ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

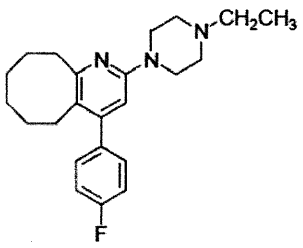
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2　分析法の概観 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.1.2.1　PK 比較試験（D4904045：資料番号 5.3.1.2.01） 12
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.3.1　放出率 14
2.7.1.3.2　個体間変動 14

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ブロナンセリン	一般名： ブロナンセリン 化学名： 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine 化学式（分子量）： $C_{23}H_{30}FN_3$（367.50） 構造式： 
ロナセンテープ	ブロナンセリンを含有するテープ剤

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval	貼付間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QC	Quality Control	品質管理

【臨床試験一覧】

試験略称	試験名（試験番号）
単回貼付試験	DSP-5423P の健康成人を対象とした皮膚刺激テスト、 単回貼付試験及び貼付部位の影響検討試験（D4904016）
反復貼付試験	DSP-5423P の健康成人を対象とした反復貼付試験（D4904017）
PK 比較試験	DSP-5423P の臨床薬理試験 −DSP-5423P の現行製剤 a) と改良製剤 b) の薬物動態比較試験− （D4904045）
患者 P1 試験	DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした反復貼付試験（D4904063）
貼付部位試験	DSP-5423P の健康成人を対象とした貼付部位の影響検討試験 （D4904059）
加温の影響試験	DSP-5423P の健康成人を対象とした貼付箇所加温の影響検討試験 （D4904066）
72 時間貼付試験	DSP-5423P の健康成人を対象とした 72 時間貼付試験（D4904073）
PET 試験	DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした PET によるドパミン D_2 受容体占有率の検討試験（D4904019）
20 試験	DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした検証的試験（D4904020）
40 試験	DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした長期投与試験（D4904040）

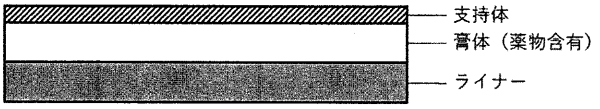
a）旧処方製剤　b）新処方製剤

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

ロナセンテープは、白色半透明~微黄色半透明のテープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。その断面図を図 2.7.1.1-1 に示す。

図 2.7.1.1-1　ロナセンテープの構造（断面図）



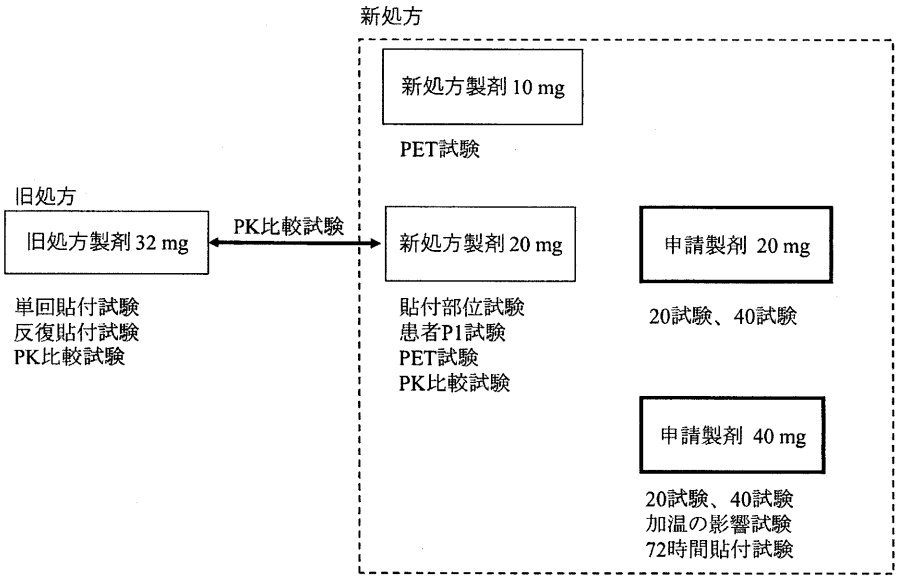
ロナセンテープの開発では、開発初期に製剤の処方を 1 度変更したため、開発過程で新旧 2 処方の製剤を使用した。臨床試験で使用した製剤のブロナンセリン含量及び面積を表 2.7.1.1-1 に、臨床試験で使用した製剤の概観を図 2.7.1.1-2 に示す。

単回貼付試験（D4904016）及び反復貼付試験（D4904017）では、ロナセンテープ旧処方製剤（以下、旧処方製剤）を使用した。単回貼付試験で、製剤が完全に剥がれる事象が 1 件生じたことから、接着性を改良したロナセンテープ新処方製剤（以下、新処方製剤）を開発した。新処方製剤と旧処方製剤の薬物動態を PK 比較試験（D4904045）で検討した結果、両製剤でほぼ同程度のブロナンセリンの吸収が認められたことから、以降の試験では新処方製剤を用いた。貼付部位試験（D4904059）、患者 P1 試験（D4904063）では PK 比較試験と同じ新処方製剤 20 mg を、PET 試験（D4904019）では新処方製剤 10 mg 及び 20 mg を用いた。その後第 3 相試験（D4904020、D4904040）及び 2 つの臨床薬理試験［加温の影響試験（D4904066）、72 時間貼付試験（D4904073）］では、臨床現場での使用しやすさを見据え、ブロナンセリンの含有量がきりのいい数値になるよう、新処方製剤と同一処方で面積を変更したロナセンテープ申請製剤（以下、申請製剤）を使用した。ブロナンセリンの表示量（理論的な製剤中の含有量）は新処方製剤で 20.7 mg、申請製剤で 20 mg であり、その差はブロナンセリンの含有量に対して 3.5%であること、ブロナンセリンの製剤からの放出率は 5%程度であること（2.7.1.3.1 参照）を考慮すると、新処方製剤から申請製剤への面積の変更の影響はほとんどなく、薬物動態の評価を行う上で、新処方製剤 20 mg と申請製剤 20 mg はほぼ同等とみなせると判断した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用した製剤の含量及び面積

処方	旧処方	新処方			
製剤	旧処方製剤	新処方製剤		申請製剤	
製剤名	旧処方製剤 32 mg	新処方製剤 10 mg	新処方製剤 20 mg	申請製剤 20 mg	申請製剤 40 mg
含有量（mg）	32.00	10.35	20.70	20	40
面積（cm^2）	40	20	40	38.6	77.2
単回貼付試験 （D4904016）	●				
反復貼付試験 （D4904017）	●				
PK 比較試験 （D4904045）	●		●		
貼付部位試験 （D4904059）			●		
患者 P1 試験 （D4904063）			●		
PET 試験 （D4904019）		●	●		
加温の影響試験 （D4904066）					●
72 時間貼付試験 （D4904073）					●
20 試験 （D4904020）				●	●
40 試験 （D4904040）				●	●

図 2.7.1.1-2　臨床試験で使用した製剤の概観



2.7.1.1.2　分析法の概観

ロナセンテープの臨床試験で、ブロナンセリン（未変化体）及び代謝物である M-1（N-脱エチル体）、M-2（N-オキシド体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）、M-3（7 位水酸化体及び 8 位水酸化体）、M-11（M-3 のグルクロン酸抱合体）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。また、単回貼付試験及び PK 比較試験では、製剤中に残存するブロナンセリン量を高速液体クロマトグラフィー・UV 法により測定した。

血漿中ブロナンセリン及び代謝物濃度測定法、製剤中ブロナンセリン量測定法は[redacted]（[redacted]、[redacted]）で開発・確立された。また、20 試験の中国で発生する検体を測定するため、[redacted]でも血漿中ブロナンセリン及び代謝物濃度測定法が確立され、[redacted]の測定法とのクロスバリデーション成立を確認後、検体測定を実施した。

ロナセンテープの臨床試験で用いたヒト血漿中未変化体及び代謝物の測定法バリデーションの結果概要を表 2.7.1.1-2 に、製剤中ブロナンセリン量の測定法バリデーションの結果を表 2.7.1.1-3 に示す。いずれの測定法も十分にバリデートされ、感度、特異性及び再現性等が確認されていることから、これらの測定法を用いて得られた血漿中薬物濃度及び製剤中ブロナンセリン量は妥当であると考えられた。

表 2.7.1.1-2　ヒト血漿中未変化体及び代謝物の分析法バリデーション結果概要

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	日間再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	バリデーションデータを引用している臨床試験
[redacted] 5.3.1.4.01	LC-MS/MS	未変化体	0.01-1	0.01: 95.0, 12.6 0.02: 92.5, 2.7 0.1: 107.0, 5.0 0.8: 100.0, 2.8	0.01: 103.0, 6.8 0.02: 97.0, 4.6 0.1: 102.3, 3.9 0.8: 101.9, 2.6	単回貼付試験 反復貼付試験 PK 比較試験 貼付部位試験 患者 P1 試験 PET 試験 40 試験
		M-1	0.01-1	0.01: 97.0, 11.3 0.02: 90.5, 14.4 0.1: 102.1, 1.0 0.8: 97.1, 4.8	0.01: 101.0, 4.0 0.02: 96.5, 9.3 0.1: 104.6, 5.4 0.8: 101.9, 5.6	
		M-2	0.01-1	0.01: 105.0, 18.1 0.02: 97.0, 11.3 0.1: 115.0, 6.4 0.8: 113.9, 3.8	0.01:102.0, 11.8 0.02: 99.5, 7.0 0.1: 104.4, 9.0 0.8: 104.4, 8.0	
		M-4	0.01-1	0.01: 95.0, 9.5 0.02: 92.0, 11.4 0.1: 101.0, 3.1 0.8: 101.2, 3.3	0.01: 98.0, 17.3 0.02: 93.0, 9.7 0.1: 100.5, 0.8 0.8: 99.7, 1.8	
		M-8	0.01-1	0.01: 99.0, 18.2 0.02: 105.5, 10.0 0.1: 101.1, 4.5 0.8: 104.9, 6.7	0.01: 96.0, 8.3 0.02: 98.5, 8.1 0.1: 101.1, 4.6 0.8: 104.4, 4.0	
		M-3(7OH)	0.01-1	0.01: 86.0, 15.1 0.02: 100.5, 7.5 0.1: 102.8, 3.1 0.8: 98.7, 4.6	0.01: 89.0, 11.2 0.02: 97.5, 5.1 0.1: 103.3, 0.6 0.8: 101.3, 3.2	
		M-3(8OH)	0.01-1	0.01: 87.0, 10.3 0.02: 83.5, 9.0 0.1: 101.6, 11.1 0.8: 98.7, 6.0	0.01: 96.0, 8.3 0.02: 92.0, 8.7 0.1: 101.6, 3.9 0.8: 101.0, 2.4	
		M-11(7OG) (7 位グルクロン酸抱合体)	0.01-1	0.01: 100.0, 6.0 0.02: 105.0, 2.4 0.1: 111.0, 3.2 0.8: 107.6, 1.3	0.01: 103.0, 2.9 0.02: 102.0, 3.9 0.1: 108.6, 2.7 0.8: 103.8, 4.6	
		M-11(8OG) (8 位グルクロン酸抱合体)	0.01-1	0.01: 92.0, 10.9 0.02: 102.0, 4.4 0.1: 110.0, 2.9 0.8: 108.6, 4.3	0.01: 99.0, 9.1 0.02: 100.5, 4.5 0.1: 106.7, 2.9 0.8: 102.7, 5.3	
		未変化体、M-1、M-2、M-4、M-8、M-3(7OH)、M-3(8OH)	QC 試料 0.03、0.8	−	−	

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	日間再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	バリデーションデータを引用している臨床試験
[redacted] 5.3.1.4.02	LC-MS/MS	未変化体	0.01-1	0.01: 101.0, 4.0 0.02: 91.0, 1.1 0.1: 100.1, 2.4 0.8: 98.2, 1.7	0.01: 103.0, 2.9 0.02: 93.5, 5.3 0.1: 100.1, 0.5 0.8: 98.8, 1.4	単回貼付試験 反復貼付試験 患者 P1 試験
		M-1	0.01-1	0.01: 99.0, 4.0 0.02: 92.5, 5.9 0.1: 97.7, 0.6 0.8: 98.0, 2.2	0.01: 102.0, 4.9 0.02: 95.5, 8.9 0.1: 101.2, 3.8 0.8: 97.5, 0.9	
		M-2	0.01-1	0.01: 95.0, 10.5 0.02: 88.0, 7.4 0.1: 97.9, 1.6 0.8: 98.3, 4.0	0.01:100.0, 6.0 0.02: 94.5, 7.4 0.1: 98.9, 4.7 0.8: 102.5, 3.6	
		M-4	0.01-1	0.01: 97.0, 13.4 0.02: 89.5, 4.5 0.1: 102.5, 3.3 0.8: 99.4, 3.1	0.01: 102.0, 5.9 0.02: 91.0, 5.5 0.1: 101.5, 1.0 0.8: 99.0, 1.7	
		M-8	0.01-1	0.01: 85.0, 8.2 0.02: 92.5, 4.3 0.1: 104.5, 2.6 0.8: 101.1, 6.5	0.01: 96.0, 10.4 0.02: 100.5, 7.0 0.1: 107.7, 3.1 0.8: 107.0, 5.0	
		M-3(7OH)	0.01-1	0.01: 106.0, 7.5 0.02: 102.5, 7.3 0.1: 100.6, 3.0 0.8: 98.7, 1.7	0.01: 98.0, 7.1 0.02: 98.5, 4.6 0.1: 101.0, 0.4 0.8: 97.3, 1.5	
		M-3(8OH)	0.01-1	0.01: 107.0, 5.6 0.02: 104.0, 4.3 0.1: 98.8, 3.0 0.8: 102.4, 3.6	0.01: 104.0, 2.9 0.02: 102.0, 4.9 0.1: 100.7, 2.3 0.8: 97.2, 4.7	
		M-11(7OG) (7 位グルクロン酸抱合体)	0.01-1	0.01: 91.0, 7.7 0.02: 102.5, 6.8 0.1: 101.8, 4.1 0.8: 99.1, 1.7		
		M-11(8OG) (8 位グルクロン酸抱合体)	0.01-1	0.01: 113.0, 4.4 0.02: 109.0, 5.0 0.1: 100.1, 1.9 0.8: 101.4, 3.3		
[redacted] 5.3.1.4.03	LC-MS/MS	未変化体	0.01-1	0.01: 102.0, 2.0 0.02: 97.0, 3.6 0.1: 94.3, 1.5 0.8: 93.6, 1.2	0.02: 98.0, 1.0 0.1: 98.4, 3.7 0.8: 101.2, 6.6	PK 比較試験 患者 P1 試験 貼付部位試験 加温の影響試験 72 時間貼付試験
		M-1	0.01-1	0.01: 101.0, 2.0 0.02: 99.0, 5.1 0.1: 94.4, 2.3 0.8: 96.4, 2.7	0.02: 98.5, 1.5 0.1: 98.1, 3.4 0.8: 99.7, 3.7	PET 試験 20 試験 40 試験

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	日間再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	バリデーションデータを引用している臨床試験
		未変化体、 M-1	QC 試料 0.02、0.8	−	−	
[redacted] 5.3.1.4.04	LC-MS/MS	未変化体	0.01-1	0.01: 98.0, 5.1 0.02: 99.5, 2.0 0.1: 99.3, 1.7 0.8: 101.6, 6.3		貼付部位試験 PET 試験
		M-1	0.01-1	0.01: 96.0, 4.2 0.02: 99.5, 3.5 0.1: 100.4, 3.7 0.8: 99.2, 7.1		
[redacted] 5.3.1.4.05	LC-MS/MS	未変化体	0.01-5	System 4 0.01: 107.0, 1.9 0.02: 96.5, 1.6 0.2: 96.2, 1.2 4: 102.0, 1.9 System 5 0.01: 99.0, 3.0 0.02: 100.0, 3.0 0.2: 99.8, 0.5 4: 99.2, 1.8		
		M-1	0.01-5	System 4 0.01: 105.0, 3.8 0.02: 97.5, 6.7 0.2: 98.2, 1.6 4: 99.6, 2.4 System 5 0.01: 102.0, 3.9 0.02: 100.0, 5.0 0.2: 101.6, 2.3 4: 99.0, 3.1		
[redacted] 5.3.1.4.06	LC-MS/MS	未変化体、 M-1、M-2、 M-4、M-8、 M-3(7OH)、 M-3(8OH)	QC 試料 0.02、0.8	−	−	40 試験
[redacted] 5.3.1.4.07	LC-MS/MS	未変化体	0.01-1	0.01: 105.0, 5.7 0.02: 102.0, 1.5 0.1: 97.2, 2.6 0.8: 101.9, 1.7	0.01: 101.0, 5.9 0.02: 104.0, 3.4 0.1: 97.6, 3.1 0.8: 104.3, 4.4	加温の影響試験 72 時間貼付試験 20 試験 40 試験
		M-1	0.01-1	0.01: 104.0, 1.9 0.02: 102.0, 3.4 0.1: 98.6, 1.9 0.8: 101.1, 2.4	0.01: 99.0, 5.1 0.02: 101.0, 3.0 0.1: 97.3, 2.0 0.8: 102.6, 5.3	
		M-2	0.01-1	0.01: 97.0, 6.2 0.02: 92.5, 4.3	0.01: 99.0, 5.1 0.02: 96.5, 7.8	

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	同時再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	日間再現性 濃度 (ng/mL) : 真度、精度 (%)	バリデーションデータを引用している臨床試験
				0.1: 97.2, 6.1 0.8: 99.0, 5.5	0.1: 98.2, 5.0 0.8: 104.5, 6.2	
		M-4	0.01-1	0.01: 95.0, 2.1 0.02: 101.0, 3.0 0.1: 98.1, 2.9 0.8: 103.7, 3.2	0.01: 99.0, 5.1 0.02: 101.5, 4.9 0.1: 100.1, 3.3 0.8: 106.9, 6.2	
		M-8	0.01-1	0.01: 90.0, 4.4 0.02: 87.0, 4.0 0.1: 99.8, 3.9 0.8: 101.6, 7.9	0.01: 97.0, 9.3 0.02: 94.0, 10.6 0.1: 100.4, 4.1 0.8: 103.5, 6.1	
		M-3(7OH)	0.01-1	0.01: 100.0, 4.0 0.02: 107.0, 2.8 0.1: 102.8, 1.4 0.8: 104.0, 2.9	0.01:101.0, 4.0 0.02: 103.0, 3.9 0.1: 101.1, 2.7 0.8: 103.2, 2.0	
		M-3(8OH)	0.01-1	0.01: 108.0, 3.7 0.02: 115.5, 4.3 0.1: 100.6, 3.8 0.8: 102.3, 4.9	0.01: 103.0, 4.9 0.02: 110.5, 7.2 0.1: 100.8, 3.5 0.8: 102.6, 4.7	
[redacted] 5.3.1.4.08	LC-MS/MS	未変化体	0.01-5	0.01: 107.0, 1.9 0.02: 99.5, 3.5 0.2: 99.5, 3.2 4: 96.6, 1.3	0.01: 110.0. 3.6 0.02: 101.5, 3.4 0.2: 99.6, 2.2 4: 96.7, 1.6	加温の影響試験 72 時間貼付試験 20 試験 40 試験
		M-1	0.01-5	0.01: 106.0, 2.8 0.02: 98.0, 2.6 0.2: 100.9, 9.5 4: 92.0, 1.5	0.01: 108.0, 4.6 0.02: 101.0, 3.0 0.2: 102.2, 7.8 4: 95.1, 3.4	
[redacted] 5.3.1.4.09	LC-MS/MS	未変化体	0.01-5	0.01: -11.3, 3.9 0.02: -14.5, 3.1 0.2: 0.5, 3.1 4: -1.8, 3.2	0.01: -1.9, 8.4 0.02: 2.5, 12.6 0.2: 3.0, 5.2 4: -1.0, 4.7	20 試験
		M-1	0.01-5	0.01: -14.9, 2.0 0.02: -14.5, 2.2 0.2: 2.0, 2.7 4: -2.5, 3.3	0.01: -3.9, 10.1 0.02: 3.0, 13.3 0.2: 4.5, 3.8 4: 0.0, 3.6	
[redacted] 5.3.1.4.10	LC-MS/MS	未変化体 M-1	0.01-5 0.01-5	–	–	20 試験
[redacted] 5.3.1.4.12	LC-MS/MS	未変化体 M-1	QC 試料 0.02 4	–	–	20 試験

a) 定量範囲を変更するため本試験を実施したが、その後測定施設が移転し、施設変更に伴うバリデーション ([redacted]) を実施後に検体を測定したことから、本試験のデータを直接引用した試験は発生していない。

b) 同時再現性、日間再現性の真度は 100%からの乖離を示す。

表 2.7.1.1-3　製剤中ブロナンセリン量測定法バリデーションの結果

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	併行精度 真度、相対標準偏差	真度 回収率	用いた試験
[redacted] 5.3.1.4.11	HPLC	未変化体	102.5%, 0.3%	99.8~100.1%	単回貼付試験 PK 比較試験

血漿中の凍結保存安定性について検討したところ、未変化体及び 6 代謝物［M-1、M-2、M-4、M-8、M-3（7OH）、M-3（8OH）］を−20°C±5°C で保存したときには 34 日間、−80°C±10°C で保存したときには96 日間安定であることが確認された（資料番号5.3.1.4.01 参照）。また、未変化体及び M-1 を 1 週間凍結（許容範囲：−30°C~−15°C）保存した後、温度範囲を変えて凍結（許容範囲:−70°C 以下）保存したときには合計 366 日間（資料番号 5.3.1.4.03 参照）、未変化体及び M-1 を凍結（許容範囲：−70°C 以下）保存したときには 719 日間（資料番号 5.3.1.4.12 参照）安定であることが確認された。

更に、未変化体及び 6 代謝物［M-1、M-2、M-4、M-8、M-3（7OH）、M-3（8OH）］を 2 週間凍結（許容範囲：−30°C~−15°C）保存した後、温度範囲を変えて凍結（許容範囲：−70°C 以下）保存したときには合計 365 日間安定であることが確認された（資料番号 5.3.1.4.06 参照）。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤の生物薬剤学的特性を検討した臨床試験を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験の一覧

試験番号 試験略名	試験の目的	試験デザイン	用量・貼付部位	対象	資料番号
D4904045 PK 比較試験	薬物動態、接着性及び安全性の比較	非盲検、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー	旧処方製剤 32 mg 新処方製剤 20 mg 背部	健康成人男性	5.3.1.2.01

2.7.1.2.1　PK 比較試験（D4904045：資料番号 5.3.1.2.01）

健康成人男性 12 名を対象とし、単回貼付試験及び反復貼付試験で用いたロナセンテープ旧処方製剤 32 mg 又は接着性を改良したロナセンテープ新処方製剤 20 mg のいずれか 1 枚を背部に24時間単回貼付したときの血漿中ブロナンセリンの薬物動態を2期クロスオーバー法で比較した。

(1)　薬物動態

図 2.7.1.2-1 に血漿中ブロナンセリン濃度推移を、表 2.7.1.2-2 に薬物動態の比較結果を示す。血漿中ブロナンセリン濃度は、両製剤で類似した推移を示した。旧処方製剤に対する新処方製剤の幾何平均値比は、C_{max} が 107.79%（90%信頼区間 94.86~122.47%）、AUC_{0-96} が 94.44%（90%信頼区間 84.54~105.51%）であり、両パラメータ共に生物学的同等性の判

定基準を満たす範囲（90%信頼区間：80~125%）であった。

図 2.7.1.2-1　血漿中ブロナンセリン濃度推移

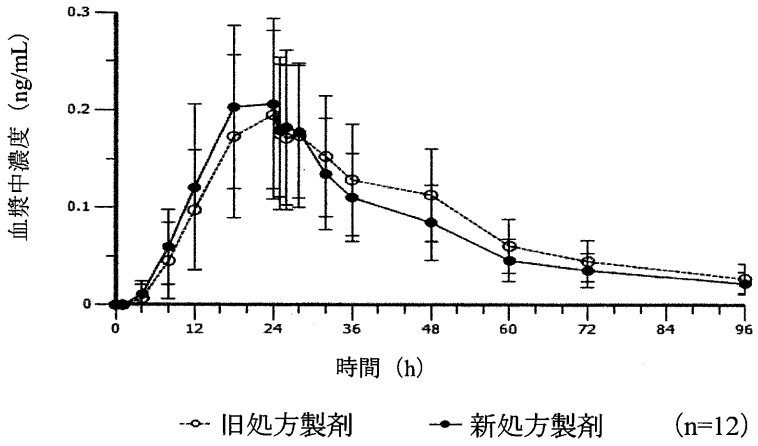


表 2.7.1.2-2　薬物動態の比較結果

パラメータ	新処方製剤 a)	旧処方製剤 a)	幾何平均比（%）	90%信頼区間	
				下限	上限
C_{max}（ng/mL）	0.1992	0.1848	107.79	94.86	122.47
AUC_{0-96}（ng·h/mL）	7.122	7.541	94.44	84.54	105.51
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	8.112	8.614	94.17	84.44	105.02

a）最小二乗幾何平均

(2) 製剤中ブロナンセリン残存量及び残存率

製剤中ブロナンセリン残存量及び残存率を表 2.7.1.2-3 に示す。本試験で使用した製剤中ブロナンセリン含有量は旧処方製剤で 33.6 mg（表示量 32.0 mg、含有率 105.0%）、新処方製剤で 21.4 mg（表示量 20.7 mg、含有率 103.4%）であった。ブロナンセリンの平均残存量（率）は旧処方製剤で 31.8 mg（94.6%）、新処方製剤で 20.3 mg（94.9%）であり、両製剤でブロナンセリンの残存率に違いは認められなかった。

表 2.7.1.2-3　製剤中ブロナンセリン残存量と残存率

	ブロナンセリン含有量（mg）	残存量（mg）	残存率（%）
旧処方製剤 32 mg	33.6	31.8	94.6
新処方製剤 20 mg	21.4	20.3	94.9

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 放出率

単回貼付試験（2.7.2.2.2.1(4)参照）及び PK 比較試験（2.7.1.2.1(2)参照）で、貼付後の製剤（旧処方製剤 32 mg 及び新処方製剤 20 mg）に残存するブロナンセリン量を測定した。旧処方製剤、新処方製剤共に、24 時間貼付後のブロナンセリン残存率は 95%程度であったことから、製剤からのブロナンセリンの放出率は、いずれの製剤も 5%程度と考えられた（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1　製剤中ブロナンセリン残存量と残存率

		旧処方製剤 32 mg 含有量：33.6 mg		新処方製剤 20 mg 含有量：21.4 mg	
		残存量 (mg)	残存率 (%)	残存量 (mg)	残存率 (%)
単回貼付試験 a) (D4904016)	n=27 b)	31.77~32.53	94.5~96.8	−	−
PK 比較試験 (D4904045)	n=12	31.8	94.6	20.3	94.9

a) ステップ 2~4 のデータをまとめた（2.7.2.2.2.1 参照）。
b) ステップ 2~4 で実薬を貼付された被験者数（2.7.2.2.2.1 参照）。

2.7.1.3.2 個体間変動

健康成人を対象とした試験［単回貼付試験（2.7.6.2 参照）、反復貼付試験（2.7.6.3 参照）、PK 比較試験（2.7.6.1 参照）、加温の影響試験（2.7.6.7 参照）］で得られたブロナンセリンの薬物動態パラメータの個体間変動を評価した。各試験で得られた、C_{max} 及び AUC の個体間変動を表 2.7.1.3-2 に示す。また、最終製剤 PK 試験（1.13.1.1CTD2.7.6.4、2.7.6.5 参照）で得られた、錠剤投与時の C_{max} 及び AUC の個体間変動も併せて記載した。

両パラメータの個体間変動は、テープ剤、錠剤共に概ね 30~60%程度であり、テープ剤と錠剤で個体間変動は同程度と考えられた。

表 2.7.1.3-2　ブロナンセリンの C_{max} 及び AUC の個体間変動

試験名 試験番号	製剤名	貼付枚数 /用量	N	変動係数（CV%） C_{max}	 AUC[a)]	備考
ロナセンテープ						
単回貼付試験 （D4904016）	旧処方製剤 32 mg	1 枚	9	45.2	43.0	
		2 枚	9	27.3	22.8	
		3 枚	9	36.0	31.1	
反復貼付試験 （D4904017）	旧処方製剤 32 mg	2 枚	9	60.8	54.7	単回貼付時
		2 枚	9	42.9	44.7	反復貼付時
PK 比較試験 （D4904045）	旧処方製剤 32 mg	1 枚	12	43.7	46.3	
	新処方製剤 20 mg	1 枚	12	39.4	46.5	
加温の影響試験 （D4904066）	申請製剤 40 mg	1 枚	12	21.5	27.5	非加温時
ロナセン錠[b)]						
単回投与試験		4 mg	8	30.9	35.7	
		6 mg	8	50.5	41.9	
		8 mg	8	48.6	47.8	
		10 mg	7	62.4	43.1	
		12 mg	8	57.2	97.9	
反復投与試験		2 mg	10	51.1	36.4	単回投与時
		2 mg	10	32.8	34.2	反復投与時

a）反復貼付試験は $AUC_{0\text{-}tau}$、ロナセン錠反復投与試験は $AUC_{0\text{-}12}$、他は $AUC_{0\text{-}\infty}$ の CV%を記載した。
b）最終製剤 PK 試験よりデータを抜粋。