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

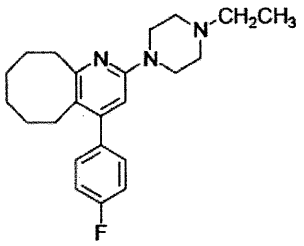
2.7.6　個々の試験のまとめ

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.6.1　PK比較試験（D4904045）　12
2.7.6.2　単回貼付試験（D4904016）　32
2.7.6.3　反復貼付試験（D4904017）　87
2.7.6.4　72時間貼付試験（D4904073）　123
2.7.6.5　患者P1試験（D4904063）　149
2.7.6.6　貼付部位試験（D4904059）　170
2.7.6.7　加温の影響試験（D4904066）　197
2.7.6.8　PET試験（D4904019）　231
2.7.6.9　20試験（D4904020）　290
2.7.6.10　40試験（D4904040）　459

【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
ロナセン錠	ブロナンセリンを含有する錠剤
DSP-5423P	ロナセンテープの治験成分記号

【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
BMI	Body Mass Index	－
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象度－疾患重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max(fin)}$	Maximum observed plasma concentration	最終貼付時の最高血漿中

略号	省略しない表現	日本語
	at the last application	濃度
$C_{max(init)}$	Maximum observed plasma concentration at the first application	初回貼付時の最高血漿中濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAI-10	Drug Attitude Inventory-10	－
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition text revision	精神疾患の診断と統計マニュアル第4版テキスト改訂版
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition	精神疾患の診断と統計マニュアル第5版
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension	－
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IPDs	Important protocol deviations	重要な治験実施計画からの逸脱
JDS	Japan Diabetes Society	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
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
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	－
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正QT間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 補正法による補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正法による補正QT間隔
λz	Terminal elimination rate constant	最終相の消失速度定数
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類

略号	省略しない表現	日本語
TEAE	Treatment emergent adverse event	—
$t_{1/2}$	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
Vz/F	Apparent volume of distribution based on the terminal phase	最終相での見かけの分布容積

個々の試験の概要を第5部の試験報告書と同じ順序で記載した。有害事象名の記載は第5部の試験報告書どおりとした。

【臨床試験一覧表】

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	貼付期間 貼付部位/貼付方法 貼付量	被験者数	試験の進行状況、報告書の種類	資料区分
2.7.6.1 項 PK 比較試験 D4904045 （5.3.1.2.01）	健康成人男性に DSP-5423P 現行製剤又は改良製剤 1 枚を 24 時間単回貼付したときの薬物動態、接着性及び安全性を比較する。	ランダム化 非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法 （休薬期間 10 日間）	健康成人男性	24 時間、単回貼付 第 1 期及び第 2 期に現行製剤又は改良製剤を背部に 1 枚貼付 現行製剤：1 枚（ブロナンセリン 32 mg/40 cm^2/枚） 改良製剤：1 枚（ブロナンセリン 20.70 mg/40 cm^2/枚）	計 12 名 現行製剤先行群：6 名 改良製剤先行群：6 名	完了、 完全な報告書	評価
2.7.6.2 項 単回貼付試験 D4904016 （5.3.3.1.01）	【ステップ P】 健康成人男性に DSP-5423P 及びプラセボ各 1 枚を 24 時間 1 回貼付し、皮膚刺激性を評価する。 【ステップ 1～4】 健康成人男性に DSP-5423P 1 枚を 12 時間、1 枚を 24 時間、2 枚を 24 時間、3 枚を 24 時間それぞれ 1 回貼付したときの安全性、薬物動態及び製剤の接着性を検討する。 【ステップ A】 健康成人男性に DSP-5423P 1 枚を 24 時間 1 回貼付したときの安全性、薬物動態及び製剤の接着性に対する貼付部位の影響を検討する。	【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（休薬期間 7 日間以上）	健康成人男性	【ステップ P】 24 時間、単回貼付 DSP-5234P 及びプラセボ各 1 枚を左右上背部に貼付 DSP-5234P：1 枚（ブロナンセリン約 0.8 mg /1 cm^2/枚）、 プラセボ：1 枚（約 1 cm^2/枚） 【ステップ 1】 12 時間、単回貼付 DSP-5234P 又はプラセボ 1 枚を上背部に貼付 DSP-5234P 群：1 枚（ブロナンセリン 32 mg/40 cm^2/枚） プラセボ群：1 枚（40 cm^2/枚） 【ステップ 2】 24 時間、単回貼付 DSP-5234P 又はプラセボ 1 枚を上背部に貼付 DSP-5234P 群：1 枚（ブロナンセリン 32 mg/40 cm^2/枚）	【ステップ P】10 名 【ステップ 1】 DSP-5234P 群：9 名 プラセボ群：3 名 【ステップ 2】 DSP-5234P 群：9 名 プラセボ群：3 名 【ステップ 3】 DSP-5234P 群：9 名 プラセボ群：3 名 【ステップ 4】 DSP-5234P 群：9 名 プラセボ群：3 名 【ステップ A】計 12 名 上背部先行群：4 名 胸部先行群：4 名 上腕部先行群：4 名	完了、 完全な報告書	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	貼付期間 貼付部位/貼付方法 貼付量	被験者数	試験の進行 状況、報告 書の種類	資料 区分
				プラセボ群：1 枚（40 cm^2/枚） 【ステップ 3】 24 時間、単回貼付 DSP-5234P 又はプラセボ 2 枚を上背部に貼付 DSP-5234P 群：2 枚（ブロナンセリン 32 mg/40 cm^2/枚） プラセボ群：2 枚（40 cm^2/枚） 【ステップ 4】 24 時間、単回貼付 DSP-5234P 又はプラセボ 3 枚を上背部に貼付 DSP-5234P 群：3 枚（ブロナンセリン 32 mg/40 cm^2/枚） プラセボ群：3 枚（40 cm^2/枚） 【ステップ A】 24 時間、単回貼付（3 期クロスオーバー） DSP-5234P　1 枚を上背部、胸部、上腕部に各期 1 ヵ所貼付 DSP-5234P　：1 枚（ブロナンセリン 32 mg/40 cm^2/枚）			
2.7.6.3 項 反復貼付試験 D4904017 （5.3.3.1.02）	健康成人男性に DSP-5423P 2 枚を 1 日 1 回 10 日間背部に貼付したときの安全性、忍容性、薬物動態及び接着性を検討する。	プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	健康成人男性	10 日間、反復貼付 （ただし、1 日 1 時間の休薬時間を設け、最終回のみ 24 時間貼付） DSP-5423P 又はプラセボ 2 枚を背部に貼付	計 12 名 DSP-5423P 群：9 名 プラセボ群：3 名	完了、 完全な報告書	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	貼付期間 貼付部位/貼付方法 貼付量	被験者数	試験の進行 状況、報告 書の種類	資料 区分
				DSP-5423P 群：2 枚（ブロナンセリン 32 mg/枚） プラセボ群：2 枚			
2.7.6.4 項 72 時間貼付試験 D4904073 （5.3.3.1.03）	健康成人男性に DSP-5423P 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する。	非盲検 無対照	健康成人男性	72 時間、単回貼付 DSP-5423P 1 枚を 72 時間上背部に貼付 DSP-5423P ：1 枚（ブロナンセリン 40 mg/枚）	12 名	完了、 完全な報告書	評価
2.7.6.5 項 患者 P1 試験 D4904063 （5.3.3.2.01）	統合失調症患者に DSP-5423P 80 mg を 1 日 1 回 2 週間反復貼付したときの安全性、忍容性、血漿中薬物濃度及び有効性（PANSS 及び CGI-S）を検討する。	非盲検 無対照	統合失調症患者	2 週間、反復貼付 DSP-5423P 4 枚を 1 日 1 回上背部に貼付 DSP-5423P：80 mg/日（4 枚；ブロナンセリン 20 mg/枚）	8 名	完了、 完全な報告書	評価
2.7.6.6 項 貼付部位試験 D4904059 （5.3.3.3.01）	健康成人男性に DSP-5423P 20 mg 1 枚を 24 時間単回貼付したときの薬物動態、安全性及び接着性に対する貼付部位の影響を検討する。	【コホート 1】 ランダム化 非盲検 3 用法（上背部、胸部、上腕部）3 期クロスオーバー （休薬期間 7 日間以上） 【コホート 2】 ランダム化 非盲検 3 用法（上背部、腹部、下背部）3 期クロスオーバー （休薬期間 7 日間以	健康成人男性	【コホート 1】 24 時間、単回貼付 DSP-5423P 1 枚を 24 時間上背部、胸部及び上腕部の 3 ヵ所に各期 1 ヵ所貼付 DSP-5423P ：20 mg/回（1 枚；ブロナンセリン 20 mg/枚） 【コホート 2】 24 時間、単回貼付 DSP-5423P 1 枚を 24 時間上背部、腹部及び下背部の 3 ヵ所に各期 1 ヵ所貼付 DSP-5423P ：20 mg/回（1 枚；ブロナンセリン 20 mg/枚）	【コホート 1】 計 18 名 上背部貼付先行群 1：6 名 胸部貼付先行群：6 名 上腕部貼付先行群：6 名 【コホート 2】 計 18 名 上背部貼付先行群 2：6 名 腹部貼付先行群：6 名 下背部貼付先行群：6 名	完了、 完全な報告書	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	貼付期間 貼付部位/貼付方法 貼付量	被験者数	試験の進行 状況、報告 書の種類	資料 区分
		上）					
2.7.6.7 項 加温の影響試験 D4904066 （5.3.3.4.01）	健康成人男性に DSP-5423P 40 mg 1枚を24時間単回貼付したときの、貼付中又は除去後に貼付箇所を加温することによる薬物動態及び安全性への影響を検討する。	ランダム化 非盲検 3 用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）3 期クロスオーバー （休薬期間 7 日間以上）	健康成人男性	24 時間、単回貼付 DSP-5423P 1枚を24時間上背部に貼付。非加温、貼付中加温、除去後加温のいずれかで各期加温 DSP-5423P：40 mg/回（1 枚；ブロナンセリン 40 mg/枚）	計 12 名 非加温先行群：4 名 貼付中加温先行群：4 名 除去後加温先行群：4 名	完了、 完全な報告書	評価
2.7.6.8 項 PET 試験 D4904019 （5.3.4.2.01）	統合失調症患者に DSP-5423P 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）により検討する。 DSP-5423P を2週間貼付した時の血漿中薬物濃度と線条体ドパミン D_2 受容体占有率との関係を検討し、DSP-5423P を2週間貼付したときと DSP-5423 を2週間服薬したときの線条体ドパミン D_2 受容体占有率の関係を比較する。PANSS と CGI-S のスコア変化量を検討する。安全性及び接着性を検討する。	【DSP-5423P 10、20、40、60 mg 群】 ランダム化 非盲検 無対照 【DSP-5423P 80 mg 群】 非盲検 無対照	統合失調症患者	【DSP-5423 服薬期】 2 週間（最長 4 週間） DSP-5423 を 8 又は 16 mg/日で1日2回（朝・夕食後）投与 DSP-5423：ブロナンセリン 4 mg/錠 【DSP-5423P 貼付期】 2 週間（最長 4 週間） DSP-5423P を 10、20、40、60 又は 80 mg/日で1日1回上背部又は胸部に貼付 DSP-5423P：10～80 mg/日（ブロナンセリン 10 mg 又は 20 mg/枚）	DSP-5423 服薬後、DSP-5423P を貼付した被験者 16 名 DSP-5423P 10 mg：3 名 DSP-5423P 20 mg：2 名 DSP-5423P 40 mg：3 名 DSP-5423P 60 mg：4 名 DSP-5423P 80 mg：4 名	完了、 完全な報告書	評価
2.7.6.9 項 20 試験 D4904020	統合失調症患者に DSP-5423P 40 mg/日又は 80 mg/日を6週間貼付したときの有効性をベースラインからの PANSS 合計スコア変	【二重盲検治療期】 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検	統合失調症患者	【観察期（単盲検）】 1 週間（最短 3 日） プラセボ 2 枚を 1 日 1 回背部、胸部、腹部のいずれかに貼付する。	二重盲検治療期 mITT population： プラセボ群 189 名、40 mg 群 196 名、80 mg 群 192 名	完了、 完全な報告書	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	貼付期間 貼付部位/貼付方法 貼付量	被験者数	試験の進行状況、報告書の種類	資料区分
（5.3.5.1.01）	化量を主要評価項目としプラセボと比較する。 統合失調症患者にDSP-5423Pを6週間貼付した時の安全性をプラセボと比較する。また、DSP-5423Pを長期貼付した時の安全性及び有効性を検討する。更に、DSP-5423Pを貼付したときの薬物動態を検討する。	並行群間比較 固定投与量 【非盲検治療期】 無対照 非盲検 適宜増減		【二重盲検治療期】 6週間 治験薬2枚を1日1回背部、胸部、腹部のいずれかに貼付する。 プラセボ群：プラセボ 40 mg群：40 mg/日 80 mg群：80 mg/日 DSP-5423P：ブロナンセリン20 mg/枚、40 mg/枚 【非盲検治療期】 日本：52週間、日本以外：28週間 治験薬1～2枚を1日1回背部、胸部、腹部のいずれかに貼付する。 開始貼付量：40 mg/日 40～80 mg/日適宜増減 DSP-5423P：ブロナンセリン20 mg/枚、40 mg/枚	PP population：プラセボ群177名、40 mg群181名、80 mg群181名 Safety population：プラセボ群190名、40 mg群196名、80 mg群194名 PK population：プラセボ群0名、40 mg群196名、80 mg群194名 <u>ロナセンテープ貼付期</u> DSP-5423P dosed population： プラセボ-FLEX群131名、40 mg-FLEX群196名、80 mg-FLEX群194名		
2.7.6.10項 40試験 D4904040 （5.3.5.2.01）	統合失調症患者にDSP-5423Pを40～80 mg/日で52週間貼付した時の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。DSP-5423（錠剤）投与からDSP-5423P貼付へ切り替えたときの安全性及び有効性を検討する。	非盲検 無対照 適宜増減	統合失調症患者	【コホート1】 <u>DSP-5423（錠剤）投与期</u>： 6週間 8、12又は16 mg/日で1日2回（朝、夕食後）投与 <u>DSP-5423P貼付期</u>： 52週間 治験薬1～2枚を1日1回背部、	Safety population：200名 【コホート1】97名 【コホート2】103名	完了、 完全な報告書	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	貼付期間 貼付部位/貼付方法 貼付量	被験者数	試験の進行 状況、報告 書の種類	資料 区分
				胸部、腹部のいずれかに貼付する。 40、60 又は 80 mg/日適宜増減 【コホート 2】 52 週間 治験薬 1～2 枚を 1 日 1 回背部、胸部、腹部のいずれかに貼付する。 開始貼付量　40 mg/日 40、60 又は 80 mg/日適宜増減 DSP-5423P：ブロナンセリン 20 mg/枚、40 mg/枚			

2.7.6.1　PK 比較試験（D4904045）

評価資料：5.3.1.2.01

本項の「現行製剤」及び「改良製剤」を、それぞれ本申請の「旧処方製剤」及び「新処方製剤」と読み替える。

治験の標題

DSP-5423P の臨床薬理試験　—DSP-5423P の現行製剤と改良製剤の薬物動態比較試験—〔第 1 相試験〕

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は医療法人[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 3 月 22 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 4 月 25 日

開発のフェーズ

臨床薬理試験（第 1 相）

報告書作成日

20[redacted]年 12 月 25 日（第 1 版）

1. 試験計画

1.1 目的

1) 主要目的

- 健康成人男性志願者に DSP-5423P 現行製剤(40 cm^2/枚:ブロナンセリン 32 mg 含有)又は改良製剤（40 cm^2/枚：ブロナンセリン 20.70 mg 含有）1 枚を 24 時間単回貼付したときの薬物動態を比較する。

2) 副次的目的

- 健康成人男性志願者に DSP-5423P 現行製剤又は改良製剤 1 枚を 24 時間単回貼付したときの接着性を比較する。
- 健康成人男性志願者に DSP-5423P 現行製剤又は改良製剤 1 枚を 24 時間単回貼付したときの安全性を比較する。

1.2 治験デザイン

ランダム化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー法

表 2.7.6.1-1　貼付スケジュール

貼付群	第 1 期	休薬期間	第 2 期
改良製剤先行群	改良製剤貼付	7 日間以上	現行製剤貼付
現行製剤先行群	現行製剤貼付		改良製剤貼付

1.3　対象

健康成人男性志願者

(1) 選択基準

下記のすべての基準を満たす志願者とした。

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者。
2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者。
3) スクリーニング検査時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 「BMI = 体重（kg） ÷ ［身長（m）］^{2}」。
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者。

(2) 除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

1) スクリーニング時、第 1 期貼付前日（Day −1）及び第 1 期貼付日（Day 1）貼付前の診察及び検査で現在の健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者。
2) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者。
3) 湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患や被験部位に異常がある者。
4) 皮膚アレルギーの既往のある者。
5) 薬剤アレルギーの既往のある者。
6) 第 1 期 Day 1 の 7 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までにグレープフルーツ含有飲食物、第 1 期 Day 1 の 2 週間（14 日）前から第 1 期 Day 1 貼付前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者。
7) 第 1 期 Day 1 の 7 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者。

8) アルコール常用者(1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とする)。
9) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とする)。
10) 薬物乱用の履歴のある者、尿中薬物検査で陽性の者。
11) 免疫学的検査で陽性の者。
12) 1 日平均 20 本を超える喫煙者。
13) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者。
14) これまでにブロナンセリン製剤の投与を受けたことのある者。
15) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血、又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者。
16) 第 1 期 Day 1 の 2 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までにアルコール類を摂取した者。
17) 糖尿病の既往歴のある者。
18) スクリーニング検査時のヘモグロビン A1c（HbA1c）値が 5.8%（JDS）以上の者。
19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者。

1.4 治験薬、貼付量、貼付方法、貼付期間、ロット番号

改良製剤：DSP-5423P テープ 20 mg/40 cm^2（ロット番号：11055）

現行製剤：DSP-5423P テープ 32 mg/40 cm^2（ロット番号：11056）

第 1 期に現行製剤又は改良製剤いずれか 1 枚を、第 2 期に他方の製剤 1 枚を、背部に 24 時間単回貼付した。休薬期間（治験薬を除去してから次の治験薬を貼付するまで）は 10 日間（計画では 7 日間以上）であった。

1.5 評価項目

(1) 薬物動態

ブロナンセリンの以下のパラメータ

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0 から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 0 から t（96 時間）までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 終末相の消失速度定数（λz）
- 生物学的半減期（$t_{1/2}$）
- 終末相でのみかけの分布容積（Vz/F）
- みかけの全身クリアランス（CL/F）

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図

- 皮膚刺激性スコア

有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

本治験では、第1期貼付開始から事後検査時又は中止時までに発現したものを有害事象とした。ただし、事後検査時又は中止時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めた。

なお、有害事象の発現時期（第1期又は第2期）は、次のとおりとした。

- 第1期に発現した有害事象：　第1期貼付直後から第2期貼付直前まで
- 第2期に発現した有害事象：　第2期貼付直後以降

第1期に発現し継続している有害事象で第2期貼付以降に悪化したものは、悪化した日を発現日とし、第2期に発現した有害事象としても取り扱うこととした。

副作用

発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

治験薬との因果関係

1) 明らかに関連あり：
　時間的な関連が明らかにあり、関連性が明確な場合。（再貼付により同様の事象が発現するなどを含む。）
2) 多分関連あり：
　時間的な関連が明らかにあり、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性がほとんどない場合。
3) 関連あるかもしれない：
　時間的な関連に矛盾がなく、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性も推定されるが、治験薬による可能性（例えば治験薬概要書に記載された薬剤の性質から事象との関連性が示唆される場合）も除外できない場合。
4) 関連なし：
　時間的な関連がない場合。又は他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）によると考えられる場合。
5) 判定困難：
　被験者の死亡・転院・来所せず・検査拒否などの理由により、因果関係評価のための情報が不足していて判定できない場合。

(3) その他

- 製剤の接着性スコア
- 製剤中薬物残存量

1.6　スケジュール表

表 2.7.6.1-2　観察・検査スケジュール

項　目	スクリーニング検査	第 1 期、第 2 期 [d]																	事後検査 Day 8 ～10 [f]	中止時 [g]
		Day −1	Day 1						Day 2							Day 3		Day 4	Day 5		
			Pre	9:00 0 hr	10:00 1 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	3:00 18 hr	9:00 24 hr	10:00 25 hr	11:00 26 hr	13:00 28 hr	17:00 32 hr	21:00 36 hr	9:00 48 hr	21:00 60 hr	9:00 72 hr	9:00 96 hr		
同意の取得	●																				
診　察	●	●	●					●		●					●	●		●	●	●	●
入所期間	来所	←																		来所	
治験薬貼付期間				←				→													
身　長	●																				
体　重	●																				
バイタルサイン	●	●	●					●		●					●	●		●	●	●	●
心電図（12 誘導）	●	●	●					●		●					●	●		●	●	●	●
臨床検査　血液学的検査	●		●																● [e]	●	●
臨床検査　血液生化学的検査 [a]	●		●																● [e]	●	●
臨床検査　内分泌検査	●		● [b]							● [c]						● [c]			● [e]	●	●
臨床検査　尿検査	●		●																●	●	●
免疫学的検査	●																				
尿中薬物検査	●																				
皮膚刺激性判定			●								●				●	●		●	●	●	●
接着性判定					●	●	●	●		●											●
薬物濃度測定（血漿）			● [b]		●	●	●	●	●	● [c]	●	●	●	●	●	● [c]	●	●	● [e]		●
有害事象				←															→		

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施　　b) 血液学的検査及び血液生化学的検査とは別の時期に内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施

c) 内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施　　d) 休薬期間（治験薬を除去してから次の治験薬を貼付するまで）は 7 日間以上

e) 臨床検査、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施　f) 第 2 期の貼付日から起算　g) 中止時は可能な限り必要な観察・検査・評価を実施

1.7 統計手法

1.7.1 解析対象

(1) 薬物動態評価

治験薬を貼付された被験者のうち、選択基準逸脱及び除外基準に該当せず、貼付後の薬物動態データを一つでも有する被験者を、薬物動態の評価対象とした。

(2) 薬物動態の比較

薬物動態の評価対象とする被験者のうち、現行製剤と改良製剤双方の薬物動態データがそろっている被験者を、薬物動態の比較対象とした。

(3) 安全性評価

治験薬を貼付されたすべての被験者を、安全性の評価対象とした。

(4) 製剤の接着性

治験薬を貼付された被験者のうち、製剤の接着性の判定が 1 回以上行われた被験者を、製剤の接着性の評価対象とした。

1.7.2 薬物動態の比較方法

血漿中ブロナンセリンの C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λz 及び $t_{1/2}$ の対数変換値では現行製剤と改良製剤の平均値の差（点推定値）を求め、更に分散分析により得られる残差分散の値を用いてその 90%信頼区間及び 95%信頼区間を算出した。t_{max} は未変換値をノンパラメトリック法で解析し、差の中央値とその 90%信頼区間及び 95%信頼区間を算出した。

各薬物動態パラメータの対数変換値又は未変換値は、現行製剤と改良製剤の平均値の差の 90%信頼区間及び 95%信頼区間を指標として、現行製剤と改良製剤の薬物動態を比較検討した。

1.7.3 安全性

1) 有害事象

現行製剤及び改良製剤ごとに重症度及び治験薬との因果関係別の発現被験者数を集計した。

2) 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図

計量値は現行製剤及び改良製剤ごとに貼付前及び貼付後の値の要約統計量を算出した。計数値（順序分類値）は、現行製剤及び改良製剤ごとに貼付前及び貼付後の値の頻度を集計した。

3) 皮膚刺激性

現行製剤及び改良製剤の皮膚刺激スコアの分布を比較した。

1.7.4 その他

1) 製剤の接着性

現行製剤及び改良製剤の接着性のスコアの分布を比較した。

2) 製剤中薬物残存量

貼付終了後の現行製剤及び改良製剤中のブロナンセリン残存量を測定し、ブロナンセリン残存率を比較した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1- 3 に示した。12 名（改良製剤先行群 6 名、現行製剤先行群 6 名）がランダム化され、治験を中止した被験者はなく、全被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.1- 3 被験者の内訳

	改良製剤先行群	現行製剤先行群	計
ランダム化	6	6	12
第 1 期貼付	6	6	12
第 1 期に中止	0	0	0
第 2 期貼付	6	6	12
第 2 期に中止	0	0	0
治験完了	6	6	12

2.2 解析対象集団

治験薬が貼付された全被験者 12 名を安全性の評価対象とした。また、薬物動態の評価対象及び製剤の接着性の評価対象も同一の 12 名とした。

2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性評価対象とした被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1- 4 に示した。人口統計学的及び他の基準値の特性は、群間でほぼ同様であった。

表 2.7.6.1- 4　人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象：安全性評価対象被験者

		改良製剤先行群 (N=6)	現行製剤先行群 (N=6)	計 (N=12)
年齢（歳）	n	6	6	12
	Mean	22.0	23.0	22.5
	SD	1.67	3.22	2.50
	Min	20	20	20
	Median	21.5	22.0	22.0
	Max	24	29	29
性別	男	6	6	12
身長（cm）	n	6	6	12
	Mean	171.03	168.07	169.55
	SD	3.343	8.571	6.393
	Min	167.5	156.4	156.4
	Median	170.75	167.55	169.95
	Max	176.1	179.0	179.0
体重（kg）	n	6	6	12
	Mean	58.92	58.20	58.56
	SD	3.291	4.540	3.799
	Min	55.3	51.9	51.9
	Median	59.00	59.50	59.45
	Max	63.4	63.3	63.4
BMI（kg/m^2）	n	6	6	12
	Mean	20.14	20.64	20.39
	SD	1.036	1.445	1.227
	Min	18.8	18.8	18.8
	Median	19.89	20.54	19.92
	Max	21.9	22.4	22.4

2.4　薬物動態

2.4.1　薬物動態の結果

薬物動態の評価対象とした被験者 12 名の平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移を図 2.7.6.1- 1、血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量を表 2.7.6.1- 5、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1- 6、薬物動態の比較結果を表 2.7.6.1- 7 に示した。

血漿中ブロナンセリン濃度は、現行製剤と改良製剤で類似した推移を示した。

ブロナンセリンの薬物動態パラメータは現行製剤と改良製剤でそれぞれ C_{max} は 0.20140 ng/mL 及び 0.21318 ng/mL、AUC_{0-96} は 8.231 ng·hr/mL 及び 7.712 ng·hr/mL であった。

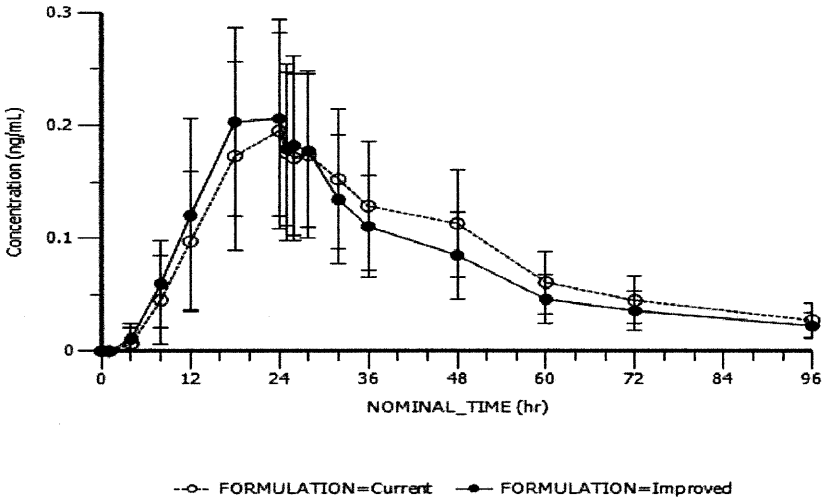
現行製剤に対する改良製剤の幾何平均値比は C_{max} が 107.79%（90%信頼区間 94.86～122.47%）、$AUC_{0\text{-}96}$ が 94.44%（90%信頼区間 84.54～105.51%）であり、現行製剤と改良製剤で大きな違いはなかった。

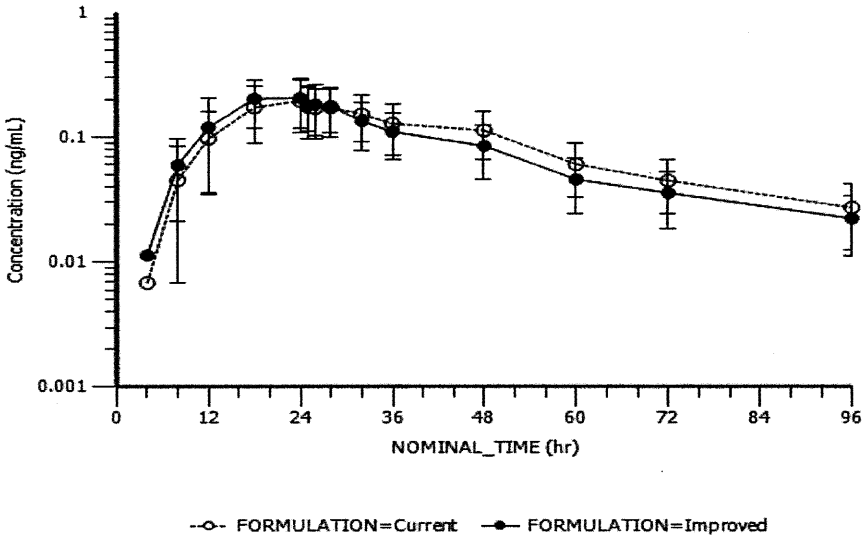
その他パラメータの $AUC_{0\text{-}\infty}$、λz 及び t_{max} でも、現行製剤と改良製剤で大きな違いはなかった。

以上より、改良製剤でも現行製剤と同程度のブロナンセリンが吸収されることが示された。

図 2.7.6.1- 1　平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移

解析対象：薬物動態評価対象被験者





上：実数表示、下：片対数表示

表 2.7.6.1- 5　血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量

解析対象：薬物動態評価対象被験者

		規定時間 (hr)															
		0	1	4	8	12	18	24	25	26	28	32	36	48	60	72	96
製剤		血漿中濃度 (ng/mL)															
改良製剤	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均	0.00000	0.00000	0.01133	0.05980	0.12039	0.20313	0.20620	0.17908	0.18229	0.17742	0.13446	0.11051	0.08504	0.04597	0.03580	0.02242
	標準偏差	0.00000	0.00000	0.01356	0.03842	0.08554	0.08381	0.08736	0.06790	0.07938	0.06802	0.05680	0.04464	0.03855	0.02189	0.01726	0.01133
	最小値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0173	0.0437	0.1093	0.1002	0.0975	0.1100	0.1066	0.0782	0.0697	0.0532	0.0284	0.0217	0.0125
	中央値	0.00000	0.00000	0.00675	0.05305	0.08865	0.17310	0.18635	0.16105	0.15055	0.15765	0.11375	0.09980	0.07995	0.04000	0.03320	0.01845
	最大値	0.0000	0.0000	0.0394	0.1376	0.3371	0.3630	0.3818	0.3033	0.3524	0.3180	0.2527	0.2094	0.1777	0.0998	0.0810	0.0519
	変動係数	-	-	119.7	64.2	71.1	41.3	42.4	37.9	43.5	38.3	42.2	40.4	45.3	47.6	48.2	50.5
	幾何平均	-	-	-	0.04889	0.10005	0.18852	0.19015	0.16821	0.16881	0.16700	0.12522	0.10360	0.07874	0.04238	0.03300	0.02051
	幾何平均の変動係数	-	-	-	76.5	66.9	41.6	44.0	37.8	41.4	36.6	39.6	37.5	40.7	41.4	41.3	43.2

		規定時間 (hr)															
		0	1	4	8	12	18	24	25	26	28	32	36	48	60	72	96
製剤		血漿中濃度 (ng/mL)															
現行製剤	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均	0.00000	0.00000	0.00683	0.04533	0.09745	0.17296	0.19521	0.17567	0.17128	0.17381	0.15250	0.12856	0.11311	0.06079	0.04503	0.02735
	標準偏差	0.00000	0.00000	0.01444	0.03860	0.06132	0.08343	0.08710	0.07848	0.07386	0.07381	0.06167	0.05734	0.04758	0.02783	0.02095	0.01494
	最小値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0191	0.0611	0.0811	0.0815	0.0884	0.0728	0.0829	0.0612	0.0636	0.0320	0.0260	0.0141
	中央値	0.00000	0.00000	0.00000	0.03595	0.09370	0.15630	0.15760	0.14895	0.14345	0.15435	0.13520	0.10990	0.10280	0.05210	0.03950	0.02310
	最大値	0.0000	0.0000	0.0456	0.1306	0.2025	0.3177	0.3662	0.3193	0.3076	0.3067	0.2735	0.2505	0.2113	0.1246	0.0902	0.0630
	変動係数	-	-	211.6	85.2	62.9	48.2	44.6	44.7	43.1	42.5	40.4	44.6	42.1	45.8	46.5	54.6
	幾何平均	-	-	-	-	0.07816	0.15461	0.17870	0.16121	0.15800	0.15972	0.14244	0.11841	0.10559	0.05620	0.04156	0.02452
	幾何平均の変動係数	-	-	-	-	86.3	53.9	46.1	44.9	43.3	45.6	39.3	43.4	38.7	41.2	41.4	49.1

-：算出せず

表 2.7.6.1-6　薬物動態パラメータの要約統計量

解析対象：薬物動態評価対象被験者

製剤		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	AUC 比	t_{max} (hr)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
改良製剤	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均	0.21318	1.12112	8.810	7.712	0.975	21.63	0.02203	33.305	124196.6	2640.0
	標準偏差	0.08389	0.39839	4.093	3.474	0.299	3.25	0.00567	8.103	52361.0	924.5
	最小値	0.1125	0.8346	5.44	4.43	0.73	18.0	0.0141	20.06	58952	1074
	中央値	0.18635	1.02891	7.427	6.720	0.893	23.92	0.02115	32.783	114471.5	2697.9
	最大値	0.3818	2.3382	18.62	15.77	1.87	26.0	0.0346	49.21	250212	3674
	変動係数	39.4	35.5	46.5	45.0	30.7	15.0	25.8	24.3	42.2	35.0
	幾何平均	0.19919	1.07786	8.112	7.122	0.944	21.39	0.02140	32.392	115219.3	2465.6
	幾何平均の変動係数	39.6	27.2	42.5	42.0	24.8	15.5	25.3	25.3	41.8	42.5

製剤		C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)		t_{max} (hr)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
現行製剤	N	12		12	12		12	12	12	12	12
	平均	0.20140		9.407	8.231		23.10	0.02415	29.855	172203.5	4022.1
	標準偏差	0.08801		4.356	3.770		2.46	0.00534	5.793	75882.1	1605.1
	最小値	0.0884		4.51	3.80		18.0	0.0185	19.36	73094	1775
	中央値	0.17110		8.319	7.163		23.92	0.02271	30.544	172461.5	3851.9
	最大値	0.3662		18.03	15.66		26.0	0.0358	37.44	333169	7101
	変動係数	43.7		46.3	45.8		10.6	22.1	19.4	44.1	39.9
	幾何平均	0.18481		8.614	7.541		22.97	0.02366	29.298	157022.7	3714.9
	幾何平均の変動係数	45.5		45.0	45.1		11.7	21.0	21.0	48.4	45.0

表 2.7.6.1- 7　薬物動態の比較結果

解析対象：薬物動態評価対象被験者

従属変数	単位	改良製剤の最小二乗幾何平均	現行製剤の最小二乗幾何平均	幾何平均比(%)	90%信頼下限	90%信頼上限	95%信頼下限	95%信頼上限
$Ln(AUC_{0-96})$	ng·hr/mL	7.122	7.541	94.44	84.54	105.51	82.41	108.23
$Ln(AUC_{0-\infty})$	ng·hr/mL	8.112	8.614	94.17	84.44	105.02	82.35	107.68
Ln(CL/F)	L/hr	2466	3715	66.37	59.51	74.02	58.04	75.89
$Ln(C_{max})$	ng/mL	0.1992	0.1848	107.79	94.86	122.47	92.12	126.11
$Ln(t_{1/2})$	hr	32.39	29.30	110.56	94.89	128.81	91.63	133.40
Ln(λz)	1/hr	0.02140	0.02366	90.45	77.63	105.38	74.96	109.14
Ln(Vz/F)	L	115200	157000	73.38	62.20	86.56	59.89	89.91

従属変数	単位	改良製剤の中央値	現行製剤の中央値	差の中央値	90%信頼下限	90%信頼上限	95%信頼下限	95%信頼上限
t_{max}	hr	23.92	23.92	-1.48	-2.96	0	-4	1.04

2.4.2 製剤中薬物残存量

被験者ごとの製剤中ブロナンセリン残存量と残存率を表 2.7.6.1- 8 に示した。本治験で使用した両製剤のブロナンセリン含有量は現行製剤で 33.6 mg（規格値 32 mg、含有率 105.0%）、改良製剤で 21.40 mg（規格値 20.70 mg、含有率 103.4%）であった。ブロナンセリンの平均残存量（残存率）は現行製剤で 31.8 mg（94.6%）、改良製剤で 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 2.7.6.1- 8 被験者ごとの製剤中ブロナンセリン残存量と残存率

現行製剤*													
ブロナンセリン残存量（mg）													
第 2 期						第 1 期						平均残存量	残存率（%）
A01	A02	A03	A04	A05	A06	A07	A08	A09	A10	A11	A12		
31.7	31.7	31.9	32.1	32.2	32.6	31.6	31.3	31.4	31.8	30.9	31.8	31.8	94.6

*規格値（32 mg）に対する含有量 33.6 mg（105.0%）

改良製剤*													
ブロナンセリン残存量（mg）													
第 1 期						第 2 期						平均残存量	残存率（%）
A01	A02	A03	A04	A05	A06	A07	A08	A09	A10	A11	A12		
20.1	20.4	20.7	20.5	20.8	20.3	20.1	19.8	20.2	20.5	20.0	20.6	20.3	94.9

*規格値（20.70 mg）に対する含有量 21.40 mg（103.4%）

2.5 安全性

2.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて読み替えた。有害事象の発現状況を表 2.7.6.1- 9 に、被験者ごとの有害事象の一覧表を表 2.7.6.1- 10 に示した。

有害事象は治験薬を貼付された 12 名中 2 名に 3 件発現した。

有害事象を発現した被験者 2 名のうち、1 名に血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び鼻咽頭炎が、他の 1 名に血中乳酸脱水素酵素増加が、いずれも改良製剤貼付時に発現した。血中乳酸脱水素酵素増加のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。また、いずれも軽度で処置することなく消失又は回復した。

死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象により貼付を中止した被験者もいなかった。また、健康成人を対象に抗精神病薬を経口投与した場合によくみられる傾眠、又は貼付剤でよくみられる発赤やそう痒などの皮膚関連の有害事象はいずれも認められなかった。

表 2.7.6.1- 9　有害事象の発現状況

解析対象：安全性評価対象被験者

	改良製剤（N=12）		現行製剤（N=12）	
	発現被験者数	発現件数	発現被験者数	発現件数
有害事象	2	3	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
副作用	1	1	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0

表 2.7.6.1- 10　被験者ごとの有害事象の一覧表

被験者番号	年齢（歳）	性別	医師記載用語	PT	発現時期	貼付製剤	発現日	発現時刻	持続日数	重篤性	重症度	治療	転帰	因果関係
[redacted]	2[redacted]	男	感冒	鼻咽頭炎	第 2 期	改良製剤	Day 9	12:00	9	重篤でない	軽度	なし	消失又は回復	関連なし
			血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	第 2 期	改良製剤	Day 10	10:45	8	重篤でない	軽度	なし	消失又は回復	関連なし
[redacted]	2[redacted]	男	血中乳酸脱水素酵素増加	血中乳酸脱水素酵素増加	第 2 期	改良製剤	Day 5	09:20	12	重篤でない	軽度	なし	消失又は回復	関連あるかもしれない

PT：MedDRA/J Ver. 15.0

2.5.2　死亡、重篤な有害事象、有害事象による貼付中止及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、有害事象による貼付中止及び他の重要な有害事象の発現はなかった。

2.5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.4　その他

2.5.4.1　皮膚刺激性

皮膚刺激性スコアの推移を表 2.7.6.1- 11 に示した。皮膚刺激性スコアは全被験者、全時点で 0（反応なし）であり、現行製剤及び改良製剤共に皮膚刺激性に問題は認められなかった。

表 2.7.6.1- 11　皮膚刺激性スコアの推移

解析対象：安全性評価対象被験者

時期	改良製剤（N=12）							現行製剤（N=12）						
		スコア							スコア					
	n	0	0.5	1	2	3	4	n	0	0.5	1	2	3	4
貼付前	12	12	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0
貼付 25 時間後	12	12	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0
貼付 36 時間後	12	12	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0
貼付 48 時間後	12	12	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0
貼付 72 時間後	12	12	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0
貼付 96 時間後	12	12	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0
事後	6	6	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0

スコア：0=反応なし、0.5=軽い紅斑、1=紅斑、2=紅斑+浮腫+丘疹、3=紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4=大水泡

2.5.4.2　製剤の接着性

製剤の接着性スコアの推移を表 2.7.6.1- 12 に示した。現行製剤及び改良製剤の製剤の接着性スコアは 0（製剤が完全に貼り付いている状態）又は 1［製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態］であった。半分以上がはがれている製剤はみられなかったことから、現行製剤及び改良製剤共に接着性に大きな問題は認められなかった。

表 2.7.6.1- 12　製剤の接着性スコアの推移

解析対象：製剤の接着性解析対象集団

時期	改良製剤（N=12）						現行製剤（N=12）					
		スコア						スコア				
	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4
貼付 1 時間後	12	12	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0
貼付 4 時間後	12	11	1	0	0	0	12	10	2	0	0	0
貼付 8 時間後	12	11	1	0	0	0	12	10	2	0	0	0
貼付 12 時間後	12	11	1	0	0	0	12	10	2	0	0	0
貼付 24 時間後	12	11	1	0	0	0	12	11	1	0	0	0

スコア：0=製剤が完全に貼り付いている状態、1=製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態、2=製剤のほぼ半分が浮いている/はがれている状態、3=製剤のほとんどがはがれている状態、4=製剤が完全にはがれた状態

安全性の結論

有害事象は治験薬を貼付された 12 名中 2 名に 3 件発現した。1 名に血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び鼻咽頭炎が、他の 1 名に血中乳酸脱水素酵素増加が、いずれも改良製剤貼付時に発現した。血中乳酸脱水素酵素増加のみ治験薬との因果関係を否定されなかった。いずれも軽度で、処置することなく消失又は回復した。死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象により貼付を中止した被験者もいなかった。また、健康成人を対象に抗精神病薬を経口投与した場合によくみられる傾眠、又は貼付剤でよくみられる発赤やそう痒などの皮膚関連の有害事象はいずれも認められなかった。

現行製剤及び改良製剤共に皮膚刺激性に問題は認められなかった。

現行製剤及び改良製剤共に製剤の接着性に大きな問題は認められなかった。

3. 結論

健康成人男性を対象に DSP-5423P 改良製剤を貼付したとき、現行製剤貼付時と同程度のブロナンセリンが吸収されることが示された。

2.7.6.2　単回貼付試験（D4904016）

評価資料：5.3.3.1.01

治験の標題

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〔第 1 相試験〕

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は医療法人[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 2 月 14 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 6 月 29 日

報告書作成日

20[redacted]年 3 月 15 日（第 1 版）

開発のフェーズ

第 1 相試験

1. 試験計画

1.1 目的

1) 健康な成人男性を対象に、DSP-5423P（約 1 cm^2/枚：ブロナンセリン約 0.8 mg 含有）及びプラセボ各 1 枚を 24 時間 1 回貼付し、皮膚刺激性を評価する（ステップ P）。
2) 健康な成人男性を対象に、DSP-5423P（40 cm^2/枚：ブロナンセリン 32 mg 含有）1 枚を 12 時間、1 枚を 24 時間、2 枚を 24 時間、3 枚を 24 時間それぞれ 1 回貼付したときの安全性、薬物動態及び製剤の接着性をプラセボ対照、ランダム化、二重盲検法により検討する（ステップ 1～4）。
3) 健康な成人男性を対象に、DSP-5423P（40 cm^2/枚：ブロナンセリン 32 mg 含有）1 枚を 24 時間 1 回貼付したときの安全性、薬物動態及び製剤の接着性に対する貼付部位（上背部、胸部及び上腕部）の影響を 3 用法 3 期のクロスオーバー法により検討する（ステップ A）。

1.2 治験デザイン

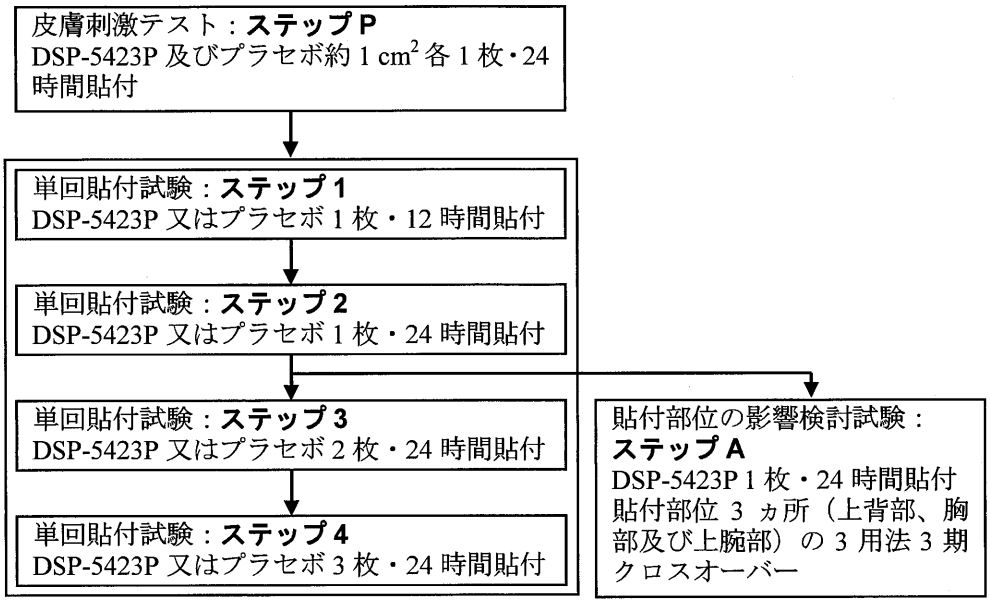
本治験は、皮膚刺激テスト（ステップ P）、単回貼付試験（ステップ 1～4）、貼付部位の影響検討試験（ステップ A）の 3 試験で構成している。

1) ステップ P、ステップ 1～4

プラセボ対照、ランダム化、二重盲検

2) 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 2 の血漿中ブロナンセリン濃度から、本ステップの検討が可能であると治験依頼者が判断した後に実施

1.3 対象

健康成人男性志願者

選択基準

下記のすべての基準を満たす者とした。

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者
3) スクリーニング検査時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、Body Mass Index（BMI）が 18.5 以上 25.0 未満の者「BMI = 体重（kg） ÷[身長（m）]^2」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

1) スクリーニング時、貼付前日（Day −1）及び貼付日（Day 1）貼付前の診察及び検査で現在の健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が医学的に問題がある（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者

2) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
3) 湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患や被験部位に異常がある者
4) 皮膚アレルギーの既往のある者
5) 薬剤アレルギーの既往のある者
6) Day 1 の 7 日前から Day 1 貼付前までに、グレープフルーツ含有飲食物、Day 1 の 2 週間（14 日）前から Day 1 貼付前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者
7) Day 1 の 7 日前から Day 1 貼付前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者
8) アルコール常用者(1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とする)
9) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とする）
10) 薬物乱用の履歴のある者又は尿中薬物検査で陽性の者
11) 免疫学的検査で陽性の者
12) 1 日平均 20 本を超える喫煙者
13) Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
14) これまでにブロナンセリン製剤の投与を受けたことのある者
15) Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者
16) Day 1 の 2 日前から Day 1 貼付前までにアルコール類を摂取した者
17) 糖尿病の既往歴のある者
18) スクリーニング検査時の HbA1c 値が 5.8%以上の者
19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

1.4 被験薬、貼付用量、貼付方法、貼付期間、ロット番号

DSP-5423P テープ 32 mg/40 cm^2（Ph 1 用セットとしてのロット番号 10094）

1) ステップ P

DSP-5423P 約 1 cm^2/枚（ブロナンセリン約 0.8 mg）及びプラセボ約 1 cm^2/枚を、各 1 枚左右上背部に 24 時間貼付した。

2) ステップ 1

DSP-5423P 40 cm^2/枚（ブロナンセリン 32 mg）又はプラセボ 40 cm^2/枚 1 枚を 12 時間 1 回上背部に貼付した。

3) ステップ 2～4

DSP-5423P 40 cm^2/枚（ブロナンセリン 32 mg）又はプラセボ 40 cm^2/枚 1 枚（ステ

ップ2)、2枚（ステップ3）又は3枚（ステップ4）を24時間1回上背部に貼付した。

4) ステップA

DSP-5423P 40 cm^2/枚（ブロナンセリン32 mg）1枚を24時間、上背部、胸部及び上腕部の3ヵ所に各期1ヵ所1回貼付した（3用法3期クロスオーバー）。期と期の間の休薬期間（治験薬を除去してから次の治験薬を貼付するまで）は、7 日間以上とした。なお、実際の休薬期間はいずれの被験者も12日間であった。

1.5 対照薬、貼付用量及び貼付方法、ロット番号

DSP-5423P テープ 32 mg/40 cm^2 プラセボ（Ph 1 用セットとしてのロット番号 10094）
貼付用量及び貼付方法は1.4項に記載

1.6 評価項目

(1) 薬物動態評価項目

1) ステップ1～4

DSP-5423P の有効成分であるブロナンセリン及び代謝物*の以下の薬物動態パラメータを評価した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 0からtまでの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）[t = 72時間（ステップ1）、96時間（ステップ2～4、ステップA）]
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 終末相の速度定数（λz）
- 生物学的半減期（$t_{1/2}$）
- 終末相でのみかけの分布容積（Vz/F）†
- みかけの全身クリアランス（CL/F）†

* M-1（N-脱エチル体）、M-3（8OH）（8位水酸化体）、M-3（7OH）（7位水酸化体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）、M-2（N-オキシド体）、M-11（8OG）（8位水酸化体のグルクロン酸抱合体）、M-11（7OG）（7位水酸化体のグルクロン酸抱合体）

† ブロナンセリンのみ評価した。

2) ステップA

DSP-5423P を上背部、胸部及び上腕部にそれぞれ貼付したときのブロナンセリンの以下の薬物動態パラメータを評価した。

a) 主要パラメータ

C_{max}、AUC_{0-t}

b) 参考パラメータ

$AUC_{0-\infty}$、t_{max}、λz、$t_{1/2}$、Vz/F、CL/F

(2) 安全性評価項目

- 有害事象、副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

ステップ P 及びステップ 1～4 では、各ステップ貼付開始から事後検査時（又は中止時）までに発現したものを有害事象とした。ただし、事後検査時又は中止時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めることとした。

ステップ A では、各期とも、貼付開始から事後検査時（又は中止時）までに発現したものを有害事象とした。ただし、事後検査時又は中止時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めることとした。

なお、有害事象の発現時期（第 1 期、第 2 期又は第 3 期）は、次のとおりとした。

- 第 1 期に発現した有害事象：第 1 期貼付直後から第 2 期貼付直前まで
- 第 2 期に発現した有害事象：第 2 期貼付直後から第 3 期貼付直前まで
- 第 3 期に発現した有害事象： 第 3 期貼付直後以降

(3) その他の評価項目

- 皮膚刺激性
- 製剤の接着性（ステップ 1～4、ステップ A）

1.7　評価スケジュール

表 2.7.6.2-1　観察・検査スケジュール（ステップ P）

項　目		スクリーニング検査	Day −1	Day 1			Day 2			Day 3	事後検査 Day 8〜10
				Pre	9:00 0 hr	21:00 12 hr	9:00 24 hr	10:00 25 hr	21:00 36 hr	9:00 48 hr	
同意の取得		●									
診　察		●	●	●		●	●			●	●
入所期間		通所	←	―	―	―	―	―	―	→	通所
治験薬貼付期間					←	―	→				
身　長		●									
体　重		●									
バイタルサイン		●	●	●		●	●			●	●
心電図（12 誘導）		●	●	●		●	●			●	●
臨床検査	血液学的検査	●		●						●	●
	血液生化学的検査 [a)]	●		●						●	●
	尿検査	●		●						●	●
免疫学的検査		●									
尿中薬物検査		●									
皮膚刺激性判定				●				●	●	●	●
有害事象					←	―	―	―	―	―	→

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施

表 2.7.6.2-2　観察・検査スケジュール（ステップ 1）

項　目		スクリーニング検査	Day −1	Day 1							Day 2				Day 3	Day 4	事後検査 Day 7〜9
				Pre	9:00 0 hr	10:00 1 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	22:00 13 hr	23:00 14 hr	3:00 18 hr	9:00 24 hr	13:00 28 hr	21:00 36 hr	9:00 48 hr	9:00 72 hr	
同意の取得		●																
診　察		●	●	●					●				●			●	●	●
入所期間		通所	←														→	通所
治験薬貼付期間					←				→									
身　長		●																
体　重		●																
バイタルサイン		●	●	●					●				●			●	●	●
心電図（12 誘導）		●	●	●					●				●			●	●	●
臨床検査	血液学的検査	●		●													●[c]	●
	血液生化学的検査[a]	●		●													●[c]	●
	内分泌検査	●		●[b]					●[b]							●[b]	●[c]	●
	尿検査	●		●													●	●
免疫学的検査		●																
尿中薬物検査		●																
皮膚刺激性判定				●						●			●		●	●	●	●
接着性判定						●	●	●	●									
薬物濃度測定（血漿）				●[b]		●	●	●	●[b]	●	●	●	●	●	●	●[b]	●[c]	
有害事象					←												→	

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施

b) 臨床検査とは別の時期に、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施

c) 臨床検査、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施

表 2.7.6.2- 3　観察・検査スケジュール（ステップ 2～4）

項　目		スクリーニング検査	Day −1	Day 1						Day 2							Day 3		Day 4	Day 5	事後検査 Day 8～10
				Pre	9:00 0 hr	10:00 1 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	3:00 18 hr	9:00 24 hr	10:00 25 hr	11:00 26 hr	13:00 28 hr	17:00 32 hr	21:00 36 hr	9:00 48 hr	21:00 60 hr	9:00 72 hr	9:00 96 hr	
同意の取得		●																			
診　察		●	●	●					●		●					●	●		●	●	●
入所期間		通所	←																		通所
治験薬貼付期間					←						→										
身　長		●																			
体　重		●																			
バイタルサイン		●	●	●					●		●					●	●		●	●	●
心電図（12 誘導）		●	●	●					●		●					●	●		●	●	●
臨床検査	血液学的検査	●		●																●[c]	●
	血液生化学的検査[a]	●		●																●[c]	●
	内分泌検査	●		●[b]							●[b]						●[b]			●[c]	●
	尿検査	●		●																●	●
免疫学的検査		●																			
尿中薬物検査		●																			
皮膚刺激性判定				●								●				●	●		●	●	●
接着性判定						●	●	●	●		●										
薬物濃度測定（血漿）				●[b]		●	●	●	●	●	●[b]	●	●	●	●	●	●[b]	●	●	●[c]	
有害事象					←															→	

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施

b) 臨床検査とは別の時期に、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施

c) 臨床検査、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施

表 2.7.6.2-4　観察・検査スケジュール（ステップ A）

項　目		スクリーニング検査	第 1 期、第 2 期、第 3 期																	事後検査 Day 8～10[a)]
			Day −1	Day 1						Day 2							Day 3		Day 4	Day 5	
				Pre	9:00 0 hr	10:00 1 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	3:00 18 hr	9:00 24 hr	10:00 25 hr	11:00 26 hr	13:00 28 hr	17:00 32 hr	21:00 36 hr	9:00 48 hr	21:00 60 hr	9:00 72 hr	9:00 96 hr	
同意の取得		●																			
診　察		●	●	●					●		●					●	●		●	●	●
入所期間		通所	←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	通所
治験薬貼付期間					←	―	―	―	―	―	→										
身　長		●																			
体　重		●																			
バイタルサイン		●	●	●					●		●					●	●		●	●	●
心電図（12 誘導）		●	●	●					●		●					●	●		●	●	●
臨床検査	血液学的検査	●		●																●[d)]	●
	血液生化学的検査[b)]	●		●																●[d)]	●
	内分泌検査	●		●[c)]							●[c)]						●[c)]			●[d)]	●
	尿検査	●		●																●	●
免疫学的検査		●																			
尿中薬物検査		●																			
皮膚刺激性判定				●								●				●	●		●	●	●
接着性判定						●	●	●	●		●										
薬物濃度測定（血漿）				●[c)]		●	●	●	●	●	●[c)]	●	●	●	●	●	●[c)]	●	●	●[d)]	
有害事象				←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) 第 3 期の貼付初日から起算

b) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施

c) 臨床検査とは別の時期に、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施　　d) 臨床検査、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施

1.8 統計手法

(1) 解析対象

1) 安全性解析対象集団

治験薬を貼付された被験者の集団

2) 薬物動態解析対象集団

ステップ 1～4 及びステップ A で DSP-5423P を貼付された被験者のうち、選択基準逸脱又は除外基準に該当する被験者以外の被験者の集団

3) 貼付部位別薬物動態検討集団

ステップ A で、薬物動態解析対象集団のうち、データが不完全な被験者を除く全被験者

4) その他の評価項目に対する解析対象集団

a) 皮膚刺激性

治験薬を貼付された被験者のうち、皮膚刺激性の判定が 1 回以上行われた被験者の集団

b) 製剤の接着性

治験薬を貼付された被験者のうち、製剤の接着性の判定が 1 回以上行われた被験者の集団

(2) 薬物動態

1) パラメータの算出方法

ブロナンセリン及び代謝物［M-1（N-脱エチル体）、M-3（8OH）（8 位水酸化体）、M-3（7OH）（7 位水酸化体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）、M-2（N-オキシド体）、M-11（8OG）（8 位水酸化体のグルクロン酸抱合体）、M-11（7OG）（7 位水酸化体のグルクロン酸抱合体）］について、被験者ごとに各薬物動態パラメータを以下の方法により求めた。なお、薬物動態データのある被験者すべてのパラメータを算出した。

C_{max}　：実測値から求めた。

AUC_{0-t}　：最終測定時点まで台形法で求めた。（本治験では、ステップ 1 では t = 72 時間、ステップ 2～4 及びステップ A では t = 96 時間）

$AUC_{0-\infty}$　：最終検出時点までは台形法で求め、それ以降は指数関数で外挿して求めた。

λz　：検出最終点及びそこから遡った数ポイント（3 時点以上）の対数変換値が直線的な推移を示すことを確認したうえで、直線回帰により求めた。

$t_{1/2}$　：λz から求めた。

t_{max}　：実測値から求めた。

Vz/F　：貼付用量と $AUC_{0-\infty}$、λz から求めた。

CL/F　：貼付用量と $AUC_{0-\infty}$から求めた。

2) 線形性の評価（ステップ2～4）

パワーモデル解析により、C_{max}及びAUC_{0-96}の回帰式の傾きと95%信頼区間を算出した。

3) 薬物動態に関する結果の表示

a) ステップ1～4

薬物動態解析対象被験者について、ブロナンセリン及び代謝物の各時点での血漿中濃度、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$及びt_{max}の未変換データの要約統計量、変動係数及び幾何平均を算出した。

b) ステップA

貼付部位別薬物動態検討集団について、貼付部位別の各時点での血漿中濃度、C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$及びt_{max}の未変換データの要約統計量及び変動係数を算出した。また、C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$及びt_{max}の上背部貼付時に対する上腕部貼付時及び胸部貼付時の幾何平均比（t_{max}は平均差）及びその90%及び95%信頼区間を算出した。

(3) 安全性

1) 有害事象

ステップごとに発現被験者数を算出した。

2) 臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図検査

ステップごとに評価時期ごとの要約統計量又は検査値の分布を算出した。

(4) その他

1) 皮膚刺激性

ステップごとに、皮膚刺激指数又はスコアの分布を算出した。

各ステップの皮膚刺激指数 =（各被験者の治験薬除去後の皮膚刺激性スコアのうち最も高い評点の総和/被験者数）× 100

ステップ3及びステップ4では1枚ごとにスコアを算出し、最大値*をその被験者の皮膚刺激性スコアとした。

* 治験実施計画書では平均値と規定していたが、より DSP-5423P に対して保守的な評価になる最大値が適当であると考えたため、統計解析計画書では最大値に変更した。

2) 製剤の接着性（ステップ1～4、ステップA）

ステップごとに要約統計量又はスコアの分布を算出した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2- 5 に示した。

ステップ P で 10 名に治験薬が貼付された。

ステップ 1～4 で 48 名（各ステップでプラセボ群 3 名及び DSP-5423P 群 9 名）に治験薬が貼付された（ステップ 1：1 枚 12 時間貼付、ステップ 2～4：1～3 枚 24 時間貼付）。

ステップ A で 12 名（上背部貼付先行群 4 名、胸部貼付先行群 4 名、上腕部貼付先行群 4 名）に治験薬が貼付された。

すべての被験者が貼付を完了し、治験薬貼付後に中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2- 5　被験者の内訳

貼付開始被験者

内訳	ステップ P (P&DSP)
貼付開始	10
貼付完了	10
貼付中止	0

内訳	ステップ 1 (1 枚 12 h)		ステップ 2 (1 枚 24 h)		ステップ 3 (2 枚 24 h)		ステップ 4 (3 枚 24 h)		ステップ 1-4 合計
	P	DSP	P	DSP	P	DSP	P	DSP	
貼付開始	3	9	3	9	3	9	3	9	48
貼付完了	3	9	3	9	3	9	3	9	48
貼付中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

内訳	ステップ A 上背部 貼付先行群	ステップ A 胸部 貼付先行群	ステップ A 上腕部 貼付先行群	ステップ A 合計
貼付開始	4	4	4	12
貼付完了	4	4	4	12
貼付中止	0	0	0	0

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

2.2 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.2- 6 に示した。

安全性、皮膚刺激性及び製剤の接着性の解析対象集団は治験薬（DSP-5423P 又はプラセボ）を貼付された被験者全員、薬物動態解析対象集団は DSP-5423P を貼付された被験者全員となった。

表 2.7.6.2- 6　解析対象集団

貼付開始被験者

内訳	ステップ P (P&DSP)
安全性解析対象集団	10
皮膚刺激性解析対象集団	10

内訳	ステップ 1 (1 枚 12 h)		ステップ 2 (1 枚 24 h)		ステップ 3 (2 枚 24 h)		ステップ 4 (3 枚 24 h)		ステップ 1-4 合計
	P	DSP	P	DSP	P	DSP	P	DSP	
薬物動態解析対象集団	0	9	0	9	0	9	0	9	36
安全性解析対象集団	3	9	3	9	3	9	3	9	48
皮膚刺激性解析対象集団	3	9	3	9	3	9	3	9	48
製剤の接着性解析対象集団	3	9	3	9	3	9	3	9	48

内訳	ステップ A 上背部 貼付先行群	ステップ A 胸部 貼付先行群	ステップ A 上腕部 貼付先行群	ステップ A 合計
薬物動態解析対象集団	4	4	4	12
貼付部位別薬物動態検討集団	4	4	4	12
安全性解析対象集団	4	4	4	12
皮膚刺激性解析対象集団	4	4	4	12
製剤の接着性解析対象集団	4	4	4	12

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の評価対象とした被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2- 7 に示した。

ステップ 1～4 及びステップ A のいずれの群でも平均年齢は 20.7～26.3 歳、平均体重は 56.20～65.27 kg であり、そのほかの項目も含め、ステップ 1～4 のステップ間及び同一ステップ内の群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2- 7　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団

項目	ステップ P (P&DSP)
性別	
男	10
年齢 (歳)	
n	10
Mean (SD)	21.5 (1.4)
Median	21.0
Min, Max	20, 24
身長 (cm)	
n	10
Mean (SD)	168.15 (5.24)
Median	168.05
Min, Max	160.1, 179.6
体重 (kg)	
n	10
Mean (SD)	59.65 (5.97)
Median	60.25
Min, Max	50.5, 70.3
BMI (kg/m^2)	
n	10
Mean (SD)	21.07 (1.65)
Median	21.05
Min, Max	18.5, 24.2

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 体重及び身長はスクリーニング検査の値を用いた。

表 2.7.6.2- 7　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

安全性解析対象集団

項目	ステップ 1 (1 枚 12 h)		ステップ 2 (1 枚 24 h)		ステップ 3 (2 枚 24 h)		ステップ 4 (3 枚 24 h)		ステップ 1-4 合計
	P	DSP	P	DSP	P	DSP	P	DSP	
性別									
男	3	9	3	9	3	9	3	9	48
年齢 (歳)									
n	3	9	3	9	3	9	3	9	48
Mean (SD)	25.3 (6.8)	20.8 (0.8)	20.7 (0.6)	23.0 (2.1)	21.3 (1.2)	21.7 (2.9)	23.7 (2.9)	22.6 (3.7)	22.2 (2.9)
Median	23.0	21.0	21.0	22.0	22.0	21.0	22.0	21.0	21.0
Min, Max	20, 33	20, 22	20, 21	21, 26	20, 22	20, 29	22, 27	20, 32	20, 33
身長 (cm)									
n	3	9	3	9	3	9	3	9	48
Mean (SD)	168.50 (4.46)	173.74 (5.03)	168.47 (3.03)	169.96 (4.93)	170.47 (3.06)	174.44 (7.64)	168.30 (10.27)	173.91 (7.46)	171.99 (6.31)
Median	168.20	175.00	169.80	168.60	170.70	171.00	173.20	174.30	171.00
Min, Max	164.2, 173.1	163.0, 179.6	165.0, 170.6	162.6, 178.1	167.3, 173.4	165.2, 188.6	156.5, 175.2	163.6, 183.4	156.5, 188.6
体重 (kg)									
n	3	9	3	9	3	9	3	9	48
Mean (SD)	65.27 (3.44)	61.11 (4.50)	59.50 (7.25)	61.37 (6.94)	59.90 (4.28)	64.04 (6.42)	56.20 (5.23)	63.39 (7.18)	61.91 (6.08)
Median	63.80	62.60	58.50	62.20	58.50	67.00	56.80	62.70	62.60
Min, Max	62.8, 69.2	53.9, 67.1	52.8, 67.2	50.4, 70.1	56.5, 64.7	53.0, 70.7	50.7, 61.1	53.4, 73.7	50.4, 73.7
BMI (kg/m^2)									
n	3	9	3	9	3	9	3	9	48
Mean (SD)	23.03 (1.62)	20.24 (1.31)	20.93 (2.08)	21.20 (1.81)	20.63 (1.72)	21.03 (1.70)	19.87 (1.19)	20.99 (2.43)	20.93 (1.81)
Median	23.30	20.20	20.10	21.20	20.90	20.50	20.40	20.30	20.45
Min, Max	21.3, 24.5	18.5, 22.1	19.4, 23.3	19.1, 24.0	18.8, 22.2	19.1, 23.9	18.5, 20.7	18.5, 24.9	18.5, 24.9

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 体重及び身長はスクリーニング検査の値を用いた。

表 2.7.6.2- 7　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

安全性解析対象集団

項目	ステップ A 上背部 貼付先行群	ステップ A 胸部 貼付先行群	ステップ A 上腕部 貼付先行群	ステップ A 合計
性別				
男	4	4	4	12
年齢 (歳)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	24.0 (4.1)	26.3 (4.6)	22.3 (2.9)	24.2 (3.9)
Median	22.5	26.0	21.5	23.0
Min, Max	21, 30	21, 32	20, 26	20, 32
身長 (cm)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	170.90 (6.58)	173.03 (5.62)	173.40 (5.01)	172.44 (5.34)
Median	170.40	171.80	173.00	170.40
Min, Max	163.4, 179.4	167.9, 180.6	168.6, 179.0	163.4, 180.6
体重 (kg)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	63.30 (6.93)	63.30 (7.12)	64.15 (4.95)	63.58 (5.81)
Median	64.10	64.20	65.10	64.70
Min, Max	54.1, 70.9	55.3, 69.5	57.3, 69.1	54.1, 70.9
BMI (kg/m^2)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	21.70 (2.08)	21.13 (2.12)	21.35 (1.30)	21.39 (1.71)
Median	21.05	20.40	21.25	21.05
Min, Max	20.1, 24.6	19.6, 24.1	19.9, 23.0	19.6, 24.6

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 体重及び身長はスクリーニング検査の値を用いた。

2.4 薬物動態の結果

2.4.1 単回貼付試験（ステップ 1～4）

2.4.1.1 未変化体

薬物動態解析対象集団の平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移を図 2.7.6.2- 1 に、血漿中ブロナンセリンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2- 8 に、ブロナンセリン C_{max} 及び AUC_{0-96} の用量線形性のパワーモデル解析を図 2.7.6.2- 2 に示した。

ステップ 1～4 で未変化体の血漿中濃度は貼付 4 時間後から上昇した。これにより、ブロナンセリンは経皮吸収されることが確認された。ステップ 1（1 枚 12 時間貼付）では治験薬除去後も血漿中濃度は上昇し続け、18 時間後に最大になり（t_{max} は 18.3 時間）、その後

は緩やかに低下した（$t_{1/2}$ は 28.25 時間）。一方、ステップ 2～4（1～3 枚 24 時間貼付）では貼付終了時に血漿中濃度が最大になり（t_{max} は 22.4～24.9 時間）、その後は緩やかに低下した（$t_{1/2}$ は 29.57～33.65 時間）。

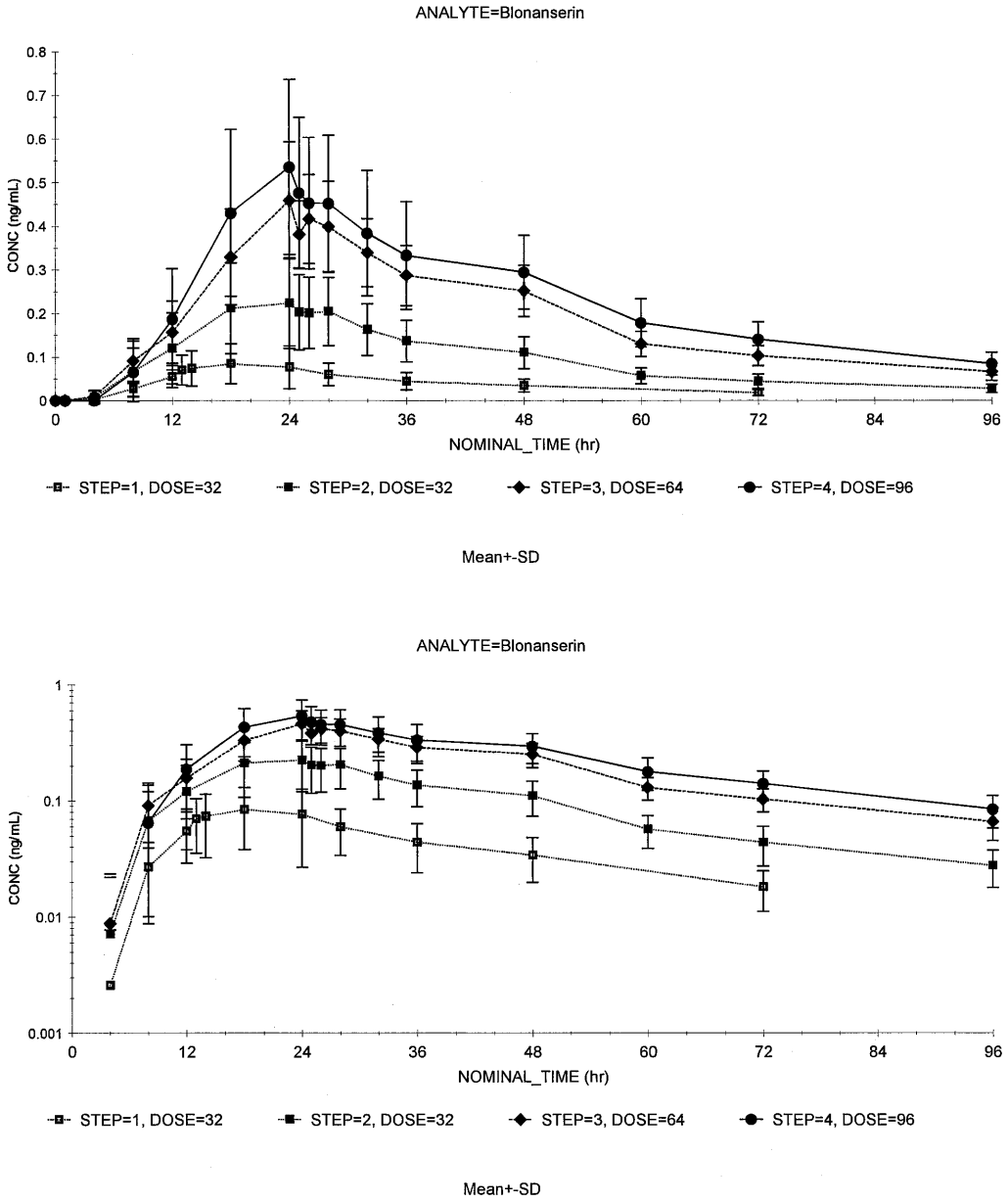
ステップ 2、ステップ 3 及びステップ 4 の C_{max} はそれぞれ 0.2300、0.4737 及び 0.5407 ng/mL、AUC_{0-96} はそれぞれ 8.919、17.829 及び 21.569 ng･hr/mL となり、貼付枚数（1～3 枚）が多いほど、C_{max} 及び AUC_{0-96} は高くなった。

ステップ 2～4 では、パワーモデル解析の結果、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-96} 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、傾きの信頼区間には 1 が含まれるものの幅が広いため、線形とも非線形とも判断できなかった。

治験薬 2 枚のうち 1 枚がはがれた 1 名（被験者 [redacted]）の C_{max} 及び AUC_{0-96} は、ステップ 3 のほかの被験者と大きな違いはなかった。

図 2.7.6.2-1　平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移（ステップ 1～4）

薬物動態解析対象集団



上図：線形目盛　下図：片対数目盛

ステップ 1：DSP-5423P 12 時間（0～12 h）貼付　ステップ 2～4：DSP-5423P 24 時間（0～24 h）貼付

表 2.7.6.2- 8　ブロナンセリンの薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
1	32	Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0914	2.930	3.651	0.02500	28.25	18.3	433606.1	10202.9
			標準偏差	0.0485	1.287	1.500	0.00346	4.28	4.9	256104.7	4395.5
			最小値	0.033	1.14	1.65	0.0194	23.0	13	180673	4745
			中央値	0.0769	2.846	3.535	0.02591	26.76	18.0	354463.4	9053.4
			最大値	0.194	5.49	6.74	0.0302	35.8	28	1000348	19376
			変動係数	53.0	43.9	41.1	13.8	15.2	26.7	59.1	43.1
			幾何平均	0.0809	2.675	3.388	0.02477	27.98	17.8	381249.1	9444.1
			幾何平均の変動係数	56.9	49.2	43.3	14.6	14.6	25.6	55.6	43.3

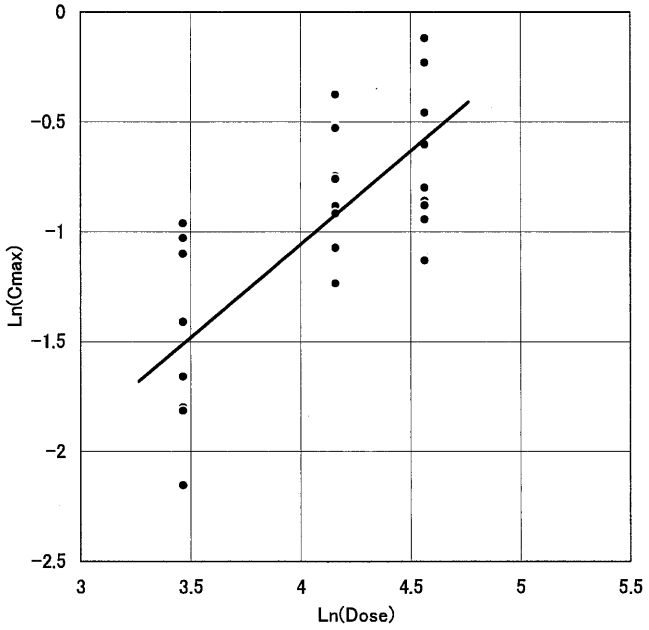
表 2.7.6.2- 8　ブロナンセリンの薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

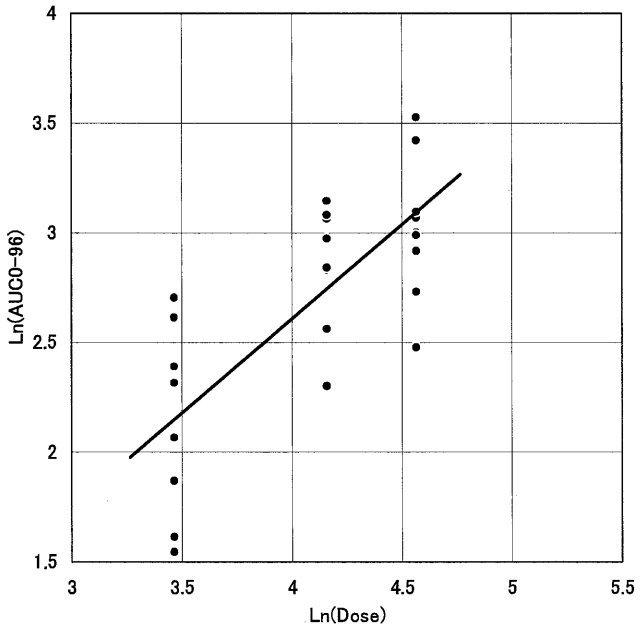
薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
2	32	Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.2300	8.919	10.098	0.02441	29.57	22.4	152098.3	3704.0
			標準偏差	0.1039	3.717	4.344	0.00497	6.51	3.6	57019.0	1468.9
			最小値	0.116	4.69	5.33	0.0169	22.5	18	93230	1803
			中央値	0.1906	7.906	8.751	0.02576	26.90	24.0	141942.7	3656.9
			最大値	0.383	14.95	17.75	0.0309	40.9	28	255194	6002
			変動係数	45.2	41.7	43.0	20.4	22.0	15.9	37.5	39.7
			幾何平均	0.2095	8.250	9.320	0.02393	28.96	22.2	143463.6	3433.5
			幾何平均の変動係数	48.7	44.0	44.2	21.5	21.5	16.6	37.0	44.2
3	64	Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.4737	17.829	20.916	0.02135	33.65	24.9	158982.1	3237.1
			標準偏差	0.1292	4.294	4.763	0.00445	6.51	1.5	60384.1	906.0
			最小値	0.291	9.99	12.13	0.0159	24.0	24	93723	2358
			中央値	0.4686	17.289	20.677	0.01959	35.38	24.0	145774.5	3095.2
			最大値	0.688	23.23	27.15	0.0289	43.6	28	265023	5274
			変動係数	27.3	24.1	22.8	20.8	19.3	5.8	38.0	28.0
			幾何平均	0.4579	17.303	20.375	0.02096	33.07	24.9	149851.7	3141.2
			幾何平均の変動係数	28.3	27.6	25.6	20.4	20.4	5.7	37.0	25.6
4	96	Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9
			平均	0.5407	21.569	25.280	0.02336	30.31	23.3	178892.5	4157.6
			標準偏差	0.1944	6.921	7.857	0.00350	4.80	2.0	54197.7	1402.7
			最小値	0.323	11.92	13.35	0.0182	25.0	18	109654	2434
			中央値	0.4502	20.131	23.948	0.02297	30.18	24.0	173264.8	4008.7
			最大値	0.889	34.03	39.44	0.0277	38.1	24	269070	7193
			変動係数	36.0	32.1	31.1	15.0	15.8	8.6	30.3	33.7
			幾何平均	0.5126	20.620	24.190	0.02312	29.99	23.2	171678.9	3968.6
			幾何平均の変動係数	35.1	32.7	32.8	15.5	15.5	9.6	31.3	32.8

図 2.7.6.2-2　ブロナンセリン C_{max} 及び AUC_{0-96} の用量線形性のパワーモデル解析
（ステップ 2～4）

薬物動態解析対象集団





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

2.4.1.2 代謝物

ブロナンセリンの代謝マップを図 2.7.6.2-3、未変化体及び代謝物の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2-4 に、代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-9 に示した。

今回対象とした 8 種類の代謝物を推定主代謝経路の系統により、エチルピペラジン環の N-酸化代謝物（M-2）、シクロオクテン環の水酸化から始まる代謝経路［M-3（7OH）、M-3（8OH）、M-11（7OG）、M-11（8OG）］、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）の 3 種類に分類した。

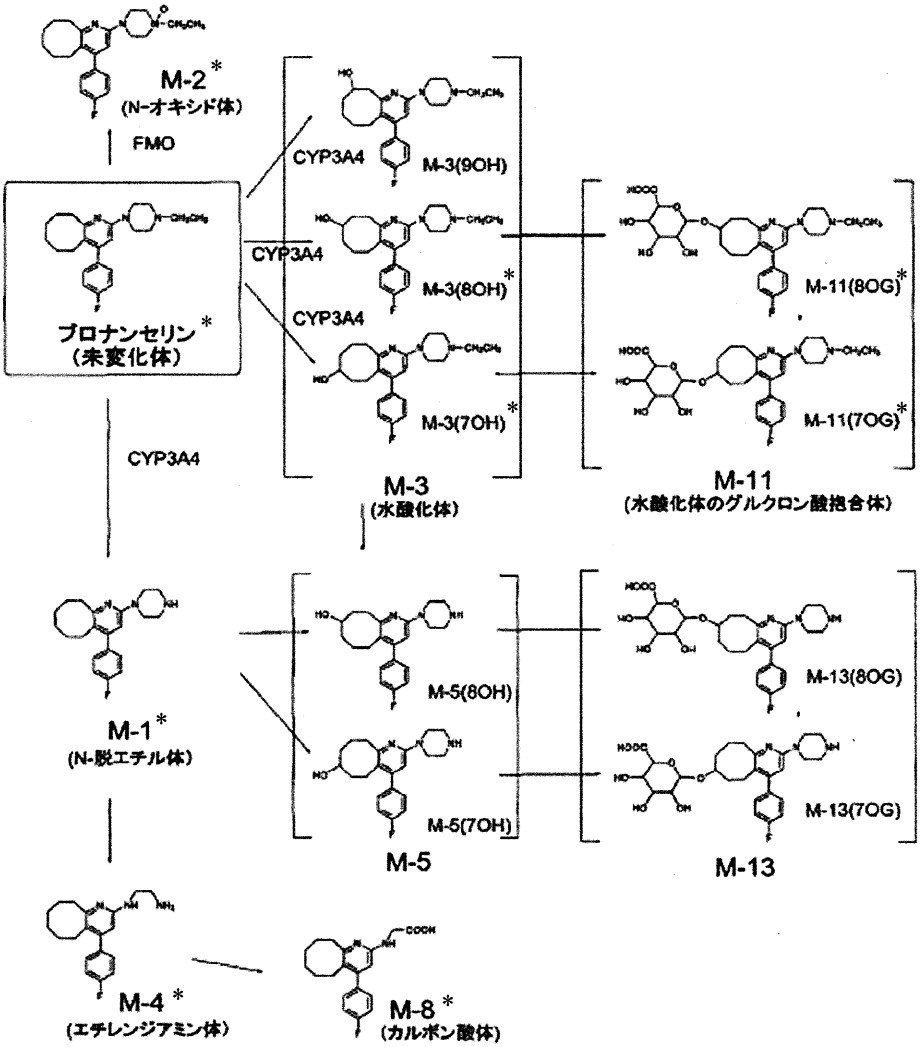
今回の治験で検出された主代謝物はいずれのステップも、シクロオクテン環の水酸化から始まる代謝経路の M-3（7OH）、M-3（8OH）、M-11（7OG）、M-11（8OG）で、未変化体よりおおむねわずかに遅れて血漿中に出現し、血漿中濃度が比較的高いステップ 2～4 では未変化体と同程度の 26.6～34.2 時間後に最高濃度に達した後、緩やかに低下した。これら代謝物の半減期は M-3（8OH）、M-11（7OG）、M-11（8OG）では 20.31～32.70 時間と未変化体の 28.25～33.65 時間と同程度で、M-3（7OH）では 34.56～75.60 時間と未変化体よりやや長かった。なお、ステップ 1 では M-3（7OH）は検出されなかった。

エチルピペラジン環の N-酸化代謝物である M-2 は、ステップ 3 とステップ 4 でわずかに検出されたのみであった。

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）では、活性代謝物である M-1 はステップ 3 と 4 でのみ検出されたが、C_{max} の未変化体に対する割合は 2%（ステップ 3）又は 3%（ステップ 4）といずれもわずかであった。M-4 はいずれのステップでもほとんど検出されず、M-8 はステップ 3 と 4 では貼付 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続けて、低下する過程をとらえられなかった。

いずれの代謝物濃度もおおむね一番高いステップ 4 での代謝物 C_{max} の未変化体に対する割合は、M-2 が 2%、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%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-2 が 1%、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%であり、C_{max} と同様であった。

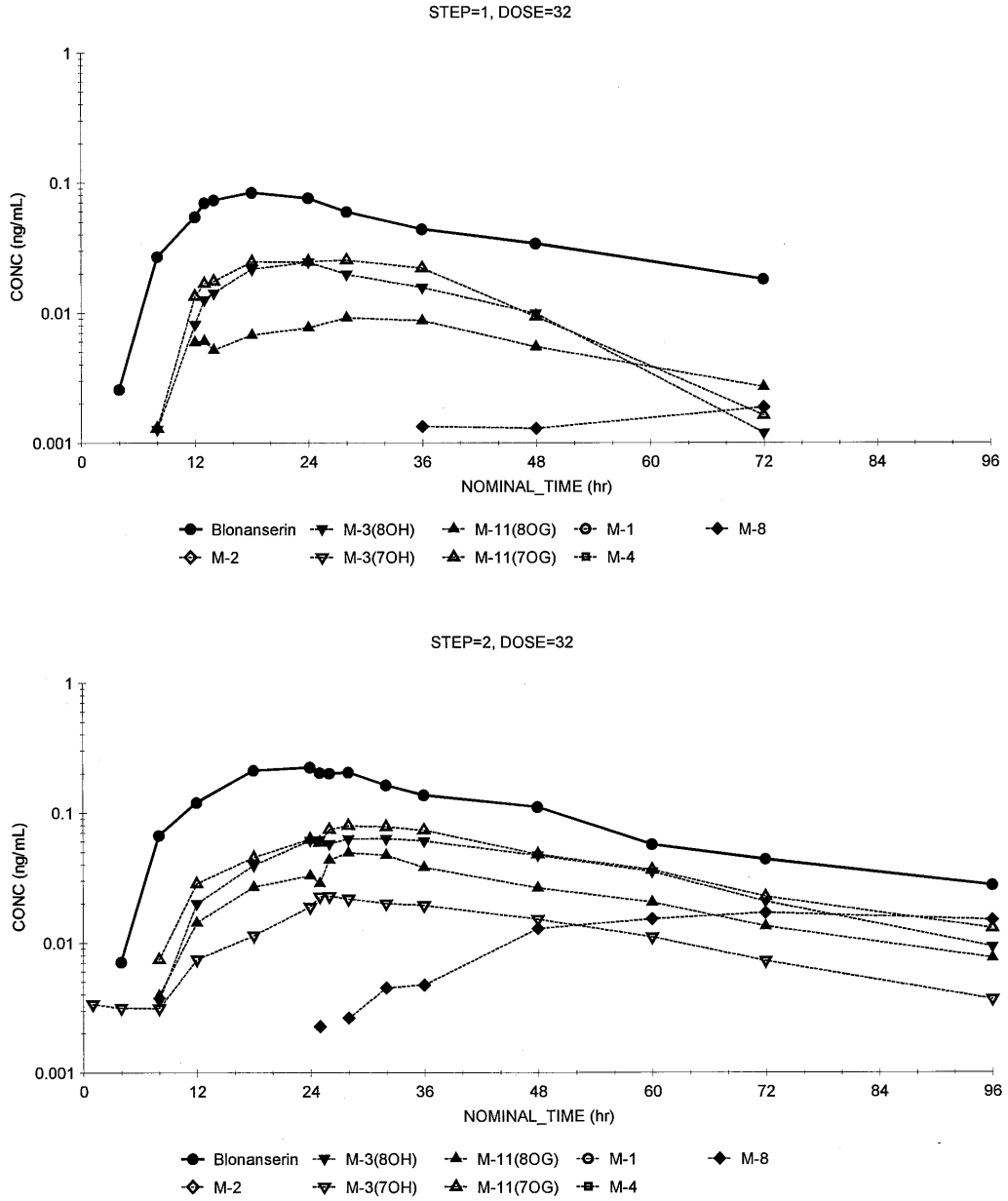
図 2.7.6.2- 3　ブロナンセリンの代謝マップ



* 本治験での測定対象

図 2.7.6.2-4　ブロナンセリン及び代謝物の平均血漿中濃度の推移（ステップ 1～4）

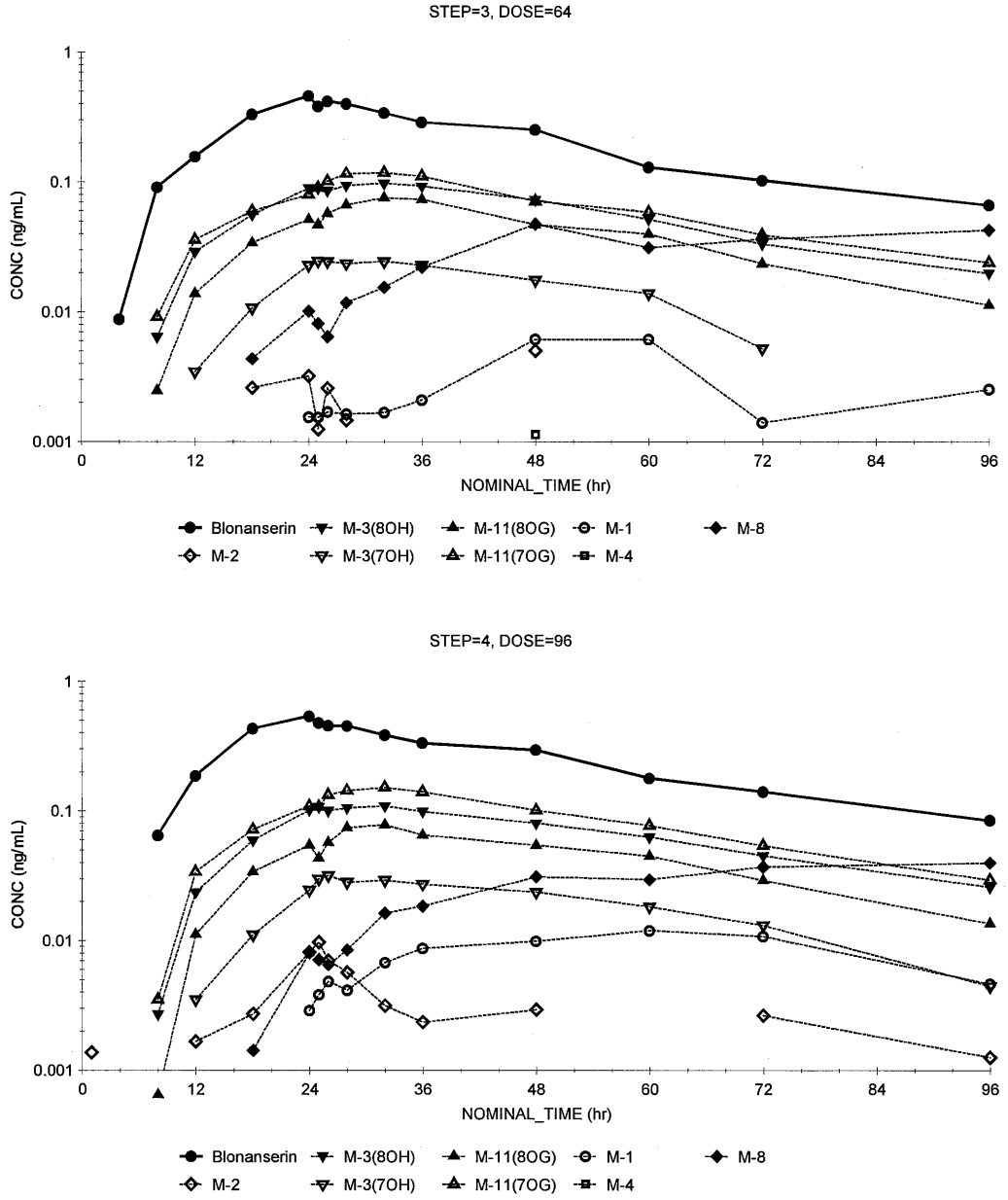
薬物動態解析対象集団



片対数目盛のみ表示

ステップ 1：DSP-5423P 12 時間（0～12 h）貼付　ステップ 2～4：DSP-5423P 24 時間（0～24 h）貼付

図 2.7.6.2-4　ブロナンセリン及び代謝物の平均血漿中濃度の推移（ステップ 1～4）（続き）
薬物動態解析対象集団



片対数目盛のみ表示
ステップ 1：DSP-5423P 12 時間（0～12 h）貼付　ステップ 2～4：DSP-5423P 24 時間（0～24 h）貼付

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
1	32	M-1	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-3(8OH)	N	9	9	6	6	6	9
			平均	0.0271	0.770	1.411	0.03045	24.71	22.0
			標準偏差	0.0159	0.514	0.440	0.00986	7.64	4.4
			最小値	0.010	0.05	0.93	0.0185	14.5	14
			中央値	0.0243	0.855	1.364	0.02907	23.87	24.0
			最大値	0.061	1.63	2.01	0.0478	37.4	28
			変動係数	58.7	66.8	31.2	32.4	30.9	19.8
			幾何平均	0.0233	0.537	1.353	0.02921	23.73	21.6
			幾何平均の変動係数	63.5	152.4	32.4	32.2	32.2	22.0
		M-3(7OH)	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
1	32	M-4	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-8	N	9	9	0	0	0	1
			平均	0.0019	0.059	#	#	#	#
			標準偏差	0.0056	0.177	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.017	0.53	#	#	#	#
			変動係数	300.0	300.0	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-2	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
1	32	M-11(8OG)	N	9	9	5	5	5	8
			平均	0.0147	0.378	0.961	0.05572	32.70	22.1
			標準偏差	0.0080	0.368	0.982	0.05593	27.66	8.3
			最小値	0.000	0.00	0.02	0.0102	5.6	12
			中央値	0.0136	0.294	0.754	0.02204	31.45	21.0
			最大値	0.025	1.10	2.46	0.1241	68.2	36
			変動係数	54.6	97.4	102.1	100.4	84.6	37.6
			幾何平均	-	-	0.410	0.03322	20.87	20.7
			幾何平均の変動係数	-	-	592.7	173.3	173.3	40.5
		M-11(7OG)	N	9	9	7	7	7	9
			平均	0.0293	0.904	1.342	0.03258	23.19	23.6
			標準偏差	0.0121	0.579	0.640	0.00917	8.29	7.1
			最小値	0.016	0.19	0.37	0.0174	15.6	14
			中央値	0.0307	0.996	1.241	0.03456	20.06	24.0
			最大値	0.048	1.97	2.47	0.0445	39.9	36
			変動係数	41.1	64.0	47.7	28.2	35.8	30.0
			幾何平均	0.0271	0.722	1.187	0.03131	22.14	22.6
			幾何平均の変動係数	44.9	89.1	63.8	32.6	32.6	31.2

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
2	32	M-1	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-3(8OH)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0693	3.102	3.569	0.02962	24.07	29.3
			標準偏差	0.0276	1.226	1.328	0.00581	3.91	4.8
			最小値	0.033	1.20	1.74	0.0251	16.3	24
			中央値	0.0655	2.893	3.227	0.02644	26.21	28.0
			最大値	0.107	5.11	5.91	0.0426	27.7	36
			変動係数	39.8	39.5	37.2	19.6	16.2	16.3
			幾何平均	0.0640	2.860	3.347	0.02918	23.75	29.0
			幾何平均の変動係数	46.1	47.3	40.2	18.0	18.0	16.1
		M-3(7OH)	N	9	9	7	7	7	8
			平均	0.0245	1.044	3.286	0.01383	75.60	26.6
			標準偏差	0.0154	1.130	2.685	0.00828	52.31	2.4
			最小値	0.000	0.00	1.21	0.0043	30.5	24
			中央値	0.0198	0.557	1.927	0.01432	48.42	26.0
			最大値	0.051	3.67	8.97	0.0227	159.4	32
			変動係数	62.7	108.2	81.7	59.9	69.2	9.2
			幾何平均	-	-	2.645	0.01138	60.93	26.5
			幾何平均の変動係数	-	-	75.0	81.4	81.4	8.7

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
2	32	M-4	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-8	N	9	9	1	1	1	8
			平均	0.0176	0.885	#	#	#	76.5
			標準偏差	0.0086	0.500	#	#	#	12.7
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	60
			中央値	0.0183	0.890	#	#	#	72.0
			最大値	0.027	1.59	#	#	#	96
			変動係数	49.0	56.4	#	#	#	16.6
			幾何平均	-	-	#	#	#	75.6
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	16.1
		M-2	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
2	32	M-11(8OG)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0540	1.984	2.347	0.02701	28.97	28.7
			標準偏差	0.0307	1.143	1.257	0.00863	12.93	2.6
			最小値	0.016	0.48	0.65	0.0114	16.2	26
			中央値	0.0444	1.787	2.036	0.02771	25.01	28.0
			最大値	0.107	3.74	4.04	0.0429	60.8	32
			変動係数	56.9	57.6	53.5	32.0	44.7	9.2
			幾何平均	0.0464	1.670	2.010	0.02560	27.07	28.6
			幾何平均の変動係数	66.3	74.3	69.7	38.0	38.0	9.1
		M-11(7OG)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0823	3.532	4.112	0.03201	25.03	30.4
			標準偏差	0.0364	1.801	1.946	0.01744	7.77	3.1
			最小値	0.033	0.95	0.99	0.0180	9.0	26
			中央値	0.0940	4.258	4.933	0.02637	26.29	32.0
			最大値	0.129	5.78	6.60	0.0772	38.6	36
			変動係数	44.2	51.0	47.3	54.5	31.0	10.3
			幾何平均	0.0734	2.965	3.528	0.02936	23.61	30.3
			幾何平均の変動係数	58.3	78.7	73.5	41.6	41.6	10.3

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2-9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
3	64	M-1	N	9	9	2	2	2	5
			平均	0.0075	0.240	#	#	#	50.4
			標準偏差	0.0075	0.343	#	#	#	10.0
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	36
			中央値	0.0107	0.128	#	#	#	48.0
			最大値	0.019	0.92	#	#	#	60
			変動係数	100.6	142.7	#	#	#	19.9
			幾何平均	-	-	#	#	#	49.5
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	21.3
		M-3(8OH)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.1082	4.767	5.422	0.02867	24.40	34.2
			標準偏差	0.0376	1.390	1.577	0.00291	2.54	6.4
			最小値	0.062	2.70	3.08	0.0238	20.6	24
			中央値	0.0910	4.265	4.990	0.02903	23.87	32.0
			最大値	0.164	7.29	8.15	0.0336	29.1	48
			変動係数	34.7	29.2	29.1	10.1	10.4	18.6
			幾何平均	0.1025	4.586	5.215	0.02854	24.29	33.7
			幾何平均の変動係数	36.0	30.5	30.6	10.3	10.3	18.3
		M-3(7OH)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0279	1.039	1.543	0.02188	34.56	26.9
			標準偏差	0.0082	0.297	0.356	0.00675	10.77	3.0
			最小値	0.018	0.62	1.21	0.0130	22.8	24
			中央値	0.0265	1.012	1.386	0.01957	35.43	26.0
			最大値	0.045	1.60	2.34	0.0304	53.4	32
			変動係数	29.5	28.6	23.1	30.8	31.2	11.1
			幾何平均	0.0269	1.000	1.512	0.02095	33.08	26.8
			幾何平均の変動係数	29.3	30.4	21.1	32.2	32.2	10.5

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
3	64	M-4	N	9	9	0	0	0	1
			平均	0.0011	0.013	#	#	#	#
			標準偏差	0.0034	0.040	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.010	0.12	#	#	#	#
			変動係数	300.0	300.0	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-8	N	9	9	2	2	2	9
			平均	0.0528	2.452	#	#	#	80.0
			標準偏差	0.0435	1.358	#	#	#	24.0
			最小値	0.022	1.13	#	#	#	48
			中央値	0.0403	2.153	#	#	#	96.0
			最大値	0.161	5.23	#	#	#	96
			変動係数	82.3	55.4	#	#	#	30.0
			幾何平均	0.0432	2.179	#	#	#	76.2
			幾何平均の変動係数	67.9	53.2	#	#	#	35.7
		M-2	N	9	9	1	1	1	4
			平均	0.0088	0.096	#	#	#	#
			標準偏差	0.0127	0.164	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.035	0.48	#	#	#	#
			変動係数	144.6	171.1	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
3	64	M-11(8OG)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0832	3.270	3.651	0.03693	20.31	32.4
			標準偏差	0.0139	0.592	0.966	0.01045	6.62	4.2
			最小値	0.069	2.71	2.75	0.0196	12.1	24
			中央値	0.0809	3.038	3.387	0.03762	18.42	32.0
			最大値	0.109	4.68	6.07	0.0573	35.4	36
			変動係数	16.7	18.1	26.5	28.3	32.6	13.0
			幾何平均	0.0822	3.229	3.562	0.03557	19.49	32.2
			幾何平均の変動係数	16.1	16.4	22.6	30.4	30.4	14.0
		M-11(7OG)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.1237	5.329	6.276	0.02494	28.07	30.7
			標準偏差	0.0229	0.969	1.153	0.00249	3.08	2.8
			最小値	0.089	3.48	4.04	0.0200	24.8	28
			中央値	0.1204	5.309	6.143	0.02540	27.29	32.0
			最大値	0.159	6.67	7.69	0.0279	34.6	36
			変動係数	18.5	18.2	18.4	10.0	11.0	9.2
			幾何平均	0.1219	5.244	6.172	0.02482	27.93	30.6
			幾何平均の変動係数	18.7	19.7	20.2	10.5	10.5	9.1

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
4	96	M-1	N	9	9	4	4	4	8
			平均	0.0136	0.642	#	#	#	58.0
			標準偏差	0.0072	0.532	#	#	#	13.0
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	32
			中央値	0.0125	0.448	#	#	#	60.0
			最大値	0.024	1.57	#	#	#	72
			変動係数	52.6	82.9	#	#	#	22.4
			幾何平均	-	-	#	#	#	56.5
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	26.7
		M-3(8OH)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.1175	5.476	6.607	0.02443	29.49	28.6
			標準偏差	0.0545	2.433	2.849	0.00447	7.05	3.4
			最小値	0.072	3.51	4.21	0.0150	22.9	25
			中央値	0.0979	4.430	5.132	0.02569	26.98	28.0
			最大値	0.232	10.71	12.38	0.0302	46.3	32
			変動係数	46.4	44.4	43.1	18.3	23.9	11.9
			幾何平均	0.1088	5.098	6.156	0.02400	28.88	28.4
			幾何平均の変動係数	41.1	39.5	39.8	21.1	21.1	12.0
		M-3(7OH)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0325	1.457	2.136	0.01882	42.27	26.7
			標準偏差	0.0151	0.743	0.798	0.00683	18.44	3.1
			最小値	0.018	0.54	0.99	0.0083	22.2	24
			中央値	0.0295	1.243	1.919	0.02020	34.31	26.0
			最大値	0.062	2.71	3.35	0.0313	83.0	32
			変動係数	46.5	51.0	37.4	36.3	43.6	11.7
			幾何平均	0.0298	1.298	1.999	0.01764	39.29	26.5
			幾何平均の変動係数	44.7	54.9	41.2	41.0	41.0	11.1

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
4	96	M-4	N	9	9	0	0	0	0
			平均	0.0000	0.000	#	#	#	#
			標準偏差	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	#
			中央値	0.0000	0.000	#	#	#	#
			最大値	0.000	0.00	#	#	#	#
			変動係数	-	-	#	#	#	#
			幾何平均	-	-	#	#	#	#
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	#
		M-8	N	9	9	1	1	1	9
			平均	0.0415	2.159	#	#	#	84.0
			標準偏差	0.0179	0.825	#	#	#	14.7
			最小値	0.022	1.19	#	#	#	60
			中央値	0.0385	2.125	#	#	#	96.0
			最大値	0.074	3.53	#	#	#	96
			変動係数	43.2	38.2	#	#	#	17.5
			幾何平均	0.0382	2.019	#	#	#	82.8
			幾何平均の変動係数	45.0	40.7	#	#	#	18.6
		M-2	N	9	9	2	2	2	5
			平均	0.0129	0.222	#	#	#	25.8
			標準偏差	0.0154	0.412	#	#	#	1.5
			最小値	0.000	0.00	#	#	#	24
			中央値	0.0108	0.032	#	#	#	26.0
			最大値	0.044	1.13	#	#	#	28
			変動係数	119.0	185.2	#	#	#	5.7
			幾何平均	-	-	#	#	#	25.8
			幾何平均の変動係数	-	-	#	#	#	5.7

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

表 2.7.6.2- 9　代謝物の薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ 1～4）（続き）

薬物動態解析対象集団

ステップ	用量 (mg)	化合物		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
4	96	M-11(8OG)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.0860	3.508	4.092	0.02933	28.85	28.4
			標準偏差	0.0513	2.370	2.689	0.01236	15.49	4.1
			最小値	0.031	1.35	1.51	0.0111	13.8	24
			中央値	0.0762	2.707	2.889	0.02751	25.19	28.0
			最大値	0.171	8.43	9.93	0.0504	62.6	36
			変動係数	59.7	67.6	65.7	42.1	53.7	14.4
			幾何平均	0.0730	2.919	3.460	0.02677	25.90	28.2
			幾何平均の変動係数	68.4	69.8	65.9	50.4	50.4	14.1
		M-11(7OG)	N	9	9	9	9	9	9
			平均	0.1562	6.908	8.104	0.02586	28.35	30.7
			標準偏差	0.0774	3.608	3.816	0.00610	7.49	3.3
			最小値	0.094	4.41	5.39	0.0169	19.8	26
			中央値	0.1173	5.378	6.529	0.02792	24.82	32.0
			最大値	0.321	15.05	16.96	0.0350	40.9	36
			変動係数	49.6	52.2	47.1	23.6	26.4	10.8
			幾何平均	0.1433	6.315	7.528	0.02517	27.54	30.5
			幾何平均の変動係数	43.4	43.4	39.2	25.5	25.5	11.1

代謝物の C_{max} と AUC の値はブロナンセリン換算で示す。
-: 算出せず
#: 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

2.4.2　貼付部位の影響検討試験（ステップA）

貼付部位別薬物動態検討集団の血漿中ブロナンセリン濃度の推移を図2.7.6.2-5に、薬物動態パラメータの要約統計量を表2.7.6.2-10に、貼付部位の影響検討結果を表2.7.6.2-11に示した。

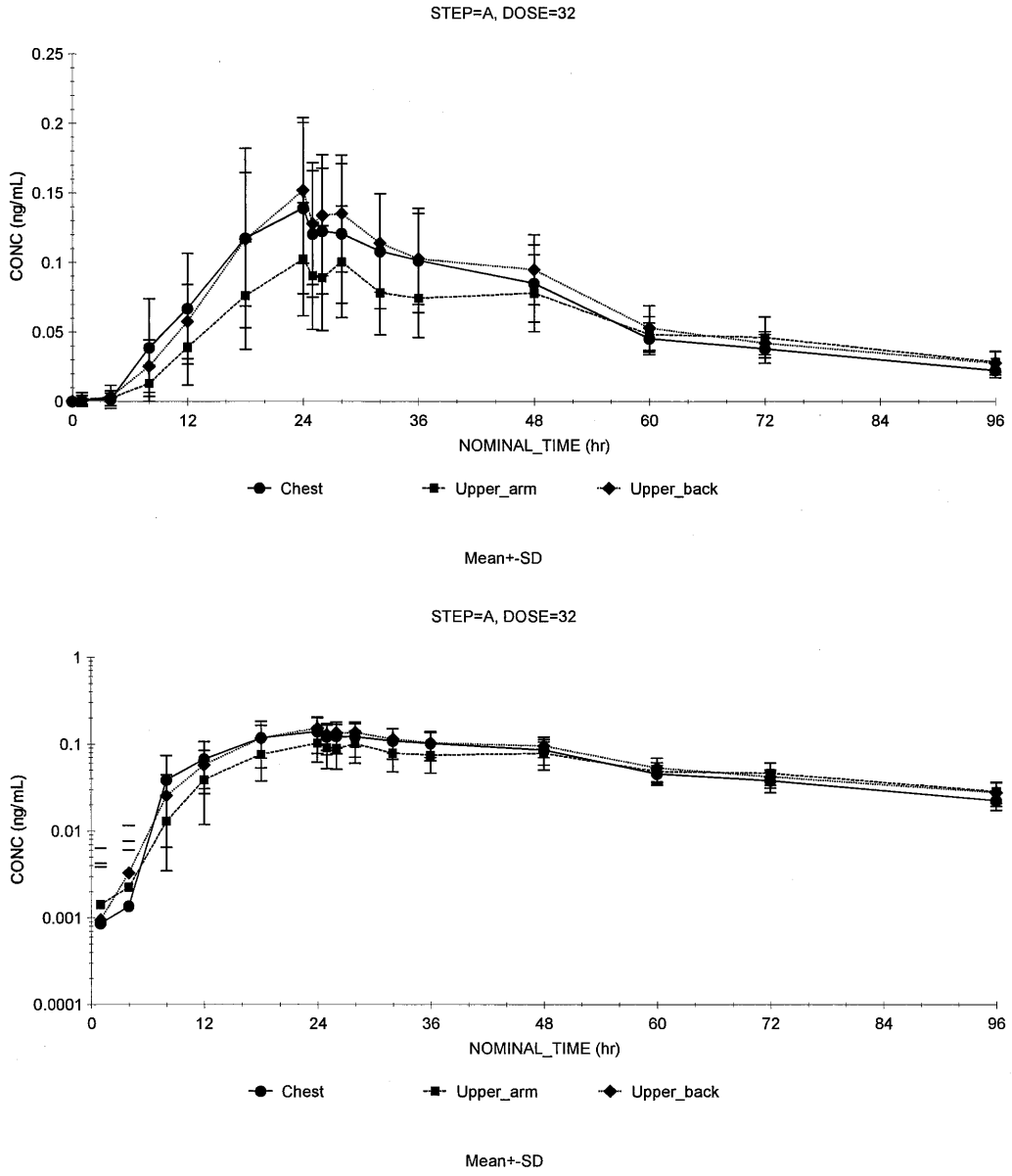
上背部、胸部及び上腕部貼付時のブロナンセリンの C_{max} は0.1543、0.1426及び0.1079 ng/mL、AUC_{0-96} は6.491、6.097及び5.178 ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ は7.818、7.186及び7.288 ng·hr/mL、$t_{1/2}$ は34.57、34.16及び49.99時間、t_{max} は26.8、24.8及び26.0時間であった。

上背部貼付時に対する胸部貼付時の C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の幾何平均比はそれぞれ90.08%、91.45%、89.95%及び99.05%で、胸部貼付時と上背部貼付時の t_{max} の差は−1.9時間であり、上背部貼付時と胸部貼付時のブロナンセリンの血漿中濃度推移に大きな違いはなかった。

上背部貼付時に対する上腕部貼付時の C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の幾何平均比はそれぞれ70.38%、78.76%、93.73%及び137.61%で、上腕部貼付時と上背部貼付時の t_{max} の差は−0.8時間であり、上背部貼付時と比べて上腕部貼付時では、血漿中ブロナンセリン濃度がやや低くなり、$t_{1/2}$ がやや延長した。

図 2.7.6.2- 5　血漿中ブロナンセリン濃度の推移（ステップ A）

貼付部位別薬物動態検討集団



上図：線形目盛　下図：片対数目盛

表 2.7.6.2- 10　薬物動態パラメータの要約統計量（ステップ A）

貼付部位別薬物動態検討集団

ステップ	用量 (mg)	化合物	貼付部位		C_{max} (ng/mL)	C_{max} 比	AUC_{0-96} (ng•hr/mL)	AUC_{0-96} 比	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	Vz/F (L)	CL/F (L/hr)
A	32	Blonanserin	胸部	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
				平均	0.1426	0.956	6.097	0.949	7.186	0.02164	34.16	24.8	253267.9	5004.6
				標準偏差	0.0603	0.325	2.163	0.265	2.195	0.00544	9.56	4.7	140214.4	2077.8
				最小値	0.053	0.40	2.77	0.52	3.23	0.0128	23.0	18	100602	3036
				中央値	0.1359	1.009	6.410	0.920	7.749	0.02207	31.44	24.0	193863.6	4129.7
				最大値	0.245	1.53	9.69	1.39	10.54	0.0302	54.0	36	523478	9899
				変動係数	42.3	34.0	35.5	27.9	30.5	25.2	28.0	19.0	55.4	41.5
				幾何平均	0.1299	0.901	5.678	0.914	6.819	0.02098	33.0	24.4	223664.5	4692.4
				幾何平均の変動係数	49.8	39.0	43.6	29.7	36.9	27.0	27.0	18.7	54.2	36.9
			上腕部	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
				平均	0.1079	0.761	5.178	0.837	7.288	0.01625	49.99	26.0	340906.8	4625.9
				標準偏差	0.0387	0.304	1.665	0.291	1.651	0.00615	23.69	1.9	217037.8	1153.4
				最小値	0.055	0.30	2.07	0.39	4.62	0.0062	25.1	24	151470	3271
				中央値	0.1083	0.759	4.804	0.806	7.564	0.01576	44.16	26.0	277319.5	4252.1
				最大値	0.171	1.38	7.64	1.31	9.78	0.0276	111.1	28	946517	6921
				変動係数	35.9	39.9	32.2	34.8	22.7	37.8	47.4	7.3	63.7	24.9
				幾何平均	0.1015	0.704	4.890	0.788	7.106	0.01510	45.9	25.9	298182.7	4503.1
				幾何平均の変動係数	38.4	44.7	38.7	38.9	24.2	43.6	43.6	7.4	54.1	24.2
			上背部	N	12		12		12	12	12	12	12	12
				平均	0.1543		6.491		7.818	0.02140	34.57	26.8	221913.2	4358.6
				標準偏差	0.0499		1.881		1.992	0.00502	10.81	6.8	115716.8	1179.5
				最小値	0.049		3.10		4.71	0.0107	24.2	24	128430	2855
				中央値	0.1638		6.874		8.148	0.02076	33.44	24.0	177030.2	3927.4
				最大値	0.218		9.47		11.21	0.0287	64.8	48	550435	6796
				変動係数	32.4		29.0		25.5	23.4	31.3	25.5	52.1	27.1
				幾何平均	0.1442		6.209		7.581	0.02078	33.4	26.2	203111.9	4221.0
				幾何平均の変動係数	44.4		33.3		26.7	27.1	27.1	19.9	42.5	26.7

表 2.7.6.2- 11　貼付部位の影響検討結果

貼付部位別薬物動態検討集団

ステップ	用量 (mg)	化合物	比較貼付部位	従属変数	胸部(または上腕部)貼付時の最小二乗幾何平均	上背部貼付時の最小二乗幾何平均	幾何平均比 (%)	90%信頼下限	90%信頼上限	95%信頼下限	95%信頼上限
A	32	Blonanserin	胸部	$Ln(AUC_{0-96})$	5.678	6.209	91.45	78.43	106.63	75.95	110.11
				$Ln(AUC_{0-\infty})$	6.819	7.581	89.95	78.18	103.49	75.92	106.58
				$Ln(C_{max})$	0.130	0.144	90.08	75.71	107.18	73.01	111.15
				$Ln(t_{1/2})$	33.039	33.354	99.05	84.13	116.63	81.30	120.69
				$Ln(\lambda z)$	0.021	0.021	100.95	85.74	118.87	82.86	123.00
			上腕部	$Ln(AUC_{0-96})$	4.890	6.209	78.76	67.55	91.84	65.41	94.84
				$Ln(AUC_{0-\infty})$	7.106	7.581	93.73	81.47	107.84	79.11	111.06
				$Ln(C_{max})$	0.101	0.144	70.38	59.16	83.74	57.04	86.85
				$Ln(t_{1/2})$	45.898	33.354	137.61	116.87	162.02	112.94	167.66
				$Ln(\lambda z)$	0.015	0.021	72.67	61.72	85.56	59.64	88.54

ステップ	用量 (mg)	化合物	比較貼付部位	従属変数	胸部(または上腕部)貼付時の最小二乗平均 (hr)	上背部貼付時の最小二乗平均(hr)	貼付部位差(hr)	90%信頼下限 (hr)	90%信頼上限 (hr)	95%信頼下限 (hr)	95%信頼上限 (hr)
A	32	Blonanserin	胸部	t_{max}	24.8	26.8	-1.9	-5.2	1.4	-5.9	2.0
			上腕部	t_{max}	26.0	26.8	-0.8	-4.0	2.5	-4.7	3.2

2.4.3　製剤中薬物残存量

製剤中ブロナンセリン残存量の一覧表を表 2.7.6.2- 12 に示した。

DSP-5423P テープ 32 mg/40 cm^2 の含量は 105.0%であったことから、製剤にはブロナンセリンが 33.6 mg 含まれていた。

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割合（量）は 94.5～96.8%（31.77～32.53 mg）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割合（量）は 94.0～96.0%（31.58～32.24 mg）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 2.7.6.2- 12　製剤中ブロナンセリン残存量の一覧表

ステップ 1

被験者	102	103	104	106	107	108	109	111	112	平均値（%）
残存量（mg）	33.2	31.6	31.7	31.5	31.6	32.6	33.6	32.3	32.6	32.30 (96.1)

ステップ 2

被験者	201	202	203	206	207	208	209	210	212	平均値（%）
残存量（mg）	31.2	32.2	32.1	31.5	32.9	30.6	31.5	31.7	32.2	31.77 (94.5)

ステップ 3

被験者		301	302	303	305	306	307	309	310	312	平均値（%）
残存量（mg）	1	32.5	31.1	33.2	32.6	32.5	32.4	31.0	31.1	31.3	31.79 (94.6)
	2	32.9	31.7	32.3	31.6*	31.3	32.4	30.3	30.8	31.2	31.80 (94.6)†

* 参考値　† 参考値を含めない場合

ステップ 4

被験者		401	403	404	405	406	407	410	411	412	平均値（%）
残存量（mg）	1	32.4	32.1	31.9	33.0	30.8	31.7	33.1	33.5	33.3	32.53 (96.8)
	2	32.0	32.2	32.5	33.0	32.3	32.4	32.8	32.6	33.2	
	3	31.8	31.5	32.2	32.9	32.8	32.6	33.4	33.0	33.2	

ステップ A

被験者	貼付部位	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	平均値（%）
残存量（mg）	上背部	31.6	31.7	32.0	32.3	31.4	31.5	31.9	31.7	33.7	32.9	33.1	33.1	32.24 (96.0)
	胸部	31.3	32.0	31.7	31.9	33.3	33.0	33.2	33.0	31.3	31.8	31.4	31.4	32.08 (95.5)
	上腕部	30.9	31.6	31.8	31.2	31.2	31.5	32.0	31.9	31.8	31.9	31.7	31.4	31.58 (94.0)

2.5 安全性の結果

2.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA/J Ver. 14.0 を用いて読み替えた。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2- 13 に示した。

ステップ P、ステップ 1～4 及びステップ A の全体では、有害事象は治験薬を貼付された 70 名（DSP-5423P 貼付 48 名、プラセボ貼付 12 名、両剤貼付 10 名）中 DSP-5423P を貼付した 3 名、プラセボを貼付した 1 名及び両剤を貼付した 1 名の合計 5 名に 5 件発現し、そのうち 2 件が副作用であった。死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象により貼付を中止した被験者もいなかった。

表 2.7.6.2- 13　有害事象の発現状況

安全性解析対象集団

項目	ステップ P (P&DSP) n , e
安全性解析対象集団	10
有害事象	1 , 1
死亡に至った有害事象	0 , 0
重篤な有害事象	0 , 0
貼付中止に至った有害事象	0 , 0
副作用	0 , 0
死亡に至った副作用	0 , 0
重篤な副作用	0 , 0
貼付中止に至った副作用	0 , 0

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P
- n=発現被験者数、e=発現件数

表 2.7.6.2- 13　有害事象の発現状況（続き）

安全性解析対象集団

項目	ステップ 1 (1 枚 12 h)		ステップ 2 (1 枚 24 h)		ステップ 3 (2 枚 24 h)		ステップ 4 (3 枚 24 h)		ステップ 1-4 合計
	P	DSP	P	DSP	P	DSP	P	DSP	
	n , e	n , e	n , e	n , e	n , e	n , e	n , e	n , e	n , e
安全性解析対象集団	3	9	3	9	3	9	3	9	48
有害事象	0 , 0	0 , 0	1 , 1	0 , 0	0 , 0	1 , 1	0 , 0	1 , 1	3 , 3
死亡に至った有害事象	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
重篤な有害事象	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
貼付中止に至った有害事象	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	1 , 1	0 , 0	1 , 1	2 , 2
死亡に至った副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
重篤な副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
貼付中止に至った副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- n=発現被験者数、e=発現件数

表 2.7.6.2- 13　有害事象の発現状況（続き）

安全性解析対象集団

項目	ステップ A 上背部 貼付先行群 n , e	ステップ A 胸部 貼付先行群 n , e	ステップ A 上腕部 貼付先行群 n , e	ステップ A 合計 n , e
安全性解析対象集団	4	4	4	12
有害事象	0 , 0	0 , 0	1 , 1	1 , 1
死亡に至った有害事象	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
重篤な有害事象	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
貼付中止に至った有害事象	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
死亡に至った副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
重篤な副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0
貼付中止に至った副作用	0 , 0	0 , 0	0 , 0	0 , 0

- n=発現被験者数、e=発現件数

被験者ごとの有害事象の一覧表を表 2.7.6.2- 14 に示した。

DSP-5423P 貼付時では、2 枚 24 時間貼付時（ステップ 3）に血中プロラクチン増加、3 枚 24 時間貼付時（ステップ 4）に傾眠及び 1 枚 24 時間上背部貼付時（ステップ A）に上気道感染が各 1 名に 1 件（合計で 3 名に 3 件）発現した。DSP-5423P 及びプラセボ各 1 cm^2 1 枚 24 時間貼付時（ステップ P）に節足動物（ダニ）咬傷が 1 名に 1 件発現した。プラセボ 1 枚 24 時間貼付時（ステップ 2）に鼻咽頭炎が 1 名に 1 件発現した。健康成人を対象に抗精神病薬を経口投与した場合によくみられる傾眠の発現は少なく、ステップ 4 の 1 名に発現したのみであった。また、貼付剤でよくみられる発赤やそう痒などの皮膚関連の有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係を否定されなかった有害事象は、血中プロラクチン増加及び傾眠の 2 件であった。節足動物（ダニ）咬傷及び鼻咽頭炎は中等度で、治療された後に消失又は回復し、そのほかは軽度で処置することなく消失又は回復した。

表 2.7.6.2- 14　被験者ごとの有害事象の一覧表

安全性解析対象集団

	被験者番号	記載名	SOC/基本語 (PT)	発現時貼付期/貼付部位	発現日	持続日数	重篤性	重症度	治験薬の処置	その他の治療	転帰	因果関係
ステップ P	[redacted]	ダニ咬傷	傷害、中毒および処置合併症/節足動物咬傷		5	12	非重篤	中等度	投与終了後に発現	あり	消失又は回復	4

	被験者番号	記載名	SOC/基本語 (PT)	発現時貼付期/貼付部位	発現日	持続日数	重篤性	重症度	治験薬の処置	その他の治療	転帰	因果関係
ステップ 2/P	[redacted]	感冒	感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎		7	7	非重篤	中等度	投与終了後に発現	あり	消失又は回復	4
ステップ 3/DSP	[redacted]	血清プロラクチン増加	臨床検査/血中プロラクチン増加		2	2	非重篤	軽度	継続	なし	消失又は回復	3
ステップ 4/DSP	[redacted]	傾眠	神経系障害/傾眠		2	1	非重篤	軽度	継続	なし	消失又は回復	2

	被験者番号	記載名	SOC/基本語 (PT)	発現時貼付期/貼付部位	発現日	持続日数	重篤性	重症度	治験薬の処置	その他の治療	転帰	因果関係
ステップ A	[redacted]	上気道感染	感染症および寄生虫症/上気道感染	第 2 期/上背部	15	5	非重篤	軽度	継続	なし	消失又は回復	4

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- MedDRA/J Ver.14.0
- 発現日: 治験薬貼付開始日からの日数（開始日=Day 1、開始前日=Day -1）。
- 持続日数: 発現日から回復日／転帰確認日までの日数。転帰が「消失又は回復」以外の場合は、数字に'+'を付した。
- 因果関係: 1=明らかに関連あり、2=多分関連あり、3=関連あるかもしれない、4=関連なし、5=判定困難。

2.5.2　死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡や重篤な有害事象はなく、有害事象により貼付を中止した被験者はいなかった。

2.5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値の推移では、ステップ 2～4 の DSP-5423P 群で血清プロラクチン（平均値）が一過性に上昇したが、臨床的に問題となる変動ではなく、その後回復した。そのほかの臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.4　皮膚刺激性

皮膚刺激性解析対象集団での皮膚刺激性スコアの要約を表 2.7.6.2- 15 に示した。

皮膚刺激性スコアは多くが 0（反応なし）であり、最高でも 0.5（軽い紅斑）であった。発現した軽い紅斑の多くは貼付 72 時間後には消失した。

ステップ 2 のプラセボ群 3 名全員に軽い紅斑が発現し、そのうち 2 名で貼付 96 時間後も消失しなかったものの、ステップ P 及びステップ 1～4 では、DSP-5423P 貼付時及びプラセボ貼付時で、軽い紅斑が認められた頻度に大きな違いはみられなかった。

ステップ A の 12 名中で軽い紅斑が認められたのは、上背部貼付時 1 名、胸部貼付時 2 名及び上腕部貼付時 1 名であり、皮膚刺激性に貼付部位による違いはみられなかった。

以上から、DSP-5423P の皮膚刺激性に問題は認められなかった。

表 2.7.6.2- 15　皮膚刺激性スコアの要約

皮膚刺激性解析対象集団

ステップ		時期	スコア							最大値の総和	指数
			n	0	0.5	1	2	3	4		
ステップ P	P	Day1 貼付前	10	10	0	0	0	0	0		
		貼付 25 時間後	10	10	0	0	0	0	0		
		貼付 36 時間後	10	9	1	0	0	0	0		
		貼付 48 時間後	10	9	1	0	0	0	0		
		事後	10	10	0	0	0	0	0		
		被験者ごとの最大値	10	9	1	0	0	0	0	0.5	5.0
ステップ P	DSP	Day1 貼付前	10	10	0	0	0	0	0		
		貼付 25 時間後	10	10	0	0	0	0	0		
		貼付 36 時間後	10	9	1	0	0	0	0		
		貼付 48 時間後	10	9	1	0	0	0	0		
		事後	10	10	0	0	0	0	0		
		被験者ごとの最大値	10	9	1	0	0	0	0	0.5	5.0

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 被験者ごとの最大値：被験者ごとの、治験薬除去後の全時期を通じて最も高いスコア
- 最大値の総和：被験者ごとの最大値の総和
- 指数：皮膚刺激指数、最大値の総和/n×100
- 0:反応なし、0.5:軽い紅斑、1:紅斑、2:紅斑+浮腫+丘疹、3:紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4:大水泡

表 2.7.6.2- 15　皮膚刺激性スコアの要約（続き）

皮膚刺激性解析対象集団

ステップ	時期	スコア							最大値の総和	指数
		n	0	0.5	1	2	3	4		
ステップ 1 (1 枚 12h)　P	Day1 貼付前	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 13 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 24 時間後	3	2	1	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	3	2	1	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	3	2	1	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	事後	3	3	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	3	2	1	0	0	0	0	0.5	16.7
ステップ 1 (1 枚 12h)　DSP	Day1 貼付前	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 13 時間後	9	8	1	0	0	0	0		
	貼付 24 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	事後	9	9	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	9	8	1	0	0	0	0	0.5	5.6
ステップ 2 (1 枚 24h)　P	Day1 貼付前	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 25 時間後	3	2	1	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	3	0	3	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	3	0	3	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	3	1	2	0	0	0	0		
	貼付 96 時間後	3	1	2	0	0	0	0		
	事後	3	3	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	3	0	3	0	0	0	0	1.5	50.0
ステップ 2 (1 枚 24h)　DSP	Day1 貼付前	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 25 時間後	9	6	3	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 96 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	事後	9	9	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	9	6	3	0	0	0	0	1.5	16.7

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 被験者ごとの最大値：被験者ごとの、治験薬除去後の全時期を通じて最も高いスコア
- 最大値の総和：被験者ごとの最大値の総和
- 指数：皮膚刺激指数、最大値の総和/n×100
- 0:反応なし、0.5:軽い紅斑、1:紅斑、2:紅斑+浮腫+丘疹、3:紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4:大水泡

表 2.7.6.2- 15　皮膚刺激性スコアの要約（続き）

皮膚刺激性解析対象集団

ステップ	時期	スコア							最大値の総和	指数
		n	0	0.5	1	2	3	4		
ステップ 3 (2 枚 24h)　P	Day1 貼付前	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 25 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 96 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	事後	3	3	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	3	3	0	0	0	0	0	0.0	0.0
ステップ 3 (2 枚 24h)　DSP	Day1 貼付前	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 25 時間後	9	8	1	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 96 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	事後	9	9	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	9	8	1	0	0	0	0	0.5	5.6
ステップ 4 (3 枚 24h)　P	Day1 貼付前	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 25 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	3	2	1	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	貼付 96 時間後	3	3	0	0	0	0	0		
	事後	3	3	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	3	2	1	0	0	0	0	0.5	16.7
ステップ 4 (3 枚 24h)　DSP	Day1 貼付前	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 25 時間後	9	8	1	0	0	0	0		
	貼付 36 時間後	9	8	1	0	0	0	0		
	貼付 48 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 72 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	貼付 96 時間後	9	9	0	0	0	0	0		
	事後	9	9	0	0	0	0	0		
	被験者ごとの最大値	9	8	1	0	0	0	0	0.5	5.6

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 被験者ごとの最大値：被験者ごとの、治験薬除去後の全時期を通じて最も高いスコア
- 最大値の総和：被験者ごとの最大値の総和
- 指数：皮膚刺激指数、最大値の総和/n×100
- ステップ 3、ステップ 4：各時期の複数枚に対するスコアのうち、最大の値を代表値として集計
- 0:反応なし、0.5:軽い紅斑、1:紅斑、2:紅斑+浮腫+丘疹、3:紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4:大水泡

表 2.7.6.2- 15　皮膚刺激性スコアの要約（続き）

皮膚刺激性解析対象集団

ステップ		時期	スコア							最大値の総和	指数
			n	0	0.5	1	2	3	4		
ステップ A	上背部	Day1 貼付前	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 25 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 36 時間後	12	11	1	0	0	0	0		
		貼付 48 時間後	12	11	1	0	0	0	0		
		貼付 72 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 96 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		事後	4	4	0	0	0	0	0		
		被験者ごとの最大値	12	11	1	0	0	0	0	0.5	4.2
ステップ A	胸部	Day1 貼付前	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 25 時間後	12	10	2	0	0	0	0		
		貼付 36 時間後	12	10	2	0	0	0	0		
		貼付 48 時間後	12	11	1	0	0	0	0		
		貼付 72 時間後	12	11	1	0	0	0	0		
		貼付 96 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		事後	4	4	0	0	0	0	0		
		被験者ごとの最大値	12	10	2	0	0	0	0	1.0	8.3
ステップ A	上腕部	Day1 貼付前	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 25 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 36 時間後	12	11	1	0	0	0	0		
		貼付 48 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 72 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		貼付 96 時間後	12	12	0	0	0	0	0		
		事後	4	4	0	0	0	0	0		
		被験者ごとの最大値	12	11	1	0	0	0	0	0.5	4.2

- 被験者ごとの最大値：被験者ごとの、治験薬除去後の全時期を通じて最も高いスコア
- 最大値の総和：被験者ごとの最大値の総和
- 指数：皮膚刺激指数、最大値の総和/n×100
- 0:反応なし、0.5:軽い紅斑、1:紅斑、2:紅斑+浮腫+丘疹、3:紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4:大水泡

2.5.5　製剤の接着性

製剤の接着性スコアの要約を表 2.7.6.2- 16 に示した。

製剤の接着性スコアは後述の 1 名を除き、0（製剤が完全に貼り付いている状態）又は 1（製剤の端が浮いている状態）であった。

スコア 0 又は 1 以外となったのは、60 名中ステップ 3 の DSP-5423P 群 1 名（被験者 [redacted]）の 1 枚のみで、そのスコアは貼付 4～12 時間後まで 1 であったが、貼付 24 時間後にスコア 4（製剤が完全にはがれた状態）となった。

ステップ A では最高でもスコア 1 であり、その被験者数は各観察時点で最大でも 12 名中上背部貼付時 3 名、胸部貼付時 1 名、上腕部貼付時 0 名と少ないことから、製剤の接着性に貼付部位による違いはみられなかった。

以上から、DSP-5423P の接着性に大きな問題は認められなかった。

表 2.7.6.2- 16　製剤の接着性スコアの要約

製剤の接着性解析対象集団

ステップ		時期	スコア					
			n	0	1	2	3	4
ステップ 1 (1 枚 12h)	P	貼付 1 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	3	3	0	0	0	0
ステップ 1 (1 枚 12h)	DSP	貼付 1 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	9	9	0	0	0	0
ステップ 2 (1 枚 24h)	P	貼付 1 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 24 時間後	3	2	1	0	0	0

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- 0:製剤が完全に貼り付いている状態、1:製剤の端が浮いている状態、2:製剤のほぼ半分が浮いている状態、3:製剤のほとんどがはがれている状態、4:製剤が完全にはがれた状態

表 2.7.6.2- 16　製剤の接着性スコアの要約（続き）

製剤の接着性解析対象集団

ステップ		時期	スコア					
			n	0	1	2	3	4
ステップ 2 (1 枚 24h)	DSP	貼付 1 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	9	8	1	0	0	0
		貼付 24 時間後	9	8	1	0	0	0
ステップ 3 (2 枚 24h)	P	貼付 1 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 24 時間後	3	3	0	0	0	0
ステップ 3 (2 枚 24h)	DSP	貼付 1 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	9	7	2	0	0	0
		貼付 8 時間後	9	7	2	0	0	0
		貼付 12 時間後	9	7	2	0	0	0
		貼付 24 時間後	9	8	0	0	0	1
ステップ 4 (3 枚 24h)	P	貼付 1 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	3	3	0	0	0	0
		貼付 24 時間後	3	3	0	0	0	0
ステップ 4 (3 枚 24h)	DSP	貼付 1 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	9	9	0	0	0	0
		貼付 24 時間後	9	9	0	0	0	0

P:プラセボ、DSP:DSP-5423P

- ステップ 3、ステップ 4：各時期の複数枚に対するスコアのうち、最大の値を代表値として集計
- 0:製剤が完全に貼り付いている状態、1:製剤の端が浮いている状態、2:製剤のほぼ半分が浮いている状態、3:製剤のほとんどがはがれている状態、4:製剤が完全にはがれた状態

表 2.7.6.2- 16　製剤の接着性スコアの要約（続き）

製剤の接着性解析対象集団

ステップ		時期	スコア					
			n	0	1	2	3	4
ステップ A	上背部	貼付 1 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	12	11	1	0	0	0
		貼付 8 時間後	12	10	2	0	0	0
		貼付 12 時間後	12	10	2	0	0	0
		貼付 24 時間後	12	9	3	0	0	0
ステップ A	胸部	貼付 1 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 24 時間後	12	11	1	0	0	0
ステップ A	上腕部	貼付 1 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 4 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 8 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 12 時間後	12	12	0	0	0	0
		貼付 24 時間後	12	12	0	0	0	0

- 0:製剤が完全に貼り付いている状態、1:製剤の端が浮いている状態、2:製剤のほぼ半分が浮いている状態、3:製剤のほとんどがはがれている状態、4:製剤が完全にはがれた状態

3. まとめ

健康成人男性を対象に DSP-5423P 1～3 枚を上背部に 24 時間単回貼付した結果、良好な忍容性が認められた。ブロナンセリンは経皮吸収され、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終了時に最大になり、その後は緩やかに低下した。健康成人男性を対象に DSP-5423P 1 枚を 24 時間貼付したときの薬物動態は、上背部貼付時と胸部貼付時ではほぼ同じであったが、上背部貼付時と比べて上腕部貼付時では、血漿中ブロナンセリン濃度がやや低くなった。皮膚刺激性及び製剤の接着性に貼付部位による違いはみられず、大きな問題は認められなかった。

2.7.6.3 反復貼付試験（D4904017）

評価資料：5.3.3.1.02

治験の標題

DSP-5423P の健康成人を対象とした反復貼付試験〔第 1 相試験〕

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は医療法人[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 2 月 13 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 3 月 22 日

報告書作成日

20[redacted]年 10 月 24 日（第 1 版）

開発のフェーズ

第 1 相試験

1. 試験計画

1.1 目的

1) 主要目的

健康成人男性志願者に DSP-5423P（40 cm^2/枚：ブロナンセリン 32 mg 含有）2 枚を 1 日 1 回 10 日間背部に反復貼付したときの安全性及び忍容性をプラセボ対照、ランダム化、二重盲検法により検討する。

2) 副次的目的

- 健康成人男性志願者に DSP-5423P（40 cm^2/枚：ブロナンセリン 32 mg 含有）2 枚を 1 日 1 回 10 日間背部に反復貼付したときの薬物動態を検討する。
- DSP-5423P（40 cm^2/枚：ブロナンセリン 32 mg 含有）の接着性を検討する。

1.2 治験デザイン

プラセボ対照、ランダム化、二重盲検

1.3 対象

健康成人男性志願者

選択基準

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者
3) スクリーニング検査時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、Body Mass Index（BMI）が 18.5 以上 25.0 未満の者 「BMI = 体重（kg）÷[身長（m）]^2」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

除外基準

1) スクリーニング時、初回貼付前日（Day −1）及び初回貼付日（Day 1）貼付前の診察及び検査で現在の健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者
2) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
3) 湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患や被験部位に異常がある者
4) 皮膚アレルギーの既往のある者
5) 薬剤アレルギーの既往のある者
6) Day 1 の 7 日前から Day 1 貼付前までにグレープフルーツ含有飲食物、Day 1 の 2 週間（14 日）前から Day 1 貼付前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者
7) Day 1 の 7 日前から Day 1 貼付前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者
8) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とする）
9) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とする）
10) 薬物乱用の履歴のある者、尿中薬物検査で陽性の者
11) 免疫学的検査で陽性の者
12) 1 日平均 20 本を超える喫煙者
13) Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
14) これまでにブロナンセリン製剤の投与を受けたことのある者
15) Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血、又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者
16) Day 1 の 2 日前から Day 1 貼付前までにアルコール類を摂取した者
17) 糖尿病の既往歴のある者

18) スクリーニング検査時のヘモグロビン A1c（HbA1c）値が 5.8%（JDS）以上の者
19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

1.4 被験薬、貼付用量、貼付方法、貼付期間、ロット番号

DSP-5423P テープ 32 mg/40 cm^2（ロット番号 11052）

2 枚を 1 日 1 回 10 日間背部に反復貼付した。連続して同じ部位に貼付しなかった。1 回当たりの貼付時間は 23 時間とし、1 時間の休薬後次の貼付を行った。最終回の貼付時間は 24 時間とした。

1.5 対照薬、貼付用量、貼付方法、貼付期間、ロット番号

DSP-5423P テープ 32 mg/40 cm^2 プラセボ

貼付方法、貼付期間及びロット番号は被験薬と同じ

1.6 評価項目

(1) 薬物動態

ブロナンセリン及び代謝物*の以下のパラメータ

1) 初回貼付
   - 最高血漿中濃度（C_{max}）：初回貼付によると考えられるピーク濃度
   - 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）：上記 C_{max} を示した時間
   - 最低血漿中濃度（C_{min}）：上記 C_{max} から次のピーク濃度までに認められる最低濃度
   - 初期の貼付間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）：初回貼付 24 時間後から 48 時間後までの AUC
2) 最終回貼付
   - 最高血漿中濃度（C_{max}）：最終貼付によると考えられるピーク濃度
   - 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）：上記 C_{max} を示した時間
   - 最低血漿中濃度（C_{min}）：最終貼付後、C_{max} までに認められる最低濃度
   - 後期の貼付間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）：最終貼付後から 24 時間後までの AUC
   - 終末相の消失速度定数（λz）
   - 生物学的半減期（$t_{1/2}$）
   - C_{max} の累積係数（$RacC_{max}$）
   - C_{min} の累積係数（$RacC_{min}$）
   - $AUC_{0-\tau}$ の累積係数（RacAUC）

* M-1（N-脱エチル体）、M-2（N-オキシド体）、M-3（8OH）（水酸化体）、M-3（7OH）（水酸化体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）

(2) 安全性

- 有害事象、副作用

- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
- 皮膚刺激性

有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

本治験では、初回貼付時から事後検査時又は中止時までに発現したものを有害事象とした。ただし、事後検査時又は中止時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めることとした。

有害事象名は、個々の症状又は症候ではなく、診断名（疾患名）で報告することとした。診断名が特定できない場合や治験責任医師又は治験分担医師より診断名としないことが妥当と判断された場合には、症状又は症候を有害事象名とした。

臨床検査（内分泌検査以外）、バイタルサイン、12 誘導心電図検査の異常値又は異常所見は以下に該当する場合を有害事象とすることとした。ただし、これらの異常値又は異常所見が徴候・症状・疾患に伴って認められた場合にはその徴候・症状・疾患を有害事象として報告することとした。

1) 重篤な有害事象の基準に該当する場合
2) 治験薬の処置（中止）が必要となった場合
3) 検査値の変動に対し薬剤の使用など治療が必要となった場合
4) その他治験責任医師又は治験分担医師が有害事象とすべきと判断した場合

副作用

発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

治験薬との因果関係

1) 明らかに関連あり：
   時間的な関連が明らかにあり、関連性が明確な場合（再貼付により同様の事象が発現するなどを含む）。
2) 多分関連あり：
   時間的な関連が明らかにあり、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性がほとんどない場合。
3) 関連あるかもしれない：
   時間的な関連に矛盾がなく、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性も推定されるが、治験薬による可能性（例えば治験薬概要書に記載された薬剤の性質から事象との関連性が示唆される場合）も除外できない場合。

4) 関連なし：
時間的な関連がない場合。又は他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）によると考えられる場合。

5) 判定困難：
被験者の死亡・転院・来所せず・検査拒否などの理由により、因果関係評価のための情報が不足していて判定できない場合。

皮膚刺激性

表 2.7.6.3- 1　皮膚刺激性の判定基準

反応	スコア
反応なし	0 点
軽い紅斑	0.5 点
紅斑	1 点
紅斑+浮腫+丘疹	2 点
紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱	3 点
大水疱	4 点

(3) その他

- 製剤の接着性

表 2.7.6.3- 2　接着性の判定基準

製剤の接着状況	スコア
製剤が完全に貼り付いている状態	0 点
製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態	1 点
製剤のほぼ半分が浮いている/はがれている状態	2 点
製剤のほとんどがはがれている状態	3 点
製剤が完全にはがれた状態	4 点

1.7　スケジュール表

表 2.7.6.3- 3　観察・検査スケジュール

項　目	スクリーニング検査	Day −1	Day 1						Day 2					Day 3				Day 4		Day 5		Day 6		Day 7	
			Pre	9:00 0 hr	10:00 1 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	3:00 18 hr	8:00 23 hr	9:00 24 hr	15:00 30 hr	21:00 36 hr	8:00 47 hr	9:00 48 hr	15:00 54 hr	21:00 60 hr	8:00 71 hr	9:00 72 hr	8:00 95 hr	9:00 96 hr	8:00 119 hr	9:00 120 hr	8:00 143 hr	9:00 144 hr
同意の取得	●																								
診　察	●	●	●					●		●								●				●			
入所期間	来所	←																							
治験薬貼付 [a]				●							●				●				●		●		●		●
身　長	●																								
体　重	●																								
バイタルサイン	●	●	●					●		●				●				●		●		●		●	
心電図（12 誘導）	●	●	●					●		●								●				●			
臨床検査　血液学的検査	●		●																						
臨床検査　血液生化学的検査 [b]	●		●																						
臨床検査　内分泌検査	●		●[c]							●[d]								●[d]				●[d]			
臨床検査　尿検査	●		●																						
免疫学的検査	●																								
尿中薬物検査	●																								
皮膚刺激性判定			●								●				●				●		●		●		●
接着性判定					●	●	●	●		●				●				●		●		●		●	
薬物濃度測定（血漿）			●[c]		●	●	●	●	●	●[d],[e]	●[f]	●	●	●[e]	●[f]	●	●	●[d],[e]	●[f]	●[e]	●[f]	●[d],[e]	●[f]	●[e]	●[f]
有害事象				←																					

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) Day 2～7 は前日の治験薬貼付後 23 時間で、1 時間の休薬後次の貼付を行った。　b) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施。

c) 血液学的検査及び血液生化学的検査とは別の時期に、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施。

d) 内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施。　e) 前日に貼付を開始した治験薬の除去直前に実施。　f) 治験薬貼付直前に実施。

表 2.7.6.3- 3　観察・検査スケジュール（続き）

項　目	Day 8		Day 9		Day 10				Day 11							Day 12		Day 13	Day 14	Day 15	Day 16	事後検査 Day 19～21	中止時 f)
	8:00	9:00	8:00	9:00	8:00	9:00	15:00	21:00	3:00	9:00	10:00	11:00	13:00	17:00	21:00	9:00	21:00	9:00	9:00	9:00	9:00		
	167 hr	168 hr	191 hr	192 hr	215 hr	216 hr	222 hr	228 hr	234 hr	240 hr	241 hr	242 hr	244 hr	248 hr	252 hr	264 hr	276 hr	288 hr	312 hr	336 hr	360 hr		
同意の取得																							
診　察	●				●					●				●		●		●	●	●	●	●	●
入所期間	→																					来所	
治験薬貼付 a)		●		●		●																	
身　長																							
体　重																							
バイタルサイン	●		●		●					●				●		●		●	●	●	●	●	●
心電図（12 誘導）	●				●					●				●		●		●	●	●	●	●	●
臨床検査 血液学的検査										●d)											●d)	●e)	●
臨床検査 血液生化学的検査 b)										●d)											●d)	●e)	●
臨床検査 内分泌検査	●c)				●c)					●d)								●c)			●d)	●e)	●
臨床検査 尿検査										●											●	●	●
免疫学的検査																							
尿中薬物検査																							
皮膚刺激性判定		●		●		●					●			●	●	●		●	●	●	●	●	●
接着性判定	●		●		●					●													●
薬物濃度測定（血漿）	●c),g)	●h)	●g)	●h)	●c),g)	●h)	●	●	●	●d),g)	●	●	●	●	●	●	●	●c)	●	●	●d)		●
有害事象	→									→													

治験薬を 9:00 に貼付した場合の各項目の実施時刻

a) Day 8～10 は前日の治験薬貼付後 23 時間で、Day 11 は 24 時間で除去した。Day 8～10 では、1 時間の休薬後次の貼付を行った。

b) HbA1c はスクリーニング検査時のみ実施。　c) 内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施。

d) 血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌検査及び薬物濃度測定の採血を同時に実施。

e) 血液学的検査、血液生化学的検査及び内分泌検査の採血を同時に実施。　f) 中止時は可能な限り必要な観察・検査・評価を実施。

g) 前日に貼付を開始した治験薬の除去直前に実施。　h) 治験薬貼付直前に実施。

1.8 統計手法

(1) 解析対象

1) 安全性

a) 安全性解析対象集団

治験薬を貼付された被験者の集団。

b) 皮膚刺激性解析対象集団

治験薬を貼付された被験者のうち、皮膚刺激性の判定が 1 回以上行われた被験者の集団。

2) 薬物動態解析対象集団

治験薬を貼付された被験者のうち、選択基準逸脱及び除外基準に該当せず、貼付後の薬物動態データを 1 つでも有する被験者の集団。

3) 製剤の接着性解析対象集団

治験薬を貼付された被験者のうち、製剤の接着性の判定が 1 回以上行われた被験者の集団。

(2) 薬物動態

ブロナンセリン及び代謝物の以下の未変換データの要約統計量及び変動係数（CV）を算出した。

- 各時点での血漿中濃度
- 被験者ごとの薬物動態パラメータ

(3) 安全性

1) 有害事象、副作用

発現被験者数を算出した。

2) 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

検査、評価時期ごとの要約統計量又は検査値の分布を算出した。

3) 皮膚刺激性

皮膚刺激性スコアの分布を算出した。なお、2 枚のうち最大値をその被験者の皮膚刺激性スコアとした。

(4) その他

- 製剤の接着性

製剤の接着性のスコアの分布を算出した。なお、2 枚のうち最大値をその被験者の製剤の接着性スコアとした。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3- 4 に示した。12 名が Day −1 に治験薬を割り付けられ、ランダム化された。そのうち 2 名（DSP-5423P 群 1 名、プラセボ群 1 名）が Day 1 貼付前の適格性判断の結果、予備の被験者と交代した。この交代後の 2 名を含む 12 名が治験薬を貼付された（DSP-5423P 群 9 名、プラセボ群 3 名）。すべての被験者が貼付を完了し、治験薬貼付開始後に中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3- 4　被験者の内訳

内訳	DSP-5423P	Placebo	合計
ランダム化*	9	3	12
貼付開始	9	3	12
貼付完了	9	3	12
貼付中止	0	0	0

*　DSP-5423P 群及びプラセボ群のそれぞれ 1 名がランダム化後に予備の被験者と交代した。

2.2 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.3- 5 に示した。安全性、皮膚刺激性及び製剤の接着性の解析対象集団は治験薬（DSP-5423P 又はプラセボ）を貼付された 12 名全員、薬物動態解析対象集団は DSP-5423P を貼付された 9 名全員となった。

表 2.7.6.3- 5　解析対象集団

貼付開始被験者

解析対象集団	DSP-5423P N=9	Placebo N=3	合計 N=12
薬物動態解析対象集団	9	0	9
安全性解析対象集団	9	3	12
皮膚刺激性解析対象集団	9	3	12
製剤の接着性解析対象集団	9	3	12

2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の評価対象とした被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3- 6 に示した。平均年齢は DSP-5423P 群 25.0 歳、プラセボ群 23.7 歳、平均体重は DSP-5423P 群 61.89 kg、プラセボ群 65.27 kg であり、その他の項目も含め、両群ほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団

項目	DSP-5423P N=9	Placebo N=3	合計 N=12
性別			
男	9	3	12
年齢 (歳)			
n	9	3	12
Mean (SD)	25.0 (5.1)	23.7 (3.2)	24.7 (4.6)
Median	23.0	25.0	24.0
Min, Max	20, 37	20, 26	20, 37
身長 (cm)			
n	9	3	12
Mean (SD)	173.12 (5.67)	174.90 (6.35)	173.57 (5.60)
Median	176.10	173.30	174.70
Min, Max	164.4, 181.8	169.5, 181.9	164.4, 181.9
体重 (kg)			
n	9	3	12
Mean (SD)	61.89 (3.79)	65.27 (8.76)	62.73 (5.17)
Median	61.90	62.80	62.35
Min, Max	55.3, 68.8	58.0, 75.0	55.3, 75.0
BMI (kg/m^2)			
n	9	3	12
Mean (SD)	20.67 (1.37)	21.28 (1.75)	20.83 (1.41)
Median	20.52	21.86	20.67
Min, Max	19.2, 23.2	19.3, 22.7	19.2, 23.2

- 体重及び身長はスクリーニング検査の値を用いた。

2.4 薬物動態の結果

2.4.1 ブロナンセリン（未変化体）

平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移を図 2.7.6.3-1 に、血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量を表 2.7.6.3-7 に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-8 に示した。

血漿中ブロナンセリン濃度は、初回貼付から 3 回目貼付までの間、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て、それぞれの貼付後 24 時間の血漿中ブロナンセリンは、貼付回数が多くなるにつれ高濃度で推移した。72 時間後（3 回目貼付 24 時間後）～216 時間後（9 回目貼付 24 時間後）では、3～9 回目貼付 24 時間後の血漿中ブロナンセリン濃度はそれぞれの貼付時のピークと考えられ、これらに大きな変動はみられなかった。被験者ごとの血漿中ブロナンセリン濃度の推移図を視覚的に評価した結果、いずれの被験者も 3～9 回貼付で定常状態に達したと考えられた。また、平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移図からは、7 回貼付で定常状態に達したと考えられた。

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、貼付直前から 6 時間後まで低下し、その後緩やかに上昇して 24 時間後（DSP-5423P 除去直前）にピークとなった。除去後は、1 時間後に一時的に低下して 4 時間後に除去直前のレベルに戻った後、ゆっくり低下した（$t_{1/2}$ は 46.44 時間）。

ブロナンセリンの C_{max} は 10 回目貼付時に 0.9566 ng/mL となり、初回貼付時（0.4094 ng/mL）の 2.80 倍であった。C_{min} は 10 回目貼付時に 0.7752 ng/mL となり、初回貼付時（0.3129 ng/mL）の 2.94 倍であった。$AUC_{0-\tau}$ は 10 回目貼付時に 21.05 ng·hr/mL となり、初回貼付時（9.82 ng·hr/mL）の 2.41 倍であった。いずれも、単回貼付試験の血漿中ブロナンセリン濃度を積み重ねた反復貼付時のシミュレーション結果（C_{max} は 0.985 ng/mL、C_{min} は 0.780 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$ は 20.76 ng·hr/mL）とほぼ一致した。

10 回目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、定常状態では血漿中ブロナンセリン濃度の変動は小さかった。

図 2.7.6.3- 1　平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移

薬物動態解析対象集団

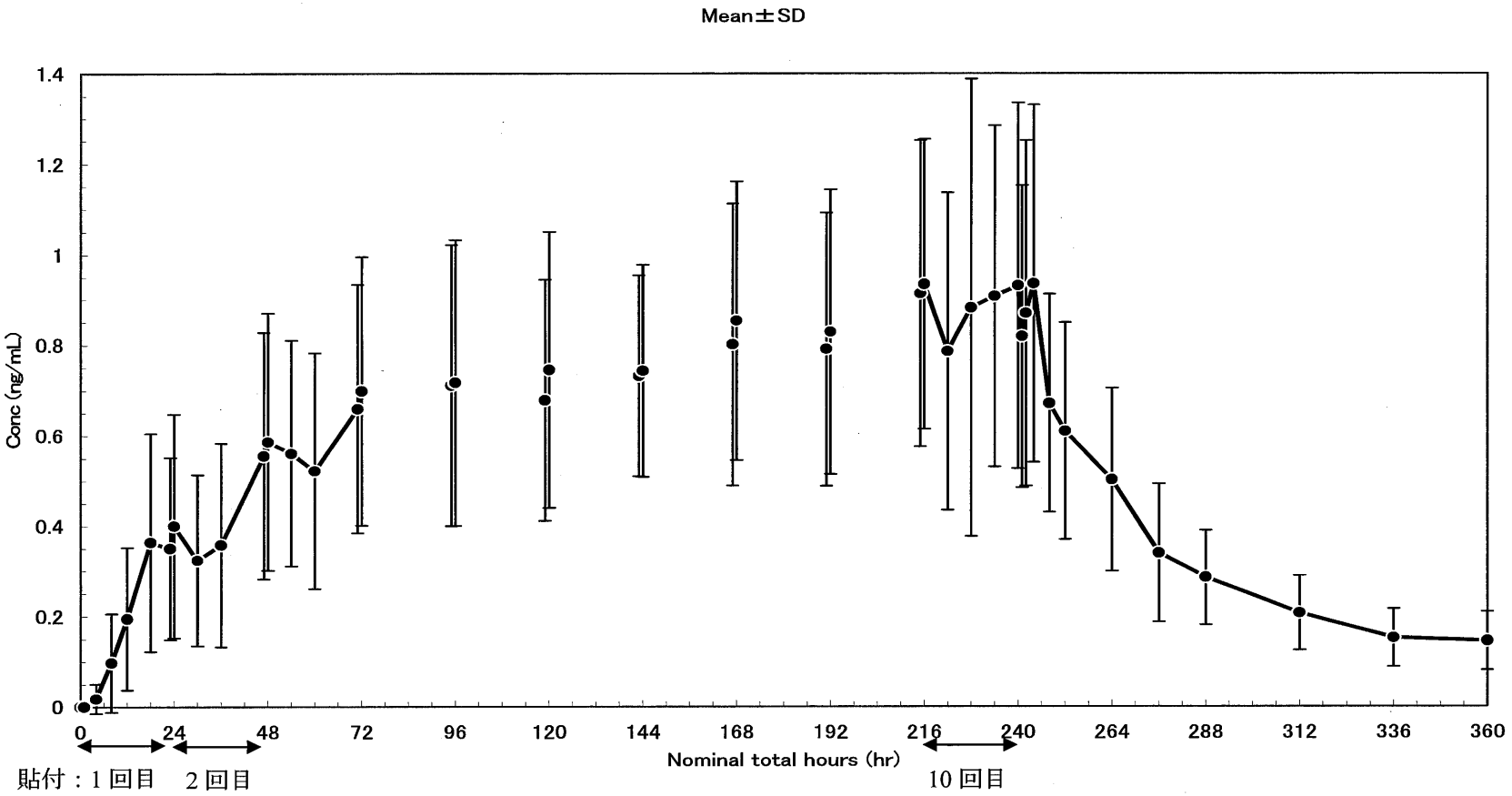
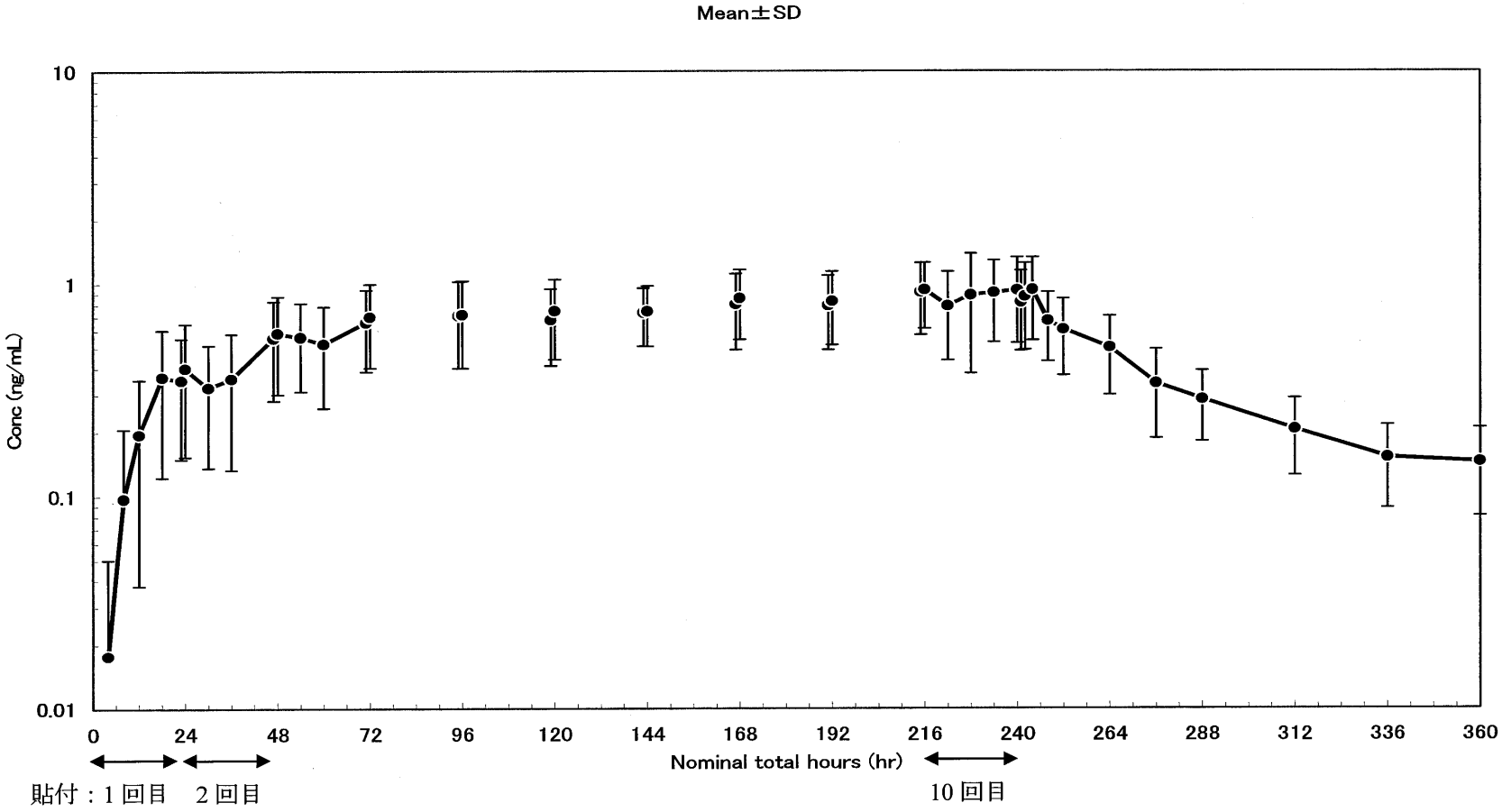


図 2.7.6.3- 1　平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移（続き）

薬物動態解析対象集団



片対数目盛

表 2.7.6.3- 7　血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量

薬物動態解析対象集団

		日 (day)															
		1							2								
		規定時間 (hr)							規定時間 (hr)				規定時間 (hr)				
		0	1	4	8	12	18	23	0	6	12	23	0	6	12	23	
化合物		血漿中薬物濃度 (ng/mL)															
Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	平均	0.00000	0.00000	0.01769	0.09721	0.19496	0.36340	0.35009	0.40013	0.32446	0.35782	0.55457	0.58588	0.56043	0.52164	0.65927	
	標準偏差	0.00000	0.00000	0.03241	0.10898	0.15718	0.24120	0.20097	0.24713	0.18880	0.22520	0.27244	0.28444	0.24962	0.26119	0.27427	
	最小値	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0187	0.0768	0.0660	0.0957	0.0784	0.0927	0.2447	0.2504	0.3106	0.2230	0.3864	
	中央値	0.00000	0.00000	0.00000	0.04610	0.14180	0.34480	0.33620	0.38310	0.32220	0.32730	0.54300	0.54570	0.50430	0.42860	0.64280	
	最大値	0.0000	0.0000	0.0774	0.2834	0.4697	0.7989	0.7293	0.9071	0.6495	0.8025	0.9788	1.0012	0.9651	0.8804	1.2594	
	変動係数	-	-	183.2	112.1	80.6	66.4	57.4	61.8	58.2	62.9	49.1	48.5	44.5	50.1	41.6	
	幾何平均	-	-	-	-	0.13763	0.29108	0.29153	0.33589	0.27496	0.29887	0.49533	0.52440	0.51507	0.46571	0.61630	
	幾何平均の変動係数	-	-	-	-	128.0	86.4	80.3	73.0	71.5	73.2	54.6	54.2	45.2	54.2	39.3	

		日 (day)											
		4		5		6		7		8			
		規定時間 (hr)		規定時間 (hr)		規定時間 (hr)		規定時間 (hr)		規定時間 (hr)		規定時間 (hr)	
		0	23	0	23	0	23	0	23	0	23	0	23
化合物		血漿中薬物濃度 (ng/mL)											
Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
	平均	0.69830	0.71091	0.71693	0.67828	0.74518	0.73201	0.74304	0.80124	0.85354	0.79063	0.82909	0.91372
	標準偏差	0.29701	0.31062	0.31593	0.26689	0.30515	0.22235	0.23497	0.31180	0.30747	0.30186	0.31452	0.33769
	最小値	0.3973	0.3843	0.4226	0.4022	0.4217	0.4530	0.4678	0.4869	0.4909	0.4924	0.4732	0.5697
	中央値	0.72130	0.77290	0.67580	0.56100	0.63460	0.63640	0.61680	0.66880	0.76980	0.58660	0.69240	0.75200
	最大値	1.3186	1.2994	1.3205	1.0396	1.1738	0.9842	1.1066	1.3374	1.3807	1.2376	1.2735	1.4669
	変動係数	42.5	43.7	44.1	39.3	40.9	30.4	31.6	38.9	36.0	38.2	37.9	37.0
	幾何平均	0.64835	0.65352	0.66076	0.63188	0.69036	0.70170	0.71078	0.74993	0.80650	0.74213	0.77816	0.86145
	幾何平均の変動係数	42.0	45.7	44.3	41.7	43.5	31.8	32.4	39.8	36.8	38.8	39.0	37.3

		日 (day)															
		10															
		規定時間 (hr)															
		0	6	12	18	24	25	26	28	32	36	48	60	72	96	120	144
化合物		血漿中薬物濃度 (ng/mL)															
Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均	0.93443	0.78606	0.88227	0.90807	0.93141	0.81888	0.87022	0.93593	0.67148	0.61006	0.50220	0.34007	0.28578	0.20700	0.15218	0.14512
	標準偏差	0.31988	0.35079	0.50515	0.37670	0.40411	0.33347	0.38110	0.39517	0.24127	0.23973	0.20286	0.15302	0.10446	0.08235	0.06446	0.06461
	最小値	0.5974	0.4738	0.5009	0.5752	0.5498	0.4894	0.5288	0.5648	0.4394	0.3835	0.3110	0.2084	0.1949	0.1014	0.0916	0.0716
	中央値	0.80380	0.62380	0.66410	0.63900	0.68660	0.63250	0.67540	0.68500	0.54770	0.46040	0.37440	0.25450	0.21790	0.18290	0.13200	0.13440
	最大値	1.5021	1.5518	2.0721	1.5903	1.7123	1.4210	1.6045	1.6238	0.9921	1.0599	0.7740	0.6513	0.4287	0.3260	0.2574	0.2581
	変動係数	34.2	44.6	57.3	41.5	43.4	40.7	43.8	42.2	35.9	39.3	40.4	45.0	36.6	39.8	42.4	44.5
	幾何平均	0.88959	0.72855	0.78846	0.84440	0.86286	0.76308	0.80413	0.86780	0.63404	0.57170	0.46781	0.31418	0.27008	0.19227	0.14100	0.13249
	幾何平均の変動係数	33.7	41.6	50.2	41.5	42.3	41.0	43.2	42.4	37.0	39.1	41.2	42.7	36.2	43.1	42.7	48.3

-: 算出せず
「規定時間」とは、その「日」の貼付からの経過時間。

表 2.7.6.3- 8　初回貼付時（上表）及び最終貼付時（下表）のブロナンセリンの薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
Blonanserin	N	9	9	9	9	9
	平均	0.4094	22.4	0.3129	31.9	9.82
	標準偏差	0.2488	2.6	0.1768	4.5	5.37
	最小値	0.096	18	0.078	23	3.1
	中央値	0.4057	24.0	0.3222	30.0	9.51
	最大値	0.907	24	0.617	36	18.2
	変動係数	60.8	11.4	56.5	14.1	54.7
	幾何平均	0.3433	22.3	0.2671	31.6	8.52
	幾何平均の変動係数	74.0	12.3	69.7	15.1	63.4

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC
Blonanserin	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	平均	0.9566	24.0	0.7752	9.3	21.05	1.25	0.0155	46.44	2.80	2.94	2.41
	標準偏差	0.4105	3.9	0.3642	4.4	9.40	0.12	0.0026	11.25	1.36	1.54	0.88
	最小値	0.586	18	0.474	6	13.6	1.1	0.009	38.6	1.5	1.4	1.4
	中央値	0.6866	24.0	0.5485	6.0	15.16	1.28	0.0159	43.63	2.65	2.78	2.38
	最大値	1.712	28	1.590	18	40.9	1.4	0.018	75.7	6.1	6.8	4.4
	変動係数	42.9	16.1	47.0	46.7	44.7	10.0	16.5	24.2	48.5	52.3	36.3
	幾何平均	0.8858	23.7	0.7144	8.5	19.48	1.24	0.0152	45.51	2.58	2.67	2.29
	幾何平均の変動係数	42.6	17.3	42.9	45.8	42.1	10.1	20.2	20.2	43.3	46.0	35.3

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)

MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]

2.4.2 代謝物

代謝物［M-1（N-脱エチル体）、M-2（N-オキシド体）、M-3（8OH）（水酸化体）、M-3（7OH）（水酸化体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）］の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.3- 2 に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3- 9～表 2.7.6.3- 14 に示した。

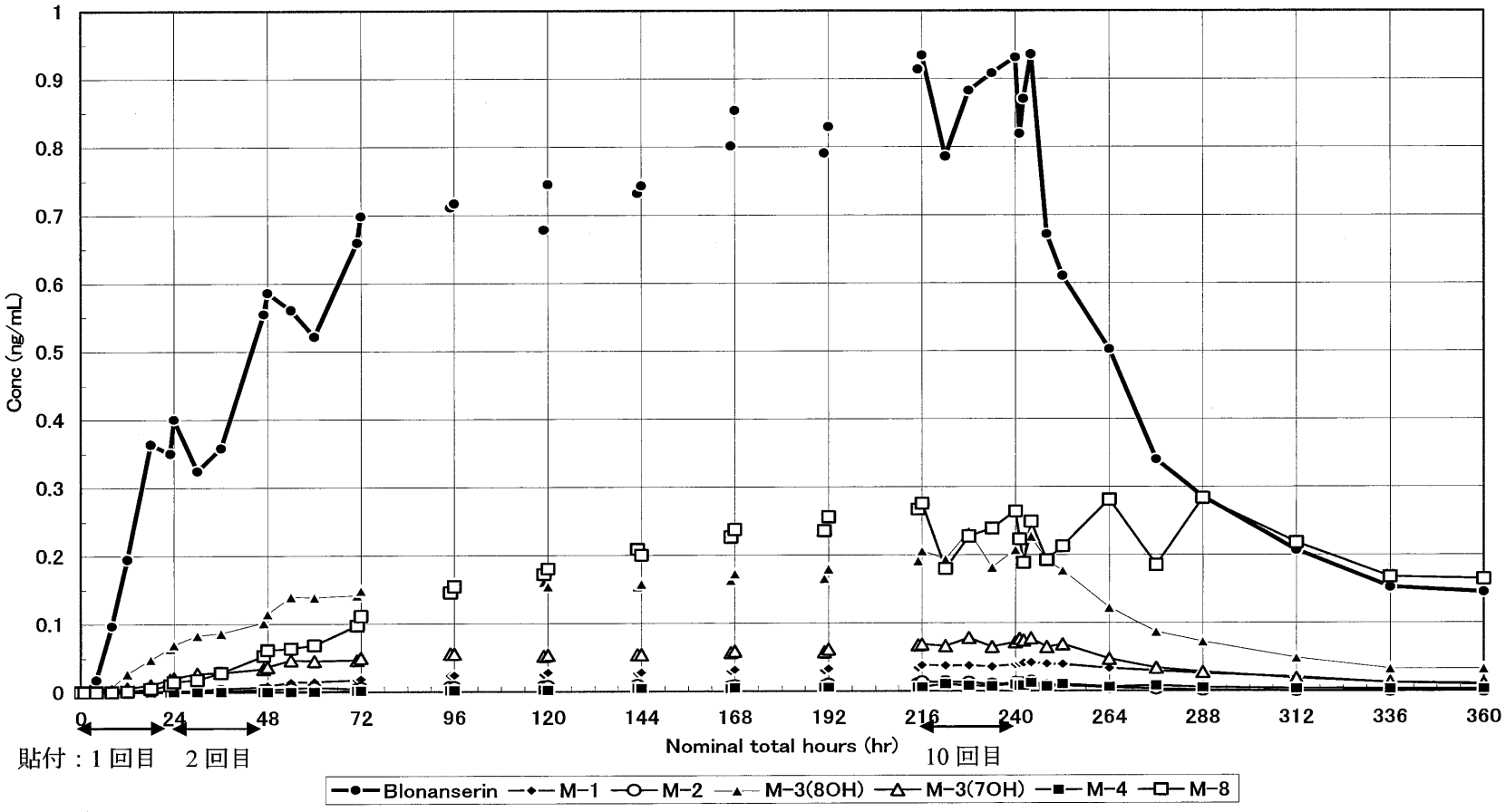
反復貼付した 10 日間は、代謝物の血漿中濃度はすべてブロナンセリンより低く推移した。

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（3 回目貼付 24 時間後）まで血漿中濃度は緩やかに上昇した。72 時間後（3 回目貼付 24 時間後）から 240 時間後（10 回目貼付 24 時間後）までの間、M-8 以外の血漿中濃度に大きな変動はみられなかった一方、M-8 は緩やかに上昇し続けた。最終（10 回目）貼付終了後 48 時間は、M-8 の血漿中濃度は 10 回目貼付時と同程度の高さを維持し、その後はブロナンセリンやほかの代謝物よりゆっくりと低下した（半減期は 115.24 時間）。

10 回目貼付時の代謝物の C_{max} 又は $AUC_{0-\tau}$ 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 が約 5%であった。

図 2.7.6.3- 2　平均血漿中代謝物濃度の推移

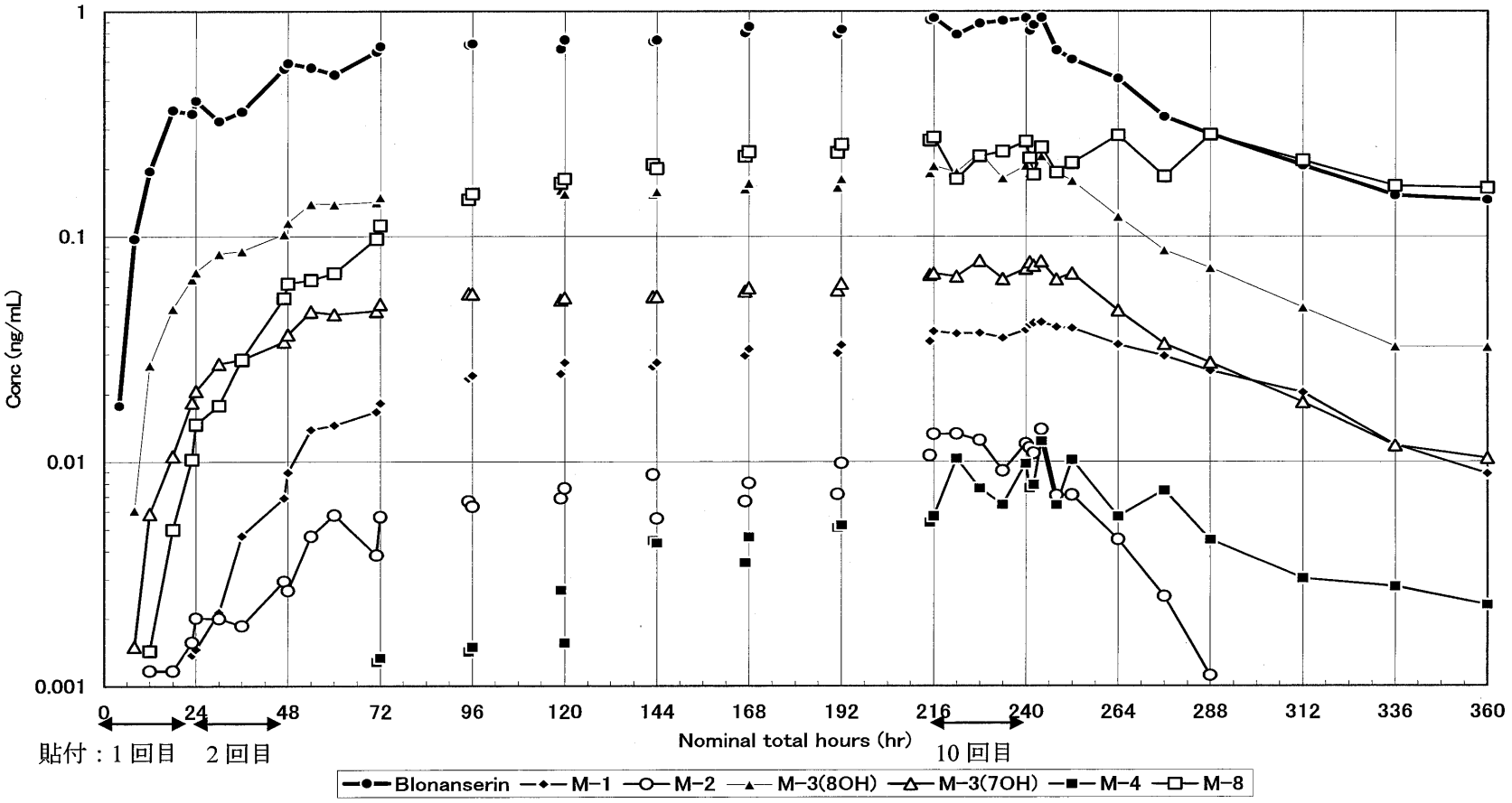
薬物動態解析対象集団



線形目盛

図 2.7.6.3- 2　平均血漿中代謝物濃度の推移（続き）

薬物動態解析対象集団



片対数目盛

表 2.7.6.3- 9　代謝物 M-1 の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
M-1	N	1	1	1	1	9
	平均	-	-	-	-	0.10
	標準偏差	-	-	-	-	0.16
	最小値	-	-	-	-	0.0
	中央値	-	-	-	-	0.01
	最大値	-	-	-	-	0.5
	変動係数	-	-	-	-	153.3
	幾何平均	-	-	-	-	-
	幾何平均の変動係数	-	-	-	-	-

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC	MRC_{max}	MRAUC
M-1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	1	1	7	9	
	平均	0.0432	28.4	0.0347	15.3	0.89	1.25	0.0111	65.44	-	-	31865.62	0.05	0.04
	標準偏差	0.0139	2.9	0.0123	5.3	0.32	0.06	0.0025	15.47	-	-	54702.96	0.01	0.01
	最小値	0.025	25	0.021	6	0.6	1.2	0.007	46.4	-	-	2.6	0.0	0.0
	中央値	0.0376	28.0	0.0303	18.0	0.75	1.24	0.0107	64.69	-	-	8.84	0.05	0.04
	最大値	0.067	32	0.058	24	1.5	1.4	0.015	95.0	-	-	121881.6	0.1	0.1
	変動係数	32.3	10.3	35.4	34.5	36.0	5.0	22.8	23.6	-	-	171.7	18.0	14.5
	幾何平均	0.0413	28.3	0.0330	14.4	0.84	1.25	0.0109	63.88	-	-	139.22	0.05	0.04
	幾何平均の変動係数	32.3	10.2	34.5	42.5	34.2	4.9	23.5	23.5	-	-	-	18.5	15.2

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)
MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]
-: 算出せず

表 2.7.6.3- 10　代謝物 M-2 の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
M-2	N	1	1	1	1	9
	平均	-	-	-	-	0.05
	標準偏差	-	-	-	-	0.14
	最小値	-	-	-	-	0.0
	中央値	-	-	-	-	0.00
	最大値	-	-	-	-	0.4
	変動係数	-	-	-	-	256.0
	幾何平均	-	-	-	-	-
	幾何平均の変動係数	-	-	-	-	-

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC	MRC_{max}	MRAUC
M-2	N	7	7	7	7	9	5	5	5	1	1	3	7	
	平均	0.0203	27.9	0.0106	13.7	0.28	1.62	0.0219	62.02	-	-	-	0.02	0.01
	標準偏差	0.0090	3.9	0.0083	6.7	0.28	0.35	0.0217	44.92	-	-	-	0.00	0.01
	最小値	0.011	24	0.000	6	0.0	1.2	0.006	12.0	-	-	-	0.0	0.0
	中央値	0.0172	28.0	0.0112	12.0	0.34	1.54	0.0101	68.92	-	-	-	0.02	0.01
	最大値	0.031	36	0.023	24	0.8	2.0	0.058	123.8	-	-	-	0.0	0.0
	変動係数	44.5	14.1	78.3	48.7	99.5	21.8	99.2	72.4	-	-	-	13.6	89.2
	幾何平均	0.0186	27.6	-	12.2	-	1.59	0.0151	46.01	-	-	-	0.02	-
	幾何平均の変動係数	48.8	13.2	-	58.5	-	22.0	121.5	121.5	-	-	-	13.6	-

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)
MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]
-: 算出せず

表 2.7.6.3- 11　代謝物 M-3（8OH）の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
M-3(8OH)	N	6	6	6	6	9
	平均	0.1004	26.7	0.0935	31.0	2.11
	標準偏差	0.0473	3.7	0.0472	5.9	1.41
	最小値	0.032	23	0.027	24	0.8
	中央値	0.1005	27.0	0.0924	33.0	1.81
	最大値	0.171	30	0.171	36	5.2
	変動係数	47.1	13.8	50.5	19.0	66.5
	幾何平均	0.0891	26.5	0.0819	30.5	1.77
	幾何平均の変動係数	63.3	13.9	67.4	20.1	68.3

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC	MRC_{max}	MRAUC
M-3(8OH)	N	9	9	9	9	9	9	9	9	6	6	9	9	
	平均	0.2475	24.9	0.1733	12.7	4.90	1.42	0.0162	48.46	3.09	2.22	2.77	0.27	0.24
	標準偏差	0.1074	7.9	0.0646	6.3	1.79	0.21	0.0044	25.28	1.12	0.68	1.05	0.05	0.06
	最小値	0.151	12	0.092	6	2.7	1.1	0.006	31.5	1.9	1.4	1.5	0.2	0.2
	中央値	0.1953	28.0	0.1593	18.0	4.56	1.50	0.0166	41.65	2.84	2.21	2.54	0.25	0.23
	最大値	0.434	36	0.286	18	7.8	1.7	0.022	114.7	5.1	3.4	4.9	0.3	0.3
	変動係数	43.4	31.9	37.3	49.9	36.5	14.8	27.2	52.2	36.1	30.8	37.9	20.5	24.0
	幾何平均	0.2302	23.4	0.1632	11.0	4.63	1.41	0.0155	44.86	2.94	2.13	2.61	0.26	0.24
	幾何平均の変動係数	40.4	40.9	37.8	63.1	37.0	15.2	38.6	38.6	34.7	31.3	37.0	23.2	25.0

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)

MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]

表 2.7.6.3- 12　代謝物 M-3（7OH）の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
M-3(7OH)	N	6	6	6	6	9
	平均	0.0346	28.7	0.0338	31.8	0.69
	標準偏差	0.0265	5.0	0.0257	6.5	0.51
	最小値	0.011	23	0.011	23	0.1
	中央値	0.0271	30.0	0.0260	36.0	0.56
	最大値	0.082	36	0.079	36	1.9
	変動係数	76.4	17.3	76.2	20.3	74.5
	幾何平均	0.0274	28.3	0.0267	31.2	0.53
	幾何平均の変動係数	87.3	17.7	86.7	22.3	99.4

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC	MRC_{max}	MRAUC
M-3(7OH)	N	9	9	9	9	9	9	9	9	6	6	9	9	
	平均	0.0840	27.7	0.0624	14.7	1.68	1.39	0.0166	45.22	3.49	2.41	3.85	0.09	0.08
	標準偏差	0.0301	3.4	0.0239	6.8	0.63	0.29	0.0051	13.19	1.92	1.09	3.92	0.02	0.01
	最小値	0.059	25	0.036	6	1.1	1.0	0.010	27.1	1.8	1.2	1.4	0.1	0.1
	中央値	0.0705	28.0	0.0579	18.0	1.50	1.31	0.0162	42.82	2.67	2.45	2.69	0.09	0.08
	最大値	0.146	36	0.103	24	2.7	1.8	0.026	67.2	6.1	3.7	14.1	0.1	0.1
	変動係数	35.8	12.4	38.3	46.2	37.7	20.7	30.5	29.2	55.0	45.1	101.7	25.8	17.2
	幾何平均	0.0800	27.5	0.0587	12.9	1.59	1.36	0.0159	43.49	3.09	2.19	2.97	0.09	0.08
	幾何平均の変動係数	32.9	11.5	38.3	63.3	35.5	20.7	30.7	30.7	56.7	53.9	74.6	25.4	17.5

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)

MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]

表 2.7.6.3- 13　代謝物 M-4 の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
M-4	N	0	0	0	0	9
	平均	-	-	-	-	0.00
	標準偏差	-	-	-	-	0.00
	最小値	-	-	-	-	0.0
	中央値	-	-	-	-	0.00
	最大値	-	-	-	-	0.0
	変動係数	-	-	-	-	-
	幾何平均	-	-	-	-	-
	幾何平均の変動係数	-	-	-	-	-

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC	MRC_{max}	MRAUC
M-4	N	8	8	8	8	9	3	3	3	0	0	0	8	
	平均	0.0155	29.1	0.0066	13.5	0.19	-	-	-	-	-	-	0.02	0.01
	標準偏差	0.0060	4.5	0.0094	6.2	0.21	-	-	-	-	-	-	0.00	0.01
	最小値	0.010	24	0.000	6	0.0	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0
	中央値	0.0121	28.0	0.0000	12.0	0.10	-	-	-	-	-	-	0.02	0.00
	最大値	0.025	36	0.022	24	0.6	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0
	変動係数	38.9	15.5	142.6	46.0	111.2	-	-	-	-	-	-	19.0	90.5
	幾何平均	0.0145	28.8	-	12.2	-	-	-	-	-	-	-	0.02	-
	幾何平均の変動係数	37.4	15.0	-	53.6	-	-	-	-	-	-	-	21.6	-

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)

MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]

-: 算出せず

表 2.7.6.3- 14　代謝物 M-8 の薬物動態パラメータの要約統計量

薬物動態解析対象集団

化合物		C_{max}(init) (ng/mL)	t_{max}(init) (hr)	C_{min}(init) (ng/mL)	t_{min}(init) (hr)	AUC_{τ}(init) (ng•hr/mL)
M-8	N	2	2	2	2	9
	平均	-	-	-	-	0.74
	標準偏差	-	-	-	-	0.74
	最小値	-	-	-	-	0.1
	中央値	-	-	-	-	0.41
	最大値	-	-	-	-	2.3
	変動係数	-	-	-	-	100.0
	幾何平均	-	-	-	-	0.48
	幾何平均の変動係数	-	-	-	-	134.6

化合物		C_{max}(fin) (ng/mL)	t_{max}(fin) (hr)	C_{min}(fin) (ng/mL)	t_{min}(fin) (hr)	AUC_{τ}(fin) (ng•hr/mL)	C-Ratio	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$RacC_{max}$	$RacC_{min}$	RacAUC	MRC_{max}	MRAUC
M-8	N	9	9	9	9	9	9	9	9	2	2	9	9	
	平均	0.2819	25.4	0.1795	6.7	5.50	1.61	0.0068	115.24	-	-	11.83	0.29	0.25
	標準偏差	0.1723	6.3	0.1207	2.0	3.59	0.20	0.0023	47.14	-	-	9.43	0.09	0.08
	最小値	0.141	12	0.087	6	2.8	1.4	0.003	68.6	-	-	4.9	0.1	0.1
	中央値	0.2045	25.0	0.1227	6.0	4.23	1.57	0.0070	98.47	-	-	10.34	0.29	0.24
	最大値	0.581	36	0.389	12	12.1	2.1	0.010	215.8	-	-	35.7	0.4	0.4
	変動係数	61.1	24.8	67.2	30.0	65.3	12.3	34.3	40.9	-	-	79.7	30.0	30.1
	幾何平均	0.2445	24.6	0.1526	6.5	4.71	1.60	0.0064	107.83	-	-	9.80	0.28	0.24
	幾何平均の変動係数	58.6	30.5	62.0	23.4	60.2	11.4	39.2	39.2	-	-	65.4	34.9	32.8

C-Ratio = C_{max}(fin) / C_{min}(fin)　$RacC_{max}$ = C_{max}(fin) / C_{max}(init)　$RacC_{min}$ = C_{min}(fin) / C_{min}(init)　RacAUC = AUC_{τ}(fin) / AUC_{τ}(init)
MRC_{max} = [代謝物の C_{max}(fin)] / [Blonanserin の C_{max}(fin)]　MRAUC = [代謝物の AUC_{τ}(fin)] / [Blonanserin の AUC_{τ}(fin)]
-: 算出せず

2.5 安全性の結果

2.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA/J Ver. 15.0 を用いて読み替えた。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.3- 15 に、被験者ごとの有害事象の一覧表を表 2.7.6.3- 16 に示した。有害事象は治験薬を貼付された 12 名（DSP-5423P 群 9 名、プラセボ群 3 名）中、DSP-5423P 群 1 名に頭痛が 1 件発現したのみであった。頭痛は DSP-5423P 貼付開始 5 日目に発現した。治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度で処置することなく、発現した翌日に消失した。死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象により貼付を中止した被験者もいなかった。また、健康成人を対象に抗精神病薬を経口投与した場合によくみられる傾眠、又は貼付剤でよくみられる発赤やそう痒などの皮膚関連の有害事象はいずれも認められなかった。

表 2.7.6.3- 15　有害事象の発現状況

安全性解析対象集団

項目	DSP-5423P N=9 n , e	Placebo N=3 n , e
有害事象	1 , 1	0 , 0
死亡に至った有害事象	0 , 0	0 , 0
重篤な有害事象	0 , 0	0 , 0
貼付中止に至った有害事象	0 , 0	0 , 0
副作用	1 , 1	0 , 0
死亡に至った副作用	0 , 0	0 , 0
重篤な副作用	0 , 0	0 , 0
貼付中止に至った副作用	0 , 0	0 , 0

- n=発現被験者数、e=発現件数

表 2.7.6.3- 16　被験者ごとの有害事象の一覧表

安全性解析対象集団

群/被験者番号	貼付日数	有害事象（記載名）	SOC/基本語 (PT)	発現日	持続日数	重篤性	重症度	治験薬処置	その他治療	転帰	因果関係
DSP-5423P/ [redacted]	11	頭痛	神経系障害/頭痛	5	2	非重篤	軽度	変更なし	なし	消失又は回復	関連あるかもしれない

- MedDRA/J Ver.15.0
- 発現日：治験薬貼付開始日からの日数（開始日=1 日目、開始前日=-1 日目）。
- 持続日数：発現日から回復日／転帰確認日までの日数。転帰が消失又は回復以外の場合は、数字に ’+’ を付した。

2.5.2 死亡、重篤な有害事象、有害事象による貼付中止及び他の重要な有害事象

死亡又は重篤な有害事象はなく、有害事象により貼付を中止した被験者はいなかった。

2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.4 皮膚刺激性

皮膚刺激性スコア別被験者数の推移を表 2.7.6.3- 17 に示した。DSP-5423P 又はプラセボ貼付後の皮膚刺激性スコアは 0（反応なし）、0.5（軽い紅斑）又は 1（紅斑）であった。そのうち、スコア 1（紅斑）は Day 3～5、9～12 で 1～3 名に認められたのみであった。Day 15 以降はすべて反応なしであった。

以上のように、皮膚刺激性スコアは最高でも 1（紅斑）であったことから、DSP-5423P の皮膚刺激性に大きな問題は認められなかった。

表 2.7.6.3- 17　皮膚刺激性スコア別被験者数の推移

皮膚刺激性解析対象集団

群		皮膚刺激性スコア				群		皮膚刺激性スコア			
時期	n	0	0.5	1	2-4	時期	n	0	0.5	1	2-4
DSP-5423P (N=9)						Placebo (N=3)					
Day 1, 貼付前	9	9	0	0	0	Day 1, 貼付前	3	3	0	0	0
Day 2	9	6	3	0	0	Day 2	3	2	1	0	0
Day 3	9	7	2	0	0	Day 3	3	2	0	1	0
Day 4	9	8	1	0	0	Day 4	3	2	0	1	0
Day 5	9	4	5	0	0	Day 5	3	0	2	1	0
Day 6	9	6	3	0	0	Day 6	3	0	3	0	0
Day 7	9	8	1	0	0	Day 7	3	2	1	0	0
Day 8	9	6	3	0	0	Day 8	3	2	1	0	0
Day 9	9	5	3	1	0	Day 9	3	0	1	2	0
Day 10	9	6	3	0	0	Day 10	3	1	0	2	0
Day 11, 241h	9	7	2	0	0	Day 11, 241h	3	2	0	1	0
Day 11, 248h	9	8	1	0	0	Day 11, 248h	3	0	3	0	0
Day 11, 252h	9	5	4	0	0	Day 11, 252h	3	0	2	1	0
Day 12	9	4	5	0	0	Day 12	3	1	1	1	0
Day 13	9	7	2	0	0	Day 13	3	1	2	0	0
Day 14	9	9	0	0	0	Day 14	3	1	2	0	0
Day 15	9	9	0	0	0	Day 15	3	3	0	0	0
Day 16	9	9	0	0	0	Day 16	3	3	0	0	0
事後	9	9	0	0	0	事後	3	3	0	0	0

- 0：反応なし、0.5：軽い紅斑、1：紅斑、2：紅斑+浮腫+丘疹、3：紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4：大水泡
- スコア：各時期の複数枚分のスコアのうち、最も悪い値を代表値として集計。

2.6 その他

2.6.1 製剤の接着性

製剤の接着性スコア別被験者数の推移を表 2.7.6.3- 18 に示した。DSP-5423P 又はプラセボの製剤の接着性スコアは 0（製剤が完全に貼り付いている状態）又は 1［製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態］であった。

以上のように、製剤の半分以上がはがれている例はみられなかったことから、DSP-5423P の接着性に大きな問題は認められなかった。

表 2.7.6.3- 18　製剤の接着性スコア別被験者数の推移

製剤の接着性解析対象集団

群		製剤の接着性スコア			群		製剤の接着性スコア		
時期	n	0	1	2-4	時期	n	0	1	2-4
DSP-5423P (N=9)					Placebo (N=3)				
Day 1, 1h	9	8	1	0	Day 1, 1h	3	3	0	0
Day 1, 4h	9	8	1	0	Day 1, 4h	3	3	0	0
Day 1, 8h	9	6	3	0	Day 1, 8h	3	3	0	0
Day 1, 12h	9	7	2	0	Day 1, 12h	3	3	0	0
Day 2	9	8	1	0	Day 2	3	3	0	0
Day 3	9	8	1	0	Day 3	3	3	0	0
Day 4	9	5	4	0	Day 4	3	3	0	0
Day 5	9	7	2	0	Day 5	3	3	0	0
Day 6	9	8	1	0	Day 6	3	2	1	0
Day 7	9	7	2	0	Day 7	3	2	1	0
Day 8	9	9	0	0	Day 8	3	2	1	0
Day 9	9	9	0	0	Day 9	3	3	0	0
Day 10	9	9	0	0	Day 10	3	0	3	0
Day 11	9	8	1	0	Day 11	3	2	1	0

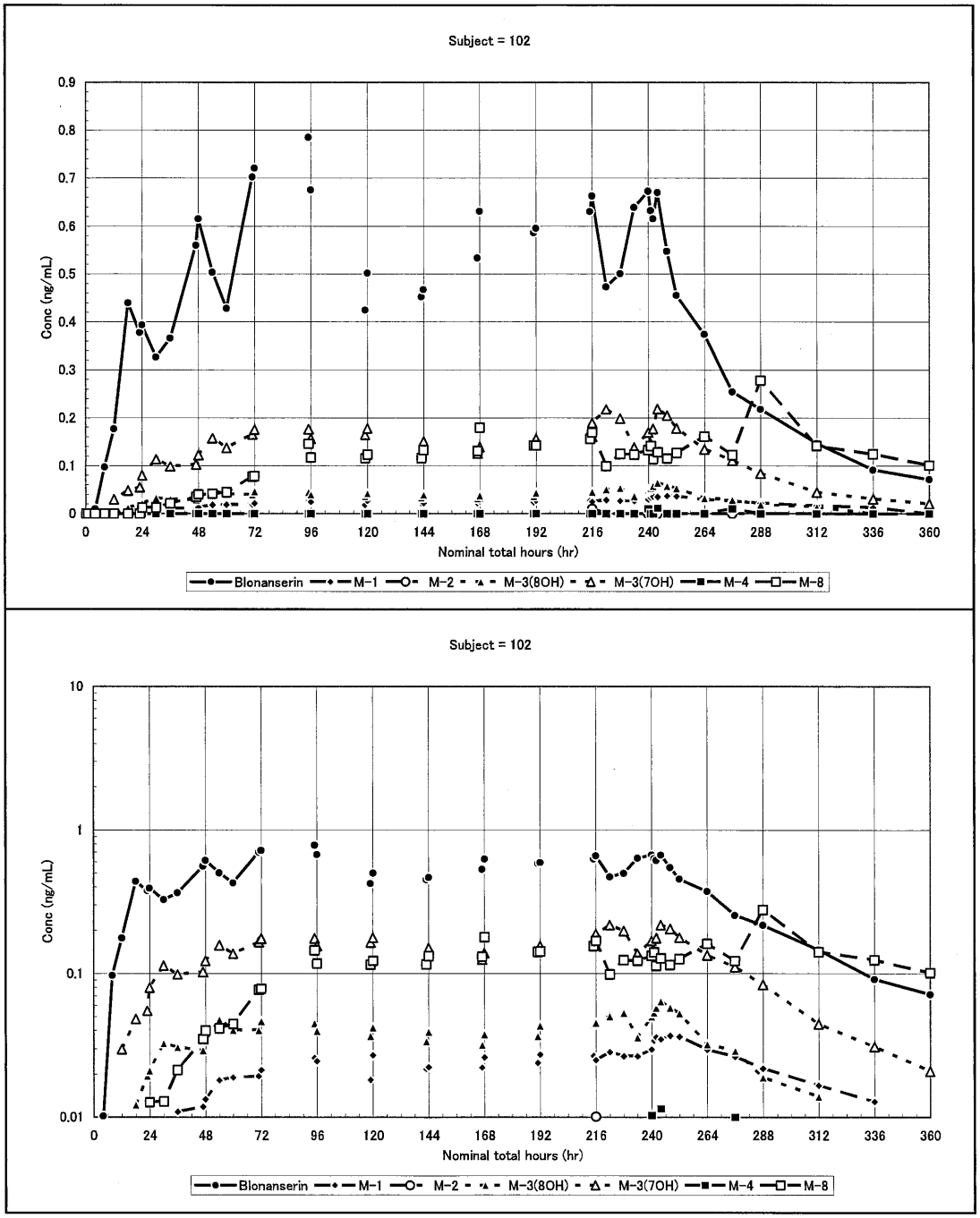
- 0：製剤が完全に貼り付いている状態、1：製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態、2：製剤のほぼ半分が浮いている/はがれている状態、3：製剤のほとんどがはがれている状態、4：製剤が完全にはがれた状態
- スコア：各時期の 2 枚分のスコアのうち、最も悪い値を代表値として集計

3. 結論

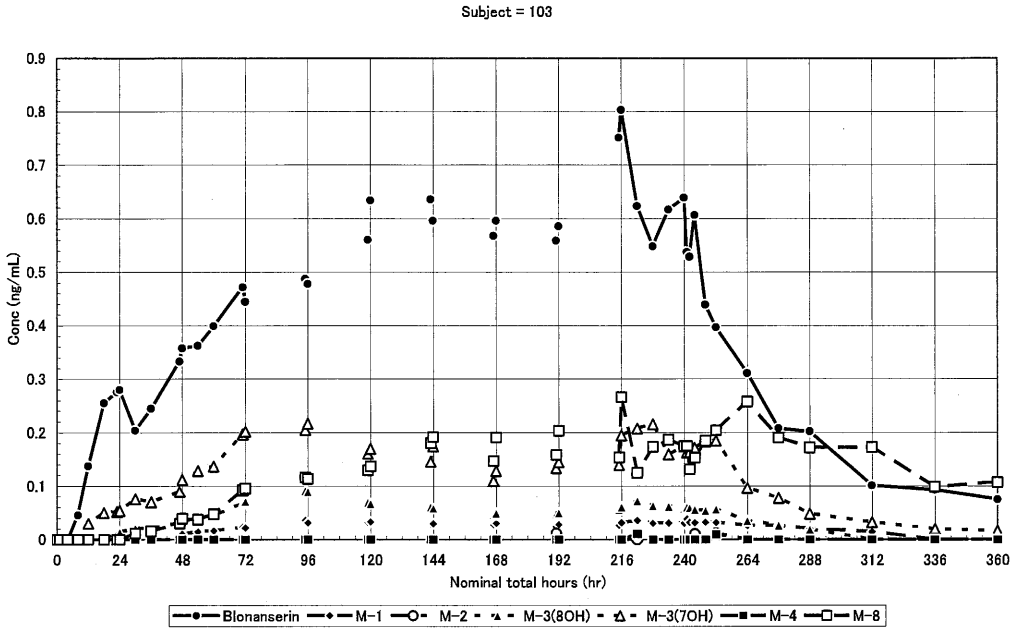
健康成人男性を対象に DSP-5423P 2 枚を 1 日 1 回 10 日間背部に反復貼付したときの忍容性は良好であった。血漿中ブロナンセリン濃度は反復貼付により緩やかに上昇し、3～9 回貼付で定常状態に達したと考えられた。

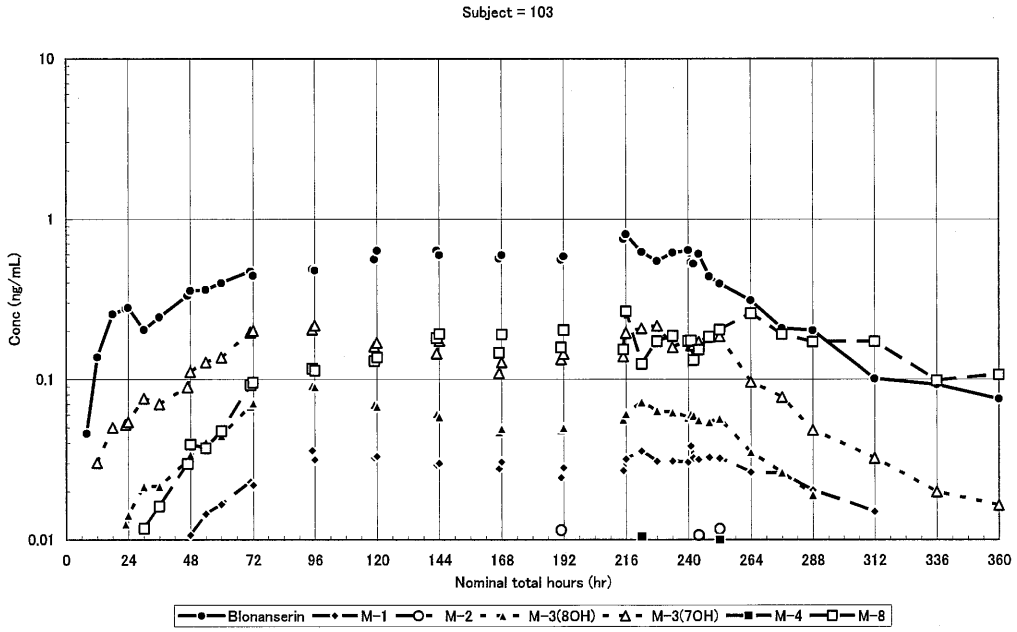
4. 引用する図表

図 2.7.6.3- 3　被験者ごとの血漿中ブロナンセリン及び代謝物濃度の推移

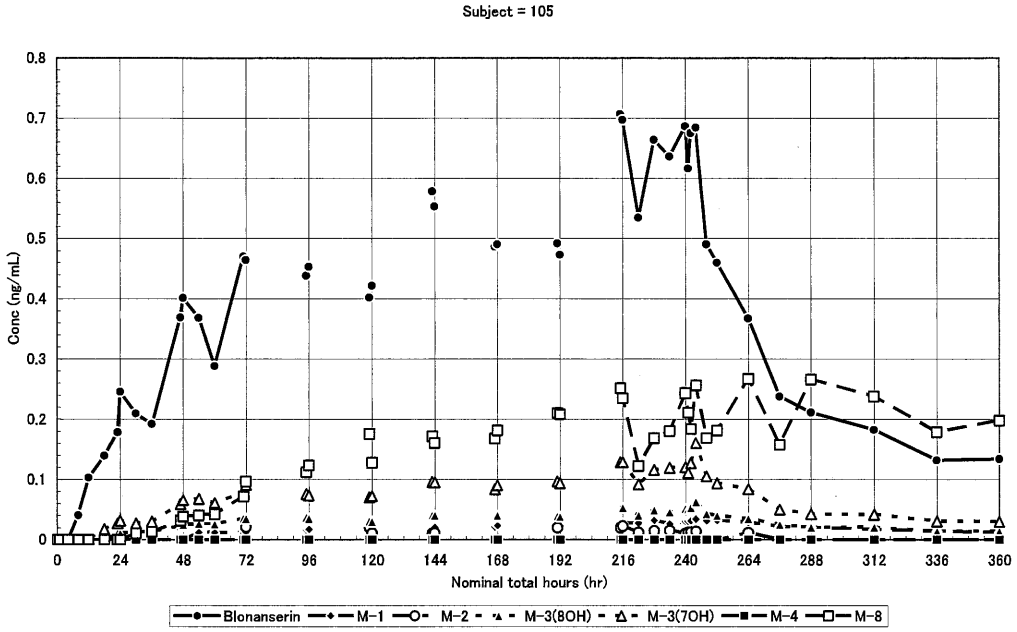


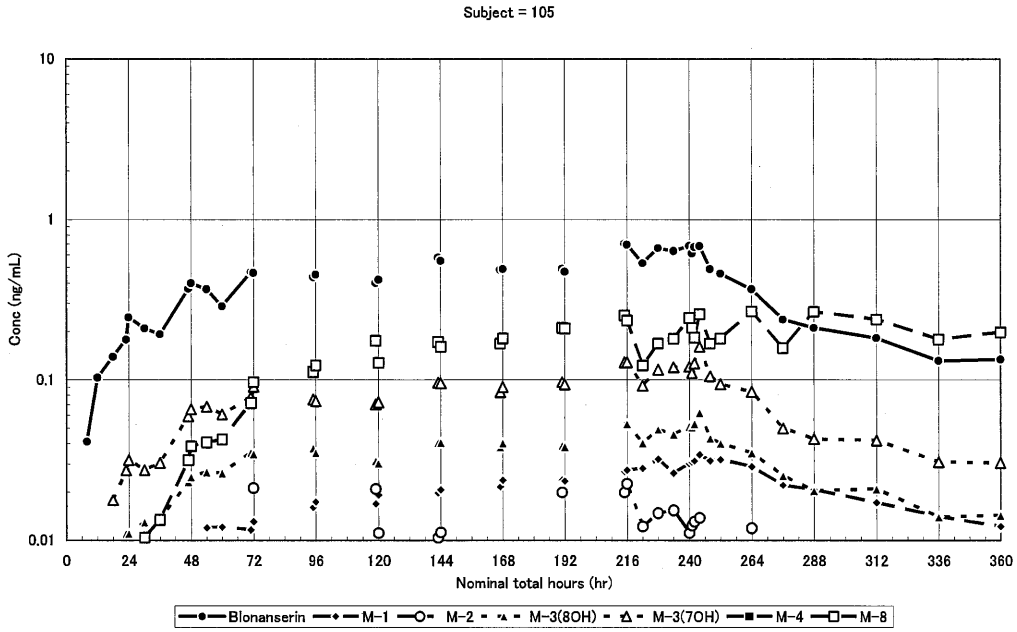
上図：線形目盛　下図：片対数目盛



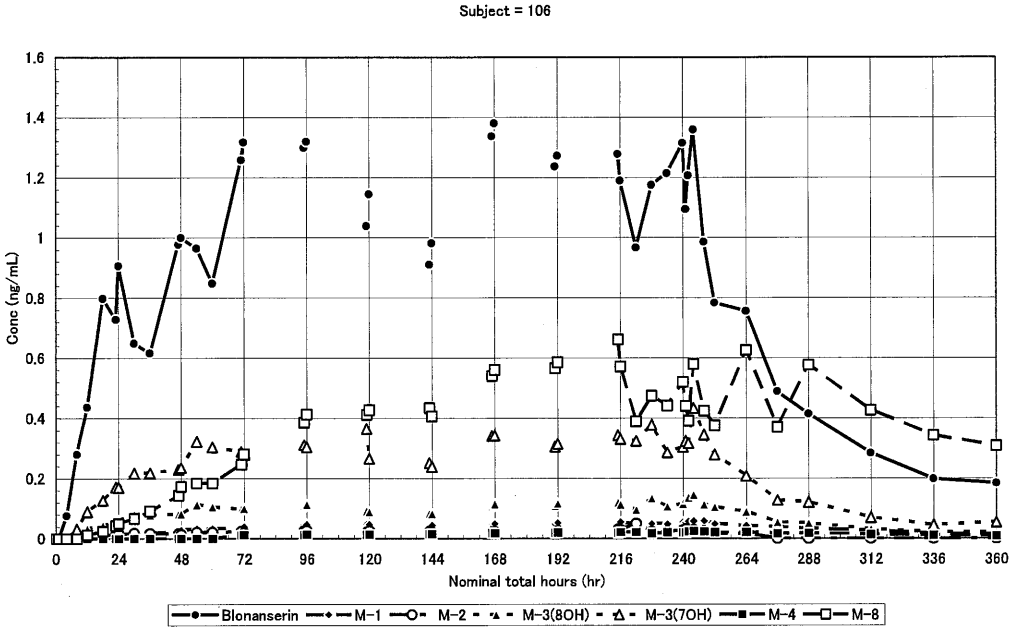


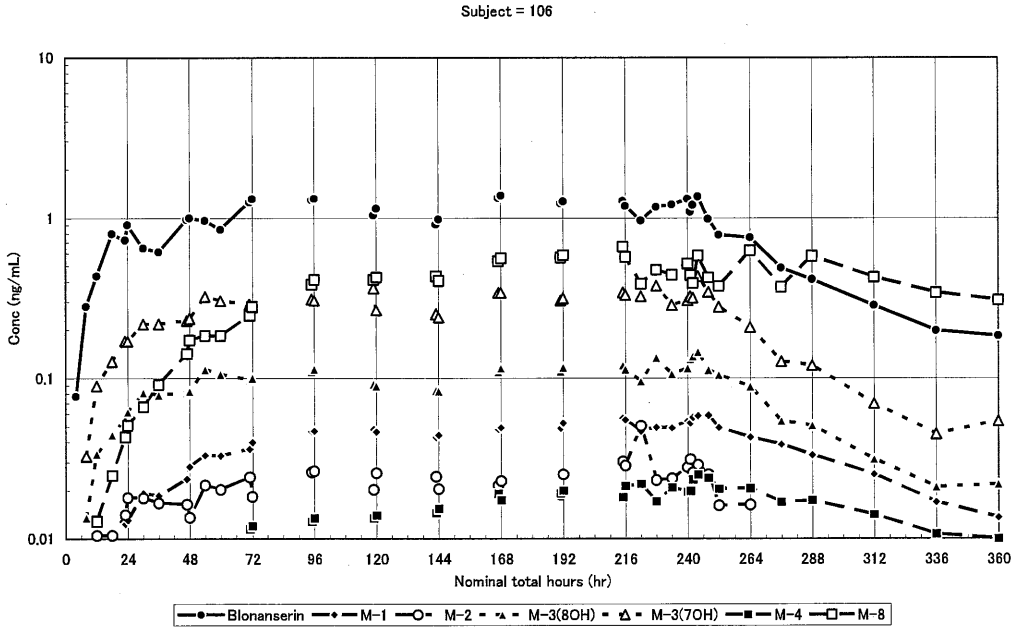
上図：線形目盛　下図：片対数目盛



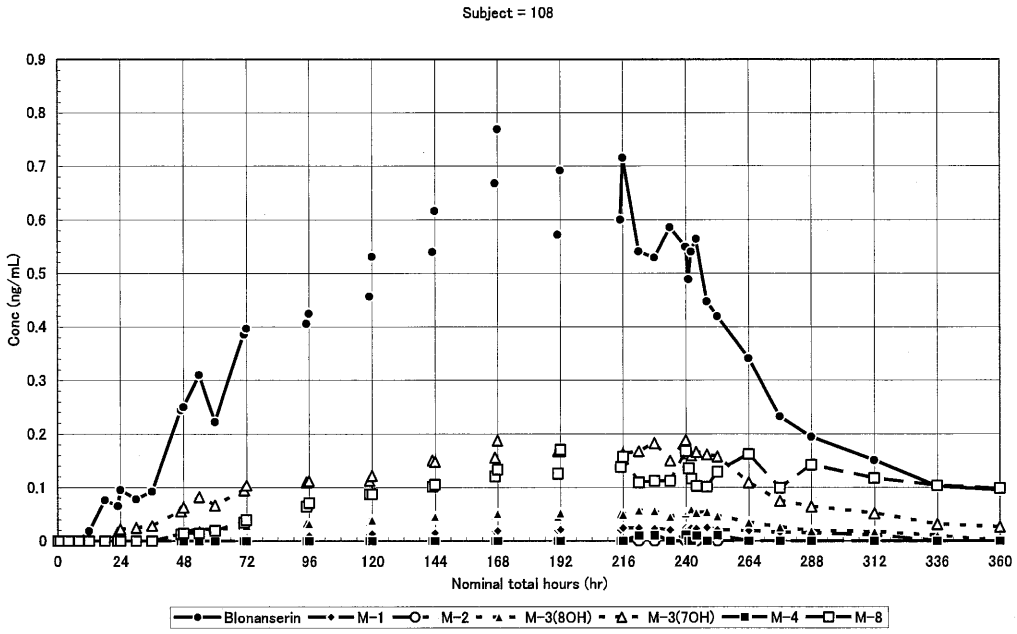


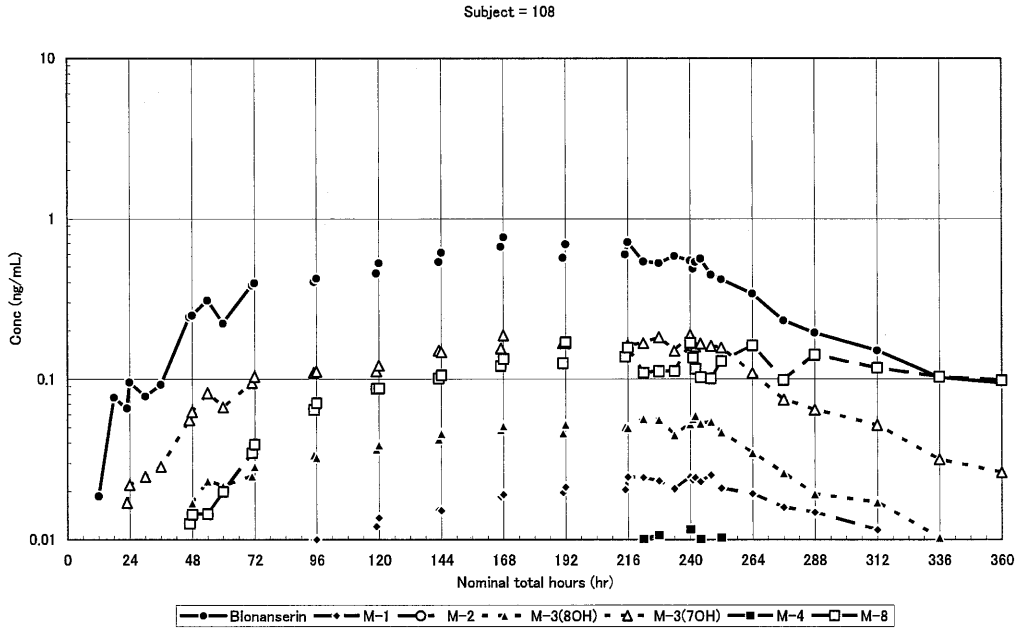
上図：線形目盛　下図：片対数目盛



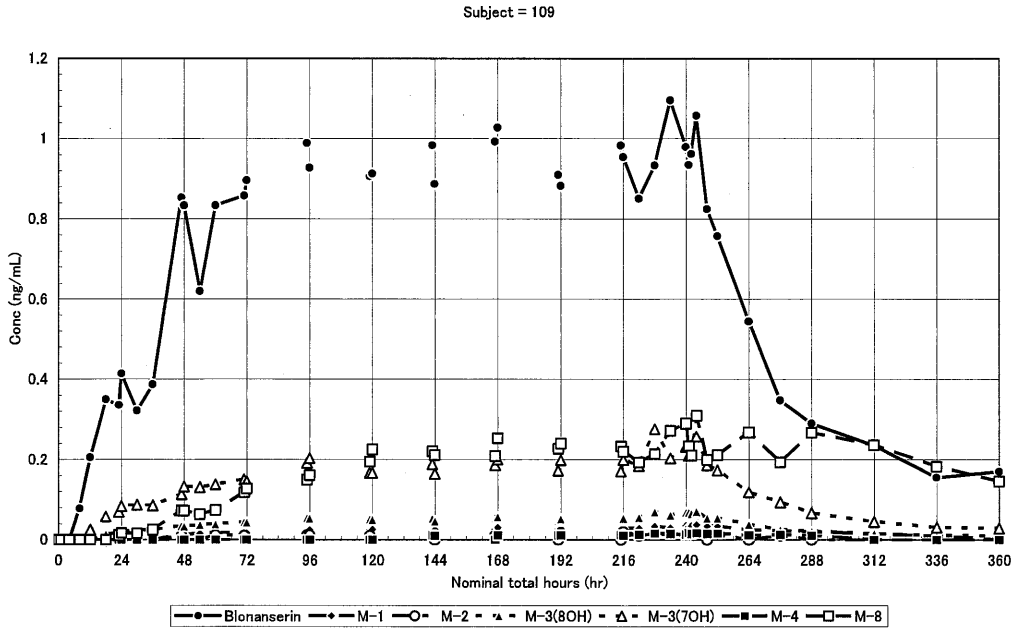


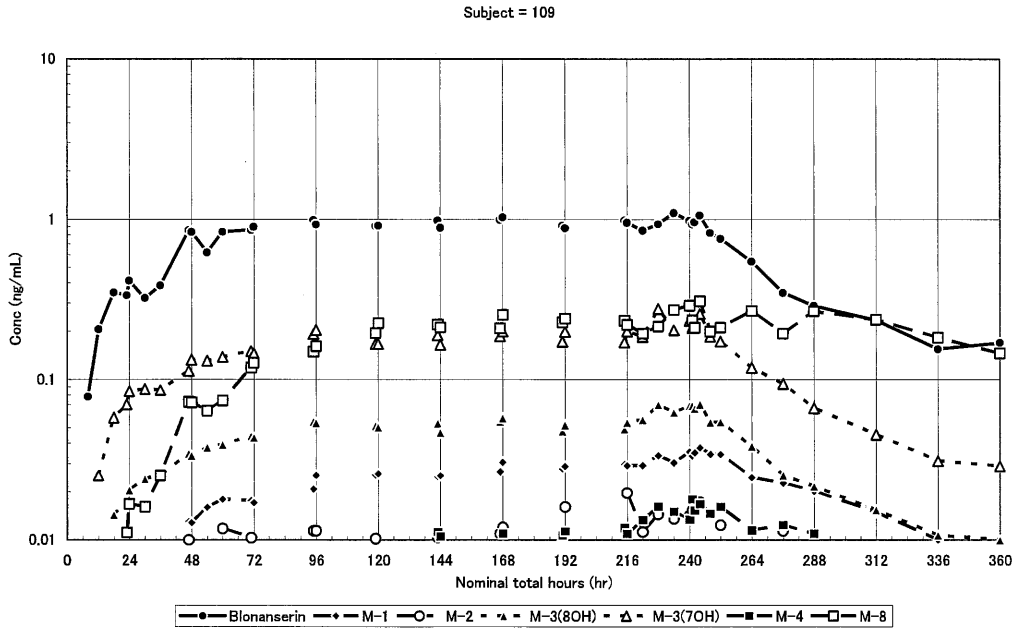
上図：線形目盛　下図：片対数目盛



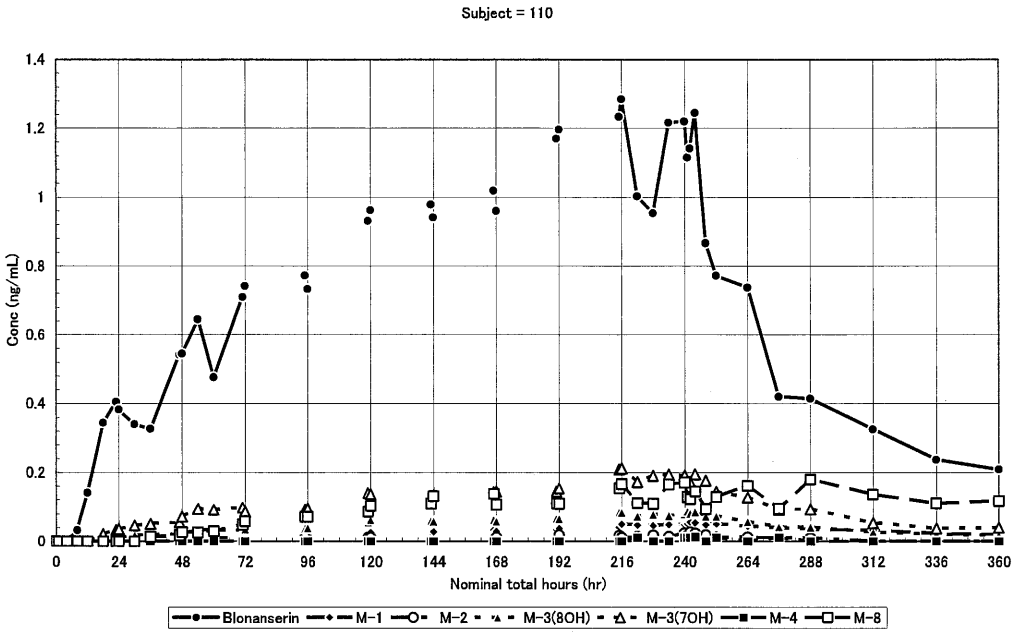


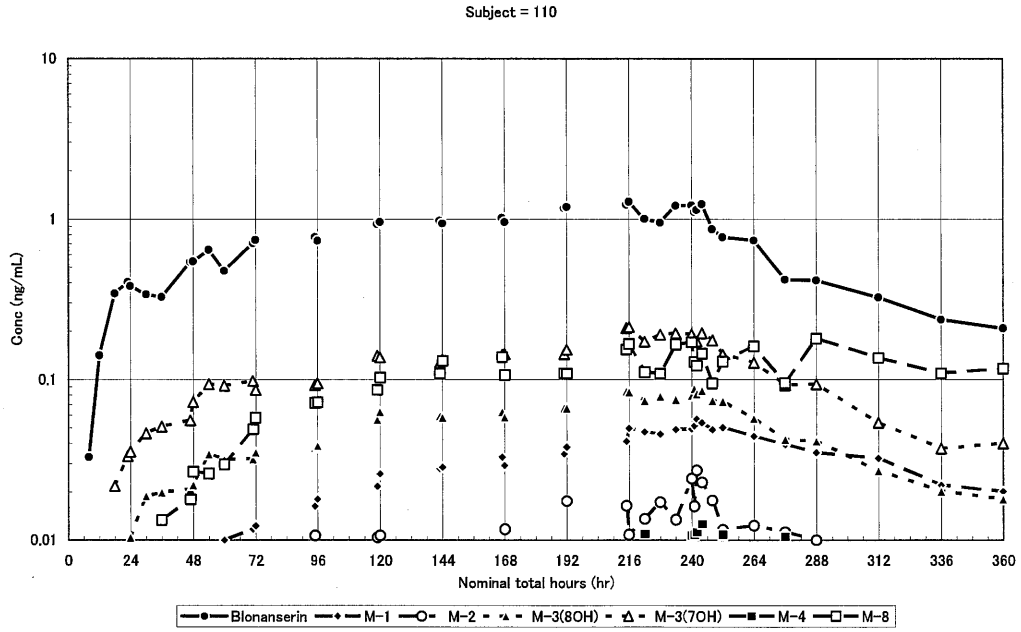
上図：線形目盛　下図：片対数目盛



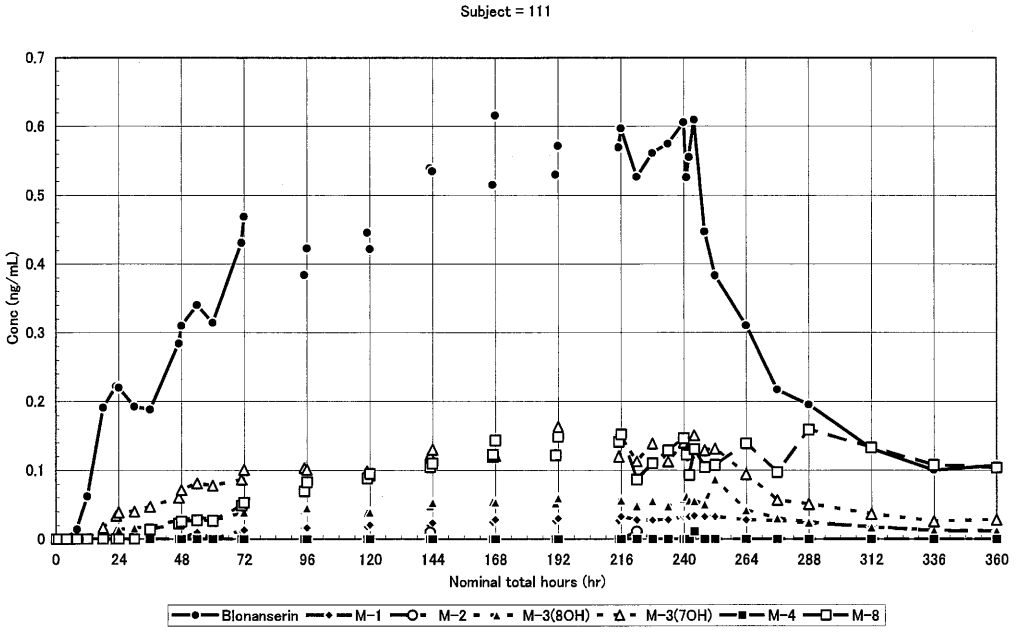


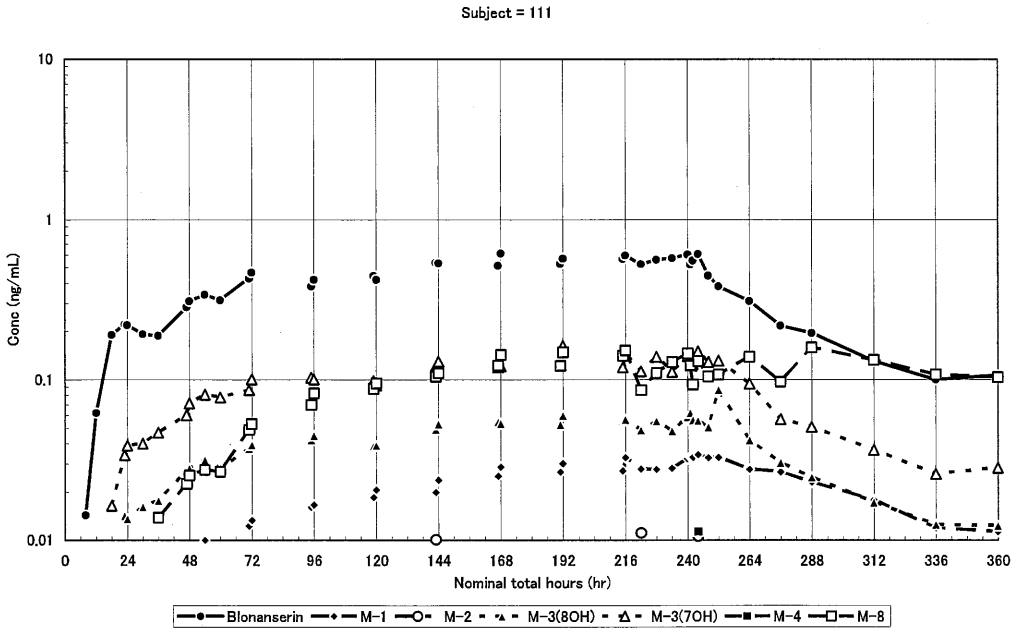
上図：線形目盛　下図：片対数目盛



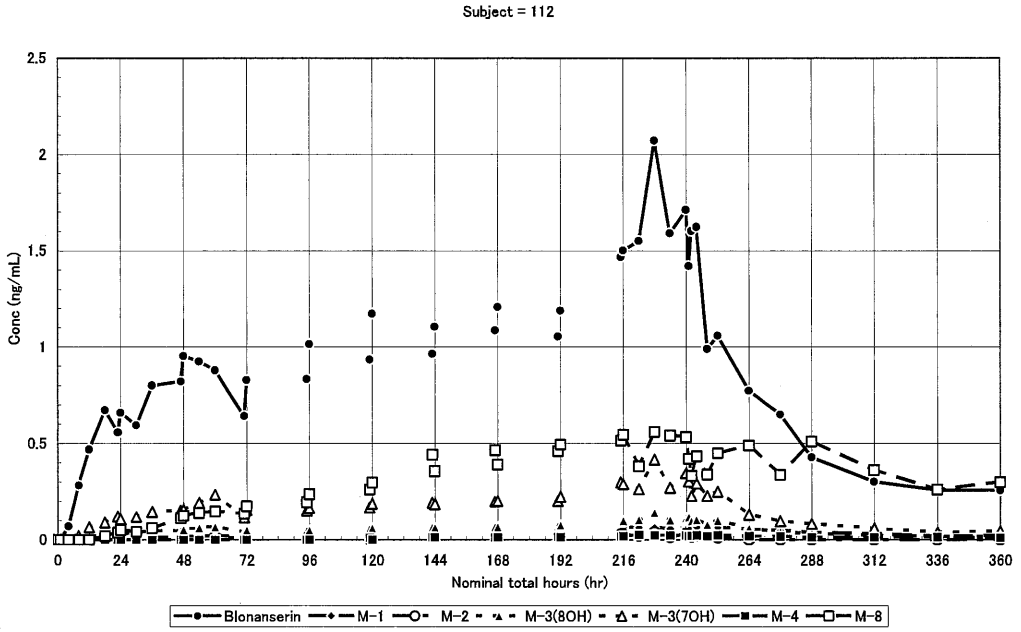


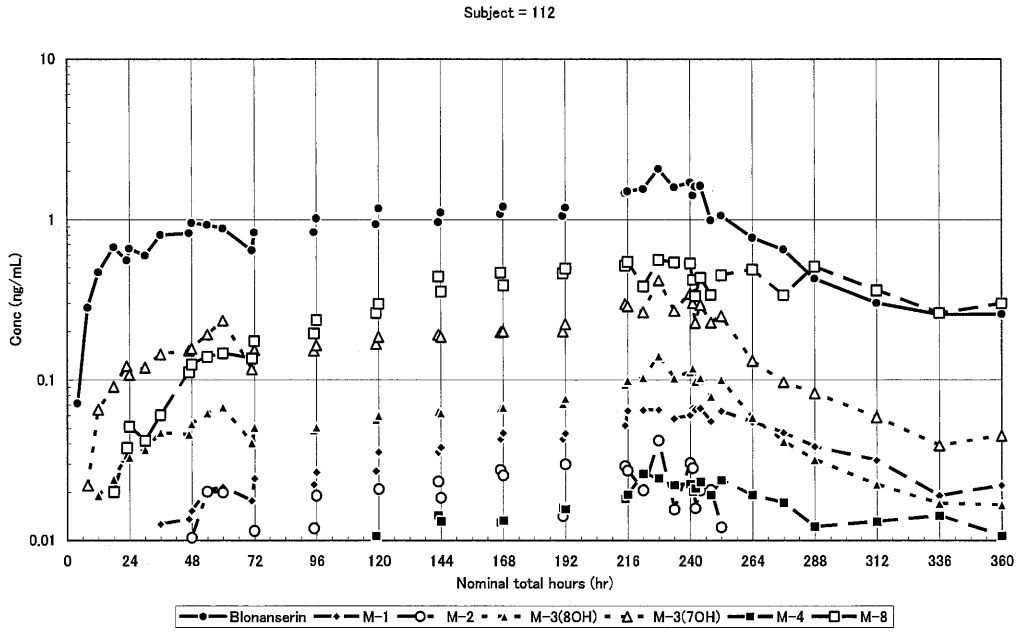
上図：線形目盛　下図：片対数目盛





上図：線形目盛　下図：片対数目盛





上図：線形目盛　下図：片対数目盛

2.7.6.4　72 時間貼付試験（D4904073）

評価資料：5.3.3.1.03

治験の標題

DSP-5423P の健康成人を対象とした 72 時間貼付試験

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は医療法人[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 9 月 21 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 10 月 20 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

報告書作成日

20[redacted]年 4 月 3 日（第 1.00 版）

1. 試験計画

1.1 目的

1) 主要目的

健康成人男性に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したときの安全性を検討する。

2) 副次的目的

- 健康成人男性に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したときの薬物動態を検討する。
- 健康成人男性に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したときの皮膚刺激性を検討する。

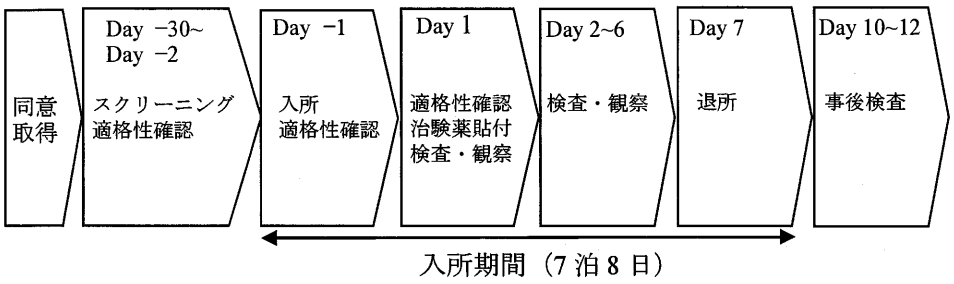
1.2 治験デザイン

本治験は、健康成人男性を対象とする DSP-5423P の非盲検、無対照、単群試験である。

12 名の被験者の上背部に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付した。貼付日前日を Day −1、貼付日を Day 1 とした。治験薬除去から 6〜8 日後に事後検査を行った。

治験のフローチャートを図 2.7.6.4- 1 に示した。

図 2.7.6.4-1　治験のフローチャート



1.3　対象

健康成人男性

選択基準

下記のすべての基準を満たす者とした。

1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
2) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
3) スクリーニング時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、body mass index（BMI）が 18.5 以上 25.0 未満の者「BMI = 体重（kg） ÷ ［身長（m)］^{2}」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者
5) 妊娠可能なパートナーを有する場合、治験薬貼付開始から治験薬除去の 30 日後まで生活習慣の一環として禁欲を実行するか、あるいは適切な避妊法を使用する意思のある者
6) スクリーニング時の診察、病歴、12 誘導心電図検査及び臨床検査に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる異常所見がないと判断した健康な者

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

＜スクリーニングでの確認事項＞

1) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
2) 皮膚アレルギーの既往のある者
3) 薬剤アレルギーの既往のある者
4) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とした）

5) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とした）
6) 薬物乱用の既往のある者、尿中薬物検査で陽性の者
7) 免疫学的検査で陽性の者
8) 1 日平均 20 本を超える喫煙者
9) これまでにブロナンセリン製剤の投与又は貼付を受けたことのある者
10) これまでに糖尿病と診断されたことがある者
11) HbA1c（NGSP）値が 6.2%以上の者

＜スクリーニング、Day −1 及び Day 1 での確認事項＞
12) Day 1 の 7 日前から Day 1 貼付前までにグレープフルーツ含有食品、Day 1 の 2 週間（14 日）前から Day 1 貼付前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者
13) Day 1 の 7 日前から Day 1 貼付前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者
14) Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
15) Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血、又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者
16) 診察及び検査で健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者
17) 湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患や被験部位に異常がある者
18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

＜Day −1 及び Day 1 での確認事項＞
19) Day 1 の前 2 日以内にアルコール類を摂取した者

1.4 被験薬、貼付量及び貼付方法、貼付期間、ロット番号

DSP-5423P 40 mg（ロット番号 17026）
DSP-5423P 40 mg 1 枚を上背部に 72 時間単回貼付した。

1.5 評価項目

(1) 薬物動態評価項目

ブロナンセリンの以下のパラメータとした。
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0 から最終サンプリング時間 t までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 0 から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最終相の消失速度定数（λz）

- 最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）
- 最終相での見かけの分布容積（Vz/F）
- 見かけの全身クリアランス（CL/F）

(2) 安全性評価項目

- 有害事象、副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
- 皮膚刺激性スコア

有害事象

有害事象とは治験薬を投与された被験者に生じるあらゆる好ましくない医学的事象のことであり、治験薬との因果関係は問わない。

治験薬投与開始後に発現した事象を有害事象とした。

すなわち有害事象とは、治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。また有害事象は、新たな疾病の発現や治験参加前の健康状態からの悪化も含む。

治験責任医師又は治験分担医師は、可能な限り徴候・症状やその他の臨床所見に基づき診断名を確定した。その場合、有害事象名は個々の徴候や症状ではなく診断名（疾患名）で報告することとした。

治験薬と「因果関係あり」（明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない）と判断された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象

以下の少なくとも一つに該当する場合、重篤な有害事象とすることとした。

- 死に至るもの（死亡）。
- 生命を脅かすもの。
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要になるもの。
- 永続的又は顕著な障害・機能不能に陥るもの。
- 先天異常をきたすもの。
- 被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らないように医学的又は外科的処置を必要とするような重大な事象。医学的処置が必要な事象とは、医療機関又は自宅で集中治療を要するアレルギー性気管支痙攣、入院治療を要しないような血液疾患や痙攣などである。

「重度」は有害事象の重症度の評価で用いられる（例：軽度、中等度、重度の心筋梗塞）

が、重度であっても医学的意義は比較的小さい場合もあり（例：重度の頭痛）、「重度」と「重篤」は異なる。「重篤」は上記の基準で定義しているように、被験者の生命を脅かす事象や顕著な障害・機能不全に陥る事象に用いることとした。

被験者が本治験期間中に、治験参加前から予定していた（例えば治験参加前に発現した事象・状態のために同意前に予定していた）入院又は手術をした場合、この入院は治療的介入ではあるが、重篤な有害事象に起因したものとはみなさないこととした。ただし、この事象・状態が本治験中に悪化した場合は、この事象を有害事象（治療のために入院又は入院期間の延長を必要とした場合は重篤な有害事象）とすることとした。

生命を脅かすものとは、当該事象の発現により直ちに被験者が死亡のリスクにさらされると治験責任医師又は治験分担医師が判断した事象を指し、当該事象がより重症なものであれば死亡したかもしれないというものではない。

重篤な有害事象と判断した理由を症例報告書に記録することとした。

異常所見

臨床的に意義のある異常所見（臨床検査、心電図検査及び診察などの結果）は有害事象として記録することとした。

当該所見を説明できる診断名（疾患名）が明確な場合は、その診断名を有害事象として記録し、個々の異常所見を有害事象名としないこととした（例えば、トランスアミナーゼ増加ではなくウイルス性肝炎を有害事象として記録することとした）。ただし、明確な診断名を特定できない場合、徴候（例えば、臨床的に意義のあるトランスアミナーゼ増加）や症状（例えば、腹痛）を有害事象とすることとした。

治験責任医師又は治験分担医師は臨床検査の結果を検討し、基準範囲外の検査値について臨床的に意義のある変動かどうか判断した。治験薬との因果関係が否定できない場合や、因果関係の有無は不明だが臨床的に意義のある異常値がある場合は、必要に応じて繰り返し測定することとした。異常値が継続する場合は治験責任医師又は治験分担医師の判断により追跡検査を行うこととした。

治験責任医師又は治験分担医師は、実施医療機関での心電図の結果を評価し、異常所見が臨床的に意義があるかを判断した。治験薬との因果関係を否定できない場合や、因果関係の有無は不明だが臨床的に意義のある異常所見がある場合は、必要に応じて繰り返し検査することとした。異常が継続する場合は治験責任医師又は治験分担医師の判断により追跡検査を行うこととした。

有害事象の収集及び記録

すべての有害事象は、被験者の治験関連記録/原資料に記録されなければならないこととした。すべての有害事象の治験薬貼付開始時から事後検査時までのデータを症例報告書に記録した。

すべての有害事象は、消失又は回復するか、状態が安定するか、その他追跡不要の理由

が説明できるようになるか、又は被験者が追跡不能となるまで追跡された。

有害事象ごとに、発現期間（可能な場合、時刻まで）、重症度、重篤性、有害事象に対する治験薬の処置、転帰及び治験薬との因果関係を評価した。重症度、治験薬の処置、転帰、治験薬との因果関係の定義を以下に示した。

1) 重症度：
- 軽度：一時的な事象で、日常生活に特に支障をきたさない程度。多くの場合対症療法を要しない程度。
- 中等度:被験者に不快感を与え得る明らかな事象で、日常生活に支障をきたす程度。対症療法を要する場合がある。
- 重度：被験者に苦痛を与える事象で、日常生活に重度の支障をきたす程度。治験中止や対症療法を要する場合がある。

2) 有害事象に対する治験薬の処置：
- 中止：治験薬の投与中止
- 変更なし
- 該当しない（治験薬除去後の発現など）

3) 転帰：
- 消失又は回復
- 軽快
- 未回復
- 回復したが後遺症あり
- 死亡
- 不明

4) 治験薬との因果関係：

a) 関連なし

関連なし：治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連がない場合。あるいは他の薬剤や基礎疾患によると考えられる場合。

b) 関連あり

関連あるかもしれない：

治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連はあるが、併用薬や基礎疾患に関連する可能性も否定できない場合。

多分関連あり：

治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連があり、併用薬や基礎疾患などに関連する可能性は低く、治験薬の作用機序から説明できる場合。

明らかに関連あり：

治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連があり、併用薬や基礎疾患などで説明できない場合。因果関係の特定に必須ではないが治験薬の投与中止又は再投与した場合に、消失又は再発する場合。

治験実施計画書や有害事象に関して問い合わせがある場合は、治験依頼者に連絡することとした。

(3) その他の評価項目

- 接着性スコア

1.6 スケジュール表

表 2.7.6.4- 1 治験のスケジュール（Day 2 まで）

項目		スクリーニング Day −30〜 Day −2 [b]	Day −1	Day 1						Day 2						
				貼付前	9:00 0 hr	10:00 1 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	24:00 15 hr	6:00 21 hr	9:00 24 hr	11:00 26 hr	13:00 28 hr	17:00 32 hr	21:00 36 hr	24:00 39 hr
同意の取得 [a]		●															
入所期間		来所	←→														
適格性確認		●	●	●													
被験者背景		●															
身長、体重		●															
治験薬貼付期間					←→												
診察		●	●	●					●			●				●	
バイタルサイン		●	●	●					●			●				●	
12 誘導心電図検査		●	●	●					●			●				●	
臨床検査	血液学的検査	●		●[c]													
	血液生化学的検査	●		●[c]													
	内分泌検査	●			●[d]							●					
	尿検査	●		●[c]													
免疫学的検査		●															
尿中薬物検査		●															
皮膚刺激性				●													
接着性						●	●	●	●			●				●	
薬物濃度測定用採血					●[d]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象					←→												

a) 治験に関連する検査又は何らかの手順よりも前に、文書による同意を取得した。　b) スクリーニング検査は 10 時間以上絶食のうえ実施した。

c) 朝食前に実施した。　d) 治験薬貼付前に実施した。

表 2.7.6.4- 2 治験のスケジュール（Day 3 以降）

項目		Day 3						Day 4							Day 5		Day 6	Day 7	中止時 [b]	事後検査 最終の治験薬除去 6~8 日後 [c]
		6:00 45 hr	9:00 48 hr	11:00 50 hr	17:00 56 hr	21:00 60 hr	24:00 63 hr	6:00 69 hr	9:00 72 hr [a]	10:00 73 hr	11:00 74 hr	13:00 76 hr	17:00 80 hr	21:00 84 hr	9:00 96 hr	21:00 108 hr	9:00 120 hr	9:00 144 hr		
入所期間		←																→		来所
治験薬貼付期間		←							→											
診察			●			●			●					●	●		●	●	●	●
バイタルサイン			●			●			●					●	●		●	●	●	●
12 誘導心電図検査			●			●			●					●	●		●	●	●	●
臨床検査	血液学的検査																	●	●	●
	血液生化学的検査																	●	●	●
	内分泌検査								●									●	●	●
	尿検査																	●	●	●
皮膚刺激性										●				●	●		●	●	●	●
接着性			●			●			●											
薬物濃度測定用採血		●		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象		←																→		

a) 治験薬を 9:00 に貼付開始した場合の除去時刻。治験薬除去前にすべての観察・検査を行った。

b) 中止した場合に可能な限り実施することとした。

c) 事後検査は 10 時間以上絶食のうえ実施した。

1.7 統計手法

1.7.1 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験薬を貼付された被験者のうち、選択基準逸脱又は除外基準に該当せず、貼付後の妥当な薬物動態データを一つでも有する被験者を、薬物動態の評価対象とした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を貼付されたすべての被験者を、安全性の評価対象とした。

1.7.2 データ解析

1.7.2.1 被験者の内訳

すべての被験者を対象とし、被験者の内訳を作成した。

1.7.2.2 治験薬の投与・遵守状況

被験者ごとの治験薬の投与状況の一覧表を作成した。

1.7.2.3 重要な治験実施計画からの逸脱

重要な治験実施計画からの逸脱（IPDs）は、本治験で発生したすべての逸脱のレビュー完了後に確定することとした。IPDs となる可能性のある逸脱には、選択基準からの逸脱、及び除外基準への抵触が該当するが、これらに限定されるものではない。IPDs の一覧表を作成した。

1.7.2.4 被験者背景

各解析対象集団で、年齢、身長、体重及び BMI の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

1.7.2.5 併用薬

すべての薬剤は WHO Drug Dictionary Enhanced extended with WHO Herbal Dictionary を用いて読み替え、被験者ごとの併用薬の使用状況の一覧表を作成した。

1.7.3 薬物動態解析

1.7.3.1.1 薬物動態パラメータの算出方法

ブロナンセリンについて、被験者ごとに各薬物動態パラメータを以下の方法により求めた。なお、薬物動態データのある被験者すべてのパラメータを算出した。

C_{max}　：　実測値から求めた。

AUC_{0-t}　：　最終サンプリング時間 t まで台形法で求めた。[本治験では t=144（時間）]

$AUC_{0-\infty}$　：　最終検出時点までは台形法で求め、それ以降は指数関数で外挿し

て求めた。

λz	:	検出最終点及びそこから遡った数ポイント（3 時点以上）の対数変換値が直線的な推移を示すことを確認したうえで、直線回帰により求めた。
$t_{1/2}$	:	λz から求めた。
t_{max}	:	実測値から求めた。
Vz/F	:	貼付量と $AUC_{0-\infty}$、λz から求めた。
CL/F	:	貼付量と $AUC_{0-\infty}$から求めた。

1.7.3.2　薬物動態に関する結果

薬物動態解析対象集団で、各時点での血漿中ブロナンセリン濃度及び前項に記載した薬物動態パラメータの未変換データの要約統計量、変動係数（CV）及び幾何平均値を算出した。定量限界未満（BLQ）の血漿中濃度は、表及び一覧表では「BLQ」と表示し、要約統計量の算出は「0」として集計した。

1.7.4　有効性の解析

有効性の解析は行わなかった。

1.7.5　安全性

有害事象以外の安全性の解析は、症例報告書に記録された評価時期で行った。

1.7.5.1　有害事象

すべての有害事象は医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）version 19.1 で読み替えた。有害事象は投与群別、MedDRA の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。

安全性解析対象集団で、以下の有害事象の発現頻度を算出した。副作用に対しても同様の集計を実施した。

- すべての有害事象（発現件数、発現割合）
- 重症度別（軽度、中等度、重度）

有害事象の集計は以下に従った。

- 発現割合は、同じ被験者が同一 SOC 内又は同一 PT の有害事象を複数回発現した場合、いずれも 1 名で集計した。
- 重症度別では、同じ被験者が同一 SOC 内又は同一 PT で重症度の異なる有害事象を発現した場合、それぞれで最も高い重症度で集計した。
- 治験薬との因果関係は、同じ被験者で同一の SOC 及び PT 内で複数の有害事象が認められ、いずれかが「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、又は「明らかに関連あり」と評価した有害事象は「関連あり」として集計した。

死亡、重篤、投与中止に至った有害事象の一覧表を、すべての有害事象の一覧表と同様

に作成した。

1.7.5.2　臨床検査・12 誘導心電図検査・バイタルサイン・皮膚刺激性

連続値は、評価時期ごとの検査値の要約統計量を算出した。離散値は、評価時期ごとの被験者数及び割合を算出した。

1.7.6　製剤の接着性

評価時期ごとの各接着性スコアの被験者数及び割合を算出した。

1.7.7　中間解析

中間解析は実施しなかった。

1.7.8　欠測データの取扱い

欠測値は補完しなかった。

1.7.9　ベースラインの定義

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び皮膚刺激性のベースラインは、Day 1 貼付前の結果とした。

2. 結果

2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4- 3 に示した。12 名の被験者に治験薬が貼付され、すべての被験者が治験を完了した。治験薬貼付後に中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.4- 3　Disposition - All Subjects

	DSP-5423P N = 12
Treated	12 (100.0%)
Discontinued	0
Adverse event	0
Lost to follow-up	0
Withdrawal by subject	0
Protocol deviation	0
Other	0
Study Completed	12 (100.0%)

- Percentages are based on the number of subjects who were applied DSP-5423P.

2.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.3 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4- 4 に示した。除外された被験者はいなかったため、いずれの解析対象集団（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）も同一であった。

表 2.7.6.4- 4　Analysis Populations - All Subjects

	DSP-5423P N = 12
Safety Population	12 (100.0%)
PK Population	12 (100.0%)

- Abbreviations: PK = Pharmacokinetic
- Percentages are based on the number of subjects who were applied DSP-5423P.

2.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4- 5 に示した。

被験者はすべてアジア人男性で、全被験者での平均年齢は 25.5 歳、平均身長は 172.30 cm、平均体重は 64.94 kg、平均 BMI 値は 21.86 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.4- 5　Demographics and Baseline Characteristics - Safety Population

	DSP-5423P N = 12
Sex	
Male	12 (100.0%)
Female	0
Age at Informed Consent (years)	
n	12
Mean (SD)	25.5 (3.87)
Median	24.5
Min, Max	21, 35
Race	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	12 (100.0%)
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	0
Other	0

	DSP-5423P N = 12
Ethnicity	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	12 (100.0%)
Height at Screening Period (cm)	
n	12
Mean (SD)	172.30 (6.098)
Median	173.60
Min, Max	162.6, 182.7
Weight at Screening Period (kg)	
n	12
Mean (SD)	64.94 (6.462)
Median	63.70
Min, Max	53.8, 76.8
BMI at Screening Period (kg/m2)	
n	12
Mean (SD)	21.86 (1.648)
Median	22.01
Min, Max	19.3, 24.8

- Abbreviations: BMI = body mass index; SD＝Standard deviation; Min＝Minimum; Max＝Maximum
- BMI (kg/m2) = weight (kg)/ height (m)2

2.5 接着性

製剤の接着性スコアの要約を表 2.7.6.4- 6 に示した。貼付開始 72 時間後までの製剤の接着性スコアは、被験者 1 名で貼付開始 1 時間後及びその後のすべての時点で 2（製剤のほぼ半分が浮いている/はがれている状態）となり、貼付開始 1 時間後からサージカルテープによる補強処置が行われた。残りの 11 名では 0（製剤が完全に貼り付いている状態）又は 1［製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態］であった。

治験依頼者は、Blinded Data Review Meeting で、接着性スコアが 1 以上と判定された時点及びその前後の薬物動態データの採否を検討した。接着性スコアが 1 では製剤の大部分は接着していたことから、また、接着性スコアが 2 では当該被験者の血漿中ブロナンセリン濃度推移から、それぞれ薬物動態評価への影響はないと判断し、すべてのデータを解析データとして採用した。

表 2.7.6.4- 6　Adhesiveness - Safety Population

Visit	Score	DSP-5423P N = 12

Visit	Score	DSP-5423P N = 12
Day 1 (1hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	11 (91.7%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	0
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 1 (4hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	10 (83.3%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 1 (8hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	10 (83.3%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 1 (12hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	10 (83.3%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 2 (24hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	9 (75.0%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	2 (16.7%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 2 (36hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	9 (75.0%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	2 (16.7%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0

Visit	Score	DSP-5423P N = 12
Day 3 (48hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	9 (75.0%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	2 (16.7%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 3 (60hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	8 (66.7%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	3 (25.0%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0
Day 4 (72hr)	n	12
	0. Patch sticks completely	10 (83.3%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0
	4. Patch came off completely	0

- n is the total number of subjects with the corresponding visit value available, and is used as the denominator to calculate percentages.

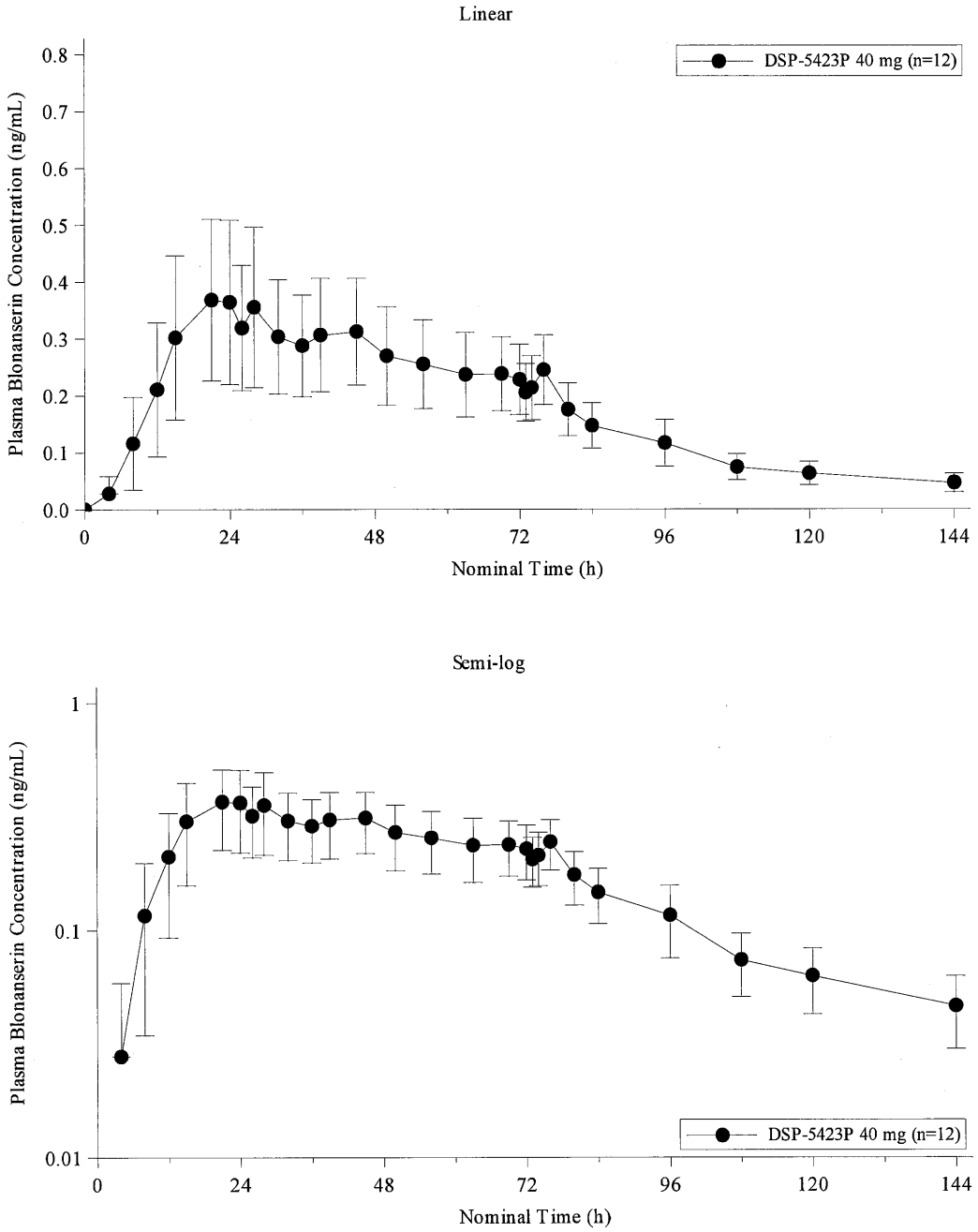
2.6 薬物動態

2.6.1 血漿中薬物濃度

薬物動態解析対象集団 12 名に DSP-5423P を単回貼付したときの平均血漿中ブロナンセリン濃度推移（平均±標準偏差）を図 2.7.6.4- 2 に示した。

平均血漿中ブロナンセリン濃度は、治験薬貼付後に上昇し、貼付開始 21 時間から 24 時間後に最高濃度に到達した後、緩やかに低下した。

図 2.7.6.4- 2　Mean (+/- Standard Deviation) Plasma Blonanserin Concentration-time Profiles on Linear and Semi-logarithmic Scales - PK Population



2.6.2　血漿中薬物動態パラメータ

DSP-5423P を 72 時間単回貼付したときのブロナンセリンの血漿中薬物動態パラメータを算出し、要約を表 2.7.6.4- 7 に示した。ただし、λz は 72 時間後の治験薬除去後以降を算

出対象とした。

DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したときのブロナンセリンの全体的な曝露量 $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の算術平均値は、それぞれ 29.170 ng·h/mL 及び 25.547 ng·h/mL であった。C_{max}（算術平均値±標準偏差）は 0.389±0.142 ng/mL であった。また、これらのパラメータの変動係数は、31.9%（AUC_{0-last}）から 36.6%（C_{max}）であった。血漿中ブロナンセリン濃度の t_{max} の中央値（最小値、最大値）は、22.5（21.0、63.0）時間であった。$t_{1/2}$（算術平均値±標準偏差）は 53.83±24.45 時間であった。

被験者 104 は、$AUC_{0-\infty}$の外挿部分の割合（%AUCEX）が 20%超であったため、この被験者の $AUC_{0-\infty}$、CL/F 及び Vz/F を個々の薬物動態データの一覧に含めたが、要約統計からは除外した。

表 2.7.6.4- 7　Summary of Plasma Blonaserin Pharmacokinetic Parameters - PK Population

Statistic	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC0-inf (h*ng/mL)	AUC0-t (h*ng/mL)	AUC0-last (h*ng/mL)	lambda_z (/h)	t1/2 (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
n	12	12	11	12	12	12	12	11	11
Arithmetic Mean	0.38894	26.25	29.170	25.547	25.547	0.0154	53.829	101730.7	1513.7
SD	0.14228	11.81	9.944	8.148	8.148	0.0067	24.453	35459.9	485.1
CV(%)	36.6	45.0	34.1	31.9	31.9	43.5	45.4	34.9	32.0
Geometric Mean	0.36769	24.81	27.736	24.463	24.463	0.0141	49.182	95100.2	1442.2
Geometric CV (%)	35.5	31.7	34.0	31.0	31.0	46.6	46.6	42.5	34.0
Median	0.3595	22.5	27.23	23.39	23.39	0.014	48.64	110236	1469
Minimum	0.2308	21.0	17.49	16.16	16.16	0.006	24.00	40237	808
Maximum	0.7127	63.0	49.51	40.28	40.28	0.029	110.10	149292	2287

- Abbreviations: CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

2.7 安全性

2.7.1 有害事象

2.7.1.1 有害事象発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.4- 8 に示した。有害事象は、12 名中 5 名（41.7%）で発現した。副作用は、12 名中 1 名（8.3%）で発現した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の貼付中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.4- 8　Summary of Adverse Events - Safety Population

	DSP-5423P N = 12		
	n	(%)	e
AE	5	(41.7%)	6
Death	0		
Serious	0		
Leading to discontinuation	0		
AE related to DSP-5423P	1	(8.3%)	2
Death	0		
Serious	0		
Leading to discontinuation	0		

- Abbreviations: AE = Adverse event
- AEs are defined as occurring during the study from the application of DSP-5423P date through follow-up.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as "Possible", "Probable" or "Definite".
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experienced multiple adverse events are counted only once in each category.

2.7.1.2 有害事象の分析

2.7.1.2.1 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4- 9 に示した。発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 12 名中 4 名（33.3%）並びに適用部位紅斑及び適用部位熱感が 12 名中各 1 名（8.3%）であった。

副作用は、適用部位紅斑及び適用部位熱感が 12 名中各 1 名（8.3%）に発現した。両事象は、同一被験者に認められた。

表 2.7.6.4- 9　Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term	DSP-5423P N = 12
Subjects with any AE	5 (41.7%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (8.3%)
Application site erythema（適用部位紅斑）	1 (8.3%)
Application site warmth（適用部位熱感）	1 (8.3%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	4 (33.3%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	4 (33.3%)

- Abbreviations: AE = Adverse event
- AEs are defined as occurring during the study from the application of DSP-5423P date through follow-up.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common SOC and Preferred Term are counted only once.

2.7.1.2.2　重症度別の有害事象

重症度別のすべての有害事象を表 2.7.6.4- 10 に示した。発現した有害事象はすべて軽度であった。

表 2.7.6.4- 10　Adverse Events by Maximum Severity, System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	DSP-5423P N = 12
Subjects with any AE	
Mild	5 (41.7%)
Moderate	0
Severe	0
Total	5 (41.7%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (8.3%)
Mild	1 (8.3%)
Moderate	0
Severe	0
Application site erythema（適用部位紅斑）	1 (8.3%)
Mild	1 (8.3%)

System Organ Class Preferred Term Severity	DSP-5423P N = 12
Moderate	0
Severe	0
Application site warmth（適用部位熱感）	1 (8.3%)
Mild	1 (8.3%)
Moderate	0
Severe	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	4 (33.3%)
Mild	4 (33.3%)
Moderate	0
Severe	0
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	4 (33.3%)
Mild	4 (33.3%)
Moderate	0
Severe	0

- Abbreviations: AE = Adverse event
- AEs are defined as occurring during the study from the application of DSP-5423P date through follow-up.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common SOC and Preferred Term are counted only once by the maximum severity.

2.7.2　死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び他の重要な有害事象

2.7.2.1　死亡

死亡に至った有害事象はなかった。

2.7.2.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.7.2.3　その他の重要な有害事象

2.7.2.3.1　投与中止に至った有害事象

治験薬の貼付中止に至った有害事象はなかった。

2.7.3　臨床検査値の評価

2.7.3.1　治験期間を通しての臨床検査

治験薬貼付開始 24 時間後にプロラクチンの平均値は、投与前の 9.783 ng/mL (SD 2.8596)

から投与後 24 時間後には 17.522 ng/mL（SD 4.0657)に上昇したが、144 時間後には基準範囲内（3.58～12.78 ng/mL）となった。

治験期間を通して臨床的に意義のある臨床検査値の変動はなかった。

2.7.3.2 個々の被験者での変化

いずれの被験者にも臨床的に意義のある臨床検査値異常はなかった。

2.7.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.1 バイタルサイン

治験期間を通して臨床的に意義のあるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.2 12 誘導心電図検査

臨床的に意義のある 12 誘導心電図の異常が 12 名中 1 名（被験者 [redacted]）で認められた。当該被験者では、貼付開始 84 時間後に頻脈が認められたが、治験責任医師又は治験分担医師は有害事象である鼻咽頭炎によるものと判断した。

2.7.4.3 皮膚刺激性

皮膚刺激性スコアの判定結果を表 2.7.6.4- 11 に示した。

皮膚刺激性スコアは、12 名中 3 名を除き、すべての被験者のすべての時点で 0（反応なし）であった。

皮膚刺激性反応がみられた 3 名のうち、1 名（被験者 [redacted]）は、貼付開始 73 時間後、84 時間後、96 時間後、120 時間後の皮膚刺激性スコアが 1（紅斑）であったが、144 時間後には 0.5（軽い紅斑）となり、事後検査時には 0 となり、紅斑は消失した。2 名（被験者 [redacted] 及び [redacted]）は、貼付開始 84 時間後及び 96 時間後の皮膚刺激性スコアが 0.5（軽い紅斑）であったが、120 時間後には 0 となり、軽い紅斑は消失した。

表 2.7.6.4- 11　Skin Irritation - Safety Population

Visit	Score	DSP-5423P N = 12
Baseline	n	12
	0. Negative	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0
	1. Erythema	0
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0
	4. Coalescing vesicles	0
Day 4 (73hr)	n	12
	0. Negative	11 (91.7%)
	0.5. Faint erythema	0

Visit	Score	DSP-5423P N = 12
	1. Erythema	1 (8.3%)
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0
	4. Coalescing vesicles	0
Day 4 (84hr)	n	12
	0. Negative	9 (75.0%)
	0.5. Faint erythema	2 (16.7%)
	1. Erythema	1 (8.3%)
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0
	4. Coalescing vesicles	0
Day 5 (96hr)	n	12
	0. Negative	9 (75.0%)
	0.5. Faint erythema	2 (16.7%)
	1. Erythema	1 (8.3%)
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0
	4. Coalescing vesicles	0
Day 6 (120hr)	n	12
	0. Negative	11 (91.7%)
	0.5. Faint erythema	0
	1. Erythema	1 (8.3%)
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0
	4. Coalescing vesicles	0
Day 7 (144hr)	n	12
	0. Negative	11 (91.7%)
	0.5. Faint erythema	1 (8.3%)
	1. Erythema	0
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0
	4. Coalescing vesicles	0
Follow up	n	12
	0. Negative	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0
	1. Erythema	0
	2. Erythema + Edema	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0

Visit	Score	DSP-5423P N = 12
	4. Coalescing vesicles	0

- n is the total number of subjects with the corresponding visit value available, and is used as the denominator to calculate percentages.

3. 結論

健康成人男性 12 名に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回貼付したときの安全性への影響、薬物動態及び皮膚刺激性を検討した。

DSP-5423P 40 mg 1 枚を 72 時間単回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。平均血漿中ブロナンセリン濃度は、治験薬の貼付開始 21 時間から 24 時間後に最高濃度に到達し、その後、緩やかに低下した。また、皮膚刺激性スコアに大きな問題は認められなかった。

2.7.6.5　患者 P1 試験（D4904063）

評価資料：5.3.3.2.01

治験の標題

DSP-5423P の統合失調症患者を対象とした反復貼付試験

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 2 月 18 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 5 月 29 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

報告書作成日

20[redacted]年 10 月 21 日（第 1 版）

1. 試験計画

1.1 目的

主要目的

統合失調症患者に DSP-5423P 80 mg を 1 日 1 回 2 週間反復貼付したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次的目的

1) 統合失調症患者に DSP-5423P 80 mg を 1 日 1 回 2 週間反復貼付したときの血漿中薬物濃度を検討する。
2) 統合失調症患者に DSP-5423P 80 mg を 1 日 1 回 2 週間反復貼付したときの Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）合計スコア変化量及び Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness（CGI-S）スコア変化量を検討する。

1.2 治験デザイン

非盲検、無対照

1.3 対象

PANSS 合計スコア 120 未満で 20 歳以上 65 歳未満の統合失調症患者

選択基準

下記のすべての基準を満たす患者を組み入れた。

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた患者。
2) 精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版改訂版（DSM-IV-TR）の診断基準により統合失調症と診断された患者。
3) スクリーニング時の PANSS 合計スコアが 120 未満の患者。
4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者。
5) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査が陰性であり、治験期間中をとおして適切な避妊を行うことに同意した患者。

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

1) 次の a)～d)のいずれかに該当する患者。
   a) 昏睡状態の患者。
   b) バルビツール酸誘導体などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者。
   c) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤を投与中の患者。
   d) 治験薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
2) 悪性症候群、遅発性ジスキネジア又は水中毒を合併している患者、若しくはこれらいずれかの既往歴がある患者。
3) パーキンソン病の患者。
4) 自殺企図の既往のある患者、又は自殺念慮を有する患者。
5) 糖尿病又はその既往歴のある患者。
6) 脱水・栄養不良状態などを伴う身体的疲弊のある患者。
7) 重篤な心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、脳器質性疾患、血液疾患、内分泌疾患、又は痙攣性疾患などの合併症を有する患者、若しくはこれらの既往歴があり治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。
8) 貼付期開始時までに錐体外路症状に対する治療薬の使用を中止できないと判断される患者。
9) 治験薬を貼付する部位に皮膚の損傷又は疾患のある患者。
10) スクリーニング時の前 6 ヵ月（180 日）以内に、薬物乱用又は薬物依存歴、アルコール乱用又はアルコール依存歴のある患者。
11) スクリーニング時の前 3 ヵ月（90 日）以内に抗精神病薬のデポ剤（持続性製剤）の

投与を受けた患者。

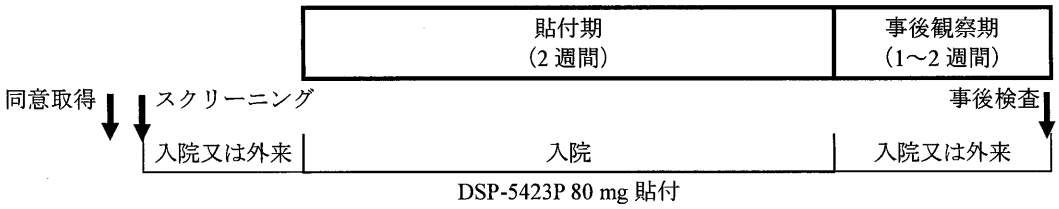
12) スクリーニング時の前 6 ヵ月（180 日）以内に電気痙攣療法を受けた患者。
13) 妊婦又は授乳中の患者。
14) 薬剤アレルギーの既往歴又は合併のある患者（薬剤が原因のアナフィラキシー、発疹及び蕁麻疹などのアレルギー反応の既往歴がある患者）。
15) 悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者。
16) HIV に感染している患者。
17) 同意取得前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けていた患者、同意取得前までに他の治験が終了していない患者。
18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。

1.4 治験薬、貼付量及び貼付方法、ロット番号

治験薬［DSP-5423P 20 mg/40 cm^2（ロット番号 11055）］4 枚を 1 日 1 回、上背部に貼付した。治験薬は昼（入浴する場合は入浴後）に貼付を開始し、正常で健康な皮膚に貼付して、連続して同じ場所に貼付しないこととした。

貼付期間

2 週間



1.5 評価項目

(1) 安全性

1) 有害事象及び副作用
2) 錐体外路系有害事象
3) DSP-5423P 貼付前後の Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）合計スコア変化量（概括重症度を除く）
4) DSP-5423P 貼付時の抗パーキンソン薬の併用
5) DSP-5423P 貼付前後の血清プロラクチン濃度変化量
6) DSP-5423P 貼付前後の 12 誘導心電図パラメータ（QTc）変化量
7) 貼付箇所の皮膚関連有害事象
8) 臨床検査値、バイタルサイン及び体重

有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

本治験では、治験薬貼付開始から事後観察期終了時までに発現したものを有害事象とした。ただし、最終検査時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めた。

有害事象名は、個々の症状又は徴候ではなく、診断名（疾患名）で報告した。診断名が特定できない場合や治験責任医師又は治験分担医師より診断名としないことが妥当と判断された場合には、症状又は徴候を有害事象名とした。

臨床検査、体重及びバイタルサインの異常値又は異常所見は以下に該当する場合を有害事象とした。12 誘導心電図検査は、集中測定の異常値又は異常所見を参考として、以下に該当する場合を有害事象とした。ただし、これらの異常値又は異常所見が徴候・症状・疾患に伴って認められた場合には、その徴候・症状・疾患を有害事象として報告した。

1) 重篤な有害事象の基準に該当する場合
2) 治験薬の処置（中止）が必要となった場合
3) 検査値の変動に対し薬剤の使用など治療が必要となった場合
4) その他治験責任医師又は治験分担医師が有害事象とすべきと判断した場合

副作用

発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

治験薬との因果関係

1) 明らかに関連あり：
   時間的な関連が明らかにあり、関連性が明確な場合。（再貼付により同様の事象が発現するなどを含む。）
2) 多分関連あり：
   時間的な関連が明らかにあり、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性がほとんどない場合。
3) 関連あるかもしれない：
   時間的な関連に矛盾がなく、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性も推定されるが、治験薬による可能性（例えば治験薬概要書に記載された薬剤の性質から事象との関連性が示唆される場合）も除外できない場合。
4) 関連なし：
   時間的な関連がない場合。あるいは他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）によると考えられる場合。

5) 判定困難：

被験者の死亡・転院・来院せず・検査拒否などの理由により、因果関係評価のための情報が不足していて判定できない場合。

(2) 薬物動態

ブロナンセリン及び代謝物*の血漿中薬物濃度

*：M-1（N-脱エチル体）、M-2（N-オキシド体）、M-3（7OH）（水酸化体）、M-3（8OH）（水酸化体）、M-4（エチレンジアミン体）、M-8（カルボン酸体）

(3) その他

1) DSP-5423P 貼付前後の PANSS 合計スコア

2) DSP-5423P 貼付前後の CGI-S スコア

1.6 スケジュール表

表 2.7.6.5-1　治験スケジュール

		スクリーニング時	貼付期（2 週間）				中止時	事後観察
Visit No.		1	2	3	4	5		6
時期		Day −14～−3	Day 1[d)]	Day 8	Day 14	Day 15[e)]		最終の治験薬除去の 1～2 週後
許容範囲							+5 日	
同意取得	●							
被験者背景		●						
入院		←- - -	———	———	———	———	———	- - - →
治験薬貼付			←———	———	———	———→		
診察		●	●	●		●	●	●
身長		●						
体重		●	●	●		●	●	●
バイタルサイン		●	●	●		●	●	●
12 誘導心電図		●	●	●		●	●	●
臨床検査[a)]		●	●	●		●	●	●
妊娠検査[b)]		●						
免疫学的検査（HIV）		●						
PANSS		●	●	●		●	●	●
CGI-S		●	●	●		●	●	●
DIEPSS		●	●	●		●	●	●
有害事象			←———	———	———	———	———	———→
血漿中薬物濃度測定（採血）[c)]			●	●	●	●	●	
治験薬貼付の確認			←———	———	———	———→		

a) 臨床検査は空腹（採血前 10 時間以上絶食）時に実施した。
b) 妊娠可能な閉経前の女性のみ実施した。
c) 血漿中薬物濃度測定のための採血は、Day 1 の臨床検査の採血時、Day 8 の臨床検査の採血時、Day 14 の 17:00（許容範囲 16:00～18:00）及び Day 15 の 12:00（許容範囲 11:00～13:00）の 2 回行った（Day 1 及び Day 8 の採血は臨床検査と同時）。中止時は、可能な限り Day 14 又は Day 15 と同じ時刻に採血することとした。
d) Day 1 に規定したすべての観察、検査及び評価を実施した後に、治験薬を貼付した。
e) Day 15 に規定したすべての観察、検査及び評価を実施した後に、治験薬を除去した。除去後に、最終貼付箇所を診察した。

1.7 統計手法

1.7.1 解析対象集団

1) 安全性解析対象集団

治験薬を貼付された被験者。

2) 薬物動態解析対象集団

選択基準逸脱又は除外基準に抵触する被験者を除く、治験薬を貼付された被験者のうち、貼付後の血漿中薬物濃度データを1つ以上有する被験者。

1.7.2 薬物動態解析

薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量及び幾何平均を評価時期別に算出した。また、血漿中ブロナンセリン濃度を縦軸、評価時期を横軸とする散布図を作成した。血漿中代謝物濃度、及び血漿中代謝物濃度の血漿中ブロナンセリン濃度に対する比の要約統計量及び幾何平均を評価時期別に算出した。

1.7.3 その他

1) PANSS 合計スコア

安全性解析対象集団を対象に、評価時期ごとに PANSS 合計スコア及び PANSS 合計スコアの DSP-5423P 貼付前後の変化量の要約統計量を算出した。

2) CGI-S スコア

安全性解析対象集団を対象に、評価時期ごとに CGI-S スコア及び CGI-S スコアの DSP-5423P 貼付前後の変化量の要約統計量を算出した。

1.7.4 欠測値の取扱い

欠測値の補完は行わず、すべての集計、解析は欠測値を除外して行った。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。8 名が DSP-5423P 80 mg の貼付を開始して 2 週間の貼付を完了した。中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-2 被験者の内訳

Disposition Reason for discontinuation	DSP-5423P 80 mg
Treated	8
Completed	8

2.2 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.5- 3 に示した。安全性及び薬物動態解析対象集団は、DSP-5423P 80 mg を貼付した 8 名となった。

表 2.7.6.5- 3　解析対象集団

Treated	
Population	DSP-5423P 80 mg
Safety analysis set	8
Pharmacokinetic analysis set	8

2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団 8 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5- 4 に示した。

男女が各 4 名、年齢は 33～59 歳、病型は妄想型が 5 名、残遺型が 2 名、鑑別不能型が 1 名であった。初発時期は同意取得の 1～323 ヵ月前で、8 名中 7 名は 4 年（48 ヵ月）以上前であった。

表 2.7.6.5- 4　人口統計学的及び他の基準値の特性（SAF）

SAF

Category	DSP-5423P 80 mg N=8
Sex	
Male	4 (50.0%)
Female	4 (50.0%)
Age (year)	
n	8
Mean (SD)	47.4 (9.4)
Median	48.5
Min, Max	33, 59
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)
Race	
Asian	8 (100.0%)
Height (cm)	
n	8
Mean (SD)	163.81 (10.00)
Median	163.90
Min, Max	149.5, 179.0
Weight (kg)	
n	8
Mean (SD)	55.40 (9.83)
Median	53.25
Min, Max	44.7, 75.5
Subtype of Schizophrenia (DSM-IV-TR)	
Schizophrenia, Paranoid type	5 (62.5%)
Schizophrenia, Residual type	2 (25.0%)
Schizophrenia, Undifferentiated type	1 (12.5%)
Concomitant disease	
Exist	6 (75.0%)
Not exist	2 (25.0%)
Duration from first episode to Informed Consent (month)	
n	8
Mean (SD)	193.9 (132.2)
Median	246.5
Min, Max	1, 323
PANSS Total Score	
n	8
Mean (SD)	82.5 (26.5)
Median	79.5
Min, Max	37, 117

SAF

Category	DSP-5423P 80 mg N=8
CGI-S	
Borderline mentally ill	1 (12.5%)
Mildly ill	1 (12.5%)
Moderately ill	2 (25.0%)
Markedly ill	2 (25.0%)
Severely ill	2 (25.0%)
DIEPSS Overall severity	
0	5 (62.5%)
1 or more	3 (37.5%)
DIEPSS Total Score except Overall severity	
n	8
Mean (SD)	3.6 (6.5)
Median	1.0
Min, Max	0, 19

Age: age at Informed Consent

2.4 有効性

2.4.1 DSP-5423P 貼付前後の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコア

PANSS 合計スコア及びベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.5- 5、CGI-S スコア及びベースラインからの CGI-S スコア変化量の要約統計量を表 2.7.6.5- 6 に示した。

PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアはベースラインと比較して貼付期に若干低下しており、治験薬貼付期間中に症状の悪化は認められなかった。

表 2.7.6.5- 5　Change from Baseline in PANSS Total Score

SAF

DSP-5423P 80 mg (N=8)	PANSS Total Score					Change from baseline				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Min	Median	Max
Baseline	8	82.5 (26.5)	37	79.5	117					
Day 8	8	78.5 (25.7)	35	77.5	112	8	-4.0 (3.0)	-9	-2.5	-1
Day 15	8	75.5 (22.2)	36	75.0	103	8	-7.0 (8.2)	-24	-4.5	0
Follow-up	8	75.4 (20.5)	37	73.5	102	8	-7.1 (10.6)	-29	-4.0	3

- n: the total number of subjects with the corresponding visit value available

- m: the total number of subjects with both Baseline and the corresponding visit values available

表 2.7.6.5- 6　Change from Baseline in CGI-S

SAF

DSP-5423P 80 mg (N=8)	CGI-S					Change from baseline				
Visit	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Min	Median	Max
Baseline	8	4.4 (1.4)	2	4.5	6					
Day 8	8	3.9 (1.1)	2	4.0	5	8	-0.5 (0.5)	-1	-0.5	0
Day 15	8	3.8 (1.0)	2	4.0	5	8	-0.6 (0.5)	-1	-1.0	0
Follow-up	8	3.8 (0.9)	2	4.0	5	8	-0.6 (0.7)	-2	-0.5	0

- n: the total number of subjects with the corresponding visit value available
- m: the total number of subjects with both Baseline and the corresponding visit values available

2.5　薬物動態

2.5.1　血漿中ブロナンセリン濃度

血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量を表 2.7.6.5- 7、被験者ごとの血漿中ブロナンセリン濃度の散布図を図 2.7.6.5- 1 に示した。血漿中ブロナンセリン濃度の要約統計量を算出する際、定量下限未満の測定値は解析から除外した。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もいたが、ほとんどの被験者は貼付 8、14 及び 15 日目で大きく変わらなかった。なお、8 名中 4 名で貼付 1 日目の貼付前に血漿中ブロナンセリンが検出されており、前治療で投与されたブロナンセリンの経口剤によるものと考えられた。

表 2.7.6.5- 7　Summary of Plasma Blonanserin Concentration

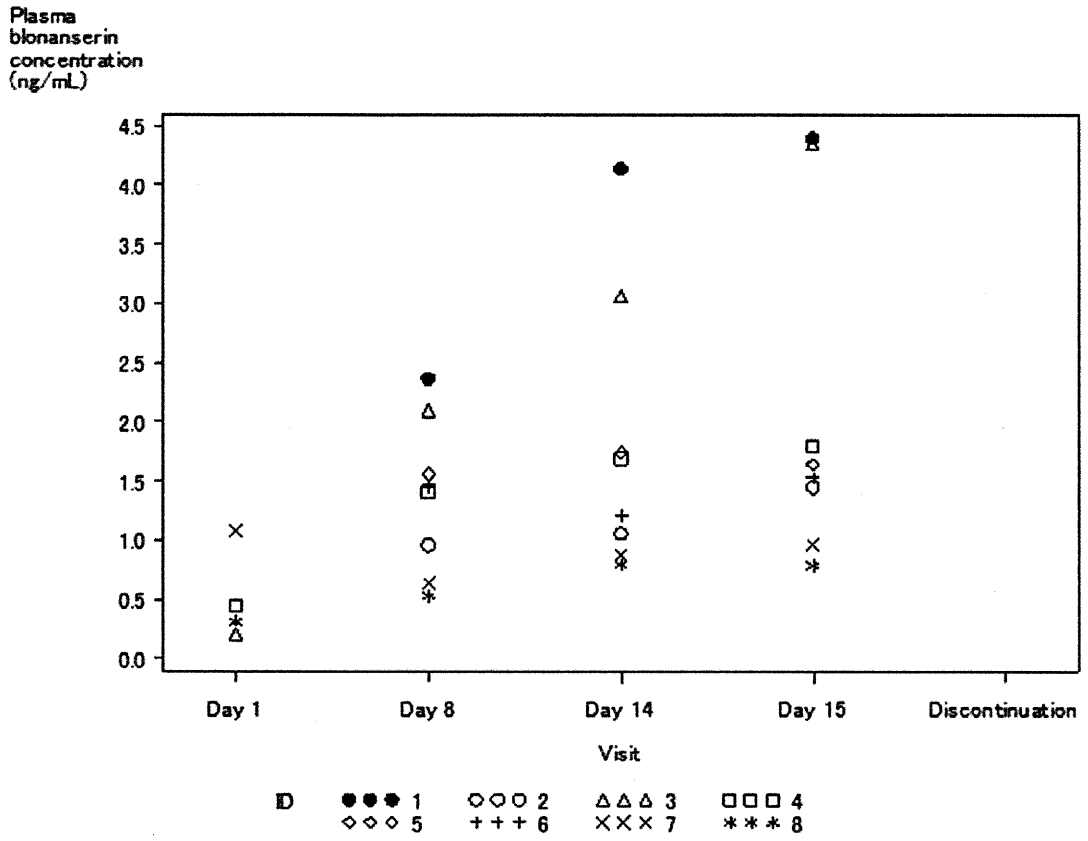
PK

DSP-5423P 80 mg (N=8)	Plasma Blonanserin concentration (ng/mL)					
Visit	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
Day 1	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

- n: the total number of subjects with the corresponding visit value available

図 2.7.6.5- 1　Individual plot over time for Plasma Blonanserin Concentration

PK



2.5.2　血漿中代謝物濃度

血漿中代謝物濃度の要約統計量を表 2.7.6.5- 8 に示した。各代謝物の血漿中濃度の要約統計量を算出する際、定量下限未満の測定値は解析から除外した。貼付 8、14 及び 15 日目の血漿中濃度は、いずれの代謝物も未変化体であるブロナンセリンと比較して低かった。

表 2.7.6.5- 8　Summary of Plasma Metabolite Concentration

PK

DSP-5423P 80 mg (N=8)		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Item	Visit	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
M-1	Day 1	4	0.49160 (0.40378)	0.35450	0.1078	0.42930	1.0000	4	1.063 (0.707)	0.836	0.24	1.028	1.96
	Day 8	8	0.07625 (0.04280)	0.06525	0.0239	0.07210	0.1524	8	0.068 (0.054)	0.053	0.02	0.049	0.18
	Day 14	8	0.11193 (0.11084)	0.07711	0.0247	0.07105	0.3582	8	0.055 (0.023)	0.050	0.02	0.056	0.09
	Day 15	8	0.12228 (0.12686)	0.08034	0.0262	0.07220	0.3956	8	0.051 (0.024)	0.045	0.02	0.045	0.09
M-2	Day 1	1	0.01950	0.01950	0.0195	0.01950	0.0195	1	0.018	0.018	0.02	0.018	0.02
	Day 8	7	0.01827 (0.00741)	0.01719	0.0119	0.01720	0.0327	7	0.013 (0.004)	0.012	0.01	0.012	0.02
	Day 14	7	0.02707 (0.01750)	0.02332	0.0127	0.02080	0.0626	7	0.014 (0.003)	0.014	0.01	0.015	0.02
	Day 15	7	0.02824 (0.01885)	0.02418	0.0133	0.01850	0.0657	7	0.012 (0.003)	0.012	0.01	0.012	0.02
M-3(7OH)	Day 1	4	0.49575 (0.58938)	0.28477	0.0894	0.26940	1.3548	4	0.842 (0.518)	0.672	0.20	0.950	1.27
	Day 8	8	0.10393 (0.07806)	0.07858	0.0259	0.09545	0.2495	8	0.076 (0.044)	0.064	0.02	0.061	0.14
	Day 14	8	0.14478 (0.14294)	0.09597	0.0263	0.11215	0.4607	8	0.074 (0.041)	0.062	0.02	0.076	0.12
	Day 15	8	0.16539 (0.17568)	0.10668	0.0301	0.11970	0.5644	8	0.072 (0.042)	0.060	0.02	0.059	0.13
M-3(8OH)	Day 1	4	0.85595 (0.48971)	0.70840	0.2311	0.94255	1.3076	4	2.206 (1.583)	1.671	0.51	2.308	3.69
	Day 8	8	0.31456 (0.25954)	0.22220	0.0751	0.24485	0.7805	8	0.206 (0.103)	0.180	0.05	0.188	0.37
	Day 14	8	0.38316 (0.33613)	0.26021	0.0750	0.25160	0.9664	8	0.192 (0.087)	0.168	0.04	0.209	0.29
	Day 15	8	0.44816 (0.40815)	0.30500	0.0927	0.37190	1.2941	8	0.196 (0.092)	0.172	0.05	0.194	0.32
M-4	Day 1	4	0.14030 (0.07070)	0.12625	0.0771	0.13880	0.2065	4	0.345 (0.221)	0.298	0.18	0.276	0.65
	Day 8	6	0.05468 (0.03933)	0.04167	0.0136	0.04710	0.1021	6	0.070 (0.081)	0.034	0.01	0.029	0.19
	Day 14	7	0.04341 (0.01735)	0.04048	0.0230	0.03820	0.0710	7	0.033 (0.029)	0.025	0.01	0.019	0.08

PK

DSP-5423P 80 mg (N=8)		Plasma Metabolite concentration (ng/mL)						Plasma Concentration Ratio of Metabolites to Blonanserin					
Item	Visit	n	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max	m	Mean (SD)	Geometric mean	Min	Median	Max
	Day 15	7	0.04231 (0.01476)	0.03970	0.0196	0.04570	0.0609	7	0.028 (0.023)	0.022	0.01	0.016	0.07
M-8	Day 1	4	1.79728 (1.34429)	1.42457	0.5303	1.51665	3.6255	4	4.927 (4.684)	3.361	1.18	3.578	11.38
	Day 8	8	0.40824 (0.42256)	0.23892	0.0527	0.22275	1.2590	8	0.524 (0.821)	0.194	0.04	0.135	2.36
	Day 14	8	0.35129 (0.30468)	0.24620	0.0779	0.21110	0.8688	8	0.268 (0.307)	0.159	0.06	0.105	0.89
	Day 15	8	0.45440 (0.34946)	0.34922	0.1246	0.35765	1.0797	8	0.299 (0.347)	0.197	0.08	0.147	1.10

- n: the total number of subjects with the corresponding visit value available
- m: the total number of subjects with the corresponding visit values of both the item and blonanserin available
- Metabolite concentration was measured as equivalent concentration of blonanserin (ng/mL).

2.6 安全性

2.6.1 有害事象

有害事象はMedDRA/J Ver. 17.0を用いて読み替えた。

発現被験者数は、有害事象（副作用）が1件以上発現した被験者とした。発現件数は症例報告書に記載された件数とし、同一被験者に同一事象が複数回発現した場合も1件にまとめないこととした。事象別［MedDRAの器官別大分類（SOC）別又はPT別］の集計では、同一被験者に同一事象が複数回発現した場合でも当該事象に対して1名発現として集計した。PTごとの重症度別の集計では、同一被験者に同一事象が複数回発現している場合には最も重い重症度に対して1名発現として集計し、同一被験者を重複して集計しないこととした。

2.6.1.1 有害事象発現状況

有害事象の発現状況を表2.7.6.5-9に示した。DSP-5423P 80 mgを貼付した8名中7名に20件の有害事象が認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は6名に13件認められた。

錐体外路系の有害事象は4名に6件認められ、そのうち副作用と判断された事象は3名に3件認められた。貼付部位の皮膚関連の有害事象は5名に8件認められ、すべて副作用と判断された。死亡、重篤な有害事象、有害事象による貼付中止はなかった。

表 2.7.6.5-9　Summary of Adverse Events and Adverse Drug Reaction

SAF

	DSP-5423P 80 mg N=8	
	Adverse event	Adverse drug reaction
Item	n, e	n, e
All	7, 20	6, 13
Death	0, 0	0, 0
Serious	0, 0	0, 0
Withdrawal	0, 0	0, 0
EPS-related	4, 6	3, 3
Skin-related	5, 8	5, 8

- EPS: Extrapyramidal syndrome
- EPS-related: the adverse events that map to one of the following preferred term.
  akathisia, bradykinesia, tremor
- Skin-related: the adverse events that appeared in application site.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the number of subjects experiencing the event
- e: the total number of event

2.6.1.2 因果関係別

個々の有害事象及び副作用の発現被験者数を表 2.7.6.5- 10 に示した。有害事象の内訳は適用部位紅斑が 5 名、適用部位そう痒感、アカシジアが各 3 名、運動緩慢、血中プロラクチン増加が各 2 名、振戦、意識消失、傾眠、血中トリグリセリド増加、裂傷が各 1 名であった。

表 2.7.6.5- 10 Frequency of Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term

SAF

	DSP-5423P 80 mg N=8	
SOC PT	Adverse event n	Adverse drug reaction n
All	7	6
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	5	5
Application site erythema（適用部位紅斑）	5	5
Application site pruritus（適用部位そう痒感）	3	3
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1	0
Laceration（裂傷）	1	0
Investigations（臨床検査）	2	2
Blood prolactin increased（血中プロラクチン増加）	2	2
Blood triglycerides increased（血中トリグリセリド増加）	1	0
Nervous system disorders（神経系障害）	5	3
Akathisia（アカシジア）	3	1
Bradykinesia（運動緩慢）	2	1
Loss of consciousness（意識消失）	1	0
Somnolence（傾眠）	1	0
Tremor（振戦）	1	1

- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 17.0.
- N: the number of subjects included in safety analysis set
- n: the number of subjects experiencing the event

2.6.1.3 重症度別

いずれの事象も軽度であった。

2.6.1.4 錐体外路系有害事象

被験者ごとの錐体外路系の有害事象の一覧を表 2.7.6.5- 11 に示した。錐体外路系の有害

事象は8名中4名に6件（アカシジアが3件、運動緩慢が2件、振戦が1件）認められ、いずれも軽度であった。副作用と判断された事象は3名に3件（アカシジア、運動緩慢、振戦が各1件）認められた。アカシジア及び運度緩慢は貼付1日目に発現し、抗パーキンソン薬を併用してそれぞれ2及び15日目に回復した（被験者識別コード[redacted]、[redacted]）。振戦は貼付8日目に発現して無処置で貼付終了後14日目に回復した（被験者識別コード[redacted]）。

表 2.7.6.5- 11　EPS-related Adverse Events

Treatment group	Subject No. / Age/Sex	Reported Term	Preferred Term	Application Site	Onset date*	Duration of AE	Serious/ Reason for SAE	Severity	Action taken with study treatment	Outcome/ Causality
DSP-5423P 80 MG	[redacted]/3[redacted]/M	Tremor	Tremor	No	8	21	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
		Akathisia	Akathisia	No	19	39	No/.	MILD	Not applicable	1/1
		Bradykinesia	Bradykinesia	No	28	ONGOING	No/.	MILD	Not applicable	3/1
	[redacted]/4[redacted]/F	Akathisia	Akathisia	No	17	ONGOING	No/.	MILD	Not applicable	3/1
	[redacted]/5[redacted]/F	Bradykinesia	Bradykinesia	No	1	15	No/.	MILD	Dose not changed	1/4
	[redacted]/3[redacted]/F	Akathisia	Akathisia	No	1	2	No/.	MILD	Dose not changed	1/3

- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 17.0.
- Sex: M = Male, F = Female
- *: number of days elapsed from date of initial administration
- Duration of AE: number of days elapsed from date of onset to date of outcome
- Reason for SAE: 1=Results in death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Results in persistent or significant disability/incapacity, 5=Congenital anomaly/birth defect, 6=Other medically important event
- Outcome: 1=Recoverd/Resolved, 2=Recovering/Resolving, 3=Not recovered/Not resolved, 4=Recovered/Resolved with sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown
- Causality: 1=Not related, 2=Unlikely, 3=Possible, 4=Probable, 5=Definite

2.6.1.5　貼付部位の皮膚関連有害事象

被験者ごとの貼付部位の皮膚関連の有害事象の一覧を表 2.7.6.5- 12 に示した。貼付部位の皮膚関連の有害事象は 8 名中 5 名に 8 件（適用部位紅斑が 5 件、適用部位そう痒感が 3 件）認められ、いずれも軽度であり副作用と判断された。これらの事象は貼付 2～11 日目に発現し、いずれも無処置又は対症療法により発現 8～27 日目（貼付終了日又は終了後 1～15 日目）に回復が確認された。

表 2.7.6.5- 12　Skin-related Adverse Events

Treatment group	Subject No. / Age/Sex	Reported Term	Preferred Term	Application Site	Onset date*	Duration of AE	Serious/ Reason for SAE	Severity	Action taken with study treatment	Outcome/ Causality
DSP-5423P 80 MG	[redacted]/3[redacted]/M	Redness	Application site erythema	Yes	2	27	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
		Itching	Application site pruritus	Yes	2	27	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
	[redacted]/4[redacted]F	Redness	Application site erythema	Yes	11	19	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
		Itching	Application site pruritus	Yes	11	19	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
	[redacted]/4[redacted]M	Redness	Application site erythema	Yes	3	14	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
		Itching	Application site pruritus	Yes	3	14	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
	[redacted]/5[redacted]F	Redness	Application site erythema	Yes	8	8	No/.	MILD	Dose not changed	1/5
	[redacted]/5[redacted]F	Redness	Application site erythema	Yes	3	12	No/.	MILD	Dose not changed	1/4

- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 17.0.
- Sex: M = Male, F = Female
- *: number of days elapsed from date of initial administration
- Duration of AE: number of days elapsed from date of onset to date of outcome
- Reason for SAE: 1=Results in death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Results in persistent or significant disability/incapacity, 5=Congenital anomaly/birth defect, 6=Other medically important event
- Outcome: 1=Recoverd/Resolved, 2=Recovering/Resolving, 3=Not recovered/Not resolved, 4=Recovered/Resolved with sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown
- Causality: 1=Not related, 2=Unlikely, 3=Possible, 4=Probable, 5=Definite

2.6.2　死亡、重篤な有害事象、有害事象による貼付中止及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、有害事象による貼付中止はなかった。

2.6.3　臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値、心電図パラメータ、バイタルサインに臨床的に大きな問題となるような変動は認められなかった。DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）は治験期間を通して大きな変化はなかった。また、ほとんどの被験者が治験期間を通して DIEPSS 概括重症度は 0（なし、正常）又は 1（ごく軽度、不確実）であった。

3. 結論

統合失調症患者に DSP-5423P 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なく、忍容性は良好であった。

2.7.6.6　貼付部位試験（D4904059）

評価資料：5.3.3.3.01

治験の標題

DSP-5423P の健康成人を対象とした貼付部位の影響検討試験〔第 1 相試験〕

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は医療法人[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 1 月 20 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 3 月 6 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

報告書作成日

20[redacted]年 9 月 30 日（第 1 版）

1. 試験計画

1.1 目的

1) 主要目的

健康成人男性に DSP-5423P 20 mg/40 cm^2 1 枚を 24 時間単回貼付したときの、薬物動態に対する貼付部位（上背部、胸部、上腕部、腹部、下背部）の影響を検討する。

2) 副次的目的

健康成人男性に DSP-5423P 20 mg/40 cm^2 1 枚を 24 時間単回貼付したときの、安全性及び接着性に対する貼付部位の影響を検討する。

1.2 治験デザイン

本治験は、Cohort 1 と Cohort 2 で構成されている。

Cohort 1：ランダム化、非盲検、3 用法（上背部、胸部、上腕部）3 期クロスオーバー法

Cohort 2：ランダム化、非盲検、3 用法（上背部、腹部、下背部）3 期クロスオーバー法

1.3 対象

20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性志願者

選択基準

下記のすべての基準を満たす志願者を組み入れた。

1) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
2) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者
3) スクリーニング検査時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 「BMI = 体重（kg） ÷ [身長（m）]^2 」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

1) スクリーニング時、第 1 期貼付前日（Day −1）及び第 1 期貼付日（Day 1）貼付前の診察及び検査で健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者
2) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往歴があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
3) 湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患や被験部位に異常がある者
4) 皮膚アレルギーの既往のある者
5) 薬剤アレルギーの既往のある者
6) 第 1 期 Day 1 の 7 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までにグレープフルーツ含有食品、第 1 期 Day 1 の 2 週間（14 日）前から第 1 期 Day 1 貼付前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者
7) 第 1 期 Day 1 の 7 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者
8) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とする）
9) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とする）
10) 薬物乱用の履歴のある者、尿中薬物検査で陽性の者
11) 免疫学的検査で陽性の者
12) 1 日平均 20 本を超える喫煙者
13) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
14) これまでにブロナンセリン製剤の投与を受けたことのある者
15) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血、又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者

16) 第 1 期 Day 1 の 2 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までにアルコール類を摂取した者
17) これまでに糖尿病と診断されたことがある者
18) スクリーニング検査時の HbA1c（NGSP）値が 6.2%以上の者
19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

1.4 被験薬、貼付量及び貼付方法、貼付期間、ロット番号

DSP-5423P 20 mg/40 cm^2（ロット番号：11055）

DSP-5423P 20 mg/40 cm^2 1 枚を 24 時間、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 3 ヵ所に各期 1 ヵ所単回貼付した（3 用法 3 期クロスオーバー）。なお、休薬期間（治験薬除去日から次の治験薬貼付日まで）は 7 日間以上とした。

貼付スケジュールを表 2.7.6.6- 1 及び表 2.7.6.6- 2 に示した。

表 2.7.6.6- 1　貼付スケジュール（Cohort 1）

群	第 1 期	休薬期間	第 2 期	休薬期間	第 3 期	事後検査
上背部貼付先行群 1	上背部貼付	7 日間以上	胸部貼付	7 日間以上	上腕部貼付	最終の治験薬除去から 6～8 日後
胸部貼付先行群	胸部貼付		上腕部貼付		上背部貼付	
上腕部貼付先行群	上腕部貼付		上背部貼付		胸部貼付	

いずれも 24 時間単回貼付

表 2.7.6.6- 2　貼付スケジュール（Cohort 2）

群	第 1 期	休薬期間	第 2 期	休薬期間	第 3 期	事後検査
上背部貼付先行群 2	上背部貼付	7 日間以上	腹部貼付	7 日間以上	下背部貼付	最終の治験薬除去から 6～8 日後
腹部貼付先行群	腹部貼付		下背部貼付		上背部貼付	
下背部貼付先行群	下背部貼付		上背部貼付		腹部貼付	

いずれも 24 時間単回貼付

1.5 評価項目

(1) 薬物動態評価項目

DSP-5423P 20 mg/40 cm^2 の有効成分であるブロナンセリンの以下の薬物動態パラメータを評価した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0 から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 0 から t（96 時間）までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）

- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 終末相の消失速度定数（λz）
- 生物学的半減期（$t_{1/2}$）
- 終末相でのみかけの分布容積（Vz/F）
- みかけの全身クリアランス（CL/F）

(2) 安全性評価項目

- 有害事象、副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
- 皮膚刺激性スコア

有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

本治験では、第 1 期貼付開始から事後検査時又は中止時までに発現したものを有害事象とした。ただし、事後検査時又は中止時より後に発現したもので、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した事象も含めた。

なお、有害事象の発現時期（第 1 期、第 2 期、第 3 期）は次のとおりとした。

- 第 1 期に発現した有害事象：第 1 期貼付直後から第 2 期貼付直前まで
- 第 2 期に発現した有害事象：第 2 期貼付直後から第 3 期貼付直前まで
- 第 3 期に発現した有害事象：第 3 期貼付直後以降

当該期の前の期に発現し継続している有害事象で当該期に悪化したものは、悪化した日を発現日とし、当該期に発現した有害事象としても取り扱うこととした。

副作用

発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

治験薬との因果関係

1) 明らかに関連あり：
　時間的な関連が明らかにあり、関連性が明確な場合。（再貼付により同様の事象が発現するなどを含む。）
2) 多分関連あり：
　時間的な関連が明らかにあり、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性がほとんどない場合。
3) 関連あるかもしれない：

時間的な関連に矛盾がなく、他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）による可能性も推定されるが、治験薬による可能性（例えば治験薬概要書に記載された薬剤の性質から事象との関連性が示唆される場合）も除外できない場合。

4) 関連なし：

時間的な関連がない場合。又は他の理由（併用薬、合併症、原疾患など）によると考えられる場合。

5) 判定困難：

被験者の死亡・転院・来院せず・検査拒否などの理由により、因果関係評価のための情報が不足していて判定できない場合。

(3) その他の評価項目

- 接着性スコア

1.6 スケジュール表

表 2.7.6.6- 3　調査、観察、検査項目及び実施時期

項目		スクリーニング検査	第 1 期、第 2 期、第 3 期																	事後検査 第3期 Day 8-10	中止時
			Day −1	Day 1					Day 2							Day 3		Day 4	Day 5		
				Pre	9:00 0 hr	13:00 4 hr	17:00 8 hr	21:00 12 hr	3:00 18 hr	9:00 24 hr	10:00 25 hr	11:00 26 hr	13:00 28 hr	17:00 32 hr	21:00 36 hr	9:00 48 hr	21:00 60 hr	9:00 72 hr	9:00 96 hr		
同意の取得		●																			
診察		●	●	●				●		●					●	●		●	●	●	●
入院期間		来院	←																	来院	
治験薬貼付期間					→						←										
身長、体重		●																			
バイタルサイン		●	●	●				●		●					●	●		●	●	●	●
心電図（12 誘導）		●	●	●				●		●					●	●		●	●	●	●
臨床検査	血液学的検査	●		●															●	●	●
	血液生化学的検査	●		●															●	●	●
	内分泌検査	●		●[a)]															●	●	●
	尿検査	●		●															●	●	●
免疫学的検査		●																			
尿中薬物検査		●																			
皮膚刺激性				●							●				●	●		●	●	●	●
接着性						●	●	●		●											●
薬物濃度測定（血漿）				●[a)]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
有害事象					→																

治験薬を 9:00 に貼付開始した場合の各項目の実施時刻を示した。

a) 血液学的検査及び血液生化学的検査の採血後に、内分泌検査及び血漿中薬物濃度測定の採血を実施した。

1.7 統計手法

1.7.1 解析対象集団

1) 薬物動態評価

治験薬を貼付された被験者のうち、選択基準逸脱又は除外基準に該当せず、貼付後の薬物動態データを 1 つでも有する被験者

2) 薬物動態の比較

薬物動態の評価対象とする被験者のうち、比較対象である双方の薬物動態データがそろっている被験者

3) 安全性評価

治験薬を貼付されたすべての被験者

1.7.2 薬物動態

1) パラメータの算出方法

ブロナンセリンについて、被験者ごとに各薬物動態パラメータを以下の方法により求めた。なお、薬物動態データのある被験者すべてのパラメータを算出した。

C_{max} : 実測値から求めた。

AUC_{0-t} : 最終測定時点まで台形法で求めた。[本治験では t=96（時間)]

$AUC_{0-\infty}$: 最終検出時点までは台形法で求め、それ以降は指数関数で外挿して求めた。

λz : 検出最終点及びそこから遡った数ポイント（3 時点以上）の対数変換値が直線的な推移を示すことを確認したうえで、直線回帰により求めた。

$t_{1/2}$: λz から求めた。

t_{max} : 実測値から求めた。

Vz/F : 貼付量と $AUC_{0-\infty}$、λz から求めた。

CL/F : 貼付量と $AUC_{0-\infty}$から求めた。

2) 薬物動態に関する結果の表示

薬物動態評価対象被験者について、各時点での血漿中ブロナンセリン濃度及び統計手法 1.7.2 項の 1) 項に記載した薬物動態パラメータの未変換データの要約統計量及び変動係数（CV）を算出した。C_{max} 及び AUC_{0-t} は個々の被験者での比（各 cohort の上背部貼付時に対するその他部位貼付時の比）の要約統計量及び CV を算出した。

1.7.3 薬物動態の比較方法

1) 対数変換

t_{max} を除く各薬物動態パラメータは、対数変換値を解析に用いた。

2) 統計的手法

C_{max}、AUC_{0-96}、$AUC_{0-\infty}$、λz 及び t_{max} のみを比較対象とした。また、t_{max} については、ノンパラメトリック法を用いず、対数変換しない値について分散分析を行い、貼布部位間差（点推定値）とその 90%及び 95%信頼区間を算出した。

3) 薬物動態の比較方法

各薬物動態パラメータの対数変換値あるいは未変換値について、上背部貼付時とその他部位貼付時の平均値の差の 90%信頼区間及び 95%信頼区間を指標として、上背部貼付時とその他部位貼付時の薬物動態を比較検討した。

1.7.4 有害事象

有害事象について、貼付部位ごとに重症度及び治験薬との因果関係別の発現被験者数を集計した。

1.7.5 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

貼付部位ごとに、計量値は貼付前及び貼付後の値の要約統計量を算出し、計数値（順序分類値）は貼付前及び貼付後の値の頻度分布を集計した。

1.7.6 皮膚刺激性

貼付部位ごとに皮膚刺激性スコアの頻度分布を集計した。

1.7.7 製剤の接着性

貼付部位ごとに接着性スコアの頻度分布を集計した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-4（Cohort 1）及び表 2.7.6.6-5（Cohort 2）に示した。

Cohort 1 及び 2 で各 18 名に治験薬が貼付された。すべての被験者が第 1～3 期の貼付を完了した。

表 2.7.6.6- 4　被験者の内訳（Cohort 1）

	上背部貼付 先行群 1	胸部貼付 先行群	上腕部貼付 先行群	計
第 1 期貼付	6	6	6	18
第 1 期に中止	0	0	0	0
第 2 期貼付	6	6	6	18
第 2 期に中止	0	0	0	0
第 3 期貼付	6	6	6	18
第 3 期に中止	0	0	0	0
治験完了	6	6	6	18

表 2.7.6.6- 5　被験者の内訳（Cohort 2）

	上背部貼付 先行群 2	腹部貼付 先行群	下背部貼付 先行群	計
第 1 期貼付	6	6	6	18
第 1 期に中止	0	0	0	0
第 2 期貼付	6	6	6	18
第 2 期に中止	0	0	0	0
第 3 期貼付	6	6	6	18
第 3 期に中止	0	0	0	0
治験完了	6	6	6	18

2.2　解析対象集団

治験薬を貼付された被験者 36 名（Cohort 1 及び 2 の各 18 名）全員が薬物動態及び安全性評価の解析対象集団となった。また、薬物動態の比較の対象被験者は、Cohort 1 では 17 名、Cohort 2 では 18 名となった。Cohort 1 の 1 名は、上腕部貼付時の投与 24 時間後以降の血漿中ブロナンセリン濃度が大きく変動しており、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$が算出不可能であったため、薬物動態の比較から除外した。

2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性評価対象被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6- 6（Cohort 1）及び表 2.7.6.6- 7（Cohort 2）に示した。Cohort 1 及び 2 の各群の平均年齢は 21.8～25.3 歳、平均身長は 169.88～172.35 cm、平均体重は 60.75～62.55 kg、平均 BMI は 20.43～21.57 kg/m^2 であり、Cohort 1 及び 2 のすべての群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6- 6　人口統計学的及び他の基準値の特性（Cohort 1）

解析対象：安全性評価対象被験者

		上背部貼付先行群 1 (N=6)	胸部貼付先行群 (N=6)	上腕部貼付先行群 (N=6)	計 (N=18)
年齢（歳）	n	6	6	6	18
	Mean	22.8	25.0	25.3	24.4
	SD	3.31	6.03	3.14	4.26
	Min	20	21	22	20
	Median	21.5	22.5	25.0	22.5
	Max	29	37	29	37
性別	男	6	6	6	18
身長（cm）	n	6	6	6	18
	Mean	172.25	169.88	172.35	171.49
	SD	4.824	7.124	2.914	5.064
	Min	166.4	162.5	167.8	162.5
	Median	170.60	167.90	173.15	170.60
	Max	178.3	181.3	175.1	181.3
体重（kg）	n	6	6	6	18
	Mean	61.75	61.60	60.75	61.37
	SD	8.660	7.772	6.664	7.287
	Min	54.6	54.5	53.7	53.7
	Median	59.60	58.90	59.25	59.05
	Max	77.8	72.6	72.4	77.8
BMI（kg/m^2）	n	6	6	6	18
	Mean	20.77	21.30	20.43	20.83
	SD	2.291	1.844	1.848	1.920
	Min	18.8	19.5	18.5	18.5
	Median	19.81	21.03	20.28	20.28
	Max	24.6	24.5	23.7	24.6

表 2.7.6.6- 7　人口統計学的及び他の基準値の特性（Cohort 2）

解析対象：安全性評価対象被験者

		上背部貼付先行群 2 (N=6)	腹部貼付先行群 (N=6)	下背部貼付先行群 (N=6)	計 (N=18)
年齢（歳）	n	6	6	6	18
	Mean	23.5	25.0	21.8	23.4
	SD	2.66	6.75	2.14	4.31
	Min	20	20	20	20
	Median	23.0	23.0	21.0	22.5
	Max	27	38	25	38
性別	男	6	6	6	18
身長（cm）	n	6	6	6	18
	Mean	172.10	170.15	170.92	171.06
	SD	4.759	4.914	4.531	4.526
	Min	166.1	164.5	163.7	163.7
	Median	171.95	170.80	172.25	172.25
	Max	177.5	175.4	176.6	177.5
体重（kg）	n	6	6	6	18
	Mean	61.65	62.55	62.40	62.20
	SD	8.621	8.098	9.392	8.201
	Min	51.2	55.4	50.1	50.1
	Median	60.50	60.05	60.75	60.60
	Max	77.2	76.0	74.2	77.2
BMI（kg/m^2）	n	6	6	6	18
	Mean	20.74	21.57	21.30	21.21
	SD	2.000	2.277	2.645	2.211
	Min	18.6	19.1	18.7	18.6
	Median	20.39	20.53	20.17	20.48
	Max	24.5	24.9	25.0	25.0

2.4　薬物動態

2.4.1　貼付部位別の薬物動態

貼付部位別平均血漿中ブロナンセリン濃度の推移を図 2.7.6.6- 1（Cohort 1）及び図 2.7.6.6- 2（Cohort 2）に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6- 8（Cohort 1）及び表 2.7.6.6- 9（Cohort 2）に示した。

2.4.2　薬物動態に対する貼付部位の影響

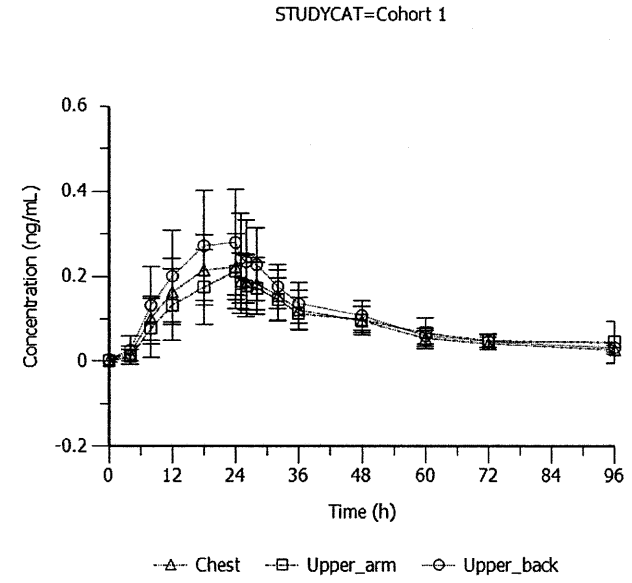
貼付部位の影響検討結果を表 2.7.6.6- 10（Cohort 1）及び表 2.7.6.6- 11（Cohort 2）に示した。

上背部に対する胸部、上腕部及び腹部の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max} が 75.53%（63.02～90.52%）、71.78%（59.89～86.02%）及び 76.10%（67.16～86.23%）、AUC_{0-96} が 78.93%（66.96～93.04%）、78.22%（66.36～92.20%）及び 81.08%（72.69～90.44%）、$AUC_{0-\infty}$が 79.23%（67.78～92.61%）、83.46%（71.40～97.56%）及び 87.31%（77.46～98.41%）であった。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%と低かったが、AUC_{0-96} の幾何平均比は 78～81%と 80%付近であり、$AUC_{0-\infty}$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（90%信頼区間）は、C_{max} が 87.91%（77.59～99.62%）、AUC_{0-96} が 91.53%（82.06～102.10%）、$AUC_{0-\infty}$が 95.88%（85.06～108.08%）であり、両部位からの吸収量はほぼ同等であった。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。

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った。

図 2.7.6.6- 1 Mean plasma Blonanserin concentrations in cohort 1
(Upper: Linear scale plot, Lower: Semi-logarithmic scale plot)
Each plot represents Mean±SD.



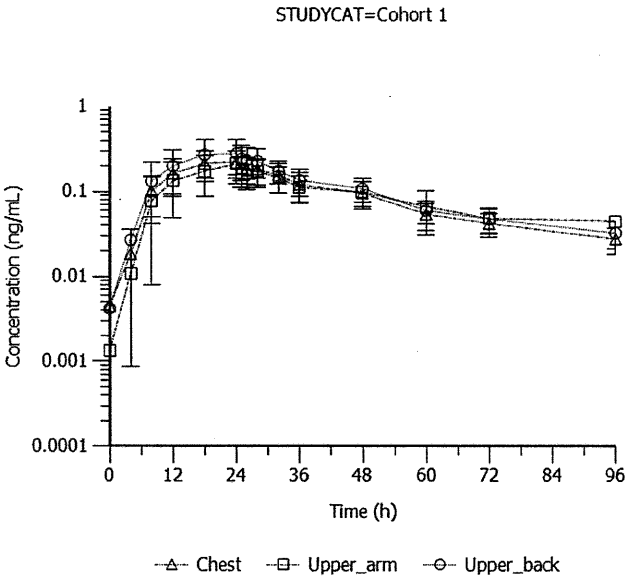
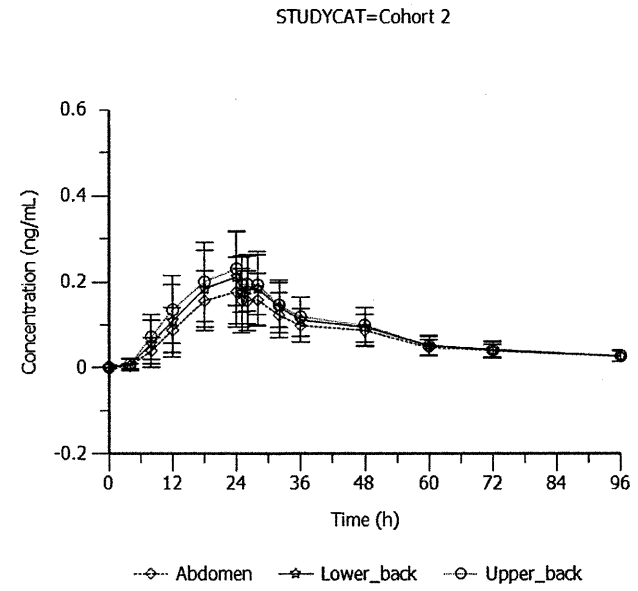


図 2.7.6.6- 2 Mean plasma Blonanserin concentrations in cohort 2
(Upper: Linear scale plot, Lower: Semi-logarithmic scale plot)
Each plot represents Mean±SD



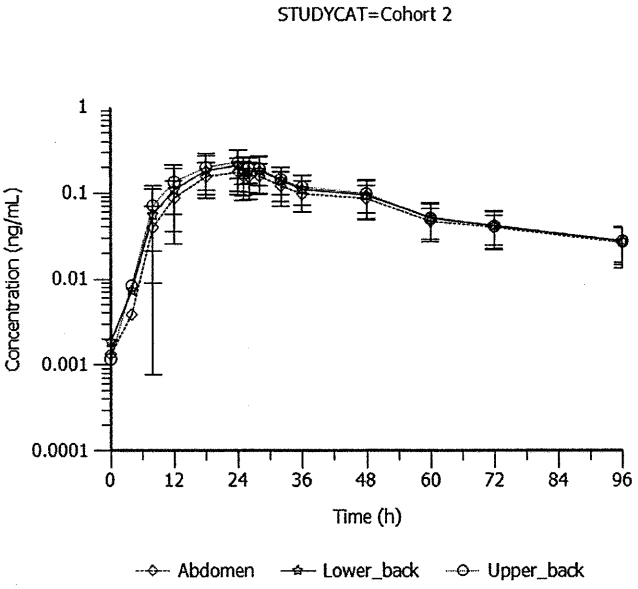


表 2.7.6.6- 8 Summary statistics of pharmacokinetic paremeters in Cohort 1

(Population for PK evaluation)

Application_site		C_{max} (ng/mL)	C_{max} Ratio	AUC_{0-96} (ng·h/mL)	AUC_{0-96} Ratio	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	λz (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
Chest	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	0.22981	0.858	8.811	0.893	10.110	0.0221	34.258	22.7	124827.3	2468.6
	SD	0.08010	0.341	3.123	0.352	3.474	0.0066	10.334	3.6	87019.7	1493.7
	Min	0.0547	0.26	2.32	0.28	2.78	0.014	22.04	18	49126	1299
	Median	0.26080	0.915	9.655	0.923	10.602	0.0211	32.933	23.9	96111.1	1952.7
	Max	0.3442	1.57	13.81	1.66	15.94	0.031	50.43	32	338437	7450
	CV%	34.9	39.7	35.4	39.5	34.4	29.9	30.2	15.6	69.7	60.5
	GeoMean	0.21063	0.784	8.098	0.820	9.372	0.0211	32.789	22.5	104479.1	2208.7
	CV% GeoMean	51.5	49.2	49.6	47.4	46.3	31.3	31.3	15.8	63.3	46.3
Upper_arm	N	18	18	18	18	17	17	17	18	17	17
	Mean	0.21573	0.803	8.599	0.870	10.382	0.0182	40.701	27.8	138936.4	2289.7
	SD	0.08900	0.313	3.312	0.329	4.010	0.0048	11.276	17.1	107467.0	1000.5
	Min	0.0612	0.32	2.33	0.37	3.71	0.010	26.38	18	56501	972
	Median	0.20200	0.768	7.773	0.814	9.790	0.0171	40.627	23.9	111435.9	2114.3
	Max	0.4330	1.40	17.65	1.64	21.30	0.026	67.34	96	541894	5578
	CV%	41.3	39.0	38.5	37.9	38.6	26.1	27.7	61.5	77.3	43.7
	GeoMean	0.19885	0.740	7.995	0.809	9.715	0.0176	39.320	25.7	120872.2	2130.8
	CV% GeoMean	45.2	45.8	43.2	41.9	39.5	27.4	27.4	34.8	49.6	39.5
Upper_back	N	18	nc	18	nc	18	18	18	18	18	18
	Mean	0.28988	nc	10.533	nc	12.272	0.0220	35.749	21.5	92988.4	1934.6
	SD	0.12683	nc	4.117	nc	5.065	0.0079	12.893	3.9	30093.6	699.7

Application_site		C_{max} (ng/mL)	C_{max} Ratio	AUC_{0-96} (ng·h/mL)	AUC_{0-96} Ratio	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	λz (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
	Min	0.1592	nc	5.82	nc	6.37	0.012	18.86	12	37214	784
	Median	0.26170	nc	9.477	nc	11.042	0.0214	32.477	23.9	96686.4	1876.7
	Max	0.6657	nc	22.00	nc	26.39	0.037	55.88	28	154174	3248
	CV%	43.8	nc	39.1	nc	41.3	35.8	36.1	18.3	32.4	36.2
	GeoMean	0.26878	nc	9.880	nc	11.425	0.0207	33.563	21.1	87727.3	1811.8
	CV% GeoMean	40.3	nc	37.3	nc	39.6	38.1	38.1	20.6	38.3	39.6

GeoMean : Geometric mean, CV% GeoMean : Geometric Coefficient of Variation (%)
nc : not calculated

表 2.7.6.6- 9 Summary statistics of pharmacokinetic paremeters in Cohort 2

(Population for PK evaluation)

Application_site		C_{max} (ng/mL)	C_{max} Ratio	AUC_{0-96} (ng·h/mL)	AUC_{0-96} Ratio	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	λz (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
Abdomen	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	0.18629	0.802	6.927	0.841	8.598	0.0186	41.659	23.2	164561.0	2801.9
	SD	0.08392	0.252	2.953	0.231	3.771	0.0063	14.920	3.6	69159.7	1035.3
	Min	0.0726	0.27	3.23	0.39	4.02	0.009	23.27	18	52168	1154
	Median	0.15335	0.781	5.728	0.810	6.694	0.0172	40.442	23.9	175163.7	3092.2
	Max	0.3610	1.45	12.58	1.47	17.94	0.030	81.06	28	267364	5155
	CV%	45.0	31.4	42.6	27.5	43.9	34.0	35.8	15.6	42.0	37.0
	GeoMean	0.17014	0.761	6.401	0.811	7.934	0.0176	39.346	22.9	148096.0	2609.0
	CV% GeoMean	45.7	36.1	41.8	29.0	41.9	35.7	35.7	16.5	53.8	41.9
Lower_back	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	0.21380	0.894	7.917	0.931	9.562	0.0185	40.342	23.9	146741.1	2585.2
	SD	0.10739	0.166	3.973	0.170	4.775	0.0050	12.966	1.8	69818.9	1123.6
	Min	0.0925	0.58	2.95	0.59	3.49	0.008	23.24	18	46188	827
	Median	0.19955	0.893	7.514	0.922	8.990	0.0179	38.668	23.9	119318.4	2304.2
	Max	0.5879	1.27	21.23	1.20	25.04	0.030	81.67	28	312303	5932
	CV%	50.2	18.6	50.2	18.3	49.9	27.1	32.1	7.6	47.6	43.5
	GeoMean	0.19655	0.879	7.226	0.915	8.713	0.0179	38.749	23.9	132805.4	2375.7
	CV% GeoMean	41.4	19.0	44.5	19.4	45.2	28.9	28.9	8.1	48.6	45.2
Upper_back	N	18	nc	18	nc	18	18	18	18	18	18
	Mean	0.23654	nc	8.445	nc	9.782	0.0222	33.808	21.9	113969.5	2432.3
	SD	0.08643	nc	3.493	nc	4.153	0.0064	9.728	2.9	38962.9	869.0

Application_site		C_{max} (ng/mL)	C_{max} Ratio	AUC_{0-96} (ng·h/mL)	AUC_{0-96} Ratio	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	λz (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
	Min	0.1117	nc	4.57	nc	5.07	0.013	19.52	18	49443	1016
	Median	0.21485	nc	7.689	nc	8.903	0.0207	33.505	23.9	120572.6	2325.3
	Max	0.4634	nc	17.82	nc	20.38	0.036	53.01	24	170762	4080
	CV%	36.5	nc	41.4	nc	42.5	28.9	28.8	13.1	34.2	35.7
	GeoMean	0.22357	nc	7.895	nc	9.088	0.0213	32.506	21.8	106822.8	2277.8
	CV% GeoMean	35.0	nc	37.7	nc	39.9	29.6	29.6	13.9	40.1	39.9

GeoMean : Geometric mean, CV% GeoMean : Geometric Coefficient of Variation (%)
nc : not calculated

表 2.7.6.6- 10 Comparison of pharmacokinetic parameters among application sites in Cohort 1

(Population for PK comparison)

Test	Dependent	TestGeoLSM	RefGeoLSM	Ratio_%Ref	CI_90_Lower	CI_90_Upper	CI_95_Lower	CI_95_Upper
Chest	$Ln(AUC_{0\text{-}96})$	7.982	10.112	78.93	66.96	93.04	64.76	96.20
	$Ln(AUC_{0\text{-}\infty})$	9.285	11.720	79.23	67.78	92.61	65.66	95.60
	$Ln(C_{max})$	0.208	0.275	75.53	63.02	90.52	60.74	93.91
	$Ln(\lambda z)$	0.021	0.020	101.43	87.16	118.03	84.52	121.73
Upper_arm	$Ln(AUC_{0\text{-}96})$	7.910	10.112	78.22	66.36	92.20	64.18	95.33
	$Ln(AUC_{0\text{-}\infty})$	9.782	11.720	83.46	71.40	97.56	69.17	100.70
	$Ln(C_{max})$	0.198	0.275	71.78	59.89	86.02	57.72	89.25
	$Ln(\lambda z)$	0.018	0.020	86.63	74.45	100.82	72.19	103.97

Test	Dependent	TestLSM	RefLSM	Difference	Diff_CI90_Lower	Diff_CI90_Upper	Diff_CI95_Lower	Diff_CI95_Upper
Chest	t_{max}	22.7	21.8	0.9	94.81	113.44	92.91	115.34
Upper_arm	t_{max}	23.8	21.8	2.1	100.20	118.84	98.31	120.73

Application site of reference: Upper_back

表 2.7.6.6- 11 Comparison of pharmacokinetic parameters among application sites in Cohort 2

(Population for PK comparison)

Test	Dependent	TestGeoLSM	RefGeoLSM	Ratio_%Ref	CI_90_Lower	CI_90_Upper	CI_95_Lower	CI_95_Upper
Abdomen	$Ln(AUC_{0\text{-}96})$	6.401	7.895	81.08	72.69	90.44	71.10	92.46
	$Ln(AUC_{0\text{-}\infty})$	7.934	9.088	87.31	77.46	98.41	75.60	100.83
	$Ln(C_{max})$	0.170	0.224	76.10	67.16	86.23	65.48	88.44
	$Ln(\lambda z)$	0.018	0.021	82.62	69.45	98.28	67.05	101.79
Lower_back	$Ln(AUC_{0\text{-}96})$	7.226	7.895	91.53	82.06	102.10	80.27	104.38
	$Ln(AUC_{0\text{-}\infty})$	8.713	9.088	95.88	85.06	108.08	83.03	110.73
	$Ln(C_{max})$	0.197	0.224	87.91	77.59	99.62	75.65	102.17
	$Ln(\lambda z)$	0.018	0.021	83.89	70.52	99.79	68.09	103.36

Test	Dependent	TestLSM	RefLSM	Difference	Diff_CI90_Lower	Diff_CI90_Upper	Diff_CI95_Lower	Diff_CI95_Upper
Abdomen	t_{max}	23.2	21.9	1.2	99.63	111.72	98.41	112.94
Lower_back	t_{max}	23.9	21.9	2.0	103.01	115.09	101.78	116.32

Application site of reference: Upper_back

2.5 安全性

2.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA/J Ver. 16.1 を用いて読み替えた。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6- 12（Cohort 1）に、被験者ごとの有害事象の一覧表を表 2.7.6.6- 13（Cohort 1）に示した。

有害事象は治験薬を貼付された 36 名（Cohort 1 及び 2 の各 18 名）中、Cohort 1 の 1 名に 1 件、中等度の鼻咽頭炎が発現したが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により貼付を中止した被験者もいなかった。

表 2.7.6.6- 12　有害事象の発現状況（Cohort 1）

解析対象：安全性評価対象被験者

	上背部貼付（N=18）		胸部貼付（N=18）		上腕部貼付（N=18）	
	発現被験者数	発現件数	発現被験者数	発現件数	発現被験者数	発現件数
有害事象	1	1	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.6- 13　被験者ごとの有害事象の一覧表（Cohort 1）

被験者番号	年齢（歳）	性別	医師記載用語	PT	発現時期	貼付部位	発現日	発現時刻	持続日数	重篤性	重症度	治療	転帰	因果関係
[redacted]	2[redacted]	男	感冒	鼻咽頭炎	第 2 期	上背部貼付	Day 8	12:00	11	重篤でない	中等度	あり	消失又は回復	関連なし

PT：MedDRA/J Ver. 16.1

2.5.2　死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により貼付を中止した被験者もいなかった。

2.5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査及びバイタルサインで、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査でも、臨床的意義のある異常は認められなかった。

2.5.4　その他

皮膚刺激性

安全性評価対象被験者での皮膚刺激性スコアの要約を表 2.7.6.6- 14（Cohort 1）及び表 2.7.6.6- 15（Cohort 2）に示した。

皮膚刺激性は Cohort 1 の 1 名を除いた全員がスコア 0（反応なし）であった。Cohort 1 の胸部貼付時及び上腕部貼付時の貼付 25 時間後及び 36 時間後にスコア 0.5（軽い紅斑）が認められたが、いずれも貼付 48 時間後には消失した。

以上より、DSP-5423P 20 mg/40 cm^2 の皮膚刺激性に貼付部位による大きな違いは認められず、皮膚刺激性に問題はなかった。

表 2.7.6.6- 14　皮膚刺激性スコアの要約（Cohort 1）

解析対象：安全性評価対象被験者

検査時期	上背部貼付 （N=18）							胸部貼付 （N=18）							上腕部貼付 （N=18）						
	n	0	0.5	1	2	3	4	n	0	0.5	1	2	3	4	n	0	0.5	1	2	3	4
貼付前	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 25 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	17	1	0	0	0	0	18	17	1	0	0	0	0
貼付 36 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	17	1	0	0	0	0	18	17	1	0	0	0	0
貼付 48 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 72 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 96 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
事後	6	6	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0

0: 反応なし、0.5: 軽い紅斑、1: 紅斑、2: 紅斑+浮腫+丘疹、3: 紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4: 大水泡

表 2.7.6.6- 15　皮膚刺激性スコアの要約（Cohort 2）

解析対象：安全性評価対象被験者

検査時期	上背部貼付 （N=18）							腹部貼付 （N=18）							下背部貼付 （N=18）						
	n	0	0.5	1	2	3	4	n	0	0.5	1	2	3	4	n	0	0.5	1	2	3	4
貼付前	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 25 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 36 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 48 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 72 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
貼付 96 時間後	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	0
事後	6	6	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0

0: 反応なし、0.5: 軽い紅斑、1: 紅斑、2: 紅斑+浮腫+丘疹、3: 紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4: 大水泡

2.6 製剤の接着性

安全性評価対象被験者に対する製剤の接着性スコアの要約を表 2.7.6.6- 16（Cohort 1）及び表 2.7.6.6- 17（Cohort 2）に示した。

製剤の接着性は、貼付部位にかかわらず全員がスコア 0（製剤が完全に貼り付いている状態）であり、DSP-5423P 20 mg/40 cm^2 の接着性に問題はなかった。

表 2.7.6.6- 16　製剤の接着性スコアの要約（Cohort 1）

解析対象：安全性評価対象被験者

検査時期	上背部貼付　(N=18)						胸部貼付　(N=18)						上腕部貼付　(N=18)					
	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4
貼付 4 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
貼付 8 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
貼付 12 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
貼付 24 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0

0：製剤が完全に貼付している状態、1：製剤の端（一部）が浮いている / はがれている状態、2：製剤のほぼ半分が浮いている / はがれている状態、
3：製剤のほとんどがはがれている状態、4：製剤が完全にはがれた状態

表 2.7.6.6- 17　製剤の接着性スコアの要約（Cohort 2）

解析対象：安全性評価対象被験者

検査時期	上背部貼付　(N=18)						腹部貼付　(N=18)						下背部貼付　(N=18)					
	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4
貼付 4 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
貼付 8 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
貼付 12 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0
貼付 24 時間後	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0	18	18	0	0	0	0

0：製剤が完全に貼付している状態、1：製剤の端（一部）が浮いている / はがれている状態、2：製剤のほぼ半分が浮いている / はがれている状態、
3：製剤のほとんどがはがれている状態、4：製剤が完全にはがれた状態

3. 結論

上背部貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を基準として貼付部位（胸部、上腕部、腹部及び下背部）の影響を検討した結果、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った。したがって、今回検討した貼付部位での血漿中ブロナンセリンの吸収は貼付部位により大きな影響を受けないと考えられた。

安全性及び皮膚刺激性は、いずれの貼付部位でも特に問題はなく、製剤の接着性でも貼付部位による違いは認められなかった。

2.7.6.7　加温の影響試験（D4904066）

評価資料：5.3.3.4.01

治験の標題

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

治験責任医師及び実施医療機関

本治験は医療法人[redacted]（治験責任医師：[redacted]）で実施した。

治験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年 8 月 22 日

最終被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年 10 月 2 日

開発のフェーズ

第 1 相試験

報告書作成日

20[redacted]年 4 月 3 日（第 1.00 版）

1.　試験計画

1.1　目的

1) 主要目的

健康成人男性に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 24 時間単回貼付したときの、貼付中又は除去後に貼付箇所を加温することによる薬物動態への影響を検討する。

2) 副次的目的

健康成人男性に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 24 時間単回貼付したときの、貼付中又は除去後に貼付箇所を加温することによる安全性への影響を検討する。

1.2　治験デザイン

本治験は、健康成人男性を対象とする DSP-5423P のランダム化、非盲検、3 用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）3 期クロスオーバー試験である。貼付スケジュールを図 2.7.6.7-1 に示した。

第 1 期の貼付開始被験者数は 12 名で、非加温先行群、貼付中加温先行群、除去後加温先行群に 4 名ずつランダムに割り当てられた。すべての期で DSP-5423P 40 mg 1 枚を上背部に 24 時間単回貼付した。貼付中加温では貼付開始 20 時間後から 2 時間、除去後加温では除去直後から 2 時間、加温パッド（設定：40℃）で貼付箇所を加温した。各期の貼付日前日を Day −1、貼付日を Day 1 とした。治験薬除去日から次の治験薬貼付日まで 7 日間以上

の休薬期間を設けた。最終の治験薬除去から 6～8 日後、事後検査を行った。

治験のフローチャートを図 2.7.6.7-2 に示した。

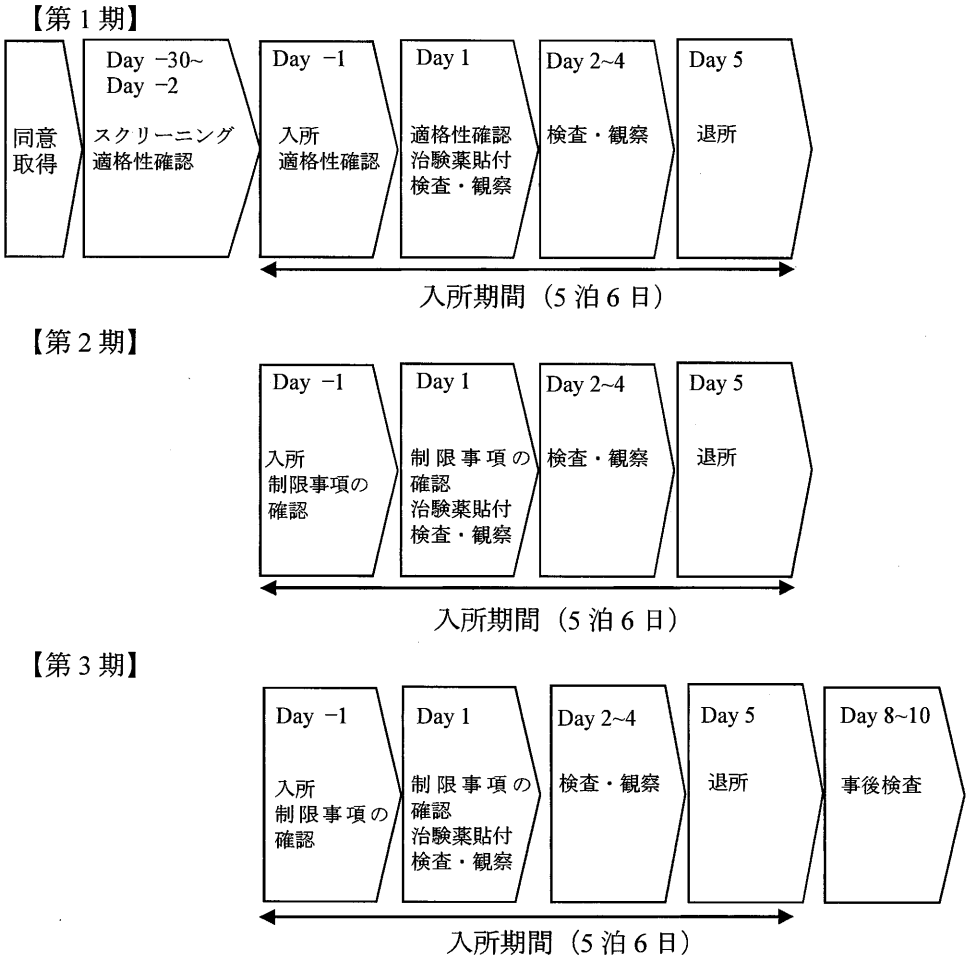
図 2.7.6.7-1　貼付スケジュール

群	第 1 期	休薬期間 a)	第 2 期	休薬期間 a)	第 3 期	事後検査
非加温先行群	非加温	7 日間以上	貼付中加温	7 日間以上	除去後加温	最終の治験薬除去から 6～8 日後
貼付中加温先行群	貼付中加温		除去後加温		非加温	
除去後加温先行群	除去後加温		非加温		貼付中加温	

いずれも 24 時間単回貼付

a) 治験薬除去日から次の治験薬貼付日までの期間

図 2.7.6.7-2　治験のフローチャート



1.3　対象

健康成人男性

選択基準

下記のすべての基準を満たす者とした。

1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
2) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
3) スクリーニング時の体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で、body mass index（BMI）が 18.5 以上 25.0 未満の者「BMI = 体重（kg）÷［身長（m）］^{2}」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者
5) 妊娠可能なパートナーを有する場合、第 1 期の治験薬貼付開始から最終の治験薬除去の 30 日後まで生活習慣の一環として禁欲を実行するか、あるいは適切な避妊法を使用する意思のある者
6) スクリーニング時の診察、病歴、12 誘導心電図検査及び臨床検査に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる異常所見がないと判断した健康な者

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

＜スクリーニングでの確認事項＞

1) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
2) 皮膚アレルギーの既往のある者
3) 薬剤アレルギーの既往のある者
4) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とした）
5) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とした）
6) 薬物乱用の既往のある者、尿中薬物検査で陽性の者
7) 免疫学的検査で陽性の者
8) 1 日平均 20 本を超える喫煙者
9) これまでにブロナンセリン製剤の投与又は貼付を受けたことのある者
10) これまでに糖尿病と診断されたことがある者
11) HbA1c（NGSP）値が 6.2%以上の者

＜スクリーニング、第 1 期 Day −1 及び第 1 期 Day 1 での確認事項＞

12) 第 1 期 Day 1 の 7 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までにグレープフルーツ含有食品、

第 1 期 Day 1 の 2 週間（14 日）前から第 1 期 Day 1 貼付前までにセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した者

13) 第 1 期 Day 1 の 7 日前から第 1 期 Day 1 貼付前までに何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者
14) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者
15) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL、1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL の献血、又は 2 週間（14 日）以内に成分献血をした者
16) 診察及び検査で健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として不適当（何らかの治療や経過観察の必要がある）と判断した者
17) 湿疹、皮膚炎、色素異常などの皮膚疾患や被験部位に異常がある者
18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

＜第 1 期 Day −1 及び第 1 期 Day 1 での確認事項＞

19) 第 1 期 Day 1 の前 2 日以内にアルコール類を摂取した者

1.4 被験薬、貼付量及び貼付方法、貼付期間、ロット番号

DSP-5423P 40 mg（ロット番号 17026）

DSP-5423P 40 mg 1 枚を上背部に 24 時間単回貼付した。貼付中加温では貼付開始 20 時間後から 2 時間、除去後加温では除去直後から 2 時間、加温パッド（設定：40°C）で貼付箇所を加温した。

1.5 評価項目

(1) 薬物動態評価項目

ブロナンセリンの以下のパラメータとした。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0 から最終サンプリング時間 t までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）
- 0 から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最終相の消失速度定数（λz）
- 最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）
- 20 から 24 時間後までの最高血漿中濃度（$C_{max,20-24}$）（非加温、貼付中加温）
- 20 から 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{20-24}）（非加温、貼付中加温）
- 20 から 24 時間後までの平均血漿中濃度（$C_{ave,20-24}$）（非加温、貼付中加温）
- 24 から 28 時間後までの最高血漿中濃度（$C_{max,24-28}$）（非加温、除去後加温）
- 24 から 28 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{24-28}）（非加温、除去後加温）

- 24 から 28 時間後までの平均血漿中濃度（$C_{ave,24-28}$）（非加温、除去後加温）

(2) **安全性評価項目**

- 有害事象、副作用
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
- 皮膚刺激性スコア

有害事象

有害事象とは治験薬を投与された被験者に生じるあらゆる好ましくない医学的事象のことであり、治験薬との因果関係は問わない。

治験薬投与開始後に発現した事象を有害事象とした。

すなわち有害事象とは、治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。また有害事象は、新たな疾病の発現や治験参加前の健康状態からの悪化も含む。

本治験では、有害事象の発現時期（第 1 期、第 2 期、第 3 期）は次のとおりとした。

- 第 1 期に発現した有害事象： 第 1 期貼付直後から第 2 期貼付直前まで
- 第 2 期に発現した有害事象： 第 2 期貼付直後から第 3 期貼付直前まで
- 第 3 期に発現した有害事象： 第 3 期貼付直後から事後検査時まで

当該期の前の期に発現し継続している有害事象で当該期に悪化したものは、悪化した日を発現日とし、当該期に発現した有害事象としても取り扱うこととした。

治験責任医師又は治験分担医師は、可能な限り徴候・症状やその他の臨床所見に基づき診断名を確定した。その場合、有害事象名は個々の徴候や症状ではなく診断名（疾患名）で報告することとした。

治験薬と「因果関係あり」（明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない）と判断された有害事象を副作用とすることとした。

重篤な有害事象

以下の少なくとも一つに該当する場合、重篤な有害事象とすることとした。

- 死に至るもの（死亡）。
- 生命を脅かすもの。
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要になるもの。
- 永続的又は顕著な障害・機能不能に陥るもの。
- 先天異常をきたすもの。
- 被験者を危険にさらしたり、上記のような結果に至らないように医学的又は外科的処置を必要とするような重大な事象。医学的処置が必要な事象とは、医療機関又は自宅で集中治療を要するアレルギー性気管支痙攣、入院治療を要しないような

血液疾患や痙攣などである。

「重度」は有害事象の重症度の評価で用いられる（例：軽度、中等度、重度の心筋梗塞）が、重度であっても医学的意義は比較的小さい場合もあり（例：重度の頭痛）、「重度」と「重篤」は異なる。「重篤」は上記の基準で定義しているように、被験者の生命を脅かす事象や顕著な障害・機能不全に陥る事象に用いることとした。

被験者が本治験期間中に、治験参加前から予定していた（例えば治験参加前に発現した事象・状態のために同意前に予定していた）入院又は手術をした場合、この入院は治療的介入ではあるが、重篤な有害事象に起因したものとはみなさないこととした。ただし、この事象・状態が本治験中に悪化した場合は、この事象を有害事象（治療のために入院又は入院期間の延長を必要とした場合は重篤な有害事象）とすることとした。

生命を脅かすものとは、当該事象の発現により直ちに被験者が死亡のリスクにさらされると治験責任医師又は治験分担医師が判断した事象を指し、当該事象がより重症なものであれば死亡したかもしれないというものではない。

重篤な有害事象と判断した理由を症例報告書に記録することとした。

異常所見

臨床的に意義のある異常所見（臨床検査、心電図検査及び診察などの結果）は有害事象として記録することとした。

当該所見を説明できる診断名（疾患名）が明確な場合は、その診断名を有害事象として記録し、個々の異常所見を有害事象名としないこととした（例えば、トランスアミナーゼ増加ではなくウイルス性肝炎を有害事象として記録することとした)。ただし、明確な診断名を特定できない場合、徴候（例えば、臨床的に意義のあるトランスアミナーゼ増加）や症状（例えば、腹痛）を有害事象とすることとした。

治験責任医師又は治験分担医師は臨床検査の結果を検討し、基準範囲外の検査値について臨床的に意義のある変動かどうか判断した。治験薬との因果関係が否定できない場合や、因果関係の有無は不明だが臨床的に意義のある異常値がある場合は、必要に応じて繰り返し測定することとした。異常値が継続する場合は治験責任医師又は治験分担医師の判断により追跡検査を行うこととした。

治験責任医師又は治験分担医師は、実施医療機関での心電図の結果を評価し、異常所見が臨床的に意義があるかを判断した。治験薬との因果関係を否定できない場合や、因果関係の有無は不明だが臨床的に意義のある異常所見がある場合は、必要に応じて繰り返し検査することとした。異常が継続する場合は治験責任医師又は治験分担医師の判断により追跡検査を行うこととした。

有害事象の収集及び記録

すべての有害事象は、被験者の治験関連記録/原資料に記録されなければならないことと

した。すべての有害事象の治験薬第 1 期貼付開始時から事後検査時までのデータを症例報告書に記録した。

すべての有害事象は、消失又は回復するか、状態が安定するか、その他追跡不要の理由が説明できるようになるか、又は被験者が追跡不能となるまで追跡された。

有害事象ごとに、発現期間（可能な場合、時刻まで）、発現期（第 1 期、第 2 期、第 3 期）、重症度、重篤性、有害事象に対する治験薬の処置、転帰及び治験薬との因果関係を評価した。重症度、治験薬の処置、転帰、治験薬との因果関係の定義を以下に示した。

1) 重症度：
- 軽度：一時的な事象で、日常生活に特に支障をきたさない程度。多くの場合対症療法を要しない程度。
- 中等度:被験者に不快感を与え得る明らかな事象で、日常生活に支障をきたす程度。対症療法を要する場合がある。
- 重度：被験者に苦痛を与える事象で、日常生活に重度の支障をきたす程度。治験中止や対症療法を要する場合がある。

2) 有害事象に対する治験薬の処置：
- 中止：治験薬の投与中止
- 変更なし
- 該当しない（第 3 期の治験薬除去後の発現など）

3) 転帰：
- 消失又は回復
- 軽快
- 未回復
- 回復したが後遺症あり
- 死亡
- 不明

4) 治験薬との因果関係：

a) 関連なし

関連なし：治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連がない場合。あるいは他の薬剤や基礎疾患によると考えられる場合。

b) 関連あり

関連あるかもしれない：

治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連はあるが、併用薬や基礎疾患に関連する可能性も否定できない場合。

多分関連あり：

治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連があり、併用薬や基礎疾患などに関連する可能性は低く、治験薬の作用機序から説明できる場合。

明らかに関連あり：

治験薬の投与と有害事象の発現に時間的な関連があり、併用薬や基礎疾患などで説明できない場合。因果関係の特定に必須ではないが治験薬の投与中止又は再投与した場合に、消失又は再発する場合。

治験実施計画書や有害事象に関して問い合わせがある場合は、治験依頼者に連絡することとした。

(3) **その他の評価項目：**

- 接着性スコア
- 皮膚温度

1.6 スケジュール表

表 2.7.6.7- 1　治験のスケジュール（各期 Day 1 まで）

項目		スクリーニング [b] Day −30 ～Day −2	第 1 期、第 2 期、第 3 期						
			Day −1	Day 1					
				貼付前	12:00 0 hr	13:00 1 hr	16:00 4 hr	20:00 8 hr	24:00 12 hr
同意の取得 [a]		●							
入所期間		来所	←	―	―	―	―	―	→
適格性確認		●	●[e]	●[c]					
被験者背景		●							
身長、体重		●							
治験薬貼付期間					←	―	―	―	→
診察		●	●	●					●
バイタルサイン		●	●	●					●
12 誘導心電図検査		●		●					●
臨床検査	血液学的検査	●		●[d]					
	血液生化学的検査								
	内分泌検査								
	尿検査								
免疫学的検査、尿中薬物検査		●							
皮膚刺激性				●					
接着性						●	●	●	●
薬物濃度測定用採血	非加温				●[e]		●	●	●
	貼付中加温				●[e]		●	●	●
	除去後加温				●[e]		●	●	●
有害事象					←	―	―	―	→

a) 治験に関連する検査又は何らかの手順よりも前に、文書による同意を取得した。
b) スクリーニング検査は 10 時間以上絶食のうえ実施した。
c) 第 1 期のみ実施した。　d) 朝食前に実施した。　e) 治験薬貼付前に実施した。

表 2.7.6.7- 2　治験のスケジュール（各期 Day 2）

項目		第 1 期、第 2 期、第 3 期																		
		Day 2																		
		6:00 18 hr	8:00 20 hr	8:30 20.5 hr	9:00 21 hr	9:30 21.5 hr	10:00 22 hr	10:30 22.5 hr	11:00 23 hr	12:00 24 hr	12:30 24.5 hr	13:00 25 hr	13:30 25.5 hr	14:00 26 hr	14:30 26.5 hr	15:00 27 hr	16:00 28 hr	18:00 30 hr	20:00 32 hr	24:00 36 hr
入所期間		←→																		
治験薬貼付期間		←→																		
加温	貼付中加温		←→																	
	除去後加温									←→										
診察							●			●				●						
バイタルサイン							●			●				●						
12 誘導心電図検査							●			●				●						
皮膚温度 [a]			● [b) c)]				● [b) c)]			● [b) d)]				● [b) d)]						
皮膚刺激性														●					●	
接着性			●							●										
薬物濃度測定用採血	非加温	●	●	●	●	●	●	●	●	● [e)]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	貼付中加温	●	●	●	●	●	●	●	●	● [e)]		●		●			●	●	●	●
	除去後加温	●			●					● [e)]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象		←→																		

a) 加温開始直前及び加温終了直後に測定した。
b) 非加温で実施
c) 貼付中加温で実施
d) 除去後加温で実施
e) 治験薬除去前に実施した。

表 2.7.6.7- 3　治験のスケジュール（各期 Day 3 以降）

項目		第 1 期、第 2 期、第 3 期					中止時 a)	事後検査 b) 最終の治験薬除去 6~8 日後
		Day 3		Day 4	Day 5			
		12:00 48 hr	24:00 60 hr	12:00 72 hr	9:00 93 hr	12:00 96 hr		
入所期間		←―――	―――	―――	―――	―――→		来所
診察		●		●		●	●	●
バイタルサイン		●		●		●	●	●
12 誘導心電図検査		●		●		●	●	●
臨床検査	血液学的検査							
	血液生化学的検査				●		●	● b)
	内分泌検査							
	尿検査							
皮膚刺激性		●		●		●	●	●
接着性							●	
薬物濃度測定用採血	非加温	●	●	●		●	●	
	貼付中加温	●	●	●		●	●	
	除去後加温	●	●	●		●	●	
有害事象		←―――	―――	―――	―――	―――→		

a) 退所前に中止した場合に可能な限り実施することとした。
b) 事後検査は 10 時間以上絶食のうえ実施した。

1.7 統計手法

1.7.1 解析対象集団

1) 薬物動態解析対象集団

治験薬を貼付された被験者のうち、選択基準逸脱又は除外基準に該当せず、貼付後の妥当な薬物動態データを一つでも有する被験者を、薬物動態の評価対象とした。

2) 薬物動態比較対象集団

薬物動態解析対象集団のうち、非加温及び貼付中加温のデータがそろっている被験者、又は非加温及び除去後加温のデータがそろっている被験者を、薬物動態の比較対象とした。

3) 安全性解析対象集団

治験薬を貼付されたすべての被験者を、安全性の評価対象とした。

1.7.2 データ解析

1.7.2.1 被験者の内訳

すべての被験者を対象とし、被験者の内訳を作成した。

1.7.2.2 治験薬の投与・遵守状況

被験者ごとの治験薬の投与状況の一覧表を作成した。

1.7.2.3 重要な治験実施計画からの逸脱

重要な治験実施計画からの逸脱（IPDs）は、本治験で発生したすべての逸脱のレビュー完了後に確定することとした。IPDs となる可能性のある逸脱には、選択基準からの逸脱、及び除外基準への抵触が該当するが、これらに限定されるものではない。IPDs の一覧表を作成した。

1.7.2.4 被験者背景

各解析対象集団で、投与群ごとに年齢、身長、体重及び BMI の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値）を算出した。

1.7.2.5 併用薬

すべての薬剤は WHO Drug Dictionary Enhanced extended with WHO Herbal Dictionary を用いて読み替え、被験者ごとの併用薬の使用状況の一覧表を作成した。

1.7.3 薬物動態解析

1.7.3.1.1 薬物動態パラメータの算出方法

ブロナンセリンについて、被験者ごとに各薬物動態パラメータを以下の方法により求めた。なお、薬物動態データのある被験者すべてのパラメータを算出した。

C_{max}　：　実測値から求めた。
AUC_{0-t}　：　最終サンプリング時間 t まで台形法で求めた。[本治験では t=96(時間)]
$AUC_{0-\infty}$　：　最終検出時点までは台形法で求め、それ以降は指数関数で外挿して求めた。
λz　：　検出最終点及びそこから遡った数ポイント（3 時点以上）の対数変換値が直線的な推移を示すことを確認したうえで、直線回帰により求めた。
$t_{1/2}$　：　λz から求めた。
t_{max}　：　実測値から求めた。
$C_{max,20-24}$　：　実測値から求めた（非加温、貼付中加温）。
AUC_{20-24}　：　台形法により算出した（非加温、貼付中加温）。
$C_{ave,20-24}$　：　AUC_{20-24} / 4（非加温、貼付中加温）。
$C_{max,24-28}$　：　実測値から求めた（非加温、除去後加温）。
AUC_{24-28}　：　台形法により算出した（非加温、除去後加温）。
$C_{ave,24-28}$　：　AUC_{24-28} / 4（非加温、除去後加温）。

1.7.3.2　薬物動態に関する結果

薬物動態解析対象集団で、各時点での血漿中ブロナンセリン濃度及び前項に記載した薬物動態パラメータの未変換データの要約統計量、変動係数（CV）及び幾何平均値を算出した。貼付中加温では $C_{max,20-24}$ 及び AUC_{20-24}、除去後加温では $C_{max,24-28}$ 及び AUC_{24-28} の、個々の被験者での非加温との比の要約統計量、CV 及び幾何平均値を算出した。定量限界未満（BLQ）の血漿中濃度は、表及び一覧表では「BLQ」と表示し、要約統計量の算出は「0」として集計した。

1.7.3.2.1　薬物動態の比較方法

薬物動態比較対象集団で、下記のとおり評価した。

- 非加温及び貼付中加温の比較
  $C_{max,20-24}$ 及び AUC_{20-24} がそろっている被験者で、貼付中加温の影響を検討した。
- 非加温及び除去後加温の比較
  $C_{max,24-28}$、及び AUC_{24-28} がそろっている被験者で、除去後加温の影響を検討した。

1) 対数変換
各薬物動態パラメータは、対数変換値を用いた。
2) 統計的手法
各薬物動態パラメータの対数変換値の非加温と加温の平均値の差（点推定値）を

求め、更に分散分析により得られる残差分散の値を用いてその90%及び95%信頼区間を算出した。

1.7.4 有効性の解析

有効性の解析は行わなかった。

1.7.5 安全性

有害事象以外の安全性の解析は、症例報告書に記録された評価時期で行った。

1.7.5.1 有害事象

すべての有害事象は医薬品規制調和国際会議医薬用語集（MedDRA）version 19.1で読み替えた。有害事象は投与群別、MedDRAの器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。

安全性解析対象集団で、用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに、以下の有害事象の発現頻度を算出した。副作用に対しても同様の集計を実施した。

- すべての有害事象（発現件数、発現割合）
- 重症度別（軽度、中等度、重度）

有害事象の集計は以下に従った。

- 発現割合は、用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに、同じ被験者が同一SOC内又は同一PTの有害事象を複数回発現した場合、いずれも1名で集計した。
- 重症度別では、用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに、同じ被験者が同一SOC内又は同一PTで重症度の異なる有害事象を発現した場合、それぞれで最も高い重症度で集計した。
- 治験薬との因果関係は、用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに、同じ被験者が同一のSOC及びPT内で複数の有害事象が認められ、いずれかが「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、又は「明らかに関連あり」と評価した有害事象は「関連あり」として集計した。

死亡、重篤、投与中止に至った有害事象の一覧表を、すべての有害事象の一覧表と同様に作成した。

1.7.5.2 臨床検査・12誘導心電図検査・バイタルサイン・皮膚刺激性

連続値は、用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに評価時期ごとの検査値の要約統計量を算出した。離散値は、用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに評価時期ごとの被験者数及び割合を算出した。

1.7.6 製剤の接着性

用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに、評価時期ごとの各接着性スコアの被

験者数及び割合を算出した。

1.7.7 皮膚温度

用法（非加温、貼付中加温、除去後加温）ごとに、評価時期ごとの皮膚温度の要約統計量を算出した。

1.7.8 中間解析

中間解析は実施しなかった。

1.7.9 欠測データの取扱い

欠測値は補完しなかった。

1.7.10 ベースラインの定義

各期の臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び皮膚刺激性のベースラインは、各期の Day 1 貼付前の結果とした。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7- 4 に示した。本治験では 12 名の被験者が非加温先行群、貼付中加温先行群、除去後加温先行群に 4 名ずつランダムに割り当てられ、全被験者が DSP-5423P の貼付を受けた。すべての被験者が治験を完了し、治験薬貼付後に中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7- 4　Disposition - All Subjects

	Start with Non-warming N = 4	Start with Warming on Patch N = 4	Start with Warming after Patch Removal N = 4	Total N = 12
Period 1				
Treated	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Discontinued	0	0	0	0
Period 2				
Treated	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Discontinued	0	0	0	0
Period 3				
Treated	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Discontinued	0	0	0	0
Study Completed	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)

- Total is the sum of all subjects in all treatment sequence groups.
- Percentages are based on the number of subjects who were applied DSP-5423P at Period 1.

2.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.3 解析対象集団

投与群別の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7- 5 に示した。

除外された被験者はいなかったため、いずれの解析対象集団（安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬物動態比較対象集団）も同一であった。

表 2.7.6.7- 5　Analysis Populations by Treatment Sequence Group - All Subjects

	Start with Non-warming N = 4	Start with Warming on Patch N = 4	Start with Warming after Patch Removal N = 4	Total N = 12
Safety Population	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
PK Population	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
PK Comparison Population	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)

- Total is the sum of all subjects in all treatment sequence groups.
- Percentages are based on the number of subjects who were applied DSP-5423P at Period 1.

2.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7- 6 に示した。被験者はすべてアジア人男性で、全被験者での平均年齢は 27.7 歳、平均身長は 170.94 cm、平均体重は 59.07 kg、平均 BMI 値は 20.22 kg/m^2 であり、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.7- 6　Demographics and Baseline Characteristics - Safety Population

	Start with Non-warming N = 4	Start with Warming on Patch N = 4	Start with Warming after Patch Removal N = 4	Total N = 12
Sex				
Male	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Female	0	0	0	0
Age at Informed Consent (years)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	27.0 (6.38)	29.5 (5.20)	26.5 (5.92)	27.7 (5.47)
Median	25.0	31.5	24.5	26.5
Min, Max	22, 36	22, 33	22, 35	22, 36
Race				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)

	Start with Non-warming N = 4	Start with Warming on Patch N = 4	Start with Warming after Patch Removal N = 4	Total N = 12
Black or African American	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity				
Hispanic or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Height at Screening Period (cm)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	170.55 (7.111)	169.05 (3.327)	173.23 (5.494)	170.94 (5.319)
Median	170.60	170.55	171.30	171.00
Min, Max	162.4, 178.6	164.1, 171.0	169.0, 181.3	162.4, 181.3
Weight at Screening Period (kg)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	60.63 (6.100)	56.03 (1.263)	60.55 (5.213)	59.07 (4.800)
Median	62.40	55.95	60.10	57.30
Min, Max	52.2, 65.5	54.7, 57.5	55.4, 66.6	52.2, 66.6
BMI at Screening Period (kg/m2)				
n	4	4	4	12
Mean (SD)	20.86 (1.987)	19.61 (0.519)	20.19 (1.771)	20.22 (1.513)
Median	20.61	19.51	19.59	19.73
Min, Max	18.8, 23.4	19.1, 20.3	18.8, 22.7	18.8, 23.4

- Abbreviations: SD = Standard deviation; Min = Minimum; Max = Maximum
- Total is the sum of all subjects in all treatment sequence groups.
- Percentages are based on the number of subjects who were applied DSP-5423P at Period 1.
- BMI (kg/m2) = weight (kg)/ height (m)2

2.5 接着性

用法別の製剤の接着性スコアの要約を表 2.7.6.7- 7 に示した。貼付開始 24 時間後までの製剤の接着性スコアは、被験者 1 名で非加温の貼付開始 24 時間後、除去後加温の貼付開始 20 時間後及び 24 時間後に 2（製剤のほぼ半分が浮いている/はがれている状態）となり、サージカルテープによる補強処置が行われた。当該被験者の他の時点及び残りの 11 名では 0（製剤が完全に貼り付いている状態）又は 1［製剤の端（一部）が浮いている/はがれている状態］であった。

治験依頼者は、Blinded Data Review Meeting で、接着性スコアが 1 以上と判定された時点

及びその前後の薬物動態データの採否を検討した。接着性スコアが 1 では製剤の大部分は接着していたことから、また、接着性スコアが 2 では当該被験者の血漿中ブロナンセリン濃度推移から、それぞれ薬物動態評価への影響はないと判断し、すべてのデータを解析データとして採用した。

表 2.7.6.7- 7　Adhesiveness - Safety Population

Visit	Score	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
DAY 1 (1hr)	n	12	12	12
	0. Patch sticks completely	11 (91.7%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	1 (8.3%)	0	0
	2. Half of patch is getting unstuck	0	0	0
	3. Patch is almost unstuck	0	0	0
	4. Patch came off completely	0	0	0
DAY 1 (4hr)	n	12	12	12
	0. Patch sticks completely	10 (83.3%)	11 (91.7%)	12 (100.0%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0
	2. Half of patch is getting unstuck	0	0	0
	3. Patch is almost unstuck	0	0	0
	4. Patch came off completely	0	0	0
DAY 1 (8hr)	n	12	12	12
	0. Patch sticks completely	10 (83.3%)	11 (91.7%)	11 (91.7%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	2 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
	2. Half of patch is getting unstuck	0	0	0
	3. Patch is almost unstuck	0	0	0
	4. Patch came off completely	0	0	0
DAY 1 (12hr)	n	12	12	12
	0. Patch sticks completely	9 (75.0%)	11 (91.7%)	11 (91.7%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	3 (25.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
	2. Half of patch is getting unstuck	0	0	0
	3. Patch is almost unstuck	0	0	0
	4. Patch came off completely	0	0	0
DAY 2 (20hr)	n	12	12	12
	0. Patch sticks completely	9 (75.0%)	10 (83.3%)	11 (91.7%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	3 (25.0%)	2 (16.7%)	0
	2. Half of patch is getting unstuck	0	0	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0	0	0
	4. Patch came off completely	0	0	0

Visit	Score	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
DAY 2 (24hr)	n	12	12	12
	0. Patch sticks completely	9 (75.0%)	8 (66.7%)	11 (91.7%)
	1. Edge of patch is getting unstuck	2 (16.7%)	4 (33.3%)	0
	2. Half of patch is getting unstuck	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)
	3. Patch is almost unstuck	0	0	0
	4. Patch came off completely	0	0	0

- n is the total number of subjects with the corresponding visit value available, and is used as the denominator to calculate percentages.

2.6 皮膚温度

用法別の皮膚温度の要約を表 2.7.6.7- 8 に示した。貼付中加温及び除去後加温は加温開始直前・加温終了直後の加温箇所の皮膚温度を、非加温は各測定時点の貼付箇所周辺の皮膚温度を示した。

非加温の貼付開始 20、22、24、26 時間後の皮膚温度の平均値は、それぞれ 33.10°C、35.17°C、33.36°C、35.40°C と約 2°C の範囲で上下した。

貼付中加温の皮膚温度の平均値は、加温開始直前（貼付開始 20 時間後）で 33.04°C、加温終了直後（貼付開始 22 時間後）で 37.23°C と加温（設定：40°C）により約 4°C 上昇した。除去後加温の皮膚温度の平均値は、加温開始直前（貼付開始 24 時間後）で 33.27°C、加温終了直後（貼付開始 26 時間後）で 37.41°C と加温により約 4°C 上昇した。貼付中加温及び除去後加温の加温開始直前の皮膚温度の平均値は、非加温の同時点の皮膚温度の平均値と同程度であった。

表 2.7.6.7- 8　Skin Temperature - Safety Population

Visit	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
DAY 2 (20hr)			
n	12	12	.
Mean (SD)	33.10 (0.439)	33.04 (0.543)	.
Median	33.25	33.15	.
Min, Max	32.2, 33.6	32.0, 33.7	.
DAY 2 (22hr)			
n	12	12	.
Mean (SD)	35.17 (0.412)	37.23 (0.582)	.
Median	35.30	37.45	.
Min, Max	34.4, 35.7	35.9, 37.8	.
DAY 2 (24hr)			

Visit	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
n	12	.	12
Mean (SD)	33.36 (0.682)	.	33.27 (0.491)
Median	33.40	.	33.40
Min, Max	31.8, 34.2	.	32.4, 34.1
DAY 2 (26hr)			
n	12	.	12
Mean (SD)	35.40 (0.477)	.	37.41 (0.312)
Median	35.50	.	37.35
Min, Max	34.1, 35.9	.	37.1, 38.0

- Abbreviations: SD = Standard deviation; Min = Minimum; Max = Maximum
- Temperature unit: C
- n is the total number of subjects with the corresponding visit value available for each regimen.

2.7 薬物動態

2.7.1 血漿中薬物濃度

薬物動態解析対象集団 12 名に非加温、貼付中加温、除去後加温の各用法で DSP-5423P 1 枚を単回貼付したときの平均血漿中ブロナンセリン濃度推移（平均±標準偏差）を図 2.7.6.7-3（貼付中加温及び非加温）及び図 2.7.6.7- 4（除去後加温及び非加温）に示した。平均血漿中ブロナンセリン濃度は、いずれの用法でも治験薬貼付後、徐々に上昇し、貼付開始 24 時間前後で最高濃度に到達した後、緩やかに低下した。平均血漿中ブロナンセリン濃度は、いずれの用法とも同様の推移を示した。

図 2.7.6.7- 3　Mean (+/− Standard Deviation) Plasma Blonanserin Concentration-time Profiles for Non-warming and Warming on Patch Regimens on Linear and Semi-logarithmic Scales - PK Population

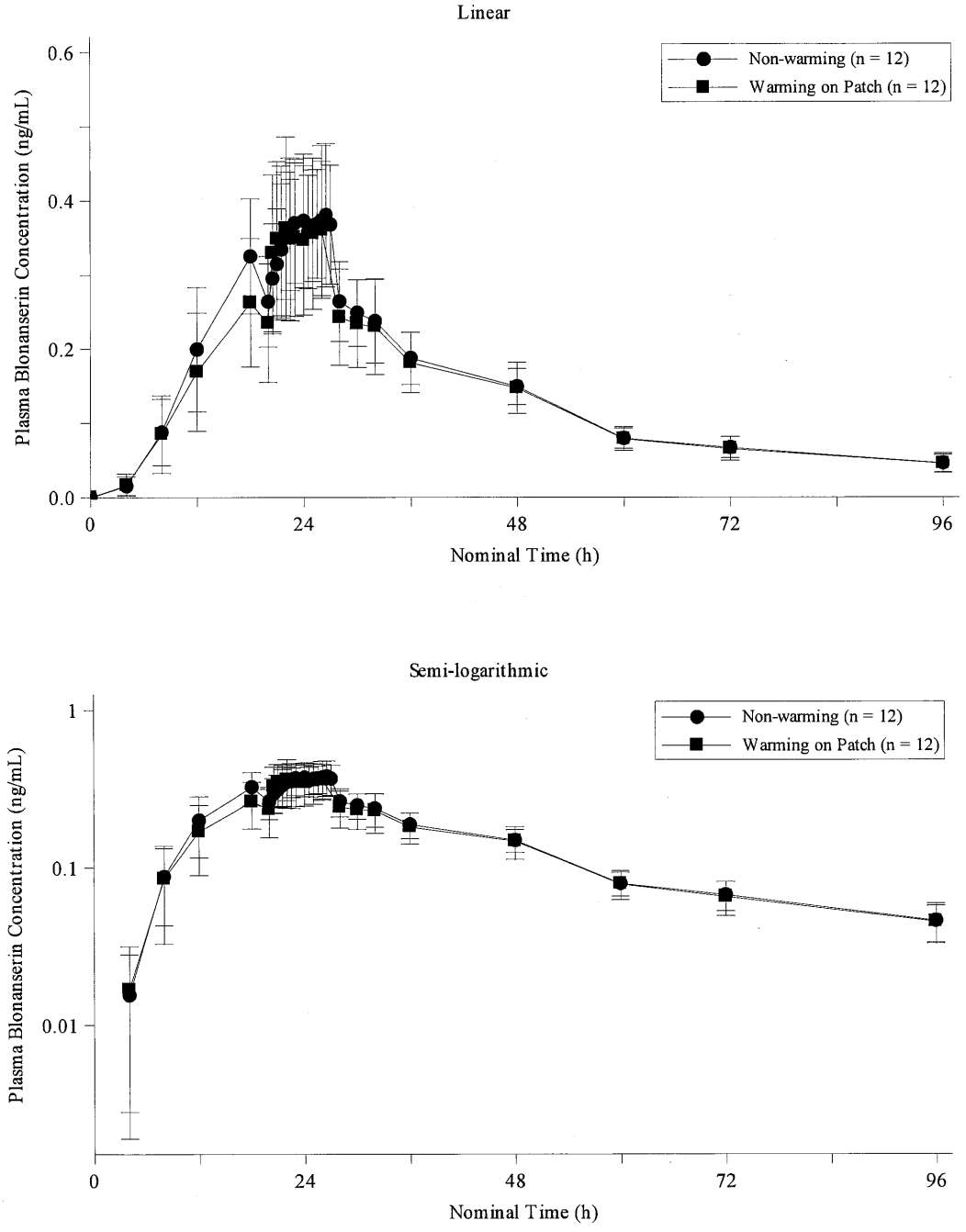
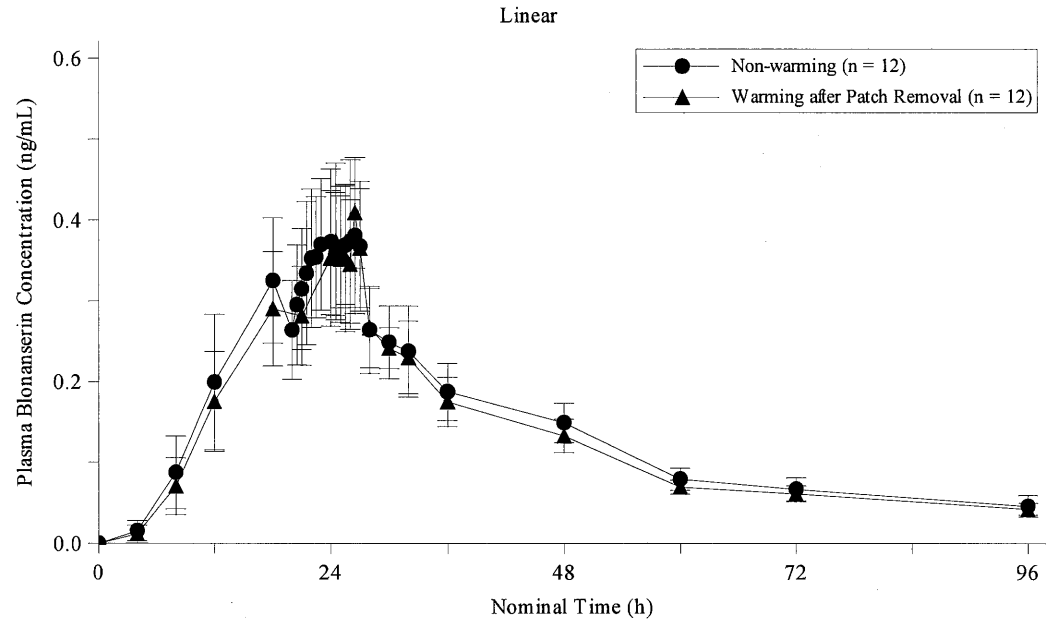
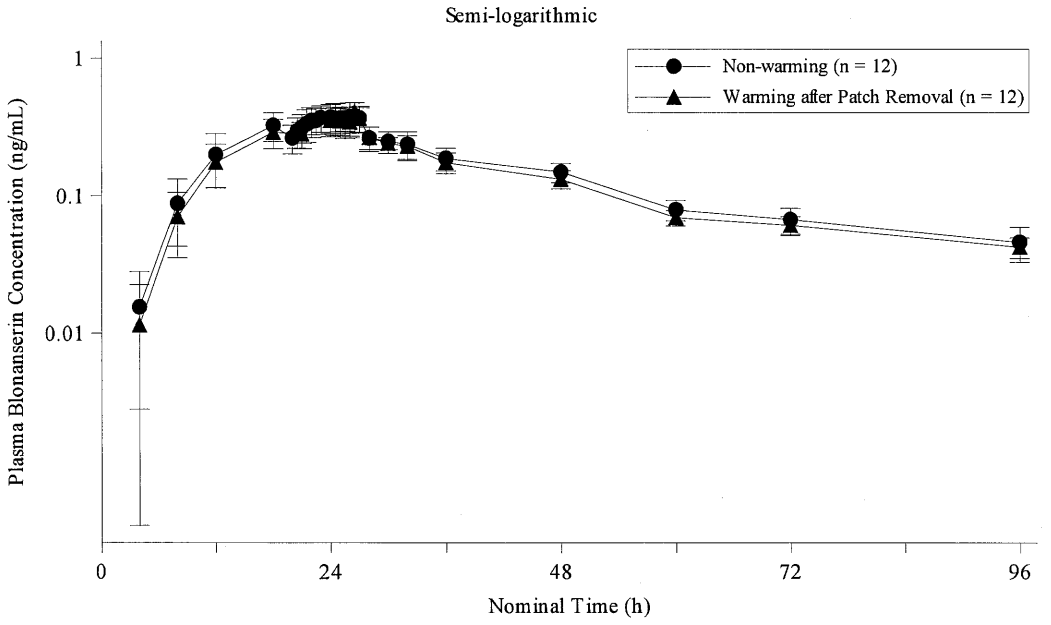


図 2.7.6.7- 4　Mean (+/− Standard Deviation) Plasma Blonanserin Concentration-time Profiles for Non-warming and Warming after Patch Removal Regimens on Linear and Semi-logarithmic Scales - PK Population





2.7.2　血漿中薬物動態パラメータ

用法別のブロナンセリンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7- 9～表 2.7.6.7- 11 に示した。C_{max} の算術平均値±標準偏差は非加温、貼付中加温、除去後加温でそれぞれ 0.417±0.090 ng/mL、0.400±0.099 ng/mL、0.422±0.075 ng/mL であり、各用法で同様であった。血漿中ブロナンセリン濃度の t_{max} の中央値（最大値、最小値）は、非加温が 25.3（22.0、27.0）時間、貼付中加温が 22.8（21.0、26.0）時間、除去後加温が 26.5（24.5、26.5）時間であり、貼付中加温及び除去後加温とも非加温とほぼ同様の時間で最高濃度に到達した。$t_{1/2}$ の算術平均値±標準偏差は非加温、貼付中加温、除去後加温でそれぞれ 41.92±16.97 時間、38.07±11.53 時間、51.33±24.79 時間であり、ブロナンセリンはいずれの用法でもほぼ同様の $t_{1/2}$ で血中より消失した。

DSP-5423P 貼付後の薬物動態パラメータに用法間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.7- 9　Summary of Plasma Blonanserin Pharmacokinetic Parameters for Non-Warming Regimen - PK Population

Part I of II

Regimen	Statistic	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC0-inf (h*ng/mL)	AUC0-t (h*ng/mL)	AUC0-last (h*ng/mL)	lambda_z (/h)	t1/2 (h)
Non-warming	n	12	12	12	12	12	12	12
	Arithmetic Mean	0.41674	24.95	16.187	13.161	13.161	0.0188	41.920
	SD	0.08970	1.75	4.459	2.765	2.765	0.0063	16.967
	CV (%)	21.5	7.0	27.5	21.0	21.0	33.8	40.5
	Geometric Mean	0.40744	24.89	15.606	12.868	12.868	0.0177	39.214
	Geometric CV (%)	22.9	7.1	29.3	23.1	23.1	38.5	38.5
	Median	0.4304	25.3	15.93	13.41	13.41	0.018	37.57
	Minimum	0.2660	22.0	9.34	8.13	8.13	0.009	24.33
	Maximum	0.5577	27.0	24.21	17.39	17.39	0.028	79.43

Part II of II

Regimen	Statistic	Cmax,20-24 (ng/mL)	tmax,20-24 (h)	AUC20-24 (h*ng/mL)	Cave,20-24 (ng/mL)	Cmax,24-28 (ng/mL)	tmax,24-28 (h)	AUC24-28 (h*ng/mL)	Cave,24-28 (ng/mL)
Non-warming	n	12	12	12	12	12	12	12	12
	Arithmetic Mean	0.39412	22.90	1.355	0.33874	0.41390	25.61	1.421	0.35534
	SD	0.08899	0.61	0.303	0.07581	0.08830	1.20	0.302	0.07538
	CV (%)	22.6	2.7	22.4	22.4	21.3	4.7	21.2	21.2
	Geometric Mean	0.38403	22.90	1.320	0.33009	0.40489	25.58	1.390	0.34746
	Geometric CV (%)	24.9	2.7	24.9	24.9	22.6	4.7	23.0	23.0
	Median	0.4099	23.0	1.40	0.3501	0.4255	25.8	1.46	0.3658
	Minimum	0.2303	22.0	0.78	0.1947	0.2660	23.9	0.87	0.2176
	Maximum	0.5501	23.9	1.88	0.4696	0.5577	27.0	1.89	0.4728

- Abbreviations: CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

表 2.7.6.7- 10　Summary of Plasma Blonanserin Pharmacokinetic Parameters for Warming on Patch Regimen - PK Population

Part I of II

Regimen	Statistic	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC0-inf (h*ng/mL)	AUC0-t (h*ng/mL)	AUC0-last (h*ng/mL)	lambda_z (/h)	t1/2 (h)
Warming on Patch	n	12	12	12	12	12	12	12
	Arithmetic Mean	0.40003	23.33	15.035	12.433	12.433	0.0199	38.065
	SD	0.09920	1.89	4.289	3.342	3.342	0.0063	11.530
	CV (%)	24.8	8.1	28.5	26.9	26.9	31.8	30.3
	Geometric Mean	0.38566	23.26	14.353	11.917	11.917	0.0190	36.440
	Geometric CV (%)	31.2	8.0	35.0	33.7	33.7	32.0	32.0
	Median	0.4077	22.8	15.02	12.02	12.02	0.017	39.99
	Minimum	0.1700	21.0	6.05	5.00	5.00	0.011	21.88
	Maximum	0.5155	26.0	21.75	17.56	17.56	0.032	60.38

Part II of II

Regimen	Statistic	Cmax,20-24 (ng/mL)	tmax,20-24 (h)	AUC20-24 (h*ng/mL)	Cave,20-24 (ng/mL)
Warming on Patch	n	12	12	12	12
	Arithmetic Mean	0.38889	21.99	1.361	0.34018
	SD	0.11148	0.96	0.408	0.10207
	CV (%)	28.7	4.4	30.0	30.0
	Geometric Mean	0.36819	21.97	1.278	0.31953
	Geometric CV (%)	39.9	4.3	43.7	43.7
	Median	0.3946	22.0	1.37	0.3430
	Minimum	0.1279	21.0	0.39	0.0981
	Maximum	0.5155	23.9	1.84	0.4605

- Abbreviations: CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

表 2.7.6.7- 11　Summary of Plasma Blonanserin Pharmacokinetic Parameters for Warming after Patch Removal Regimen - PK Population

Part I of II

Regimen	Statistic	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC0-inf (h*ng/mL)	AUC0-t (h*ng/mL)	AUC0-last (h*ng/mL)	lambda_z (/h)	t1/2 (h)
Warming after Patch Removal	n	12	12	12	12	12	12	12
	Arithmetic Mean	0.42210	25.92	15.354	12.114	12.114	0.0160	51.330
	SD	0.07517	0.79	2.842	2.111	2.111	0.0062	24.788
	CV (%)	17.8	3.1	18.5	17.4	17.4	39.1	48.3
	Geometric Mean	0.41594	25.91	15.097	11.939	11.939	0.0148	46.949
	Geometric CV (%)	18.1	3.1	19.7	18.2	18.2	44.7	44.7
	Median	0.4198	26.5	16.02	12.18	12.18	0.015	46.09
	Minimum	0.3151	24.5	10.97	8.80	8.80	0.006	24.68
	Maximum	0.5388	26.5	19.10	15.23	15.23	0.028	112.98

Part II of II

Regimen	Statistic	Cmax,24-28 (ng/mL)	tmax,24-28 (h)	AUC24-28 (h*ng/mL)	Cave,24-28 (ng/mL)
Warming after Patch Removal	n	12	12	12	12
	Arithmetic Mean	0.42210	25.92	1.408	0.35211
	SD	0.07517	0.79	0.281	0.07037
	CV (%)	17.8	3.1	20.0	20.0
	Geometric Mean	0.41594	25.91	1.383	0.34564
	Geometric CV (%)	18.1	3.1	20.4	20.4
	Median	0.4198	26.5	1.35	0.3384
	Minimum	0.3151	24.5	0.97	0.2434
	Maximum	0.5388	26.5	1.89	0.4717

- Abbreviations: CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

2.7.3　血漿中薬物動態比較

貼付中加温及び除去後加温の加温開始から加温終了 2 時間後までの主要なパラメータ（AUC 及び C_{max}）を非加温と比較した結果を表 2.7.6.7- 12 に示した。貼付中加温と非加温の AUC_{20-24} 及び $C_{max,20-24}$ の幾何平均比（貼付中加温/非加温）の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 96.80%（87.79～106.73%）及び 95.88%（88.53～103.83%）であった。除去後加温と非加温の AUC_{24-28} 及び $C_{max,24-28}$ の幾何平均比（除去後加温/非加温）の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 99.48%（92.56～106.91%）及び 102.73%（96.81～109.02%）であった。比較したすべてのパラメータで、非加温に対する貼付中加温及び除去後加温の幾何平均比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準の範囲内（80～125%）であった。

表 2.7.6.7- 12　Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters - PK Comparison Population

Comparison Regimen	Parameter	Units	Test Geo LSM	Reference Geo LSM	Ratio (%)	90% CI	95% CI
Warming on Patch/Non-Warming	AUC20-24	h*ng/mL	1.28	1.32	96.80	(87.79, 106.73)	(85.81, 109.20)
	Cmax,20-24	ng/mL	0.37	0.38	95.88	(88.53, 103.83)	(86.89, 105.79)
Warming after Patch Removal/Non-Warming	AUC24-28	h*ng/mL	1.38	1.39	99.48	(92.56, 106.91)	(91.01, 108.73)
	Cmax,24-28	ng/mL	0.42	0.40	102.73	(96.81, 109.02)	(95.47, 110.54)

- Abbreviations: CI = confidence interval; Geo LSM = Geometric least-squares mean.
- Reference: Non-Warming Regimen
- Test: Warming on Patch or Warming after Patch Removal Regimen
- Ratio: Test Geo LSM/Reference Geo LSM

2.8 安全性

2.8.1 有害事象

2.8.1.1 有害事象発現状況

用法別（非加温、貼付中加温、除去後加温）の有害事象の発現状況を表 2.7.6.7- 13 に示した。有害事象は、非加温で 12 名中 2 名（16.7%）、貼付中加温で 12 名中 2 名（16.7%）、除去後加温で 12 名中 1 名（8.3%）に発現した。

いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の貼付中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.7- 13　Summary of Adverse Events - Safety Population

	Non-warming N = 12			Warming on Patch N = 12			Warming after Patch Removal N = 12		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
AE	2	(16.7%)	2	2	(16.7%)	2	1	(8.3%)	1
Death	0			0			0		
Serious	0			0			0		
Leading to discontinuation	0			0			0		
AE related to DSP-5423P	0			0			0		
Death	0			0			0		
Serious	0			0			0		
Leading to discontinuation	0			0			0		

- Abbreviations: AE = Adverse event
- AEs are defined as occurring during the study from the initial application of DSP-5423P date through follow-up.
- Adverse events related to study drug are defined as adverse events reported as 'Possible', 'Probable' or 'Definite'.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experienced multiple adverse events are counted only once in each category in each regimen.

2.8.1.2 有害事象の分析

2.8.1.2.1 有害事象

用法別のすべての有害事象を表 2.7.6.7- 14 に示した。発現した有害事象は、非加温で鼻咽頭炎及び扁桃炎が 12 名中各 1 名（8.3%）、貼付中加温で鼻咽頭炎が 12 名中 2 名（16.7%）、除去後加温で鼻咽頭炎が 12 名中 1 名（8.3%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.7.6.7- 14　Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
Subjects with any AE	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1 (8.3%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Tonsillitis（扁桃炎）	1 (8.3%)	0	0

- Abbreviations: AE = Adverse event
- AEs are defined as occurring during the study from the initial application of DSP-5423P date through follow-up.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common SOC and Preferred Term are counted only once in each regimen.

2.8.1.2.2　重症度別の有害事象

用法別のすべての有害事象を、重症度ごとに表 2.7.6.7- 15 に示した。発現した有害事象はすべて軽度であった。

表 2.7.6.7- 15　Adverse Events by Maximum Severity, System Organ Class and Preferred Term - Safety Population

System Organ Class Preferred Term Severity	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
Subjects with any AE			
Mild	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Total	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Mild	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1 (8.3%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Mild	1 (8.3%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Moderate	0	0	0

System Organ Class Preferred Term Severity	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
Severe	0	0	0
Tonsillitis（扁桃炎）	1 (8.3%)	0	0
Mild	1 (8.3%)	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0

- Abbreviations: AE = Adverse event
- AEs are defined as occurring during the study from the initial application of DSP-5423P date through follow-up.
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common SOC and Preferred Term are counted only once by the maximum severity.

2.8.2 死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び他の重要な有害事象

2.8.2.1 死亡

死亡に至った有害事象はなかった。

2.8.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

2.8.2.3 その他の重要な有害事象

2.8.2.3.1 投与中止に至った有害事象

治験薬の貼付中止に至った有害事象はなかった。

2.8.3 臨床検査値の評価

2.8.3.1 治験期間を通しての臨床検査

治験期間を通して臨床的に意義のある臨床検査値の変動はなかった。

2.8.3.2 個々の被験者での変化

いずれの被験者にも臨床的に意義のある臨床検査値異常はなかった。

2.8.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.8.4.1 バイタルサイン

治験期間を通して臨床的に意義のあるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.8.4.2 12 誘導心電図検査

治験期間を通して臨床的に意義のある 12 誘導心電図検査所見はなかった。

2.8.4.3 皮膚刺激性

用法別の皮膚刺激性スコアの判定結果を表 2.7.6.7- 16 に示した。

皮膚刺激性スコアは、被験者 1 名で非加温の貼付開始 32 時間後及び 48 時間後に 0.5（軽い紅斑）であったことを除き、すべての被験者のすべての時点で 0（反応なし）であった。

表 2.7.6.7- 16　Skin Irritation - Safety Population

Visit	Score	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
Baseline	n	12	12	12
	0. Negative	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0
DAY 2 (26hr)	n	12	12	12
	0. Negative	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0
DAY 2 (32hr)	n	12	12	12
	0. Negative	11 (91.7%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	1 (8.3%)	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0
DAY 3 (48hr)	n	12	12	12
	0. Negative	11 (91.7%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	1 (8.3%)	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0

Visit	Score	Non-warming N = 12	Warming on Patch N = 12	Warming after Patch Removal N = 12
DAY 4 (72hr)	n	12	12	12
	0. Negative	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0
DAY 5 (96hr)	n	12	12	12
	0. Negative	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0
Follow up	n	4	4	4
	0. Negative	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)
	0.5. Faint erythema	0	0	0
	1. Erythema	0	0	0
	2. Erythema + Edema	0	0	0
	3. Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles	0	0	0
	4. Coalescing vesicles	0	0	0

- n is the total number of subjects with the corresponding visit value available, and is used as the denominator to calculate percentages.

3. 結論

健康成人男性 12 名に DSP-5423P 40 mg 1 枚を 24 時間単回貼付し、貼付中又は除去後に貼付箇所を加温することによる薬物動態及び安全性への影響を検討した。

DSP-5423P 40 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推移及び薬物動態パラメータは非加温、貼付中加温、除去後加温のいずれの用法でも同様であり、貼付中又は除去後に貼付箇所を加温（設定：40°C）することによる薬物動態への影響は認められなかった。また、安全性への影響も認められなかった。