

ロナセンテープ 20mg、同テープ 30mg、 同テープ 40mg に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、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
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

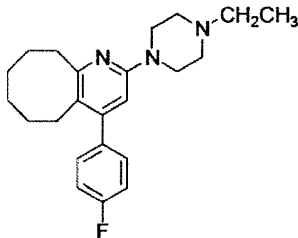
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大日本住友製薬株式会社

目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2	開発の経緯.....	6
1.5.3	品質に関する試験.....	9
1.5.4	非臨床試験の経緯.....	10
1.5.5	臨床試験の経緯.....	12
1.5.6	臨床試験結果より期待される有用性.....	16
1.5.7	参考文献.....	17

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	<u>一般名</u>： ブロナンセリン <u>化学名</u>： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[<i>b</i>]pyridine <u>化学式（分子量）</u>： C₂₃H₃₀FN₃（367.50） <u>構造式</u>： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	--
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity of Illness	全般印象評価尺度—重症度
C _{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAI-10	Drug Attitude Inventory-10	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 時間
SDM	Shared decision making	--

1.5.1 起源又は発見の経緯

ブロナンセリンは、大日本住友製薬が創製した非定型抗精神病薬で、経口剤として2008年1月に統合失調症を効能・効果として承認され、現在、ロナセン錠2 mg、同錠4 mg、同錠8 mg 及び同散2%が販売されている。ブロナンセリンはドパミン D₂ 並びにセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用に加え、陰性症状の改善、アカシジアをはじめとする錐体外路症状の軽減及び認知機能の改善に関与することが示唆されているドパミン D₃ 受容体拮抗作用を有する^{文献1), 2), 3), 4)}。一方、眠気や体重増加に関連があるとされるヒスタミン H₁ 受容体及び口渇、消化管運動障害や記憶障害に関連するムスカリン M₁ 受容体などに対する親和性は低く、更には体重増加や糖尿病様障害に関連があるとされるセロトニン 5-HT_{2C} 受容体やムスカリン M₃ 受容体、鎮静効果に関連があるとされるアドレナリン α₁ 受容体への親和性も低い。このように、ブロナンセリンは統合失調症の症状改善に関連する受容体への特異性が高く、安全性の観点でも優れた薬理学的特長を有している（2.6.2 項及び1.13.1.1CTD2.6.2.2 項参照）。

ブロナンセリン経口剤（以下、ロナセン錠）のベネフィットとして、統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状にも幅広く効果を示すこと、長期にわたって使用できる有用な薬剤であること、定型抗精神病薬よりも錐体外路系の有害事象が少ないこと、非定型抗精神病薬の中では体重増加、耐糖能異常、QT/QTc 延長及び起立性低血圧の発現リスクが低く、高プロラクチン血症の発現リスクはリスペリドンより低いことが挙げられる（1.13.1.1CTD2.5.6 項参照）。一方で、ロナセン錠は他の非定型抗精神病薬と比較してアカシジアのリスクが比較的高いことが示唆されている^{文献5)}。

統合失調症は、思考・行動・感情などを統合する能力が長期にわたって低下した結果、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状や、感情的引きこもり・自閉・意欲減退などの陰性症状に加えて、記憶力・集中力・遂行機能・注意及び言語流暢性などの認知機能障害を中核症状とする精神疾患である。本疾患は青年期に発症することが多く、再燃と寛解を繰り返す進行期を経て、疾病の状態が安定した安定期（残遺期）に移行するといった慢性的な経過をたどる^{文献6)}。

統合失調症の治療では、薬物治療と心理社会的治療を共に継続させることが重要である^{文献7)}。薬物治療の継続には効果、忍容性、アドヒアランスが重要であると報告されているが^{文献8)}、統合失調症患者のアドヒアランスは極めて不良である^{文献9), 10), 11)}。アドヒアランスには、主に環境要因、薬物要因、患者要因が影響を与える要素として論じられてきたが、近年では投与剤型も重要視されている^{文献12)}。患者自身が好む使い心地の良い剤型を選択し、治療に前向きになることができれば、アドヒアランス向上が期待される^{文献13), 14)}。現在、本邦で承認されている抗精神病薬は、経口剤と注射剤のみであることから、これら以外の新しい剤型が治療の選択肢として提供されることは、患者が自身の好みの剤型を選択できる可能性を高めることとなる。

また、アドヒアランス向上の手段として近年精神科治療で医療スタッフと患者が治療方針について意思決定する共同作業（Shared decision making、以下 SDM）が注目されている

文献¹⁵⁾。様々な治療選択肢の中から、患者と医療スタッフ双方が SDM により治療の方向性を決定することが、患者の治療への参加意欲を引き出し、アドヒアランスを向上させる有用な手法であると論じられている文献^{14), 16)}。新たな剤型が加わることで、すなわち SDM の場面で提示可能な薬剤の剤型選択肢が増えることは、多様な患者の嗜好にこれまで以上に応えることを可能にすることから、アドヒアランスの向上につながると期待されている文献¹⁷⁾。

ロナセンテープはブロナンセリンの経皮吸収型製剤で、抗精神病薬としては国内外で上市されていない初めての剤型である。本剤は経皮吸収型製剤の一般的な特長（貼付期間中安定した血中濃度を維持する、食事の影響を受けないため食事の有無及び食事時間に配慮する必要がない、注射剤と比較し侵襲性が少ない、経口剤の服薬が困難又は経口剤を人前で服薬することに抵抗感があるなどで経口剤を希望しない患者に使用できる）を有しており、患者にとって利便性の高い剤型であると考えられる。また、視認性に優れ、誰でも貼付状況（貼付の有無、貼付量など）を確認・管理できることから、患者本人だけでなく家族や医療スタッフにとっても利便性の高い剤型であると考えられる文献^{18), 19)}。抗精神病薬として既に臨床で使用されている経口剤及び注射剤に、経皮吸収型製剤が加わることで、医療現場に新たな治療選択肢・剤型選択肢の提供が可能となる。また、上述の経皮吸収型製剤の一般的特長から、治療上の大きな課題であるアドヒアランスの向上に繋がる可能性が高い。

ブロナンセリンを経口剤から経皮吸収型製剤にすることで期待されることとして、(1) 用法が1日2回食後投与から1日1回貼付（24時間ごとに貼り替える）になる、(2) 血漿中ブロナンセリン濃度の日内変動がより小さくなり、同様にドパミン D₂ 受容体占有率の変動も小さくなると推定され、その結果、受容体占有率が治療域で維持されやすく安定した効果が得られ、高曝露時に発現する副作用、特に錐体外路症状が軽減する文献^{20), 21)}、(3) 消化管吸収ではないため小腸及び肝臓での初回通過効果を受けないことから CYP3A4 の阻害や誘導作用を持つ薬剤等との併用による相互作用を受けにくくなる、の3点が挙げられる。このように、ロナセンテープはロナセン錠とは異なる特長を持ち、安全性リスクを軽減できると考えた。

以上、ブロナンセリンの優れた非臨床・臨床プロファイルを活かし、医療現場に新たな治療選択肢・剤型選択肢となる抗精神病薬を開発することは、患者の嗜好や希望に沿い、SDM の場でも有用と期待できることから意義があると考えた。アドヒアランスの向上、更には治療継続への貢献を目指し、経皮吸収型製剤である本剤を開発するに至った。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯に関して、製剤開発及び品質に関する試験を表 1.5.2-1、非臨床試験を表 1.5.2-2 及び臨床試験を表 1.5.2-3 に示した。これらの試験成績を本剤の承認申請データパッケージとして利用した。なお、本剤は、日東電工株式会社との共同開発に基づき、製剤開発及び品質に関する試験のうち [REDACTED]、非臨床試験のうち [REDACTED] を日東電工株式会社が担当した。

表 1.5.2-1 開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）

資料 区分	試験 項目		添付資 料番号
品質に 関する 試験	原 薬	安定性	3.2.S.7.1 3.2.S.7.3
		製剤 開発	3.2.P.2
	製 剤	品質 評価	3.2.P.5
		安定性	3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

表 1.5.2-2 開発の経緯図（非臨床試験）

資料 区分	試験項目	添付資料番号
薬理試験	効力を裏付ける試験	4.2.1.1.01-02
薬物動態試験	分析法	4.2.2.1.02-05
	吸収、分布、排泄	4.2.2.2.01-02
	代謝	4.2.2.4.01-02
	薬物相互作用	5.3.2.2.01, 03 5.3.3.4.02
毒性試験	反復投与毒性試験	4.2.3.2.01-04
	がん原性試験	4.2.3.4.1.01-02
	局所刺激性試験	4.2.3.6.01-04
	その他の毒性試験	4.2.3.7.7.01-03
	新規添加剤の毒性試験	4.2.3.7.7.07-17

評価資料のみを記載

表 1.5.2-3 開発の経緯図（臨床試験）

資料区分	試験項目	添付資料番号
臨床試験関連	分析法検討	5.3.1.4.01
		5.3.1.4.02
		5.3.1.4.03
		5.3.1.4.04
		5.3.1.4.05
		5.3.1.4.06
		5.3.1.4.07
		5.3.1.4.08
		5.3.1.4.09
		5.3.1.4.10
		5.3.1.4.11
		5.3.1.4.12
	第1相試験・臨床薬理試験	5.3.1.2.01
		5.3.3.1.01
		5.3.3.1.02
		5.3.3.1.03
		5.3.3.2.01
		5.3.3.3.01
		5.3.3.4.01

第 2 相 試 験		5.3.4.2.01
PK-P D 解 析		5.3.4.2.02
		5.3.4.2.04
第 3 相 試験		5.3.5.1.01
		5.3.5.2.01

評価資料のみを記載

1.5.3 品質に関する試験

(1) 原薬

規格及び試験方法は、物理的・化学的性質、ロット分析、実測値の結果及び安定性試験の成績、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号）に基づいて設定した（2.3.S.4 項参照）。「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）に準拠し、長期保存試験及び加速試験を実施した（2.3.S.7 項参照）。

(2) 製剤

ロナセンテープは有効成分、粘着剤、軟化剤、溶解補助剤、XXXXXXXXXX、安定剤から構成される膏体とXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX製の支持体及びライナーからなるテープ剤である（2.3.P.2 項参照）。なお、XXXXXXとして使用しているXXは、国内外で使用前例がないことから新規添加剤に該当する（2.3.P.4.6 項及び 2.3.A.3 項参照）。

規格及び試験方法は、原薬の物理的・化学的性質、ロット分析、実測値測定の結果及び安定性試験の結果、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審第 568 号）に基づいて設定した（2.3.P.5 項参照）。「新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号通知別添）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号）に準拠し、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（湿度、温度、光）を実施した（2.3.P.8 項参照）。

1.5.4 非臨床試験の経緯

1.5.4.1 薬理試験

ロナセンテープの申請を行うにあたり、ブロナンセリンの薬理学的特性を明示するために、効力を裏付ける試験としてこれまでの受容体結合親和性データはあるが、ドパミン D_{2L}、D₃ 受容体、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用評価及び抗精神病薬における糖尿病様障害との関連性が示唆されているムスカリン M₃ 受容体結合親和性評価を追加して行った。副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関しては、代謝物及びロナセンテープの製剤成分に新たな評価が必要な物質は認められないことから、新規の試験は実施する必要はないと判断した。その結果、ブロナンセリンはドパミン D_{2L}、D₃ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して完全拮抗薬として作用することが確認された。また、ムスカリン M₃ 受容体に対する親和性は、ドパミン D_{2L}、D₃ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への親和性に比べて低かった。

ブロナンセリンはドパミン D_{2L}、D₃ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して強い拮抗作用を示すことで統合失調症の主症状である陽性症状、陰性症状、認知機能障害を改善し、アドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁、M₃ 受容体などの副作用に関連する受容体への結合親和性が低いことにより、既存の非定型抗精神病薬よりも眠気、起立性低血圧、体重増加や糖代謝異常、口渇などの消化器系症状等の副作用を発現する可能性が低いものと考えられた。

1.5.4.2 薬物動態試験

ブロナンセリンの経皮投与での体内動態を検討する目的で、ラットに ¹⁴C 標識ブロナンセリン含有テープ剤を単回経皮投与し、吸収、分布、代謝及び排泄について評価した。反復経皮投与での吸収については、ロナセンテープ旧処方製剤を用いたラット、イヌ、ミニブタでの毒性試験におけるトキシコキネティクスデータから評価した。またブロナンセリン軟膏を用いての、同一箇所への長期反復投与での毒性評価における吸収についても、ラット及びミニブタで検討した。すべての経皮投与試験においては、投与箇所を毛刈りしてテープを貼付又は軟膏を塗布した。更に、薬物間相互作用の観点から、トランスポーターへの親和性及び阻害について *in vitro* 系で検討した。

ブロナンセリンは皮膚でほとんど代謝されることなく吸収され、全身に分布した後に肝臓で広範な代謝（N-脱エチル化、N-オキシド化、酸化、これらに続く抱合反応など）を受け、代謝物として尿や糞へ排泄されることが明らかとなった。経口投与時と同様の代謝物が血漿中に検出され、経皮投与特有の代謝物は認められなかった。ブロナンセリンは主に CYP3A4 によって代謝されることから、臨床においてロナセンテープと強力な CYP3A4 阻害剤が併用された場合は、血漿中ブロナンセリン曝露は上昇する可能性があるが、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 等のトランスポーターの基質ではないことから、臨床においてこれらのトランスポーターの阻害剤と併用されても、薬物間相互作用は生じないと考えられた。またブロナンセリンは CYP やトランスポーターへの阻害ポテンシャルを有するが、ブロナンセリン曝露濃度を考慮すれば、臨床用量においてそれらを阻害する可能性

は低いと考えられた。

1.5.4.3 毒性試験

ロナセンテープの毒性試験として、臨床適用経路に準じた以下の試験を実施した。すなわち、反復経皮投与毒性試験では投与箇所及び全身への影響を評価し、経皮がん原性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験では、投与箇所への影響を評価した。全身性の毒性評価のための単回投与毒性（高曝露での評価）、長期反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、ロナセン錠の初回承認申請資料の情報をを用いて評価した。また、ロナセンテープの長期保存後に増加する不純物A*及びロナセンテープ中に新規添加剤として含まれるの毒性を評価した。

単回投与時の投与箇所への影響として、ロナセンテープの単回投与後に皮膚反応が認められた。反復投与時の投与箇所への影響として、12 w/w%軟膏をミニブタの同一箇所に39週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、ごく軽度又は明らかな紅斑が投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の程度の増加は認められなかった。ラットの同一箇所にテープ剤を2週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、ロナセンテープ投与箇所ではごく軽度から強い紅斑及びごく軽度の浮腫が認められた。一方、4箇所の投与箇所をローテーションしながらラットにテープ剤を4週間反復経皮投与した毒性試験では、紅斑又は浮腫は認められず落屑のみが認められ、同一箇所に2週間反復経皮投与した局所刺激性試験に比較して皮膚刺激性は明らかに軽度であった。また、これらの試験で認められた皮膚所見は回復性を示した。モルモットの皮膚光感作性試験では、皮膚光感作性の陽性反応が認められた。投与箇所である皮膚のがん原性を評価する目的で実施した経皮投与によるラットのがん原性試験では、がん原性は陰性であった。

ロナセンテープのラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験では、全身性の変化は、経口投与毒性試験でも認められた変化と同様で、かつ休薬により回復性を示す変化であり、投与経路を経皮に変更したことによる新たな毒性所見も認められなかった。反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）を投与した場合でも、体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向、並びに尿検査値への影響がラットに認められたのみであり、ブロナンセリンの反復経口投与時に認められた変化に比べて毒性発現は軽度であった。反復経皮投与毒性試験の無毒性量の全身曝露量は、最大臨床投与量 80 mg/日をヒトに投与したときの曝露量よりも高く、ブロナンセリンの経口投与毒性試験ではロナセンテープの最大臨床投与量よりも十分に高い曝露量での毒性評価が行われ、かつ、ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いことが確認されていることから、反復経皮投与による全身性の変化は、適切な投与量及び全身曝露条件で評価されたと考えられた。遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、ブロナンセリンの経口投与毒性試験において十分に高い全身曝露条件で既に評価されており、ロナセンテープの用法・用量で新たな毒性が発現する可能性は低いものと考えられた。ロナセンテープ中の及び新規添加剤の毒性評価では、投与箇所への影響は認められず、全身性の影響として、各毒性試験の無毒性量の曝露量は臨床最大投与量の

不純物A*

*新薬承認情報提供時に置き換え

不純物A*

ロナセンテープに含まれる[]及び[]([])の曝露量よりも大きいことが確認され、ロナセンテープの用法・用量での不純物及び新規添加剤の局所及び全身曝露により安全性に懸念を生じる可能性は低いと考えられた。

1.5.5 臨床試験の経緯

1.5.5.1 第1相試験

単回貼付試験では、ロナセンテープ旧処方製剤（以下、旧処方製剤）32 mg 1～3 枚を健康成人男性各 9 名に 24 時間単回貼付し、貼付枚数に依存して平均血漿中ブロナンセリン濃度が上昇することが確認された（2.7.2.2.2.1 項参照）。

反復貼付試験では、旧処方製剤 32 mg 2 枚を健康成人男性 9 名に 1 日 1 回 10 日間貼付し、血漿中ブロナンセリン濃度は 7 回の反復貼付後にほぼ定常状態に達することが確認された（2.7.2.2.2.2 項参照）。

単回貼付試験で製剤の接着性に懸念が生じたため、上記 2 試験で使用した旧処方製剤 32 mg と接着性を改善したロナセンテープ新処方製剤（以下、新処方製剤）20 mg（面積は旧処方製剤 32 mg と同様）を健康成人男性各 12 名に単回貼付した時の薬物動態を比較した PK 比較試験を実施した。血漿中ブロナンセリン濃度は両製剤で類似した推移を示したことから（2.7.2.2.2.3 項参照）、以降の試験では新処方製剤を用いることとした。

貼付部位試験では、健康成人男性 36 名を対象に、新処方製剤 20 mg 1 枚を上背部に 24 時間単回貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の貼付部位（胸部、上腕部、腹部及び下背部）での薬物動態を比較した。その結果、上背部を 100%とした場合、胸部、上腕部、腹部での吸収量は上背部の 80%程度、下背部は上背部とほぼ同等であり（2.7.2.2.2.4 項参照）、検討したいずれの貼付部位でもブロナンセリンの吸収に大きな違いはないと判断した。ただし、本剤が皮膚光感作性を有する可能性があることから（2.4.4.8.1 項参照）、第 3 相試験及び長期投与試験では上腕部を除いた背部、胸部及び腹部を貼付部位とすることとした。

患者 P1 試験では、新処方製剤 20 mg 4 枚を統合失調症患者 8 名に 2 週間反復貼付した。安全性に大きな問題はなく、忍容性も良好であったことから統合失調症患者に対する 80 mg までの反復投与時の忍容性が確認された（2.7.2.2.2.5 項参照）。このことから、第 3 相試験及び長期投与試験の最大用量を 80 mg/日とすることに問題はないと判断した。

1.5.5.2 治験相談 1

20[]年[]月に医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（1.13.2.1 参照、#[]）を実施し、主に[]を活用し検証的試験の用量を選択することの妥当性及び長期投与時の安全性評価をするために必要な被験者数の妥当性について相談した。

[]を活用し検証的試験の用量を選択することの妥当性に関しては、機構から「本剤と[]が既に承認されていること、[]及び[]が得られていることを踏まえると、[]

*新薬承認情報提供時に置き換え

に基づき検証的試験の本剤用量を設定することを否定するものではない」との見解を得た。また、「のみからではなく、本剤と及びした上で、本剤のとについて明確に説明する必要がある、には、に基づき検証的試験の本剤用量を設定することは困難と考える。なお、及びに基づき、検証的試験における本剤用量を設定した場合においても、用量設定のであることから、を設定し、に対するすることが必須と考える。」との助言を得た。

長期投与時の安全性評価をするために必要な被験者数の妥当性に関しては、「本剤の、でが、を除き、のでとことを前提とするのであれば、本剤の長期投与試験の目標被験者数を「を」とすることについて、特に異論はない。」との見解を得た。

また、本剤の臨床的意義に関して協議を行い、「機構は、及びから、本剤はと考えられ、本剤開発の臨床的意義は、がにをにおいて、及びことにあると理解する」との見解を得た。

以上の助言を踏まえて、第2相試験を計画し実施した。また、長期投与試験の計画を検討した。

1.5.5.3 第2相試験

ロナセン錠の臨床用量と同程度の臨床効果が期待できるロナセンテープの用量を推定するため、ロナセン錠と同程度のドパミン D₂ 受容体占有率を示すロナセンテープの用量で検討した。統合失調症患者にロナセン錠を8又は16 mg/日で1日2回2週間（最長4週間）投与した後、新処方製剤10、20、40、60又は80 mg/日を1日1回2週間（最長4週間）貼付し、錠剤投与開始2週間後及びテープ剤貼付開始2週間後の線条体ドパミン D₂ 受容体占有率をにより検討した。血漿中薬物濃度及び線条体ドパミン D₂ 受容体占有率を算出した結果、ロナセン錠の臨床用量8 mg/日及び16 mg/日と同程度の臨床効果が期待できるロナセンテープの用量は40 mg/日及び80 mg/日であると推定された（2.7.2.2.2.8 項参照）。以上の結果より、検証的試験における用量を40 mg/日及び80 mg/日と設定した。

1.5.5.4 治験相談2

20年 月までに医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（1.13.2.2 参照、#）を実施し、主に第3相試験及び長期投与試験の治験実施計画（案）、並びに臨床パッケージ（案）につい

て書面により対面助言が実施された。

第3相試験の治験実施計画（案）のうち、特に用量群の設定に関しては、機構から「第3相プラセボ対照試験で[]、[]の[]を設定、開発することは可能と考える。」との見解を得た。ただし、「[]及び[] []において本剤 []ことが前提」であること、「[] []において、本剤 []において []と [] []が []には、本剤 []が [] []と考えられる」こと、「[]が []には、 []に基づく本剤の []され、本剤 []及び [] []及び []として []されることになる」などの見解も得た。

目標被験者数に関しては、「第3相プラセボ対照試験全体の目標被験者数について、[] []、[]と設定すること」、及び予定実施国について「[]と設定し、[]、[]と設定すること」に関し、機構から「異論はない」との見解を得た。

QT/QTc 間隔延長リスクに関しては、「第3相プラセボ対照試験において []及び [] []を実施することが必要と考える。具体的には、[] []において、[]及び [] []することが必要と考える。」との見解を得た。

長期投与試験の治験実施計画骨子（案）の試験デザイン及び目標症例被験者数に関して相談し、試験デザインについて、「臨床的位置付けを検討する評価方法として、[] []及び []に関する []を行うことに、特に異論はない。」及び「第3相長期投与試験について、[]に本剤を [] []と、本剤を []を設定するデザインとすることに、特に異論はない。」との見解を得た。目標被験者数について、「第3相長期投与試験の目標被験者数について、[]において本剤を []、本剤を []における []と設定することに、異論はない。」との見解を得た。

臨床データパッケージの妥当性に関しては、「（本治験相談での） [] []が得られることを前提とすれば、[]に基づいて []を行うことは可能と考える。」との見解を得た。

以上の助言を踏まえて、第3相試験、長期投与試験を計画し実施した。また、臨床薬理試験を計画し実施した。

1.5.5.5 第3相試験

統合失調症患者を対象に観察期（1週間）、二重盲検治療期（6週間）、非盲検治療期（28又は52週間）、事後観察期（1～2週間）の4期からなる国際共同第3相試験（D4904020

試験、以下 20 試験)を実施した。ロナセンテープを 40 mg/日又は 80 mg/日で貼付したときの有効性を、Week 6 でのベースラインからの Positive and Negative Syndrome Scale (以下、PANSS) 合計スコア変化量を主要評価項目としてプラセボと比較し、優越性を検証した。また、ロナセンテープを長期貼付したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。なお、組み入れ期間中に治験実施計画を変更し、目標被験者数を増加し、無益性による早期中止を目的とした盲検解除を伴う中間解析を実施した。

二重盲検治療期では、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された (2.7.3.3.2.1 項参照)。非盲検治療期 (28 週時) では、二重盲検治療期にいずれの群であっても、約半年間のロナセンテープ貼付により有効性評価項目のスコアはベースラインに比べ低下し、悪化することなく安定した状態が維持された。非盲検治療期 (52 週時) でも非盲検治療期 (28 週時) の結果と同じく悪化することなく安定した状態が維持された (2.7.3.3.2.1 項、2.7.3.3.2.4 項参照)。

1.5.5.6 長期投与試験

統合失調症患者を対象にロナセンテープを 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの安全性を検討することを主要目的とし、ロナセン錠からロナセンテープへ切り替えたときの安全性及び有効性、並びにロナセンテープを 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの有効性及び薬物動態を検討することを副次的目的として評価した (D4904040 試験、以下 40 試験)。また、臨床的位置付けに関して剤型に関するアンケート調査及び DAI-10 を評価した。

ロナセンテープを長期間貼付したときの安全性及びロナセン錠を含む経口抗精神病薬からロナセンテープへの切替えによる安全性に臨床的な問題はなかった (2.5.5.7.5、2.5.5.9 項参照)。ロナセンテープを長期貼付した時の統合失調症に対する有効性が示唆された (2.5.4.4 項参照)。ロナセン錠を含む経口抗精神病薬からロナセンテープへの切替えによる有効性評価項目のスコアの悪化はみられなかった (2.7.3.3.2.1 項、2.7.3.3.2.4 項参照)。

1.5.5.7 臨床薬理試験

20 年 月の医薬品第 II 相試験終了後相談時には、CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用を検討する臨床薬理試験を申請パッケージに含める計画とした。しかし、ロナセン錠の相互作用試験結果並びに CYP3A4 阻害薬等による肝 CYP3A4 活性変化の情報をを用いることで、本剤と CYP3A4 阻害薬等併用時のブロナンセリン濃度を推定可能と考えた。そのため、新投与経路の薬物相互作用試験を実施せず、申請時に薬物相互作用を説明することとした (2.7.2.3.3 項参照)。

加温の影響試験では、健康成人男性 12 名を対象に、ロナセンテープ申請製剤 (以下、申請製剤) 40 mg 1 枚を 24 時間単回貼付し、貼付時又は除去直後に貼付箇所を 2 時間加温 (設定温度 40° C) し、血漿中ブロナンセリン薬物動態への影響を検討したところ、加温による血漿中ブロナンセリン薬物動態への影響はいずれも認められなかった (2.7.2.2.2.6 項参照)。

また、患者の剥がし忘れを想定し、長時間貼付した際の薬物動態を検討する目的で 72 時間貼付試験を実施した。健康成人男性 12 名を対象に、申請製剤 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付した時の血漿中ブロナンセリン濃度は、貼付 4 時間後以降上昇し、貼付 22.5 時間後に最大値を示した後、緩やかに低下した (2.7.2.2.2.7 項参照)。このことから、貼り替えの際に先に貼付している剤を剥がし忘れ、新しい剤を更に貼付した場合でも、ブロナンセリン濃度が急激に上昇する可能性は低く、副作用のリスクが大きく上昇することはないと考えられた。

1.5.6 臨床試験結果より期待される有用性

(1) 統合失調症の急性期の症状に対する改善効果を有する

20 試験の二重盲検治療期の主要評価項目である Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との比較で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された (2.5.4.2.1 項参照)。また、20 試験二重盲検治療期では、漸増せずに初回貼付から本剤 40 mg/日又は 80 mg/日をそれぞれ貼付した。貼付初期での有害事象の発現割合について、いずれの事象も 40 mg 群及び 80 mg 群で差がなかった (2.7.4.2.1.1.3 項参照)。二重盲検治療期全体の有害事象の発現割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 60.0% (114/190 名)、62.8% (123/196 名)、67.0% (130/194 名) であったが、重度や重篤な有害事象の発現割合は各群に差がなく、本剤 80 mg/日までの安全性に大きな問題はなかった (2.5.5.5.1 項、2.7.4.2.1.1.2 項参照)。また、中止に至った有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合にも各群差がなかった (2.7.4.2.1.4.1 項参照)。これらのことから、本剤は漸増を要せずに最大有効用量である 80 mg/日から貼付開始が可能である (2.5.6.2.1 項参照)。

(2) 長期貼付時にも有効性は持続し、安定した症状の維持にも使用可能である

20 試験の二重盲検治療期を完了した被験者を対象に実施した 20 試験非盲検治療期では、非盲検治療期 28 週時での PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアは非盲検治療期開始時と比較して低下した (2.5.4.2.4 項、2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3.3-40 参照)。この結果から、本剤により急性期の症状が改善され、その後の長期貼付によりその効果が持続することが示された。また 40 試験でも同様に、Week 52 (LOCF)、Week 52 の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアは本剤貼付開始前と比較して低下が認められた (2.5.4.2.4 項、2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3.3-41 参照)。比較的症状が安定している被験者が多く組み入れられた 40 試験においても、本剤は安定した症状を悪化させることなく長期にわたり有効性が持続することが示された。以上の結果から、本剤は回復期や維持期の治療にも適した剤であると考えられる (2.5.6.2.2 項参照)。

(3) 錐体外路系有害事象の発現割合が低減した剤である

本剤では、錐体外路系有害事象及びアカシジアがロナセン錠と比較し軽減された。実臨床で使用頻度が高い次の 3 剤とは直接比較をしておらず評価期間及び集計方法も異なるものの、本剤はアリピプラゾール及びリスペリドンよりも錐体外路系有害事象、アカシジア及び振戦が軽減され、アカシジア及び振戦は抗コリン作用を有するオランザピン^{文献 22)}と同

程度であると期待できる (2.5.6.2.3 項参照)。

(4) 新たな治療選択肢を提供できる

本剤は世界初の経皮吸収型製剤の抗精神病薬である。剤型に関するアンケート調査の結果から、経皮吸収型製剤が治療の選択肢として加わることを望む患者層があり、更にロナセンテープを使用したいという患者が多く存在することが示唆された (2.5.6.2.4 項参照)。また、DAI-10 の結果から、本剤の使用によって、治療に前向きとなり、アドヒアランスを高め、更には治療の継続につながる可能性があると考え (2.5.6.2.4 項参照)。

以上の臨床、非臨床、品質に関するデータをもって、次の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ロナセンテープ 20 mg

ロナセンテープ 30 mg

ロナセンテープ 40 mg

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはブロナンセリンとして、40～80mg を 1 日 1 回、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。

なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 80mg を超えないこと。

その後、承認審査での照会事項等を踏まえ、用法・用量を以下のように変更することとした。

【用法・用量】

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。

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。

1.5.7 参考文献

- 1) Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45:2-19. 【5.4.33】
- 2) Nakajima S, Gerretsen P, Takeuchi H, Caravaggio F, Chow T, Le Foll B et al. The potential role of dopamine D₃ receptor neurotransmission in cognition. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:799-813. 【5.4.34】
- 3) Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a

- novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:3-14. 【5.4.35】
- 4) Gross G, Drescher K. The Role of Dopamine D3 Receptors in Antipsychotic Activity and Cognitive Functions. In: Geyer MA, Gross G Editors, *Novel Antischizophrenia Treatments*. Heidelberg. Springer. 2012.P.167-210. 【5.4.36】
- 5) Kishi T, Matsuda Y, Nakamura H, Iwata N. Blonanserin for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013;47:149-54. 【5.4.31】
- 6) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第1章 疾患の概念 I.概念. In: *統合失調症治療ガイドライン第2版*. 東京. 医学書院. 2008.P.1. 【5.4.01】
- 7) 池淵 恵美. 新規抗精神病薬と心理社会的治療の統合-統合失調症治療のあらたな展開. *医学のあゆみ*.2005 ; 213 : 677-81. 【5.4.05】
- 8) 渡邊 衡一郎. 統合失調症の新しいゴール設定-remission から recovery へ-. *臨床精神薬理*. 2010;13:1425-36. 【5.4.09】
- 9) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia: A Comprehensive Review of Recent Literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:892-909. 【5.4.19】
- 10) 早稲田 隆. 精神分裂病の維持療法における薬物コンプライアンスの臨床的研究. *精神神経学雑誌*. 1998;5:261-90. 【5.4.20】
- 11) 趙 岳人, 川島 邦浩, 木下 秀一郎, 森脇 正詞, 大賀 肇, 田伏 英晶, ほか. 統合失調症治療における服薬状況の MEMS (Medication Event Monitoring System) 多施設研究—アドヒアランスを維持することの重要性—. *臨床精神薬理*. 2011;14:1551-60. 【5.4.21】
- 12) 澤田 法英, 渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. *臨床精神薬理*. 2008;11:1633-44. 【5.4.08】
- 13) 南光 進一郎. 治療者として我々に何ができるか. *臨床精神薬理*. 2010;13:1448-55. 【5.4.07】
- 14) 樋口 輝彦. 統合失調症患者の社会復帰とアドヒアランス向上. *臨床精神薬理*. 2008;11:491-9. 【5.4.22】
- 15) 山口 創生, 種田 綾乃, 下平 美智代, 久永 文恵, 福井 里江, 吉田 光爾, ほか. 精神障害者支援における Shared decision making の実施に向けた課題: 歴史的背景と理論的根拠. *精神障害とリハビリテーション*.2013; 17(2):182-192. 【5.4.25】
- 16) Hamann J, 渡邊 衡一郎監訳. 精神科での Shared Decision Making (SDM) の導入—ドイツにおける実践—*臨床精神薬理*. 2011;14:678-87. 【5.4.27】
- 17) 吉尾 隆. 薬剤師からみた薬物治療の現状・問題点と今後の展開—剤形の選択は患者さんのアドヒアランスを向上させるか?—. *臨床精神薬理*. 2007;10:2142-9. 【5.4.30】
- 18) Oertel W, Ross J, Eggert K, Adler G. Rationale for transdermal drug administration in

- Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69:S4-9. 【5.4.41】
- 19) 川野 千尋, 平山 武司, 黒山 政一. 患者の質問に答えるための「経皮吸収型製剤のADME」の知識. *薬局*. 2013;64:123-31. 【5.4.42】
- 20) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:514-20. 【5.4.51】
- 21) Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacology*. 2016;30:795-802. 【5.4.43】
- 22) 濱村 貴史, 黒田 重利. 非定型抗精神病薬の副作用とその対策 錐体外路症状発症機序とその対策. *Schizophrenia Frontier*. 2003;4:166-72. 【5.4.65】

ロナセンテープ
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大日本住友製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ロナセンテープは、国内でのみ開発し、海外ではいずれの国においても開発、販売していない。

ブロナンセリン（経口剤）としては、日本（2008 年承認）、韓国（2010 年承認）及び中国（2017 年承認）で承認されている。

ロナセンテープ
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

一般名	プロナンセリン	プロナンセリン	バリペリドン
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%	インヴェガ®錠 3mg インヴェガ®錠 6mg インヴェガ®錠 9mg
会社名	大日本住友製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	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
添付文書改訂日	—	2018 年 12 月改訂（第 13 版）	2018 年 11 月改訂（第 8 版）

580662-16
580661-16
580673-16
580663-16

※2018年12月改訂(第13版)
※2018年4月改訂
貯法: 気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に記載



抗精神病剤

劇薬
処方箋医薬品[※]

ロナセン[®]錠2mg
ロナセン[®]錠4mg
ロナセン[®]錠8mg
ロナセン[®]散2%

LONASEN[®]

プロナンセリン製剤

日本標準商品分類番号
871179

	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
錠 2mg	22000AMX00011	2008年4月	2008年4月	2008年1月
錠 4mg	22000AMX00012	2008年4月	2008年4月	
錠 8mg	22100AMX02285	2010年4月	2010年4月	
散 2%	22000AMX00013	2008年4月	2008年4月	

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- (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) アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、テラプレビル、コピシスタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	ロナセン錠 2mg			ロナセン錠 4mg		
有効成分	1錠中プロナンセリン 2mg			1錠中プロナンセリン 4mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	5.8	2.4	60	7.5	2.3	120
識別コード	DS032			DS033		

販売名	ロナセン錠 8mg			ロナセン散 2%		
有効成分	1錠中プロナンセリン 8mg			1g中プロナンセリン 20mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の割線入り素錠			白色の散剤		
外形				—		
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	—		
	9.0	3.2	240	—		
識別コード	DS035			—		

■効能・効果

統合失調症

■用法・用量

通常、成人にはプ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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。また空腹時で投与を開始し、食後投与に切り替えた場合には血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。〔薬物動態〕、〔臨床成績〕の項参照〕
- (2) 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。

■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) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- (4) 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。〕
- (5) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 薬物過敏症の患者
- (10) 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(Syndrome malin)が起こりやすい。〕

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) 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ため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が大幅に上

昇するおそれがあるため、CYP3A4を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤、HIVプロテアーゼ阻害剤)を投与中の患者に本剤を投与しないこと(「相互作用」の項参照)。また、それ以外でも肝障害のある患者(「慎重投与」の項参照)、高齢者(「高齢者への投与」の項参照)、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。

(4)本剤の投与により血糖上昇が認められており、また、類薬において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との報告があるので、本剤投与中は、口渴、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(類薬)」の項参照〕

(5)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、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(類薬)」の項参照〕

(6)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

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 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、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。

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(外用剤を除く) 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(フロリド) 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) HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) インジナビル(クリキシパン) ロビナビル・リトナビル配合剤(カレトラ) ネルフィナビル(ビラセプト) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル(プリジスタ) アタザナビル(レイアタツ) ホスアンブレナビル(レクシヴァ) テラプレビル(テラビック) コビススタット(スタリビルド)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、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 が17倍、Cmax が13倍に増加したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 アルコール	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等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある。	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。
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。
エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用により本剤の AUC が2.7倍、Cmax が2.4倍に増加したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用により本剤の AUC、Cmax が 1.8 倍に増加したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、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 を誘導するため、経口クリアランスが増加する可能性がある。

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、891 例中 673 例(75.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は振戦、運動緩慢、流涎過多等のパーキンソン症候群(35.0%)、アカシジア(24.1%)、不眠(22.4%)、プロラクチン上昇(19.6%)、ジスキネジア(14.0%)、眠気(11.8%)、不安・焦燥感・易刺激性(11.2%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(5%未満)

無動・強直、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続く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(5%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。

3) 麻痺性イレウス(頻度不明)

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)で制吐作用が認められたため、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があることに注意すること。

4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

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。このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

5) 横紋筋融解症(頻度不明)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。

6) 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

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。

7) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

抗精神薬において、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〕

8) 肝機能障害(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇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) 重大な副作用(類薬)

高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

他の抗精神薬で、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との報告があり、本剤においても血糖値の上昇が認められているため、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〕

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

分類	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈 〉内)	5%未満
過敏症 (注1)		発疹、湿疹、痒痒
循環器 (注2)		血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常(QT間隔の延長、T波の変化等)、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心悸、心拍数増加、心拍数減少
錐体外路 症状 (注3)	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)、アカシジア(静坐不能)、ジスキネジア(構音障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)	ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等)
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇、肝機能異常
眼	〈羞明〉	調節障害、霧視
消化器	便秘、食欲不振、悪心	嘔吐、食欲亢進、下痢、上腹部痛、腹痛、胃不快感、腹部膨満感、口唇炎
内分泌	プロラクチン上昇	月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難、尿閉、尿失禁、頻尿

分類	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は()内)	5%未満
精神神経系	不眠、不安・焦燥感・ 易刺激性、眠気、め まい・ふらつき、頭 重・頭痛、興奮、(し びれ感)、(自殺企図)	過鎮静、脱抑制、抑うつ、 幻覚・幻聴、妄想、被 害妄想、睡眠障害、行 動異常、多動、脳波異常、 躁状態、意識障害、異 常感、会話障害、多弁、 緊張、痙攣
血液		白血球増加、好中球増 加、白血球減少、リン パ球減少、赤血球増加、 貧血、赤血球減少、ヘ モグロビン減少、ヘマ トクリット減少、血小 板増加、血小板減少、 異型リンパ球出現
その他	倦怠感、口渇、脱力 感、(浮腫)、(水中毒)、 (脱毛)	発汗、発熱、体重増加、 体重減少、胸痛、咳嗽、 多飲、顔面浮腫、嚥下性 肺炎、低体温、CK(CPK) 上昇、トリグリセリド 上昇、血中コレステロ ール上昇、血中インス リン上昇、血中リン脂 質増加、血糖上昇、BUN 上昇、BUN減少、血中 総蛋白減少、血中カリ ウム上昇、血中カリウ ム減少、血中ナトリウ ム減少、尿中蛋白陽性、 尿中ウロビリノ陽性、尿 糖陽性

注1：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。

注2：観察を十分に行い、慎重に投与すること。

注3：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。

5. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に生理機能が低下しているため、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。〕

(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。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

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. 適用上の注意

薬剤交付時 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。〕

9. 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)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。

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)動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、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。

(4)げっ歯類(マウス、ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。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。

■薬物動態

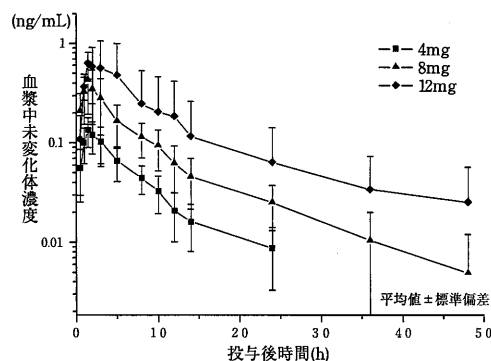
1. 血漿中濃度

(1)単回投与(空腹時投与)

(健康成人8例、空腹時1回投与)

投与量 (mg)	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
4	1.5(1-3)	0.14±0.04	10.7±9.4	0.91±0.34
8	1.5(0.5-2)	0.45±0.22	12.0±4.4	2.82±1.38
12	1.5(1-3)	0.76±0.44	16.2±4.9	6.34±6.34

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差



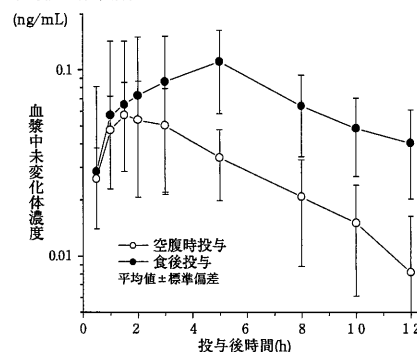
(2)単回投与(食後投与)

食後投与におけるCmax及びAUC₀₋₁₂は、空腹時投与と比較して、それぞれ2.68倍及び2.69倍上昇した。また、食後投与時のTmax及び平均滞留時間(MRT)は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数(kel)に差は認められなかった。

(健康成人12例、2mg 1回投与)

投与時期	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	MRT (h)	kel (1/h)
空腹時	1.8±0.6	0.06±0.03	0.36±0.17	7.19±1.26	0.16±0.03
食後	3.8±1.7	0.14±0.07	0.83±0.38	9.63±4.04	0.15±0.05

平均値±標準偏差



(3)反復投与(食後投与)

〔健康成人10例、1回2mg 1日2回(朝・夕食後)10日間反復投与〕

Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL) ^{b)}
2 (2-2)	0.57±0.19	67.9±27.6	3.22±1.10

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

(注)本剤の承認された1回用量は4mgから、1日用量は通常8～16mg、最大24mgである。

2. 吸収率(参考)

84%(ラット)

3. 血清蛋白結合率

99.7%以上(in vitro、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法)

4. 主な代謝産物及び代謝経路

主な代謝産物：N-脱エチル体(in vivo薬理活性：未変化体の1/44～1/25)

78位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体

(参考)

脳内では、主として未変化体及びN-脱エチル体が認められた。(ラット、イヌ、サル)

代謝経路：プロナセンリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシ化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される。

5. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：尿中及び糞便中

排泄率：健康成人(外国人)6例に¹⁴C-プロナセンリン4mgを朝食2時間後単回投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射能の約59%及び約30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量(糞便中放射能の5%未満)認められた。

6. 代謝酵素

チトクロームP-450分型種：CYP3A4(未変化体のピペラジン環のN-脱エチル化及びシクロオクタン環の酸化)

7. 相互作用

エリスロマイシン併用時の薬物動態¹⁾

(健康成人12例に本剤2mgを朝食後投与)

	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 ^{c)}	3(2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)本剤投与7日前より投与前日までエリスロマイシン1,200mg/日(分4)を反復経口投与し、本剤投与時はエリスロマイシン300mgを併用グレープフルーツジュース併用時の薬物動態²⁾

(健康成人12例に本剤2mgを朝食後投与)

	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.22±0.13	12.3±11.7	1.73±0.96
併用投与時 ^{c)}	2.5(1-6)	0.39±0.25	15.7±8.7	3.17±1.71

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)本剤投与60分前及び投与時にグレープフルーツジュース200mLを摂取

(外国人での成績)

ケトコナゾール併用時の薬物動態

(健康成人(外国人)12例に本剤2.5mgを朝食後投与)

	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	3(1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 ^{c)}	4.3(2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)本剤投与7日前より投与当日までケトコナゾール400mg/日反復経口投与

(注)本剤の承認された1回用量は4mgから、1日用量は通常8～16mg、最大24mgである。

■臨床成績

リスベリドン及びハロペリドールを対照薬として二重盲検比較試験を実施した。本剤(8～24mg)又は対照薬(リスベリドン2～6mg又はハロペリドール4～12mg)は1日2回朝食後及び夕食後に投与した。最終評価時での陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)の合計スコア変化量、改善率及び平均1日投与量は次のとおりであった。なお、リスベリドンとの比較試験ではPANSS合計スコア変化量(許容差-7)、ハロペリドールとの比較試験では改善率(Δ=10%)を有効性主要評価項目として本剤と対照薬との非劣性を検証した。

	リスベリドンとの比較試験 ³⁾		ハロペリドールとの比較試験 ⁴⁾	
	本剤	リスベリドン	本剤	ハロペリドール
PANSS合計スコア変化量 ^{a)} (評価例数)	-11.1±17.3 (156)	-11.5±17.4 (144)	-10.0±18.4 (114)	-7.8±18.2 (111)
薬剤間の差の95%信頼区間	-4.40～3.48		-2.61～7.00	
改善率 (中等改善以上の例数/評価例数)	51.0% (79/155)	56.6% (81/143)	61.2% (74/121)	51.3% (60/117)
薬剤間の差の95%信頼区間	-5.7～16.9		-2.7～22.4	
平均1日投与量	16.3mg	4.0mg	15.8mg	8.1mg

a)平均値±標準偏差

長期投与試験として3試験を実施した。各試験における改善率の推移及び最終評価時の改善率は次のとおりであった。

改善率 (中等改善以上の 例数/評価例数)	長期投与試験(1) 長期投与試験(2) ⁵⁾ 長期投与試験(3) ⁶⁾			
	0週	3.9% ^{a)} (2/51)	24.6% ^{a)} (15/61)	24.6% ^{a)} (79/321)
	28週後	75.9% ^{a)} (22/29)	75.0% ^{a)} (36/48)	51.9% ^{a)} (137/264)
	52～56週後	70.6% ^{a)} (12/17)	86.8% ^{a)} (33/38)	55.5% ^{a)} (86/155)
	最終評価時	60.4% ^{a)} (29/48)	68.3% ^{a)} (41/60)	48.1% ^{a)} (153/318)

a)前治療抗精神病薬の改善率

■薬効薬理

1. 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	EDあるいはED ₅₀ (mg/kg)		備考
	プロナセンリン	ハロペリドール	
条件回避反応抑制作用 単回投与(ラット、経口) ^{a)} 反復投与(ラット、経口) ^{a)}	ED ₅₀ :0.55 耐性なし	ED ₅₀ :0.62 耐性なし	抗精神病効果と相関
側坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用(ラット、経口) ^{a)}	ED:0.3～3	ED:1、3	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害の改善作用(ラット、静脈内) ^{a)}	ED:1	—	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用(ラット、経口)	ED ₅₀ :0.446	ED ₅₀ :0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改善作用(マウス、経口) ^{a)}	ED:0.3、1	—	陰性症状改善作用の指標
アポモルヒネ誘発プレバリス抑制障害改善作用(ラット、経口) ^{a)}	ED:0.3～3	ED:1、3	認知障害改善作用の指標
カタレプシー惹起作用(ラット、経口) ^{a)}	ED ₅₀ :16.4	ED ₅₀ :5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393誘発異常口唇運動増強作用(ラット、経口) ^{a)}	10mg/kg/day で作用なし	ED:3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED：作用用量、ED₅₀：50%作用用量

2. 作用機序

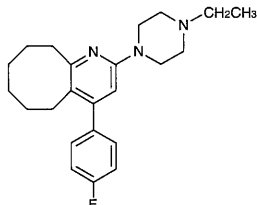
In vitro受容体結合試験において、プロナセンリンはドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂、D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示した。主要代謝物であるN-脱エチル体もドパミンD₂受容体サブファミリー(D₂、D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示したが、ドパミンD₂受容体への親和性はプロナセンリンの約1/10であった。また、N-脱エチル体はセロトニン5-HT_{2C}受容体及び5-HT₁受容体に対しても親和性が認められた。しかし、プロナセンリン及びN-脱エチル体とも、アドレナリンα₁、ヒスタミンH₁、ムスカリンM₁等の受容体に対する親和性は低かった⁷⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：プロナンセリン Blonanserin

化学名：2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine

構造式：



分子式：C₂₂H₃₀FN₃

分子量：367.50

性 状：白色の結晶性の粉末。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点：123 ～ 126℃

■包装

ロナセン錠2mg：[PTP]100錠(10錠×10)

ロナセン錠4mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]1,000錠

ロナセン錠8mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]1,000錠

ロナセン散2%：[バラ]100g

■主要文献

- 1)松本和也ほか：臨床精神薬理, 11：891, 2008
- 2)松本和也ほか：臨床精神薬理, 11：901, 2008
- 3)三浦貞則：臨床精神薬理, 11：297, 2008
- 4)村崎光邦：臨床精神薬理, 10：2059, 2007
- 5)村崎光邦：臨床精神薬理, 10：2241, 2007
- 6)木下利彦：臨床精神薬理, 11：135, 2008
- 7)采輝昭ほか：臨床精神薬理, 10：1263, 2007
- 8)Noda, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 265：745, 1993

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標

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) パ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)。]

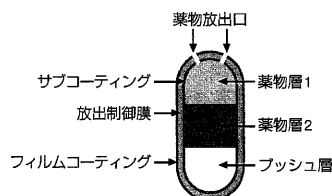
【組成・性状】

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 ^{※1,2)} 、黒酸化鉄 ^{※3)} 、乳糖水和物 ^{※1)} 、トリアセチン ^{※1)} 、マクロゴール400 ^{※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む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ため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 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%)、鋇体外路障害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)[※]：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)[※]：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)[※]：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ため注意すること。
- (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) (頻度不明)[※]：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)[※]：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)[※]：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)[※]：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)[※]：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)[※]、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)[※]：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)[※]： 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 ^{※)}
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽喉炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白黴菌感染	気道感染
良性、悪性及び詳細不明の新生生物			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、自殺企図、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、パーキンソンニズム、振戦、ジストニー、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネシア、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、膵炎、菌痛、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		Al-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、発汗、逆むけ、全身性毒麻疹、血管浮腫	

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明 ^{※)}
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	筋痙攣、筋肉痛、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、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、中等及び処置合併症			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、並びにバリペリドンパルミチン酸エステル持続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。〕

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、バ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、砕いたり、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

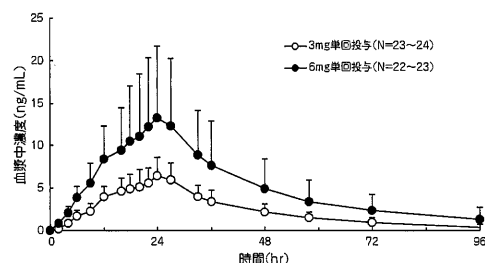
- 1) 他の抗精神病薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2) 外国で実施された認知症に関連した精神症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- 3) α 1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、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) パリペリドンではリスベリドンの主活性代謝物であり、リスベリドンでげっ歯類(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 C_{max} 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 ^{a)}
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 C_{max} 及び AUC_{∞} が、それぞれ36%及び37%増加した。なお、 t_{max} 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 C_{max} 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、 t_{max} 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バリペリドンの薬物動態パラメータ[平均値±S.D.]

腎機能 ^{b)}	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)に本剤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 C_{max} 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 C_{max} 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¹⁴C-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 C_{max} 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)

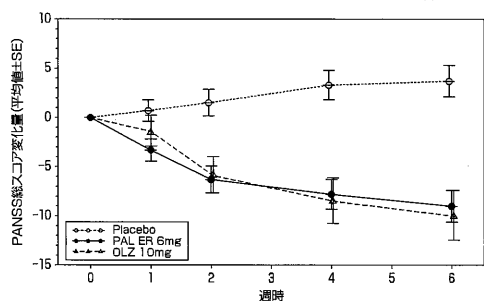
統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤6mg、1日1回の固定用量で6週間投与したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤6mg群 9.1±18.4、プラセボ群 3.8±18.9で、群間差は-12.7であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.0001, 共分散分析)。

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)}
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]
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D₂受容体拮抗作用を有し、ラットでア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、リスベ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D₂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D₂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】

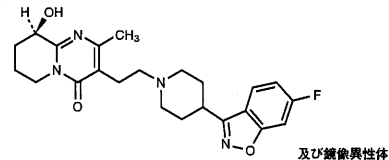
一般名：パリエリドン(JAN)、Paliperidone(JAN)

化学名：(9R)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one(JAN)

分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₃

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装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.: パリエ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.: パリエ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.: リスベリドンのがん原性試験(社内資料)
- 5) Verstraeten, A., et al.: リスベリドンのがん原性試験(社内資料)
- 6) Eerdeken, M., et al.: パリエリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 7) Boom, S., et al.: パリエリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 8) Crauwels, H., et al.: パリエ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) Eerdeken, M., et al.: パリエ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エ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エリドン徐放錠の薬物動態の検討(社内資料)
- 13) Mannens, G., et al.: パリエリドンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 14) Mannens, G., et al.: パリエリドンの代謝の検討(社内資料)
- 15) Bohets, H., et al.: パリエリドンの代謝酵素の検討(社内資料)
- 16) Kramer, M., et al.: パリエリドンの代謝及び排泄の検討(社内資料)
- 17) van de Vliet, L., et al.: パリエ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エ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.: パリエ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.: パリエ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.: パリエ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.: パリエ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

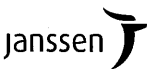
フリーダイヤル 0120-183-275

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



20XX年X月作成 (第1版)

貯法：遮光・室温保存
使用期限：外箱等に記載劇薬
処方箋医薬品^註

抗精神病剤

ロナセンテープ[®]20mg

ロナセンテープ[®]30mg

ロナセンテープ[®]40mg

LONASEN[®]

日本標準商品分類番号

871179

	20mg	30mg	40mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2008年1月		

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること プロナンセリン経皮吸収型製剤

最新の添付文書を参照すること

禁忌(次の患者には使用しないこと)

- (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- (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) アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル)、テラプレビル、コビシスタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

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
有効成分	1枚中プロナンセリン 20mg	1枚中プロナンセリン 30mg	1枚中プロナンセリン 40mg
添加物	ミリスチン酸イソプロピル、ジブチルヒドロキシトルエン、その他4成分		
色・剤形	白色半透明～微黄色半透明のテープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。		
外形	断面図 		
	平面図(ライナー) 		
	平面図(支持体) 		
大きさ	62.4mm×62.4mm	76.3mm×76.3mm	90.6mm×85.6mm
面積	38.6cm ²	57.9cm ²	77.2cm ²

効能・効果**統合失調症****用法・用量**

通常、成人にはプ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。

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

プロナンセリン経口製剤から本剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能であるが、患者の状態を十分観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。

本剤からプロナンセリン経口製剤へ切り替える場合には、プロナンセリン経口製剤の用法・用量に従って、1回 4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量すること。

なお、プロナンセリン経口製剤と本剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意すること。

■使用上の注意**1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)**

- (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) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- (4) 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。〕
- (5) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 薬物過敏症の患者
- (10) 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(Syndrome malin)が起こりやすい。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 1日貼付量を遵守し、本剤の貼付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。
- (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、本剤使用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ため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4を強く阻害する薬剤(アゾール系抗真菌剤、HIVプロテアーゼ阻害剤)を投与中の患者に本剤を投与しないこと〔「相互作用」の項参照〕。また、それ以外でも肝障害のある患者〔「慎重投与」の項参照〕、高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (5) 本剤の使用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、本剤使用中は、口渴、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〕

- (6)本剤の使用に際し、あらかじめ上記(5)の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、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使用する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (8)本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、適切な処置を行うか、本剤を休薬又は本剤の使用を中止すること。
- (9)光線過敏症が発現するおそれがあるので、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後1～2週間は、貼付していた部位への直射日光を避けること。〔動物実験(モルモット)で皮膚光感作性が認められている。〔「その他の注意」の項参照〕〕

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。〔「薬物動態」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、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。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く) 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(フロリード) 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) HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) インジナビル(クリキシパン) ロピナビル・リトナビル配合剤(カレトラ) ネルフィナビル(ピラセプト) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル(プリジスタ) アタザナビル(レイアタツ) ホスアンブレナビル(レクシヴァ) テラプレビル(テラピック) コビススタット(スタリビルド)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 アルコール	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使用すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある。	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。
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。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量あるいは低用量から開始するなど慎重に使用すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、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 を誘導するため、クリアランスが増加する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

4. 副作用

国際共同第3相試験における安全性解析対象例 521 例中(日本人患者 139 例を含む)、副作用(臨床検査値異常を含む)が 310 例(日本人患者 94 例を含む)(59.5%)に認められた。主な副作用はパーキンソン症候群(14.0%)、アカシジア(10.9%)、適用部位紅斑(7.7%)等であった。

国内第3相長期投与試験における安全性解析対象例 200 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)が 137 例(68.5%)に認められた。主な副作用は適用部位紅斑(22.0%)、プロラクチン上昇(14.0%)、パーキンソン症候群(12.5%)、適用部位そう痒感(10.0%)、アカシジア(9.0%)、不眠(8.0%)等であった。

(1)重大な副作用

1)悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)

無動減熱、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、使用を中止し、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(頻度不明)

長期使用により、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、使用中止後も症状が持続することがある。

3)麻痺性イレウス(頻度不明)

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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、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)

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。このよ

うな場合には使用を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

5)横紋筋融解症(頻度不明)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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使用を中止し、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。

6)無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

7)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、使用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〕

8)肝機能障害(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

9)高血糖(0.1%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(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、使用を中止し、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〕

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、使用中止等の適切な処置を行うこと。

分類	5%以上	5%未満	頻度不明(注4)
過敏症 (注1)		発疹、湿疹、そう痒	
循環器 (注2)		血圧上昇、血圧低下、心電図異常(QT間隔の延長、T波の変化等)、徐脈、動悸	起立性低血圧、頻脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心拍数増加、心拍数減少
錐体外路症状 (注3)	パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)(13.6%)、アカシジア(静坐不能)(10.4%)	ジスキネジア(構語障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球回転発作、後弓反張等)	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇、肝機能異常、脂肪肝	LDH上昇、ALP上昇
眼		眼の乾燥	調節障害、霧視、羞明
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、食欲亢進、上腹部痛、胃不快感、胃炎、胃腸炎、腹痛	腹部膨満感、口唇炎

分類	5%以上	5%未満	頻度不明(注4)
内分泌	プロラクチン上昇		月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難	尿閉、尿失禁、頻尿
精神神経系	統合失調症の悪化	不眠、睡眠障害、眠気、めまい・ふらつき、不安・焦燥感・易刺激性、頭重・頭痛、自殺企図、興奮、攻撃性、抑うつ、脱抑制、行動異常、妄想、悪夢、痙攣	過鎮静、幻覚・幻聴、被害妄想、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、しびれ感
血液		白血球増加、白血球減少	好中球増加、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現
皮膚 (適用部位)	紅斑(11.7%)、そう痒感	皮膚炎、湿疹、発疹、丘疹、小水疱、変色、刺激感、乾燥、びらん、皮膚剥脱、蕁麻疹	
その他	体重増加	倦怠感、脱力感、体重減少、CK(CPK)上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血糖上昇、糖尿病、血糖低下、胸痛、口渇、尿中蛋白陽性、上気道感染、発熱、鼻出血、鼻咽頭炎、四肢痛	発汗、咳嗽、多飲、水中毒、顔面浮腫、浮腫、嚥下性肺炎、低体温、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、BUN上昇、BUN減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、尿中ウロビリノ陽性、尿糖陽性、脱毛

注1：異常が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2：観察を十分に行い、慎重に使用すること。

注3：症状があらわれた場合には必要に応じ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。

注4：プロナセリン経口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

高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。

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使用すること。〔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)授乳中の婦人に使用する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

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. 適用上の注意

交付時

(1)包装袋を開封せず交付すること。〔本剤の品質は光の影響を受ける。〕

(2)貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及びその家族に指導すること。〔貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕

貼付部位

(1)本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

(2)創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

(3)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

貼付時

(1)本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2)本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

(3)本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(4)貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分確認すること。

貼付期間中

(1)本剤が皮膚から一部剥離し粘着力が弱くなった場合は、サージカルテープ等で縁を押さえること。本剤が剥離した場合は、再貼付又は必要に応じて新しいものを貼付すること。

(2)使用済みの製剤は接着面を内側にして貼り合わせた後、小児の手の届かないところに安全に廃棄すること。〔貼付24時間後も製剤中に本剤の成分が残っている。〕

9. 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)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)動物実験(イヌ)で嘔吐作用が認められたため、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。

(4)げっ歯類(マウス、ラット)に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/kg/日)で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。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。

(5)動物実験(モルモット)で皮膚光感作性が認められている。

■薬物動態

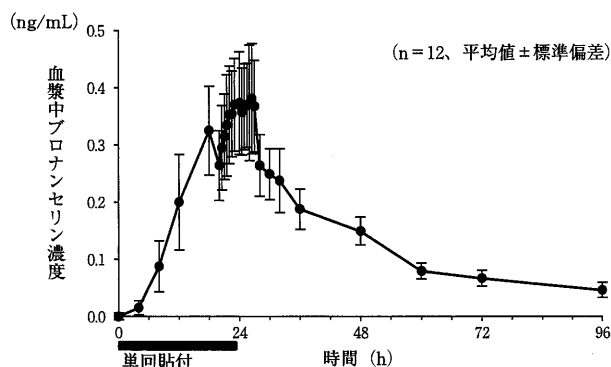
1. 血漿中濃度

(1)単回貼付(健康成人)¹⁾

健康成人12例に本剤40mgを上背部に24時間単回貼付したとき、血漿中プロナセリン濃度は貼付約25時間後に最高濃度(C_{max})に達し、以後緩やかに減少した。

C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
0.42±0.09	13.16±2.77	25.3(22.0-27.0)	41.9±17.0

平均値±標準偏差、*：中央値(最小値-最大値)

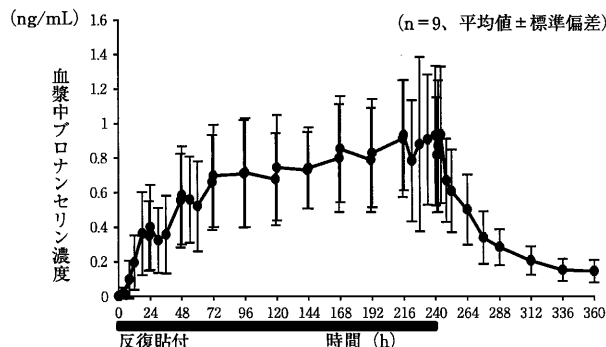


(2)反復貼付(健康成人)²⁾

健康成人9例に本剤40mgに相当する用量を1日1回10日間背部に反復貼付したとき、平均血漿中プロナセリン濃度は、7日間ではほぼ定常状態に達したと考えられた。定常状態でのプロナセリン濃度の日内変動は小さく、最終(10回)貼付時のプロナセリン濃度の最大値(C_{max})と最小値(C_{min})の比は平均1.25であった。

	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
初回貼付時	0.41±0.25	0.31±0.18	9.82±5.37	24.0(18-24)	—
最終貼付時	0.96±0.41	0.78±0.36	21.05±9.40	24.0(18-28)	46.4±11.3

平均値±標準偏差、*：中央値(最小値-最大値)



(3)反復貼付(統合失調症患者)³⁾

統合失調症患者に本剤40mg又は80mgを胸部、腹部、背部のいずれかに1日1回反復貼付したときの平均血漿中プロナセリン濃度は、用量に比例して増加した。また、貼付1及び2週後の濃度は、いずれの用量でも貼付6週後の濃度の60%及び80%程度だったことから、本剤を統合失調症患者に反復貼付した時の血漿中プロナセリン濃度は、貼付後2週間程度ではほぼ定常状態に達すると考えられた。

貼付群	本剤 40mg		本剤 80mg	
	例数	濃度 (ng/mL)	例数	濃度 (ng/mL)
1 週後	187	0.67±0.38	192	1.32±0.76
2 週後	175	0.88±0.52	184	1.83±0.98
6 週後	162	1.16±0.81	169	2.23±1.31

平均値±標準偏差

2. 血清蛋白結合率

99.7%以上(in vitro、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法)^{4), 5), 6)}

3. 主な代謝産物及び代謝経路

主な代謝産物：7.8位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体
N-脱エチル体⁷⁾

代謝経路：プロナセリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される。⁸⁾

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：尿中及び糞便中

排泄率：健康成人(外国人)6例に¹⁴C-プロナセリン4mgを朝食2時間後単回経口投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射能の約59%及び約30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン

酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量(糞便中放射能の5%未満)認められた。^{7,9)}

5. 代謝酵素(in vitro)

プロナセリンは、主としてCYP3A4で代謝(未変化体のピペラジン環のN-脱エチル化及びシクロオクタン環の酸化)されると考えられる。⁹⁾

6. 相互作用

プロナセリン経口剤にエリスロマイシン併用時の薬物動態¹⁰⁾

(健康成人12例にプロナセリン2mgを朝食後経口投与)

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 ^{c)}	3(2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)プロナセリン投与7日前より投与前日までエリスロマイシン1,200mg/日(分4)を反復経口投与し、プロナセリン投与時はエリスロマイシン300mgを併用

(外国人での成績)

プロナセリン経口剤にケトコナゾール併用時の薬物動態¹¹⁾

(健康成人(外国人)12例にプロナセリン2.5mgを朝食後経口投与)

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	3(1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 ^{c)}	4.3(2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)プロナセリン投与7日前より投与当日までケトコナゾール400mg/日反復経口投与

(注)プロナセリン経口剤の承認された1回用量は4mgから、1日用量は通常8~16mg、最大24mgである。

本剤を貼付したとき、プロナセリンは初回通過効果を受けないため、プロナセリン経口剤を投与したときに比べ、CYP3A4阻害剤・誘導剤併用時の薬物動態への影響は小さいと考えられる。

臨床成績

1. 国際共同第3相試験³⁾

急性期の統合失調症患者を対象にプラセボ対照の二重盲検治療期(6週間)と非盲検治療期[52週間(日本)、28週間(日本以外)]から構成される国際共同第3相試験を実施した。

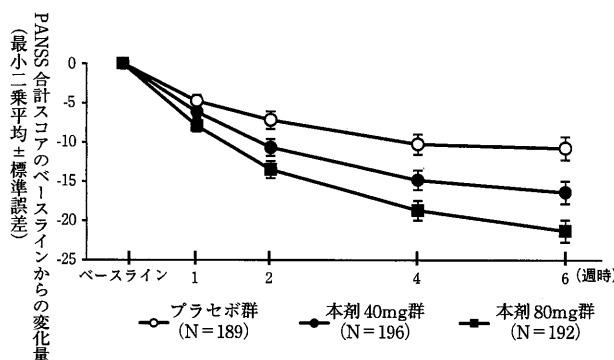
(1)二重盲検治療期で、580例(日本人患者164例を含む)に本剤40mg、80mg又はプラセボを1日1回6週間貼付した。modified Intention-to-treat(以下、mITT)集団のベースラインからの6週時のPositive and Negative Syndrome Scale(以下、PANSS)合計スコア変化量は次のとおりであった。本剤40mg群及び80mg群共に、PANSS合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった。

貼付群	例数 ^{a)}	PANSS 合計スコア			
		ベースライン (平均値±標準偏差)	変化量(最小二乗平均±標準誤差) ^{b)}		
			6週時におけるベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
				群間差 [95%信頼区間]	調整p値 ^{c)}
プラセボ	189	99.5±13.84	-10.8±1.47		
本剤40mg	196	101.6±15.55	-16.4±1.43	-5.6±2.04 [-9.6, -1.6]	0.007
本剤80mg	192	101.5±14.76	-21.3±1.41	-10.4±2.03 [-14.4, -6.4]	< 0.001

a)mITT 集団

b)Mixed Model for Repeated Measuresによる解析

c)Hochbergの方法を用いて多重性を調整



(2)非盲検治療期は二重盲検治療期を完了した患者を対象に継続して実施し、431例(日本人患者102例を含む)に本剤を1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法で貼付した。28週時までのPANSS合計スコアの推移は下表のとおりであった。

評価時期	二重盲検治療期 プラセボ群			二重盲検治療期 40mg 群			二重盲検治療期 80mg 群		
	例数	PANSS 合計 スコア	ベース ライン からの 変化量	例数	PANSS 合計 スコア	ベース ライン からの 変化量	例数	PANSS 合計 スコア	ベース ライン からの 変化量
開始時	131	84.6±19.98	-	143	80.1±19.23	-	157	78.1±20.28	-
12週時	104	68.7±20.38	-15.3±18.58	109	65.9±17.83	-11.8±13.55	126	67.5±19.03	-10.3±12.88
28週時	83	62.1±21.04	-23.1±20.73	91	59.3±17.81	-18.5±16.09	114	60.8±20.06	-17.0±14.10

平均値±標準偏差

2. 国内第3相長期投与試験¹²⁾

国内の統合失調症患者を対象に、本剤への直接切り替えによる非盲検52週間長期投与試験を実施した(1日1回、40mg、60mg又は80mgの漸増漸減法)。ロナセン錠単剤6週間投与を経て本剤貼付を開始したコホート、及びすぐに本剤貼付を開始したコホートのPANSS合計スコアは下表のとおりであった。

評価時期	ロナセン錠単剤6週間投与後に 本剤を52週間貼付したコホート			すぐに本剤を52週間貼付した コホート		
	例数	PANSS 合計スコア	ベース ライン からの 変化量	例数	PANSS 合計スコア	ベース ライン からの 変化量
ロナセン錠投与前ベースライン	108	65.7±22.19	-			
ベースライン	97 ^{a)}	63.6±21.23 ^{a)}	-	103	67.5±21.34	-
6週時	80	62.9±20.63	-0.6±5.41	95	63.3±19.92	-3.3±7.18
12週時	75	61.1±20.79	-1.9±5.92	88	61.7±20.87	-4.9±10.42
28週時	67	60.3±22.20	-1.2±10.29	69	59.7±20.70	-7.9±12.52
52週時	57	56.0±19.00	-3.5±8.41	60	57.0±21.58	-9.2±15.08
最終評価時 (LOCF) ^{b)}	97	63.5±22.98	-0.1±11.59	103	64.1±23.79	-3.4±15.30

平均値±標準偏差

a)ロナセン錠投与6週時

b)Last Observation Carried Forwardによる解析

治療継続率(95%信頼区間)は、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤を52週間貼付したコホートの28週で64.9%(54.6~73.5)、52週で58.8%(48.3~67.8)、すぐに本剤を52週間貼付したコホートの28週で66.0%(56.0~74.3)、52週で57.3%(47.2~66.2)であった。

なお、ロナセン錠単剤6週間投与後に本剤貼付を開始したコホートでは、下表に示す用量でロナセン錠から本剤へ切り替えた。

ロナセン錠最終投与量	本剤開始貼付量
8mg/日	40mg/日
12mg/日	60mg/日
16mg/日	80mg/日

■薬効薬理

1. 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	ED あるいは ED ₅₀ (mg/kg)		備考
	プロナンセリン	ハロペリドール	
条件回避反応抑制作用 単回投与(ラット、経口) ¹³ 反復投与(ラット、経口) ¹³	ED ₅₀ :0.55 耐性なし	ED ₅₀ :0.62 耐性なし	抗精神病効果と相関
側坐核内ドパミン投与による 運動過多の抑制作用(ラット、経口) ¹⁴	ED:0.3~3	ED:1、3	ドパミン仮説に基づく 統合失調症の病態 モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭 前皮質自発発火障害の改善 作用(ラット、静脈内) ¹⁴	ED:1	—	ドパミン仮説に基づく 統合失調症の病態 モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動 過多抑制作用(ラット、経口) ¹⁵	ED ₅₀ :0.446	ED ₅₀ :0.287	陽性症状改善作用の 指標
フェンシクリジン誘発無動 改善作用(マウス、経口) ¹⁵	ED:0.3、1	—	陰性症状改善作用の 指標
アボロヒネ誘発プレパルス 抑制障害改善作用(ラット、 経口) ¹⁵	ED:0.3~3	ED:1、3	認知障害改善作用の 指標
カタレプシー惹起作用(ラット、 経口) ¹⁵	ED ₅₀ :16.4	ED ₅₀ :5.63	急性期錐体外路系副 作用の指標
SKF38393 誘発異常口唇運動 増強作用(ラット、経口) ¹⁵	10mg/kg/day で作用なし	ED:3	慢性期錐体外路系副 作用の指標

ED：作用用量、ED₅₀：50%作用用量

2. 作用機序

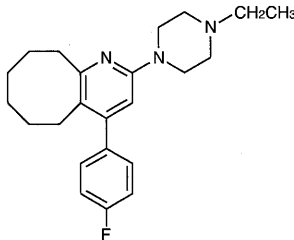
In vitro 受容体結合試験において、プロナンセリンはドパミン D₂ 受容体サブファミリー(D₂、D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。また、プロナンセリンはアドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁ 及び M₃ 等の受容体に対して主作用であるドパミン D₂ 受容体サブファミリー(D₂、D₃)及びセロトニン5-HT_{2A}受容体への親和性に比べて低い親和性を示した。^{13), 16), 17)}

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：プロナンセリン Blonanserin

化学名：2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine

構造式：



分子式：C₂₃H₃₀FN₃

分子量：367.50

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点：123~126℃

■取扱い上の注意

小児の手の届かない場所に保管すること。

■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。

■包装

ロナセンテープ 20mg：70枚(1枚/袋×70袋)、280枚(1枚/袋×280袋)
ロナセンテープ 30mg：70枚(1枚/袋×70袋)、280枚(1枚/袋×280袋)
ロナセンテープ 40mg：70枚(1枚/袋×70袋)、280枚(1枚/袋×280袋)

■主要文献

- 1)大日本住友製薬資料：健康成人における単回貼付試験
- 2)大日本住友製薬資料：健康成人における反復貼付試験
- 3)大日本住友製薬資料：国際共同第3相試験
- 4)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討1(ヒト血清、ヒト血清アルブミンおよびα₁-酸性糖蛋白を用いた検討)
- 5)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討2(プロナンセリンおよび代謝物を用いた検討)
- 6)大日本住友製薬資料：ヒト血清たん白結合の検討3(各種共存薬物との相互作用の検討)
- 7)大日本住友製薬資料：ヒトの血漿、尿および糞中の代謝物検索
- 8)大日本住友製薬資料：ヒト代謝 CYP の同定
- 9)大日本住友製薬資料：¹⁴C標識体を用いたマスバランス試験
- 10)松本和也ほか：臨床精神薬理, 11：891, 2008
- 11)大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 12)大日本住友製薬資料：国内第3相長期投与試験
- 13)采輝昭ほか：臨床精神薬理, 10：1263, 2007
- 14)Noda, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 265：745, 1993
- 15)大日本住友製薬資料：メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用
- 16)大日本住友製薬資料：ドパミン D₂、D₃及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する作用及び拮抗作用
- 17)大日本住友製薬資料：ムスカリン M₃受容体への結合親和性

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

ロナセンテープ 製造販売承認申請

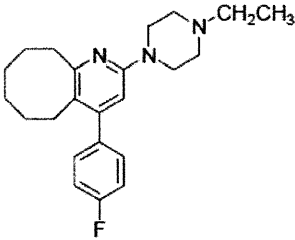
CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	<u>一般名</u>： ブロナンセリン <u>化学名</u>： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine <u>化学式（分子量）</u>： C₂₃H₃₀FN₃（367.50） <u>構造式</u>： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象度－疾患重症度
CK (CPK)	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第5版
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LS Mean	Least square mean	最小二乗平均
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PT	Preferred term	基本語
SIADH	Syndrome inappropriate antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

目次

1. 効能・効果及びその設定根拠	5
1.1 効能・効果	5
1.2 効能・効果の設定根拠	5
2. 用法・用量及びその設定根拠	6
2.1 用法・用量	6
2.2 用法・用量及びその設定根拠	6
2.2.1 用法の設定根拠	6
2.2.1.1 貼付部位	6
2.2.1.2 貼付回数	6
2.2.2 用量の設定根拠	6
3. 使用上の注意及びその設定根拠	8

1. 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・効果

■効能・効果

統合失調症

1.2 効能・効果の設定根拠

急性期の統合失調症患者を対象にプラセボ対照の二重盲検治療期（6 週間）と非盲検治療期〔52 週間（日本）、28 週間（日本以外）〕から構成される国際共同第 3 相試験（以下、20 試験）及び国内の統合失調症患者を対象にロナセンテープ申請製剤（以下、本剤）への直接切り替えによる非盲検 52 週間長期投与試験（以下、40 試験）を実施した。対象は、2 試験とも Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) の診断基準により統合失調症と診断され、同意取得時に 18 歳以上の患者とした。加えて、20 試験では急性期の患者を対象とするため、Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアが 80 以上とし、PANSS 評価で妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上で、2 ヶ月以内に統合失調症に伴う精神症状の悪化があることを選択基準として設定し、更にプラセボレスポnderを排除するためランダム化時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下した患者を除外した。40 試験では精神症状に関する選択基準は設定しなかった。

20 試験二重盲検治療期は本剤 40 mg、80 mg 又はプラセボを背部、胸部又は腹部に 1 日 1 回、6 週間貼付した。主要評価項目である 6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差 [LS Mean (95% CI)] は、40 mg 群では-5.6 (-9.6, -1.6)、80 mg 群では-10.4 (-14.4, -6.4) で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された [40 mg 群 adjusted $p=0.007$ 、80 mg 群 adjusted $p<0.001$ 、Mixed Model for Repeated Measures (Hochberg 法)]。Effect size は 40 mg 群で 0.297、80 mg 群で 0.555 であった (2.7.3.3.2.1 項参照)。

40 試験では、本剤 40 mg、60 mg 又は 80 mg で漸増漸減し、背部、胸部又は腹部に 1 日 1 回、52 週間貼付した。PANSS 合計スコア及び Clinical Global Impression - Severity of Illness（以下、CGI-S）スコアは貼付期間を通じて悪化することなく維持していた (2.7.3.3.2.1 項、2.7.3.3.2.4 項参照)。

本剤を投与された被験者のほとんどに何らかの有害事象がみられたが、抗精神病薬として特に大きな問題となるものはなく、忍容性は良好であった (2.7.4.2.1 項参照)。

したがって、効能・効果は「統合失調症」と設定した。

2. 用法・用量及びその設定根拠

2.1 用法・用量

■用法・用量

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。

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。

2.2 用法・用量及びその設定根拠

2.2.1 用法の設定根拠

2.2.1.1 貼付部位

健康成人男性を対象として貼付部位に関する検討を行った（貼付部位試験、D4904059）。ロナセンテープ新処方製剤 20 mg 1 枚を各部位（上背部、胸部、上腕部、腹部、下背部）に 24 時間単回貼付した時の血漿中ブロナンセリン濃度を測定した。上背部とそれ以外の部位に貼付した場合の血漿中ブロナンセリン濃度を比較した結果、上背部を 100%とした場合、胸部、上腕部、腹部での吸収量は上背部の 80%程度、下背部は上背部と同等であった（2.7.2.2.2.4 項参照）。これらの結果から、検討したいずれの貼付部位でもブロナンセリンの吸収に大きな差はないと判断した。

モルモットを用いた皮膚光感作性試験の結果、皮膚光感作性の陽性反応が認められたことを受け（2.6.6.8.3 項参照）、20 試験及び 40 試験での貼付部位はいずれも皮膚が露出される可能性が高い上腕部を除いた胸部、腹部、背部のいずれかとした。

以上のことから、貼付部位に関する用法は胸部、腹部、背部とした。

2.2.1.2 貼付回数

健康成人男性を対象に、ロナセンテープ旧処方製剤 32 mg 1 枚から 3 枚を 24 時間単回貼付し、血漿中ブロナンセリン並びに代謝物濃度を測定した（単回貼付試験、D4904016）。血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後から上昇し、いずれの枚数でも貼付終了時に最大になり、その後は緩やかに低下した（2.7.2.2.2.1 項参照）。

また、健康成人男性を対象に、本剤 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付した時の薬物動態を検討した（72 時間貼付試験、D4904073）。血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後以降上昇し、貼付 22.5 時間後に最大値を示した後、緩やかに低下した（2.7.2.2.2.7 項参照）。

以上の結果から、貼付回数に関する用法は 1 日 1 回とした。

2.2.2 用量の設定根拠

20 試験二重盲検治療期（6 週間）では、ランダム化後漸増することなく治験薬貼付開始日から 40 mg 群は 40 mg/日を、80 mg 群は 80 mg/日を貼付した。主要評価項目である 6 週時の PANSS 合計スコア変化量は、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された（2.7.3.3.2.1 項参照）。80 mg 群の PANSS 合計スコアの改善は Week 1 か

ら認められ(2.7.3.3.2.1 項参照)、貼付初期の精神症状の悪化と考えられる有害事象(精神病性障害、統合失調症)の発現割合及び中止に至った精神症状の悪化と考えられる有害事象の発現割合はプラセボ群や40 mg 群と比較して低い傾向にあり(2.7.4.2.1.1.3 項、2.7.4.7 項 表 2.7.4.7-24 参照)、中止した被験者の割合も低かった(2.7.4.7 項 表 2.7.4.7-25 参照)。これらのことから、本剤を80 mg/日で貼付開始することにより早期の症状改善や治療の中止を避けることが可能になると考えられた。事象別の貼付初期の有害事象の発現割合及び重症度(貼付初期の精神症状の悪化と考えられる事象以外)に40 mg 群及び80 mg 群で明確な差がなかったが(2.7.4.2.1.1.3 項、2.7.4.7 項 表 2.7.4.7-26 参照)、錐体外路系有害事象(全体)では80 mg 群で発現割合がわずかに高い傾向にあった(2.7.4.2.1.5.2.1 項 表 2.7.4.2-33 参照)。二重盲検治療期全体の有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に60.0% (114/190 名)、62.8% (123/196 名)、67.0% (130/194 名)であったが(2.5.5.5.1 項参照)、重度や重篤な有害事象の発現割合は各群に差がなく、80 mg までの安全性に大きな問題はなかった(2.7.4.2.1 項、2.7.4.2.1.3 項、2.7.4.2.1.1.2 項参照)。

また40 試験では、本剤を40~80 mg/日で背部、胸部又は腹部に1日1回52週間貼付した。PANSS 合計スコア及びCGI-S スコアは貼付期間を通じて悪化することなく安定していた(2.5.4.2.4 項、2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3.3-41 参照)。コホート2ではすべての被験者が本剤40 mg/日で貼付を開始したが、Week 1 で約4割の被験者が60 mg/日に増量し、そのうち1名はWeek 1 のうちに更に80 mg/日に増量した。またWeek 2 までに増量した被験者は約5割で、そのうち3割近くが80 mg/日に増量した(2.7.4.7 項 表 2.7.4.7-27 参照)。このことから、本薬での治療を本剤で開始する場合、比較的症状の安定した患者でも状態に応じて本剤80 mg/日からの貼付開始を考慮すべきと考えられた。安全性について、本剤を投与された被験者のほとんどに何らかの有害事象がみられたものの、患者の状態を慎重に観察することによって、臨床的安全性に大きな問題なく使用可能であると考えられた(2.5.5.9 項参照)。なお、80 mg/日を超えた貼付量の安全性は確認されていない。

以上のことから、貼付初期の安全性を重視して開始用量は本剤40 mg/日を中心とするが、急性期や安定期などの病期に関わらず臨床的に高用量が必要な場合には、状態に応じて開始用量を最大80 mg/日とすることもできることとした。維持用量は40~80 mg/日、最大用量は80 mg/日とした。

3. 使用上の注意及びその設定根拠

禁忌（次の患者には使用しないこと）

- | |
|--|
| <p>(1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(4) アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、テラプレビル、コビススタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> |
|--|

設定根拠

本剤は、既承認のブロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤と同様の注意喚起が必要と判断し設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意

ブロナンセリン経口製剤から本剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能であるが、患者の状態を十分観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。
--

本剤からブロナンセリン経口製剤へ切り替える場合には、ブロナンセリン経口製剤の用法・用量に従って、1回4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量すること。 なお、ブロナンセリン経口製剤と本剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意すること。
--

設定根拠

ブロナンセリン経口製剤から本剤へ切り替える場合、若しくは本剤からブロナンセリン経口製剤へ切り替える場合の切り替え方法及び用量の目安を示し、過量投与の状態となることを避けるために設定した。

使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- | |
|---|
| <p>(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。〕</p> <p>(2) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕</p> |
|---|

- (4) 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。〕
- (5) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (9) 薬物過敏症の患者
- (10) 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 (Syndrome malin) が起こりやすい。〕

設定根拠

本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤と同様の注意喚起が必要と判断し設定した。

使用上の注意 2. 重要な基本的注意

- (1) 1日貼付量を遵守し、本剤の貼付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。
- (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、本剤使用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) 本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4を強く阻害する薬剤（アゾール系抗真菌剤、HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者に本剤を投与しないこと（「相互作用」の項参照）。また、それ以外でも肝障害のある患者（「慎重投与」の項参照）、高齢者（「高齢者への投与」の項参照）、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (5) 本剤の使用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、本剤使用中は、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〕
- (6) 本剤の使用に際し、あらかじめ上記(5)の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、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使用する場合には注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

- (8) 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、適切な処置を行うか、本剤を休薬又は本剤の使用を中止すること。
- (9) 光線過敏症が発現するおそれがあるので、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後 1～2 週間は、貼付していた部位への直射日光を避けること。[動物実験（モルモット）で皮膚光感作性が認められている。「その他の注意」の項参照]

設定根拠

- (1) 本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤に準じた注意喚起が必要と判断し設定した。また、患者に対して本剤の 1 日貼付量を遵守させ、過量投与の状態となることを避けるために設定した。
- (2)～(7) 本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤に準じた注意喚起が必要と判断し設定した。
- (8) 本剤の臨床試験において適用部位皮膚症状の発現率は 23.9% (172/721 例) であったことから、本剤により皮膚症状が発現した場合の適切な処置について注意喚起するために設定した。
- (9) モルモットを用いた皮膚光感作性試験で陽性反応が認められており、光線過敏症が発現するおそれがあることから設定した。更に、本剤の臨床試験は貼付終了後も事後観察日までの 1～2 週間は遮光した条件で実施したことに基づき、剥離後の遮光期間を設定した。[2.6.6.8.3 項参照]

使用上の注意 3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[「薬物動態」の項参照]

設定根拠

本剤の代謝酵素を記載した。

(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、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。
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤（外	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、クリアランスが減少する可能性

用剤を除く) イトラコナゾール (イ トリゾール) ポリコナゾール (ブイ フェンド) ミコナゾール (フロリ ード) 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) HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) インジナビル (クリキ シバン) 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) サキナビル (インビラ ーゼ) ダルナビル (プリジス タ) アタザナビル (レイア タツ) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) テラプレビル (テラビッ ク) コビシスタット (スタリ ビルド)		がある。[「薬物動態」の項参 照]
--	--	----------------------

設定根拠

本剤は、既承認のブロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤と同様の注意喚起が必要と判断し設定した。なお、CYP3A4 を強く阻害する薬剤の機序・危険因子欄では、現行の経口剤添付文書に記載した経口剤での相互作用データを削除し、参照先の「薬物動態」の項に、当該データ及び本剤は経口剤と異なり初回通過効果を受けず、相互作用による血中濃度の上昇率が経口剤より小さいと考えられる旨を記載した。[2.7.2.3.3 項参照]

(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 アルコール	相互に作用を増強すること があるので、減量するな ど慎重に使用すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中 枢神経抑制作用による。

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ことがある。	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。
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。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量あるいは低用量から開始するなど慎重に使用すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、クリアランスが減少する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、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を誘導するため、クリアランスが増加する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]

設定根拠

本剤は、既承認のプロナセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤に準じた注意喚起が必要と判断し設定した。なお、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤若しくはCYP3A4 誘導作用を有する薬剤の機序・危険因子欄では、現行の経口剤添付文書に記載した経口剤での相互作用データを削除し、参照先の「薬物動態」の項に、当該データ及び本剤は経口剤と異なり初回通過効果を受けず、相互作用による血中濃度の変動が経口剤より小さいと考えられる旨を記載した。[2.7.2.3.3 項参照] また、本剤が経口剤と異なり消化管での代謝阻害の影響を受けず、グレープフルーツジュースによる相互作用を考慮する必要がないことから、現行の経口剤添付文書で併用注意であるグレープフルーツジュースを削除した。

使用上の注意 4. 副作用

国際共同第3相試験における安全性解析対象例 521 例中（日本人患者 139 例を含む）、副作用（臨床検査値異常を含む）が 310 例（日本人患者 94 例を含む）（59.5%）に認められた。主な副作用はパーキンソン症候群（14.0%）、アカシジア（10.9%）、適用部位紅斑（7.7%）等であった。

国内第3相長期投与試験における安全性解析対象例 200 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）が 137 例（68.5%）に認められた。主な副作用は適用部位紅斑（22.0%）、プロラクチン上昇（14.0%）、パーキンソン症候群（12.5%）、適用部位そう痒感（10.0%）、アカシジア（9.0%）、不眠（8.0%）等であった。

設定根拠

本剤の承認時まで実施した臨床試験（国際共同第3相試験及び国内第3相長期投与試験）

験)で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin) (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、使用を中止し、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 (頻度不明)

長期使用により、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、使用中止後も症状が持続することがある。

3) 麻痺性イレウス (頻度不明)

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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、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)

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。このような場合には使用を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

5) 横紋筋融解症 (頻度不明)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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使用を中止し、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。

6) 無顆粒球症、白血球減少 (頻度不明)

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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 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、使用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]

8) 肝機能障害 (頻度不明)

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 高血糖 (0.1%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (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、使用を中止し、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〕

設定根拠

本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤に準じた注意喚起が必要と判断し設定した。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、使用中止等の適切な処置を行うこと。

分類	5%以上	5%未満	頻度不明 (注 4)
過敏症 (注 1)		発疹、湿疹、そう痒	
循環器 (注 2)		血圧上昇、血圧低下、心電図異常 (QT 間隔の延長、T 波の変化等)、徐脈、動悸	起立性低血圧、頻脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心拍数増加、心拍数減少
錐体外路 症状 (注 3)	パーキンソン症候群 (振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等) (13.6%)、アカシジア (静坐不能) (10.4%)	ジスキネジア (構語障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等)、ジストニア (痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球回転発作、後弓反張等)	
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、肝機能異常、脂肪肝	LDH 上昇、ALP 上昇
眼		眼の乾燥	調節障害、霧視、羞明
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、食欲亢進、上腹部痛、胃不快感、胃炎、胃腸炎、腹痛	腹部膨満感、口唇炎
内分泌	プロラクチン上昇		月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難	尿閉、尿失禁、頻尿

精神神経系	統合失調症の悪化	不眠、睡眠障害、眠気、めまい・ふらつき、不安・焦燥感・易刺激性、頭重・頭痛、自殺企図、興奮、攻撃性、抑うつ、脱抑制、行動異常、妄想、悪夢、痙攣	過鎮静、幻覚・幻聴、被害妄想、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、しびれ感
血液		白血球増加、白血球減少	好中球増加、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現
皮膚 (適用部位)	紅斑 (11.7%)、そう痒感	皮膚炎、湿疹、発疹、丘疹、小水疱、変色、刺激感、乾燥、びらん、皮膚剥脱、蕁麻疹	
その他	体重増加	倦怠感、脱力感、体重減少、CK (CPK) 上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血糖上昇、糖尿病、血糖低下、胸痛、口渇、尿中蛋白陽性、上気道感染、発熱、鼻出血、鼻咽頭炎、四肢痛	発汗、咳嗽、多飲、水中毒、顔面浮腫、浮腫、嚥下性肺炎、低体温、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、BUN 上昇、BUN 減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、尿中ウロビリルン陽性、尿糖陽性、脱毛
注1：異常が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 注2：観察を十分に行い、慎重に使用すること。 注3：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。 注4：ブロナンセリン経口剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。			

設定根拠

本剤の承認時まで実施した臨床試験（国際共同第3相試験及び国内第3相長期投与試験）で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。なお、5%未満の副作用は2例以上発現が認められたものを示した。ブロナンセリン経口剤でのみ報告されているものは頻度不明とした。

なお、副作用は以下の集計表に基づき記載した。

基本語 (PT)	添付文書記載 副作用名	例数 (発現割合)
アレルギー性皮膚炎、発疹、蕁麻疹	発疹	4 例 (0.6%)
湿疹	湿疹	2 例 (0.3%)
そう痒症、全身性そう痒症	そう痒	2 例 (0.3%)
血圧上昇、高血圧	血圧上昇	11 例 (1.5%)
低血圧	血圧低下	2 例 (0.3%)
心電図 QT 延長、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波逆転、心電図 T 波振幅減少、心電図 T 波増高、第一度房室ブロック	心電図異常	6 例 (0.8%)
徐脈、洞性徐脈	徐脈	8 例 (1.1%)
動悸	動悸	3 例 (0.4%)
心室内伝導障害	不整脈	1 例 (0.1%)
心室性期外収縮	心室性期外収縮	1 例 (0.1%)
心拍数減少	心拍数減少	1 例 (0.1%)
パーキンソニズム、パーキンソン歩行、よだれ、安静時振戦、運動緩慢、運動障害、筋緊張亢進、筋固縮、筋骨格硬直、振戦、表情減少、歩行障害、無動、流涎過多	パーキンソン症候群	98 例 (13.6%)
アカシジア	アカシジア (静坐不能)	75 例 (10.4%)
ジスキネジア、構語障害、舌障害、舌突出、嚥下障害	ジスキネジア	25 例 (3.5%)
ジストニア、眼球回転発作	ジストニア	17 例 (2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST (GOT) 上昇	7 例 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT (GPT) 上昇	14 例 (1.9%)

基本語 (PT)	添付文書記載 副作用名	例数 (発現割合)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	4 例 (0.6%)
血中ビリルビン増加	ビリルビン上昇	3 例 (0.4%)
肝機能異常、肝機能検査値上昇、肝酵素上昇、肝障害	肝機能異常	13 例 (1.8%)
脂肪肝	脂肪肝	2 例 (0.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	LDH 上昇	1 例 (0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	ALP 上昇	1 例 (0.1%)
眼球乾燥症、涙液分泌低下	眼の乾燥	2 例 (0.3%)
悪心	悪心	6 例 (0.8%)
嘔吐	嘔吐	6 例 (0.8%)
便秘	便秘	18 例 (2.5%)
下痢	下痢	5 例 (0.7%)
食欲減退	食欲不振	5 例 (0.7%)
過食、食欲亢進	食欲亢進	5 例 (0.7%)
上腹部痛	上腹部痛	2 例 (0.3%)
消化不良、腹部不快感	胃不快感	2 例 (0.3%)
胃炎	胃炎	2 例 (0.3%)
胃腸炎	胃腸炎	2 例 (0.3%)
腹痛	腹痛	2 例 (0.3%)
血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症	プロラクチン上昇	56 例 (7.8%)
不規則月経	月経異常	1 例 (0.1%)
乳汁漏出症	乳汁分泌	1 例 (0.1%)
排尿困難	排尿困難	2 例 (0.3%)
夜間頻尿	頻尿	1 例 (0.1%)

基本語 (PT)	添付文書記載 副作用名	例数 (発現割合)
精神症状、精神病 性障害、統合失調 症	統合失調症の 悪化	40 例 (5.5%)
中期不眠症、不眠 症	不眠	34 例 (4.7%)
過眠症、睡眠の質 低下、睡眠障害	睡眠障害	5 例 (0.7%)
傾眠	眠気	14 例 (1.9%)
回転性めまい、体 位性めまい、頭位 性回転性めまい、 浮動性めまい	めまい・ふら つき	16 例 (2.2%)
易刺激性、不安、 落ち着きのなさ	不安・焦燥 感・易刺激性	13 例 (1.8%)
頭痛	頭重・頭痛	17 例 (2.4%)
自殺企図、自殺念 慮	自殺企図	9 例 (1.2%)
激越	興奮	7 例 (1.0%)
攻撃性、敵意	攻撃性	5 例 (0.7%)
うつ病、抑うつ気 分、抑うつ症状	抑うつ	4 例 (0.6%)
衝動行為	脱抑制	4 例 (0.6%)
異常行動、不適切 な性的行動	行動異常	4 例 (0.6%)
思考伝播、妄想	妄想	2 例 (0.3%)
悪夢、異常な夢	悪夢	2 例 (0.3%)
全身性强直性間 代性発作	痙攣	2 例 (0.3%)
鎮静	過鎮静	1 例 (0.1%)
失神	意識障害	1 例 (0.1%)
感覚鈍麻	しびれ感	1 例 (0.1%)
好酸球数増加、白 血球数増加、白血 球増加症	白血球増加	4 例 (0.6%)
好中球数減少、白 血球減少症	白血球減少	2 例 (0.3%)
好中球数増加	好中球増加	1 例 (0.1%)
血小板数減少	血小板減少	1 例 (0.1%)

基本語 (PT)	添付文書記載 副作用名	例数 (発現割合)
適用部位紅斑	適用部位紅斑	84 例 (11.7%)
適用部位そう痒 感	適用部位そう 痒感	57 例 (7.9%)
適用部位皮膚炎	適用部位皮膚 炎	21 例 (2.9%)
適用部位湿疹	適用部位湿疹	5 例 (0.7%)
適用部位発疹	適用部位発疹	5 例 (0.7%)
適用部位丘疹	適用部位丘疹	3 例 (0.4%)
適用部位小水疱	適用部位小水 疱	3 例 (0.4%)
適用部位変色	適用部位変色	7 例 (1.0%)
適用部位刺激感	適用部位刺激 感	5 例 (0.7%)
適用部位乾燥	適用部位乾燥	2 例 (0.3%)
適用部位びらん	適用部位びら ん	3 例 (0.4%)
適用部位皮膚剥 脱	適用部位皮膚 剥脱	2 例 (0.3%)
適用部位蕁麻疹	適用部位蕁麻 疹	2 例 (0.3%)
過体重、体重増加	体重増加	45 例 (6.2%)
倦怠感、四肢不快 感、疲労	倦怠感	10 例 (1.4%)
顔面不全麻痺、筋 力低下、無力症	脱力感	10 例 (1.4%)
体重減少	体重減少	8 例 (1.1%)
血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	CK (CPK) 上 昇	9 例 (1.2%)
血中トリグリセ リド増加、高トリ グリセリド血症、 高脂血症	トリグリセリ ド上昇	7 例 (1.0%)
血中コレステロ ール増加、高コレ ステロール血症	血中コレステ ロール上昇	3 例 (0.4%)
低カリウム血症	血中カリウム 減少	2 例 (0.3%)
血中ナトリウム 減少、低ナトリウ ム血症	血中ナトリウ ム減少	5 例 (0.7%)

基本語 (PT)	添付文書記載 副作用名	例数 (発現割合)
空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、高血糖	血糖上昇	9 例 (1.2%)
糖尿病	糖尿病	4 例 (0.6%)
低血糖	血糖低下	2 例 (0.3%)
胸痛、胸部不快感、非心臓性胸痛	胸痛	5 例 (0.7%)
口渇、口内乾燥	口渇	3 例 (0.4%)
蛋白尿、尿中蛋白陽性	尿中蛋白陽性	4 例 (0.6%)
上気道感染	上気道感染	2 例 (0.3%)
熱感、発熱	発熱	2 例 (0.3%)

基本語 (PT)	添付文書記載 副作用名	例数 (発現割合)
鼻出血	鼻出血	2 例 (0.3%)
鼻咽頭炎	鼻咽頭炎	2 例 (0.3%)
四肢痛	四肢痛	2 例 (0.3%)
多汗症	発汗	1 例 (0.1%)
多飲症	多飲	1 例 (0.1%)
末梢性浮腫	浮腫	1 例 (0.1%)
血中カリウム増加	血中カリウム上昇	1 例 (0.1%)
糖尿	尿糖陽性	1 例 (0.1%)

以下の事象については、発現例数が1例のみ、かつプロナセリン経口剤でも報告されていないため、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。

循環器	心筋虚血、高血圧クリーゼ
眼	ぶどう膜炎、流涙、結膜出血、複視
消化器	上部消化管出血、口腔内不快感、痔瘻、逆流性食道炎
内分泌	性機能不全
精神神経系	呼吸困難、意欲減退、摂食障害、遺尿
血液	リンパ球増加
皮膚 (適用部位)	適用部位ざ瘡、適用部位反応、適用部位感染、適用部位膿瘍
その他	ざ瘡、ほてり、ガングリオン、クレアチニン上昇、グリコヘモグロビン増加、歯痛、白癬、皮膚乾燥、突然死、耳鳴、背部痛、脂質異常症、自律神経失調、蜂巣炎、血尿、転倒、電解質異常、骨粗鬆症

使用上の注意 5. 高齢者への投与

高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、一般に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使用すること。

設定根拠

本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤と同様の注意喚起が必要と判断し設定した。

なお、本剤の臨床試験において、高齢者で非高齢者に比べ血中濃度が上昇する傾向は認められなかった。〔2.7.2.3.2 項参照〕

使用上の注意 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使用すること。〔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) 授乳中の婦人に使用する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

設定根拠

本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤と同様の注意喚起が必要と判断し設定した。

使用上の注意 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。〕

設定根拠

小児等に対する本剤の使用経験はないことから設定した。

使用上の注意 8. 適用上の注意**交付時**

- (1) 包装袋を開封せず交付すること。〔本剤の品質は光の影響を受ける。〕
- (2) 貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及びその家族に指導すること。〔貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕

貼付部位

- (1) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。
- (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

- (3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。
- (3) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (4) 貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分確認すること。

貼付期間中

- (1) 本剤が皮膚から一部剥離し粘着力が弱くなった場合は、サージカルテープ等で縁を押さえること。本剤が剥離した場合は、再貼付又は必要に応じて新しいものを貼付すること。
- (2) 使用済みの製剤は接着面を内側にして貼り合わせた後、小児の手の届かないところに安全に廃棄すること。〔貼付 24 時間後も製剤中に本剤の成分が残っている。〕

設定根拠**交付時**

- (1) 本剤の苛酷試験（光）において類縁物質の増加及び含量低下が認められていることから、本剤の安定性を確保するため設定した。〔2.3.P.8.3 項参照〕
- (2) 誤って前日の製剤を貼付したまま次の製剤が貼付され過量投与の状態となることを避けるために設定した。

貼付部位

- (1) 本剤の臨床試験で、副作用として適用部位紅斑、適用部位そう痒感等、適用部位の皮膚症状が報告されていることから、同一箇所を繰り返し貼付することにより皮膚症状が発現することを避けるために設定した。
- (2) 皮膚角質層の損傷により、本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があるため設定した。
- (3) 発汗、汚れ等のある皮膚では、本剤の粘着性が損なわれる可能性があるため設定した。

貼付時

- (1) 本剤の安定性は包装袋に入った状態で確認しているため、開封後は速やかに使用するように注意喚起するために設定した。
- (2) 本剤を適切に使用するために設定した。
- (3) 本剤を適切に使用するために設定した。
- (4) 誤って前日の製剤を貼付したまま次の製剤が貼付され過量投与の状態となることを避けるために設定した。

貼付期間中

- (1) 本剤が途中で剥離した場合は、効果が減弱する可能性があり、注意喚起するために設定した。
- (2) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤に小児が誤って触

れ事故につながらないように設定した。

使用上の注意 9. 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) 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) 動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、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。
- (4) げっ歯類（マウス、ラット）に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス（1mg/kg/日以上）で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット（1mg/kg/日）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。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。
- (5) 動物実験（モルモット）で皮膚光感作性が認められている。

設定根拠

- (1)～(4) 本剤は、既承認のプロナンセリン経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤に準じた注意喚起が必要と判断し設定した。
なお、本剤の臨床試験において、原因不明の突然死が1例報告されている。
- (5) 本剤のモルモットを用いた皮膚光感作性試験で陽性反応が認められていることから設定した。[2.6.6.8.3 項参照]

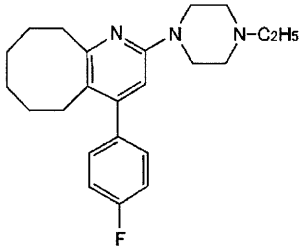
ロナセンテープ
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現 行)

化学名・別名	2-(4-Ethyl-1-piperaziny)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine (ブロナンセリン)
構 造 式	
効 能・効 果	統合失調症
用 法・用 量	通常、成人にはブロナンセリンとして1回4 mg、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8～16 mg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24 mgを超えないこと。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：ブロナンセリン 製剤： ・ロナセン錠2 mg (1錠60 mg中、ブロナンセリン2 mg含有) ・ロナセン錠4 mg (1錠120 mg中、ブロナンセリン4 mg含有) ・ロナセン散2% (1,000 mg中、ブロナンセリン20 mg含有) ・ロナセン錠8 mg (1錠240 mg中、ブロナンセリン8 mg含有)

毒 性	【単回投与】	
	ラット（概略の致死量）：経口　>2000 mg/kg（♂），2000 mg/kg（♀） 腹腔　500 mg/kg（♂♀） ・主な所見：死亡，自発運動減少，腹臥，眼瞼下垂，傾眠，呼吸緩徐，体重減少， 乳腺の発達	
	イヌ（♂♀，概略の致死量）：経口　>960 mg/kg ・主な所見：腹筋の力み運動，嘔吐，自発運動減少，傾眠，震え	
	【反復投与】	
	ラット（13 週間，経口，0.4, 2, 10, 50 mg/kg/日）：無毒性量　0.4 mg/kg/日 ・主な所見：自発運動減少，摂餌量・摂水量減少(2 mg/kg/日以上)，眼瞼下垂，体重 増加抑制(10 mg/kg/日以上)，肝臓の相対重量増加(50 mg/kg/日)	
	ラット（26 週間，経口，0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg/日）：無毒性量　0.1 mg/kg/日 ・主な所見：摂餌量・摂水量減少，血漿中 Ca 減少，肝小葉周辺性の肝細胞空胞 変性(1 mg/kg/日以上)，自発運動減少，眼瞼下垂，体重増加抑制(10 mg/kg)	
	イヌ（13 週間，経口，1, 10, 100 mg/kg/日）：無毒性量　1 mg/kg/日 ・主な所見：嘔吐，震え，赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値増加 (10 mg/kg/日以上)，自発運動減少，頭部褐色毛の脱色，体重減少， 摂餌量減少，肝臓の腫大，リンパ節及び主に消化管のリンパ小節に おけるマクロファージ集簇・大脳・延髄・脊髄における神経の細胞 腫大を特徴とする薬物誘発性脂質症(100 mg/kg/日)	
	イヌ（52 週間，経口，0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg/日）：無毒性量　1 mg/kg/日 ・主な所見：体重増加抑制又は減少，血漿中 ALP 活性増加（3 mg/kg/日以上），血漿 中トリグリセリド減少，肝 Cytochrome P-450 量増加，肝 Aminopyrine N-demethylase 活性増加（10 mg/kg/日以上），血漿中遊離脂肪酸減少， 肝臓重量増加（30 mg/kg/日）	
副 作 用	副作用発現率：673/891＝75.5 %（臨床検査値異常を含む）	
	副作用の種類 パーキンソン症候群 アカシジア 不眠 ジスキネジア 眠気	(件数) 323 227 212 130 112 等
	臨床検査値異常の種類 プロラクチン上昇 CK（CPK）上昇 血圧低下 ALT（GPT）上昇 トリグリセリド上昇	(件数) 176 40 34 24 20 等
会 社	■■■■■■■■■■（原体：製造） ■■■■■■■■■■（原体：製造） 大日本住友製薬株式会社（原体：製造，製剤：製造）	

(追 加)

化学名・別名	
構 造 式	
効 能・効 果	
用 法・用 量	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。 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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体： ブロナンセリン 製剤： ロナセンテープ 20 mg (1 枚中ブロナンセリン 20 mg 含有) ロナセンテープ 30 mg (1 枚中ブロナンセリン 30 mg 含有) ロナセンテープ 40 mg (1 枚中ブロナンセリン 40 mg 含有)
毒 性	【反復投与】 ラット (4 週間、経皮、2、6、20 mg/kg/日) - 全身毒性の無毒性量：雄 6 mg/kg/日、雌 20 mg/kg/日 - 主な所見： - 全身：体重増加抑制傾向、摂餌量の低値傾向、尿量・尿中電解質排泄量の低値・低値傾向、尿浸透圧の高値 (20 mg/kg/日) - 投与部位 (皮膚)：落屑 (肉眼) (20 mg/kg/日)、プラセボテープ群に比べて表皮肥厚・真皮の炎症性細胞浸潤の程度が強くなる傾向 (2 mg/kg/日以上) ラット (13 週間、経皮、2、6、20 mg/kg/日) - 全身毒性の無毒性量：求めず - 主な所見： - 全身：体重増加抑制、摂餌量・摂水量の低値、尿量・尿中電解質排泄量の低値、総コレステロール・リン脂質の低値 (20 mg/kg/日) - 投与部位 (皮膚)：落屑、紅斑 (肉眼) (6 mg/kg/日以上)、プラセボテープ群に比べて表皮肥厚・真皮の炎症性細胞浸潤の発現頻度が増加する傾向 (2 mg/kg/日以上) イヌ (4 週間、経皮、1、3、10 mg/kg/日) - 全身毒性の無毒性量：10 mg/kg/日 - 主な所見： - 全身：なし - 投与部位 (皮膚)：プラセボテープ群とほぼ同じ発現頻度・程度の表皮肥厚・真皮の炎症性細胞浸潤 (1 mg/kg/日以上) イヌ (13 週間、経皮、1、3、10 mg/kg/日) - 全身毒性の無毒性量：求めず - 主な所見： - 全身：なし - 投与部位 (皮膚)：紅斑・浮腫・丘疹 (肉眼) (プラセボテープ群・1 mg/kg/日群・10 mg/kg/日群)、プラセボテープ群とほぼ同じ発現頻度・

	程度の表皮肥厚・真皮の炎症性細胞浸潤（1 mg/kg/日以上）			
副 作 用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）447/721＝62.0 %			
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
	パーキンソン症候群	98	プロラクチン上昇	56
	適用部位紅斑	84	体重増加	45
	アカシジア	75	ALT（GPT）上昇	14
	適用部位そう痒感	57	肝機能異常	13
	統合失調症の悪化	40 等	血圧上昇	11 等
会 社	[redacted]（原体：製造）			
	[redacted]（原体：製造）			
	[redacted]（製剤：製造）			
	大日本住友製薬株式会社（原体：製造，製剤：製造）			

ロナセンテープ
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	6
第5部（モジュール5）臨床試験報告書	12

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.1	製造業者	大日本住友製薬株式会社	-	国内	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	大日本住友製薬株式会社	-	国内	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	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	大日本住友製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
3.2.P.1	製剤及び処方		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3.01	製造工程及びプロセス・コントロール		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3.02	製造工程及びプロセス・コントロール		-	国内	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		-	国内	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		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）		-	国内	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		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.01	DSP-5423P 40mg、30mg及び20mgの規格及び試験方法における純度試験（1）類縁物質の分析法バリデーション		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3.02	DSP-5423P 40mg、30mg及び20mgの規格及び試験方法における純度試験 の分析法バリデーション		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.03	DSP-5423P 40mg、30mg及び20mgの規格及び試験方法における放出試験の分析法バリ デーション		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.04	DSP-5423P 40mg、30mg及び20mgの規格及び試験方法における定量法及び確認試験の分 析法バリデーション		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.05	DSP-5423P (40mg、30mg、20mg) の規格及び試験方法における の分析法バリデーション		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.06	DSP-5423P 微生物限度試験法のバリデーション (生菌数試験)		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.07	DSP-5423P 微生物限度試験法のバリデーション (特定微生物試験)		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.08	DSP-5423P 微生物限度試験法のバリデーション (40mg製剤生菌数試験)		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3.09	DSP-5423P 微生物限度試験法のバリデーション (40mg製剤特定微生物試験)		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論		-	国内	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		-	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.01	申請用安定性試験用DSP-5423P包装品の実測値測定		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.02	DSP-5423P 20mg製剤の加速試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.03	DSP-5423P 20mg製剤の長期保存試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.04	DSP-5423P 20mg製剤の苛酷試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.05	DSP-5423P 20mg製剤の光安定性試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.06	DSP-5423P 20mg製剤の使用時光安定性試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.07	DSP-5423P 30mg製剤の加速試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.08	DSP-5423P 30mg製剤の長期保存試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.09	DSP-5423P 30mg製剤の苛酷試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.10	DSP-5423P 30mg製剤の光安定性試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.11	DSP-5423P 30mg製剤の使用時光安定性試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.12	DSP-5423P 40mg製剤の加速試験		20年 月 - 20年 月	国内	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3.13	DSP-5423P 40mg製剤の長期保存試験		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.14	DSP-5423P 40mg製剤の苛酷試験		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.15	DSP-5423P 40mg製剤の光安定性試験		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3.16	DSP-5423P 40mg製剤の使用時光安定性試験		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤		-	国内	社内資料	評価
3.2.A.3.01	■純度試験新法の検討 (■)		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価
3.2.A.3.02	■純度試験新法の検討 (■)		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価
3.2.A.3.03	新規■ (■) の安定性試験 まとめ		20■年■月-20■年■月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験番号	著者/試験実施者	試験実施期間	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1.01	In Vitro Pharmacological Actions of DN-2287 on Serotonin 5-HT _{2A} , Dopamine D _{2L} and D ₃ Receptor Functional Assays			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.1.1.02	In vitro Pharmacological Actions of DN-2287 on Muscarinic M ₃ Receptor Binding			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.1.01	Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolite (AD-5690) Concentrations in Mouse Plasma			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	参考
4.2.2.1.02	Validation for the Determination of AD-5423 and its Metabolites Concentrations in Rat Plasma by High-performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry (Revalidation Associated with the Change of the LC-MS/MS System)			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.1.03	Partial Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolites Concentrations in Rat Plasma (Change of Analytical Method)			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.1.04	Validation for the Determination of AD-5423 and its Metabolites Concentrations in Dog Plasma by High-performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry (Revalidation Associated with the Change of the LC-MS/MS System)			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.1.05	Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolites Concentrations in Miniature Pig Plasma			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.2.01	Distribution and Excretion of [14C]AD-5423 after Dermal Application to Rats			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.2.02	Plasma concentration of AD-5423 after repeated percutaneous administration in an ointment form to rats			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.4.01	In vitro skin metabolism of AD-5423 in humans and rats	PK-DSP-5423P-001	大日本住友製薬株式会社	20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.4.02	Metabolite profiling and structural characterization following dermal application of [14C]AD-5423 to rats	PK-DSP-5423P-002	大日本住友製薬株式会社	20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価
4.2.2.4.03	Metabolite profiling and structural characterization following oral administration of [14C]AD-5423 to rats	PK-DSP-5423P-003	大日本住友製薬株式会社	20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	参考
4.2.2.4.04	Collection of Biological Samples for Metabolite Analysis after Single Oral Administration of [14C]AD-5423 to Rats			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	参考
4.2.2.6.01	ヒトMDR1およびマウスMdr1a発現細胞を用いた細胞透過スクリーニング試験			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	参考
4.2.3.2.01	DSP-5423Pのラットを用いた4週間反復経皮投与毒性試験および2週間回復性試験			20年 月 日 - 20年 月 日	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験番号	著者/試験実施者	試験実施期間	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2.02	DSP-5423Pのラットを用いた13週間反復経皮投与毒性試験および4週間回復性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.2.03	DSP-5423Pのビーグル犬を用いた4週間反復経皮投与毒性試験および2週間回復性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.2.04	DSP-5423Pのビーグル犬を用いた13週間反復経皮投与毒性試験および4週間回復性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.4.1.01	AD-5423のラットを用いた13週間反復経皮投与試験（皮膚発がん性予備試験）			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.4.1.02	AD-5423のラットを用いた104週間経皮投与によるがん原性試験（皮膚発がん性評価試験）			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.6.01	DSP-5423Pの雄ラットを用いた2週間反復経皮投与局所刺激性試験および2週間回復性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.6.02	AD-5423のミニブタを用いた4週間反復経皮投与局所刺激性試験	705332		20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.6.03	AD-5423のミニブタを用いた39週間反復経皮投与局所刺激性試験及び13週間回復性試験 不純物A*	705532		20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.6.04	DSP-5423P（5.18 mg/10 cm ² ）及びDSP-5423P（5.18 mg/10 cm ² ）■添加品のミニブタを用いた4週間反復経皮投与局所刺激性試験	705335		20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.01	DSP-5423Pのモルモットを用いた皮膚感作性試験（Adjuvant and patch test法）			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.02	DSP-5423Pのモルモットを用いた皮膚光毒性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.03	DSP-5423Pのモルモットを用いた皮膚光感作性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.04	ブロンセリン軟膏10%の雄ラットにおける1週間反復経皮投与による皮膚刺激性及び経皮吸収性の予備検討	Z0488	大日本住友製薬株式会社	20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	参考
4.2.3.7.7.05	ブロンセリン軟膏12%の雄ラットにおける1週間反復経皮投与による皮膚刺激性及び経皮吸収性の予備検討	Z0518	大日本住友製薬株式会社	20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	参考
4.2.3.7.7.06	AD-5423のマウスにおける単回経口投与によるトキシコキネティクス試験	N0494	大日本住友製薬株式会社	20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	参考
4.2.3.7.7.07	MA-0205のラットにおける単回経皮投与毒性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.08	MA-0205のイヌにおける単回経皮投与毒性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.09	MA-0205のラットにおける4週間反復経皮投与毒性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.10	■のラットにおける6ヵ月間反復経口投与毒性試験			20■年■月■日－20■年■月■日	社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	試験番号	著者/試験実施者	試験実施期間	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.7.11	MA-0205の細菌を用いた復帰突然変異試験			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.12	MA-0205のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.13	MA-0205のウサギにおける皮膚一次刺激性試験			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.14	MA-0205のウサギにおける14日間皮膚累積刺激性試験			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.15	MA-0205のモルモットにおける皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test法）			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.16	MA-0205のモルモットにおける皮膚光毒性試験			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.17	MA-0205のモルモットにおける皮膚光感作性試験			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	評価
4.2.3.7.7.18	A Systemic Injection Test of MA-0205 in Mice			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	参考
4.2.3.7.7.19	An Intracutaneous Test of MA-0205 in Rabbits			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	参考
4.2.3.7.7.20	The Cytotoxicity Test of MA-0205 (Lot No.: MA-0205-004) Using L-929 Cells			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	参考
4.2.3.7.7.21	The Cytotoxicity Test of MA-0205 (Lot No.: MA-0205-005) Using L-929 Cells			20年 月 日－20年 月 日	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：参考文献

添付資料番号	タイトル
4.3.01	Huang M, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Miyauchi M, Meltzer HY. Dopamine D3 receptor antagonism contributes to blonanserin-induced cortical dopamine and acetylcholine efflux and cognitive improvement. <i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i> . 2015;138:49-57
4.3.02	Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D3 receptor antagonism—still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol</i> . 2013;386:155-166
4.3.03	Tateno A, Sakayori T, Kim WC, Honjyo K, Nakayama H, Arakawa R, et al. Comparison of dopamine D3 and D2 receptor occupancies by a single dose of blonanserin in healthy subjects: A positron emission tomography study with [11C]-(+)-PHNO. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> . 2018 Jan 13. doi: 10.1093/ijnp/pyy004
4.3.04	村田慎一, 田島 治. 抗精神病薬の副作用とその対策. In 松下正明編. 臨床精神医学講座14, 精神科薬物療法. 東京: 中山書店; 1999. P. 80-95
4.3.05	入澤 聡, 木下利彦. 非定型抗精神病薬の使い分け. <i>臨床精神薬理</i> . 2001;4:1625-31
4.3.06	Peroutka SJ, U'Prichard DC, Greenberg DA, Snyder SH. Neuroleptic drug interactions with norepinephrine alpha receptor binding sites in rat brain. <i>Neuropharmacology</i> . 1977;16:549-56
4.3.07	Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. <i>Nature Med</i> . 1998;4:1152-6
4.3.08	Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> . 2003;27:1159-72
4.3.09	Vickers SP, Dourish CT. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. <i>Curr Opin Investig Drugs</i> . 2004;5:377-88
4.3.10	Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. <i>Drugs</i> . 2004;64(7):701-23
4.3.11	Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2007;68 Suppl 1:20-7
4.3.12	Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. <i>CNS Drugs</i> . 2013;27(12):1069-1080
4.3.13	Nutrition and Food Research Institute TNO Report TNO
4.3.14	 Drug Deliv
4.3.15	 Exp Dermatol
4.3.16	 Basic Clin Pharmacol Toxicol

添付資料番号	タイトル
4.3.17	Lotz W, Krause R: Correlation between the effects of neuroleptics on prolactin release, mammary stimulation and the vaginal cycle in rats. J Endocrinology. 1978; 76: 507-15.
4.3.18	Oishi Y, Yoshizawa K, Suzuki J, Makino N, Hase K, Yamauchi K, Tsubura A: Spontaneously occurring mammary adenocarcinoma in a 10-wk-oldfemale rat. Toxicologic Pathology. 1995; 23(6): 696-700.
4.3.19	[REDACTED] Food Chem Toxicol [REDACTED]
4.3.20	European Union Risk Assessment Report Volume: [REDACTED] European Chemical Bureau [REDACTED]
4.3.21	[REDACTED] Fundam Appl Toxicol [REDACTED]
4.3.22	[REDACTED] Environ Mutagen [REDACTED]
4.3.23	[REDACTED] Environ Mutagen [REDACTED]
4.3.24	European Union Risk Assessment Report Volume: [REDACTED] European Chemical Bureau [REDACTED]
4.3.25	[REDACTED] Food Chem Toxicol [REDACTED]
4.3.26	[REDACTED] - ECHA. European Chemicals Agency [REDACTED]
4.3.27	[REDACTED] - ECHA. European Chemicals Agency [REDACTED]
4.3.28	[REDACTED] J Toxicol Environ Health [REDACTED]
4.3.29	[REDACTED] Food Chem Toxicol [REDACTED]
4.3.30	[REDACTED] J Cancer Res Clin Oncol [REDACTED]
4.3.31	European Union Risk Assessment Report Volume: [REDACTED] European Chemical Bureau [REDACTED]
4.3.32	[REDACTED] Toxicol Sci [REDACTED]
4.3.33	[REDACTED] - ECHA. European Chemicals Agency [REDACTED]

添付資料番号	タイトル
4.3.34	Food Chem Toxicol

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	CTDで利用する試験略名	試験番号	著者/試験実施者	試験実施期間	国内/海外	試験実施場所	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出の有無
5.3.1.2.01	DSP-5423Pの臨床薬理試験 —DSP-5423Pの現行製剤と改良製剤の薬物動態比較試験—〔第1相試験〕	PK比較試験	D4904045	大日本住友製薬株式会社	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.1.4.01	Validation of a high-performance liquid chromatographic and tandem mass spectrometric method for determination of AD-5423 and its metabolites concentrations in human plasma	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.02	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスペクトロメトリーによるヒト血漿中AD-5423及びその代謝物濃度測定法のバリデーション（機器変更に伴う再バリデーション）	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.03	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスペクトロメトリーによるヒト血漿中AD-5423及びその代謝物（1種：AD-6048）濃度測定法バリデーション試験	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.04	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスペクトロメトリーによるヒト血漿中AD-5423及びその代謝物（1種：AD-6048）濃度測定法のパーシャルバリデーション	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.05	Partial Validation of a High-performance Liquid Chromatographic and Tandem Mass Spectrometric Method for Determination of AD-5423 and Its Metabolite (1 metabolite; AD-6048) Concentrations in Human Plasma (Change of Concentration Range)	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.06	Long-term Stability Validation for the Determination of AD-5423 and Its Six Metabolites (AD-6048, AD-5690, AD-9764, AD-9766 anhydride, AD-9940 and AD-9943) Concentrations in Human Plasma by LC-MS/MS	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.07	Validation for the Determination of AD-5423 and Its Six Metabolites (AD-6048, AD-5690, AD-9764, AD-9766 anhydride, AD-9940, and AD-9943) Concentrations in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry <Seven analytes, calibration range: 0.01 to 1 ng/mL>	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.08	Partial Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolite (AD-6048) Concentrations in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry <Two analytes, calibration range: 0.01 to 5 ng/mL>	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.09	Validation of a Method for the Determination of AD-5423 and AD-6048 in Human Plasma by LC/MS/MS	—	8369-883	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	海外	中国	社内資料	評価	—
5.3.1.4.10	Cross Validation for the Determination of AD-5423 and Its Metabolite (AD-6048) Concentrations in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.1.4.11	高速液体クロマトグラフィー・UV法によるDSP-5423Pテープ中AD-5423量測定法のバリデーション	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.2.2.01	Evaluation of AD-5423 as a substrate of human drug transporters (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.2.2.02	ヒトMDRI発現細胞を用いた阻害試験	—	■	■	20■年■月■日－ 20■年■月■日	国内	日本	社内資料	参考	—

添付資料番号	タイトル	CTDで利用する 試験略名	試験番号	著者/試験実施者	試験実施期間	国内/海外	試験実施場所	掲載誌	評価/参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.2.2.03	Evaluation of AD-5423 as inhibitors of a panel of human drug transporters (BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BSEP)	—			20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.3.1.01	DSP-5423Pの健康成人を対象とした皮膚刺激テスト、単回貼付試験及び貼付部位の影響検討試験〔第1相試験〕	単回貼付試験	D4904016	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.3.1.02	DSP-5423Pの健康成人を対象とした反復貼付試験〔第1相試験〕	反復貼付試験	D4904017	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.3.1.03	DSP-5423Pの健康成人を対象とした72時間貼付試験	72時間貼付試験	D4904073	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.3.2.01	DSP-5423Pの統合失調症患者を対象とした反復貼付試験	患者P1試験	D4904063	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.3.3.01	DSP-5423Pの健康成人を対象とした貼付部位の影響検討試験〔第1相試験〕	貼付部位試験	D4904059	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.3.4.01	DSP-5423Pの健康成人を対象とした貼付箇所加温の影響検討試験	加温の影響試験	D4904066	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.3.4.02	ロナセンテープ経皮投与時の臨床での薬物相互作用の予測 ープロナンセリン曝露が各種CYP3A4阻害剤及び誘導剤から受ける影響ー	—	PK-DSP-5423P-004	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.3.5.01	DSP-5423Pの臨床第1相試験及びPET試験結果（治験実施計画書番号： D4904016、D4904017、D4904019、D4904045、D4904063）に基づく母集団薬物 動態解析	—	DSP5423P-PPK-01	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日	国内	日本	社内資料	参考	—
5.3.4.2.01	DSP-5423Pの統合失調症患者を対象とした PETによるドパミンD ₂ 受容体占有率の検討試験〔第2相試験〕	PET試験	D4904019	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無
5.3.4.2.02	統合失調症患者でのDSP-5423及びDSP-5423PのドパミンD ₂ 受容体占有率と血 漿中薬物濃度の関係の解析 ードパミンD ₂ 受容体占有率に基づく DSP-5423 臨床用量に対応するDSP-5423P 用量の推定ー	—	DSP5423P-PKPD-01	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.4.2.03	統合失調症患者でのDSP-5423及びDSP-5423PのドパミンD ₂ 受容体占有率と血 漿中薬物濃度の関係の解析 ープロナンセリン及び代謝物のドパミンD ₂ 受容体へのin vitro 親和性を考慮 した解析ー	—	DSP5423P-PKPD-02	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	参考	—
5.3.4.2.04	統合失調症患者にDSP-5423P貼付時の血漿中薬物濃度と用量の関係及びドパミ ンD ₂ 受容体占有率推定	—	DSP5423P-PKPD-03	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	—
5.3.5.1.01	DSP-5423Pの統合失調症患者を対象とした検証的試験〔第3相試験〕	20試験	D4904020	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 継続中	国内	日本、韓国、台 湾など	社内資料	評価	無
5.3.5.2.01	DSP-5423Pの統合失調症患者を対象とした長期投与試験〔第3相試験〕	40試験	D4904040	大日本住友製薬株式会社	20 年 月 日－ 20 年 月 日	国内	日本	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	CTDで利用する 試験略名	試験番号	著者/試験実施者	試験実施期間	国内/海外	試験実施場所	掲載誌	評価/参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.7.1	患者データ一覧表及び症例記録 (1) 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	大日本住友製薬株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7.2	患者データ一覧表及び症例記録 (2) 有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	大日本住友製薬株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7.3	患者データ一覧表及び症例記録 (3) 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	大日本住友製薬株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7.4	患者データ一覧表及び症例記録 (4) 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	大日本住友製薬株式会社	—	—	—	—	—	—
5.3.7.5	患者データ一覧表及び症例記録 (5) 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	大日本住友製薬株式会社	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）：参考文献

添付資料 番号	タイトル
5.4.01	精神医学講座担当学会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第1章 疾患の概念 I.概念. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.1.
5.4.02	Lieberman RP, Kopelowicz A. Recovery From Schizophrenia A Concept in Search of Research. Psychiatr Serv. 2005;56:735-42.
5.4.03	Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and Functional Recovery From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:473-9.
5.4.04	Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:1296-306.
5.4.05	池淵 恵美. 新規抗精神病薬と心理社会的治療の統合-統合失調症治療のあらたな展開. 医学のあゆみ.2005 ; 213 : 677-81.
5.4.06	小山 司. 統合失調症治療におけるアドヒアランスとは. 臨床精神薬理. 2008;11:729-39.
5.4.07	南光 進一郎. 治療者として我々に何ができるか. 臨床精神薬理. 2010;13:1448-55.
5.4.08	澤田 法英, 渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. 臨床精神薬理. 2008;11:1633-44.
5.4.09	渡邊 衡一郎. 統合失調症の新しいゴール設定-remission から recoveryへ-. 臨床精神薬理. 2010;13:1425-36.
5.4.10	精神医学講座担当学会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第2章 治療計画の策定 II.急性期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.63-6.
5.4.11	精神医学講座担当学会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第2章 治療計画の策定 III.回復期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.87-9.
5.4.12	精神医学講座担当学会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第2章 治療計画の策定 IV.安定期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.100-101.
5.4.13	日本神経精神薬理学会編．CQ1-1. 初発精神病性障害に対して、好ましい抗精神病薬はどれか？ In: 統合失調症薬物治療ガイドライン．東京:医学書院;2016.P.4-7.

添付資料 番号	タイトル
5.4.14	日本神経精神薬理学会編. CQ2-2. 統合失調症の再発・再燃時, 有用性と推奨用量についてエビデンスのある抗精神病薬は何か. In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.28-31.
5.4.15	日本神経精神薬理学会編. CQ3-2. 維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において, 再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか. In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.45-47.
5.4.16	精神医学講座担当学会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第3章 治療法の解説 I.薬物・身体療法/B.新規(新世代型)抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.156-8.
5.4.17	精神医学講座担当学会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第3章 治療法の解説 I.薬物・身体療法/B.新規(新世代型)抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.161-73.
5.4.18	Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Meltzer H, Bhugra D, Jenkins R. Why People do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. Acta Psychiatr Scand. 2007;116:47-53.
5.4.19	Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia: A Comprehensive Review of Recent Literature. J Clin Psychiatry. 2002;63:892-909.
5.4.20	早稲田 隆. 精神分裂病の維持療法における薬物コンプライアンスの臨床的研究. 精神神経学雑誌. 1998;5:261-90.
5.4.21	趙 岳人, 川島 邦浩, 木下 秀一郎, 森脇 正詞, 大賀 肇, 田伏 英晶, ほか. 統合失調症治療における服薬状況のMEMS (Medication Event Monitoring System) 多施設研究—アドヒアランスを維持することの重要性—. 臨床精神薬理. 2011;14:1551-60.
5.4.22	樋口 輝彦. 統合失調症患者の社会復帰とアドヒアランス向上. 臨床精神薬理. 2008;11:491-9.
5.4.23	株式会社QLife. 統合失調症患者調査結果報告書. 株式会社QLife [インターネット] http://www qlife co jp/news/180327qlife_research pdf
5.4.24	NPO法人全国精神障害者ネットワーク協議会. 第2部好まれる剤形(舌下とテープ剤) Q37.使用意向のある剤形. In: 第13回精神医療ユーザーアンケート調査報告書 共依存 脱出への鍵・好まれる剤形2017年度版. 福岡.NPO法人ウエンディ.2017.P.50.
5.4.25	山口 創生, 種田 綾乃, 下平 美智代, 久永 文恵, 福井 里江, 吉田 光爾, ほか. 精神障害者支援におけるShared decision makingの実施に向けた課題: 歴史的背景と理論的根拠. 精神障害とリハビリテーション.2013; 17(2):182-192.
5.4.26	Matthias MS, Salyers MP, Rollins AL, Frankel RM. Decision making in recovery-oriented mental health care. Psychiatr Rehabil J. 2012 Spring;35(4):305-14.
5.4.27	Hamann J, 渡邊 衡一郎監訳. 精神科でのShared Decision Making (SDM) の導入—ドイツにおける実践—臨床精神薬理. 2011;14:678-87.

添付資料 番号	タイトル
5.4.28	Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. Patient Educ Couns. 2012;86:9-18.
5.4.29	Patel SR, Bakken S, Ruland C. Recent Advance in Shared Decision Making for Mental Health. Curr Opin Psychiatry. 2008;21:606-12.
5.4.30	吉尾 隆. 薬剤師からみた薬物治療の現状・問題点と今後の展開—剤形の選択は患者さんのアドヒアランスを向上させるか？—. 臨床精神薬理. 2007;10:2142-9.
5.4.31	Kishi T, Matsuda Y, Nakamura H, Iwata N. Blonanserin for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47:149-54.
5.4.32	Kishi T, Matsui Y, Matsuda Y, Katsuki A, Hori H, Yanagimoto H, et al. Efficacy Tolerability, and Safety of Blonanserin in Schizophrenia: An Updated and Extended Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pharmacopsychiatry. 2018; Epub ahead of print
5.4.33	Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45:2-19.
5.4.34	Nakajima S, Gerretsen P, Takeuchi H, Caravaggio F, Chow T, Le Foll B et al. The potential role of dopamine D ₃ receptor neurotransmission in cognition. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:799-813.
5.4.35	Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26:3-14.
5.4.36	Gross G, Drescher K. The Role of Dopamine D ₃ Receptors in Antipsychotic Activity and Cognitive Functions. In: Geyer MA, Gross G Editors, Novel Antischizophrenia Treatments. Heidelberg. Springer. 2012.P.167-210.
5.4.37	Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Cardiometabolic risks of blonanserin and perospirone in the management of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014 Feb 4;9(2): e88049.
5.4.38	Kishi T, Ikuta T, Matsunaga S, Matsuda Y, Oya K, Iwata N. Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a network meta-analysis in a Japanese population. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 May 11; 13:1281-1302.
5.4.39	Woo YS, Park JE, Kim DH, Sohn I, Hwang TY, Park YM et al. Blonanserin Augmentation of Atypical Antipsychotics in Patients with Schizophrenia-Who Benefits from Blonanserin Augmentation?: An Open-Label, Prospective, Multicenter Study. Psychiatry Investig. 2016;13(4):458-67.
5.4.40	Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. Asian J Psychiatr. 2016;24:28-32.
5.4.41	Oertel W, Ross J, Eggert K, Adler G, Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. Neurology. 2007; 69:S4-9.

添付資料 番号	タイトル
5.4.42	川野 千尋, 平山 武司, 黒山 政一. 患者の質問に答えるための「経皮吸収型製剤のADME」の知識. 薬局. 2013;64:123-31.
5.4.43	Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. J Psychopharmacology. 2016;30:795-802.
5.4.44	日本腎臓学会編. CQ1-2. CKDの重症度はどのように評価するか. In:エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京: 東京医学社; 2018. P.2-5.
5.4.45	Olkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1994 ;55:481-5.
5.4.46	Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, Burhenne J, Haefeli WE, Mikus G. Determining the Time Course of CYP3A Inhibition by Potent Reversible and Irreversible CYP3A Inhibitors Using A Limited Sampling Strategy. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:666-73.
5.4.47	Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Drug Interactions between Nine Antifungal Agents and Drugs Metabolized by Human Cytochromes P450. Curr Drug Metab. 2014;15:651-79.
5.4.48	de Jonge H, de Loo H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A activity is significantly lower in cyclosporine-treated as compared with tacrolimus-treated renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:414-22.
5.4.49	Friedman EJ, Fraser IP, Wang YH, Bergman AJ, Li CC, Larson PJ et al. Effect of Different Durations and Formulations of Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Midazolam:How Long Do We Go? J Clin Pharmacol. 2011;51:1561-70.
5.4.50	Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:71-6.
5.4.51	Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D ₂ occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:514-20.
5.4.52	Moriguchi S, Bies RR, Remington G, Suzuki T, Mamo DC, Watanabe K. Estimated dopamine D ₂ receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. J Clin Psychopharmacol. 2013;33:682-5.
5.4.53	Tateno A, Arakawa R, Okumura M, Fukuta H, Honjo K, Ishihara K et al. Striatal and extrastriatal dopamine D ₂ receptor occupancy by a novel antipsychotic, blonanserin: a PET study with [¹¹ C]raclopride and [¹¹ C]FLB 457 in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2013;33:162-9.
5.4.54	Guidance on the clinical investigation of medicinal products, including depot preparations, in the treatment of schizophrenia. EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1 (Sep.20.2012). European Medicines Agency.
5.4.55	Perkins DO, Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic disorders measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.485-497.

添付資料 番号	タイトル
5.4.56	Williams JBW. Mental health status, functioning, and disabilities measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.93-115.
5.4.57	尾鷲登志美、上島国利. VIII 治療評価1. 治療遵守度と adherence. 臨床精神医学増刊号.2004;599-616.
5.4.58	Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62.
5.4.59	Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does PANSS mean? Schizophr Res. 2005 Nov 15;79(2-3):231-8.
5.4.60	De Las Cuevas C, Peñate W.Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence.Hum Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):377-83.
5.4.61	Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry. 2017;174:927-942.
5.4.62	平安 良雄, 富岡 基康, 飯泉 美鈴, 菊池 寿行. 統合失調症患者を対象としたPaliperidone徐放錠の長期投与試験. 臨床精神薬理.2010;13:2105-35.
5.4.63	木下 利彦, 和久 真弓, 田村 文宏, 岩間 康弘. 統合失調症患者を対象にasenapine舌下錠を52週間投与した場合の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相延長投与試験 (P06125試験) . 臨床精神薬理. 2016;19:753-70.
5.4.64	木下 利彦, 温 恵子, 田村 文宏, 笹川 裕次. 残遺型, 多剤併用, 多量投与, 治療抵抗性又は高齢の統合失調症患者を対象にasenapine舌下錠を52週間投与した場合の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相試験 (P06238試験) . 臨床精神薬理. 2016;19:771-87.
5.4.65	濱村 貴史, 黒田 重利. 非定型抗精神病薬の副作用とその対策 錐体外路症状発症機序とその対策. Schizophrenia Frontier. 2003;4:166-72.
5.4.66	石郷岡 純, 三浦 貞則, 小山 司, 融 道男, 村崎 光邦, 八木 剛平, ほか. 統合失調症に対するaripiprazoleの臨床評価－Haloperidolを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験－. 臨床精神薬理. 2006;9:295-319.
5.4.67	Ishigooka J, Inada T, Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55:403-14.
5.4.68	村崎 光邦, 山下 格, 町山 幸輝, 山内 俊雄, 大熊 輝雄, 融 道男, ほか. 精神分裂病に対する新規抗精神病薬Risperidoneの臨床評価－Haloperidolを対照薬とした第Ⅲ相試験－. 臨床評価. 1993; 21:221-59.
5.4.69	Misdrähi D, Tessier A, Husky M, Lange AC, Vrijens B, Llorca PM et al. Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective study. Schizophr Res. 2018 Mar;193:114-118.

添付資料 番号	タイトル
5.4.70	EuroQol Group. EuroQol; A new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
5.4.71	Proschan MA, Lan KKG, Wittes JT, Statistical Monitoring of Clinical Trials: A Unified Approach. Springer: NY York,2010.
5.4.72	Bretz F, Koenig F, Brannath W, Glimm E, Posh M, TUTORIAL IN BIOSTATISTICS Adaptive designs for confirmatory clinical tials. Statistics in Medicine 2009; 28:1181-1217.