

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

劇薬、処方箋医薬品

ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」

ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」

ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」

BLONANSERIN TABLETS 「DSEP」

ブロナンセリン錠

剤形	錠剤（素錠）
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 「DSEP」：1錠中ブロナンセリン 2mg を含有 ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」：1錠中ブロナンセリン 4mg を含有 ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」：1錠中ブロナンセリン 8mg を含有
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・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：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2021年12月改訂（第7版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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情報提供ホームページ

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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か審査・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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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の 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材であり、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 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	11
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	11
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
1. 販売名	2	14. その他	11
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	12
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	12
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	12
2. 一般名	2	3. 臨床成績	12
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	12
(3) システム	2	(3) 臨床薬理試験	12
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	12
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	12
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	12
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	4) 患者・病態別試験	12
1. 物理化学的性質	4	(6) 治療の使用	13
(1) 外観・性状	4	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)	13
(2) 溶解性	4	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	13
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	14
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	14
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	15
4. 有効成分の定量法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	15
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
1. 剤 形	5	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(2) 製剤の物性	5	(4) 中毒域	16
(3) 識別コード	5	(5) 食事・併用薬の影響	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	(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	16
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(1) 解析方法	16
(2) 添加物	5	(2) 吸収速度定数	16
(3) その他	5	(3) バイオアベイラビリティ	16
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(4) 消失速度定数	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(5) クリアランス	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(6) 分布容積	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(7) 血漿蛋白結合率	16
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	10		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11		

3. 吸 収	17	IX. 非臨床試験に関する項目	27
4. 分 布	17	1. 薬理試験	27
(1) 血液－脳関門通過性	17	(1) 薬効薬理試験	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	(2) 副次的薬理試験	27
(3) 乳汁への移行性	17	(3) 安全性薬理試験	27
(4) 髄液への移行性	17	(4) その他の薬理試験	27
(5) その他の組織への移行性	17	2. 毒性試験	27
5. 代 謝	17	(1) 単回投与毒性試験	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(2) 反復投与毒性試験	27
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	17	(3) 生殖発生毒性試験	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	(4) その他の特殊毒性	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17	X. 管理的事項に関する項目	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	1. 規制区分	28
6. 排 泄	17	2. 有効期間又は使用期限	28
(1) 排泄部位及び経路	17	3. 貯法・保存条件	28
(2) 排泄率	17	4. 薬剤取扱い上の注意点	28
(3) 排泄速度	17	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	28
7. トランスポーターに関する情報	17	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	28
8. 透析等による除去率	18	(3) 調剤時の留意点について	28
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19	5. 承認条件等	28
1. 警告内容とその理由	19	6. 包 装	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19	7. 容器の材質	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19	9. 国際誕生年月日	29
5. 慎重投与内容とその理由	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	11. 薬価基準収載年月日	29
7. 相互作用	21	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	29
(1) 併用禁忌とその理由	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
(2) 併用注意とその理由	22	14. 再審査期間	29
8. 副作用	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
(1) 副作用の概要	22	16. 各種コード	29
(2) 重大な副作用と初期症状	23	17. 保険給付上の注意	29
(3) その他の副作用	24	XI. 文 献	30
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	24	1. 引用文献	30
(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	24	2. その他の参考文献	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	25	XII. 参考資料	31
9. 高齢者への投与	25	1. 主な外国での発売状況	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25	2. 海外における臨床支援情報	31
11. 小児等への投与	25	XIII. 備 考	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25	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	32
13. 過量投与	25	2. その他の関連資料	33
14. 適用上の注意	26		
15. その他の注意	26		
16. その他	26		

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 D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体に対し強い遮断作用を有する統合失調症の治療薬で、本邦では 2008 年 4 月に上市されている。

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」及びブロナンセリン錠 8mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 2 月に承認を取得し、2019 年 6 月より販売を開始した。

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 D₂ 受容体（サブファミリー D₂、D₃）及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に選択的な結合活性を示し、拮抗的に作用する。
- (2) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。また、製剤規格として、錠剤（錠 2mg、錠 4mg、錠 8mg）の 3 製剤がある。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。
- (4) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。
- (5) 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。

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 「DSEP」

ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」

ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」

(2)洋名

BLONANSERIN TABLETS 2mg 「DSEP」

BLONANSERIN TABLETS 4mg 「DSEP」

BLONANSERIN TABLETS 8mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ブロナンセリン (JAN)

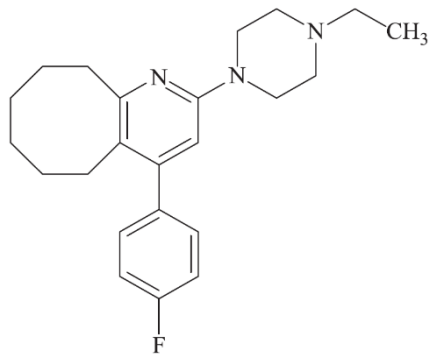
(2)洋名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : BLOT錠 2mg : ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」
 : BLOT錠 4mg : ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」
 : BLOT錠 8mg : ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」

7. CAS 登録番号

132810-10-7

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

融点：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

(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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」	1錠中 ブロナンセリン 2mg	素錠	白色				
				6	2.3	65	
ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」	1錠中 ブロナンセリン 4mg	素錠 (割線入)					
					7.5	2.3	130
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」	1錠中 ブロナンセリン 8mg						
				9	3.2	260	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」：ブロナンセリン 2 DSEP

ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」：ブロナンセリン 4 DSEP

ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」：ブロナンセリン 8 DSEP

(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「DSEP」：1錠中にブロナンセリン 2mg を含有

ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」：1錠中にブロナンセリン 4mg を含有

ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」：1錠中にブロナンセリン 8mg を含有

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速条件下での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」及びブロナンセリン錠 8mg「DSEP」は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

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

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		40±2℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色の素錠〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適	適	適	適
純度試験		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	/		適
溶出試験〔pH6.0、50rpm、45 分間、※2〕		適	適	適	適
定量〔95.0~105.0%〕※3 （平均含有率（%）±C.V.）	錠 2mg	99.4±0.8	100.3±1.0	100.5±0.6	99.9±0.7
	錠 4mg	99.3±0.5	99.6±0.7	99.8±0.8	99.5±0.8
	錠 8mg	100.0±0.6	100.5±1.4	99.7±1.3	100.1±1.4

ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」

バラ包装

試験項目〔規格値〕		40±2℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色の素錠〕		適	適	適	適
確認試験（紫外可視吸光度測定法）〔※1〕		適	適	適	適
純度試験		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕		適	/		適
溶出試験〔pH6.0、50rpm、45 分間、※2〕		適	適	適	適
定量〔95.0~105.0%〕※3 （平均含有率（%）±C.V.）	錠 4mg	99.3±0.5	99.6±0.4	99.2±0.7	99.7±0.6
	錠 8mg	100.0±0.6	100.1±1.1	99.1±0.6	100.0±1.1

※1：波長 234~238nm 及び 311~315nm に吸収の極大

※2：錠2mg、錠4mg：80%以上、錠8mg：80%以上

※3：3Lotの平均値

(2) 無包装状態での安定性

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」、ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」及びブロナンセリン錠 8mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

試験条件		結果		
		錠 2mg 「DSEP」	錠 4mg 「DSEP」	錠 8mg 「DSEP」
湿度	25℃、60%RH、100 日、シャーレ、開放	硬度やや低下 （規格内）	硬度やや低下 （規格内）	硬度やや低下 （規格内）
	25℃、75%RH、100 日、シャーレ、開放	硬度やや低下 （規格内）	硬度やや低下 （規格内）	硬度やや低下 （規格内）
光	25℃、60%RH、白色光 120 万 Lux・hr、 近紫外光 200W・h/m ² 、シャーレ、開放	変化なし	変化なし	変化なし

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）

該当資料なし

7. 溶出性²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

(1)プロナンセリン錠 2mg「DSEP」

「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 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、製剤の処方変更水準が A 水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：プロナンセリン錠 8mg「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH6.0 リン酸塩緩衝液

回転数：50rpm

試験時間：2 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

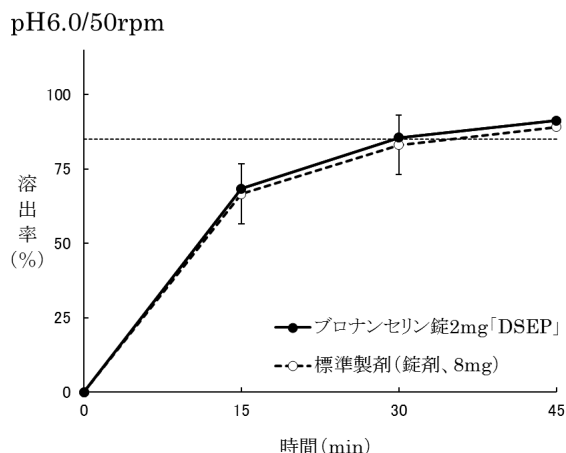
個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：プロナンセリン錠 2mg「DSEP」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」に基づき、プロナンセリン錠 8mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動における同等性（プロナンセリン錠 2mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (プロナンセリン錠 2mg「DSEP」の溶出条件)
			プロナンセリン錠 2mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、8mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH6.0	15	68.4	66.6	1.8	適	±10%又は f2 関数≥50
		30	85.5	83.0	2.5	適	

(溶出曲線)



最終比較時点でのプロナンセリン錠 2mg 「DSEP」 の個々の溶出率 (%)

pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：30分			平均溶出率：85.5%			上限：100.5%			下限：70.5%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	89.2	85.3	87.2	85.8	89.8	86.8	85.1	79.4	88.0	83.9	81.4	83.9	適

(2)プロナンセリン錠 4mg 「DSEP」

「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 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、製剤の処方変更水準が A 水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：プロナンセリン錠 8mg 「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH6.0 リン酸塩緩衝液

回転数：50rpm

試験時間：2 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85% 以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 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% の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。

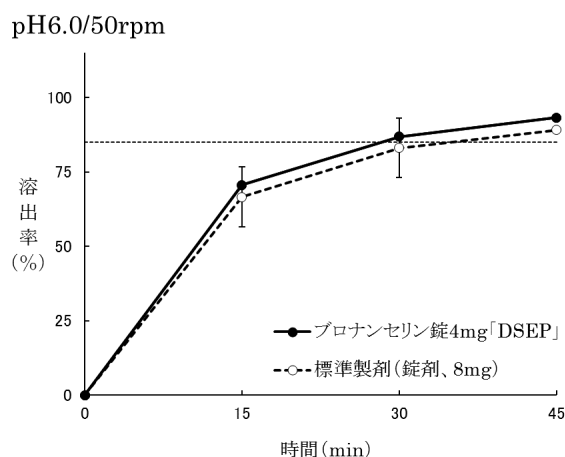
個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15% の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25% の範囲を超えるものがない。

試験結果：プロナンセリン錠 4mg 「DSEP」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」に基づき、プロナンセリン錠 8mg 「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動における同等性（プロナンセリン錠 4mg 「DSEP」 及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (プロナンセリン錠 4mg 「DSEP」 の溶出条件)
		プロナンセリン錠 4mg 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、8mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH6.0	15	70.6	66.6	4.0	±10%又は f2 関数 ≥ 50
		30	86.8	83.0	3.8	

(溶出曲線)



最終比較時点でのプロナンセリン錠 4mg 「DSEP」 の個々の溶出率 (%)

pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：30分			平均溶出率：86.8%			上限：101.8%			下限：71.8%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	85.0	89.6	87.6	91.6	86.9	80.2	85.8	89.1	86.2	84.7	85.1	90.1	適

(3)プロナンセリン錠 8mg 「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】：

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。

【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

IV. 製剤に関する項目

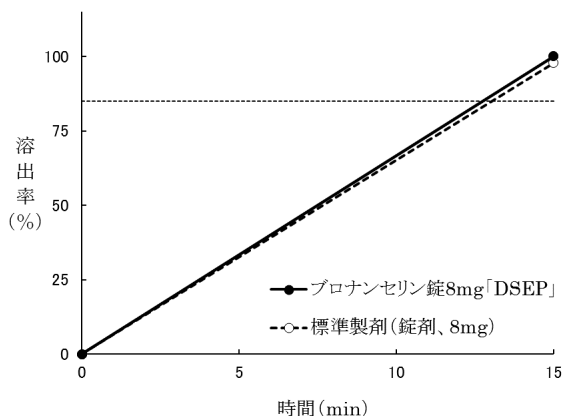
規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値は53以上である。
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（プロナンセリン錠8mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

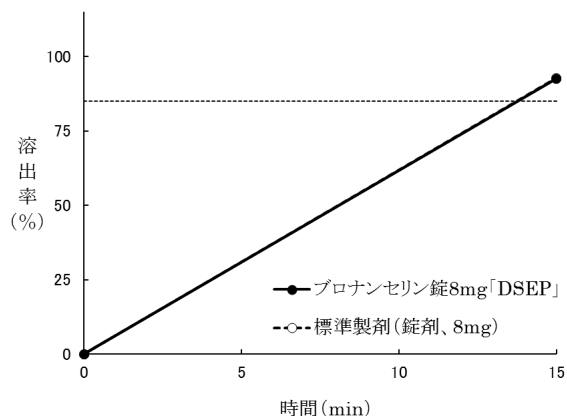
試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (プロナンセリン錠8mg「DSEP」の溶出条件)
		プロナンセリン錠8mg「DSEP」	標準製剤(錠剤、8mg)	差(絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	100.1	97.8	2.3	≥85%又は±15%
	pH5.0	15	92.6	92.8	0.2	
	pH6.8	15	13.4	13.7	0.3	±9%又はf2関数≥53
		360	14.2	16.4	2.2	
	水	15	17.5	13.6	3.9	
		360	28.7	26.8	1.9	

(溶出曲線)

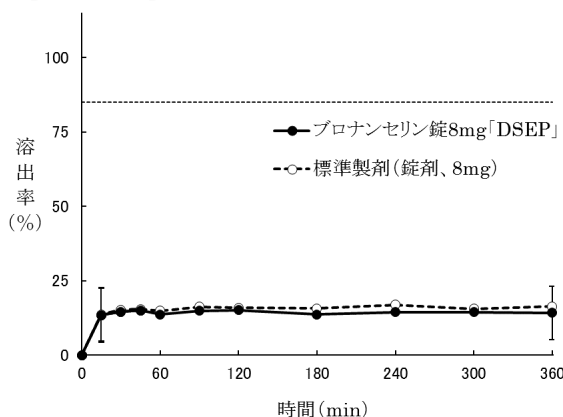
pH1.2/50rpm



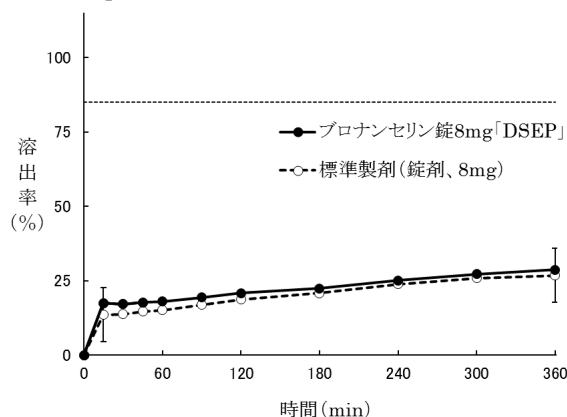
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



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

10. 製剤中の有効成分の定量法

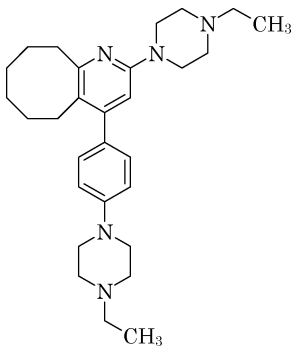
液体クロマトグラフィー

11. カ 価

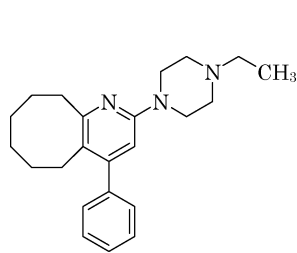
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

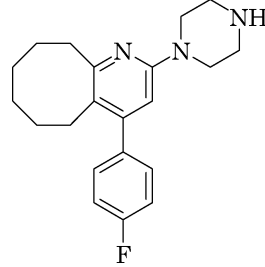
ジピペラジン体



脱フッ素体



脱エチル体



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

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. 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。

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

セロトニン・ドパミン拮抗薬（リスペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序³⁾

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。5-HT_{2A} 受容体拮抗作用より D₂ 受容体拮抗作用がやや強い。

(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⁴⁾

健康成人男子 1錠投与時

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」 : 該当資料なし

ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」 : 該当資料なし

ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」 : 1.5時間 (n=30)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」²⁾

ブロナンセリン錠 2mg「DSEP」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「DSEP」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. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験(1)」の項を参照

2) ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」²⁾

ブロナンセリン錠 4mg「DSEP」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「DSEP」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. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験(2)」の項を参照

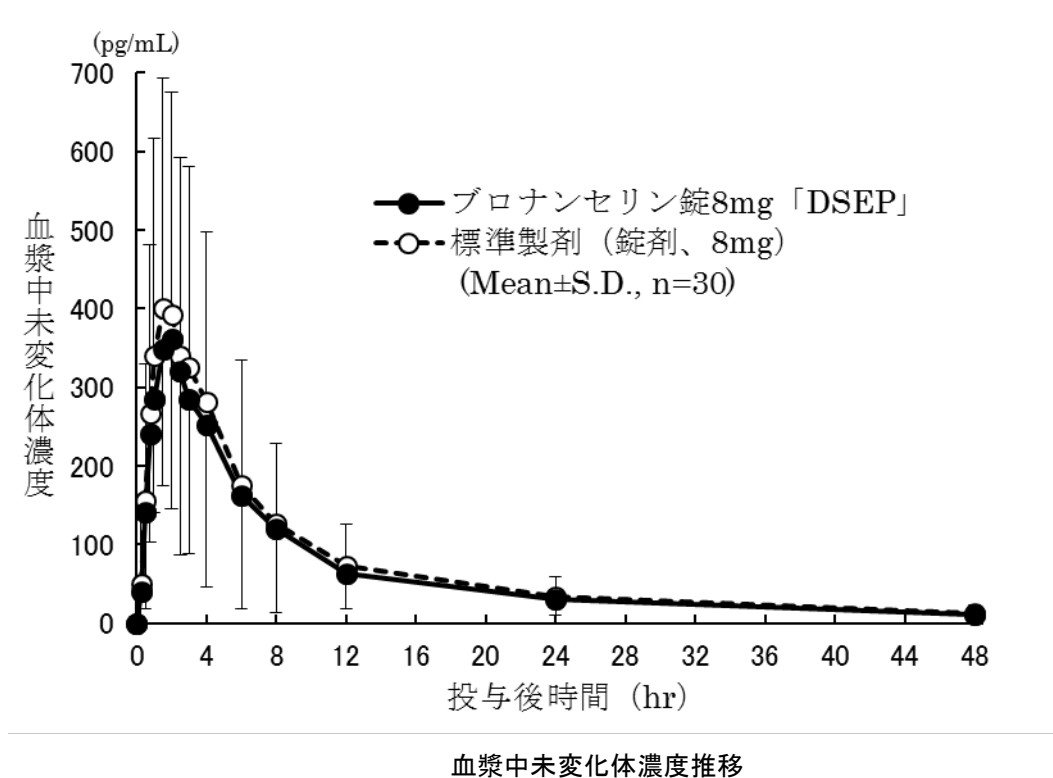
3) ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」⁴⁾

ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」と標準製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)、健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ブロナンセリン錠 8mg「DSEP」	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

(Mean±S.D., n=30)



(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

(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⁴⁾

健康成人男子単回投与 (1錠)

ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」 : 該当資料なし

ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」 : 該当資料なし

ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」 : 0.0463 ± 0.0080 (n=30)

(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

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「VII.5.(1).代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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

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

VII. 薬物動態に関する項目

8. 透析等による除去率

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

該当しない

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）（「相互作用」の項参照）
4. アゾール系抗真菌剤（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）、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、コピシスタットを含む製剤を投与中の患者（「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

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<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。また空腹時に投与を開始し、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. 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. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (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（「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（「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

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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（「相互作用」の項参照）。また、それ以外でも肝障害のある患者（「慎重投与」の項参照）、高齢者（「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) 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。（「慎重投与」、「重大な副作用」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。（「慎重投与」、「重大な副作用」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。（「重大な副作用」の項参照）

7. 相互作用

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

(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 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(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) ポサコナゾール(ノクサフィル) HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア) 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) 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) コビシタットを含む製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ)	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、 C_{max} 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

3. 相互作用		
(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
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本剤のAUCが2.7倍、C _{max} 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、C _{max} 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體 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

4. 副作用
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)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 1) **悪性症候群**: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、本剤は動物実験（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。（「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。
- 9) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**: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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

(3)その他の副作用

4. 副作用	
(2) 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、そう痒
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、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、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、眠気、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、尿中ウロビリルン陽性、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) 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

【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

4. 副作用

(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、そう痒

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。

9. 高齢者への投与

5. 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

6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (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

7. 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

8. 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

9. その他の注意

- (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。
- (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。
- (3) 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) 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

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

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考・動物>

「VIII.15.その他の注意(3)及び(4)」の項を参照

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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(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 「DSEP」：（PTP） 100錠

ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」：（PTP） 100錠

（バラ） 100錠

ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」：（PTP） 100錠

（バラ） 100錠

7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ包装：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロナセン錠 2mg、ロナセン錠 4mg、ロナセン錠 8mg、ロナセン散 2%（大日本住友製薬株式会社）

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

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ブロナンセリン錠 2mg 「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00136000
ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00137000
ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00138000

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. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	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 「DSEP」	126716701	1179048F1035	622671601
ブロナンセリン錠 4mg 「DSEP」	126717401	1179048F2015	622671701
ブロナンセリン錠 8mg 「DSEP」	126718101	1179048F3038	622671801

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) 社内資料（安定性）
- 2) 社内資料（溶出性）
- 3) 田中千賀子ほか：NEW 薬理学 改訂第 7 版 南江堂 2017：284-285
- 4) 社内資料（生物学的同等性）

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

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. 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

ブロンサンセリン錠 8mg 「DSEP」の粉碎した錠剤について、加湿条件下及び曝光条件下に保存し、その安定性を検討した。(なお、錠 2mg 「DSEP」及び錠 4mg 「DSEP」については、有効成分と添加物の組成比が等しい錠 8mg 「DSEP」の試験成績をご参照ください。)

2. 試験項目

性状、純度試験、定量

3. 試験結果

加湿条件 (25℃、75%RH、遮光、シャーレ開放) 下

試験項目	開始時	1 ヶ月後
性状	白色の粉末	変化なし
純度試験	適	適
定量 [95.0~105.0%]	98.3	98.4

曝光条件 (白色光 120 万 Lux・hr、近紫外光 200W・h/m² 以上、25℃、60%RH) 下

試験項目	開始時	40 万 Lux・hr	120 万 Lux・hr
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし
純度試験	適	適	不適
定量 [95.0~105.0%]	98.3	98.6	98.1

注)

- ・ 本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・ 製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・ 製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

ブロンサンセリン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」及び錠 8mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れて

ピストンを押し込む。ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止した薬品のうち、粉碎可能な錠剤は粉碎又はコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に実験を行う。錠剤の粉碎又はコーティングの破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

- (2) 通過性試験…崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：ブロンンセリン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」及び錠 8mg 「DSEP」
 使用器具：ディスペンサー (20mL シリンジ)、経管栄養チューブ (8Fr.)
 使用した水：精製水

4. 試験結果

ブロンンセリン錠 2mg 「DSEP」、錠 4mg 「DSEP」及び錠 8mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5 分以内に錠剤は崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (約 55℃)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
5 分	10 分	5 分	10 分	
○	/	/	/	経管栄養チューブ (8Fr.)

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601