脈血栓症を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。</p>

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む）では、肝機能異常が 13/721 例（1.8%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 14/721 例（1.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 7/721 例（1.0%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 4/721 例（0.6%）に認められた。ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、肝機能異常が 4/891 例（0.4%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 24/891 例（2.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 16/891 例（1.8%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 11/891 例（1.2%）に認められた。また、製造販売後にも重篤例を含む副作用が集積されている。ブロナンセリン経口剤の小児の国内臨床試験では、肝機能異常が 1/140 例（0.7%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1/140 例（0.7%）（全て非重篤）に認められた。肝機能障害は、被疑薬を中止し適切な治療を開始しなければ、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、肝機能障害の発生頻度は低いと考えられること、ブロナンセリン経口剤の使用実態下において、肝機能障害の発現状況に関する一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。

【選択理由】

肝機能障害を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

重要な特定されたリスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験(国際共同治験含む)において、血糖上昇が 9/721 例 (1.2%)、糖尿病が 4/721 例 (0.6%) に認められている。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、血糖上昇が 3/891 例 (0.3%) (全て非重篤) に認められており、製造販売後には、ブロナンセリンの関与が明確な症例は少ないものの、重篤例を含む副作用が報告されている。ブロナンセリン経口剤の小児の国内臨床試験 (140 例) では血糖上昇、糖尿病などの副作用は認められなかった。

非定型抗精神病薬の耐糖能異常発現に関連していると考えられるムスカリン M₃ 受容体等への作用が少なからずあること、交絡因子の関連性は否定できないものの耐糖能異常に係る重篤な症例が報告されており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることから、類薬に準じて、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡を早期に発見し重篤化を防ぐため、初期症状・処置内容を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

重要な潜在的リスク	
自殺・自殺念慮	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ブロナンセリンテープ剤の臨床試験(国際共同治験含む)において、自殺企図が 1/721 例 (0.1%)、自殺念慮が 8/721 例 (1.1%) に認められたがいずれも回復し、プラセボ群との発現割合にも大きな違いがなかった。死亡に至った自殺既遂 1 例はブロナンセリンとの因果関係は否定された。</p> <p>ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験 (891 例) において、自殺・自殺念慮の発現は認められなかったが、製造販売後には、死亡例を含む自殺企図の報告がある。また、小児の国内臨床試験では、自殺企図の副作用が 1/140 例 (0.7%) に発現し、他にブロナンセリンとの因果関係が否定された自殺企図 3 例、自殺既遂 2 例、自殺念慮 1 例が認められている。</p> <p>ブロナンセリンとの関連は明らかではないものの、統合失調症患者の自殺リスクは一般集団よりも高いといわれており、非定型抗精神病薬投与中は高リスク患者に対し管理が必要であること、他の非定型抗精神病薬でも注意喚起されていることを踏まえ、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることより重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、自殺・自殺念慮の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。なお、関連する有害事象の発現を知った場合には、その背景、投与状況等を積極的に調査し、得られる情報を踏まえて追加のリスク最小化策及び追加の安全性監視活動の要否を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>自殺・自殺念慮を早期に発見し重篤化を防ぐため、当該事象に関する情報を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。</p>

QT 延長

重要な潜在的リスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む）において、心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）6/721 例（0.8%）、心室性期外収縮 1/721 例（0.1%）等が認められている。また、重篤な副作用として原因不明の突然死 1/721 例（0.1%）が認められている。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）19/891 例（2.1%）、心室性期外収縮 7/891 例（0.8%）等が、小児の国内臨床試験では心電図異常が 1/140 例（0.7%）（いずれも非重篤）に認められている。

ブロナンセリン経口剤の製造販売後では、QT 延長との関連は不明であるものの突然死等の致死的な事例が複数報告されている。

QT 延長は、トルサード ド ポアントや突然死のリスクファクターであり、発現した場合重大な転帰に至る可能性がある副作用であることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

ブロナンセリンテープ剤及びブロナンセリン経口剤の臨床試験の結果より、QT 延長関連副作用の発生頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

ブロナンセリンテープ剤製造販売後、新たな安全性の懸念が認められた場合及びブロナンセリン経口剤の小児の用法・用量追加承認後に新たな安全性の懸念が認められた場合は、必要に応じ、新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。

【選択理由】

QT 延長を早期に発見し重篤化を防ぐため、当該事象に関する情報を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）（ロナセンテープ）

重要な潜在的リスクとした理由：

ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む）では、適用部位紅斑 84/721 例（11.7%）、適用部位そう痒感 57/721 例（7.9%）等が認められたが、いずれも非重篤であり、重篤な事象及び重度な事象はなかった。また、動物実験（モルモット）で皮膚光感作性が認められているが、ブロナンセリンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 例）では、光線過敏症の発現は認められていない。ただし、臨床試験は、同一箇所連続して貼らない、適用部位を遮光する等のブロナンセリンテープ剤が適正に使用された状況下で実施された。

製造販売後の日常診療下においては、臨床試験のように限定的かつ厳密な管理下でブロナンセリンテープ剤が使用されない可能性を考慮すれば、ブロナンセリンテープ剤の使用状況により適用部位の皮膚症状が重症化する可能性や、光線過敏症が発現する可能性は否定できず、発現した際には、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす要因になり得ることより重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

日常診療下での適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）の発現頻度、重篤度、発現リスク因子（不適正な使用との関連等）等を検討するために選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」及び「14. 適用上の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者用情報提供資材（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）及び患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg を使用されている方へ」）の作成と提供を実施する。

【選択理由】

光線過敏症及び適用部位の皮膚症状を早期に発見し重篤化を防ぐため、当該事象に関する情報を患者及び医療関係者に対し確実に情報提供する。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
ロナセンテープ 一般使用成績調査〔適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）〕	
<p>【安全性検討事項】 適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）</p> <p>【目的】 日常診療下で統合失調症患者にロナセンテープが使用された場合の、適用部位における皮膚関連有害事象（光線過敏症を含む）の発現と、貼付状況及びその他要因の関係を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2020年1月～2021年3月 登録期間：2020年1月～2020年11月 目標症例数：300例 観察期間：8週間 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 多変量解析においてEPV（events per variable）は10以上必要と報告されていることから、適用部位における皮膚関連有害事象のリスク要因（ロナセンテープの貼付状況及び患者背景等）を検討するためには、50例程度の発現症例の確保が必要である。適用部位における皮膚関連有害事象の発現率を臨床試験と同様に20%程度であると仮定した場合、50例以上の症例を確保するために300例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。 調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に以下の内容を含めて医薬品リスク管理計画書を見直す。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。</p>	

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者用情報提供資材（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）</p> <p>【目的】 ロナセンテープ貼付時の安全性、特に適正使用について情報提供を行い、副作用の発現回避及び重篤化回避のための理解及び用法・用量の遵守を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供、説明し、ロナセンテープの安全性、適正使用に関し注意喚起を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：適用部位の皮膚症状の発現状況を把握し、必要に応じて更なる注意喚起を行うことを検討する。
患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg を使用されている方へ」）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）</p> <p>【目的】 ロナセンテープの貼り方、貼り替え時の注意及びロナセンテープを使用している間の注意について患者に情報提供を行い、ロナセンテープの適正使用について理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：適用部位の皮膚症状の発現状況を把握し、必要に応じて更なる注意喚起を行うことを検討する。

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（ロナセンテープ）	該当せず	調査終了時	終了	作成済み (2020年4月提出)
ロナセンテープ一般使用成績調査	300例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	2022年1月

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（ロナセンテープ）	調査終了時	終了
医療従事者用情報提供資材（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg を使用されている方へ」）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中