

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2013に準拠して作成

抗精神病剤

ブロナンセリン錠2mg「タカタ」

ブロナンセリン錠4mg「タカタ」

ブロナンセリン錠8mg「タカタ」

ブロナンセリン錠

BLONANSERIN

剤形	裸錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ブロナンセリン錠 2mg「タカタ」：1錠中ブロナンセリン 2mg ブロナンセリン錠 4mg「タカタ」：1錠中ブロナンセリン 4mg ブロナンセリン錠 8mg「タカタ」：1錠中ブロナンセリン 8mg
一般名	和名：ブロナンセリン（JAN） 洋名：Blonanserin（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 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	製造販売元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL：0120-989-813 FAX：048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2019年2月作成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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事、医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完すると IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	26
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	26
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	26
1. 販売名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	26
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	26
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	27
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用.....	28
5. 化学名（命名法）.....	3	8. 副作用.....	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	32
7. CAS登録番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	32
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与.....	32
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	13. 過量投与.....	32
3. 有効成分の確認試験法.....	4	14. 適用上の注意.....	32
4. 有効成分の定量法.....	4	15. その他の注意.....	32
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他.....	33
1. 剤形.....	5	IX. 非臨床試験に関する項目	34
2. 製剤の組成.....	5	1. 薬理試験.....	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	2. 毒性試験.....	34
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	X. 管理的事項に関する項目	35
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	1. 規制区分.....	35
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	7	2. 有効期間又は使用期限.....	35
7. 溶出性.....	8	3. 貯法・保存条件.....	35
8. 生物学的試験法.....	18	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	18	5. 承認条件等.....	35
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	18	6. 包装.....	35
11. 力価.....	18	7. 容器の材質.....	35
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	18	8. 同一成分・同効薬.....	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	18	9. 国際誕生年月日.....	36
14. その他.....	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	36
V. 治療に関する項目	19	11. 薬価基準収載年月日.....	36
1. 効能又は効果.....	19	12. 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.....	36
2. 用法及び用量.....	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	36
3. 臨床成績.....	19	14. 再審査期間.....	36
VI. 薬効薬理に関する項目	21	15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	21	16. 各種コード.....	36
2. 薬理作用.....	21	17. 保険給付上の注意.....	36
VII. 薬物動態に関する項目	22	XI. 文献	37
1. 血中濃度の推移・測定法.....	22	1. 引用文献.....	37
2. 薬物速度論的パラメータ.....	23	2. その他の参考文献.....	37
3. 吸収.....	24	XII. 参考資料	38
4. 分布.....	24	1. 主な外国での発売状況.....	38
5. 代謝.....	24	2. 海外における臨床支援情報.....	38
6. 排泄.....	25	XIII. 備考	38
7. トランスポーターに関する情報.....	25	1. その他の関連資料.....	38
8. 透析等による除去率.....	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブロナンセリンは、ドパミン・セロトニン拮抗薬である。

高田製薬株式会社ではブロナンセリン錠 2mg、4mg、8mg「タカタ」を後発医薬品として開発し、薬食発第 1121 号(平成 26 年 11 月 21 日)で求められている規格及び試験方法、安定性試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して申請し、2019 年 2 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ブロナンセリンはドパミン D_2 およびセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体に対して高い選択性をもつドパミン・セロトニンアンタゴニストである。また、アドレナリン α_1 、ヒスタミン H_1 、ムスカリン性アセチルコリン M_1 など、他受容体への結合親和性は低く、更にセロトニン $5-HT_{1A}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ およびアドレナリン α_{2C} 受容体への親和性も低い。¹⁾
- (2) 重大な副作用として、悪性症候群 (Syndrome malin) 、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、肝機能障害が報告されている。(「VIII. 8. (2) 重大な副作用(頻度不明)と初期症状」参照)

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「タカタ」

ブロナンセリン錠4mg「タカタ」

ブロナンセリン錠8mg「タカタ」

(2) 洋名

Blonanserin Tablets 2mg “TAKATA”

Blonanserin Tablets 4mg “TAKATA”

Blonanserin Tablets 8mg “TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブロナンセリン（JAN）

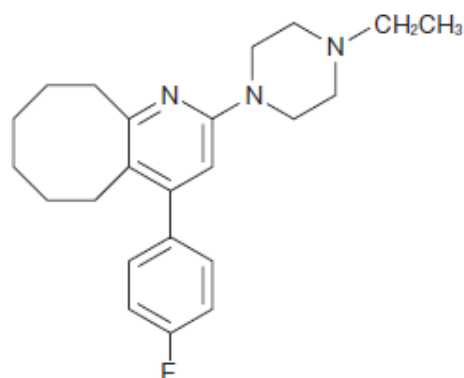
(2) 洋名（命名法）

blonanserin（JAN、INN）

(3) ステム

セロトニン受容体遮断薬 -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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

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～微黄色の結晶性の粉末

(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、アセトニトリルに溶けにくく、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

123～126℃

(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

紫外可視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

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

品名		ブロナンセリン錠 2mg「タカタ」	ブロナンセリン錠 4mg「タカタ」	ブロナンセリン錠 8mg「タカタ」
性状		白色の裸錠	白色の割線入りの 裸錠	白色の割線入りの 裸錠
外形	表面径	 約 5.5mm	 約 7.0mm	 約 9.0mm
	裏面径	 約 0.06g	 約 0.12g	 約 0.24g
	側面厚	 約 2.6mm	 約 2.5mm	 約 2.9mm

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ブロナンセリン錠 2mg「タカタ」	1 錠中ブロナンセリン 2mg
ブロナンセリン錠 4mg「タカタ」	1 錠中ブロナンセリン 4mg
ブロナンセリン錠 8mg「タカタ」	1 錠中ブロナンセリン 8mg

(2) 添加物

ブロナンセリン錠 2mg「タカタ」	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム
ブロナンセリン錠 4mg「タカタ」	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム
ブロナンセリン錠 8mg「タカタ」	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

●ブロナンセリン錠 2mg「タカタ」²⁾

試験名	保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
				試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH / PTP 包装 (PTP/紙箱)	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
			確認試験	適	適
			純度試験	適	適
			製剤均一性	適	適
			溶出性 (%)	92.4-100.1	91.6-102.0
			定量法 (%)	99.02-99.64	99.44-99.87

●ブロナンセリン錠 4mg「タカタ」³⁾

試験名	保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
				試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH / PTP 包装 (PTP/紙箱)	6 箇月	性状	白色の割線入りの裸錠	白色の割線入りの裸錠
			確認試験	適	適
			純度試験	適	適
			製剤均一性	適	適
			溶出性 (%)	94.6-102.2	94.8-104.5
			定量法 (%)	100.29-101.06	100.28-100.33
	40℃ 75%RH / バラ包装 (ポリエチレン瓶/紙箱)	6 箇月	性状	白色の割線入りの裸錠	白色の割線入りの裸錠
			確認試験	適	適
			純度試験	適	適
			製剤均一性	適	適
			溶出性 (%)	94.6-102.2	94.0-101.0
			定量法 (%)	100.29-101.06	99.96-101.52

●ブロナンセリン錠 8mg「タカタ」⁴⁾

試験名	保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
				試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH / PTP 包装 (PTP/紙箱)	6 箇月	性状	白色の割線入りの裸錠	白色の割線入りの裸錠
			確認試験	適	適
			純度試験	適	適
			製剤均一性	適	適
			溶出性(%)	96.3-103.8	94.0-99.4
			定量法(%)	100.85-101.53	99.01-99.85
	40℃ 75%RH / バラ包装 (ポリエチレ ン瓶/紙箱)	6 箇月	性状	白色の割線入りの裸錠	白色の割線入りの裸錠
			確認試験	適	適
			純度試験	適	適
			製剤均一性	適	適
			溶出性(%)	96.3-103.8	95.5-101.8
			定量法(%)	100.85-101.53	99.44-100.12

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

●ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」⁵⁾

ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」は、ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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」に基づき、ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

(1) 薬剤

試験製剤：ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」

標準製剤：ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」

(2) 試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

(3) 試験条件

・試験液量：900mL

・試験液温：37±0.5℃

・試験液：水

pH1.2=溶出試験第1液

pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8=溶出試験第2液

・回転数：50rpm及び100rpm（pH1.2のみ）

・試験回数：各12ベッセル

注意）水、pH6.8はブロナンセリンの溶解度の影響を考慮し、試験製剤を4錠用いて含量を標準製剤に合わせて試験を行った。

(4) 試験時間

試験方法	回転数	試験液	試験時間（分）
パドル法	50rpm	水	15、30、60、90、120、240、360
		pH1.2	5、10、15
		pH5.0	5、10、15、30
		pH6.8	30、60、120、240、360
	100rpm	pH1.2	5、10、15

(5) 分析法

液体クロマトグラフィー

(6) 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

① 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%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

【本試験では、pH1.2（50rpm、100rpm）、pH5.0が該当】

② 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

【本試験では、水、pH6.8 が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では、pH1.2 (50rpm、100rpm)、pH5.0 が該当】

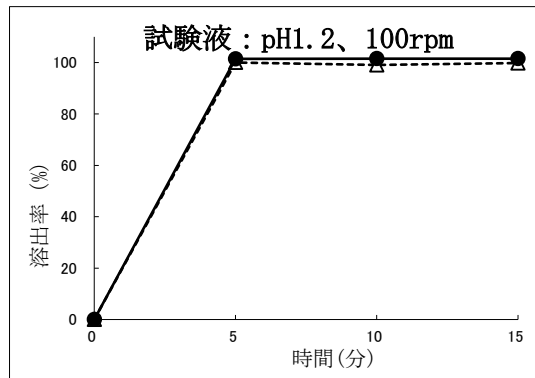
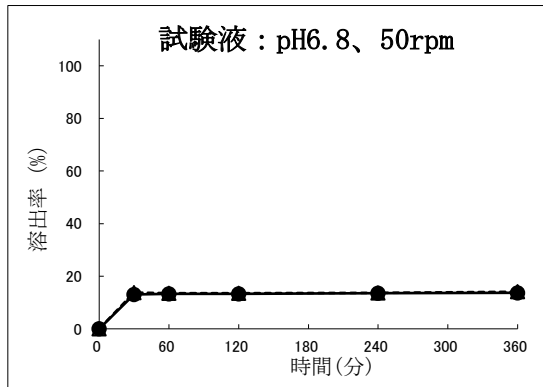
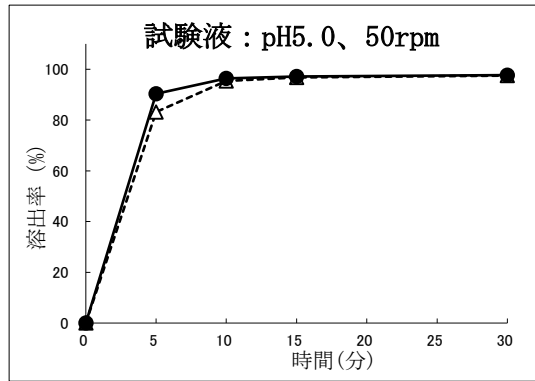
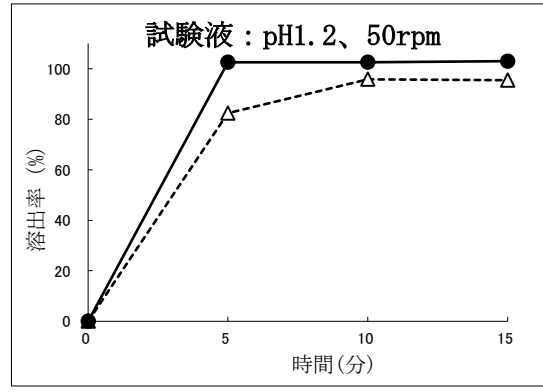
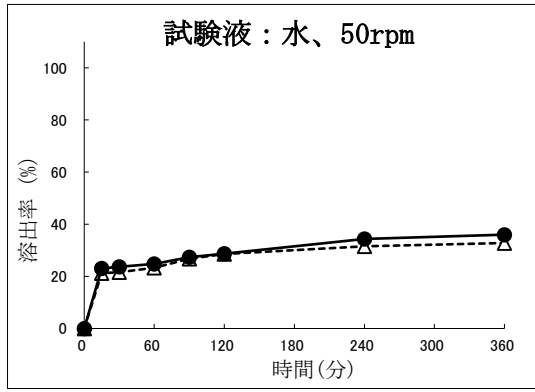
c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では、水、pH6.8 が該当】

(7) 結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」とブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH1.2 (100rpm) においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。



● ブロンンセリン錠2mg「タカタ」
 ---△--- ブロンンセリン錠8mg「タカタ」

図 ブロンンセリン錠 2mg「タカタ」とブロンンセリン錠 8mg「タカタ」の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			平均溶出率 (%)		判定	
回転数	試験液	判定時間 (分)	標準製剤	試験製剤	平均溶出率	個々の溶出率
50rpm	水	15	21.2	23.1	適	
		360	32.8	36.0		適
	pH1.2	15	95.5	103.0	適	適
	pH5.0	15	96.8	97.2	適	適
	pH6.8	30	13.8	13.1	適	
360		14.1	13.7	適		
100rpm	pH1.2	15	99.8	101.5	適	適

●ブロナンセリン錠 4mg 「タカタ」⁶⁾

ブロナンセリン錠 4mg 「タカタ」は、ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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」に基づき、ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

(1) 薬剤

試験製剤：ブロナンセリン錠 4mg 「タカタ」

標準製剤：ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」

(2) 試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

(3) 試験条件

・試験液量：900mL

・試験液温：37±0.5℃

・試験液：水

pH1.2＝溶出試験第1液

pH5.0＝pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝溶出試験第2液

・回転数：50rpm及び100rpm（pH1.2のみ）

・試験回数：各12ベッセル

注意）水、pH6.8はブロナンセリンの溶解度の影響を考慮し、試験製剤を2錠用いて含量を標準製剤に合わせて試験を行った。

(4) 試験時間

試験方法	回転数	試験液	試験時間（分）
パドル法	50rpm	水	15、30、60、90、120、240、360
		pH1.2	5、10、15
		pH5.0	5、10、15、30
		pH6.8	30、60、120、240、360
	100rpm	pH1.2	5、10、15

(5) 分析法

液体クロマトグラフィー

(6) 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

① 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%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

【本試験では、pH1.2（50rpm、100rpm）、pH5.0が該当】

② 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

【本試験では、水、pH6.8 が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

a. 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では、pH1.2 (50rpm、100rpm)、pH5.0 が該当】

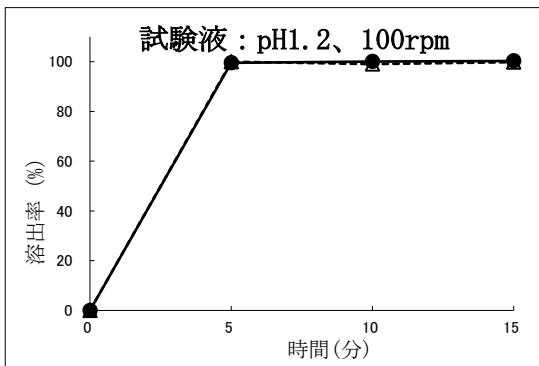
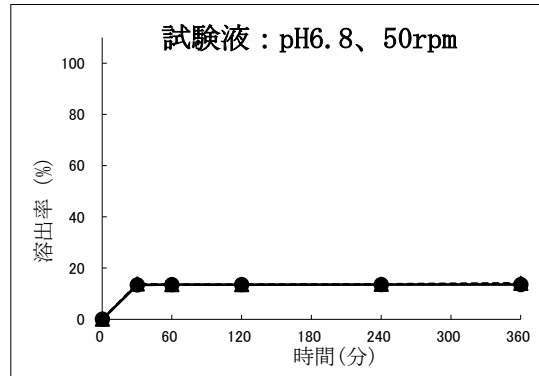
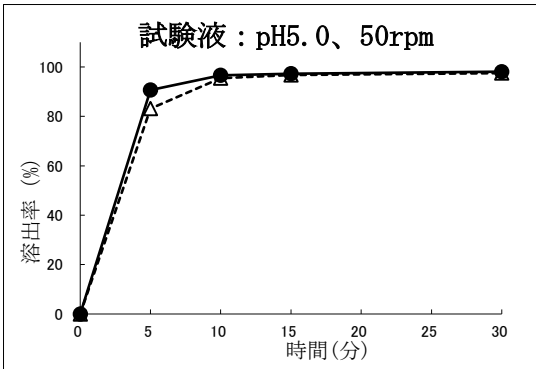
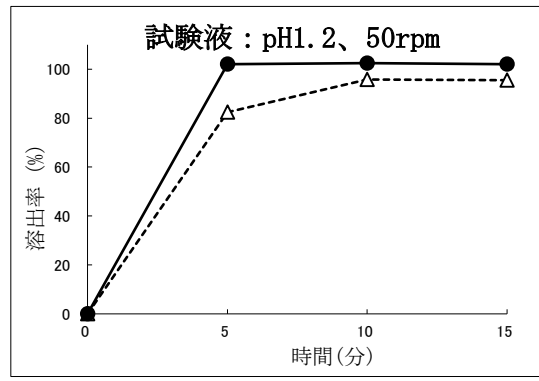
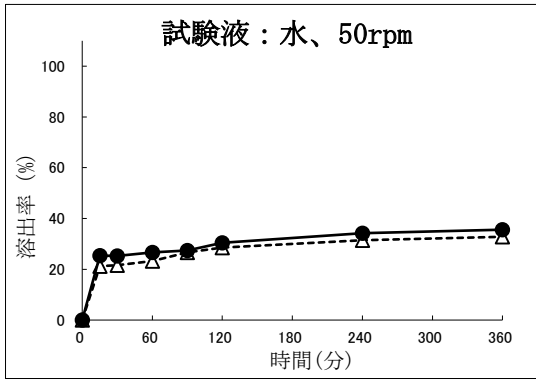
c. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では、水、pH6.8 が該当】

(7) 結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 プロナンセリン錠 4mg 「タカタ」とプロナンセリン錠 8mg 「タカタ」の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH1.2 (100rpm) においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等であることが確認された。



●— ブロンンセリン錠4mg「タカタ」
 ▲- - ブロンンセリン錠8mg「タカタ」

図 ブロンンセリン錠 4mg「タカタ」とブロンンセリン錠 8mg「タカタ」の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			平均溶出率 (%)		判定	
回転数	試験液	判定時間 (分)	標準製剤	試験製剤	平均溶出率	個々の溶出率
50rpm	水	15	21.2	25.4	適	
		360	32.8	35.6		適
	pH1.2	15	95.5	102.1	適	適
	pH5.0	15	96.8	97.3	適	適
	pH6.8	30	13.8	13.4	適	
		360	14.1	13.6		適
100rpm	pH1.2	15	99.8	100.3	適	適

●ブロンンセリン錠 8mg「タカタ」⁷⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）に従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

(1) 薬剤

試験製剤：ブロンンセリン錠 8mg 「タカタ」

標準製剤：錠剤、8mg

(2) 試験方法

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

(3) 試験条件

- ・試験液量 : 900mL
- ・試験液温 : 37±0.5℃
- ・試験液 : 水
 - pH1.2=溶出試験第1液
 - pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液
 - pH6.8=溶出試験第2液
- ・回転数 : 50rpm及び100rpm (pH5.0のみ)
- ・試験回数 : 各12ベッセル

(4) 試験時間

試験方法	回転数	試験液	試験時間 (分)
パドル法	50rpm	水	15、30、60、90、120、360
		pH1.2	5、10、15
		pH5.0	5、10、15、30
		pH6.8	15、60、360
	100rpm	pH5.0	5、10、15、30

(5) 分析法

液体クロマトグラフィー

(6) 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

① 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%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

【本試験では、pH1.2、pH5.0 (50rpm、100rpm) が該当】

② 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、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。

【本試験では、水、pH6.8が該当】

(7) 結果

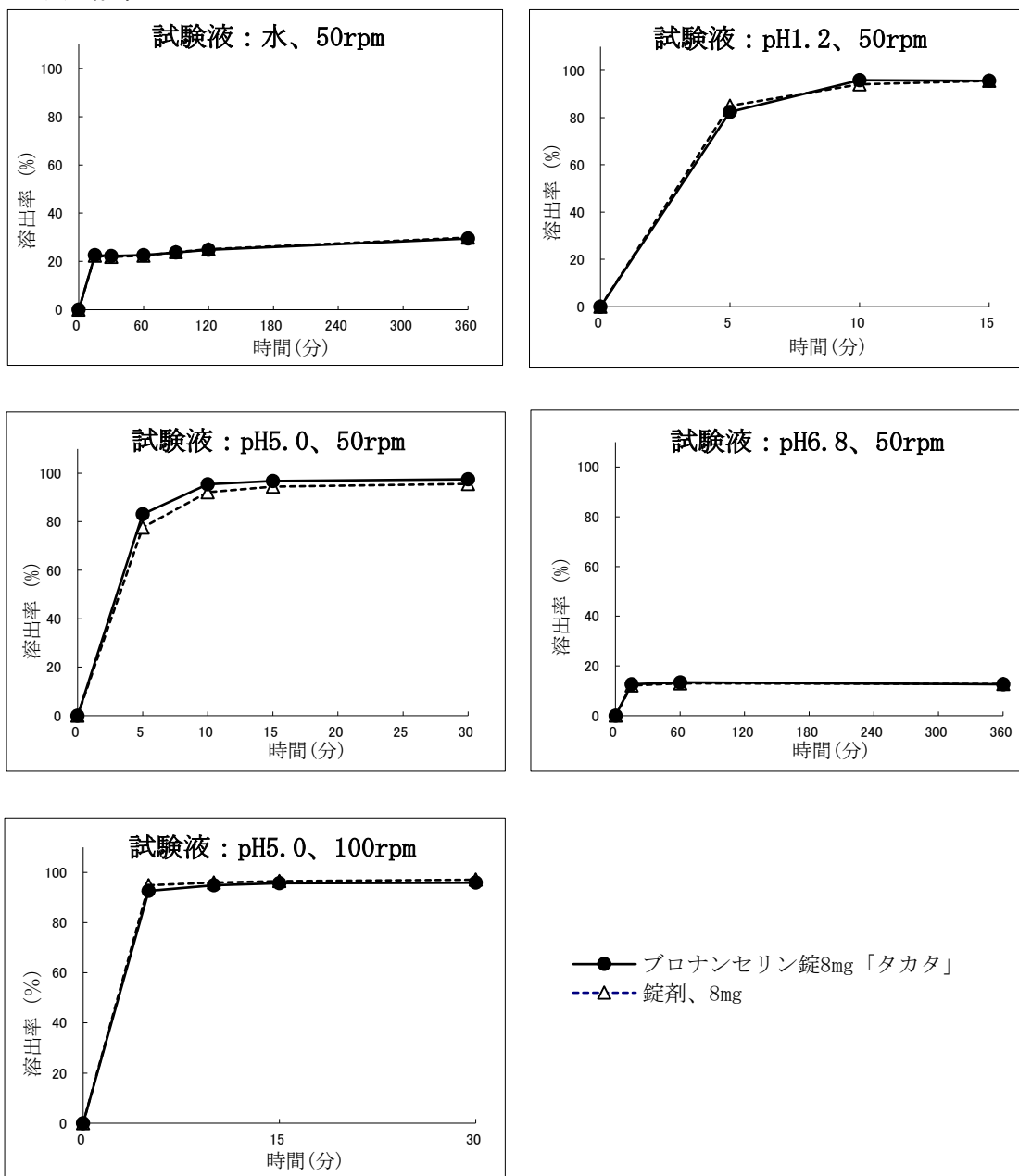


図 プロナンセリン錠 8mg「タカタ」と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件		判定基準		平均溶出率 (%)		両製剤の差 (%)	判定
回転数	試験液	溶出率	判定時間 (分)	標準製剤	試験製剤		
50rpm	水	±9%	15	22.4	22.6	0.2	適
			360	29.9	29.5	0.4	
	pH1.2	15分以内に平均85%以上	15	95.5	95.5		適
	pH5.0	15分以内に平均85%以上	15	94.5	96.8		適
	pH6.8	±9%	15	12.1	12.6	0.5	適
			360	12.8	12.6	0.2	
100rpm	pH5.0	15分以内に平均85%以上	15	96.6	95.7		適

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法（測定波長：233～237nm、310～314nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：247nm）

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

統合失調症

2. 用法及び用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。また空腹時で投与を開始し、食後投与に切り替えた場合には血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。〕
2. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

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

セロトニン・ドパミン拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブロナンセリンはドパミン D_2 およびセロトニン5-HT $_{2A}$ 受容体に対して高い選択性をもつドパミン・セロトニンアンタゴニストである。また、アドレナリン α_1 、ヒスタミン H_1 、ムスカリン性アセチルコリン M_1 など、他受容体への結合親和性は低く、更にセロトニン5-HT $_{1A}$ 、5-HT $_6$ 、5-HT $_7$ およびアドレナリン α_{2C} 受容体への親和性も低い。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁰⁾

	最高血中濃度到達時間 (hr)
ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」	1.20 ± 0.39

(3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

●ブロナンセリン錠2mg 「タカタ」⁶⁾

ブロナンセリン錠2mg 「タカタ」は、「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24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づきブロナンセリン錠8mg 「タカタ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。(「Ⅳ. 7. 溶出性」参照)

●ブロナンセリン錠4mg 「タカタ」⁷⁾

ブロナンセリン錠4mg 「タカタ」は、「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24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づきブロナンセリン錠8mg 「タカタ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。(「Ⅳ. 7. 溶出性」参照)

●ブロナンセリン錠8mg 「タカタ」¹⁰⁾

ブロナンセリン錠8mg 「タカタ」と標準製剤(錠剤、8mg)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)、健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った。その結果、AUCについては対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲にあり、C_{max}については対数値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)の範囲にあり、かつ、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインで規定する溶出試験の全ての条件で溶出挙動が類似していたことから両剤の生物学的同等性が確認された。

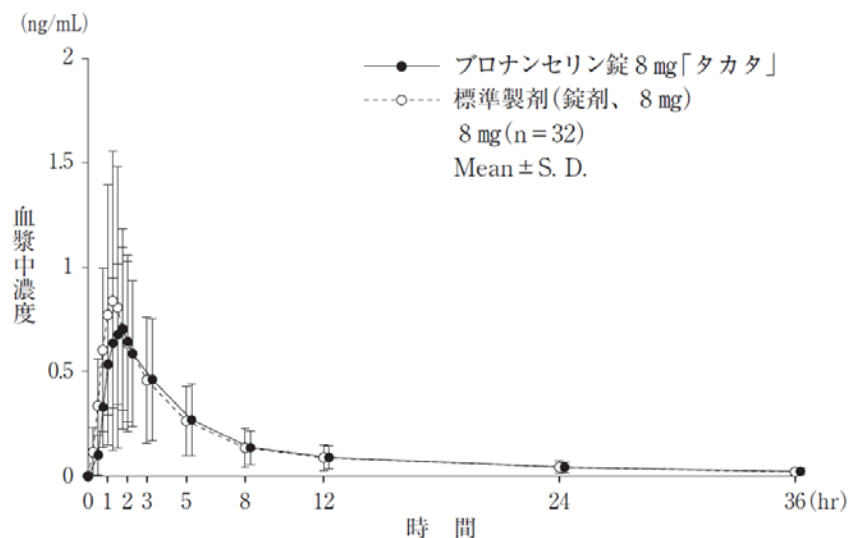


図 プロナンセリン錠 8 mg 「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
プロナンセリン錠 8 mg 「タカタ」	4.5140 ± 2.4527	0.7877 ± 0.3777	1.20 ± 0.39	12.40 ± 3.64
標準製剤 (錠剤、8mg)	4.6462 ± 3.0267	0.9302 ± 0.7135	1.23 ± 0.35	11.83 ± 1.86

(mean ± S. D.)

※血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

V. 2 用法及び用量 <用法・用量に関連する使用上の注意> 参照。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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) 乳汁中への移行性

動物実験（ラット）において乳汁中への移行が報告されている。

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP3A4

(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

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

添付文書に記載なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
2. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
3. アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）（「7. 相互作用」の項参照）
4. アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール）、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、テラプレビル、コビシスタットを投与中の患者（「7. 相互作用」の項参照）
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
- (2) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- (4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕
- (7) 高齢者（「9. 高齢者への投与」の項参照）
- (8) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（「11. 小児等への投与」の項参照）
- (9) 薬物過敏症の患者
- (10) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起りやすい。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、CYP3A4を強く阻害する薬剤（アゾール系抗真菌剤、HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者に本剤を投与しないこと。（「7. 相互作用」の項参照）また、それ以外でも肝障害のある患者（「5. 慎重投与」の項参照）、高齢者（「9. 高齢者への投与」の項参照）、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (4) ブロナンセリン製剤の投与により血糖上昇が認められており、また、類薬において高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるとの報告があるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「5. 慎重投与」、「8. 副作用（2）重大な副作用（類薬）」の項参照）
- (5) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記（4）の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「5. 慎重投与」、「8. 副作用（2）重大な副作用（類薬）」の項参照）
- (6) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「8. 副作用（2）重大な副作用」の項参照）

7. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く) イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード フルコナゾール ジフルカン ホスフルコナゾール プロジフ HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア インジナビル クリキシバン ロピナビル・リトナビル 配合剤 カレトラ ネルフィナビル ビラセプト サキナビル インビラーゼ ダルナビル プリジスタ アタザナビル レイアタツ ホスアンプレナビル レクシヴァ テラプレビル テラビック コビシスタット スタリビルド	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)との併用によりブロナンセリン製剤のAUCが17倍、Cmaxが13倍に増加したとの報告がある。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤、アルコール	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤、プロモクリ プチン等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用によりプロナンセリン製剤の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	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用によりプロナンセリン製剤の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	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 バルビツール酸誘導体、 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、経口クリアランスが増加する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用(頻度不明)と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

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

(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

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

3) **麻痺性イレウス** 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、ブロナンセリン製剤は動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。

4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）** 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

5) **横紋筋融解症** 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

6) **無顆粒球症、白血球減少** 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **肺塞栓症、深部静脈血栓症** 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「6. 重要な基本的注意」の項参照）

8) **肝機能障害** AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重大な副作用（類薬）

高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

他の抗精神病薬で、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるとの報告があり、ブロナンセリン製剤においても血糖値の上昇が認められているため、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「5. 慎重投与」、「6. 重要な基本的注意」の項参照）

(3) その他の副作用

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

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、湿疹、瘙痒
循環器 ^{注2)}	血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常（QT間隔の延長、T波の変化等）、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少
錐体外路症状 ^{注3)}	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等）、アカシジア（静坐不能）、ジスキネジア（構音障害、嚥下障害、口周部・四肢等の不随意運動等）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張等）
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇、肝機能異常
眼	羞明、調節障害、霧視
消化器	便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、食欲亢進、下痢、上腹部痛、腹痛、胃不快感、腹部膨満感、口唇炎
内分泌	プロラクチン上昇、月経異常、乳汁分泌、射精障害、女性化乳房、勃起不全
泌尿器	排尿困難、尿閉、尿失禁、頻尿
精神神経系	不眠、不安・焦燥感・易刺激性、眠気、めまい・ふらつき、頭重・頭痛、興奮、しびれ感、自殺企図、過鎮静、脱抑制、抑うつ、幻覚・幻聴、妄想、被害妄想、睡眠障害、行動異常、多動、脳波異常、躁状態、意識障害、異常感、会話障害、多弁、緊張、痙攣
血液	白血球増加、好中球増加、白血球減少、リンパ球減少、赤血球増加、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板増加、血小板減少、異型リンパ球出現
その他	倦怠感、口渇、脱力感、浮腫、水中毒、脱毛、発汗、発熱、体重増加、体重減少、胸痛、咳嗽、多飲、顔面浮腫、嚥下性肺炎、低体温、CK（CPK）上昇、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中インスリン上昇、血中リン脂質増加、血糖上昇、BUN上昇、BUN減少、血中総蛋白減少、血中カリウム上昇、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリルン陽性、尿糖陽性

注1) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 観察を十分に行い、慎重に投与すること。

注3) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断さ
れる場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後
期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊
張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁
中への移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が
ない。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシー
トの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎
等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

- (1) ブロナンセリン製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者
を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と
比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。なお、ブロナンセリン製剤との関

連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

- (3) 他社が実施した動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。
- (4) 他社が実施したげっ歯類（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。

16. その他

該当資料なし

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

VIII. 「10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」、「15. その他の注意」参照

(4) その他の特殊毒性

VIII. 「15. その他の注意」参照

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-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. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 外箱等に表示、3年 (安定性試験結果に基づく)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」参照)

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII. 14. 適用上の注意」参照

くすりのしおり : 準備中

患者向け医薬品ガイド : 準備中

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」	PTP 包装 : 100 錠 (10 錠×10)
ブロナンセリン錠 4mg 「タカタ」	PTP 包装 : 100 錠 (10 錠×10) バラ包装 : 300 錠 (プラスチック瓶)
ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」	PTP 包装 : 100 錠 (10 錠×10) バラ包装 : 300 錠 (プラスチック瓶)

7. 容器の材質

PTP 包装	ポリ塩化ビニリデン・ポリ塩化ビニル複合フィルム アルミニウム箔
バラ包装	瓶 : ポリエチレン キャップ : ポリプロピレン 詰め物 : ポリエチレン パッキン : ポリエチレン ラベル : ポリプロピレン
箱	紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロナセン

同効薬：ハロペリドール、リスペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物等

9. 国際誕生年月日

2008年1月25日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」	ブロナンセリン錠 4mg 「タカタ」	ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」
製造販売承認年月日	2019年2月15日	2019年2月15日	2019年2月15日
承認番号	23100AMX00236	23100AMX00237	23100AMX00238

11. 薬価基準収載年月日

2019年6月14日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	厚生労働省薬価 基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ブロナンセリン錠 2mg 「タカタ」	126707501	1179048F1094	622670701
ブロナンセリン錠 4mg 「タカタ」	126708201	1179048F2090	622670801
ブロナンセリン錠 8mg 「タカタ」	126709901	1179048F3097	622670901

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（第12版），p504-506（2013）
- 2) 高田製薬㈱社内資料（2mg、安定性試験）
- 3) 高田製薬㈱社内資料（4mg、安定性試験）
- 4) 高田製薬㈱社内資料（8mg、安定性試験）
- 5) 高田製薬㈱社内資料（2mg、生物学的同等性及び溶出挙動）
- 6) 高田製薬㈱社内資料（4mg、生物学的同等性及び溶出挙動）
- 7) 高田製薬㈱社内資料（8mg、溶出挙動）
- 8) 高田製薬㈱社内資料（8mg、生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1