

再審査報告書

令和8年4月21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% ⑤ <u>ロナセンテープ 20 mg</u> ⑥ <u>ロナセンテープ 30 mg</u> ⑦ <u>ロナセンテープ 40 mg</u>
有効成分名	ブロナンセリン
申請者名	住友ファーマ株式会社*
承認の 効能・効果	統合失調症
承認の 用法・用量	①②③④： 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。 通常、小児にはブロナンセリンとして1回2 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16 mgを超えないこと。 ⑤⑥⑦： <u>通常、成人にはブロナンセリンとして40 mgを1日1回貼付するが、患者の状態に応じて最大80 mg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80 mgを超えないこと。</u> <u>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。</u>
承認年月日	<成人> ①②④ 平成20年1月25日 ③ 平成21年12月2日（「ロナセン錠8 mg」追加に係る一部変更承認） ⑤⑥⑦ <u>令和元年6月18日</u> （新投与経路） <小児> ①②③④ 令和3年3月23日（小児の用法・用量追加に係る一部変更承認）
再審査期間	<成人> ①②④ 10年** ③ ①②④の残余期間（平成21年12月2日～平成30年1月24日） ⑤⑥⑦ <u>6年</u> <小児> ①②③④ 4年
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備考	* 令和4年4月1日付けで「大日本住友製薬株式会社」から社名が変更された。 ** 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、当該試験期間等を考慮し、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。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg 及び同テープ 40 mg (以下、「本剤」)、並びにロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg 及び同散 2%の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 悪性症候群 錐体外路症状・遅発性ジスキネジア 麻痺性イレウス 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (以下、「SIADH」) 横紋筋融解症 無顆粒球症 肺塞栓症・深部静脈血栓症 肝機能障害 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺・自殺念慮 QT 延長 適用部位の皮膚症状 (光線過敏症を含む) (ロナセンテープ) 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査〔適用部位の皮膚症状 (光線過敏症を含む)〕 (ロナセンテープ) 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者用情報提供資材 (ロナセンテープを適正にご使用いただくために) の作成と提供 患者用情報提供資材 (患者用指導箋) 「ロナセンテープ 20 mg/30 mg/40 mg を使用されている方へ」 の作成と提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	日常診療下で統合失調症患者に本剤が使用された場合の、適用部位における皮膚関連有害事象 (光線過敏症を含む) の発現と、貼付状況及びその他の要因の関係を検討する。
安全性検討事項	適用部位の皮膚症状 (光線過敏症を含む)
有効性に関する検討事項	設定なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症患者のうち、本剤を新規に貼付された患者

実施期間	令和2年1月～令和3年3月
目標症例数	300例
観察期間	本剤貼付開始日から8週間 (ただし、8週以内に本剤を中止した症例は中止時点まで)
実施施設数	83施設
収集症例数	386例
安全性解析対象症例数	383例
有効性解析対象症例数	設定なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者用情報提供資材の作成と提供」の概要

医療従事者用情報提供資材（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）の作成と提供	
目的	ロナセンテープ貼付時の安全性、特に適正使用について情報提供を行い、副作用の発現回避及び重篤化回避のための理解及び用法・用量の遵守を促すため。
安全性検討事項	適用部位の皮膚反応（光線過敏症を含む）
具体的な方法	医療従事者に提供、説明し、ロナセンテープの安全性、適正使用に関し注意喚起を行う。
実施期間	令和元年6月18日（承認日）～継続中
備考	

表5 「患者用情報提供資材の作成と提供」の概要

患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ20 mg/30 mg/40 mgを使用されている方へ」）の作成と提供	
目的	ロナセンテープの貼り方、貼り替え時の注意及びロナセンテープを使用している間の注意について患者に情報提供を行い、ロナセンテープの適正使用について理解を促すため。
安全性検討事項	適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）
具体的な方法	医療従事者に提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。
実施期間	令和元年6月18日（承認日）～継続中
備考	

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクに設定した「適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）」の一般使用成績調査における発現状況は表6のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表6 一般使用成績調査における副作用・感染症発現状況^(注)

安全性解析対象症例数	383例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な潜在的リスク		
適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）*	0	62（16.2）

MedDRA/J version (23.1)

(注)：一般使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

*MedDRA SOC が「皮膚および皮下組織障害」に該当する、もしくは MedDRA PT が「適用部位～」に該当する事象 (SOC：器官別大分類、PT：基本語)

なお、本剤の適正使用状況について確認したが、適用部位の皮膚関連副作用の有無にかかわらず、本剤を使用している間の注意である「貼付箇所を毎回変える」、「1日1回毎日同じ時間を目安に貼りかえる」、「貼付部位への直射日光を避ける（衣服等で覆う）」、「剥がした後1-2週間、貼付部位への直射日光を避ける（衣服等で覆う）」及び「胸部、腹部、背部のいずれかに貼付する」のすべてがほぼ遵守され、本剤の適正使用状況に関して特段の問題は認められなかった。

適用部位の皮膚症状も含め、その他の安全性検討事項に設定した事象については、再審査期間中に報告された副作用情報を基に剤形不明の投与例も含めて検討した結果、以下のとおりであった。

- **悪性症候群**：重篤な副作用は32例（33件）で、そのうち本剤投与例は28例（28件）であった。致死的な転帰の報告はなく、28例のうち21例は回復又は軽快していた。
- **錐体外路症状・遅発性ジスキネジア**：重篤な副作用は16例（18件）で、そのうち本剤投与例は12例（14件）であった。内訳は、ジストニア及び眼球回転発作（各3件）等であり、致死的な転帰の報告はなく、転帰が確認された8例のうち6例は回復又は軽快していた。
- **麻痺性イレウス**：重篤な麻痺性イレウスの報告はなかった。関連する重篤な副作用として本剤投与例で1例（2件：腸の軸捻転、機械的イレウス）が報告された。なお、腸の軸捻転及び機械的イレウスはいずれも未知の副作用であるが、合併症の影響等、本剤以外要因も考えられる症例であった。
- **SIADH**：重篤な副作用は3例（3件）で、いずれも本剤投与例であり、その内訳は、低ナトリウム血症（2件）、抗利尿ホルモン不適合分泌（1件）であった。致死的な転帰の報告はなく、いずれも回復又は軽快していた。
- **横紋筋融解症**：重篤な副作用は2例（2件）で、いずれも本剤投与例であった。致死的な転帰の報告はなく、いずれも回復又は軽快していた。
- **無顆粒球症**：重篤な副作用は2例（2件）で、いずれも本剤投与例であり、その内訳は、無顆粒球症及び骨髄抑制（各1件）であった。致死的な転帰の報告はなく、いずれも回復していた。なお、骨髄抑制は未知の副作用であるが、併用薬の影響等、本剤以外の要因も考えられる症例であった。
- **肺塞栓症・深部静脈血栓症**：重篤な副作用は3例（3件）であり、そのうち本剤投与例は2例（2件）であった。内訳は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症（各1件）であった。深部静脈血栓症の1例は軽快していたが、肺塞栓症の1例は死亡に至った症例であった。なお、肺塞栓症の症例については、死亡に至る経緯等の詳細情報が不明であり、本剤との因果関係については判定困難であった。
- **肝機能障害**：重篤な副作用は3例（7件）であり、いずれも本剤投与例であり、その内訳は、肝機能異常（1件）、薬物性肝障害（1件）及び肝機能関連検査値異常（5件）であった。致死的な転帰の報告はなく、転帰が確認できた2例については、いずれも未回復であった。
- **高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡**：重篤な副作用は、糖尿病性ケトアシドーシスの1例（1件）で、本剤投与例であり、転帰は軽快であった。
- **自殺・自殺念慮**：重篤な副作用は7例（7件）であり、そのうち本剤投与例は5例（5件）で

あり、その内訳は、自殺企図（3件）、自殺既遂及び自殺念慮（各1件）であった。自殺既遂の症例については、死亡に至る経緯等の詳細情報が不明であり、本剤との因果関係については判定困難であった。自殺企図の1例の転帰は回復であった。その他の症例の転帰は確認できなかった。

- **QT延長**：重篤な副作用は3例（3件）であり、そのうち本剤投与例は1例（1件）であり、突然死の症例であった。当該症例は、原因不明の突然死と報告され、QT延長との関連は不明であった。
- **適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）**：重篤な副作用は1例（1件）であり、本剤投与例であった。当該症例は適用部位皮膚炎として報告され、転帰は回復であった。

以上、安全性検討事項に設定した事象いずれについても、承認時までの臨床試験から発現傾向に変化は認められず、添付文書にて注意喚起済みであることから、現時点において新たな対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に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112例143件、予測できない重篤な副作用は58例72件、予測できない非重篤な副作用は927例1,010件であった。このうち、本剤投与例については、予測できる重篤な副作用は90例109件、予測できない重篤な副作用は43例46件、予測できない非重篤な副作用は890例960件であった。なお、感染症報告はなかった。

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、MedDRA基本語別で総数10件以上収集された主な副作用は表7のとおりであった（表7には剤形不明の投与例も含む。）。「使用上の注意」から予測できない副作用については、いずれも本剤との因果関係を示す根拠は不足していることから、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表7 「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	981	1,082	58	72	927	1,010
精神障害	234	240	2	2	232	238
嫌悪	201	204	0	0	201	204
皮膚および皮下組織障害	376	378	1	1	375	377
皮膚症状	348	348	1	1	347	347
一般・全身障害および投与部位の状態	157	167	13	13	144	154
治療効果増強	11	11	0	0	11	11
治療用製品効果増強	19	19	0	0	19	19
状態悪化	13	13	2	2	11	11
適用部位不快感*	14	14	0	0	14	14
適用部位疼痛*	16	17	0	0	16	17
薬効欠如	20	20	0	0	20	20
製品の問題	137	139	0	0	137	139
製品付着性の問題	132	134	0	0	132	134

MedDRA/J version (28.0)

*：令和2年10月に「11.2 その他の副作用」の項に追記した。「使用上の注意」の改訂までには未知と評価しており、データベース上も当時の評価結果を維持しているため、本集計に含めた。

5. 有効性

該当なし。

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、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した研究報告は1件あった（外国措置報告なし）。その概要を表8に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 研究報告の概要

研究報告	日本の臨床現場において、代表的な抗精神病薬、抗うつ薬、認知症治療薬が生命を脅かす不整脈関連の有害事象と関連していることが示唆され、これらの事象は女性と高齢者で頻繁にみられたとの研究報告（令和6年4月）
備考	

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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性検討事項及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上