ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.2　緒言

大日本住友製薬株式会社

2.2 緒言

ブロナンセリンは、大日本住友製薬が創製した非定型抗精神病薬で、経口剤として2008年1月に統合失調症を効能・効果として承認された。ブロナンセリンは統合失調症の症状改善に関連する受容体であるドパミン D_2、D_3 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への強い拮抗作用を有する一方、副作用に関連するヒスタミン H_1、ムスカリン M_1、セロトニン 5-HT_{2C}、ムスカリン M_3 及びアドレナリン α_1 受容体への親和性は低く、優れた薬理学的特長を有している（2.6.2 項及び 1.13.1.1CTD2.6.2.2 参照）。

統合失調症は、思考・行動・感情などを統合する能力が長期にわたって低下した結果、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状や、感情的引きこもり・自閉・意欲減退などの陰性症状に加えて、記憶力・集中力・遂行機能・注意及び言語流暢性などの認知機能障害を中核症状とする精神疾患である。本疾患は青年期に発症することが多く、再燃と寛解を繰り返す進行期を経て、疾病の状態が安定した安定期（残遺期）に移行するといった慢性的な経過をたどる。

統合失調症の治療では、薬物治療と心理社会的治療を共に継続させることが重要である。薬物治療の継続には効果、忍容性、アドヒアランスが重要であると報告されているが、統合失調症患者のアドヒアランスは極めて不良である。アドヒアランスには、主に環境要因、薬物要因、患者要因が影響を与える要素として論じられてきたが、近年では投与剤型も重要視されている。患者自身が好む使い心地の良い剤型を選択し、治療に前向きになることができれば、アドヒアランス向上が期待される。現在承認されている抗精神病薬は、経口剤と注射剤のみであることから、これら以外の新しい剤型が治療の選択肢として提供されることは、患者が自身の好みの剤型を選択できる可能性を高めることとなる。

また、アドヒアランス向上の手段として近年精神科治療で医療スタッフと患者が治療方針について意思決定する共同作業（Shared decision making、以下 SDM）が注目されている。様々な治療選択肢の中から、患者と医療スタッフ双方が SDM により治療の方向性を決定することが、患者の治療への参加意欲を引き出し、アドヒアランスを向上させる有用な手法であると論じられている。新たな剤型が加わること、すなわち SDM の場面で提示可能な薬剤の剤型選択肢が増えることは、多様な患者の嗜好にこれまで以上に応えることが可能となることから、アドヒアランスの向上につながると期待されている。

ロナセンテープはブロナンセリンの経皮吸収型製剤で、抗精神病薬としては国内外で上市されていない初めての剤型である。ブロナンセリンを経口剤から経皮吸収型製剤にすることで期待されることとして、(1) 用法が1日2回食後投与から1日1回貼付になる、(2) 血漿中ブロナンセリン濃度及びドパミン D_2 受容体占有率の変動が小さくなり、受容体占有率が治療域で維持されやすく安定した効果が得られ、高曝露時に発現する副作用が軽減する、(3) 消化管吸収ではないため小腸及び肝臓での初回通過効果を受けないことから、CYP3A4 の阻害や誘導作用を持つ薬剤等との併用による相互作用を受けにくくなる、の3点が挙げられる。このように、ロナセンテープはロナセン錠とは異なる特長を持ち、安全性リスクを軽減できると考えた。また、本剤は経皮吸収型製剤の一般的特長を有しており、

患者、家族及び医療スタッフにとって利便性の高い剤であると考える。抗精神病薬として経皮吸収型製剤が加わることで、医療現場に新たな治療選択肢・剤型選択肢の提供が可能となり、SDM にも大きく貢献すると考える。

これらを踏まえ、医療現場に新たな治療選択肢・剤型選択肢となる抗精神病薬を開発することは、患者の嗜好や希望に沿い、SDM の場でも有用と期待できることから意義があると考えた。アドヒアランスの向上、更には治療継続への貢献を目指し、経皮吸収型製剤であるロナセンテープを開発するに至った。

第 1 相試験実施後、医薬品後期第 II 相試験開始前相談（1.13.2.1 参照、#[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、用量設定試験として第 2 相試験である Positron emission tomography を活用した試験（D4904019: 資料番号 5.3.4.2.01）を実施した。その後、医薬品第 II 相試験終了後相談（1.13.2.2 参照、#[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、機構の助言を踏まえ第 3 相試験（D4904020: 資料番号 5.3.5.1.01）及び長期投与試験（D4904040: 資料番号 5.3.5.2.01）を実施した。その結果、ロナセンテープ 40 mg/日及び 80 mg/日で統合失調症への有効性及び安全性が確認された。

以上より、次の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ロナセンテープ 20 mg

ロナセンテープ 30 mg

ロナセンテープ 40 mg

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはブロナンセリンとして、40～80mg を 1 日 1 回、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。

なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 80mg を超えないこと。

その後、承認審査での照会事項等を踏まえ、用法・用量を以下のように変更することとした。

【用法・用量】

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

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

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。