ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

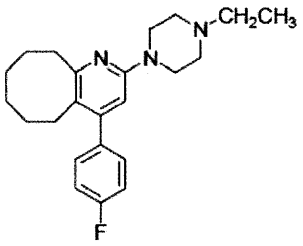
2.4　非臨床試験の概括評価

大日本住友製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価
2.4.1 非臨床試験計画概略.....9
2.4.2 薬理試験.....11
2.4.3 薬物動態試験.....12
2.4.4 毒性試験.....18
2.4.5 総括及び結論.....29
2.4.6 参考文献一覧.....32

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤。各毒性試験での投与量は、ブロナンセリンとしての投与量を示す。
^{14}C 標識ロナセンテープ	^{14}C 標識ブロナンセリン含量が 9.36 mg/24 cm^2 (0.39 mg/cm^2) のテープ製剤。
ロナセンテープ旧処方製剤	ブロナンセリン含量が 32 mg/40 cm^2（0.8 mg/cm^2）のロナセンテープ。旧処方製剤とも略する。
ロナセンテープ申請製剤	ブロナンセリン含量が 20 mg/38.6 cm^2 又は 40 mg/77.2 cm^2（0.518 mg/cm^2）のロナセンテープ。申請製剤とも略する。
ロナセンテーププラセボ	ロナセンテープの基剤を含有するテープ剤。プラセボテープ又はプラセボとも略する。
ブロナンセリン軟膏	ブロナンセリンを含有する軟膏剤。各毒性試験での投与量は、ブロナンセリンとしての投与量を示す。
[redacted]	ロナセンテープに用いられる新規添加剤。[redacted]の[redacted]である。
[redacted]	ロナセンテープに含有される[redacted]。新規添加剤[redacted]から[redacted]が[redacted]である。

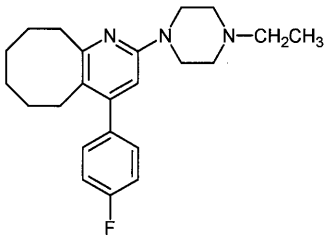
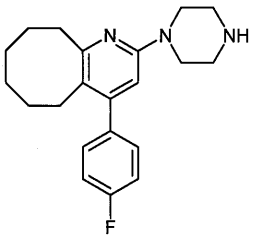
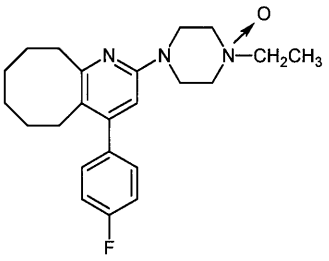
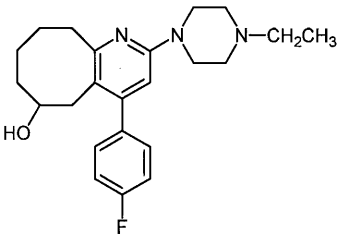
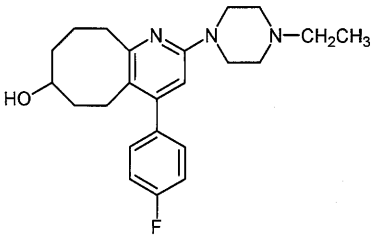
用語	定義、読み替え等
MA-0205	[redacted]をテープ状に製した被験物質のコード名

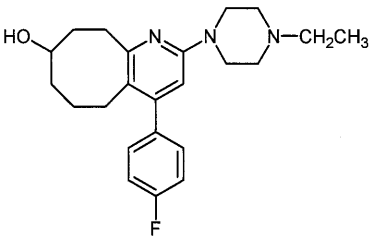
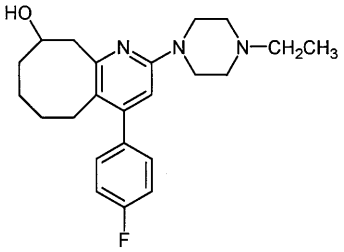
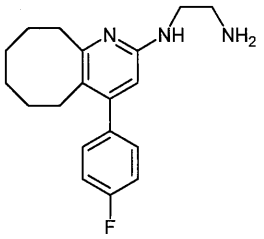
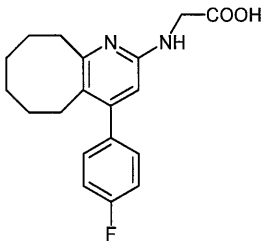
【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC	Area under the plasma drug concentration time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	--
BSEP	Bile Salt Export Pump	--
CHL/IU	Chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CL	--	全身クリアランス
C_{max}	Maximum measured plasma drug or metabolite concentration	薬物又は代謝物の最高血漿中濃度
C_{ss}	Plasma drug or metabolite concentration in steady-state	定常状態における薬物又は代謝物の血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
F	--	生物学的利用率
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration of the drug that inhibits binding of a ligand by 50%	50%阻害濃度
K_b	Binding constant	結合定数
K_i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
MDR1	Multi-drug resistance 1(P-glycoprotein)	（P 糖たん白質）
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期

略号	省略しない表現	日本語
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time of the first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
[redacted]	[redacted]	[redacted]
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン

【主な物質の構造式と名称】

略号	名称（略称）	構造式	由来（標準品）
ブロナンセリン	未変化体		有効成分 (AD-5423)
M-1	N-脱エチル体		代謝物(AD-5238：一マレイン酸塩) (AD-6048：塩を除いた遊離塩基)
M-2	N-オキシド体		代謝物 [redacted] (AD-5690)
M-3 (6OH)	水酸化体		代謝物
M-3 (7OH)	水酸化体		代謝物 (AD-9940)

略号	名称（略称）	構造式	由来（標準品）
M-3 (8OH)	水酸化体		代謝物 (AD-9944 : 1.5 フマル酸塩) (AD-9943 : 塩を除いた遊離塩基)
M-3 (9OH)	水酸化体		代謝物
M-4	エチレンジアミン体		代謝物 (AD-9765 : 二塩酸塩) (AD-9764 : 塩を除いた遊離塩基)
M-8	カルボン酸体		代謝物 (AD-9766 : 一水和物) (AD-9766 anhydride : 水を除いた脱水物)

2.4.1 非臨床試験計画概略

ブロナンセリンは、大日本住友製薬株式会社が創製したシクロオクタピリジン骨格を有する非定型抗精神病薬である。強いドパミン D_{2L}、D_3 受容体拮抗作用に加えて強いセロトニン 5-HT_{2A} 受容体遮断作用を有する一方、アドレナリン α_1、セロトニン 5-HT_{2C}、ヒスタミン H_1、ムスカリン M_1 及び M_3 受容体への親和性は弱いという薬理学的特長を有する。これらの機序から、本薬は、統合失調症の陽性症状（緊張、興奮、敵意、猜疑心など）のみならず、陰性症状（情動的引きこもり、運動減退、情動の平板化など）に対しても薬効を示し、錐体外路症状、過鎮静、血圧低下等の副作用の発現が少ないことが期待される。

今回、新投与経路医薬品として申請するロナセンテープは、有効成分としてブロナンセリンを含有する経皮吸収型製剤である。ブロナンセリンは、日本では2008年1月に統合失調症を効能・効果とする経口剤として承認され、現在はロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg 及び同散 2%が上市されている。

ブロナンセリンについて実施された薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験は、経口剤の初回承認申請時に提出した資料【1.13.1.1CTD2.4 及び 2.6 参照】において評価されているが、新たにロナセンテープの申請を行うにあたり、ブロナンセリンの薬理学的特性を明示するために、効力を裏付ける試験としてこれまでの受容体結合親和性データに加え、ドパミン D_{2L}、D_3 受容体、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用評価及び抗精神病薬における糖尿病様障害との関連性が示唆されているムスカリン M_3 受容体結合親和性評価を追加して行った。副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関しては、代謝物及びロナセンテープの製剤成分に新たな評価が必要な物質は認められないことから、新規の試験は実施していない。

また、薬物動態試験として、ブロナンセリンの経皮投与での体内動態を検討する目的で、SD 系ラット（以下、ラット）に ^{14}C 標識ブロナンセリン含有テープ剤（以下、^{14}C 標識ロナセンテープ）を単回経皮投与し、吸収、分布、代謝及び排泄について評価した。反復経皮投与での吸収については、ロナセンテープ旧処方製剤を用いたラット、ビーグル犬（以下、イヌ）、ミニブタでの毒性試験におけるトキシコキネティクス（TK）データから評価した。またブロナンセリン軟膏を用いての、同一箇所への長期反復投与での毒性評価における吸収（TK データ）についても、ラット及びミニブタで検討した。すべての経皮投与試験においては、投与箇所を毛刈りしてテープを貼付又は軟膏を塗布した。更に、薬物間相互作用の観点から、トランスポーターへの親和性及び阻害について *in vitro* 系で検討した。

毒性試験として、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験では投与箇所及び全身への影響を評価し、ラットを用いた経皮がん原性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験では、投与箇所への影響を評価した。単回経皮投与による投与箇所への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験により評価した。単回投与時の全身への影響は、ラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験の結果から評価した。全身性の毒性評価のための単回投与毒性（高曝露での評価）、長期反復投与毒性、

遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、ロナセン錠の初回承認申請資料の情報を用いて評価した。ロナセンテープの長期保存後に増加する不純物A*（[redacted]）の投与箇所への影響を評価するため、不純物A*[redacted]を添加した製剤を用いて局所刺激性試験を行った。不純物A*[redacted]の全身曝露による毒性評価は、経口投与時に代謝物として生成される不純物A*[redacted]の全身曝露データから評価した。ロナセンテープ中に新規添加剤として含まれる[redacted]は、[redacted]（[redacted]）であり、汎用の[redacted]である[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）で構成される。[redacted]は医薬品の添加剤としての使用実績がない新規添加剤であることから、その安全性を評価した。[redacted]が[redacted]を[redacted]に[redacted]（[redacted]）でテープ状に製した被験物質（以下、コード名 MA-0205 で表記する）を用いて、[redacted]の安全性を評価した。毒性試験として、MA-0205 の単回経皮投与毒性試験、4 週間反復経皮投与毒性試験、*in vitro* 遺伝毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。また、米国薬局方（USP）の生物学的反応性試験として、全身投与毒性試験、皮内投与毒性試験及び細胞毒性試験を実施した。経皮吸収の可能性のある[redacted]を構成する[redacted]の長期反復投与毒性、*in vivo* 遺伝毒性及び生殖発生毒性評価は、公表文献に基づいて行い、新たな毒性試験は実施しなかった。[redacted]では、長期反復投与毒性の無毒性量を確認できる情報がなかったことから、6 ヵ月間反復経口投与毒性試験を実施した。[redacted]の長期反復投与毒性評価は、[redacted]の分解生成物である[redacted]及び[redacted]（[redacted]）の公表文献に基づき行った。がん原性は、公表文献のある[redacted]及び[redacted]について評価した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　緒言

ロナセンテープは、有効成分としてブロナンセリンを含有する経皮吸収型製剤である。ブロナンセリンの薬理学的特性は、ロナセン錠の初回承認申請時に提出した資料【1.13.1.1CTD2.6.2 参照】において評価されている。

今回、新たにロナセンテープの申請を行うにあたり、ブロナンセリンの薬理学的特性をより明らかにするため、抗精神病作用に関連するドパミン D_{2L}、D_3 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への拮抗作用評価、並びに副作用に関連するムスカリン M_3 受容体への結合親和性評価を追加した。副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関しては、代謝物及びロナセンテープの製剤成分に新たな評価が必要な物質は認められないことから、新規の試験は実施していない。

2.4.2.2　効力を裏付ける試験

作用機序に関連した試験として、*In vitro* 受容体拮抗作用評価試験により、ヒトドパミン D_{2L}、D_3 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する作動作用及び拮抗作用を検討した。その結果、ブロナンセリンはいずれの受容体に対しても強い拮抗作用を示し（ドパミン D_{2L} 受容体に対する K_b：0.0457、ドパミン D_3 受容体に対する K_b：0.0892、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する K_b：4.82）、ドパミン D_{2L}、D_3 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体に対する完全拮抗薬であることが示された。

また、その他の副作用に関連した試験として、その阻害が糖代謝異常に関与し、いくつかの抗精神病薬が拮抗作用を示すヒトムスカリン M_3 受容体について、*In vitro* の受容体結合試験によりブロナンセリンの結合能を検討した。その結果、ブロナンセリンのムスカリン M_3 受容体に対する親和性（K_i：652 ± 183 nmol/L）は、主たる薬理活性であるドパミン D_{2L}、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への親和性に比べて低かった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 緒言

ブロナンセリンの経皮投与での体内動態を検討する目的で、SD 系ラット（以下、ラット）に ^{14}C 標識ブロナンセリン含有テープ剤（以下、^{14}C 標識ロナセンテープ）を単回経皮投与し、吸収、分布、代謝及び排泄について評価した。反復経皮投与での吸収については、ロナセンテープ旧処方製剤を用いたラット、ビーグル犬（以下、イヌ）、ミニブタでの毒性試験におけるトキシコキネティクス（TK）データから評価した。またブロナンセリン軟膏を用いての、同一箇所への長期反復投与での毒性評価における吸収（TK データ）についても、ラット及びミニブタで検討した。すべての経皮投与試験においては、投与箇所を毛刈りしてテープを貼付又は軟膏を塗布した。更に、薬物間相互作用の観点から、トランスポーターへの親和性及び阻害について *in vitro* 系で検討した。

2.4.3.2 分析法

^{14}C 標識化合物を用いた試験における放射能の測定は、試料調製後、Liquid scintillation counter（LSC）法で測定した。非標識体を用いた検討では、マウス、ラット、イヌ及びミニブタ血漿中のブロナンセリン及び代謝物［M-1、M-2、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4、M-8］について、バリデートされた LC-MS/MS 法により定量した。

2.4.3.3 吸収

雄性ラットの背部皮膚に、^{14}C 標識ロナセンテープを約 9.4 mg/24 cm^2/body の用量で単回経皮投与（貼付時間：48 時間）し、貼付開始後 168 時間までの血漿中放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は貼付開始後 12 時間で C_{max}（233 ng eq./mL）に達した後、剥離時（48 時間）までほぼ一定の値で推移した。剥離後は 27.5 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失し、168 時間後（剥離後 120 時間）の濃度は 8.54 ng eq./mL にまで低下した。排泄試験の成績から、ブロナンセリンの吸収率は、投与量の 15%～16%程度と見積もられた。

雌雄ラットの背部皮膚にロナセンテープ旧処方製剤を 2、6 及び 20 mg/kg（8 mg/10 cm^2）の用量で 1 日 1 回（貼付時間：24 時間）4 週間又は 13 週間反復経皮投与した（毒性試験、TK データ）。貼付箇所は毎日変更し、4 日間隔（ローテーション）で同一箇所に貼付した。4 及び 13 週間反復投与試験において、各投与群における初回貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度は経時的に上昇し 8 又は 12 時間で定常状態に到達し、最終回貼付時の剥離後は約 7～10 時間の $t_{1/2}$ で消失した。ブロナンセリンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴って上昇し、反復貼付時には初回貼付時と比較してそれぞれ最大で約 2.7 倍、2.4 倍に上昇した。雌雄間のブロナンセリン及び代謝物の血漿中動態に顕著な差は認められなかった。雌雄イヌの背部皮膚にロナセンテープ旧処方製剤を 1、3 及び 10 mg/kg（8 mg/10 cm^2）の用量で 1 日 1 回（貼付時間：24 時間）4 週間又は 13 週間反復経皮投与した（毒性試験、TK データ）。貼付箇所は毎日変更し、4 日間隔（ローテーション）で同一箇所に貼付した。4 及び 13 週間反復投与試験において、反復貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度は、ロナセンテープ貼

付中はほぼ一定値を示し、最終回貼付時の剥離後は約 19～25 時間の $t_{1/2}$ で消失した。ブロナンセリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴って上昇し、反復貼付時には初回貼付時と比較してそれぞれ最大で約 3.0 倍、5.3 倍に上昇した。雌雄間のブロナンセリン及び代謝物の血漿中動態に顕著な差は認められなかった。

雄ラットの背部皮膚にロナセンテープ旧処方製剤を 20 mg/kg（8 mg/10 cm^2）の用量で 1 日 1 回（貼付時間：24 時間）2 週間反復経皮投与した（局所刺激性試験、TK データ）。貼付箇所は 1 ヵ所のみ設け、毎日同じ場所に貼付した。同一箇所への反復貼付による血漿中曝露の上昇率は、貼付箇所をローテーションして実施した 4 週間反復試験における上昇率（約 1.5 倍）と比較して大きかった。その要因として、本試験では 4 週間反復投与試験（ローテーション）で認められなかった紅斑及び浮腫が認められていることから、テープの繰り返し脱着により角質層が剥がれバリアー機能が損なわれた可能性が考えられた。

雄ラットの背部皮膚に 6.5w/w%ブロナンセリン軟膏を 0.43 mg/2 cm^2/body、12w/w%ブロナンセリン軟膏を 0.8 mg/2 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 10 日間反復経皮投与し、血漿中のブロナンセリン濃度を測定した。投与量及び投与条件は、経皮がん原性試験と同一であるが、経皮がん原性試験では用いていない保護網を装着して、ラットが軟膏剤を経口摂取することを回避した。本試験で得られた定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）、ロナセンテープ申請製剤をヒトに 80 mg/日で反復貼付したときのヒト C_{ss} 及び薬物動態パラメータを用いて、ブロナンセリンの皮膚中曝露を推定した。その結果、本条件下（保護網あり・軟膏剤の経口摂取なし）では、ラットでの単位時間・単位面積当たりの経皮吸収量（0.75、1.6 μg/hr/cm^2）は、ヒト（0.89 μg/hr/cm^2）と同程度以上であることが示唆された（表 2.4.3-1）。

表 2.4.3-1　ラット及びヒトにブロナンセリンを反復経皮投与したときの経皮吸収量の推定値

	ラット		ヒト
使用製剤	6.5%軟膏	12%軟膏	ロナセンテープ申請製剤
投与量（mg/body）	0.43 [a)]	0.8 [a)]	80
投与面積（cm^2）	2		154（77.2×2 枚）
定常状態血漿中濃度 C_{ss}（ng/mL）	2.96	6.37	2.86 [b)]
全身クリアランス（L/hr/body）	0.51 [c)]		48 [d)]
単位時間当たりの経皮吸収量（μg/hr） [e)]	1.5	3.2	137
単位時間・単位面積当たりの経皮吸収量（μg/hr/cm^2） [f)]	0.75	1.6	0.89

a）経皮がん原性試験（2.6.6.5.2）における投与量に相当する
b）40 試験（国内長期投与試験、2.7.6.10）より
c）1710 mL/hr/kg から体重を 300 g として算出
d）健康成人にロナセン錠 2 mg を 1 日 2 回食後投与したときの $AUC_{0\text{-}12hr}$（3.22 ng･h/mL）から CL/F（621 L/hr）を算出し、ケトコナゾールとの併用試験における C_{max} 上昇倍数（13 倍）から F を 7.7%と仮定して算出
e）（定常状態血漿中濃度）×（全身クリアランス）
f）（定常状態血漿中濃度）×（全身クリアランス）/（投与面積）

2.4.3.4　分布

雄性ラットの背部皮膚に ^{14}C 標識ロナセンテープを約 9.4 mg/24 cm^2/body の用量で単回経皮投与（貼付時間：48 時間）し、組織内放射能濃度推移を組織抽出法により検討した。血漿中放射能濃度は貼付開始後 12 時間で最大となり、剥離時（貼付開始後 48 時間）までほぼ一定の値で推移した。各組織への放射能分布（組織／血漿濃度比）は貼付開始後 12 時間ではハーダー腺、肺、肝臓及び下垂体で高く、これらの組織内放射能濃度は血漿の 20～29 倍であった。剥離後、組織中放射能濃度は大部分の組織で血漿中濃度とほぼ並行して減少した。

2.4.3.5　代謝

ブロナンセリンは、ピペラジン環に置換しているエチル基の酸化的 N-脱エチル化（M-1）及び N-オキシド化（M-2）、シクロオクタン部位の酸化（M-3）、これらに続く抱合反応（M-11、M-12）など、広範に代謝されると考えられた。

^{14}C 標識ブロナンセリンをヒト又はラットの皮膚ミクロソームと共にインキュベートし、ラジオ HPLC 及び LC-MS/MS により分析した。実施したインキュベーション時間（2 時間）、ミクロソームのたん白質濃度（1 mg/mL）及び基質濃度（10 μmol/L）においては、^{14}C 標識ブロナンセリンはほとんど代謝されず、大部分（>98%）が未変化体として存在した。したがって、ヒト及びラットの皮膚では、ブロナンセリンはほとんど代謝されないことが示唆された。

雄性ラットの背部皮膚に、^{14}C 標識ロナセンテープを約 9.4 mg/24 cm^2/body の用量で単回経皮投与（貼付時間：48 時間）又は比較対照として ^{14}C 標識ブロナンセリンを約 10 mg/mL の用量で単回経口投与し、投与後の血漿、脳、尿、糞及び投与箇所皮膚中の代謝物を分析した。貼付開始後 8 時間の血漿中には未変化体が最も多く認められ、血漿中放射能の 17%を占めていた。その他主な代謝物として M-3(8OH)、M-3(9OH)、M-6 及び M-5 が 5.2%～9.5%認められた。貼付開始後 24 時間の血漿においても未変化体が最も多く、血漿中放射能の 8.5%を占めていた。経口投与後 4 時間の血漿中には M-3(8OH)が最も多く血漿中放射能の 14.5%を占めており、その他に経皮投与時と同様の代謝物が認められた。未変化体の割合は 4.8%であった。経皮投与時では経口投与時に比して未変化体の割合が高く維持されており、これは経皮吸収時において初回通過効果が回避されたためと考えられた。経皮投与時と経口投与時で、血漿中には同様の代謝物が検出され、経皮投与時に特有の代謝物は認められなかった。これは、ブロナンセリンはラットで経皮吸収時にほとんど代謝されず、循環血に移行後は経口投与時と同様に主に肝臓で代謝されることに起因すると考えられた。ヒト皮膚ミクロソームにおいてもブロナンセリンはほとんど代謝されないことから、ラットと同様にヒトにおいても経皮投与時に特有の代謝物が生成される可能性は低いと推察された。貼付開始後 8 時間の脳中には未変化体が最も多く認められ、脳中放射能の 37%を占めていた。貼付開始後 24 時間の脳中においても未変化体が最も多く、36%を占めていた。貼付開始後 0～72 時間（貼付時間：48 時間）の尿中には U-21（P3-3 と M-6 を含む）が最も多く認められ、尿中放射能の 13%を占めていた。未変化体は検出されなかった。貼付開始後 0～72 時間（貼付時間：48 時間）の糞中には M-6 が最も多く認められ、糞中放射能の 7.5%を占めていた。未変化体は 1.5%認められた。貼付開始後 24 時間及び 168 時間後の投与箇所皮膚中放射能の大部分（>96%）を未変化体が占めていた。

2.4.3.6　排泄

雄性ラットの背部皮膚に、^{14}C 標識ロナセンテープを約 9.4 mg/24 cm^2/body の用量で単回経皮投与（貼付時間：48 時間、胆汁採取群のみ 24 時間）した後の尿、糞、胆汁中への放射能排泄率を検討した。貼付開始後 168 時間までに、尿中に投与放射能の 4.7%が、糞中に 10.3%が排泄された。貼付開始後 48 時間で剥離したテープ剤中には投与放射能の 84.1%が残留していた。胆汁導出ラットでは、貼付開始後 48 時間までに胆汁中に投与放射能の 2.8%が排泄された。

2.4.3.7　薬物動態学的相互作用

ブロナンセリンの各種ヒト薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3）への親和性について検討した結果、ブロナンセリンは、これらのトランスポーターの基質ではないことが明らかとなった。したがって、臨床においてこれらのトランスポーターの阻害剤と併用されても、薬物間相互作用は生じないと考えられた。

ブロナンセリンの各種ヒト薬物トランスポーター(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。その結果ブロナンセリンは、P-gp に対して阻害作用を示した（IC_{50}：4011 nmol/L = 1474 ng/mL）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。P-gp を含むこれらトランスポーターに対するブロナンセリンの阻害ポテンシャルは、臨床における血漿中非結合型濃度と十分乖離していることから、臨床で薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（表 2.4.3-2）。

表 2.4.3-2　ブロナンセリンの各種トランスポーターに対する阻害作用（IC_{50}）と臨床血漿中濃度との比較

トランスポーター	IC_{50}		ロナセンテープをヒトに反復貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度 [a)]
	(nmol/L)	(ng/mL)	
P-gp	4011	1474	0.0286 ng/mL [b)] (非結合型) [c)]
BCRP	> 49300	> 18118	
OAT1	> 3.22	> 1.2	
OAT3	> 3.22	> 1.2	
OCT2	> 3.83	> 1.4	
OATP1B1	> 629	> 231	
OATP1B3	> 629	> 231	
MATE1	> 2.92	> 1.1	
MATE2-K	> 2.92	> 1.1	
BSEP	> 303	> 111	

a)：80 mg 反復貼付、40 試験（国内長期投与試験、2.7.6.10）より
b)：たん白結合率を 99%として算出
c)：医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン案（H29 年 9 月 4 日版）より

ブロナンセリンの主たる代謝酵素が CYP3A4 であることは、経口剤であるロナセン錠の申請時に既に報告・審査済みであり（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用における影響（ブロナンセリンの曝露が増加する又は低下する）については、ロナセン錠の添付文書に記載されている。ヒトでロナセンテープと CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用した場合の影響について予測した結果、アゾール系抗真菌剤や HIV プロテアーゼ阻害剤等の一部の強い CYP3A4 阻害剤との併用でブロナンセリンの曝露が 2 倍以上増加すること、その他の CYP3A4 阻害剤や CYP3A4 誘導剤との併用ではブロナンセリンの曝露変動は大きくないことがそれぞれ推定された（2.7.2.3.2 参照）。

ブロナンセリンの主たる CYP に対する阻害作用については、経口剤であるロナセン錠の申請時に既に報告・審査済みであり（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）、CYP2D6 に対して最も強い阻害作用を示した（K_i 値 = 15 μmol/L = 5.5 μg/mL）。ロナセンテープ申請製剤を 80 mg/日で反復貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度（2.86 ng/mL）は、この K_i 値に比して

十分低いことから、臨床でCYP阻害によって併用薬の曝露を増加させる薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　緒言

ロナセンテープの毒性試験として、臨床適用経路に準じた以下の試験を実施した。すなわち、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験では投与箇所及び全身への影響を評価し、ラットを用いた経皮がん原性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験では、投与箇所への影響を評価した。単回経皮投与による投与箇所への影響は、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、ラット及びミニブタを用いた局所刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験により評価した。単回投与時の全身への影響は、ラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験の結果から評価した。全身性の毒性評価のための単回投与毒性（高曝露での評価）、長期反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性は、1）臨床最大投与量（80 mg/日）を経皮投与した時の曝露を上回る曝露での安全性が経口投与毒性試験で評価されていること（表 2.4.4-1 及び表 2.4.4-2）、2）4 週間反復経皮投与毒性試験において、経口投与毒性試験と比較して新たに危惧すべき毒性が認められなかったこと、3）ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いことから、経皮投与による新たな毒性試験は実施せず、ロナセン錠の初回承認申請資料の情報を用いて評価した。

また、ロナセンテープの長期保存後に増加する不純物A*（[redacted]）及び新規添加剤（[redacted]）の毒性試験を実施した。

一部の予備試験を除き、重要な毒性試験はすべて医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4.4-1 毒性試験の最高用量での血漿中曝露量と臨床最大投与量での血漿中曝露量とのマージン（単回投与時）：ブロナンセリン

投与経路	試験名	試験系	曝露量（投与 1 日）		ヒト曝露量とのマージン [1)]	
			C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経皮	4 週間反復	ラット	雄 16.8/雌 27.8[2)] (20 mg/kg/日)	雄 326/雌 483[2)] (20 mg/kg/日)	雄 20.1/雌 33.3	雄 12.3/雌 18.3
		イヌ	雄 5.48/雌 2.62[3)] (10 mg/kg/日)	雄 57.3/雌 25.7[3)] (10 mg/kg/日)	雄 6.57/雌 3.14	雄 2.17/雌 0.973
		ミニブタ	雄 0.157/雌 0.188[4)] (300 mg/kg/日)	雄 2.22/雌 2.82[4)] (300 mg/kg/日)	雄 0.188/雌 0.225	雄 0.0841/雌 0.107
	13 週間反復	ラット	雄 17.0/雌 15.2[5)] (20 mg/kg/日)	雄 277/雌 271[5)] (20 mg/kg/日)	雄 20.4/雌 18.2	雄 10.5/雌 10.3
		イヌ	雄 5.93/雌 4.24[6)] (10 mg/kg/日)	雄 70.6/雌 50.8[6)] (10 mg/kg/日)	雄 7.11/雌 5.08	雄 2.67/雌 1.92
	104 週間がん原性	ラット	雄 10.7[7)] (0.8 mg/kg/日)	雄 118[7)] (0.8 mg/kg/日)	雄 12.8	雄 4.47
経口	13 週間反復	ラット	雄 1450/雌 1910[8)] (50 mg/kg/日)	雄 7250/雌 12000[8)] (50 mg/kg/日)	雄 1730/雌 2290	雄 275/雌 454
		イヌ	雄 1440/雌 959[9)] (100 mg/kg/日)	雄 10300/雌 5820[9)] (100 mg/kg/日)	雄 1730/雌 1150	雄 388/雌 221

1) マージンの算出には、加温の影響試験（2.7.2.2.2.6）の結果［40 mg 1 枚を 24 時間経皮投与（非加温）した時の C_{max}（0.417 ng/mL）及び $AUC_{0\text{-}last}$（13.2 ng·h/mL）］から算出した、臨床最大投与量 80 mg/日での単回投与後の曝露量（C_{max} 0.834 ng/mL 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 26.4 ng·h/mL）を用いた。

2) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を示す。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を示す。

4) ミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号 705332）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ を示す。

5) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を示す。

6) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を示す。

7) ラット 13 週間反復経皮投与がん原性予備試験（試験番号[redacted]）の 0.8 mg/kg での C_{max} 及び AUC_{last} の値を用いた。

8) 最高用量（50 mg/kg/日）（1.13.1.1CTD2.6.7.7A）の血漿中濃度を、10 mg/kg の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（1.13.1.1CTD2.6.7.7D）から算出した。

9) 最高用量（100 mg/kg/日）（1.13.1.1CTD2.6.7.7E）の血漿中濃度を、30 mg/kg の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$（1.13.1.1CTD2.6.7.7I）から算出した。

表 2.4.4-2 毒性試験の無毒性量又は最高用量での血漿中曝露量と臨床最大投与量での血漿中曝露量とのマージン（反復投与時）：ブロナンセリン

投与経路	試験名	試験系	投与量（mg/kg/日）	曝露量（反復投与時）		ヒト曝露量[1]とのマージン	
				C_{max} (ng/mL 又は ng eq/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経皮	4 週間反復	ラット（雄）	6[2]	7.65	139	2.67	2.03
		ラット（雌）	20[2]	37.8	761	13.2	11.1
		イヌ（雄）	10[3]	8.46	141	2.96	2.06
		イヌ（雌）	10[3]	7.75	135	2.71	1.97
		ミニブタ（雄）	300[4]	11.6	145	4.06	2.11
		ミニブタ（雌）	300[4]	12.9	202	4.51	2.94
	13 週間反復	ラット（雄）	20[5]	24.4	533	8.53	7.77
		ラット（雌）	20[5]	29.7	546	10.4	7.96
		イヌ（雄）	10[6]	7.19	135	2.51	1.97
		イヌ（雌）	10[6]	7.62	143	2.66	2.08
	104 週間がん原性	ラット（雄）	0.8[7]	13.5	224	4.72	3.27
経口	13 週間反復	ラット（雄）	50[8]	3740	14100	1310	205
		ラット（雌）	50[8]	4320	20900	1510	305
		イヌ（雄）	100[9]	4320	40300	1510	587
		イヌ（雌）	100[9]	2210	32100	774	468
	26 週間反復	ラット（雄）	10[10]	748	2810	261	41.0
		ラット（雌）	10[10]	864	4180	302	60.9
	52 週間反復	イヌ（雄）	30[11]	1290	12100	453	176
		イヌ（雌）	30[11]	664	9630	232	140
	小核試験	マウス	1000[12]	NE	NE	NE	NE
	がん原性	マウス（雄）	10[13]	86.1	NE	30.1	NE
		マウス（雌）	10[13]	56.4	NE	19.7	NE
		ラット（雄）	1[14]	25.8	NE	9.23	NE
		ラット（雌）	1[14]	40.6	NE	14.2	NE
	妊娠前及び妊娠初期（雄ラット受胎能）	ラット	10[15]	NE	NE	NE	NE

表 2.4.4-2 毒性試験の無毒性量又は最高用量での血漿中曝露量と臨床最大投与量での血漿中曝露量とのマージン（反復投与時）：ブロナンセリン（続き）

投与経路	試験名	試験系	投与量（mg/kg/日）	曝露量（反復投与時）		ヒト曝露量[1)]とのマージン	
				C_{max} (ng/mL 又は ng eq/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経口	妊娠前及び妊娠初期（雌ラット妊娠前）	ラット	10[16)]	NE	NE	NE	NE
	妊娠前及び妊娠初期（雌ラット妊娠初期）	ラット	10[17)]	NE	NE	NE	NE
	胎児の器官形成期	ラット	5[18)]	377	NE	132	NE
		ウサギ	40[19)]	409	NE	143	NE
	周産期及び授乳期	ラット	1[20)]	NE	NE	NE	NE

1) マージンの算出には、40 試験（国内長期投与試験、2.7.6.10）で 80 mg/日を長期経皮投与し、投与 52 週時に測定した定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度（2.86 ng/mL）及び本血漿中濃度を 24 倍して算出した AUC（68.6 ng·h/mL）を用いた。

2) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の無毒性量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の無毒性量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

4) ミニブタ 4 週間反復経皮投与局所刺激性試験（試験番号 705332）の最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-t} の値を用いた。

5) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

6) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験（試験番号[redacted]）の最高用量での C_{max} 及び AUC_{0-24} の値を用いた。

7) ラット 13 週間反復経皮投与がん原性予備試験（試験番号[redacted]）の 0.8 mg/kg における投与 13 週での C_{max} 及び AUC_{last} の値を用いた。

8) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7A）の血漿中濃度は、10 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24}（1.13.1.1CTD2.6.7.7D）から算出した。

9) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7E）の血漿中濃度は、30 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24}（1.13.1.1CTD2.6.7.7I）から算出した。

10) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7B）の血漿中濃度は、10 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.7D）を用いた。

11) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.7H）の血漿中濃度は、30 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.7I）を用いた。

12) 1.13.1.1CTD2.6.7.9

13) 1.13.1.1CTD2.6.7.10B。血漿中濃度は、投与 52 週での血漿中濃度の最高値を用いた。

14) 1.13.1.1CTD2.6.7.10D。血漿中濃度は、投与 52 週での血漿中濃度の最高値を用いた。

15) 1.13.1.1CTD2.6.7.12A

16) 1.13.1.1CTD2.6.7.12B

17) 1.13.1.1CTD2.6.7.12C

18) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.13A）の血漿中濃度は、妊娠 17 日の 5 mg/kg の C_{max} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.13A）を用いた。

19) 最高用量（1.13.1.1CTD2.6.7.13B）の血漿中濃度は、妊娠 18 日の 40 mg/kg の C_{max} の値（1.13.1.1CTD2.6.7.13B）を用いた。

20) 1.13.1.1CTD2.6.7.14

NE：評価せず

2.4.4.2　単回投与毒性試験

投与箇所への影響として、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験及びラット2週間局所刺激性試験において、ロナセンテープの単回投与後に皮膚反応が認められた。

全身への影響として、ロナセンテープのラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験では、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）[ラット：20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）、イヌ：10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）]の単回経皮投与後にいずれの動物種にも死亡は認められず、毒性兆候も認められなかった。ブロナンセリンの毒性試験では、ラットに死亡が認められ、概略の致死量は経口投与毒性試験では雄で 2000 mg/kg を超える量及び雌で 2000 mg/kg であり、腹腔内投与毒性試験では雌雄共に 500 mg/kg であった。イヌでは死亡は認められず、概略の致死量は雌雄共に 960 mg/kg を超える量であった。毒性兆候として、ラットでは自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少及び乳腺の発達が認められ、イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが認められた。曝露評価が行われたラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の最高用量、すなわちラット13週間反復経口投与毒性試験の 50 mg/kg/日及びイヌ 13 週間反復経口投与毒性試験の 100 mg/kg/日でも死亡は認められず、これらの毒性試験での曝露量は、反復経皮投与可能なロナセンテープの最高用量を動物に投与した時及び最大臨床投与量での曝露を大きく上回っていた。（表2.4.4-1）。

2.4.4.3　反復投与毒性試験

投与箇所（皮膚）では、ラット及びイヌでプラセボテープによる皮膚への影響が認められ、ラットではロナセンテープ群でこの影響が強く認められた。

全身性の毒性として、ラット4週間反復経皮投与毒性試験では、20 mg/kg/日群の雄に体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向、尿量及び尿中電解質排泄量の低値又は低値傾向、並びに尿浸透圧の高値が認められ、無毒性量は雄で6 mg/kg/日、雌で20 mg/kg/日であった。その他、ラットの経口投与毒性試験でも認められた、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用による血中プロラクチンの上昇に起因して発現したと考えられる変化が認められた。イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験では、全身性の毒性は認められず、無毒性量は10 mg/kg/日であった。これらの反復経皮投与毒性試験の無毒性量の全身曝露量は、最大臨床投与量での曝露量を上回っていた（表2.4.4-2）。

反復経皮投与毒性試験で認められた投与箇所（皮膚）の変化及び全身性の毒性は、すべて回復した。

ロナセンテープの臨床最大投与量よりも十分に高い曝露条件下で評価されたブロナンセリンの反復経口毒性試験で認められた主な毒性変化として、ラットでは自発運動の減少、眼瞼下垂、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、血漿中カルシウムの減少、肝臓の相対重量の増加、肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性が、イヌでは嘔吐、震え、自発運動の減少、頭部褐色毛の脱色、体重の増加抑制及び減少、摂餌量の減少、赤血球数及びヘモグロビン

量並びにヘマトクリット値の増加、血漿中アルカリフォスファターゼ活性の増加、血漿中トリグリセリド及び遊離脂肪酸の減少、肝臓重量の増加、肝臓の腫大、肝 Cytochrome P-450 量及び肝 Aminopyrine N-demethylase 活性の増加が認められ、毒性学的に重篤な変化ではないと考察されている。これらの変化は、ラットの肝臓の相対重量の増加を除き回復性を示している。イヌでは更に、高用量の反復投与によりリンパ組織や神経細胞に脂質症が認められたが、回復性が確認されている。

2.4.4.4　遺伝毒性試験

ブロナンセリン及びその主要代謝物の遺伝毒性は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた経口投与による小核試験で評価されており、いずれも陰性と判定されている。

2.4.4.5　がん原性試験

ラットを用いた経皮がん原性試験では投与箇所（皮膚）のがん原性のみを評価し、陰性であった。全身性のがん原性は、既にブロナンセリンの経口投与によるがん原性試験により、十分な曝露条件で評価されている（表 2.4.4-2）。ブロナンセリンの経口投与によるがん原性試験では、マウスで乳腺腺癌及び下垂体腺腫の発生率の増加が、ラットで乳腺腺癌の発生率の増加が認められているが、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用によるプロラクチン分泌作用に起因するものであり、ヒトでの発がんリスクを示唆するものではないと考えられている。

2.4.4.6　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ブロナンセリンの経口投与による生殖発生毒性試験で十分な曝露条件で評価されていることから（表 2.4.4-2）、新たな生殖発生毒性試験は実施しなかった。ブロナンセリンのラット及びウサギを用いた経口投与による生殖発生毒性試験では、親動物又は母動物に毒性が認められる投与量でも、胎児に発育抑制、致死作用及び催奇形性は認められていない。雌ラットの妊娠前投与試験で発情休止期の延長、発情休止期の延長に伴う発情回数の減少及び交尾所要日数の延長、交尾率の低下、黄体数の減少、並びに黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少が認められているが、これらはブロナンセリンの薬理作用であるドパミン D_2 受容体遮断作用に起因する変化と考えられている。ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験で母動物の分娩及び哺育、並びに次世代児への影響がみられ、ラットの周産期及び授乳期投与試験では周産期及び出生直後に次世代児への影響が認められているが、これらは母動物の状態悪化又は哺育行動の欠如に起因する変化と考えられている。

2.4.4.7　局所刺激性試験

4 ヵ所の投与箇所（皮膚）をローテーションしながらロナセンテープをラットに 4 週間反復経皮投与した毒性試験ではロナセンテープ群のみに落屑が認められ、ロナセンテープ

による局所刺激性が認められた。ラットの皮膚の同一箇所に2週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、プラセボテープ投与箇所にごく軽度から明らかな紅斑が認められたのに対し、ロナセンテープ投与箇所ではごく軽度から強い紅斑及びごく軽度の浮腫が認められ、ロナセンテープによる局所刺激性が認められた。同一箇所に2週間反復経皮投与したときの局所刺激性は、プラセボテープ及びロナセンテープ投与箇所ともに、4 ヵ所の投与箇所をローテーションしながら投与した4週間反復経皮投与試験よりも強く認められた。

ミニブタの同一箇所へのブロナンセリン軟膏の4週間及び39週間反復経皮投与による局所刺激性試験では、長期反復経皮投与が可能な被験物質として軟膏を選択し、技術的に作製可能な最高濃度である12 w/w%軟膏を使用した。39週間反復経皮投与局所刺激性試験では、媒体軟膏投与箇所に紅斑及び浮腫が、ブロナンセリン軟膏投与箇所では紅斑発現の頻度及び程度の増強傾向が認められ、ブロナンセリン軟膏による局所刺激性が認められた。ブロナンセリン軟膏投与箇所の変化はごく軽度又は明らかな紅斑として投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の程度の増加は認められなかった。

ラットに4ヵ所の投与箇所をローテーションしながらロナセンテープを13週間反復経皮投与した毒性試験では、紅斑及び落屑が認められ、ロナセンテープによる局所刺激性が認められた。ロナセンテープ投与箇所の変化は、投与期間中、少数例に散発的に認められ、反復投与による皮膚反応の頻度及び程度の増加は認められなかった。

イヌに4ヵ所の投与箇所をローテーションしながらロナセンテープを13週間反復経皮投与した毒性試験では、ロナセンテープ及びプラセボテープ投与箇所に紅斑、浮腫及び丘疹が認められたが、これらの投与箇所の変化は投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の頻度及び程度の増加は認められなかった。

以上の反復経皮投与試験で認められた皮膚刺激性はいずれも回復性を示した。

ロナセンテープの申請製剤と旧処方製剤との局所刺激性を、ミニブタを用いて比較した結果、申請製剤に処方変更したことによる皮膚刺激性の増強は認められなかった。また、ヒトPK比較試験（2.7.1.2.1及び5.3.1.2.01）の結果、処方変更による経皮吸収性の差異はなく、申請製剤及び旧処方製剤ともに皮膚刺激性に問題は認められず、貼付部位関連の有害事象も発現しなかった。以上のことから、製剤処方の変更が投与箇所の安全性に与える影響はないと考えた。

2.4.4.8　その他の毒性試験

2.4.4.8.1　皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験は陰性であり、皮膚光毒性試験では光毒性は認められなかった。皮膚光感作性試験では、陽性反応が認められた。

2.4.4.8.2　ブロナンセリン軟膏の予備検討試験

長期反復経皮投与試験でブロナンセリン軟膏を可能な限り高濃度で塗布するための検討として、ブロナンセリンを10 w/w%及び技術的に作製可能な最高濃度である12 w/w%含有

する軟膏の皮膚刺激性を検討すると共に、皮膚透過性の検討として、血漿中ブロナンセリン濃度を測定した。その結果、12 w/w%軟膏は、皮膚刺激性に問題のない最高濃度の軟膏であることが確認された。このことから、軟膏を用いた局所刺激性試験、がん原性予備試験及びがん原性試験では、12 w/w%軟膏を用いた。

2.4.4.8.3　不純物の毒性試験

ロナセンテープ中に認められる不純物には、ブロナンセリンの[redacted]（不純物A*）があり、[redacted]%として管理される。[redacted]の局所刺激性を、ロナセンテープ及び[redacted]（不純物A*）を添加したロナセンテープを用いて比較した結果、[redacted]（不純物A*）による皮膚刺激性の増強は認められなかった。また、[redacted]%の[redacted]（不純物A*）を含有するロナセンテープを 80 mg/日でヒトに投与すると仮定した場合の[redacted]（不純物A*）の全身曝露量は、ブロナンセリンの経口投与毒性試験での[redacted]（不純物A*）の全身曝露量に比較しておおむね低いことが確認された（表 2.4.4-3）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

不純物A*

表 2.4.4-3 毒性試験での血漿中曝露量の推定値と推定臨床曝露量とのマージン：[redacted]

投与経路	試験名	試験系	ブロナンセリン投与量（mg/kg/日）	[redacted]曝露量 不純物A*		ヒト[redacted]曝露量とのマージン[1] 不純物A*	
				C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max}	AUC
経皮	4 週間反復	ラット（雄）	6[2]	[redacted][2]	[redacted][2]	2.21	1.83
		ラット（雌）	20[2]	[redacted][2]	[redacted][2]	15.2	10.2
		イヌ（雄）	10[3]	[redacted][3]	[redacted][3]	6.69	3.88
		イヌ（雌）	10[3]	[redacted][3]	[redacted][3]	5.96	4.71
経口	26 週間反復	ラット	0.1[4]	[redacted][5]	[redacted][5]	11.6	0.638
			1[4]	[redacted][5]	[redacted][5]	116	6.38
	52 週間反復	イヌ	1[6]	[redacted][7]	[redacted][7]	369	35.6
	小核	マウス	1000[8]	[redacted][9]	[redacted][9]	3560	2480
	がん原性	マウス	10[10]	[redacted][11]	[redacted][11]	52.9	4.70
		ラット	1[12]	[redacted][13]	[redacted][13]	116	6.38

不純物A*

1) 40 試験（国内長期投与試験、2.7.6.10）で、80 mg を 52 週間投与した時の[redacted]曝露量（Css：[redacted] ng/mL）を基に $AUC_{0\text{-}24}$（[redacted] ng·h/mL）を算出し、製剤中の[redacted]含量が[redacted]の[redacted]%から[redacted]%に増加したと仮定して算出した値（C_{max}：[redacted] ng/mL、AUC：[redacted] ng·h/mL）を用いた。不純物A*

2) ラット 4 週間反復経皮投与試験（試験番号[redacted]）の無毒性量。無毒性量での投与 4 週時の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）を示す。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与試験（試験番号[redacted]）の無毒性量。無毒性量での投与 4 週時の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）を示す。

4) ラット 26 週間反復経口投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7B）の無毒性量（0.1 mg/kg/日）及び最小毒性量（1 mg/kg/日）

5) ラットにブロナンセリン 3 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）した時の値（C_{max}：[redacted] ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$：[redacted] g·h/mL）を基に算出した当該用量での値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）を示す。

6) イヌ 52 週間反復経口投与試験（1.13.1.1CTD2.6.7.7G）の無毒性量

7) イヌにブロナンセリン 1 mg/kg を単回経口投与（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）した時の値（C_{max}：[redacted] ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$：[redacted] ng·h/mL）に基づいた当該用量での値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）を示す。

8) マウス小核試験（1.13.1.1CTD2.6.7.9）の最高用量

9) マウス単回経口 TK 試験（試験番号 N0494）の 1000 mg/kg/日の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）を示す。

10) マウス経口がん原性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.10B）の最高用量

11) マウス単回経口 TK 試験（試験番号 N0494）の 10 mg/kg/日の値（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$）を示す。

12) ラット経口がん原性試験（1.13.1.1CTD2.6.7.10D）の最高用量

13) ラットにブロナンセリン 3 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）した時の値（C_{max}：[redacted] ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$：[redacted] ng·h/mL）を基に算出した当該用量での値を示す。

2.4.4.8.4 新規添加剤の毒性試験

新規添加剤の毒性試験として、MA-0205 の毒性試験を実施した。ラット及びイヌの単回経皮投与毒性試験の 2000 mg/kg、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験の 1000 mg/kg/日の用量で影響は認められなかった。*in vitro* 遺伝毒性試験は陰性を示し、皮膚刺激性、皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性も認められなかった。MA-0205 の生物学的反応性試験の *in vitro* 試験で細胞毒性は認められず、*in vivo* 試験として実施した全身投与試験及び皮内反応試験の結果、皮膚への長期的接触（30 日以上）、粘膜へ短期・中期的接触（24 時間以上 30 日まで）する表面接触医療機器に要求される生体適合性を有する医用材料と同等の試験結果であった。経皮吸収の可能性のある[redacted]を構成する[redacted]（[redacted]、[redacted]及び

[redacted]）の長期反復投与毒性、*in vivo* 遺伝毒性及び生殖発生毒性を公表文献又は毒性試験結果に基づいて評価した。その結果、[redacted]のラット 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、2000 及び 5000 ppm 群の雄で飲水量、摂餌量及び体重増加量の低値が認められ、無毒性量は 800 ppm（40 mg/kg/日）とされている[1)2)]。また、[redacted]のラット 24 ヵ月間反復経口投与毒性試験では 150 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制が、500 mg/kg/日では不活発、粗毛及び努力呼吸が認められ、無毒性量は 50 mg/kg/日とされている[1)3)]。[redacted]のラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、[redacted]による影響は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日であった。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及び *in vivo* 遺伝毒性試験で[redacted][4)7)]、[redacted][5)8)]及び[redacted][6)9)]はいずれも陰性と評価されている。がん原性については、[redacted][10)]及び[redacted][11)12)13)]の経皮投与試験では、いずれも遺伝毒性による皮膚発がんは認められていない。生殖発生毒性については、ラット及びウサギで[redacted][14)15)16)]に、ラットで[redacted][14)]及び[redacted][6)]に、次世代児に対する致死作用及び催奇形性は認められていない。以上のように、[redacted]の[redacted]であり、経皮吸収性をほとんど示さない[redacted]は、全身性の影響は及ぼさないと考えられた。更に、[redacted]を構成する[redacted]が全身性及び投与箇所への影響、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を示す懸念は低いと考えられた。また、上記各毒性試験の無毒性量と、臨床最大投与量のロナセンテープに含まれる[redacted]量及び[redacted]量とのマージン（表 2.4.4-4）は大きいことが示された。

表 2.4.4-4 毒性試験でのヒト相当量と推定臨床最大投与量とのマージン：[redacted]及び[redacted]

[redacted]

試験種	試験系	投与経路	被験物質	無毒性量［ヒト相当量］[1]（mg/kg/日）	推定 1 日最大投与量（mg/kg/日）	最大投与量とのマージン
単回	ラット	経皮	MA-0205	2000[2]［323］	[redacted][3]	22.7
	イヌ	経皮	MA-0205	2000[2]［1111］		78.2
反復（4 週）	ラット	経皮	MA-0205	1000［161］		11.3
反復（12 ヵ月）	ラット	経口	[redacted]	40［6］	[redacted][4]：[redacted]	4290
反復（24 ヵ月）	ラット	経口	[redacted]	50［8］		780[5]
反復（6 か月）	ラット	経口	[redacted]	10［2］		105
がん原性	マウス	経皮	[redacted]	13［1］		714
		経皮	[redacted]	31［3］		213
生殖発生	ラット	吸入	[redacted]	100［16］	[redacted][4]：[redacted]	11400
	ラット	経口（飲水）	[redacted]	53［9］		6430
	ウサギ	吸入	[redacted]	60［19］		13600
	ラット	吸入	[redacted]	127［20］		1420
	ラット	吸入	[redacted]	4［0.6］		31.4

1) ヒト相当量は、各試験の無毒性量をラットは 6.2、イヌは 1.8、マウスは 12.3、ウサギは 3.1 で除して算出した。
2) 死亡の認められない最大用量
3) ロナセンテープの最大臨床投与量 80 mg 貼付時（40 mg ロナセンテープ×2 枚）
4) [redacted]の 1 日最大投与量×[redacted]濃度/体重（50 kg）として算出した。
5) [redacted]としてのマージン

2.4.5 総括及び結論

ロナセンテープの申請を行うにあたり、ブロナンセリンの薬理学的特性をより明らかにするため、非臨床薬理試験（*in vitro*）を追加実施した。その結果、ブロナンセリンはドパミン D_{2L}、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して完全拮抗薬として作用することが確認された。また、ムスカリン M_3 受容体に対する親和性は、ドパミン D_{2L}、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への親和性に比べて低かった。

ブロナンセリンはドパミン D_{2L}、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して強い拮抗作用を示すことで統合失調症の主症状である陽性症状、陰性症状、認知機能障害を改善し、アドレナリン α_1、ヒスタミン H_1、ムスカリン M_1、M_3 受容体などの副作用に関連する受容体への結合親和性が低いことにより、既存の非定型抗精神病薬よりも眠気、起立性低血圧、体重増加や糖代謝異常、口渇などの消化器系症状等の副作用を発現する可能性が低いものと考えられた。

非臨床薬物動態試験の成績から、ロナセンテープをラットに貼付後、ブロナンセリンは皮膚でほとんど代謝されることなく吸収され、全身に分布した後に肝臓で広範な代謝（N-脱エチル化、N-オキシド化、酸化、これらに続く抱合反応など）を受け、代謝物として尿や糞へ排泄されることが明らかとなった。経口投与時と同様の代謝物が血漿中に検出され、経皮投与特有の代謝物は認められなかった。ブロナンセリンは主に CYP3A4 によって代謝されることから、臨床においてロナセンテープと強力な CYP3A4 阻害剤が併用された場合は、血漿中ブロナンセリン曝露は上昇する可能性があるが、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 等のトランスポーターの基質ではないことから、臨床においてこれらのトランスポーターの阻害剤と併用されても、薬物間相互作用は生じないと考えられた。またブロナンセリンは CYP やトランスポーターへの阻害ポテンシャルを有するが、ブロナンセリン曝露濃度を考慮すれば、臨床においてそれらを阻害する可能性は低いと考えられた。

非臨床毒性試験では、単回投与時の投与箇所への影響として、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験及びラット 2 週間局所刺激性試験において、ロナセンテープの単回投与後に皮膚反応が認められた。反復投与時の投与箇所への影響として、技術的に作製可能な最高濃度である 12 w/w%のブロナンセリン軟膏をミニブタの同一箇所に 39 週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、ごく軽度又は明らかな紅斑が投与期間中繰り返し認められ、反復投与による皮膚反応の程度の増加は認められなかった。ラットの同一箇所にテープ剤を 2 週間反復経皮投与した局所刺激性試験では、ロナセンテープ投与箇所ではごく軽度から強い紅斑及びごく軽度の浮腫が認められ、局所刺激性を示した。一方、4 箇所の投与箇所をローテーションしながらラットにテープ剤を 4 週間反復経皮投与した毒性試験では、紅斑又は浮腫は認められず落屑のみが認められ、同一箇所に 2 週間反復経皮投与した局所刺激性試験に比較して皮膚刺激性は明らかに軽度であった。また、これらの試験で認められた皮膚所見は回復性を示した。以上のように、ロナセンテープにより皮膚刺激性が惹起される可能性を考慮し、ヒトでは、肉眼異常のある箇所への貼付を避けるとともに、貼付箇所を毎回変更することにより、ヒトでの安全性に問題なく使用できるもの

と考えられた。

また、モルモットの皮膚光感作性試験で陽性反応が認められ、ヒトで貼付箇所に皮膚光感作性が認められる可能性があることから、貼付部位及び貼付していた部位を衣服等で覆い、直射日光にさらされるのを避ける必要があると考えられた。投与箇所である皮膚のがん原性を評価する目的で、経皮投与によるラットを用いたがん原性試験を実施した結果、がん原性は陰性であった。

全身曝露による毒性評価は、ロナセンテープの反復経皮投与毒性試験、並びにロナセン錠の単回投与毒性試験、長期反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の初回承認申請資料の情報を用いて行った。単回投与毒性として、ブロナンセリンの毒性試験ではラットに死亡が認められ、経口投与による概略の致死量は雄で 2000 mg/kg を超える量及び雌で 2000 mg/kg であり、腹腔内投与毒性試験では雌雄共に 500 mg/kg であった。イヌの単回経口投与毒性試験では死亡は認められず、概略の致死量は雌雄共に 960 mg/kg を超える量であった。毒性兆候として、ラットに自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐、体重減少及び乳腺の発達が認められ、イヌでは腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震えが認められた。曝露評価が行われたラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の最高用量、すなわちラット 13 週間反復経口投与毒性試験の 50 mg/kg/日及びイヌ 13 週間反復経口投与毒性試験の 100 mg/kg/日でも死亡は認められず、それぞれの投与 1 日の血漿中ブロナンセリン濃度は、ラット及びイヌにそれぞれ、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）[ラット：20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）、イヌ：10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）] を 4 週間反復経皮投与した試験の投与 1 日の曝露量及び臨床最大投与量 80 mg/日を経皮投与した時の曝露を大きく上回っていた。また、ロナセンテープのラット及びイヌの反復経皮投与毒性試験では、反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）[ラット：20 mg/kg/日（25 cm^2/kg）、イヌ：10 mg/kg/日（12.5 cm^2/kg）] の単回経皮投与後にいずれの動物種にも死亡は認められず、毒性兆候も認められなかった。反復経皮投与毒性試験では、全身性の毒性として、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験で、雄の 20 mg/kg/日群に体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向、尿量及び尿中電解質排泄量の低値又は低値傾向、並びに尿浸透圧の高値が認められ、無毒性量は雄で 6 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日であった。イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験では、全身性の毒性は認められず、無毒性量は 10 mg/kg/日であった。反復経皮投与毒性試験で認められた全身性の変化は、経口投与毒性試験でも認められた変化と同様で、かつ休薬により回復性を示す変化であり、投与経路を経皮に変更したことによる新たな毒性所見も認められなかった。反復経皮投与可能な最高用量（最大面積）を投与した場合でも、体重増加抑制傾向及び摂餌量の低値傾向、並びに尿検査値への影響がラットに認められたのみであり、ブロナンセリンの反復経口投与時に認められた、ラットの自発運動の減少及び眼瞼下垂、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少並びに肝臓への影響、イヌの嘔吐、震え及び自発運動の減少、体重の増加抑制及び減少、摂餌量の減少、血液学的パラメータの変動、肝臓への影響、並びにリンパ組織及び神経細胞での脂質症に比べて毒性発現は軽度であった。反復経皮投与毒性試験の無毒性量の全身曝露

量は、最大臨床投与量 80 mg/日をヒトに投与したときの曝露量よりも高く、ブロナンセリンの経口投与毒性試験ではロナセンテープの最大臨床投与量よりも十分に高い曝露量での毒性評価が行われ、かつ、ヒトで経皮投与特有の代謝物が生成される可能性は低いことが確認されていることから、反復経皮投与による全身性の変化は、適切な投与量及び全身曝露条件で評価されたと考えられた。

遺伝毒性、がん原性（全身性の評価）及び生殖発生毒性は、ブロナンセリンの経口投与毒性試験において十分に高い全身曝露条件で既に評価されており、ロナセンテープの用法・用量で新たな毒性が発現する可能性は低いものと考えられた。ブロナンセリンのがん原性については、経口投与がん原性試験で、マウスに乳腺腺癌及び下垂体腺腫の発生率の増加が、ラットに乳腺腺癌の発生率の増加が認められているが、ブロナンセリンのドパミン D_2 受容体遮断作用によるプロラクチン分泌作用に起因するものであり、ヒトでの発がんリスクを示唆するものではないと考えられている。生殖発生毒性については、ブロナンセリンの毒性試験の結果から、ロナセンテープの臨床使用で妊婦及び次世代児に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、ブロナンセリンはラットで胎盤通過又は乳汁移行することが知られており、特に乳汁中には母動物の血漿中濃度よりも高くブロナンセリンが存在すること、また、妊婦での安全性は確立されていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する必要があると考えられた。また、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させる必要があると考えられた。

ロナセンテープ中の不純物A*[redacted]及び新規添加剤[redacted]の毒性評価では、投与箇所への影響は認められず、全身性の影響として、各毒性試験の無毒性量の曝露量は臨床最大投与量のロナセンテープに含まれる不純物A*[redacted]及び[redacted]（[redacted]）の曝露量よりもおおむね大きいことが確認され、ロナセンテープの用法・用量での不純物及び新規添加剤の局所及び全身曝露により安全性に懸念を生じる可能性は低いと考えられた。

以上より、ロナセンテープは、統合失調症の主症状である陽性症状、陰性症状、認知機能障害を改善し、既存の非定型抗精神病薬よりも眠気、起立性低血圧、体重増加や糖代謝異常、口渇などの消化器系症状等の副作用を発現する可能性が低い抗精神病薬となることが期待される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.6 参考文献一覧

1) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.19]

2) European Union Risk Assessment Report Volume: [redacted] European Chemical Bureau [redacted] [4.3.20]

3) [redacted] Fundam Appl Toxicol [redacted] [4.3.21]

4) [redacted] Environ Mutagen [redacted] [4.3.22]

5) [redacted] Environ Mutagen [redacted] [4.3.23]

6) European Union Risk Assessment Report Volume: [redacted] European Chemical Bureau [redacted] [4.3.24]

7) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.25]

8) [redacted] - Registration Dossier - ECHA. European Chemicals Agency [redacted] [4.3.26]

9) [redacted] - Registration Dossier - ECHA. European Chemicals Agency [redacted] [4.3.27]

10) [redacted] J Toxicol Environ Health [redacted] [4.3.28]

11) [redacted] Food Chem Toxicol [redacted] [4.3.29]

12) [redacted] J Cancer Res Clin Oncol [redacted] [4.3.30]

13) European Union Risk Assessment Report Volume: [redacted] European Chemical Bureau [redacted] [4.3.31]

14) [redacted] Toxicol Sci [redacted] [4.3.32]

15) [redacted] - Registration Dossier - ECHA. European Chemicals Agency [redacted] [4.3.33]

16) [redacted]
[redacted] Food Chem
Toxicol [redacted] [4.3.34]