

貯法：室温保存

有効期間：3年

	2mg	4mg	8mg
承認番号	23100AMX00264000	23100AMX00265000	23100AMX00266000
販売開始	2019年6月	2019年6月	2019年6月

抗精神病剤

劇薬、処方箋医薬品^注

ブロナンセリン錠

ブロナンセリン錠2mg 「日医工」

ブロナンセリン錠4mg 「日医工」

ブロナンセリン錠8mg 「日医工」

Blonanserin Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕

2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕

* 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは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、ホスアンブレナビル、エンシトレルビル、コピシスタットを含む製剤、ロナファルニブを投与中の患者 [10.1 参照]

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

8.4 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の投与に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[9.1.5、11.1.9 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者
一過性の血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者
錐体外路症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
血糖値が上昇することがある。[8.4、11.1.9 参照]

9.1.6 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
悪性症候群が起りやすい。[11.1.1 参照]

9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.7 参照]

9.1.8 肝機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。

9.1.9 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。

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブロナンセリン錠 2 mg 「日医工」	ブロナンセリン錠 4 mg 「日医工」	ブロナンセリン錠 8mg 「日医工」
有効成分	1錠中 ブロナンセリン 2mg	1錠中 ブロナンセリン 4mg	1錠中 ブロナンセリン 8mg
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		

3.2 製剤の性状

販売名	ブロナンセリン錠 2 mg 「日医工」	ブロナンセリン錠 4 mg 「日医工」	ブロナンセリン錠 8mg 「日医工」	
剤形	素錠	割線入りの素錠		
色調	白色			
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径 (mm)	5.8	7.5	9.0	
厚さ (mm)	2.4	2.2	3.1	
質量 (mg)	60	120	240	
本体表示	ブロナンセリン 2 日医工	ブロナンセリン 4 日医工	ブロナンセリン 8 日医工	
包装コード	Ⓜ187	Ⓜ188	Ⓜ189	

4. 効能又は効果

統合失調症

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。

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

* 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]

** 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） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）（フロリード、オラビ） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） ボサコナゾール（ノクサフィル） リトナビルを含む製剤（ノービア、カルトラ、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） コピシスタットを含む製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） [2.4、16.7.3 参照]	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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン等	相互に作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
エリスロマイシン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるため、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、作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、経口クリアランスが増加する可能性がある。

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。

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]

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	

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}
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、尿中ウロビリリン陽性、尿糖陽性、尿潜血陽性	浮腫、水中毒、脱毛、糖尿病、血糖低下、上気道感染、鼻咽頭炎、四肢痛

注1) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。

注2) 頻度不明にはプロナセリン経皮吸収型製剤のみで認められた副作用を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

**** 15.1.2** 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高か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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与 (空腹時投与)

(健康成人8例、空腹時単回経口投与)¹⁾

投与量 (mg)	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
4	1.5 (1-3)	0.14±0.04	10.7±9.4	0.91±0.34
8	1.5 (0.5-2)	0.45±0.22	12.0±4.4	2.82±1.38
12	1.5 (1-3)	0.76±0.44	16.2±4.9	6.34±6.34

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

16.1.2 単回投与 (食後投与)

食後単回経口投与におけるC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、空腹時投与と比較して、それぞれ2.68倍及び2.69倍上昇した。また、食後投与時のT_{max}及び平均滞留時間 (MRT) は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数 (k_{el}) に差は認められなかった²⁾。[14.1.1 参照]

(健康成人12例、2mg^{βE} 食後単回経口投与)

投与時期	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	MRT (h)	k _{el} (1/h)
空腹時	1.8±0.2	0.06±0.01	0.36±0.05	7.19±0.36	0.16±0.01
食後	3.8±0.5	0.14±0.02	0.83±0.11	9.63±1.17	0.15±0.01

平均値±標準偏差

16.1.3 反復投与 (食後投与)

(健康成人10例、1回2mg^{βE} 1日2回 (朝・夕食後) 10日間反復経口投与)³⁾

T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL) ^{b)}
2 (2-2)	0.57±0.19	67.9±27.6	3.22±1.10

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

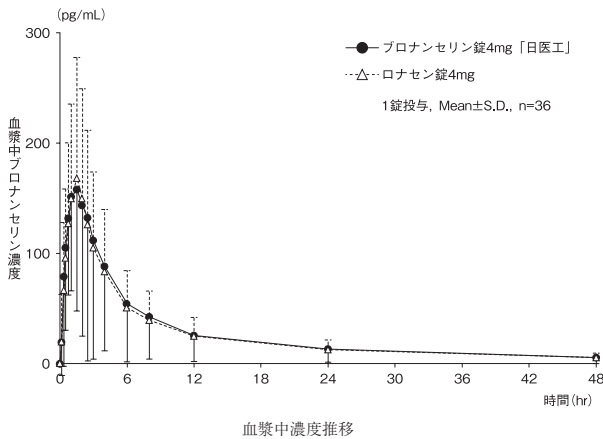
16.1.4 生物学的同等性試験

(1) プロナセリン錠4mg「日医工」

プロナセリン錠4mg「日医工」及びロナセン錠4mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (プロナセリンとして4mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中プロナセリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

	薬物動態パラメータ			
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
プロナセリン錠4mg「日医工」	1302.3±1084.5	187.7±137.3	1.16±0.58	16.28±3.76
ロナセン錠4mg	1256.3±800.2	184.9±107.7	1.18±0.51	16.26±3.17

(1錠投与、Mean±S.D., n=36)



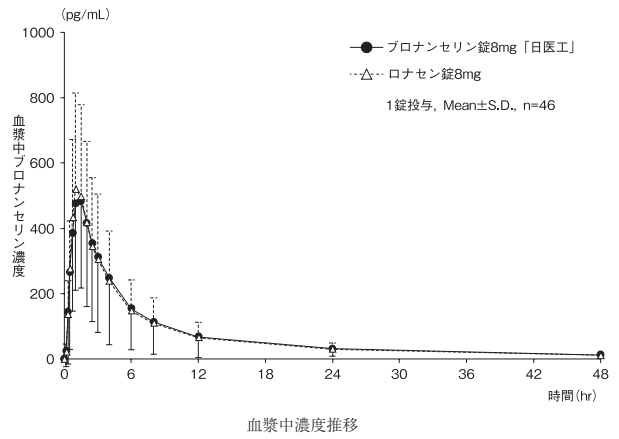
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) プロナセリン錠8mg「日医工」

プロナセリン錠8mg「日医工」及びロナセン錠8mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (プロナセリンとして8mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中プロナセリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

	薬物動態パラメータ			
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
プロナセリン錠8mg「日医工」	3470.4±2429.8	560.4±297.6	1.22±0.52	15.19±2.27
ロナセン錠8mg	3424.0±2005.5	590.0±298.7	1.18±0.55	15.23±2.14

(1錠投与、Mean±S.D., n=46)



血漿中濃度推移

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

16.2 吸収

16.2.1 吸収率

84% (ラット)⁵⁾

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率

99.7%以上 (*in vitro*、ヒト血清、10ng/mL~2μg/mL、平衡透析法)⁶⁾

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物

N-脱エチル体 (*in vivo* 薬理活性:未変化体の1/44~1/25)⁷⁾

7.8位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体⁸⁾

脳内では、主として未変化体及びN-脱エチル体が認められた (ラット、イス、サル)⁹⁾。

16.4.2 代謝経路

プロナセリンは、ピペラジン環のN-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される¹⁰⁾。

16.4.3 代謝酵素

プロナセリンは、主としてCYP3A4で代謝されると考えられる¹¹⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中¹²⁾

16.5.2 排泄率

健康成人6例に¹³⁾ C-プロナセリン4mgを朝食2時間後単回投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射能の約59%及び約30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン酸抱合体が存在した。また、糞便中では未変化体が少量 (糞便中放射能の5%未満) 認められた^{8)、12)} (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エリスロマイシン併用時の薬物動態

(健康成人12例にプロナセリン2mg^{βE}を朝食後投与)^{13)、14)} [10.2 参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	2 (1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 ^{c)}	3 (2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

c) プロナセリン投与7日前より投与前日までエリスロマイシン1,200mg/日 (分4) を反復経口投与し、プロナセリン投与時はエリスロマイシン300mgを併用

16.7.2 グレープフルーツジュース併用時の薬物動態

(健康成人12例にプロナセリン2mg^{βE}を朝食後投与)^{14)、15)} [10.2 参照]

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

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

c) プロナセリン投与60分前及び投与時にグレープフルーツジュース200mLを摂取

16.7.3 ケトコナゾール併用時の薬物動態

(健康成人12例にプロナセリン2.5mg^{βE}を朝食後投与 (外国人データ)¹⁶⁾ [10.1 参照]

	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
単独投与時	3 (1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 ^{c)}	4.3 (2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

a) 中央値 (最小値-最大値)、b) 平均値±標準偏差

c) プロナセリン投与7日前より投与当日までケトコナゾール400mg/日反復経口投与

16.8 その他

プロナセリン錠2mg「日医工」は、プロナセリン錠4mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた¹⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、成人は1日8~24mgを2回に分けて食後経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (成人)

成人統合失調症患者 (15歳以上) を対象にリスベリドンを対照薬とした二重盲検比較試験及び成人統合失調症患者 (16歳以上) を対象にハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。プロナセリン (8~24mg) 又は対照薬 (リスベリドン2~6mg又はハロペリドール4~12mg) は1日2回に分けて朝食後及び夕食後に8週間経口投与した。最終評価時での陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) の合計スコア変化量、改善率及び平均1日投与量は次のとおりであった。なお、リスベリドンとの比較試験ではPANSS合計スコア変化量 (許容差-7)、ハロペリドールとの比較試験では改善率 (Δ=10%) を有効性主要評価項目としてプロナセリンと対照薬との非劣性を検証した。

	リスベリドンとの比較試験 ¹⁸⁾		ハロペリドールとの比較試験 ^{19), 20)}	
	プロナセリン	リスベリドン	プロナセリン	ハロペリドール
PANSS合計スコア 変化量 ^{a)} (評価例数)	-11.1±17.3 (156)	-11.5±17.4 (144)	-10.0±18.4 (114)	-7.8±18.2 (111)
薬剤間の差の95% 信頼区間	-4.40~3.48		-2.61~7.00	
改善率 (中等度改善以上の 例数/評価例数)	51.0% (79/155)	56.6% (81/143)	61.2% (74/121)	51.3% (60/117)
薬剤間の差の95% 信頼区間	-5.7~16.9		-2.7~22.4	
平均1日投与量	16.3mg	4.0mg	15.8mg	8.1mg

a) 平均値±標準偏差

リスベリドンとの比較試験で、プロナセリン投与群の副作用発現率は94.9% (148/156例)、主な副作用は血中プロラクチン増加 (45.5%)、運動緩慢 (35.9%)、不眠症 (35.3%)、振戦 (30.8%)、アカシジア (28.8%) 等であった。ハロペリドールとの比較試験で、プロナセリン投与群の副作用発現率は82.2% (106/129例)、主な副作用は振戦 (27.9%)、アカシジア (25.6%) 等であった。

17.1.2 国内長期投与試験 (成人)

成人統合失調症患者 (16歳以上) を対象に、後期第Ⅱ相臨床試験から継続した長期投与試験 (1) ²¹⁾、第Ⅲ相臨床試験として長期投与試験 (2) ²²⁾、²³⁾ 及び長期投与試験 (3) ²⁴⁾、²⁵⁾ の3試験を実施した。各試験における改善率の推移、最終評価時の改善率及び平均1日投与量は次のとおりであった。

改善率 (中等度改善 以上の例数/ 評価例数)	長期投与試験 (1) ^{b)}				長期投与試験 (2) ^{c)}				長期投与試験 (3) ^{d)}			
	0週 ^{a)}	3.9% (2/51)	24.6% (15/61)	24.6% (79/321)	0週 ^{a)}	75.9% (22/29)	75.0% (36/48)	51.9% (137/264)	0週 ^{a)}	70.6% (12/17)	86.8% (33/38)	55.5% (86/155)
28週後	75.9% (22/29)	75.0% (36/48)	51.9% (137/264)	70.6% (12/17)	86.8% (33/38)	55.5% (86/155)	60.4% (29/48)	68.3% (41/60)	48.1% (153/318)	14.4mg	12.8mg	13.0mg
最終評価時	60.4% (29/48)	68.3% (41/60)	48.1% (153/318)	14.4mg	12.8mg	13.0mg						

a) 前治療抗精神病薬の改善率

前治療抗精神病薬なしの患者 (長期投与試験 (1) 11例、(2) 4例、(3) 3例) を母数に含む

b) 1日2回経口投与、投与期間：後期第Ⅱ相臨床試験期間を含め6ヵ月以上1年2ヵ月未満

c) 1日2回経口投与、投与期間：26~56週間

長期投与試験 (1) の副作用発現率は65.4% (34/52例)、主な副作用はアカシジア (28.8%)、不眠症 (25.0%)、振戦 (15.4%)、流涎過多 (13.5%)、傾眠 (13.5%)、筋骨格硬直 (11.5%)、便秘 (11.5%)、口渇 (11.5%) 等であった。長期投与試験 (2) の副作用発現率は72.1% (44/61例)、主な副作用はアカシジア (32.8%)、血中プロラクチン増加 (29.5%)、振戦 (21.3%)、不眠症 (18.0%)、傾眠 (14.8%)、口渇 (14.8%)、運動緩慢 (13.1%) 等であった。長期投与試験 (3) の副作用発現率は68.5% (220/321例)、主な副作用は血中プロラクチン増加 (19.9%)、不眠症 (17.1%)、アカシジア (16.8%)、振戦 (15.9%)、便秘 (12.8%)、傾眠 (11.5%) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 受容体結合試験において、プロナセリンはドパミンD₂受容体サブファミリー (D₂、D₃) 及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示し、完全拮抗薬として作用した。主要代謝物であるN-脱エチル体もドパミンD₂受容体サブファミリー (D₂、D₃) 及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して親和性を示したが、ドパミンD₂受容体への親和性はプロナセリンの約1/10であった。N-脱エチル体はセロトニン5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{1A}受容体に対しても親和性が認められた。また、プロナ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²⁶⁾、²⁹⁾。

18.2 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	EDあるいはED ₅₀ (mg/kg)		備考
	プロナセリン	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) ²⁶⁾ 反復投与 (ラット、経口) ²⁶⁾	ED ₅₀ : 0.55 耐性なし	ED ₅₀ : 0.62 耐性なし	抗精神病効果と相関
側坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用 (ラット、経口) ³⁰⁾	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) ³⁰⁾	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) ³¹⁾	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) ²⁶⁾	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) ²⁶⁾	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) ²⁶⁾	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) ²⁶⁾	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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プロナセリン (Blonanserin)

化学名：2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclocta[b]pyridine

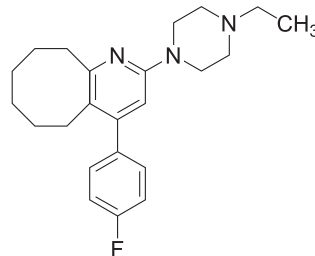
分子式：C₂₃H₃₀N₃

分子量：367.50

性状：白色の結晶性の粉末である。

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。

化学構造式：



融点：123~126℃

22. 包装

(プロナセリン錠2mg [日医工])

100錠 [10錠×10; PTP]

(プロナセリン錠4mg [日医工])

100錠 [10錠×10; PTP]

200錠 [プラスチックボトル; バラ]

(プロナセリン錠8mg [日医工])

100錠 [10錠×10; PTP]

200錠 [プラスチックボトル; バラ]

23. 主要文献

- 最終製剤PK 試験 (単回) (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 食事の影響の検討 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6.9)
- 最終製剤PK 試験 (反復) (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 神谷有久理 他: 医学と薬学. 2019; 76 (6) : 861-872
- 吸収 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.4.3)
- ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (ロナセン錠/散: 2008年01月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- In vivo* 試験 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- ヒトの血漿、尿および糞中の代謝物検索 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 脳内代謝物 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 代謝経路 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- ヒト代謝CYPの同定 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- ¹⁴C標識体を用いたマスバラン素試験 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 松本和也 他: 臨床精神薬理. 2008; 11 : 891-899
- 薬物相互作用 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 松本和也 他: 臨床精神薬理. 2008; 11 : 901-909
- ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.2.2、2.7.6.13)
- 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠2mg)
- 三浦貞則: 臨床精神薬理. 2008; 11 : 297-314
- 村崎光邦: 臨床精神薬理. 2007; 10 : 2059-2079
- 第Ⅲ相試験 (ハロペリドール) (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6.15)
- 長期投与試験 (1) (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6.20)
- 村崎光邦: 臨床精神薬理. 2007; 10 : 2241-2257
- 長期投与試験 (2) (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6.21)
- 木下利彦: 臨床精神薬理. 2008; 11 : 135-153
- 長期投与試験 (3) (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.7.6.22)
- 承輝昭 他: 臨床精神薬理. 2007; 10 : 1263-1272
- ドパミンD₂、D₃及びセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する作用及び拮抗作用 (ロナセン錠/散: 2019年6月18日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- ムスカリンM₃受容体への結合親和性 (ロナセン錠/散: 2019年6月18日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- In vitro* 試験 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- Noda Y., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265 : 745-751
- メタンフェタミン誘発運動過多に対する抑制作用 (ロナセン錠/散: 2008年1月25日承認、申請資料概要2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21