

再審査報告書

平成 31 年 4 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ロナセン錠 2 mg ② ロナセン錠 4 mg ③ ロナセン錠 8 mg ④ ロナセン散 2%
有 効 成 分 名	ブロナンセリン
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	統合失調症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	①②④ 平成 20 年 1 月 25 日 ③ 平成 21 年 12 月 2 日
再 審 査 期 間	①②④ 10 年間* ③ ①②④の残余期間（平成 21 年 12 月 2 日～平成 30 年 1 月 24 日）
承 認 条 件	なし
備 考	* 小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成 23 年 11 月 25 日付けで再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg 及び同散 2%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2～表 4 に示す特定使用成績調査、表 5 及び表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を評価する。 ① 副作用・感染症の発現状況 ② 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因
重点調査項目	血糖、ヘモグロビン A1c（以下、「HbA1c」）、インスリン、尿糖、体重、心電図、錐体外路系症状、プロラクチンに及ぼす影響
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新たに投与開始する統合失調症患者
実施期間	平成 20 年 10 月～平成 24 年 6 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始から 12 週間（500 例を目標に 1 年間の追跡調査※を実施）
実施施設数	356 施設
収集症例数	3,182 例
安全性解析対象症例数	3,130 例
有効性解析対象症例数	3,011 例
備考	※長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、平成 22 年 3 月までに投与を開始された症例（1,357 例）を対象に追跡調査（観察期間は投与開始から 1 年間）を実施し、収集症例数、安全性解析対象症例数及び有効性解析対象症例数はそれぞれ 1,329 例、1,311 例及び 1,256 例であった。

表 2 特定使用成績調査の概要

糖尿病合併例に対する調査	
目的	製造販売後の使用実態下で、糖尿病を合併した統合失調症患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新たに投与開始する糖尿病を合併した統合失調症患者
実施期間	平成 21 年 4 月～平成 26 年 9 月
目標症例数	200 例（1 年投与症例 100 例）
観察期間	本剤投与開始から 12 カ月（1 年間）とする。
実施施設数	58 施設
収集症例数	244 例
安全性解析対象症例数	237 例
有効性解析対象症例数	222 例
備考	

表 3 特定使用成績調査の概要

初発例に対する調査	
目的	初発統合失調症患者を対象に本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新たに投与開始する初発統合失調症患者
実施期間	平成 21 年 4 月～平成 24 年 12 月
目標症例数	140 例
観察期間	本剤投与開始から 12 週間
実施施設数	46 施設
収集症例数	172 例
安全性解析対象症例数	152 例
有効性解析対象症例数	144 例
備考	

表 4 特定使用成績調査の概要

急性増悪期患者に対する調査	
目的	製造販売後の使用実態下で、初発を除く急性増悪期統合失調症患者を対象に、本剤の投与状況、安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	急性増悪期で、本剤を初めて投与開始する統合失調症患者
実施期間	平成 26 年 7 月～平成 27 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から 12 週間
実施施設数	196 施設
収集症例数	1,174 例
安全性解析対象症例数	1,144 例
有効性解析対象症例数	1,128 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験の概要

被験者の要請による第Ⅲ相長期投与試験の継続試験	
目的	製造販売承認取得後、第Ⅲ相長期投与試験を製造販売後臨床試験として、本剤の市販品が当該医療機関で使用可能となるまで継続実施する。
実施期間	平成 20 年 1 月～8 月
用法・用量	長期投与試験終了時の用法・用量を継続して経口投与する。なお、用量は 1 日最高 24 mg までの範囲内で症状の変化に応じ適宜増減する。
投与症例数	9 例
安全性解析対象症例数	9 例
有効性解析対象症例数	9 例
備考	

表 6 製造販売後臨床試験の概要

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	
目的	本剤を2週間以上投与したときの側頭皮質、線条体及び下垂体ドパミンD ₂ 受容体占有率をPETにより検討する。
試験デザイン	非盲検、無対照
対象患者	統合失調症患者
実施期間	平成 20 年 10 月～平成 21 年 7 月
用法・用量	PET 測定前に、本剤 8 mg/日、16 mg/日あるいは 24 mg/日を 2 週間以上投与
予定症例数	15 例（各用量群 5 例）
評価項目	側頭皮質、線条体及び下垂体ドパミン D ₂ 受容体占有率、有効性、安全性、薬物動態
投与症例数	15 例
安全性解析対象症例数	15 例
有効性解析対象症例数	15 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例3,130例中、730例に1,007件の副作用が認められ、副作用発現割合は23.3%であった。これは承認時の副作用発現割合75.5%（673/891例）を上回らず、副作用発現状況について、承認時までと比較して特記すべき問題点は認められなかった。認められた主な副作用（重点調査項目は基本語で10件以上、その他は総数20件以上の発現）と発現症例数・件数（発現割合）は表7のとおりであった。

表7 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数・件数 ^{※1} （発現割合%）
内分泌障害	89 (2.8)
高プロラクチン血症 ^{※2}	89 (2.8)
代謝および栄養障害	62 (2.0)
高脂血症	22 (0.7)
精神障害	105 (3.4)
不眠症	39 (1.2)
神経系障害	371 (11.9)
アカシジア ^{※2}	136 (4.3)
パーキンソニズム ^{※2}	24 (0.8)
傾眠	46 (1.5)
構語障害 ^{※2}	11 (0.4)
振戦 ^{※2}	37 (1.2)
錐体外路障害 ^{※2}	75 (2.4)
胃腸障害	79 (2.5)
便秘	28 (0.9)
流涎過多 ^{※2}	32 (1.0)
嚥下障害 ^{※2}	12 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	18 (0.6)
筋固縮 ^{※2}	11 (0.4)
臨床検査	74 (2.4)
血中プロラクチン増加 ^{※2}	13 (0.4)
体重増加 ^{※2}	17 (0.5)

MedDRA/J version 17.1

※1：器官別大分類（SOC）は発現症例数、基本語（PT）は発現件数、※2：重点調査項目

なお、使用成績調査の追跡調査（1年間）において、安全性解析対象症例1,311例中421例に668件の副作用が認められ、副作用発現割合は32.1%であった。3カ月ごと（投与開始12週以内、12週超～6カ月、6カ月超～9カ月、9カ月超～12カ月）の副作用発現割合を検討したところ、投与開始12週以内の発現割合が26.5%と最も高く、その後、順に10.4%、3.4%、2.8%と低下し、投与開始12週以内に全体の約75%の副作用が発現していた。長期使用で著しい発現割合の増加は認められず、また、特有の副作用はなかった。

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現症例数・件数（発現割合）は、表7に^{※2}で示したとおりであった。重点調査項目の錐体外路系の副作用発現割合は承認時（アカシジア28.3%、振戦24.0%、流涎過多12.6%など）と比較して高くはなく、本調査において錐体外路障害の発現割合が承認時（0%）より高かったが、承認時までの臨床試験ではアカシジア、振戦、ジスキネジア、ジストニア等の錐体外路系症状が個別の事象名で報告されたのに対し、本調査では調査医師が個別の事象名ではなく「錐体外路障害」として報告したことが理由と考えられる。したがって、錐体外路系症状に関して特段の問題はないと考えた。また、重点調査項目のうち、血清プロラクチンについて、高プロラクチン血症の発現割合が承認時より増加（1.6%→2.8%）しているが、類似事象である血中プロラクチン増加を含めると発現割合は本調査では3.3%、承認時は20.9%であることから、特段の問題はないと考えた。また、重点調査項目に関連する臨床検査項目である体重、血糖、HbA1c、インスリン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、BMI 及び尿糖、心電図において、臨床的に意味のある悪化を示したものはなく、いずれも承認時までの副作用発現割合と比較して特段の問題はないと考えた。

なお、1年間の追跡調査では、錐体外路系症状の重症度の推移は、12週超～6カ月、6カ月超～9カ月、9カ月超～12カ月及び最終時において、投与前より重症度が改善しており、この点に関し、投与開始時と最終時の抗精神病薬の併用状況を確認したところ、最終時には本剤単剤例が増加していたことから、本剤投与開始前に発現していた他剤に起因する錐体外路系症状が、原因薬剤の中止や抗パーキンソン病薬の投与により回復・軽快したため、重症度が改善した可能性が考えられた。

4.2. 特定使用成績調査

4.2.1. 糖尿病合併例に対する調査

安全性解析対象症例 237 例中 47 例に 76 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 19.8%であった。観察期間が同じである使用成績調査の追跡調査における副作用発現割合（32.1%、421/1,311例）より低く、主な副作用（3件以上の発現）と発現症例数・件数（発現割合）は表8のとおりであった。血糖上昇に関連する副作用が認められたものの、糖尿病に関連する臨床検査値の悪化は認められず、特段の問題はないと考えた。

表8 特定使用成績調査（糖尿病合併例）における副作用発現状況

副作用名	発現症例数・件数 ^{※1} （発現割合%）
代謝および栄養障害	4 (1.7)
多飲症	4 (1.7)
精神障害	7 (3.0)
不眠症	3 (1.3)
神経系障害	21 (8.9)
アカシジア	6 (2.5)
ジスキネジア	3 (1.3)
パーキンソニズム	4 (1.7)
錐体外路障害	3 (1.3)

表8 特定使用成績調査（糖尿病合併例）における副作用発現状況（続き）

一般・全身障害および投与部位の状態	9	(3.8)
口渇	4	(1.7)
疲労	4	(1.7)
臨床検査	11	(4.6)
血中ブドウ糖増加	6	(2.5)
尿中ブドウ糖陽性	3	(1.3)

※1：SOCは発現症例数、PTは発現件数

MedDRA/J version 17.1

4.2.2. 初発例に対する調査

安全性解析対象症例152例中69例に133件の副作用が認められ、副作用発現割合は45.4%であった。使用成績調査における副作用発現割合（23.3%）より高かったが、承認時の副作用発現割合75.5%（673/891例）を上回ることはなかった。認められた副作用の多くは錐体外路系症状であった。一般に初発例は抗精神病薬の影響を受けやすく、錐体外路系症状が出現しやすいといわれていることから、初発例を対象とした本調査で副作用発現割合が高くなったものと考えた。主な副作用（2件以上の発現）と発現症例数・件数（発現割合）は表9のとおりであった。

表9 特定使用成績調査（初発例）における副作用発現状況

副作用名	発現症例数・件数※1（発現割合%）	
精神障害	4	(2.6)
中期不眠症	2	(1.3)
神経系障害	61	(40.1)
アカシジア	36	(23.7)
ジストニア	6	(3.9)
パーキンソニズム	3	(2.0)
パーキンソン歩行	3	(2.0)
運動緩慢	14	(9.2)
傾眠	7	(4.6)
錐体外路障害	2	(1.3)
振戦	12	(7.9)
浮動性めまい	2	(1.3)
胃腸障害	14	(9.2)
便秘	3	(2.0)
流涎過多	10	(6.6)
筋骨格系および結合組織障害	8	(5.3)
筋固縮	8	(5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(5.9)
倦怠感	3	(2.0)
歩行障害	6	(3.9)

※1：SOCは発現症例数、PTは発現件数

MedDRA/J version 17.1

4.2.3. 急性増悪期患者に対する調査

安全性解析対象症例1,144例における副作用発現割合は20.5%（234/1,144例）で、使用成績調査における副作用発現割合（23.3%）と同程度であった。認められた主な副作用（10件以上の発現）の事象と発現症例数・件数（発現割合）は、表10のとおりであり、本調査で特に発現率の高い副作用はみられなかった。

表 10 特定使用成績調査（急性増悪期患者）における副作用発現状況

副作用名	発現症例数・件数 ^{※1} （発現割合%）	
神経系障害	153	(13.4)
アカシジア	52	(4.5)
運動緩慢	18	(1.6)
ジスキネジア	10	(0.9)
錐体外路障害	27	(2.4)
振戦	28	(2.4)
傾眠	12	(1.0)
胃腸障害	37	(3.2)
流涎過多	24	(2.1)

※1：SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 18.1

4.3. 製造販売後臨床試験

4.3.1. 被験者の要請による第Ⅲ相長期投与試験の継続

製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験に移行した症例は9例であり、本剤の市販薬に切り替えるまでの期間に、4例に副作用が発現した。発現した副作用は、血中プロラクチン増加(3例3件)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び傾眠（各1例1件）であった。なお、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び傾眠を発現した症例は同一症例であった。

4.3.2. 統合失調症患者を対象とした PET によるドパミン D₂ 受容体占有率の検討

本試験において、線条体でのドパミンD₂受容体占有率は、本剤8 mg/日群で60.8%、16 mg/日群で73.4%、24 mg/日群では79.7%と用量依存性を示した。薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS¹⁾）合計スコア（概括重症度を除く）は、8 mg/日群では全員が0、16 mg/日群では2名が0、24 mg/日群では全員が2以上であったが、合計スコアが1以上の症例の多くはDIEPSS概括重症度が1（ごく軽度、不確実）であり、2（軽度）以上であったのは16 mg/日群の1名及び24 mg/日群の2名であった。なお、本試験において錐体外路系副作用は16 mg/日群の1例に1件（振戦）認められた。また、その他の副作用は8 mg/日群の1例に1件（悪心）認められた。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は501例669件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中、収集した副作用のうち再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は432例562件、予測できない重篤な副作用は93例107件、予測できない非重篤な副作用は217例242件であった。再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語総数で3件以上収集された副作用は表11のとおりであった。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

¹⁾ Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（薬原性錐体外路症状評価尺度）：8つの錐体外路症状（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）と概括重症度の項目から成る。それぞれの項目の重症度は0（正常）から4（重度）に分類される。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	307	349	93	107	217	242
感染症および寄生虫症	5	5	2	2	3	3
肺炎	3	3	2	2	1	1
代謝および栄養障害	19	22	8	8	11	14
低血糖	4	7	2	2	2	5
精神障害	38	42	3	4	35	38
リビドー亢進	3	3	0	0	3	3
悪夢	3	3	0	0	3	3
強迫行為	4	4	0	0	4	4
無為	14	14	1	1	13	13
神経系障害	32	34	8	8	24	26
下肢静止不能症候群	6	6	1	1	5	5
感覚障害	3	3	0	0	3	3
記憶障害	4	4	0	0	4	4
味覚異常	3	3	0	0	3	3
眼障害	18	19	2	3	16	16
眼瞼下垂	4	4	0	0	4	4
流涙増加	4	4	0	0	4	4
心臓障害	15	16	14	15	1	1
心筋梗塞	3	3	3	3	0	0
血管障害	11	11	3	3	8	8
ほてり	6	6	0	0	6	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	36	5	5	29	31
しゃっくり	4	5	0	0	4	5
呼吸困難	3	3	0	0	3	3
息詰まり感	3	3	0	0	3	3
鼻出血	4	4	0	0	4	4
鼻閉	4	4	0	0	4	4
胃腸障害	31	36	8	10	23	26
口の感覚鈍麻	4	4	0	0	4	4
口の錯感覚	3	4	0	0	3	4
口内炎	3	3	1	1	2	2
舌痛	2	3	0	0	2	3
筋骨格系および結合組織障害	12	12	0	0	12	12
筋肉痛	4	4	0	0	4	4
背部痛	2	3	0	0	2	3
生殖系および乳房障害	16	16	1	1	15	15
性機能不全	5	5	0	0	5	5
乳房不快感	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	23	25	16	16	7	9
死亡	7	7	7	7	0	0
突然死	7	7	7	7	0	0
薬物相互作用	4	4	1	1	3	3
傷害、中毒および処置合併症	12	14	6	7	6	7
転倒	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例3,011例の主治医評価による簡易精神症状評価尺度²⁾ (Brief Psychiatric Rating Scale、以下、「BPRS」) 日本語版の合計スコア (以下、「BPRS 合計スコア」) について、有効性解析対象症例全体の変化量は表12のとおりであった。最終時のBPRS 合計スコアは、投与前より10.2ポイント減少し、症状の改善を示した。また、他の抗精神病薬の影響を除外した本剤単剤投与症例におけるBPRS合計スコアの変化量は、同様の結果であった。

表 12 BPRS 合計スコアの推移

項目	時期	症例数	BPRS合計スコア※	投与前との差 (変化量※)
有効性解析対象症例 全体	投与前	3,011	54.9 ± 16.8	
	12週時	2,479	43.6 ± 15.1	-11.2 ± 12.8
	最終時	3,011	44.7 ± 15.9	-10.2 ± 13.2
本剤単剤投与症例	投与前	903	54.7 ± 17.4	
	12週時	711	39.2 ± 14.4	-15.0 ± 14.1
	最終時	903	40.9 ± 15.8	-13.8 ± 14.8

※ BPRS合計スコア及び変化量は平均値±標準偏差

また、使用成績調査の追跡調査において、有効性解析対象症例1,256例のBPRS合計スコアの減少は持続し、長期使用 (1年間) においても有効性は維持 (最終時のBPRS合計スコア変化量は-11.7 ± 15.2) されていたことから、有効性に特段の問題はないと考えた。

5.2. 特定使用成績調査

5.2.1. 糖尿病合併例に対する調査

糖尿病合併例における BPRS 合計スコアの推移は表 13 のとおりであり、症状の改善が認められたことから、糖尿病合併例の長期使用においても効果は持続していると考えた。

表 13 BPRS 合計スコアの推移 (糖尿病合併例)

項目	時期	症例数	BPRS合計スコア※	投与前との差 (変化量※)
BPRS合計スコア	投与前	222	53.9 ± 15.4	
	12週時	191	47.4 ± 14.8	-6.0 ± 9.3
	12カ月時	161	43.6 ± 13.3	-10.6 ± 11.3
	最終時	222	44.7 ± 14.1	-9.2 ± 11.8

※ BPRS合計スコア及び変化量は平均値±標準偏差

5.2.2. 初発例に対する調査

初発例における BPRS 合計スコアの推移は、表 14 のとおりであり、症状の改善が認められた。

表 14 BPRS 合計スコアの推移 (初発例)

項目	時期	症例数	BPRS合計スコア※	投与前との差 (変化量※)
BPRS合計スコア	投与前	144	58.6 ± 15.9	
	12週時	101	35.2 ± 13.3	-23.8 ± 14.3
	最終時	144	38.3 ± 15.1	-20.2 ± 15.5

※ BPRS合計スコア及び変化量は平均値±標準偏差

²⁾ 統合失調症の精神症状18項目の重症度 (症状なし～最重度) を1～7で評価する評価する手法。臨床試験でよく利用される。

5.2.3. 急性増悪期患者に対する調査

急性増悪期患者における BPRS 合計スコアの推移は表 15 のとおりであり、症状の改善が認められた。

表 15 BPRS 合計スコアの推移（急性増悪期患者）

項目	時期	症例数	BPRS合計スコア※	投与前との差 (変化量※)
BPRS合計スコア	投与前	1,128	59.8 ± 16.8	
	1週時	886	55.7 ± 16.3	-5.9 ± 9.1
	2週時	949	50.6 ± 16.1	-9.7 ± 12.0
	4週時	957	46.3 ± 16.0	-13.7 ± 13.9
	8週時	853	43.4 ± 15.6	-16.7 ± 15.2
	12週時	784	40.7 ± 14.5	-19.4 ± 16.0
	最終時	1,128	43.5 ± 16.6	-16.4 ± 16.5

※ BPRS合計スコア及び変化量は平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 39 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 16 に示すとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 16 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州医薬品庁のファーマコビジランス作業部会 (PhVWP) による抗精神病薬の静脈血栓塞栓症 (以下、「VTE」) のリスクに関するレビュー結果に基づき、すべての抗精神病薬の製品情報及び添付文書の改訂が指示された (平成 21 年 11 月)。 ② ドイツにおいて、定型抗精神病薬による血栓塞栓リスクと定型及び非定型抗精神病薬による認知症患者の死亡リスクの増加に関して添付文書が改訂された (平成 22 年 1 月)。 ③ 米国において、妊娠後期の抗精神病薬服用による新生児での離脱症候群及び錐体外路症状発現リスクに関して添付文書が改訂された (平成 23 年 1 月)。 ④ カナダにおいて、妊娠中の抗精神病薬の曝露による新生児の異常な筋運動と離脱症状のリスクに関して Product Monograph の表示が改訂された (平成 23 年 6 月)。 ⑤ ドイツにおいて、VTE のリスク、認知症の高齢患者における死亡率上昇、脳血管系有害事象のリスクに関して、抗精神病薬の製品概要が改訂された (平成 23 年 8 月)。 ⑥ PhVWP により、欧州において妊娠中の抗精神病薬曝露による新生児への離脱症状や錐体外路への影響に関して製品情報及び添付文書の改訂が指示された (平成 23 年 8 月)。 ⑦ オーストラリアにおいて、子宮内の抗精神病薬曝露と新生児の錐体外路系副作用及び離脱症状に関して製品情報が改訂された (平成 23 年 8 月)。 ⑧ ドイツにおいて、母親が妊娠第 3 トリメスターに抗精神病薬投与を受けた場合の、新生児における有害事象発生リスクに関して製品情報及び添付文書が改訂された (平成 23 年 12 月)。 ⑨ カナダにおいて、非定型抗精神病薬による睡眠時無呼吸の発症リスクに関して添付文書が改訂された (平成 28 年 8 月)。
------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

表 16 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告*	① 抗精神病薬による死亡リスクに関する報告（20件） ② 抗精神病薬による血栓症リスクに関する報告（4件） ③ 抗精神病薬による骨折リスクに関する報告（4件） ④ その他 10件、抗精神病薬による肺炎リスク（2件）、脳卒中リスク（3件）、心筋梗塞リスク、出血リスク、糖尿病リスク、奇形リスク、各種有害事象（死亡、転落、骨折、心血管・脳血管イベント）のレビュー（各1件）であった。
備考	* 再審査期間終了後に報告を取り下げた1件を除く。なお、いずれの報告にも本剤は含まれておらず、抗精神病薬あるいは非定型抗精神病薬全般に関する報告であった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上