

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
プロナンセリン錠

プロナンセリン錠2mg「ニプロ」
プロナンセリン錠4mg「ニプロ」
プロナンセリン錠8mg「ニプロ」

Blonanserin Tablets

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	プロナンセリン錠 2mg「ニプロ」 1錠中 プロナンセリン 2mg プロナンセリン錠 4mg「ニプロ」 1錠中 プロナンセリン 4mg プロナンセリン錠 8mg「ニプロ」 1錠中 プロナンセリン 8mg
一般名	和名：プロナンセリン（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：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ： https://www.nipro.co.jp/

本IFは2025年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、隨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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医療用医薬品情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績 ······	17
1. 開発の経緯 ······	1	
2. 製品の治療学的特性 ······	1	
3. 製品の製剤学的特性 ······	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ······	1	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ······	2	
6. RMPの概要 ······	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名 ······	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ······	22
2. 一般名 ······	2. 薬理作用 ······	22
3. 構造式又は示性式 ······	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量 ······	1. 血中濃度の推移 ······	24
5. 化学名（命名法）又は本質 ······	2. 薬物速度論的パラメータ ······	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ······	3. 母集団（ポピュレーション）解析 ······	28
III. 有効成分に関する項目	4. 吸収 ······	28
1. 物理化学的性質 ······	5. 分布 ······	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ······	6. 代謝 ······	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ······	7. 排泄 ······	30
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報 ······	30
1. 効能又は効果 ······	9. 透析等による除去率 ······	30
2. 製剤の組成 ······	10. 特定の背景を有する患者 ······	30
3. 添付溶解液の組成及び容量 ······	11. その他 ······	30
4. 力値 ······	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物 ······	1. 警告内容とその理由 ······	31
6. 製剤の各種条件下における安定性 ······	2. 禁忌内容とその理由 ······	31
7. 調製法及び溶解後の安定性 ······	3. 効能又は効果に関する注意とその理由 ······	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ······	4. 用法及び用量に関する注意とその理由 ······	31
9. 溶出性 ······	5. 重要な基本的注意とその理由 ······	31
10. 容器・包装 ······	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ······	32
11. 別途提供される資材類 ······	7. 相互作用 ······	33
12. その他 ······	8. 副作用 ······	36
V. 治療に関する項目	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ······	39
1. 効能又は効果 ······	10. 過量投与 ······	39
2. 効能又は効果に関する注意 ······	11. 適用上の注意 ······	39
3. 用法及び用量 ······	12. その他の注意 ······	40
4. 用法及び用量に関する注意 ······	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験 ······	41
	2. 毒性試験 ······	41
X. 管理的事項に関する項目		
	1. 規制区分 ······	42
	2. 有効期間 ······	42

3. 包装状態での貯法	42	14. 保険給付上の注意	43
4. 取扱い上の注意	42		
5. 患者向け資材	42	X I. 文献	
6. 同一成分・同効薬	42	1. 引用文献	44
7. 国際誕生年月日	42	2. その他の参考文献	46
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	42	X II. 参考資料	
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	43	1. 主な外国での発売状況	47
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	43	2. 海外における臨床支援情報	47
11. 再審査期間	43	X III. 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	43	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	48
13. 各種コード	43	2. その他の関連資料	49

略語表

略語	略語内容
ALP	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 吸收曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CK (CPK)	creatine kinase : クレアチンキナーゼ (creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ)
C_{\max}	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスペプチダーゼ
5-HT	5-hydroxytryptamine : セロトニン
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸デヒドロゲナーゼ、乳酸脱水素酵素
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S. D.	standard deviation : 標準偏差
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{\max}	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロナンセリン製剤は非定型抗精神病薬であり、本邦では2008年に上市されている。

1錠中にプロナンセリンをそれぞれ2mg、4mg及び8mg含有するプロナンセリン錠2mg「ニプロ」、同錠4mg「ニプロ」及び同錠8mg「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、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月に販売を開始した。

2025年7月には、「統合失調症」の小児に対する用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

○プロナンセリン製剤は非定型抗精神病薬であり、ドパミンD₂受容体遮断作用のほかにセロトニン5-HT_{2A}遮断作用により抗精神病作用を有する。ドパミンD₂受容体への親和性がセロトニン5-HT_{2A}受容体よりも高い。α₁受容体やヒスタミンH₁受容体、ムスカリンM₁受容体などとの親和性が低い¹⁾。

○臨床的には、統合失調症に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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

○錠剤には、「一般名」・「含量」・「屋号」をインクジェット印字した。

○PTPシートの裏面には、1錠ごとに「一般名」・「含量」・「屋号」を表示し、1スリットごとにGS1コードを表示した。

4. 適正使用に関する周知すべき特性

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	タイトル、参照先
RMP	有	（「I.6. RMPの概要」の項参照）
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

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
悪性症候群	自殺・自殺念慮	なし
錐体外路症状・遅発性ジスキネジア	QT 延長	
麻痺性イレウス		
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)		
横紋筋融解症		
無顆粒球症		
肺塞栓症・深部静脈血栓症		
肝機能障害		
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・ 糖尿病性昏睡		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 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

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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 「ニプロ」
ブロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」
ブロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」

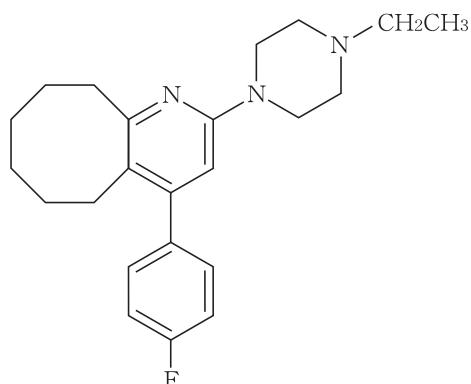
(2) 洋名 : Blonanserin Tablets

(3) 名称の由来 : 有効成分であるブロナンセリンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

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)
(3) ステム (stem) : 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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、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

錠剤 (素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	性 状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」	白色の素錠			
		6.0	2.3	65
プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」	白色の割線入り素錠			
		7.5	2.3	130
プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」	白色の割線入り素錠			
		9.0	3.2	260

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	有 効 成 分	添 加 剤
プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」	1錠中 プロナンセリン 2mg	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
プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」	1錠中 プロナンセリン 4mg	
プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」	1錠中 プロナンセリン 8mg	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

加速試験

試験条件：40±2°C、75±5%RH

①プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）

項目及び規格	開始時	1カ月	3カ月	6カ月
性状（白色の素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	99.7 99.6 99.0	100.0 101.1 99.7	100.1 100.9 100.5	99.9 99.5 100.4

1ロット (n=3)、3ロット

②プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）

項目及び規格	開始時	1カ月	3カ月	6カ月
性状（白色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合

項目及び規格	開始時	1カ月	3カ月	6カ月
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	99.1 99.5 99.3	99.4 99.7 99.8	100.1 99.2 100.3	99.5 99.7 99.2

1ロット (n=3)、3ロット

③プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）

項目及び規格	開始時	1カ月	3カ月	6カ月
性状（白色の割線入り素錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	100.1 99.8 100.1	99.7 100.0 101.9	99.3 99.3 100.5	101.0 99.2 100.2

1ロット (n=3)、3ロット

長期保存試験

試験条件：25°C、60%RH

①プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」⁵⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）

項目及び規格	開始時	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	18カ月	24カ月	37カ月
性状（白色の素錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	99.4 99.5 100.6	99.2 99.3 99.5	99.8 99.7 99.5	101.3 100.7 100.6	98.6 99.0 99.4	100.5 100.7 101.4	99.4 99.5 100.3	99.5 99.1 100.2

1ロット (n=1)、3ロット

②プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」⁶⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	37 カ月
性状（白色の割線入りの素錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	98.7 100.7 101.8	99.3 99.4 100.3	99.5 100.2 100.9	100.1 102.2 100.8	100.2 100.8 99.2	99.8 99.8 99.8	99.7 101.0 100.8	99.7 99.7 99.6

1 ロット (n=1)、3 ロット

③プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」⁷⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル、アルミ箔）

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	37 カ月
性状（白色の割線入りの素錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	99.8 101.6 99.7	100.2 98.3 99.0	99.6 99.6 99.8	100.4 100.3 100.0	100.3 100.9 100.9	100.2 99.0 99.7	100.3 99.8 99.6	100.2 99.7 100.3

1 ロット (n=1)、3 ロット

長期保存試験（25°C、相対湿度 60%、37 カ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

無包装状態での安定性

試験条件：①湿度 1 75%RH/25°C 100 日（保存形態：遮光・開放）

②湿度 2 60%RH/25°C 100 日（保存形態：遮光・開放）

③光 120 万 lx・hr (60%RH/25°C)（保存形態：透明・開放）

『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）』における試験法を参考にし、同評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

試験結果：

①プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」⁸⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (2.0kg 重以上)	溶出性
〈開始時〉	白色の素錠	99.4% (適合)	4kg 重 (適合)	適合
①湿度 1	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度 2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈参考〉

保存条件	純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	適合
①湿度 1	規格内
②湿度 2	規格内
③光	規格内

試験回数 (外観・溶出性・純度試験 (類縁物質)) : 1回、含量 : 3回、硬度 : 10回)

②プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」⁹⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (2.0kg 重)	溶出性
〈開始時〉	白色の割線入り 素錠	98.7% (適合)	5kg 重 (適合)	適合
①湿度 1	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度 2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈参考〉

保存条件	純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	適合
①湿度 1	規格内
②湿度 2	規格内
③光	規格内

試験回数 (外観・溶出性・純度試験 (類縁物質)) : 1回、含量 : 3回、硬度 : 10回)

③プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」¹⁰⁾

保存条件	外観	含量	硬度 (2.0kg 重)	溶出性
〈開始時〉	白色の割線入り 素錠	99.8% (適合)	7kg 重 (適合)	適合
①湿度 1	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度 2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈参考〉

保存条件	純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	適合
①湿度 1	規格内
②湿度 2	規格内
③光	規格内

試験回数 (外観・溶出性・純度試験 (類縁物質)) : 1回、含量 : 3回、硬度 : 10回)

分割後の安定性

試験条件 : ①温度・湿度 40°C/75%RH 1カ月 (保存形態 : 遮光・開放)

②湿度 60%RH/25°C 6カ月 (保存形態 : 遮光・開放)

③光 120万lx・hr (保存形態 : 透明・開放)

『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)』における試験法を参考にし、同評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

試験結果 :

①プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」¹¹⁾

保存条件	外観	含量	溶出性
〈開始時〉	白色の素錠	99.42% (適合)	適合
①温度・湿度	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし
③光	変化なし	変化なし	変化なし

〈参考〉

保存条件	確認試験	純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	適合	適合

保存条件	確認試験	純度試験 (類縁物質)
①温度・湿度	規格内	規格内
②湿度	規格内	規格内
③光	規格内	規格内

試験回数（外観・含量・溶出性・純度試験（類縁物質）：3回）

②プロナントセリン錠 8mg 「ニプロ」¹²⁾

保存条件	外観	含量	溶出性
〈開始時〉	白色の素錠	98.92%（適合）	適合
①温度・湿度	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし
③光	変化なし	変化なし	変化なし

〈参考〉

保存条件	確認試験	純度試験 (類縁物質)
〈開始時〉	適合	適合
①温度・湿度	規格内	規格内
②湿度	規格内	規格内
③光	規格内	規格内

試験回数（外観・含量・溶出性・純度試験（類縁物質）：3回）

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における同等性

①プロナントセリン錠 2mg 「ニプロ」¹³⁾

②プロナントセリン錠 4mg 「ニプロ」¹⁴⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」及び「含量が

異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50rpm	pH6.0 = リン酸塩緩衝液	900mL	37±0.5°C	1錠/1ベッセル

判定基準：溶出試験条件について、以下に示す（1）及び（2）の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

（1）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% 以上となるとき、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。

（2）個々の溶出率

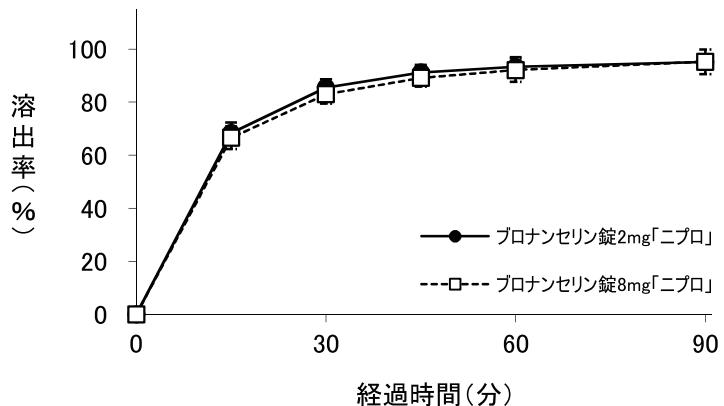
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

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。

① プロナセリン錠 2mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってプロナセリン錠 2mg 「ニプロ」と標準製剤（プロナセリン錠 8mg 「ニプロ」）の溶出挙動を比較した。その結果、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

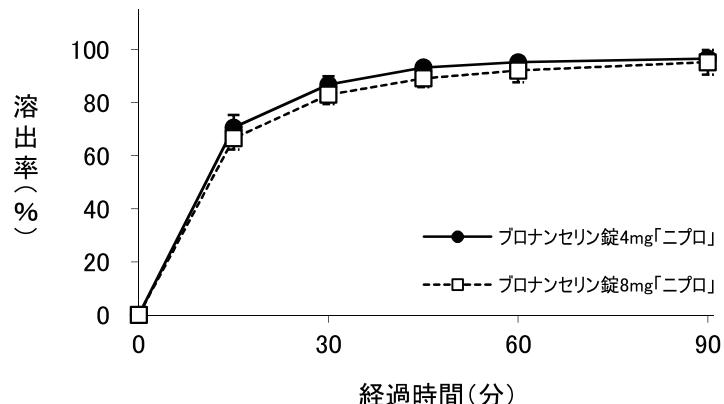
試験液 pH6.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D. , n=12)



②プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってプロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」 と標準製剤（プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」）の溶出挙動を比較した。その結果、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

試験液 pH6.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



溶出挙動における類似性

プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」¹⁵⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50rpm	pH1.2=日本薬局方溶出試験第1液	900mL	37±0.5°C	1錠/ 1ベッセル
		pH5.0=薄めた McIlvaine 緩衝液			
		pH6.8=日本薬局方溶出試験第2液			
		水			

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

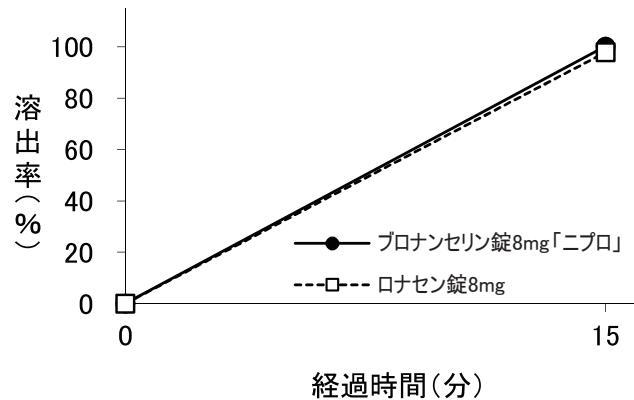
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

②標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

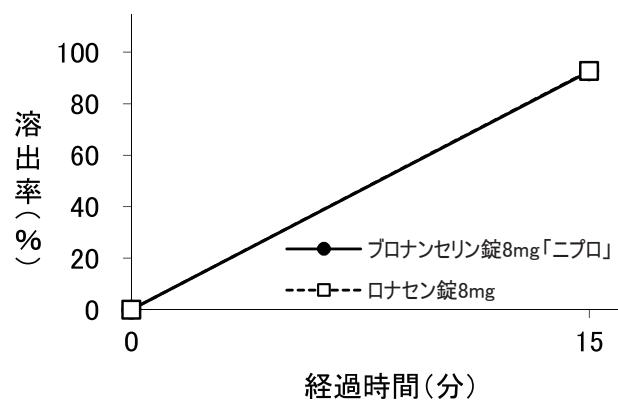
規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってプロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」 と標準製剤（ロナセン錠 8mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

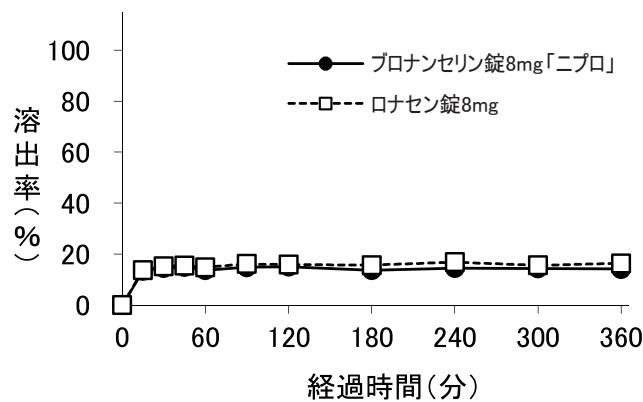
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D. , n=12)



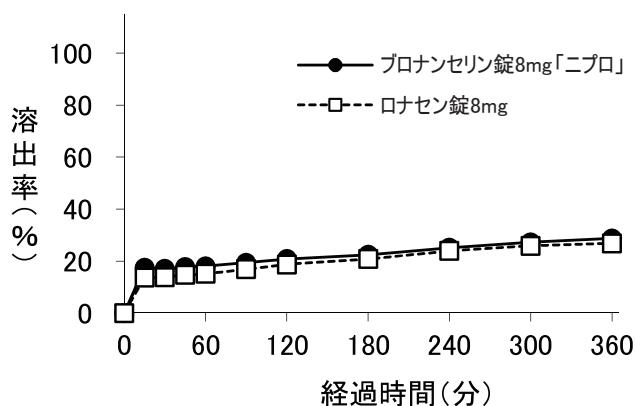
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D. , n=12)



試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D. , n=12)



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



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

22. 包装

〈プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー: ポリエチレン、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

自動分包機への適合性確認試験^{16)、17)}

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

統合失調症

2. 効能又は効果に関する注意

5. 効能・効果に関する注意

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・用量

通常、成人にはプ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、徐々に增量する。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、小児にはプ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、徐々に增量する。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. 用法及び用量に関する注意

7. 用法・用量に関する注意

7.1 小児において增量する場合には、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。1 週間未満で增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、プ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、徐々に增量すること。本剤からプ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、プ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、本剤とプ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を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を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。プロナンセリン（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プ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 ¹⁸⁾		ハロペリドールとの 比較試験 ^{19)、20)}	
	プロナンセリン	リスペリドン	プロナンセリン	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、プ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、プ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。

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。プロナンセリン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^{21)、22)}。

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 土標準偏差	最小二乗平均値 土標準誤差		
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、プラセボ群とプロナンセリン併合群（プロナンセリン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、第二段階としてプ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プ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（平均値土標準偏差）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^{21)、22)}。

※：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。

プ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^{21)、23)}。

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)²⁴⁾、第Ⅲ相臨床試験として長期投与試験(2)^{25)、26)}及び長期投与試験(3)^{27)、28)}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 カ月以上 1 年 2 カ月未満

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%)、口渴 (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%)、口渴 (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。

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。プロナンセリン 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 週後までの PANSS 合計スコア変化量は次のとおりであった^{29)、30)}。

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^{29)、30)}。

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^{29)、31)}。

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VII. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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、パリペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物）等

注意：関連のある化合物の効能・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、プ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プロナンセリンの約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、プロナンセリンはアドレナリンα₁、ヒスタミンH₁、ムスカリーン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、ムスカリーン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
	プロナンセリン	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⁾	ED ₅₀ : 0.55 耐性なし	ED ₅₀ : 0.62 耐性なし	抗精神病効果と 相関
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

作用の種類 (動物種、投与経路)	ED あるいは ED ₅₀ (mg/kg)		備考
	プロナンセリン	ハロペリドール	
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ハ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 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)³⁸⁾

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_{e1}) に差は認められなかつた³⁹⁾。[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 _{e1} (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±標準誤差

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)⁴⁰⁾

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)^{21)、29)、41)}

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 $9.04\pm3.48\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ (42例)、 $17.7\pm9.46\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ (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⁴²⁾。

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。

生物学的同等性試験

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン: 平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

①プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」¹³⁾

(「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日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」は、プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」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。

「IV. 9. 溶出性」の項参照。

②プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」¹⁴⁾

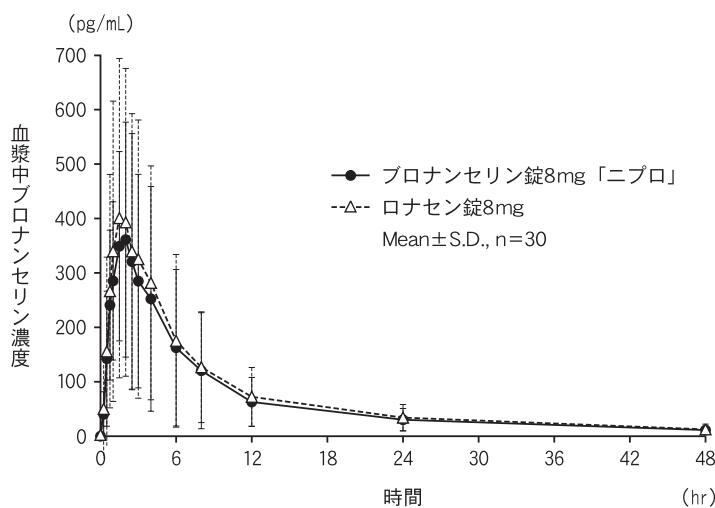
(「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン: 平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」 は、プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」 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。

「IV. 9. 溶出性」の項参照。

③プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」¹⁵⁾

プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」とロナセン錠 8mg のそれぞれ 1錠（プロナンセリンとして 8mg）を、2剤 2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中プロナンセリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ 、 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。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (pg・hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」	3189.1±2096.4	437.8±262.2	1.5±0.6	15.4±3.0
ロナセン錠 8mg	3554.9±2543.6	480.0±318.6	1.6±0.8	14.4±3.8

(Mean \pm S. D., n=30)

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エリスロマイシン併用時の薬物動態

(健康成人 12 例にプロナンセリン 2mg^{注)} を朝食後投与) ^{43)、44)} [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) プロナンセリン投与 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、プ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 例にプロナンセリン 2mg^{注)} を朝食後投与) ^{45)、46)} [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) プロナンセリン投与 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 例にプロナンセリン 2.5mg^{注)} を朝食後投与 (外国人データ)) ⁴⁷⁾ [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) プロナンセリン投与 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

健康成人単回経口投与

投与量	8mg (8mg×1錠、n=30)
kel (/hr)	0.0463±0.0080

(Mean±S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.1 吸収率

84% (ラット)⁴⁸⁾

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) 體液への移行性

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 分布

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)^{49)～51)}

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.2 代謝経路

プロナンセリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタジン環の酸化、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⁵²⁾。

(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

16.4 代謝

16.4.3 代謝酵素

プロナンセリンは、主としてCYP3A4で代謝されると考えられる⁵³⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

(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 代謝

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)⁵⁴⁾

7,8位の各水酸化体及びこれらのグルクロロン酸抱合体⁵²⁾

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)⁵⁵⁾。

7. 排泄

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中⁵⁶⁾

16.5.2 排泄率

健康成人 6 例に ¹⁴C-プロナンセリン 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、それぞれ投与放射能量の約 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（糞便中放射能量の 5% 未満）認められた^{52)、56)}（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

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」を参照すること。

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」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、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

妊娠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ので、血中濃度が上昇する可能性があり、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>CYP3A4 を強く阻害する薬剤</p> <p>イトラコナゾール（イトリゾール）</p> <p>ボリコナゾール（ブイフェンド）</p> <p>ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリード、オラビ）</p> <p>フルコナゾール（ジフルカン）</p> <p>ホスフルコナゾール（プロジェフ）</p> <p>ポサコナゾール（ノクサファイル）</p> <p>リトナビルを含む製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド）</p> <p>ダルナビル（プリジスタ）</p> <p>アタザナビル（レイアタツ）</p> <p>ホスアンプレナビル（レクシヴァ）</p> <p>エンシトレルビル（ゾコーバ）</p> <p>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）</p> <p>ロナファルニブ（ゾキンヴィ）</p> <p>[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
アドレナリン含有歯科麻酔剤	重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
リドカイン・アドレナリン		
中枢神経抑制剤	相互に作用を増強する	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
アルコール	ことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリップチン等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
エリスロマイシン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用により本剤の AUC が 2.7 倍、 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 シクロスボリン ジルチアゼム 等		本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口クリアランスが減少する可能性がある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を誘導するため、経口クリアランスが増加する可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群 (5%未満)

無動緘默、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、恶心・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つ滞等の症状）を来し、麻痺性イレウスに移行することができる、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。口渴、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

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
消化器	便秘、食欲不振、恶心	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	

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
その他	倦怠感、口渴、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) 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) 頻度不明にはプ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. その他の注意

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 倍高かつたとの報告がある。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. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。[11.1.3 参照]

15.2.2 げっ歯類（マウス、ラット）に 104 週間経口投与したがん原性試験において、マウス（1mg/kg/日以上）で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット（1mg/kg/日）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

「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	：プロナントセリン錠 2mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
	プロナントセリン錠 4mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
	プロナントセリン錠 8mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	：プロナントセリン	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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 : あり
くすりのしおり : あり
その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ロナセント錠 2mg、同錠 4mg、同錠 8mg、同散 2%、同テープ 20mg、同テープ 30mg、同テープ 40mg (住友ファーマ) 他
同 効 薬 : セロトニン・ドバミン拮抗薬 (リスペリドン、パリペリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物) 等

7. 国際誕生年月日

2008年1月25日

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

製造販売承認年月日 : 2019年2月15日

承認番号 : プロナントセリン錠 2mg 「ニプロ」 : 23100AMX00142000
プロナントセリン錠 4mg 「ニプロ」 : 23100AMX00143000
プロナントセリン錠 8mg 「ニプロ」 : 23100AMX00144000

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

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」の追加

一部変更承認年月日：2025年7月23日

〈用法及び用量〉「通常、小児にはプ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、徐々に增量する。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。」を追加する。

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）期間に関する期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
プロナンセリン錠 2mg「ニプロ」	1179048F1019	1179048F1124	126832401	622683201
プロナンセリン錠 4mg「ニプロ」	1179048F2015	1179048F2120	126833101	622683301
プロナンセリン錠 8mg「ニプロ」	1179048F3127	1179048F3127	126834801	622683401

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 病気とくすり 2017 薬局 68(4)、626 (2017)
- 2) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験 (2mg)
- 3) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験 (4mg)
- 4) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験 (8mg)
- 5) ニプロ(株)社内資料：長期保存試験 (2mg)
- 6) ニプロ(株)社内資料：長期保存試験 (4mg)
- 7) ニプロ(株)社内資料：長期保存試験 (8mg)
- 8) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (2mg)
- 9) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (4mg)
- 10) ニプロ(株)社内資料：無包装状態での安定性試験 (8mg)
- 11) ニプロ(株)社内資料：分割後の安定性試験 (4mg)
- 12) ニプロ(株)社内資料：分割後の安定性試験 (8mg)
- 13) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (溶出) (2mg)
- 14) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (溶出) (4mg)
- 15) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (溶出、血漿中濃度測定) (8mg)
- 16) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験(1) (2mg・4mg・8mg)
- 17) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験(2) (2mg・4mg・8mg)
- 18) 三浦貞則：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 297-314 (L20200832)
- 19) 村崎光邦：臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 2059-2079 (L20200833)
- 20) 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、CTD2.7.6.1.15) (L20230408)
- 21) 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、CTD2.7.6.1) (L20240469)
- 22) 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、CTD2.7.3.3、2.7.3.6) (L20250034)
- 23) 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、CTD2.7.4.5) (L20250035)
- 24) 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、CTD2.7.6.1.20) (L20230409)
- 25) 村崎光邦：臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 2241-2257 (L20200834)
- 26) 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、CTD2.7.6.1.21、審査報告書) (L20230410)
- 27) 木下利彦：臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 135-153 (L20200835)
- 28) 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、CTD2.7.6.1.22、審査報告書) (L20230411)

- 29) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験 (ロナゼン錠/散 : 2021年3月23日承認、CTD2.7.6.2) (L20240470)
- 30) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験 (ロナゼン錠/散 : 2021年3月23日承認、CTD2.7.3.3、2.7.3.6) (L20250036)
- 31) 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験 (ロナゼン錠/散 : 2021年3月23日承認、CTD2.7.4.5) (L20250037)
- 32) 采輝昭ほか : 臨床精神薬理. 2007 ; 10 : 1263-1272 (L20200836)
- 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 (ロナゼンテープ : 2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2.1) (L20230414)
- 34) ムスカリンM₃受容体への結合親和性 (ロナゼンテープ : 2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2.2) (L20230415)
- 35) N-脱エチル体の薬理作用 (in vitro試験) (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2) (L20240473)
- 36) Noda Y., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993 ; 265 : 745-751 (L20200838)
- 37) メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用 (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2) (L20230416)
- 38) 薬物動態試験 (単回投与) (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230395)
- 39) 食事の影響の検討 (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.6.1.9) (L20230396)
- 40) 薬物動態試験 (反復投与) (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230397)
- 41) 小児統合失調症患者での薬物動態 (ロナゼン錠/散 : 2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2) (L20240471)
- 42) 小児統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析 (ロナゼン錠/散 : 2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3) (L20240472)
- 43) 松本和也ほか : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 891-899 (L20200830)
- 44) エリスロマイシンとの薬物相互作用試験 (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230405)
- 45) 松本和也ほか : 臨床精神薬理. 2008 ; 11 : 901-909 (L20200831)
- 46) グレープフルーツジュースとの相互作用試験 (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230406)
- 47) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1.13) (L20230407)
- 48) 吸収 (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.6.4.3) (L20230399)
- 49) 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) (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230400)
- 50) ヒト血清たん白結合の検討2 (プロナンセリンおよび代謝物を用いた検討) (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230400)
- 51) 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) (ロナゼン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230398)

- 52) 代謝経路 (ロナセン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230402)
- 53) ヒト代謝CYPの同定 (ロナセン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2) (L20230402)
- 54) 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、CTD2.6.2.2) (L20230401)
- 55) 脳内代謝物 (ロナセン錠/散 : 2008年1月25日承認、CTD2.6.4.5) (L20230403)
- 56) ^{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、CTD2.7.2.2) (L20230404)
- 57) ニプロ(株)社内資料 : 粉碎後の安定性試験 (8mg)
- 58) ニプロ(株)社内資料 : 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (2mg)
- 59) ニプロ(株)社内資料 : 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (4mg)
- 60) ニプロ(株)社内資料 : 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 (8mg)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 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ま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⁵⁷⁾

粉砕後の安定性

試験項目：外観、含量（%）、純度試験 類縁物質

プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」

保存条件 保存形態	試験項目	開始時	17日目	50日目
温度 25°C/ 湿度 60%RH/ 光 120万lx・hr	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし
	含量 (%)	99.8	99.6	98.7
	純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法

(1) 崩壊懸濁試験

シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、約55°Cのお湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。繰り返し数は2回とした。

(2) 通過性試験

得られた懸濁液を8Fr. 経管チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入後に適量の約55°Cのお湯を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗うとき、注入器及びチューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。また、参考試験として8Fr. 経管チューブ通過後の懸濁液についてpHを測定した。繰り返し数は2回とした。

試験結果

①プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」⁵⁸⁾

試験製剤	試験条件	繰り返し	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験		pH
				観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存	
プロナンセリン錠 2mg 「ニプロ」	水 (約 55°C)	2	5 分	横転後、崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし	6.7

②プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」⁵⁹⁾

試験製剤	試験条件	繰り返し	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験		pH
				観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存	
プロナンセリン錠 4mg 「ニプロ」	水 (約 55°C)	2	5 分	横転後、崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし	6.7

③プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」⁶⁰⁾

試験製剤	試験条件	繰り返し	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験		pH
				観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存	
プロナンセリン錠 8mg 「ニプロ」	水 (約 55°C)	2	5 分	横転後、崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし	6.8

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第3版 (株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

該当資料なし

二フ.口 株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号