

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
ブロナンセリン錠

ブロナンセリン錠 2mg 「トローワ」

ブロナンセリン錠 4mg 「トローワ」

ブロナンセリン錠 8mg 「トローワ」

BLONANSERIN TABLETS 2mg “TOWA” /
TABLETS 4mg “TOWA” / TABLETS 8mg “TOWA”

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2019年 6月 14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	23
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	23
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	23
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	24
6. RMP の概要	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
1. 販売名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	24
2. 一般名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	26
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	28
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	30
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	30
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	32
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性試験	32
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	33
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間	33
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	6. 同一成分・同効薬	33
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	7. 国際誕生年月日	33
9. 溶出性	9	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	33
10. 容器・包装	13	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	34
11. 別途提供される資材類	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
12. その他	13	11. 再審査期間	34
V. 治療に関する項目	14	12. 投薬期間制限に関する情報	34
1. 効能又は効果	14	13. 各種コード	34
2. 効能又は効果に関連する注意	14	14. 保険給付上の注意	34
3. 用法及び用量	14	XI. 文献	35
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 引用文献	35
5. 臨床成績	14	2. その他の参考文献	36
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XII. 参考資料	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 主な外国での発売状況	36
2. 薬理作用	18	2. 海外における臨床支援情報	36
VII. 薬物動態に関する項目	19	XIII. 備考	37
1. 血中濃度の推移	19	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	37
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の関連資料	38
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	22		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブロナンセリンは抗精神病薬であり、本邦では 2008 年から製造販売されている。
東和薬品株式会社が後発医薬品として、ブロナンセリン錠 2mg/4mg/8mg「トーワ」の開発を企画し、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、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 2 月に承認を取得、2019 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ブロナンセリンを有効成分とする抗精神病剤であり「統合失調症」の効能又は効果を有する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 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

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・4mg、8mg 製剤に割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「ブロナン 4」、「ブロナン 8」の表示が残る(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
- ・PTP シートをスリットで切り離し後も GS1 コードを読み取り可能 (裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

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	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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、錐体外路症状・遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(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	自殺・自殺念慮、QT 延長	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 なし

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

ブロナンセリン錠 2mg 「トーフ」

ブロナンセリン錠 4mg 「トーフ」

ブロナンセリン錠 8mg 「トーフ」

(2) 洋 名

BLONANSERIN TABLETS 2mg “TOWA”

BLONANSERIN TABLETS 4mg “TOWA”

BLONANSERIN TABLETS 8mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

ブロナンセリン（JAN）

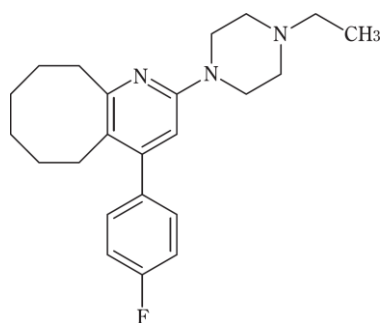
(2) 洋 名（命名法）

Blonanserin（JAN、INN）

(3) ステム

serotonin receptor antagonists (mostly 5-HT₂) : -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）又は本質

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

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、定量法

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）

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ブロナンセリン錠 2mg「トーワ」	ブロナンセリン錠 4mg「トーワ」	ブロナンセリン錠 8mg「トーワ」
性状・剤形		白色の素錠	白色の割線入り素錠	
本体表示	表	ブロナンセリン 2 トーワ	ブロナン 4	ブロナン 8
	裏		4 トーワ ブロナンセリン	ブロナンセリン 8 トーワ
外形	表			
	裏			
	側面			
直径(mm)		約 6	約 7.5	約 9
厚さ(mm)		約 2.3	約 2.3	約 3.2
質量(mg)		65	130	260

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ブロナンセリン錠 2mg「トーワ」	ブロナンセリン錠 4mg「トーワ」	ブロナンセリン錠 8mg「トーワ」
硬度	39N	54N	69N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ブロナンセリン錠 2mg「トーワ」	ブロナンセリン錠 4mg「トーワ」	ブロナンセリン錠 8mg「トーワ」
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、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		

(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

ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」

(1) 加速試験³⁸⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	87.7～96.8	85.9～95.4
含量(%)	98.2～100.6	98.8～100.8

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性³⁹⁾

試験項目	開始時	温度 (25℃、100 日)	湿度 (25℃、75%RH、100 日)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注) 「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ブロナンセリン錠 4mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴⁰⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	85.4～93.8	85.2～93.5
含量(%)	98.6～100.1	98.6～100.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	85.4～93.8	83.6～92.4
含量(%)	98.6～100.1	99.3～100.6

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ブロナンセリン錠 4mg 「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性⁴¹⁾

試験項目	開始時	温度 (25℃、100 日)	湿度 (25℃、75%RH、100 日)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注) 「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	81.1～90.8	81.8～90.5
含量(%)	99.1～100.9	98.5～102.5

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	81.1～90.8	80.5～89.7
含量(%)	99.1～100.9	98.0～101.7

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性⁴³⁾

試験項目	開始時	温度 (25℃、100 日)	湿度 (25℃、75%RH、100 日)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申、平成 11 年 8 月 20 日)」に準じて試験を実施した。

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

(1) 規格及び試験方法

ブロナンセリン錠 2mg/4mg/8mg 「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：pH 6.0 のリン酸塩緩衝液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規格：45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする(錠 2mg、錠 4mg)。

45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする(錠 8mg)。

(2) 生物学的同等性試験

16.8 その他

〈ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」、ブロナンセリン錠 4mg 「トーワ」〉

ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」及びブロナンセリン錠 4mg 「トーワ」は、ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。^{22),23)}

ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」²²⁾

ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」について、「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) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

〈測定条件〉

試験液：pH6.0

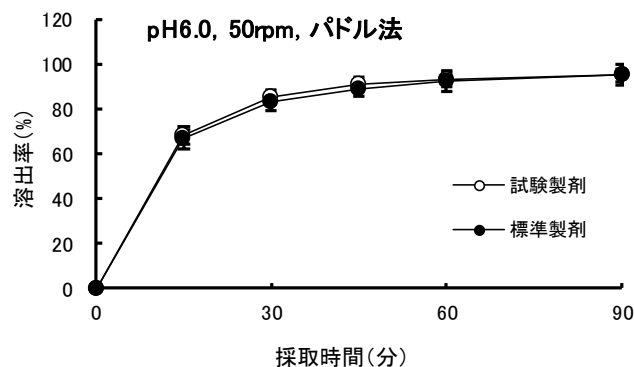
検体数：n=12

回転数：50rpm

試験法：パドル法

試験製剤：ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」

標準製剤：ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH6.0	15	68.4	66.6	1.8	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		30	85.5	83.0	2.5		

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH6.0	30	79.4～89.8	70.5～100.5	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。従って、ブロナンセリン錠 2mg「トーワ」と、標準製剤（ブロナンセリン錠 8mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

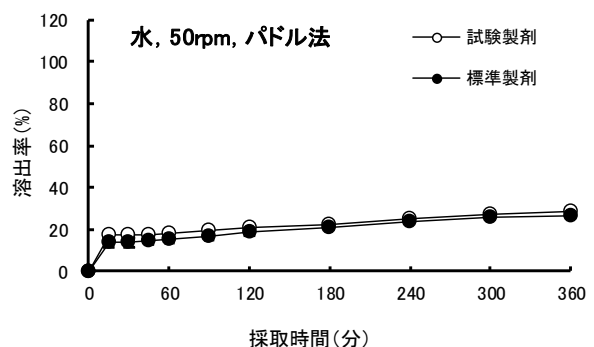
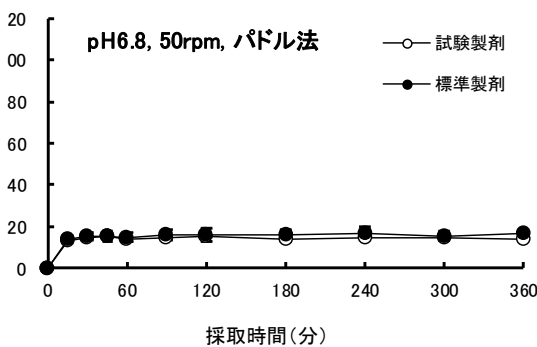
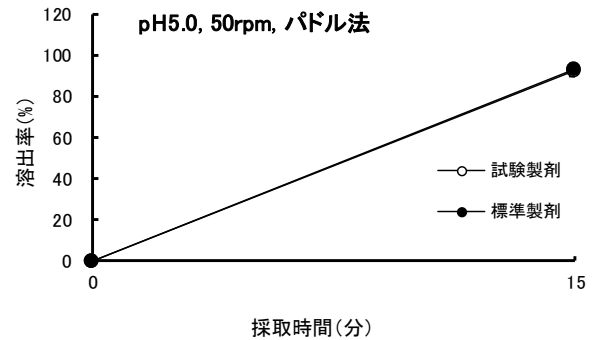
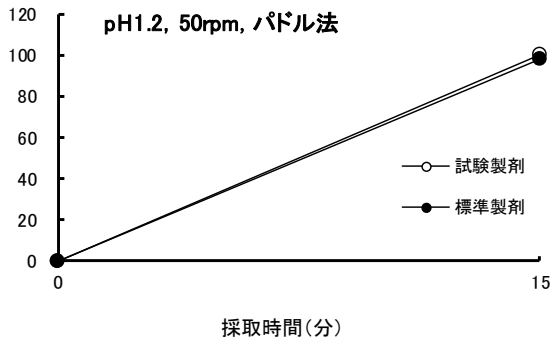
ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」⁴⁴⁾

ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」について、「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 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm
 試験製剤 : ブロナンセリン錠8mg 「トーワ」

検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ロナセン錠8mg



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤				
パドル法 50rpm	pH1.2	15	100.1	97.8	15 分以内に平均 85% 以上溶出	適	
	pH5.0	15	92.6	92.8		適	
	pH6.8	15	13.4	13.7	-0.3	標準製剤の平均溶出率 の±9%以内	適
		360	14.2	16.4	-2.2		
	水	15	17.5	13.6	3.9		適
		360	28.7	26.8	1.9		

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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

〈ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」〉

100 錠 [10 錠×10 : PTP]

〈ブロナンセリン錠 4mg 「トーワ」〉

100 錠 [10 錠×10 : PTP]

500 錠 [10 錠×50 : PTP]

100 錠 [バラ]

〈ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」〉

100 錠 [10 錠×10 : PTP]

500 錠 [10 錠×50 : PTP]

100 錠 [バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	ピロー : ポリエチレン・ポリプロピレン
バラ包装	瓶 : ポリエチレン
	蓋 : ポリプロピレン

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

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は、原則として12歳以上の患者に使用すること。[9.7 参照]

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。
通常、小児にはブロナンセリンとして1回2mg、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16mgを超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

7.1 小児において増量する場合には、1週間以上の間隔をあけて行うこと。1週間未満で増量した場合の安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
7.2 成人において、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

該当資料なし

(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 ²⁴⁾		ハロペリドールとの 比較試験 ^{25),26)}	
	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%信頼区間	-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

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。^{24),25),26)}

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

小児統合失調症患者（12～18歳）を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ブロナンセリン 8mg、16mg 又はプラセボを1日2回に分けて朝食後及び夕食後に6週間経口投与したときの、ベースラインから投与6週後のPANSS合計スコア変化量は次のとおりであった。

投与群	例数	PANSS 合計スコア		プラセボ群との比較	
		ベースライン	投与6週間後における ベースラインからの 変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
		平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差		
プラセボ	47	89.8±10.41	-10.6±2.78	—	—
8mg	51	86.5±13.53	-15.3±2.76	-4.7 [-12.49,3.03]	0.230
16mg	52	88.7±13.81	-20.5±2.71	-9.9 [-17.61,-2.25]	0.012

a) 固定効果を投与群、評価時期、ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とするMMRMによる解析を実施した。

b) 第一段階として、プラセボ群とブロナンセリン併合群（ブロナンセリン 8mg 群と 16mg 群の併合群）の比較を有意水準両側 5%で行い、有意差が認められた場合にのみ、第二段階としてブロナンセリン各用量群と

プラセボ群との対比較を有意水準両側 5%で行うことで、検定の多重性を調整した。第一段階のプラセボ群とブロナンセリン併合群との比較における p 値は 0.032 であった。

また、15 歳未満の患者のベースラインの PANSS 合計スコア(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で 85.4±8.35(14 例)、8mg 群で 81.5±9.87(16 例)、16mg 群で 86.9±11.80(16 例)(以降同順)、ベースラインから投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量* [最小二乗平均値(95%信頼区間)] は、-5.1(-15.15,4.88)、-8.0(-17.56,1.51)、-26.8(-36.23,-17.43)、プラセボ群との差 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は 8mg 群で-2.9 (-16.73,10.95)、16mg 群で-21.7(-35.42,-7.97)であった。15 歳以上の患者のベースラインの PANSS 合計スコアは、91.7±10.75(33 例)、88.9±14.44(35 例)、89.4±14.71(36 例)、ベースラインから投与 6 週後の PANSS 合計スコア変化量*は、-13.3 (-19.73,-6.78)、-18.5 (-25.01, -11.92)、-17.6 (-24.06,-11.14)、プラセボ群との差は 8mg 群で-5.2 (-14.42,4.01)、16mg 群で-4.3(-13.49,4.80)であった。

※: 固定効果を投与群、評価時期、ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする MMRM による解析を実施した。

ブロナンセリン投与群の副作用発現率は 8mg 群で 54.9%(28/51 例)、16mg 群で 75.5%(40/53 例)であり、主な副作用はアカシジア(8mg 群、16mg 群の順に以降同様、13.7%、32.1%)、傾眠(13.7%、17.0%)、高プロラクチン血症(9.8%、17.0%)、血中プロラクチン増加(5.9%、13.2%)、振戦(9.8%、9.4%)、ジストニア(2.0%、11.3%)等であった。また、15 歳未満と小児患者全例で副作用発現率に差異は認められなかった。⁴⁾

2) 安全性試験

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) ^{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

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

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。^{27)~31)}

17.1.4 国内長期投与試験（小児）

国内第Ⅲ相試験から移行した小児統合失調症患者を対象に非盲検継続長期投与試験を実施した。プロナセリン 4~24mg^{注)}を適宜増減して1日2回に分けて朝食後及び夕食後に52週間経口投与したときの、長期試験のベースラインから投与52週間までのPANSS合計スコア変化量は次のとおりであった。

評価時期	例数	PANSS 合計スコア	ベースラインからの変化量
長期試験のベースライン	106	68.7±16.01	—
12 週後	95	62.0±15.26	-5.6±11.34
28 週後	81	60.3±16.12	-6.7±13.51
52 週後	63	56.1±15.29	-9.7±16.18
最終評価時 (LOCF) ^{a)}	105	62.9±18.82	-6.0±15.77

平均値±標準偏差

a) LOCF : Last observation carried forward

また、15歳未満（30例）の患者の長期試験のベースラインのPANSS合計スコア（平均値±標準偏差）は67.3±14.06、ベースラインから最終評価時（LOCF）までのPANSS合計スコア変化量（平均値±標準偏差）は-9.3±11.53であった。15歳以上（76例）の患者の長期試験のベースラインのPANSS合計スコアは69.2±16.78、ベースラインから最終評価時（LOCF）までのPANSS合計スコア変化量は-4.7±17.07であった。

副作用発現率は65.1%（69/106例）、主な副作用はアカシジア（17.9%）、振戦（16.0%）、ジストニア（11.3%）、高プロラクチン血症（9.4%）、体重増加（9.4%）、血中プロラクチン増加（9.4%）、傾眠（9.4%）、便秘（5.7%）等であった。また、15歳未満と小児患者全例で副作用発現率に差異は認められなかった。⁵⁾

注)本剤の小児の承認用量は1日4mgより開始し8~16mgである。

(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、最新の電子添文を参照すること。

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。^{32)~35)}

(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 (ラット、経口) ³²⁾ 反復投与 (ラット、経口) ³²⁾	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 (ラット、経口) ³⁶⁾	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) ³⁶⁾	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) ³⁷⁾	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 (マウス、経口) ³²⁾	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) ³²⁾	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) ³²⁾	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 (ラット、経口) ³²⁾	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

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

16.1.1 単回投与（空腹時投与）

（健康成人 8 例、空腹時単回経口投与）¹⁾

投与量 (mg)	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng・h/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 C_{max} 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 T_{max} 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（k_{el}）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	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	MRT (h)	k _{el} (1/h)
空腹時	1.8±0.2	0.06±0.01	0.36±0.05	7.19±0.36	0.16±0.01
食後	3.8±0.5	0.14±0.02	0.83±0.11	9.63±1.17	0.15±0.01

平均値±標準偏差

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⁾

T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/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

16.1.4 小児

（小児統合失調症患者（12～18 歳）、1 日 2 回（朝・夕食後）、4～24mg/日^{注)}、反復経口投与）^{4),5)}

採血直前の 1 回投与量	採血時点	血漿中プロナンセリン濃度 (ng/mL)		
		6 週	28 週	52 週
4mg	2-4 時間付近	—	0.46±0.26 (14)	—
	トラフ付近	0.25±0.12 (38)	0.29±0.13 (6)	0.19±0.13 (21)
8mg	2-4 時間付近	—	0.79±0.30 (7)	—
	トラフ付近	0.45±0.19 (36)	0.41±0.48 (5)	0.51±0.27 (12)

平均値±標準偏差（例数）

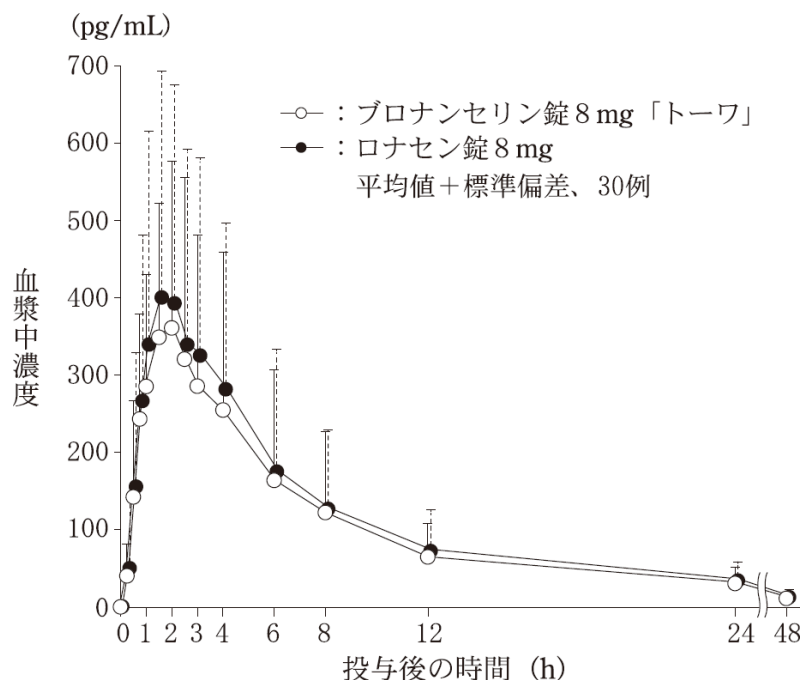
小児統合失調症患者（12～18 歳）にプロナンセリン 4～24mg を 1 日 2 回に分けて朝食後及び夕食後に投与時の血漿中濃度（解析対象：132 例、濃度データ数：347 データ）を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、1 日投与量が 8mg 又は 16mg の患者の AUC_{24,ss} 推定値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 9.04±3.48ng・h/mL（42 例）、17.7±9.46ng・h/mL（30 例）であった。また、15 歳未満と小児患者全例で薬物動態は類似していた。⁶⁾

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、小児は 1 日 4mg より開始し 8～16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

16.1.5 生物学的同等性試験

〈ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」〉

ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」とロナセン錠 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）健康成人男子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 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁷⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (pg · h/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」	3189 ± 2096	437.8 ± 262.2	1.5 ± 0.6	15.4 ± 3.0
ロナセン錠 8mg	3555 ± 2544	480.0 ± 318.6	1.6 ± 0.8	14.4 ± 3.8

平均値 ± 標準偏差、30例

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₄₈	C_{max}
平均値の差	$\log(0.9568)$	$\log(0.9689)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.8102)\sim\log(1.1299)$	$\log(0.8073)\sim\log(1.1627)$

(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

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2) 併用薬の影響

16. 7. 1 エリスロマイシン併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にブロナンセリン 2mg^注)を朝食後投与) ^{17),18)} [10.2 参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng · h/mL) ^{b)}
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 ^{c)}	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

16. 7. 2 グレープフルーツジュース併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にブロナンセリン 2mg^注)を朝食後投与) ^{19),20)} [10.2 参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng · h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.22±0.13	12.3±11.7	1.73±0.96
併用投与時 ^{c)}	2.5(1-6)	0.39±0.25	15.7±8.7	3.17±1.71

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 60 分前及び投与時にグレープフルーツジュース 200mL を摂取

16. 7. 3 ケトコナゾール併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にブロナンセリン 2.5mg^注)を朝食後投与(外国人データ) ²¹⁾ [10.1 参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng · h/mL) ^{b)}
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 ^{c)}	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)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、小児は 1 日 4mg より開始し 8~16mg を 2 回に分けて食後経口投与である。

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

ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」⁷⁾

kel : 0.9919±0.0058hr⁻¹(健康成人男子、絶食単回経口投与)

(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

該当資料なし

<参考>

16.2.1 吸収率

84%（ラット）⁸⁾

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

<参考>

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血清蛋白結合率

99.7%以上（*in vitro*、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法）^{9),10),11)}

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。¹³⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 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（*in vitro*）。¹⁵⁾ [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活性比、存在比率

16.4.1 主な代謝産物

N-脱エチル体 (*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

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(ラット、イヌ、サル)。^{12),13),14)}

7. 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中¹⁶⁾

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(外国人データ)。^{13),16)}

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

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、ホスアンプレナビル、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)

2.3 PMDAにて、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意を「併用禁忌」ではなく「併用注意」に改訂することが適切と判断された。

[判断の根拠]

- ・国内において、抗精神病薬常用者に対する歯科用アドレナリン製剤の使用実態が調査された際に、併用によりアドレナリン反転が生じたと考えられる事象がほとんど報告されなかった。⁴⁵⁾
- ・クロルプロマジンおよびプロプラノロール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薬として臨床使用される常用量を大きく上回った。⁴⁶⁾
- ・抗精神病薬を日常的に服用し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、実臨床において使用される量のアドレナリン添加リドカインは循環動態に影響を与えなかったことが報告された。⁴⁷⁾

2.4 *In vivo* 試験より得られたパラメータによる静的薬物速度論 (MSPK) モデルを用いた予測により、ブロナンセリンとポサコナゾールを併用した場合において、ブロナンセリンの血漿中曝露量が、安全性の懸念が生じる程度以上の曝露量まで増加するとの推定結果が得られ、リスクがベネフィットを上回ると考えられることから、ポサコナゾールを禁忌に追加する改訂が適切と判断された。

(令和3年12月17日付 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

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 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。
- 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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.参照]

(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
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>CYP3A4 を強く阻害する薬剤 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） 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（レイアタッツ） 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、シムツーザ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） [2.4、16.7.3 参照]</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</p>	<p>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。</p>

(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
<p>アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン</p>	<p>重篤な血圧降下を起こすことがある。</p>	<p>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。</p>
<p>中枢神経抑制剤 アルコール</p>	<p>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。</p>	<p>本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。</p>
<p>ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチン 等</p>	<p>相互に作用が減弱することがある。</p>	<p>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。</p>

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、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 [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、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

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（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、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	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) 頻度不明にはブロナ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. 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。

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。

(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

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(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)}

注) 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

3年

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：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

- ・ブロナンセリン錠「トーフ」を服用されている方とご家族の方へ
- ・ブロナンセリン錠「トーフ」を服用される患者さんとそのご家族へ
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロナセン錠 2mg/4mg/8mg・散 2%

7. 国際誕生年月日

2008年1月25日（日本）

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
ブロナンセリン錠 2mg「トーフ」	2019年2月15日	23100AMX00145000	2019年6月14日	2019年6月14日
ブロナンセリン錠 4mg「トーフ」	2019年2月15日	23100AMX00146000	2019年6月14日	2019年6月14日
ブロナンセリン錠 8mg「トーフ」	2019年2月15日	23100AMX00147000	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日及びその内容

用法及び用量変更の年月日：2025年7月23日

内容：以下の下線部分を変更した。

	旧	新
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。	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。 <u>通常、小児にはブロナンセリンとして1回2mg、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。</u> なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は16mgを超えないこと。

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

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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 2mg「トーワ」	1179048F1019	1179048F1108	126778501	622715700 (統一名) 622677801 (個別)
ブロナンセリン錠 4mg「トーワ」	1179048F2015	1179048F2104	126779201	622715800 (統一名) 622677901 (個別)
ブロナンセリン錠 8mg「トーワ」	1179048F3100	1179048F3100	126780801	622678001

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

電子添文の主要文献

- 1) 薬物動態試験(単回投与) (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) 薬物動態試験(反復投与) (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) 小児統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験 (ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.3.3、2.7.3.6、2.7.4.5、2.7.6.1)
- 5) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験 (ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.3.3、2.7.3.6、2.7.4.5、2.7.6.2)
- 6) 小児統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析 (ロナセン錠・散：2021年3月23日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 7) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 8mg)
- 8) 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)
- 9) 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 1-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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 10) ヒト血清たん白結合の検討 2(ブロ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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 11) 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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 12) 代謝物の薬理作用(*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)
- 13) 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)
- 14) 脳内代謝物 (ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 15) 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)
- 16) ^{14}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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 17) 松本和也ほか：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 891-899
- 18) エリスロマイシン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)
- 19) 松本和也ほか：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 901-909
- 20) グレープフルーツジュースとの相互作用試験 (ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 21) 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、2.7.6.13)
- 22) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 2mg)
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 4mg)
- 24) 三浦貞則：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 297-314
- 25) 村崎光邦：臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 2059-2079
- 26) 成人統合失調症患者を対象としたハロペリドール対照試験 (ロナセン錠・散：2008年1月25日承認、申請資料概要 2.7.6.15)
- 27) 成人統合失調症患者を対象とした長期投与試験(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)
- 28) 村崎光邦：臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 2241-2257
- 29) 成人統合失調症患者を対象とした長期投与試験(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、審査報告書)
- 30) 木下利彦：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 135-153
- 31) 成人統合失調症患者を対象とした長期投与試験(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、審査報告書)
- 32) 采輝昭ほか：臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 1263-1272

-
- 33) 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)
 - 34) 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)
 - 35) N-脱エチル体の薬理作用(*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)
 - 36) Noda Y., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993 ; 265 : 745-751
 - 37) 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)

その他の引用文献

- 38) 社内資料：加速試験（錠 2mg)
- 39) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 2mg)
- 40) 社内資料：加速試験（錠 4mg)
- 41) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 4mg)
- 42) 社内資料：加速試験（錠 8mg)
- 43) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 8mg)
- 44) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 8mg)
- 45) 一戸ら. 日本歯科麻酔学会雑誌 2014 ; 42(2) : 190-195
- 46) Higuchi ら. Anesth Prog. 2014 ; 61(4) : 150-154
- 47) Shionoya ら. Anesth Prog. 2021 ; 68(3) : 141-145
- 48) 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 49) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

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。

掲載根拠：「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する Q&A について(その 3)」
(令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕⁴⁸⁾

ブロナンセリン錠 2mg/4mg 「トーワ」

ブロナンセリン錠 2mg 「トーワ」及びブロナンセリン錠 4mg 「トーワ」は、ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」と有効成分及び添加物の組成比が等しいことから、粉砕後の安定性につきましてはブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」の結果をご参照ください。

ブロナンセリン錠 8mg 「トーワ」

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・ 散光

条件：25℃、60%RH、1000 lx（累積照度は 50 日目時点で 120 万 lx・hr 以上）

保存形態：シャーレ（開放）

■ 結果

保存条件	試験項目	粉砕直後	17 日目	50 日目
散光	外観	白色の粉末	同左	同左
	含量(%)	99.8	99.6	98.7
	残存率(%)	100.0	99.8	98.9

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴⁹⁾

■ 方法

- ①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を 20mL 吸い取る。
- ②5 分間放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し同様の作業を行う。
- ③崩壊しない場合は、錠剤を粉砕又はコーティングを破壊したものについて①～②の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し②の手順を行う。
- ④チューブに流速約 2～3mL/秒で全て注入した後、さらに水 20mL をシリンジで注入し、洗い込み後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：サフィード吸引カテーテル 40cm

シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー 20mL サイズ

■ 結果

販売名	試験項目	結果
		水(55℃)
ブロナンセリン錠 2mg「トーワ」	崩壊性	5分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 6.7
ブロナンセリン錠 4mg「トーワ」	崩壊性	5分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 6.7
ブロナンセリン錠 8mg「トーワ」	崩壊性	5分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 6.8

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 医療関係者向けサイト
<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号