ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

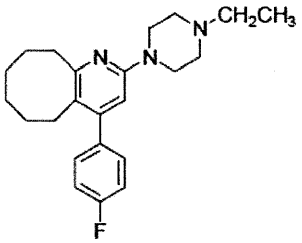
2.6.1　緒言

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言.....5

【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

【一般的略号】

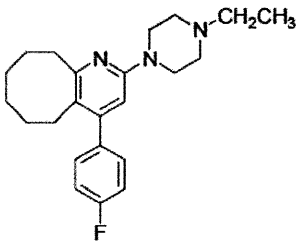
略号	省略しない表現	日本語
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン

2.6.1　緒言

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 受容体遮断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、統合失調症を対象とした各種臨床試験を実施し、日本では 2008 年 1 月に統合失調症を効能・効果として承認され、上市されている。

ブロナンセリンの化学構造式を図 1 に示す。

図 1　ブロナンセリンの化学構造式



ロナセンテープは、大日本住友製薬株式会社及び日東電工株式会社が共同で開発した経皮吸収型製剤であり、有効成分としてブロナンセリンを含有する。経皮吸収型製剤は、投与回数の減少や低侵襲性といった特長を有することから、様々な疾患領域で利用されているが、抗精神病薬としてはこれまでに国内外で上市されていない。統合失調症の治療ではアドヒアランスの維持の低いことが大きな課題となっており、治療の際に提示可能な薬剤の剤型選択肢の追加が課題解決の一助となると考えられる。また、経皮吸収製剤は貼付を視認可能であり、服薬管理が容易になると期待される。そこで、ブロナンセリンの新たな剤型として経皮吸収型製剤を開発することとした。

効能・効果及び用法・用量に関する情報を以下に示す。

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはブロナンセリンとして 40 mg を 1 日 1 回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80 mg を 1 日 1 回貼付することもできる。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。

ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

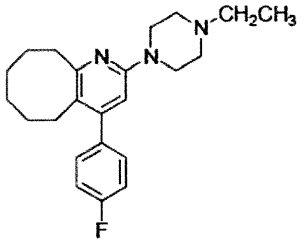
2.6.2　薬理試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6 考察及び結論 7
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献 8

【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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
K_b	binding constant	結合定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン

2.6.2.1　まとめ

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徴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。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　作用機序に関連した試験：ドパミン D_{2L}、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体機能性評価試験（*in vitro*）（試験番号[redacted]04-0001423、資料 4.2.1.1.01）

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。

方法

常法に従って、標識リガンド（[^{35}S]GTPγS）及び各受容体の発現細胞膜標品含有の緩衝液中で被験薬を一定時間インキュベーション後、フィルターでろ過した。受容体に結合した標識リガンド量の変化を液体シンチレーションカウンターで測定することにより、各受容体に対する作動作用及び拮抗作用を評価した。

結果

表 2.6.2.2-1 に示す通り、いずれの受容体においても、作動作用評価ではブロナンセリン（3–1000 nmol/L）は受容体に結合する標識リガンド量を増加させなかった。一方、拮抗作用評価では、いずれの受容体においても濃度依存的に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。

結論

以上の結果からブロナンセリンはヒトドパミン 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。

表 2.6.2.2-1　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

受容体	作用モード	被験物質濃度 (nmol/L)	K_b (nmol/L) (mean±SEM)	n
ドパミン D_{2L}（ヒト）	作動作用	3–1000	作用なし	3
	拮抗作用	0.03–10	0.0457±0.00977	3
ドパミン D_3（ヒト）	作動作用	3–1000	作用なし	3
	拮抗作用	0.03–10	0.0892±0.0170	3
セロトニン 5-HT_{2A}（ヒト）	作動作用	3–1000	作用なし	3
	拮抗作用	10–3000	4.82±1.00	3

2.6.2.2.2　その他の副作用に関連した試験：ムスカリン M_3 受容体親和性評価（*in vitro*）（試験番号[redacted]04-0001415、資料 4.2.1.1.02）

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。

方法

クローン化ヒトムスカリン M_3 受容体発現細胞膜標品を含有した緩衝液中で標識リガンド（[^{3}H]-*N*-methylscopolamine）とともに被験薬を一定時間インキュベーション後、フィルターでろ過した。受容体に結合した標識リガンド量の変化を液体シンチレーションカウンターで測定することにより、ムスカリン M_3 受容体に対するブロナンセリンの親和性を評価した。

結果

ブロナンセリンのヒトムスカリン M_3 受容体に対する親和性は 652 ± 183 nmol/L であった。

結論

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} 受容体に高い親和性を示す（それぞれの K_i：0.142、0.494 及び 0.812 nmol/L、ロナセン錠初回申請資料概要 1.13.1.1CTD 2.6.2 p.22-24 参照）が、ムスカリン M_3 受容体に対する親和性は 652 nmol/L と低く、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対してそれぞれ約 1/4600、1/1300 及び 1/800 であった。更に、ブロナンセリンはセロトニン 5-HT_{2C}、アドレナリン α_1、ヒスタミン H_1 及びムスカリン M_1 受容体に対する親和性も低く（それぞれの K_i：26.4、26.7、765 及び 100 nmol/L、ロナセン錠初回申請資料概要 1.13.1.1CTD2.6.2. p.22-24 参照）、ドパミン

D_{2L}、D_3及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体への親和性の 1/32.5～1/5387 であった。これらの結果から、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}受容体への選択性が高いことが示された。

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する試験なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

新たな薬力学的相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6　考察及び結論

今回新たに提出した効力を裏付ける試験について以下に考察する。

ロナセン錠申請資料記載の非臨床試験結果から、ブロナンセリンは生体内においてドパミン D_2及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体を拮抗することが推定されている。今回新たに実施した *in vitro* 試験において、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。ドパミン D_3受容体拮抗作用は脳内での神経伝達物質遊離を調節し [1]、統合失調症の陽性症状、陰性症状、認知機能障害など種々の症状に関与することが報告されており [2]、本試験結果からブロナンセリンがドパミン D_{2L}及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体に対する完全拮抗作用に加えてドパミン D_3受容体に対しても完全拮抗薬として作用することで統合失調症の種々の症状に対する改善効果を発揮すると推定される。なお、国内で市販されている抗精神病薬のうち、臨床用量範囲内でヒトでのドパミン D_3受容体占有が報告されているのは現時点でブロナンセリンのみである [3]。

非定型抗精神病薬の副作用として、体重増加、起立性低血圧、眠気、消化器系障害、記憶障害などが挙げられる [4),5),6),7),8),9)]。さらに長期使用の場合は、糖代謝異常や糖尿病といった代謝障害リスクを伴う [10),11)]。ブロナンセリンはこれらの副作用に関与するセロトニン 5-HT_{2C}、アドレナリン α_1、ヒスタミン H_1及びムスカリン M_1受容体に対する親和性に加え、ムスカリン M_3受容体親和性も低かった。ムスカリン M_3受容体拮抗作用は糖代謝異常に関与することから [12]、ブロナンセリンのベネフィットである種々の副作用（体重増加や起立性低血圧、眠気、消化器障害、耐糖能異常など）発現リスクの低さは、副作用に関連する種々の受容体への親和性が低いという受容体結合特性によるものであると考えられる。

2.6.2.7 図表

本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) Huang M, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Miyauchi M, Meltzer HY. Dopamine D_3 receptor antagonism contributes to blonanserin-induced cortical dopamine and acetylcholine efflux and cognitive improvement. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2015;138:49-57 [4.3.01]
2) Gross G, Wicke K, Drescher KU. Dopamine D_3 receptor antagonism—still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2013;386:155-166. [4.3.02]
3) Tateno A, Sakayori T, Kim WC, Honjyo K, Nakayama H, Arakawa R, et al. Comparison of dopamine D_3 and D_2 receptor occupancies by a single dose of blonanserin in healthy subjects: A positron emission tomography study with [11C]-(+)-PHNO. Int J Neuropsyhopharmacol. 2018 Jan 13. doi: 10.1093/ijnp/pyy004. [4.3.03]
4) 村田慎一, 田島 治. 抗精神病薬の副作用とその対策. In 松下正明編. 臨床精神医学講座 14, 精神科薬物療法. 東京: 中山書店; 1999. P. 80-95 [4.3.04]
5) 入澤 聡, 木下利彦. 非定型抗精神病薬の使い分け. 臨床精神薬理. 2001;4:1625-31. [4.3.05]
6) Peroutka SJ, U'Prichard DC, Greenberg DA, Snyder SH. Neuroleptic drug interactions with norepinephrine alpha receptor binding sites in rat brain. Neuropharmacology. 1977;16:549-56. [4.3.06]
7) Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphargia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. Nature Med. 1998;4:1152-6. [4.3.07]
8) Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:1159-72. [4.3.08]
9) Vickers SP, Dourish CT. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. Curr Opin Investig Drugs. 2004;5:377-88. [4.3.09]
10) Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. Drugs. 2004;64(7):701-23. [4.3.10]
11) Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 1:20-7. [4.3.11]
12) Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. CNS Drugs. 2013;27(12):1069-1080. [4.3.12]

ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

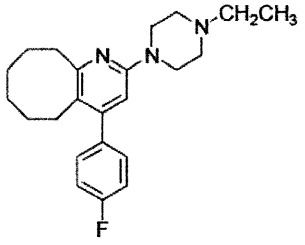
2.6.3　薬理試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....5
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....6
2.6.3.3 副次的薬理試験.....7
2.6.3.4 安全性薬理試験.....8
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....9

【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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

表 2.6.3.1-1　一覧表

被験物質：ブロナンセリン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
作用機序に関連した試験：ドパミン D_{2L}、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体機能性評価	ヒト D_{2L}、D_3 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体発現細胞膜調製品	In vitro	[redacted]	[redacted]04-0001423	4.2.1.1.01
その他の副作用に関連した試験：ムスカリン M_3 受容体親和性評価	ヒト M_3 受容体発現細胞膜調製品	In vitro	[redacted]	[redacted]04-0001415	4.2.1.1.02

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の概要はモジュール 2.6.2.2 を参照。

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当する試験なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

新たな薬力学的相互作用試験は実施しなかった。