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

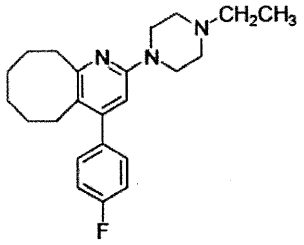
2.7.2　臨床薬理の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

臨床薬理の概要
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた検討 7
2.7.2.1.2 ヒト薬物動態の検討 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた検討 9
2.7.2.2.1.1 ヒト皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝（PK-DSP-5423P-001：資料番号 4.2.2.4.01） 9
2.7.2.2.1.2 P-gp 及び BCRP への親和性（[redacted] 資料番号 4.2.2.6.01、[redacted]：資料番号 5.3.2.2.01） 9
2.7.2.2.1.3 OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性 [redacted]：資料番号 5.3.2.2.01） 10
2.7.2.2.1.4 各種トランスポーターに対する阻害作用 [redacted]：資料番号 5.3.2.2.02、[redacted]：資料番号 5.3.2.2.03） 10
2.7.2.2.2 ヒト薬物動態の検討 11
2.7.2.2.2.1 単回貼付試験（D4904016：資料番号 5.3.3.1.01） 11
2.7.2.2.2.2 反復貼付試験（D4904017：資料番号 5.3.3.1.02） 17
2.7.2.2.2.3 PK 比較試験（D4904045：資料番号 5.3.1.2.01） 20
2.7.2.2.2.4 貼付部位試験（D4904059：資料番号 5.3.3.3.01） 20
2.7.2.2.2.5 患者 P1 試験（D4904063：資料番号 5.3.3.2.01） 21
2.7.2.2.2.6 加温の影響試験（D4904066：資料番号 5.3.3.4.01） 22
2.7.2.2.2.7 72 時間貼付試験（D4904073：資料番号 5.3.3.1.03） 24
2.7.2.2.2.8 PET 試験（D4904019：資料番号 5.3.4.2.01） 25
2.7.2.2.2.9 20 試験（D4904020：資料番号 5.3.5.1.01） 31
2.7.2.2.2.10 40 試験（D4904040：資料番号 5.3.5.2.01） 34
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 薬物動態 36
2.7.2.3.2 薬物動態に影響を与える内因性要因 39
2.7.2.3.2.1 要因の検討 39
2.7.2.3.2.2 内因性要因 40
2.7.2.3.3 薬物動態に影響を与える外因性要因 43
2.7.2.3.4 PK/PD 46

【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
旧処方製剤	ブロナンセリン含量が 32 mg/40 cm^2 のロナセンテープ
新処方製剤	ブロナンセリン含量が 10.35 mg/20 cm^2 又は 20.70 mg/40 cm^2 のロナセンテープ
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 のロナセンテープ

【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_{0-12} AUC_{0-72} AUC_{0-96}	Area under the concentration-time curve from time zero to time 12, 72, 96	0 から投与後 12、72 又は 96 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{20-24} AUC_{24-28}	Area under the concentration-time curve from 20 to 24 hours/ 24 to 28 hours	20から24 時間後までの/24から28時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t	0 から最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration	0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-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
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	--
B_{max}	Maximum binding	最大占有率
BSEP	Bile Salt Export Pump	--
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象度－疾患重症度
C_{50}	Half maximal occupancy concentration	最大占有率の半量が結合する際の濃度
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,20-24}$ $C_{max,24-28}$	Maximum observed plasma concentration from 20 to 24 hours/ 24 to 28 hours	20から24 時間後までの/24から28時間後までの最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
F_g	Intestinal availability	小腸アベイラビリティー
$f_{mCYP3A4}$	Fraction of drug metabolized by CYP3A4	肝代謝に占める CYP3A4 の寄与率
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
Ln	Natural logarithm	自然対数
MRC_{max}	Metabolite-to-parent ratio based on C_{max}	各代謝物 C_{max} と未変化体 C_{max} の比

MATE	Multidrug and toxin extrusion	--
OAT	Organic Anion Transporter	--
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	--
OCT	Organic Cation Transporter	--
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
t_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

【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

2.7.2.1 背景及び概観

ロナセンテープ（以下本剤）を皮膚に貼付したとき、有効成分であるブロナンセリンは皮膚から吸収されて全身を循環する。一方、2008 年 1 月に製造販売承認を取得したロナセン錠を経口投与したとき、ブロナンセリンは消化管から吸収され、初回通過代謝を受けた後、全身を循環する。よって、吸収過程及び初回通過代謝以外の薬物動態特性はロナセン錠投与時と同様になると考えた。ロナセン錠投与時のブロナンセリンの薬物動態学的特性はロナセン錠初回申請資料（1.13.1.1CTD2.7.2 項参照）で説明しており、ヒト生体試料を用いた検討結果と併せて、その要約を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　ブロナンセリンの薬物動態の要約（1.13.1.1CTD2.7.2 項参照）

<table>
<tr><td>吸収</td><td>薬物動態パラメータ</td><td>ロナセン錠空腹時単回経口投与（日本人健康成人 1 群 8 名）
<table>
<tr><th>投与量</th><th>t_{max} (h)[a)]</th><th>C_{max} (ng/mL)[b)]</th><th>$t_{1/2}$ (h)[b)]</th><th>AUC_{last} (ng·h/mL)[b)]</th></tr>
<tr><td>4 mg</td><td>1.5 (1-3)</td><td>0.14±0.04</td><td>10.7±9.4</td><td>0.91±0.34</td></tr>
<tr><td>8 mg</td><td>1.5 (0.5-2)</td><td>0.45±0.22</td><td>12.0±4.4</td><td>2.82±1.38</td></tr>
<tr><td>12 mg</td><td>1.5 (1-3)</td><td>0.76±0.44</td><td>16.2±4.9</td><td>6.34±6.34</td></tr>
</table>
a) 中央値（最小値－最大値）
b) 平均値±SD</td></tr>
<tr><td></td><td>食事の影響</td><td>食後投与における C_{max} 及び AUC_{0-12} は、空腹時投与と比較して、それぞれ 2.68 倍及び 2.69 倍上昇した。また、食後投与時の t_{max} 及び平均滞留時間は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数に差は認められなかった。（日本人健康成人、2 mg 単回経口投与時）。</td></tr>
<tr><td>分布</td><td>タンパク結合率</td><td>血清中タンパク結合率：99.68%以上</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>主な代謝産物及び代謝経路</td><td>ピペラジン環の N-脱エチル化及び N-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される。</td></tr>
<tr><td></td><td>代謝酵素</td><td>主として CYP3A</td></tr>
<tr><td></td><td>CYP 阻害作用（in vitro）</td><td>CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しない。
CYP2A6 及び CYP2D6 に対するブロナンセリンの阻害定数（Ki）は、それぞれ 102 及び 15.0 μmol/L である。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>CYP3A4阻害剤との薬物相互作用</td><td>健康成人にロナセン錠を単独投与したときに対する CYP3A4 阻害剤併用時のブロナンセリンの AUC 及び C_{max} 比（併用/非併用比）。

<table><tr><td>併用薬等</td><td>AUC</td><td>C_{max}</td><td>被験者及びロナセン錠の用法・用量</td></tr><tr><td>ケトコナゾール [a)]</td><td>17 倍</td><td>13 倍</td><td>健康成人（外国人）
2.5 mg 単回食後投与</td></tr><tr><td>エリスロマイシン [b)]</td><td>2.65 倍</td><td>2.37 倍</td><td>健康成人 2 mg 単回食後投与</td></tr><tr><td>グレープフルーツジュース [c)]</td><td>1.82 倍</td><td>1.77 倍</td><td>健康成人 2 mg 単回食後投与</td></tr></table>
a)　ロナセン錠投与 7 日前より投与当日まで経口 400 mg/ 日
b)　ロナセン錠投与 7 日前より投与前日まで経口 1,200 mg/日（分 4）、ロナセン錠投与時 300 mg
c)　ロナセン錠投与 60 分前及び投与時に 200 mL を摂取</td></tr>
<tr><td></td><td>CYP3A4誘導剤との薬物相互作用</td><td>統合失調症患者長期投与試験でのポピュレーション PK 解析の結果、CYP3A4 誘導作用のある薬物（フェノバルビタール、アモバルビタール又はカルバマゼピン）の併用によって生物学的利用率が AUC として約 0.4 倍（1/2.28 倍）に低下すると推察された。</td></tr>
<tr><td></td><td>主要排泄経路</td><td>肝代謝</td></tr>
<tr><td>排泄</td><td>尿中排泄率</td><td>投与放射能量の約 59%が尿中に排泄されたが、尿中に未変化体は認められなかった。</td></tr>
</table>

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた検討

ヒト生体試料を用いた試験としては、ヒト皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝の検討、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性の検討及び各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した。

2.7.2.1.2　ヒト薬物動態の検討

本剤貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を評価した試験を表 2.7.2.1-2 に示す。本剤の開発過程では、単回貼付試験（D4904016）で旧処方製剤 32 mg 1 枚を 12 時間及び 1～3 枚を 24 時間単回貼付したときの薬物動態を、反復貼付試験（D4904017）で旧処方製剤 32 mg 2 枚を 1 日 1 回 10 日間貼付したときの薬物動態を検討した。単回貼付試験で製剤が剥がれた例が認められたことから、旧処方製剤 32 mg と接着性を改善した新処方製剤 20 mg を貼付したときの薬物動態を PK 比較試験（D4904045）で比較した。また、単回貼付試験及び貼付部位試験（D4904059）で、上背部に貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の部位での薬物動態を比較し、貼付部位がブロナンセリンの薬物動態に与える影響を検討した。

ロナセン錠の臨床用量と同程度の臨床効果が期待できる本剤の用量を推定するため、ロナセン錠と同程度のドパミン D_2 受容体占有率が得られる本剤の用量を PET 試験（D4904019）で検討した。その結果想定された第 3 相試験での最高貼付用量である本剤 80

mg/日を統合失調症患者に 2 週間反復貼付したときの安全性及び忍容性を患者 P1 試験（D4904063）で検討したうえで、第 3 相検証的試験（D4904020、以下 20 試験）及び長期投与試験（D4904040、以下 40 試験）を実施した。更に、これまでに実施した臨床試験では、基本的に 24 時間ごとに本剤を貼り替えていたことから、24 時間を超えて貼付した場合の薬物動態及び安全性を 72 時間貼付試験（D4904073）で検討し、外部加温によりブロナンセリンの薬物動態が受ける影響を加温の影響試験（D4904066）で検討した。

特殊な集団（肝又は腎機能障害）を対象とした試験及び薬物相互作用試験は本剤で実施しておらず、特殊な集団での薬物動態は、40 試験の肝機能障害又は腎機能障害グレード別の血漿中ブロナンセリン濃度により検討し、薬物相互作用については、ロナセン錠の結果及び SimCYP®を用いた CYP3A4 阻害剤及び誘導剤による肝 CYP3A4 活性変化のシミュレーション結果に基づいて検討した。

表 2.7.2.1-2　ロナセンテープの臨床薬理評価に用いた試験の一覧

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	旧処方製剤又は新処方製剤単回貼付時の薬物動態、接着性及び安全性の比較	ランダム化 非盲検 2 剤 2 期 クロスオーバー	20 mg、32 mg 背部	健康成人男性	5.3.1.2.01
D4904016 単回貼付試験	-皮膚刺激性、安全性、薬物動態及び接着性の検討 -貼付部位別（上背部、胸部、上腕部）の安全性、薬物動態及び接着性の検討	ステップ P 及びステップ 1～4： プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 ステップ A： ランダム化 非盲検 3 用法 3 期 クロスオーバー	ステップ P： 約 0.8 mg 上背部 ステップ 1～4 32、64、96 mg 上背部 ステップ A: 32 mg 上背部、胸部、上腕部	健康成人男性	5.3.3.1.01
D4904017 反復貼付試験	安全性、薬物動態及び接着性の検討	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	64 mg/日 背部	健康成人男性	5.3.3.1.02
D4904073 72 時間貼付試験	本剤 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したときの安全性、薬物動態及び皮膚刺激性を検討	非盲検 無対照 単群	40 mg 上背部	健康成人男性	5.3.3.1.03
D4904063 患者 P1 試験	本剤 80 mg を反復貼付したときの安全性、薬物動態及び有効性の検討	非盲検 無対照	80 mg/日 上背部	統合失調症 患者	5.3.3.2.01
D4904059 貼付部位試験	貼付部位別（上背部、胸部、上腕部、腹部、下背部）の薬物動態、安全性及び接着性の検討	ランダム化 非盲検 3 用法 3 期 クロスオーバー	20 mg 上背部、下背部、胸部、上腕部、腹部	健康成人男性	5.3.3.3.01

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
D4904066 加温の影響試験	本剤を貼付中、又は除去後に貼付個所を加温することによる薬物動態への影響の検討	ランダム化 非盲検 3 用法 3 期 クロスオーバー	40 mg 上背部	健康成人男性	5.3.3.4.01
D4904019 PET 試験	本剤を 2 週間貼付したときの線条体ドパミン D_2 受容体占有率を positron emission tomography（PET）により検討	10～60 mg 群： ランダム化 非盲検 無対照 80 mg 群： 非盲検 無対照	DSP-5423（錠剤） 8、16 mg/日 本剤 10、20、40、60、80 mg/日 上背部、胸部	統合失調症患者	5.3.4.2.01
D4904020 20 試験 （検証的試験）	本剤を 40 mg/日又は 80 mg/日で貼付したときの有効性をプラセボと比較	二重盲検治療期： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 非盲検治療期： 非盲検 無対照 漸増漸減法	二重盲検治療期： 40、80 mg/日 非盲検治療期： 40～80 mg/日 背部、胸部、腹部	統合失調症患者	5.3.5.1.01
D4904040 40 試験 （長期投与試験）	本剤を 40～80 mg/日で 52 週間貼付したときの安全性の検討	非盲検 無対照 漸増漸減法	40～80 mg/日 背部、胸部、腹部	統合失調症患者	5.3.5.2.01

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた検討

2.7.2.2.1.1　ヒト皮膚ミクロソームにおける *in vitro* 代謝（PK-DSP-5423P-001：資料番号 4.2.2.4.01）

^{14}C 標識ブロナンセリンをヒト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）、ミクロソームのタンパク質濃度（1 mg/mL）及び基質濃度（10 μmol/L）においては、^{14}C 標識ブロナンセリンはほとんど代謝されず、大部分（>98%）が未変化体として存在した。したがって、ヒト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（2.6.4.5.2 項参照）。

2.7.2.2.1.2　P-gp 及び BCRP への親和性（[redacted]：資料番号 4.2.2.6.01、[redacted]：資料番号 5.3.2.2.01）

ブロナンセリンのヒト 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（2.6.4.7.1 項参照）。

2.7.2.2.1.3　OATP1B1 及び OATP1B3 への親和性（[redacted]：資料番号 5.3.2.2.01）

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（2.6.4.7.2 項参照）。

2.7.2.2.1.4　各種トランスポーターに対する阻害作用（[redacted]：資料番号 5.3.2.2.02、[redacted]：資料番号 5.3.2.2.03）

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（2.6.4.7.3 項参照）。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、40 試験（2.7.6.10 項参照）Week 52 で、直近の貼付量 80 mg の平均血漿中ブロナンセリン濃度（2.86 ng/mL）から算出した非結合型濃度（0.0286 ng/mL）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（2.6.4.9 項参照）。

表 2.7.2.2-1　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}		血漿中ブロナンセリン濃度
	(nmol/L)	(ng/mL)	
P-gp	4011	1474	0.0286 ng/mL [a)] 0.0778 nmol/L （非結合型）[b)]
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)：40 試験（2.7.6.10 項参照）Week 52 直近の貼付量 80 mg の平均値（2.86 ng/mL）に基づき、タンパク
結合率を 99%として算出した。
b)：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（H26 年 7 月 8 日版）より

2.7.2.2.2　ヒト薬物動態の検討

2.7.2.2.2.1　単回貼付試験（D4904016：資料番号 5.3.3.1.01）

本試験では、まず皮膚刺激性を検討した後（ステップ P）、上背部に貼付したときの薬物動態を検討し（ステップ 1～4）、更にブロナンセリンの薬物動態に対する貼付部位の影響を検討（ステップ A）した。

(1) ステップ P

健康成人男性 10 名を対象に、旧処方製剤及びプラセボ約 1 cm^2 を、各 1 枚左右上背部に 24 時間貼付したときの皮膚刺激性を検討した。本ステップで治験薬に関連した有害事象は認められず、皮膚刺激性スコアの多くが 0（反応なし）であり、最高でも 0.5（軽い紅斑）であった。

(2) ステップ 1～4

1) ブロナンセリンの薬物動態

健康成人男性 48 名を対象に、旧処方製剤 32 mg 1 枚を 12 時間（ステップ 1）又は 1～3 枚を 24 時間（ステップ 2～4）上背部に単回貼付し、血漿中ブロナンセリン並びに代謝物濃度を測定した。被験者は、本剤（36 名）又はプラセボ（12 名）にランダムに割り付けられた。ステップ 1～4 の血漿中ブロナンセリン濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後から上昇し、1 枚 12 時間貼付では治験薬除去後も平均血漿中濃度は上昇し続けて 18 時間後に最大になった。また、1～3 枚 24 時間貼付で血漿中ブロナンセリン濃度は貼付終了時に最大になり、その後はいずれも緩やかに低下した。旧処方製剤を 24 時間貼付したステップ 2～4 で比較すると、貼付枚数（1～3 枚）が多いほど、未変化体の平均血漿中濃度が高くなった。

ステップ 2～4 のデータに基づき、用量比例性をパワーモデルで解析したところ、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ の回帰式の傾き（95%信頼区間）はそれぞれ 0.8480（0.5197～1.1764）及び 0.8590（0.5579～1.1602）であった（図 2.7.2.2-2）。

図 2.7.2.2-1　血漿中ブロナンセリン濃度推移（各ステップ N=9、平均値±SD）

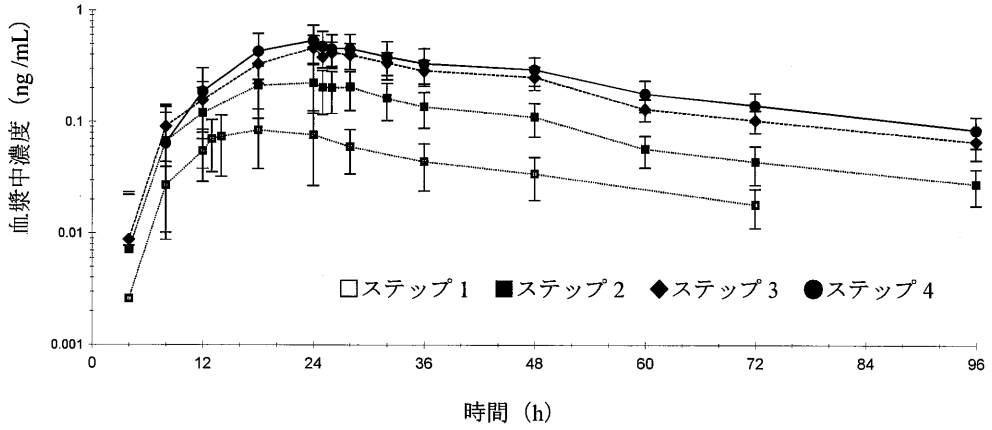
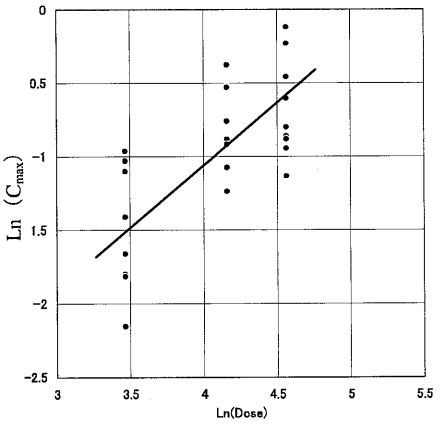


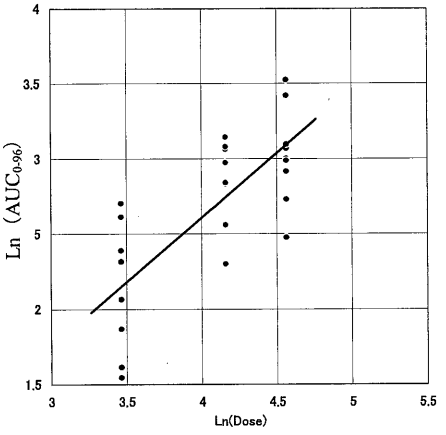
表 2.7.2.2-2　血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータ

ステップ	貼付量	貼付時間 (h)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} a) (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
1	32 mg (1 枚)	12	9	0.0914±0.0485	2.930±1.287	3.651±1.500	28.25±4.28	18.0 (13, 28)
2	32 mg (1 枚)	24	9	0.2300±0.1039	8.919±3.717	10.098±4.344	29.57±6.51	24.0 (18, 28)
3	64 mg (2 枚)	24	9	0.4737±0.1292	17.829±4.294	20.916±4.763	33.65±6.51	24.0 (24, 28)
4	96 mg (3 枚)	24	9	0.5407±0.1944	21.569±6.921	25.280±7.857	30.31±4.80	24.0 (18, 24)

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
a）ステップ 1：AUC_{0-72}、ステップ 2～4：AUC_{0-96}

図 2.7.2.2-2　血漿中ブロナンセリン C_{max} 及び AUC_{0-96} のパワーモデル解析





上図：C_{max}　　Ln（C_{max}）＝0.8480·Ln（Dose）－ 4.4496
Ln（Dose）の係数の 95%信頼区間は 0.5197～1.1764
下図：AUC_{0-96}　　Ln（AUC_{0-96}）＝0.8590·Ln（Dose）－ 0.8277
Ln（Dose）の係数の 95%信頼区間は 0.5579～1.1602

2) 代謝物の薬物動態

ステップ 4 での血漿中ブロナンセリン及び代謝物の濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に、ブロナンセリンのヒトでの推定代謝経路を図 2.7.2.2-4 示す。主代謝物は、シクロオクタン環の水酸化から始まる代謝経路で生じる M-3（7OH）、M-3（8OH）、M-11（7OG）、M-11（8OG）で、未変化体よりわずかに遅れて血漿中に出現し、未変化体と同程度の時間で最高濃度に達した後、緩やかに低下した。

エチルピペラジン環の N-脱エチル化から始まる代謝経路（M-1、M-4、M-8）について、活性代謝物である M-1 の C_{max} の未変化体に対する割合は 3%で、M-4 はほとんど検出されず、M-8 は貼付 18 時間後から血漿中に出現し、その後 96 時間後まで濃度が緩やかに上昇した。また、エチルピペラジン環の N-酸化代謝物である M-2 は、わずかに検出されたのみであった。

代謝物 C_{max} の未変化体に対する割合は、M-3（7OH）、M-3（8OH）、M-11（7OG）及び M-11（8OG）がそれぞれ 6%、22%、29%及び 16%、M-4 が 0%、M-8 が 8%、M-2 が 2%であり、未変化体より低かった。また、代謝物 AUC_{0-96} の未変化体に対する割合は M-3（7OH）、M-3（8OH）、M-11（7OG）及び M-11（8OG）がそれぞれ 7%、25%、32%及び 16%、M-4 が 0%、M-8 が 10%、M-2 が 1%であり、C_{max} と同様であった。

図 2.7.2.2-3　血漿中ブロナンセリン及び代謝物の濃度推移（ステップ 4、N=9、平均値）

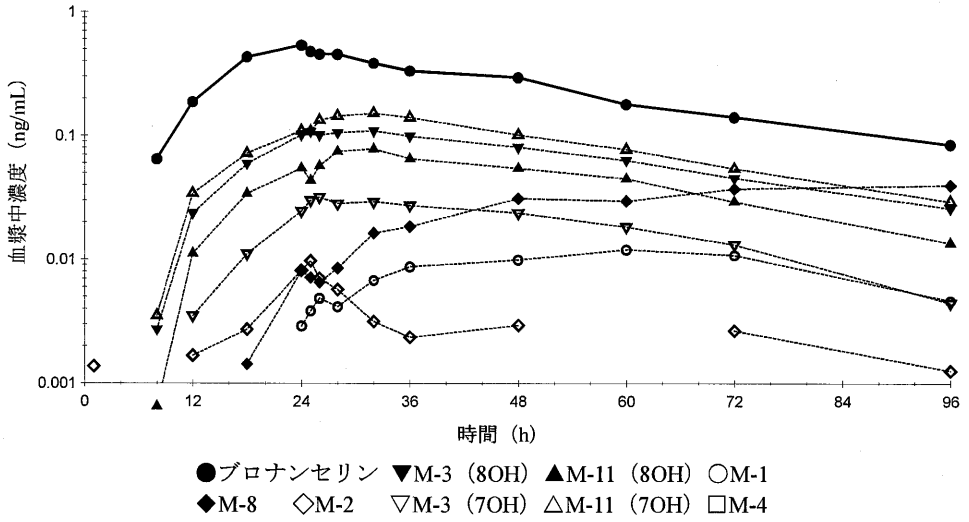
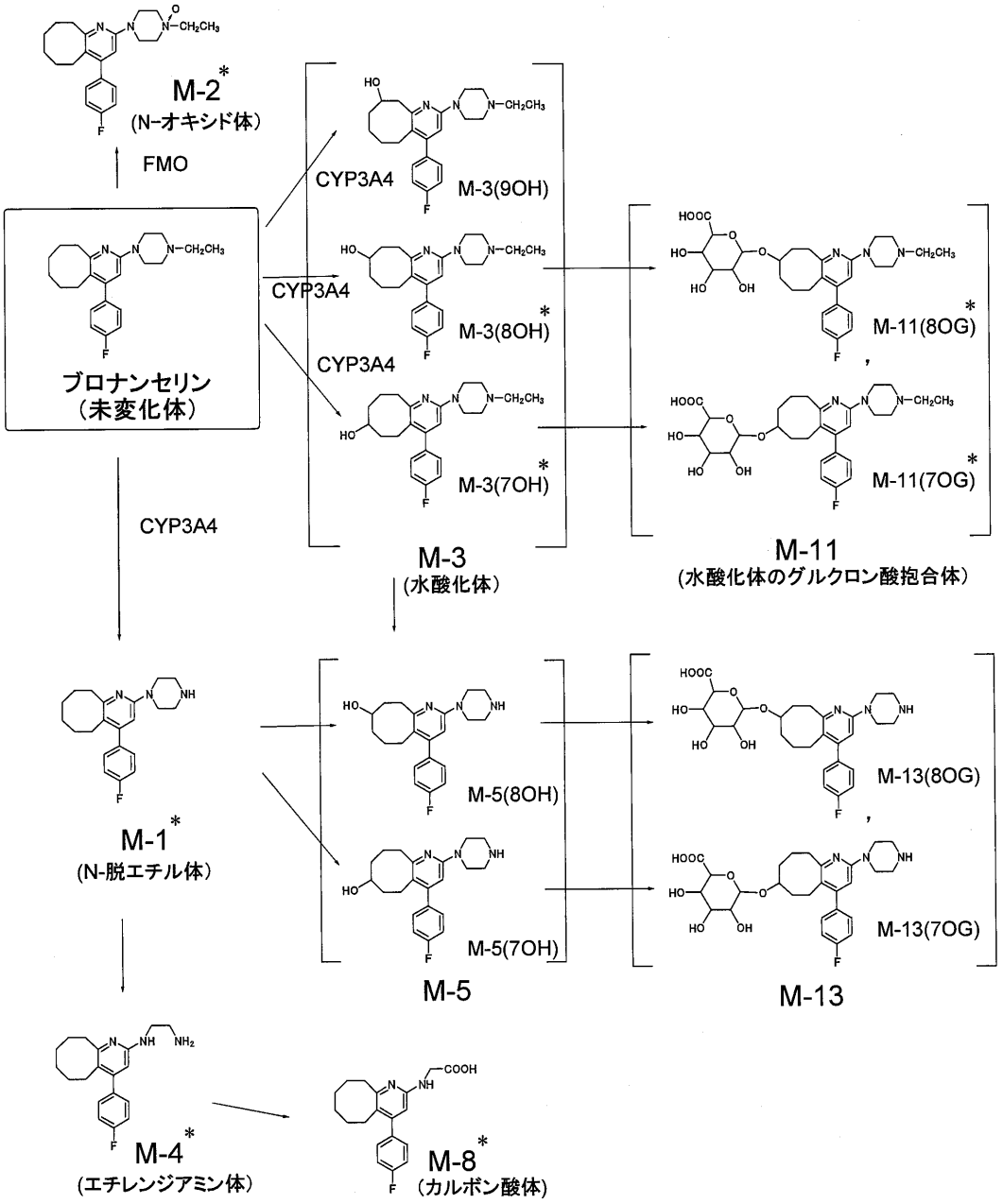


表 2.7.2.2-3　血漿中ブロナンセリン及び代謝物の薬物動態パラメータ（ステップ 4）

測定対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
ブロナンセリン	0.5407±0.1944	21.569±6.921	25.280±7.857	30.31±4.80	24.0（18, 24）
M-1	0.0136±0.0072	0.642±0.532	#	#	60.0（32, 72）
M-2	0.0129±0.0154	0.222±0.412	#	#	26.0（24, 28）
M-3(7OH)	0.0325±0.0151	1.457±0.743	2.136±0.798	42.27±18.44	26.0（24, 32）
M-3(8OH)	0.1175±0.0545	5.476±2.433	6.607±2.849	29.49±7.05	28.0（25, 32）
M-4	0.0000±0.0000	0.000±0.000	#	#	#
M-8	0.0415±0.0179	2.159±0.825	#	#	96.0（60, 96）
M-11(7OG)	0.1562±0.0774	6.908±3.608	8.104±3.816	28.35±7.49	32.0（26, 36）
M-11(8OG)	0.0860±0.0513	3.508±2.370	4.092±2.689	28.85±15.49	28.0（24, 36）

N=9、平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
： 計画した例数の半数以下の個別値しか得られなかったため算出せず。

図 2.7.2.2-4　ブロナンセリンのヒトでの推定代謝経路



*: 単回貼付試験（ステップ 1～4）で薬物動態を検討した代謝物

(3) ステップA

健康成人男性12名を対象に、旧処方製剤32 mg 1枚を24時間単回貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度に対する貼付部位（上背部、胸部、上腕部）の影響を3期クロスオーバー法により検討した。血漿中ブロナンセリン濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、貼付部位の影響検討結果を表 2.7.2.2-4 に示す。

上背部貼付時に対する胸部貼付時の C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比はそれぞれ90.08%、91.45%、89.95%であり、上背部貼付時と同程度であった。上背部貼付時に対する上腕部貼付時の C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比はそれぞれ70.38%、78.76%、93.73%で、上背部貼付時と比べて上腕部貼付時では C_{max} 及び AUC_{0-96} はやや低く、$AUC_{0-\infty}$は同程度であった。

図 2.7.2.2-5　血漿中ブロナンセリン濃度推移（N=12、平均値±SD）

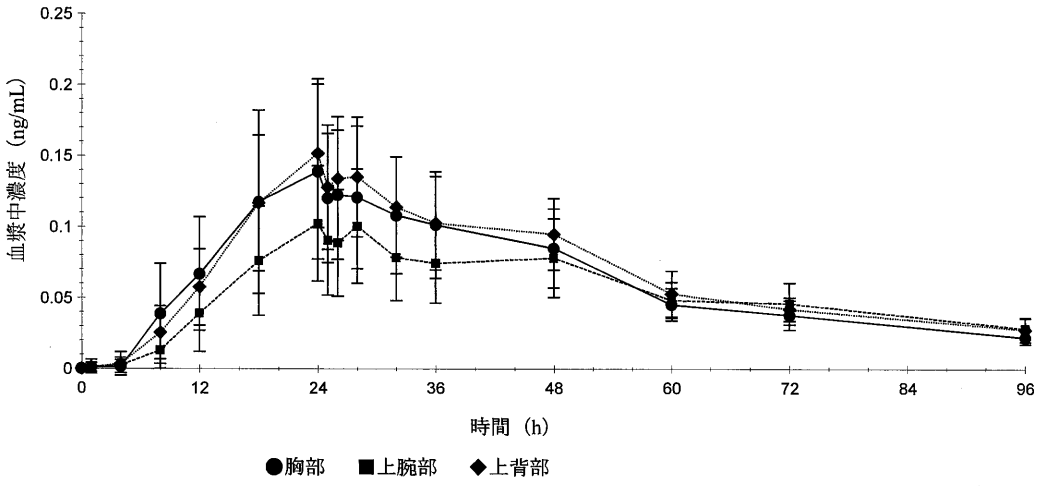


表 2.7.2.2-4　貼付部位の影響検討結果

パラメータ a)	部位	比較貼付部位 a)（胸部又は上腕部）	対照貼付部位 a)（上背部）	幾何平均比（%）	90%信頼区間	
					下限	上限
C_{max}（ng/mL）	胸部	0.130	0.144	90.08	75.71	107.18
	上腕部	0.101	0.144	70.38	59.16	83.74
AUC_{0-96}（ng·h/mL）	胸部	5.678	6.209	91.45	78.43	106.63
	上腕部	4.890	6.209	78.76	67.55	91.84
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	胸部	6.819	7.581	89.95	78.18	103.49
	上腕部	7.106	7.581	93.73	81.47	107.84

a）最小二乗幾何平均

(4) 製剤中ブロナンセリン残存量及び残存率

ステップ1～4及びステップAで使用した旧処方製剤32 mg（ブロナンセリン含量33.6 mg）の、貼付終了後の製剤中ブロナンセリン残存量を測定した。結果を表 2.7.2.2-5 に示す。ステップ1～4では、ステップ別のブロナンセリンの平均残存量（率）は31.77～32.53 mg（94.5～96.8%）であり、貼付時間（12、24時間）や貼付枚数（1～3枚）による大きな違いはなかった。

ステップAでは、貼付部位別のブロナンセリンの平均残存量（率）は31.58～32.24 mg（94.0～96.0%）であり、貼付部位（上背部、胸部、上腕部）による大きな違いはなかった。

表 2.7.2.2-5　製剤中ブロナンセリン残存量と残存率

ステップ	残存量 a)（mg）	残存率 b)（%）	ステップA貼付部位	残存量 a)（mg）	残存率 b)（%）
1	32.30	96.1	上背部	32.24	96.0
2	31.77	94.5	胸部	32.08	95.5
3	31.79	94.6	上腕部	31.58	94.0
4	32.53	96.8			

a）ステップ1及び2：9枚、ステップ3：18枚、ステップ4：27枚の平均値
ステップA：各部位12枚の平均値
b）33.6 mgに対する割合

2.7.2.2.2.2　反復貼付試験（D4904017：資料番号 5.3.3.1.02）

健康成人男性12名を対象に旧処方製剤32 mg 2枚を1日1回10日間背部に反復貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度推移を検討した。1回当たりの貼付時間は23時間とし、最終回のみ24時間とした。被験者は、本剤9名、プラセボ3名にランダムに割り付けられた。血漿中ブロナンセリン濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、ブロナンセリンの薬物動態パラメー

タを表 2.7.2.2-6 に示す。

血漿中ブロナンセリン濃度は、初回貼付から 3 回目貼付時まで、それぞれの貼付 4～12 時間後から緩やかに上昇して貼付 24 時間後にピークとなることを繰り返し、それぞれの貼付後 24 時間の血漿中濃度は貼付回数が多くなるにつれ高くなった。平均濃度の推移から、血漿中ブロナンセリン濃度は 7 回貼付でほぼ定常状態に達したと考えられた（資料番号 5.3.3.1.2 参照）。

最終（10 回目）貼付時は、2 回目及び 3 回目貼付時の推移と同様に、貼付 6 時間後まで低下し、その後緩やかに上昇して 24 時間後（治験薬除去直前）にピークとなり、除去後は緩やかに低下した。

10 回反復貼付時のブロナンセリンの C_{max} は 0.9566 ng/mL、C_{min} は 0.7752 ng/mL、$AUC_{0\text{-}tau}$ は 21.05 ng·h/mL となった。

10 回反復貼付時のブロナンセリンの C_{max} と C_{min} の比の平均値は 1.25 であり、定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度の変動は小さかった。

図 2.7.2.2-6　血漿中ブロナンセリン濃度推移（N=9、平均値±SD）

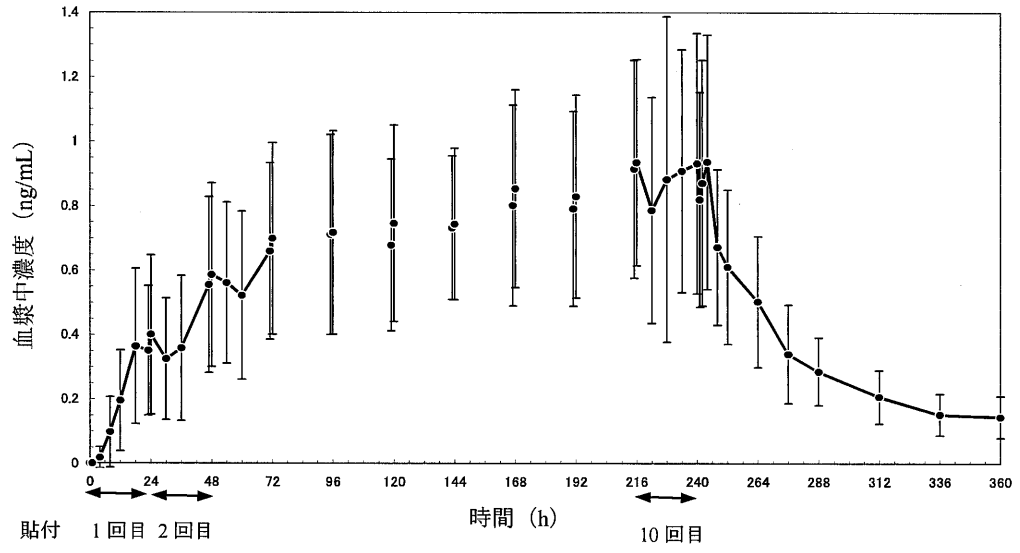


表 2.7.2.2-6　血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	最終貼付時 C_{max}/C_{min}	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	t_{min} (h)	$t_{1/2}$ (h)
初回貼付時	0.4094±0.2488	0.3129±0.1768	–[b)]	9.82±5.37	24.0（18, 24）	31.9±4.5	–[c)]
最終貼付時	0.9566±0.4105	0.7752±0.3642	1.25±0.12	21.05±9.40	24.0（18, 28）	9.3±4.4	46.44±11.25
比[a)]	2.80±1.36	2.94±1.54	–[b)]	2.41±0.88	–[c)]	–[c)]	–[c)]

N=9、平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値、最大値）
a）被験者ごとの比の平均値　b）該当せず　c）算出せず

血漿中ブロナンセリン及び代謝物の濃度推移を図 2.7.2.2-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す。反復貼付した 10 日間は、代謝物の血漿中濃度はすべてブロナンセリンより低く推移した。いずれの代謝物もブロナンセリンより遅れて血漿中に出現し、72 時間後まで血漿中濃度は緩やかに上昇した。72 時間後から 240 時間後までの間、M-8 以外の血漿中濃度に大きな変動は認められなかった一方、M-8 は緩やかに上昇し続けた。M-8 の血漿中濃度は、10 回貼付後のテープ剤除去後 2 日間は 10 回貼付時と同程度を維持し、その後はブロナンセリンや他の代謝物より緩やかに低下した。

10回貼付時の代謝物のC_{max}又は$AUC_{0\text{-}tau}$のブロナンセリンとの比は、M-8及びM-3（8OH）が約 25～30%、その他は 10%以下で、活性代謝物 M-1 は約 5%であった。

図 2.7.2.2-7　血漿中ブロナンセリン及び代謝物の濃度推移（N=9、平均値）

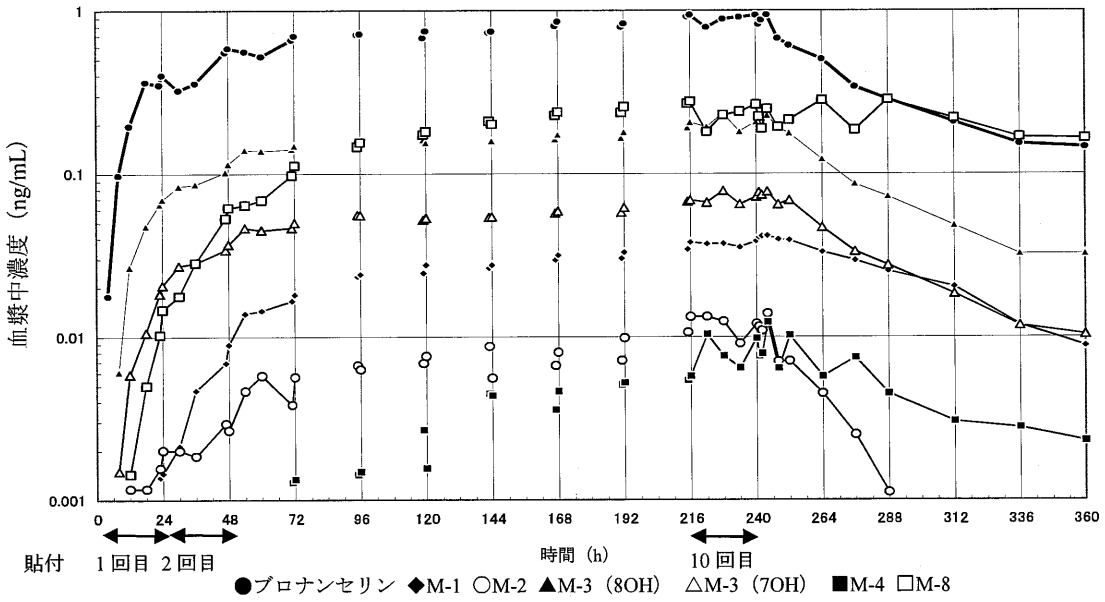


表 2.7.2.2-7　血漿中ブロナンセリン及び代謝物の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	MRC_{max} [b]		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	MRC_{max} [b]
ブロナンセリン	0.4094±0.2488	9.82±5.37		M-2	—[a]	0.05±0.14	
	0.9566±0.4105	21.05±9.40			0.0203±0.0090	0.28±0.28	0.02±0.00
M-1	—[a]	0.10±0.16		M-4	—[a]	0.00±0.00	
	0.0432±0.0139	0.89±0.32	0.05±0.01		0.0155±0.0060	0.19±0.21	0.02±0.00
M-3 (7OH)	0.0346±0.0265	0.69±0.51		M-8	—[a]	0.74±0.74	
	0.0840±0.0301	1.68±0.63	0.09±0.02		0.2819±0.1723	5.50±3.59	0.29±0.09
M-3 (8OH)	0.1004±0.0473	2.11±1.41					
	0.2475±0.1074	4.90±1.79	0.27±0.05				

平均値±SD　代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ 上段：初回貼付時　下段：最終貼付時
a）算出せず　b）MRC_{max}=（最終貼付時の代謝物 C_{max}）/（最終貼付時のブロナンセリンの C_{max}）

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

健康成人男性被験者 12 名を対象とし、旧処方製剤 32 mg 1 枚又は新処方製剤 20 mg 1 枚を単回貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度を検討した。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%）、$AUC_{0\text{-}96}$ 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（2.7.1.2.1 項参照）。

2.7.2.2.2.4　貼付部位試験（D4904059：資料番号 5.3.3.3.01）

健康成人男性 36 名を対象に、新処方製剤 20 mg 1 枚を 24 時間単回貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度に対する貼付部位（Cohort 1 では上背部、胸部及び上腕部、Cohort 2 では上背部、腹部及び下背部）の影響を、3 期クロスオーバー法により検討した。血漿中ブロナンセリン濃度推移を図 2.7.2.2-8 に、貼付部位の影響を検討した結果を表 2.7.2.2-8 に示す。

上背部と比較して胸部、上腕部及び腹部の C_{max} の幾何平均比は 72～76%であったが、$AUC_{0\text{-}96}$ の幾何平均比は 78～81%と 80%付近であり、$AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均比はほぼ 80%以上であった。その他のパラメータも貼付部位の違いによる大きな差はなかった。

一方、上背部に対する下背部の幾何平均比は、C_{max}、$AUC_{0\text{-}96}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ のいずれも 80%を超えており、両部位からの吸収はほぼ同等であった。

以上の結果より、ブロナンセリンの吸収量は上背部と胸部、上腕部、腹部及び下背部で同程度であると考えられた。

図 2.7.2.2-8　血漿中ブロナンセリン濃度推移　（各 Cohort N=18、平均値±SD）

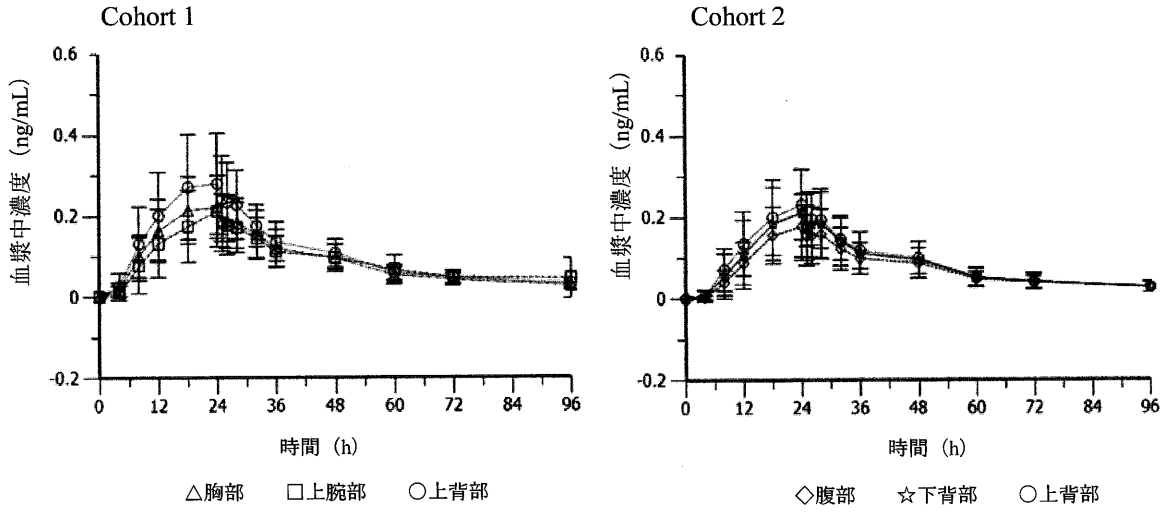


表 2.7.2.2-8　貼付部位の影響検討結果

Cohort 1

パラメータ	部位	比較貼付部位 a)（胸部又は上腕部）	対照貼付部位 a)（上背部）	幾何平均比（%）	90%信頼区間	
					下限	上限
C_{max}（ng/mL）	胸部	0.208	0.275	75.53	63.02	90.52
	上腕部	0.198	0.275	71.78	59.89	86.02
AUC_{0-96}（ng·h/mL）	胸部	7.982	10.112	78.93	66.96	93.04
	上腕部	7.910	10.112	78.22	66.36	92.20
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	胸部	9.285	11.720	79.23	67.78	92.61
	上腕部	9.782	11.720	83.46	71.40	97.56

a）最小二乗幾何平均

Cohort 2

パラメータ	部位	比較貼付部位 a)（腹部又は下背部）	対照貼付部位 a)（上背部）	幾何平均比（%）	90%信頼区間	
					下限	上限
C_{max}（ng/mL）	腹部	0.170	0.224	76.10	67.16	86.23
	下背部	0.197	0.224	87.91	77.59	99.62
AUC_{0-96}（ng·h/mL）	腹部	6.401	7.895	81.08	72.69	90.44
	下背部	7.226	7.895	91.53	82.06	102.10
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	腹部	7.934	9.088	87.31	77.46	98.41
	下背部	8.713	9.088	95.88	85.06	108.08

a)　最小二乗幾何平均

2.7.2.2.2.5　患者 P1 試験（D4904063：資料番号 5.3.3.2.01）

統合失調症患者 8 名を対象に、新処方製剤 20 mg 4 枚を 1 日 1 回 2 週間上背部に反復貼付し、安全性及び忍容性、血漿中薬物濃度、ベースラインからの Positive and Negative

Syndrome Scale (PANSS) 合計スコア変化量及び Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) スコア変化量を評価した。

血漿中薬物濃度測定のための採血は、貼付開始日 (Day 1) 貼付前、Day 8、Day 14 及び Day 15 に行った。図 2.7.2.2-9 に被験者ごとの、表 2.7.2.2-9 に測定時点ごとの血漿中ブロナンセリン濃度の要約を示す。

血漿中ブロナンセリン濃度は、2 名で貼付 8 日目と比較して 14 及び 15 日目に上昇したが、それ以外の被験者では貼付 8、14 及び 15 日目で大きく変わらなかった。

本試験で発現した有害事象はすべて軽度であり、統合失調症患者に、新処方製剤 80 mg を 1 日 1 回 2 週間反復貼付したときの安全性に大きな問題は認められなかった。

図 2.7.2.2-9　被験者ごとの血漿中ブロナンセリン濃度

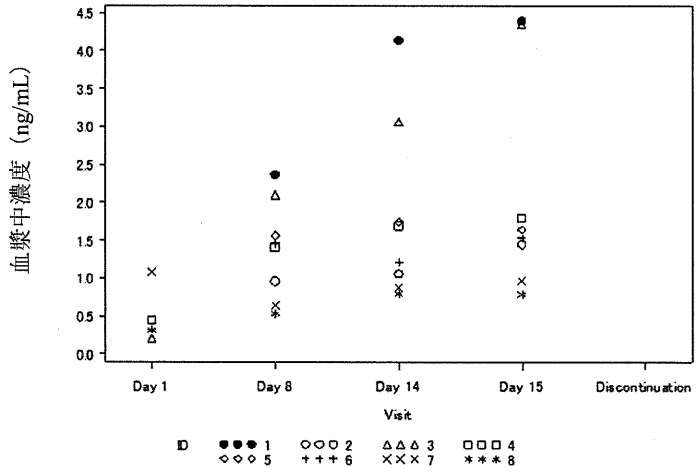


表 2.7.2.2-9　血漿中ブロナンセリン濃度の要約

(ng/mL)

Visit	N[b)]	平均値　(SD)	幾何平均値	最小値	中央値	最大値
Day 1 [a)]	4	0.51453 (0.39037)	0.42383	0.2078	0.38475	1.0808
Day 8	8	1.38044 (0.65292)	1.23105	0.5331	1.43460	2.3693
Day 14	8	1.82489 (1.18647)	1.55288	0.7990	1.45145	4.1409
Day 15	8	2.11615 (1.43342)	1.76882	0.7878	1.58780	4.3959

a) 貼付前　b) 当該 visit で測定値が得られた被験者数

2.7.2.2.2.6　加温の影響試験 (D4904066：資料番号 5.3.3.4.01)

健康成人男性 12 名を対象に、申請製剤 40 mg 1 枚を 24 時間上背部に単回貼付し、貼付開始 20 時間後から 2 時間、又はテープ除去 (貼付開始 24 時間後) 直後から 2 時間、貼付

した箇所を加温パッドで加温（設定温度 40℃）したときの血漿中ブロナンセリンの薬物動態への影響を検討した。図 2.7.2.2-10 に血漿中ブロナンセリン濃度推移を、2.7.2.2-10 に各用法の血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータを、表 2.7.2.2-11 に薬物動態パラメータの比較結果を示す。

血漿中ブロナンセリン濃度は、本剤貼付中に加温した場合、除去後に加温した場合共に非加温時と同様の推移を示した。非加温時に対する加温時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値比は、貼付中加温で 95.88%及び 96.80%、除去後加温で 102.73%及び 99.48%であり、加温によるブロナンセリンの薬物動態への影響は認められなかった。

図 2.7.2.2-10　血漿中ブロナンセリン濃度推移　[a）貼付中加温と非加温：N=12、b）除去後加温と非加温：N=12、平均値±SD]

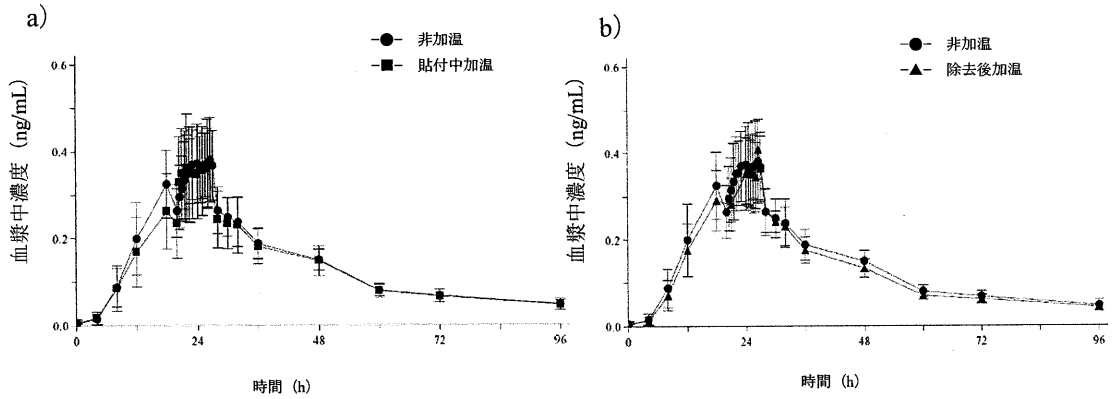


表 2.7.2.2-10 血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータ

用法	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
非加温　（N=12）	0.4167±0.0897	13.161±2.765	16.187±4.459	41.9±17.0	25.3（22.0, 27.0）
貼付中加温（N=12）	0.4000±0.0992	12.433±3.342	15.035±4.289	38.1±11.5	22.8（21.0, 26.0）
除去後加温（N=12）	0.4221±0.0752	12.114±2.111	15.354±2.842	51.3±24.8	26.5（24.5, 26.5）

平均値±SD、t_{max} は中央値（最小値、最大値）

表 2.7.2.2-11　薬物動態パラメータの比較結果

用法	パラメータ	加温時 a)	非加温時 a)	幾何平均比 (%)	90%信頼区間	
					下限	上限
貼付中加温 (N=12)	$C_{max,\ 20\text{-}24}$ (ng/mL)	0.37	0.38	95.88	88.53	103.83
	$AUC_{20\text{-}24}$ (ng·h/mL)	1.28	1.32	96.80	87.79	106.73
除去後加温 (N=12)	$C_{max,\ 24\text{-}28}$ (ng/mL)	0.42	0.40	102.73	96.81	109.02
	$AUC_{24\text{-}28}$ (ng·h/mL)	1.38	1.39	99.48	92.56	106.91

a) 最小二乗幾何平均

2.7.2.2.2.7　72 時間貼付試験　(D4904073：資料番号 5.3.3.1.03)

健康成人男性 12 名を対象に、申請製剤 40 mg 1 枚を 72 時間上背部に単回貼付したときの薬物動態を検討した。図 2.7.2.2-11 に血漿中ブロナンセリン濃度推移を、表 2.7.2.2-12 に血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータを示す。

血漿中ブロナンセリン濃度は、貼付 4 時間後以降上昇し、貼付 22.5 時間後に最大値を示した後、緩やかに低下した。貼付 72 時間後に治験薬を除去すると、血漿中ブロナンセリン濃度は半減期 53.8 時間で消失した。

図 2.7.2.2-11　血漿中ブロナンセリン濃度推移（N=12、平均値±SD）

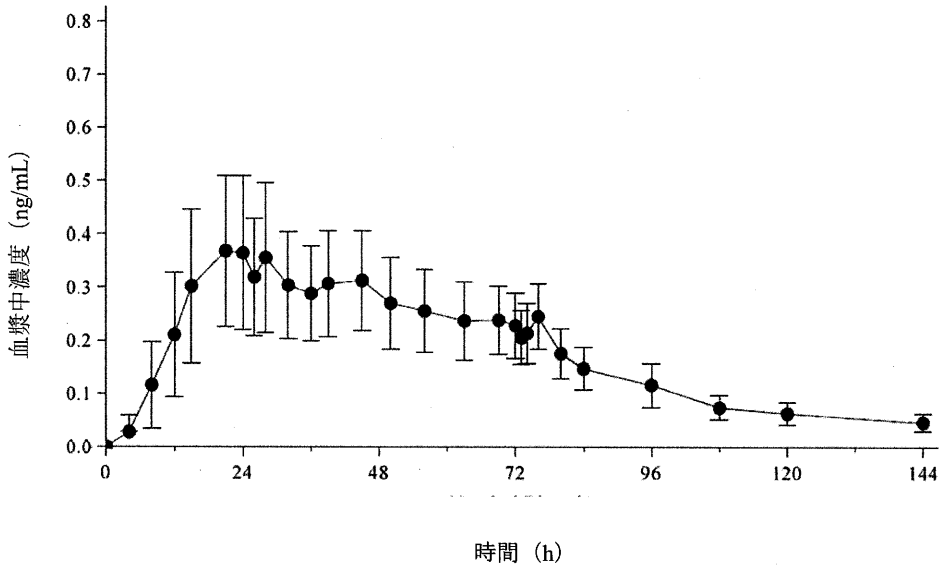


表 2.7.2.2-12　血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータ

N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} [a)] (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
12	0.389±0.142	25.547±8.148	29.170±9.944	53.8±24.5	22.5（21.0, 63.0）

平均値±SD、t_{max}は中央値（最小値、最大値）
a）t=144 時間

2.7.2.2.2.8　PET 試験　（D4904019：資料番号 5.3.4.2.01）

統合失調症患者を対象に、ロナセン錠を 8 又は 16 mg/日（同意取得前に服薬していたロナセン錠と同一用量）で 1 日 2 回 2 週間（最長 4 週間）投与（錠剤投与期）した後、新処方製剤 10、20、40、60 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 2 週間（最長 4 週間）上背部又は胸部に貼付（テープ剤貼付期）し、錠剤投与開始 2 週間後及び本剤貼付開始 2 週間後の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を positron emission tomography（PET）により検討した。なお、貼付部位はテープ剤貼付期を通じて変更しないこととした。

錠剤の投与を開始した 18 名のうち 16 名がテープ剤貼付期に移行した。錠剤 8 mg/日を服薬した 5 名のうち 3 名がテープ剤 10 mg/日を、2 名が 20 mg/日を貼付した。また、錠剤 16 mg/日を服薬した 11 名のうち 3 名がテープ剤 40 mg/日を、4 名が 60 mg/日を、4 名が 80 mg/日を貼付した。テープ剤 60 及び 80 mg/日を貼付した各 1 名が貼付を中止し、14 名が貼付を完了した。

錠剤投与期の PET スキャンは、血漿中ブロナンセリン濃度がトラフ時（PET スキャン 1 回目）とピーク時（PET スキャン 2 回目）に実施した。

テープ剤貼付期の PET スキャンは、反復貼付試験の結果から想定される血漿中ブロナンセリン濃度の T_{min} 及び T_{max} と、PET スキャンを実施可能な時間帯を考慮して実施した。

また、錠剤投与期及びテープ剤貼付期の各 PET スキャンの前後に 1 回ずつ血漿中薬物濃度測定用採血を実施した。

(1) 線条体ドパミン D_2 受容体占有率

錠剤投与期及びテープ剤貼付期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に、被験者ごとの線条体ドパミン D_2 受容体占有率を図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13 に示す。

錠剤及びテープ剤の各投与量での線条体ドパミン D_2 受容体の占有率（平均値）を比較したところ、錠剤 8 mg/日の PET スキャン 1 回目（トラフ）及び 2 回目（ピーク）が 52.86% 及び 65.50%だったのに対し、テープ剤 40 mg/日の PET スキャン 1 回目及び 2 回目は 60.27% 及び 62.10%で、錠剤 8 mg/日の占有率の範囲内であった。また、錠剤 16 mg/日の PET スキャン 1 回目（トラフ）及び 2 回目（ピーク）が 58.78%及び 73.77%に対し、テープ剤 80 mg/日の PET スキャン 1 回目及び 2 回目は 72.80%及び 67.03%で錠剤 16 mg/日の占有率の範囲内であった。

表 2.7.2.2-13　錠剤投与期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率

(%)

投与群	Sequence	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値
8 mg（N=5）	1	5	52.86　(7.09)	43.6	52.50	63.4
	2	5	65.50　(5.26)	60.3	63.20	72.7
16 mg（N=9）	1	9	58.78　(7.71)	45.7	59.20	68.8
	2	9	73.77　(3.92)	68.6	73.70	79.8

Sequence 1：PET スキャン 1 回目（トラフ）、Sequence 2：PET スキャン 2 回目（ピーク）
N：被験者数、n：データ数、テープ剤貼付期の PET スキャンまで実施した 14 名のデータ

図 2.7.2.2-12　錠剤投与期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率（個別値、N=14）

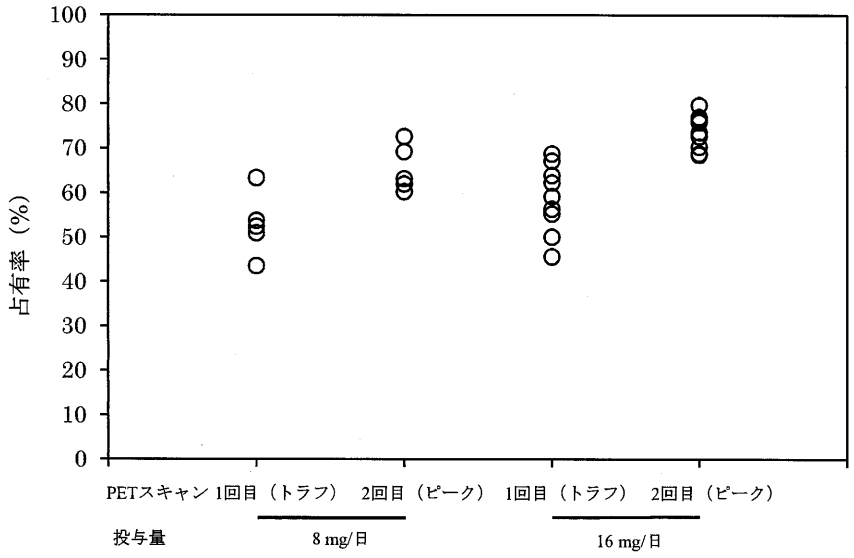


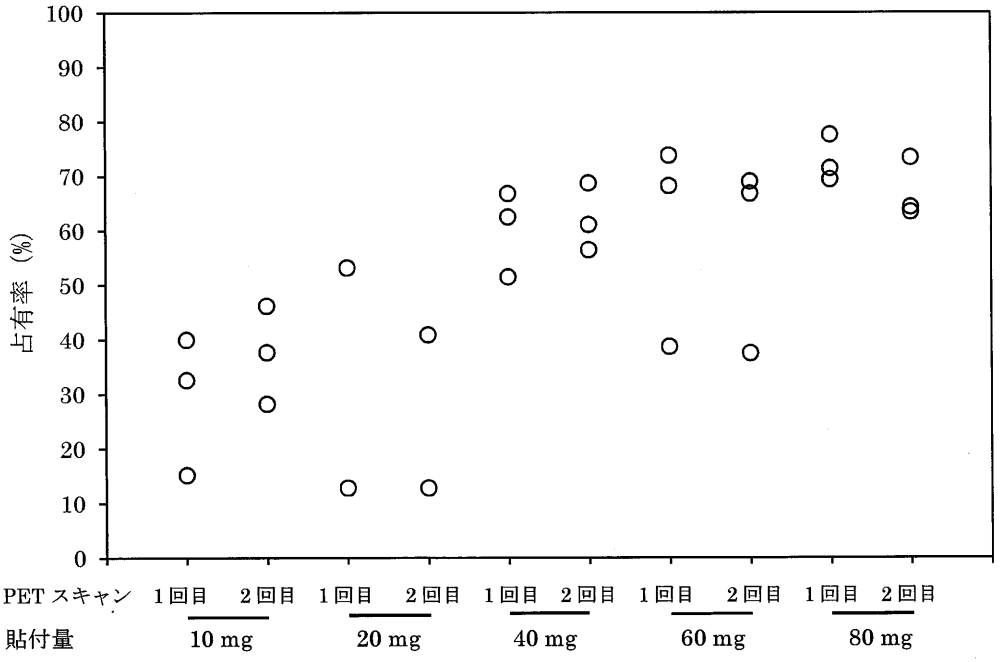
表 2.7.2.2-14　テープ剤貼付期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率

(%)

貼付群	Sequence	n	平均値（SD）	最小値	中央値	最大値
10 mg （N=3）	1	3	29.27（12.73）	15.2	32.60	40.0
	2	3	37.37（9.00）	28.2	37.70	46.2
	合計	6	33.32（10.81）	15.2	35.15	46.2
20 mg （N=2）	1	2	33.00（28.57）	12.8	33.00	53.2
	2	2	26.85（19.87）	12.8	26.85	40.9
	合計	4	29.93（20.40）	12.8	26.85	53.2
40 mg （N=3）	1	3	60.27（7.89）	51.5	62.50	66.8
	2	3	62.10（6.16）	56.5	61.10	68.7
	合計	6	61.18（6.41）	51.5	61.80	68.7
60 mg （N=3）	1	3	60.23（18.86）	38.7	68.20	73.8
	2	3	57.77（17.59）	37.5	66.80	69.0
	合計	6	59.00（16.36）	37.5	67.50	73.8
80 mg （N=3）	1	3	72.80（4.28）	69.4	71.40	77.6
	2	3	67.03（5.53）	63.4	64.30	73.4
	合計	6	69.92（5.43）	63.4	70.40	77.6

Sequence 1：PET スキャン 1 回目、Sequence 2：PET スキャン 2 回目
N：被験者数、n：データ数

図 2.7.2.2-13　テープ剤貼付期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率（個別値、N=14）



(2) 血漿中ブロナンセリン濃度

錠剤投与期及びテープ剤貼付期の PET スキャン実施日の血漿中ブロナンセリン濃度（1及び2回目）を表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-16 に示す。

錠剤投与期の血漿中ブロナンセリン濃度は PET スキャン 1 回目（トラフ）より 2 回目（ピーク）の測定時の方が高く、テープ剤貼付期はスキャン 1 回目と 2 回目の測定時で同程度であった。テープ剤 60 mg 群で高濃度を示した 1 名を除くと、錠剤とテープ剤のいずれも、投与量に応じて血漿中ブロナンセリン濃度は高くなる傾向がみられた。

テープ剤貼付期の血漿中ブロナンセリン濃度と用量の関係をパワーモデルで解析したところ、傾き（95%信頼区間）は 0.961（0.743-1.18）であり、血漿中ブロナンセリン濃度は用量に比例した（図 2.7.2.2-14）。

表 2.7.2.2-15　錠剤投与期の血漿中ブロナンセリン濃度

(ng/mL)

投与群	Sequence	n[a)]	平均値（SD）	幾何平均値	最小値	中央値	最大値
8 mg（N=5）	1	10	0.32000（0.10079）	0.30573	0.1965	0.32090	0.4799
	2	10	0.49058（0.15756）	0.46596	0.2540	0.53800	0.7337
16 mg（N=9）	1	18	0.65351（0.64907）	0.47828	0.2090	0.43135	2.4638
	2	18	1.07200（1.05348）	0.78284	0.3753	0.63190	3.8713

Sequence 1：PET スキャン 1 回目（トラフ）、Sequence 2：PET スキャン 2 回目（ピーク）
N：被験者数、n：データ数、テープ剤貼付期の PET スキャンまで実施した 14 名のデータ
a）PET スキャン前後の測定値を併せて集計

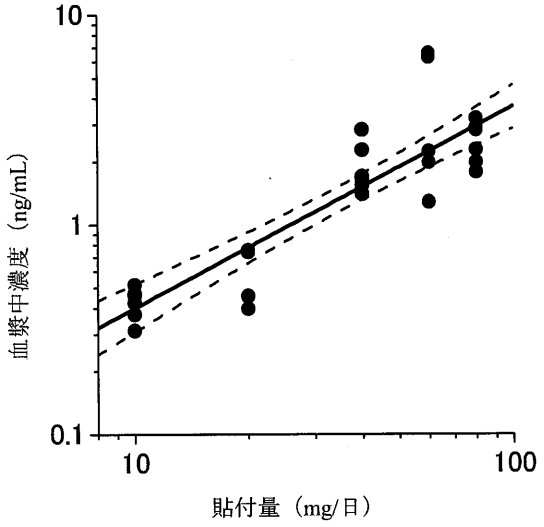
表 2.7.2.2-16　テープ剤貼付期の血漿中ブロナンセリン濃度

(ng/mL)

貼付群	Sequence	n[a)]	平均値（SD）	幾何平均値	最小値	中央値	最大値
10 mg（N=3）	1	6	0.42478（0.04684）	0.42261	0.3602	0.42705	0.4901
	2	6	0.43152（0.09831）	0.42163	0.3046	0.46155	0.5613
20 mg（N=2）	1	4	0.60155（0.16657）	0.58372	0.4270	0.61675	0.7457
	2	4	0.57840（0.20726）	0.54985	0.3949	0.57700	0.7647
40 mg（N=3）	1	6	2.02845（0.63334）	1.95365	1.4925	1.69525	2.8633
	2	6	1.77953（0.41346）	1.74190	1.3724	1.66025	2.4262
60 mg（N=3）	1	6	3.36878（2.53118）	2.66430	1.2759	2.24035	6.8730
	2	6	3.19632（2.44328）	2.52287	1.2169	1.98330	6.3926
80 mg（N=3）	1	6	2.78422（0.43313）	2.75492	2.1621	2.84640	3.2703
	2	6	2.22118（0.53930）	2.17012	1.6617	1.98735	3.0173

Sequence 1：PET スキャン 1 回目、Sequence 2：PET スキャン 2 回目、N：被験者数、n：データ数
a）PET スキャン前後の測定値を併せて集計

図 2.7.2.2-14　血漿中ブロナンセリン濃度のパワーモデル解析



実線：回帰直線　破線：90%信頼区間

(3) 線条体ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度

錠剤投与期及びテープ剤貼付期の線条体ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の散布図を図 2.7.2.2-15 及び図 2.7.2.2-16 に示す。

受容体占有率は、血漿中ブロナンセリン濃度に応じて高くなり、血漿中ブロナンセリン濃度が錠剤投与時には約 0.5 ng/mL、テープ剤貼付期には約 2 ng/mL を超えると、60～80%の占有率を示した。

図 2.7.2.2-15　線条体ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度
（錠剤投与期）

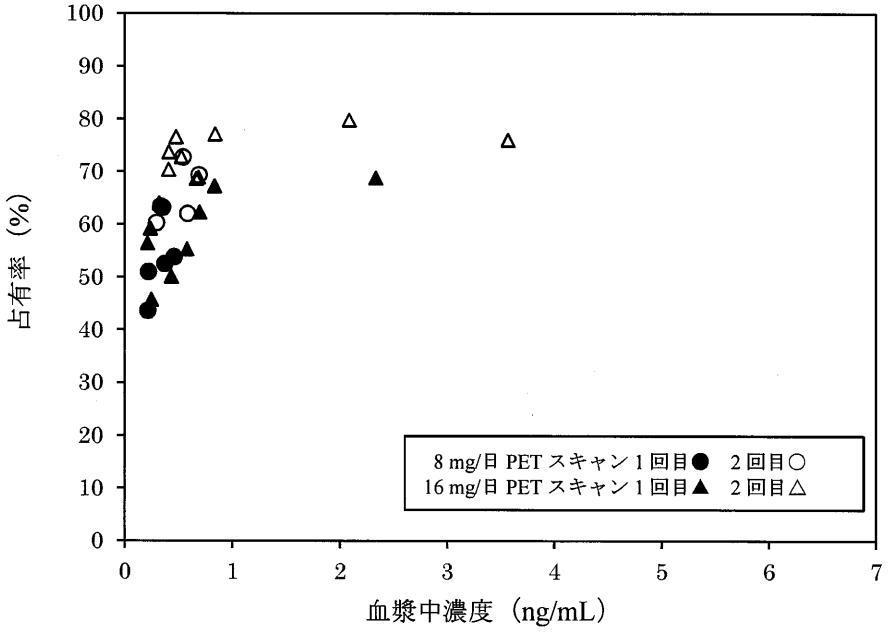
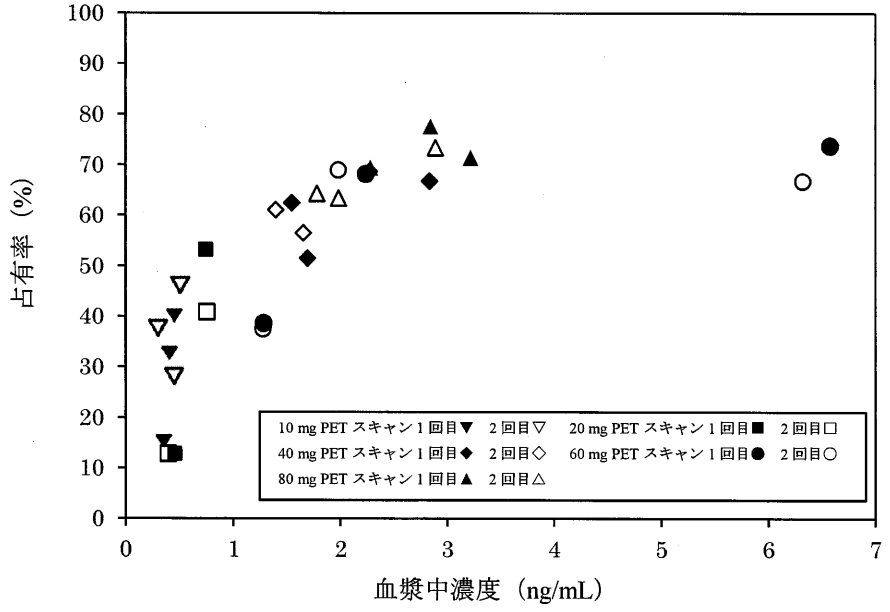


図 2.7.2.2-16　線条体ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度
（テープ剤貼付期）



2.7.2.2.2.9　20 試験　（D4904020：資料番号 5.3.5.1.01）

統合失調症患者に申請製剤 40 又は 80 mg/日、あるいはプラセボを二重盲検下で 6 週間背部、胸部又は腹部のいずれか一つの部位に貼付し、貼付開始 1、2 及び 6 週に血漿中薬物濃度を測定した。なお、貼り替え時には、それまで貼付していた部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合はそれまで貼付していた箇所とは別の箇所に貼付した。本試験は、日本を含む 8 の国と地域（日本、台湾、韓国、中国、フィリピン、マレーシア、ウクライナ、ロシア）で実施した多施設共同試験である。6 週間の二重盲検治療期を完了し、安全性に問題ない被験者は非盲検治療期に移行し、申請製剤を 40～80 mg/日（貼付量調節の基準に基づき適宜増減）で 28 週間（日本以外）又は 52 週間（日本）貼付した。非盲検治療期には、28 週及び 52 週（日本のみ）に薬物濃度測定を実施した。本項には、申請製剤 40 又は 80 mg/日を貼付した二重盲検治療期のデータを記載した。なお、非盲検治療期のデータを、申請製剤を 40～80 mg/日（投与量調節の基準に基づき適宜増減）で 52 週間反復貼付した D4904040 試験の結果と比較したところ、直近の貼付用量別の血漿中ブロナンセリン濃度は両試験でほぼ同程度であった。

(1) 血漿中ブロナンセリン濃度

表 2.7.2.2-17 に、二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を示す。Week 1、2、6 の血漿中ブロナンセリン濃度は、40 mg 群で 0.667±0.376、0.885±0.515、1.162±0.814 ng/mL、80 mg 群で 1.325±0.760、1.831±0.978、2.226±1.306 ng/mL であり、用量に依存して血漿中ブロナンセリン濃度は高値を示した。

また、測定時期ごとの血漿中ブロナンセリン濃度を比較すると、Week 1 及び 2 の濃度はいずれの用量でも Week 6 の濃度の 60 及び 80%程度であった。

表 2.7.2.2-17　血漿中ブロナンセリン濃度

用量	40 mg			80 mg		
時期	N	濃度（ng/mL）	比 a)	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	187	0.66665 (0.375905)	0.57	192	1.32481 (0.760173)	0.59
Week 2	175	0.88470 (0.515422)	0.76	184	1.83108 (0.978002)	0.82
Week 6	162	1.16236 (0.813989)	1	169	2.22628 (1.306073)	1

平均値（SD）
a)Week 6 の濃度に対する Week 1 及び 2 の濃度比

更に、用量比例性及び様々な要因［貼付部位、性別、年齢、集団（日本/日本以外）］が血漿中ブロナンセリン濃度に及ぼす影響を検討した。

1) 用量比例性

40 mg群に対する80 mg群の濃度の比を時期ごとに集計した結果を表 2.7.2.2-18に示す。いずれの時期でも、80 mg 群で得られた血漿中ブロナンセリン濃度は 40 mg 群の約2倍であった。

表 2.7.2.2-18　用量比例性の検討

用量	40 mg		80 mg		
時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	187	0.66665 (0.375905)	192	1.32481 (0.760173)	1.99
Week 2	175	0.88470 (0.515422)	184	1.83108 (0.978002)	2.07
Week 6	162	1.16236 (0.813989)	169	2.22628 (1.306073)	1.92

平均値（SD）

a) 同時期の 40 mg/日貼付群に対する 80 mg/日貼付群の濃度比

2) 貼付部位

血漿中ブロナンセリン濃度を用量別、薬物濃度測定用採血直近の貼付部位別に集計した結果を表 2.7.2.2-19 に示す。胸部及び腹部貼付時の背部貼付時に対する比は概ね1付近であり、貼付部位間で血漿中ブロナンセリン濃度に差はないと考えられた。

表 2.7.2.2-19　貼付部位の検討

用量	40 mg							
貼付部位	背部		胸部			腹部		
時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	122	0.68786 (0.372381)	30	0.70684 (0.377943)	1.03	35	0.55824 (0.377564)	0.81
Week 2	125	0.86463 (0.494637)	26	0.77613 (0.491512)	0.90	24	1.10686 (0.600916)	1.28
Week 6	97	1.22522 (0.809076)	27	0.89264 (0.655724)	0.73	38	1.19353 (0.904483)	0.97

平均値（SD）

a)同時期の背部貼付群に対する濃度比

用量	80 mg							
貼付部位	背部		胸部			腹部		
時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	110	1.35050 (0.827438)	41	1.27534 (0.699239)	0.94	41	1.30535 (0.632432)	0.97
Week 2	124	1.84749 (1.050172)	24	1.92560 (0.716808)	1.04	36	1.71157 (0.875142)	0.93
Week 6	92	2.27083 (1.355682)	33	2.24153 (1.562915)	0.99	44	2.12171 (0.970431)	0.93

平均値（SD）

a)同時期の背部貼付時に対する濃度比

3) 性別

血漿中ブロナンセリン濃度を用量別、男女別に時期ごとに集計した結果を表 2.7.2.2-20 に示す。男性の濃度に対する女性の濃度の比（女性/男性）は 0.88～1.24 であり、血漿中ブロナンセリン濃度に性差は認められなかった。

表 2.7.2.2-20　性別の検討

用量	40 mg					80 mg				
性別	男性		女性			男性		女性		
時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	113	0.66746 (0.377142)	74	0.66541 (0.376576)	1.00	113	1.38384 (0.836162)	79	1.24037 (0.631523)	0.90
Week 2	106	0.87348 (0.526455)	69	0.90194 (0.501318)	1.03	109	1.92812 (1.052400)	75	1.69006 (0.845532)	0.88
Week 6	100	1.06528 (0.803899)	62	1.31894 (0.812133)	1.24	98	2.15232 (1.378973)	71	2.32838 (1.200302)	1.08

平均値（SD）

a)同時期の男性の濃度に対する女性の濃度比

4) 年齢

血漿中ブロナンセリン濃度を用量別、年齢別（65 歳未満：非高齢者、65 歳以上：高齢者）に時期ごとに集計した結果を表 2.7.2.2-21 に示す。非高齢者に対する高齢者の血漿中ブロナンセリン濃度の比（65 歳以上/65 歳未満）は 0.66～1.22 であった。非高齢者に対する高齢者の人数は少なく、ばらつきが大きいものの、血漿中ブロナンセリン濃度に年齢による大きな差は認められなかった。

表 2.7.2.2-21　年齢の検討

用量	40 mg					80 mg				
年齢	65 歳未満		65 歳以上			65 歳未満		65 歳以上		
時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	176	0.67501 (0.383356)	11	0.53290 (0.188479)	0.79	180	1.35338 (0.769401)	12	0.89627 (0.432453)	0.66
Week 2	164	0.88885 (0.530895)	11	0.82287 (0.154378)	0.93	173	1.85288 (0.977299)	11	1.48826 (0.968651)	0.80
Week 6	153	1.14860 (0.815612)	9	1.39620 (0.793728)	1.22	158	2.25466 (1.321521)	11	1.81870 (1.021618)	0.81

平均値（SD）
a)同時期の 65 歳未満の濃度に対する 65 歳以上の濃度比

5)　日本人の血漿中ブロナンセリン濃度

日本及び全体で得られた血漿中ブロナンセリン濃度を用量別に時期ごとに集計した結果を表 2.7.2.2-22 に示す。全体に対する日本の血漿中ブロナンセリン濃度の比（日本/全体）は 0.95～1.38 であり、両者に大きな差は認められなかった。

表 2.7.2.2-22　日本人の血漿中ブロナンセリン濃度の検討

用量	40 mg					80 mg				
集団	全体		日本			全体		日本		
時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	比 a)
Week 1	187	0.66665 (0.375905)	55	0.67089 (0.375866)	1.01	192	1.32481 (0.760173)	57	1.26188 (0.617766)	0.95
Week 2	175	0.88470 (0.515422)	48	1.04196 (0.515350)	1.18	184	1.83108 (0.978002)	53	1.98370 (1.023537)	1.08
Week 6	162	1.16236 (0.813989)	41	1.60418 (0.988074)	1.38	169	2.22628 (1.306073)	48	2.69802 (1.456711)	1.21

平均値（SD）
a)同時期の全体の濃度に対する日本の濃度比

2.7.2.2.2.10　40 試験　（D4904040：資料番号 5.3.5.2.01）

統合失調症患者に申請製剤を 40～80 mg/日（投与量調節の基準に基づき適宜増減）で 52 週間背部、胸部又は腹部のいずれか一つの部位に貼付し、貼付開始後 6 週、28 週、52 週の血漿中薬物濃度を測定した。なお、貼り替え時には、それまで貼付していた部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合はそれまで貼付していた箇所とは別の箇所に貼付した。

本試験は日本国内で実施した多施設共同試験で、2 つの Cohort からなる無対照非盲検の長期投与試験である。Cohort 2 は 52 週のテープ剤貼付期から構成されているのに対し、Cohort 1 には、ロナセン錠から本剤に切り替えたときの安全性及び有効性を検討するため、

テープ剤貼付期の前に 6 週間の錠剤投与期（朝・夕食後 1 日 2 回、8 mg/日で開始し、8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/日で適宜増減）が設けられ、錠剤投与期の投与開始 2 週及び 6 週にも血漿中薬物濃度を測定した。

(1) 血漿中ブロナンセリン濃度

表 2.7.2.2-23 に血漿中ブロナンセリン濃度を示す。薬物濃度測定用採血直近の貼付用量別に比較すると、テープ剤貼付期の血漿中ブロナンセリン濃度は貼付量に応じて高くなり、貼付用量別の血漿中ブロナンセリン濃度は貼付期間を通してほぼ一定であった。また、Cohort 1 と Cohort 2 で血漿中ブロナンセリン濃度に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2.2-23　血漿中ブロナンセリン濃度

		Cohort 1		Cohort 2		合計	
用量	時期	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）	N	濃度（ng/mL）
40 mg	Week 6	54	1.27770 (0.693336)	53	1.28325 (0.683607)	107	1.28044 (0.685285)
	Week 28	42	1.31776 (0.621935)	39	1.23791 (0.770899)	81	1.27931 (0.694359)
	Week 52	36	1.38332 (0.589079)	28	1.37524 (0.852898)	64	1.37978 (0.710324)
60 mg	Week 6	13	2.41681 (1.015579)	20	1.82933 (0.857469)	33	2.06076 (0.953051)
	Week 28	10	2.00631 (1.131228)	16	2.18563 (1.205864)	26	2.11666 (1.158043)
	Week 52	10	1.77293 (1.171509)	11	2.23120 (0.954107)	21	2.01298 (1.061960)
80 mg	Week 6	27	2.67504 (1.688953)	30	2.62419 (1.396680)	57	2.64828 (1.528153)
	Week 28	22	3.28097 (1.874162)	33	2.48135 (1.378156)	55	2.80119 (1.627201)
	Week 52	14	3.18161 (1.843335)	24	2.67580 (1.210500)	38	2.86216 (1.471686)

平均値（SD）

(2) 血漿中代謝物濃度

表 2.7.2.2-24 に血漿中ブロナンセリン濃度に対する代謝物 M-1 濃度の比を表 2.7.2.2-25 に、血漿中ブロナンセリン濃度に対する M-1 以外の代謝物濃度の比を示す。

血漿中ブロナンセリン濃度に対する血漿中代謝物 M-1 濃度の比は、錠剤投与期に 1 程度であったのに対し、テープ剤貼付期 Week 6 には 0.08 となった。この値は、反復貼付試験

（2.7.2.2.2.2 項参照）で得られた値（表 2.7.2.2-7 参照）と同程度であり、貼付期間を通してほとんど変わらなかった。また、他の代謝物についても M-1 と同様、血漿中ブロナンセリンに対する濃度比は、錠剤投与期と比較してテープ剤貼付期に低下した。

表 2.7.2.2-24　血漿中ブロナンセリン濃度に対する代謝物 M-1 濃度の比

	Cohort 1		Cohort 2		合計	
時期 [a)]	N	濃度比	N	濃度比	N	濃度比
Tab-Week 2	95	1.06（0.46）	–[b)]	–[b)]	95	1.06（0.46）
Tab-Week 6	95	1.16（0.36）	–[b)]	–[b)]	94	1.16（0.36）
Week 6	92	0.08（0.11）	98	0.08（0.06）	190	0.08（0.08）
Week 28	71	0.08（0.06）	82	0.07（0.04）	153	0.08（0.05）
Week 52	60	0.09（0.11）	59	0.07（0.03）	119	0.08（0.08）

平均値（SD）
a）Tab-WeeK は錠剤投与期（Cohort 1 のみ）のデータ、b）該当なし

表 2.7.2.2-25　血漿中ブロナンセリン濃度に対する代謝物濃度の比（M-1 以外：Cohort 1 のみで測定）

	M-2		M-3（7OH）		M-3（8OH）		M-4		M-8	
時期	N	濃度比	N	濃度比	N	濃度比	N	濃度比	N	濃度比
Tab-Week 2	69	0.07 (0.06)	95	0.99 (0.34)	95	2.61 (1.21)	95	0.33 (0.18)	95	3.72 (3.40)
Tab-Week 6	57	0.04 (0.03)	94	0.82 (0.27)	94	1.97 (0.84)	95	0.42 (0.20)	95	4.93 (3.48)
Week 6	90	0.03 (0.01)	92	0.09 (0.04)	94	0.21 (0.08)	94	0.05 (0.05)	94	0.41 (0.41)
Week 28	58	0.01 (0.01)	72	0.11 (0.15)	72	0.22 (0.33)	68	0.02 (0.02)	74	0.28 (0.27)
Week 52	41	0.010 (0.003)	60	0.10 (0.05)	60	0.19 (0.10)	55	0.02 (0.02)	60	0.30 (0.59)

平均値（SD）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

(1)　単回貼付時の薬物動態

健康成人に旧処方製剤 32 mg 1～3 枚を 24 時間単回貼付したとき、血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後から上昇して貼付 24 時間後付近で最大になり、その後緩やかに消失した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ は、貼付枚数が多いほど高くなった。

旧処方製剤 3 枚を貼付したとき、代謝物は未変化体よりわずかに遅れて血漿中に出現し、概ね未変化体と同程度の時間で最高濃度に達した後、緩やかに低下した。活性代謝物であ

る M-1 の C_{max} の未変化体に対する割合は 3%であった。また、その他の代謝物の C_{max} の未変化体に対する割合は、29%以下であった（2.7.2.2.2.1 項参照）。

健康成人に申請製剤 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したとき、血漿中ブロナンセリン濃度は、貼付 4 時間後以降上昇し、貼付 22.5 時間後に最大値を示した後、緩やかに低下した。貼付 72 時間後に治験薬を除去すると、血漿中ブロナンセリン濃度は半減期 53.8 時間で消失した（2.7.2.2.2.7 項参照）。

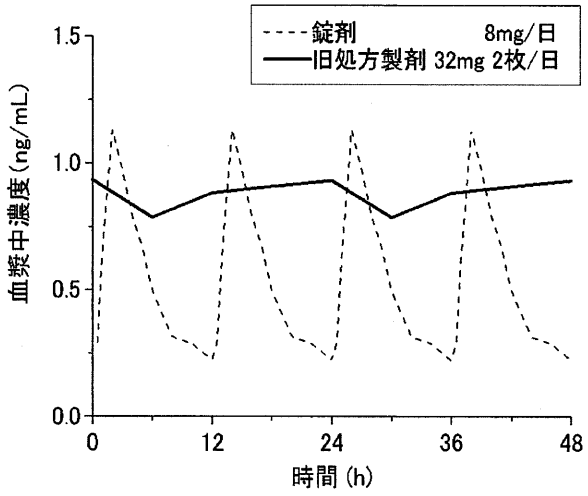
(2) 反復貼付時の薬物動態

健康成人に旧処方製剤 32 mg 2 枚を 1 日 1 回 10 日間反復貼付したとき、血漿中ブロナンセリン濃度は、初回貼付から 3 回目貼付時まで、それぞれの貼付 4～12 時間後から緩やかに上昇して貼付 24 時間後にピークとなることを繰り返し、それぞれの貼付後 24 時間の血漿中濃度は貼付回数が多くなるにつれ高くなった。血漿中ブロナンセリン濃度は、平均の推移から 7 回貼付でほぼ定常状態に達したと考えられ、最終（10 回目）貼付時は貼付 6 時間後まで低下し、その後緩やかに上昇して 24 時間後（本剤除去直前）にピークとなり、除去後は緩やかに低下した。

最終貼付時のブロナンセリンの C_{max} と C_{min} の比の平均値は 1.25 であり、定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度の変動は小さかった（2.7.2.2.2.2 項参照）。なお、ロナセン錠の反復投与試験（1.13.1.1CTD2.7.2.2 2)項参照）で 2 mg を 10 日間反復投与（1 日 2 回食後投与）したとき、最終投与後の血漿中ブロナンセリン濃度の C_{max}（ピーク）及び C_{min}（トラフ）に相当する投与 12 時間後の濃度は、0.566±0.185 及び 0.111±0.0391 ng/mL（平均値±SD）であり、錠剤投与時の C_{max} と C_{min} の比は 5 以上であった。

以上のことから、錠剤投与時と比較すると、テープ剤貼付時は時間経過に伴う血漿中ブロナンセリン濃度の変化は小さく、24 時間の貼付期間を通じて概ね一定に保たれると考えられた（2.7.2.2.2.2 項参照）。ロナセン錠反復投与試験及びテープ剤反復貼付試験のデータに基づき、定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1　錠剤及びテープ剤での血漿中ブロナンセリン濃度推移の比較



錠剤　　：旧処方製剤 32 mg 2 枚が錠剤 8 mg/日に相当すると考えられることから、ロナセン錠反復投与試験（2 mg を 1 日 2 回投与）での最終投与後 0～12 時間の平均濃度を 2 倍し、12 時間ごとに繰り返しプロットした。
テープ剤：反復貼付試験（旧処方製剤 32 mg 2 枚を 1 日 1 回反復貼付）での最終貼付 0～24 時間の平均濃度を 2 回繰り返しプロットした。

(3) 統合失調症患者での薬物動態

統合失調症患者を対象とした PET 試験の結果、錠剤投与期の血漿中ブロナンセリン濃度は、PET スキャン 2 回目（ピーク）が 1 回目（トラフ）よりも高かったが、テープ剤貼付期には 2 回の測定で同程度であった（2.7.2.2.2.8 項参照）。よって、統合失調症患者でも、健康成人と同様にテープ剤では時間経過に伴う血漿中ブロナンセリン濃度の変化が小さいことが示唆された。

また、患者 P1 試験で血漿中ブロナンセリン濃度が貼付 8 日目と比較して 14 及び 15 日目に上昇した被験者が見られたこと（2.7.2.2.2.5 項参照）、20 試験二重盲検治療期 Week 1 及び Week 2 の血漿中ブロナンセリン濃度は、いずれの用量でも Week 6 の濃度の 60%及び 80%程度であったこと（2.7.2.2.2.9 項参照）から、本剤を統合失調症患者に反復貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度は、2 週間程度でほぼ定常状態に達すると考えられた。健康成人を対象とした反復貼付試験（旧処方製剤を 10 日間反復貼付）の結果から、血漿中ブロナンセリン濃度は 7 回の貼付で定常状態に達したと判断したが、実際は 7 日以降も貼付を重ねるごとに徐々に濃度が上昇し、2 週間程度で定常状態に達していると考えられた。

(4) 用量比例性

健康成人を対象にした単回貼付試験で、C_{max} 及び AUC の用量比例性をパワーモデルで解析したところ、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ の回帰式の傾き（95%信頼区間）はそれぞ

れ 0.8480（0.5197～1.1764）及び 0.8590（0.5579～1.1602）であり、傾きの信頼区間は幅が広いものの 1 を含んだ。よって、旧処方製剤 1～3 枚（32～96 mg）の間で、血漿中ブロナンセリン濃度はほぼ用量に比例すると考えられた（2.7.2.2.2.1 項参照）。

統合失調症患者を対象として実施した PET 試験で、得られたテープ剤貼付期定常状態の血漿中ブロナンセリン濃度と用量の関係をパワーモデルで解析したところ、傾き（95%信頼区間）は 0.961（0.743-1.18）であった。よって、新処方製剤 10～80 mg の間で、血漿中ブロナンセリン濃度は用量に比例すると考えられた（2.7.2.2.2.8 項参照）。更に、20 試験二重盲検治療期と 40 試験のデータを併合した解析で、40 mg に対する 80 mg 貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度の比（90%信頼区間）は 2.05（1.87、2.25）であったことから、本剤貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度は用量に比例することが確認された（表 2.7.2.3-1 参照）。

2.7.2.3.2　薬物動態に影響を与える内因性要因

2.7.2.3.2.1　要因の検討

20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験のデータを併合し、血漿中ブロナンセリン濃度に影響する要因の検討を行った（資料番号 5.3.4.2.04 参照）。適切に各種因子の影響を解析するため、貼付開始から薬物濃度測定用採血まで 28 時間以上経過したデータ及び定量下限未満の値は対象から除外した。結果を表 2.7.2.3-1 に示す。個々の結果については、該当する各項目に記載した。

表 2.7.2.3-1　血漿中ブロナンセリン濃度に影響する要因の検討

要因		最小二乗幾何平均比		
		比	90%信頼区間	
			下限	上限
用量 (mg)	40	1	–	–
	60	1.65	1.43	1.91
	80	2.05	1.87	2.25
VISIT (貼付期間)	Week 1	0.624	0.587	0.662
	Week 2	0.830	0.781	0.883
	Week 6	1	–	–
	Week 28	0.981	0.898	1.07
	Week 52	1.02	0.923	1.12
性別	男性	1	–	–
	女性	1.01	0.913	1.11
年齢	65 歳未満	1	–	–
	65 歳以上	0.838	0.689	1.02
集団	日本	1.29	1.12	1.47
	日本以外	1	–	–
貼付部位	背部	1	–	–
	腹部	0.970	0.909	1.04
	胸部	0.906	0.842	0.975

2.7.2.3.2.2　内因性要因

(1) 貼付部位

単回貼付試験及び貼付部位試験で、上背部に貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の部位での薬物動態を比較し、貼付部位の影響を検討した。その結果、単回貼付試験の胸部又は貼付部位試験の下背部に貼付したときの吸収量は上背部貼付時とほぼ同等であった。その他の部位（上腕部、腹部）では C_{max} や $AUC_{0\text{-}96}$ はいずれの試験でもやや低めなものの、定常状態の $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する $AUC_{0\text{-}\infty}$ は上背部貼付時の 80%以上であり、上腕部又は腹部に貼付した場合、吸収量は上背部貼付時と同程度であると判断した（2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.4 項参照）。

また、20 試験の二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を薬物濃度測定用採血直近の貼付部位別に比較したところ、貼付した 3 つの部位間（背部、胸部、腹部）で差は認め

られなかった（2.7.2.2.2.9 項参照）。更に、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して解析したところ、背部に対する腹部及び胸部の濃度比（90%信頼区間下限、上限）は、0.970（0.909、1.04）及び 0.906（0.842、0.975）であり、3 つの部位間で差は認められなかった（表 2.7.2.3-1 参照）。

(2) 性別

20 試験二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を男女別に比較したところ、両者に差は認められなかった（2.7.2.2.2.9 項参照）。更に、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、男性に対する女性の濃度比（90%信頼区間下限、上限）は、1.01（0.913、1.11）であり、血漿中ブロナンセリン濃度に性差は認められなかった（表 2.7.2.3-1 参照）。

(3) 年齢

20 試験二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を年齢別（65 歳未満：非高齢者、65 歳以上：高齢者）に比較したところ、両者に大きな差は認められなかった。更に、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、65 歳未満に対する 65 歳以上の濃度比（90%信頼区間下限、上限）は、0.838（0.689、1.02）であり、血漿中ブロナンセリン濃度に差は認められなかった（表 2.7.2.3-1 参照）。

(4) 体重

20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、体重は血漿中ブロナンセリン濃度に対して有意な影響を示さなかった（資料番号 5.3.4.2.04 参照）。

(5) 日本人の血漿中ブロナンセリン濃度

20 試験二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を日本と全体で比較したところ、両者に大きな差は認められなかった。また、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、日本以外の濃度に対する日本の濃度比（90%信頼区間下限、上限）は、1.29（1.12、1.47）であり、日本と日本以外で、血漿中ブロナンセリン濃度に大きな差は認められなかった（表 2.7.2.3-1 参照）。

(6) 肝機能障害

[「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）]を参考に、40 試験の被験者を肝機能障害のグレードに応じて肝機能障害なし、肝機能障害あり（グレード 1、2）に分類し、貼付 6 週、28 週及び 52 週の血漿中ブロナンセリン濃度をグレードごとにまとめた（表 2.7.2.3-2）。

肝機能障害なしとグレード 1 を比較すると、血漿中ブロナンセリン濃度の平均値、中央値は共に貼付 6 週及び 28 週でグレード 1 が高い傾向を示したものの、貼付 52 週には同程

度であった。また、肝機能障害なしとグレード2を比較すると、貼付6週及び28週には同程度で、貼付52週にはグレード2の方が高値を示した。

グレードの上昇に伴って血漿中ブロナンセリン濃度が増加する明確な傾向は認められていないこと、群ごとの最大値はグレード1、グレード2共に肝機能障害なし群の値を上回ることはなかったことを考慮すると、本剤貼付後の血漿中ブロナンセリン濃度は、肝障害によって、大きく影響を受けないと考えられた。

表 2.7.2.3-2　肝機能グレード別の血漿中ブロナンセリン濃度 a)

(ng/mL)

被験者背景	測定時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肝機能障害なし	貼付6週	169	1.27762	0.677878	0.0078	1.23065	3.7014
	貼付28週	138	1.29558	0.721036	0.0070	1.25563	3.3548
	貼付52週	104	1.38420	0.727940	0.0193	1.27303	3.3685
肝機能障害あり（グレード1）	貼付6週	21	1.55003	0.831604	0.1938	1.51715	3.0562
	貼付28週	17	1.69864	0.864175	0.0508	1.78590	3.1741
	貼付52週	13	1.35773	0.644150	0.3375	1.31747	2.4965
肝機能障害あり（グレード2）	貼付6週	7	1.33610	0.731218	0.4727	1.32230	2.4620
	貼付28週	7	1.38274	0.836903	0.5272	1.28070	3.0877
	貼付52週	6	1.54359	0.670536	0.5886	1.75930	2.2490

a)血漿中ブロナンセリン濃度は、直近の貼付量を40 mg相当に換算して算出した。

(7) 腎機能障害

慢性腎臓病の診療ガイドライン[文献1)]を参考に、40試験の被験者を腎機能障害のグレードに応じてグレード1［eGFR（mL/min/1.73m^2）$=194\times age^{-0.287}\times Cr^{-1.094}$（女性は×0.739） 90以上］、グレード2（eGFR 60以上90未満）、グレード3（30以上60未満）に分類し、貼付6週、28週、52週の血漿中ブロナンセリン濃度をグレードごとにまとめた(表 2.7.2.3-3)。

グレード1とグレード2を比較すると、平均値、中央値共に大きな差は認められなかった。また、グレード1とグレード3を比較すると、貼付6週及び28週にはグレード3の方が平均値、中央値共に高値を示したが、その比は1.5倍未満であった（貼付28週の平均値比：1.46)。

また、最大値について、グレード2及びグレード3の貼付28週の濃度はグレード1と比較して高かったが、その値は貼付6週及び52週のグレード1と同程度であった。

以上のことから、腎機能グレードの上昇に伴って血漿中ブロナンセリン濃度が増加する明確な傾向は認められなかった。

表 2.7.2.3-3　腎機能グレード[a]別の血漿中ブロナンセリン濃度[b]

(ng/mL)

被験者背景	測定時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
グレード1	貼付6週	33	1.14755	0.779226	0.0128	1.10220	2.9994
	貼付28週	27	1.11863	0.547221	0.0330	1.17240	1.9895
	貼付52週	19	1.25717	0.774172	0.0193	1.20750	3.0968
グレード2	貼付6週	132	1.27951	0.632534	0.0078	1.23940	3.0562
	貼付28週	107	1.32225	0.718687	0.0119	1.27360	3.3548
	貼付52週	86	1.40185	0.711852	0.1573	1.34500	3.3685
グレード3	貼付6週	32	1.59550	0.806930	0.2524	1.42075	3.7014
	貼付28週	28	1.63078	0.934682	0.0070	1.52158	3.1741
	貼付52週	18	1.46796	0.670733	0.2801	1.30138	2.7720

a)慢性腎臓病の診療ガイドラインを参考に、eGFR (mL/min/1.73m^2) =194×age$^{-0.287}$×Cr$^{-1.094}$ (女性は×0.739)
90以上をグレード1、60以上90未満をグレード2、30以上60未満をグレード3とした。
b)血漿中ブロナンセリン濃度は、直近の貼付量を40 mg相当に換算して算出した。

2.7.2.3.3　薬物動態に影響を与える外因性要因

(1) 加温の影響

本剤貼付中又は除去直後に貼付個所を2時間加温（設定：40°C）し、血漿中ブロナンセリン濃度への影響を検討したところ、加温による血漿中ブロナンセリン濃度の変化はいずれも認められなかった（2.7.2.2.2.6項参照）。

(2) 薬物動態学的相互作用

ブロナンセリンは主としてCYP3A4によって代謝され、経口投与ではCYP3A4阻害剤による代謝阻害に伴う血漿中ブロナンセリン濃度の顕著な増加が確認され、CYP3A4誘導剤による血漿中ブロナンセリン濃度の低下が推察されている（表 2.7.2.1-1参照）。経口投与では消化管及び肝臓でCYP3A4による初回通過代謝を受けることから、その阻害又は誘導がブロナンセリンのバイオアベイラビリティーを顕著に変化させていると考えられる。一方、本剤は皮膚に貼付され、ブロナンセリンは皮膚から吸収されるため、消化管や肝臓での初回通過代謝を受けず、相互作用の程度は著しく減弱する可能性が推察される。

そこでCYP3A4阻害剤又は誘導剤の国内最大承認用量投与時の定常状態での肝CYP3A4活性を生理学的薬物動態モデルに基づき推定し、ロナセン錠の薬物動態パラメータから、本剤とCYP3A4阻害剤又は誘導剤を併用した場合のブロナンセリンのAUC比（併用/非併用）を推定した（資料番号 5.3.3.4.02参照）。推定に用いたブロナンセリン薬物動態パラメータとしては、錠剤のマスバランス試験結果から吸収率 Fa を算出し、錠剤とグレープフルーツジュース併用で小腸のCYP3A4が完全に阻害されていると仮定してAUC上昇率か

ら小腸アベイラビリティ（Fg）を算出し、健康成人での経口クリアランスと合わせて肝クリアランスを推定した。また錠剤とケトコナゾールとの併用時に小腸及び肝臓の CYP3A4 が完全に阻害されていると仮定し、Dispersion モデルを用いて算出したケトコナゾール併用有無各条件でのブロナンセリンの肝固有クリアランスをもとにブロナンセリンの肝代謝に占める CYP3A4 の寄与率 fmCYP3A4 を算出した。仮定に基づくパラメータについては感度分析を行い、ブロナンセリン AUC 比推定結果の信頼性を確認した。

1) CYP3A4 阻害剤［アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）］

強い CYP3A4 阻害剤イトラコナゾールの国内最大承認用量併用時、ブロナンセリン AUC は 1.84～2.09 倍に増加すると推定された。フルコナゾールの国内最大承認用量併用時では 1.54 倍であった（表 2.7.2.3-4）。本剤の有効用量範囲が 40～80 mg/日であることを考慮し、AUC が 2 倍以上に増加すると推定されるイトラコナゾール内用液、イトラコナゾールと同程度にミダゾラムの AUC を上昇させる報告があるボリコナゾール[文献 2),3)]、臨床での十分な情報はないが *in vitro* 試験でイトラコナゾールと同程度の強い CYP3A4 阻害活性を有するミコナゾール[文献 4)]を併用禁忌とし、AUC 増加が 1.54 倍と推定されたフルコナゾールとそのプロドラッグであるホスフルコナゾールを併用注意とすることが妥当と考えた。また、イトラコナゾールカプセルについては、イトラコナゾール内服液と異なる分類になるのを避けるため、併用禁忌とした。

表 2.7.2.3-4　アゾール系抗真菌剤によるブロナンセリン AUC への影響

併用薬	イトラコナゾール カプセル	イトラコナゾール 内用液	フルコナゾール
併用薬　用法用量（国内最大承認用量）	200 mg 2 回/日	200 mg 2 回/日	400 mg 1 回/日
ブロナンセリン推定 AUC 比（併用/非併用）	1.84	2.09	1.54

イトラコナゾールはカプセルと内用液で生物学的利用率が異なるため、個々に検討した。

2) CYP3A4 阻害剤（HIV プロテアーゼ阻害剤等）

強い CYP3A4 阻害剤リトナビルの国内最大承認用量（600 mg を 2 回/日）併用時、ブロナンセリン AUC は 2.13 倍に増加すると推定された。また、リトナビル以外のプロテアーゼ阻害剤はそれぞれに CYP3A4 阻害作用がある上に、リトナビル (100 mg/回) など他の HIV 阻害剤と併用することが推奨されている。本剤の有効用量範囲が 40～80 mg/日であることを考慮し、AUC 増加が 2.13 倍と推定されたリトナビルの併用を禁忌とすることとした。他のプロテアーゼ阻害剤等についても、リトナビル等との併用を前提としており、併用禁忌とすることとした。

- HIV プロテアーゼ阻害剤
  例：インジナビル（クリキシバン）、ロピナビル・リトナビル配合剤（カレトラ）、ネルフィナビル（ビラセプト）、サキナビル（インビラーゼ）、ダルナビル（プリジスタ）、アタザナビル（レイアタッツ）　ホスアンプレナビル（レクシヴァ）
- テラプレビル（テラビック）
- コビシスタット（スタリビルド）

3) CYP3A4 阻害剤（その他）

エリスロマイシン、クラリスロマイシン併用時のブロナンセリンの AUC は 1.25 倍以上に増加すると推定されたが（表 2.7.2.3-5）、2 倍未満であったため、併用注意とするのが妥当と判断した。

ジルチアゼム併用時の AUC 比は 1.25 倍未満の増加と推定されたため、注意喚起不要と判断した。シクロスポリンとミダゾラムの併用で報告されたミダゾラムの AUC 上昇（2.21 倍）[文献 5)]はジルチアゼムとミダゾラムの併用で報告されたミダゾラム AUC 上昇（4.05 倍）[文献 6)]よりも小さいことから、シクロスポリンもジルチアゼム同様注意喚起不要と判断した。

表 2.7.2.3-5　その他 CYP3A4 阻害剤によるブロナンセリン AUC への影響

併用薬	エリスロマイシン	クラリスロマイシン	ジルチアゼム
併用薬　用法用量 （国内最大承認用量）	300 mg 4 回/日	400 mg 2 回/日	60 mg 3 回/日
ブロナンセリン推定 AUC 比 （併用/非併用）	1.39	1.37	1.22

4) CYP3A4 誘導剤

検討した薬剤（フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、エファビレンツ）併用時のブロナンセリンの AUC は 0.858～0.889 倍に低下すると推定され（表 2.7.2.3-6）、影響は小さいと考えられたため、注意喚起は不要と判断した。

表 2.7.2.3-6　4) CYP3A4 誘導剤によるブロナンセリン AUC への影響

併用薬	フェノバルビタール	カルバマゼピン	リファンピシン	フェニトイン	エファビレンツ
併用薬　用法用量 （国内最大承認用量）	200 mg 1 回/日	600 mg 2 回/日	600 mg 1 回/日	100 mg 3 回/日	600 mg 1 回/日
ブロナンセリン 推定 AUC 比 （併用/非併用）	0.861	0.889	0.858	0.883	0.866

5) トランスポーター

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（2.6.4.7.1 及び 2.6.4.7.2 項参照）。したがって、臨床で上記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（2.6.4.9 項参照）。

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結果、ブロナンセリンはこれらの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（2.6.4.7.3 項参照）。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（IC_{50}）は、臨床での血漿中非結合型濃度と十分乖離していることから、これらのトランスポーターの基質と併用しても、薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.6.4.9 項参照）。

2.7.2.3.4 PK/PD

(1) 錠剤投与時及びテープ剤貼付時のドパミン D_2 受容体占有率

1) ドパミン D_2 受容体占有率

既存の抗精神病薬に広く共通する薬理作用であるドパミン D_2 受容体遮断作用について、これまでの PET による研究では、線条体ドパミン D_2 受容体占有率が約 65%以上で治療効果が発現し、78%以上で錐体外路症状が発現する可能性が高いことが示されている[文献 7),8)]。一方、良好な寛解状態を維持するには、必ずしも 65%以上の占有率を維持し続ける必要はないとの報告もある[文献 9)]。ロナセン錠 8～24 mg/日を統合失調症患者に投与した際の線条体ドパミン D_2 受容体占有率の平均値は、8 mg/日で 60.8%、16 mg/日で 73.4%、24 mg/日で 79.7%と[文献 10)]、いずれの用量もほぼ治療効果が認められると考えられる占有率であり、用量に従い高くなった。

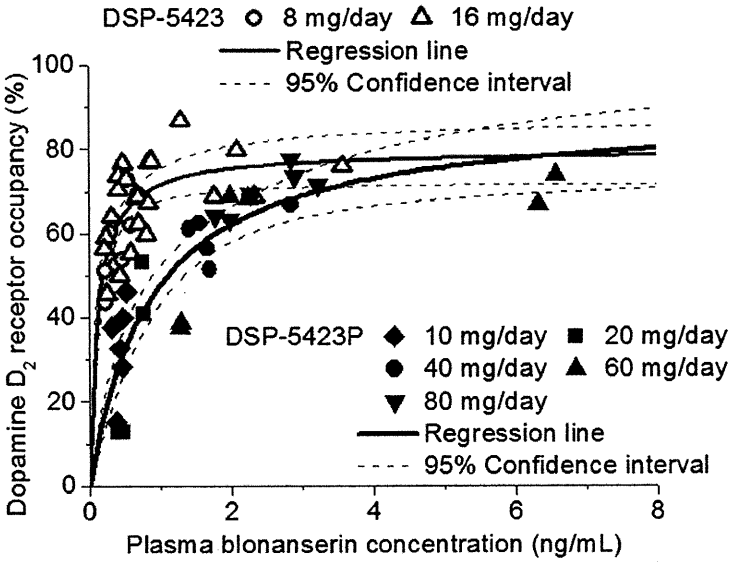
本剤の PET 試験で、錠剤 8 mg/日又は 16 mg/日投与時の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を血漿中ブロナンセリン濃度がトラフ及びピーク付近となる時点で測定したところ、その値はピーク時点の方が高く、8 mg/日の 5 名及び 16 mg/日の 9 名の全員が 60%以上 80%未満であった。テープ剤反復貼付時の線条体ドパミン D_2 受容体占有率は、10 mg/日又は 20 mg/日では 33.32%（15.2～46.2%）、29.93%（12.8～53.2%）でいずれも治療効果発現には不十分と考えられたが、40 mg/日、60 mg/日、80 mg/日では 61.18%（51.5～68.7%）、59.00%（37.5～73.8%）、69.92%（63.4～77.6%）と、錠剤で有効性が示されている 8～16 mg/日での占有率と同程度であったことから（2.7.2.2.2.8 項参照）、治療効果の発現が期待できる結果であった。テープ剤では貼付後経過時間に伴う血漿中濃度の変化が小さく（2.7.2.2.2.2 項参照）24 時間の貼付

期間を通じて概ね一定に保たれ、占有率でも貼付後経過時間による変化が小さく、安定した占有率を示した。

2) ドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の関係（資料番号 5.3.4.2.02 参照）

ロナセン錠投与時又はテープ剤貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度と、ドパミン D_2 受容体占有率の関係を検討した。錠剤投与時及びテープ剤貼付時のドパミン D_2 受容体占有率（Φ）と血漿中ブロナンセリン濃度（C）の関係を図 2.7.2.3-2 に示した。

図 2.7.2.3-2　錠剤（DSP-5423）投与時及びテープ剤（DSP-5423P）貼付時のドパミン D_2 受容体占有率（Φ）と血漿中薬物濃度（C）の関係



また、下記式を用いて非線形最小二乗法にて解析し、「最大占有率（B_{max}）」及び「最大占有率の半量が結合する際の濃度（C_{50}）」推定値とその 95%信頼区間を推定した（表 2.7.2.3-7）。

$$\Phi = \frac{B_{max} \times C}{C_{50} + C}$$

表 2.7.2.3-7　ドパミン D_2 受容体への最大占有率（B_{max}）及び最大占有率の半量が結合する際の濃度（C_{50}）とその 95%信頼区間（CI）

	B_{max} (%)		C_{50} (ng/mL)	
	Estimate	95% CI	Estimate	95%CI
錠剤	79.7	72.3-87.1	0.112	0.0568-0.168
テープ剤	88.7	74.8-102.7	0.857	0.461-1.25

錠剤投与時とテープ剤貼付時ではドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の関係が異なり、テープ剤貼付時に錠剤投与時と同程度の占有率を得るには、錠剤投与時よりも高い血漿中ブロナンセリン濃度が必要であった。その要因として、未変化体に対する代謝物比の違いが考えられた。40 試験で、錠剤投与期の代謝物 M-1 の濃度はブロナンセリンと同程度であったが、テープ剤貼付期には低値を示した。また、M-3（7OH）や M-3（8OH）等、他の代謝物も錠剤投与期と比較してテープ剤貼付期に低い傾向を示した（2.7.2.2.2.10 項参照）。ドパミン D_2 受容体占有への代謝物の寄与を考慮すると、占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の関係が錠剤投与時とテープ剤貼付時で異なった現象を説明できると考えられた（資料番号 5.3.4.2.03 参照）。

3) 錠剤投与時及びテープ剤貼付時のドパミン D_2 受容体占有率の推定と比較（資料番号 5.3.4.2.02 参照）

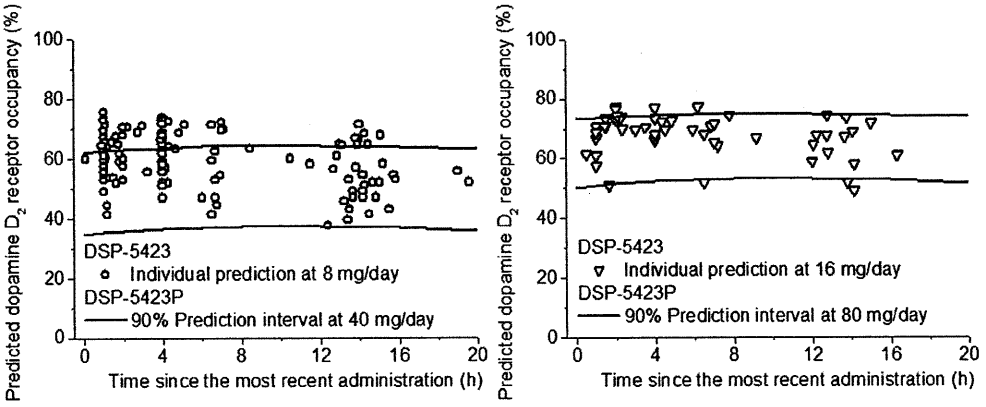
ロナセン錠の維持用量 8 mg/日及び 16 mg/日に対応するテープ剤の用量をドパミン D_2 受容体占有率の観点から推定するため、錠剤投与時及びテープ剤貼付時の占有率の分布を推定した。錠剤投与時の占有率の分布は、統合失調症患者を対象に行ったロナセン錠の長期投与試験の 8 mg/日（1 回 4 mg、1 日 2 回）又は 16 mg/日（1 回 8 mg、1 日 2 回）の用法・用量で得られた血漿中ブロナンセリン濃度（1.13.1.1CTD2.7.2 項、図 2.7.2.2-13 参照）と、表 2.7.2.3-7 のパラメータを用いて推定した。テープ剤貼付期の占有率の分布は、単回貼付試験、反復貼付試験、PK 比較試験、患者 P1 試験及び PET 試験のデータに基づいて行った母集団薬物動態解析の結果から、統合失調症患者にテープ剤 40 mg/日及び 80 mg/日を反復貼付した定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度の 90%予測区間（5 パーセント点及び 95 パーセント点）を算出し（資料番号 5.3.3.5.01 参照）、表 2.7.2.3-7 のパラメータを用いて推定した。

錠剤投与時定常状態での個別推定占有率は、投与後数時間で高く、次の投与前で低い傾向を示した。一方、テープ剤貼付時の占有率の 90%予測区間は、貼付開始後経過時間に関わらず、ほぼ一定の推移を示した。図 2.7.2.3-3 に示すように、錠剤 8 mg/日（1 回 4 mg、1 日 2 回）及び 16 mg/日（1 回 8 mg、1 日 2 回）投与時定常状態での個別推定占有率の多くがテープ剤 40 mg/日及び 80 mg/日貼付時定常状態で

推定される占有率の 90%予測区間に含まれることから、錠剤 8 mg/日又は 16 mg/日の用法・用量と同程度の占有率を示すテープ剤の用量は 40 mg/日又は 80 mg/日と推定された。

本検討結果に基づき、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日を 20 試験の貼付量として設定した。

図 2.7.2.3-3　錠剤（DSP-5423）反復投与時のドパミン D_2 受容体推定占有率とテープ剤（DSP-5423P）反復貼付時のドパミン D_2 受容体占有率 90%予測区間の経時推移



4) 20 試験及び 40 試験の結果から推定されるドパミン D_2 受容体占有率（資料番号 5.3.4.2.04 参照）

20 試験及び 40 試験試験で得られた定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度に基づき、錠剤投与時及びテープ剤貼付時の推定ドパミン D_2 受容体占有率を比較した。錠剤投与時の血漿中ブロナンセリン濃度及び推定ドパミン D_2 受容体占有率については、前項と同じデータを用いた。テープ剤貼付時については、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の血漿中ブロナンセリン濃度から表 2.7.2.3-7 のパラメータを用いて占有率を推定し、統合失調症患者にテープ剤 40 mg/日及び 80 mg/日を反復貼付した定常状態でのドパミン D_2 受容体占有率の 90%予測区間（5 パーセント点、95 パーセント点）及び 20 パーセント点を算出した。なお、定常状態での推定を行うため、貼付開始から薬物濃度測定用採血まで 28 時間以上経過したデータ、貼付開始 1 週間後のデータ及び定量下限未満の値は対象から除外した。

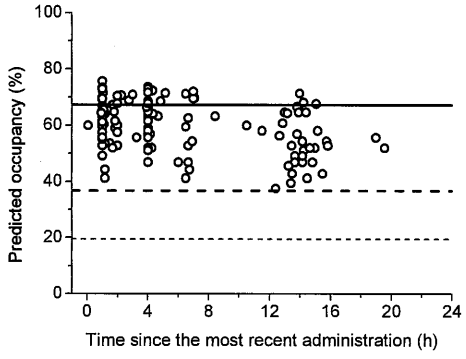
図 2.7.2.3-4 の 1) 及び 2) に示すように、錠剤 8 mg/日（1 回 4 mg、1 日 2 回）及び 16 mg/日（1 回 8 mg、1 日 2 回）投与時定常状態での個別推定占有率の多くがテープ剤 40 mg/日及び 80 mg/日貼付時定常状態で推定される占有率の 95 パーセント点と 20 パーセント点の間に含まれた。錠剤経口投与後数時間の方が次の投与前よりも、テープ剤貼付時の 95 パーセント点を超えるデータが多かった。テープ剤貼付時はほぼ一定の占有率が維持されると期待されるのに対し、錠剤投与時はピーク

とトラフで占有率に差がある特性が影響していると考えられた。また、5 パーセント点は図 2.7.2.3-3 と比べて図 2.7.2.3-4 の方が低く、一部の被験者で十分な曝露が得られなかったが、明確な要因は不明である。大多数の被験者では、錠剤 8 mg/日又は 16 mg/日の用法・用量と同程度の占有率を示すテープ剤の用量は 40 mg/日又は 80 mg/日と考えられた。

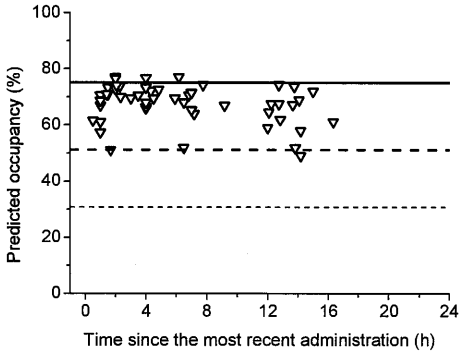
ロナセン錠の最大承認用量である 24 mg/日投与についても、統合失調症患者を対象に行った長期投与試験の 24 mg/日（1 回 12 mg、1 日 2 回）の用法・用量で得られた血漿中ブロナンセリン濃度（1.13.1.1CTD2.7.2 項、図 2.7.2.2-13 参照）から占有率を推定し、図 2.7.2.3-4 の 3) にて、テープ剤 80 mg/日貼付時定常状態の占有率と比較した。錠剤 24 mg/日投与時は、錠剤 16 mg/日投与時に比べ、テープ剤 80 mg/日での 95 パーセント点を超えるデータの割合が増加したが、95 パーセント点を超えないデータも多かった。

図 2.7.2.3-4　錠剤反復投与時のドパミン D_2 受容体推定占有率と第 3 相試験データに基づくテープ剤反復貼付時のドパミン D_2 受容体占有率予測区間の時間推移

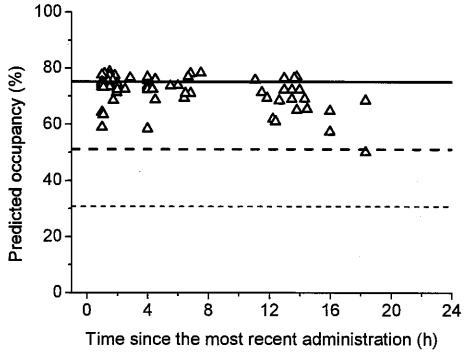
1)　錠剤 8 mg/日とテープ剤 40 mg/日



2) 錠剤 16 mg/日とテープ剤 80 mg/日



3)　錠剤 24 mg/日とテープ剤 80 mg/日



シンボル：錠剤投与時定常状態での個別推定占有率

実線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率 95 パーセント点

破線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率 20 パーセント点

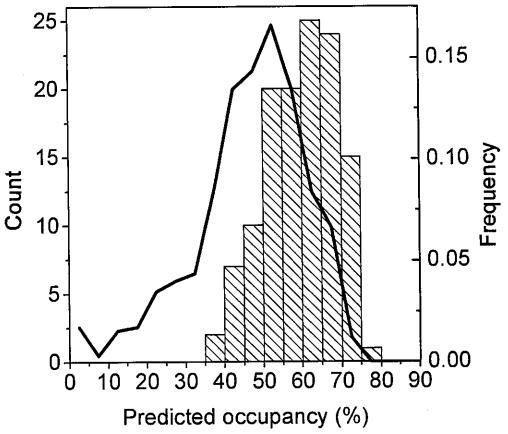
点線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率 5 パーセント点

次に錠剤投与時の推定占有率のヒストグラムとテープ剤貼付時の推定占有率分布頻度を図 2.7.2.3-5 に示した。テープ剤貼付時には一部推定占有率が低い被験者が含まれたが、増量することによってその割合は減ると考えられた。また錠剤を 8 mg/日経口投与時の推定占有率の多くはテープ剤 40 mg/日貼付時の推定占有率の分布範囲内であるものの、一部さらに高占有率を示した。

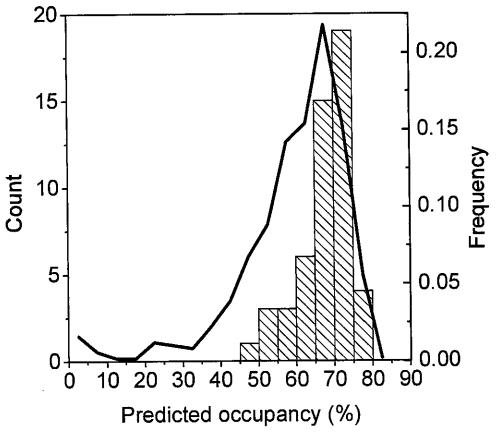
錠剤 16 mg/日経口投与時の推定占有率はテープ剤 80 mg/日貼付でほぼカバーされた。錠剤 24 mg/日（1 回用量 12 mg）経口投与時の推定占有率ではテープ剤 80 mg/日貼付時の推定占有率の 95 パーセント点を超える割合が錠剤 16 mg/日経口投与時に比べて増すものの、多くの患者ではテープ剤 80 mg/日貼付で同程度の占有率を達成できる可能性がある。

図 2.7.2.3-5　錠剤反復投与時のドパミン D_2 受容体推定占有率個別値ヒストグラムと第 3 相試験データに基づくテープ剤反復貼付時のドパミン D_2 受容体占有率分布

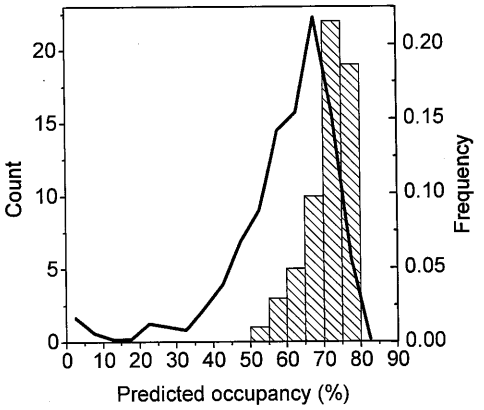
1) 錠剤 8 mg/日とテープ剤 40 mg/日



2) 錠剤 16 mg/日とテープ剤 80 mg/日



3) 錠剤 24 mg/日とテープ剤 80 mg/日



ヒストグラム：錠剤投与時定常状態での個別推定占有率データ数（左軸）
実線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率頻度（右軸）

【参考文献】

1) 日本腎臓学会編. CQ1-2. CKD の重症度はどのように評価するか. In:エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京: 東京医学社; 2018. P.2-5. 【5.4.44】
2) Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1994;55:481-5. 【5.4.45】
3) Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, Burhenne J, Haefeli WE, Mikus G. Determining the Time Course of CYP3A Inhibition by Potent Reversible and Irreversible CYP3A Inhibitors Using A Limited Sampling Strategy. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:666-73. 【5.4.46】
4) Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Drug Interactions between Nine Antifungal Agents and Drugs Metabolized by Human Cytochromes P450. Curr Drug Metab. 2014;15:651-79. 【5.4.47】
5) de Jonge H, de Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A activity is significantly lower in cyclosporine-treated as compared with tacrolimus-treated renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:414-22. 【5.4.48】
6) Friedman EJ, Fraser IP, Wang YH, Bergman AJ, Li CC, Larson PJ et al. Effect of Different Durations and Formulations of Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Midazolam:How Long Do We Go? J Clin Pharmacol. 2011;51:1561-70. 【5.4.49】
7) Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:71-6. 【5.4.50】
8) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D_2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:514-20. 【5.4.51】
9) Moriguchi S, Bies RR, Remington G, Suzuki T, Mamo DC, Watanabe K. Estimated dopamine D_2 receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. J Clin Psychopharmacol. 2013;33:682-5. 【5.4.52】
10) Tateno A, Arakawa R, Okumura M, Fukuta H, Honjo K, Ishihara K et al. Striatal and extrastriatal dopamine D_2 receptor occupancy by a novel antipsychotic, blonanserin: a PET study with [^{11}C]raclopride and [^{11}C]FLB 457 in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2013;33:162-9. 【5.4.53】