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

2.6.4　薬物動態試験の概要文

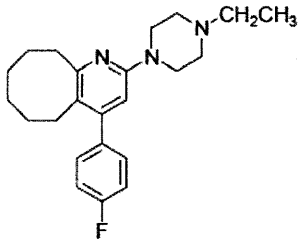
大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.4.1 まとめ 9
2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略 9
2.6.4.1.2 分析法 12
2.6.4.1.3 吸収 12
2.6.4.1.4 分布 14
2.6.4.1.5 代謝 14
2.6.4.1.6 排泄 15
2.6.4.1.7 薬物動態学的相互作用（トランスポーターを介した薬物間相互作用） 16
2.6.4.2 分析法 16
2.6.4.2.1 標識体 16
2.6.4.2.2 非標識体 17
2.6.4.3 吸収 17
2.6.4.3.1 ロナセンテープでの経皮投与における吸収 17
2.6.4.3.2 ブロナンセリン軟膏での経皮投与における吸収 20
2.6.4.4 分布 22
2.6.4.4.1 ラット単回経皮投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.01 試験番号[redacted]） 22
2.6.4.5 代謝 22
2.6.4.5.1 推定代謝経路 22
2.6.4.5.2 皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝（資料 4.2.2.4.01 試験番号 PK-DSP-5423P-001） 23
2.6.4.5.3 ラット単回経皮投与後の *in vivo* 代謝（資料 4.2.2.4.02 試験番号 PK-DSP-5423P-002、資料 4.2.2.4.03 試験番号 PK-DSP-5423P-003 参考資料、資料 4.2.2.4.04 試験番号[redacted] 参考資料） 24
2.6.4.6 排泄 27
2.6.4.6.1 ラット単回経皮投与後の尿、糞及び胆汁中放射能排泄（資料 4.2.2.2.01 試験番号[redacted]） 27
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用（トランスポーターを介した薬物間相互作用） 27
2.6.4.7.1 P-gp 及び BCRP への親和性（資料 4.2.2.6.01 試験番号 GE-0848 参考資料、資料 5.3.2.2.01 試験番号[redacted]） 27
2.6.4.7.2 OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性（資料 5.3.2.2.01 試験番号[redacted]） 27

2.6.4.7.3　各種トランスポーターに対する阻害作用（資料 5.3.2.2.02　試験番号 [redacted] 参考資料、資料 5.3.2.2.03　試験番号 [redacted]）.....28
2.6.4.8　その他の薬物動態試験.....28
2.6.4.9　考察及び結論.....28
2.6.4.10 図表.....33

【本項における用語の説明】

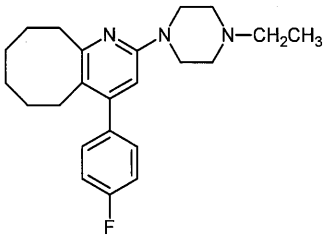
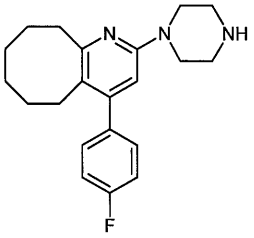
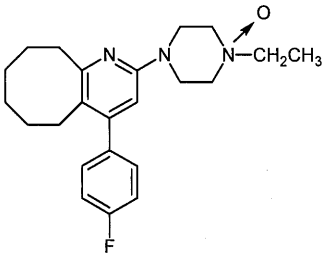
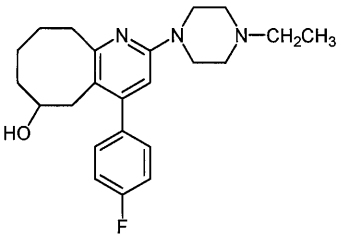
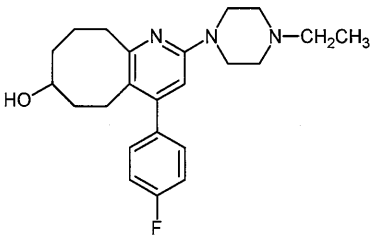
用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤
^{14}C 標識ロナセンテープ	^{14}C 標識ブロナンセリン含量が 9.36 mg/24 cm^2（0.39 mg/cm^2）のテープ製剤
ロナセンテープ旧処方製剤	ブロナンセリン含量が 32 mg/40 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。
ブロナンセリン軟膏	ブロナンセリンを含有する軟膏剤

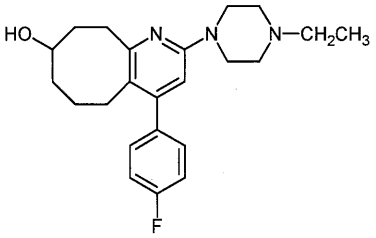
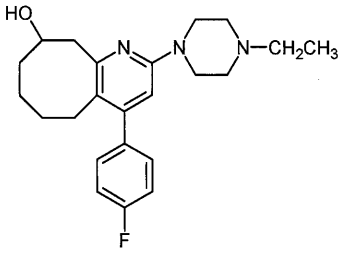
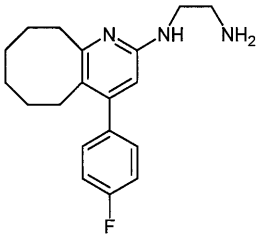
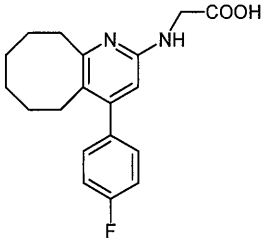
【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
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	--
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
F	--	生物学的利用率
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_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)
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質

略号	省略しない表現	日本語
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
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

【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)

2.6.4.1　まとめ

2.6.4.1.1　薬物動態試験の概略

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。表 2.6.4-1 に実施した薬物動態試験の一覧を示す。

表 2.6.4-1　薬物動態試験一覧

項目	投与方法	使用製剤	試験系	投与量	投与期間	測定項目、その他補足
吸収	経皮	ロナセンテープ [a)]	ラット	約 9.4 mg/body	単回 (48 時間)	血漿中放射能 [b)]
				2, 6, 20 mg/kg	4 週間 (TK)	血漿中未変化体、代謝物 6 種 4 ヵ所ローテーション
				2, 6, 20 mg/kg	13 週間 (TK)	血漿中未変化体、代謝物 6 種 4 ヵ所ローテーション
			イヌ	1, 3, 10 mg/kg	4 週間 (TK)	血漿中未変化体、代謝物 6 種 4 ヵ所ローテーション
				1, 3, 10 mg/kg	13 週間 (TK)	血漿中未変化体、代謝物 6 種 4 ヵ所ローテーション
			ラット	20 mg/kg	2 週間 (TK)	血漿中未変化体 同一箇所繰り返し
			ミニブタ	32 mg/body	4 週間 (TK)	血漿中未変化体 同一箇所繰り返し
		ブロナンセリン軟膏	ラット	0.43, 0.8 mg/body	10 日間	血漿中未変化体 同一箇所繰り返し 開放系（保護網あり）
				0.3, 0.8, 2 mg/body	13 週間 (TK)	血漿中未変化体、代謝物 6 種 同一箇所繰り返し 開放系（保護網なし）
			ミニブタ	60, 180, 300 mg/body	4 週間 (TK)	血漿中未変化体 同一箇所繰り返し 閉塞系

表 2.6.4-1　薬物動態試験一覧（続き）

項目	投与方法	使用製剤	試験系	投与量	投与期間	測定項目、その他補足
分布	経皮	ロナセンテープ b)	ラット	約 9.4 mg/body	単回 (48 時間)	組織中放射能
代謝	*In vitro*	ラット及びヒト皮膚ミクロソーム				*In vitro* 代謝
	経皮	ロナセンテープ b)	ラット	約 9.4 mg/body	単回 (48 時間)	血漿、脳、投与箇所皮膚、尿、糞中代謝物
					単回 (24 時間)	胆汁中代謝物
排泄	経皮	ロナセンテープ b)	ラット	約 9.4 mg/body	単回 (48 時間)	尿、糞中放射能
					単回 (24 時間)	尿、糞、胆汁中放射能
薬物相互作用	*In vitro*	マウス Mdr1a 及びヒト MDR1 発現細胞				P-gp への親和性
		ヒト BCRP 発現細胞				BCRP への親和性
		ヒト OATP1B1 及び 1B3 発現細胞				OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性
		ヒト P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K 発現細胞、BSEP 発現ベシクル				各種トランスポーターに対する阻害作用

a)：ロナセンテープ旧処方製剤
b)：^{14}C 標識ロナセンテープ

表 2.6.4-2 に示す薬物動態試験については、ブロナンセリン経口剤であるロナセン錠の申請時に既に審査済みであり（1.13.1.1CTD2.6.4 及び 2.6.5）、一部を除き、これらの成績については記載していない。

表 2.6.4-2　経口剤ロナセン錠の申請時に実施した薬物動態試験一覧

項目	投与方法	試験系	測定項目、その他補足
吸収	経口、静脈内	ラット	血漿中放射能、未変化体、代謝物、吸収部位
		イヌ	血漿中放射能、未変化体、代謝物
		サル	血漿中放射能、未変化体、代謝物
分布	経口、静脈内	ラット	組織中放射能、未変化体、代謝物
	経口	妊娠ラット	胎盤・胎児移行性
たん白結合	*In vitro*		ヒトを含む各種動物血清との結合、ラット血球移行
代謝	*In vitro*		*In vitro* 代謝種差、代謝物の光学異性体分析
			ヒト肝代謝酵素同定
	経口、静脈内	ラット	血漿、脳、尿、胆汁、乳汁中代謝物
		イヌ	血漿、脳、尿中代謝物
		サル	血漿、脳、尿中代謝物
	経口	ラット	肝薬物代謝酵素への影響（酵素誘導）
		イヌ	肝薬物代謝酵素への影響（酵素誘導）
排泄	経口、静脈内	ラット	尿糞中放射能
	経口、十二指腸内	ラット	胆汁中放射能、腸肝循環
	経口	ラット	乳汁中放射能
薬物間相互作用	*In vitro*		たん白結合を介した薬物間相互作用
			各種 CYP に対する阻害作用
			既存薬物のブロナンセリン代謝に及ぼす影響

2.6.4.1.2　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。

2.6.4.1.3　吸収

2.6.4.1.3.1　ロナセンテープでの経皮投与における吸収

2.6.4.1.3.1.1　ラット単回経皮投与

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。

2.6.4.1.3.1.2　貼付箇所ローテーションによる反復経皮投与（TK データ）

2.6.4.1.3.1.2.1　ラット反復経皮投与

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、初回貼付時及び最終回貼付時の血漿中のブロナンセリン及びその代謝物濃度を測定した。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た。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。血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}24h}$ は M-3(8OH)が最も大きかった（13 週間反復投与試験：ブロナンセリンの約 10%～40%）。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。

2.6.4.1.3.1.2.2　イヌ反復経皮投与

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、初回貼付時及び最終回貼付時の血漿中のブロナンセリン及びその代謝物濃度を測定した。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。血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}24h}$ は M-8 が最も大きかった(13 週間反復投与試験:ブロナンセリンの約 1.0～2.5 倍)。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。

2.6.4.1.3.1.3　同一箇所繰り返し貼付による反復経皮投与（TK データ）

2.6.4.1.3.1.3.1　ラット 2 週間反復経皮投与（局所刺激性試験）

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、血漿中のブロナンセリン濃度を測定した。貼付箇所は 1 ヵ所のみ設け、毎日同じ場所に貼付した。

投与 7 日と投与 14 日の貼付開始後 24 時間における血漿中のブロナンセリン濃度はほぼ同等であったが、投与初日と比較すると約 3.2 倍（2.6～5.4 倍）に上昇した。同一箇所への反復投与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 週間反復投与試験における上昇率（約 1.5 倍）と比較して大きかった。

2.6.4.1.3.1.3.2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与（局所刺激性試験）

雌雄ミニブタの背部皮膚にロナセンテープ旧処方製剤を 32 mg/40 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 4 週間反復経皮投与し、血漿中のブロナンセリン濃度を測定した。

初回貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度は、貼付開始後 24 時間まで徐々に上昇した。反復貼付時のブロナンセリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は初回貼付時と比較してそれぞれ約 16 倍(10～24 倍)、約 37 倍（16～84 倍）に上昇した。初回貼付時、4 週間反復貼付時ともに、ブロナンセリンの血漿中動態に顕著な雌雄差は認められなかった。

2.6.4.1.3.2　ブロナンセリン軟膏での経皮投与における吸収

2.6.4.1.3.2.1　ラット 13 週間経皮投与（経皮がん原性予備試験の TK データ）

雌雄ラットの背部皮膚に 12w/w%ブロナンセリン軟膏を 0.3、0.8 及び 2 mg/2 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 13 週間経皮投与し、血漿中のブロナンセリン及びその代謝物濃度を測定した。投与箇所は開放系とし、保護網は装着せず、軟膏剤の経口摂取の回避は行わなかった。

いずれの群においても初回塗布時、13 週間反復塗布時ともに血漿中のブロナンセリン及び代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は投与量の増加に伴い上昇し、顕著な雌雄差は認められなかった。血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}t}$ は M-3(8OH)が最も大きかった（ブロナンセリンの約 0.8～1.1 倍)。

2.6.4.1.3.2.2　ラット 10 日間経皮投与

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(2.6.6.5.2)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。

各時点における 0.8 mg/body 投与群におけるブロナンセリン濃度は 0.43 mg/body 投与群の概ね 2 倍であり用量に比例して上昇した。定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）は 0.43 mg/body 投与群で 2.96 ng/mL、0.8 mg/body 投与群で 6.37 ng/mL であった。

2.6.4.1.3.2.3　ミニブタ 4 週間経皮投与（局所刺激性試験の TK データ）

雌雄ミニブタの背部皮膚に 12w/w%ブロナンセリン軟膏を 60、180 及び 300 mg/40 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 4 週間反復経皮投与し、血漿中のブロナンセリン濃度を測定した。投与箇所は非透過性シート及び包帯で覆うことにより閉塞系とした。

初回塗布後の血漿中のブロナンセリンの血漿中濃度に顕著な雌雄差は認められず、C_{max} と AUC_{0-t} は 60 mg/body 群と 180 mg/body 群ではほぼ同程度、300 mg/body 群では 60 mg/body 群、180 mg/body 群と比較して高い傾向を示した。4 週間反復塗布後のブロナンセリンの血漿中曝露は、60 mg/body 投与群で C_{max} 及び AUC_{0-t} に顕著な雌雄差は認められなかった。180 mg/body 投与群の雌、300 mg 投与群の雌雄では大きな個体差が確認された。

2.6.4.1.4　分布

2.6.4.1.4.1　ラット単回経皮投与後の組織中放射能濃度

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、肝臓及び下垂体に高い放射能が認められ、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。

2.6.4.1.5　代謝

2.6.4.1.5.1　推定代謝経路

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。

2.6.4.1.5.2　皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝

^{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）では、ヒトとラットのいずれにおいても ^{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。

2.6.4.1.5.3　ラット単回経皮投与後の *in vivo* 代謝

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）又は比較対照として ^{14}C 標識ブロナンセリンを単回経口投与（約 10 mg/kg）した後の血漿、脳、尿、胆汁、糞及び投与箇所皮膚中の代謝物をラジオ HPLC 及び LC-MS/MS により分析した。

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%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。

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。その他主な代謝物として M-3(8OH)、M-9、M-3(7OH)、M-3(9OH)、Br-5 及び M-5 が 4.6%～16%認められた。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 0～24 時間の胆汁中には M-13 が最も多く認められ、胆汁中放射能の 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 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おり、ブロナンセリンは皮膚中でほとんど代謝されないことが示された。

2.6.4.1.6　排泄

2.6.4.1.6.1　ラット単回経皮投与後の尿、糞及び胆汁中放射能排泄

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。

2.6.4.1.7　薬物動態学的相互作用（トランスポーターを介した薬物間相互作用）

2.6.4.1.7.1　P-gp 及び BCRP への親和性

ブロナンセリンのマウス P-gp、ヒト P-gp 及びヒト BCRP への親和性について、各種トランスポーターの発現細胞を用いて検討した。その結果ブロナンセリンは、P-gp 及び BCRP の基質ではないことが明らかとなった。

2.6.4.1.7.2　OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性

ブロナンセリンのヒト OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性について、各種トランスポーターの発現細胞を用いて検討した。その結果ブロナンセリンは、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが明らかとなった。

2.6.4.1.7.3　各種トランスポーターに対する阻害作用

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、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。

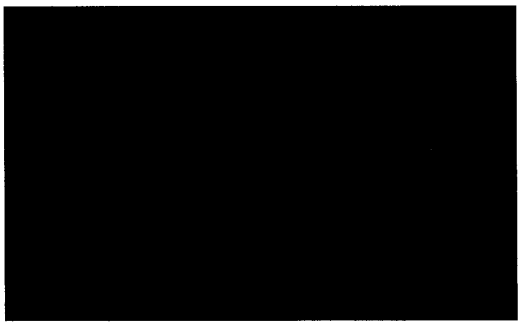
2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識体

2.6.4.2.1.1　被験物質

^{14}C 標識ブロナンセリン（図 2.6.4-1）は、放射化学的純度が 100%、比放射能が 323 MBq/mmol のものを用いた。

図 2.6.4-1　^{14}C 標識ブロナンセリンの構造式（* : ^{14}C の標識位置）



2.6.4.2.1.2　放射能測定法

^{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、LSC 法で測定した。測定信頼限界は、バックグラウンドの 2 倍とした。放射能濃度は、試料 1 g 又は 1 mL 当たりのブロナンセリンの当量（μg eq./mL、μg eq./g、ng eq./g 又は ng eq./ mL）として表示した。

2.6.4.2.2　非標識体

2.6.4.2.2.1　被験物質

非標識ブロナンセリンは、大日本住友製薬（株）で合成されたものを使用した。

2.6.4.2.2.2　定量分析法（資料 4.2.2.1.01　試験番号[redacted]　参考資料、4.2.2.1.02　試験番号[redacted]、4.2.2.1.03　試験番号[redacted]、4.2.2.1.04　試験番号[redacted]、4.2.2.1.05　試験番号[redacted]）

非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験を実施するために LC-MS/MS を用いてマウス、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］の濃度測定法を確立し、バリデーションを実施した。血漿試料は固相抽出法にて前処理を行った。固相抽出後の溶出液を遠心濃縮し、残渣を再溶解後、LC-MS/MS 法で測定した。測定には API4000 を使用し、ターボイオンスプレーのポジティブイオンモードで検出した。定量下限は 0.02～0.05 ng/mL、定量上限は 2 又は 5 ng/mL であった（表 2.6.5.2-1）。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ロナセンテープでの経皮投与における吸収

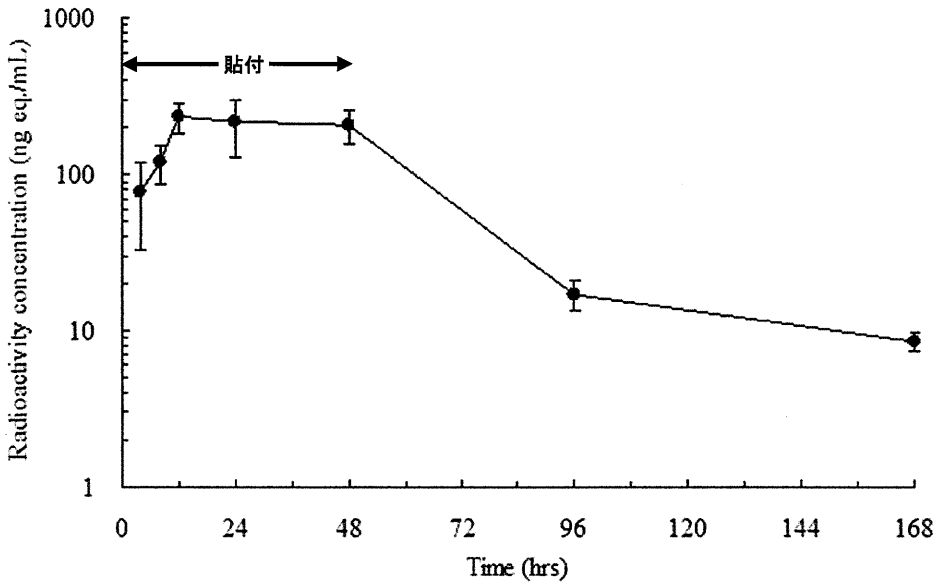
2.6.4.3.1.1　ラット単回経皮投与（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]）

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。血漿中放射能濃度推移を図 2.6.4-2 に示す。

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（貼付開始後 48 時間）までほぼ一定の値で推移した（表 2.6.5.3-1）。剥離後は 27.5 時間の $t_{1/2}$ で消失し、貼付開始後 168 時間（剥離後 120 時間）では 8.54 ng eq./mL まで低下した。

尿糞中への放射能排泄率を測定した結果、貼付開始後 168 時間までに尿糞中に投与放射能の約 15%が排泄され、剥離したロナセンテープ中には投与量の 84.1%の放射能が残存していた（2.6.4.6.1）ことから、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。

図 2.6.4-2　雄性ラットに ^{14}C 標識ロナセンテープを 48 時間経皮投与した際の血漿中放射能濃度推移



2.6.4.3.1.2　貼付箇所ローテーションによる反復経皮投与（TK データ）

2.6.4.3.1.2.1　ラット反復経皮投与（資料 4.2.3.2.01　試験番号[redacted]、資料 4.2.3.2.02 試験番号[redacted]）

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、初回貼付時及び最終回貼付時の血漿中のブロナンセリン及びその代謝物［M-1、M-2、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4、M-8］濃度を測定し、血漿中動態を評価した。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。毒性評価については、2.6.6.3.1 に示した。

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た（表 2.6.5.4-1、表 2.6.5.4-2）。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 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。血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}24h}$ は M-3(8OH)が最も大きく（13 週間反復投与試験：ブロナンセリンの約 10%～40%）、続いて M-2、M-1、M-3(7OH)、M-4 の順で高かった。M-8 は定量下限未満であった。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。

2.6.4.3.1.2.2　イヌ反復経皮投与（資料 4.2.3.2.03　試験番号[redacted]、資料 4.2.3.2.04 試験番号[redacted]）

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、初回貼付時及び最終回貼付時の血漿中のブロナンセリン及びその代謝物［M-1、M-2、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4、M-8］濃度を測定し、血漿中動態を評価した。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。毒性評価については、2.6.6.3.2 に示した。

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貼付開始後 24 時間まで徐々に上昇した（表 2.6.5.4-3、表 2.6.5.4-4）。24 時間付近での濃度推移には上昇傾向が認められたことから、イヌで血漿中濃度が定常状態に到達するには貼付開始後 24 時間あるいはそれ以上の時間を要することが示唆された。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。血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}24h}$ は M-8 が最も大きく（13 週間反復投与試験：ブロナンセリンの約 1.0～2.5 倍）、続いて未変化体、M-1 又は M-4、M-2、M-3(8OH) の順で大きかった。M-3(7OH)についてはほとんどの個体で定量下限未満であった。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。

2.6.4.3.1.3　同一箇所繰り返し貼付による反復経皮投与（TK データ）

2.6.4.3.1.3.1　ラット 2 週間反復経皮投与（局所刺激性試験）（資料 4.2.3.6.01　試験番号[redacted]）

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、投与初日及び投与 7 日の貼付開始後 24 時間、投与 14 日の貼付前、貼付開始後 4、8、12、24 時間における血漿中のブロナンセリン濃度を測定した。貼付箇所は 1 ヵ所のみ設け、毎日同じ場所に貼付した。

投与 7 日と投与 14 日の貼付開始後 24 時間における血漿中のブロナンセリン濃度はほぼ同等であったが、投与初日と比較すると約 3.2 倍（2.6～5.4 倍）高かった（表 2.6.5.5-1）。同一箇所への反復投与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 週間反復投与試験（20 mg/kg/日）における上昇率（約 1.5 倍、2.6.4.3.1.2.1）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。

2.6.4.3.1.3.2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与（局所刺激性試験）（資料 4.2.3.6.02　試験番号 705332）

雌雄ミニブタの背部皮膚にロナセンテープ旧処方製剤を 32 mg/40 cm^2/body の用量で 1 日 1 回（貼付時間：24 時間）、同一箇所に 4 週間反復経皮投与し、血漿中のブロナンセリン濃度を測定し、血漿中動態を評価した。毒性評価については、2.6.6.7.2 に示した。

初回貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度は、貼付開始後 24 時間まで徐々に上昇した（表 2.6.5.5-2）。24 時間付近での濃度推移には上昇傾向が認められたことから、ミニブタで血漿中濃度が定常状態に到達するには貼付開始後 24 時間あるいはそれ以上の時間を要することが示唆された。4 週間反復貼付時のブロナンセリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は初回貼付時と比較してそれぞれ約 16 倍（10～24 倍）、約 37 倍（16～84 倍）に上昇した。初回貼付時、4 週間反復貼付時ともに、ブロナンセリンの血漿中動態に顕著な雌雄差は認められなかった。

2.6.4.3.2　ブロナンセリン軟膏での経皮投与における吸収

2.6.4.3.2.1　ラット 13 週間経皮投与（経皮がん原性予備試験の TK データ）（資料 4.2.3.4.1.01　試験番号[redacted]）

雌雄ラットの背部皮膚に 12w/w%ブロナンセリン軟膏を 0.3、0.8 及び 2 mg/2 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 13 週間反復経皮投与し、血漿中のブロナンセリン及びその代謝物［M-1、M-2、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4、M-8］濃度を測定し、血漿中動態を評価した。投与箇所は開放系とし、保護網は装着せず、軟膏剤の経口摂取の回避は行わなかった。毒性評価については、2.6.6.5.1 に示した。

いずれの群においても初回塗布時、13 週間反復塗布時ともに血漿中のブロナンセリン及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量の増加に伴い上昇し、顕著な雌雄差は認められなかった（表 2.6.5.6-1）。血漿中代謝物の AUC_{0-t} は M-3(8OH)が最も大きく（ブロナンセリンの約 0.8～1.1 倍）、続いて M-2、M-1、M-3(7OH) 及び M-4 の順で高かった。代謝物 M-3(8OH) の C_{max} 及び AUC_{0-t} はブロナンセリンのそれらと同程度（AUC ratio: 約 1）であり、ロナセンテープを 13 週間反復経皮投与したとき（AUC ratio: 約 0.14）と比較して代謝物の生成比率が高かった（表 2.6.4-3）。これは、本試験における投与が開放系・保護網なしであるため、動物が皮膚あるいはケージに付着した軟膏を経口摂取し初回通過代謝を受けた結果、代謝物が多く生成したためと推測された。

表 2.6.4-3　ラットにロナセンテープ旧処方製剤及びブロナンセリン軟膏（開放系・保護網なし）を 13 週間反復貼付又は塗布後の未変化体と代謝物 M-3(8OH)の AUC

	ロナセンテープ旧処方製剤 雄ラット、20 mg/body/日			12w/w%ブロナンセリン軟膏 雄ラット、2 mg/body/日 (2 cm^2)		
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)		AUC ratio [a)]	AUC_{0-t} (ng·h/mL)		AUC ratio [a)]
	ブロナンセリン	M-3(8OH)		ブロナンセリン	M-3(8OH)	
Day 1	277	38.0	0.138	292	274	0.936
Day 92	533	76.1	0.143	664	758	1.14

a) M-3(OH)の AUC/ブロナンセリンの AUC

2.6.4.3.2.2　ラット 10 日間経皮投与（資料 4.2.2.2.02　試験番号 [redacted]）

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、同一箇所に反復経皮投与し、投与初日及び投与 4、7、9 日の塗布後 24 時間、投与 10 日の塗布後 4、8、24 時間における血漿中のブロナンセリン濃度を測定し、血漿中動態を評価した。投与量及び投与条件は、経皮がん原性試験（2.6.6.5.2）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。

0.8 mg/body 投与群の各時点におけるブロナンセリン濃度は 0.43 mg/body 投与群の概ね 2 倍であり用量に比例して上昇した（表 2.6.5.6-2）。塗布後 24 時間におけるブロナンセリン濃度は投与 9 日まで徐々に上昇し、投与 9 日と 10 日では同程度であったことから、投与 10 日では定常状態に達していることが確認された。定常状態における血漿中濃度（C_{ss}）は 0.43 mg/body 投与群で 2.96 ng/mL、0.8 mg/body 投与群で 6.37 ng/mL であった。

2.6.4.3.2.3　ミニブタ 4 週間塗布経皮投与（局所刺激性試験の TK データ）（資料 4.2.3.6.02 試験番号 705332）

雌雄ミニブタの背部皮膚に 12w/w%ブロナンセリン軟膏を 60、180 及び 300 mg/40 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 4 週間反復経皮投与し、投与初日及び投与 28 日における血漿中のブロナンセリン濃度を測定し血漿中動態を評価した。投与箇所は非透過性シート及び包帯で覆うことにより閉塞系とした。毒性評価については、2.6.6.7.2 に示した。

初回塗布時の血漿中のブロナンセリンの血漿中濃度に顕著な雌雄差は認められず、C_{max} と AUC_{0-t} は 60 mg/body 群と 180 mg/body 群ではほぼ同程度、300 mg/body 群では 60 mg/body 群、180 mg/body 群と比較して高い傾向を示した（表 2.6.5.6-3）。300 mg/body 群での C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ロナセンテープを 32 mg/40 cm^2/body の用量で単回貼付した際（2.6.4.3.1.3.2）と比較して 2～5 倍高かった。

4 週間反復塗布時のブロナンセリンの血漿中曝露は、60 mg/body 投与群で C_{max} 及び AUC_{0-t} に顕著な雌雄差は認められなかった。180 mg/body 投与群の雌、300 mg 投与群の雌

雄では大きな個体差が確認された。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラット単回経皮投与後の組織中放射能濃度（資料 4.2.2.2.01　試験番号 [redacted]）

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。

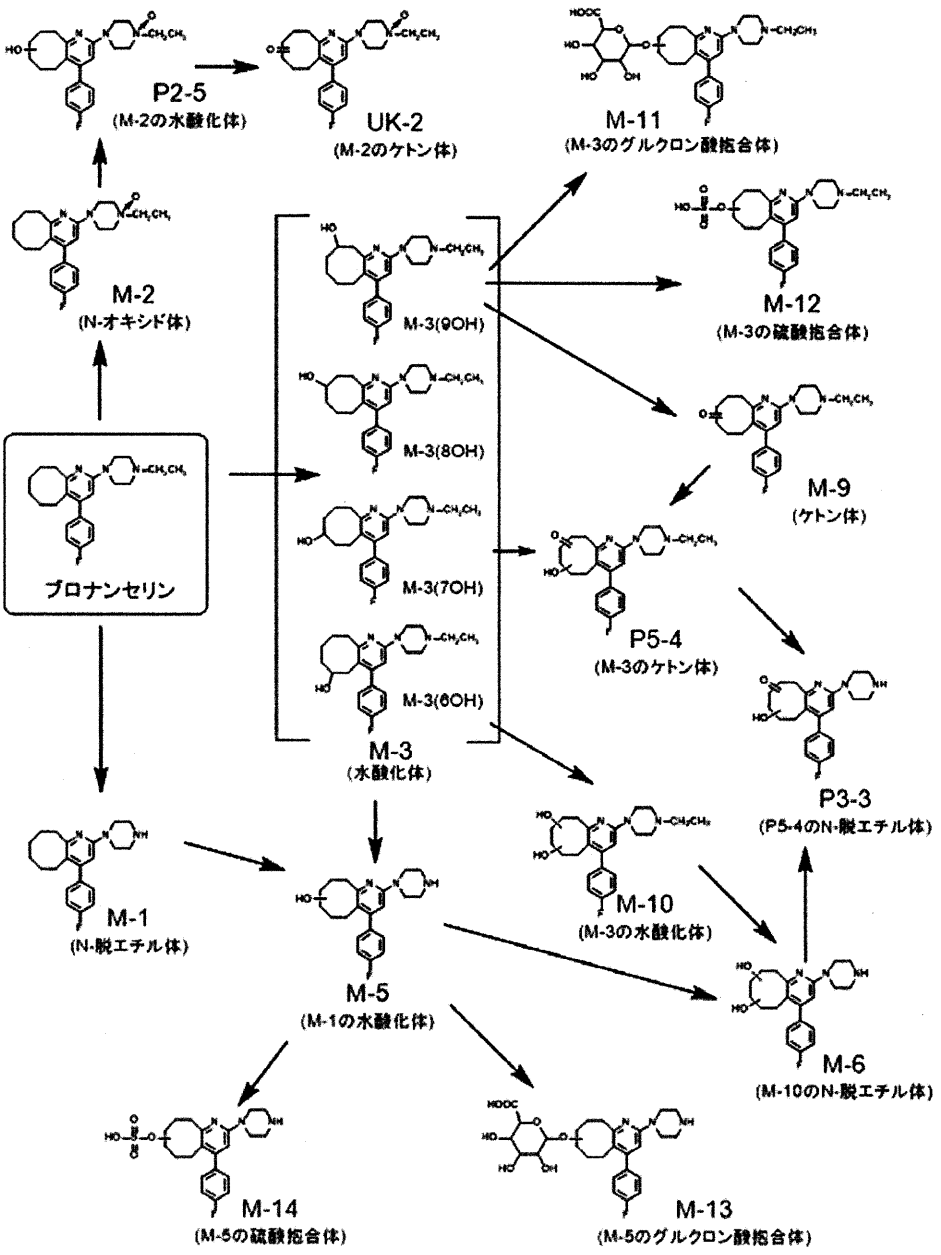
血漿中放射能濃度は貼付開始後12時間で最大となり、剥離時（貼付開始後48時間）までほぼ一定の値で推移した（表2.6.5.7-1）。皮膚（貼付箇所）を含む大部分の組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に推移した。また、各組織への放射能分布（組織／血漿濃度比）は貼付開始後12時間ではハーダー腺、肺、肝臓及び下垂体で高く、これらの組織内放射能濃度は血漿の20～29倍であった。皮膚（貼付箇所）での放射能濃度は血漿の約190倍と極めて高かった。剥離後、組織中放射能濃度は大部分の組織で血漿中濃度とほぼ並行して減少した。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　推定代謝経路

ブロナンセリンのラットにおける推定代謝経路を図2.6.4-3に示す。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。

図 2.6.4-3　ラットにおけるブロナンセリンの推定代謝経路



2.6.4.5.2　皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝（資料 4.2.2.4.01　試験番号 PK-DSP-5423P-001）

^{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）では、ヒトとラットのいずれにおいても ^{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（表 2.6.5.8-1）。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された。

2.6.4.5.3 ラット単回経皮投与後の *in vivo* 代謝（資料 4.2.2.4.02 試験番号 PK-DSP-5423P-002、資料 4.2.2.4.03 試験番号 PK-DSP-5423P-003 参考資料、資料 4.2.2.4.04 試験番号[redacted] 参考資料）

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）又は比較対照として ^{14}C 標識ブロナンセリンを約 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与後の血漿、脳、尿、胆汁、糞及び投与箇所皮膚中の代謝物組成をラジオ HPLC 及び LC-MS/MS により分析した。

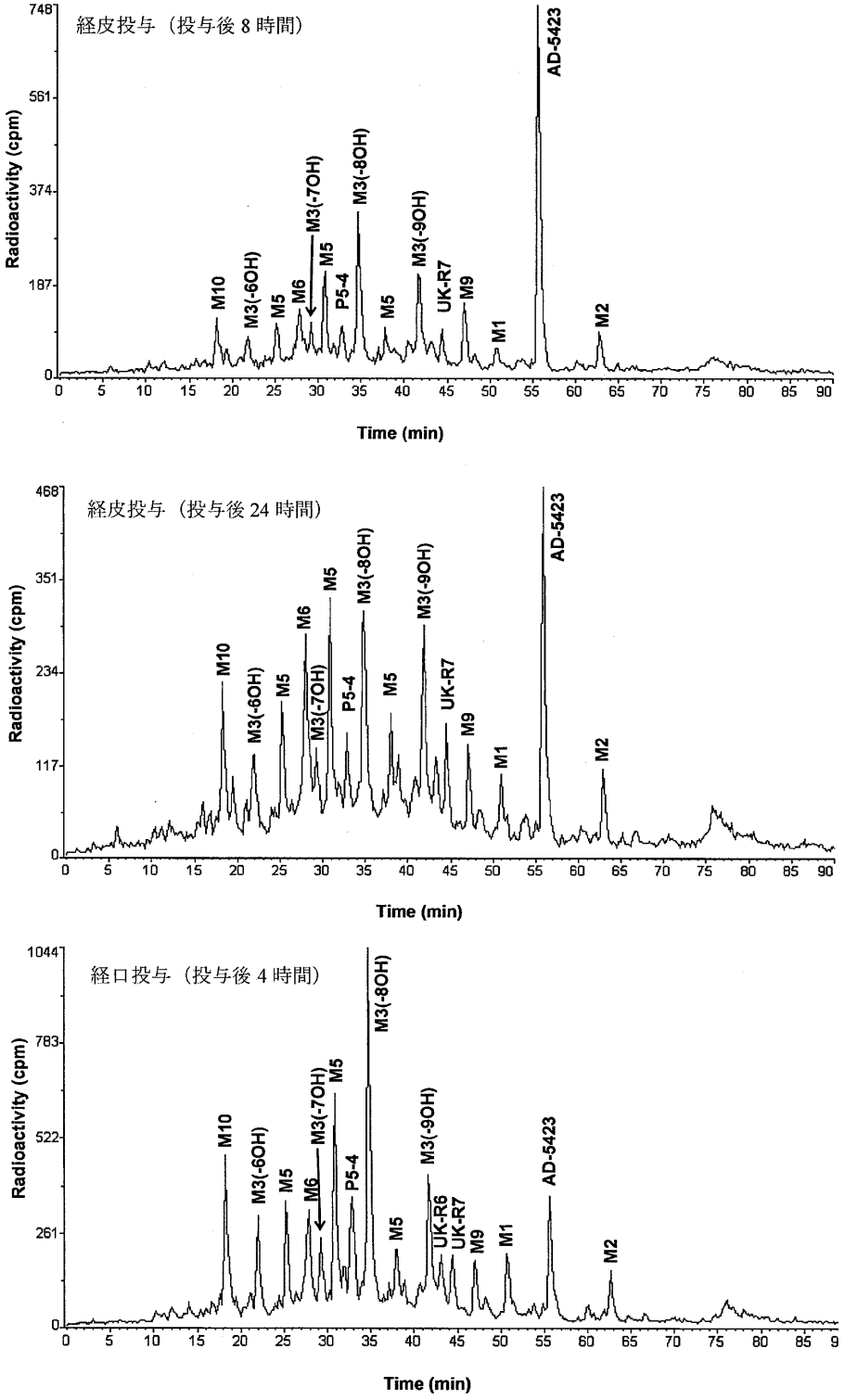
2.6.4.5.3.1 血漿中代謝物

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（表 2.6.5.9-1）。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。その他主な代謝物として M-6、M-3(8OH)、M-3(9OH)及び M-5 が 6.1%～8.3%認められた。

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%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。（表 2.6.5.9-3）。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（図 2.6.4-4）。これは、ブロナンセリンは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。

図 2.6.4-4　ラットに ^{14}C 標識ロナセンテープを単回経皮投与及び ^{14}C 標識ブロナンセリンを単回経口投与後の血漿の radio-HPLC クロマトグラム



AD-5423：ブロナンセリン
UK-R6 及び UK-R7：未知代謝物

2.6.4.5.3.2　脳中代謝物

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。その他主な代謝物として M-3(8OH)、M-9、M-3(7OH)、M-3(9OH)、Br-5 及び M-5 が 4.6%～16%認められた（表 2.6.5.9-1）。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。その他主な代謝物として M-1、M-3(8OH)、M-5、Br-12、M-3(7OH)、M-3(9OH) 及び M-6 が 4.6%～8.2%認められた。

経口投与後 4 時間の脳中には M-3(8OH)が最も多く脳中放射能の 24%を占めており、その他には経皮投与時と同様の代謝物が認められた。未変化体は 11%認められた。（表 2.6.5.9-3）。

2.6.4.5.3.3　尿中及び糞中代謝物

経皮投与時、貼付開始後 0～72 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。その他主な代謝物として M-10、U-31 及び M-5 が 4.3%～9.3%認められた。未変化体は検出されなかった（表 2.6.5.9-2）。

経口投与時、投与後 0～24 時間の尿中には U-21 が最も多く存在し、12%を占めていた。その他には経皮投与時と同様の代謝物が認められた。未変化体は検出されなかった。（表 2.6.5.9-4）。

貼付開始後 0～72 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。その他主な代謝物として M-5、UK-R8、F-19、及び M-12 が 5.0%～7.4%認められた。未変化体は 1.5%認められた（表 2.6.5.9-2）。

経口投与時、投与後 0～24 時間の糞中には M-5 が最も多く存在し、11%を占めていた。その他には経皮投与時と同様の代謝物が認められた（表 2.6.5.9-4）。

2.6.4.5.3.4　胆汁中代謝物

貼付開始後 0～48 時間の胆汁中には M-13 が最も多く認められ、胆汁中放射能の 13%を占めていた。主な代謝物として B-8、M-11 及び B-13 が 6.6%～8.3%認められた。未変化体は検出されなかった（表 2.6.5.9-2）。

経口投与時、投与後 0～24 時間の胆汁中には M-13 が最も多く存在し、12.3%を占めていた。その他には経皮投与時と同様の代謝物が認められた。未変化体は検出されなかった。（表 2.6.5.9-4）。

2.6.4.5.3.5　投与箇所皮膚中代謝物

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（表 2.6.5.9-1）。貼付開始後 24 時間の皮膚中には、M-1 が 2.4%、M-3(8OH)が 0.73%認められた。貼付開始後 168 時間の皮膚中では代謝物は検出されなかった。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット単回経皮投与後の尿、糞及び胆汁中放射能排泄（資料 4.2.2.2.01　試験番号[redacted]）

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（表 2.6.5.10-1）。貼付開始後 168 時間の死骸における放射能回収率は 0.2%であった。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（表 2.6.5.10-2）。貼付開始後 48 時間の消化管内容物を除く死骸における放射能回収率は 1.8%であった。貼付開始後 24 時間で剥離したテープ剤中には投与放射能の 91.1%が残留していた。

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用（トランスポーターを介した薬物間相互作用）

2.6.4.7.1　P-gp 及び BCRP への親和性（資料 4.2.2.6.01　試験番号[redacted]　参考資料、資料 5.3.2.2.01　試験番号[redacted]）

ブロナンセリンのマウス P-gp、ヒト P-gp 及びヒト BCRP への親和性について、各種トランスポーターの発現細胞を用いて検討した。

発現細胞における透過クリアランス比（basal 側から apical 側への膜透過係数/apical 側から basal 側への膜透過係数）をコントロール細胞における透過クリアランス比で補正した値は、マウス P-gp で 1.6、ヒト P-gp で 1.0、ヒト BCRP で 0.9～1.0 であった（表 2.6.5.11-1、表 2.6.5.11-2）。いずれもガイドライン案（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）で基質となる基準と提唱されている 2 を下回っていることから、ブロナンセリンは、P-gp 及び BCRP の基質ではないことが明らかとなった。

2.6.4.7.2　OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性（資料 5.3.2.2.01　試験番号[redacted]）

ブロナンセリンのヒト OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性について、各種トランスポーターの発現細胞を用いて検討した。

取り込みクリアランスのコントロール細胞に対する比（slope ratio）は、OATP1B1 で 0.855～1.14、OATP1B3 で 0.964～0.971 であった（表 2.6.5.11-3）。いずれもガイドライン案（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）で基質となる基準と提唱されている slope ratio 2 を下回っていることから、ブロナンセリンは、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが明らかとなった。

2.6.4.7.3 各種トランスポーターに対する阻害作用（資料 5.3.2.2.02 試験番号 [redacted] 参考資料、資料 5.3.2.2.03 試験番号 [redacted]）

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）の発現細胞あるいはベシクル膜を用いて、ブロナンセリンのトランスポーターに対する阻害ポテンシャルを検討した。

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、表 2.6.5.11-5）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: IC_{50} > 49300 nmol/L、OAT1 及び OAT3: IC_{50} > 3.22 nmol/L、OCT2: IC_{50} > 3.83 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3: IC_{50} > 629 nmol/L、MATE2 及び MATE2-K: IC_{50} > 2.92 nmol/L、BSEP: IC_{50} > 303 nmol/L）（表 2.6.5.11-4）。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

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、ラットに ^{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、イヌ、ミニブタでの毒性試験における 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。

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。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。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。

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。投与 7 日と投与 14 日の貼付開始後 24 時間における血漿中のブロナンセリン濃度はほぼ同等であったが、投与初日と比較すると約 3.2 倍（2.6～5.4 倍）高かった。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。

雌雄ラットの背部皮膚に 12w/w%ブロナンセリン軟膏を 0.3、0.8 及び 2 mg/2 cm^2/body の用量で 1 日 1 回、同一箇所に 13 週間反復経皮投与した（経皮がん原性予備試験、TK データ）。主要代謝物 M-3(8OH)の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はブロナンセリンのそれらと同程度（AUC ratio: 約 1）であり、ロナセンテープを 13 週間反復経皮投与したとき（AUC ratio: 約 0.14）と比較して代謝物の生成比率が高かった。これは、本試験における投与が開放系・保護網なしであるため、動物が皮膚あるいはケージに付着した軟膏を経口摂取し初回通過代謝を受けた結果、代謝物が多く生成したためと推察された。

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た。投与量及び投与条件は、経皮がん原性試験（2.6.6.5.2）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。本試験でのラット 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 2.6.4-4）。

表 2.6.4-4　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（$\mu g/hr/cm^2$） 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）

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。

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たところ、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）し、血漿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。比較対照である経口投与後 4 時間の血漿中にはM-3(8OH)が最も多く血漿中放射能の 14.1%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。

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。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。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。

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、トランスポーター活性をほとんど阻害せず、P-gp 以外は IC_{50} を算出できなかった。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 2.6.4-5）。

表 2.6.4-5　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（2.7.2.3.3 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。

以上の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、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。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に掲載した。

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

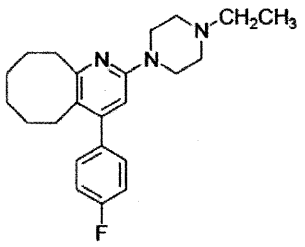
2.6.5　薬物動態試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 8
2.6.5.2　分析法 11
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回経皮投与 12
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：貼付箇所ローテーションによる反復経皮投与 13
2.6.5.5　薬物動態試験：吸収：同一箇所繰り返し貼付による反復経皮投与 49
2.6.5.6　薬物動態試験：吸収：ブロナンセリン軟膏での経皮投与における吸収 52
2.6.5.7　薬物動態試験：組織内分布 65
2.6.5.8　薬物動態試験：*in vitro* 代謝 68
2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* 代謝 71
2.6.5.10　薬物動態試験：排泄 81
2.6.5.11　薬物動態試験：薬物動態学的相互作用 83
2.6.5.12　薬物動態試験：その他 95

【本項における用語の説明】

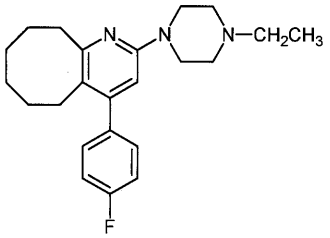
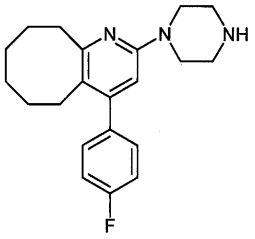
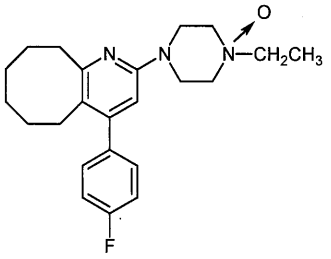
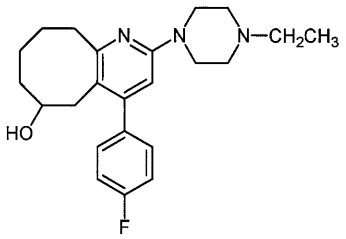
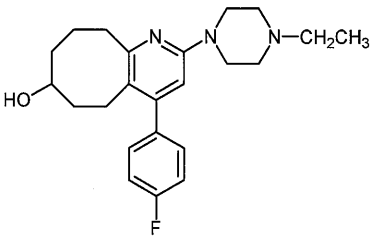
用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*] pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤
^{14}C 標識ロナセンテープ	^{14}C 標識ブロナンセリン含量が 9.36 mg/24 cm^2（0.39 mg/cm^2）のテープ製剤
ロナセンテープ旧処方製剤	ブロナンセリン含量が 32 mg/40 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

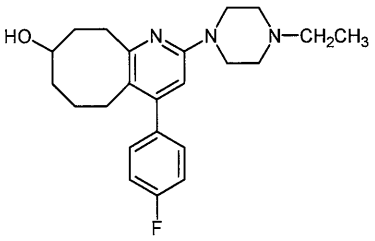
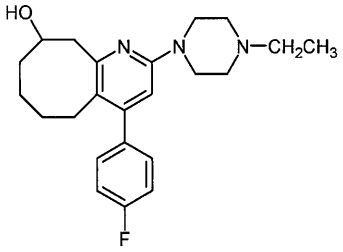
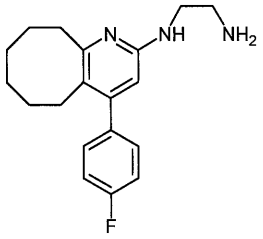
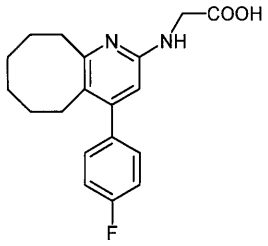
【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
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	--
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
F	--	生物学的利用率
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_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)
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質

略号	省略しない表現	日本語
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
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

【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)

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1-1　一覧表

被験物質：ブロナンセリン、^{14}C 標識ブロナンセリン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
分析法						
マウス血漿中濃度測定法バリデーション	マウス	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.1.01
ラット血漿中濃度測定法バリデーション	ラット	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.02
ラット血漿中濃度測定法バリデーション	ラット	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.03
イヌ血漿中濃度測定法バリデーション	イヌ	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.04
ミニブタ血漿中濃度測定法バリデーション	ミニブタ	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.1.05
吸収						
ラット単回投与：血漿中放射能濃度	ラット	経皮（^{14}C 標識テープ剤）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.01
ラット反復投与：4 週間 TK	ラット	経皮（テープ剤、ローテーション）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.3.2.01
ラット反復投与：13 週間 TK	ラット	経皮（テープ剤、ローテーション）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.3.2.02

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
イヌ反復投与：4 週間 TK	イヌ	経皮（テープ剤、ローテーション）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.3.2.03
イヌ反復投与：13 週間 TK	イヌ	経皮（テープ剤、ローテーション）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.3.2.04
ラット反復投与：2 週間 TK（局所刺激性試験）	ラット	経皮（テープ剤、同一箇所）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.3.6.01
ミニブタ反復投与：4 週間 TK（局所刺激性試験）	ミニブタ	経皮（テープ剤及び軟膏剤、同一箇所）	[redacted]	705332	評価資料	4.2.3.6.02
ラット反復投与：10 日間 PK	ラット	経皮（軟膏剤、保護網あり、同一箇所）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.02
ラット反復投与：13 週間 TK（皮膚発がん性予備試験）	ラット	経皮（軟膏剤、保護網なし、同一箇所）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.3.4.1.01
分布						
ラット単回投与：組織中放射能濃度	ラット	経皮（^{14}C 標識テープ剤）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.01
代謝						
In vitro 代謝	ラット及びヒト皮膚ミクロソーム	*in vitro*	大日本住友製薬	PK-DSP-5423P-001	評価資料	4.2.2.4.01
ラット単回投与：*in vivo* 代謝	ラット	経皮（^{14}C 標識テープ剤）	大日本住友製薬	PK-DSP-5423P-002	評価資料	4.2.2.4.02

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	評価資料／参考資料	記載箇所 Section
ラット単回投与：*in vivo* 代謝	ラット	経口（^{14}C 標識体）	大日本住友製薬	PK-DSP-5423P-003	参考資料	4.2.2.4.03
排泄						
ラット単回投与：尿、糞、胆汁中排泄	ラット	経皮（^{14}C 標識テープ剤）	[redacted]	[redacted]	評価資料	4.2.2.2.01
薬物相互作用						
P-gp（MDR1）への親和性	マウス Mdr1a 及びヒト MDR1 発現細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	4.2.2.6.01
BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性	ヒト BCRP 及び OATP 発現細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.01
P-gp に対する阻害作用	ヒト P-gp 発現細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	参考資料	5.3.2.2.02
P-gp 以外の各種トランスポーターに対する阻害作用	ヒト BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K 発現細胞、BSEP 発現ベシクル	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	評価資料	5.3.2.2.03

[redacted]

2.6.5.2　分析法

表 2.6.5.2-1　ブロナンセリン及び代謝物の血漿中濃度測定法

被験物質：ブロナンセリン及び代謝物

動物種	試料	測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	資料番号（試験番号）
マウス	血漿	ブロナンセリン AD-5690 (M-2)	固相抽出法	LC-MS/MS 法	0.04-5 ng/mL	4.2.2.1.01 ([redacted])
ラット [1)]		ブロナンセリン AD-6048 (M-1) AD-9764 (M-4) AD-9940 [M-3(7OH)] AD-9943 [M-3(8OH)] AD-5690 (M-2) AD-9766 anhydride (M-8)			0.02-2 ng/mL [a)] 0.05-2 ng/mL [b)]	4.2.2.1.02 ([redacted])
ラット [2)]					0.02-2 ng/mL [a)] 0.05-2 ng/mL [b)]	4.2.2.1.03 ([redacted])
イヌ					0.02-2 ng/mL [a)] 0.05-2 ng/mL [b)]	4.2.2.1.04 ([redacted])
ミニブタ					0.02-5 ng/mL	4.2.2.1.05 ([redacted])

a)：ブロナンセリン、AD-6048、AD-9764、AD-9940、AD-9943

b)：AD-5690、AD-9766 anhydride

2)の濃度測定法は、1)の測定法と分析カラム及び測定条件が異なるものである。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回経皮投与

表 2.6.5.3-1　ラット単回経皮投与

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3／時点
使用製剤	^{14}C 標識ロナセンテープ（24 cm^2/1 枚/body）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量、貼付時間	約 9.4 mg/body、最長 48 時間
測定法	LSC

	総放射能濃度 (ng eq./ mL)						
	貼付開始後					剥離後 48 時間	剥離後 120 時間
	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	貼付開始後 96 時間	貼付開始後 168 時間
血漿	76.6 ± 43.6	120 ± 33	233 ± 52	216 ± 86	207 ± 48	17.1 ± 3.9	8.54 ± 1.17

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

t_{max} (h)	C_{max} (ng eq./mL)	AUC_{last} (ng eq.·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
12.0	233 ± 52	15300	15700	27.5

C_{max} 以外は、各時点の平均値の推移から算出した。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：貼付箇所ローテーションによる反復経皮投与

表 2.6.5.4-1　ラット 4 週間反復経皮投与（トキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.01

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／3／時点
使用製剤	ロナセンテープ（0.8 mg/cm^2）（旧処方製剤）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量	2 mg/2.5 cm^2/kg、6 mg/7.5 cm^2/kg、20 mg/25 cm^2/kg
投与期間	4 週間（4 日間隔（ローテーション）で同一箇所に貼付）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン、代謝物 6 種）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL) [a]				t_{max} [b]	C_{max} [a]	AUC_{0-24h} [b]
		4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	0.770 ±0.053	1.10 ±0.02	0.962 ±0.276	0.794 ±0.290	8.0 --	1.10 ±0.02	19.9 --
	雌	1.06 ±0.44	1.70 ±0.77	1.89 ±0.51	1.74 ±0.21	12.0 --	1.89 ±0.51	36.6 --
6 mg/kg	雄	1.48 ±0.38	2.68 ±0.47	4.19 ±0.49	3.76 ±0.56	12.0 --	4.19 ±0.49	72.7 --
	雌	2.52 ±0.14	4.32 ±0.48	6.09 ±2.11	5.57 ±2.16	12.0 --	6.09 ±2.11	109 --
20 mg/kg	雄	10.1 ±1.3	16.8 ±4.2	14.8 ±1.7	16.7 ±4.3	8.0 --	16.8 ±4.2	326 --
	雌	11.4 ±9.9	16.7 ±11.7	25.5 ±10.3	27.8 ±8.0	24.0 --	27.8 ±8.0	483 --

a)：数値は3例/時点又はt_{max}での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量1 mLを得るための措置として、1個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

【代謝物】投与初日

		M-1：N-脱エチル体			M-2：N-オキシド体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	12.0 --	0.0528 ±0.0173	0.783 --	8.0 --	0.0765 ±0.0172	0.744 --
	雌	24.0 --	0.181 ±0.048	3.14 --	12.0 --	0.192 ±0.039	3.65 --
6 mg/kg	雄	24.0 --	0.267 ±0.062	3.74 --	12.0 --	0.387 ±0.140	6.37 --
	雌	12.0 --	0.361 ±0.059	6.08 --	12.0 --	0.512 ±0.117	8.35 --
20 mg/kg	雄	24.0 --	0.488 ±0.072	7.87 --	24.0 --	0.833 ±0.187	15.9 --
	雌	24.0 --	2.23 ±1.32	26.6 --	12.0 --	2.56 ±1.82	40.7 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-3(7OH)：水酸化体			M-3(8OH)：水酸化体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	8.0 --	0.0380 ±0.0011	0.722 --	8.0 --	0.194 ±0.023	3.18 --
	雌	12.0 --	0.0278 ±0.0127	0.452 --	12.0 --	0.936 ±0.352	15.5 --
6 mg/kg	雄	24.0 --	0.198 ±0.014	3.08 --	24.0 --	0.834 ±0.072	13.7 --
	雌	12.0 --	0.0821 ±0.0360	1.45 --	12.0 --	2.50 ±1.24	38.6 --
20 mg/kg	雄	24.0 --	0.527 ±0.118	9.34 --	12.0 --	2.30 ±0.71	41.0 --
	雌	24.0 --	0.283 ±0.069	4.98 --	12.0 --	10.6 ±2.6	167 --

a)：数値は3例/時点又はt_{max}での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量1 mLを得るための措置として、1個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-4：エチレンジアミン体			M-8：カルボン酸体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	24.0 --	0.0572 ±0.0200	0.680 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
6 mg/kg	雄	24.0 --	0.0955 ±0.0364	1.43 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	12.0 --	0.0586 ±0.0207	0.933 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.101 ±0.039	1.84 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	24.0 --	0.243 ±0.110	3.65 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【ブロナンセリン】投与 28 日

		(ng/mL) [a)]								t_{max} [b)]	C_{max} [a)]	$AUC_{0\text{-}24h}$ [b)]	$t_{1/2}$ [b)]
		pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)
2 mg/kg	雄	1.25 ±0.19	1.14 ±0.07	1.40 ±0.17	1.72 ±0.79	1.09 ±0.57	-- --	-- --	-- --	12.0 --	1.72 ±0.79	33.0 --	-- --
	雌	1.16 ±0.23	1.34 ±0.09	1.74 ±0.58	2.48 ±0.29	1.87 ±0.28	-- --	-- --	-- --	12.0 --	2.48 ±0.29	45.7 --	-- --
6 mg/kg	雄	4.19 ±0.93	4.11 ±0.88	5.62 ±1.38	7.65 ±1.88	5.17 ±0.97	-- --	-- --	-- --	12.0 --	7.65 ±1.88	139 --	-- --
	雌	5.88 ±1.29	4.95 ±0.82	7.30 ±1.08	9.26 ±1.00	8.72 ±2.37	-- --	-- --	-- --	12.0 --	9.26 ±1.00	187 --	-- --
20 mg/kg	雄	22.3 ±4.8	15.8 ±1.9	17.8 ±1.6	22.2 ±2.8	23.8 ±3.6	0.842 ±0.276	0.205 ±0.126	0.0704 ±0.0460	24.0 --	23.8 ±3.6	499 --	8.8 --
	雌	18.7 ±7.5	21.2 ±1.0	29.5 ±3.3	37.8 ±1.8	36.5 ±3.4	0.888 ±0.061	0.123 --	0.0379 --	12.0 --	37.8 ±1.8	761 --	7.4 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

【代謝物】投与 28 日

		M-1：N-脱エチル体				M-2：N-オキシド体			
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)
2 mg/kg	雄	0 [c)]	0.0826	1.73	--	0 [c)]	0.0855	1.65	--
		--	±0.0442	--	--	--	±0.0198	--	--
	雌	12.0	0.266	4.97	--	12.0	0.238	4.17	--
		--	±0.102	--	--	--	±0.086	--	--
6 mg/kg	雄	0 [c)]	0.241	4.86	--	8.0	0.347	6.88	--
		--	±0.044	--	--	--	--	--	--
	雌	12.0	0.519	11.2	--	12.0	0.668	12.5	--
		--	±0.220	--	--	--	±0.093	--	--
20 mg/kg	雄	12.0	1.05	19.3	11.5	12.0	1.70	28.9	6.5
		--	±0.19	--	--	--	±0.15	--	--
	雌	24	4.26	74.3	7.3	12.0	2.39	38.3	11.9
		--	±2.84	--	--	--	±1.43	--	--

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
c)：最終回投与前
--：適用なし
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 28 日

		M-3(7OH)：水酸化体				M-3(8OH)：水酸化体			
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)
2 mg/kg	雄	12.0 --	0.0619 ±0.0272	1.26 --	-- --	12.0 --	0.308 ±0.144	6.40 --	-- --
	雌	12.0 --	0.0311 ±0.0074	0.492 --	-- --	12.0 --	0.947 ±0.212	17.9 --	-- --
6 mg/kg	雄	24.0 --	0.249 ±0.050	5.31 --	-- --	12.0 --	1.25 ±0.14	23.9 --	-- --
	雌	24.0 --	0.162 ±0.039	2.66 --	-- --	12.0 --	3.32 ±0.50	68.8 --	-- --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.734 ±0.129	15.6 --	6.9 --	12.0 --	4.08 ±0.59	84.6 --	10.4 --
	雌	12.0 --	0.341 ±0.014	7.11 --	5.5 --	12.0 --	17.7 ±2.7	327 --	8.6 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 28 日

		M-4：エチレンジアミン体				M-8：カルボン酸体			
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)
2 mg/kg	雄	0 [c)] --	0.0189 ±0.0181	0.36 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
	雌	12.0 --	0.0698 ±0.0289	1.44 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
6 mg/kg	雄	0 [c)] --	0.0733 ±0.0150	1.27 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
	雌	24.0 --	0.121 ±0.047	2.47 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.390 ±0.058	6.35 --	7.8 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	12.0 --	0.535 ±0.300	10.1 --	7.5 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
c)：最終回投与前
--：適用なし
N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

表 2.6.5.4-2　ラット 13 週間反復経皮投与（トキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.02

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／3／時点
使用製剤	ロナセンテープ（0.8 mg/cm^2）（旧処方製剤）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量	2 mg/2.5 cm^2/kg、6 mg/7.5 cm^2/kg、20 mg/25 cm^2/kg
投与期間	13 週間（4 日間隔（ローテーション）で同一箇所に貼付）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン、代謝物 6 種）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL) [a]				t_{max} [b]	C_{max} [a]	AUC_{0-24h} [b]
		4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	0.652 ±0.178	1.22 ±0.33	1.33 ±0.57	1.21 ±0.67	12.0 --	1.33 ±0.57	25.4 --
	雌	0.545 ±0.542	0.958 ±0.571	1.06 ±0.47	1.02 ±0.24	12.0 --	1.06 ±0.47	20.6 --
6 mg/kg	雄	2.39 ±0.61	3.64 ±0.36	3.19 ±1.11	2.90 ±0.71	8.0 --	3.64 ±0.36	67.0 --
	雌	3.12 ±1.77	5.03 ±2.86	4.15 ±1.62	3.61 ±0.73	8.0 --	5.03 ±2.86	87.5 --
20 mg/kg	雄	4.82 ±1.81	10.0 ±3.5	17.0 ±1.4	13.5 ±1.9	12.0 --	17.0 ±1.4	277 --
	雌	6.31 ±3.26	10.6 ±3.8	15.2 ±3.7	13.7 ±2.3	12.0 --	15.2 ±3.7	271 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

【代謝物】投与初日

		M-1：N-脱エチル体			M-2：N-オキシド体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	12.0 --	0.0420 ±0.032	0.588 --	12.0 --	0.0895 ±0.0618	1.34 --
	雌	24.0 --	0.0877 ±0.0180	1.33 --	8.0 --	0.0802 ±0.0785	0.671 --
6 mg/kg	雄	12.0 --	0.118 ±0.033	2.08 --	12.0 --	0.253 ±0.090	4.51 --
	雌	8.0 --	0.338 ±0.296	4.99 --	8.0 --	0.572 ±0.391	8.63 --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.476 ±0.037	7.60 --	12.0 --	1.19 ±0.07	18.3 --
	雌	24.0 --	1.01 ±0.28	15.9 --	12.0 --	1.55 ±0.47	24.5 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-3(7OH)：水酸化体			M-3(8OH)：水酸化体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	8.0 --	0.0393 ±0.0057	0.686 --	8.0 --	0.174 ±0.017	3.12 --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	12.0 --	0.350 ±0.181	6.38 --
6 mg/kg	雄	12.0 --	0.122 ±0.048	2.36 --	8.0 --	0.568 ±0.198	10.5 --
	雌	12.0 --	0.0735 ±0.0320	1.35 --	12.0 --	1.88 ±0.82	32.9 --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.487 ±0.061	8.30 --	12.0 --	2.37 ±0.51	38.0 --
	雌	12.0 --	0.170 ±0.049	3.29 --	12.0 --	5.95 ±1.94	100 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。

【代謝物】投与初日

		M-4：エチレンジアミン体			M-8：カルボン酸体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)
2 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
6 mg/kg	雄	12.0 --	0.0158 ±0.0137	0.126 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	24.0 --	0.0480 ±0.0192	0.784 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.0905 ±0.0074	1.28 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	24.0 --	0.128 ±0.030	1.87 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【ブロナンセリン】投与 92 日

		(ng/mL) [a]								t_{max} [b]	C_{max} [a]	$AUC_{0\text{-}24h}$ [b]	$t_{1/2}$ [b]
		pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)
2 mg/kg	雄	1.89	1.98	2.42	2.00	1.77	--	--	--	8.0	2.42	48.0	--
		±0.70	±0.26	±0.14	±0.47	±0.43	--	--	--	--	±0.14	--	--
	雌	1.58	1.95	2.91	2.18	1.72	--	--	--	8.0	2.91	50.3	--
		±0.43	±0.30	±0.37	±0.55	±0.33	--	--	--	--	±0.37	--	--
6 mg/kg	雄	5.52	5.48	7.59	7.27	6.44	--	--	--	8.0	7.59	160	--
		±1.88	±0.76	±1.53	±0.84	±1.62	--	--	--	--	±1.53	--	--
	雌	4.59	5.58	8.10	6.80	5.35	--	--	--	8.0	8.10	150	--
		±0.60	±1.64	±2.06	±0.12	±0.46	--	--	--	--	±2.06	--	--
20 mg/kg	雄	21.4	19.6	24.0	24.4	20.2	1.31	0.383	0.130	12.0	24.4	533	10.2
		±6.7	±2.8	±5.4	±3.9	±3.9	±0.23	±0.146	±0.057	--	±3.9	--	--
	雌	18.1	18.0	29.7	24.9	20.0	1.12	0.175	0.055	8.0	29.7	546	8.5
		±4.6	±2.1	±2.9	±4.9	±7.5	±0.24	±0.030	±0.009	--	±2.9	--	--

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

【代謝物】投与 92 日

		M-1：N-脱エチル体				M-2：N-オキシド体			
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)
2 mg/kg	雄	8.0 --	0.103 ±0.015	1.92 --	-- --	8.0 --	0.150 ±0.034	2.80 --	-- --
	雌	8.0 --	0.306 ±0.195	5.29 --	-- --	8.0 --	0.264 ±0.080	4.92 --	-- --
6 mg/kg	雄	8.0 --	0.335 ±0.075	6.91 --	-- --	12.0 --	0.600 ±0.181	10.5 --	-- --
	雌	8.0 --	0.577 ±0.169	10.4 --	-- --	8.0 --	0.598 ±0.192	9.82 --	-- --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.984 ±0.369	21.6 --	11.2 --	12.0 --	1.28 ±0.40	24.9 --	13.3 --
	雌	8.0 --	2.19 ±0.76	46.5 --	9.7 --	12.0 --	1.51 ±0.52	31.2 --	6.7 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 92 日

		M-3(7OH)：水酸化体				M-3(8OH)：水酸化体			
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)
2 mg/kg	雄	8.0	0.102	1.74	--	8.0	0.420	7.14	--
		--	±0.005	--	--	--	±0.035	--	--
	雌	8.0	0.0436	0.707	--	8.0	1.09	19.4	--
		--	±0.0025	--	--	--	±0.13	--	--
6 mg/kg	雄	24.0	0.251	5.58	--	12.0	1.13	21.9	--
		--	±0.099	--	--	--	±0.23	--	--
	雌	8.0	0.0987	2.07	--	8.0	3.48	57.7	--
		--	±0.0210	--	--	--	±1.43	--	--
20 mg/kg	雄	12.0	0.781	16.5	10.5	12.0	4.18	76.1	13.2
		--	±0.296	--	--	--	±1.25	--	--
	雌	8.0	0.382	6.70	6.3	8.0	10.7	216	10.0
		--	±0.039	--	--	--	±1.0	--	--

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 92 日

		M-4：エチレンジアミン体				M-8：カルボン酸体			
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b)] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [b)] (h)
2 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
	雌	8.0 --	0.0430 ±0.0157	0.793 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
6 mg/kg	雄	24.0 --	0.0765 ±0.0248	1.55 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
	雌	8.0 --	0.103 ±0.025	1.96 --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
20 mg/kg	雄	12.0 --	0.247 ±0.137	4.30 --	7.6 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	4.0 --	0.268 ±0.117	6.02 --	9.0 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。

代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

表 2.6.5.4-3　イヌ 4 週間反復経皮投与（トキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.03

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／3　（最高用量のみ 5 例）
使用製剤	ロナセンテープ（0.8 mg/cm^2）（旧処方製剤）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量	1 mg/1.25 cm^2/kg、3 mg/3.75 cm^2/kg、10 mg/12.5 cm^2/kg
投与期間	4 週間（4 日間隔（ローテーション）で同一箇所に貼付）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン、代謝物 6 種）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL)				t_{max}	C_{max}	AUC_{0-24h}
		4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	0.0701 ±0.0282	0.187 ±0.039	0.269 ±0.006	0.661 ±0.168	24.0 ±0.0	0.661 ±0.168	7.14 ±0.76
	雌	0.0368 ±0.0403	0.105 ±0.081	0.162 ±0.107	0.400 ±0.169	24.0 ±0.0	0.400 ±0.169	4.27 ±2.17
3 mg/kg	雄	0.169 ±0.077	0.361 ±0.159	0.535 ±0.207	1.32 ±0.46	24.0 ±0.0	1.32 ±0.46	14.3 ±5.3
	雌	0.0879 ±0.0349	0.21 ±0.07	0.332 ±0.084	0.885 ±0.153	24.0 ±0.0	0.885 ±0.153	9.16 ±1.65
10 mg/kg	雄	0.529 ±0.159	1.42 ±0.44	2.08 ±0.59	5.48 ±2.71	24.0 ±0.0	5.48 ±2.71	57.3 ±22.7
	雌	0.213 ±0.085	0.475 ±0.109	0.900 ±0.231	2.62 ±0.38	24.0 ±0.0	2.62 ±0.38	25.7 ±3.4

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。

【代謝物】投与初日

		M-1：N-脱エチル体			M-2：N-オキシド体		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.160 ±0.022	1.46 ±0.48	24.0 ±0.0	0.0866 ±0.0253	0.662 ±0.342
	雌	24.0 ±0.0	0.0805 ±0.0353	0.666 ±0.392	24.0 a) N.C.	0.0684 a) N.C.	0.410 a) N.C.
3 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.321 ±0.169	2.82 ±1.48	24.0 ±0.0	0.166 ±0.098	1.68 ±1.15
	雌	24.0 ±0.0	0.153 ±0.011	1.28 ±0.17	24.0 ±0.0	0.102 ±0.036	0.614 ±0.214
10 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	1.11 ±0.46	10.2 ±4.3	24.0 ±0.0	0.484 ±0.270	5.01 ±2.52
	雌	24.0 ±0.0	0.583 ±0.181	4.87 ±1.48	24.0 ±0.0	0.247 ±0.049	2.42 ±0.57

数値は3例又は5例の平均値±標準偏差を示す。
N.C.：算出できず。
a)：1例の値
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-3(7OH)：水酸化体			M-3(8OH)：水酸化体		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
3 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	24.0 a) N.C.	0.0266 a) N.C.	0.160 a) N.C.
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
10 mg/kg	雄	24.0 a) N.C.	0.0234 a) N.C.	0.140 a) N.C.	24.0 ±0.0	0.0570 ±0.0269	0.342 ±0.161
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	24.0 ±0.0	0.0170 ±0.0156	0.102 ±0.093

数値は3例又は5例の平均値±標準偏差を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。
N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。
a)：1例の値
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-4：エチレンジアミン体			M-8：カルボン酸体		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	24.0 N.C.	0.0402 ±0.0362	0.241 ±0.217	24.0 [b)] N.C.	0.220 ±0.336	1.32 ±2.02
	雌	24.0 [a)] N.C.	0.0297 [a)] N.C.	0.178 [a)] N.C.	24.0 [b)] N.C.	0.145 ±0.162	0.870 ±0.971
3 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.0727 ±0.0452	0.535 ±0.442	24.0 ±0.0	0.479 ±0.499	3.27 ±3.64
	雌	24.0 ±0.0	0.0466 ±0.0073	0.279 ±0.044	24.0 ±0.0	0.600 ±0.183	3.78 ±1.28
10 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.279 ±0.101	2.38 ±0.96	24.0 ±0.0	1.71 ±1.11	11.6 ±7.7
	雌	24.0 ±0.0	0.115 ±0.048	0.846 ±0.429	24.0 ±0.0	1.03 ±1.12	6.75 ±7.50

数値は3例又は5例の平均値±標準偏差を示す。
N.C.：算出できず。
a)：1例の値
b)：2例の平均値
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【ブロナンセリン】投与 28 日

		(ng/mL)								t_{max}	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24h}$	$t_{1/2}$ a)
		pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間 a)	72 時間 a)	96 時間 a)	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)
1 mg/kg	雄	0.879 ±0.193	0.734 ±0.394	0.520 ±0.133	0.668 ±0.401	1.00 ±0.46	-- --	-- --	-- --	16.0 ±13.9	1.07 ±0.36	18.1 ±8.2	-- --
	雌	0.603 ±0.161	0.414 ±0.124	0.355 ±0.077	0.369 ±0.048	0.538 ±0.169	-- --	-- --	-- --	8.0 ±13.9	0.614 ±0.142	10.5 ±2.3	-- --
3 mg/kg	雄	2.08 ±0.53	1.66 ±0.28	1.44 ±0.46	1.52 ±0.46	2.24 ±0.79	-- --	-- --	-- --	16.0 ±13.9	2.31 ±0.69	42.2 ±12.2	-- --
	雌	2.01 ±0.47	1.77 ±0.28	1.42 ±0.10	1.32 ±0.19	2.00 ±0.36	-- --	-- --	-- --	8.0 ±13.9	2.12 ±0.46	39.3 ±5.8	-- --
10 mg/kg	雄	8.26 ±4.00	5.84 ±2.69	4.52 ±1.74	4.52 ±1.52	7.80 ±3.92	1.36 NC	0.572 NC	0.286 NC	9.6 ±13.1	8.46 ±3.98	141 ±60	18.7 NC
	雌	7.28 ±1.59	5.05 ±1.57	4.84 ±0.78	4.62 ±0.66	7.31 ±2.32	2.30 NC	1.35 NC	0.805 NC	14.4 ±13.1	7.75 ±1.92	135 ±31	24.9 NC

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。

【代謝物】投与 28 日

		M-1：N-脱エチル体				M-2：N-オキシド体			
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)
1 mg/kg	雄	14.7 ±8.3	0.397 ±0.096	8.92 ±2.36	-- --	16.0 ±13.9	0.128 ±0.066	2.02 ±1.59	-- --
	雌	14.7 ±8.3	0.194 ±0.003	4.30 ±0.14	-- --	24.0 b) N.C.	0.0486 ±0.0438	0.292 ±0.263	-- --
3 mg/kg	雄	16.0 ±6.9	1.09 ±0.61	24.2 ±14.4	-- --	17.3 ±11.5	0.273 ±0.150	4.57 ±2.40	-- --
	雌	10.7 ±11.5	0.742 ±0.188	16.3 ±3.5	-- --	9.3 ±12.9	0.185 ±0.080	3.55 ±1.58	-- --
10 mg/kg	雄	8.0 ±4.9	2.83 ±1.26	63.4 ±28.8	23.5 N.C.	4.8 ±10.7	1.05 ±0.56	14.6 ±7.3	21.2 N.C.
	雌	10.4 ±2.2	3.48 ±0.99	76.5 ±23.5	29.0 N.C.	20.0 ±8.9	0.936 ±0.365	17.7 ±5.1	28.7 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
b)：2 例の平均値
--：適用なし
N.C.：算出できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 28 日

		M-3(7OH)：水酸化体				M-3(8OH)：水酸化体			
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)
1 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	24.0 [e)] N.C.	0.0333 [e)] N.C.	0.282 [e)] N.C.	-- --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
3 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	24.0 [a)] N.C.	0.0282 ±0.0288	0.251 ±0.306	-- --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	24.0 [a)] N.C.	0.0199 ±0.0173	0.139 ±0.124	-- --
10 mg/kg	雄	24.0, 0 [b), c)] N.C.	0.0282, 0.0670 [b)] N.C.	0.169, 0.510 [b)] N.C.	N.E. [d)] --	9.6 13.1	0.109 ±0.083	0.955 ±0.768	35.5 N.C.
	雌	24.0 [e)] N.C.	0.0264 [e)] N.C.	0.158 [e)] N.C.	N.E. [d)] --	24.0 0.0	0.0907 ±0.0532	0.965 ±0.536	52.7 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
b)：2 例の値
c)：t_{max} 0 時間は、最終回投与前を示す。
d)：48 時間以降の採血をした 2 例では、すべて検出限界未満のため評価できず。
e)：1 例の値
--：適用なし
N.C.：算出できず。
N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 28 日

		M-4：エチレンジアミン体				M-8：カルボン酸体			
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)
1 mg/kg	雄	9.3 ±2.3	0.379 ±0.137	7.95 ±2.90	-- --	16.0 ±13.9	1.18 ±0.96	19.3 ±14.8	-- --
	雌	10.7 ±2.3	0.265 ±0.058	5.69 ±1.26	-- --	16.0 ±13.9	1.67 ±1.01	24.8 ±15.9	-- --
3 mg/kg	雄	10.7 ±2.3	1.28 ±0.34	27.1 ±6.4	-- --	17.3 ±11.5	3.92 ±1.95	62.9 ±30.1	-- --
	雌	5.3 ±4.6	1.00 ±0.25	20.5 ±5.5	-- --	24.0 ±0.0	7.53 ±4.33	122 ±76	-- --
10 mg/kg	雄	11.2 ±1.8	3.56 ±1.17	75.0 ±27.5	90.8 N.C.	19.2 ±10.7	15.9 ±5.8	236 ±99	120.5 N.C.
	雌	8.8 ±1.8	4.10 ±1.74	82.7 ±34.8	94.9 N.C.	9.6 ±13.1	18.1 ±11.8	269 ±179	774.1 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

表 2.6.5.4-4　イヌ 13 週間反復貼付経皮投与（トキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.04

動物種	イヌ
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／3 （最高用量のみ 5 例）
使用製剤	ロナセンテープ（0.8 mg/cm^2）（旧処方製剤）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量	1 mg/1.25 cm^2/kg、3 mg/3.75 cm^2/kg、10 mg/12.5 cm^2/kg
投与期間	13 週間（4 日間隔（ローテーション）で同一箇所に貼付）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン、代謝物 6 種）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL)				t_{max}	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24h}$
		4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	0.0759 ±0.0672	0.118 ±0.087	0.164 ±0.104	0.361 ±0.117	24.0 ±0.0	0.361 ±0.117	4.25 ±2.11
	雌	0.0639 ±0.0698	0.153 ±0.111	0.275 ±0.165	0.605 ±0.345	24.0 ±0.0	0.605 ±0.345	6.70 ±3.84
3 mg/kg	雄	0.175 ±0.029	0.316 ±0.041	0.527 ±0.047	1.54 ±0.17	24.0 ±0.0	1.54 ±0.17	15.4 ±1.0
	雌	0.237 ±0.133	0.495 ±0.197	0.801 ±0.266	1.61 ±0.37	24.0 ±0.0	1.61 ±0.37	19.0 ±5.4
10 mg/kg	雄	1.06 ±0.51	2.13 ±0.91	2.78 ±0.81	5.93 ±0.98	24.0 ±0.0	5.93 ±0.98	70.6 ±17.2
	雌	0.600 ±0.236	1.60 ±0.44	2.08 ±0.43	4.24 ±0.65	24.0 ±0.0	4.24 ±0.65	50.8 ±9.2

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。

【代謝物】投与初日

		M-1：N-脱エチル体			M-2：N-オキシド体		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.0671 ±0.0399	0.544 ±0.485	24.0 [a)] N.C.	0.0602 [a)] N.C.	0.361 [a)] N.C.
	雌	24.0 ±0.0	0.146 ±0.074	1.27 ±0.83	24.0 [b)] N.C.	0.0637 ±0.0566	0.382 ±0.340
3 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.200 ±0.027	1.70 ±0.23	24.0 ±0.0	0.213 ±0.057	1.80 ±0.45
	雌	24.0 ±0.0	0.474 ±0.206	4.41 ±2.17	24.0 ±0.0	0.408 ±0.227	3.79 ±2.07
10 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	1.77 ±0.74	17.2 ±9.7	24.0 ±0.0	0.662 ±0.215	7.67 ±2.65
	雌	24.0 ±0.0	1.32 ±0.50	12.5 ±5.7	24.0 ±0.0	0.571 ±0.156	6.81 ±2.02

数値は3例又は5例の平均値±標準偏差を示す。
N.C.：算出できず。
a)：1例の値
b)：2例の平均値
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-3(7OH)：水酸化体			M-3(8OH)：水酸化体		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
3 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	24.0 [b)] N.C.	0.0272 ±0.0236	0.163 ±0.142
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	24.0 [b)] N.C.	0.0206 ±0.0203	0.124 ±0.122
10 mg/kg	雄	24 [a)] N.C.	0.0314 [a)] N.C.	0.188 [a)] N.C.	24.0 ±0.0	0.0758 ±0.0247	0.512 ±0.227
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	24.0 ±0.0	0.0612 ±0.0216	0.391 ±0.160

数値は3例又は5例の平均値±標準偏差を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。
N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。
a)：1例の値
b)：2例の平均値
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-4：エチレンジアミン体			M-8：カルボン酸体		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 mg/kg	雄	24.0 [a)] N.C.	0.0347 [a)] N.C.	0.208 [a)] N.C.	24.0 ±0.0	0.124 ±0.054	0.745 ±0.326
	雌	24.0 [b)] N.C.	0.0193 ±0.0185	0.116 ±0.111	24.0 [a)] N.C.	0.293 [a)] N.C.	1.76 [a)] N.C.
3 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.0600 ±0.0064	0.360 ±0.039	24.0 ±0.0	0.465 ±0.149	2.79 ±0.90
	雌	24.0 ±0.0	0.0834 ±0.0304	0.588 ±0.333	24.0 ±0.0	0.604 ±0.462	3.81 ±2.90
10 mg/kg	雄	24.0 ±0.0	0.306 ±0.065	2.75 ±0.64	24.0 ±0.0	2.46 ±1.43	16.5 ±9.7
	雌	24.0 ±0.0	0.285 ±0.132	2.48 ±1.27	24.0 ±0.0	0.962 ±0.692	6.72 ±4.83

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
N.C.：算出できず。
a)：1 例の値
b)：2 例の平均値
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【ブロナンセリン】投与 92 日

		(ng/mL)								t_{max}	C_{max}	AUC_{0-24h}	$t_{1/2}$ a)
		pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間 a)	72 時間 a)	96 時間 a)	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)
1 mg/kg	雄	0.729 ±0.130	0.744 ±0.270	0.515 ±0.306	0.511 ±0.295	0.804 ±0.339	-- --	-- --	-- --	17.3 ±11.5	0.817 ±0.319	15.4 ±6.8	-- --
	雌	0.66 ±0.16	0.490 ±0.077	0.473 ±0.012	0.474 ±0.033	0.721 ±0.118	-- --	-- --	-- --	24.0 ±0.0	0.721 ±0.118	13.3 ±1.5	-- --
3 mg/kg	雄	2.02 ±0.34	2.09 ±0.72	1.43 ±0.51	1.39 ±0.47	2.31 ±0.62	-- --	-- --	-- --	24.0 ±0.0	2.31 ±0.62	43.2 ±12.7	-- --
	雌	1.62 ±0.72	1.13 ±0.48	1.08 ±0.44	1.15 ±0.41	1.81 ±0.70	-- --	-- --	-- --	24.0 ±0.0	1.81 ±0.70	32.2 ±12.5	-- --
10 mg/kg	雄	6.12 ±1.43	5.77 ±1.70	4.69 ±0.97	4.79 ±0.87	7.14 ±1.11	2.17 N.C.	1.05 N.C.	0.54 N.C.	20.0 ±8.9	7.19 ±1.15	135 ±26	19.4 N.C.
	雌	7.48 ±1.91	5.34 ±1.34	5.15 ±1.80	5.28 ±1.78	7.33 ±2.20	2.97 N.C.	2.02 N.C.	0.725 N.C.	21.6 ±5.4	7.62 ±2.14	143 ±37	22.1 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。

【代謝物】投与 92 日

		M-1：N-脱エチル体				M-2：N-オキシド体			
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)
1 mg/kg	雄	9.3 ±4.6	0.310 ±0.190	6.77 ±4.23	-- --	24.0 ±0.0	0.0860 ±0.0426	1.36 ±1.12	-- --
	雌	10.7 ±2.3	0.364 ±0.069	8.10 ±1.84	-- --	24.0 ±0.0	0.0671 ±0.0067	0.670 ±0.144	-- --
3 mg/kg	雄	9.3 ±4.6	0.680 ±0.151	14.4 ±3.2	-- --	17.3 ±11.5	0.228 ±0.061	4.08 ±1.11	-- --
	雌	9.3 ±2.3	0.853 ±0.651	18.5 ±13.6	-- --	20.0 ±6.9	0.192 ±0.092	3.58 ±1.52	-- --
10 mg/kg	雄	10.4 ±3.6	3.78 ±1.94	84.6 ±44.6	28.2 N.C.	20.0 ±8.9	0.700 ±0.127	13.6 ±2.9	18.2 N.C.
	雌	9.6 ±8.8	6.58 ±3.78	132 ±68	22.3 N.C.	16.8 ±10.0	0.708 ±0.240	15.0 ±4.2	23.5 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 92 日

		M-3(7OH)：水酸化体				M-3(8OH)：水酸化体			
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)
1 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	24.0 [a)] N.C.	0.0142 0.0124	0.0986 ±0.0864	-- --
3 mg/kg	雄	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	10.7 ±11.5	0.0494 ±0.0268	0.501 ±0.366	-- --
	雌	N.E. --	N.E. --	N.E. --	-- --	24.0 [a)] N.C.	0.0318 ±0.0320	0.266 ±0.276	-- --
10 mg/kg	雄	17.3 ±11.5	0.0186 ±0.0179	0.196 ±0.228	N.C. [b)] --	20.0 ±8.9	0.0990 ±0.0337	1.08 ±0.42	22.3 N.C.
	雌	24.0 ±0.0	0.0189 ±0.0208	0.195 ±0.204	N.C. [b)] --	16.0 ±11.0	0.0920 ±0.0504	1.18 ±0.45	29.7 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。
N.E.：すべて検出限界未満のため評価できず。
b)：消失相を捉えられず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 92 日

		M-4：エチレンジアミン体				M-8：カルボン酸体			
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ a) (h)
1 mg/kg	雄	9.3 ±4.6	0.443 ±0.304	9.44 ±6.55	-- --	17.3 ±11.5	1.99 ±0.52	29.8 ±9.7	-- --
	雌	10.7 ±2.3	0.345 ±0.114	7.23 ±2.22	-- --	24.0 ±0.0	0.869 ±0.798	13.1 ±12.5	-- --
3 mg/kg	雄	9.3 ±4.6	0.787 ±0.176	16.7 ±3.2	-- --	17.3 ±11.5	3.62 ±1.35	55.6 ±20.2	-- --
	雌	12.0 ±0.0	0.819 ±0.443	17.7 ±9.4	-- --	24.0 ±0.0	2.94 ±1.56	44.3 ±23.7	-- --
10 mg/kg	雄	12.0 ±0.0	4.19 ±0.63	88.8 ±14.0	138.9 N.C.	16.0 ±11.0	20.4 ±11.0	292 ±146	92.4 N.C.
	雌	11.2 ±1.8	5.97 ±3.05	124 ±62	191.5 N.C.	28.8 ±10.7	26.1 ±10.8	364 ±164	107.9 N.C.

数値は 3 例又は 5 例の平均値±標準偏差を示す。
a)：数値は 2 例の平均値を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

2.6.5.5　薬物動態試験：吸収：同一箇所繰り返し貼付による反復経皮投与

表 2.6.5.5-1　ラット 2 週間反復経皮投与（トキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.3.6.01

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3／時点
使用製剤	ロナセンテープ（0.8 mg/cm^2）（旧処方製剤）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量	20 mg/25 cm^2/kg
投与期間	2 週間（同一箇所繰り返し貼付）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン）

【ブロナンセリン】

		(ng/mL) [a]							投与 14 日		
		投与初日	投与 7 日	投与 14 日					t_{max} [b] (h)	C_{max} [a] (ng/mL)	AUC_{0-24h} [b] (ng·h/mL)
		24 時間	24 時間	pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間			
20 mg/kg	雄	9.79 ±2.38	34.0 ±3.9	32.2 ±3.4	30.4 ±1.5	31.7 ±1.4	35.9 ±3.6	25.9 ±2.6	12.0 --	35.9 ±3.6	756 --

a)：数値は 3 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）。

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

表 2.6.5.5-2　ミニブタ 4 週間反復経皮投与（トキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：705332　　CTD における記載箇所：4.2.3.6.02

動物種	ミニブタ
性別（雄/雌）／動物数	雌雄／3
使用製剤	ロナセンテープ（0.8 mg/cm^2）（旧処方製剤）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量	32 mg/40 cm^2/body
投与期間	4 週間（同一箇所繰り返し貼付）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL)				t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}
		4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
32 mg/body	雄	N.E. --	0.0311 ±0.0121	0.0532 ±0.0142	0.0849 ±0.0327	24.0 ±0	0.0849 ±0.0327	1.06 ±0.35
	雌	N.E. --	N.E. --	0.0264 ±0.0248	0.0599 ±0.0219	24.0 ±0	0.0599 ±0.0219	0.601 ±0.357

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。
--：適用なし
N.C.：算出できず
N.E.：3 例中 2 例以上で検出限界未満のため評価できず。

【ブロナンセリン】投与 28 日

		(ng/mL)					t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}
		pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
32 mg/body	雄	0.943 ±0.488	0.803 ±0.382	0.786 ±0.414	0.850 ±0.400	0.853 ±0.294	20.0 ±6.9	0.898 ±0.363	20.2 ±9.1
	雌	1.20 ±0.30	1.14 ±0.26	1.28 ±0.47	1.09 ±0.38	0.976 ±0.297	6.7 ±2.3	1.30 ±0.44	26.7 ±8.2

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

2.6.5.6　薬物動態試験：吸収：ブロナンセリン軟膏での経皮投与における吸収

表 2.6.5.6-1　ラット 13 週間経皮投与（経皮がん原性予備試験のトキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.01

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／4／時点
使用製剤	ブロナンセリン軟膏（12%）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚、開放系、保護網なし）、非絶食
投与量	0.3 mg/3 μL/2 cm^2/body、0.8 mg/8 μL/2 cm^2/body、2 mg/20 μL/2 cm^2/body、
投与期間	13 週間（同一箇所繰り返し塗布）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン、代謝物 6 種）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL) [a]						t_{max} [b]	C_{max} [a]	AUC_{0-t} [b]
		0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	3.74 ±5.37	2.94 ±1.80	3.46 ±3.28	6.39 ±5.46	1.38 ±0.29	1.18 ±0.25	4.0 --	6.39 ±5.46	51.7 --
	雌	6.80 ±7.88	12.6 ±8.5	47.3 ±33.1	21.3 ±18.1	14.6 ±7.9	6.81 ±4.35	2.0 --	47.3 ±33.1	348 --
0.8 mg/body	雄	0.238 ±0.294	9.64 ±9.56	10.7 ±13.0	4.67 ±5.03	5.37 2.62	3.31 ±0.70	2.0 --	10.7 ±13.0	118 --
	雌	3.00 ±2.48	21.4 ±5.1	42.9 ±37.2	10.5 ±2.4	16.1 ±5.1	10.1 ±3.3	2.0 --	42.9 ±37.2	355 --
2 mg/body	雄	0.706 ±0.494	14.5 ±12.4	12.1 ±6.9	21.9 ±12.0	13.0 ±4.5	8.46 ±1.23	4.0 --	21.9 ±12.0	292 --
	雌	21.0 ±16.2	80.4 ±62.3	74.0 ±15.5	38.0 ±20.7	68.0 ±51.8	19.7 ±13.9	1.0 --	80.4 ±62.3	1130 --

a)：数値は 4 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）

b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

--：適用なし

【代謝物】投与初日

		M-1：N-脱エチル体			M-2：N-オキシド体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	4.0 --	0.664 ±0.557	5.55 --	0.5 --	1.31 ±2.00	7.61 --
	雌	2.0 --	5.52 ±5.59	75.4 --	2.0 --	12.4 ±9.3	62.3 --
0.8 mg/body	雄	2.0 --	0.692 ±0.869	12.7 --	1.0 --	3.00 ±3.65	21.3 --
	雌	8.0 --	4.20 ±1.36	69.2 --	2.0 --	9.92 ±9.28	57.6 --
2 mg/body	雄	4.0 --	2.58 ±1.71	36.8 --	4.0 --	5.24 ±4.02	48.4 --
	雌	8.0 --	15.7 ±9.4	248 --	1.0 --	29.5 ±24.0	207 --

a)：数値は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
--：適用なし
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-3(7OH)：水酸化体			M-3(8OH)：水酸化体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	4.0 --	1.03 ±1.09	6.70 --	4.0 --	4.85 ±4.77	31.4 --
	雌	2.0 --	1.74 ±1.02	11.0 --	2.0 --	49.9 ±40.0	407 --
0.8 mg/body	雄	2.0 --	1.18 ±1.43	12.8 --	2.0 --	8.67 ±11.30	84.9 --
	雌	2.0 --	1.59 ±1.40	10.5 --	2.0 --	33.4 ±29.1	407 --
2 mg/body	雄	4.0 --	3.04 ±1.55	39.5 --	4.0 --	23.6 ±13.7	274 --
	雌	2.0 --	2.38 ±0.64	30.4 --	8.0 --	81.7 ±57.0	1320 --

a)：数値は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
--：適用なし
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与初日

		M-4：エチレンジアミン体			M-8：カルボン酸体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	4.0 --	0.254 ±0.236	1.82 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	8.0 --	0.908 ±0.639	15.2 --	2.0 --	0.0309 ±0.0370	0.0155 --
0.8 mg/body	雄	2.0 --	0.167 ±0.201	2.98 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	8.0 --	0.661 ±0.113	11.9 --	N.E. --	N.E. -	N.E. --
2 mg/body	雄	4.0 --	0.659 ±0.424	8.39 --	4.0 --	0.0430 ±0.0497	0.0430 --
	雌	8.0 --	1.99 ±1.12	36.0 --	8.0 --	0.113 ±0.127	2.01 --

a)：数値は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
--：適用なし
N.E.：3 例以上で検出限界未満のため評価できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【ブロナンセリン】投与 92 日

		(ng/mL) [a]							t_{max} [b]	C_{max} [a]	AUC_{0-t} [b]
		pre	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	5.04 ±1.87	4.75 ±1.73	4.00 ±1.74	4.85 ±1.74	4.89 ±1.81	3.37 ±0.28	3.27 ±0.56	4.0 --	4.89 ±1.81	88.4 --
	雌	7.94 ±2.83	9.41 ±4.92	11.7 ±3.6	12.9 ±4.2	11.9 ±2.5	17.3 ±12.1	4.92 ±1.46	8.0 --	17.3 ±12.1	283 --
0.8 mg/body	雄	14.0 ±2.8	8.48 ±1.50	13.5 ±6.4	10.3 ±1.3	8.41 ±1.15	9.98 ±4.70	8.20 ±1.29	1.0 --	13.5 ±6.4	224 --
	雌	23.3 ±11.3	20.4 ±4.4	28.2 ±8.8	50.7 ±26.6	39.7 ±13.4	30.5 ±4.3	13.5 ±4.3	2.0 --	50.7 ±26.6	645 --
2 mg/body	雄	49.8 ±10.0	29.7 ±4.9	30.3 ±2.2	37.8 ±9.9	31.1 ±6.7	25.9 ±3.6	25.7 ±4.1	2.0 --	37.8 ±9.9	664 --
	雌	88.4 ±33.7	100 ±23	134 ±14	178 ±100	81.3 ±12.1	121 ±49	41.3 ±10.9	2.0 --	178 ±100	2230 --

a) : 数値は 4 例/時点又は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。(測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった)

b) : 各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。

-- : 適用なし

【代謝物】投与 92 日

		M-1：N-脱エチル体			M-2：N-オキシド体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	0.5 --	0.725 ±0.405	11.4 --	0.5 --	2.38 ±2.49	24.4 --
	雌	8.0 --	3.25 ±1.73	53.9 --	8.0 --	6.02 ±6.20	92.0 --
0.8 mg/body	雄	1.0 --	2.09 ±0.83	37.0 --	1.0 --	5.80 ±3.29	48.9 --
	雌	2.0 --	8.48 ±4.33	145 --	2.0 --	15.40 ±7.19	188 --
2 mg/body	雄	2.0 --	8.67 ±2.17	151 --	0.5 --	11.9 ±3.7	190 --
	雌	0.5 --	59.4 ±39.8	792 --	2.0 --	62.2 ±33.4	803 --

a)：数値は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
--：適用なし
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 92 日

		M-3(7OH)：水酸化体			M-3(8OH)：水酸化体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	4.0 --	0.633 ±0.346	11.0 --	4.0 --	5.05 ±3.72	66.8 --
	雌	8.0 --	0.338 ±0.225	5.76 --	8.0 --	14.6 ±5.6	259 --
0.8 mg/body	雄	2.0 --	1.72 ±0.41	26.7 --	1.0 --	15.4 ±5.2	221 --
	雌	2.0 --	1.12 ±0.66	11.5 --	2.0 --	55.7 ±37.8	664 --
2 mg/body	雄	1.0 --	4.31 ±0.61	79.9 --	2.0 --	53.3 ±14.2	758 --
	雌	2.0 --	3.22 ±2.04	35.2 --	2.0 --	152 ±54	2040 --

a)：数値は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
--：適用なし
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

【代謝物】投与 92 日

		M-4：エチレンジアミン体			M-8：カルボン酸体		
		t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)	t_{max} [b)] (h)	C_{max} [a)] (ng/mL)	AUC_{0-t} [b)] (ng·h/mL)
0.3 mg/body	雄	4.0 --	0.233 ±0.146	3.59 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
	雌	0.5 --	0.532 ±0.280	10.3 --	N.E. --	N.E. --	N.E. --
0.8 mg/body	雄	1.0 --	0.471 ±0.218	8.72 --	0.5 --	0.036 ±0.031	0.0359 --
	雌	2.0 --	1.83 ±0.64	27.4 --	2.0 --	0.114 ±0.039	1.86 --
2 mg/body	雄	2.0 --	1.71 ±0.14	36.3 --	0.5 --	0.147 ±0.044	2.15 --
	雌	0.5 --	6.31 ±3.09	99.7 --	0.5 --	0.459 ±0.182	7.61 --

a)：数値は t_{max} での平均値±標準偏差を示す。（測定に必要な血液量 1 mL を得るための措置として、1 個体からの全時点を通しての連続採血は行わなかった）
b)：各時点の平均値の血漿中濃度推移から計算した。
--：適用なし
N.E.：3 例以上で検出限界未満のため評価できず。
代謝物濃度は、すべてブロナンセリン換算濃度として表示した。

表 2.6.5.6-2　ラット 10 日間経皮投与（開放系・保護網あり）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.02

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／5
使用製剤	ブロナンセリン軟膏（6.5%、12%）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚、開放系、保護網あり）、非絶食
投与量	0.43 mg/8 μL 6.5%軟膏/2 cm^2/body、0.8 mg/8 μL 12%軟膏/2 cm^2/body
投与期間	10 日間（同一箇所繰り返し塗布）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン）

【ブロナンセリン】

	(ng/mL)							AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{ss} [b] (ng/mL)
	初回投与後 24 時間	4 回投与後 24 時間	7 回投与後 24 時間	9 回投与後 24 時間	10 回投与後				
					4 時間	8 時間	24 時間		
0.43 mg/body	0.519 ± 0.118 [a]	1.26 ± 0.39	2.16 ± 1.27	2.78 ± 1.45	3.05 ± 1.53	3.26 ± 1.69	2.58 ± 1.34	71.1 ± 36.7	2.96 ± 1.53
0.8 mg/body	0.899 ± 0.264	2.49 ± 0.77	4.13 ± 1.11	6.19 ± 1.44	6.46 ± 1.36	6.89 ± 1.33	5.70 ± 1.13	153 ± 30	6.37 ± 1.26

数値は 5 例の平均値±標準偏差を示す。

a)：4 例の平均値±標準偏差

b)：$C_{ss} = AUC_{0-24h} / 24$

表 2.6.5.6-3　ミニブタ 4 週間経皮投与（局所刺激性試験のトキシコキネティクスデータ）

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：705332　　CTD における記載箇所：4.2.3.6.02

動物種	ミニブタ
性別（雄/雌）／動物数	雄雌／3
使用製剤	ブロナンセリン軟膏（12%）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚、閉塞系）、非絶食
投与量	60 mg/560 μL/40 cm^2/body、180 mg/1720 μL/40 cm^2/body、300 mg/2840 μL/40 cm^2/body、
投与期間	4 週間（同一箇所繰り返し塗布）
測定法（測定対象）	LC-MS/MS（ブロナンセリン）

【ブロナンセリン】投与初日

		(ng/mL)				t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}
		4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
60 mg/body	雄	0.0246 ±0.0217	0.0655 ±0.0326	0.0820 ±0.0323	0.100 ±0.046	24.0 ±0	0.100 ±0.046	1.62 ±0.74
	雌	0.0275 ±0.0041	0.0631 ±0.0047	0.0869 ±0.0131	0.125 ±0.037	24.0 ±0	0.125 ±0.037	1.81 ±0.35
180 mg/body	雄	0.0144 ±0.0124	0.0458 ±0.0029	0.0682 ±0.0121	0.0929 ±0.0232	20.0 ±6.9	0.0934 ±0.0228	1.34 ±0.20
	雌	N.E. --	0.0561 ±0.0268	0.0820 ±0.0361	0.117 ±0.033	24.0 ±0	0.117 ±0.033	1.63 ±0.67
300 mg/body	雄	0.0335 ±0.0111	0.0721 ±0.0097	0.107 ±0.027	0.157 ±0.065	24.0 ±0	0.157 ±0.065	2.22 ±0.68
	雌	0.0356 ±0.0069	0.0978 ±0.0084	0.145 ±0.009	0.188 ±0.022	24.0 ±0	0.188 ±0.022	2.82 ±0.05

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。
--：適用なし
N.E.：3 例中 2 例以上で検出限界未満のため評価できず。

【ブロナンセリン】投与 28 日

		(ng/mL)					t_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}
		Pre	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	(h)	(ng/mL)	(ng·h/mL)
60 mg/body	雄	0.262 ±0.067	0.178 ±0.039	0.199 ±0.027	0.212 ±0.011	0.212 ±0.053	16.0 ±6.9	0.227 ±0.031	5.00 ±0.77
	雌	0.469 ±0.395	0.404 ±0.226	0.388 ±0.138	0.361 ±0.190	0.298 ±0.070	12.0 ±10.6	0.444 ±0.192	8.79 ±4.05
180 mg/body	雄	0.386 ±0.022	0.374 ±0.057	0.371 ±0.073	0.451 ±0.143	0.474 ±0.138	24.0 ±0.0	0.474 ±0.138	10.2 ±2.5
	雌	16.6 ±19.4	7.58 ±7.66	4.11 ±3.48	2.65 ±1.92	1.78 ±1.20	5.3 ±2.3	7.61 ±7.61	112 ±103
300 mg/body	雄	14.9 ±21.6	11.6 ±16.5	5.36 ±6.78	4.23 ±4.65	2.29 ±1.73	6.7 ±4.6	11.6 ±16.5	145 ±182
	雌	3.78 ±0.52	8.46 ±4.52	7.43 ±4.50	10.4 ±13.9	7.92 ±11.00	8.0 ±4.0	12.9 ±11.8	202 ±210

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

2.6.5.7　薬物動態試験：組織内分布

表 2.6.5.7-1　ラット単回経皮投与後の組織中放射能濃度

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3／時点
使用製剤	ロナセンテープ（24 cm^2/1 枚/body）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量、貼付時間	約 9.4 mg/body、最長 48 時間
測定法	LSC

	総放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	貼付開始後					剥離後 48 時間	剥離後 120 時間
	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	貼付後 96 時間	貼付後 168 時間
血漿	76.6 ± 43.6	120 ± 33	233 ± 52	216 ± 86	207 ± 48	17.1 ± 3.9	8.54 ± 1.17
血液	64.5 ± 37.1	107 ± 27	204 ± 40	197 ± 72	218 ± 47	37.4 ± 5.3	43.2 ± 12.1
赤血球	34.3 ± 19.8	73.0 ± 18.7	126 ± 23	145 ± 46	178 ± 28	55.7 ± 10.9	64.0 ± 15.8
脳	119 ± 71	180 ± 47	258 ± 63	257 ± 72	277 ± 53	52.9 ± 1.9	38.1 ± 8.9
松果体	ND	575 ± 543	1300 ± 910	1970 ± 750	1190 ± 1040	ND	ND
下垂体	1150 ± 790	1770 ± 720	4780 ± 2040	4320 ± 1350	6270 ± 870	1320 ± 280	936 ± 250
眼球	49.9 ± 27.3	94.6 ± 26.2	184 ± 52	210 ± 70	224 ± 45	37.2 ± 3.0	28.0 ± 7.6

	総放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	貼付開始後					剥離後 48 時間	剥離後 120 時間
	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	貼付後 96 時間	貼付後 168 時間
眼窩内涙腺	580 ± 332	1110 ± 240	2340 ± 120	3060 ± 2980	2210 ± 850	224 ± 62	193 ± 56
眼窩外涙腺	480 ± 284	1070 ± 180	2190 ± 700	2330 ± 1580	1930 ± 730	203 ± 9	153 ± 47
ハーダー腺	1240 ± 710	2920 ± 960	6740 ± 1480	8790 ± 3600	9760 ± 2310	1160 ± 550	294 ± 40
舌	215 ± 123	374 ± 85	691 ± 145	666 ± 252	714 ± 103	112 ± 15	66.9 ± 11.8
顎下腺	446 ± 264	833 ± 189	1540 ± 420	1390 ± 600	1300 ± 340	104 ± 14	68.5 ± 19.0
気管	168 ± 84	324 ± 91	584 ± 127	616 ± 277	537 ± 79	71.7 ± 8.8	50.2 ± 16.1
甲状腺	445 ± 251	1480 ± 1240	1440 ± 420	1460 ± 630	1480 ± 390	280 ± 39	220 ± 58
胸腺	274 ± 155	462 ± 105	888 ± 244	855 ± 370	1000 ± 240	123 ± 5	77.8 ± 18.7
心臓	250 ± 144	457 ± 102	879 ± 234	875 ± 387	971 ± 180	172 ± 20	120 ± 26
肺	1780 ± 1190	2820 ± 870	5850 ± 1340	4660 ± 1950	4930 ± 1210	436 ± 21	205 ± 27
肝臓	1120 ± 660	2370 ± 570	4790 ± 1650	5010 ± 1820	5050 ± 1130	1170 ± 380	691 ± 185
腎臓	519 ± 305	882 ± 209	1700 ± 420	1750 ± 700	1850 ± 330	358 ± 43	286 ± 83
膵臓	780 ± 439	1190 ± 190	2570 ± 850	1870 ± 810	2030 ± 470	158 ± 5	91.1 ± 20.5
脾臓	766 ± 435	1390 ± 350	2280 ± 580	2200 ± 960	2650 ± 550	273 ± 11	181 ± 51
副腎	990 ± 521	1600 ± 470	2290 ± 510	2860 ± 1160	3350 ± 790	429 ± 258	422 ± 113
大動脈	145 ± 92	252 ± 82	458 ± 106	400 ± 162	407 ± 127	72.5 ± 10.5	54.1 ± 9.5
骨格筋	101 ± 66	177 ± 13	393 ± 85	252 ± 33	331 ± 65	37.4 ± 3.2	30.1 ± 8.4
白色脂肪	291 ± 200	816 ± 115	2760 ± 910	2760 ± 1350	3810 ± 820	136 ± 24	47.6 ± 19.5

	総放射能濃度 (ng eq./g or mL)						
	貼付開始後					剥離後 48 時間	剥離後 120 時間
	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	貼付後 96 時間	貼付後 168 時間
褐色脂肪	770 ± 430	873 ± 306	1480 ± 360	1720 ± 760	1870 ± 460	145 ± 12	109 ± 48
大腿骨	84.4 ± 54.7	159 ± 54	305 ± 96	227 ± 2	227 ± 26	27.9 ± 5.4	16.5 ± 3.3
骨髄	390 ± 210	691 ± 146	1200 ± 300	1120 ± 460	1310 ± 300	89.3 ± 6.6	62.5 ± 17.3
皮膚	185 ± 107	309 ± 130	649 ± 179	557 ± 197	554 ± 131	73.3 ± 1.8	38.6 ± 8.2
顎下リンパ節	396 ± 215	662 ± 152	1330 ± 330	1230 ± 480	1300 ± 260	138 ± 3	77.1 ± 30.8
腸間膜リンパ節	511 ± 282	1040 ± 120	1980 ± 540	2010 ± 990	2030 ± 420	175 ± 12	125 ± 39
精巣	153 ± 77	335 ± 85	835 ± 286	993 ± 422	1310 ± 240	409 ± 80	317 ± 126
精巣上体	203 ± 117	355 ± 71	1070 ± 220	1440 ± 610	1880 ± 300	887 ± 74	611 ± 272
精嚢腺	167 ± 104	538 ± 391	639 ± 65	925 ± 632	1370 ± 340	193 ± 94	96.4 ± 23.3
前立腺	334 ± 199	657 ± 178	1360 ± 320	1960 ± 920	2530 ± 590	591 ± 81	451 ± 185
包皮腺	603 ± 336	1080 ± 200	2400 ± 640	2640 ± 1030	3160 ± 370	539 ± 305	75.3 ± 31.3
膀胱	206 ± 241	751 ± 146	743 ± 266	875 ± 262	1050 ± 250	65.3 ± 24.5	31.5 ± 7.7
胃	216 ± 100	563 ± 218	1100 ± 590	818 ± 332	920 ± 261	89.3 ± 18.1	65.2 ± 33.9
小腸	507 ± 327	904 ± 400	1940 ± 510	2710 ± 1420	2820 ± 490	110 ± 25	61.1 ± 12.7
大腸	222 ± 122	488 ± 29	1170 ± 190	2600 ± 1540	4370 ± 2150	116 ± 5	44.7 ± 11.2
皮膚（貼付箇所）	19700 ± 9200	35300 ± 12700	45500 ± 20900	52600 ± 30500	73300 ± 35000	8530 ± 6100	11400 ± 11000

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。
ND：検出限界未満

2.6.5.8　薬物動態試験：*in vitro* 代謝

表 2.6.5.8-1　皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：PK-DSP-5423P-001　　CTD における記載箇所：4.2.2.4.01

被験物質濃度	10 μmol/L
動物種	ラット及びヒト
酵素源（たん白濃度）	皮膚ミクロソーム（1 mg protein/mL）
インキュベーション時間	2 時間
測定法	Radio-HPLC、LC-MS/MS

【ラット皮膚ミクロソーム】

			代謝物組成（% of total peak area）						
			非・熱変性 Ms β-NADPH 添加			非・熱変性 Ms β-NADPH 添加せず			熱変性 Ms β-NADPH 添加
			MIC403004	MIC403006	MIC403007	MIC403004	MIC403006	MIC403007	MIC403004
M-1	N-脱エチル体	AD-5238	0.59	√	√	1.18	√	√	0.38
M-2	N-オキシド体	AD-5690	--	√	√	√	√	√	√
M-3(7OH)	水酸化体	AD-9940	√	--	√	√	√	√	√
M-3(8OH)	水酸化体	AD-9944	--	--	--	--	--	--	--
M-4	エチレンジアミン体	AD-9765	√	--	--	√	--	--	--

			代謝物組成（% of total peak area）						
			非・熱変性 Ms β-NADPH 添加			非・熱変性 Ms β-NADPH 添加せず			熱変性 Ms β-NADPH 添加
			MIC403004	MIC403006	MIC403007	MIC403004	MIC403006	MIC403007	MIC403004
M-8	カルボン酸体	AD-9766	√	--	--	√	--	--	√
UK-S1	／	／	--	1.68*	√	--	1.15	√	--
ブロナンセリン	未変化体	AD-5423	99.42	98.32*	100.00	98.83	98.85	100.00	99.62

Ms：ミクロソーム
数値は duplicate の平均値を示す。
／：情報なし。
√：radio-HPLC では検出されず、LC-MS/MS でのみ検出された。
--：radio-HPLC でも LC-MS/MS でも検出されなかった。
*：1 回測定の値。
ロット MIC403004：25 例のプール
ロット MIC403006：6 例のプール
ロット MIC403007：12 例のプール

【ヒト皮膚ミクロソーム】

			代謝物組成（% of total peak area）						
			非・熱変性 Ms β-NADPH 添加			非・熱変性 Ms β-NADPH 添加せず			熱変性 Ms β-NADPH 添加
			MIC401032	MIC401034	MIC401035	MIC401032	MIC401034	MIC401035	MIC401035
M-1	N-脱エチル体	AD-5238	√	√	√	√	√	√	√
M-2	N-オキシド体	AD-5690	√	√	1.22	0.92	√	1.56	1.42
M-3(7OH)	水酸化体	AD-9940	√	√	√	√	--	√	--
M-3(8OH)	水酸化体	AD-9944	√	√	√	--	--	--	--
M-4	エチレンジアミン体	AD-9765	--	√	--	--	--	--	--
M-8	カルボン酸体	AD-9766	--	--	--	--	--	--	--
UK-S1			1.65	√	√	√	0.70	√	--
ブロナンセリン	未変化体	AD-5423	98.35	100.00	98.79	99.09	99.31	98.45	98.59

Ms：ミクロソーム
数値は duplicate の平均値を示す。
／：情報なし。
√：radio-HPLC では検出されず、LC-MS/MS でのみ検出された。
--：radio-HPLC でも LC-MS/MS でも検出されなかった。
ロット MIC401032：2 例のプール
ロット MIC401034：2 例のプール
ロット MIC401035：1 個体例

2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* 代謝

表 2.6.5.9-1　ラット単回経皮投与後の *in vivo* 代謝（1）

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：PK-DSP-5423P-002　　CTD における記載箇所：4.2.2.4.02

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
使用製剤	^{14}C 標識ロナセンテープ（24 cm^2/1 枚/body）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量、貼付時間	約 9.4 mg/body、最長 48 時間
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

			代謝物組成（% of total peak area）					
			血漿 [a)]		脳 [a)]		皮膚（貼付箇所） [b)]	
			8 時間（貼付開始後）	24 時間（貼付開始後）	8 時間（貼付開始後）	24 時間（貼付開始後）	24 時間（貼付開始後）	168 時間（剥離後 120 時間）
M-10	M-3 の水酸化体		3.47	4.19	--	--	--	--
Br-5			--	--	6.61	3.03	--	--
M3(6OH)	水酸化体		2.36	3.02	--	--	--	--
M-5 [25.2 min]	M-1 の水酸化体		2.85	3.81	5.79	6.07	--	--
M-6			6.00	8.27	2.07	4.62	--	--
M-3(7OH)	水酸化体	AD-9940	2.83	2.83	7.02	5.15	--	--

			代謝物組成（% of total peak area）					
			血漿 [a)]		脳 [a)]		皮膚（貼付箇所） [b)]	
			8 時間（貼付開始後）	24 時間（貼付開始後）	8 時間（貼付開始後）	24 時間（貼付開始後）	24 時間（貼付開始後）	168 時間（剥離後 120 時間）
M-5 [30.8 min]	M-1 の水酸化体		5.23	6.10	4.55	5.54	--	--
P5-4			3.26	3.18	--	--	--	--
M-3(8OH)	水酸化体	AD-9944	9.47	7.32	15.70	8.05	0.73 ± 0.18	--
Br-12			--	--	1.65	5.67	--	--
M-5 [37.8 min]	M-1 の水酸化体		2.87	2.91	--	--	--	--
M-3(9OH)	水酸化体		7.14	6.69	7.02	5.01	--	--
UK-R7			2.29	3.60	--	--	--	--
M-9	ケトン体		3.75	2.50	8.26	3.17	--	--
M-1	N-脱エチル体	AD-5238	1.54	1.60	--	8.18	2.36 ± 0.04	--
ブロナンセリン	未変化体	AD-5423	17.42	8.45	36.78	35.75	96.92 ± 0.21	100.00 ± 0.00
M-2	N-オキシド体	AD-5690	2.34	1.73	0.83	0.79	--	--
Others			27.17	33.76	3.72	8.97	--	--
総放射能濃度（ng eq./mL or g）			120 ± 33	216 ± 86	180 ± 47	257 ±72	557 ± 197	38.6 ± 8.2

a)：数値は 3 例のプール試料を 1 回分析したときの値を示す。
b)：数値は 3 例の試料の平均値±標準偏差を示す。
[min]：radio-HPLC の保持時間。
／：情報なし。
--：radio-HPLC で検出されず、又は% of total peak area が 1%未満。

表 2.6.5.9-2　ラット単回貼付経皮投与後の *in vivo* 代謝（2）

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：PK-DSP-5423P-002　　CTD における記載箇所：4.2.2.4.02

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
使用製剤	^{14}C 標識ロナセンテープ（24 cm^2 /1 枚/body）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量、貼付時間	約 9.4 mg/body、24 時間又は 48 時間
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

			代謝物組成（% of total peak area）		
			尿	糞	胆汁
			（48 時間貼付、剥離後 24 時間まで）		（24 時間貼付、剥離後 24 時間まで）
F-4			--	3.84 ± 0.84	--
F-6			--	4.46 ± 0.41	--
F-9			--	3.95 ± 0.84	--
M-10 [18.2 min]	M-3 の水酸化体		5.38 ± 0.80	--	--
M-10 [19.2 min]	M-3 の水酸化体		9.30 ± 0.39	--	--
M-3(6OH)	水酸化体		3.80 ± 0.59	--	--
M-5 [25.2 min]	M-1 の水酸化体		4.25 ± 0.86	7.36 ± 0.76	--

			代謝物組成（% of total peak area）		
			尿	糞	胆汁
			（48 時間貼付、剥離後 24 時間まで）		（24 時間貼付、剥離後 24 時間まで）
P3-3			12.97 ± 1.26 (U-21)	--	--
M-6 [27.8 min]				7.46 ± 1.63	--
M-6 [29.1 min]			--	5.05 ± 0.47 (F-19)	--
M-3(7OH)	水酸化体	AD-9940	--		--
M-5 [30.8 min]	M-1 の水酸化体		3.97 ± 0.41	5.78 ± 0.48	--
M-13 [31.0 min]	M-5 のグルクロン酸抱合体		--	--	13.42 ± 1.95
M-14	M-5 の硫酸抱合体		--	--	5.46 ± 0.19
M-11 [33.2 min]	M-3 のグルクロン酸抱合体		--	--	6.82 ± 0.43
M-12 [35.1 min]	M-3 の硫酸抱合体		--	5.04 ± 0.62	8.27 ± 0.83 (B-8)
M-13 [35.1 min]	M-5 のグルクロン酸抱合体		--	--	
U-28			3.66 ± 0.34	--	--
U-29			3.98 ± 0.28	--	--
M-11 [37.3 min]	M-3 のグルクロン酸抱合体		--	--	5.20 ± 0.72
UK-R8			--	5.22 ± 0.79	--
B-10			--	--	4.24 ± 0.26

			代謝物組成（% of total peak area）		
			尿	糞	胆汁
			（48 時間貼付、剥離後 24 時間まで）		（24 時間貼付、剥離後 24 時間まで）
B-11			--	--	3.17 ± 0.86
U-31			4.76 ± 0.32	--	--
B-12			--	--	3.04 ± 1.10
F-29			--	3.39 ± 0.52	--
F-30			--	3.35 ± 0.51	--
B-13			--	--	6.56 ± 0.65
B-14			--	--	5.31 ± 0.55
B-15			--	--	3.45 ± 0.59
B-17			--	--	4.79 ± 0.08
ブロナンセリン	未変化体	AD-5423	--	1.45 ± 0.27	--
B-19			--	--	1.67 ± 0.04
Others			47.92 ± 0.58	43.66 ± 0.60	28.60 ± 1.86
放射能排泄率（% of dose）			4.65 ± 0.74	10.30 ± 2.93	2.79 ± 0.24
			（48 時間添付、剥離後 120 時間まで）		

数値は 3 例の試料の平均値±標準偏差を示す。
[min]：radio-HPLC の保持時間
／：情報なし。
--：radio-HPLC で検出されず、又は% of total peak area が 1%未満。

表 2.6.5.9-3　ラット単回経口投与後の *in vivo* 代謝（1）

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：PK-DSP-5423P-003　　CTD における記載箇所：4.2.2.4.03

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
投与方法、給餌	経口（トラガント懸濁液）、非絶食
投与量	約 10 mg/kg
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

			代謝物組成（% of total peak area）	
			経口投与後 4 時間	
			血漿	脳
Br-1			--	1.63 ± 0.19
Br-5			--	1.43 ± 0.08
M-10 [18.2 min]	M-3 の水酸化体		4.95 ± 1.04	--
M-3(6OH)	水酸化体		2.88 ± 0.89	6.31 ± 0.16
M-5 [25.2 min]	M-1 の水酸化体		3.58 ± 0.49	4.32 ± 0.79
M-6			5.83 ± 0.49	1.85 ± 0.14
M-3(7OH)	水酸化体	AD-9940	2.74 ± 0.73	6.06 ± 1.13
M-5 [30.8 min]	M-1 の水酸化体		8.76 ± 1.55	4.21 ± 0.36
M-10 [31.8 min]	M-3 の水酸化体		1.99 ± 0.25	1.87 ± 0.59
M-10 [33.0 min]	M-3 の水酸化体		--	1.18 ± 0.08

			代謝物組成（% of total peak area） 経口投与後 4 時間	
			血漿	脳
P5-4			5.75 ± 0.35	--
M-3(8OH)	水酸化体	AD-9944	14.07 ± 0.67	23.74 ± 4.65
M-5 [37.8 min]	M-1 の水酸化体		3.52 ± 0.12	--
Br-17			--	1.41 ± 0.35
M-3(9OH)	水酸化体		6.65 ± 0.39	10.04 ± 1.11
Br-21			--	1.44 ± 0.28
UK-R6			3.38 ± 0.31	--
UK-R7			3.42 ± 0.62	--
M-9	ケトン体		3.10 ± 0.58	5.56 ± 1.25
M-1	N-脱エチル体	AD-5238	2.22 ± 0.28	9.63 ± 5.01
ブロナンセリン	未変化体	AD-5423	4.83 ± 0.73	11.06 ±1.92
M-2	N-オキシド体	AD-5690	1.83 ± 0.09	0.51 ± 0.25
Others			20.51 ± 0.83	7.76 ± 0.24
総放射能濃度（μg eq./mL or g）			1.63 ± 0.13	2.07 ± 0.14

数値は 3 例の試料の平均値±標準偏差を示す。
[min]：radio-HPLC の保持時間。
／：情報なし。
--：radio-HPLC で検出されず、又は% of total peak area が 1%未満。

表 2.6.5.9-4　ラット単回経口投与後の *in vivo* 代謝（2）

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：PK-DSP-5423P-003　　CTD における記載箇所：4.2.2.4.03

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
投与方法、給餌	経口（トラガント懸濁液）、非絶食
投与量	約 10 mg/kg
測定法	LSC、radio-HPLC、LC-MS/MS

			代謝物組成（% of total peak area）		
			経口投与後 0～24 時間		
			尿	糞	胆汁
F-1			--	1.53 ± 0.36	--
M-6 [15.1 min]			2.59 ± 0.30	3.79 ± 0.21	--
M-6 [15.6 min]			3.45 ± 0.66	--	--
F-6			--	3.46 ± 0.27	--
M-5 [18.4 min]	M-1 の水酸化体		--	2.47 ± 0.65	--
M-10 [19.0 min]	M-3 の水酸化体		7.65 ± 0.83	1.80 ± 0.40	--
M-6 [19.6 min]			--	2.81 ± 0.33	--
M-10 [20.0 min]	M-3 の水酸化体		9.74 ± 0.82	--	--
M-10 [22.9 min]	M-3 の水酸化体		--	2.86 ± 0.25	--
P3-3 [22.5min]			7.24 ± 0.29	--	--
M-3(-6OH)	水酸化体		2.18 ± 0.30	--	--

			代謝物組成（% of total peak area） 経口投与後 0～24 時間		
			尿	糞	胆汁
M-5 [25.6 min]		-	5.03 ± 0.45	10.51 ± 0.12	--
P3-3 [28.0 min]			11.59 ± 0.72 (U-21)	-	--
M-6 [28.0 min]				5.05 ± 0.56	--
M-6 [30.0 min]			--	3.98 ± 0.86 (F-19)	--
M-3(7OH)	水酸化体	AD-9940	--		--
P2-5 [30.3 min]		-	2.69 ± 0.34	--	--
M-5 [30.7 min]	M-1 の水酸化体		4.53 ± 0.23	6.64 ± 0.48	--
M-13 [31.2min]			--	--	12.30 ± 1.42
M-14			--	--	8.09 ± 1.56
F-21			--	3.30 ±1.15	--
M-11 [33.3 min]			--	--	6.61 ± 1.32
U-28			2.60 ± 0.29	--	--
U-29			2.95 ± 0.41	--	--
M-12 [35.5 min]			--	7.19 ± 2.86	10.29 ± 3.02 (B-8)
M-13 [35.5 min]			--	--	
P2-5 [36.5 min]			0.92 ± 0.27	--	--
U-31			3.85 ± 0.37	--	--
M11 [37.7min]			--	--	7.53 ± 1.52
UK-R8			--	3.14 ± 0.08	--
B-10			--	--	4.21 ± 0.68
M12			--	--	3.25 ± 0.55
F-28			--	3.17 ± 1.06	--

			代謝物組成（% of total peak area） 経口投与後 0～24 時間		
			尿	糞	胆汁
P2-5 [40.6 min]			2.90 ± 0.12	--	--
B-12			--	--	2.75 ± 0.67
F-29			--	3.49 ± 0.70	--
B-13			--	--	5.03 ± 0.48-
F-30			--	3.04 ± 0.53	--
U-36			2.04 ± 0.18	--	--
B-14			--	--	4.39 ± 0.50
B-15			--	--	1.90 ± 0.15
B-17			--	--	4.27 ± 0.76
U-37			1.18 ± 0.15	--	--
ブロナンセリン	未変化体	AD-5423	--	5.72 ± 3.10	--
B-19			--	--	1.18 ± 0.07
Others			26.84 ± 0.59	26.07 ± 0.53	28.20 ± 1.81
放射能排泄率（% of dose）			25.53 ± 1.42	42.89 ± 3.66	20.86 ± 7.17

数値は 3 例の試料の平均値±標準偏差を示す。
[min]：radio-HPLC の保持時間
／：情報なし。
--：radio-HPLC で検出されず、又は% of total peak area が 1%未満。

2.6.5.10 薬物動態試験：排泄

表 2.6.5.10-1　ラット単回経皮投与後の尿及び糞中放射能排泄

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	ラット
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
使用製剤	^{14}C 標識ロナセンテープ（24 cm^2/1 枚/body）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量、貼付時間	約 9.4 mg/body、48 時間
測定法	LSC

	投与放射能に対する割合（% of dose）			
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
0-24 時間（貼付中）	1.35 ± 0.60	1.94 ± 0.91	0.42 ± 0.26	3.70 ± 1.72
0-48 時間（貼付中）	3.22 ± 0.66	5.89 ± 1.97	0.74 ± 0.29	9.85 ± 2.82
0-72 時間（剥離後 24 時間まで）	4.32 ± 0.73	9.03 ± 2.54	0.88 ± 0.33	14.23 ± 3.49
0-96 時間（剥離後 48 時間まで）	4.54 ± 0.73	9.86 ± 2.83	0.92 ± 0.34	15.32 ± 3.82
0-120 時間（剥離後 72 時間まで）	4.61 ± 0.74	10.07 ± 2.86	0.94 ± 0.35	15.62 ± 3.86
0-144 時間（剥離後 96 時間まで）	4.64 ± 0.74	10.18 ± 2.87	0.95 ± 0.35	15.77 ± 3.88
0-168 時間（剥離後 120 時間まで）	4.65 ± 0.74	10.30 ± 2.93	1.03 ± 0.38	15.98 ± 3.95
屍骸				0.22 ± 0.06
皮膚（貼付箇所）				0.55 ± 0.45
貼付開始後 48 時間で剥離した後の貼付剤				84.10 ± 5.80
ラット体幹を固定した包帯				0.39 ± 0.05
合計				101.24 ± 1.38

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

表 2.6.5.10-2　ラット単回経皮投与後の尿、糞及び胆汁中放射能排泄

被験物質：[^{14}C]標識ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.2.01

動物種	ラット（胆汁導出）
性別（雄/雌）／動物数	雄／3
使用製剤	^{14}C 標識ロナセンテープ（24 cm^2/1 枚/body）
投与方法、給餌	経皮（毛刈りした背部皮膚）、非絶食
投与量、貼付時間	約 9.4 mg/body、24 時間
測定法	LSC

	投与放射能に対する割合（% of dose）				
	尿	胆汁	糞	ケージ洗浄液	合計
0-4 時間（貼付中）	--	0.02 ± 0.01	--	--	0.02 ± 0.01
0-8 時間（貼付中）	--	0.15 ± 0.04	--	--	0.15 ± 0.04
0-24 時間（貼付中）	0.61 ± 0.07	1.54 ± 0.08	0.14 ± 0.05	0.25 ± 0.10	2.54 ± 0.10
0-48 時間（剥離後 24 時間まで）	0.91 ± 0.05	2.79 ± 0.24	0.35 ± 0.09	0.43 ± 0.11	4.48 ± 0.44
皮膚（貼付箇所）					0.80 ± 0.11
胃内容物					0.04 ± 0.03
小腸内容物					0.16 ± 0.07
大腸内容物					0.09 ± 0.04
屍骸					1.76 ± 0.22
貼付後 24 時間で剥離した後の貼付剤					91.13 ± 2.99
ラット体幹を固定した包帯					0.50 ± 0.27
合計					98.97 ± 3.34

数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

--：適応なし

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物動態学的相互作用

表 2.6.5.11-1　P-gp（MDR1）への親和性

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：4.2.2.6.01

試験系	マウス P-gp（Mdr1a）発現細胞、ヒト P-gp（MDR1）発現細胞、コントロール細胞
被験物質濃度	2 nmol/L（典型的 P-gp 基質[^{3}H]標識ジゴキシン：1 μmol/L、膜透過の標準物質[^{14}C]標識マンニトール：10 μmol/L）
インキュベーション時間	2 時間
分析方法	LC-MS/MS、LSC
試験方法	トランスポーター発現細胞及びコントロール細胞を用いた経細胞輸送実験を実施し、膜透過係数（Papp; $\times 10^{-6}$ cm/sec）及び透過クリアランス比を算出した。

【マウス P-gp（Mdr1a）】

	濃度	透過クリアランス比 a)		補正した透過クリアランス比 b)
		コントロール細胞	マウス Mdr1a 発現細胞	
ブロナンセリン	2 nmol/L	1.2	1.9	1.6
[^{3}H]標識ジゴキシン	1 μmol/L	1.5	15.0	10.0
[^{14}C]標識マンニトール	10 μmol/L	1.0	1.1	1.1

Duplicate で測定した膜透過係数の平均値から透過クリアランス比を算出した。

a)：（basal 側から apical 側への膜透過係数）/（apical 側から basal 側への膜透過係数）

b)：P-gp 発現細胞の透過クリアランス比 / コントロール細胞の透過クリアランス比

【ヒト P-gp（MDR1）】

	濃度	透過クリアランス比 [a)]		補正した透過クリアランス比 [b)]
		コントロール細胞	ヒト MDR1 発現細胞	
ブロナンセリン	2 nmol/L	0.8	0.8	1.0
[^{3}H]標識ジゴキシン	1 μmol/L	1.1	16.0	14.5
[^{14}C]標識マンニトール	10 μmol/L	1.1	0.9	0.8

Duplicate で測定した膜透過係数の平均値から透過クリアランス比を算出した。
a)：（basal 側から apical 側への膜透過係数）/（apical 側から basal 側への膜透過係数）
b)： P-gp 発現細胞の透過クリアランス比 / コントロール細胞の透過クリアランス比

表 2.6.5.11-2　BCRP への親和性

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.01

試験系	ヒト BCRP 発現細胞、コントロール細胞
被験物質濃度	10, 100 nmol/L（典型的 BCRP 基質[^{3}H]標識プラゾシン：10 nmol/L、膜透過の標準物質[^{14}C]標識マンニトール：10 μmol/L）
インキュベーション時間	0.5, 1, 2 時間（プラゾシン：1 時間、マンニトール：2 時間）
分析方法	LC-MS/MS、LSC
試験方法	トランスポーター発現細胞及びコントロール細胞を用いた経細胞輸送実験を実施し、膜透過係数（Papp; $\times 10^{-6}$ cm/sec）及び透過クリアランス比を算出した。

	濃度	透過クリアランス比 [a)]		補正した透過クリアランス比 [b)]
		コントロール細胞	BCRP 発現細胞	
ブロナンセリン	10 nmol/L	0.9	0.9	1.0
	100 nmol/L	1.0	0.9	0.9
[^{3}H]標識プラゾシン [c)]	10 nmol/L	1.2	18.9	15.8
[^{14}C]標識マンニトール [d)]	10 μmol/L	0.6	0.8	1.3

Triplicate で測定した膜透過係数の平均値から透過クリアランス比を算出した

a)：（basal 側から apical 側への膜透過係数）/（apical 側から basal 側への膜透過係数）

b)：BCRP 発現細胞の透過クリアランス比 / コントロール細胞の透過クリアランス比

c)：典型的基質

d)：リファレンス化合物

表 2.6.5.11-3　OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.01

試験系	ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞、コントロール細胞
被験物質濃度	10, 100 nmol/L [典型的 OATP1B1/3 基質[^{3}H]標識エストラジオール 17β-D グルクロニド（$E_2$17βG）：50 nmol/L]
インキュベーション時間	1, 2, 5 分（$E_2$17βG：2 分）
分析方法	LC-MS/MS、LSC
試験方法	発現細胞及びコントロール細胞に被験物質を添加し、インキュベーション後に細胞内に取り込まれた量を測定した。

【OATP1B1】

	濃度	インキュベーション時間（min）	取り込み量（μL/mg protein）[a]		Slope ratio [b]
			コントロール細胞	OATP1B1 発現細胞	
ブロナンセリン	10 nmol/L	1	68.2 ± 20.0	59.0 ± 9.0	0.855
		2	111 ± 2	109 ± 16	
		5	196 ± 6	172 ± 25	
	100 nmol/L	1	75.8 ± 6.6	56.7 ± 2.6	1.14
		2	107 ± 5	105 ± 6	
		5	189 ± 18	189 ± 2	
[^{3}H]標識 $E_2$17βG	50 nmol/L	2	0.203 ± 0.059	35.9 ± 0.3	--

a)：Triplicate で測定した取り込み量の平均値±標準偏差

b)：Slope =（取り込み量 vs 時間）の傾き = 取り込みクリアランス、Slope ratio = 発現細胞での取り込みクリアランス / コントロール細胞での取り込みクリアランス

--：該当なし

【OATP1B3】

	濃度	インキュベーション時間（min）	取り込み量（μL/mg protein）[a]		Slope ratio [b]
			コントロール細胞	OATP1B3 発現細胞	
ブロナンセリン	10 nmol/L	1	68.2 ± 20.0	62.7 ± 4.9	0.971
		2	111 ± 2	119 ± 8	
		5	196 ± 6	191 ± 18	
	100 nmol/L	1	75.8 ± 6.6	69.3 ± 20.1	0.964
		2	107 ± 5	104 ± 5	
		5	189 ± 18	180 ± 26	
[^{3}H]標識 $E_2$17βG	50 nmol/L	2	0.203 ± 0.059	5.76 ± 0.26	--

a）：Triplicate で測定した取り込み量の平均値±標準偏差

b）：Slope = （取り込み量 vs 時間）の傾き = 取り込みクリアランス、Slope ratio = 発現細胞での取り込みクリアランス / コントロール細胞での取り込みクリアランス

--：該当なし

表 2.6.5.11-4　P-gp 以外のトランスポーターに対する阻害

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　CTD における記載箇所：5.3.2.2.03

試験系	ヒト-トランスポーター発現細胞又はベシクル膜
被験物質濃度	各トランスポーターにて設定、ブロナンセリンの装置への吸着率で補正した。
分析方法	LSC、LC-MS/MS（装置への吸着検討）
試験方法	放射性同位元素で標識した典型的基質を用いて、各トランスポーターの活性に対するブロナンセリンの影響を評価した。

【BCRP】（典型的基質：0.01 μmol/L [^{3}H]標識プラゾシン）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	1,000	582	82.3	>49,300 nmol/L
	3,000	1,990	87.6	
	10,000	6,240	59.3	
	30,000	22,000	67.3	
	50,000	49,300	69.0	
Ko143（典型的阻害剤）	1 μmol/L	--	1.8	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。

--：該当なし

【OAT1】（典型的基質：1 μmol/L [^{3}H]標識 p-アミノ馬尿酸）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	0.1	0.0027	93.1	>3.22 nmol/L
	0.3	0.0894	100.0	
	1	0.343	100.1	
	3	1.02	81.2	
	10	3.22	77.1	
プロベネシド（典型的阻害剤）	100 μmol/L	--	6.8	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【OAT3】（典型的基質：0.05 μmol/L [^{3}H]標識エストロン-3-硫酸）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	0.1	0.0027	96.8	>3.22 nmol/L
	0.3	0.0894	97.0	
	1	0.343	82.7	
	3	1.02	80.1	
	10	3.22	70.8	
プロベネシド（典型的阻害剤）	100 μmol/L	--	6.4	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【OCT2】（典型的基質：10 μmol/L [^{14}C]標識メトホルミン）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	0.1	0.0032	98.1	>3.83 nmol/L
	0.3	0.0993	101.3	
	1	0.386	94.2	
	3	1.13	84.7	
	10	3.83	86.6	
キニジン（典型的阻害剤）	300 μmol/L	--	0.7	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【OCTP1B1】（典型的基質：0.05 μmol/L [^{3}H] 標識エストラジオール-17β-D-グルクロニド）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	5	1.74	102.1	>629 nmol/L
	20	9.24	104.5	
	50	19.8	103.3	
	200	85.0	103.9	
	800	629	88.9	
リファンピシン（典型的阻害剤）	10 μmol/L	--	3.6	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【OCTP1B3】（典型的基質：0.05 μmol/L [^{3}H] 標識エストラジオール-17β-D-グルクロニド）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	5	1.74	98.8	>629 nmol/L
	20	9.24	110.7	
	50	19.8	98.9	
	200	85.0	110.0	
	800	629	98.0	
リファンピシン（典型的阻害剤）	10 μmol/L	--	1.7	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【MATE1】（典型的基質：10 μmol/L [^{14}C]標識メトホルミン）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	0.1	0.0211	82.0	>2.92 nmol/L
	0.3	0.0693	99.1	
	1	0.355	86.6	
	3	0.927	84.7	
	10	2.92	89.8	
シメチジン（典型的阻害剤）	10 μmol/L	--	7.3	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【MATE2-K】（典型的基質：10 μmol/L [^{14}C]標識メトホルミン）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	0.1	0.0211	102.2	>2.92 nmol/L
	0.3	0.0693	102.3	
	1	0.355	112.1	
	3	0.927	101.1	
	10	2.92	119.3	
シメチジン（典型的阻害剤）	100 μmol/L	--	19.9	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

【BSEP】（典型的基質：2 μmol/L [^{3}H]標識タウロコール酸）

	添加濃度（nmol/L）	装置に吸着していない実濃度（nmol/L）	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性（% of comtrol）	IC_{50}
ブロナンセリン	5	1.10	101.2	>303 nmol/L
	20	4.41	99.9	
	50	14.5	102.2	
	200	42.6	102.7	
	1000	303	99.8	
シクロスポリンA（典型的阻害剤）	10 μmol/L	--	11.6	--

% of control は、triplicate で測定したデータの平均値から算出した。
--：該当なし

表 2.6.5.11-5　P-gp に対する阻害

被験物質：ブロナンセリン

試験番号：[redacted]　　CTD における記載箇所：5.3.2.2.02

試験系	ヒト-P-gp 発現細胞
被験物質濃度	1, 10, 30 μmol/L（典型的基質：1 μmol/L [^{3}H]標識ジゴキシン）
分析方法	LSC
試験方法	放射性同位元素で標識した典型的基質を用いて、P-gp の活性に対するブロナンセリンの影響を評価した。

	添加濃度 (nmol/L)	被験物質・非添加時の活性に対する残存活性 (% of comtrol)	IC_{50}
ブロナンセリン	1,000	69.8	8720 nmol/L （装置への吸着率で補正後： 4011 nmol/L）[a)]
	10,000	43.8	
	30,000	37.0	
ベラパミル（典型的阻害剤）	30 μmol/L	4.9	--

% of control は、dupriplicate で測定したデータの平均値から算出した。

a)：他の試験（資料 5.3.2.2.03　試験番号[redacted]）にて算出した吸着率のうちで、最も高かった吸着率を用いて補正した。

--：該当なし

2.6.5.12 薬物動態試験：その他

該当する試験なし