

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗精神病剤

ブロナンセリン経皮吸収型製剤

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® Tapes

剤形	経皮吸収型製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ロナセンテープ 20mg：1枚中ブロナンセリン 20mg ロナセンテープ 30mg：1枚中ブロナンセリン 30mg ロナセンテープ 40mg：1枚中ブロナンセリン 40mg
一般名	和名：ブロナンセリン 洋名：Blonanserin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月4日 販売開始年月日：2019年9月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>

本IFは2026年3月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
4. 吸収	30
5. 分布	30
6. 代謝	31
7. 排泄	33
8. トランスポーターに関する情報	34
9. 透析等による除去率	34
10. 特定の背景を有する患者	34
11. その他	34

VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
1.	警告内容とその理由	35
2.	禁忌内容とその理由	35
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5.	重要な基本的注意とその理由	36
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	37
7.	相互作用	39
8.	副作用	41
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	48
10.	過量投与	48
11.	適用上の注意	48
12.	その他の注意	49
IX.	非臨床試験に関する項目	50
1.	薬理試験	50
2.	毒性試験	53
X.	管理的事項に関する項目	57
1.	規制区分	57
2.	有効期間	57
3.	包装状態での貯法	57
4.	取扱い上の注意	57
5.	患者向け資材	57
6.	同一成分・同効薬	57
7.	国際誕生年月日	57
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
11.	再審査期間	57
12.	投薬期間制限に関する情報	58
13.	各種コード	58
14.	保険給付上の注意	58
XI.	文献	59
1.	引用文献	59
2.	その他の参考文献	59
XII.	参考資料	60
1.	主な外国での発売状況	60
2.	海外における臨床支援情報	60
XIII.	備考	61
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	61
2.	その他の関連資料	62

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

「ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg」はブロナンセリンを有効成分とする経皮吸収型製剤である。

当社では1980年代より、(1)新規構造を有する、(2)ドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断作用とともにセロトニン受容体、特にセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体遮断作用を有する、(3)ハロペリドールと同様に強い抗精神病作用が期待される、(4)錐体外路系副作用の発現が少ない行動薬理学的特性を有する、といった特性を持つ新規抗精神病薬の創薬を目指してスクリーニングを開始した。候補化合物の中からドパミン D<sub>2</sub> 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対し強い遮断作用を有し、臨床での抗精神病効果と相関性があるとされている動物モデルで効果がみられ、更に定型抗精神病薬に比べて錐体外路症状の発現が少ないと考えられる新規化合物として、シクロオクタピリジン骨格を有するブロナンセリンを見出した。

非臨床試験の結果より、ブロナンセリンは統合失調症の陽性及び陰性症状を改善し、錐体外路症状、眠気、低血圧、体重増加などの副作用発現が少ない抗精神病薬となることが期待されたため、国内臨床試験を実施し、経口剤の製造販売承認申請を行った。

2008年1月に「ロナセン錠 2mg/錠 4mg/散 2%」の承認を取得し、2008年4月に販売を開始した。

2009年12月には「ロナセン錠 8mg」の承認を取得し、2010年4月に販売を開始した。

また、ブロナンセリンを経皮吸収型製剤にすることで、剤型に由来する特長である、(1)用法が1日1回貼付になること、(2)時間経過に伴う血漿中ブロナンセリン濃度の変動が経口剤より小さくなること、(3)小腸及び肝臓での初回通過効果を受けないことから消化管における 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こと、等が期待された。さらに、抗精神病薬として初めての剤型となることで、患者が医療スタッフと治療方針について意思決定する共同作業 (Shared Decision Making) において選べる剤型の選択肢が増え、患者のアドヒアランス向上につながる可能性が期待されたことから、国内臨床試験及び国際共同臨床試験を実施し、製造販売承認申請を行った。

2019年6月に「ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg」の承認を取得し、2019年9月に販売を開始した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) ドパミン D<sub>2</sub> 受容体 (サブファミリー D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>) 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に選択的な結合活性を示し拮抗的に作用する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (2) 統合失調症における幻覚・妄想などの陽性症状、情動的引きこもり・情動の平板化などの陰性症状に対して改善効果を示す。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 急性期の統合失調症患者を対象とした国際共同第3相試験で、本剤の二重盲検治療期 (6週時) のベースラインからの陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: 以下、PANSS) 合計スコア変化量はプラセボと比較して有意に大きかった。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、悪性症候群、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 (SIADH)、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、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、糖尿病性昏睡が報告されている。(「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 1日1回貼付の経皮吸収型の抗精神病薬である。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (2) ブロナンセリンが経皮吸収されるため食事の影響を受けず、定常状態では1日1回貼付で24時間安定した血中濃度を維持する。(「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (3) 本剤を目視することで投薬状況 (貼付の有無、貼付量等) が確認できる。(「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I-6. RMP の概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材：ロナセンテープを適正にご使用いただくために ・患者向け資材：ロナセンテープを使用されている方へ （[ <a href="https://sumitomo-pharma.jp/product/lonasentape/">https://sumitomo-pharma.jp/product/lonasentape/</a> ]、「XIII-その他の関連資料」の項参照）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 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。

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 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】
悪性症候群	自殺・自殺念慮	該当なし
錐体外路症状・遅発性ジスキネジア	QT 延長	
麻痺性イレウス	適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）（ロナセンテープ）	
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（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		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ロナセンテープ 20mg、ロナセンテープ 30mg、ロナセンテープ 40mg

#### (2) 洋名

LONASEN Tapes

#### (3) 名称の由来

一般名の「Blonanserin」より「lonasen」とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ブロンアンセリン（JAN）

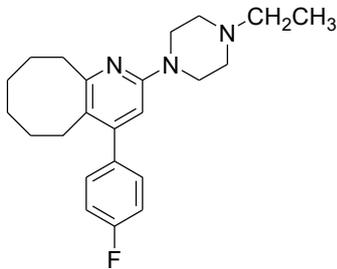
#### (2) 洋名（命名法）

Blonanserin（JAN、INN）

#### (3) ステム

-anserin : serotonin receptor antagonists (mostly 5-HT<sub>2</sub>)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>

分子量：367.50

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード：DSP-5423P

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

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。

ブロナンセリンの各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒	本薬 1g を溶かすのに 要する溶媒量（mL）	日局表現
酢酸（100）	2.0	溶けやすい
メタノール	37～48	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	36～40	やや溶けにくい
アセトニトリル	149～170	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。（25℃、98%相対湿度下、57 日間放置）

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123～126℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.73（紫外可視吸光度測定法）

##### (6) 分配係数

pH の上昇に伴い有機層に分配される割合が大きくなり、pH8.3 以上では、分配比は水層の pH に影響されず一定となった。

ブロナンセリンの分配比

pH	1-オクタノール/緩衝液
2.2	$1.9 \times 10^{-1}$
3.0	$9.9 \times 10^{-1}$
4.0	$3.2 \times 10^1$
4.9	$7.0 \times 10^2$
5.5	$2.7 \times 10^3$
8.3	$3.9 \times 10^4$
10.1	$3.9 \times 10^4$

##### (7) その他の主な示性値

異性体：光学異性体はない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
		60℃		3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、93%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
		40℃、75%RH		6 ヶ月	変化なし
	光	約 25℃、D65 蛍光ランプ a)	シャーレ	120 万 lx・hr、 240W・h/m <sup>2</sup>	変化なし

a)照度 3000lx、紫外線強度 60μW/cm<sup>2</sup>

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局 紫外可視吸光度測定法

日局 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局 液体クロマトグラフィー

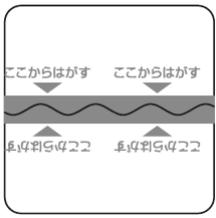
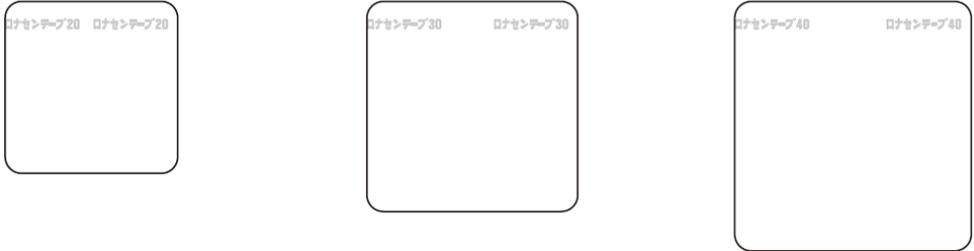
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

経皮吸収型製剤、貼付剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

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
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 <sup>2</sup>	57.9cm <sup>2</sup>	77.2cm <sup>2</sup>

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 枚中ブロンンセリン 20mg	1 枚中ブロンンセリン 30mg	1 枚中ブロンンセリン 40mg
添加剤	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		

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である

6. 製剤の各種条件下における安定性

ロナセンテープ 20mg、テープ 30mg、テープ 40mg

試験項目：性状、純度試験、粘着性、放出性、含量、確認試験（苛酷試験では未実施）

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH、暗所	アルミ袋 <sup>a)</sup>	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH、暗所		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃、暗所	アルミ袋 <sup>a)</sup>	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、90%RH、暗所	無包装		変化なし
	光	25℃、60%RH、 D65 蛍光ランプ	アルミ袋 <sup>a)</sup>	120 万 lx・hr	変化なし
			無包装 <sup>b)</sup>	7.5 万 lx・hr <sup>c)</sup>	類縁物質増加 テープ 40mg：含量低下

a) アルミラミネートフィルムに製剤を入れ、四方シール包装した状態（1次包装品）

b) 支持体面を D65 蛍光ランプで照射した。

c) 7.5 万 lx・hr 以上の光に曝光した検体で規格不適合となったためそれ以降の試験を実施しなかった。

試験項目：性状、純度試験、粘着性、放出性、含量

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
使用時 光安定性試験		25℃、60%RH、 白色蛍光ランプ	無包装 (白色布被覆) <sup>a)</sup>	4.8 万 lx・hr	変化なし

a) 検体の支持体面を白色布で覆い、白色布面を白色蛍光ランプで照射した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

放出性：日局 皮膚に適用する製剤の放出試験法（シリンダー法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ロナセンテープ 20mg〉

70 枚 [1 枚 (袋) × 70]

〈ロナセンテープ 30mg〉

70 枚 [1 枚 (袋) × 70]

〈ロナセンテープ 40mg〉

70 枚 [1 枚 (袋) × 70]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販 売 名	包装形態	材 質
ロナセンテープ20mg ロナセンテープ30mg ロナセンテープ40mg	アルミ袋	アルミラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
統合失調症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

ブロナンセリン経口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。[17.1.2 参照]

本剤からブロナンセリン経口剤へ切り替える場合には、ブロナンセリン経口剤の用法・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。

(解説)

既承認のブロナンセリン経口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。添付文書の「17. 臨床成績」の項では、臨床試験での切り替え用量について以下のように記載している。

#### 17.1.2 国内第 3 相長期投与試験

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)。

(中略)

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<sup>1)</sup>。[7.参照]

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

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 評価資料

相	試験略名	試験番号	対象	登録例数	有効性	安全性	薬物動態
I	PK 比較試験	D4904045	健康成人 男性	12 例		○	○
	単回貼付試験	D4904016		各ステップ：10～12例		○	○
	反復貼付試験	D4904017		12 例		○	○
	72 時間貼付試験	D4904073		12 例		○	○
	貼付部位試験	D4904059		各コホート：18 例		○	○
	加温の影響試験	D4904066		12 例		○	○
	患者 P1 試験	D4904063		8 例		○	○
II	PET 試験	D4904019	統合失調症 患者	16 例	○	○	○
III	国際共同第 3 相試験	D4904020		二重盲検治療期：580 例 非盲検治療期：431 例	○	○	○
	国内第 3 相長期投与試験	D4904040		コホート 1：97 例 コホート 2：103 例	○	○	○

ロナセンテープの有効性は第 3 相試験として実施した下表の 2 試験の結果を中心に評価した。

試験名	試験デザイン	用量	有効性評価例数 (日本人例数)	貼付期間
国際共同 第 3 相試験	【二重盲検治療期】 プラセボ対照、ランダム化、 二重盲検、並行群間比較、 固定投与量	40mg/日、 80mg/日、 プラセボ	mITT <sup>a)</sup> 集団 577 例 (162 例)： 40mg 群 196 例 (55 例)、 80mg 群 192 例 (56 例)、 プラセボ群 189 例 (51 例)	6 週間
	【非盲検治療期】 無対照、非盲検、適宜増減	40～80mg/日	Open-label population 431 例 (139 例) プラセボ-FLEX 群 131 例 (27 例)、 40mg-FLEX 群 143 例 (55 例)、 80mg-FLEX 群 157 例 (57 例)	日本：52 週間 日本以外： 28 週間
国内第 3 相 長期投与試験	【コホート 1】 無対照、非盲検、適宜増減、 ロナセン錠 6 週間投与後ロ ナセンテープ貼付期開始	40～80mg/日	安全性解析対象集団 200 例： コホート 1 97 例、 コホート 2 103 例	52 週間
	【コホート 2】 無対照、非盲検、適宜増減	40～80mg/日		52 週間

a) modified Intention-to-treat

### (2) 臨床薬理試験

#### ①患者 P1 試験

統合失調症患者を対象に、本剤 80mg (20mg、4 枚) を 1 日 1 回 2 週間上背部に反復貼付したときの安全性及び忍容性を検討した (非盲検、無対照)。副作用は 8 例中 6 例に 13 件認められ、そのうち錐体外路系の副作用は 3 例に 3 件 (アカシジア、運動緩慢、振戦が各 1 件)、貼付部位の皮膚関連の副作用は 5 例に 8 件 (適用部位紅斑が 5 件、適用部位そう痒感が 3 件) であった。

#### ②72 時間貼付試験<sup>3)</sup>

健康成人男性を対象に、本剤 (40mg、1 枚) を 72 時間上背部に単回貼付したときの安全性を検討した。副作用は 12 例中 1 例に適用部位紅斑、適用部位熱感が認められた (両事象は同一被験者)。血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 22.5 時間後に最大値を示した後、緩やかに低下した。貼付 72 時間後に治験薬を除去すると、血漿中ブロナンセリン濃度は半減期 53.8 時間で消失した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### ①PET 試験 (第2相)<sup>4)</sup>

統合失調症患者を対象に、本剤を2週間反復貼付したときの線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を positron emission tomography (PET) により検討した [ランダム化 (80mg/日群除く)、非盲検、無対照]。ロナセン錠 8 又は 16mg/日 (同意取得前に服薬していたロナセン錠と同一用量) を1日2回2週間 (最長4週間) 経口投与後、本剤 10、20、40、60 又は 80mg (1~4 枚) /日を1日1回2週間 (最長4週間) 上背部又は胸部に貼付した。ロナセン錠投与開始2週間後及び本剤貼付開始2週間後に PET スキャンを実施し、線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を算出した。ロナセン錠の投与を開始した 18 例のうち 16 例が本剤貼付に移行し 14 例が貼付を完了した。線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は血漿中ブロンセリン濃度に応じて高くなり、本剤貼付時には血漿中ブロンセリン濃度が約 2ng/mL を超えると 60~80%の占有率を示した (下図)。

上述した PET 試験の結果を用いて推定したロナセン錠 8 又は 16mg/日投与時定常状態での個別推定占有率の多くが本剤 40 及び 80mg/日貼付時定常状態で推定される占有率の 90%予測区間に含まれたことから、ロナセン錠 8 又は 16mg/日と同程度の占有率を示す本剤の貼付量は 40mg 又は 80mg/日と推定された。

ロナセン錠投与時の副作用は 16 例中 5 例に 5 件 (アカシジア) が認められ、本剤貼付時の副作用は 80mg/日の 4 例中 1 例に 1 件 (ジスキネジー) が認められた。

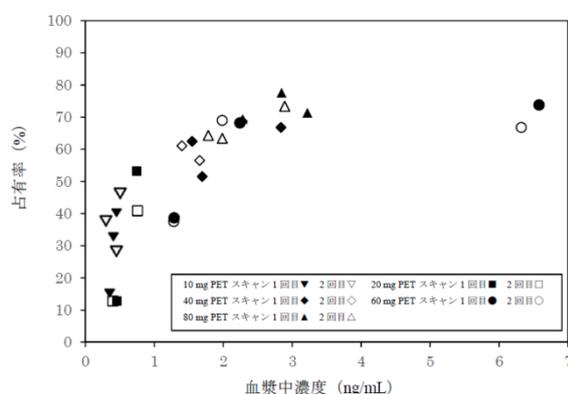


図. 本剤貼付時の線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率と血漿中ブロンセリン濃度の関係

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブロンセリンとして 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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第3相試験（日本を含む8カ国）<sup>5-7)</sup>

試験デザイン	<p>【二重盲検治療期】多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、固定投与量</p> <p>【非盲検治療期】多施設共同、非盲検、無対照、適宜増減</p>
対象	<p>急性期の統合失調症患者</p> <p>【二重盲検治療期】無作為化症例：580例（日本人164例を含む） modified Intention-to-treat 集団（以下、mITT 集団）：577例（プラセボ群189例、40mg 群196例、80mg 群192例）</p> <p>【非盲検治療期】二重盲検治療期を完了し非盲検治療期にロナセンテープを1回以上貼付した被験者の集団（Open-label population）：431例（日本人102例を含む） （二重盲検治療期にプラセボ群であったプラセボ-FLEX 群131例、 二重盲検治療期に40mg 群であった40mg-FLEX 群143例、 二重盲検治療期に80mg 群であった80mg-FLEX 群157例）</p> <p>【ロナセンテープ貼付期】 二重盲検治療期を含む試験期間中にロナセンテープを1回以上貼付した被験者の集団（Dosed-population）：521例（日本人139例を含む） （二重盲検治療期にプラセボ群であったプラセボ-FLEX 群131例、 二重盲検治療期に40mg 群であった40mg-FLEX 群196例、 二重盲検治療期に80mg 群であった80mg-FLEX 群194例）</p>
主な選択基準	<p>スクリーニング時の選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition（以下、DSM-5）の診断基準により統合失調症と診断された患者</li> <li>2) 同意取得時の年齢が18歳以上の患者</li> <li>3) 妄想など何らかの統合失調症に伴う精神症状が2ヵ月（60日）以内に悪化した患者</li> <li>4) 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項目うち2項目以上が4（中等度）以上の患者</li> <li>5) PANSS 合計スコアが80以上の患者</li> </ol> <p>非盲検治療期開始前の選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 二重盲検治療期に治験薬を6週間貼付され、6週時の評価を完了し、安全性に問題なく治験責任医師又は治験分担医師が非盲検治療期に移行できると判断した患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者</li> <li>2) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者</li> <li>3) ブロナンセリンの投与を受けたことのある患者</li> <li>4) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、水中毒の合併又は既往歴がある患者</li> <li>5) パーキンソン病の患者</li> </ol>
試験方法	<p>【二重盲検治療期】 プラセボ、ロナセンテープ40mg又は80mgを1日1回、背部、胸部又は腹部のいずれかに6週間貼付する。</p> <p>【非盲検治療期】 ロナセンテープを1日1回、背部、胸部又は腹部のいずれかに、日本では52週間、日本以外では28週間貼付する。40mg/日で約1週間貼付後、40mg、60mg又は80mg/日で適宜増減する（1回あたりの増減量は20mg/日）。</p>
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 主要評価項目：6週時での（二重盲検治療期の）ベースラインからのPANSS合計スコア変化量</li> <li>2) 副次的評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6週時での（二重盲検治療期の）ベースラインからの各スコア変化量 <ol style="list-style-type: none"> <li>① PANSS サブスケール別合計スコア変化量</li> <li>② PANSS 5因子モデル別合計スコア変化量</li> <li>③ Clinical Global Impressions - Severity of Illness（以下、CGI-S）スコア変化量</li> </ol> </li> <li>- 6週時でのPANSS responder（PANSS合計スコアが二重盲検治療期のベースラインより20%以上改善した被験者）の割合</li> <li>- ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からの各スコア変化量 <ol style="list-style-type: none"> <li>① PANSS合計スコア変化量</li> <li>② CGI-Sスコア変化量</li> </ol> </li> </ul> </li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>

<安全性>

有害事象及び副作用、錐体外路系有害事象及び副作用、貼付箇所有害事象及び副作用、貼付箇所の皮膚刺激性評価、6週時での（二重盲検治療期の）ベースラインからの Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale (DIEPSS) 合計スコア変化量（概括重症度を除く） 等

<有効性>

1) 主要評価項目：6週時でのベースラインからの PANSS 合計スコア変化量

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統計学的に有意に大きかった。

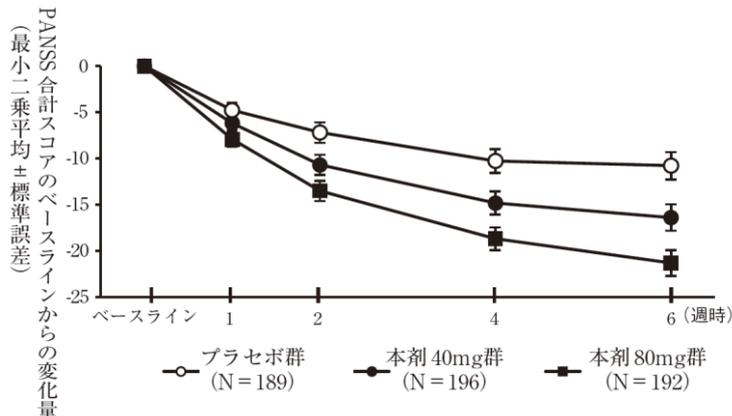
貼付群	PANSS 合計スコア				
	平均値±標準偏差		変化量（最小二乗平均±標準誤差） <sup>b)</sup>		
	ベースライン (例数 <sup>a)</sup> )	貼付後 6週時 (例数)	6週時でのベースラインからの 変化量	プラセボ群との比較	
			群間差 [95%信頼区間]	調整 p 値 <sup>c)</sup>	
プラセボ	99.5 ±13.84 (189)	85.1 ±19.96 (143)	-10.8 ±1.47		
本剤 40mg	101.6 ±15.55 (196)	80.9 ±18.86 (156)	-16.4 ±1.43	-5.6 ±2.04 [-9.6, -1.6]	0.007
本剤 80mg	101.5 ±14.76 (192)	78.7 ±20.74 (166)	-21.3 ±1.41	-10.4 ±2.03 [-14.4, -6.4]	< 0.001

a) mITT 集団

b) Mixed Model for Repeated Measures（以下、MMRM）による解析

c) Hochberg の方法を用いて多重性を調整

結 果



2) 副次的評価項目：

【二重盲検治療期】

- 6週時でのベースラインからのスコア変化量

①PANSS サブスケール別合計スコア変化量：

プラセボ群と 40mg 群、80mg 群との差（最小二乗平均値 [95%信頼区間] p 値）は、それぞれ、陽性症状サブスケールでは、-1.0 [-2.3, 0.3] p = 0.126、-2.9 [-4.2, -1.6] p < 0.001、陰性症状サブスケールでは、-1.6 [-2.7, -0.5] p = 0.004、-2.7 [-3.7, -1.6] p < 0.001、総合精神病理サブスケールでは、-2.8 [-4.8, -0.8] p = 0.005、-4.6 [-6.6, -2.6] p < 0.001 であった。

80mg 群ではすべてのサブスケールで、40mg 群では陰性症状及び総合精神病理サブスケールで、有意差が認められた（MMRM、多重性の調整なし）。

②PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量：

プラセボ群と 40mg 群、80mg 群との差（最小二乗平均値 [95%信頼区間] p 値）は、それぞれ、陰性症状では、-1.5 [-2.5, -0.5] p = 0.004、-2.2 [-3.2, -1.2] p < 0.001、興奮では、-0.7 [-1.4, 0.0] p = 0.057、-1.4 [-2.1, -0.7] p < 0.001、認知障害では、-1.1 [-1.8, -0.4] p = 0.002、-1.9 [-2.6, -1.2] p < 0.001、陽性症状では、-0.6 [-1.3, 0.2] p = 0.168、-1.5 [-2.3, -0.7] p < 0.001、不安/抑うつでは、-0.5 [-1.1, 0.1] p = 0.131、-0.6 [-1.3, 0.0] p = 0.056 であった。

40mg 群では陰性症状及び認知障害で、80mg 群では陰性症状、興奮、認知障害及び陽性症状で、有意差が認められた（MMRM、多重性の調整なし）。

③CGI-S スコア変化量：

プラセボ群と 40mg 群、80mg 群との差（最小二乗平均値 [95%信頼区間]  $p$  値）は、それぞれ、 $-0.16$   $[-0.38, 0.06]$   $p = 0.149$ 、 $-0.40$   $[-0.62, -0.18]$   $p < 0.001$  であり、80mg 群で有意差が認められた（MMRM、多重性の調整なし）。

- 6 週時での PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者）の割合

プラセボ群、40mg 群、80mg 群でそれぞれ 42.3%、50.5%、55.7%であった。

プラセボ群と 40mg 群、80mg 群との各オッズ比（95%信頼区間）は、それぞれ、1.49（0.97, 2.30）、1.92（1.24, 2.97）で、80mg 群でプラセボ群より高かった。

【非盲検治療期：12 週時、28 週時】

非盲検治療期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量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 (プラセボ-FLEX 群)			二重盲検治療期 40mg 群 (40mg-FLEX 群)			二重盲検治療期 80mg 群 (80mg-FLEX 群)		
	例数	PANSS 合計スコア	非盲検治療期ベースラインからの変化量	例数	PANSS 合計スコア	非盲検治療期ベースラインからの変化量	例数	PANSS 合計スコア	非盲検治療期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

【ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期：28 週時、52 週時）】

日本以外の国で貼付終了となる非盲検治療期 28 週時及び日本で貼付終了となる 52 週時で評価を行った。

- ロナセンテープ貼付期間中のロナセンテープ貼付直前からのスコア変化量

①PANSS 合計スコア変化量

プラセボ-FLEX 群、40mg-FLEX 群、80mg-FLEX 群のロナセンテープ貼付直前（プラセボ-FLEX 群ではロナセンテープ貼付前かつ非盲検治療期開始前、40mg-FLEX 群及び 80mg-FLEX 群では二重盲検治療期開始前）から非盲検治療期 28/52 週時までの貼付期間：PANSS 合計スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ、

プラセボ-FLEX 群は、28 週間： $-23.1 \pm 20.73$ 、52 週間： $-17.5 \pm 24.94$ 、

40mg-FLEX 群は、34 週間： $-39.9 \pm 19.60$ 、58 週間： $-33.9 \pm 27.78$ 、

80mg-FLEX 群は、34 週間： $-40.5 \pm 21.59$ 、58 週間： $-29.2 \pm 24.88$ 、であった。

②CGI-S スコア変化量

プラセボ-FLEX 群、40mg-FLEX 群、80mg-FLEX 群のロナセンテープ貼付直前から非盲検治療期 28/52 週時までの貼付期間：CGI-S スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ、

プラセボ-FLEX 群は、28 週間： $-1.00 \pm 1.115$ 、52 週間： $-0.62 \pm 1.121$ 、

40mg-FLEX 群は、34 週間： $-1.98 \pm 1.064$ 、58 週間： $-1.65 \pm 1.320$ 、

80mg-FLEX 群は、34 週間： $-2.03 \pm 1.193$ 、58 週間： $-1.55 \pm 1.471$ 、であった。

<安全性>

1) 副作用

【二重盲検治療期】

二重盲検治療期の安全性解析対象 580 例で副作用は、プラセボ群、40mg 群、80mg 群の順に、30.5%（58/196 例）、35.2%（69/196 例）、42.3%（82/194 例）に認められた。

主な副作用は、それぞれ、アカシジア（2 例、11 例、18 例）、適用部位紅斑（2 例、9 例、17 例）、適用部位そう痒感（1 例、10 例、14 例）、振戦（3 例、6 例、15 例）、筋固縮（0 例、3 例、6 例）、運動緩慢（0 例、1 例、6 例）、統合失調症（2 例、5 例、2 例）、便秘（1 例、3 例、4 例）であった。

重篤な副作用は、プラセボ群では 2 例（カタトニー 1 例、意識消失 1 例）、40mg 群では 5 例（統合失調症 2 例、全身性強直性間代性発作 1 例、精神病性障害 1 例、精神症状 1 例）、80mg 群では 3 例（統合失調症 2 例、自殺企図 1 例）であった。

【ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期：52週時）】

ロナセンテープ貼付期の非盲検治療期52週までにおける副作用は、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、アカシジア57例、振戦45例、適用部位紅斑40例、適用部位そう痒感37例、体重増加37例、筋固縮19例、統合失調症19例、流涎過多18例、運動緩慢18例、不眠症18例、血中プロラクチン増加17例、便秘16例、頭痛16例、ジスキネジア14例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加12例、適用部位皮膚炎12例であった。

重篤な副作用は、統合失調症5例、精神病性障害及び自殺念慮各3例、アカシジア2例、突然死、精神症状、異常行動、攻撃性及び上部消化管出血各1例であった。

2) 貼付箇所の皮膚刺激性評価

貼付箇所の皮膚刺激性を皮膚刺激性評価スコア（6段階：「反応なし」、「軽度の紅斑」、「紅斑」、「紅斑+浮腫」、「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」、「大水疱」）を用いて評価した。

【二重盲検治療期】

貼付枚数は各群2枚（プラセボ群はブロナンセリン含量0mgを2枚、40mg群は含量0mg及び40mgを各1枚、80mg群は含量40mgを2枚）であった。

貼付箇所の皮膚刺激性評価スコア（期間中最も悪いスコア）は、下表のとおりであった。

	プラセボ群 (189例)	40mg群 (196例)	80mg群 (193例)
反応なし	156 (82.5%)	152 (77.6%)	136 (70.5%)
軽度の紅斑	23 (12.2%)	23 (11.7%)	25 (13.0%)
紅斑	8 (4.2%)	17 (8.7%)	28 (14.5%)
紅斑+浮腫	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)
紅斑+浮腫+丘疹、 漿液性丘疹、小水疱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
大水疱	0	0	0

例数 (%)

【ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期：52週時）】

非盲検治療期の貼付枚数は、ブロナンセリン含量40mgを1枚/日で約1週間貼付後、増減し、40mg/日では含量40mgを1枚、60mg/日では含量40mg及び20mgを各1枚、80mg/日では含量40mgを2枚貼付した。

貼付箇所の皮膚刺激性評価スコア（期間中最も悪いスコア）は、下表のとおりであった。

	プラセボ-FLEX群 (131例)	40mg-FLEX群 (196例)	80mg-FLEX群 (193例)	全体 (520例)
反応なし	103 (78.6%)	143 (73.0%)	126 (65.3%)	372 (71.5%)
軽度の紅斑	16 (12.2%)	30 (15.3%)	25 (13.0%)	71 (13.7%)
紅斑	10 (7.6%)	19 (9.7%)	37 (19.2%)	66 (12.7%)
紅斑+浮腫	0	3 (1.5%)	4 (2.1%)	7 (1.3%)
紅斑+浮腫+丘疹、 漿液性丘疹、小水疱	2 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)
大水疱	0	0	0	0

例数 (%)

## 2) 安全性試験

### ①国内第3相長期投与試験<sup>1,2)</sup>

試験デザイン	ロナセンテープ 40~80mg/日を 52 週間貼付する 2 つのコホートからなる多施設共同での無対照非盲検の長期投与試験																																																														
対象	統合失調症患者 200 例 (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 1 : 97 例、すぐに本剤を 52 週間貼付したコホート 2 : 103 例)																																																														
主な選択基準	1) DSM-5 の診断基準により統合失調症と診断された患者 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者																																																														
主な除外基準	1) バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 2) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤 (外用剤を除く)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者 3) プロナンセリンに対し過敏症の既往歴のある患者 4) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、水中毒の合併又は既往歴がある患者 5) パーキンソン病の患者																																																														
試験方法	<p>【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 1】</p> <p>錠剤投与期：ロナセン錠を 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間経口投与する。 8mg/日で開始し、8mg、12 mg 又は 16mg/日で適宜増減* する。</p> <p>本剤貼付期：ロナセンテープを 1 日 1 回背部、胸部又は腹部のいずれかに 52 週間貼付する。 錠剤投与期の最終投与量に応じたテープ剤貼付量 (下表) で直接切り替えて開始し、40mg、60mg 又は 80mg/日で適宜増減* する。</p> <p>ロナセン錠投与期の最終投与量に対応するロナセンテープ貼付量：</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>ロナセン錠最終投与量</th> <th>ロナセンテープ開始貼付量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8mg/日</td> <td>40mg/日</td> </tr> <tr> <td>12mg/日</td> <td>60mg/日</td> </tr> <tr> <td>16mg/日</td> <td>80mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>【すぐに本剤を 52 週間貼付したコホート 2】</p> <p>ロナセンテープを 1 日 1 回背部、胸部又は腹部のいずれかに 52 週間貼付する。 本剤貼付期：40mg/日で開始し、40mg、60mg 又は 80mg/日で適宜増減* する。</p> <p>* 1 回あたりの増減量は、ロナセン錠は 4mg/日、ロナセンテープは 20mg/日</p>	ロナセン錠最終投与量	ロナセンテープ開始貼付量	8mg/日	40mg/日	12mg/日	60mg/日	16mg/日	80mg/日																																																						
ロナセン錠最終投与量	ロナセンテープ開始貼付量																																																														
8mg/日	40mg/日																																																														
12mg/日	60mg/日																																																														
16mg/日	80mg/日																																																														
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>1) 本剤貼付期のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量 2) 本剤貼付期のベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量 3) 本剤貼付期のベースラインからの PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量 4) 本剤貼付期のベースラインからの CGI-S スコア変化量 5) 本剤貼付期間</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象及び副作用、錐体外路系有害事象及び副作用、貼付箇所有害事象及び副作用、貼付箇所の皮膚刺激性評価、本剤貼付期のベースラインからの DIEPSS 合計スコア変化量 (概括重症度を除く) 等</p>																																																														
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>1) 本剤貼付期のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量</p> <p>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 1、及びすぐに本剤貼付を開始したコホート 2 の PANSS 合計スコア及びベースライン (錠投与前/テープ貼付前) からの変化量は下表のとおりであった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時期</th> <th colspan="3">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 1</th> <th colspan="3">すぐに 本剤を 52 週間貼付したコホート 2</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>PANSS 合計スコア</th> <th>ベースライン からの変化量</th> <th>例数</th> <th>PANSS 合計スコア</th> <th>ベースライン からの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ロナセン錠投与前 ベースライン</td> <td>108</td> <td>65.7 ±22.19</td> <td>—</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースライン</td> <td>97<sup>a)</sup></td> <td>63.6 ±21.23<sup>a)</sup></td> <td>—</td> <td>103</td> <td>67.5 ±21.34</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>6 週時</td> <td>80</td> <td>62.9 ±20.63</td> <td>-0.6 ±5.41</td> <td>95</td> <td>63.3 ±19.92</td> <td>-3.3 ±7.18</td> </tr> <tr> <td>12 週時</td> <td>75</td> <td>61.1 ±20.79</td> <td>-1.9 ±5.92</td> <td>88</td> <td>61.7 ±20.87</td> <td>-4.9 ±10.42</td> </tr> <tr> <td>28 週時</td> <td>67</td> <td>60.3 ±22.20</td> <td>-1.2 ±10.29</td> <td>69</td> <td>59.7 ±20.70</td> <td>-7.9 ±12.52</td> </tr> <tr> <td>52 週時</td> <td>57</td> <td>56.0 ±19.00</td> <td>-3.5 ±8.41</td> <td>60</td> <td>57.0 ±21.58</td> <td>-9.2 ±15.08</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF)<sup>b)</sup></td> <td>97</td> <td>63.5 ±22.98</td> <td>-0.1 ±11.59</td> <td>103</td> <td>64.1 ±23.79</td> <td>-3.4 ±15.30</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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 1			すぐに 本剤を 52 週間貼付したコホート 2			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 <sup>a)</sup>	63.6 ±21.23 <sup>a)</sup>	—	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) <sup>b)</sup>	97	63.5 ±22.98	-0.1 ±11.59	103	64.1 ±23.79	-3.4 ±15.30
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 1			すぐに 本剤を 52 週間貼付したコホート 2																																																											
	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 <sup>a)</sup>	63.6 ±21.23 <sup>a)</sup>	—	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) <sup>b)</sup>	97	63.5 ±22.98	-0.1 ±11.59	103	64.1 ±23.79	-3.4 ±15.30																																																									

ロナセン錠単剤 6 週間投与から本剤への切替え前後において、ロナセン錠投与前ベースラインからのロナセン錠投与 6 週時の PANSS 合計スコア変化量は $-2.9 \pm 7.17$ 、本剤貼付期ベースラインから本剤貼付 6 週時の変化量は $-0.6 \pm 5.41$ であった。

2) 本剤貼付期のベースラインからの CGI-S スコア変化量

2 つのコホートの本剤貼付期の CGI-S スコア及び各ベースライン（錠投与前/テープ貼付前）からの CGI-S スコア変化量は下表のとおりであった。

評価時期	コホート 1			コホート 2		
	例数	CGI-S スコア	ベースラインからの変化量	例数	CGI-S 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	3.4 $\pm$ 1.06	—			
ベースライン	97 <sup>a)</sup>	3.3 $\pm$ 1.03 <sup>a)</sup>	—	103	3.4 $\pm$ 1.11	—
6 週時	80	3.2 $\pm$ 0.95	-0.1 $\pm$ 0.41	95	3.1 $\pm$ 1.07	-0.3 $\pm$ 0.57
12 週時	75	3.1 $\pm$ 0.86	-0.2 $\pm$ 0.43	88	3.0 $\pm$ 1.10	-0.4 $\pm$ 0.80
28 週時	67	3.1 $\pm$ 0.98	-0.1 $\pm$ 0.62	69	2.9 $\pm$ 1.19	-0.5 $\pm$ 0.78
52 週時	57	3.0 $\pm$ 0.83	-0.1 $\pm$ 0.65	60	2.8 $\pm$ 1.18	-0.6 $\pm$ 0.83
最終評価時 (LOCF) <sup>b)</sup>	97	3.3 $\pm$ 1.07	0.0 $\pm$ 0.76	103	3.2 $\pm$ 1.30	-0.2 $\pm$ 1.03

平均値  $\pm$  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

ロナセン錠単剤 6 週間投与から本剤への切替え前後において、ロナセン錠投与前ベースラインからのロナセン錠投与 6 週時の CGI-S スコア変化量は $-0.2 \pm 0.43$ 、本剤貼付期ベースラインから本剤貼付 6 週時の変化量は $-0.1 \pm 0.41$ であった。

3) 本剤貼付期間（治療継続率）

ロナセンテープの治療継続率（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 1 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 2 の 28 週で 66.0%（56.0~74.3）、52 週で 57.3%（47.2~66.2）であった。

<安全性>

1) 副作用

安全性解析対象例 200 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 68.5%（137/200 例）に認められ、コホート 1 で 61.9%（60/97 例）、コホート 2 で 74.8%（77/103 例）であった。

主な副作用は、コホート 1、2 の順に、適用部位紅斑（17 例、27 例）、適用部位そう痒感（8 例、12 例）、アカシジア（6 例、12 例）、高プロラクチン血症（7 例、7 例）、不眠症（5 例、9 例）、振戦（4 例、8 例）、適用部位皮膚炎（7 例、2 例）、体重増加（3 例、4 例）、流涎過多（3 例、3 例）、統合失調症（3 例、3 例）であった。

重篤な副作用は全体で 1.5%（3 例）に発現し、コホート 1 で鼻出血 1 例、コホート 2 で統合失調症 2 例であった。

2) 貼付箇所の皮膚刺激性評価

貼付箇所の皮膚刺激性評価スコア（期間中最も悪いスコア）は、下表のとおりであった。

	コホート 1 (97 例)	コホート 2 (103 例)	全体 (200 例)
反応なし	33 (34.0%)	32 (31.1%)	65 (32.5%)
軽度の紅斑	34 (35.1%)	39 (37.9%)	73 (36.5%)
紅斑	23 (23.7%)	25 (24.3%)	48 (24.0%)
紅斑+浮腫	6 (6.2%)	6 (5.8%)	12 (6.0%)
紅斑+浮腫+丘疹、 漿液性丘疹、小水疱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)
大水疱	0	0	0

例数 (%)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 一般使用成績調査（終了）

日常診療下で統合失調症患者にロナセンテープが使用された場合の、適用部位における皮膚関連有害事象（光線過敏症を含む）の発現と、貼付状況及びその他要因の関係を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

パリペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物、リスペリドン 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### ① *In vitro* 受容体結合評価

ブロナンセリンは、*in vitro* 受容体結合試験においてドパミン D<sub>2</sub> 受容体サブファミリー (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>) 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対して親和性を示した。また、ブロナンセリンはアドレナリン α<sub>1</sub>、ヒスタミン H<sub>1</sub>、ムスカリン M<sub>1</sub> 及び M<sub>3</sub> 等の受容体に対して主作用であるドパミン D<sub>2</sub> 受容体サブファミリー (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>) 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体への親和性に比べて低い親和性を示した<sup>8,9)</sup>。

神経伝達物質受容体への親和性

受容体	由来	標識リガンド	結合親和性 Ki 値 (nmol/L)
ドパミン系			
D <sub>1</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-SCH23390	1,070 ± 328
D <sub>2</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-スピペロン	0.142 ± 0.002
D <sub>3</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-スピペロン	0.494 ± 0.137
D <sub>4,2</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-スピペロン	150 ± 7
D <sub>5</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-SCH23390	2,600 ± 91
セロトニン系			
5-HT <sub>1A</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-8-OH-DPAT	804 ± 39
5-HT <sub>2A</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-ケタンセリン	0.812 ± 0.220
5-HT <sub>2B</sub>	クローン化ヒト	<sup>125</sup> I-LSD	31.8 ± 0.8
5-HT <sub>2C</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-メスレルジン	26.4 ± 0.4
5-HT <sub>3</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-GR65630	>100,000 *
5-HT <sub>4</sub>	モルモット線条体	<sup>3</sup> H-GR113808	2,980 ± 517
5-HT <sub>5A</sub>	クローン化ヒト	<sup>125</sup> I-LSD	349 ± 22
5-HT <sub>6</sub>	クローン化ヒト	<sup>125</sup> I-LSD	41.9 ± 7.4
5-HT <sub>7</sub>	クローン化ヒト	<sup>125</sup> I-LSD	183 ± 23
ノルアドレナリン系			
α <sub>1</sub>	ラット脳	<sup>3</sup> H-プラゾシン	26.7 ± 0.7
α <sub>2</sub>	ラット大脳皮質	<sup>3</sup> H-RX821002	530 ± 100
β	ラット脳	<sup>3</sup> H-DHA	14,300 ± 3,700
ヒスタミン系			
H <sub>1</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-ピリラミン	765 ± 103
アセチルコリン系			
M <sub>1</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-メチルスコポラミン	100 ± 7
M <sub>3</sub>	クローン化ヒト	<sup>3</sup> H-メチルスコポラミン	652 ± 183

\* ; IC<sub>50</sub> (nmol/L) 、平均値 ± 標準誤差、Ki ; 阻害定数、IC<sub>50</sub> ; 50%抑制濃度

## ② *In vitro* 受容体拮抗作用評価

ブロナンセリンは、*in vitro* 受容体機能性評価試験において、ヒトドパミン D<sub>2L</sub>、D<sub>3</sub> 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体のいずれにおいても、作動作用評価では受容体に結合する標識リガンド ([<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S) 量を増加させなかったが、拮抗作用評価では受容体に結合する標識リガンド量を減少させ、強い拮抗作用を示した<sup>10)</sup>。

受容体	作用モード	ブロナンセリン濃度 (nmol/L)	K <sub>b</sub> (nmol/L)
ドパミン D <sub>2L</sub> (ヒト)	作動作用	3-1,000	作用なし
	拮抗作用	0.03-10	0.0457 ± 0.00977
ドパミン D <sub>3</sub> (ヒト)	作動作用	3-1,000	作用なし
	拮抗作用	0.03-10	0.0892 ± 0.0170
セロトニン 5-HT <sub>2A</sub> (ヒト)	作動作用	3-1,000	作用なし
	拮抗作用	10-3,000	4.82 ± 1.00

平均値 ± SEM、n=3、K<sub>b</sub>: 結合定数

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

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 <sub>50</sub> (mg/kg)		備考
	ブロナンセリン	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) <sup>8)</sup> 反復投与 (ラット、経口) <sup>8)</sup>	ED <sub>50</sub> : 0.55 耐性なし	ED <sub>50</sub> : 0.62 耐性なし	抗精神病効果と関連
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) <sup>11)</sup>	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) <sup>11)</sup>	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) <sup>12)</sup>	ED <sub>50</sub> : 0.446	ED <sub>50</sub> : 0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンクリジン誘発無動改善作用 (マウス、経口) <sup>8)</sup>	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パルス抑制障害改善作用 (ラット、経口) <sup>8)</sup>	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) <sup>8)</sup>	ED <sub>50</sub> : 16.4	ED <sub>50</sub> : 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) <sup>8)</sup>	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、ED<sub>50</sub>: 50%作用用量

### 1) 抗精神病効果を裏付ける作用

#### ① 条件回避反応抑制作用 (ラット)<sup>8)</sup>

ブロナンセリン 0.1、0.2、0.5 及び 1mg/kg を単回、0.5 及び 1mg/kg を反復で経口投与し、ラット条件回避反応に及ぼす効果<sup>注)</sup> を対照薬と比較検討した。

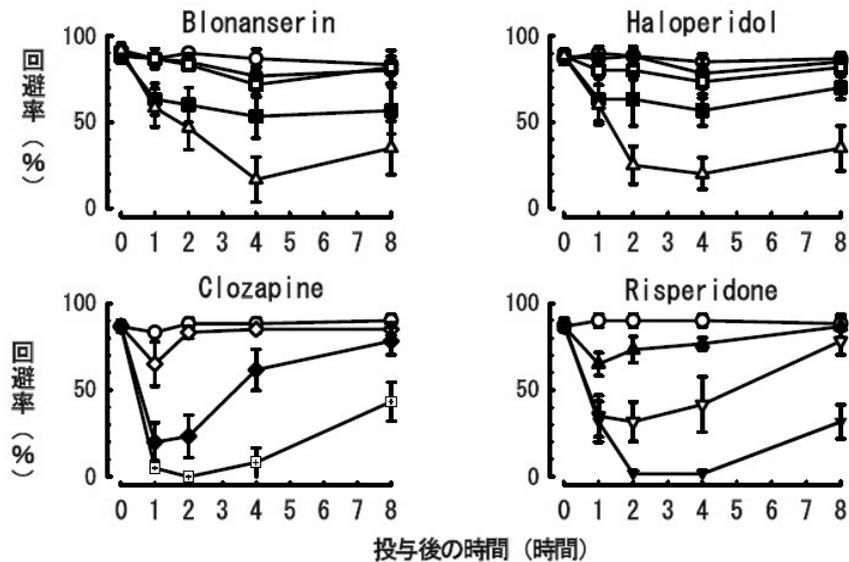
単回投与において、ブロナンセリンは用量依存的にラットの条件回避反応を抑制し、ED<sub>50</sub> 値は 0.55mg/kg (経口) で、用量効力はハロペリドールとほぼ同等であった。また、クロザピン及びリスペリドンと比べると、それぞれ 58 倍及び 6.7 倍強力であった。

また、ブロナンセリン 14 日間反復経口投与期間中、条件回避反応抑制作用の強さに減弱はみられなかった。

注) 光や音などの先行条件刺激に続いて発来する不快刺激を積極的に行動して回避する反応 (条件回避反応) に対する抑制作用と抗精神病作用はよく相関することが知られており、抗精神病作用の評価モデルとして抗精神病薬の薬効評価に用いられている。

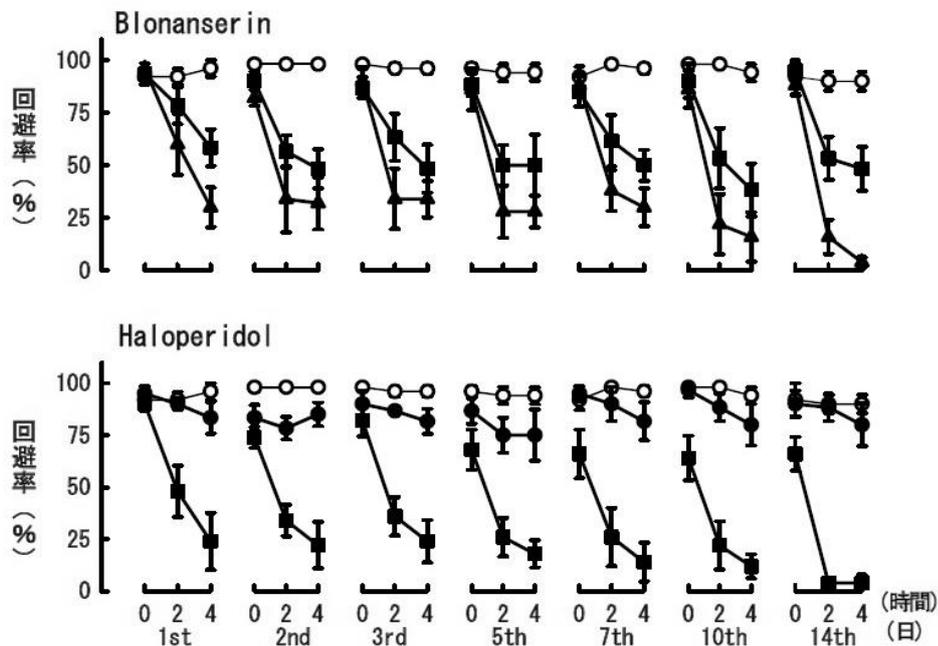
	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]			
	ブロナンセリン	ハロペリドール	クロザピン	リスペリドン
条件回避反応抑制作用 (ラット)	0.55 [0.33~0.76]	0.62 [0.42~0.83]	32 [21~44]	3.7 [2.7~4.8]

ED<sub>50</sub> ; 50%作用用量、n=6/用量



(○) 対照群, (●) 0.1 mg/kg p.o., (□) 0.2 mg/kg p.o.,  
 (■) 0.5 mg/kg p.o., (△) 1 mg/kg p.o., (▲) 2 mg/kg p.o.,  
 (▽) 5 mg/kg p.o., (▼) 10 mg/kg p.o., (◇) 20 mg/kg p.o.,  
 (◆) 50 mg/kg p.o., (田) 100 mg/kg p.o.

ラットの条件回避反応抑制作用 (単回投与、時間経過)  
 各値は平均値±標準誤差 (n=6)



(○) 対照群, (●) 0.2 mg/kg p.o., (■) 0.5 mg/kg p.o., (▲) 1 mg/kg p.o.

ラットの条件回避反応抑制作用 (反復投与)  
 各値は平均値±標準誤差 (対照群及び両薬物の高用量群は n=5、低用量群は n=6)

②メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用（ラット）<sup>12)</sup>

メタンフェタミン誘発運動過多<sup>注)</sup>に及ぼすブロナンセリン 0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg 単回及び反復経口投与の影響を対照薬と比較検討した。

ブロナンセリンは、用量依存的にラットのメタンフェタミン誘発運動過多を抑制した。この作用の ED<sub>50</sub> 値は 0.446mg/kg で、用量効力はハロペリドール及びリスペリドンとほぼ同等であった。14 日間反復投与後も、単回投与時と同程度の用量効力でメタンフェタミン誘発運動過多抑制作用を示した。

	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg 又は mg/kg/日) [95%信頼区間]		
	ブロナンセリン	ハロペリドール	リスペリドン
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 ・単回経口投与（ラット）	0.446 [0.315~0.671]	0.287 [0.218~0.376]	0.763 [0.440~1.38]
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 ・反復経口投与（ラット）	0.620 [0.376~1.45]	1.02 [0.637~2.70]	1.16 [0.524~4.93]

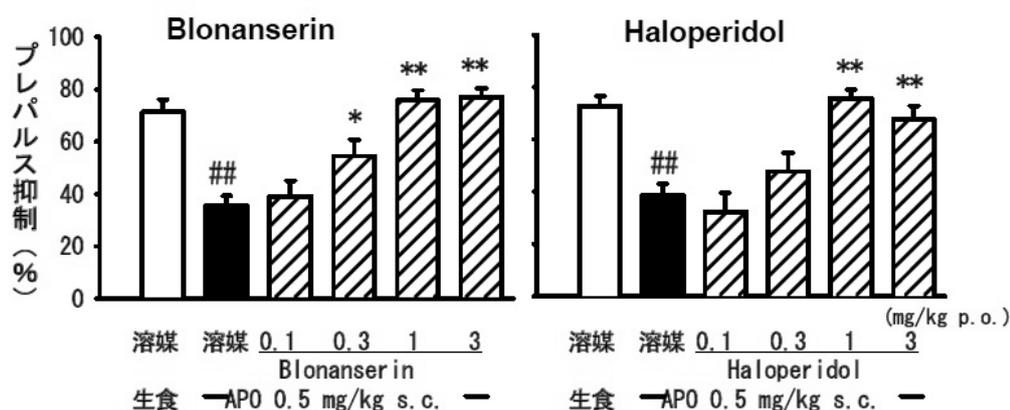
ED<sub>50</sub> ; 50%作用用量、n=6/用量

注) ドパミン遊離薬のメタンフェタミンをヒトに投与すると、統合失調症の陽性症状に似た精神症状が惹起されることより、ラットにおけるメタンフェタミン誘発運動過多が、陽性症状のモデルとして抗精神病薬の薬効評価に用いられている。

③アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害に対する改善作用（ラット）<sup>8)</sup>

アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害<sup>注)</sup>に対するブロナンセリンの作用をハロペリドールと比較検討した。

アポモルヒネ塩酸塩 0.5mg/kg を皮下投与したラット（アポモルヒネ+溶媒群）では、生理食塩液を投与したラット（生理食塩液+溶媒群）に比べ、プレパルス抑制率の低下が認められた。ブロナンセリンは 0.3、1 及び 3mg/kg（経口）にてプレパルス抑制率低下を改善した。ハロペリドール 1 及び 3mg/kg（経口）でも、同様な改善作用が認められた。



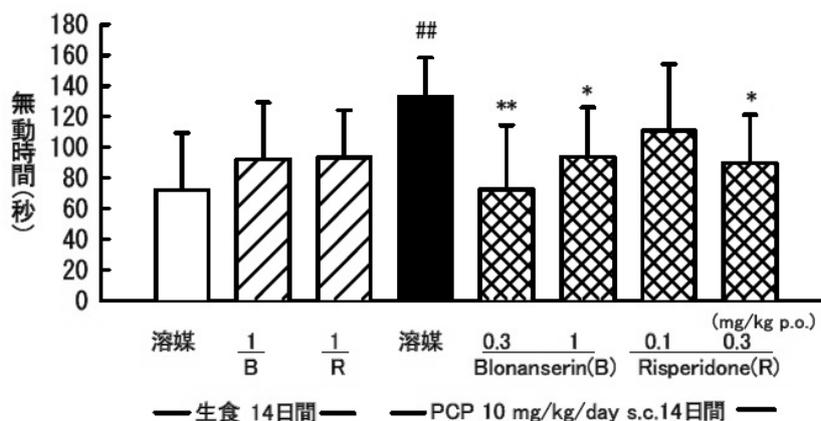
ラットのアポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害に対する改善作用  
各値は平均値±標準誤差 (n=12)、生食；生理食塩液、APO；アポモルヒネ塩酸塩  
##p<0.01（生食+溶媒群との比較、Student の t 検定）  
\*p<0.05、\*\*p<0.01（APO+溶媒群との比較、Dunnett の多重比較検定）

注) 驚愕反応（驚いて体をびくっと動かす反応）を誘発する音刺激（パルス刺激）に先行して微弱な音刺激（プレパルス刺激）を負荷すると、この反応が抑制される。この現象はプレパルス抑制（prepulse inhibition）と呼ばれ、統合失調症患者では減弱していることが知られている。このような障害は不必要な情報を遮断する能力の低下とみなされ、統合失調症の認知障害に関係すると考えられている。ドパミン受容体アゴニストのアポモルヒネを投与されたラットにおいてもプレパルス抑制障害が観察されることから、認知障害のモデルとして用いられている。

④フェンシクリジン誘発無動に対する改善作用（マウス）<sup>8)</sup>

フェンシクリジン反復投与による無動時間延長<sup>注)</sup>に対するブロナンセリンの作用をリスペリドンと比較検討した。

ブロナンセリン（0.3及び1mg/kg経口）は、フェンシクリジン塩酸塩（10mg/kg皮下）の反復投与による無動時間の延長に対して抑制作用を示した。リスペリドン（0.3mg/kg経口）でも同様の作用が認められた。



マウスへのフェンシクリジン反復投与後における無動時間延長に対する抑制作用  
各値は平均値±標準偏差 (n=12)、生食；生理食塩液、PCP；フェンシクリジン塩酸塩  
##p<0.01（生食反復+溶媒群との比較、Wilcoxonの順位和検定）  
\*p<0.05、\*\*<0.01（PCP反復+溶媒群との比較、Steel検定）

注) NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体アンタゴニストのフェンシクリジンをヒトに投与すると、統合失調症の陽性症状のみならず陰性症状に似た精神症状が惹起されるといわれている。類似の行動変化はマウスにおいても観察され、フェンシクリジン反復投与後の強制水泳負荷時にみられる無動時間延長は陰性症状のモデルとして提唱されている。

⑤側坐核内ドパミン投与による運動過多に対する抑制作用（ラット）<sup>11)</sup>

側坐核内ドパミン投与により誘発される運動過多<sup>注)</sup>に及ぼすブロナンセリン及びハロペリドールの影響を検討した。

ブロナンセリンは、ドパミンの側坐核内注入により惹起される運動過多を0.3、1及び3mg/kg（経口）で抑制した。ハロペリドールは1及び3mg/kg（経口）で抑制作用が認められた。

注) 統合失調症の病因の一つとして側坐核におけるドパミン受容体過剰刺激が考えられていることから、ラット側坐核にドパミンを注入して同様な病態を発現させる統合失調症の病態モデルとして用いられている。

⑥メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害に対する改善作用（ラット）<sup>11)</sup>

前頭前皮質神経細胞におけるメタンフェタミン誘発自発発火障害<sup>注)</sup>に対するブロナンセリンの作用を検討した。

ブロナンセリン（1mg/kg静注）はメタンフェタミンによる前頭前皮質神経細胞の自発発火障害に対して改善作用を示した。

注) 前頭前皮質におけるドパミン受容体過剰刺激は統合失調症の病因の一つと考えられている。メタンフェタミンは、ドパミン遊離を介してラット前頭前皮質神経細胞の自発発火を減少させることから、統合失調症の病態モデルとして用いられている。

## 2) 副作用に関連する薬理作用

### ①カタレプシー惹起作用（ラット）<sup>8)</sup>

ブロナンセリンのカタレプシー惹起作用<sup>注)</sup>をハロペリドールと比較検討した。

ブロナンセリンは用量依存的にカタレプシーを惹起し、80mg/kgでは全例に発現した。この作用のED<sub>50</sub>値は16.4mg/kg（経口）で、用量効力はハロペリドールの1/2.9であった。本試験におけるブロナンセリンの作用用量（ED<sub>50</sub>；16.4mg/kg 経口）は、抗精神病効果関連試験（条件回避反応及び統合失調症モデル）における作用用量（最小作用用量又はED<sub>50</sub>；0.3～0.55mg/kg 経口）より高かった。一方、ブロナンセリンと同等の抗精神病効果関連作用を示すハロペリドールは、それらに近い用量でカタレプシーを惹起した。

	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]	
	ブロナンセリン	ハロペリドール
カタレプシー惹起作用（ラット）	16.4 [10.8～25.0]	5.63 [3.82～8.61]

ED<sub>50</sub>；50%作用用量、n=10/用量

注) カタレプシーとは、他動的にある姿勢をとらせると、それが不自然な姿勢であってもいつまでもそのままの姿勢を続け、筋肉が硬直している状態をいう。抗精神病薬による急性錐体外路系症状の指標と考えられている。

### ②SKF38393 誘発異常口唇運動に対する増強作用（ラット）<sup>8)</sup>

反復投与後におけるSKF38393 誘発異常口唇運動増強作用<sup>注)</sup>をブロナンセリンについて検討した。ハロペリドール3mg/kg/日を21日間反復経口投与したラットにおいては、SKF38393の投与により異常口唇運動増強が認められた。しかし、ブロナンセリン10mg/kg/日を反復投与したラットでは類似の作用は認められなかった。

注) ドパミンD<sub>1</sub>受容体アゴニストSKF38393をラットに投与すると、口唇運動（口をもぐもぐする行動）が頻発する（vacuous oral movement：異常口唇運動）。この異常口唇運動は遅発性ジスキネジアの症状に類似し、ハロペリドール反復投与後に増強されることから、抗精神病薬による遅発性ジスキネジア誘発作用の指標になると考えられている。

### ③血中プロラクチン上昇作用（ラット）<sup>8)</sup>

血中プロラクチン濃度に及ぼすブロナンセリンの影響をハロペリドールと比較検討した。ブロナンセリンは0.1、0.3及び1mg/kg（経口）で血中プロラクチン濃度を約28～51ng/mLのレベルまで上昇させた。同様な作用がハロペリドール0.3及び1mg/kg（経口）で認められた。

### ④眼瞼下垂惹起作用（ラット）<sup>8)</sup>

眼瞼下垂惹起作用<sup>注)</sup>について対照薬（ハロペリドール、クロザピン、リスペリドン）と比較検討した。ブロナンセリンは80mg/kgを経口投与してもスコアの低下はわずかで、眼瞼下垂惹起作用のED<sub>50</sub>値は80mg/kg以上であった。他方、ハロペリドール、クロザピン及びリスペリドンは用量依存的に眼瞼下垂を惹起し、そのED<sub>50</sub>値はそれぞれ17.9、64.1及び7.78mg/kg（経口）であった。

	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]			
	ブロナンセリン	ハロペリドール	クロザピン	リスペリドン
眼瞼下垂惹起作用（ラット）	>80	17.9 [15.6～20.2]	64.1 [54.8～73.3]	7.78 [6.77～8.79]

ED<sub>50</sub>；50%作用用量、n=10/用量

注) 抗精神病薬による過鎮静・眠気の指標と考えられている。

⑤懸垂行動抑制作用（ラット）<sup>8)</sup>

懸垂行動抑制作用<sup>注)</sup>について対照薬（ハロペリドール、クロザピン、リスペリドン）と比較検討した。プロナンセリンは用量依存的に懸垂行動を抑制し、ED<sub>50</sub>値は50.9mg/kg（経口）であった。この作用の用量効力はハロペリドール、クロザピン及びリスペリドンのそれぞれ1/4.5、1/2.9及び1/7.0であった。

	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]			
	プロナンセリン	ハロペリドール	クロザピン	リスペリドン
懸垂行動抑制作用（ラット）	50.9 [33.1~113]	11.4 [8.37~16.8]	17.7 [12.8~24.0]	7.25 [5.14~10.1]

ED<sub>50</sub> ; 50%作用用量、n=10/用量

注) 抗精神病薬によるふらつきなどの運動機能低下の指標と考えられている。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

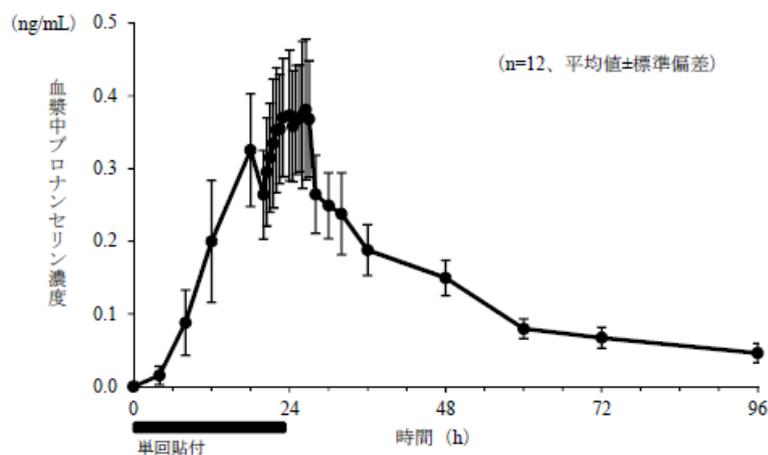
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回貼付（健康成人）<sup>13)</sup>

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、血漿中ブロンアン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。

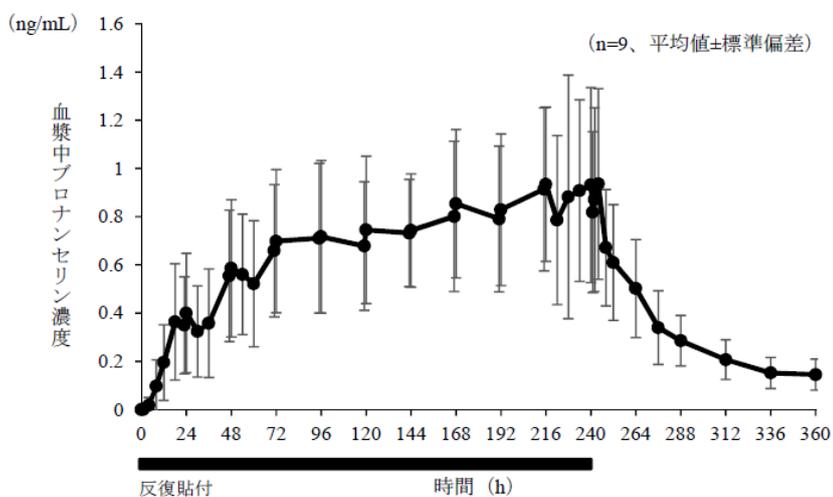


$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)	$t_{max}^{**}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.42±0.09	13.16±2.77	25.3 (22.0-27.0)	41.9±17.0

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）<sup>14)</sup>

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、平均血漿中ブロンアンセリン濃度は、7 日間ではほぼ定常状態に達したと考えられた。定常状態でのブロンアンセリン濃度の日内変動は小さく、最終（10 回）貼付時のブロンアン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）<sup>5)</sup>

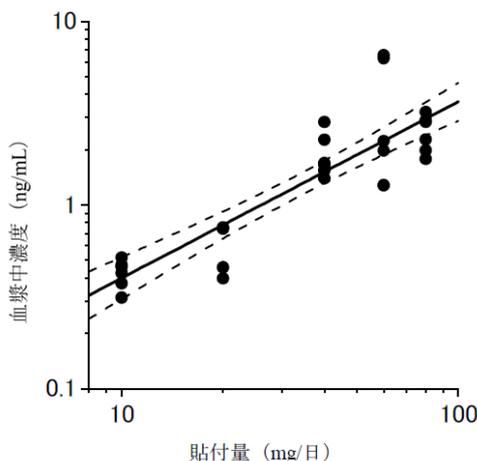
統合失調症患者に本剤 40mg 又は 80mg を胸部、腹部、背部のいずれかに 1 日 1 回反復貼付したときの平均血漿中プロナンセリン濃度は、用量に比例して増加した。  
また、貼付 1 及び 2 週後の濃度は、いずれの用量でも貼付 6 週後の濃度の 60% 及び 80% 程度だったことから、本剤を統合失調症患者に反復貼付した時の血漿中プロナンセリン濃度は、貼付後 2 週間程度でほぼ定常状態に達すると考えられた。

貼付群	本剤 40mg			本剤 80mg		
	例数	濃度 (ng/mL)	比*	例数	濃度 (ng/mL)	比*
1 週後	187	0.67±0.38	0.57	192	1.32±0.76	0.59
2 週後	175	0.88±0.52	0.76	184	1.83±0.98	0.82
6 週後	162	1.16±0.81	1	169	2.23±1.31	1

平均値±標準偏差、\* 貼付 6 週後の濃度に対する濃度比

### 4) 用量と血中濃度の関係（用量比例性）

統合失調症患者 14 例に本剤 10、20、40、60 又は 80mg/日を 1 日 1 回 2 週間上背部又は胸部に反復貼付（テープ剤貼付期、貼付期間中は貼付部位を変更しない）し、血漿中プロナンセリン濃度と用量の関係をパワーモデル解析した結果、傾き（95%信頼区間）は 0.961（0.743-1.18）であり、定常状態での血漿中プロナンセリン濃度は貼付用量に比例して増加した。



実線：回帰直線 破線：90%信頼区間

### 5) 加温の影響<sup>13)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 40mg 1 枚を 24 時間上背部に単回貼付し、貼付開始 20 時間後から 2 時間又はテープ除去（貼付開始 24 時間後）直後から 2 時間、貼付した箇所を加温パッドで加温（設定温度 40° C）したところ、血漿中プロナンセリン濃度は、本剤貼付中に加温した場合、除去後に加温した場合共に、非加温時と同様の推移を示した。非加温時に対する加温時の  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均値比は、貼付中加温で 95.88% 及び 96.80%、除去後加温で 102.73% 及び 99.48% であり、加温によるプロナンセリンの薬物動態への影響は認められなかった。

	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng · h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{max}$ <sup>**</sup> (h)
非加温	0.42±0.09	13.16±2.77	16.19±4.46	41.9±17.0	25.3 (22-27)
貼付中 2 時間加温	0.40±0.10	12.43±3.34	15.04±4.29	38.1±11.5	22.8 (21-26)
除去後 2 時間加温	0.42±0.08	12.11±2.11	15.35±2.84	51.3±24.8	26.5 (25-27)

平均値±標準偏差、\* 中央値（最小値 - 最大値）

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

該当資料なし

本剤は貼付剤であり、食事の有無及びタイミングに配慮する必要はない。

##### 2) 併用薬の影響

本剤を貼付したとき、ブロナンセリンは初回通過効果を受けないため、ブロナン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。

(「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照)

ブロナンセリン経口剤にエリスロマイシン併用時の薬物動態<sup>15)</sup>

日本人健康成人男性 12 例 (1 群 6 例、2 群 2 期クロスオーバー) に、エリスロマイシン 300mg を 1 日 4 回 7 日間反復経口投与し、8 日目の朝食後にブロナンセリン経口剤 2mg をエリスロマイシン 300mg と併用投与、又はエリスロマイシン非投与においてブロナンセリン経口剤 2mg<sup>注)</sup> を朝食後に単独投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを検討した。

エリスロマイシンと併用投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC は単独投与時よりそれぞれ 2.37 倍及び 2.65 倍高く、統計学的に有意な差が認められた。

	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>
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 <sup>c)</sup>	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) ブロナンセリン投与 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、ブロナンセリン投与時はエリスロマイシン 300mg を併用

ブロナンセリン経口剤にケトコナゾール併用時の薬物動態 (外国人データ)<sup>16)</sup>

外国人健康成人男性 12 例 (1 群 6 例) に、ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、8 日目の朝食後にブロナンセリン経口剤 2.5mg をケトコナゾール 400mg と併用投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータをブロナンセリン経口剤 2.5mg<sup>注)</sup> 単独投与時と比較した。

ケトコナゾールとの併用により、C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ約 13 倍及び約 16~17 倍上昇し、t<sub>max</sub> は約 1.7 倍遅延したが、t<sub>1/2</sub> に変化は認められなかった。

	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>
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 <sup>c)</sup>	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) ブロナンセリン投与 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) ブロナンセリン経口剤 (ロナセン錠/散) の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブロナンセリンとして 1 回 4mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8~16mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 24mg を超えないこと。」である。

##### 3) その他の併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

モデルに依存しない解析により算出

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

健康成人男性 12 例に本剤 40mg 1 枚を 24 時間上背部に単回貼付した時、消失速度定数 ( $\lambda_z$ ) は  $0.019 \pm 0.01$  /hr であった。

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### (1) 吸収部位及び吸収率

国際共同第 3 相試験の二重盲検治療期及び国内第 3 相長期投与試験の結果を併合解析し、薬物濃度測定用採血直近の 3 つの貼付部位（背部、胸部、腹部）別に、血漿中ブロナンセリン濃度を比較し解析したところ、背部に対する腹部及び胸部の濃度比（90%信頼区間下限-上限）は、0.970（0.909-1.04）及び 0.906（0.842-0.975）であり、3 つの貼付部位間で血漿中ブロナンセリン濃度に差は認められなかった。

製剤からの放出率：

健康成人男性 12 例に本剤 20mg 1 枚を 24 時間背部に単回貼付した時、製剤中ブロナンセリンの平均残存率は 94.9%であり、製剤からのブロナンセリンの放出率は 5%程度と考えられた。

### (2) 腸肝循環

ラットに  $^{14}\text{C}$ -標識ブロナンセリン 10mg/kg を単回経口投与後、胆汁中には投与放射能の 52%が排泄され、その約 40%（投与量の約 1/5）が再吸収され、腸肝循環が認められた。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

ラットにブロナンセリン 3mg/kg を単回経口投与後、未変化体の脳内  $C_{\max}$  は血漿中  $C_{\max}$  の 2.4 倍であった。ラットにブロナンセリン 1mg/kg を 13 週反復経口投与後の未変化体及び代謝物[M-1、M-3(8OH)、M-3(7OH)、M-4 及び M-8]の脳移行性を検討した結果、未変化体に比べて M-1 はやや高い脳移行性を示したものの、M-3(8OH)及び M-3(7OH)は未変化体より低かった。また M-4 及び M-8 の脳内  $C_{\max}$  は未変化体の脳内  $C_{\max}$  の 1/25 より低かった。

## (2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 13 日目及び 17 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -標識ブロナンセリン 10mg/kg 単回経口投与 4 時間後の胎児中放射能濃度は、いずれの胎齢においても母体血漿中濃度とほぼ等しい濃度を示し、72 時間後では胎児組織から放射能は消失した。

## (3) 乳汁への移行性

授乳期ラットに  $^{14}\text{C}$ -標識ブロナンセリン 10mg/kg を単回経口投与後の乳汁中放射能濃度は、投与 2 時間後に最大（血漿中濃度の約 7 倍）となり、以後血漿中放射能濃度とほぼ平行して低下した。乳汁中放射能の約 77%は未変化体であった。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

ラットの毛刈りした背部皮膚に  $^{14}\text{C}$ -標識ブロナンセリン含有テープ剤（以下、 $^{14}\text{C}$ -標識ロナセンテープ）を約  $9.4\text{mg}/24\text{cm}^2/\text{body}$  の用量で単回経皮投与したとき（貼付時間：48 時間）、血漿中放射能濃度は貼付開始後 12 時間で最大となり、剥離時までほぼ一定の値で推移した。皮膚（貼付箇所）を含む大部分の組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に推移した。また、各組織への放射能分布（組織／血漿濃度比）は貼付開始後 12 時間ではハーダー腺、肺、肝臓及び下垂体で高く、これらの組織内放射能濃度は血漿の 20～29 倍であった。皮膚（貼付箇所）での放射能濃度は血漿の約 190 倍と極めて高かった。剥離後、組織中放射能濃度は大部分の組織で血漿中濃度とほぼ並行して減少した。

## (6) 血漿蛋白結合率

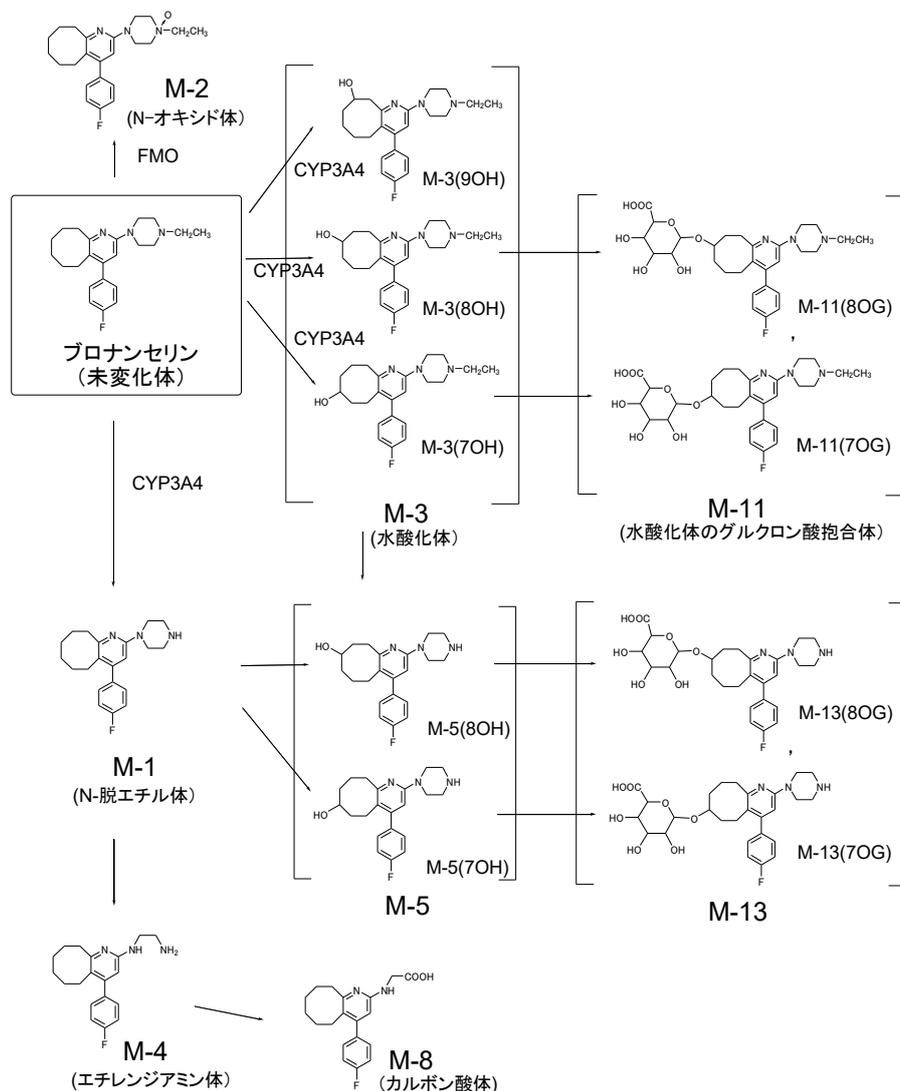
*In vitro* 平衡透析法におけるブロナンセリンのヒト血清蛋白への結合率は、 $10\text{ng}/\text{mL}\sim 2\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度において 99.7%以上であった。また、ヒト血清アルブミン、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白質との結合率は、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度においてそれぞれ 98.07%、80.71%であり、ブロナンセリンの主結合蛋白はアルブミンと考えられる<sup>17,18)</sup>。

アルブミン分子の 3 種の独立した結合部位にそれぞれ結合することが知られているワルファリン、ジアゼパム及びジギトキシンについて  $^{14}\text{C}$ -標識ブロナンセリンのヒト血清蛋白結合率への影響を *in vitro* で検討した結果、ブロナンセリンの蛋白結合率はこれら薬物による影響を受けなかった。また、 $^{14}\text{C}$ -標識ワルファリン、 $^3\text{H}$ 標識ジアゼパム及び $^3\text{H}$ 標識ジギトキシンのヒト血清蛋白結合率にブロナンセリンは大きな影響を及ぼさなかった<sup>19)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ブロナンセリンのヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、ブロナンセリンは主として CYP3A4 により広範に代謝され、代謝物として M-1（ピペラジン環の酸化的 N-脱エチル化）、M-2（N-オキシド化）、M-3(7OH)、M-3(8OH)及び M-3(9OH)（シクロオクタン環の酸化）とこれに続く M-11（グルクロン酸抱合）あるいは M-4（ピペラジン環の開環）などが生成する。なお、M-2 の生成には FMO（フラビン含有モノオキシゲナーゼ）が関与していることが示唆された<sup>20)</sup>。



## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

*In vitro* においてヒト肝ミクロソームを用いてプロナンセリンの代謝を検討した結果、プロナンセリンの主代謝酵素は M-1 及び M-3 の生成に関与する CYP3A4 であると考えられる<sup>20)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮吸収型製剤であり、初回通過効果を受けない。

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

プロナンセリンから生成される主要な代謝物[M-1、M-2、M-3(7OH)-R、M-3(7OH)-S、M-3(8OH)-R、M-3(8OH)-S、M-4 及び M-8]の中で、M-1 はドパミン D<sub>2</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体への結合作用とそれら受容体の遮断を介する薬理作用を示し、それぞれの受容体関連作用 (*in vitro* 及び *in vivo*) の強さは未変化体の 1/9.7~1/25 及び 1/1.6~1/4.4 であった。両受容体に対するそれ以外の代謝物の親和性は M-1 よりも低かった。M-1 は、ドパミン D<sub>2</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に加え、ドパミン D<sub>3</sub> 受容体に対しても未変化体と同様に高い親和性を示した。しかし、これらの受容体に比べ、他の 16 種類の神経伝達物質受容体への親和性は低かった。

受容体	結合親和性 Ki (nmol/L)	
	未変化体	M-1 (代謝体)
ドパミン D <sub>1</sub> (ヒト)	1,070 ±328	1,020 ±173
ドパミン D <sub>2</sub> (ヒト)	0.142 ±0.002	1.38 ±0.04
ドパミン D <sub>3</sub> (ヒト)	0.494 ±0.137	0.232 ±0.048
ドパミン D <sub>4.2</sub> (ヒト)	150 ±7	325 ±25
ドパミン D <sub>5</sub> (ヒト)	2,600 ±91	2,340 ±391
セロトニン 5-HT <sub>1A</sub> (ヒト)	804 ±39	1,190 ±55
セロトニン 5-HT <sub>2A</sub> (ヒト)	0.812 ±0.220	1.28 ±0.12
セロトニン 5-HT <sub>2B</sub> (ヒト)	31.8 ±0.8	14.1 ±0.2
セロトニン 5-HT <sub>2C</sub> (ヒト)	26.4 ±0.4	4.50 ±0.41
セロトニン 5-HT <sub>3</sub> (ヒト)	>100,000 (IC <sub>50</sub> )	7,500 ±278
セロトニン 5-HT <sub>4</sub> (モルモット)	2,980 ±517	7,290 ±1,120
セロトニン 5-HT <sub>5A</sub> (ヒト)	349 ±22	636 ±48
セロトニン 5-HT <sub>6</sub> (ヒト)	41.9 ±7.4	5.03 ±1.11
セロトニン 5-HT <sub>7</sub> (ヒト)	183 ±23	977 ±153
アドレナリン α <sub>1</sub> (ラット)	26.7 ±0.7	206 ±18
アドレナリン α <sub>2</sub> (ラット)	530 ±100	698 ±97
アドレナリン β (ラット)	14,300 ±3,700	5,090 ±1,390
ヒスタミン H <sub>1</sub> (ヒト)	765 ±103	1,030 ±217
ムスカリン M <sub>1</sub> (ヒト)	100 ±7	367 ±33

各値は平均値±標準誤差 (n=3)、Ki; 阻害定数、IC<sub>50</sub>; 50%抑制濃度

## 7. 排泄

### (1)排泄部位及び経路

尿中及び糞便中

### (2)排泄率

(外国人データ)

外国人健康成人男性 (6例) に <sup>14</sup>C-標識ブロナンセリン 4mg を朝食 2 時間後単回経口投与したとき、投与 11 日後までに尿中及び糞便中に排泄された放射能はそれぞれ投与量の 58.6%及び 30.4%であった<sup>21)</sup>。未変化体は尿中に検出されず糞便中放射能の 5%未満であったため<sup>22)</sup>、ブロナンセリンは主に肝代謝を介して体内から消失する肝クリアランス型の薬物であると考えられた。また、尿中に未変化体、M-1 及び M-2 は検出されず、代謝物として M-11(7OG)、M-11(8OG)、M-13(7OG)、M-13(8OG)などが認められたため、ブロナンセリンは脱アルキル化及び水酸化を含む酸化的代謝及びそれに引き続くグルクロン酸抱合化により速やかに代謝され、主にグルクロン酸抱合体として血漿から尿中に排泄されることが示唆された<sup>22)</sup>。

(ラットデータ)

ラットの毛刈りした背部皮膚に <sup>14</sup>C-標識ロナセンテープを約 9.4mg/24cm<sup>2</sup>/body の用量で単回経皮投与したとき (貼付時間: 48 時間) 貼付開始後 168 時間までに投与放射能の 4.7%が尿中に 10.3%が糞中にそれぞれ排泄された。

胆汁導出ラット背部皮膚に <sup>14</sup>C-標識ロナセンテープを約 9.4mg/24cm<sup>2</sup>/body の用量で単回経皮投与したとき (貼付時間: 24 時間) 貼付開始後 48 時間までに投与放射能の 2.8%が胆汁中に排泄された。

### (3)排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

各種ヒト薬物トランスポーターの発現細胞を用いてブロナンセリンの各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3）への親和性を検討した結果、ブロナンセリンは、これらのトランスポーターの基質とならなかった。

各種ヒト薬物トランスポーターの発現細胞あるいはベシクル膜を用いてブロナンセリンの各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）に対する阻害ポテンシャルを検討した結果、ブロナンセリンは、P-gp に対して阻害作用を示した（ $IC_{50}$  : 4011 nmol/L）が、その他のトランスポーター活性をほとんど阻害しなかった（BCRP:  $IC_{50}$  > 49300 nmol/L、OAT1 及び OAT3:  $IC_{50}$  > 3.22 nmol/L、OCT2:  $IC_{50}$  > 3.83 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3:  $IC_{50}$  > 629 nmol/L、MATE2 及び MATE2-K:  $IC_{50}$  > 2.92 nmol/L、BSEP:  $IC_{50}$  > 303 nmol/L）。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕

2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕

2.3 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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕

2.4 イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポサコナゾール、リトナビルを含む製剤、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプルナビル、エンシトレルビル、コビシスタットを含む製剤、ロナファルニブ、セリチニブを投与中の患者〔10.1 参照〕

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 ブロナンセリンには中枢神経抑制作用があるため、昏睡状態の患者では本剤の使用により昏睡状態が悪化するおそれがあることから設定した。

2.2 ブロナンセリンには中枢神経抑制作用があるため、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では、本剤の使用によりさらに中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあることから設定した。

2.3 アドレナリンは、ブロナンセリンの $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 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おそれがあることから設定した。ただし、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できるとして除外されている。また、公表文献等に基づき評価した結果、アドレナリン含有歯科麻酔剤は禁忌ではなく併用注意とした。

- ・国内において、抗精神病薬常用者に対するアドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン製剤）の使用実態が調査され、併用の実態があることが報告されており、また併用によりアドレナリン反転によると考えられる事象がほとんど報告されていない<sup>31)</sup>。

- ・抗精神病薬を前処置したラットにアドレナリンを投与し、血圧及び脈拍数の変化を検討したところ、有意な変化が認められたアドレナリンの投与量はヒトにおいて歯科麻酔剤により臨床使用される常用量を大きく上回る<sup>32)</sup>。

- ・抗精神病薬が投与されている患者において、全身麻酔下でアドレナリン添加リドカインを投与したところ、循環動態に影響を与えなかったことが報告されている<sup>33)</sup>。

〔「VIII-7-(1)併用禁忌とその理由」の項参照〕

2.4 ブロナンセリンの主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害する薬剤との併用は、ブロナンセリンのクリアランスが減少し血中濃度が上昇して作用が増強するおそれがあることから設定した。〔「VIII-7-(1)併用禁忌とその理由」の項参照〕

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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤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。
- 8.3 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。
- 8.4 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、本剤の使用に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに使用を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[9.1.5、11.1.9 参照]
- 8.5 本剤の使用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。
- 8.6 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。[15.2.3 参照]

### (解説)

- 8.1 患者に本剤の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。
- 8.2 プロナンセリンには中枢神経抑制作用があることから設定した。本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では眠気14/721例（1.9%）等が、プロナンセリン経口剤の承認時までの国内臨床試験では傾眠105/891例（11.8%）等が報告されている。
- 8.3 本剤使用後に興奮、誇大性、敵意等の陽性症状が悪化する可能性があることから設定した。本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では興奮7/721例（1.0%）、攻撃性5/721例（0.7%）、脱抑制4/721例（0.6%）等が、プロナンセリン経口剤の承認時までの国内臨床試験では、易興奮性66/891例（7.4%）、脱抑制8/891例（0.9%）等が報告されている。
- 8.4 本剤の臨床試験（国際共同治験含む）において、血糖上昇が9/721例（1.2%）、糖尿病が4/721例（0.6%）に認められ、プロナンセリン経口剤の承認までの国内臨床試験において、血糖上昇が3/891例（0.3%）に認められたが、いずれも非重篤だった。プロナンセリン経口剤の製造販売後には、重篤例を含む副作用が報告されているが、プロナンセリンの関与が明確な症例は少数であった。一方、非定型抗精神病薬の耐糖能異常発現に関連していると考えられるムスカリンM<sub>3</sub>受容体等への作用が少なからずあること、交絡因子の関連性は否定できないものの耐糖能異常に係る重篤な症例が報告されており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることから設定した。  
〔「Ⅷ-6-(1)合併症・既往歴等のある患者-9.1.5」及び「Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状-11.1.9」の項参照〕
- 8.5 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。本剤の臨床試験（国際共同治験含む）において、適用部位紅斑84/721例（11.7%）、適用部位そう痒感57/721例（7.9%）等が認められている。
- 8.6 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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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。
- 9.1.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者  
錐体外路症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 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。
- 9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者  
血糖値が上昇することがある。 [8.4、11.1.9 参照]
- 9.1.6 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者  
悪性症候群が起こりやすい。 [11.1.1 参照]
- 9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者  
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。 [11.1.7 参照]

(解説)

- 9.1.1 抗精神病薬はアドレナリン  $\alpha_1$  受容体を遮断して起立性低血圧を起こすことがある。アドレナリン  $\alpha_1$  受容体に対する親和性 (*in vitro*) は、ブロナンセリンが  $K_i=26.7\text{nmol/L}$ 、ハロペリドールが  $K_i=8.75\text{nmol/L}$  であり<sup>8)</sup>、ブロナンセリンのアドレナリン  $\alpha_1$  受容体遮断作用はハロペリドールに比べて弱いと考えられる。本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められていないが、ブロナンセリン経口剤の成人の国内臨床試験では、副作用として起立性低血圧、起立血圧低下等が、小児（12～18歳）の国内臨床試験では、副作用として拡張期血圧低下、低血圧等が報告されている。心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者では、本剤の使用により一過性の血圧降下があらわれるおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 抗精神病薬はドパミン  $D_2$  受容体遮断作用があるため、錐体外路症状を引き起こすことがある。パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者では、本剤の使用により錐体外路症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.3 抗精神病薬により脳波異常が出現することや痙攣閾値が低下することがあるため、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では、本剤の使用により痙攣閾値が低下し痙攣発作が起こりやすくなるおそれがあることから設定した。
- 9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者では、本剤の使用により症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、本剤の使用により血糖値が上昇するおそれがあることから設定した。  
[「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由-8.4」及び「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.9」の項参照]
- 9.1.6 「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.1」の項参照
- 9.1.7 ブロナンセリン経口剤では、製造販売後に死亡例を含む肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されている。国内において全ての抗精神病薬（2010年3月時点）を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況を元に安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載されていることから本剤でも同様に設定した。 [「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.7」の項参照]

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者  
血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

ブロナンセリンは主に肝臓で代謝されると考えられる。肝障害がブロナンセリンのクリアランスに与える影響を検討したデータはないが、肝障害のある患者ではブロナンセリンの血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

本剤の承認時までの臨床試験において妊婦、産婦への投与の経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット、ウサギ、経口投与）で催奇形性は認められなかった。

〔「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照〕

2010年12月米国食品医薬品局（FDA）の指示により、妊娠後期に抗精神病薬を使用した母親から出生した新生児における離脱症状や錐体外路症状に関する注意が米国の抗精神病薬の添付文書に追記された。国内においても、全ての抗精神病薬（2011年3月時点）を対象に、新生児における離脱症状や錐体外路症状等の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載することになったことから、本剤でも同様に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

動物実験（ラット、経口投与）において、ブロナンセリンの乳汁中への移行が認められている。

〔「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照〕

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下しており、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

(解説)

ブロナンセリンは主に肝臓で代謝されると考えられる。また、一般的に高齢者では生理機能の低下によりクリアランスが低い可能性が示唆されている。高齢者ではブロナンセリンの血中濃度が上昇し錐体外路症状等の副作用があらわれやすくなるおそれがあるため設定した。

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。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 [16.4.3、16.7 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） （ボスミン） [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 $\alpha$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により、 $\beta$ -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。
<b>CYP3A4 を強く阻害する薬剤</b> 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（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリド、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビルを含む製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） 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） エンシトレルビル（ゾコーバ） コビシスタットを含む製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーズ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） セリチニブ（ジカディア） [2.4、16.7.2 参照]	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。

（解説）

#### ○アドレナリン

アドレナリンは血管に対して血管収縮作用（昇圧、 $\alpha$  作用）と血管拡張作用（降圧、 $\beta$  作用）の相反する 2 つの作用を有しているが、通常は  $\alpha$  作用が優位のため全体として昇圧の方向に作用が発現する。それに対して、アドレナリンとアドレナリン  $\alpha$  受容体遮断作用をもつ薬剤を併用すると、アドレナリンの  $\alpha$  作用のみ遮断され、 $\beta$  作用が優位の状況をきたし、血圧降下が起こるおそれがある。ブロンンセリンとアドレナリンとの相互作用を検討した臨床データはないが、ブロンンセリンとアドレナリンとの併用により、アドレナリンの作用が逆転して重篤な血圧低下を起こすおそれがあることから設定した。

〔「VIII-2.禁忌内容とその理由」の項参照〕

#### ○CYP3A4 を強く阻害する薬剤

ブロンンセリンは主に CYP3A4 で代謝を受けるため、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により、ブロンンセリンの作用が増強されるおそれがあることから設定した。

外国における薬物相互作用臨床試験において、ブロンンセリン経口剤とケトコナゾール経口剤（国内未発売）との併用により、ブロンンセリンの AUC 及び  $C_{max}$  がそれぞれ 17 倍及び 13 倍に増加したとの報告がある。

本剤とこれらの薬剤との相互作用を検討した臨床データはないが、本剤は経口剤と異なり初回通過効果を受けないため、相互作用による血中濃度の上昇率は経口剤より小さいと考えられる。〔「VII-1-(4)-2)併用薬の影響」の項参照〕

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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 $\alpha$ 、 $\beta$ -受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により、 $\beta$ -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おそれがある。
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 [16.7.1 参照]	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。
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。

(解説)

○アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由-2.3」の項参照

○中枢神経抑制剤、アルコール

ブロナンセリンは中枢神経抑制作用があるため、中枢神経抑制剤又はアルコールとの併用により、中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあることから設定した。

動物実験（ラット、経口投与）において、ヘキソバルビタールによる睡眠時間を延長させたとの報告がある。〔「Ⅸ-1-(2)-1)中枢神経系（一般症状・行動）に及ぼす影響」の項参照〕ブロナンセリンと中枢神経抑制剤又はアルコールとの相互作用について検討した臨床データはない。

○ドパミン作動薬（レボドパ製剤、ブロモクリプチン等）

ブロナンセリンはドパミン受容体遮断作用があるため、ドパミン受容体を介して作用する薬剤との併用により、相互に作用を減弱するおそれがあることから設定した。ブロナンセリンとドパミン作動薬との相互作用を検討した臨床データはない。

○降圧薬

ブロナンセリンはアドレナリン $\alpha_1$ 受容体遮断作用があるため、降圧薬との併用により、降圧作用が増強されるおそれがあることから設定した。ブロナンセリンと降圧薬との相互作用を検討した臨床データはない。

○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）

ブロナンセリンは主にCYP3A4で代謝を受けるため、CYP3A4の阻害作用をもつ薬剤との併用により、ブロナンセリンのクリアランスが減少し、作用が増強するおそれがあることから設定した。ブロナンセリン経口剤の国内での薬物相互作用臨床試験において、エリスロマイシンとの併用によりブロナンセリンのAUC及び $C_{max}$ がそれぞれ2.7倍及び2.4倍に増加したとの報告がある。<sup>15)</sup>

〔「VII-1-(4)-2)併用薬の影響」の項参照〕また、文献調査の結果、クラリスロマイシン<sup>23)</sup>、シクロスポリン<sup>24)</sup>又はジルチアゼム<sup>25)</sup>は、他のCYP3A4基質薬剤と併用したときに他のCYP3A4基質薬剤のC<sub>max</sub>を4倍以上に上昇させることが報告されている。

本剤とこれらの薬剤の相互作用について検討した臨床データはないが、本剤は経口剤と異なり初回通過効果を受けないため、相互作用による血中濃度の上昇率は経口剤より小さいと考えられる。

〔「VII-1-(4)-2)併用薬の影響」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）

プロナンセリンは主にCYP3A4で代謝を受けるため、CYP3A4誘導作用をもつ薬剤との併用によりプロナンセリンの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあることから設定した。

プロナンセリン経口剤の承認時までの国内臨床試験で得られた統合失調症患者135例の血漿中薬物濃度351データを用いた母集団薬物動態解析において、CYP3A4誘導作用のある薬物（フェノバルビタール、アモバルビタール又はカルバマゼピン）との併用によってプロナンセリンの経口クリアランスが増加し、AUCが約0.4倍に低下することが推察されている。

本剤とこれら薬剤との相互作用について検討した臨床データはないが、本剤は経口剤と異なり初回通過効果を受けないため、相互作用による血中濃度の低下率は経口剤より小さいと考えられる。

〔「VII-1-(4)-2)併用薬の影響」の項参照〕

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、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の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。〔9.1.6 参照〕

###### 11.1.2 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。

###### 11.1.3 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。〔15.2.1 参照〕

###### 11.1.4 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。

###### 11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には使用を中止し、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。

###### 11.1.6 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

###### 11.1.7 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。〔9.1.7 参照〕

###### 11.1.8 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、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。

###### 11.1.9 高血糖（0.1%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、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。[8.4、9.1.5 参照]

(解説)

ブロナンセリン経口剤と同様の注意喚起が必要と判断し経口剤で報告されている副作用を記載した。

#### 11.1.1 悪性症候群

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められなかったが、ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、悪性症候群が 1/891 例（0.1%）に認められ、製造販売後には、死亡例を含む重篤例が報告されている。

悪性症候群は、抗精神病薬・抗うつ薬の投与や抗パーキンソン病薬等の急激な投与中止等により惹起される重篤な副作用で、発熱、筋強剛、意識障害等の多彩な症状を呈し、急性腎障害等を合併して致命的となることがある。

診断基準については、Caroff らによる診断基準<sup>26)</sup>など様々なものが提唱されているが、臨床上で最も重要なことは、抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬等による治療歴のある患者で、原因不明の 38℃以上の発熱、筋強剛が認められた場合には、確定診断を待たずに適切な処置を迅速に施し、悪性症候群の進行を防止することである<sup>27)</sup>とされている。

#### 11.1.2 遅発性ジスキネジア

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められなかったが、ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、遅発性ジスキネジアが 4/891 例（0.4%）に認められ、製造販売後も重篤例が報告されている。

遅発性ジスキネジアは、主として抗精神病薬の長期投与中（数ヵ月～数年）に出現する口・舌・顎・頬を中心とする不規則な不随意運動である。原因薬物を中止しても回復には数ヵ月以上を必要とし、高齢者では非可逆的な転帰をとりやすいことが特徴である。抗パーキンソン病薬は無効若しくは有害と言われている。本剤の治療中には、遅発性ジスキネジアが発症する危険性を念頭において、口や舌の動きに注意して早期発見できるように観察を十分に行うこと。

#### 11.1.3 麻痺性イレウス

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められなかったが、ブロナンセリン経口剤では製造販売後に死亡例を含む重篤例が報告されている。

抗精神病薬による腸管麻痺や麻痺性イレウスの発現は、抗精神病薬の抗コリン作用による腸管拡張、蠕動低下が主な原因とされている。ブロナンセリンの *in vitro* におけるムスカリン M<sub>1</sub> 受容体に対する親和性は低く（K<sub>i</sub>=100nmol/L）、本剤の抗コリン作用は弱いと考えられる。

#### 11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められなかったが、ブロナンセリン経口剤では製造販売後に重篤例が報告されている。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH=Syndrome of Inappropriate secretion of Anti-Diuretic Hormone）では、血清浸透圧の低下で本来ならば抑制されるべき ADH が不適切に血漿中に存在することにより、水の貯留をきたして希釈性の低ナトリウム血症を呈する。発現機序は、抗精神病薬のドパミン受容体遮断作用により視床下部の口渇中枢や抗利尿ホルモン分泌細胞のドパミン受容体の感受性が高まり、多飲や ADH 分泌促進が出現すること等が示唆されている。ADH 分泌が過剰になると、その抗利尿作用の結果として体内水分の貯留亢進が認められ、強度の低ナトリウム血症（水中毒）に至ることもある。

#### 11.1.5 横紋筋融解症

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められなかったが、ブロナンセリン経口剤では製造販売後に重篤例が報告されている。

抗精神病薬投与中に発症する横紋筋融解症には、抗精神病薬の過量投与、薬剤による直接的な筋障害、多飲による水中毒、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等、様々な要因が関与していると考えられている。

#### 11.1.6 無顆粒球症、白血球減少

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では、白血球減少症が 1/721 例（0.1%）に認められ、ブロナンセリン経口剤では、製造販売後に死亡例を含む無顆粒球症が報告されている。

一般的に、無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛であるが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状をきたす。また、敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が見られることもある。対処法としては、疑わしい医薬品を即時に服用中止し、発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始する。

#### 11.1.7 肺塞栓症、深部静脈血栓症

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では認められなかったが、ブロナンセリン経口剤では製造販売後に死亡例を含む肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されている。

国内において全ての抗精神病薬（2010年3月時点）を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載されていることから本剤でも同様に設定した。

#### 11.1.8 肝機能障害

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）では、肝機能異常が13/721例（1.8%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が14/721例（1.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が7/721例（1.0%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が4/721例（0.6%）に認められた。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、肝機能異常が4/891例（0.4%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が24/891例（2.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が16/891例（1.8%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が11/891例（1.2%）に認められ、製造販売後にも重篤例が報告されている。ブロナンセリン経口剤の小児（12~18歳）の国内臨床試験では、肝機能異常が1/140例（0.7%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ1/140例（0.7%）（全て非重篤）に認められた。

#### 11.1.9 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

本剤の臨床試験（国際共同治験含む）において、血糖上昇が9/721例（1.2%）、糖尿病が4/721例（0.6%）に認められた。

ブロナンセリン経口剤では、成人の国内臨床試験において、血糖上昇が3/891例（0.3%）（全て非重篤）に認められ、製造販売後に、重篤例を含む副作用が報告されている。

糖尿病性ケトアシドーシスは、高血糖、酸血症、血清浸透圧上昇、循環血漿量減少を特徴とする代謝異常状態であり血中ケトン体濃度が著増し（ケトーシス）、酸血症（アシデミア）を呈する。口渇・多飲・多尿、発熱、嘔吐・腹痛・下痢、著明な倦怠感、中枢神経抑制等の症状がみられ、ときに糖尿病性昏睡に至ることもある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
分類	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症		発疹、湿疹、そう痒	
循環器		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 <sup>注1)</sup>	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 上昇、ALT 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、じん麻疹	疼痛、不快感、熱感
その他	体重増加	倦怠感、脱力感、体重減少、CK 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、過換気、鼻漏、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ן陽性、尿糖陽性、尿潜血陽性、脱毛

注 1) 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 2) 頻度不明にはブロンサンセリン経口剤のみで認められた副作用を含む。

(解説)

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。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。ブロンサ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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ロナセンテープ臨床試験<sup>#</sup>における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

	全体	日本人
安全性評価例数	721 例	339 例
副作用発現症例数	447 例	339 例
副作用発現割合	62.0%	68.1%

副作用の種類※	全体		日本人	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	8	1.1	4	1.2
蜂巣炎	1	0.1	1	0.3
胃腸炎	2	0.3	1	0.3
鼻咽頭炎	2	0.3	2	0.6
上気道感染	2	0.3		
適用部位感染	1	0.1	1	0.3
適用部位膿瘍	1	0.1		
白癬感染	1	0.1	1	0.3
<b>血液およびリンパ系障害</b>	2	0.3		
白血球増加症	1	0.1		
白血球減少症	1	0.1		
<b>内分泌障害</b>	26	3.6	16	4.7
高プロラクチン血症	26	3.6	16	4.7
<b>代謝および栄養障害</b>	32	4.4	16	4.7
糖尿病	4	0.6	2	0.6
拒食	1	0.1	1	0.3
電解質失調	1	0.1	1	0.3
高コレステロール血症	1	0.1		
高血糖	1	0.1		
過食	1	0.1	1	0.3
高トリグリセリド血症	1	0.1		
低血糖	2	0.3	2	0.6
低カリウム血症	2	0.3		
低ナトリウム血症	4	0.6	3	0.9
食欲亢進	4	0.6	2	0.6
過体重	1	0.1	1	0.3
多飲症	1	0.1	1	0.3
空腹時血中ブドウ糖不良	1	0.1		
脂質異常症	1	0.1		
食欲減退	5	0.7	3	0.9
高脂血症	4	0.6		
<b>精神障害</b>	104	14.4	39	11.5
異常な夢	1	0.1		
攻撃性	4	0.6		
激越	7	1.0		
不安	5	0.7		
妄想	1	0.1		
抑うつ気分	1	0.1	1	0.3
うつ病	2	0.3	2	0.6
遺尿	1	0.1	1	0.3
敵意	1	0.1		
衝動行為	4	0.6	1	0.3
不眠症	32	4.4	17	5.0
易刺激性	4	0.6		
中期不眠症	2	0.3	2	0.6
悪夢	1	0.1		

副作用の種類※	全体		日本人	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
落ち着きのなさ	6	0.8	2	0.6
統合失調症	25	3.5	10	2.9
睡眠障害	2	0.3		
自殺念慮	8	1.1	5	1.5
自殺企図	1	0.1		
無為	1	0.1	1	0.3
思考伝播	1	0.1	1	0.3
抑うつ症状	1	0.1	1	0.3
異常行動	3	0.4		
精神症状	6	0.8		
精神病性障害	9	1.2		
不適切な性的行動	1	0.1	1	0.3
心因性呼吸窮迫	1	0.1		
<b>神経系障害</b>	176	24.4	89	26.3
アカシジア	75	10.4	40	11.8
無動	1	0.1	1	0.3
自律神経失調	1	0.1	1	0.3
運動緩慢	23	3.2	7	2.1
浮動性めまい	13	1.8	7	2.1
体位性めまい	1	0.1		
よだれ	1	0.1	1	0.3
構語障害	2	0.3	1	0.3
ジスキネジア	20	2.8	12	3.5
ジストニア	14	1.9	9	2.7
全身性強直性間代性発作	2	0.3	2	0.6
頭痛	17	2.4	3	0.9
過眠症	1	0.1		
筋緊張亢進	1	0.1		
感覚鈍麻	1	0.1	1	0.3
運動障害	1	0.1		
パーキンソンニズム	2	0.3	2	0.6
鎮静	1	0.1		
傾眠	14	1.9	7	2.1
失神	1	0.1		
振戦	57	7.9	23	6.8
顔面不全麻痺	1	0.1	1	0.3
パーキンソン歩行	5	0.7	5	1.5
睡眠の質低下	2	0.3		
安静時振戦	1	0.1		
表情減少	1	0.1		
<b>眼障害</b>	9	1.2	3	0.9
結膜出血	1	0.1		
複視	1	0.1		
涙液分泌低下	1	0.1		
流涙増加	1	0.1		
眼球回転発作	3	0.4	1	0.3
ぶどう膜炎	1	0.1	1	0.3
眼球乾燥症	1	0.1	1	0.3
<b>耳および迷路障害</b>	3	0.4	3	0.9
耳鳴	1	0.1	1	0.3
回転性めまい	1	0.1	1	0.3
頭位性回転性めまい	1	0.1	1	0.3

副作用の種類※	全体		日本人	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
<b>心臓障害</b>	15	2.1	8	2.4
第一度房室ブロック	1	0.1	1	0.3
徐脈	5	0.7	4	1.2
心室内伝導障害	1	0.1		
心筋虚血	1	0.1		
動悸	3	0.4	1	0.3
洞性徐脈	3	0.4	1	0.3
心室性期外収縮	1	0.1	1	0.3
<b>血管障害</b>	13	1.8	4	1.2
高血圧	10	1.4	3	0.9
高血圧クリーゼ	1	0.1		
低血圧	2	0.3		
ほてり	1	0.1	1	0.3
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	2	0.3	1	0.3
鼻出血	2	0.3	1	0.3
<b>胃腸障害</b>	68	9.4	37	10.9
腹部不快感	1	0.1	1	0.3
腹痛	2	0.3		
上腹部痛	2	0.3	2	0.6
痔瘻	1	0.1	1	0.3
便秘	18	2.5	8	2.4
下痢	5	0.7	4	1.2
口内乾燥	1	0.1	1	0.3
消化不良	1	0.1		
嚥下障害	1	0.1	1	0.3
胃炎	2	0.3	2	0.6
胃食道逆流性疾患	1	0.1	1	0.3
悪心	6	0.8	5	1.5
口腔内不快感	1	0.1	1	0.3
舌突出	1	0.1		
流涎過多	24	3.3	10	2.9
舌障害	1	0.1		
歯痛	1	0.1		
上部消化管出血	1	0.1		
嘔吐	6	0.8	6	1.8
<b>肝胆道系障害</b>	11	1.5	4	1.2
肝機能異常	7	1.0	3	0.9
脂肪肝	2	0.3	1	0.3
肝障害	2	0.3		
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	11	1.5	4	1.2
ざ瘡	1	0.1	1	0.3
アレルギー性皮膚炎	1	0.1		
皮膚乾燥	1	0.1		
湿疹	2	0.3	2	0.6
多汗症	1	0.1		
そう痒症	1	0.1		
発疹	1	0.1		
蕁麻疹	2	0.3	1	0.3
全身性そう痒症	1	0.1		
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	31	4.3	13	3.8
背部痛	1	0.1	1	0.3
筋固縮	22	3.1	8	2.4
筋力低下	1	0.1	1	0.3
骨粗鬆症	1	0.1	1	0.3

副作用の種類※	全体		日本人	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
四肢痛	2	0.3	2	0.6
滑液囊腫	1	0.1		
筋骨格硬直	3	0.4	1	0.3
四肢不快感	1	0.1		
<b>腎および尿路障害</b>	6	0.8	4	1.2
排尿困難	2	0.3	2	0.6
糖尿	1	0.1		
血尿	1	0.1	1	0.3
夜間頻尿	1	0.1	1	0.3
蛋白尿	2	0.3		
<b>生殖系および乳房障害</b>	3	0.4	3	0.9
乳汁漏出症	1	0.1	1	0.3
不規則月経	1	0.1	1	0.3
性機能不全	1	0.1	1	0.3
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	200	27.7	138	40.7
適用部位皮膚炎	21	2.9	20	5.9
適用部位紅斑	84	11.7	60	17.7
適用部位刺激感	5	0.7		
適用部位そう痒感	57	7.9	44	13.0
適用部位発疹	5	0.7	3	0.9
適用部位反応	1	0.1		
無力症	8	1.1		
胸部不快感	2	0.3	1	0.3
胸痛	1	0.1	1	0.3
疲労	2	0.3	2	0.6
熱感	1	0.1		
歩行障害	10	1.4	1	0.3
倦怠感	7	1.0	7	2.1
末梢性浮腫	1	0.1		
発熱	1	0.1	1	0.3
突然死	1	0.1	1	0.3
口渇	2	0.3	2	0.6
適用部位小水疱	3	0.4	2	0.6
適用部位乾燥	2	0.3	2	0.6
適用部位丘疹	3	0.4	2	0.6
適用部位湿疹	5	0.7	5	1.5
適用部位蕁麻疹	2	0.3	2	0.6
適用部位変色	7	1.0	7	2.1
非心臓性胸痛	2	0.3	1	0.3
適用部位皮膚剥脱	2	0.3	2	0.6
適用部位びらん	3	0.4	3	0.9
適用部位ざ瘡	1	0.1	1	0.3
<b>臨床検査</b>	114	15.8	55	16.2
アラニンアミノトラン	14	1.9	7	2.1
スフェラーゼ増加				
アスパラギン酸アミノト	7	1.0	5	1.5
ランスフェラーゼ増加				
血中ビリルビン増加	3	0.4	3	0.9
血中コレステロール増加	2	0.3		
血中クレアチンホスホ	9	1.2	4	1.2
キナーゼ増加				
血中クレアチニン増加	1	0.1		
血中ブドウ糖異常	1	0.1		
血中ブドウ糖増加	7	1.0		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.1		

副作用の種類※	全体		日本人	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
血中カリウム増加	1	0.1	1	0.3
血圧上昇	1	0.1	1	0.3
血中プロラクチン増加	31	4.3	23	6.8
血中ナトリウム減少	1	0.1	1	0.3
血中トリグリセリド増加	2	0.3	1	0.3
心電図QT延長	1	0.1	1	0.3
心電図ST部分下降	2	0.3	1	0.3
心電図T波振幅減少	1	0.1		
心電図T波逆転	1	0.1	1	0.3
心電図T波増高	1	0.1		
好酸球数増加	1	0.1	1	0.3
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	4	0.6	3	0.9
グリコヘモグロビン増加	1	0.1		
心拍数減少	1	0.1		
リンパ球数増加	1	0.1		
好中球数減少	1	0.1		
好中球数増加	1	0.1		
血小板数減少	1	0.1		

副作用の種類※	全体		日本人	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
体重減少	8	1.1	2	0.6
体重増加	44	6.1	14	4.1
白血球数増加	2	0.3	1	0.3
尿中蛋白陽性	2	0.3	2	0.6
血中アルカリホスファ ターゼ増加	1	0.1	1	0.3
肝酵素上昇	3	0.4		
肝機能検査値上昇	1	0.1	1	0.3
傷害、中毒および処置合 併症	1	0.1	1	0.3
転倒	1	0.1	1	0.3

# : 国際共同第3相試験 (D4904020)、国内第3相長期投与試験 (D4904040)

※ : ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)  
日本語版 ver19.1 の器官別大分類 SOC (太字) 及び  
基本語 PT で集計

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。〕

14.1.2 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。〕

### 14.2 貼付部位に関する注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

### 14.3 薬剤貼付時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。

14.3.3 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。

14.3.4 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に確認すること。

### 14.4 薬剤貼付期間中の注意

14.4.1 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。

14.4.2 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。〕

(解説)

### 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

### 貼付部位に関する注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

### 薬剤貼付時の注意

14.3.1 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注意喚起するために設定した。

14.3.2、14.3.3 本剤を適切に使用するために設定した。

14.3.4 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。

### 薬剤貼付期間中の注意

14.4.1 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。

14.4.2 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているため、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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 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。

(解説)

15.1.1 本剤の臨床試験（国際共同治験含む）において、原因不明の突然死が 1 例報告されている。

15.1.2 抗精神病薬に共通の注意事項として設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、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。〔11.1.3 参照〕

15.2.2 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。

15.2.3 動物実験（モルモット）で皮膚光感作性が認められている。〔8.6 参照〕

(解説)

15.2.1 動物実験（イヌ）でブロナンセリンはアポモルヒネ誘発嘔吐の回数を用量依存的に減少させた。

15.2.2 ブロナンセリンのがん原性試験において、雌マウスで乳腺腺がん及び下垂体腺腫、雌ラットで乳腺腺がんの発生率の上昇が認められた。細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験ではブロナンセリンは遺伝毒性を示さなかったことから、これら腫瘍の発生率の上昇は遺伝子の直接的障害により引き起こされたものではないと考えられる。マウス、ラットで見られたこれらの変化はドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断作用をもつ薬剤をげっ歯類に長期投与したときに一般的に認められ、プロラクチン分泌の亢進に起因する変化と考えられている<sup>28-30</sup>。〔「IX-2-(7) その他の特殊毒性」の項参照〕

15.2.3 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。〔「IX-2-(7) その他の特殊毒性」の項参照〕

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系（一般症状・行動）に及ぼす影響

ラットにおいて、0.3mg/kg 以上の経口投与で自発運動量を減少させ、3mg/kg 以上でヘキソバルビタール誘発睡眠を延長し、10mg/kg 以上及び 30mg/kg でそれぞれ体温下降とホットプレート法における反応潜時の延長（鎮痛作用）を惹起した。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
自発運動量	ラット (5)	経口	0.01、0.03	影響なし
			0.1	軽度減少
			0.3、1、3、10	減少
ヘキソバルビタール誘発睡眠	ラット (6)	経口	1	影響なし（投与 30 分及び 2 時間後）
			3	影響なし（投与 30 分後） 延長（投与 2 時間後）
			10、30	延長（投与 30 分及び 2 時間後）
最大電撃ショック誘発痙攣	マウス (10)	経口	3、10、30、100	影響なし
体温	ラット (5~6)	経口	3	影響なし
			10、30、100	下降
鎮痛作用 (ホットプレート法)	ラット (8)	経口	0.3、3	影響なし
			30	反応潜時の延長

##### 2) 呼吸系・心血管系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて、1 及び 10mg/kg の静脈内投与で呼吸数を増加させ、一回及び分時換気量を増加しないしは一過性の減少後増加させた。更に、血圧下降、心拍数減少、総頸及び大腿動脈血流量の減少を惹起した。10mg/kg の静脈内投与では、心電図 RR 及び QT 間隔の延長、QTc の軽度短縮、P、R 及び T 波の減高、S 波の増高、ST 領域電位の上昇が認められた。RR 間隔の短縮や延長に伴って QT 間隔は変動するため、ブロンサンセリンによる QT 間隔の延長は RR 間隔の延長に起因すると考えられた。

覚醒イヌでは、30mg/kg の経口投与で心拍数の軽度増加及び心電図 PR 間隔の軽度短縮が認められたが、血圧や他の心電図パラメータへの影響は認められなかった。

モルモット摘出右心房において、10 µmol/L で自発収縮の張力及び頻度を減少させた。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	適用量	結果
呼吸数、一回換気量及び分時換気量	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1 分後に呼吸数及び分時換気量が増加、投与 3 及び 5 分後に一回換気量が増加
			10mg/kg	投与 1~3 分後に呼吸数の増加、一回換気量は投与 1 分後で減少し、5 分以降で持続的に増加、分時換気量は投与 1~3 分後で増加し、15 分以降で持続的に増加

試験項目	動物種 (n)	投与方法	適用量	結果
血圧、心拍数	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1~2 分後で血圧下降
			10mg/kg	投与 1~7 分後で血圧下降、投与 1~30 分後で心拍数減少
	覚醒イヌ (4)	経口	10mg/kg	影響なし
			30mg/kg	心拍数の軽度増加（投与前値に比べて最大で 35%）
心電図 計測パラメータ： RR 間隔、PR 間隔、 QRS 幅、QT 間隔、 QTc (=QT/√RR)、 P、R、S 及び T 波の振幅、 ST 領域電位	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1 分後に R 波の減高
			10mg/kg	投与 1 分以降で RR 及び QT 間隔の延長、QTc の軽度な短縮 投与 1 分後で T 波減高、 投与 1 分以降で P 及び R 波減高、 投与 2 又は 3 分以降で S 波の増高、 ST 領域電位の上昇
	覚醒イヌ (4)	経口	10mg/kg	影響なし
			30mg/kg	PR 間隔の軽度短縮
総頸及び大腿動脈血流量	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1 分後で総頸動脈血流量の減少
			10mg/kg	投与 1 分以降で総頸及び大腿動脈血流量の減少
摘出右心房自発収縮	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	1µmol/L	影響なし
			10µmol/L	収縮張力及び頻度の減少

### 3) 自律神経系に及ぼす影響

1µmol/L でモルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮を抑制し、10µmol/L で更にヒスタミン及びセロトニン誘発収縮を抑制した。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	濃度	結果
摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発収縮	モルモット (4~6)	<i>in vitro</i>	0.1µmol/L	影響なし
			1µmol/L	アセチルコリン誘発収縮の抑制
			10µmol/L	アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発収縮の抑制

#### 4) 消化器系に及ぼす影響

1 及び 10 $\mu$ mol/L でウサギ摘出回腸の自発収縮を抑制した。

ラットにおいて、3mg/kg 以上の経口投与で胃排出能を抑制し、10mg/kg 以上の十二指腸内投与で胃液量、胃酸分泌量並びに胃酸濃度を減少させ、胃液 pH を上昇させた。しかしながら、30 mg/kg の経口投与で小腸輸送能に影響は認められなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	適用量	結果
摘出回腸自発収縮	ウサギ (4-5)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1 $\mu$ mol/L	影響なし
			1、10 $\mu$ mol/L	抑制
小腸輸送能	ラット (7)	経口	3、10、30mg/kg	影響なし
胃排出能	ラット (6)	経口	0.3、1mg/kg	影響なし
			3、10mg/kg	抑制 (投与 30 分後) 影響なし (投与 2 時間後)
			30mg/kg	抑制 (投与 30 分後)
胃酸分泌	ラット (7)	十二指腸内	1、3mg/kg	影響なし
			10、30mg/kg	胃液量、胃酸分泌量及び濃度の減少、胃液 pH の上昇

#### 5) 腎機能に及ぼす影響

生理食塩液負荷ラットにおいて、100mg/kg の経口投与で尿量、尿中 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup> 排泄量を減少させた。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	投与量	結果
尿量、尿中 Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄量	生理食塩液負荷ラット (6)	経口	3、10、30mg/kg	影響なし
			100mg/kg	尿量、尿中 Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄量の減少

#### 6) 血液機能に及ぼす影響

10 $\mu$ mol/L でラット血液凝固とモルモット血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	濃度	結果
血液凝固 (プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間)	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1、10 $\mu$ mol/L	影響なし
血小板凝集 (ADP 及びコラーゲン誘発凝集反応)	モルモット (3~4)	<i>in vitro</i>	1、10 $\mu$ mol/L	影響なし

#### 7) 薬力学的薬物相互作用

ラットにおいて、0.3mg/kg の経口投与でエタノールによる睡眠の持続時間 (正向反射の消失時間) を延長させた。この結果は、本薬がエタノールの中枢神経抑制作用を増強させることを示唆する。一方、ジアゼパムのペンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制作用に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	投与量	結果
エタノール誘発睡眠	ラット (5~6)	経口	0.1mg/kg	影響なし
			0.3、1、3mg/kg	延長
ジアゼパムのペンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制作用	マウス (11~12)	経口	10、30、100mg/kg	影響なし

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 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経皮投与による毒性試験を実施した。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、経皮がん原性試験、局所刺激性試験、並びに皮膚感作性、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。

単回経皮投与による投与箇所への影響は、反復経皮投与毒性試験、局所刺激性試験、並びに皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験で評価した。単回投与時の全身への影響は、反復経皮投与毒性試験の結果から評価した。

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、臨床最大投与量（80mg/日）を経皮投与した時の曝露を上回る曝露での安全性が経口投与毒性試験で評価されていること等の理由から、ロナセン錠の初回承認申請資料の情報を用いて評価した。

### (1) 単回投与毒性試験

単回投与による毒性をラットでは経口投与（投与量：250～2000mg/kg）及び腹腔内投与（投与量：500～2000mg/kg）で、イヌでは経口投与（投与量：120～960mg/kg）により評価した。ラットでは両投与経路において自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少あるいは乳腺の発達が見られ、観察期間中に死亡が認められた。イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが見られたが、観察期間中に死亡は認められなかった。

動物種	性別	投与経路	概略の致死量
ラット	雄	経口投与	>2000mg/kg
	雌		2000mg/kg
	雌雄	腹腔内投与	500mg/kg
イヌ	雌雄	経口投与	>960mg/kg

### (2) 反復投与毒性試験

#### ① 経皮投与

反復経皮投与による毒性をラット及びイヌで4週間及び13週間の反復投与を行い評価した結果を下表に示した。認められた毒性変化は全て回復性を示した。

無毒性量の全身曝露量は最大臨床投与量での曝露量を上回っており、ラットの無毒性量（6mg/kg/日）での曝露量と最大臨床投与量での曝露量における推定曝露量との間の安全域はC<sub>max</sub>で2.67倍、AUCで2.03倍、イヌの無毒性量（10mg/kg/日）での曝露量と最大臨床投与量での曝露量における推定曝露量との間の安全域はC<sub>max</sub>で2.71～2.96倍、AUCで1.97～2.06倍であった。

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日) [投与面積(cm <sup>2</sup> /kg)]	無毒性量* (mg/kg/日)	主な変化
ラット	4週間	2, 6, 20 [2.5, 7.5, 25] ローテーション	雄：6 雌：20	【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（20mg/kg/日） 【投与箇所（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	2, 6, 20 [2.5, 7.5, 25] ローテーション	(求めず)	【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（20mg/kg/日） 【投与箇所（皮膚）】落屑、紅斑（肉眼）（6mg/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（2mg/kg/日以上）

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日) [投与面積(cm <sup>2</sup> /kg)]	無毒性量* (mg/kg/日)	主な変化
イヌ	4 週間	1, 3, 10 [1.25, 3.75, 12.5] ローテーション	雄: 10 雌: 10	【全身】なし 【投与箇所 (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 (1mg/kg/日以上)
イヌ	13 週間	1, 3, 10 [1.25, 3.75, 12.5] ローテーション	(求めず)	【全身】なし 【投与箇所 (皮膚)】紅斑・浮腫・丘疹 (肉眼) (プラセボテープ群・1mg/kg/日群・10mg/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 (1mg/kg/日以上)

## ② 経口投与

反復経口投与による毒性をラット及びイヌで評価した。13 週間及び 26 週間あるいは 52 週間の反復投与毒性試験の結果、主な毒性変化として一般状態の変化、体重の増加抑制又は減少、摂餌量の減少、摂水量の減少、血液学的あるいは血液化学的検査値の変動、肝臓重量の増加、肝臓の腫大、肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性及び肝薬物代謝酵素活性の増加などが認められた。これらの変化は概ね回復性が認められ、毒性学的に重篤な変化ではなかった。イヌにおける高用量の反復投与により脂質症がリンパ組織や神経細胞に認められたが、回復性を示した。

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量* (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	13 週間	0.4, 2, 10, 50	0.4	2mg/kg/日 ≤ : 自発運動の減少並びに摂餌量及び摂水量の減少 10mg/kg/日 ≤ : 眼瞼下垂及び体重増加抑制 50mg/kg/日 : 肝臓の相対重量の増加
ラット	26 週間	0.01, 0.1, 1, 10	0.1	1mg/kg/日 ≤ : 摂餌量及び摂水量の減少、血漿中 Ca の減少並びに肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性 10mg/kg/日 : 自発運動の減少、眼瞼下垂及び体重増加抑制
イヌ	13 週間	1, 10, 100	1	10mg/kg/日 ≤ : 嘔吐、震え並びに赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加 100mg/kg/日 : 自発運動の減少、頭部褐色毛の脱色、体重及び摂餌量の減少並びに肝臓の腫大、脂質症 (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の集簇並びに大脳、延髄及び脊髄における神経細胞の腫大)
イヌ	52 週間	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30	1	3mg/kg/日 ≤ : 体重の増加抑制又は減少、血漿中 ALP 活性の増加 10mg/kg/日 ≤ : 血漿中トリグリセリドの減少並びに肝 Cytochrome P-450 量及び肝 Aminopyrine N-demethylase 活性の増加 30mg/kg/日 : 血漿中遊離脂肪酸の減少及び肝臓重量の増加

\* 無毒性量の判定：反復投与毒性試験の無毒性量は、ブロンサンセリンの薬理作用のドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断作用に起因して発現する血中プロラクチン上昇と関連する所見を考慮して判定した。すなわち、体重増加亢進、摂餌量の増加、発情休止期の延長、血漿中脂質の変動並びに乳腺、子宮及び卵巣の組織学的変化などは本薬の薬理作用から予期し得る変化であり、かつ可逆性の変化であることから本薬の毒性とはみなさなかった。

## (3) 遺伝毒性試験

細菌 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる経口投与による小核試験により評価した結果、いずれも陰性であり、ブロンサンセリンは遺伝毒性を有しないと判断される。

#### (4) がん原性試験

##### ① 経皮投与

投与箇所（皮膚）のがん原性はラットを用いた経皮がん原性試験で評価し陰性であった。雄ラット背部皮膚の同一箇所にブロナンセリン軟膏（6.5 w/w%又は12 w/w%）を0.43及び0.8mg/body/日（投与量；8μL/body/日、投与面積；2cm<sup>2</sup>）の用量で1日1回、104週間反復経皮投与（開放投与）した結果、投与箇所（皮膚）にがん原性は認められなかった。

##### ② 経口投与

雌雄ラットにブロナンセリンの0.1、0.3及び1mg/kgを1日1回、104週間にわたり反復強制経口投与した結果、雌の最高用量（1mg/kg/日群）で乳腺腺がんの発生率が上昇した。また、雌雄マウスにブロナンセリンの1、3及び10mg/kgを1日1回、104週間にわたり反復強制経口投与した結果、雌のすべての投与量で乳腺腺がん及び下垂体腺腫の発生率が上昇した。

ラット、マウスの雌で見られたこれらの変化は、ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を有する薬物をげっ歯類に投与した時に一般的に認められ、プロラクチン分泌の亢進に起因する変化と考えられている<sup>28-30</sup>。

#### (5) 生殖発生毒性試験

経口投与による生殖発生毒性試験の結果、催奇形性は認められなかった。

試験種	動物種 (性別)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
妊娠前 及び 妊娠初期 投与試験	ラット (雄)	交配前9週間 及び交配期間 2週間の 計11週間	0.4、2、10	雄親動物： 一般毒性0.4 生殖毒性10 F1胎児： 10	【雄親動物・F1胎児】 影響なし
	ラット (雌)	交配前2週間 ～交尾成立 前日まで	0.01、0.1、 1、10	雌親動物： 一般毒性0.1 生殖毒性0.1 F1胎児： 10	【雌親動物】 1mg/kg/日≦：発情休止期の延長 及びそれに伴う発情回数 の減少と交尾所要日数の 延長並びに交尾率の低下 若しくはその傾向 10mg/kg/日：黄体数の減少 及びそれに伴う着床数の減少 【F1胎児】 10mg/kg/日：黄体数の減少 に伴う生存胎児数の減少
	ラット (雌)	妊娠0～7日	0.01、0.1、 1、10	雌親動物： 一般毒性1 生殖毒性10 F1胎児： 10	【雌親動物・F1胎児】 影響なし
胎児の 器官形成期 投与試験	ラット (雌)	妊娠7～17日	0.5、1.5、5	雌親動物： 一般毒性0.5 生殖毒性0.5 F1胎児： 0.5 (胎児1.5)	1.5mg/kg/日≦：出生率の低下 傾向及び生後4日生存率の低下 5mg/kg/日：生存胎児の体重減少、 出産率の低下傾向、死産児率の上昇 傾向、生存出生児数の減少傾向及び 出生児の哺育期間中の体重増加抑制
	ウサギ (雌)	妊娠6～18日	2.5、10、40	雌親動物： 一般毒性10 生殖毒性40 F1胎児： 40	影響なし
周産期 及び授乳期 投与試験	ラット (雌)	妊娠17日～ 哺育21日	0.04、0.2、1	雌親動物： 一般毒性0.04 生殖毒性0.2 F1胎児： 0.2	1mg/kg/日：死産児率の上昇及び それに伴う出生率の低下並びに 生後4日生存率の低下

## (6) 局所刺激性試験

- ①ラット背部皮膚の同一箇所にはロナセンテープ 20mg/kg/日 (25cm<sup>2</sup>/kg) を 1 日 1 回、2 週間反復経皮投与した結果、プラセボテープ投与箇所にごく軽度から明らかな紅斑が認められたのに対し、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、ロナセンテープによる局所刺激性が認められた。いずれの変化も回復性を示した。
- ②ミニブタ背部皮膚の同一箇所に軟膏（ブロナンセリン 12w/w%含有）を 60、180、300mg/site で 4 週間反復経皮投与した結果、紅斑、浮腫、痂皮又は丘疹が認められたが、同様の所見は媒体投与箇所でも認められ、媒体の刺激によるものと考えられた。ミニブタ背部皮膚の同一箇所に軟膏（ブロナンセリン 12w/w%含有）を 15、45、75 mg/site で 39 週間反復経皮投与した結果、媒体軟膏投与箇所に紅斑及び浮腫が、ブロナンセリン軟膏投与箇所では紅斑発現の頻度及び程度の増強傾向が認められ、ブロナンセリン軟膏による局所刺激性が認められたが、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。39 週間反復経皮投与試験の変化はいずれも回復性を示した。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性試験

モルモット及びマウスにブロナンセリンで感作した結果、モルモットでは能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応、遅延型皮膚反応（DTH）、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応及び間接赤血球凝集（PHA）反応において抗体は検出されず、マウスでは PCA 反応において抗体は検出されなかった。また、ブロナンセリン-卵白アルブミン結合物（陽性対照）で感作した動物あるいはそれらから得られた血清で受身感作した動物にブロナンセリンを惹起投与してもアレルギー反応は誘発されなかった。したがって、ブロナンセリンに抗原性はないと判断される。

### 2) 依存性試験

ラットを用いた身体依存形成試験において身体依存形成能は認められなかった。サルの内自己投与試験においては、ブロナンセリンを媒体に置換した際に 1/4 頭で強化消去抵抗と類似した一過性の自己投与回数の増加が認められたが、ブロナンセリンの自己投与期間中には強化効果陽性と判断される自己投与回数の増加は認められなかったため、ブロナンセリンが薬物依存又は乱用を誘起する可能性は低いと判断される。

### 3) 皮膚感作性試験

モルモット頸背部にロナセンテープ 6.4mg (8cm<sup>2</sup>) を経皮投与し一次感作及び二次感作させた後、惹起として 3.2mg (4cm<sup>2</sup>) を 24 時間、経皮投与するアジュバンドアンドパッチテストにより検討した結果、ロナセンテープの皮膚感作性は陰性と判断された。

### 4) 皮膚光毒性試験

モルモット背部にロナセンテープ 3.2mg (4cm<sup>2</sup>) を 24 時間経皮投与し森川法により検討した結果、皮膚光毒性は認められなかった。

### 5) 皮膚光感作性試験

モルモット頸背部にロナセンテープ 6.4mg (8cm<sup>2</sup>) を経皮投与し光感作させた 3 週間後、惹起として背部に 1.8mg (2.25cm<sup>2</sup>) を 24 時間、経皮投与するアジュバンドアンドストリップテストにより検討した結果、皮膚光感作性の陽性反応が認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ロナセンテープ 20mg/30mg/40mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ブロナンセリン 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・ロナセンテープを使用されている方へ（RMPのリスク最小化活動のために作成した資材）  
（「I. 概要に関する項目」及び「XIII-その他の関連資料」の項参照）
- ・ロナセンテープ使用ガイドブック
- ・ロナセンテープ貼りかえ記録
- ・テープを貼る場所をケアしましょう

【医療関係者向けサイト 資材】 [<https://sumitomo-pharma.jp/instruction/>] 参照

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

2008年1月25日（国内開発）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロナセンテープ 20mg	2019年6月18日	30100AMX00007	2019年9月4日	2019年9月10日
ロナセンテープ 30mg	2019年6月18日	30100AMX00008	2019年9月4日	2019年9月10日
ロナセンテープ 40mg	2019年6月18日	30100AMX00009	2019年9月4日	2019年9月10日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

再審査期間 6年：2019年6月18日～2025年6月17日（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロナセンテープ 20mg	1179700S1021	1179700S1021	126878201	622687801
ロナセンテープ 30mg	1179700S2028	1179700S2028	126879901	622687901
ロナセンテープ 40mg	1179700S3024	1179700S3024	126880501	622688001

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料: 国内第3相長期投与試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.10)
- 2) Iwata N., et al.: CNS Drugs. 2020; 34: 103-116 (PMID: 31883082)
- 3) 社内資料: DSP-5423P の健康成人における72時間貼付試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 4) 社内資料: DSP-5423P の統合失調症患者を対象としたPET試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.8)
- 5) 社内資料: 国際共同第3相試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.9)
- 6) Iwata N., et al.: Schizophrenia Research. 2020; 215: 408-415 (PMID: 31471246)
- 7) 岩田伸生ほか: 臨床精神薬理. 2020; 23(3): 283-294
- 8) 采輝昭ほか: 臨床精神薬理. 2007; 10: 1263-1272
- 9) 社内資料: ムスカリン M<sub>3</sub> 受容体への結合親和性 (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 社内資料: ドパミン D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する作動作用及び拮抗作用 (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) Noda Y., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265: 745-751 (PMID: 8098763)
- 12) 社内資料: メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用 (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料: 健康成人における単回貼付試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2、CTD2.7.6.7)
- 14) 社内資料: 健康成人における反復貼付試験 (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 15) 松本和也ほか: 臨床精神薬理. 2008; 11: 891-899
- 16) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 17) 社内資料: 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α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白を用いた検討) (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 18) 社内資料: ヒト血清たん白結合の検討2 (ブロンンセリンおよび代謝物を用いた検討) (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 19) 社内資料: 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) (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) 社内資料: ヒト代謝 CYP の同定 (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) 社内資料: <sup>14</sup>C 標識体を用いたマスバランス試験 (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 22) 社内資料: ヒトの血漿、尿および糞中の代謝物検索 (ロナセン錠/散、2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 23) Apseloff G., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1998; 38: 830-835 (PMID: 9753212)
- 24) Malingré M.M., et al.: J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1160-1166 (PMID: 11181682)
- 25) Azie N.E., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 64: 369-377 (PMID: 9797793)
- 26) Caroff S.N., et al.: Psychiatric. Annals. 1991; 21: 130-147
- 27) 医薬品副作用情報. 1995; No.132: 5-7
- 28) Meites J.: Arch. Toxicol. Suppl. 1979; 2: 47-58 (PMID: 380523)
- 29) Walker R.F., et al.: Endocrine toxicology. 1992; 51-82
- 30) Van Cauteren H., et al.: The carcinogenicity debate. 1992; 247-252
- 31) 一戸達也ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌. 2014; 42(2): 190-195
- 32) Higuchi H., et al.: Anesth Prog. 2014; 61(4): 150-154 (PMID: 25517550)
- 33) Shionoya Y, et al.: Anesth Prog. 2021;68(3): 141-145 (PMID: 34606571)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では販売されていない。(2026年2月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

## 2. その他の関連資料

ロナセンテープを使用されている方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成した資料）

# ロナセンテープ<sup>®</sup> 20mg 30mg 40mg を使用されている方へ

ロナセンテープは、脳の中の情報伝達物質のバランスを整えることにより、考えをうまくまとめられない、意欲がわからない、幻覚や妄想などの症状をやわらげる効果があるお薬です。

## ロナセンテープの使い方

- ▶ ロナセンテープは、1日1回、毎日、同じ時間を目安に、貼っているすべてのテープをはがしてから、前回とは異なる場所に新しいテープを貼ってください。
- ▶ テープの枚数はあなたの症状に合わせて調整されています。主治医の指示通りに貼ってください。自分の判断で貼る枚数を変えたり、貼るのを止めたりしないでください。

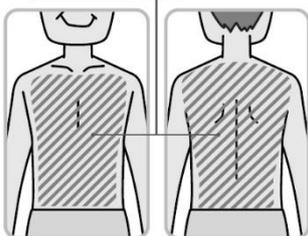
## ロナセンテープの正しい貼り方

### 1 貼る時間を決めます

- 1日の中で、毎日貼りかえやすい時間を決めてください。  
(例：入浴前にはがし入浴後に貼る、朝起きて着がえる時に貼りかえる、など)

### 2 貼る場所を決めます

- ▶ 胸・お腹・背中の中のいずれかを選びます。



- 衣服などで隠れる場所を選んでください。
- 傷や湿疹・皮膚炎などがある場所には貼らないでください。
- クリームや軟膏等をぬったばかりの場所には貼らないでください。はがれやすくなります。
- 貼りかえる時は身体からすべてのテープをはがしたことを確認した後、前回とは異なる場所に新しいテープを貼ってください。

### 3 貼る場所を

タオル等でふいて、  
水分や汗を取り、  
清潔にします



### 4 包装袋の3カ所を番号順に切り取り、ゆっくりと開けて中のテープを取り出します



- ロナセンテープの包装袋は、貼る直前に開けてください。

### 5 ライナー（透明フィルム） を片方だけはがします



ライナーはテープ裏面の透明フィルムです。「ここからはがす」に切れ目があります。

### 6 ロナセンテープを貼ります

- ▶ 接着面を貼る場所に押しあて、片方だけ貼ります。



- ▶ 貼った部分を押しさえながら、もう片方のライナーをはがし、残りのテープを貼ります。



- 2枚以上貼る場合はテープが重ならないようにしてください。
- ロナセンテープはハサミなどで切って使用しないでください。

裏面に  
つづく

## 貼りかえる時の注意とロナセンテープの捨て方

- ▶ 貼りかえる時は、貼っているすべてのテープをていねいにはがしてから、新しいロナセンテープを貼ってください。
- ▶ 使用後のロナセンテープは、接着面を内側にして貼り合わせ、子どもの手の届かないところへ捨ててください。



## 保管方法

- ▶ 子どもの手の届かないところで、高温を避けて保管してください。
- ▶ ロナセンテープの包装袋は開けずに保管し、貼る直前に開けてください。

## ロナセンテープを使用している間の注意

### テープ、貼った場所についての注意

- ▶ ロナセンテープを貼っている間とはがした後1~2週間は、貼った場所を衣服でおおうなどして、直射日光があたらないようにしてください。
- ▶ ロナセンテープが少しはがれた場合  
サージカルテープなどでテープのふちを押さえてください。
- ▶ ロナセンテープが完全にはがれて貼り続けることが難しい場合  
新しいロナセンテープを貼ってください。その場合、次の貼りかえは、いつもの貼りかえ時間を目安に24時間以内に行ってください。
- ▶ 貼った場所に赤みや湿疹、かゆみが出ることがあります。  
症状があらわれたら、主治医または薬剤師に相談してください。
- ▶ 主治医以外の医師の診察を受ける場合は、その医師にロナセンテープを使用していることを必ず伝えてください。



ロナセンテープを貼った場所  
(直射日光があたらないようにする)



### その他の重要な注意

- ▶ 自動車の運転など、危険をともなう機械の操作はしないでください。  
眠くなったり、注意力が低下したりすることがあります。
- ▶ 飲酒は控えてください。  
アルコールはこのお薬の作用を強めることがあります。
- ▶ 次のような症状があらわれたら、すぐに主治医に連絡してください。
  - ・ 急激な発熱 (38℃以上)
  - ・ 舌を動かしたり、舌を出し入れしたり、絶えず嘔むような口の動き
  - ・ のどが渇く、水を多く飲む、尿の量や回数が多い
- ▶ 医師に指示された枚数を超えて貼付した場合、上のような症状があらわれやすくなります。  
必ず医師の指示通りに貼ってください。
- ▶ 他のお薬と一緒に服用・使用する場合には、必ず主治医または薬剤師に伝えてください。



- ・ 手足のふるえ
- ・ 筋肉のこわばり

ロナセンテープの使い方の動画など(掲載情報は20mg、30mg、40mgのいずれも同じです)



一般社団法人くすりの適正使用協議会のウェブページへのリンクです  
<https://www.rad-ar.or.jp/siori/search/result?n=47113&tab=more>

気になる症状がありましたら、主治医または薬剤師に相談してください

RMP

住友ファーマ株式会社

(2025年8月改訂) LOT N-01842v08



製造販売元  
**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>