

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 に準拠して作成

抗精神病剤

ブロナンセリン錠 2mg「YD」

ブロナンセリン錠 4mg「YD」

ブロナンセリン錠 8mg「YD」

ブロナンセリン錠

OLMESARTAN TABLETS

剤形	素錠	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	錠 2mg : 1 錠中、ブロナンセリン 2mg 含有 錠 4mg : 1 錠中、ブロナンセリン 4mg 含有 錠 8mg : 1 錠中、ブロナンセリン 8mg 含有	
一般名	和名:ブロナンセリン(JAN) 洋名:Blonanserin(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日	2019年2月15日
	薬価基準収載年月日	2019年6月14日
	発売年月日	2019年6月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売元 :アルフレッサ ファーマ株式会社 製造販売元:株式会社 陽進堂	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/	

本IFは2023年10月作成(第2版)の添付文書の記載に基づき作成した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(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（<http://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、「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，IF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

IF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。IF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IF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，IF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	V III. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	22
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. RMP の概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	24
1. 販売名	3	8. 副作用	26
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	28
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	28
5. 化学名（命名法）	3	12. その他の注意	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	I X. 非臨床試験に関する項目	30
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	30
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	31
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 規制区分	31
4. 有効成分の定量法	4	2. 有効期間	31
I V. 製剤に関する項目	5	3. 包装状態での貯法	31
1. 剤形	5	4. 取扱い上の注意	31
2. 製剤の組成	5	5. 患者向け資材	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	6. 同一成分・同効薬	31
4. 力価	6	7. 国際誕生年月日	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 製造販売承認年月及び承認番号、薬価収載年月日、販売開始年月日	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	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	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 再審査期間	32
9. 溶出性	8	12. 投薬期間制限に関する情報	32
10. 容器・包装	9	13. 各種コード	32
11. 別途提供される資材類	10	14. 保険給付上の注意	32
12. その他	10	X I. 文献	33
V. 治療に関する項目	11	1. 引用文献	33
1. 効能又は効果	11	2. その他の参考文献	34
2. 効能又は効果に関連する使用上の注意	11	X II. 参考資料	35
3. 用法及び用量	11	1. 主な外国での発売状況	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意	11	2. 海外における臨床支援情報	35
5. 臨床試験	11	X III. 備考	36
V I. 薬効薬理に関する項目	15	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	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	2. その他の資料	36
2. 薬理作用	15		
V II. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	20		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	21		
9. 透析等による除去率	21		
10. 特定の背景を有する患者	21		
11. その他	21		

略語集

なし（個別に各項目において解説する）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブロナンセリンは、強力な 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用と D₂ 受容体拮抗作用を併せ持つことにより、幻覚、妄想など陽性症状の抑制効果を有する抗精神病剤である。

ブロナンセリン錠 8mg「YD」は株式会社陽進堂が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 31 年 2 月に承認を得て、令和元年 6 月発売に至った。

ブロナンセリン錠 2mg「YD」及びブロナンセリン錠 4mg「YD」は株式会社陽進堂が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号一部改正）に基づき、ブロナンセリン錠 8mg「YD」を標準製剤として生物学的に同等とみなされ、平成 31 年 2 月に承認を得て、令和元年 6 月発売に至った）

2. 製品の治療学的特性

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. 安全性（使用上の注意）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動としている作成されている資料	無
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

(2023 年 10 月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブロナンセリン錠 2mg「YD」 ブロナンセリン錠 4mg「YD」
ブロナンセリン錠 8mg「YD」

(2) 洋名

BLONANSERIN TABLETS 2mg BLONANSERIN TABLETS 4mg
BLONANSERIN TABLETS 8mg

(3) 名称の由来

成分名＋剤形＋含量＋屋号

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブロナンセリン（JAN）

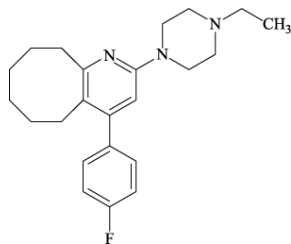
(2) 洋名（命名法）

Blonanserin（JAN）

(3) ステム

セロトニン受容体拮抗薬：-anserin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₃₀FN₃ 分子量：367.50

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

I V. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別

ブロナンセリン錠 2 mg 「YD」：素錠

ブロナンセリン錠 4 mg 「YD」 / 8 mg 「YD」：割線入り素錠

(2) 製剤の外観および性状

販売名		ブロナンセリン錠2mg「YD」	ブロナンセリン錠4mg「YD」	ブロナンセリン錠8mg「YD」
性状		白色の素錠		白色の割線入り素錠
重量		65mg		260mg
形状	表面		直径 約 6 mm	
	裏面			
	側面		厚さ 約 2.3 mm	

(3) 識別コード

ブロナンセリン錠 2mg「YD」：YD088 ブロナンセリン錠 4mg「YD」：YD089

ブロナンセリン錠 8mg「YD」：YD090

(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

	ブロナンセリン錠2mg「YD」	ブロナンセリン錠4mg「YD」	ブロナンセリン錠8mg「YD」
1錠中の有効成分	ブロナンセリン 2mg	ブロナンセリン 4mg	ブロナンセリン 8mg
添加剤	乳糖水和物、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg		

(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

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁴⁾

<加速試験>

ブロナンセリン錠 2mg 「YD」

保存条件	40±2℃、75±5%RH	保存期間	6ヶ月間
包装形態	PTP 包装品		
	ポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔からなる PTP シート		

性状	白色の素錠	確認試験	波長 234～238nm、および波長 311～315nm に吸収の極大を示す
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.2%以下 総類縁物質 1.0%以下	製剤均一性試験	判定値を計算するとき 15.0%を超えない
溶出試験	45 分間の溶出率は 80%以上	定量試験	95.0～105.0%

PTP 包装品

3 ロット (試験回数 3 回/ロット)

試験項目	試験開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合			適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
定量試験 (%)	99.4	100.3	100.5	99.9

ブロナンセリン錠 4mg 「YD」

保存条件	40±2℃、75±5%RH	保存期間	6ヶ月間
包装形態①	PTP 包装品		
	ポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔からなる PTP シート		
包装形態②	バラ包装品		
	ポリエチレンボトルに入れ、ポリプロピレンキャップを用いて装栓したもの		

性状	白色の割線入り素錠	確認試験	波長 234～238nm、および波長 311～315nm に吸収の極大を示す
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.2%以下 総類縁物質 1.0%以下	製剤均一性試験	判定値を計算するとき 15.0%を超えない
溶出試験	45 分間の溶出率は 80%以上	定量試験	95.0～105.0%

PTP 包装品

3ロット(試験回数3回/ロット)

試験項目	試験開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—		適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
定量試験 (%)	99.3	99.6	99.8	99.5

バラ包装品

3ロット(試験回数3回/ロット)

試験項目	試験開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—		適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
定量試験 (%)	99.3	99.6	99.2	99.7

ブロナンセリン錠 8mg「YD」

保存条件	40±2℃、75±5%RH	保存期間	6ヶ月間
包装形態①	PTP 包装品		
	ポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔からなる PTP シート		
包装形態②	バラ包装品		
	ポリエチレンボトルに入れ、ポリプロピレンキャップを用いて装栓したもの		

性状	白色の割線入り素錠	確認試験	波長 234～238nm、および波長 311～315nm に吸収の極大を示す
純度試験 (類縁物質)	個々の類縁物質 0.2%以下 総類縁物質 1.0%以下	製剤均一性試験 (含量均一性)	判定値を計算するとき 15.0%を超えない
溶出試験	45 分間の溶出率は 75%以上	定量試験	95.0～105.0%

PTP 包装品

3ロット(試験回数3回/ロット)

試験項目	試験開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—		適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
定量試験 (%)	100.0	100.5	99.7	100.1

バラ包装品

3ロット(試験回数3回/ロット)

試験項目	試験開始時	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目
性状	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合

純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合			適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
定量試験 (%)	100.0	100.1	99.1	100.0

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 ^{4), 18), 19)}

ブロナンセリン錠 2mg 「YD」 / ブロナンセリン錠 4mg 「YD」

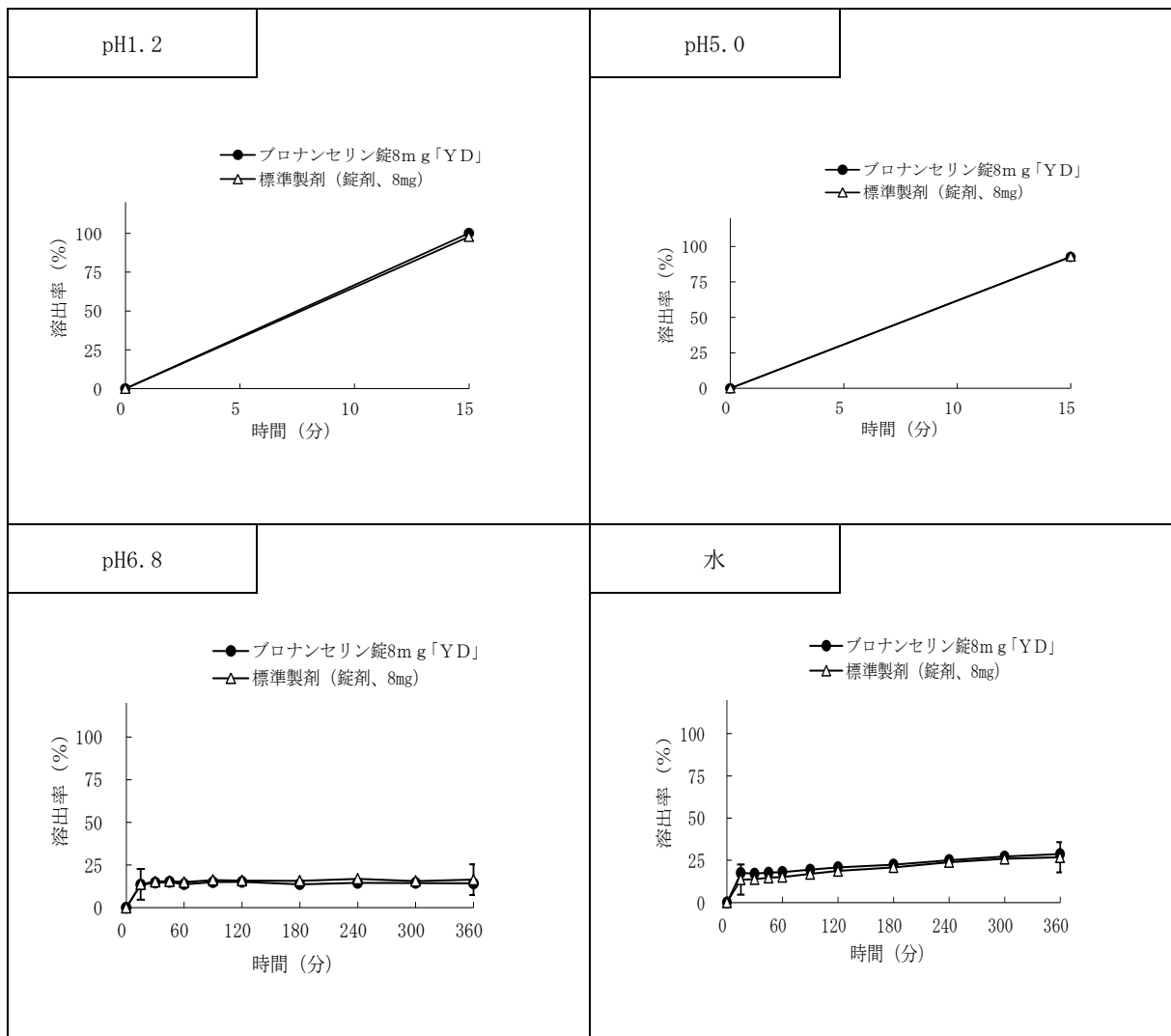
「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移、測定法」を参照

ブロナンセリン錠 8mg 「YD」

装置	パドル法	温度	37±0.5℃
試験液量	900mL	回転数	50 回転
試験液	pH1.2 - 日本薬局方溶出試験第1液 pH6.8 - 日本薬局方溶出試験第2液	pH5.0 - 薄めた McIlvaine 緩衝液 水 - 日本薬局方精製水	
ガイドライン	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン		
判定基準	pH1.2、pH5.0		
	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。		
	pH6.8、水		
	規定された試験時間（360 分）において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しない場合、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。		

平均溶出率における判定結果

装置（回転数）	試験液	ポイント	平均溶出率		差（絶対値）
			標準製剤	試験製剤	
パドル法 (50 回転)	pH1.2	15 分	97.8%	100.1%	2.3%
	pH5.0	15 分	92.8%	92.6%	0.2%
	pH6.8	15 分	13.7%	13.4%	0.3%
		360 分	16.4%	14.2%	2.2%
	水	15 分	13.6%	17.5%	3.9%
		360 分	26.8%	28.7%	1.9%



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

ブロンンセリン錠 2 mg 「YD」

PTP：100 錠（10 錠（PTP）×10）

ブロンンセリン錠 4 mg 「YD」

PTP：100 錠（10 錠（PTP）×10）

バラ：1000 錠（プラスチック容器）

ブロンンセリン錠 8mg 「YD」

PTP：100 錠（10 錠（PTP）×10）

バラ：1000 錠（プラスチック容器）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	ブロンンセリン錠 2mg「YD」	ブロンンセリン錠 4 mg「YD」	ブロンンセリン錠 8 mg「YD」
PTP	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、ポリエチレン・ポリプロピレン・ラミネートフィルム		
バラ	-	ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ、ポリエチレン緩衝材	

1 1. 別途提供される資材類

該当資料なし

1 2. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関連する使用上の注意

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

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当記載なし

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意

ブロナンセリン経皮吸収型製剤から本剤へ切り替える場合には、本剤の用法・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。本剤からブロナンセリン経皮吸収型製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、ブロナンセリン経皮吸収型製剤の「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。なお、本剤とブロナンセリン経皮吸収型製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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

16.1.1 単回投与（空腹投与）

（健康成人8例、空腹時単回経口投与）¹⁾

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

a) 中央値（最小値-最大値） b) 平均値±標準偏差

16.1.2 単回投与（食後投与）

食後単回経口投与における Cmax 及び AUC₀₋₁₂ は、空腹時投与と比較して、それぞれ 2.68 倍及び 2.69 倍上昇した。また、食後投与時の Tmax 及び平均滞留時間（MRT）は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数（kel）に差は認められなかった²⁾。[14.1.1 参照]

（健康成人 12 例、2mg^注 食後単回経口投与）

投与時期	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	MRT (hr)	kel (1/hr)
空腹時	1.8±0.2	0.06±0.01	0.36±0.05	7.19±0.36	0.16±0.010
食後	3.8±0.5	0.14±0.02	0.83±0.11	9.63±1.17	0.15±0.014

（平均値±標準偏差）

注）本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

16.1.3 反復投与（食後投与）

（健康成人 10 例、1 回 2mg^注 1 日 2 回（朝・夕食後）10 日間反復経口投与）³⁾

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

a) 中央値（最小値-最大値） b) 平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用法・用量は、成人は 1 日 8～24mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

成人統合失調症患者（15 歳以上）を対象にリスペリドンに対照薬とした二重盲検比較試験及び成人統合失調症患者（16 歳以上）を対象にハロペリドールに対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。ブロナンセリン（8～24mg）又は対照薬（リスペリドン 2～6mg 又はハロペリドール 4～12mg）は 1 日 2 回に分けて朝食後及び夕食後に 8 週間経口投与した。最終評価時での陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale ; PANSS）の合計スコア変化量、改善率及び平均 1 日投与量は次のとおりであった。なお、リスペリドンとの比較試験では PANSS 合計スコア変化量（許容差-7）、ハロペリドールとの比較試験では改善率（△=10%）を有効性主要評価項目としてブロナンセリンと対照薬との非劣性を検証した。

リスペリドンとの比較試験で、ブロナンセリン投与群の副作用発現率は 94.9%（148/156 例）、主な副作用は血中プロラクチン増加（45.5%）、運動

緩慢 (35.9%)、不眠症 (35.3%)、振戦 (30.8%)、アカシジア (28.8%) 等であった。ハロペリドールとの比較試験で、ブロナンセリン投与群の副作用発現率は 82.2% (106/129 例)、主な副作用は振戦 (27.9%)、アカシジア (25.6%) 等であった。

	リスペリドンとの比較試験 ²⁰⁾		ハロペリドールとの比較試験 ^{21), 22)}	
	ブロナンセリン	リスペリドン	ブロナンセリン	ハロペリドール
PANSS 合計スコア変化量 ^{a)} (評価例数)	-11.1±17.3 (156)	-11.5±17.4 (144)	-10.0±18.4 (114)	-7.8±18.2 (111)
薬剤間の差の 95%信頼区間	-4.40~3.48		-2.61~7.00	
改善率 (中等度 改善以上の例数 /評価例数)	51.0% (79/155)	56.6% (81/143)	61.2% (74/121)	51.3% (60/117)
薬剤間の差の 95%信頼区	-5.7~16.9		-2.7~22.4	
平均 1 日投与量	16.3mg	4.0mg	15.8mg	8.1mg

a) 平均値±標準偏差

17.1.2 国内長期投与試験 (成人)

成人統合失調症患者 (16 歳以上) を対象に、後期第Ⅱ相臨床試験から継続した長期投与試験 (1)、第Ⅲ相臨床試験として長期投与試験 (2) 及び長期投与試験 (3) の 3 試験を実施した。各試験における改善率の推移、最終評価時の改善率及び平均 1 日投与量は次のとおりであった。

長期投与試験 (1) の副作用発現率は 65.4% (34/52 例)、主な副作用はアカシジア (28.8%)、不眠症 (25.0%)、振戦 (15.4%)、流涎過多 (13.5%)、傾眠 (13.5%)、筋骨格硬直 (11.5%)、便秘 (11.5%)、口渇 (11.5%) 等であった。長期投与試験 (2) の副作用発現率は 72.1% (44/61 例)、主な副作用はアカシジア (32.8%)、血中プロラクチン増加 (29.5%)、振戦 (21.3%)、不眠症 (18.0%)、傾眠 (14.8%)、口渇 (14.8%)、運動緩慢 (13.1%) 等であった。長期投与試験 (3) の副作用発現率は 68.5% (220/321 例)、主な副作用は血中プロラクチン増加 (19.9%)、不眠症 (17.1%)、アカシジア (16.8%)、振戦 (15.9%)、便秘 (12.8%)、傾眠 (11.5%) 等であった^{23)~27)}。

		長期投与試験 (1) ^{b)}	長期投与試験 (2) ^{c)}	長期投与試験 (3) ^{c)}
改善率 (中等度改善 以上の例数/ 評価例数)	0 週 ^{a)}	3.9% (2/51)	24.6% (15/61)	24.6% (79/321)
	28 週後	75.9% (22/29)	75.0% (36/48)	51.9% (137/264)
	52~56 週後	70.6% (12/17)	86.8% (33/38)	55.5% (86/155)
	最終 評価時	60.4% (29/48)	68.3% (41/60)	48.1% (153/318)
平均最終 1 日投与量		14.4mg	12.8mg	13.0mg

- a) 前治療抗精神病薬の改善率〔前治療抗精神病薬なしの患者（長期投与試験（1）11例、（2）4例、（3）3例）を母数に含む〕
- b) 1日2回経口投与、投与期間：後期第Ⅱ相臨床試験期間を含め6ヵ月以上1年2ヵ月未満
- c) 1日2回経口投与、投与期間：26～56週間

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当しない

- 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

該当しない

V I . 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

リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピルフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩水和物、クロザピン、アセナピンマレイン酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の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

18.1 作用機序

In vitro 受容体結合試験において、ブロナンセリンはドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂, D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。主要代謝物である N-脱エチル体もドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂, D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示したが、ドパミン D₂ 受容体への親和性はブロナンセリンの約 1/10 であった。N-脱エチル体はセロトニン 5-HT_{2C} 受容体及び 5-HT₆ 受容体に対しても親和性が認められた。また、ブロナンセリンはアドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁ 及び M₃ 等の受容体に対して主作用であるドパミン D₂ 受容体サブファミリー (D₂, D₃) 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への親和性に比べて低い親和性を示し、N-脱エチル体もアドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁ 等の受容体に対する親和性は低かった^{28)~31)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	ED あるいは ED ₅₀ (mg/kg)		備考
	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 ²⁸⁾ (ラット、経口) 反復投与 ²⁸⁾ (ラット、経口)	ED ₅₀ : 0.55 耐性なし	ED ₅₀ : 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 ³²⁾ (ラット、経口)	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 ³²⁾ (ラット、静脈内)	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 ³³⁾ (ラット、経口)	ED ₅₀ : 0.446	ED ₅₀ : 0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改 善作用 ²⁸⁾ (マウス、経口)	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 ²⁸⁾ (ラット、 経口)	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 ²⁸⁾ (ラット、経口)	ED ₅₀ : 16.4	ED ₅₀ : 5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用 ²⁸⁾ (ラット、経口)	10mg/kg/day で作用なし	ED : 3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED : 作用用量、ED₅₀ : 50%作用用量

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

V II. 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^{4), 18), 19)}

ブロナンセリン錠 2mg「YD」

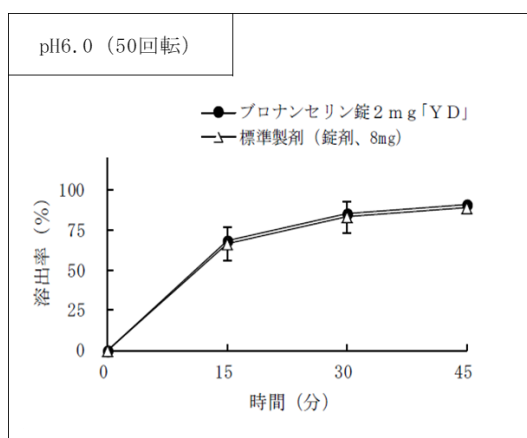
装置	パドル法	温度	37±0.5℃
試験液量	900mL	回転数	50 回転
試験液	pH6.0-リン酸塩緩衝液		
ガイドライン	含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン		
判定基準	pH6.0		
	規定された試験時間（360分）において標準剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±10%の範囲にある。さらに最終比較時点において試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。		

平均溶出率における判定結果

装置（回転数）	試験液	ポイント	平均溶出率		差（絶対値）
			標準剤	試験剤	
パドル法 (50 回転)	pH6.0	15 分	66.6%	68.4%	1.8%
		30 分	83.0%	85.5%	2.5%

個々の溶出率における判定結果

装置（回転数）	試験液	ポイント	試験剤		平均溶出率との差
			平均溶出率	個々の溶出率	
パドル法 (50 回転)	pH6.0	30 分	85.5%	79.4~89.8%	-6.1~4.3%



ブロナンセリン錠 4mg「YD」

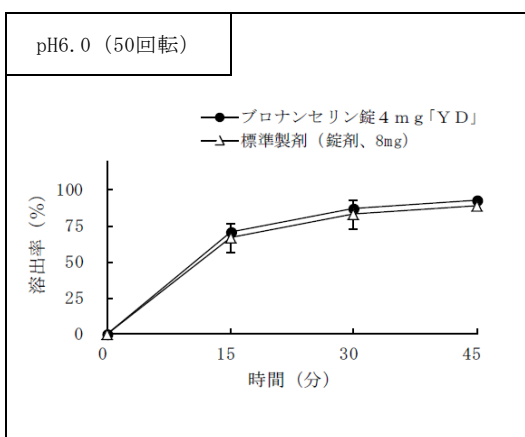
装置	パドル法	温度	37±0.5℃
試験液量	900mL	回転数	50 回転
試験液	pH6.0-リン酸塩緩衝液		
ガイドライン	含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン		
判定基準	pH6.0		
	規定された試験時間（360 分）において標準剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±10%の範囲にある。さらに最終比較時点において試験剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。		

平均溶出率における判定結果

装置（回転数）	試験液	ポイント	平均溶出率		差（絶対値）
			標準剤	試験剤	
パドル法 (50 回転)	pH6.0	15 分	66.6%	70.6%	4.0%
		30 分	83.0%	86.8%	3.8%

個々の溶出率における判定結果

装置（回転数）	試験液	ポイント	試験剤		平均溶出率との差
			平均溶出率	個々の溶出率	
パドル法 (50 回転)	pH6.0	30 分	86.8%	80.2~91.6%	-6.6~4.8%



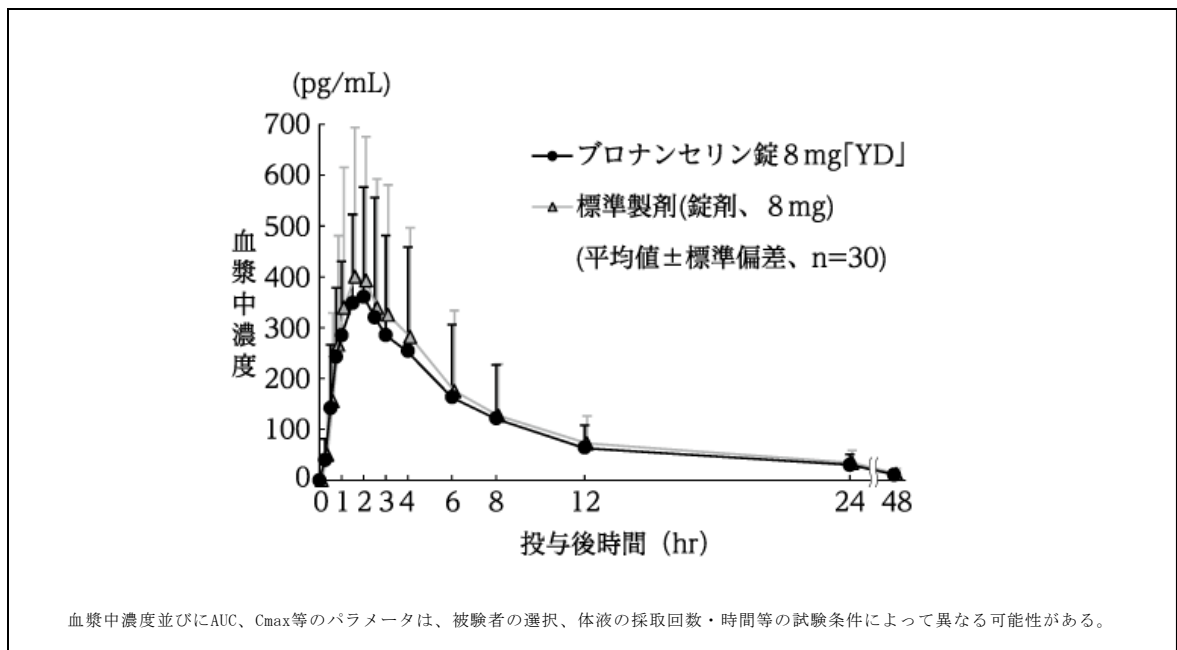
ブロナンセリン錠 8mg「YD」

ガイドライン	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
概要	ブロナンセリン錠 8mg「YD」と標準剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ブロナンセリンとして 8mg）、健康成人男子 30 名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。
結果	得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ブロナンセリン錠 8mg「YD」	3189.1±2096.4	437.8±262.2	1.5±0.6	15.4±3.0

標準製剤(錠剤、8mg)	3554.9±2543.6	480.0±318.6	1.6±0.8	14.4±3.8
--------------	---------------	-------------	---------	----------

(平均値±標準偏差、n=30)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(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

16.2.1 吸収

84%⁵⁾ (ラット)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血清蛋白結合率

99.7%以上⁶⁾ (*in vitro*、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4.2 代謝経路

ブロナンセリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される¹⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

16.4.3 代謝酵素

ブロナンセリンは、主として CYP3A4 で代謝されると考えられる¹¹⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

16.4.1 主な代謝産物

N-脱エチル体⁷⁾ (*in vivo* 薬理活性：未変化体の 1/4.4~1/25) 7,8 位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体⁸⁾脳内では、主として未変化体及びN-脱エチル体が認められた⁹⁾ (ラット、イヌ、サル)。

7. 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中¹²⁾

16.5.2 排泄率

健康成人 6 例に ¹⁴C-ブロナンセリン 4mg を朝食 2 時間後単回投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射エネルギーの約 59%及び約 30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量 (糞便中放射エネルギーの 5%未満) 認められた^{8), 12)} (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

V Ⅲ. 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、ホスアンプレナビル、エンシトレルビル、コビシスタットを含む製剤を投与中の患者 [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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

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、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の投与に際しては、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、直ちに投与を中断し、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]

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]

(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。

(4) 生殖能を有するもの

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投与すること。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。

(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。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しているため、血中濃度が上昇する可能性があり、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

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 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 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ポリコナゾール（ピフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリード、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） ボサコナゾール（ノクサフィル）	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）との併用により本剤のAUCが17倍、Cmaxが13倍に増加したとの報告がある。

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（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーズ） [2.4、16.7.3参照]		
---	--	--

(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 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
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投与すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 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。
エリスロマイシン [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、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用により本剤のAUCが2.7倍、Cmaxが2.4倍に増加したとの報告がある。
グレープフルーツジュース [16.7.2 参照]		本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用により本剤のAUC、Cmaxが1.8倍に増加したとの報告がある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム 等		本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。

CYP3A4 誘導作用を有する薬 剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン 等	本剤の血中濃度が低下し、作用 が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、経口ク リアランスが増加する可能性 がある。
--	--------------------------------	---

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投与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（5%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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（5%未満）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

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、投与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投与を中止し、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

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、投与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、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明） 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 [8.4、9.1.5参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
過敏症		発疹、湿疹、そう痒	
循環器		血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常 (QT 間隔の延長、T 波の変化等)、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少	
錐体外路症状 ^{注1)}	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）（33.5%）、アカシジア（静坐不能）（24.7%）、ジスキネジア（構音障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等）（12.9%）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等）		
肝臓		AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇、肝機能異常	脂肪肝
眼		調節障害、霧視、羞明	眼の乾燥
消化器	便秘、食欲不振、悪心	嘔吐、食欲亢進、下痢、上腹部痛、腹痛、胃不快感、腹部膨満感、口唇炎	胃炎、胃腸炎

内分泌	プロラクチン上昇 (21.3%)	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	不眠(19.6%)、眠気(12.4%)、不安・焦燥感・易刺激性、めまい・ふらつき、頭重・頭痛、興奮	統合失調症の悪化、過鎮静、脱抑制、抑うつ、幻覚・幻聴、妄想、被害妄想、睡眠障害、行動異常、多動、自殺企図、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、しびれ感、会話障害、多弁、緊張、痙攣	攻撃性、悪夢
血液		白血球増加、好中球増加、白血球減少、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現	
その他	倦怠感、口渇、脱力感	発汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、咳嗽、過換気、鼻漏、鼻出血、多飲、顔面浮腫、嚥下性肺炎、低体温、CK上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、血糖上昇、BUN上昇、BUN減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリן陽性、尿糖陽性、尿潜血陽性	浮腫、水中毒、脱毛、糖尿病、血糖低下、上気道感染、鼻咽頭炎、四肢痛

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アンセリン経皮吸収型製剤のみで認められた副作用を含む。

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 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により

確認されているため、食後に服用するよう指導すること。 [16. 1. 2参照]

14. 1. 2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

1 2. 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 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6~1.7 倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(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。

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）

原薬：劇薬

2. 有効期間

有効期間 3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

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

その他の患者向資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロナセン錠、ロナセン散 2%

同効薬：リスペリドン、パリペリドン、オランザピン、クエチアピソフマル酸塩、ペ
ロスピロン塩酸塩水和物、クロザピン、アセナピンマレイン酸塩

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売 承認年月	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ブロナンセリン錠 2 mg 「YD」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00139000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日
ブロナンセリン錠 4 mg 「YD」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00140000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日
ブロナンセリン錠 8 mg 「YD」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00141000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月及びその内容

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

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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
ブロナンセリン錠 2 mg 「YD」	1179048F1060	1179048F1060	126739603	622673901
ブロナンセリン錠 4 mg 「YD」	1179048F2015	1179048F2066	126740203	622674001
ブロナンセリン錠 8 mg 「YD」	1179048F3011	1179048F3062	126741903	622674101

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

23. 主要文献

- 1) 最終製剤 PK 試験 (単回) (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 2) 食事の影響の検討 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.9)
- 3) 最終製剤 PK 試験 (反復) (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 4) (株)陽進堂社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 8mg)
- 5) 吸収 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.6.4.3)
- 6) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 7) *In vivo* 試験 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 8) 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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 9) 代謝 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 10) 代謝経路 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 11) ヒト代謝 CYP の同定 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 12) ¹⁴C 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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 13) 松本和也 他 : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 891-899
- 14) 薬物相互作用 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 15) 松本和也 他 : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 901-909
- 16) 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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 17) ケトコナゾールとの薬物相互作用 (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.13)
- 18) (株)陽進堂社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 2mg)
- 19) (株)陽進堂社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 4mg)
- 20) 三浦貞則 : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 297-314
- 21) 村崎光邦 : 臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 2059-2079
- 22) 第Ⅲ相試験 (ハロペリドール) (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.15)
- 23) 村崎光邦 : 臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 2241-2257
- 24) 木下利彦 : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 135-153
- 25) 長期投与試験 (1) (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 26) 長期投与試験 (2) (ロナセン錠/散 : 2008 年 1 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.21)

- 27) 長期投与試験 (3) (ロナセン錠/散:2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.22)
- 28) 采輝昭 他: 臨床精神薬理. 2007; 10: 1263-1272
- 29) ドパミン D₂、D₃ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する作動作用及び拮抗作用 (ロナセンテープ: 2019年6月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 30) ムスカリン M₃ 受容体への結合親和性 (ロナセンテープ: 2019年6月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 31) *In vitro* 試験 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 32) Noda, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265: 745-751
- 33) 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、申請資料概要 2.6.2.2)
- 34) (株)陽進堂社内資料: 安定性資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当しない

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

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

2. その他の資料

該当資料なし

