

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

ブロナンセリン製剤

ロナセン[®]錠2mgロナセン[®]錠4mgロナセン[®]錠8mgロナセン[®]散2%LONASEN[®] Tablets, Powders

剤形	素錠、散剤		
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	ロナセン錠 2mg：1錠中ブロナンセリン 2mg ロナセン錠 4mg：1錠中ブロナンセリン 4mg ロナセン錠 8mg：1錠中ブロナンセリン 8mg ロナセン散 2%：1g 中ブロナンセリン 20mg		
一般名	和名：ブロナンセリン 洋名：Blonanserin		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		錠2mg/錠4mg/散2%	錠8mg
	製造販売承認年月日	2008年1月25日	2009年12月2日
	薬価基準収載年月日	2008年4月18日	2010年4月23日
	販売開始年月日	2008年4月22日	2010年4月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp		

本IFは2026年3月改訂の電子化された添付文書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 ー日本病院薬剤師会ー

(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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「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、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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
4. 吸収	36
5. 分布	37
6. 代謝	38
7. 排泄	39
8. トランスポーターに関する情報	40
9. 透析等による除去率	40
10. 特定の背景を有する患者	40
11. その他	40

VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	41
1.	警告内容とその理由	41
2.	禁忌内容とその理由	41
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	41
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	41
5.	重要な基本的注意とその理由	41
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	42
7.	相互作用	44
8.	副作用	46
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	58
10.	過量投与	58
11.	適用上の注意	58
12.	その他の注意	58
IX.	非臨床試験に関する項目	59
1.	薬理試験	59
2.	毒性試験	61
X.	管理的事項に関する項目	64
1.	規制区分	64
2.	有効期間	64
3.	包装状態での貯法	64
4.	取扱い上の注意	64
5.	患者向け資材	64
6.	同一成分・同効薬	64
7.	国際誕生年月日	64
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	64
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	64
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
11.	再審査期間	64
12.	投薬期間制限に関する情報	64
13.	各種コード	65
14.	保険給付上の注意	65
XI.	文献	66
1.	引用文献	66
2.	その他の参考文献	67
XII.	参考資料	68
1.	主な外国での発売状況	68
2.	海外における臨床支援情報	68
XIII.	備考	69
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	69
2.	その他の関連資料	70

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

当社では1980年代より、(1)新規構造を有する、(2)ドパミン D₂ 受容体遮断作用とともにセロトニン受容体、特にセロトニン 5-HT₂ 受容体遮断作用を有する、(3)ハロペリドールと同様に強い抗精神病作用が期待される、(4)錐体外路系副作用の発現が少ない行動薬理学的特性を有する、といった特性を持つ新規抗精神病薬の創薬を目指して、スクリーニングを開始した。

候補化合物の中から、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し、臨床での抗精神病効果と相関性があるとされている動物モデルで効果がみられ、更に定型抗精神病薬に比べて錐体外路症状の発現が少ないと考えられる新規化合物として、シクロオクタピリジン骨格を有するプロナンセリンを見出した。

非臨床試験の結果より、プロナンセリンは統合失調症の陽性及び陰性症状を改善し、錐体外路症状、眠気、低血圧、体重増加などの副作用発現が少ない抗精神病薬となることが期待されたため、1992年より第Ⅰ相臨床試験を開始した。以降、成人の統合失調症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験(1)を実施し、1997年より第Ⅲ相試験(対照薬：ハロペリドール)、1998年より長期投与試験(2)及び(3)、2003年より第Ⅲ相試験(対照薬：リスペリドン)を実施した。

その後に製造販売承認申請を行い、2008年1月に「ロナセン錠 2mg/錠 4mg/散 2%」の承認を取得し、2008年4月に販売を開始した。

2009年12月には「ロナセン錠 8mg」の承認を取得し、2010年4月に販売を開始した。

また、2012年より小児(12～18歳)の統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施し、2021年3月に小児に対する用法及び用量追加にかかわる一部変更が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (2) 統合失調症における幻覚・妄想などの陽性症状、情動的引きこもり・情動の平板化などの陰性症状に対して改善効果を示す。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 成人の統合失調症患者を対象にリスペリドン及び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、リスペリドンとの比較試験では陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: 以下、PANSS)の合計スコア変化量、ハロペリドールとの比較試験では最終全般改善度の改善率を有効性主要評価項目として本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 成人の統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験において最終評価時の改善率(中等度改善以上)は、長期投与試験(1)、(2)、(3)の順に、60.4% (29/48 例)、68.3% (41/60 例)、48.1% (153/318 例)であった。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
- (5) 小児(12～18歳)の統合失調症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において投与6週後のベースラインからのPANSS合計スコア変化量を主要評価項目として本剤の有効性が検証された。(「V-5-(4) 検証的試験」の項参照)
- (6) 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

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I-6. RMP の概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材（ロナセン錠/散）	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。

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(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	該当なし
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	適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）（ロナセンテープ）	
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		
該当なし		

↓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
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
医療従事者用情報提供資材（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）の作成と提供
患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ20mg/30mg/40mgを使用されている方へ」）の作成と提供

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

ロナセン錠 2mg、ロナセン錠 4mg、ロナセン錠 8mg、ロナセン散 2%

(2) 洋名

LONASEN Tablets, Powders

(3) 名称の由来

一般名の「Blonanserin」より「lonasen」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブロンアンセリン（JAN）

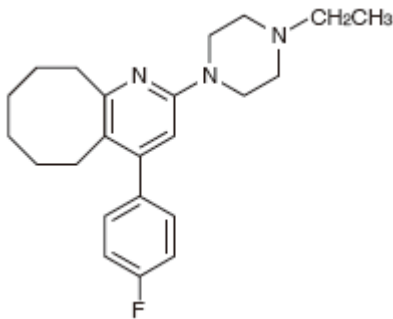
(2) 洋名（命名法）

Blonanserin（JAN、INN）

(3) ステム

-anserin : serotonin receptor antagonists (mostly 5-HT₂)

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

治験薬コード：AD-5423、DSP-5423

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

(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。

ブロナンセリンの各種溶媒に対する溶解性（20℃）

溶媒	本薬 1g を溶かすのに 要する溶媒量（mL）	日局表現
酢酸（100）	2.0	溶けやすい
メタノール	37～48	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	36～40	やや溶けにくい
アセトニトリル	149～170	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。（25℃、98%相対湿度下、57 日間放置）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123～126℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.73（紫外可視吸光度測定法）

(6) 分配係数

pH の上昇に伴い有機層に分配される割合が大きくなり、pH8.3 以上では、分配比は水層の pH に影響されず一定となった。

ブロナンセリンの分配比

pH	1-オクタノール/緩衝液
2.2	1.9×10^{-1}
3.0	9.9×10^{-1}
4.0	3.2×10^1
4.9	7.0×10^2
5.5	2.7×10^3
8.3	3.9×10^4
10.1	3.9×10^4

(7) その他の主な示性値

異性体：光学異性体はない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、融点、類縁物質、乾燥減量、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋/ 防湿ファイバードラム	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋/ 防湿ファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
		60℃		3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、93%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
		40℃、75%RH		6 ヶ月	変化なし
	光	約 25℃、D65 蛍光ランプ a)	シャーレ	120 万 lx・hr、 240W・h/m ²	変化なし

a)照度 3000lx、紫外線強度 60μW/cm²

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 日局 紫外可視吸光度測定法

(2) 日局 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

日局 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、散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロナセン錠 2mg			ロナセン錠 4mg			ロナセン錠 8mg		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠			白色の割線入り素錠		
外形									
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 5.8	約 2.4	約 60	約 7.5	約 2.3	約 120	約 9	約 3.2	約 240

販売名	ロナセン散 2%
色・剤形	白色の散剤
外形	—
大きさ	—

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

ロナセン散 2%

粒度：日局一般試験法 製剤の粒度の試験法により試験を行うとき製剤総則中の散剤の粒度規定に適合

(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	ロナセン錠 2mg	ロナセン錠 4mg	ロナセン錠 8mg	ロナセン散 2%
有効成分	1錠中プロナンセリン 2mg	1錠中プロナンセリン 4mg	1錠中プロナンセリン 8mg	1g 中プロナンセリン 20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	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、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

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ロナセン錠 2mg、錠 4mg、錠 8mg

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量、類縁物質

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	変化なし
			ポリエチレン瓶 (密栓)		
加速試験		40℃、75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
			ポリエチレン瓶 (密栓)		
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶 (開栓)	2 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
	光	25℃ D65 蛍光ランプ a)	シャーレ	120 万 lx・hr	変化なし

a)照度 3000lx、紫外線強度 75μW/cm²

試験項目：性状、含量、硬度、溶出性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
無包装状態での試験	温度	40℃、遮光	褐色ガラス瓶 (気密)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、75%RH、遮光	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	硬度の低下 (規格内*)
	光	25℃、湿度：成り行き 3000lx	白色ガラス瓶 (気密)	120 万 lx・hr	変化なし

*硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上

ロナセン散 2%

試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量、類縁物質、粒度、乾燥減量

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	ポリエチレン瓶 (密栓)	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	ポリエチレン瓶 (密栓)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	褐色ガラス瓶 (開栓)	2 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	乾燥減量のわずかな増加
	光	25℃ D65 蛍光ランプ a)	シャーレ	120 万 lx・hr	変化なし

a)照度 3000lx、紫外線強度 75μW/cm²

試験項目：性状、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
分包状態での試験	40℃、75%RH、暗室	グラシン紙分包	6 ヶ月	変化なし
	25℃、60%RH、暗室	グラシン紙分包	6 ヶ月	変化なし

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）

ロナセン散2%：「XIII-2. その他の関連資料（ロナセン散2%配合変化表）」を参照

9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

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

〈ロナセン錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ロナセン錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [瓶、バラ]

〈ロナセン錠 8mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [瓶、バラ]

〈ロナセン散 2%〉

100g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
ロナセン錠2mg	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
ロナセン錠4mg	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
ロナセン錠8mg	瓶	高密度ポリエチレン（瓶）、ポリプロピレン（キャップ）
ロナセン散2%	瓶	高密度ポリエチレン（瓶）、ポリプロピレン（キャップ）

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]

(解説)

本剤では低出生体重児、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ため設定した。(「VIII-6-(7)小児等」の項参照)

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

「V-5-(3)用量反応探索試験」及び「V-5-(4)検証的試験」の項参照

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。

(解説)

7.1 本剤の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験及び長期投与試験で、投与開始後1週間未満で増量した被験者が少なく、安全性が十分に確認されていないことを踏まえ、増量する場合の間隔について注意喚起するため記載した。

7.2 成人において本剤からブロナンセリン経皮吸収型製剤への切り替え用量は、ブロナンセリン経皮吸収型製剤の電子添文の臨床成績の項を参考に選択すること。ブロナンセリン経皮吸収型製剤は小児に対する適応がない。

【プロナンセリン経皮吸収型製剤（ロナセンテープ） 電子化された添付文書 臨床成績（一部抜粋）】

17.1.2 国内第3相長期投与試験

国内の統合失調症患者を対象に、本剤への直接切り替えによる非盲検 52 週間長期投与試験を実施した（1日1回、40mg、60mg 又は 80mg の漸増漸減法）。

（中略）

なお、ロナセン錠単剤 6 週間投与後に本剤貼付を開始したコホートでは、下表に示す用量でロナセン錠から本剤へ切り替えた¹⁾。 [7.参照]

ロナセン錠最終投与量	本剤開始貼付量
8mg/日	40mg/日
12mg/日	60mg/日
16mg/日	80mg/日

なお、プロナンセリンの血中濃度を高く維持することを目的としてプロナンセリン経皮吸収型製剤及び本剤を併用することは過量投与に繋がるため、注意すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【成人】

国内において本剤の有効性を検討するために統合失調症患者を対象に実施した臨床試験は、二重盲検比較試験（2 試験）、一般臨床試験（2 試験）及び長期投与試験（3 試験）の 7 試験である。

臨床試験の概要を次に示す。

分類	試験名 [試験番号]	デザイン (比較対照薬)	用法及び用量	有効性 評価例数	投与期間
8 週間 投与	二重盲検比較試験				
	第Ⅲ相試験 (ハロペリドール) [AD5423-301-5]	無作為化二重盲検 (ハロペリドール)	8~24mg/日 1日2回	238 例	8 週間
	第Ⅲ相試験 (リスペリドン) [AD5423-308-17]	無作為化二重盲検 (リスペリドン)	8~24mg/日 1日2回	300 例	8 週間
	一般臨床試験（8 週間オープン試験）				
	前期第Ⅱ相試験 [AD5423-201-2]	オープン (なし)	2~20mg/日 1日2回	80 例	8 週間
	後期第Ⅱ相試験 [AD5423-202-3]	オープン (なし)	4~24mg/日 1日2回	140 例	8 週間
長 期 投 与	長期投与試験 (1) [AD5423-203-4]	オープン (なし)	4~24mg/日 1日2回	51 例	26~60 週間 ^{#1}
	長期投与試験 (2) [AD5423-302-8]	オープン (なし)	4~24mg/日 1日2回	61 例	26~56 週間
	長期投与試験 (3) [AD5423-302-12]	オープン (なし)	4~24mg/日 1日2回	321 例	26~56 週間

#1：後期第Ⅱ相試験での投与期間を含む

【小児】
評価資料

相	試験略名 (試験番号)	デザイン	用法及び用量	評価例数	有効性	安全性	薬物 動態
Ⅲ	国内第Ⅲ相試験、 検証的試験 (D4907001)	多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	治療期（6週間）： プラセボ、8mg/日、 16mg/日 移行期（最長2週 間）：プラセボ、 8mg/日、16mg/日 1日2回食後経口投与	FAS：150例 プラセボ群 47例 8mg群 51例 16mg群 52例 安全性評価対象 集団：151例 薬物動態評価対象 集団：101例	○	○	○
	国内長期投与試験 (D4907002)	多施設共同 無対照 非盲検 漸増漸減法	52週間 4～24mg/日で適宜増 減 1日2回食後経口投与	安全性評価対象 集団：106例 薬物動態評価対象 集団：103例	○	○	○

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相試験

健康成人男性を対象に単回及び反復経口投与による安全性並びに薬物動態を検討する目的で、ハロペリドールを対照薬として単盲検法により検討する第Ⅰ相試験を実施した。低用量から開始して、安全性を確認しながら漸増（本剤 0.04～4mg、ハロペリドール 0.25～3mg 単回投与、本剤 1mg、ハロペリドール 1mg を1日1回7日間反復投与）した。

その結果、重篤な有害事象、あるいは投与中止に至った有害事象はなく、発現割合が高かったのは傾眠、異常感、無力症、頭痛であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 前期第Ⅱ相試験

統合失調症患者 81 例を対象に、有効性、安全性及び推測される至適用量を検討する目的で前期第Ⅱ相試験を実施した。2mg/日から開始し症状に応じて 20mg/日までの範囲で増減（増減幅 2～4mg/日）し、1日2回に分割して8週間（至適用量検討期間：6週間、以後は至適用量を継続投与）投与した。その結果、有効性については最終全般改善度改善率が 48.1%（38/79 例）と効果がみられた。安全性については特に大きな問題はみられず、錐体外路系副作用は定型抗精神病薬より少ないと推察された。また、20mg/日までの範囲で副作用の発現は用量依存的なものではなく、24mg/日が投与された症例で新たな副作用もみられなかったことから、最大用量を 20mg/日以上とすることも可能と考えられた。

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	判定不能	改善率 ^{#1,#2}
8 (10.1)	30 (38.0)	17 (21.5)	7 (8.9)	7 (8.9)	8 (10.1)	2 (2.5)	79	1	48.1%

例数 (%)

#1：中等度改善以上の症例の割合

#2：判定不能の1例を除外して算出（38/79 例）

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 後期第Ⅱ相試験

統合失調症患者 149 例を対象に、有効性、安全性、有用性及び至適用量を検討する目的で後期第Ⅱ相試験を実施した。前期第Ⅱ相試験結果を基に、4mg/日（前治療抗精神病薬の使用状況に応じて 8mg/日へ変更可）から開始し、症状に応じて 24mg/日（前期第Ⅱ相試験時の最高使用量）までの範囲で増減（増量幅 4mg/日）して 8 週間（至適用量検討期間：6 週間、以後は至適用量を継続投与）投与した。

その結果、最終全般改善度改善率は 48.6%（68/140 例）であり、本剤は 4～24mg/日で有効であることが確認されたが、4mg/日から開始した症例では症状悪化による投与中止率が高かったことから、至適用量範囲は 8～24mg/日であると考えられた。

安全性については、4～24mg/日で統合失調症に対する治療薬として大きな問題はみられなかった。

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	改善率 ^{#1}
15 (10.7)	53 (37.9)	29 (20.7)	16 (11.4)	8 (5.7)	8 (5.7)	11 (7.9)	140	48.6%

例数 (%)

#1：中等度改善以上の症例の割合

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロナセリンとして 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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【成人】

① 国内第Ⅲ相試験（リスペリドンを対照薬とした二重盲検比較試験）²⁾

成人統合失調症患者（15 歳以上）302 例を対象に、リスペリドンに対照薬として有効性を検討する第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目は最終評価時の PANSS 合計スコア変化量とし、本剤のリスペリドンに対する非劣性を検証した。本剤は 8～24mg/日（開始用量 8mg/日、増減幅 4mg/日）、リスペリドンは 2～6mg/日（開始用量 2mg/日、増減幅 1mg/日）を 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。

その結果、本剤の最終評価時の PANSS 合計スコア変化量は -11.1 ± 17.3 であり、本剤投与群とリスペリドン投与群の差の 95%信頼区間 ($-4.40 \sim 3.48$) の下限が、予め設定した許容差である -7 を上回ったため、本剤のリスペリドンに対する非劣性が検証された。両群とも最終評価時の PANSS 合計及び全ての尺度別スコアは投与前より改善した ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の符号付順位検定)。

副作用は本剤投与群では 156 例中 148 例 (94.9%) に 824 件発現し、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。リスペリドン投与群では 145 例中 142 例 (97.9%) に 769 件発現した。

② 国内第Ⅲ相試験（ハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験）³⁾

成人統合失調症患者（16 歳以上）265 例を対象に、ハロペリドールを対照薬として有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目は有効性が最終全般改善度でハロペリドールに対する非劣性を検証し、安全性が錐体外路系副作用発現割合での群間比較を行った。本剤は 8～24mg/日（開始用量 8mg/日、増減幅 4mg/日）、ハロペリドールは 4～12mg/日（開始用量 4mg/日、増減幅 2mg/日）を 1 日 2 回に分けて 8 週間投与した。

その結果、最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤投与群が 61.2%（74/121 例）、ハロペリドール投与群が 51.3%（60/117 例）で、ハンディキャップ方式 ($\Delta = 10\%$) により本剤のハロペリドールに対する非劣性が検証された。両群とも最終評価時の PANSS 合計及び全ての尺度別スコアは投与前より改善した ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

PANSS 合計スコア変化量についても、本剤投与群が -10.0 ± 18.4 、ハロペリドール投与群が -7.8 ± 18.2 とほぼ同程度の改善を示した。

副作用は本剤群では 129 例中 106 例 (82.2%) に、ハロペリドール群では 132 例中 110 例 (83.3%) に発現し、両群の副作用発現割合は同程度であった。錐体外路系副作用発現割合は本剤がハロペリドールに比べ有意に低く、特に振戦、アカシジア、運動能遅延の発現割合がハロペリドールより低かった。

	リスペリドンとの比較試験 ²⁾		ハロペリドールとの比較試験 ³⁾	
	本剤	リスペリドン	本剤	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

注) PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale : 陽性・陰性症状評価尺度)

統合失調症の評価尺度のひとつ。以下の計30項目を1(症状なし)から7(最重度)までの7段階で評価するもの。

陽性尺度	陰性尺度	総合精神病理尺度	
妄想	情動の平板化	心気症	不自然な思考内容
概念の統合障害	情動的ひきこもり	不安	失見当識
幻覚による行動	疎通性の障害	罪責感	注意の障害
興奮	受動性/意欲低下による社会的ひきこもり	緊張	判断力と病識の欠如
誇大性	抽象的思考の困難	奇癖と不自然な姿勢	意志の障害
猜疑心	会話の自発性と流暢さの欠如	抑うつ	衝動性の調節障害
敵意	常同的思考	運動減退	没入性
		非協調性	自主的な社会回避

注) 本邦におけるハロペリドールの承認された用法及び用量は「ハロペリドールとして、通常成人1日0.75～2.25mgから始め、徐々に増量する。維持量として1日3～6mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

【小児】

①国内第Ⅲ相試験(検証的試験)^{4,5)}

主 要 的 目 的	小児(12～18歳)の統合失調症患者を対象とし、ロナセン錠8又は16mg/日を6週間投与した時の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。
試 験 デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較
対 象	12歳以上18歳以下の統合失調症患者(ランダム化された)151例:プラセボ群47例、8mg群51例、16mg群53例 FASはベースラインのPANSS評価がない16mg群1例を除いた150例:プラセボ群47例、8mg群51例、16mg群52例
主 な 選 択 基 準	1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IVTR)の診断基準に基づき統合失調症と診断された患者(MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW for Children and Adolescents (M.I.N.I.KID)を補助的に使用) 2) スクリーニング時及び治療期開始前のPANSS合計スコア60～120でCGI-S評価が3(Mildly)以上の患者 3) 同意取得時の年齢が12歳以上18歳以下の患者
主 な 除 外 基 準	1) ロナセン錠の禁忌に該当する患者 2) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症の合併又は既往歴がある患者 3) パーキンソン病の患者 4) クロザピンの服用歴がある患者、又は、スクリーニング時の前1年(365日)以内に2種類以上の抗精神病薬を十分量服用しても精神症状が改善しなかったと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 5) スクリーニング時の前3ヵ月(90日)以内に抗精神病薬のデポ剤(持続性製剤)の投与を受けた患者 6) プロナセリンの投与を受けたことのある患者

試験方法	<p>【治療期（6週間）】 プラセボ、本剤 8mg 又は 16mg 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。 (8mg 群：投与開始から 7 日間は 4mg/日、8 日目以降 8mg/日 16mg 群：投与開始から 7 日間は 4mg/日、8 日目から 7 日間は 8mg/日、15 日目以降 16mg/日)</p> <p>【移行期（最長 2 週間）】 治療期終了後、長期投与試験への移行を希望した患者について治療期と同じ用量を投与。 (プラセボ群：プラセボ、8mg 群：8mg/日、16mg 群：16mg/日)</p> <p>【事後観察期（1~2 週間）】 治療期終了後、長期投与試験への移行を希望しなかった患者の状態を観察</p>																														
評価項目	<p><有効性> 1) 主要評価項目：治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量 2) 副次的評価項目： - 最終評価時及び各評価時期の各評価 PANSS サブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量、PANSS 症状別スコア変化量、PANSS スコアの寛解率、Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness (以下、CGI-S) スコア変化量、Clinical Global Impressions scale-Global Improvement (以下、CGI-I) の改善率、PANSS responder (PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した患者) の割合 - 各評価時期の PANSS 合計スコア変化量 - 本剤投与開始日から治療期の最終服薬日までの日数</p> <p><安全性> 有害事象及び副作用の発現割合、錐体外路系有害事象の発現割合 - 最終評価時及び各評価時期の各評価 Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale (以下、DIEPSS) 合計スコア (概括重症度を除く) 変化量、DIEPSS 症状別スコア変化量、抗パーキンソン薬の併用割合、Clinical Global Impression of Suicide Severity (CGI-SS) スコア変化量と悪化率 [CGI-SS の最新の改善状態が 6 (Much worse) 又は 7 (Very much worse) になった被験者の割合]、臨床検査値・バイタルサイン及び体重の変化量、心電図所見及び心電図パラメータ変化量</p> <p><薬物動態> 血漿中ブロナンセリン濃度</p>																														
結果	<p><有効性> 1) 主要評価項目：治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量 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。</p> <table border="1" data-bbox="383 1310 1428 1646"> <thead> <tr> <th rowspan="3">投与群</th> <th rowspan="3">例数</th> <th colspan="2">PANSS 合計スコア</th> <th colspan="2">プラセボ群との比較</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>投与 6 週後における ベースラインからの変化量^{a)}</th> <th rowspan="2">群間差 [95%信頼区間]</th> <th rowspan="2">p 値^{b)}</th> </tr> <tr> <th>平均値 ± 標準偏差</th> <th>最小二乗平均値 ± 標準誤差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>47</td> <td>89.8 ± 10.41</td> <td>-10.6 ± 2.78</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>8mg</td> <td>51</td> <td>86.5 ± 13.53</td> <td>-15.3 ± 2.76</td> <td>-4.7 [-12.49, 3.03]</td> <td>0.230</td> </tr> <tr> <td>16mg</td> <td>52</td> <td>88.7 ± 13.81</td> <td>-20.5 ± 2.71</td> <td>-9.9 [-17.61, -2.25]</td> <td>0.012</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 (Mixed Model for Repeated Measures) による解析を実施した。 b) 第一段階として、プラセボ群と本剤併合群 (本剤 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、第二段階として本剤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本剤併合群との比較における p 値は 0.032 であった。</p> <p>2) 副次的評価項目： - 最終評価時 (LOCF: Last observation carried forward) の PANSS サブスケール別合計スコア変化量 プラセボ群、8mg 群、16mg 群の順に、以下の通りであった (平均値±標準偏差)。 陽性症状サブスケール -2.1±5.83、-3.6±6.23、-4.6±5.27 陰性症状サブスケール -2.7±5.39、-3.4±4.51、-4.6±4.70 総合精神病理サブスケール -5.6±12.45、-6.8±8.60、-8.9±10.19</p>	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 ± 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
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 ± 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																										

- 最終評価時（LOCF）の CGI-I 改善率
CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった患者の割合は、プラセボ群、8mg 群、16mg 群の順に、17.4%（8/46 例）、35.3%（18/51 例）、42.3%（22/52 例）であった。
- 最終評価時（LOCF）の PANSS responder の割合
PANSS 合計スコアが改善した患者の割合は、プラセボ群、8mg 群、16mg 群の順に、20%以上改善した患者の割合 53.2%、54.9%、65.4%、30%以上改善した患者の割合 31.9%、41.2%、59.6%、40%以上改善した患者の割合 19.1%、25.5%、48.1%、50%以上改善した患者の割合 12.8%、21.6%、30.8%
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）は、8mg 群、16mg 群の順に、20%以上改善した患者の割合で、1.10（0.49、2.45）、1.68（0.75、3.78）、30%以上改善した患者の割合で、1.52（0.66、3.51）、3.17（1.39、7.26）、40%以上改善した患者の割合で、1.55（0.59、4.10）、4.08（1.63、10.22）、50%以上改善した患者の割合で、1.97（0.66、5.87）、3.09（1.09、8.78）

3) 年齢別の層別解析（探索的解析）：

15 歳未満、15 歳以上の患者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。

年齢	投与群	例数	PANSS 合計スコア		プラセボとの差
			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)}	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
			平均値 ± 標準偏差	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	
15 歳未満	プラセボ	14	85.4 ± 8.35	-5.1 [-15.15, 4.88]	—
	8mg	16	81.5 ± 9.87	-8.0 [-17.56, 1.51]	-2.9 [-16.73, 10.95]
	16mg	16	86.9 ± 11.80	-26.8 [-36.23, -17.43]	-21.7 [-35.42, -7.97]
15 歳以上	プラセボ	33	91.7 ± 10.75	-13.3 [-19.73, -6.78]	—
	8mg	35	88.9 ± 14.44	-18.5 [-25.01, -11.92]	-5.2 [-14.42, 4.01]
	16mg	36	89.4 ± 14.71	-17.6 [-24.06, -11.14]	-4.3 [-13.49, 4.80]

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。

初発年齢別（13 歳未満、13 歳以上）の患者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。

初発年齢	投与群	例数	PANSS 合計スコア		プラセボとの差
			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)}	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
			平均値 ± 標準偏差	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	
13 歳未満	プラセボ	15	86.3 ± 6.65	-12.3 [-19.40, -5.11]	—
	8mg	16	80.4 ± 11.37	-10.7 [-17.95, -3.43]	1.6 [-8.66, 11.80]
	16mg	21	83.3 ± 13.24	-21.6 [-27.82, -15.37]	-9.3 [-18.81, 0.14]
13 歳以上	プラセボ	32	91.5 ± 11.49	-9.6 [-17.29, -1.88]	—
	8mg	35	89.4 ± 13.63	-18.1 [-25.68, -10.52]	-8.5 [-19.33, 2.30]
	16mg	31	92.3 ± 13.16	-19.6 [-27.67, -11.58]	-10.0 [-21.18, 1.10]

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。

<p><安全性></p> <p>治療期の副作用は、プラセボ群、8mg 群、16mg 群の順に、 25.5% (12/47 例)、54.9% (28/51 例)、75.5% (40/53 例) に認められた。</p> <p>主な副作用 (プラセボ群、8mg 群、16mg 群) は、 アカシジア 4.3% (2 例)、13.7% (7 例)、32.1% (17 例) 傾眠 2.1% (1 例)、13.7% (7 例)、17.0% (9 例) 高プロラクチン血症 2.1% (1 例)、9.8% (5 例)、17.0% (9 例) 血中プロラクチン増加 2.1% (1 例)、5.9% (3 例)、13.2% (7 例) 振戦 0% (0 例)、9.8% (5 例)、9.4% (5 例) ジストニア 0% (0 例)、2.0% (1 例)、11.3% (6 例) 等であった。</p> <p>重篤な副作用として、プラセボ群 1 例で統合失調症、8mg 群 1 例で過換気が認められた。</p> <p>15 歳未満の患者 (46 例) の副作用は、プラセボ群、8mg 群、16mg 群の順に、 14.3% (2/14 例)、56.3% (9/16 例)、81.3% (13/16 例) に認められた。 15 歳未満と小児患者全例で副作用発現割合に差異は認められなかった。</p>
--

2) 安全性試験

【成人】

①国内長期投与試験 (1)

成人統合失調症患者 (16 歳以上) を対象に、長期投与時の有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、後期第 II 相試験から継続して長期投与試験を実施した。後期第 II 相試験対象患者のうち、原則として中等度改善以上の全般改善度を示し、忍容性の面からも特に問題ないと判断された症例を対象とした。投与方法は後期第 II 相試験と同様、投与期間は 6 ヶ月～1 年間とした。総投与例数は 52 例で、そのうち 6 ヶ月以上投与された症例が 37 例、12 ヶ月以上投与された症例が 9 例であった。その結果、全般改善度の最終評価時改善率は 60.4% (29/48 例) であった。副作用発現割合は 65.4% (34/52 例) であり、このうち錐体外路系副作用は 46.2% (24/52 例) に認められた。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。概括安全度では「副作用なし」及び「軽度副作用あり (試験継続)」をあわせた安全率は 50.0% (26/52 例) と後期第 II 相試験終了時の 47.9% (70/146 例) とほぼ同様の値を示した。

②国内長期投与試験 (2) ⁶⁾

成人統合失調症患者 (16 歳以上) を対象に、長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で実施した。8mg/日から開始し、以後 8～24mg/日の範囲で適宜増減 (増減幅 2～8mg/日) して 1 日 2 回に分けて、26～56 週間投与した。原則として本剤単剤投与を行い、抗精神病薬の併用はしないこととした。総投与例数は 61 例で、そのうち 28 週以上投与された症例が 48 例、52 週以上投与された症例が 38 例であった。その結果、最終全般改善度改善率は 68.3% (41/60 例) であった。副作用発現割合は 72.1% (44/61 例) であり、概括安全度では「副作用なし」及び「軽度副作用あり (試験継続)」をあわせた安全率は 28 週後、52～56 週後、最終評価時でそれぞれ 52.1% (25/48 例)、52.6% (20/38 例)、48.3% (29/60 例) であった。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。28 週後と 52～56 週後の安全率はほぼ同様の値を示した。

③国内長期投与試験 (3) ⁷⁾

成人統合失調症患者 (16 歳以上) を対象に、長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で実施した。投与方法は長期投与試験 (2) と同様であったが、抗精神病薬の併用を可とした。総投与例数は 321 例で、そのうち 28 週以上投与された症例が 264 例、52 週以上投与された症例が 155 例であった。その結果、最終全般改善度改善率は 48.1% (153/318 例) であった。副作用発現割合は 68.5% (220/321 例) であった。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。概括安全度では「副作用なし」及び「軽度副作用あり (試験継続)」をあわせた安全率は 28 週後、52～56 週後、最終評価時でそれぞれ 61.7% (163/264 例)、56.8% (88/155 例)、53.6% (172/321 例) であり、28 週後と 52～56 週後の安全率はほぼ同様の値を示した。

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）⁶⁾ 及び長期投与試験（3）⁷⁾ として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

二重盲検比較試験（対照薬：リスペリドン又はハロペリドール）、一般臨床試験及び長期投与試験における臨床試験成績（最終全般改善度における改善率）は次のとおりである。

	二重盲検比較試験	一般臨床試験 (8週間オープン試験)	長期投与試験
最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上の例数/評価例数)	55.4% (153/276)	48.2% (106/220)	52.4% (227/433)

【小児】

①国内長期投与試験^{8,9)}

目的	小児の統合失調症患者を対象とし、ロナセン錠4～24mg/日を52週間投与した時の安全性、有効性、薬物動態について検討する。
試験デザイン	多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法
対象	小児の統合失調症患者（検証的試験から移行し本試験で投与開始した患者）106例
主な選択基準	1) 検証的試験を完了し、本試験への参加を希望する患者 2) 試験の目的、予測される薬効・薬理作用及び危険性等について検証的試験の治療期6週後の評価終了までに十分に説明をうけ理解が得られ、試験参加に自由意思による同意を文書で得られた患者
主な除外基準	1) ロナセン錠の禁忌に該当する患者 2) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症の合併のある患者 3) パーキンソン病の患者
試験方法	本剤を初回投与量4mg/日、4～24mg ^{注)} /日の範囲で適宜増減して、1日2回に分けて朝食後及び夕食後に52週間経口投与。増減は各評価時期に行い、1回の増減量は4mg（1日8mg）を超えず、1回投与量は12mgを超えない。増量又は減量した場合は、その後最低1週間は用法・用量を変更しない。
評価項目	<有効性> 1) 主要評価項目：最終評価時のPANSS合計スコア変化量 2) 副次的評価項目： - 最終評価時及び各評価時期の各評価 PANSSサブスケール別合計スコア変化量、PANSS5因子モデル別合計スコア変化量、PANSS症状別スコア変化量、PANSSスコアの寛解率、CGI-Sスコア変化量、CGI-Iの改善率、PANSS responder（PANSS合計スコアがベースラインより20%以上改善した患者）の割合 - 各評価時期のPANSS合計スコア変化量 - 本剤投与開始日から治療期の最終服薬日までの日数

	<p><安全性> 有害事象及び副作用の発現割合、錐体外路系有害事象の発現割合 - 最終評価時及び各評価時期の各評価 DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量、DIEPSS 症状別スコア変化量、抗パーキンソン薬の併用割合、CGI-SS スコア変化量と悪化率 [検証試験の治療期開始時からの比較で CGI-SS の最新の改善状態が 6 (Much worse) 又は 7 (Very much worse) になった被験者の割合]、臨床検査値・バイタルサイン・体重及び BMI の変化量、心電図所見及び心電図パラメータ変化量</p> <p><薬物動態> 血漿中プロナンセリン濃度、代謝物 M-1 (N-脱エチル体) 濃度</p>																																																																						
結果	<p><有効性> 1) 主要評価項目：最終評価時の PANSS 合計スコア変化量 長期投与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。</p> <table border="1" data-bbox="416 622 1406 840"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>例数</th> <th>PANSS 合計スコア</th> <th>ベースラインからの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期投与試験のベースライン</td> <td>106</td> <td>68.7 ± 16.01</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>12 週後</td> <td>95</td> <td>62.0 ± 15.26</td> <td>-5.6 ± 11.34</td> </tr> <tr> <td>28 週後</td> <td>81</td> <td>60.3 ± 16.12</td> <td>-6.7 ± 13.51</td> </tr> <tr> <td>52 週後</td> <td>63</td> <td>56.1 ± 15.29</td> <td>-9.7 ± 16.18</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF) ^{a)}</td> <td>105</td> <td>62.9 ± 18.82</td> <td>-6.0 ± 15.77</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差 a) LOCF : Last observation carried forward</p> <p>2) 副次的評価項目： - 最終評価時 (LOCF) の PANSS サブスケール別合計スコア変化量 長期投与試験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は次のとおりであった。 陽性症状サブスケール -1.1 ± 4.25 陰性症状サブスケール -2.1 ± 4.43 総合精神病理サブスケール -2.8 ± 8.98 - 最終評価時 (LOCF) の CGI-I 改善率 検証的試験の治療期開始時からの比較で CGI-I が 1 (Very much improved) 又は 2 (Much improved) になった被験者の割合は 43.3% (45/104 例) であった。 - 最終評価時 (LOCF) の PANSS responder の割合 最終評価時の PANSS 合計スコアが検証的試験の治療期ベースラインから 20%、30%、40%、50%以上改善した患者の割合は、順に、75.5%、70.8%、57.5%、44.3% であった。</p> <p>3) 年齢別の層別解析（探索的解析）： 15 歳未満、15 歳以上の患者の長期投与試験のベースラインから最終評価時までの PANSS 合計スコア変化量は以下のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="416 1415 1406 1615"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>評価時期</th> <th>例数</th> <th>PANSS 合計スコア</th> <th>長期投与試験のベースラインからの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">15 歳未満</td> <td>長期投与試験のベースライン</td> <td>30</td> <td>67.3 ± 14.06</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF) ^{a)}</td> <td>30</td> <td>58.0 ± 15.04</td> <td>-9.3 ± 11.53</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">15 歳以上</td> <td>長期投与試験のベースライン</td> <td>76</td> <td>69.2 ± 16.78</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF) ^{a)}</td> <td>75</td> <td>64.8 ± 19.89</td> <td>-4.7 ± 17.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差 a) LOCF : Last observation carried forward</p> <p>初発年齢別（13 歳未満、13 歳以上）の患者の長期投与試験のベースラインから最終評価時までの PANSS 合計スコア変化量は次のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="416 1762 1406 1962"> <thead> <tr> <th>初発年齢</th> <th>評価時期</th> <th>例数</th> <th>PANSS 合計スコア</th> <th>長期投与試験のベースラインからの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">13 歳未満</td> <td>長期投与試験のベースライン</td> <td>42</td> <td>66.7 ± 15.83</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF) ^{a)}</td> <td>41</td> <td>60.8 ± 18.15</td> <td>-6.3 ± 13.88</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">13 歳以上</td> <td>長期投与試験のベースライン</td> <td>64</td> <td>69.9 ± 16.13</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF) ^{a)}</td> <td>64</td> <td>64.2 ± 19.27</td> <td>-5.8 ± 16.98</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± 標準偏差 a) LOCF : Last observation carried forward</p>	評価時期	例数	PANSS 合計スコア	ベースラインからの変化量	長期投与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	年齢	評価時期	例数	PANSS 合計スコア	長期投与試験のベースラインからの変化量	15 歳未満	長期投与試験のベースライン	30	67.3 ± 14.06	—	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	30	58.0 ± 15.04	-9.3 ± 11.53	15 歳以上	長期投与試験のベースライン	76	69.2 ± 16.78	—	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	75	64.8 ± 19.89	-4.7 ± 17.07	初発年齢	評価時期	例数	PANSS 合計スコア	長期投与試験のベースラインからの変化量	13 歳未満	長期投与試験のベースライン	42	66.7 ± 15.83	—	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	41	60.8 ± 18.15	-6.3 ± 13.88	13 歳以上	長期投与試験のベースライン	64	69.9 ± 16.13	—	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	64	64.2 ± 19.27	-5.8 ± 16.98
評価時期	例数	PANSS 合計スコア	ベースラインからの変化量																																																																				
長期投与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																																																																				
年齢	評価時期	例数	PANSS 合計スコア	長期投与試験のベースラインからの変化量																																																																			
15 歳未満	長期投与試験のベースライン	30	67.3 ± 14.06	—																																																																			
	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	30	58.0 ± 15.04	-9.3 ± 11.53																																																																			
15 歳以上	長期投与試験のベースライン	76	69.2 ± 16.78	—																																																																			
	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	75	64.8 ± 19.89	-4.7 ± 17.07																																																																			
初発年齢	評価時期	例数	PANSS 合計スコア	長期投与試験のベースラインからの変化量																																																																			
13 歳未満	長期投与試験のベースライン	42	66.7 ± 15.83	—																																																																			
	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	41	60.8 ± 18.15	-6.3 ± 13.88																																																																			
13 歳以上	長期投与試験のベースライン	64	69.9 ± 16.13	—																																																																			
	最終評価時 (LOCF) ^{a)}	64	64.2 ± 19.27	-5.8 ± 16.98																																																																			

本剤の最頻 1 日投与量の分布は次のとおりであった。

最頻 1 日投与量 (mg/日)	小児患者全例 (106 例)	15 歳未満 (30 例)	15 歳以上 (76 例)	初発年齢 13 歳未満 (42 例)	初発年齢 13 歳以上 (64 例)
4	23 (21.7%)	7 (23.3%)	16 (21.1%)	11 (26.2%)	12 (18.8%)
6	10 (9.4%)	4 (13.3%)	6 (7.9%)	6 (14.3%)	4 (6.3%)
8	35 (33.0%)	11 (36.7%)	24 (31.6%)	11 (26.2%)	24 (37.5%)
10	2 (1.9%)	1 (3.3%)	1 (1.3%)	2 (4.8%)	0
12	13 (12.3%)	2 (6.7%)	11 (14.5%)	4 (9.5%)	9 (14.1%)
14	0	0	0	0	0
16	15 (14.2%)	3 (10.0%)	12 (15.8%)	5 (11.9%)	10 (15.6%)
18	1 (0.9%)	0	1 (1.3%)	0	1 (1.6%)
20	4 (3.8%)	1 (3.3%)	3 (3.9%)	2 (4.8%)	2 (3.1%)
22	0	0	0	0	0
24	3 (2.8%)	1 (3.3%)	2 (2.6%)	1 (2.4%)	2 (3.1%)
平均値±標準偏差	9.6±5.12	8.9±5.03	9.9±5.16	9.0±5.16	10.0±5.11

<安全性>

副作用は 65.1% (69/106 例) に認められた。

主な副作用はアカシジア (17.9%、19 例)、振戦 (16.0%、17 例)、ジストニア (11.3%、12 例)、高プロラクチン血症 (9.4%、10 例)、体重増加 (9.4%、10 例)、血中プロラクチン増加 (9.4%、10 例)、傾眠 (9.4%、10 例)、便秘 (5.7%、6 例) 等であった。

重篤な副作用として、検証的試験の治療期 8mg 群であった 1 例で統合失調症が認められた。

15 歳未満の患者の副作用は 63.3% (19/30 例) に認められた。

15 歳未満と小児患者全例で副作用発現割合に差異は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」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

a) 使用成績調査 (終了) ¹⁰⁾

目的	本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を評価する。
対象患者	本剤を新たに投与開始する統合失調症患者
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 3,182 例 (目標症例数 3,000 例)
調査期間 (観察期間)	2008 年 10 月~2012 年 6 月 (12 週間)
主な結果	<p>安全性：</p> <p>安全性解析対象症例数 3,130 例中 730 例に副作用が発現し、副作用発現割合は 23.32%であった。発現割合が最も高かった副作用はアカシジア (4.35%)、高プロラクチン血症 (2.84%)、錐体外路障害 (2.40%) であった。重篤な副作用は 56 件 (主な副作用は誤嚥性肺炎 7 件、便秘 3 件) であった ¹⁰⁾。</p> <p>また、使用成績調査の追跡調査 (1 年間) において、安全性解析対象症例 1,311 例中 421 例に副作用が発現し、副作用発現割合は 32.11%であった。長期使用で著しい発現割合の増加は認められず、また特有の副作用はなかった。最も発現が多かった副作用はアカシジア (5.26%)、高プロラクチン血症 (4.58%)、錐体外路障害 (4.12%) であった ¹¹⁾。</p> <p>有効性：</p> <p>有効性解析対象症例 3,011 例の最終時の BPRS 合計スコア (44.7±15.9) は、投与前 (54.9±16.8) より有意に減少した。他の抗精神病薬の影響を除外した本剤単剤投与症例における BPRS 合計スコアも最終時 (40.9±15.8) は投与前 (54.7±17.4) より有意に減少した (どちらも Wilcoxon の符号付順位和検定) ¹⁰⁾。</p> <p>使用成績調査の追跡調査でも、有効性解析対象症例 1,256 例の BPRS 合計スコアは減少を示し、長期使用 (1 年間) でも最終時の BPRS 合計スコア (43.1±16.2) は投与前 (54.8±16.6) より有意な減少を示した (Wilcoxon の符号付順位和検定) ¹¹⁾。</p>

b) 糖尿病合併例に対する特定使用成績調査（終了）¹²⁾

目的	製造販売後の使用実態下で、糖尿病を合併した統合失調症患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する。
対象患者	本剤を新たに投与開始する糖尿病を合併した統合失調症患者
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 244 例（目標症例数 200 例）
調査期間 （観察期間）	2009 年 4 月～2014 年 9 月 （12 ヶ月）
主な結果	安全性： 安全性解析対象症例数 237 例中 47 例に副作用が発現し、副作用発現割合は 19.8%であった。最も多く発現した副作用はアカシジア（2.5%）、血中ブドウ糖増加（2.5%）であった。重篤な副作用は 7 件（6 例）だった。 有効性： 有効性解析対象症例 222 例の最終時の BPRS 合計スコア（44.7±14.1）は、投与前（53.9±15.4）より有意に減少した（Wilcoxon の符号付順位和検定）。

c) 初発例に対する特定使用成績調査（終了）¹³⁾

目的	初発統合失調症患者を対象に本剤の安全性及び有効性を検討する。
対象患者	本剤を新たに投与開始する初発統合失調症患者
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 172 例（目標症例数 140 例）
調査期間 （観察期間）	2009 年 4 月～2012 年 12 月 （12 週間）
主な結果	安全性： 安全性解析対象症例数 152 例中 69 例に副作用が発現し、副作用発現割合は 45.4%であった。最も多く発現した副作用はアカシジア（23.7%）であり、認められた副作用の多くは錐体外路障害であった。重篤な副作用として自殺企図 1 件が報告されたが、原疾患の統合失調症との関連も考えられた事象であった。 有効性： 有効性解析対象症例 144 例の最終時の BPRS 合計スコア（38.3±15.1）は、投与前（58.6±15.9）より有意に減少した（Wilcoxon の符号付順位和検定）。

d) 急性増悪期患者に対する特定使用成績調査（終了）¹⁴⁾

目的	製造販売後の使用実態下で、初発を除く急性増悪期統合失調症患者を対象に、本剤の投与状況、安全性及び有効性を検討する。
対象患者	急性増悪期で、本剤を新たに投与開始する統合失調症患者
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 1,174 例（目標症例数 1,000 例）
調査期間 （観察期間）	2014 年 7 月～2015 年 12 月 （12 週間）
主な結果	安全性： 安全性解析対象症例数 1,144 例中 234 例に副作用が発現し、副作用発現割合は 20.45%であった。最も多く発現した副作用は、アカシジア（4.55%）、振戦（2.45%）、錐体外路障害（2.36%）であった。重篤な副作用は 20 例 33 件に発現し、複数認められた事象は、アカシジア、悪性症候群、鎮静、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2 件）であった。重篤な錐体外路系副作用は 5 例 8 件に発現し、アカシジア（上記 2 件）、ジストニア、錐体外路障害、歩行障害、運動緩慢、流涎、筋固縮（各 1 件）であった。 有効性： 有効性解析対象症例 1,128 例の最終時の BPRS 合計スコア（43.5±16.6）は、投与前（59.8±16.8）より有意に減少した（Wilcoxon の符号付順位和検定）。

e) 製造販売後臨床試験：被験者の要請による第Ⅲ相長期投与試験の継続試験（終了）

目的	製造販売承認取得後、第Ⅲ相長期投与試験を製造販売後臨床試験として、本剤の市販品が当該医療機関で使用可能となるまで継続実施する。
症例数	投与症例数 9 例
実施期間	2008 年 1 月～8 月
用法及び用量	長期投与試験終了時の用法及び用量を継続して経口投与する。なお、用量は 1 日最高 24mg までの範囲内で症状の変化に応じ適宜増減する。
主な結果	安全性解析対象症例数 9 例中 4 例に副作用が発現した。発現した副作用は、血中プロラクチン増加（3 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び傾眠（各 1 例、同一症例）であった。

f) 製造販売後臨床試験：統合失調症患者を対象とした PET によるドパミン D₂ 受容体占有率の検討（終了）

目的	本剤を 2 週間以上投与したときの側頭皮質、線条体及び下垂体ドパミン D ₂ 受容体占有率を PET により検討する。
対象患者	統合失調症患者
試験デザイン	非盲検、無対照
症例数	投与症例数 15 例（予定症例数 15 例）
実施期間	2008 年 10 月～2009 年 7 月
用法及び用量	PET 測定前に、本剤 8mg/日、16mg/日あるいは 24mg/日を 2 週間以上投与
主な結果	安全性解析対象症例数 15 例中、副作用として 1 例に振戦、1 例に悪心が発現した。

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、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

① *In vitro* 受容体結合評価

ブロナンセリンは、*in vitro* 受容体結合試験においてドパミン 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。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^{15, 16)}。

神経伝達物質受容体への親和性

受容体	由来	標識リガンド	結合親和性 Ki 値 (nmol/L)
ドパミン系			
D ₁	クローン化ヒト	³ H-SCH23390	1,070 ± 328
D ₂	クローン化ヒト	³ H-スピペロン	0.142 ± 0.002
D ₃	クローン化ヒト	³ H-スピペロン	0.494 ± 0.137
D _{4.2}	クローン化ヒト	³ H-スピペロン	150 ± 7
D ₅	クローン化ヒト	³ H-SCH23390	2,600 ± 91
セロトニン系			
5-HT _{1A}	クローン化ヒト	³ H-8-OH-DPAT	804 ± 39
5-HT _{2A}	クローン化ヒト	³ H-ケタンセリン	0.812 ± 0.220
5-HT _{2B}	クローン化ヒト	¹²⁵ I-LSD	31.8 ± 0.8
5-HT _{2C}	クローン化ヒト	³ H-メスレルジン	26.4 ± 0.4
5-HT ₃	クローン化ヒト	³ H-GR65630	> 100,000*
5-HT ₄	モルモット線条体	³ H-GR113808	2,980 ± 517
5-HT _{5A}	クローン化ヒト	¹²⁵ I-LSD	349 ± 22
5-HT ₆	クローン化ヒト	¹²⁵ I-LSD	41.9 ± 7.4
5-HT ₇	クローン化ヒト	¹²⁵ I-LSD	183 ± 23
ノルアドレナリン系			
α ₁	ラット脳	³ H-プラゾシン	26.7 ± 0.7
α ₂	ラット大脳皮質	³ H-RX821002	530 ± 100
β	ラット脳	³ H-DHA	14,300 ± 3,700
ヒスタミン系			
H ₁	クローン化ヒト	³ H-ピリラミン	765 ± 103
アセチルコリン系			
M ₁	クローン化ヒト	³ H-メチルスコポラミン	100 ± 7
M ₃	クローン化ヒト	³ H-メチルスコポラミン	652 ± 183

* ; IC₅₀ (nmol/L) 、平均値±標準誤差、Ki ; 阻害定数、IC₅₀ ; 50%抑制濃度

②In vitro 受容体拮抗作用評価

ブロナンセリンは、*in vitro* 受容体機能性評価試験において、ヒトドパミン D_{2L}、D₃受容体及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体のいずれにおいても、作動作用評価では受容体に結合する標識リガンド ([³⁵S]GTPγS) 量を増加させなかったが、拮抗作用評価では受容体に結合する標識リガンド量を減少させ、強い拮抗作用を示した¹⁷⁾。

受容体	作用モード	ブロナンセリン濃度 (nmol/L)	K _b (nmol/L)
ドパミンD _{2L} (ヒト)	作動作用	3-1,000	作用なし
	拮抗作用	0.03-10	0.0457 ± 0.00977
ドパミンD ₃ (ヒト)	作動作用	3-1,000	作用なし
	拮抗作用	0.03-10	0.0892 ± 0.0170
セロトニン 5-HT _{2A} (ヒト)	作動作用	3-1,000	作用なし
	拮抗作用	10-3,000	4.82 ± 1.00

平均値 ± 標準誤差、n=3、K_b : 結合定数

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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) ¹⁵⁾ 反復投与 (ラット、経口) ¹⁵⁾	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) ¹⁸⁾	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) ¹⁸⁾	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) ¹⁹⁾	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) ¹⁵⁾	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) ¹⁵⁾	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) ¹⁵⁾	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) ¹⁵⁾	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

1) 抗精神病効果を裏付ける作用

①条件回避反応抑制作用 (ラット)¹⁵⁾

ブロナンセリン 0.1、0.2、0.5 及び 1mg/kg を単回、0.5 及び 1mg/kg を反復で経口投与し、ラット条件回避反応に及ぼす効果^{注)}を対照薬と比較検討した。

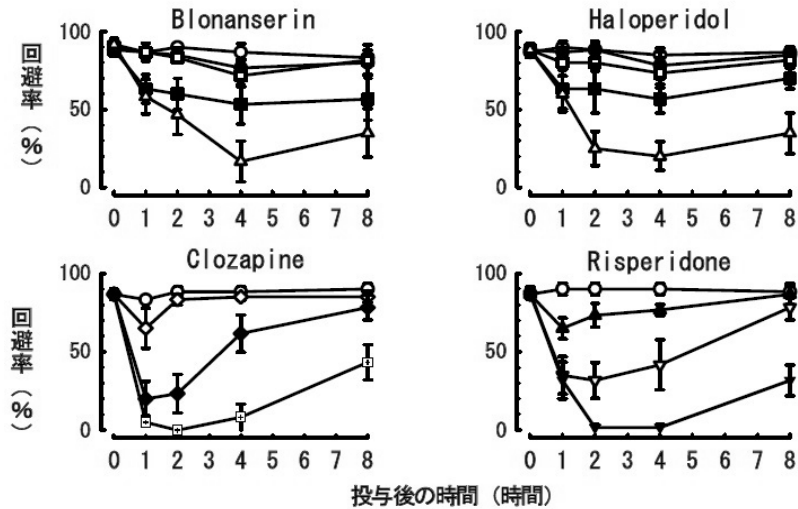
単回投与において、ブロナンセリンは用量依存的にラットの条件回避反応を抑制し、ED₅₀ 値は 0.55mg/kg (経口) で、用量効力はハロペリドールとほぼ同等であった。また、クロザピン及びリスペリドンと比べると、それぞれ 58 倍及び 6.7 倍強力であった。

また、ブロナンセリン 14 日間反復経口投与期間中、条件回避反応抑制作用の強さに減弱はみられなかった。

注) 光や音などの先行条件刺激に続いて発来する不快刺激を積極的に行動して回避する反応 (条件回避反応) に対する抑制作用と抗精神病作用はよく関連することが知られており、抗精神病作用の評価モデルとして抗精神病薬の薬効評価に用いられている。

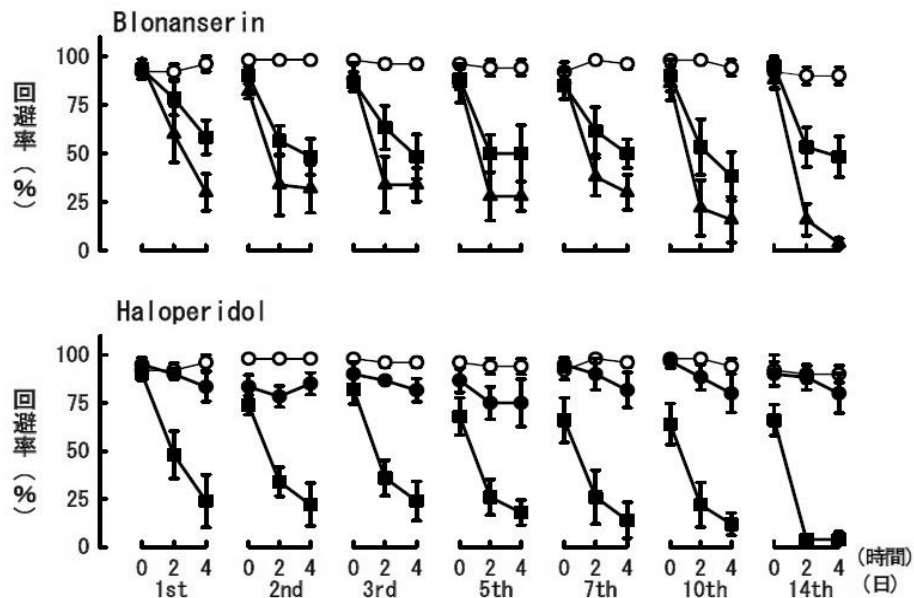
	ED ₅₀ 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]			
	ブロナンセリン	ハロペリドール	クロザピン	リスペリドン
条件回避反応抑制作用 (ラット)	0.55 [0.33~0.76]	0.62 [0.42~0.83]	32 [21~44]	3.7 [2.7~4.8]

ED₅₀ ; 50%作用用量、n=6/用量



(○) 対照群, (●) 0.1 mg/kg p.o., (□) 0.2 mg/kg p.o.,
 (■) 0.5 mg/kg p.o., (△) 1 mg/kg p.o., (▲) 2 mg/kg p.o.,
 (▽) 5 mg/kg p.o., (▼) 10 mg/kg p.o., (◇) 20 mg/kg p.o.,
 (◆) 50 mg/kg p.o., (田) 100 mg/kg p.o.

ラットの条件回避反応抑制作用 (単回投与、時間経過)
 各値は平均値±標準誤差 (n=6)



(○) 対照群, (●) 0.2 mg/kg p.o., (■) 0.5 mg/kg p.o., (▲) 1 mg/kg p.o.

ラットの条件回避反応抑制作用 (反復投与)
 各値は平均値±標準誤差 (対照群及び両薬物の高用量群は n=5、低用量群は n=6)

②メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用（ラット）¹⁹⁾

メタンフェタミン誘発運動過多^{注)}に及ぼすブロナンセリン 0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg 単回及び反復経口投与の影響を対照薬と比較検討した。

ブロナンセリンは、用量依存的にラットのメタンフェタミン誘発運動過多を抑制した。この作用の ED₅₀ 値は 0.446mg/kg で、用量効力はハロペリドール及びリスペリドンとほぼ同等であった。14 日間反復投与後も、単回投与時と同程度の用量効力でメタンフェタミン誘発運動過多抑制作用を示した。

	ED ₅₀ 値 (mg/kg 又は mg/kg/日) [95%信頼区間]		
	ブロナンセリン	ハロペリドール	リスペリドン
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 ・単回経口投与（ラット）	0.446 [0.315~0.671]	0.287 [0.218~0.376]	0.763 [0.440~1.38]
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 ・反復経口投与（ラット）	0.620 [0.376~1.45]	1.02 [0.637~2.70]	1.16 [0.524~4.93]

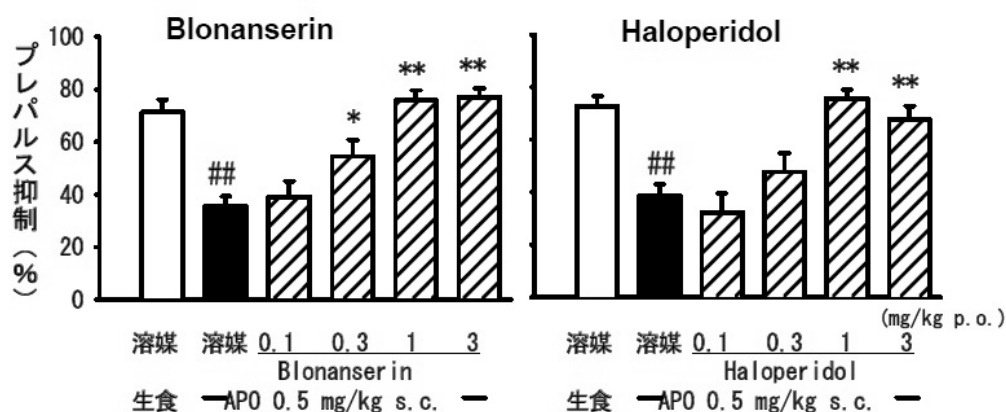
ED₅₀ ; 50%作用用量、n=6/用量

注) ドパミン遊離薬のメタンフェタミンをヒトに投与すると、統合失調症の陽性症状に似た精神症状が惹起されることより、ラットにおけるメタンフェタミン誘発運動過多が、陽性症状のモデルとして抗精神病薬の薬効評価に用いられている。

③アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害に対する改善作用（ラット）¹⁵⁾

アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害^{注)}に対するブロナンセリンの作用をハロペリドールと比較検討した。

アポモルヒネ塩酸塩 0.5mg/kg を皮下投与したラット（アポモルヒネ+溶媒群）では、生理食塩液を投与したラット（生理食塩液+溶媒群）に比べ、プレパルス抑制率の低下が認められた。ブロナンセリンは 0.3、1 及び 3mg/kg（経口）にてプレパルス抑制率低下を改善した。ハロペリドール 1 及び 3mg/kg（経口）でも、同様な改善作用が認められた。



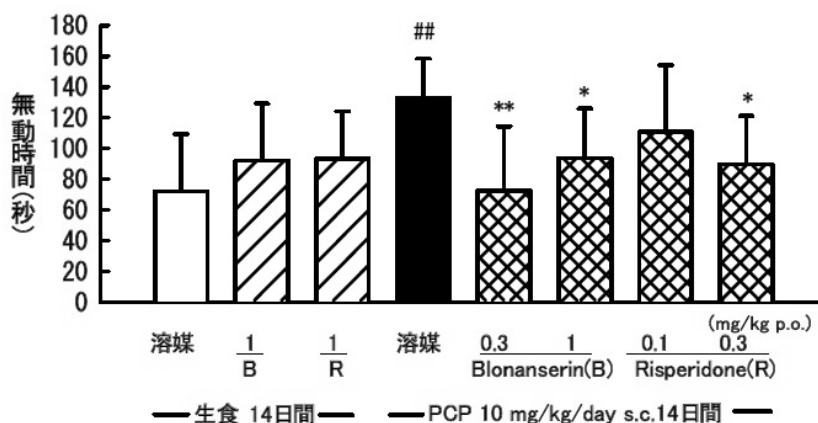
ラットのアポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害に対する改善作用
各値は平均値±標準誤差 (n=12)、生食；生理食塩液、APO；アポモルヒネ塩酸塩
##p<0.01（生食+溶媒群との比較、Student の t 検定）
*p<0.05、**p<0.01（APO+溶媒群との比較、Dunnnett の多重比較検定）

注) 驚愕反応（驚いて体をびくっと動かす反応）を誘発する音刺激（パルス刺激）に先行して微弱な音刺激（プレパルス刺激）を負荷すると、この反応が抑制される。この現象はプレパルス抑制（prepulse inhibition）と呼ばれ、統合失調症患者では減弱していることが知られている。このような障害は不必要な情報を遮断する能力の低下とみなされ、統合失調症の認知障害に関係すると考えられている。ドパミン受容体アゴニストのアポモルヒネを投与されたラットにおいてもプレパルス抑制障害が観察されることから、認知障害のモデルとして用いられている。

④フェンシクリジン誘発無動に対する改善作用（マウス）¹⁵⁾

フェンシクリジン反復投与による無動時間延長^{注)}に対するブロナンセリンの作用をリスペリドンと比較検討した。

ブロナンセリン（0.3 及び 1mg/kg 経口）は、フェンシクリジン塩酸塩（10mg/kg 皮下）の反復投与による無動時間の延長に対して抑制作用を示した。リスペリドン（0.3mg/kg 経口）でも同様の作用が認められた。



マウスへのフェンシクリジン反復投与後における無動時間延長に対する抑制作用
各値は平均値±標準偏差 (n=12)、生食；生理食塩液、PCP；フェンシクリジン塩酸塩
##p<0.01 (生食反復+溶媒群との比較、Wilcoxon の順位和検定)
*p<0.05、**<0.01 (PCP 反復+溶媒群との比較、Steel 検定)

注) NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体アンタゴニストのフェンシクリジンをヒトに投与すると、統合失調症の陽性症状のみならず陰性症状に似た精神症状が惹起されるといわれている。類似の行動変化はマウスにおいても観察され、フェンシクリジン反復投与後の強制水泳負荷時にみられる無動時間延長は陰性症状のモデルとして提唱されている。

⑤側坐核内ドパミン投与による運動過多に対する抑制作用（ラット）¹⁸⁾

側坐核内ドパミン投与により誘発される運動過多^{注)}に及ぼすブロナンセリン及びハロペリドールの影響を検討した。

ブロナンセリンは、ドパミンの側坐核内注入により惹起される運動過多を 0.3、1 及び 3mg/kg（経口）で抑制した。ハロペリドールは 1 及び 3mg/kg（経口）で抑制作用が認められた。

注) 統合失調症の病因の一つとして側坐核におけるドパミン受容体過剰刺激が考えられていることから、ラット側坐核にドパミンを注入して同様な病態を発現させる統合失調症の病態モデルとして用いられている。

⑥メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害に対する改善作用（ラット）¹⁸⁾

前頭前皮質神経細胞におけるメタンフェタミン誘発自発発火障害^{注)}に対するブロナンセリンの作用を検討した。

ブロナンセリン（1mg/kg 静注）はメタンフェタミンによる前頭前皮質神経細胞の自発発火障害に対して改善作用を示した。

注) 前頭前皮質におけるドパミン受容体過剰刺激は統合失調症の病因の一つと考えられている。メタンフェタミンは、ドパミン遊離を介してラット前頭前皮質神経細胞の自発発火を減少させることから、統合失調症の病態モデルとして用いられている。

2) 副作用に関連する薬理作用

①カタレプシー惹起作用（ラット）¹⁵⁾

ブロナンセリンのカタレプシー惹起作用^{注)}をハロペリドールと比較検討した。

ブロナンセリンは用量依存的にカタレプシーを惹起し、80mg/kg では全例に発現した。この作用のED₅₀値は16.4mg/kg（経口）で、用量効力はハロペリドールの1/2.9であった。本試験におけるブロナンセリンの作用用量（ED₅₀；16.4mg/kg 経口）は、抗精神病効果関連試験（条件回避反応及び統合失調症モデル）における作用用量（最小作用用量又はED₅₀；0.3～0.55mg/kg 経口）より高かった。一方、ブロナンセリンと同等の抗精神病効果関連作用を示すハロペリドールは、それらに近い用量でカタレプシーを惹起した。

	ED ₅₀ 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]	
	ブロナンセリン	ハロペリドール
カタレプシー惹起作用（ラット）	16.4 [10.8～25.0]	5.63 [3.82～8.61]

ED₅₀；50%作用用量、n=10/用量

注) カタレプシーとは、他動的にある姿勢をとらせると、それが不自然な姿勢であってもいつまでもそのままの姿勢を続け、筋肉が硬直している状態をいう。抗精神病薬による急性錐体外路系症状の指標と考えられている。

②SKF38393 誘発異常口唇運動に対する増強作用（ラット）¹⁵⁾

反復投与後におけるSKF38393 誘発異常口唇運動増強作用^{注)}をブロナンセリンについて検討した。ハロペリドール3mg/kg/日を21日間反復経口投与したラットにおいては、SKF38393の投与により異常口唇運動増強が認められた。しかし、ブロナンセリン10mg/kg/日を反復投与したラットでは類似の作用は認められなかった。

注) ドパミンD₁受容体アゴニストSKF38393をラットに投与すると、口唇運動（口をもぐもぐする行動）が頻発する（vacuous oral movement：異常口唇運動）。この異常口唇運動は遅発性ジスキネジアの症状に類似し、ハロペリドール反復投与後に増強されることから、抗精神病薬による遅発性ジスキネジア誘発作用の指標になると考えられている。

③血中プロラクチン上昇作用（ラット）¹⁵⁾

血中プロラクチン濃度に及ぼすブロナンセリンの影響をハロペリドールと比較検討した。

ブロナンセリンは0.1、0.3及び1mg/kg（経口）で血中プロラクチン濃度を約28～51ng/mLのレベルまで上昇させた。同様な作用がハロペリドール0.3及び1mg/kg（経口）で認められた。

④眼瞼下垂惹起作用（ラット）¹⁵⁾

眼瞼下垂惹起作用^{注)}について対照薬（ハロペリドール、クロザピン、リスペリドン）と比較検討した。

ブロナンセリンは80mg/kgを経口投与してもスコアの低下はわずかで、眼瞼下垂惹起作用のED₅₀値は80mg/kg以上であった。他方、ハロペリドール、クロザピン及びリスペリドンは用量依存的に眼瞼下垂を惹起し、そのED₅₀値はそれぞれ17.9、64.1及び7.78mg/kg（経口）であった。

	ED ₅₀ 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]			
	ブロナンセリン	ハロペリドール	クロザピン	リスペリドン
眼瞼下垂惹起作用（ラット）	>80	17.9 [15.6～20.2]	64.1 [54.8～73.3]	7.78 [6.77～8.79]

ED₅₀；50%作用用量、n=10/用量

注) 抗精神病薬による過鎮静・眠気の指標と考えられている。

⑤懸垂行動抑制作用（ラット）¹⁵⁾

懸垂行動抑制作用^{注)}について対照薬（ハロペリドール、クロザピン、リスペリドン）と比較検討した。プロナンセリンは用量依存的に懸垂行動を抑制し、ED₅₀値は50.9mg/kg（経口）であった。この作用の用量効力はハロペリドール、クロザピン及びリスペリドンのそれぞれ1/4.5、1/2.9及び1/7.0であった。

	ED ₅₀ 値 (mg/kg 経口投与) [95%信頼区間]			
	プロナンセリン	ハロペリドール	クロザピン	リスペリドン
懸垂行動抑制作用（ラット）	50.9 [33.1~113]	11.4 [8.37~16.8]	17.7 [12.8~24.0]	7.25 [5.14~10.1]

ED₅₀ ; 50%作用用量、n=10/用量

注) 抗精神病薬によるふらつきなどの運動機能低下の指標と考えられている。

(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

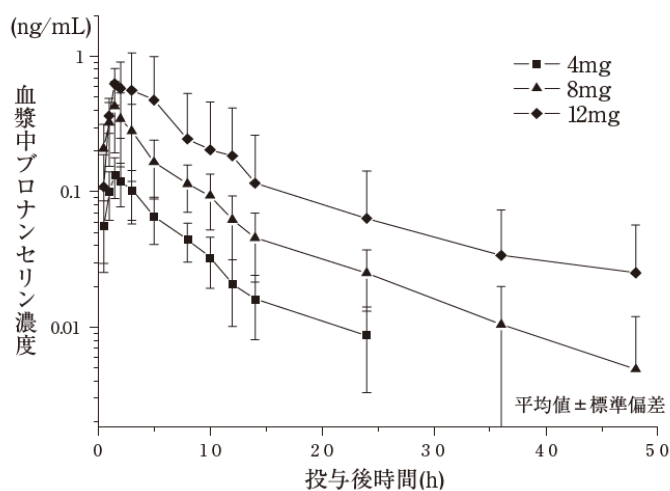
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)健康成人の場合

①単回投与（空腹時投与）

日本人健康成人男性に本剤 4、8、及び 12mg を空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、いずれの用量でも投与 0.5～3 時間後に最高血漿中濃度に達した。



(健康成人 8 例、空腹時単回経口投与)

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

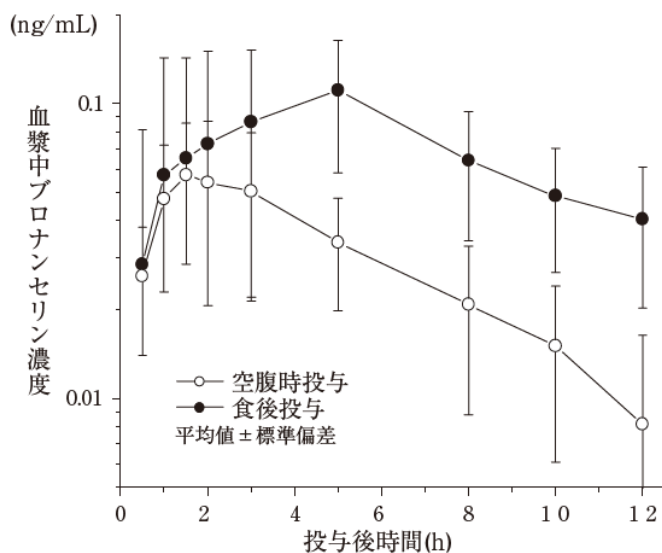
a) 中央値（最小値－最大値）、b) 平均値 ± 標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブロンンセリンとして 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。」である。
また、電子化された添付文書の「14.1 薬剤交付時の注意」には「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。」としている。

②単回投与（食後投与）

日本人健康成人男性に本剤 2mg^注 を朝食後 30 分に単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-12} 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、本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示された。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。

食後投与時の吸収量の上昇には、本剤の腸管内での溶解性の向上、食事による血流量の増加による初回通過効果の低下が関与する因子として考えられる。また、プロナンセリンは主に胃からではなく腸から吸収されることから（「VII-4. 吸収」の項参照）、摂食による胃内容物排泄時間の延長が吸収の遅延をもたらすと考えられる。



（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±0.6	0.06±0.03	0.36±0.17	7.19±1.26	0.16±0.03
食後	3.8±1.7	0.14±0.07	0.83±0.38	9.63±4.04	0.15±0.05

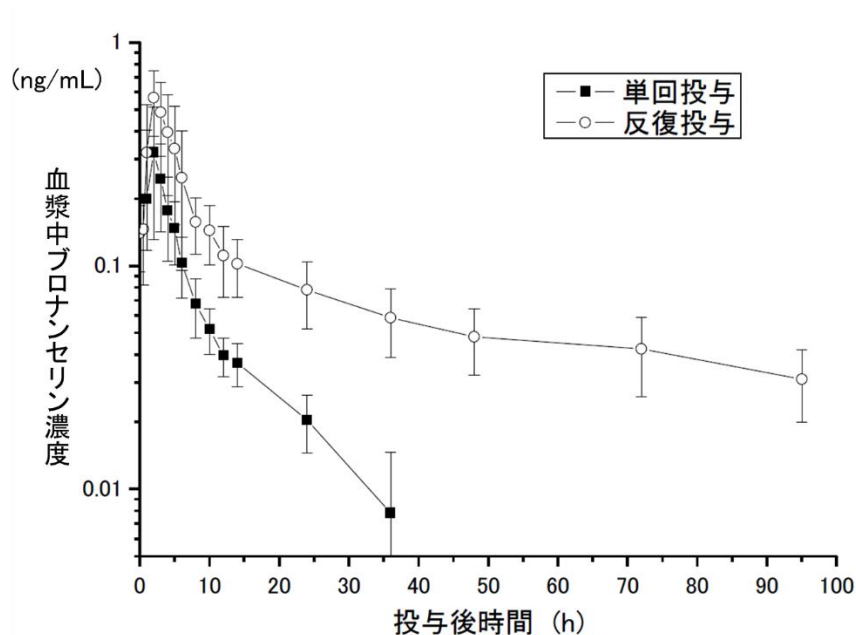
平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

また、電子化された添付文書の「14.1 薬剤交付時の注意」には「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。」としている。

③反復投与

日本人健康成人男性に本剤 2mg^{注)} を 1 日 2 回朝夕食後に 10 日間反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、投与 2 時間後に最高血漿中濃度に達し、3 相性の消失を示した。血漿中プロナンセリン濃度は反復投与 5 日目までに定常状態に達し、C_{max} は単回投与時の 2 倍未満であった。プロナンセリンでは単回投与時の AUC_∞ に対して反復投与後の AUC₀₋₁₂ は線形的な推定値の約 1.4 倍であったが、活性代謝物 (M-1) では単回投与時の薬物動態からの推定値を超える蓄積性は認められなかった。



(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)

	用法	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL) ^{b)}
プロナンセリン (未変化体)	単回	2(1-4)	0.36±0.18	13.1±4.0	2.27±0.83 ^{c)}
	反復	2(2-2)	0.57±0.19	67.9±27.6	3.22±1.10 ^{d)}
	反復/単回比		1.70 [1.13-2.56] ^{f)}		1.43 [1.04-1.97] ^{g)}
M-1 (代謝物) ^{e)}	単回	5.5(5-14)	0.05±0.01	28.9±9.8	1.89±0.63 ^{c)}
	反復	5(0.5-10)	0.23±0.09	36.5±10.5	2.13±0.67 ^{d)}
	反復/単回比		4.51 [3.25-6.25] ^{f)}		1.15 [0.80-1.66] ^{g)}

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差、c) AUC_∞、d) AUC₀₋₁₂

e) 代謝物濃度はプロナンセリン換算値で示した

f) 個体毎の (反復投与後の C_{max}) / (単回投与後の C_{max}) から算出された平均値[95%信頼区間]

g) 個体毎の (反復投与後の AUC₀₋₁₂) / (単回投与後の AUC_∞) から算出された平均値[95%信頼区間]

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2)小児統合失調症患者の場合

①反復投与²⁰⁾

小児（12～18歳）の統合失調症患者を対象とした検証的試験及び検証的試験を完了し引続き継続した国内長期投与試験において、本剤 4～24mg/日^{注)} を2回に分けて朝夕食後に52週間反復経口投与したとき、採血直前の投与（1回投与量 4mg 又は 8mg）からの経過時間が2～4時間及びトラフ付近の血漿中ブロナンセリン及び M-1 濃度は次のとおりであった。15歳未満と小児患者全例の薬物濃度は類似していた。

（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）

	採血直前の 1回投与量	採血時点	年齢区分	血漿中濃度 (ng/mL)		
				6週	28～36週	52～60週
ブロナンセリン (未変化体)	4mg	2-4時間 付近	全例 15歳未満	-	0.46±0.26 (14) 0.29±0.14 (7)	-
		トラフ 付近	全例 15歳未満	0.25±0.12 (38) 0.21±0.07 (12)	0.29±0.13 (6) 0.32±0.16 (4)	0.19±0.13 (21) 0.17±0.10 (11)
	8mg	2-4時間 付近	全例 15歳未満	-	0.79±0.30 (7) 0.97 (1)	-
		トラフ 付近	全例 15歳未満	0.45±0.19 (36) 0.43±0.18 (11)	0.41±0.48 (5) 0.35 (1)	0.51±0.27 (12) 0.37±0.03 (4)
M-1 (代謝物)	4mg	2-4時間 付近	全例 15歳未満	-	0.36±0.17 (14) 0.29±0.09 (7)	-
		トラフ 付近	全例 15歳未満	-	0.39±0.17 (6) 0.39±0.22 (4)	0.29±0.18 (21) 0.27±0.17 (11)
	8mg	2-4時間 付近	全例 15歳未満	-	0.72±0.15 (7) 0.85 (1)	-
		トラフ 付近	全例 15歳未満	-	0.57±0.53 (5) 0.69 (1)	0.67±0.27 (12) 0.58±0.11 (4)

平均値±標準偏差（例数）

-：データなし

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(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)-1)-②単回投与（食後投与）」の項参照

2)併用薬の影響

エリスロマイシン併用時の薬物動態²¹⁾

日本人健康成人男性12例（1群6例、2群2期クロスオーバー）に、エリスロマイシン300mgを1日4回7日間反復経口投与し、8日目の朝食後に本剤2mg^{注)}をエリスロマイシン300mgと併用投与、又はエリスロマイシン非投与において本剤2mg^{注)}を朝食後に単独投与したときの血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータを検討した。

エリスロマイシンと併用投与時のC_{max}及びAUCは単独投与時よりそれぞれ2.37倍及び2.65倍高く、統計学的に有意な差が認められた。

（健康成人12例に本剤2mg^{注)}を朝食後投与）

	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) 本剤投与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、本剤投与時はエリスロマイシン300mgを併用

グレープフルーツジュース併用時の薬物動態²²⁾

日本人健康成人男性 12 例（1 群 6 例、2 群 2 期クロスオーバー）に、本剤 2mg^{注)} の投与 60 分前（朝食前）及び朝食後の投与時にグレープフルーツジュース 200mL を摂取させたとき、又は本剤 2mg^{注)} をグレープフルーツジュース非摂取において単独投与したときの血漿中プロナンセリンの薬物動態パラメータを検討した。

グレープフルーツジュース摂取時（併用投与時）の C_{max} 及び AUC は非摂取時（単独投与時）よりそれぞれ 1.77 倍及び 1.82 倍高く、統計学的に有意な差が認められた。

（健康成人 12 例に本剤 2mg^{注)} を朝食後投与）

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}	kel (1/h)
単独投与時	2(1-3)	0.22±0.13	12.3±11.7	1.73±0.96	0.076±0.027
併用投与時 ^{c)}	2.5(1-6)	0.39±0.25	15.7±8.7	3.17±1.71	0.052±0.017

a) 中央値（最小値－最大値）、b) 平均値±標準偏差

c) 本剤投与 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

ケトコナゾール併用時の薬物動態（外国人データ）²³⁾

外国人健康成人男性 12 例（1 群 6 例）に、ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、8 日目の朝食後に本剤 2.5mg^{注)} をケトコナゾール 400mg と併用投与したときの血漿中プロナンセリンの薬物動態パラメータを本剤 2.5mg^{注)} 単独投与時と比較した。

ケトコナゾールとの併用により、C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 13 倍及び約 16～17 倍上昇し、T_{max} は約 1.7 倍遅延したが、t_{1/2} に変化は認められなかった。

（健康成人 12 例に本剤 2.5mg^{注)} を朝食後投与（外国人データ））

	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) 本剤投与 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

3) その他の併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

成人：消失速度定数はモデルに依存しない解析により算出。吸収速度定数、クリアランスは 1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析により算出。

小児：1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析により算出

(2) 吸収速度定数

成人：ka = 0.974 h⁻¹

（成人統合失調症患者 135 例の血漿中プロナンセリン濃度 351 データを用いた母集団薬物動態解析）

小児：ka = 0.805 h⁻¹

（小児統合失調症患者 132 例の血漿中プロナンセリン濃度 347 データを用いた母集団薬物動態解析）

(3) 消失速度定数

成人：「Ⅷ-1-(2)-1)-②単回投与（食後投与）」及び「Ⅷ-1-(4)-2) グレープフルーツジュース併用時の薬物動態」の項参照

小児：該当資料なし

(4) クリアランス

成人統合失調症患者の血漿中プロナンセリン濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った結果、CL/F に対する年齢の影響が認められ、高齢者（65 歳以上）では代謝排泄速度が低下することが示唆された。

小児統合失調症患者の血漿中プロナンセリン濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った結果、見かけの血漿クリアランス（CL/F）は 0.970 kL/h であった。

(5) 分布容積

成人：該当資料なし

小児：中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）= 17.9 kL、

末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）= 111 kL

（小児統合失調症患者 132 例の血漿中薬物濃度 347 データを用いた母集団薬物動態解析）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

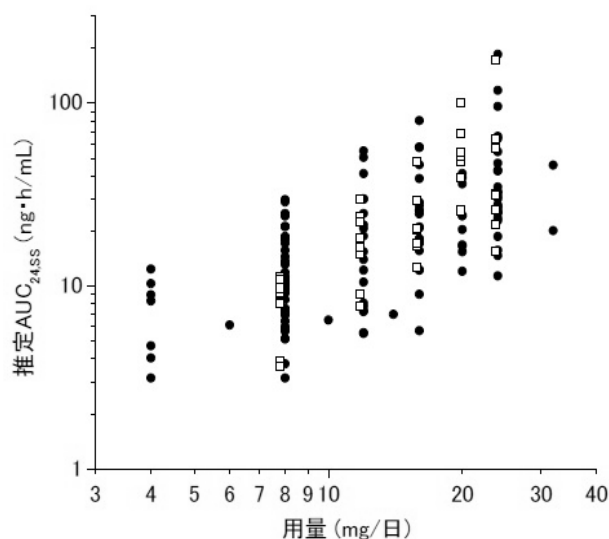
(1) 解析方法

【成人】

統合失調症患者を対象に実施した長期投与試験で得られた血漿（血清）中プロナンセリン濃度データ（135 例、351 データ）を用いて母集団薬物動態解析を行った。

統合失調症患者の 24 時間の推定血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24,ss}）は母集団解析の結果得られた推定パラメータから算出し、健康人での 1 日 2 回食後反復投与後の AUC_{24,ss} は、単回投与試験（「VII-1-(2)-1)-①単回投与」の項参照）で得られた各用量での AUC_∞ に食後投与及び反復投与による AUC の上昇倍率（2.7 倍及び 1.4 倍）を乗じることにより推定した。

統合失調症患者及び健康人のいずれにおいても個体間の変動は大きいものの、ほぼ用量に対応した血漿中濃度の上昇並びに用量ごとの血漿中濃度の個体間差に関しては類似していた。

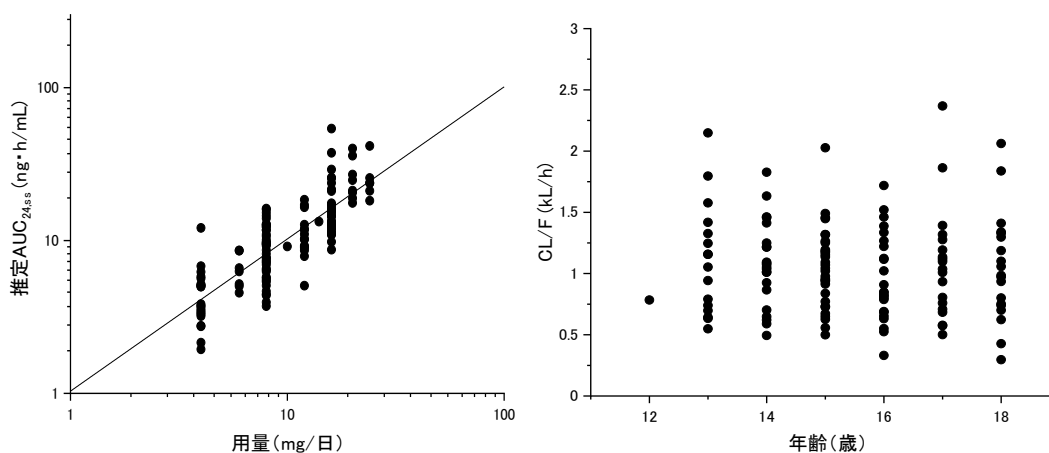


- ：患者における 1 日 2 回長期投与後の推定値（1 日用量 4～32mg は漸増法における至適最終用量）
- ：健康人における空腹時単回投与後の AUC_∞からの 1 日 2 回朝夕食後反復投与後の推定値（食後及び反復投与による AUC の上昇率を 2.7 倍及び 1.4 倍として補正）

【小児】²⁰⁾

小児（12～18歳）の統合失調症患者を対象とした検証的試験及び長期投与試験において、本剤4～24mg/日^{注)}を2回に分けて朝食後及び夕食後に投与した時の血漿中ブロナンセリン濃度（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。

薬物動態パラメータの母集団平均は見かけの血漿クリアランス（CL/F）＝0.970kL/h、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）＝17.9kL、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）＝0.554kL/h、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）＝111kL、吸収速度定数（ka）＝0.805/hであった。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。下左図のとおりAUC_{24,SS}は1日投与量の増加に比例して増加した。また、下右図のとおりベイズ推定により算出した各被験者のCL/Fは15歳未満と小児患者全例で類似していた。



注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(2) パラメータ変動要因

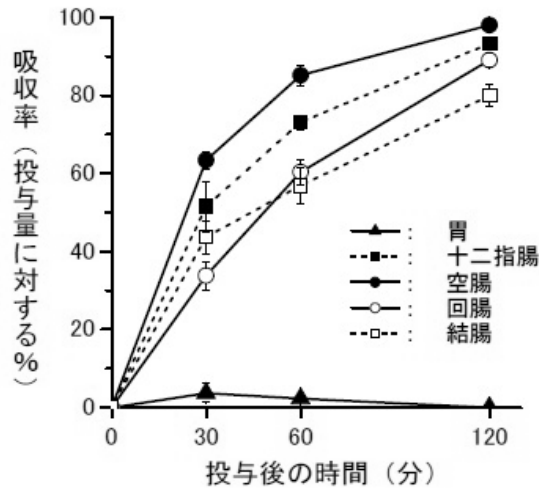
該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収部位及び吸収率

ラットに¹⁴C-標識ブロナンセリン 2mg/kgを経口及び静脈内投与した時の放射能のAUC比から推定された消化管吸収率は84%であった。

In situ ループ法を用いてラット消化管各部位からの吸収を検討したところ、ブロナンセリンは胃を除く消化管全域から吸収され、その吸収率は80～98%であった。



平均値±標準誤差 (n=4)

(2)腸肝循環

ラットに ^{14}C -標識ブロンアンセリン 10mg/kg を単回経口投与後、胆汁中には投与放射能の 52%が排泄され、その約 40% (投与量の約 1/5) が再吸収され、腸肝循環が認められた。

(3)バイオアベイラビリティ

ラット、イヌ及びサルにブロンアンセリンを経口及び静脈内投与した時の未変化体の AUC 比から計算した生物学的利用率は、それぞれ 10~15、19~53 及び 3%であった。

5. 分布

(1)血液—脳関門通過性

ラットにブロンアンセリン 3mg/kg を単回投与後、未変化体の脳内 C_{\max} は血漿中 C_{\max} の 2.4 倍であった。ラットにブロンアンセリン 1mg/kg を 13 週反復経口投与後の未変化体及び代謝物[M-1、M-3(8OH)、M-3(7OH)、M-4 及び M-8]の脳移行性を検討した結果、未変化体に比べて M-1 はやや高い脳移行性を示したものの、M-3(8OH)及び M-3(7OH)は未変化体より低かった。また M-4 及び M-8 の脳内 C_{\max} は未変化体の脳内 C_{\max} の 1/25 より低かった。

(2)血液—胎盤関門通過性

妊娠 13 日目及び 17 日目のラットに ^{14}C -標識ブロンアンセリン 10mg/kg 単回経口投与 4 時間後の胎児中放射能濃度は、いずれの胎齢においても母体血漿中濃度とほぼ等しい濃度を示し、72 時間後では胎児組織から放射能は消失した。

(3)乳汁への移行性

授乳期ラットに ^{14}C -標識ブロンアンセリン 10mg/kg を単回経口投与後の乳汁中放射能濃度は、投与 2 時間後に最大 (血漿中濃度の約 7 倍) となり、以後血漿中放射能濃度とほぼ平行して低下した。乳汁中放射能の約 77%は未変化体であった。

(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

ラットに ^{14}C -標識ブロンアンセリン 10mg/kg 単回経口投与後、大部分の組織内放射能濃度は血漿中濃度に対応して投与 4 時間後に最高となった。組織内濃度は消化管以外では肺が最も高く、次いでハーダー腺、肝臓、副腎であり、その他の組織内濃度も血漿中濃度より高かった。また、精巣、精巣上体からの放射能の消失は緩徐であった。

ラットに ^{14}C -標識ブロンアンセリン 10mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与後においてほとんどの組織内放射能濃度は既に定常状態に達しており、最終投与 4 時間後の組織内濃度は単回投与 4 時間後より高濃度であったが、分布傾向に大きな変化はなく、特定の組織に対する蓄積性はないと考えられる。

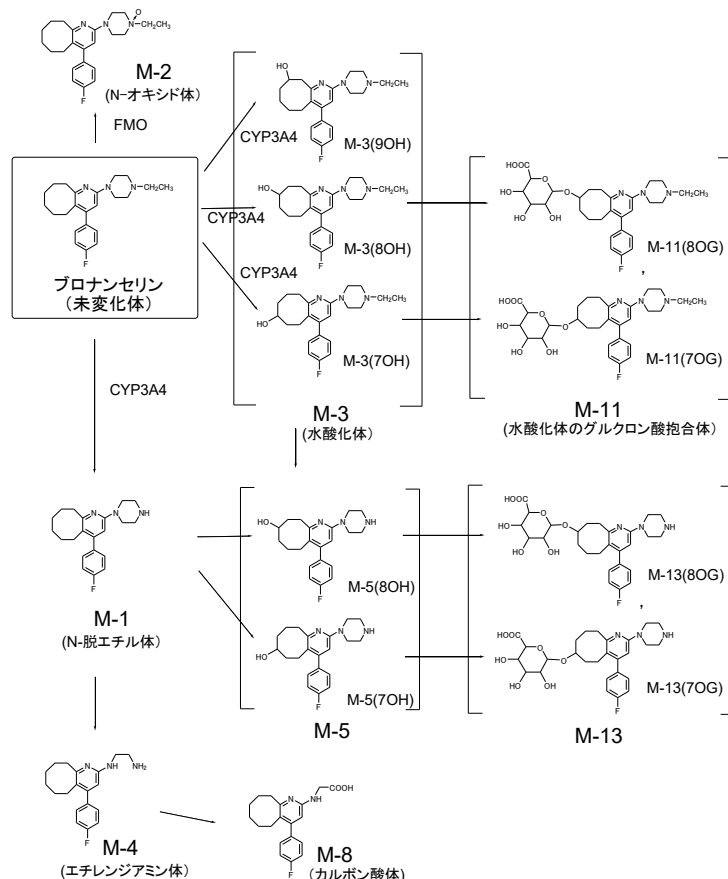
(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 平衡透析法におけるブロナンセリンのヒト血清蛋白への結合率は、10ng/mL~2μg/mL の濃度において 99.7%以上であった。また、ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白質との結合率は、2μg/mL の濃度においてそれぞれ 98.07%、80.71%であり、ブロナンセリンの主結合蛋白はアルブミンと考えられる^{24, 25)}。アルブミン分子の 3 種の独立した結合部位にそれぞれ結合することが知られているワルファリン、ジアゼパム及びジギトキシンについて ¹⁴C-標識ブロナンセリンのヒト血清蛋白結合率への影響を *in vitro* で検討した結果、ブロナンセリンの蛋白結合率はこれら薬物による影響を受けなかった。また、¹⁴C-標識ワルファリン、³H-標識ジアゼパム及び³H-標識ジギトキシンのヒト血清蛋白結合率にブロナンセリンは大きな影響を及ぼさなかった²⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブロナンセリンのヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、ブロナンセリンは主として CYP3A4 により広範に代謝され、代謝物として M-1 (ピペラジン環の酸化的 N-脱エチル化)、M-2 (N-オキシド化)、M-3(7OH)、M-3(8OH)及び M-3(9OH) (シクロオクタン環の酸化) とこれに続く M-11 (グルクロン酸抱合) あるいは M-4 (ピペラジン環の開環) などが生成する。なお、M-2 の生成には FMO (フラビン含有モノオキシゲナーゼ) が関与していることが示唆された²⁷⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

In vitro においてヒト肝ミクロソームを用いてブロナンセリンの代謝を検討した結果、ブロナンセリンの主代謝酵素は M-1 及び M-3 の生成に関与する CYP3A4 であると考えられる²⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

未変化体の生物学的利用率はラット、イヌ及びサルでそれぞれ 10~15%、19~53%及び 3%であり、ラットにおいては、¹⁴C-標識ブロナンセリンの経口及び静脈内投与後の血漿中放射能濃度の AUC 比が 84%であったことを考慮すると、初回通過効果が高いことが示唆される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブロナンセリンから生成される主要な代謝物[M-1、M-2、M-3(7OH)-R、M-3(7OH)-S、M-3(8OH)-R、M-3(8OH)-S、M-4 及び M-8]の中で、M-1 はドパミン D₂ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への結合作用とそれら受容体の遮断を介する薬理作用を示し、それぞれの受容体関連作用 (*in vitro* 及び *in vivo*) の強さは未変化体の 1/9.7~1/25 及び 1/1.6~1/4.4 であった。両受容体に対するそれ以外の代謝物の親和性は M-1 よりも低かった。M-1 は、ドパミン D₂ 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に加え、ドパミン D₃ 受容体に対しても未変化体と同様に高い親和性を示した。しかし、これらの受容体に比べ、他の 16 種類の神経伝達物質受容体への親和性は低かった。

受容体	結合親和性 Ki (nmol/L)	
	未変化体	M-1 (代謝物)
ドパミン D ₁ (ヒト)	1,070 ±328	1,020 ±173
ドパミン D ₂ (ヒト)	0.142 ±0.002	1.38 ±0.04
ドパミン D ₃ (ヒト)	0.494 ±0.137	0.232 ±0.048
ドパミン D _{4.2} (ヒト)	150 ±7	325 ±25
ドパミン D ₅ (ヒト)	2,600 ±91	2,340 ±391
セロトニン 5-HT _{1A} (ヒト)	804 ±39	1,190 ±55
セロトニン 5-HT _{2A} (ヒト)	0.812 ±0.220	1.28 ±0.12
セロトニン 5-HT _{2B} (ヒト)	31.8 ±0.8	14.1 ±0.2
セロトニン 5-HT _{2C} (ヒト)	26.4 ±0.4	4.50 ±0.41
セロトニン 5-HT ₃ (ヒト)	>100,000 (IC ₅₀)	7,500 ±278
セロトニン 5-HT ₄ (モルモット)	2,980 ±517	7,290 ±1,120
セロトニン 5-HT _{5A} (ヒト)	349 ±22	636 ±48
セロトニン 5-HT ₆ (ヒト)	41.9 ±7.4	5.03 ±1.11
セロトニン 5-HT ₇ (ヒト)	183 ±23	977 ±153
アドレナリン α ₁ (ラット)	26.7 ±0.7	206 ±18
アドレナリン α ₂ (ラット)	530 ±100	698 ±97
アドレナリン β (ラット)	14,300 ±3,700	5,090 ±1,390
ヒスタミン H ₁ (ヒト)	765 ±103	1,030 ±217
ムスカリン M ₁ (ヒト)	100 ±7	367 ±33

各値は平均値±標準誤差 (n=3)、Ki ; 阻害定数、IC₅₀ ; 50%抑制濃度

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞便中

(2) 排泄率

外国人健康成人男性 (6 例) に ¹⁴C-標識ブロナンセリン 4mg を朝食 2 時間後に単回経口投与したとき、投与 11 日後までに尿中及び糞便中に排泄された放射能はそれぞれ投与量の 58.6%及び 30.4%であった²⁸⁾。未変化体は尿中に検出されず糞便中放射能の 5%未満であったため²⁹⁾、ブロナンセリンは主に肝代謝を介して体内から消失する肝クリアランス型の薬物であると考えられた。また、尿中に未変化体、M-1 及び M-2 は検出されず、代謝物として M-11(7OG)、M-11(8OG)、M-13(7OG)、M-13(8OG)などが認められたため、ブロナンセリンは脱アルキル化及び水酸化を含む酸化的代謝及びそれに引き続くグルクロン酸抱合化により速やかに代謝され、主にグルクロン酸抱合体として血漿から尿中に排泄されることが示された²⁹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

各種ヒト薬物トランスポーターの発現細胞を用いてブロナンセリンの各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3）への親和性を検討した結果、ブロナンセリンは、これらのトランスポーターの基質とならなかった。

各種ヒト薬物トランスポーターの発現細胞あるいはベシクル膜を用いてブロナンセリンの各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K及びBSEP）に対する阻害ポテンシャルを検討した結果、ブロナンセリンは、P-gp に対して阻害作用を示した（IC₅₀ : 4011 nmol/L）が、その他のトランスポーター活性をほとんど阻害しなかった（BCRP: IC₅₀>49300 nmol/L、OAT1 及び OAT3: IC₅₀>3.22 nmol/L、OCT2: IC₅₀>3.83 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3: IC₅₀>629 nmol/L、MATE2 及び MATE2-K: IC₅₀>2.92 nmol/L、BSEP: IC₅₀>303 nmol/L）。

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樞神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中樞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、ボサコナゾール、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、セリチ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）

- 2.1 ブロナンセリンには中樞神経抑制作用があるため、昏睡状態の患者では本剤の投与により昏睡状態が悪化するおそれがある。
- 2.2 ブロナンセリンには中樞神経抑制作用があるため、バルビツール酸誘導体等の中樞神経抑制剤の強い影響下にある患者では、本剤の投与によりさらに中樞神経抑制作用が増強されるおそれがある。
- 2.3 アドレナリンは、ブロナンセリンの 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。ただし、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できるとして除外されている。また、公表文献等に基づき評価した結果、アドレナリン含有歯科麻酔剤は禁忌ではなく併用注意とした。
 - ・国内において、抗精神病薬常用者に対するアドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン製剤）の使用実態が調査され、併用の実態があることが報告されており、また併用によりアドレナリン反転によると考えられる事象がほとんど報告されていない³⁸⁾。
 - ・抗精神病薬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剤により臨床使用される常用量を大きく上回る³⁹⁾。
 - ・抗精神病薬が投与され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、循環動態に影響を与えなかったことが報告されている⁴⁰⁾。（「VIII-7-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.4 ブロナンセリンの主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため、本剤の経口クリアランスが減少するおそれがある。（「VIII-7-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.5 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の再投与により過敏症状が再発する可能性が高いと考えられる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「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場合があることを、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]

(解説)

- 8.1 本剤の維持用量は8~16mg/日であり、成人では最高用量24mg/日まで増量することが可能であるが、患者ごとに慎重に観察しながら用量調節を行う必要がある。
- 8.2 本剤は中枢神経抑制作用がある。国内臨床試験において、副作用として傾眠等が報告されている。(「VIII-8-(2)-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
- 8.3 国内臨床試験において、副作用として易興奮性、脱抑制等が報告されている。(「VIII-8-(2)-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
- 8.4 成人では国内臨床試験において、副作用として血糖上昇が報告されているがいずれも非重篤だった。本剤の製造販売後には重篤例を含む副作用が報告されているが、ブロナンセリンの関与が明確な症例は少数だった。小児では国内臨床試験において、血糖上昇、糖尿病などの副作用は認められなかった。(「VIII-8-(2)-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
一方、非定型抗精神病薬の耐糖能異常発現に関連していると考えられるムスカリンM₃受容体等への作用が少なからずあること、交絡因子の関連性は否定できないものの耐糖能異常に係る重篤な症例が報告されており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性がある。(「VIII-6-(1)合併症・既往歴等のある患者-9.1.5」及び「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状-11.1.9」の項参照)

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]

(解説)

- 9.1.1 抗精神病薬はアドレナリン α₁ 受容体を遮断して起立性低血圧を起こすことがある。アドレナリン α₁ 受容体に対する親和性 (*in vitro*) は、ブロナンセリンが Ki=26.7nmol/L、ハロペリドールが Ki=8.75nmol/L であり¹⁵⁾、本剤のアドレナリン α₁ 受容体遮断作用はハロペリドールに比べて弱いと考えられるが、成人の国内臨床試験では、副作用として起立性低血圧、血圧低下等が、小児の国内臨床試験では、副作用として拡張期血圧低下、低血圧等が報告されている。(「VIII-8-(2)-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)
- 9.1.2 抗精神病薬はドパミン D₂ 受容体遮断作用があるため、錐体外路症状を引き起こすことがある。
- 9.1.3 抗精神病薬により脳波異常が出現することや痙攣閾値が低下することがある。
- 9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。

- 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では、本剤の投与により血糖値が上昇するおそれがある。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由-8.4」及び「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.9」の項参照）
- 9.1.6 「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.1」の項参照
- 9.1.7 国内において全ての抗精神病薬（2010年3月時点）を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載することになった。本剤では成人を対象とした製造販売後に死亡例を含む肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.7」の項参照）

(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。

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝されると考えられる。肝障害が本剤のクリアランスに与える影響を検討したデータはないが、肝障害のある患者では本剤の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。

（解説）

承認時までの国内臨床試験において妊婦、産婦への投与の経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形性は認められなかった。（「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

2010年12月米国食品医薬品局（FDA）の指示により、妊娠後期に抗精神病薬を使用した母親から出生した新生児における離脱症状や錐体外路症状に関する注意が米国の抗精神病薬の添付文書に追記された。国内においても、全ての抗精神病薬（2011年3月時点）を対象に、新生児における離脱症状や錐体外路症状等の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として追記することになった。

(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。

（解説）

動物実験（ラット）において、ブロナンセリンの乳汁中への移行が認められている。（「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照）

(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]

(解説)

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ことから記載した。(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

(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。

(解説)

本剤は主に肝臓で代謝されると考えられる。また、一般的に高齢者では生理機能の低下により本剤のクリアランスが低い可能性が示唆されている。高齢者では本剤の血中濃度が上昇し錐体外路症状等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール (イトリゾール) ポリコナゾール (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) コビススタットを含む製剤 (ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツォザ) ロナファルニブ (ゾキンヴィ) セリチニブ (ジカディア) [2.4、16.7.3 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。	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。

(解説)

○アドレナリン

アドレナリンは血管に対して血管収縮作用 (昇圧、 α 作用) と血管拡張作用 (降圧、 β 作用) の相反する 2 つの作用を有しているが、通常は α 作用が優位のため全体として昇圧の方向に作用が発現する。それに対して、アドレナリンとアドレナリン α -受容体遮断作用をもつ薬剤を併用すると、アド

レナリンの α 作用のみ遮断され、 β 作用が優位の状況をきたし、血圧降下が起こるおそれがある。
 (「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

○CYP3A4 を強く阻害する薬剤

本剤は主にチトクローム P-450 分子種 CYP3A4 で代謝を受けるため、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用により、本剤の作用が増強されるおそれがある。

外国における薬物相互作用臨床試験において、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 及び C_{max} がそれぞれ 17 倍及び 13 倍に増加したとの報告がある。（「Ⅶ-1-(4)-2) 併用薬の影響」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチン 等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
エリスロマイシン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強され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、作用が減弱されるおそれがある。	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。

(解説)

○アドレナリン含有歯科麻酔剤（リドカイン・アドレナリン）
 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由-2.3」の項参照

○中枢神経抑制剤、アルコール

本剤は中枢神経抑制作用があるため、中枢神経抑制剤又はアルコールとの併用により、中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。動物実験（ラット）において、ヘキソバルビタールによる睡眠時間を延長させたとの報告がある。（「IX-1-(2)-1)中枢神経系（一般症状・行動）に及ぼす影響」の項参照）
本剤と中枢神経抑制剤又はアルコールとの相互作用について検討した臨床データはない。

○ドパミン作動薬（レボドパ製剤、プロモクリプチン等）

本剤はドパミン受容体遮断作用があるため、ドパミン受容体を介して作用する薬剤との併用により、相互に作用を減弱するおそれがある。本剤とドパミン作動薬との相互作用を検討したデータはない。

○降圧薬

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用があるため、降圧薬との併用により、降圧作用が増強されるおそれがある。

本剤と降圧薬との相互作用を検討したデータはない。

○エリスロマイシン、グレープフルーツジュース

本剤は主に CYP3A4 で代謝を受けるため、CYP3A4 の阻害作用をもつエリスロマイシン、グレープフルーツジュースとの併用により、ブロンサンセリンのクリアランスが減少し、作用が増強するおそれがある。国内での薬物相互作用臨床試験において、エリスロマイシンとの併用により本剤の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 2.7 倍及び 2.4 倍、グレープフルーツジュースの併用投与により本剤の AUC 及び C_{max} が 1.8 倍に増加したとの報告がある。（「VII-1-(4)-2)併用薬の影響」の項参照）

○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）

本剤は主に CYP3A4 で代謝を受けるため、CYP3A4 の阻害作用をもつ薬剤との併用により、ブロンサンセリンのクリアランスが減少し、作用が増強するおそれがある。文献調査の結果、クラリスロマイシン³⁰⁾、シクロスポリン³¹⁾又はジルチアゼム³²⁾は、他の CYP3A4 基質薬剤と併用したときに他の CYP3A4 基質薬剤の C_{max} を 4 倍以上に上昇させることが報告されている。

○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）

本剤は主に CYP3A4 で代謝を受けるため、CYP3A4 誘導作用をもつ薬剤との併用によりブロンサンセリンの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。承認時までの国内臨床試験で得られた統合失調症患者 135 例の血漿中薬物濃度 351 データを用いた母集団薬物動態解析において、CYP3A4 誘導作用のある薬物（フェノバルビタール、アモバルビタール又はカルバマゼピン）との併用によって本剤の経口クリアランスが増加し、AUC が約 0.4 倍に低下することが推察されている。

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]

(解説)

11.1.1 悪性症候群

成人の国内臨床試験では、悪性症候群が 1/891 例 (0.1%) 報告され、製造販売後に死亡例を含む重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

悪性症候群は、抗精神病薬・抗うつ薬の投与や抗パーキンソン薬等の急激な投与中止等により惹起される重篤な副作用で、発熱、筋強剛、意識障害等の多彩な症状を呈し、急性腎障害等を合併して致命的となることがある。診断基準については、Caroff らによる診断基準³³⁾など様々なものが提唱されているが、臨床上で最も重要なことは、抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬等による治療歴のある患者で、原因不明の 38℃以上の発熱、筋強剛が認められた場合には、確定診断を待たずに適切な処置を迅速に施し、悪性症候群の進行を防止することである³⁴⁾とされている。

11.1.2 遅発性ジスキネジア

成人の国内臨床試験では、遅発性ジスキネジアが 4/891 例 (0.4%) 報告され、製造販売後に重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

遅発性ジスキネジアは、主として抗精神病薬の長期投与中 (数ヵ月～数年) に出現する口・舌・顎・頬を中心とする不規則な不随意運動である。原因薬物を中止しても回復には数ヵ月以上を必要とし、高齢者では非可逆的な転帰をとりやすいことが特徴である。抗パーキンソン薬は無効もしくは有害と言われている。本剤による治療中には、遅発性ジスキネジアが発症する危険性を念頭において、口や舌の動きに注意して早期発見できるように観察を十分に行うこと。

11.1.3 麻痺性イレウス

成人の国内臨床試験では認められなかったが、製造販売後に死亡例を含む重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

抗精神病薬による腸管麻痺や麻痺性イレウスの発現は、抗コリン作用による腸管拡張、蠕動低下が主な原因とされている。プロナンセリンの *in vitro* におけるムスカリン M₁ 受容体に対する親和性は低く (K_i=100 nmol/L)、本剤の抗コリン作用は弱いと考えられる。

11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

成人の国内臨床試験では認められなかったが、製造販売後に重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) では、血清浸透圧の低下で本来ならば抑制されるべき ADH が不適切に血漿中に存在することにより、水の貯留をきたして希釈性の低ナトリウム血症を呈する。発現機序は、抗精神病薬のドパミン受容体遮断作用により視床下部の口渇中枢や抗利尿ホルモン分泌細胞のドパミン受容体の感受性が高まり、多飲や ADH 分泌促進が出現すること等が示唆されている。ADH 分泌が過剰になると、その抗利尿作用の結果として体内水分の貯留亢進が認められ、強度の低ナトリウム血症 (水中毒) に至ることもある。

11.1.5 横紋筋融解症

成人の国内臨床試験では認められなかったが、製造販売後に重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

抗精神病薬投与中に発症する横紋筋融解症には、抗精神病薬の過量投与、薬剤による直接的な筋障害、多飲による水中毒、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等、様々な要因が関与していると考えられている。

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少

成人の国内臨床試験では認められなかったが、製造販売後に死亡例を含む無顆粒球症が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

一般的に、無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛であるが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状をきたす。また、敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が見られることもある。対処法としては、疑わしい医薬品を即時に服用中止し、発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始する。

11.1.7 肺塞栓症、深部静脈血栓症

国内において全ての抗精神病薬（2010年3月時点）を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載することになった。

本剤では、成人の国内臨床試験では認められなかったが、製造販売後に死亡例を含む肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されている。小児の国内臨床試験では認められなかった。

11.1.8 肝機能障害

成人の国内臨床試験では、肝機能異常が4/891例（0.4%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が24/891例（2.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が16/891例（1.8%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が11/891例（1.2%）に認められており、製造販売後にも重篤例が報告されている。小児の国内臨床試験では、肝機能異常が1/140例（0.7%）、肝機能に関する検査値異常としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ1/140例（0.7%）（全て非重篤）に認められた。

11.1.9 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

成人の国内臨床試験では、血糖上昇が3/891例（0.3%）（全て非重篤）に認められ、製造販売後に、重篤例を含む副作用が報告されている。小児の国内臨床試験では、血糖上昇、糖尿病などの副作用は認められなかった。

(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) 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。

成人統合失調症を対象とした前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、ハロペリドールとの比較試験、リスペリドンとの比較試験、長期投与試験(1)(2)(3)（計 891 例）及び小児統合失調症を対象とした検証的試験、長期投与試験（計 140 例）の計 9 試験（合計 1031 例）で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。上記 9 試験で 2 例以上発現が認められた副作用はそれぞれの頻度別の欄に記載した。本剤の製造販売後に副作用症例が集積し頻度不明として記載していた副作用のうち、上記 9 試験での発現が 1 例の副作用は 5%未満の欄に記載した。頻度不明の欄には、本剤の製造販売後に集積しているが上記 9 試験で発現していない副作用及びブロナンセリン経皮吸収型製剤で認められたが上記 9 試験で 2 例以上発現していない副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験（成人）#における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

安全性評価例数	891 例
副作用発現症例数	673 例
副作用発現割合	75.5%

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
感染症および寄生虫症	2	0.2
鼻咽頭炎	1	0.1
尿路感染	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.1
再発乳癌	1	0.1
血液およびリンパ系障害	3	0.3
貧血	1	0.1
鉄欠乏性貧血	1	0.1
リンパ節症	1	0.1
内分泌障害	12	1.3
高プロラクチン血症	12	1.3
代謝および栄養障害	88	9.9
食欲不振	59	6.6
脱水	1	0.1
過食	1	0.1
高尿酸血症	1	0.1
低カリウム血症	1	0.1
低ナトリウム血症	1	0.1
食欲亢進	23	2.6
多飲症	2	0.2
食欲減退	3	0.3
精神障害	288	32.3
攻撃性	1	0.1
不安	81	9.1
転換性障害	1	0.1
妄想	4	0.4
うつ病	26	2.9
脱抑制	8	0.9
早朝覚醒	2	0.2
情動障害	1	0.1
多幸気分	1	0.1
易興奮性	66	7.4
幻覚	1	0.1
幻聴	3	0.3
軽躁	1	0.1
不相応な情動	1	0.1
不眠症	197	22.1
易刺激性	84	9.4
気力低下	1	0.1
言葉もれ	5	0.6
連合弛緩	1	0.1
躁病	3	0.3
中期不眠症	2	0.2
拒絶症	1	0.1
神経過敏	1	0.1
悪夢	1	0.1
被害妄想	2	0.2
睡眠障害	4	0.4
独語	1	0.1
緊張	2	0.2
思考異常	1	0.1
異常行動	3	0.3

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
神経系障害	460	51.6
アカシジア	215	24.1
運動緩慢	117	13.1
痙攣	1	0.1
意識レベルの低下	2	0.2
浮動性めまい	65	7.3
体位性めまい	38	4.3
味覚異常	1	0.1
ジスキネジー	48	5.4
構音障害	86	9.7
ジストニー	41	4.6
頭部不快感	22	2.5
頭痛	51	5.7
運動過多	3	0.3
運動低下	66	7.4
咀嚼障害	1	0.1
向精神薬悪性症候群	1	0.1
錯感覚	1	0.1
精神運動亢進	1	0.1
鎮静	34	3.8
傾眠	105	11.8
会話障害	2	0.2
昏迷	1	0.1
遅発性ジスキネジー	4	0.4
振戦	195	21.9
パーキンソン歩行	4	0.4
下肢静止不能症候群	1	0.1
眼障害	29	3.3
眼の異常感	1	0.1
調節障害	12	1.3
乾性角結膜炎	1	0.1
霧視	12	1.3
眼球回転運動	3	0.3
耳および迷路障害	1	0.1
耳鳴	1	0.1
心臓障害	37	4.2
狭心症	1	0.1
不整脈	2	0.2
第一度房室ブロック	1	0.1
徐脈	9	1.0
脚ブロック	1	0.1
動悸	3	0.3
洞性頻脈	1	0.1
上室性期外収縮	2	0.2
頻脈	10	1.1
心室性期外収縮	7	0.8
血管障害	19	2.1
高血圧	1	0.1
低血圧	2	0.2
起立性低血圧	15	1.7
ほてり	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	0.6
咳嗽	2	0.2
異物誤嚥	1	0.1
過換気	1	0.1
嚥下性肺炎	1	0.1
湿性咳嗽	1	0.1
鼻漏	1	0.1

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
胃腸障害	235	26.4
腹部膨満	3	0.3
腹痛	4	0.4
上腹部痛	6	0.7
口唇炎	2	0.2
便秘	90	10.1
下痢	11	1.2
消化不良	1	0.1
嚥下障害	9	1.0
鼓腸	1	0.1
胃炎	1	0.1
悪心	56	6.3
口腔内不快感	1	0.1
消化性潰瘍	1	0.1
流涎過多	110	12.3
胃不快感	5	0.6
嘔吐	36	4.0
肝胆道系障害	5	0.6
肝機能異常	4	0.4
胆道ジスキネジー	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	16	1.8
アレルギー性皮膚炎	1	0.1
アトピー性皮膚炎	1	0.1
薬剤性皮膚炎	1	0.1
湿疹	2	0.2
皮脂欠乏性湿疹	1	0.1
発疹	1	0.1
顔面浮腫	1	0.1
多汗症	2	0.2
過角化	1	0.1
光線過敏性反応	1	0.1
そう痒症	3	0.3
丘疹	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
手皮膚炎	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	96	10.8
筋痛	1	0.1
姿勢異常	1	0.1
重感	1	0.1
筋骨格硬直	95	10.7
腎および尿路障害	38	4.3
排尿困難	28	3.1
遺尿	1	0.1
頻尿	4	0.4
尿失禁	4	0.4
尿閉	2	0.2
生殖系および乳房障害	29	3.3
射精障害	2	0.2
乳汁漏出症	6	0.7
女性化乳房	1	0.1
月経障害	21	2.4
勃起不全	1	0.1
全身障害および投与局所様態	224	25.1
無力症	52	5.8
胸痛	17	1.9
歩行困難	12	1.3
異常感	2	0.2
熱感	19	2.1
歩行異常	67	7.5
飢餓	1	0.1
低体温	1	0.1
倦怠感	85	9.5
腫瘍	1	0.1
発熱	2	0.2
口渇	83	9.3

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
臨床検査	300	33.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	24	2.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	1.8
血中ビリルビン増加	4	0.4
血中塩化物減少	1	0.1
血中塩化物増加	1	0.1
血中コレステロール増加	9	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	40	4.5
血中ブドウ糖増加	3	0.3
血中インスリン減少	1	0.1
血中インスリン増加	5	0.6
血中乳酸脱水素酵素増加	16	1.8
血中カリウム減少	1	0.1
血中カリウム増加	2	0.2
血圧低下	27	3.0
血圧上昇	7	0.8
血中プロラクチン減少	1	0.1
血中プロラクチン増加	163	18.3
血中ナトリウム減少	1	0.1
血中ナトリウム増加	1	0.1
血中トリグリセリド増加	20	2.2
血中尿素減少	2	0.2
血中尿素増加	2	0.2
体温低下	1	0.1
体温上昇	3	0.3
心電図異常	7	0.8
心電図 QRS 延長	1	0.1
心電図 QT 補正間隔延長	2	0.2
心電図 QT 延長	1	0.1
心電図 T 波振幅減少	4	0.4
心電図 T 波逆転	3	0.3
脳波異常	3	0.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	1.2
尿中ブドウ糖陽性	2	0.2
ヘマトクリット減少	3	0.3
ヘマトクリット増加	1	0.1
ヘモグロビン減少	2	0.2
ヘモグロビン増加	1	0.1
心拍数減少	2	0.2
心拍数増加	3	0.3
脂質増加	4	0.4
単球数増加	1	0.1
好中球中毒性顆粒存在	1	0.1
血小板数減少	3	0.3
総蛋白減少	2	0.2
赤血球数減少	3	0.3
赤血球数増加	2	0.2
体重減少	17	1.9
体重増加	24	2.7
白血球数減少	1	0.1
白血球数増加	8	0.9
血小板数増加	2	0.2
好酸球百分率減少	1	0.1
好酸球百分率増加	1	0.1
好中球百分率減少	1	0.1
好中球百分率増加	4	0.4
リンパ球百分率減少	3	0.3
尿潜血陽性	1	0.1
尿中蛋白陽性	10	1.1
尿中ウロビリリン陽性	2	0.2
起立血圧上昇	2	0.2
起立血圧低下	6	0.7
血中アルカリホスファターゼ増加	5	0.6
リンパ球形態異常	2	0.2
後骨髄球百分率増加	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	1	0.1
擦過傷	1	0.1

* : ICH 国際医薬用語集日本語版 ver7.0 (MedDRA/J (Ver.7.0)) により、器官別大分類は SOC、副作用等の種類は PT で記載

: 成人統合失調症を対象とした前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、ハロペリドールとの比較試験、リスパリドンとの比較試験、長期投与試験(1)(2)(3)

国内臨床試験（小児）[#]における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

安全性解析対象例数	140 例
副作用発現症例数	106 例
副作用発現割合	75.7%

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
感染症および寄生虫症	2	1.4
毛包炎	1	0.7
胃腸炎	1	0.7
血液およびリンパ系障害	1	0.7
鉄欠乏性貧血	1	0.7
内分泌障害	23	16.4
高プロラクチン血症	23	16.4
代謝および栄養障害	5	3.6
食欲亢進	1	0.7
脂質異常症	1	0.7
栄養補給障害	1	0.7
食欲減退	2	1.4
精神障害	13	9.3
抑うつ気分	2	1.4
不眠症	2	1.4
故意の自傷行為	1	0.7
統合失調症	9	6.4
白日夢	1	0.7
神経系障害	80	57.1
アカシジア	40	28.6
運動緩慢	5	3.6
浮動性めまい	1	0.7
ジスキネジア	8	5.7
ジストニア	19	13.6
錐体外路障害	1	0.7
頭痛	5	3.6
感覚鈍麻	2	1.4
ミオクローヌス	1	0.7
傾眠	23	16.4
振戦	28	20.0
パーキンソン歩行	1	0.7
眼障害	8	5.7
複視	1	0.7
眼球回転発作	5	3.6
羞明	1	0.7
霧視	1	0.7
心臓障害	3	2.1
洞性頻脈	1	0.7
頻脈	2	1.4
血管障害	1	0.7
低血圧	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	4.3
鼻出血	4	2.9
過換気	1	0.7
鼻漏	1	0.7
胃腸障害	25	17.9
腹部不快感	1	0.7
腹痛	2	1.4
上腹部痛	1	0.7
便秘	8	5.7
下痢	3	2.1

副作用の種類*	発現例数	頻度 (%)
胃腸障害	1	0.7
歯肉出血	1	0.7
悪心	7	5.0
流涎過多	6	4.3
歯痛	1	0.7
嘔吐	6	4.3
肝胆道系障害	1	0.7
肝機能異常	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	4	2.9
ざ瘡	1	0.7
湿疹	1	0.7
そう痒症	1	0.7
皮膚石灰化	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	6	4.3
関節痛	1	0.7
筋固縮	2	1.4
頸部痛	1	0.7
筋緊張	1	0.7
筋骨格硬直	1	0.7
腎および尿路障害	1	0.7
蛋白尿	1	0.7
生殖系および乳房障害	7	5.0
乳房硬結	1	0.7
乳汁漏出症	2	1.4
月経過多	1	0.7
不規則月経	1	0.7
乳汁漏出無月経症候群	1	0.7
外陰陰痛	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	12	8.6
異常感	1	0.7
倦怠感	6	4.3
発熱	4	2.9
口渇	2	1.4
臨床検査	36	25.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	2.9
拡張期血圧低下	1	0.7
血中プロラクチン増加	22	15.7
血中トリグリセリド増加	1	0.7
C-反応性蛋白増加	1	0.7
心電図QT延長	1	0.7
尿中血陽性	1	0.7
体重増加	12	8.6
白血球数増加	1	0.7
血中ケトン体増加	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	3	2.1
過量投与	1	0.7
挫傷	1	0.7
鎮静合併症	1	0.7

*: MedDRA/J (Ver21.1) により、器官別大分類はSOC、副作用等の種類はPTで記載

[#]: 小児（12～18歳）の統合失調症患者を対象とした検証的試験（第Ⅲ相試験）、長期投与試験

使用成績調査における副作用・感染症の
発現状況一覧【MedDRA 集計】

調査施設数	356
調査症例数	3130
副作用等の発現症例数	730
副作用等の発現件数	1007
副作用等の発現割合	23.32%

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
感染症および寄生虫症	1	(0.03)
乳腺炎	1	(0.03)
血液およびリンパ系障害	2	(0.06)
好中球減少症	1	(0.03)
顆粒球減少症	1	(0.03)
内分泌障害	89	(2.84)
高プロラクチン血症	89	(2.84)
代謝および栄養障害	62	(1.98)
インスリン分泌障害	1	(0.03)
過食	1	(0.03)
高コレステロール血症	12	(0.38)
高トリグリセリド血症	7	(0.22)
高血糖	3	(0.10)
高脂血症	22	(0.70)
脂質異常症	10	(0.32)
食欲減退	2	(0.06)
食欲亢進	1	(0.03)
水中毒	1	(0.03)
多飲症	5	(0.16)
糖尿病	6	(0.19)
肥満	2	(0.06)
精神障害	105	(3.35)
うつ病	3	(0.10)
易刺激性	11	(0.35)
感情不安定	1	(0.03)
気分変化	1	(0.03)
軽躁	2	(0.06)
激越	4	(0.13)
幻覚	4	(0.13)
幻聴	5	(0.16)
言葉もれ	1	(0.03)
誇大的態度	1	(0.03)
攻撃性	3	(0.10)
自殺既遂	1	(0.03)
自殺念慮	2	(0.06)
初期不眠症	3	(0.10)
衝動行為	2	(0.06)
情動障害	1	(0.03)
睡眠障害	1	(0.03)
精神症状	5	(0.16)
脱抑制	1	(0.03)
注意喚起行動	1	(0.03)
敵意	1	(0.03)
統合失調症	1	(0.03)
被害妄想	4	(0.13)
不安	3	(0.10)
不相応な情動	1	(0.03)
不眠症	39	(1.25)
無為	3	(0.10)
妄想	7	(0.22)
抑うつ気分	2	(0.06)
抑うつ症状	5	(0.16)
連合弛緩	1	(0.03)
神経系障害	371	(11.85)
アカシジア	136	(4.35)

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
ジスキネジア	8	(0.26)
ジストニア	6	(0.19)
パーキンソニズム	24	(0.77)
パーキンソン歩行	8	(0.26)
悪性症候群	2	(0.06)
意識レベルの低下	1	(0.03)
運動緩慢	1	(0.03)
下肢静止不能症候群	1	(0.03)
仮面状顔貌	1	(0.03)
感覚鈍麻	3	(0.10)
企図振戦	1	(0.03)
協調運動異常	2	(0.06)
傾眠	46	(1.47)
言語障害	1	(0.03)
固定姿勢保持困難	1	(0.03)
構音障害	9	(0.29)
構語障害	11	(0.35)
昏迷	1	(0.03)
振戦	37	(1.18)
睡眠の質低下	1	(0.03)
錐体外路障害	75	(2.40)
精神運動亢進	1	(0.03)
遅発性ジスキネジア	2	(0.06)
注意力障害	1	(0.03)
鎮静	14	(0.45)
頭痛	3	(0.10)
頭部不快感	1	(0.03)
浮動性めまい	4	(0.13)
無動	1	(0.03)
痙攣	3	(0.10)
眼障害	9	(0.29)
眼球回転発作	8	(0.26)
視力障害	1	(0.03)
心臓障害	15	(0.48)
QT延長症候群	1	(0.03)
徐脈	2	(0.06)
心室性期外収縮	2	(0.06)
心房粗動	1	(0.03)
第二度房室ブロック	1	(0.03)
動悸	2	(0.06)
洞性徐脈	3	(0.10)
洞性頻脈	1	(0.03)
頻脈性不整脈	1	(0.03)
不整脈	2	(0.06)
血管障害	7	(0.22)
ほてり	1	(0.03)
起立性低血圧	1	(0.03)
高血圧	3	(0.10)
循環虚脱	1	(0.03)
低血圧	1	(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(0.45)
いびき	1	(0.03)
しゃっくり	1	(0.03)
過換気	1	(0.03)
誤嚥性肺炎	10	(0.32)
肺水腫	1	(0.03)
鼻閉	1	(0.03)
胃腸障害	79	(2.52)
イレウス	2	(0.06)
悪心	4	(0.13)
巨大結腸	1	(0.03)
消化管穿孔	1	(0.03)
舌根沈下	1	(0.03)
腹部不快感	1	(0.03)
便秘	28	(0.89)

使用成績調査（追跡調査）※における
副作用・感染症の発現状況一覧
【MedDRA 集計】

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
麻痺性イレウス	1	(0.03)
流涎過多	32	(1.02)
嘔吐	4	(0.13)
嚙下障害	12	(0.38)
肝胆道系障害	13	(0.42)
肝機能異常	12	(0.38)
胆管炎	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	5	(0.16)
そう痒症	1	(0.03)
湿疹	1	(0.03)
発疹	2	(0.06)
薬疹	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	18	(0.58)
横紋筋融解症	1	(0.03)
開口障害	1	(0.03)
筋固縮	11	(0.35)
筋骨格硬直	1	(0.03)
筋肉痛	2	(0.06)
四肢不快感	1	(0.03)
斜頸	1	(0.03)
腎および尿路障害	11	(0.35)
腎性尿崩症	1	(0.03)
尿閉	4	(0.13)
排尿困難	5	(0.16)
頻尿	1	(0.03)
生殖系および乳房障害	9	(0.29)
乳汁漏出症	5	(0.16)
不規則月経	1	(0.03)
無月経	3	(0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	40	(1.28)
異常感	2	(0.06)
倦怠感	16	(0.51)
口渇	8	(0.26)
死亡	1	(0.03)
足のもつれ	2	(0.06)
低体温	1	(0.03)
突然死	1	(0.03)
発熱	2	(0.06)
疲労	1	(0.03)
歩行障害	3	(0.10)
末梢性浮腫	2	(0.06)
無力症	4	(0.13)
臨床検査	74	(2.36)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.03)
血圧低下	1	(0.03)
血中インスリン増加	5	(0.16)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	(0.22)
血中コレステロール増加	5	(0.16)
血中トリグリセリド増加	11	(0.35)
血中ブドウ糖減少	1	(0.03)
血中ブドウ糖増加	7	(0.22)
血中プロラクチン増加	13	(0.42)
脂質異常	2	(0.06)
心電図QT延長	3	(0.10)
心電図ST部分上昇	1	(0.03)
心電図異常	2	(0.06)
体重減少	4	(0.13)
体重増加	17	(0.54)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.03)
転倒	1	(0.03)
外科および内科処置	1	(0.03)
企図的製品誤用	1	(0.03)

調査施設数	221
調査症例数	1311
副作用等の発現症例数	421
副作用等の発現件数	668
副作用等の発現割合	32.11%

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
血液およびリンパ系障害	4	(0.31)
好中球減少症	1	(0.08)
鉄欠乏性貧血	1	(0.08)
汎血球減少症	1	(0.08)
顆粒球減少症	1	(0.08)
内分泌障害	60	(4.58)
高プロラクチン血症	60	(4.58)
代謝および栄養障害	47	(3.59)
インスリン分泌障害	1	(0.08)
過食	1	(0.08)
高インスリン血症	1	(0.08)
高コレステロール血症	10	(0.76)
高トリグリセリド血症	5	(0.38)
高血糖	3	(0.23)
高脂血症	14	(1.07)
脂質異常症	6	(0.46)
食欲減退	1	(0.08)
水中毒	1	(0.08)
多飲症	5	(0.38)
耐糖能障害	1	(0.08)
低HDLコレステロール血症	1	(0.08)
低トリグリセリド血症	1	(0.08)
低ナトリウム血症	1	(0.08)
糖尿病	2	(0.15)
肥満	1	(0.08)
精神障害	71	(5.42)
うつ病	2	(0.15)
パニック発作	1	(0.08)
易刺激性	4	(0.31)
感情不安定	1	(0.08)
気分変化	1	(0.08)
軽躁	2	(0.15)
激越	4	(0.31)
幻覚	4	(0.31)
幻聴	2	(0.15)
言葉もれ	1	(0.08)
誇大的態度	1	(0.08)
攻撃性	2	(0.15)
自殺念慮	2	(0.15)
初期不眠症	1	(0.08)
衝動行為	2	(0.15)
睡眠時随伴症	1	(0.08)
睡眠障害	2	(0.15)
精神症状	5	(0.38)
脱抑制	2	(0.15)
注意喚起行動	1	(0.08)
敵意	1	(0.08)
被害妄想	2	(0.15)
不安	1	(0.08)
不相応な情動	1	(0.08)
不眠症	26	(1.98)
妄想	7	(0.53)
抑うつ気分	1	(0.08)
抑うつ症状	3	(0.23)

MedDRA/J (Ver.17.1) により、器官別大分類は SOC、副作用等の種類は PT で記載

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
連合弛緩	1	(0.08)
神経系障害	211	(16.09)
アカシジア	69	(5.26)
ジスキネジア	9	(0.69)
ジストニア	1	(0.08)
パーキンソニズム	12	(0.92)
パーキンソン歩行	3	(0.23)
意識レベルの低下	1	(0.08)
運動緩慢	1	(0.08)
下肢静止不能症候群	1	(0.08)
仮面状顔貌	2	(0.15)
感覚障害	1	(0.08)
感覚鈍麻	1	(0.08)
企図振戦	1	(0.08)
協調運動異常	1	(0.08)
傾眠	26	(1.98)
言語障害	1	(0.08)
構音障害	7	(0.53)
構語障害	8	(0.61)
振戦	27	(2.06)
睡眠の質低下	1	(0.08)
錐体外路障害	54	(4.12)
精神運動亢進	1	(0.08)
遅発性ジスキネジア	2	(0.15)
注意力障害	1	(0.08)
鎮静	4	(0.31)
頭痛	4	(0.31)
頭部不快感	1	(0.08)
浮動性めまい	2	(0.15)
無動	1	(0.08)
痙攣	3	(0.23)
眼障害	7	(0.53)
眼球回転発作	7	(0.53)
視力障害	1	(0.08)
心臓障害	11	(0.84)
急性心筋梗塞	1	(0.08)
徐脈	2	(0.15)
心室性期外収縮	2	(0.15)
心房粗動	1	(0.08)
第二度房室ブロック	1	(0.08)
動悸	1	(0.08)
洞性徐脈	2	(0.15)
洞性頻脈	1	(0.08)
頻脈性不整脈	1	(0.08)
血管障害	9	(0.69)
ほてり	1	(0.08)
起立性低血圧	1	(0.08)
高血圧	5	(0.38)
循環虚脱	1	(0.08)
低血圧	1	(0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.31)
過換気	1	(0.08)
誤嚥性肺炎	3	(0.23)
鼻閉	1	(0.08)
胃腸障害	51	(3.89)
イレウス	2	(0.15)
悪心	2	(0.15)
口内炎	1	(0.08)
腹部不快感	1	(0.08)
腹部膨満	1	(0.08)
便秘	18	(1.37)
痙攣性イレウス	1	(0.08)
流涎過多	20	(1.53)
嘔吐	3	(0.23)
嚥下障害	4	(0.31)

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
肝胆道系障害	8	(0.61)
肝機能異常	7	(0.53)
胆管炎	1	(0.08)
皮膚および皮下組織障害	4	(0.31)
そう痒症	1	(0.08)
発疹	2	(0.15)
薬疹	1	(0.08)
筋骨格系および結合組織障害	11	(0.84)
開口障害	1	(0.08)
筋固縮	3	(0.23)
筋骨格硬直	3	(0.23)
筋肉痛	1	(0.08)
姿勢異常	1	(0.08)
斜頸	2	(0.15)
腎および尿路障害	8	(0.61)
緊張性膀胱	1	(0.08)
腎性尿崩症	1	(0.08)
尿閉	2	(0.15)
排尿困難	3	(0.23)
頻尿	1	(0.08)
生殖系および乳房障害	7	(0.53)
乳汁漏出症	1	(0.08)
不規則月経	2	(0.15)
無月経	4	(0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	26	(1.98)
異常感	2	(0.15)
倦怠感	7	(0.53)
口渇	6	(0.46)
死亡	2	(0.15)
足のもつれ	2	(0.15)
低体温	1	(0.08)
突然死	1	(0.08)
発熱	1	(0.08)
疲労	1	(0.08)
歩行障害	2	(0.15)
無力症	2	(0.15)
臨床検査	54	(4.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.15)
血圧低下	1	(0.08)
血中インスリン増加	3	(0.23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.23)
血中コレステロール増加	3	(0.23)
血中トリグリセリド増加	12	(0.92)
血中ブドウ糖増加	2	(0.15)
血中プロラクチン増加	9	(0.69)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.08)
心電図QT延長	4	(0.31)
心電図異常	2	(0.15)
体重減少	3	(0.23)
体重増加	19	(1.45)
低比重リポ蛋白減少	1	(0.08)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.08)
白血球数増加	1	(0.08)

MedDRA/J (Ver.17.1) により、器官別大分類は SOC、副作用等の種類は PT で記載

※使用成績調査の登録症例のうち、2010年3月までに投与開始された症例を対象に追跡調査を実施

特定使用成績調査（糖尿病合併例）における
副作用・感染症の発現状況一覧
【MedDRA 集計】

調査施設数	57
調査症例数	237
副作用等の発現症例数	47
副作用等の発現件数	76
副作用等の発現割合	19.8%

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
代謝および栄養障害	4	(1.7)
多飲症	4	(1.7)
糖尿病	1	(0.4)
精神障害	7	(3.0)
易刺激性	1	(0.4)
激越	1	(0.4)
幻聴	2	(0.8)
精神症状	2	(0.8)
不眠症	3	(1.3)
神経系障害	21	(8.9)
アカシジア	6	(2.5)
ジスキネジア	3	(1.3)
パーキンソニズム	4	(1.7)
パーキンソン歩行	1	(0.4)
運動障害	1	(0.4)
感覚鈍麻	1	(0.4)
傾眠	2	(0.8)
振戦	1	(0.4)
錐体外路障害	3	(1.3)
浮動性めまい	1	(0.4)
心臓障害	1	(0.4)
洞性頻脈	1	(0.4)
血管障害	1	(0.4)
起立性低血圧	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)
誤嚥性肺炎	1	(0.4)
胃腸障害	6	(2.5)
口内乾燥	1	(0.4)
便秘	1	(0.4)
流涎過多	2	(0.8)
嚥下障害	2	(0.8)
肝胆道系障害	1	(0.4)
肝機能異常	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)
そう痒症	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	(0.4)
頻尿	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(3.8)
口渇	4	(1.7)
死亡	1	(0.4)
疲労	4	(1.7)
不快感	1	(0.4)
歩行障害	1	(0.4)
臨床検査	11	(4.6)
血中インスリン増加	2	(0.8)
血中トリグリセリド増加	2	(0.8)
血中ブドウ糖増加	6	(2.5)
心電図異常Q波	1	(0.4)
心電図異常T波	1	(0.4)
体重減少	1	(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	3	(1.3)

MedDRA/J (Ver.17.1) により、器官別大分類は SOC、副作用等の種類は PT で記載

特定使用成績調査（初発例に対する調査）における
副作用・感染症の発現状況一覧表
【MedDRA 集計】

調査施設数	45
調査症例数	152
副作用等の発現症例数	69
副作用等の発現件数	133
副作用等の発現割合	45.4%

副作用等の種類	発現例数	(頻度%)
血液およびリンパ系障害	1	(0.7)
鉄欠乏性貧血	1	(0.7)
代謝および栄養障害	1	(0.7)
脂質異常症	1	(0.7)
精神障害	4	(2.6)
恐怖症	1	(0.7)
自殺企図	1	(0.7)
中期不眠症	2	(1.3)
神経系障害	61	(40.1)
アカシジア	36	(23.7)
ジスキネジア	1	(0.7)
ジストニア	6	(3.9)
パーキンソニズム	3	(2.0)
パーキンソン歩行	3	(2.0)
運動緩慢	14	(9.2)
過眠症	1	(0.7)
傾眠	7	(4.6)
構音障害	1	(0.7)
構語障害	1	(0.7)
振戦	12	(7.9)
錐体外路障害	2	(1.3)
鎮静	1	(0.7)
浮動性めまい	2	(1.3)
血管障害	1	(0.7)
低血圧	1	(0.7)
胃腸障害	14	(9.2)
悪心	1	(0.7)
便秘	3	(2.0)
流涎過多	10	(6.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)
多汗症	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	8	(5.3)
筋固縮	8	(5.3)
腎および尿路障害	1	(0.7)
尿閉	1	(0.7)
生殖系および乳房障害	1	(0.7)
乳汁漏出症	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(5.9)
倦怠感	3	(2.0)
歩行障害	6	(3.9)
臨床検査	2	(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.7)
血中トリグリセリド増加	1	(0.7)

MedDRA/J (Ver.17.1) により、器官別大分類は SOC、副作用等の種類は PT で記載

特定使用成績調査（急性増悪期患者に対する調査）
 における副作用・感染症の発現状況一覧
 【MedDRA 集計】

調査施設数	196
調査症例数	1144
副作用等の発現症例数	234
副作用等の発現件数	348
副作用等の発現割合	20.45%

副作用等の種類	発現例数	頻度%
内分泌障害	18	(1.57)
高プロラクチン血症	18	(1.57)
代謝および栄養障害	11	(0.96)
過食	1	(0.09)
食欲亢進	1	(0.09)
食欲減退	1	(0.09)
高トリグリセリド血症	1	(0.09)
高脂血症	2	(0.17)
脂質異常症	1	(0.09)
多飲症	1	(0.09)
糖尿病	1	(0.09)
高血糖	2	(0.17)
精神障害	20	(1.75)
不安	3	(0.26)
強迫行為	1	(0.09)
うつ病	1	(0.09)
抑うつ気分	2	(0.17)
罪責感	1	(0.09)
抑うつ症状	1	(0.09)
妄想	2	(0.17)
幻覚	2	(0.17)
幻聴	1	(0.09)
思考異常	1	(0.09)
情動障害	1	(0.09)
易刺激性	1	(0.09)
統合失調症	1	(0.09)
不眠症	8	(0.70)
自傷行動	1	(0.09)
神経系障害	153	(13.37)
頭痛	1	(0.09)
アカシジア	52	(4.55)
運動緩慢	18	(1.57)
ジスキネジア	10	(0.87)
錐体外路障害	27	(2.36)
ジストニア	7	(0.61)
口下顎ジストニア	1	(0.09)
パーキンソニズム	9	(0.79)
パーキンソン歩行	2	(0.17)
振戦	28	(2.45)
鎮静	3	(0.26)
傾眠	12	(1.05)
浮動性めまい	1	(0.09)
体位性めまい	1	(0.09)
構語障害	3	(0.26)
構音障害	1	(0.09)
悪性症候群	2	(0.17)
痙攣発作	1	(0.09)
精神的機能障害	1	(0.09)
眼障害	6	(0.52)
結膜充血	1	(0.09)
眼球回転発作	4	(0.35)
眼精疲労	1	(0.09)
耳および迷路障害	1	(0.09)
回転性めまい	1	(0.09)
心臓障害	3	(0.26)

副作用等の種類	発現例数	頻度%
徐脈	1	(0.09)
動悸	1	(0.09)
急性心筋梗塞	1	(0.09)
血管障害	2	(0.17)
低血圧	1	(0.09)
静脈血栓症	1	(0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.35)
誤嚥性肺炎	2	(0.17)
窒息	1	(0.09)
湿性咳嗽	1	(0.09)
胃腸障害	37	(3.23)
便秘	7	(0.61)
排便障害	1	(0.09)
嚥下障害	3	(0.26)
悪心	2	(0.17)
嘔吐	1	(0.09)
口内炎	1	(0.09)
流涎過多	24	(2.10)
肝胆道系障害	2	(0.17)
肝機能異常	2	(0.17)
皮膚および皮下組織障害	6	(0.52)
薬疹	3	(0.26)
発疹	1	(0.09)
全身性皮疹	1	(0.09)
脱毛症	1	(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	11	(0.96)
筋固縮	7	(0.61)
姿勢異常	1	(0.09)
筋骨格硬直	2	(0.17)
筋骨格不快感	1	(0.09)
腎および尿路障害	2	(0.17)
排尿困難	1	(0.09)
尿閉	1	(0.09)
生殖系および乳房障害	2	(0.17)
不規則月経	2	(0.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(0.96)
無力症	1	(0.09)
倦怠感	1	(0.09)
歩行障害	6	(0.52)
胸痛	1	(0.09)
異常感	1	(0.09)
口渇	1	(0.09)
臨床検査	14	(1.22)
血中プロラクチン増加	5	(0.44)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.17)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.09)
白血球数減少	1	(0.09)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.26)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.35)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.09)
血中ブドウ糖増加	1	(0.09)
C-反応性蛋白増加	1	(0.09)
体重増加	4	(0.35)

MedDRA/J (Ver.18.1) により、器官別大分類はSOC、副作用等の種類はPTで記載

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。[16.1.2 参照]

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

(解説)

14.1.1 本剤の空腹時投与の吸収は食後投与と比較して低い。（「VII-1-(2)-1)-②単回投与（食後投与）」の項参照）

14.1.2 平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」に基づき、PTPの誤飲対策の一環として記載した。

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。

(解説)

15.1.1 製造販売後の副作用自発報告において、本剤との因果関係が否定できない原因不明の突然死の症例が報告された。

15.1.2 抗精神病薬に共通の注意事項として設定した。

(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。

(解説)

15.2.1 動物実験（イヌ）で、ブロナンセリンはアポモルヒネ誘発嘔吐の回数を用量依存的に減少させた。

15.2.2 ブロナンセリンのがん原性試験において、雌マウスで乳腺腺がん及び下垂体腺腫、雌ラットで乳腺腺がんの発生率の上昇が認められた。細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験ではブロナンセリンは遺伝毒性を示さなかったことから、これら腫瘍の発生率の上昇は遺伝子の直接的障害により引き起こされたものではないと考えられる。マウス、ラットで見られたこれらの変化はドパミンD₂受容体遮断作用をもつ薬剤をげっ歯類に長期投与したときに一般的に認められ、プロラクチン分泌の亢進に起因する変化と考えられている³⁵⁻³⁷。（「IX-2-(7) その他の特殊毒性」の項参照）

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

1) 中枢神経系（一般症状・行動）に及ぼす影響

ラットにおいて、0.3mg/kg 以上の経口投与で自発運動量を減少させ、3mg/kg 以上でヘキソバルビタール誘発睡眠を延長し、10mg/kg 以上及び 30mg/kg でそれぞれ体温下降とホットプレート法における反応潜時の延長（鎮痛作用）を惹起した。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
自発運動量	ラット (5)	経口	0.01、0.03	影響なし
			0.1	軽度減少
			0.3、1、3、10	減少
ヘキソバルビタール誘発睡眠	ラット (6)	経口	1	影響なし（投与 30 分及び 2 時間後）
			3	影響なし（投与 30 分後） 延長（投与 2 時間後）
			10、30	延長（投与 30 分及び 2 時間後）
最大電撃ショック誘発痙攣	マウス (10)	経口	3、10、30、100	影響なし
体温	ラット (5~6)	経口	3	影響なし
			10、30、100	下降
鎮痛作用 (ホットプレート法)	ラット (8)	経口	0.3、3	影響なし
			30	反応潜時の延長

2) 呼吸系・心血管系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて、1 及び 10mg/kg の静脈内投与で呼吸数を増加させ、一回及び分時換気量を増加ないしは一過性の減少後増加させた。更に、血圧下降、心拍数減少、総頸及び大腿動脈血流量の減少を惹起した。10mg/kg の静脈内投与では、心電図 RR 及び QT 間隔の延長、QTc の軽度短縮、P、R 及び T 波の減高、S 波の増高、ST 領域電位の上昇が認められた。RR 間隔の短縮や延長に伴って QT 間隔は変動するため、ブロンセリンによる QT 間隔の延長は RR 間隔の延長に起因すると考えられた。覚醒イヌでは、30mg/kg の経口投与で心拍数の軽度増加及び心電図 PR 間隔の軽度短縮が認められたが、血圧や他の心電図パラメータへの影響は認められなかった。

モルモット摘出右心房において、10µmol/L で自発収縮の張力及び頻度を減少させた。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	適用量	結果
呼吸数、一回換気量及び分時換気量	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1 分後に呼吸数及び分時換気量が増加、投与 3 及び 5 分後に一回換気量が増加
			10mg/kg	投与 1~3 分後に呼吸数の増加、一回換気量は投与 1 分後で減少し、5 分以降で持続的に増加、分時換気量は投与 1~3 分後で増加し、15 分以降で持続的に増加
血圧、心拍数	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1~2 分後で血圧下降
			10mg/kg	投与 1~7 分後で血圧下降、投与 1~30 分後で心拍数減少

試験項目	動物種 (n)	投与方法	適用量	結果
血圧、心拍数	覚醒イヌ (4)	経口	10mg/kg	影響なし
			30mg/kg	心拍数の軽度増加 (投与前値に比べて最大で35%)
心電図 計測パラメータ： RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc (= QT/√RR)、P、R、S 及び T 波の振幅、ST 領域電位	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1 分後に R 波の減高
			10mg/kg	投与 1 分以降で RR 及び QT 間隔の延長、QTc の軽度な短縮 投与 1 分後で T 波減高、投与 1 分以降で P 及び R 波減高、投与 2 又は 3 分以降で S 波の増高、ST 領域電位の上昇
	覚醒イヌ (4)	経口	10mg/kg	影響なし
			30mg/kg	PR 間隔の軽度短縮
総頸及び大腿動脈血流量	麻酔イヌ (4)	静脈内	0.1mg/kg	影響なし
			1mg/kg	投与 1 分後で総頸動脈血流量の減少
			10mg/kg	投与 1 分以降で総頸及び大腿動脈血流量の減少
摘出右心房自発収縮	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	1µmol/L	影響なし
			10µmol/L	収縮張力及び頻度の減少

3) 自律神経系に及ぼす影響

1µmol/L でモルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮を抑制し、10µmol/L で更にヒスタミン及びセロトニン誘発収縮を抑制した。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	濃度	結果
摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発収縮	モルモット (4~6)	<i>in vitro</i>	0.1µmol/L	影響なし
			1µmol/L	アセチルコリン誘発収縮の抑制
			10µmol/L	アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発収縮の抑制

4) 消化器系に及ぼす影響

1 及び 10µmol/L でウサギ摘出回腸の自発収縮を抑制した。

ラットにおいて、3mg/kg 以上の経口投与で胃排出能を抑制し、10mg/kg 以上の十二指腸内投与で胃液量、胃酸分泌量並びに胃酸濃度を減少させ、胃液 pH を上昇させた。しかしながら、30mg/kg の経口投与で小腸輸送能に影響は認められなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	適用量	結果
摘出回腸自発収縮	ウサギ (4-5)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1µmol/L	影響なし
			1、10µmol/L	抑制
小腸輸送能	ラット (7)	経口	3、10、30mg/kg	影響なし
胃排出能	ラット (6)	経口	0.3、1mg/kg	影響なし
			3、10mg/kg	抑制 (投与 30 分後) 影響なし (投与 2 時間後)
			30mg/kg	抑制 (投与 30 分後)
胃酸分泌	ラット (7)	十二指腸内	1、3mg/kg	影響なし
			10、30mg/kg	胃液量、胃酸分泌量及び濃度の減少、胃液 pH の上昇

5) 腎機能に及ぼす影響

生理食塩液負荷ラットにおいて、100mg/kgの経口投与で尿量、尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻排泄量を減少させた。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	投与量	結果
尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量	生理食塩液負荷ラット (6)	経口	3、10、30mg/kg	影響なし
			100mg/kg	尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量の減少

6) 血液機能に及ぼす影響

10μmol/Lでラット血液凝固とモルモット血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	濃度	結果
血液凝固 (プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間)	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1、10μmol/L	影響なし
血小板凝集 (ADP及びコラーゲン誘発凝集反応)	モルモット (3~4)	<i>in vitro</i>	1、10μmol/L	影響なし

7) 薬力学的薬物相互作用

ラットにおいて、0.3mg/kgの経口投与でエタノールによる睡眠の持続時間（正向反射の消失時間）を延長させた。この結果は、本薬がエタノールの中枢神経抑制作用を増強させることを示唆する。一方、ジアゼパムのペンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制作用に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物種 (n)	投与方法	投与量	結果
エタノール誘発睡眠	ラット (5~6)	経口	0.1mg/kg	影響なし
			0.3、1、3mg/kg	延長
ジアゼパムのペンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制作用	マウス (11~12)	経口	10、30、100mg/kg	影響なし

(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

単回投与による毒性をラットでは経口投与（投与量：250~2000mg/kg）及び腹腔内投与（投与量：500~2000mg/kg）で、イヌでは経口投与（投与量：120~960mg/kg）により評価した。ラットでは両投与経路において自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少あるいは乳腺の発達が見られ、観察期間中に死亡が認められた。イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが見られたが、観察期間中に死亡は認められなかった。

動物種	性別	投与経路	概略の致死量
ラット	雄	経口投与	>2000mg/kg
	雌		2000mg/kg
	雌雄	腹腔内投与	500mg/kg
イヌ	雌雄	経口投与	>960mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

反復経口投与による毒性をラット及びイヌで経口投与により評価した。13 週間及び 26 週間あるいは 52 週間の反復投与毒性試験の結果、主な毒性変化として一般状態の変化、体重の増加抑制又は減少、摂餌量の減少、摂水量の減少、血液学的あるいは血液化学的検査値の変動、肝臓重量の増加、肝臓の腫大、肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性及び肝薬物代謝酵素活性の増加などが認められた。これらの変化は概ね回復性が認められ、毒性学的に重篤な変化ではなかった。イヌにおける高用量の反復投与により脂質症がリンパ組織や神経細胞に認められたが、回復性の変化であり、動物で脂質症が誘発されない投与量と臨床用量との間に広い安全域（300～470 倍）があった。

イヌの無毒性量（1mg/kg/日）における曝露量とヒト最大 1 日投与量（24mg、1 日 2 回分割投与）における推定曝露量との間の安全域は C_{max} で 15.9～18.1 倍、AUC で 5.8～7.2 倍であった。

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量* (mg/kg/日)	主な毒性変化
ラット	13 週間	0.4、2、10、50	0.4	2 mg/kg/日 ≤：自発運動の減少並びに摂餌量及び摂水量の減少 10 mg/kg/日 ≤：眼瞼下垂及び体重増加抑制 50 mg/kg/日：肝臓の相対重量の増加
ラット	26 週間	0.01、0.1、1、10	0.1	1 mg/kg/日 ≤：摂餌量及び摂水量の減少、血漿中 Ca の減少並びに肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性 10 mg/kg/日：自発運動の減少、眼瞼下垂及び体重増加抑制
イヌ	13 週間	1、10、100	1	10 mg/kg/日 ≤：嘔吐、震え並びに赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加 100 mg/kg/日：自発運動の減少、頭部褐色毛の脱色、体重及び摂餌量の減少並びに肝臓の腫大、脂質症（リンパ節及び主に消化管のリンパ小節におけるマクロファージの集簇並びに大脳、延髄及び脊髄における神経細胞の腫大）
イヌ	52 週間	0.1、0.3、1、3、10、30	1	3 mg/kg/日 ≤：体重の増加抑制又は減少、血漿中 ALP 活性の増加 10 mg/kg/日 ≤：血漿中トリグリセリドの減少並びに肝 Cytochrome P-450 量及び肝 Aminopyrine N-demethylase 活性の増加 30 mg/kg/日：血漿中遊離脂肪酸の減少及び肝臓重量の増加

* 無毒性量の判定：反復投与毒性試験の無毒性量は、ブロナンセリンの薬理作用のドパミン D_2 受容体遮断作用に起因して発現する血中プロラクチン上昇と関連する所見を考慮して判定した。すなわち、体重増加亢進、摂餌量の増加、発情休止期の延長、血漿中脂質の変動並びに乳腺、子宮及び卵巣の組織学的変化などは本薬の薬理作用から予期し得る変化であり、かつ可逆性の変化であることから本薬の毒性とはみなさなかった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験により評価した結果、いずれも陰性であり、ブロナンセリンは遺伝毒性を有しないと判断される。

(4) がん原性試験

雌雄ラットにブロナンセリンの 0.1、0.3 及び 1mg/kg を 1 日 1 回、104 週間にわたり反復強制経口投与した結果、雌の最高用量（1mg/kg/日群）で乳腺腺がんの発生率が上昇した。また、雌雄マウスにブロナンセリンの 1、3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、104 週間にわたり反復強制経口投与した結果、雌のすべての投与量で乳腺腺がん及び下垂体腺腫の発生率が上昇した。

ラット、マウスの雌で見られたこれらの変化は、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する薬物をげっ歯類に投与した時に一般的に認められ、プロラクチン分泌の亢進に起因する変化と考えられている³⁵⁻³⁷⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性をラット及びウサギで経口投与により評価した。生殖発生毒性試験の結果から催奇形性は認められなかった。

試験種	動物種 (性別)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
妊娠前 及び 妊娠初期 投与試験	ラット (雄)	交配前9週間及び 交配期間2週間の 計11週間	0.4、2、10	雄親動物： 一般毒性 0.4 生殖毒性 10 F1胎児：10	【雄親動物・F1胎児】 影響なし
	ラット (雌)	交配前2週間～ 交尾成立前日まで	0.01、0.1、 1、10	雌親動物： 一般毒性 0.1 生殖毒性 0.1 F1胎児：10	【雌親動物】 1mg/kg/日≦：発情休止期の延長及 びそれに伴う発情回数の減少と交 尾所要日数の延長並びに交尾率の 低下若しくはその傾向 10mg/kg/日：黄体数の減少及びそれ に伴う着床数の減少 【F1胎児】 10mg/kg/日：黄体数の減少に伴う生 存胎児数の減少
	ラット (雌)	妊娠0～7日	0.01、0.1、 1、10	雌親動物： 一般毒性 1 生殖毒性 10 F1胎児：10	【雌親動物・F1胎児】 影響なし
胎児の 器官形成期 投与試験	ラット (雌)	妊娠7～17日	0.5、1.5、5	雌親動物： 一般毒性 0.5 生殖毒性 0.5 F1児：0.5 (胎児1.5)	1.5mg/kg/日≦：出生率の低下傾向 及び生後4日生存率の低下 5mg/kg/日：生存胎児の体重減少、 出産率の低下傾向、死産児率の上 昇傾向、生存出生児数の減少傾向 及び出生児の哺育期間中の体重増 加抑制
	ウサギ (雌)	妊娠6～18日	2.5、10、40	雌親動物： 一般毒性 10 生殖毒性 40 F1胎児：40	影響なし
周産期 及び授乳期 投与試験	ラット (雌)	妊娠17日～ 哺育21日	0.04、0.2、1	雌親動物： 一般毒性 0.04 生殖毒性 0.2 F1児：0.2	1mg/kg/日：死産児率の上昇及びそ れに伴う出生率の低下並びに生後 4日生存率の低下

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット及びマウスにブロナンセリンで感作した結果、モルモットでは能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応、遅延型皮膚反応 (DTH)、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応及び間接赤血球凝集 (PHA) 反応において抗体は検出されず、マウスでは PCA 反応において抗体は検出されなかった。また、ブロナンセリン-卵白アルブミン結合物 (陽性対照) で感作した動物あるいはそれらから得られた血清で受身感作した動物にブロナンセリンを惹起投与してもアレルギー反応は誘発されなかった。したがって、ブロナンセリンに抗原性はないと判断される。

2) 依存性試験

ラットを用いた身体依存形成試験において身体依存形成能は認められなかった。サルの胃内自己投与試験においては、ブロナンセリンを媒体に置換した際に 1/4 頭で強化消去抵抗と類似した一過性の自己投与回数の増加が認められたが、ブロナンセリンの自己投与期間中には強化効果陽性と判断される自己投与回数の増加は認められなかったため、ブロナンセリンが薬物依存又は乱用を誘起する可能性は低いと判断される。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ロナセン錠 2mg／錠 4mg／錠 8mg／散 2% 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：ブロナンセリン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

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：

・ロナセンを錠/散を服用されている方へ

【医療関係者向けサイト 資材】 [<https://sumitomo-pharma.jp/instruction/>] 参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2008年1月25日（国内開発）

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
ロナセン錠 2mg	2008年1月25日	22000AMX00011	2008年4月18日	2008年4月22日
ロナセン錠 4mg	2008年1月25日	22000AMX00012	2008年4月18日	2008年4月22日
ロナセン錠 8mg	2009年12月2日	22100AMX02285	2010年4月23日	2010年4月26日
ロナセン散 2%	2008年1月25日	22000AMX00013	2008年4月18日	2008年4月22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

2021年3月23日：小児の用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年6月5日

医薬品医療機器法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

成人 10年：2008年1月25日～2018年1月24日（終了）

小児 4年：2021年3月23日～2025年3月22日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロナセン錠 2mg	1179048F1027	1179048F1027	118265101	620006782
ロナセン錠 4mg	1179048F2023	1179048F2023	118266801	620006783
ロナセン錠 8mg	1179048F3020	1179048F3020	119806501	621980601
ロナセン散 2%	1179048B1025	1179048B1025	118267501	620006784

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: 国内第3相長期投与試験 (ロナセンテープ 2019年6月18日承認、CTD2.7.6.10)
- 2) 三浦貞則: 臨床精神薬理. 2008; 11: 297-314
- 3) 村崎光邦: 臨床精神薬理. 2007; 10: 2059-2079
- 4) 社内資料: 小児統合失調症患者を対象としたプラセボ対照試験 (2021年3月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) Saito T., et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2022; 32: 12-23 (PMID: 35133884)
- 6) 村崎光邦: 臨床精神薬理. 2007; 10: 2241-2257
- 7) 木下利彦: 臨床精神薬理. 2008; 11: 135-153
- 8) 社内資料: 小児統合失調症患者を対象とした長期継続投与試験 (2021年3月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) Saito T., et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2022; 32: 24-35 (PMID: 34612724)
- 10) 増田孝裕ほか: 臨床精神薬理. 2015; 18: 769-784
- 11) 長尾宗彦ほか: 臨床精神薬理. 2016; 19: 617-631
- 12) 土森紀美子ほか: 臨床精神薬理. 2016; 19: 1745-1766
- 13) 川口奈美ほか: 臨床精神薬理. 2016; 19: 471-482
- 14) 土森紀美子ほか: 臨床精神薬理. 2017; 20: 1311-1334
- 15) 采輝昭ほか: 臨床精神薬理. 2007; 10: 1263-1272
- 16) 社内資料: 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、CTD2.6.2.2)
- 17) 社内資料: 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、CTD2.6.2.2)
- 18) Noda Y., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265: 745-751 (PMID: 8098763)
- 19) 社内資料: メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用 (2008年1月25日承認、CTD2.6.2.2)
- 20) 社内資料: 小児統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析 (2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3)
- 21) 松本和也ほか: 臨床精神薬理. 2008; 11: 891-899
- 22) 松本和也ほか: 臨床精神薬理. 2008; 11: 901-909
- 23) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 24) 社内資料: 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α₁-酸性糖蛋白を用いた検討) (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 25) 社内資料: 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) (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 26) 社内資料: 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) (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 27) 社内資料: ヒト代謝CYPの同定 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 28) 社内資料: ¹⁴C 標識体を用いたマスバランス試験 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 29) 社内資料: ヒトの血漿、尿および糞中の代謝物検索 (2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2)
- 30) Apseloff G., et al.: J. Clin. Pharmacol. 1998; 38: 830-835 (PMID: 9753212)
- 31) Malingré M.M., et al.: J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1160-1166 (PMID: 11181682)
- 32) Azie N.E., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 64: 369-377 (PMID: 9797793)
- 33) Caroff S.N., et al.: Psychiatric. Annals. 1991; 21: 130-147
- 34) 医薬品副作用情報. 1995; No.132: 5-7
- 35) Meites J.: Arch. Toxicol. Suppl. 1979; 2: 47-58 (PMID: 380523)
- 36) Walker R.F., et al.: Endocrine toxicology. 1992; 51-82
- 37) Van Cauteren H., et al.: The carcinogenicity debate. 1992; 247-252
- 38) 一戸達也ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌. 2014; 42(2): 190-195
- 39) Higuchi H., et al.: Anesth Prog. 2014; 61(4): 150-154 (PMID: 25517550)
- 40) Shionoya Y, et al.: Anesth Prog. 2021;68(3): 141-145 (PMID: 34606571)

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

中国、韓国で販売されている。(2026年2月時点)

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

1) ロナセン錠 4mg の粉碎後の安定性試験結果

【試験条件】

保存条件		保存期間	保存容器
温度・湿度	40℃、75%RH（暗室）	6 ヶ月	グラシン紙分包
室温	25℃、60%RH（暗室）	6 ヶ月	グラシン紙分包

【試験結果】

①温度・湿度（40℃、75%RH、遮光）

試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量(%)	98.0	99.0	98.1	98.1	98.1	98.6	98.5

②室温（25℃、60%RH、遮光）

試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量(%)	98.0	99.2	98.9	98.2	98.5	99.0	99.3

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) ロナセン錠 2mg、錠 4mg、散 2%の懸濁性及び経管チューブ通過性に関する試験結果

【試験方法】

①崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部分を抜き取り、ディスペンサー内に錠剤をそのまま 1 個又は散 0.2g（成人 1 回量）を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに 55℃の温湯（水道水）20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復転倒し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

②通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブ（8Fr.）の注入端より約 2～3mL/sec の速度で注入した。薬品注入後に適量（20mL）の水でフラッシングした。その後通過性（薬品が残存していないこと）を観察した。

【試験結果】

①崩壊懸濁試験

ロナセン錠 2mg/錠 4mg では 5 分間放置後、崩壊・懸濁することを確認した。ロナセン散 2%では 5 分間放置後、一部塊が認められたため、更に 5 分放置後、崩壊・懸濁することを確認した。

②通過性試験

いずれも経管チューブ通過後水でフラッシングした後、薬品が残存していないことを確認した。

2. その他の関連資料

付表：ロナセン散 2%配合変化表

『ロナセン散 2%の配合変化試験成績』（2008.3 報告）

試験条件

配合比：ロナセン散 2%の 1 回処方量（0.2 g）と配合薬剤の 1 回処方量（最大*）を配合（ただし、ロナセン散 2%の含量のバラツキを考慮して、それぞれ 5 倍量を配合）

* 配合相手薬が 3.0 g を超える場合は、上限を 3.0 g として配合したが、最小量が 3.0 g を超える場合には、1 回処方量の最小量を配合した。

包装形態：グラシン紙分包

保存条件：25℃/75%RH（暗室）

保存期間：直後、1、3、7、14、21、30、60 日

試験項目

性状：色、形状、吸湿性及び流動性を肉眼で観察した。吸湿性については、湿潤、潮解及び固化を観察した。

重量増加率：各保存条件における分包品の保存前後の重量の差より重量増加率（%）を算出した。

含量（HPLC）：分包品のブロナンセリン含量を HPLC 法により定量した。また、配合直後のブロナンセリン含量を 100 としたときの残存率（%）を算出した。なお、1、3、21 日は測定を省略した。

試験結果

表 1～表 3 のとおり。

表 1

配合変化試験				測定時点 (日)							
No.	主薬	配合量	試験項目	開始時	1	3	7	14	21	30	60
	ロナセン散 2%	1.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.4
			含量残存率 (%)	100	/	/	100.0	100.0	/	99.3	98.9
配合変化試験				測定時点 (日)							
No.	配合薬剤名 (会社名)	配合量	試験項目	開始時	1	3	7	14	21	30	60
抗 バ ー キ ン ソ ン 薬	アキネトン 細粒	1.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.6	99.3	/	99.0	99.5
	アーテン 散 1%	1.67 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.9	100.0	/	99.3	99.3
	タスモリン 散 1%	1.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	1.0	2.3	3.3	3.9	4.1	4.0	4.1
			含量残存率 (%)	100	/	/	100.8	100.0	/	99.7	100.1
	ヒベルナ 散 10%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
			含量残存率 (%)	100	/	/	100.6	100.4	/	100.0	99.6
	ピレチア 細粒 10%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.4	0.5	0.6	0.8	0.8	1.1
			含量残存率 (%)	100	/	/	100.2	99.8	/	99.7	99.7
抗 不 安 薬	グランダキシ ン 細粒 10%	2.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.4	0.8	1.1	1.2	1.3	1.2	1.3
			含量残存率 (%)	100	/	/	100.2	100.1	/	99.4	99.5
	コントロール 散 10%	1.5 g	性状	淡黄白色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.6	1.1	1.3	1.3	1.4	1.3	1.4
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.8	100.7	/	100.2	100.3
	セルシン 散 1%	2.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.5	0.9	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.6	99.8	/	99.0	99.4
	デパス 細粒 1%	0.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.8	99.6	/	99.1	99.0
	レキソタン 細粒 1%	3.0 g	性状	白色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.7	1.1	1.4	1.5	1.5	1.5
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.8	100.1	/	99.8	98.9

表 2

配合変化試験				測定時点 (日)							
No.	主薬	配合量	試験項目	開始時	1	3	7	14	21	30	60
	ロナセン散 2%	1.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.4
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.1	98.5	/	100.0	99.2
配合変化試験				測定時点 (日)							
No.	配合薬剤名 (会社名)	配合量	試験項目	開始時	1	3	7	14	21	30	60
抗精神病薬	インプロメン 細粒 1%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.4	0.9	1.2	1.5	1.5	1.6	1.5
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.9	98.7	/	99.0	99.0
	ウインタミン 細粒 10%	2.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.6	1.3	1.7	2.0	2.1	2.1	2.1
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.9	97.9	/	99.8	98.5
	エビリファイ 散 1%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.7	98.6	/	99.1	98.6
	クレミン 顆粒 10%	2.5 g	性状	ほとんど白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.9	100.1	/	100.6	100.3
	クロフェクトン 顆粒 10%	2.5 g	性状	ほとんど白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
			含量残存率 (%)	100	/	/	102.6	102.0	/	103.0	99.9
	コントミン 散 10%	2.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.4	98.3	/	99.2	98.4
	コントミン 顆粒 10%	2.5 g	性状	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.1	98.3	/	99.2	98.3
	ジブレキサ 細粒 1%	3.0 g	性状	微黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.4	99.5	/	100.0	99.0
	セレネース 細粒 1%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.8	98.4	/	99.0	98.7
	セロクエル 細粒 50%	3.0 g	性状	白色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			重量増加率 (%)	—	0.6	1.1	1.4	1.6	1.6	1.6	1.6
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.9	98.0	/	98.9	98.5
アビリット 細粒 50%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		重量増加率 (%)	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	
		含量残存率 (%)	100	/	/	98.8	98.3	/	99.3	99.0	
ドグマチール 細粒 50%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		重量増加率 (%)	—	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
		含量残存率 (%)	100	/	/	99.6	98.8	/	99.7	99.1	
バルネチール 細粒 50%	3.0 g	性状	ほとんど白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		重量増加率 (%)	—	0.4	0.8	1.1	1.3	1.4	1.5	1.5	
		含量残存率 (%)	100	/	/	98.8	98.7	/	100.0	98.9	
ヒルナミン 細粒 10%	3.0 g	性状	ほとんど白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
		重量増加率 (%)	—	0.2	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.9	
		含量残存率 (%)	100	/	/	99.1	98.4	/	99.7	98.6	

表 3

配合変化試験				測定時点 (日)								
No.	主薬	配合量	試験項目	開始時	1	3	7	14	21	30	60	
	ロナセン散 2%	1.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.4	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.2	98.7	/	99.4	98.9	
配合変化試験				測定時点 (日)								
No.	配合薬剤名 (会社名)	配合量	試験項目	開始時	1	3	7	14	21	30	60	
抗精神病薬	リスパダール 細粒 1%	1.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.2	99.4	/	99.3	98.8	
	レボトミン 顆粒 10%	3.0 g	性状	ほとんど白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.4	99.5	/	99.7	98.3	
	レボトミン 散 10%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.2	0.4	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.8	99.9	/	100.5	99.2	
	ロドピン 細粒 10%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.8	99.3	/	99.6	98.6	
	ピーゼット シー 散 1%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.5	1.0	1.4	1.6	1.6	1.6	1.6	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.6	98.9	/	99.5	98.8	
	睡眠薬	ベンザリン 細粒 1%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
				重量増加率 (%)	—	0.3	0.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
				含量残存率 (%)	100	/	/	99.9	99.2	/	99.5	98.9
ユーロジン 散 1%		2.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.6	98.9	/	99.3	99.1	
消化薬	タガメット 細粒 20%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
			含量残存率 (%)	100	/	/	98.9	99.2	/	99.8	98.3	
	ガスモチン散	2.5 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.0	98.8	/	99.7	99.2	
抗てんかん薬	アレビアチン 散 10%	3.33 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.3	0.6	0.9	1.1	1.2	1.3	1.2	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.2	97.5	/	99.6	99.2	
	エクセグラン 散 20%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.4	98.7	/	99.3	99.1	
	テグレートール 細粒 50%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.7	1.6	2.6	3.4	3.6	3.8	3.8	
			含量残存率 (%)	100	/	/	100.1	99.5	/	100.2	99.9	
	デパケン 細粒 40%	3.0 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
			重量増加率 (%)	—	0.8	2.0	3.8	6.0	7.9	9.8	13.0	
			含量残存率 (%)	100	/	/	99.1	100.6	/	99.7	98.7	
ランドセン 細粒 0.1%	3.33 g	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし		
		重量増加率 (%)	—	0.4	0.8	1.1	1.3	1.4	1.4	1.4		
		含量残存率 (%)	100	/	/	99.3	99.6	/	100.0	99.7		



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>