ロナセンテープ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

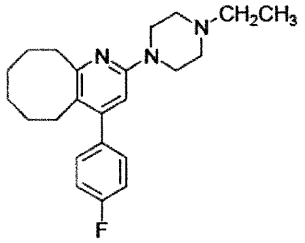
大日本住友製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価
2.5.1 製品開発の根拠....8
2.5.1.1 統合失調症の臨床的側面及び治療の現状....8
2.5.1.2 臨床開発の科学的・臨床的背景....10
2.5.1.3 臨床開発の経緯....11
2.5.1.4 臨床データパッケージ....13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....19
2.5.2.1 製剤開発....19
2.5.2.2 生物薬剤学的評価....20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....21
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた検討....21
2.5.3.2 ヒト薬物動態の検討....21
2.5.3.3 内因性要因....23
2.5.3.4 外因性要因....25
2.5.3.5 PK/PD....27
2.5.4 有効性の概括評価....33
2.5.4.1 有効性評価の概観....33
2.5.4.2 有効性の評価結果....38
2.5.4.3 有効性に基づく本剤の用法・用量....48
2.5.4.4 有効性のまとめ....50
2.5.5 安全性の概括評価....52
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験....52
2.5.5.2 安全性の評価方法....52
2.5.5.3 全般的な曝露状況....55
2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....56
2.5.5.5 有害事象....57
2.5.5.6 臨床検査、バイタルサイン、体重、その他....78
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性....81
2.5.5.8 安全性に関するその他の情報....83
2.5.5.9 安全性の結論....84
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....86
2.5.6.1 治療の背景....86
2.5.6.2 ベネフィット....87
2.5.6.3 リスク....91
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価....92

2.5.7　参考文献.....96

【本項における用語の説明】

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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-96}	Area under the concentration-time curve from time zero to time 96	0から投与後96時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval	貼付間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	－
BSEP	Bile Salt Export Pump	－
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象度－疾患重症度
CI	Confidential interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
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-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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration of the drug that inhibits binding of a ligand by 50%	50%阻害濃度
Ki	Inhibition constant	阻害定数

略号	省略しない表現	日本語
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LLT	Lowest level term	下層語
LOCF	Last observation carried forward	—
LS Mean	Least square mean	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
mITT population	modified Intention-to-treat population	—
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	—
OAT	Organic Anion Transporter	—
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	—
OCT	Organic Cation Transporter	—
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性陰性症状評価尺度
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PP population	Per-Protocol population	治験実施計画書に適合した解析対象集団
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SDM	Shared decision making	—
SE	Standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
t_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
t_{min}	Time of occurrence of C_{min}	最低血漿中濃度到達時間

【本項における有害事象用語の記載】

本項における有害事象用語の記載にあたっては、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)バージョン 19.1 を用いた。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　統合失調症の臨床的側面及び治療の現状

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。本邦での2014年患者調査では、「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」の総患者数は77.3万人と推計されている（平成26年度患者調査の概況、厚生労働省　平成27年12月17日）。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[文献1)]。統合失調症で認められる多彩な症状は、患者の就学や就業といった社会生活を困難にし、患者の人生に長期的な影響を及ぼしている。健康状態を死亡損失及び障害損失として定量的に捉えることのできる指標である障害調整生存年（Disability-adjusted Life Year、DALY）では、本邦の統合失調症はすべての疾患の中で10番内に位置していることから［健康日本21（総論）、厚生労働省］、統合失調症は罹患後早期に死に至る疾病ではないものの、存命中の疾病負担が非常に大きい疾患であると認知されている。

統合失調症治療のゴールとしてRecovery（回復）の重要性が強調されるようになった。Libermanらは Recoveryについて、(1) 症状の寛解、(2) 就労や就学の時間が通常の半分程度以上、(3) 金銭面や服薬管理といった点での自立的な生活、(4) 社会的な人間関係の維持、これらすべてが2年以上保たれていること、と定義しており[文献2)]、現在の統合失調症治療では社会機能の回復、更には社会復帰を見据えている。しかしながら、Recoveryに到達する患者の割合は低く、その達成率は10%程度と言われており[文献3), 4)]、多くの患者では到達前に症状が再燃・再発することが多く、Recovery達成は困難な状況である。統合失調症の治療では、抗精神病薬による薬物治療と心理社会的治療が大きな役割を果たし、それらの併用が重要とされているが[文献5)]、治療の継続率は低く、再燃・再発の大きな原因となっている[文献6), 7)]。よって、いかに薬物治療と心理社会的治療を共に継続させることができるかが社会機能の回復には重要で、Recovery達成の鍵となる。

統合失調症患者の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[文献8)]。これら3つの要素のうち、効果について、現在本邦で第一選択薬として推奨されている非定型抗精神病薬であっても[文献9), 10), 11), 12), 13), 14)]、陰性症状や認知機能障害に対する効果は不十分であると報告されており[文献15)]、患者が薬剤の効果を実感できないことが治療を中断する要因の一つと考えられる。加えて、これらの症状に対する不十分な効果が患者の社会機能回復を困難にしていると考えられる。また忍容性については、定型抗精神病薬と比較してパーキンソン症候群、アカシジア、遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状の発現が少なくはなったが、新たに体重増加や糖代謝及び脂質代謝異常といった代謝系の副作用を呈することが問題となっている[文献16)]。これらの副作用の発現は、患者の自己判断による服薬の中断を招き、治療の継続を困難にする大きな要因となっている[文献17)]。

よって、既存治療薬よりも有効性と安全性に優れる薬剤があれば、より治療を継続しやすくなると考えられる。

アドヒアランスとは、医師の指示による服薬管理の意味合いで用いられていたコンプライアンスとは異なり、患者自身が治療方針の決定に主体的に参加し積極的に治療を行おうとする概念である。複数の論文を調査した Lacro らは統合失調症患者のアドヒアランス不良の割合は 41.2～49.5%と報告しているほか[文献 18)]、本邦では早稲田らが 55.1%と報告している[文献 19)]ように、統合失調症患者のアドヒアランスは極めて不良である。更に、趙らが本邦の統合失調症患者を対象に行った研究では、服薬状況の電子的評価方法である Medication Event Monitoring System（MEMS®）を用いて退院後 6 ヵ月間調査したところ、アドヒアランス良好な患者の割合は退院後から経時的に減少し、退院後 1 ヵ月には対象者の約 20%がアドヒアランス不良となることが示された[文献 20)]。アドヒアランスには、主に環境要因（家族や社会的なサポート、医療機関等へのアクセスなど）、薬物要因（効果、副作用、用法など）、患者要因（疾患特有の症状、病識など）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[文献 21)]、様々な剤型の薬剤が開発されている。統合失調症患者は、その多様な症状から強いこだわりを持ち、様々な好みを示すことから、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、アドヒアランスの向上が期待される[文献 7), 22)]。

現在、本邦で承認されている抗精神病薬は経口剤（錠剤、散剤、口腔内崩壊錠、液剤、舌下錠など）と注射剤（即効性注射剤、持効性注射剤）がある。しかし、統合失調症患者の約半数は毎日の服薬に対し何らかの負担を感じている[文献 23)]。一方、持効性注射剤の認知度は約 3 分の 1 と高くなく、認知している患者のうち使用経験のある患者は 17%未満、使用経験のない患者で興味を持っている患者でもその多くが使いたくはないと感じている調査結果がある[文献 23)]。別の調査では、「使用意向のある剤型（使用してみたい薬の形）」（3 つ回答可）としてテープ剤（パッチ剤）を選択したのは 28.6%（174/608 名）であり[文献 24)]、精神疾患患者の中でテープ剤（パッチ剤）を好む患者が多く存在することがわかる。これらのことから、経口剤や注射剤ではない経皮吸収型製剤のような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、医師をはじめとする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）が近年精神科治療で注目されている[文献 25)]。病気からの回復及び良好な長期的予後を得るために、医療スタッフが患者視点を取り入れて複数の治療選択肢を提示し、双方が SDM により情報を共有・相談しながら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[文献 22), 26)]。実際に、治療方法選択の患者嗜好に関する系統的レビューでは、治療方法を医療スタッフと共に選択することを希望する患者の増加が示されており[文献 27)]、精神科領域では SDM を実施することでアドヒアランス、治療満足度及び治療継続の向上などがみられている[文献 28)]。新たな剤型が

加わること、すなわち患者が最適な治療を主体的に選択する 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を可能にすることから、アドヒアランスの向上につながると期待されている[文献29)]。更に患者の関心を引くことで治療に前向きにさせる可能性も有すると期待でき、この側面からも剤型の選択肢を増やすことが必要である。

以上のことから、患者が使いたいと思うこれまでにない新しい剤型があれば、アドヒアランスは向上し、更には治療の継続につながると考えられる。

2.5.1.2　臨床開発の科学的・臨床的背景

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、現在、ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg 及び同散 2%が販売されている。ブロナンセリンはドパミン D_2 並びにセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用（それぞれの Ki 値、0.142 及び 0.812 nmol/L）に加え、陰性症状の改善、アカシジアをはじめとする錐体外路症状の軽減及び認知機能の改善に関与することが示唆されているドパミン D_3 受容体拮抗作用を有する（Ki 値、0.494 nmol/L）[文献 30), 31), 32), 33)]。一方、眠気や体重増加に関連があるとされるヒスタミン H_1 受容体及び口渇、消化管運動障害や記憶障害に関連するムスカリン M_1 受容体などに対する親和性は低く（それぞれの Ki 値、765 及び 100 nmol/L）、更には体重増加や糖尿病様障害に関連があるとされるセロトニン 5-HT_{2C} 受容体やムスカリン M_3 受容体、鎮静効果に関連があるとされるアドレナリン α_1 受容体への親和性も比較的低い（それぞれの Ki 値、26.4、652 及び 26.7 nmol/L）。このように、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への特異性が高く、安全性の観点でも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 項参照）。

ブロナンセリン経口剤（以下、ロナセン錠）のベネフィットとして、統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状にも幅広く効果を示すこと、長期にわたって使用できる有用な薬剤であること、定型抗精神病薬よりも錐体外路系の有害事象が少ないこと、非定型抗精神病薬の中では体重増加、耐糖能異常、QT/QTc 延長及び起立性低血圧の発現リスクが低く、高プロラクチン血症の発現リスクはリスペリドンより低いことが挙げられる（1.13.1.1CTD2.5.6 項参照）。また、ロナセン錠に関する系統的レビューやメタ解析では、ロナセン錠の有効性は他の抗精神病薬と同様で忍容性も良好であること[文献 34)]及び体重増加のリスクが他の抗精神病薬と比較して低いこと[文献 35)]が示唆されている。加えて、日本人統合失調症患者治療における抗精神病薬 11 種類のメタ解析では、ロナセン錠の使用は、体重変化のリスクが最も低く、傾眠、傾眠状態及び鎮静のリスクは 2 番目に低いと報告されている[文献 36)]。近年では、多剤大量療法の弊害として知られる治療抵抗性の統合失調症に対するロナセン錠の有用性が報告されている[文献 37), 38)]。一方で、ロナセン錠に関する系統的レビューやメタ解析では、ロナセン錠は他の非定型抗精神病薬と比較してアカシジアのリスクが比較的高いことが示唆されている[文献 34)]。

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。本剤は経皮吸収型製剤の一般的特長（貼付期間中安定した血中濃度を維持する、食事の影響を受けないため食事の有無及び食事時間に配慮する必要がない、注射剤と比較し侵襲性が少ない、経口剤の服薬が困難又は経口剤を人前で服薬することに抵抗感があるなどで経口剤を希望しない患者に使用できる）を有しており、患者にとって利便性の高い剤型であると考える。また、視認性に優れ、誰でも貼付状況（貼付の有無、貼付量など）を確認・管理できることから、患者本人だけでなく家族や医療スタッフにとっても利便性の高い剤型であると考える[文献 39), 40)]。抗精神病薬として既に臨床で使用されている経口剤及び注射剤に、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。また、上述の経皮吸収型製剤の一般的特長から、治療上の大きな課題であるアドヒアランスの向上に繋がる可能性が高い。

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（24 時間ごとに貼り替える）になる、(2) 血漿中ブロナンセリン濃度の日内変動がより小さくなり、同様にドパミン D_2 受容体占有率の変動も小さくなると推定され、その結果、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、特に錐体外路症状が軽減する[文献 41), 42)]、(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。よって本剤は、ロナセン錠で治療を継続している患者に対して治療効果を更に高めると期待される。

以上、ブロナンセリンの優れた非臨床・臨床プロファイルを活かし、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本剤を開発するに至った。

2.5.1.3　臨床開発の経緯

2.5.1.3.1　第 1 相試験

本剤の第 1 相試験として、単回貼付試験（D4904016: 資料番号 5.3.3.1.01）、反復貼付試験（D4904017: 資料番号 5.3.3.1.02）、PK 比較試験（D4904045: 資料番号 5.3.1.2.01）、貼付部位試験（D4904059: 資料番号 5.3.3.3.01）、患者 P1 試験（D4904063: 資料番号 5.3.3.2.01）、加温の影響検討試験（D4904066: 資料番号 5.3.3.4.01）及び 72 時間貼付試験（D4904073: 資料番号 5.3.3.1.03）を実施した。

単回貼付試験では、ロナセンテープ旧処方製剤（以下、旧処方製剤）32 mg 1～3 枚を健康成人男性各 9 名に 24 時間単回貼付し、貼付枚数に依存して平均血漿中ブロナンセリン濃度が上昇することが確認された（2.7.2.2.2.1 項参照）。

反復貼付試験では、旧処方製剤32 mg 2枚を健康成人男性9名に1日1回10日間貼付し、血漿中ブロナンセリン濃度は7回の反復貼付後にほぼ定常状態に達することが確認された（2.7.2.2.2.2 項参照）。最終（10回目）貼付時の C_{max} と C_{min} の比は1.25であったことから、ブロナンセリンの経皮吸収型製剤を反復貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度の日内変動は、ブロナンセリンの経口剤（10日間反復投与時、1日2回食後投与、C_{max} と C_{min} の比は5以上）と比較して小さいと考えられた（2.7.2.3.1 項参照）。

また、単回貼付試験で製剤の接着性に懸念が生じたため、上記2試験で使用した旧処方製剤32 mgと接着性を改善したロナセンテープ新処方製剤（以下、新処方製剤）20 mg（面積は旧処方製剤32 mgと同様）を健康成人男性各12名に単回貼付した時の薬物動態を比較したPK比較試験を実施した。血漿中ブロナンセリン濃度は両製剤で類似した推移を示したことから（2.7.2.2.2.3 項参照）、以降の試験では新処方製剤を用いることとした。

貼付部位試験では、健康成人男性36名を対象に、新処方製剤20 mg 1枚を上背部に24時間単回貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の貼付部位（胸部、上腕部、腹部及び下背部）での薬物動態を比較した。その結果、上背部を100%とした場合、胸部、上腕部、腹部での吸収量は上背部の80%程度、下背部は上背部とほぼ同等であり（2.7.2.2.2.4 項参照）、検討したいずれの貼付部位でもブロナンセリンの吸収に大きな違いはないと判断した。

患者P1試験では、新処方製剤20 mg 4枚を統合失調症患者8名に2週間反復貼付した。安全性に大きな問題はなく、忍容性も良好であったことから統合失調症患者に対する80 mgまでの反復投与時の忍容性が確認された（2.7.2.2.2.5 項参照）。

加温の影響試験では、健康成人男性12名を対象に、ロナセンテープ申請製剤（以下、申請製剤）40 mg 1枚を24時間単回貼付し、貼付時又は除去直後に貼付箇所を2時間加温（設定温度40℃）し、血漿中ブロナンセリン薬物動態への影響を検討したところ、加温による血漿中ブロナンセリン薬物動態への影響はいずれも認められなかった（2.7.2.2.2.6 項参照）。

長時間貼付した際の薬物動態を検討する目的で72時間貼付試験を実施した。健康成人男性12名を対象に、申請製剤40 mg 1枚を72時間単回貼付した時の薬物動態を検討したところ、血漿中ブロナンセリン濃度は、貼付4時間後以降上昇し、貼付22.5時間後に最大値を示した後、緩やかに低下した。貼付72時間後の治験薬除去後、血漿中ブロナンセリン濃度は半減期53.8時間で消失した（2.7.2.2.2.7 項参照）。

2.5.1.3.2　第2相試験（PET試験）

[redacted]を活用し検証的試験の用量を選択することの妥当性について、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]月に実施した。[redacted]が既に承認されていること、[redacted]の[redacted]の[redacted]及び[redacted]が得られていることを踏まえると、[redacted]に基づき検証的試験のロナセンテープ剤の用量を設定することは可能であることを確認した。

統合失調症患者にロナセン錠を 8 又は 16 mg/日で 1 日 2 回 2 週間（最長 4 週間）投与した後、新処方製剤 10、20、40、60 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 2 週間（最長 4 週間）貼付し、錠剤投与開始 2 週間後（血漿中ブロナンセリン濃度のトラフ時とピーク時の 2 時点）及びテープ剤貼付開始 2 週間後（血漿中ブロナンセリン濃度の t_{min} 及び t_{max} に近い 2 時点）の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を PET により検討する PET 試験（D4904019: 資料番号 5.3.4.2.01）を実施した。血漿中薬物濃度及び線条体ドパミン D_2 受容体占有率を算出した結果、ロナセン錠の臨床用量 8 mg/日及び 16 mg/日と同程度の臨床効果が期待できるロナセンテープの用量は 40 mg/日及び 80 mg/日であると推定された（2.7.2.2.2.8 項参照）。以上の結果より、検証的試験における用量を 40 mg/日及び 80 mg/日と設定した。

2.5.1.3.3　第 3 相試験及び長期投与試験

PET 試験の成績に基づいて、第 3 相試験の計画及び承認申請に予定している臨床データパッケージに関する医薬品第 II 相試験終了後相談（1.13.2.2 参照、#[redacted]）を 20[redacted]年[redacted]月に実施した。[redacted]の[redacted]及び[redacted]で得られた[redacted]の結果を考慮し、プラセボ対照の検証的試験で[redacted]及び[redacted]の[redacted]を設定し開発することは可能であることを確認した。また、[redacted]で[redacted]ではロナセンテープの[redacted]を[redacted]、[redacted]からロナセンテープへ[redacted]すること及び[redacted]の[redacted]について確認した。

プラセボ対照の検証的試験として日本を含む 8 の国と地域で統合失調症患者を対象とした国際共同第 3 相試験である 20 試験（D4904020: 資料番号 5.3.5.1.01）を実施した。また、国内の統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験である 40 試験（D4904040: 資料番号 5.3.5.2.01）を実施した。

2.5.1.4　臨床データパッケージ

上述の医薬品第 II 相試験終了後相談（1.13.2.2 参照、#[redacted]）にて、申請パッケージの妥当性について確認を行ったが、その一部を変更し、表 2.5.1-1 に示した試験を実施した。当該相談時には CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用を検討する臨床薬理試験を申請パッケージに含める計画とした。しかし、ロナセン錠の相互作用試験結果並びに CYP3A4 阻害薬等による肝 CYP3A4 活性変化の情報を用いることで、本剤と CYP3A4 阻害薬等併用時のブロナンセリン濃度を推定可能と考えた。そのため、新投与経路の薬物相互作用試験を実施せず、申請時に薬物相互作用を説明することとした（2.7.2.3.3 項参照）。また、患者の剥がし忘れを想定した長期間貼付した際の安全性を考察する目的で 72 時間貼付試験を追加した。

表 2.5.1-1 実施した臨床試験一覧

試験番号 試験略名	評価 / 参考	試験デザイン	対象	資料番号
第 1 相試験				
D4904016 単回貼付試験	評価	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	健康成人男性	5.3.3.1.01
D4904017 反復貼付試験	評価	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検	健康成人男性	5.3.3.1.02
D4904045 PK 比較試験	評価	ランダム化、非盲検、2 剤 2 期、クロスオーバー	健康成人男性	5.3.1.2.01
D4904059 貼付部位試験	評価	ランダム化、非盲検、3 用法 3 期、クロスオーバー	健康成人男性	5.3.3.3.01
D4904063 患者 P1 試験	評価	非盲検、無対照	統合失調症患者	5.3.3.2.01
D4904066 加温の影響試験	評価	ランダム化、非盲検、3 用法 3 期、クロスオーバー	健康成人男性	5.3.3.4.01
D4904073 72 時間貼付試験	評価	非盲検、無対照、単群	健康成人男性	5.3.3.1.03
第 2 相試験				
D4904019 PET 試験	評価	10～60 mg 群：ランダム化、非盲検、無対照 80 mg 群：非盲検、無対照	統合失調症患者	5.3.4.2.01
第 3 相試験				
D4904020 20 試験	評価	二重盲検治療期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 非盲検治療期：非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	5.3.5.1.01
D4904040 40 試験	評価	非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者	5.3.5.2.01

【2.5.1 で用いた参考文献】

1) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 1 章 疾患の概念 I.概念. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.1. 【5.4.01】
2) Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery From Schizophrenia A Concept in Search of Research. Psychiatr Serv. 2005;56:735-42. 【5.4.02】
3) Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and Functional Recovery From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:473-9. 【5.4.03】
4) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:1296-306. 【5.4.04】
5) 池淵 恵美．新規抗精神病薬と心理社会的治療の統合-統合失調症治療のあらたな展開．医学のあゆみ.2005；213：677-81. 【5.4.05】
6) 小山 司．統合失調症治療におけるアドヒアランスとは．臨床精神薬理．2008;11:729-39. 【5.4.06】
7) 南光 進一郎．治療者として我々に何ができるか．臨床精神薬理．2010;13:1448-55. 【5.4.07】
8) 渡邊 衡一郎．統合失調症の新しいゴール設定-remission から recovery へ一．臨床精神薬理. 2010;13:1425-36. 【5.4.09】
9) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 2 章 治療計画の策定 II.急性期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.63-6. 【5.4.10】
10) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 2 章 治療計画の策定 III.回復期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.87-9. 【5.4.11】
11) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 2 章 治療計画の策定 IV.安定期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.100-101. 【5.4.12】
12) 日本神経精神薬理学会編．CQ1-1．初発精神病性障害に対して、好ましい抗精神病薬はどれか？In: 統合失調症薬物治療ガイドライン．東京:医学書院;2016.P.4-7. 【5.4.13】
13) 日本神経精神薬理学会編．CQ2-2．統合失調症の再発・再燃時，有用性と推奨用量についてエビデンスのある抗精神病薬は何か．In: 統合失調症薬物治療ガイドライン．東京:医学書院;2016.P.28-31. 【5.4.14】
14) 日本神経精神薬理学会編．CQ3-2．維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において，再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか．In: 統合失調症薬物治療ガイドライン．東京:医学書院;2016.P.45-47. 【5.4.15】

15) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 3 章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.156-8. 【5.4.16】

16) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 3 章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.161-73. 【5.4.17】

17) Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Melter H, Bhugra D, Jenkins R. Why People do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. Acta Psychiatr Scand . 2007;116:47-53. 【5.4.18】

18) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia: A Comprehensive Review of Recent Literature. J Clin Psychiatry. 2002;63:892-909. 【5.4.19】

19) 早稲田 隆. 精神分裂病の維持療法における薬物コンプライアンスの臨床的研究. 精神神経学雑誌. 1998;5:261-90. 【5.4.20】

20) 趙 岳人, 川島 邦浩, 木下 秀一郎, 森脇 正詞, 大賀 肇, 田伏 英晶, ほか. 統合失調症治療における服薬状況の MEMS（Medication Event Monitoring System）多施設研究―アドヒアランスを維持することの重要性―. 臨床精神薬理. 2011;14:1551-60. 【5.4.21】

21) 澤田 法英，渡邊 衡一郎．統合失調症のアドヒアランス．臨床精神薬理. 2008;11:1633-44. 【5.4.08】

22) 樋口 輝彦．統合失調症患者の社会復帰とアドヒアランス向上．臨床精神薬理. 2008;11:491-9. 【5.4.22】

23) 株式会社QLife. 統合失調症患者調査結果報告書. 株式会社QLife［インターネット］http://www.qlife.co.jp/news/180327qlife_research.pdf【5.4.23】

24) NPO 法人全国精神障害者ネットワーク協議会．第 2 部好まれる剤形（舌下とテープ剤）Q37.使用意向のある剤形. In: 第 13 回精神医療ユーザーアンケート調査報告書 共依存　脱出への鍵・好まれる剤形 2017 年度版．福岡．NPO 法人ウエンディ.2017.P.50. 【5.4.24】

25) 山口 創生, 種田 綾乃, 下平 美智代, 久永 文恵, 福井 里江, 吉田 光爾,ほか: 精神障害者支援における Shared decision making の実施に向けた課題：歴史的背景と理論的根拠. 精神障害とリハビリテーション.2013; 17(2):182-192. 【5.4.25】

26) Hamann J, 渡邊 衡一郎監訳. 精神科での Shared Decision Making（SDM）の導入―ドイツにおける実践―臨床精神薬理. 2011;14:678-87. 【5.4.27】

27) Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. Patient Educ Couns. 2012;86:9-18. 【5.4.28】

28) Patel SR, Bakken S, Ruland C. Recent Adovance in Shared Decision Making for Mental Health. Curr Opin Psychiatry. 2008;21:606-12. 【5.4.29】

29) 吉尾 隆. 薬剤師からみた薬物治療の現状・問題点と今後の展開―剤形の選択は患者さんのアドヒアランスを向上させるか？―. 臨床精神薬理. 2007;10:2142-9. 【5.4.30】

30) Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45:2-19. 【5.4.33】

31) Nakajima S, Gerretsen P, Takeuchi H, Caravaggio F, Chow T, Le Foll B et al. The potential role of dopamine D_3 receptor neurotransmission in cognition. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:799-813. 【5.4.34】

32) Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26:3-14. 【5.4.35】

33) Gross G, Drescher K. The Role of Dopamine D3 Receptors in Antipsychotic Activity and Cognitive Functions. In: Geyer MA, Gross G Editors, Novel Antischizophrenia Treatments. Heidelberg. Springer. 2012.P.167-210. 【5.4.36】

34) Kishi T, Matsuda Y, Nakamura H, Iwata N. Blonanserin for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47:149-54. 【5.4.31】

35) Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Cardiometabolic risks of blonanserin and perospirone in the management of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014 Feb 4;9(2): e88049. 【5.4.37】

36) Kishi T, Ikuta T, Matsunaga S, Matsuda Y, Oya K, Iwata N. Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a network meta-analysis in a Japanese population. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 May 11; 13:1281-1302. 【5.4.38】

37) Woo YS, Park JE, Kim DH, Sohn I, Hwang TY, Park YM et al. Blonanserin Augmentation of Atypical Antipsychotics in Patients with Schizophrenia-Who Benefits from Blonanserin Augmentation?: An Open-Label, Prospective, Multicenter Study. Psychiatry Investig. 2016;13(4):458-67. 【5.4.39】

38) Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. Asian J Psychiatr. 2016;24:28-32. 【5.4.40】

39) Oertel W, Ross J, Eggert K, Adler G, Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. Neurology. 2007; 69:S4-9. 【5.4.41】

40) 川野 千尋, 平山 武司, 黒山 政一. 患者の質問に答えるための「経皮吸収型製剤のADME」の知識. 薬局. 2013;64:123-31. 【5.4.42】

41) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D_2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:514-20. 【5.4.51】

42) Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. J Psychopharmacology. 2016;30:795-802. 【5.4.43】

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

ロナセンテープの開発では、開発初期に製剤の処方を 1 度変更したため、開発過程で新旧 2 処方の製剤を使用した。臨床試験で使用した製剤のブロナンセリン含量及び面積を表 2.5.2.1-1 に示す。

初期の臨床試験［単回貼付試験（D4904016）及び反復貼付試験（D4904017）］ではロナセンテープ旧処方製剤（以下、旧処方製剤）を使用したが、単回貼付試験で製剤が完全に剥がれる事象が 1 件生じたことから、接着性を改良したロナセンテープ新処方製剤（以下、新処方製剤）を開発した。PK 比較試験（D4904045）で、新処方製剤と旧処方製剤でほぼ同程度のブロナンセリンの吸収が認められたことから、以降の試験では新処方製剤を用いた。その後第 3 相試験（D4904020、D4904040）及び 2 つの臨床薬理試験［加温の影響試験（D4904066）、72 時間貼付試験（D4904073）］では、新処方製剤と同一処方で、ブロナンセリン含有量の端数を面積で調整したロナセンテープ申請製剤を使用した。

表 2.5.2.1-1　臨床試験で使用した製剤の含量及び面積

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

2.5.2.2　生物薬剤学的評価

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

【2.5.2 で用いた参考文献】

該当なし

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

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

本剤貼付後の健康成人でのブロナンセリンの薬物動態は、単回貼付試験（D4904016）、反復貼付試験（D4904017）、PK 比較試験（D4904045）、72 時間貼付試験（D4904073）で検討した。また、ブロナンセリンの薬物動態に対する貼付部位の影響は、単回貼付試験、貼付部位試験（D4904059）、20 試験（D4904020）及び 40 試験（D4904040）で検討した。更に、外部加温によりブロナンセリンの薬物動態が受ける影響を加温の影響試験（D4904066）で検討した。

統合失調症患者でのブロナンセリンの薬物動態は、患者 P1 試験（D4904063）、PET 試験（D4904019）、20 試験（D4904020）及び 40 試験（D4904040）で検討した。

2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた検討

2.5.3.1.1　分布

(1)　タンパク結合

ブロナンセリンの血清中タンパクへの結合率は 99.68%以上であった（1.13.1.1CTD2.7.2 参照）。

(2)　トランスポーター

各種トランスポーターの発現細胞を用いて検討した結果、ブロナンセリンは P-gp、BCRP（2.6.4.7.1 項参照）、OATP1B1、OATP1B3（2.6.4.7.2 項参照）の基質でないことが明らかとなった。

ブロナンセリンの各種ヒト薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）に対する阻害ポテンシャルを検討した結果、ブロナンセリンは P-gp に対して阻害作用を示した（IC_{50} : 4011 nmol/L=1474 ng/mL）が、その他のトランスポーター活性をほとんど阻害しなかった（2.6.4.7.3 項参照）。

2.5.3.1.2　代謝

^{14}C 標識ブロナンセリンをヒト皮膚ミクロソームと共に 2 時間インキュベートし、ラジオ HPLC 及び LC-MS/MS により分析したところ、ヒトの皮膚で、ブロナンセリンはほとんど代謝されないことが示された（2.6.4.5.2 項参照）。

2.5.3.2　ヒト薬物動態の検討

2.5.3.2.1　単回貼付時の薬物動態

健康成人に旧処方製剤 32 mg 1～3 枚を 24 時間単回貼付したとき、血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後から上昇して貼付 24 時間後付近で最大になり、その後緩やかに消失

した。C_{max}及びAUC_{0-96}は、貼付枚数が多いほど高くなった。

旧処方製剤3枚を貼付したとき、代謝物は未変化体よりわずかに遅れて血漿中に出現し、概ね未変化体と同程度の時間で最高濃度に達した後、緩やかに低下した。活性代謝物であるM-1のC_{max}の未変化体に対する割合は3%であった。また、その他の代謝物のC_{max}の未変化体に対する割合は、29%以下であった（2.7.2.2.2.1項参照）。

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

2.5.3.2.2　反復貼付時の薬物動態

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

最終貼付時のブロナンセリンのC_{max}とC_{min}の比の平均値は1.25であり、定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度の変動は小さかった（2.7.2.2.2.2項参照）。なお、ロナセン錠の反復投与試験（1.13.1.1CTD2.7.2 2)項参照）で2 mgを10日間反復投与（1日2回食後投与）したとき、最終投与後の血漿中ブロナンセリン濃度のC_{max}（ピーク）及びC_{min}（トラフ）の比は5以上であった。

以上のことから、錠剤投与時と比較すると、テープ剤貼付時は時間経過に伴う血漿中ブロナンセリン濃度の変化は小さく、24時間の貼付期間を通じて概ね一定に保たれると考えられた（2.7.2.2.2.2項参照）。

2.5.3.2.3　統合失調症患者での薬物動態

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

また、患者P1試験で血漿中ブロナンセリン濃度が貼付8日目と比較して14及び15日目に上昇した被験者が見られたこと（2.7.2.2.2.5項参照）、20試験二重盲検治療期Week 1及びWeek 2の血漿中ブロナンセリン濃度は、40 mg/日、80 mg/日いずれもWeek 6の濃度の60%及び80%程度であったこと（2.7.2.2.2.9項参照）から、本剤を統合失調症患者に反

復貼付したときの血漿中ブロナンセリン濃度は、2 週間程度でほぼ定常状態に達すると考えられた。健康成人を対象とした反復貼付試験（旧処方製剤を 10 日間反復貼付、2.7.2.2.2.2 項参照）の結果から、血漿中ブロナンセリン濃度は 7 回の貼付で定常状態に達したと判断したが、実際は 7 日以降も貼付を重ねるごとに徐々に濃度が上昇し、2 週間程度で定常状態に達していると考えられた。

2.5.3.2.4　用量比例性

健康成人を対象にした単回貼付試験で、C_{max} 及び AUC の用量比例性をパワーモデルで解析したところ、未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ の回帰式の傾き（95%CI）はそれぞれ 0.8480（0.5197-1.1764）及び 0.8590（0.5579-1.1602）であり、傾きの信頼区間は幅が広いものの 1 を含んだ。よって、旧処方製剤 1 枚～3 枚（32 mg～96 mg）の間で、血漿中ブロナンセリン濃度はほぼ用量に比例すると考えられた（2.7.2.2.2.1 項参照）。

統合失調症患者を対象として実施した PET 試験で、得られたテープ剤貼付期定常状態の血漿中ブロナンセリン濃度と用量の関係をパワーモデルで解析したところ、傾き（95%CI）は 0.961（0.743-1.18）であった。よって、新処方製剤 10～80 mg の間で、血漿中ブロナンセリン濃度は用量に比例すると考えられた（2.7.2.2.2.8 項参照）。更に、20 試験二重盲検治療期と 40 試験のデータを併合した解析で、40 mg に対する 80 mg 貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度の比（90%CI）は 2.05（1.87-2.25）であったことから、本剤貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度は用量に比例することが確認された（2.7.2.3.2.1 項参照）。

2.5.3.3　内因性要因

2.5.3.3.1　貼付部位

単回貼付試験及び貼付部位試験で、上背部に貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の部位での薬物動態を比較し、貼付部位の影響を検討した。その結果、単回貼付試験の胸部又は貼付部位試験の下背部に貼付したときの吸収量は上背部貼付時とほぼ同等であった。その他の部位（上腕部、腹部）では C_{max} や $AUC_{0\text{-}96}$ はいずれの試験でもやや低めなものの、定常状態の $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する $AUC_{0\text{-}\infty}$ は上背部貼付時の 80%以上であり、上腕部又は腹部に貼付した場合、吸収量は上背部貼付時と同程度であると判断した（2.7.2.2.2.1 項及び 2.7.2.2.2.4 項参照）。しかし、本剤が光感作性を有する可能性があることから、第 3 相試験では、皮膚が露出される可能性が高い上腕部を除いた背部、胸部及び腹部を貼付部位とした。

また、20 試験の二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を薬物濃度測定用採血直近の貼付部位別に比較したところ、貼付した 3 つの部位間（背部、胸部、腹部）で差は認められなかった（2.7.2.2.2.9 項参照）。更に、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して解析したところ、背部に対する腹部及び胸部の濃度比（90%CI）は、0.970（0.909-1.04）及び 0.906（0.842-0.975）であり、3 つの部位間で差は認められなかった（2.7.2.3.2.2(1)項参照）。

以上の結果から、本剤の貼付部位を背部、胸部、腹部とすることは妥当であると判断した。

2.5.3.3.2　性別

20 試験の二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を男女別に比較したところ、両者に差は認められなかった（2.7.2.2.2.9 項参照）。更に、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、男性に対する女性の濃度比（90%CI）は、1.01（0.913-1.11）であり、血漿中ブロナンセリン濃度に性差は認められなかった（2.7.2.3.2.2(2)項参照）。

以上の結果から、血漿中ブロナンセリン濃度に性差はないと判断した。

2.5.3.3.3　年齢

20 試験二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を年齢別（65 歳未満：非高齢者、65 歳以上：高齢者）に比較したところ、両者に大きな差は認められなかった。更に、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、65 歳未満に対する 65 歳以上の濃度比（90%CI）は、0.838（0.689-1.02）であり、血漿中ブロナンセリン濃度に差は認められなかった（2.7.2.3.2.2(3)項参照）。

以上の結果から、血漿中ブロナンセリン濃度は、高齢者と非高齢者で差はないと判断した。

2.5.3.3.4　体重

20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、体重は血漿中ブロナンセリン濃度に対して有意な影響を示さなかった（2.7.2.3.2.2(4)項参照）。

2.5.3.3.5　日本人の血漿中ブロナンセリン濃度

20 試験二重盲検治療期の血漿中ブロナンセリン濃度を日本と全体で比較したところ、両者に大きな差は認められなかった。また、20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験の結果を併合して検討したところ、日本以外に対する日本の濃度比（90%CI）は、1.29（1.12-1.47）であり、日本と日本以外で、血漿中ブロナンセリン濃度に大きな差は認められなかった（2.7.2.3.2.2(5)項参照）。

2.5.3.3.6　肝機能障害

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

肝機能障害なしとグレード 1 を比較すると、血漿中ブロナンセリン濃度の平均値、中央

値は共に貼付 6 週及び 28 週でグレード 1 が高い傾向を示したものの、貼付 52 週には同程度であった。また、肝機能障害なしとグレード 2 を比較すると、貼付 6 週及び 28 週には同程度で、貼付 52 週にはグレード 2 の方が高値を示した。

グレードの上昇に伴って血漿中ブロナンセリン濃度が増加する明確な傾向は認められていないこと、群ごとの最大値はグレード 1、グレード 2 共に肝機能障害なし群の値を上回ることはなかったことを考慮すると、本剤貼付後の血漿中ブロナンセリン濃度は、肝障害によって、大きく影響を受けないと考えられた（2.7.2.3.2.2(6)項参照）。

しかしながら、本試験では重篤な肝機能障害を有する被験者の登録を認めておらず、重篤な肝機能障害を有する被験者での結果が得られていないこと、既に上市されているロナセン錠の添付文書の「使用上の注意」で「肝機能障害のある患者」を慎重投与に規定していることから、ロナセンテープの添付文書でも同様に「肝機能障害のある患者」を慎重投与に規定することとした。

2.5.3.3.7　腎機能障害

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

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

また、最大値について、グレード 2 及びグレード 3 の貼付 28 週の濃度はグレード 1 と比較して高かったが、その値は貼付 6 週及び 52 週のグレード 1 と同程度であった（2.7.2.3.2.2(7)項参照）。

グレードの上昇に伴って血漿中ブロナンセリン濃度が増加する明確な傾向は認められなかったこと、ブロナンセリンは主に肝代謝を介して体内から消失する肝クリアランス型の薬物であり、既に上市されている同じ有効成分のロナセン錠の添付文書で、腎機能障害のある患者に対する特段の注意喚起は規定されていないことから、本剤の添付文書（案）でも腎機能障害患者に対する注意喚起は不要と判断した。

2.5.3.4　外因性要因

2.5.3.4.1　加温の影響

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

本結果を受け、本剤の添付文書（案）では、本剤貼付中の加温に関する特段の注意喚起

は不要と判断した。

2.5.3.4.2　薬物動態学的相互作用

CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の国内最大承認用量投与時の定常状態での肝 CYP3A4 活性を生理学的薬物動態モデルに基づき推定し、ロナセン錠の薬物動態パラメータから、本剤と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用した場合のブロナンセリンの AUC 比（併用/非併用）を推定した（資料番号：5.3.3.4.02 参照）。

(1) CYP3A4 阻害剤［アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）］

強い CYP3A4 阻害剤イトラコナゾールの国内最大承認用量併用時、ブロナンセリン AUC は 1.84～2.09 倍に増加すると推定された。フルコナゾールの国内最大承認用量併用時では 1.54 倍であった。本剤の有効用量範囲が 40～80 mg/日であることを考慮し、AUC が 2 倍以上に増加すると推定されるイトラコナゾール内用液、イトラコナゾールと同程度にミダゾラムの AUC を上昇させる報告があるボリコナゾール[文献 2),3)]、臨床での十分な情報はないが *in vitro* 試験でイトラコナゾールと同程度の強い CYP3A4 阻害活性を有するミコナゾール[文献 4)]を併用禁忌とし、AUC 増加が 1.54 倍と推定されたフルコナゾール及びそのプロドラッグであるホスフルコナゾールを併用注意とすることが妥当と考えた。また、イトラコナゾールカプセルについては、イトラコナゾール内服液と異なる分類になるのを避けるため、併用禁忌とした（2.7.2.3.3(2)項参照）。

(2) CYP3A4 阻害剤（HIV プロテアーゼ阻害剤等）

強い CYP3A4 阻害剤リトナビルの国内最大承認用量（600 mg を 2 回/日）併用時、ブロナンセリン AUC は 2.13 倍に増加すると推定された。また、リトナビル以外のプロテアーゼ阻害剤はそれぞれに CYP3A4 阻害作用がある上に、リトナビル（100 mg/回）など他の HIV 阻害剤と併用することが推奨されている。本剤の有効用量範囲が 40～80 mg/日であることを考慮し、AUC 増加が 2.13 倍と推定されたリトナビルの併用を禁忌とすることとした。他のプロテアーゼ阻害剤等についても、リトナビル等との併用を前提としており、併用禁忌とすることとした（2.7.2.3.3(2)項参照）。

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

(3) CYP3A4 阻害剤（その他）

エリスロマイシン、クラリスロマイシン併用時のブロナンセリンの AUC は 1.25 倍以上

に増加すると推定されたが、2 倍未満であったため、併用注意とするのが妥当と判断した。

ジルチアゼム併用時の AUC 比は 1.25 倍未満の増加と推定されたため、注意喚起不要と判断した。シクロスポリンとミダゾラムの併用で報告されたミダゾラムの AUC 上昇（2.21 倍）[文献 5)]はジルチアゼムとミダゾラムの併用で報告されたミダゾラム AUC 上昇（4.05 倍）[文献 6)]よりも小さいことから、シクロスポリンもジルチアゼムと同様に注意喚起不要と判断した（2.7.2.3.3(2)項参照）。

(4) CYP3A4 誘導剤

検討した薬剤（フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、エファビレンツ）併用時のブロナンセリンの AUC は 0.858～0.889 倍に低下すると推定され、影響は小さいと考えられたため、注意喚起は不要と判断した（2.7.2.3.3(2)項参照）。

(5) トランスポーター

ブロナンセリンの各種ヒト薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3）への親和性について検討した結果、ブロナンセリンは、これらのトランスポーターの基質ではないことが明らかとなった（2.6.4.7.1 項及び 2.6.4.7.2 項参照）。したがって、臨床で上記トランスポーターの阻害剤と併用されても、薬物間相互作用は生じないと考えられた（2.6.4.9 項参照）。

ブロナンセリンの各種ヒト薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）に対する阻害ポテンシャルを検討した結果、ブロナンセリンはこれらのトランスポーター活性をほとんど阻害せず、P-gp 以外は IC_{50} を算出できなかった（2.6.4.7.3 項参照）。P-gp を含むこれらトランスポーターに対するブロナンセリンの阻害ポテンシャル（IC_{50}）は、臨床での血漿中非結合型濃度と十分乖離していることから、これらのトランスポーターの基質と併用しても、薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.6.4.9 項参照）。

以上の結果から、薬物トランスポーターに関する相互作用への注意喚起は不要と判断した。

2.5.3.5 PK/PD

(1) 錠剤投与時及びテープ剤貼付時のドパミン D_2 受容体占有率

1) ドパミン D_2 受容体占有率

既存の抗精神病薬に広く共通する薬理作用であるドパミン D_2 受容体遮断作用について、これまでの PET による研究では、線条体ドパミン D_2 受容体占有率が約 65%以上で治療効果が発現し、78%以上で錐体外路症状が発現する可能性が高いことが示されている[文献 7),8)]。一方、良好な寛解状態を維持するには、必ずしも 65%以上の占有率を維持し続ける必要はないとの報告もある[文献 9)]。

本剤の PET 試験で、ロナセン錠 8 mg/日又は 16 mg/日投与時の線条体ドパミン D_2

受容体占有率を血漿中ブロナンセリン濃度のトラフ及びピーク付近となる時点で測定したところ、その値はピーク時点の方が高く、8 mg/日の 5 名及び 16 mg/日の 9 名の全員が 60%以上 80%未満であった。テープ剤反復貼付時の線条体ドパミン D_2 受容体占有率［平均値（最小値～最大値）］は、40 mg/日、60 mg/日、80 mg/日で 61.18%（51.5～68.7%）、59.00%（37.5～73.8%）、69.92%（63.4～77.6%）と、錠剤で有効性が示されている 8～16 mg/日での占有率と同程度であった。テープ剤では貼付後経過時間に伴う血漿中濃度の変化が小さく（2.7.2.2.2.2 項参照）24 時間の貼付期間を通じて概ね一定に保たれ、安定した占有率を示した。

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

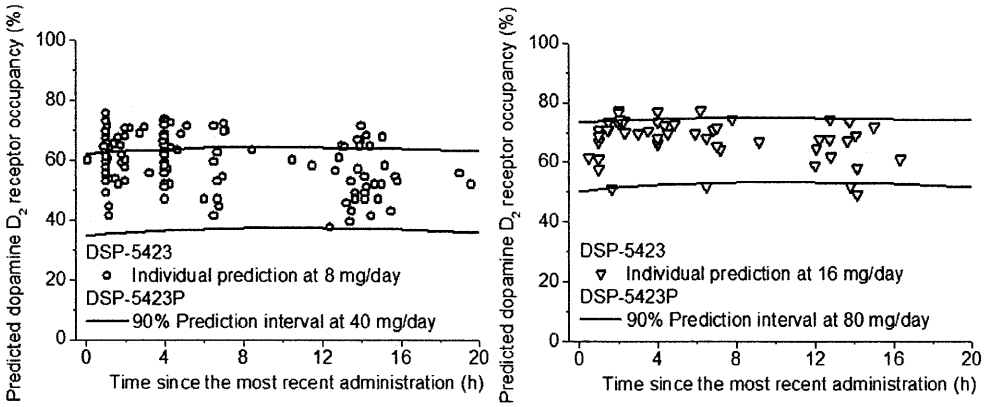
ロナセン錠投与時又はテープ剤貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度と、ドパミン D_2 受容体占有率の関係を検討した（2.7.2.3.4(1)項参照）。錠剤投与時とテープ剤貼付時ではドパミン D_2 受容体占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の関係が異なり、テープ剤貼付時に錠剤投与時と同程度の占有率を得るには、錠剤投与時よりも高い血漿中ブロナンセリン濃度が必要であった。その要因として、未変化体に対する代謝物比の違いが考えられた。40 試験で、錠剤投与期の代謝物 M-1 の濃度はブロナンセリンと同程度であったが、テープ剤貼付期には低値を示した。また、M-3（7OH）や M-3（8OH）等、他の代謝物も錠剤投与期と比較してテープ剤貼付期に低い傾向を示した（2.7.2.2.2.10 項参照）。ドパミン D_2 受容体占有への代謝物の寄与を考慮すると、占有率と血漿中ブロナンセリン濃度の関係が錠剤投与時とテープ剤貼付時で異なったことを説明できると考えられた（資料番号：5.3.4.2.03 参照）。

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

ロナセン錠の維持用量 8 mg/日及び 16 mg/日に対応するテープ剤の用量をドパミン D_2 受容体占有率の観点から推定するため、錠剤投与時及びテープ剤貼付時の占有率の分布を推定した。錠剤投与時定常状態での個別推定占有率は、投与後数時間で高く、次の投与前で低い傾向を示した。一方、テープ剤貼付時の占有率の 90%予測区間は、貼付開始後経過時間に関わらず、ほぼ一定の推移を示した。図 2.5.3-1 に示すように、錠剤 8 mg/日（1 回 4 mg、1 日 2 回）及び 16 mg/日（1 回 8 mg、1 日 2 回）投与時定常状態での個別推定占有率の多くがテープ剤 40 mg/日及び 80 mg/日貼付時定常状態で推定される占有率の 90%予測区間に含まれることから、錠剤 8 mg/ 日又は 16 mg/日の用法・用量と同程度の占有率を示すテープ剤の用量は 40 mg/ 日又は 80 mg/日と推定された。

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

図 2.5.3-1　錠剤（DSP-5423）反復投与時のドパミン D_2 受容体推定占有率とテープ剤（DSP-5423P）反復貼付時のドパミン D_2 受容体占有率 90%予測区間の経時推移



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

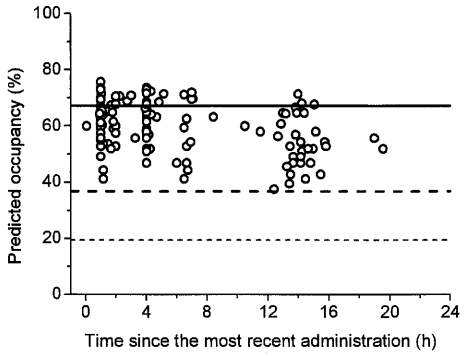
20 試験及び 40 試験で得られた定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度に基づき、錠剤投与時及びテープ剤貼付時の推定ドパミン D_2 受容体占有率を比較した。

図 2.5.3-2 の 1) 及び 2) に示すように、錠剤 8 mg/日（1 回 4 mg、1 日 2 回）及び 16 mg/日（1 回 8 mg、1 日 2 回）投与時定常状態での個別推定占有率の多くがテープ剤 40 mg/日及び 80 mg/日貼付時定常状態で推定される占有率の 95 パーセント点と 20 パーセント点の間に含まれた。錠剤経口投与後数時間の方が次の投与前よりも、テープ剤貼付時の 95 パーセント点を超えるデータが多かった。また、5 パーセント点は図 2.5.3-1 と比べて図 2.5.3-2 の方が低く、一部の被験者で十分な曝露が得られなかったが、明確な要因は不明である。大多数の被験者では、錠剤 8 mg/日又は 16 mg/ 日の用法・用量と同程度の占有率を示すテープ剤の用量は 40 mg/日又は 80 mg/日と考えられた。

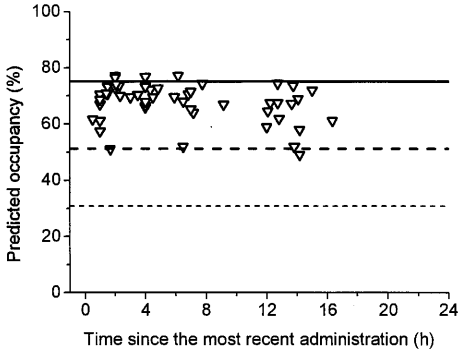
ロナセン錠の最大承認用量である 24 mg/日投与についても、統合失調症患者を対象に行った長期投与試験の 24 mg/日（1 回 12 mg、1 日 2 回）の用法・用量で得られた血漿中ブロナンセリン濃度（1.13.1.1CTD2.7.2 図 2.7.2.2-13 参照）から占有率を推定し、図 2.5.3-2 の 3)にて、テープ剤 80 mg/日貼付時定常状態の占有率と比較した。錠剤 16 mg/日投与時に比べ、テープ剤 80 mg/日での 95 パーセント点を超えるデータの割合が増加したが、95 パーセント点を超えないデータも多かった。

図 2.5.3-2　錠剤反復投与時のドパミン D_2 受容体推定占有率と第 3 相試験データに基づくテープ剤反復貼付時のドパミン D_2 受容体占有率予測区間の時間推移

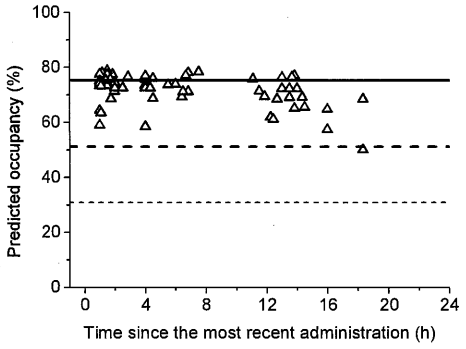
1) 錠剤 8 mg/日とテープ剤 40 mg/日



2) 錠剤 16 mg/日とテープ剤 80 mg/日



3) 錠剤 24 mg/日とテープ剤 80 mg/日



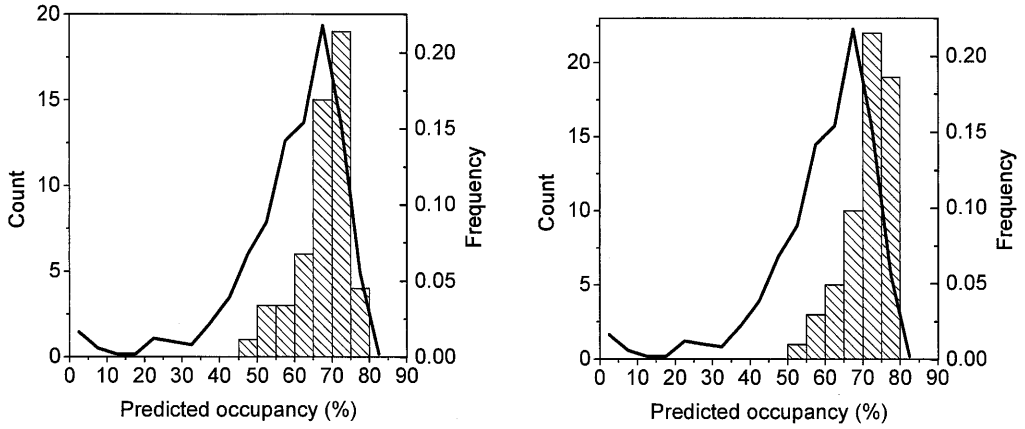
シンボル：錠剤投与時定常状態での個別推定占有率
実線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率 95 パーセント点
破線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率 20 パーセント点
点線：テープ剤貼付時定常状態での推定占有率 5 パーセント点

次に錠剤投与時の推定占有率のヒストグラムとテープ剤貼付時の推定占有率分布頻度を図 2.5.3-3 に示した。

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

図 2.5.3-3　錠剤反復投与時のドパミン D_2 受容体推定占有率個別値ヒストグラムと第 3 相試験データに基づくテープ剤反復貼付時のドパミン D_2 受容体占有率分布

1) 錠剤 16 mg/日とテープ剤 80 mg/日　　2) 錠剤 24 mg/日とテープ剤 80 mg/日



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

【2.5.3 で用いた参考文献】

1) 日本腎臓学会編. CQ1-2. CKD の重症度はどのように評価するか. In:エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京: 東京医学社; 2018. P.2-5. 【5.4.44】
2) Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1994 ;55:481-5. 【5.4.45】
3) Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, Burhenne J, Haefeli WE, Mikus G. Determining the Time Course of CYP3A Inhibition by Potent Reversible and Irreversible CYP3A Inhibitors Using A Limited Sampling Strategy. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:666-73. 【5.4.46】
4) Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Drug Interactions between Nine Antifungal Agents and Drugs Metabolized by Human Cytochromes P450. Curr Drug Metab. 2014;15:651-79. 【5.4.47】
5) de Jonge H, de Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A activity is significantly lower in cyclosporine-treated as compared with tacrolimus-treated renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther. 2011;90:414-22. 【5.4.48】
6) Friedman EJ, Fraser IP, Wang YH, Bergman AJ, Li CC, Larson PJ et al. Effect of Different Durations and Formulations of Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Midazolam:How Long Do We Go? J Clin Pharmacol. 2011;51:1561-70. 【5.4.49】
7) Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:71-6. 【5.4.50】

8) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D_2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:514-20. 【5.4.51】

9) Moriguchi S, Bies RR, Remington G, Suzuki T, Mamo DC, Watanabe K. Estimated dopamine D_2 receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. J Clin Psychopharmacol. 2013;33:682-5. 【5.4.52】

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概観

統合失調症患者でロナセンテープの有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。統合失調症患者でのロナセンテープの有効性の検討を行った試験は、国際共同第 3 相試験（D4904020 試験：資料番号 5.3.5.1.01、以下 20 試験）、国内長期投与試験（D4904040 試験：資料番号 5.3.5.2.01、以下 40 試験）及び PET による線条体ドパミン D_2 受容体占有率を検討した試験（D4904019 試験：資料番号 5.3.4.2.01、以下 PET 試験）である。このうち統合失調症患者に対するロナセンテープの有効性は、第 3 相試験として実施した 20 試験及び 40 試験の 2 試験の結果を中心に評価した。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 試験略称 実施国又は地域	試験デザイン	貼付期間	ロナセンテープ貼付量	有効性評価対象集団	資料番号
D4904020 20 試験 日本、中国、台湾、韓国、フィリピン、マレーシア、ロシア、ウクライナ	【二重盲検治療期】 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 固定投与量 中間解析実施*	6 週間	40 mg/日 80 mg/日 プラセボ	mITT population 計 577 名 40 mg 群 196 名 80 mg 群 192 名 プラセボ群 189 名	5.3.5.1.01
	【非盲検治療期】 無対照 非盲検 適宜増減	日本：52 週間 日本以外：28 週間	40～80 mg/日	DSP-5423P dosed population 計 521 名 プラセボ-FLEX 群:131 名 40 mg-FLEX 群:196 名 80 mg-FLEX 群: 194 名	
D4904040 40 試験 日本	【コホート 1】 無対照 非盲検 適宜増減 ロナセン錠 6 週間投与後ロナセンテープ貼付期開始	52 週間	40～80 mg/日 （ロナセン錠投与量：8～16 mg/日）	安全性解析対象集団 計 200 名 コホート 1：97 名 コホート 2：103 名	5.3.5.2.01
	【コホート 2】 無対照 非盲検 適宜増減	52 週間	40～80 mg/日		
D4904019 PET 試験 日本	10～60 mg 群： ランダム化 非盲検 無対照 80 mg 群： 非盲検 無対照	2 週間（最長 4 週間）	10、20、40、60、80 mg/日 （ロナセン錠 8、16 mg/日）	薬力学解析対象集団 計 14 名	5.3.4.2.01

試験番号 試験略称 実施国又は地域	試験デザイン	貼付期間	ロナセンテープ貼付量	有効性評価対象集団	資料番号
	ロナセン錠 2 週間（最長 4 週間）投与後ロナセンテープ貼付期開始				

*無益性による早期中止を目的とした、盲検解除を伴う中間解析を実施した。

2.5.4.1.1　対象となった患者集団の特性

20 試験及び 40 試験いずれの試験でも Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition （以下、DSM-5）の診断基準により統合失調症と診断され、同意取得時に 18 歳以上の患者を対象とした。国際共同第 3 相試験である 20 試験では、主な選択基準として Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアが 80 以上とし、PANSS 評価項目で妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上、かつ 2 ヵ月以内に統合失調症に伴う精神症状の悪化があることを設定し（表 2.7.3.1-2 参照）、急性期の統合失調症患者を対象とした。20 試験各群のベースライン時の PANSS 合計スコア（Mean）は 99.5～101.6 で、Clinical Global Impressions - Severity of Illness（以下、CGI-S）スコアは 4～7 の被験者が 98%以上（表 2.7.3.3-10 参照）と、急性期の統合失調症で比較的重症度が高い被験者が組み入れられたと考える。

国内長期投与試験の 40 試験では精神症状に関する規定は設定しておらず、40 試験（コホート 1、2 合計）でのベースライン時の PANSS 合計スコア（Mean）は 67.0 で、CGI-S スコアは 2～4 の被験者が 79%と、8 割近い被験者は 20 試験に比べて症状が比較的安定している被験者が組み入れられた。これらのことから、20 試験と 40 試験に組み入れられた被験者の重症度は、本剤の貼付が想定される統合失調症の患者集団での重症度の大半を網羅できていると考える。

2.5.4.1.2　投与方法

2.5.4.1.2.1　用法・用量及び投与期間

20 試験の貼付量は、ロナセンテープ貼付時及びロナセン錠投与時の統合失調症患者での線条体ドパミン D_2 受容体占有率を評価した PET 試験の結果に基づき、ロナセン錠の維持用量として承認されている 8 mg/日及び 16 mg/日それぞれに相当する線条体ドパミン D_2 受容体占有率であったロナセンテープ 40 mg/日及び 80 mg/日を 20 試験の二重盲検治療期の貼付量として設定した（2.7.2.2.2.8 項参照）。

40 試験及び 20 試験の非盲検治療期の貼付量は、20 試験の二重盲検治療期貼付量として設定したロナセンテープ 40 mg/日及び 80 mg/日の範囲で適宜増減することとした。

健康成人男性を対象に実施した単回貼付試験（D4904016：資料番号 5.3.3.1.01）の結果で

は、12 時間貼付の場合、血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後から上昇し、治験薬除去後も平均血漿中濃度は上昇し続けて 18 時間後に最大になった。また、24 時間貼付の場合、1～3 枚（ブロナンセリン 32 mg/枚）貼付のいずれの場合でも血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 24 時間で最大になり、その後は穏やかに低下した（2.7.2.2.2.1 項参照）。この結果から、貼付間隔を 24 時間とすることで反復貼付時でも高い血漿中ブロナンセリン濃度を維持できると考え、第 3 相試験の 2 試験ではいずれも 1 日 1 回の貼付とした。

20 試験の二重盲検治療期の貼付期間は、非定型抗精神病薬の臨床試験で一般的な投与期間であり、有効性の評価が十分可能と考えられる 6 週間とした[文献 1)]。40 試験では、薬審第 592 号（平成 7 年 5 月 24 日付）「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」のガイドラインに基づき、1 年間（52 週間）の貼付とした。なお、20 試験の非盲検治療期は二重盲検治療期を完了した被験者を対象に、ロナセンテープ 40～80 mg/日を長期貼付した時の安全性及び有効性を評価するため、日本では 52 週間、日本以外の実施国/地域では 28 週間貼付した。

2.5.4.1.2.2　併用薬・併用療法

20 試験

(1) 二重盲検治療期

治験薬以外の抗精神病薬、抗躁薬及び抗てんかん薬は Visit 6 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまでは併用を禁止した。

抗パーキンソン薬は併用制限薬としたが、観察期開始から Visit 6 又は貼付中止時の Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（DIEPSS）評価が終了するまでは併用を禁止した。なお、錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は、予め規定した抗パーキンソン薬を 1 日用量の範囲で 1 剤のみ投与可能とした。

向精神薬、睡眠剤は併用制限薬とし、スクリーニング時から Visit 6 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで併用を禁止した。なお、向精神薬は不穏、興奮及び焦燥などの精神症状が発現した場合は、ロラゼパム（又はロラゼパムが投与できない国ではロラゼパムと等価の他の薬剤）を 1 日用量の範囲で頓用可能とした。睡眠剤も不眠が発現又は増悪した場合は、規定した睡眠剤を 1 日用量の範囲で 1 剤のみ投与可能とした。ただし、向精神薬、睡眠剤とも、PANSS、CGI-S 及び Columbia-Suicide Severity Rating Scale（以下、C-SSRS）評価前 12 時間以内は投与を禁止した。

(2) 非盲検治療期

治験薬以外の抗精神病薬、抗躁薬及び抗てんかん薬は最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまでは併用を禁止した。なお、抗精神病薬は、急激な精神運動興奮などの精神症状に対し緊急の処置を要する場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、持続性製剤（デポ剤）及びブロナンセリンを除く抗精神病薬 1 剤を頓用で規定した日数内で投与可能とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 48 時間以内の投与を

禁止した。抗躁薬及び抗てんかん薬は、精神症状の増悪が認められた場合は投与してもよいこととした。

抗パーキンソン薬は、二重盲検治療期終了時に抗パーキンソン薬を投与している被験者は、用法・用量を変更しない限り継続投与可能とした。非盲検治療期に錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は抗パーキンソン薬を投与可能とした。

向精神薬は、不穏、興奮及び焦燥などの精神症状が発現した場合は、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤のみ投与可能とした。睡眠剤は、二重盲検治療期終了時に睡眠剤を投与している被験者は、用法・用量を変更しなければ非盲検治療期に投与可能とした。不眠が新たに発現又は増悪した場合は、規定した睡眠剤又はベンゾジアゼピン系薬剤のみ投与可能とした。ただし、向精神薬、睡眠剤とも PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 12 時間以内は投与を禁止した。

40 試験

治験薬以外の抗精神病薬は、スクリーニング時から（スクリーニング時に前治療抗精神病薬を投与している被験者は、治験薬の投与/貼付開始時から）ロナセンテープ貼付期の最終 Visit 又は中止時 Visit の評価が終了するまで投与を禁止した。なお、急激な精神運動興奮などの精神症状に対し緊急の処置を要する場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、持続性製剤（デポ剤）及びブロナンセリンを除く抗精神病薬 1 剤を頓用で計 10 日以内で投与可能とした。ただし、PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 48 時間以内の投与を禁止した。

抗躁薬及び抗てんかん薬は、スクリーニング時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit 又は中止時 Visit の評価が終了するまでは可能な限り投与しないこととした。ただし、スクリーニング時に抗躁薬又は抗てんかん薬を投与している被験者は、スクリーニング時からロナセンテープ貼付期の最終 Visit 又は中止時 Visit の評価が終了するまで、可能な限り用法・用量を変更しないこととした。また、抗躁薬及び抗てんかん薬は、精神症状の増悪が認められた場合は投与してもよいこととした。

抗パーキンソン薬は、スクリーニング時から（スクリーニング時に抗パーキンソン薬を投与している被験者は、治験薬の投与/貼付開始時から）ロナセンテープ貼付期の最終 Visit 又は中止時 Visit の評価が終了するまで投与を禁止した。ロナセン錠投与期又はロナセンテープ貼付期に錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合は抗パーキンソン薬を投与可能とした。

向精神薬は、ロナセン錠投与期又はロナセンテープ貼付期に不穏、興奮及び焦燥などの精神症状が発現した場合は、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤のみ投与可能とした。睡眠剤は、ロナセン錠投与期又はロナセンテープ貼付期に不眠が新たに発現又は増悪した場合は、規定した睡眠剤又はベンゾジアゼピン系薬剤のみ投与可能とした。ただし、向精神薬、睡眠剤とも PANSS、CGI-S 及び C-SSRS 評価前 12 時間以内は投与を禁止した。

併用療法

20 試験及び 40 試験ともスクリーニング時から最終 Visit 又は貼付中止時 Visit の評価が終了するまで、電気痙攣療法を禁止した。

2.5.4.1.3　有効性の評価方法

2.5.4.1.3.1　評価項目

(1) PANSS

20 試験（二重盲検治療期）では、Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。評価項目である PANSS [文献 2)]は精神疾患を有する成人の精神病理学的な重症度を質問形式で評価する尺度で、抗精神病薬などの臨床評価に頻用される評価項目である。なお、PANSS の評価者となるべき者は最初に PANSS を評価するまでに治験依頼者/CRO が提供する教育トレーニングを受講し、認定を受けた者が評価を行った。Week 6 でのベースラインからの PANSS サブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量、PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者）の割合などを副次的評価項目とした（表 2.7.3.1-7 参照）。40 試験ではロナセンテープ貼付期ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量、PANSS サブスケール別合計スコア変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量を有効性評価項目とした（表 2.7.3.1-7 参照）。

(2) CGI-S

CGI-S [文献 3)]は、患者の最新の病気の状態を評価する尺度で、被験者の全般的な状態の重症度を 7 段階［1（正常）から 7（最重度）］で評価するものである。20 試験及び 40 試験では CGI-S スコア変化量を有効性評価項目とした（表 2.7.3.1-7 参照）。

(3) その他の評価項目

40 試験では、服薬アドヒアランスの評価法として汎用されている尺度のひとつである Drug Attitude Inventory-10（以下、DAI-10）[文献 4)] 合計スコアを評価した。薬に対するポジティブ又はネガティブな質問に対して、「そう思う」/「そう思わない」の回答に+1 点/−1 点を付け、合計スコアで評価するものである。また、剤型の嗜好に関するアンケート調査として最終 Visit 又は中止時に貼付剤に対する有用性や今後も使用したいか等の質問を行い集計した。

2.5.4.1.3.2　解析方法

解析対象

20 試験（二重盲検治療期）ではランダム化され、二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上貼付した被験者で、PANSS 合計スコアのベースラインと二重盲検治療期の治験薬貼付後の PANSS 合計スコアの両方がある被験者を modified Intention-to-treat population（以下、mITT population）とし、有効性の主要な解析対象集団とした。

40 試験ではロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団を安全性解析対象集団とし、

有効性解析も安全性解析対象集団で行った。

解析手法

20 試験の有効性の主要評価項目は Week 6 の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、プラセボ群に対するロナセンテープ（40 及び 80 mg）群の優越性を検証した。mITT population を対象に共変量として治療群、評価時期（Week 1、2、4 及び 6）、実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン、及び治療群と評価時期の交互作用を含む Mixed Model for Repeated Measures（以下、MMRM）による解析を実施した。有効性の主要評価項目の感度分析として、mITT population を対象に共分散分析（以下、ANCOVA）により主要評価項目を解析した。ANCOVA モデルは、目的変数を LOCF endpoint の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量とし、共変量として治療群、実施医療機関、及び PANSS 合計スコアのベースラインを含めた。上記の MMRM 及び LOCF ANCOVA による解析は、結果の頑健性を確認するために Per-Protocol population（以下、PP population）に対しても実施した。

2.5.4.1.4　人口統計学的及びその他の基準値の特性

20 試験（二重盲検治療期）の mITT population での男性の割合は各群 59.2～59.8%、65 歳以上の割合は 5.6～6.9%と、群間で大きな違いはなかった。ベースライン PANSS 合計スコア［Mean（SD）］は 99.5（13.84）～101.6（15.55）、罹病期間（Mean）はいずれも約 14 年と、疾患データでも群間で大きな違いはなかった（2.7.3.3.1.3 項参照）。人口統計学的特性及びその他の基準値の特性、疾患データ共に、Safety population、PP population、PK population でも同様の結果であった。

mITT population の実施国別の被験者割合（全群合計）は日本が 28.1%、マレーシアが 28.8%、フィリピンが 12.0%で、その他の実施国である中国、韓国、ロシア、台湾及びウクライナはいずれも 10%未満であった。全集団と比較して、日本人集団では 65 歳以上の割合が 20.4%と高く、罹病期間は約 19 年と長かったが、それ以外の因子では全集団と大きな違いはなかった（表 2.7.3.6-1、表 2.7.3.6-2 参照）。

40 試験の安全性解析対象集団での男性の割合は、コホート 1、2 で 44.3～46.6%、65 歳以上の割合は 8.7～10.3%で、ベースライン PANSS 合計スコア［Mean（SD）］はコホート 1 ロナセン錠投与前で 66.4（22.73）、コホート 2 ロナセンテープ貼付前で 67.5（21.34）であった。罹病期間（Mean）は 14.9～15.8 年であった（表 2.7.3.3-13、表 2.7.3.3-14 参照）。

2.5.4.2　有効性の評価結果

2.5.4.2.1　20 試験（二重盲検治療期の結果）

(1) PANSS 合計スコア

MMRM での解析による、mITT population での PANSS 合計スコア変化量を表 2.5.4-2 に、PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.5.4-1 に示した。

Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg

群では−5.6（−9.6, −1.6）、80 mg 群では−10.4（−14.4, −6.4）で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証され［40 mg 群 adjusted p=0.007、80 mg 群 adjusted p<0.001、MMRM（Hochberg 法）］、急性期の統合失調症患者での本剤 40～80 mg/日の有効性が確認できた。

本試験での Effect size は 40 mg 群で 0.297、80 mg 群で 0.555 と貼付量に応じて増大した。経口抗精神病薬 15 剤のメタ解析では、治療抵抗性統合失調症の適応をもつクロザピンを除くとプラセボと比較したときの抗精神病薬の症状全体に対する Effect size は 0.33～0.66 である[文献 5)]ことから、ロナセンテープ 40 mg/日、80 mg/日の統合失調症に対する有効性は既存の経口抗精神病薬と同程度と考える。また、PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］の経時的な推移から、80 mg 群では Week 1 から、40 mg 群では Week 2 からプラセボ群との差が認められ、貼付後早期から有効性が期待できると考える。

表 2.5.4-2 PANSS 合計スコア変化量（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Baseline	Mean (SD)	99.5 (13.84)	101.6 (15.55)	101.5 (14.76)
Week 1	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.8 (0.81)	-6.2 (0.79)	-7.9 (0.80)
	95% CI	(-6.4, -3.3)	(-7.8, -4.6)	(-9.5, -6.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.4 (1.11)	-3.1 (1.11)
	95% CI		(-3.5, 0.8)	(-5.3, -0.9)
	p-value		0.218	0.006
Week 2	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-7.2 (1.12)	-10.7 (1.10)	-13.5 (1.10)
	95% CI	(-9.4, -5.0)	(-12.8, -8.5)	(-15.7, -11.4)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-3.5 (1.55)	-6.4 (1.55)
	95% CI		(-6.5, -0.4)	(-9.4, -3.3)
	p-value		0.026	< 0.001
Week 4	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.3 (1.28)	-14.8 (1.25)	-18.7 (1.24)
	95% CI	(-12.8, -7.8)	(-17.3, -12.3)	(-21.2, -16.3)

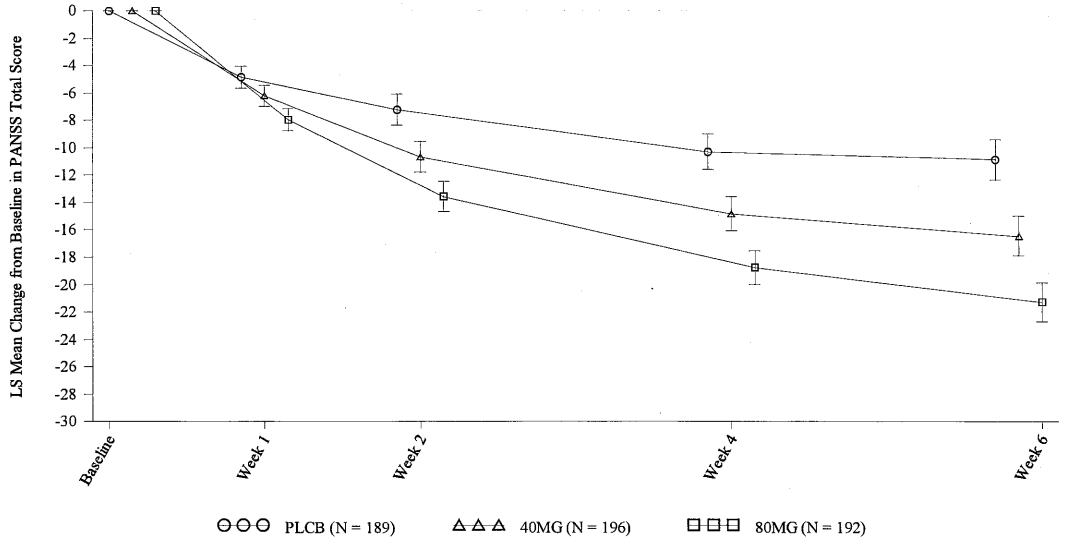
Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.5 (1.78)	-8.4 (1.77)
	95% CI		(-8.0, -1.0)	(-11.9, -4.9)
	p-value		0.012	< 0.001
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.8 (1.47)	-16.4 (1.43)	-21.3 (1.41)
	95% CI	(-13.7, -7.9)	(-19.2, -13.6)	(-24.0, -18.5)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-5.6 (2.04)	-10.4 (2.03)
	95% CI		(-9.6, -1.6)	(-14.4, -6.4)
	p-value		0.007	< 0.001
	Adjusted p-value		0.007	< 0.001
	Effect size		0.297	0.555

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. Hochberg procedure is used for multiplicity adjustment. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.3-25　再掲

図 2.5.4-1　PANSS 合計スコア変化量の推移

（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）



Display represents model LS mean estimate for change from baseline +/- SE
N: Number of subjects in the population

図 2.7.3.3-1　再掲

(2) PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア

MMRM での解析による、mITT population での PANSS サブスケール別合計スコア変化量を表 2.5.4-3 に示した。

Week 6 の PANSS サブスケール別合計スコア変化量は、40 mg 群、80 mg 群の陽性症状サブスケール、陰性症状サブスケール、総合精神病理サブスケールのいずれもプラセボ群と比較して減少し、80 mg 群ではすべてのサブスケールで、40 mg 群でも陰性症状サブスケール、総合精神病理サブスケールで改善が認められた。

PANSS 5 因子モデル別（陰性症状、興奮、認知障害、陽性症状及び不安／抑うつ）合計スコア変化量についても PANSS サブスケール別合計スコア変化量と同様に、Week 6 の PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量は、40 mg 群、80 mg 群のすべての因子でプラセボ群より減少し、80 mg 群では、不安/抑うつを除くすべての因子で、40 mg 群でも陰性症状、認知障害に改善が認められた（2.7.3.3.2.3 項参照）。

表 2.5.4-3　PANSS サブスケール別合計スコア変化量
（20 試験：二重盲検治療期、MMRM）

mITT Population

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	Number of subjects analysed	189	196	192
Positive subscale				
Baseline	Mean (SD)	25.9 (4.53)	26.3 (4.81)	25.7 (4.95)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-4.1 (0.49)	-5.2 (0.47)	-7.0 (0.46)
	95% CI	(-5.1, -3.2)	(-6.1, -4.2)	(-8.0, -6.1)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.0 (0.67)	-2.9 (0.67)
	95% CI		(-2.3, 0.3)	(-4.2, -1.6)
	p-value		0.126	< 0.001
	Effect size		0.168	0.476
Negative subscale				
Baseline	Mean (SD)	25.4 (5.36)	25.4 (5.70)	26.3 (5.57)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-2.0 (0.40)	-3.6 (0.39)	-4.7 (0.38)
	95% CI	(-2.8, -1.3)	(-4.4, -2.9)	(-5.5, -4.0)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-1.6 (0.55)	-2.7 (0.55)

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB (N = 189)	40MG (N = 196)	80MG (N = 192)
	95% CI		(-2.7, -0.5)	(-3.7, -1.6)
	p-value		0.004	< 0.001
	Effect size		0.317	0.528
General psychopathology subscale				
Baseline	Mean (SD)	48.2 (8.00)	49.9 (8.90)	49.6 (8.29)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-5.1 (0.73)	-7.9 (0.70)	-9.7 (0.69)
	95% CI	(-6.5, -3.6)	(-9.3, -6.5)	(-11.0, -8.3)
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-2.8 (1.00)	-4.6 (1.00)
	95% CI		(-4.8, -0.8)	(-6.6, -2.6)
	p-value		0.005	< 0.001
	Effect size		0.307	0.501

Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a mixed model for repeated measures (MMRM) of the change from baseline score, with fixed effects for treatment group, visit as a categorical variable, baseline score, pooled center, and treatment by visit interaction. An unstructured matrix (UN) is used for within subject covariance matrix. For models that failed to converge under an unstructured matrix, a different covariance matrix was used instead: heterogeneous Toeplitz (TOEPH), heterogeneous first-order autoregressive (ARH(1)), and Toeplitz (TOEP). These alternative covariance structures use a robust sandwich estimator for the standard error of the fixed effect estimates. In case that all models were failed to converge, 'Non-calculable' is presented instead of model estimates.

表 2.7.3.3-28　再掲

(3) PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善）割合

20 試験（二重盲検治療期）の PANSS 合計スコアがベースラインより 20%以上改善した被験者を PANSS responder と定義した。Week 6 の PANSS responder の割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群で 42.3%、50.5%、55.7%で、プラセボとのオッズ比（95%CI）は 40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 1.49（0.97, 2.30）、1.92（1.24, 2.97）と、80 mg 群のオッズ比は 1 より大きくかつ 95%CI の下限値が 1 より大きいことから、80 mg 群の PANSS responder の割合はプラセボ群より高く、40 mg 群でも高い傾向が得られた（2.7.3.3.2.5 項参照）。またベースラインより 30%以上改善した被験者割合のプラセボとのオッズ比（95%CI）は、40 mg 群で 1.68（1.06, 2.67）、80 mg 群で 2.15（1.35, 3.41）、40%以上改善した被験者割合のオッズ比は、40 mg 群で 1.72（1.03, 2.88）、80 mg 群で 2.08（1.25, 3.46）と、プラセボ群よりも 40 mg 群、80 mg 群で高かった。PANSS 合計スコアのベースラインからの 20%以上の減少は臨床的改善を示す意味のある最小の変化とされており[文献 6)]、臨床的に意味のある変化を示した被験者の割合がプラセボ群に比べて高かったことから、統合失調症の治療での本剤の有効性が示されたと考える。

(4) CGI-S スコア

20 試験（二重盲検治療期）の Week 6 の CGI-S スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群では−0.16（−0.38, 0.06）、80 mg 群では−0.40（−0.62, −0.18）と、80 mg 群で改善した（2.7.3.3.2.4 項参照）ことから、本剤の有効性は CGI-S スコアからも確認できた。

2.5.4.2.2　部分集団での有効性

20 試験（二重盲検治療期）の Week 6 の PANSS 合計スコア変化量の部分集団解析（性別、年齢別、同意取得時の入院・外来別、スクリーニング時点での抗精神病薬使用の有無別）の結果、性別による大きな違いはなく、40 mg 群及び 80 mg 群ともプラセボ群より本剤群で PANSS 合計スコアの減少が大きかった。異なる挙動を示したのは、抗精神病薬使用の有無別の結果で、40 mg 群の抗精神病薬使用有りでの Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は−7.3（−11.6, −3.1）で、使用無しでは 4.0（−6.9, 14.8）と差がみられたが、80 mg 群では違いはなかった（2.7.3.3.3.1 項参照）。これは、抗精神病薬使用無しの集団のプラセボ群の反応性が使用有りの集団に比べ高かったことに起因していると考えており、この部分集団での本剤の有効性に違いはないと考える。また、高齢者の被験者が各群約 10 名、同意取得時に外来の被験者が各群 10 名以下と少数であったため、年齢、入院・外来の別による影響は明らかにならなかった。

20 試験の日本人集団での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群で−0.5（−8.8, 7.8）、80 mg 群で−9.7（−17.8, −1.6）で、mITT population での結果は全集団の結果と異なるものではなかった（2.7.3.3.3.2 項参照）。また、PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア、PANSS responder 割合の日本人集団の結果は、PANSS 合計スコアと同様にそれぞれ全集団での結果と異なるものではなかった。日本人集団での有効性の各評価項目に対する結果は、いずれも全集団での結果と矛盾するものではなく、日本人集団での統合失調症に対するロナセンテープの 40〜80 mg/日の有効性が確認できた。

2.5.4.2.3　アドヒアランス及び患者嗜好に関する評価項目

40 試験では服薬アドヒアランスの評価法として汎用されている尺度のひとつである DAI-10 合計スコアを評価した（表 2.7.3.3-46 参照）。DAI-10 合計スコアは−10 点から+10 点の範囲で示され、得点が高いほど良好とする尺度である。

DAI-10 合計スコア（全コホート合計、以下同様）がベースライン（ロナセンテープ貼付開始前）から増加した被験者の割合と、ベースラインから変化なしの被験者の割合の合計は、Week 52（LOCF）で 57.0%、Week 52 で 63.6%と、6 割程度の被験者が治験の中止/終了時に本剤での治療に対する好意的な印象を持ち、特に 1 年間の治験期間を完了した被験者では本剤に対して好意的な印象をもつ被験者の割合が高かった。DAI-10 合計スコアがプラスであることは、マイナスの状態であることより、よりアドヒアラントであるとの報告[文献]

[7]があり、ベースラインのDAI-10合計スコアが1以上の被験者（コホート合計）で、Week 52（LOCF）で1以上であった被験者では165名中135名、Week 52では107名中94名と、8割以上の被験者が治験期間をとおしてアドヒアラントの状態を保っていた（表2.7.3.3-47参照）。更に、ベースラインのDAI-10合計スコアが−1以下であった被験者のうち、Week 52（LOCF）で1以上であった被験者が19名中7名、Week 52では11名中7名と、治療に後ろ向きであった被験者（合計スコア−1以下）が治療に前向き（合計スコアが1以上）に変化した。

また、治験途中のDAI-10合計スコアとその後の治験の継続（治験完了割合及び継続日数）との関連についての評価では、治験期間の中間であるWeek 28でのDAI-10合計スコアが高い被験者ほど貼付期間が長く、治験を完了する割合が高かった（図2.7.3.3-6、図2.7.3.3-7参照）。

剤型の嗜好に関するアンケート調査の結果から、貼るタイプの薬剤があった方が良いかの問いに「はい」と回答した割合（全コホート合計、以下同様）は、52週間の貼付を完了した「完了被験者」では81.0%で、途中で中止した「中止被験者」でも52.6%であった（2.7.3.3.2.7(2)項参照）。貼るタイプの薬剤は、錠剤に比べて治療を続けやすいと思うかとの問いに「はい」と回答した割合は、完了被験者で39.7%、中止被験者では20.5%、「変わらない」と回答した被験者を加えるとそれぞれ完了被験者で78.4%、中止被験者でも51.3%と半数以上の被験者が貼付剤での治療に対して錠剤治療と比べ継続しやすい若しくは錠剤治療と同じとの印象を持っていた。今回使用したロナセンテープを今後も使いたいかの問いに「はい」と回答した割合は完了被験者では52.6%、中止被験者では23.1%で、全体では40.7%であった（表2.7.3.3-48参照）。

上記のとおりDAI-10合計スコアから、治験に参加した6割程度の被験者が本剤での治療に対する好意的な印象を持ち、かつDAI-10合計スコアが高い被験者ほど貼付期間が長く、治験を完了する割合が高かった。このことは、患者の薬剤に対する印象が治療の継続/服薬の継続に影響する可能性を示唆している。更には、本剤での薬物治療に対する好意的な印象や錠剤に比べて治療を継続しやすいと回答した患者が少なからずいたことから、本剤を治療現場に提供することは単に選択肢を増やすだけに留まらず、患者の意思に基づく治療や嗜好に対応した、患者の積極的な治療への関わりに貢献する可能性があると考えられた。以上より、本剤のような患者嗜好/薬物受容度への働きかけは、精神科の治療での課題であるアドヒアランス向上に寄与すると推察された。

2.5.4.2.4　長期投与試験での有効性（効果の持続）

ロナセンテープの長期間投与時の有効性は40試験と20試験の二重盲検治療期とその継続投与の結果から評価した。なお、20試験の非盲検治療期の貼付期間は日本と日本以外で異なり、それぞれ52週間と28週間である。

40試験のロナセンテープ貼付開始から最終評価時及び評価時期ごとのPANSS合計スコア変化量の推移を図2.5.4-2に示した。

コホート 1 ではロナセン錠を 6 週間投与した後ロナセンテープを貼付した。ロナセン錠投与期ベースラインの PANSS 合計スコア［Mean（SD）、以下同様］は 65.7（22.19）、錠剤投与期 Week 6 では 63.6（21.23）と、ロナセン錠投与によるベースラインからの変化量は −2.9（7.17）であった（2.7.3.3.2.8 項参照）。ロナセンテープ貼付後の PANSS 合計スコア［Mean（SD）、以下同様］は、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に 63.5（22.98）、56.0（19.00）で、PANSS 合計スコアのロナセンテープ貼付期ベースラインからの変化量は−0.1（11.59）、−3.5（8.41）であった。PANSS 合計スコアはロナセン錠を投与した 6 週目までに減少し、ロナセンテープ貼付期間に移行した後も増加することなく、Week 52 までその効果は持続した（2.7.3.3.2.1 項参照）。コホート 2 の PANSS 合計スコア［Mean（SD）、以下同様］は、ベースライン、Week 8、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、67.5（21.34）、62.1（20.60）、64.1（23.79）、57.0（21.58）で、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は Week 8、Week 52（LOCF）、Week 52 の順に、−4.6（8.99）、−3.4（15.30）、−9.2（15.08）と、コホート 2 ではロナセンテープ貼付開始から 8 週目までに減少し、その後も悪化することなく安定した状態が維持された。この結果は PANSS サブスケール別合計スコアのベースラインからの変化量、PANSS 5 因子モデル別合計スコアのベースラインからの変化量及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量でも同様に認められた。

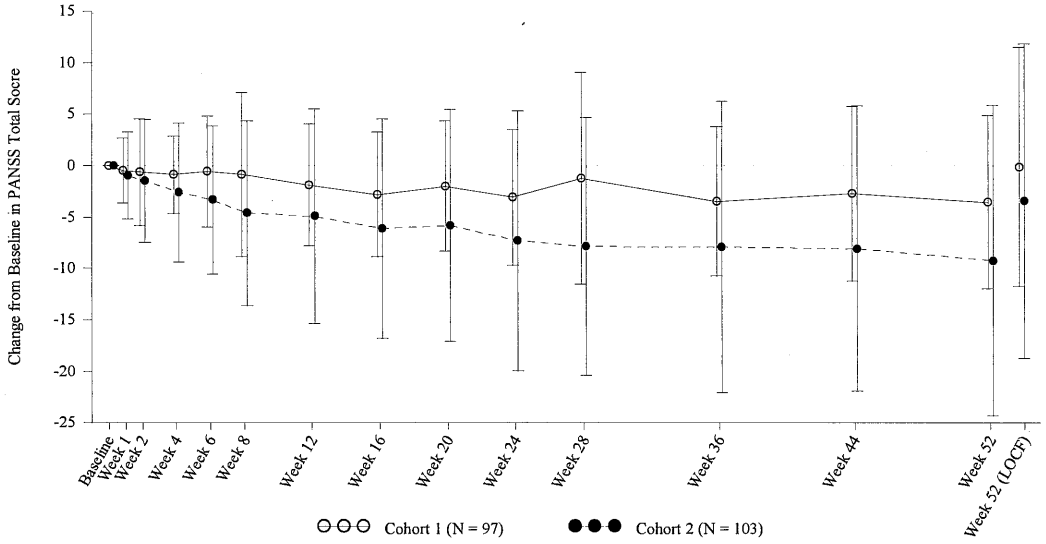
40 試験のロナセンテープ貼付期の最頻 1 日貼付量別被験者の割合は 40 mg が最も多く、コホート 1、2 それぞれで 55.7%、47.6%、次いで 80 mg で 29.9%、35.0%であった。比較的症状が安定している被験者が多く組み入れられた 40 試験では、被験者の半数が 40 mg/日で長期にわたり症状が悪化することなく安定した状態が維持できた。また、40 試験での治験継続率は 28 週間で約 64～66%、52 週間で約 57～59%と半数以上の被験者が 52 週間の治験を継続できた。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 28 週時まで）の評価時期ごとの PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.5.4-3 に示した。二重盲検治療期にプラセボ群であった被験者（プラセボ-FLEX 群）では、PANSS 合計スコアのベースライン（ロナセンテープ貼付前かつ非盲検治療期開始前）は 84.6（19.98）［Mean（SD）、以下同様］で、ロナセンテープ貼付開始から 28 週時には 62.1（21.04）、ベースラインからの変化量は−23.1（20.73）であった。二重盲検治療期に 40 mg 群、80 mg 群であった被験者（それぞれ 40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群）の PANSS 合計スコアのベースライン（二重盲検治療期開始前）は 101.6（15.55）、101.5（14.69）で、非盲検治療期 28 週時（ロナセンテープ貼付開始から 34 週時）には 59.3（17.81）、60.8（20.06）で、ベースラインからの変化量はそれぞれ−39.9（19.60）、−40.5（21.59）であった（2.7.3.3.2.1 項、表 2.7.3.3-31 参照）。二重盲検治療期にプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群いずれの群であっても、28 週間のロナセンテープ貼付により PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、悪化することなく安定した状態が維持された（図 2.5.4-3）。また、いずれの PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア、CGI-S スコアも 28 週間のロナセンテープ貼付によりベースラインに比べ低値で維持された（2.7.3.3.2.2 項、2.7.3.3.2.3 項、2.7.3.3.2.4 項参照）。

非盲検治療期 52 週時まで投与した日本人集団でも 1 年間のロナセンテープ貼付により PANSS 合計スコアはベースラインに比べ低下し、症状が悪化することなくその効果が維持された（図 2.5.4-4）。また、いずれの PANSS サブスケール別合計スコア、PANSS 5 因子モデル別合計スコア、CGI-S スコアも 52 週間のロナセンテープ貼付によりベースラインに比べ低値で維持された。

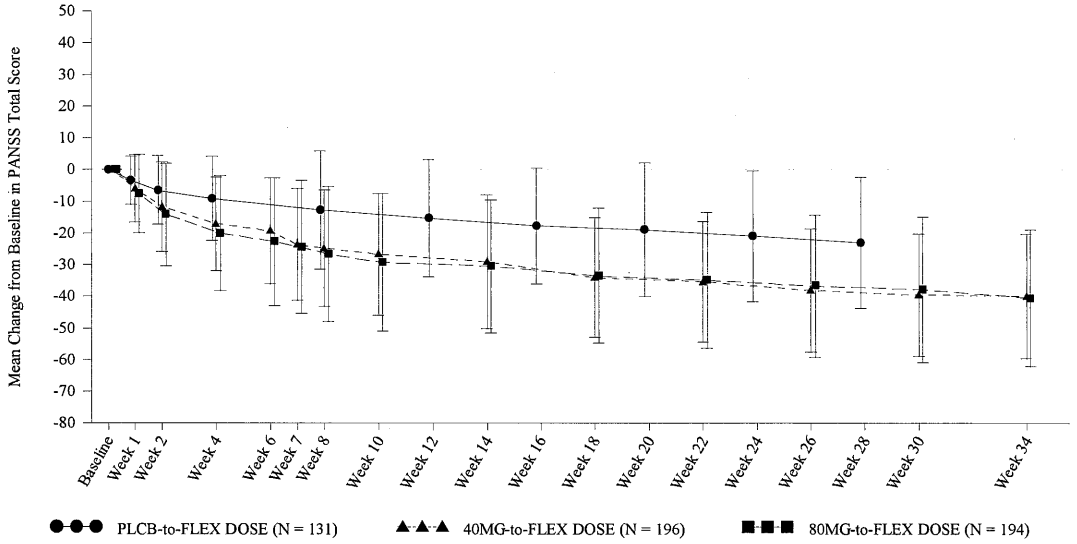
以上より、統合失調症患者を対象とした長期投与試験の結果（40 試験及び 20 試験の二重盲検治療期とその継続投与）から、ロナセンテープ 40 mg/日から 80 mg/日で効果を維持できることが確認された。

図 2.5.4-2　PANSS 合計スコア変化量の推移
（40 試験:ロナセンテープ貼付期、LOCF）



安全性解析対象集団　　図 2.7.3.3-3 再掲
N: Number of subjects in the population

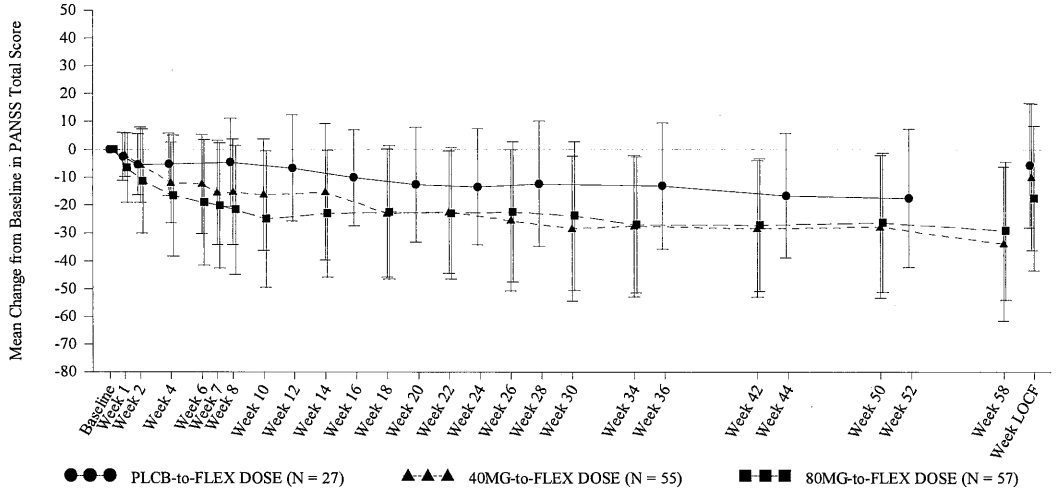
図 2.5.4-3　PANSS 合計スコア変化量の推移
（20 試験：ロナセンテープ貼付期　全集団、Open 28 週）



DSP-5423P Dosed Population　　図 2.7.3.3-2 再掲
Display represents mean for change from baseline +/- SD
N: Number of subjects in the population　　The final data at Open-Week 52 was used.

図 2.5.4-4　PANSS 合計スコア変化量の推移
（20 試験：ロナセンテープ貼付期、日本人集団 Open 52 週 LOCF）

Japan



DSP-5423P Dosed Population　　図 2.7.3.5-2 再掲
Display represents mean for change from baseline +/- SD
N: Number of subjects in the population
The final data at Open-Week 52 was used.

2.5.4.2.5　錠剤からの切替え前後の有効性

40 試験のコホート 1 では、ロナセンテープ貼付の前にロナセン錠を 6 週間投与し、続い

てロナセンテープに切替えた。切替えに際し、ロナセン錠の最終投与量に応じて、ロナセン錠 8 mg/日の場合はロナセンテープ 40 mg/日から、ロナセン錠 12 mg/日の場合はロナセンテープ 60 mg/日から、ロナセン錠 16 mg/日の場合はロナセンテープ 80 mg/日からと、その開始する貼付量を調整した。ロナセン錠投与期ベースラインの PANSS 合計スコア［Mean（SD）、以下同様］は 65.7（22.19）、ロナセン錠投与期 Week 6 では 63.6（21.23）と、ベースラインからの変化量は−2.9（7.17）であった。ロナセン錠からロナセンテープに切替えた後、Week 1 の PANSS 合計スコアは 63.1（21.21）、Week 6 では 62.9（20.63）であり、ロナセンテープに切替えた後 Week 52 まで悪化することなく効果は持続した（表 2.7.3.3-32 参照）。

CGI-S スコア変化量はロナセン錠投与からロナセンテープに切替えた後 Week 52 まで悪化することなく安定していた（表 2.7.3.3-41、表 2.7.3.6-45 参照）。

コホート 1 ではロナセンテープの貼付開始時の貼付量をロナセン錠の最終投与量に応じて調整したのに対し、コホート 2 では前治療薬使用状況によっては一部の被験者で減量観察期を経た後に、全被験者が 40 mg/日から貼付開始した。なお、コホート 2 では、前治療薬として抗精神病薬を使用していた被験者は 98.1%で、そのうちブロナンセリンを使用していた被験者は約 6 割で（2.7.3.3.1.4 項参照）、残りの被験者はブロナンセリン以外の抗精神病薬からロナセンテープに切替えた。

コホート 1、2 ではロナセンテープの貼付開始前の治療薬及び貼付開始時の貼付量が異なるものの、いずれも PANSS 合計スコア変化量の推移は貼付開始時から悪化することなく安定して維持されていた。このように、既にロナセン錠を投与している患者若しくは他の抗精神病薬を投与している患者が本剤へ切替えた場合でも、症状に応じて 40〜80 mg/日の範囲で増減することで切替え後に症状が悪化する可能性は低く、また、安全性面でも大きな問題はみられなかった（2.5.5.7.5 項参照）。

2.5.4.3　有効性に基づく本剤の用法・用量

2.5.4.3.1　推奨用法

単回貼付試験及び貼付部位試験で、上背部に貼付時の血漿中ブロナンセリン濃度を基準にその他の部位での薬物動態を比較し、貼付部位の影響を検討した。その結果、単回貼付試験の胸部又は貼付部位試験の下背部に貼付したときの吸収量は上背部貼付時とほぼ同等であった。その他の部位（上腕部、腹部）では C_{max} や $AUC_{0\text{-}96}$ はいずれの試験でもやや低めなものの、定常状態の $AUC_{0\text{-}tau}$ に相当する $AUC_{0\text{-}\infty}$ は上背部貼付時の 80%以上であり、上腕部又は腹部に貼付した場合、吸収量は上背部貼付時と同程度であると判断した（2.5.3.3.1 項参照）。一方で、非臨床試験の結果から、ロナセンテープ貼付には皮膚光感作性のポテンシャルがあると判断した（2.4.4.8 項、2.6.6.8.3 項参照）ため、第 3 相試験の 2 試験（20 試験、40 試験）では、いずれも露出される可能性が高い上腕部を除いた胸部、腹部、背部を貼付部位と設定した。20 試験での貼付部位別の血漿中ブロナンセリン濃度の結果から、いずれの貼付部位でも血漿中ブロナンセリン濃度に違いがなかった（2.7.2.2.2.9

項参照)。

健康成人男性を対象に実施した単回貼付試験（2.7.2.2.2.1 項参照）の結果から、12 時間貼付では血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 4 時間後から上昇し、治験薬除去後も平均血漿中ブロナンセリン濃度は上昇し続けて 18 時間後に最大になった。また、24 時間貼付では 1～3 枚いずれの枚数でも血漿中ブロナンセリン濃度は貼付 24 時間で最大になり、その後は穏やかに低下した。この結果から、貼付間隔を 24 時間とすることで反復貼付時でも高い血漿中ブロナンセリン濃度を維持できると考え、第 3 相試験の 2 試験（20 試験、40 試験）ではいずれも 1 日 1 回の貼付とした。

以上の結果から推奨する用法は 1 日 1 回とし、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とした。

2.5.4.3.2　推奨用量

検証試験である 20 試験の貼付量を設定するため、統合失調症患者にロナセン錠の臨床用量である 8 mg/日又は 16 mg/日を 1 日 2 回 2 週間投与した後、ロナセンテープ 10、20、40、60 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 2 週間貼付し、ロナセン錠投与開始 2 週間後とロナセンテープ貼付開始 2 週間後の線条体ドパミン D_2 受容体占有率を PET により検討した（2.7.2.2.2.8 項参照)。

ロナセン錠及びロナセンテープの各投与量での線条体ドパミン D_2 受容体の占有率（Mean）を比較したところ、錠剤 8 mg/日の占有率はトラフで 52.86%、ピークで 65.50%であったのに対し、ロナセンテープ 40 mg/日の占有率（Mean）は 60.27%～62.10%と、ロナセン錠 8 mg/日での占有率の範囲内であった。また、ロナセン錠 16 mg/日のトラフでの占有率は 58.78%、ピークでは 73.77%に対し、ロナセンテープ 80 mg/日での占有率（Mean）は 67.03%～72.80%と、ロナセン錠 16 mg/日の占有率の範囲内であった。この PET 試験の結果から、ロナセン錠の維持用量と同程度の臨床効果が期待できるロナセンテープの貼付量は 40～80 mg/日と推定し、20 試験での貼付量を 40 mg/日及び 80 mg/日と設定した。

20 試験の結果、主要評価項目である mITT population での Week 6 の PANSS 合計スコア変化量は、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証され、統合失調症に対する有効性が確認できた。加えて、統合失調症患者を対象とした長期投与試験の結果（40 試験及び 20 試験の非盲検治療期）から、ロナセンテープ 40 mg/日から 80 mg/日の範囲で効果を維持できることが確認された。

以上の結果より、ロナセンテープの推奨用法・用量は「通常、成人にはブロナンセリンとして、40～80 mg 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 80 mg を超えないこと」と設定した。

承認審査の過程で、ロナセンテープの開始用量は 40 mg/日を中心とし、臨床的に高用量を必要とする患者には開始用量として最大 80 mg/日を選択できるようにすべきであると考えたことから、推奨用法・用量を次のとおりとした。

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

20 試験及び 40 試験で得られた定常状態での血漿中ブロナンセリン濃度から算出したロナセンテープ貼付時の推定ドパミン D_2 受容体占有率の分布頻度とロナセン錠投与時の推定ドパミン D_2 受容体占有率のヒストグラム（2.7.2.3.4 項、図 2.7.2.3-5 参照）の比較から、ロナセンテープ 80 mg 貼付時の推定占有率の分布は、ロナセン錠 24 mg/日投与時の推定占有率ヒストグラムの大半を網羅できていた。このことから、ロナセンテープ 80 mg/日貼付によりロナセン錠 24 mg/日投与時と同程度の受容体占有率を達成できる可能性が示唆された。つまり、20 試験及び 40 試験の結果と上記の受容体占有率の解析結果から、ロナセンテープ 40～80 mg/日貼付は、ロナセン錠の維持用量である 8～16 mg/日投与時の臨床効果を達成できることに加え、ロナセン錠の最大用量である 24 mg/日を投与した際の臨床効果も期待できる。

2.5.4.4　有効性のまとめ

急性期の統合失調症への有効性を評価するために、20 試験でロナセンテープ 40 mg 及び 80 mg を 1 日 1 回、6 週間貼付した際の有効性を検討し、40 mg/日及び 80 mg/日いずれもプラセボに対する優越性が検証された。加えて、症状が安定している統合失調症への有効性を評価した 40 試験で、ロナセンテープ 40～80 mg/日の 52 週間の効果の持続が確認できた。これら 2 試験の結果から本剤の貼付が想定される統合失調症の患者集団での症状の改善とその効果の持続が確認できた。

40 試験に参加した半数以上の被験者が、貼付剤を用いた統合失調症の治療に対するポジティブな印象を持ち錠剤治療と比べ継続しやすい、又は錠剤治療と変わらないとの印象を持っていることが確認できた。このように患者が継続しやすいと考える剤型で治療できる機会を臨床現場に提供することは、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（SDM）の一助となり、統合失調症の治療で問題となっている服薬遵守率の低下を防ぎ、アドヒアランスの向上に寄与できると考える。

本剤は効果的かつ安全である有用な抗精神病薬であるとともに、患者嗜好/薬物受容度への働きかけでアドヒアランス向上に寄与できる薬剤であることが期待できる。

【2.5.4 で用いた参考文献】

1) Guidance on the clinical investigation of medicinal products, including depot preparations, in the treatment of schizophrenia. EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1 (Sep.20.2012). European Medicines Agency. 【5.4.54】
2) Perkins DO, Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic disorders measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.485-497.

【5.4.55】

3) Williams JBW. Mental health status, functioning, and disabilities measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.93-115. 【5.4.56】

4) 尾鷲登志美、上島国利. VIII 治療評価 1. 治療遵守度と adherence. 臨床精神医学増刊号.2004;599-616. 【5.4.57】

5) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62. 【5.4.58】

6) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does PANSS mean? Schizophr Res. 2005 Nov 15;79(2-3):231-8. 【5.4.59】

7) De Las Cuevas C, Peñate W. Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence. Hum Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):377-83. 【5.4.60】

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

統合失調症患者でのロナセンテープ（治験成分記号：DSP-5423P）の安全性評価に用いた主な臨床試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。統合失調症患者でのロナセンテープの安全性を、国際共同で実施した検証的試験である D4904020 試験（20 試験）及び国内長期投与試験である D4904040 試験（40 試験）の 2 試験で主に評価した。

20 試験では主にロナセンテープを 6 週間貼付した際の安全性をプラセボと比較し、40 試験では日本人のロナセンテープ長期貼付時の安全性を評価した。20 試験は、申請時には全被験者の非盲検治療期 24 週までの中間集計データ（以下、非盲検治療期 24 週時の解析）に基づき安全性評価を行い、申請後に最終成績（以下、非盲検治療期 52 週時の解析）を提出することとした。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた主な臨床試験の概要

試験番号 試験略称 実施国又は地域	試験デザイン	貼付期間	ロナセンテープ貼付量	Safety population	資料番号
D4904020 20 試験 日本、中国、台湾、韓国、マレーシア、ウクライナ、ロシア、フィリピン	【二重盲検治療期】 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較 固定投与量	6 週間	40 mg/日 80 mg/日 プラセボ	40 mg 群：196 名 80 mg 群：194 名 プラセボ群：190 名	5.3.5.1.01
	【非盲検治療期】 無対照 非盲検 適宜増減	日本：52 週間 日本以外：28 週間	40～80 mg/日	合計：431 名 日本：102 名 日本以外：329 名	
D4904040 40 試験 日本	【コホート 1】 無対照 非盲検 適宜増減 ロナセン錠 6 週間投与後ロナセンテープ貼付期開始	52 週間	40～80 mg/日 （ロナセン錠投与量：8～16 mg/日）	コホート 1：97 名	5.3.5.2.01
	【コホート 2】 無対照 非盲検 適宜増減	52 週間	40～80 mg/日	コホート 2：103 名	

2.5.5.2 安全性の評価方法

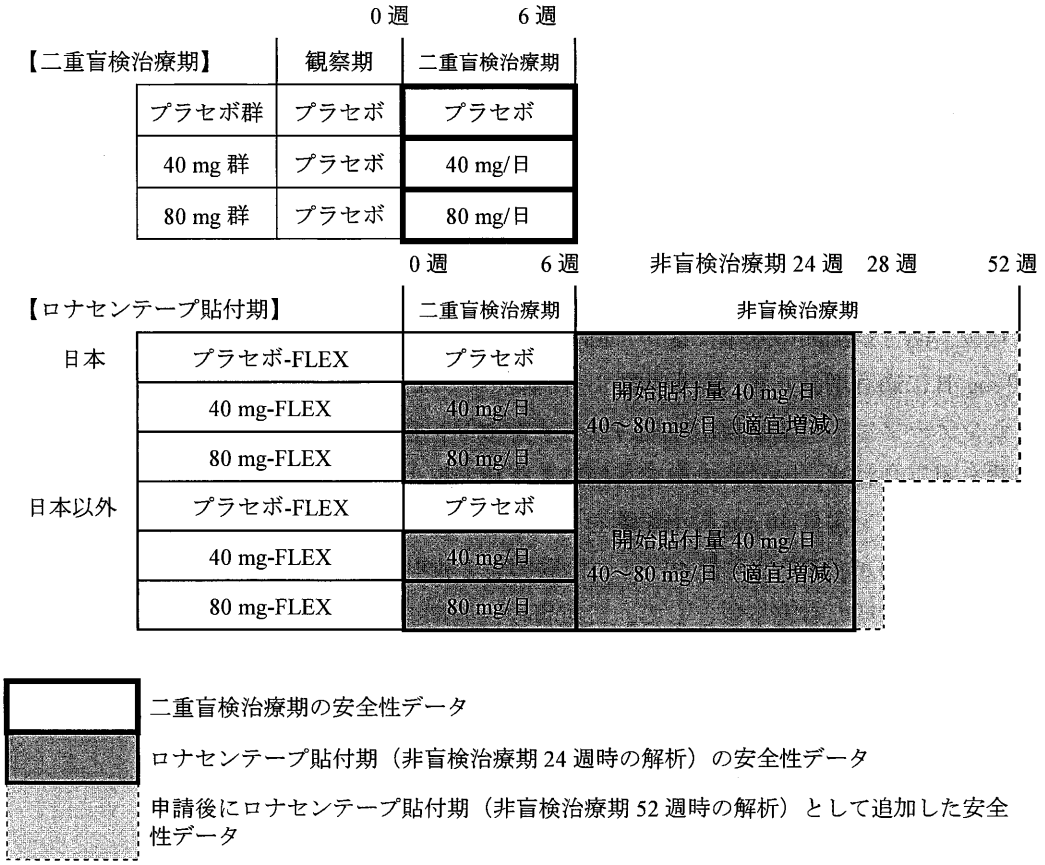
有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）ver. 19.1 を用い、MedDRA/J の基本語（PT）を記載した。20 試験と 40 試験は、投与方法、投与期間などの試験デザイン、対象集団が異なるため、併合解析しなかった。

(1) 20 試験の安全性データ

20 試験の安全性データの評価方法を図 2.5.5-1 に示す。20 試験は単盲検下でプラセボを貼付する観察期、二重盲検治療期、非盲検治療期、事後観察期で構成した。二重盲検治療期はロナセンテープ 40 mg、ロナセンテープ 80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、6 週間貼付した（40 mg 群、80 mg 群、プラセボ群）。二重盲検治療期を完了し、安全性に問題なく治験責任医師又は治験分担医師が非盲検治療期に移行できると判断した被験者は非盲検治療期に移行した。非盲検治療期はロナセンテープ 40 mg/日で開始し、40 mg/日で約 1 週間貼付した後、貼付量調節の基準に従い 1 回あたり 20 mg/日の増減量で 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日に適宜増減した。貼付期間は、日本以外では 28 週間、日本では 52 週間とした。ロナセンテープは、二重盲検治療期はブロナンセリン含量が 0 mg 又は 40 mg の 2 種類の治験薬を組み合わせ、いずれの群でも治験薬 2 枚を貼付した。非盲検治療期は 40 mg/日ではブロナンセリン含量 40 mg の治験薬を 1 枚、60 mg/日では含量 40 mg 及び 20 mg の治験薬を各 1 枚、80 mg/日では含量 40 mg の治験薬を 2 枚貼付することとした。

二重盲検治療期の有害事象として、二重盲検治療期の治験薬貼付開始日以降に発現した有害事象を集計した。ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）の有害事象として、治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを貼付した被験者でロナセンテープ貼付後に発現した有害事象を集計した。

図 2.5.5-1　安全性データの評価方法（20 試験）



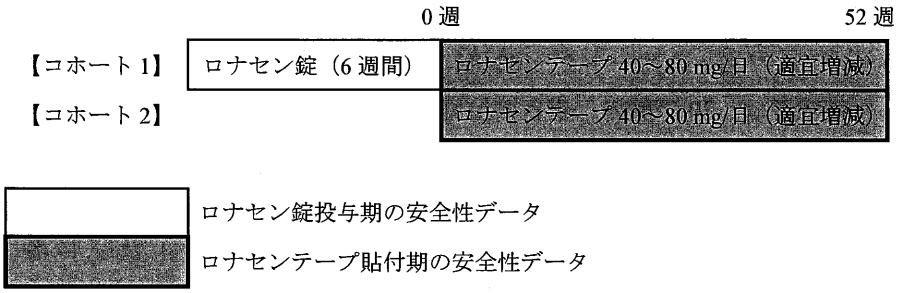
(2) 40 試験の安全性データ

40 試験の安全性データの評価方法を図 2.5.5-2 に示す。40 試験は、ロナセン錠を 6 週間投与後にロナセンテープに切り替えて 52 週間貼付するコホート 1、及びロナセンテープを 52 週間貼付するコホート 2 を設定した。コホート 1 の被験者には、ロナセン錠を 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間経口投与した。ロナセン錠 8 mg/日で投与開始し、投与量調節の基準に従って 8 mg/日、12 mg/日又は 16 mg/日に適宜増減した。その後、ロナセンテープを 1 日 1 回、52 週間貼付した。ロナセン錠の最終投与量に対応する貼付量のロナセンテープで貼付開始し、貼付量調節の基準に従い 1 回あたり 20 mg/日の増減量で 40 mg/日、60 mg/日又は 80 mg/日に適宜増減した。コホート 2 の被験者には、ロナセンテープを 1 日 1 回、52 週間貼付した。ロナセンテープを 40 mg/日から開始し、コホート 1 と同様に適宜増減した。いずれのコホートでもロナセンテープは 40 mg/日ではブロナンセリン含量 40 mg の治験薬を 1 枚、60 mg/日では含量 40 mg 及び 20 mg の治験薬を各 1 枚、80 mg/日では含量 40 mg の治験薬を 2 枚貼付した。

いずれのコホートでも、ロナセンテープの貼付開始日以降に発現した有害事象を集計した。なお、コホート 1 ではロナセン錠投与期に発現し継続している有害事象がロナセンテープ貼付期で悪化した場合は、悪化した日を発現日とし、ロナセンテープ貼付期の有害事

象として扱い、ロナセン錠投与期に発現し、ロナセンテープ貼付期移行後に悪化しなかった有害事象は、ロナセン錠投与期のみの有害事象として扱った。

図 2.5.5-2　安全性データの評価方法（40 試験）



(3) 臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査

臨床検査はいずれの試験でも中央の臨床検査実施機関で集中測定した。いずれの試験でもバイタルサイン［収縮期及び拡張期血圧（坐位）、脈拍数、体温（腋窩）］及び体重を評価した。安静時 12 誘導心電図検査結果は心電図解析実施機関が解析し、心電図総括評価責任者が QTc 延長に対する影響を総合的に評価した。

(4) DIEPSS

20 試験及び 40 試験とも、薬原性錐体外路症状の重症度を評価する尺度として、Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale（以下、DIEPSS）を用いた。8 つの症状（歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）と概括重症度のそれぞれの項目を 0～4 の 5 段階で評価した。

(5) C-SSRS

20 試験及び 40 試験とも、治験期間中の自殺行動及び自殺念慮を体系的に評価し、探知する手法として Columbia-Suicide Severity Rating Scale（以下、C-SSRS）を用いた。

(6) 皮膚刺激性評価

20 試験及び 40 試験とも、治験薬の貼付箇所の皮膚症状を、反応なし（Negative）、軽度の紅斑（Faint erythema）、紅斑（Erythema）、紅斑+浮腫（Erythema + Edema）、「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」（Erythema + Edema + Papules, Serous papules, Vesicles）、大水疱（Coalescing vesicles）の 6 段階（表 2.7.4.1-4 参照）で評価した。

2.5.5.3　全般的な曝露状況

安全性の解析は、20 試験の二重盲検治療期ではランダム化され治験薬貼付を開始した被験者の集団（safety population）、20 試験のロナセンテープ貼付期では治験期間中ロナセンテープを 1 回以上貼付した被験者の集団（DSP-5423P dosed population）、40 試験ではロナ

センテープを 1 回以上貼付した被験者の集団（safety population）を対象とした。20 試験の二重盲検治療期の safety population は計 580 名（プラセボ群：190 名、40 mg 群：196 名、80 mg 群：194 名）、20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析及び 52 週時の解析）の DSP-5423P dosed population はいずれも計 521 名（二重盲検治療期のプラセボ群：131 名、40 mg 群：196 名、80 mg 群：194 名）、40 試験の safety population は計 200 名（コホート 1：97 名、コホート 2：103 名）であった。

中止した被験者は、20 試験の二重盲検治療期ではプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 52 名（27.4%）、47 名（24.0%）、33 名（17.0%）、20 試験の非盲検治療期に移行した 431 名のうち非盲検治療期 24 週時までに 141 名（32.7%）、非盲検治療期 52 週時では 159 名（36.9%）、40 試験ではコホート 1 及びコホート 2 で 40 名（41.2%）及び 44 名（42.7%）であった。いずれの試験でも主な中止理由は、有害事象及び同意撤回であった。

20 試験の二重盲検治療期では、ロナセンテープ貼付期間（Mean±SD）はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 34.1±13.29 日、35.0±12.56 日、37.4±10.37 日であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で貼付期間（中央値）は 168.0 日、貼付量（Mean±SD）は 60.8±14.80 mg/日で、ロナセンテープ貼付期の最頻 1 日貼付量が 40 mg であった被験者は 37.0%、60 mg は 13.1%、80 mg は 49.9%であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で貼付期間（中央値）は 196.0 日、貼付量（mean±SD）は 61.1±15.04 mg/日で、ロナセンテープ貼付期の最頻 1 日貼付量が 40 mg であった被験者は 36.7%、60 mg であった被験者は 13.6%、80 mg であった被験者は 49.7%であった。40 試験では、コホート 1 及びコホート 2 で貼付期間（中央値）は 353.0 日及び 350.0 日、貼付量（Mean±SD）は 55.2±17.21 mg/日及び 56.0±15.91 mg/日で、最頻 1 日貼付量が 40 mg であった被験者は 55.7%及び 47.6%、60 mg は 14.4%及び 17.5%、80 mg は 29.9%及び 35.0%であった。

2.5.5.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

いずれの試験でも、同意取得時に 18 歳以上で Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition（DSM-5）の診断基準により統合失調症と診断された患者を対象とした。20 試験では二重盲検治療期のプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群及びロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）の DSP-5423P dosed population 合計のいずれでも、男性の割合は約 60%、平均年齢は約 41 歳、65 歳以上の割合は約 6%であった。40 試験では、コホート 1 及びコホート 2 のいずれでも男性は約 45%、平均年齢は約 44 歳で、65 歳以上の被験者は約 10%であった。

20 試験では、急性期の患者を選択するために、PANSS 合計スコアが 80 以上とし、PANSS 評価で妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、猜疑心（P6）、不自然な思考内容（G9）の 5 項目のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上で、過去 2 ヵ月以内に統合失調症に伴う精神症状の悪化があることを選択基準として設定した。プラセボ群、40 mg

群、80 mg 群（以下、同順）で PANSS 合計スコア（Mean）は 99.5、101.6、101.5、罹病期間（Mean）はいずれも約 14 年、DIEPSS 合計スコア（Mean）は 0.9、0.8、1.0 であった。40 試験では、PANSS 合計スコアに関する選択基準は設定せず、コホート 1、コホート 2 の順（以下、同順）に PANSS 合計スコア（Mean）は 66.4、67.5、罹病期間（Mean）は 14.9 年、15.8 年、DIEPSS 合計スコア（Mean）は 0.6、0.8 であった。

20 試験ではブロナンセリンの投与を受けたことのある患者を除外した。各群で前治療薬として抗精神病薬を 85～87%、抗パーキンソン薬を 21～26%、向精神薬を 32～39%、睡眠剤を 31～35%の被験者が使用していた。40 試験ではスクリーニング時の前 1 年（365 日）以内にブロナンセリンの投与を受け、効果不十分と判断された患者を除外した。コホート 1 及びコホート 2 で、前治療薬として抗精神病薬を 99.0%及び 98.1%、ロナセン錠（ブロナンセリン）を 63.9%及び 58.3%、抗パーキンソン薬を 30.9%及び 27.2%、向精神薬を 33.0%及び 32.0%、睡眠剤を 51.5%及び 55.3%の被験者が使用していた。

いずれの試験でも、HbA1c 値（NGSP 値）が 8.4%以上の患者、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、痙攣性疾患などの合併症を有する患者、妊婦又は授乳中の患者は除外した。

20 試験は国際共同治験であり、実施国別の被験者割合（全群合計）は日本が 28.3%、日本以外はマレーシアが 28.8%、フィリピンが 11.9%で、その他（中国、韓国、ロシア、台湾及びウクライナ）はいずれも 10%未満であった。40 試験は国内長期試験であり、日本のみで実施された。

2.5.5.5　有害事象

20 試験及び 40 試験の有害事象の発現状況を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2　有害事象の発現状況（20 試験及び 40 試験）

	20 試験 二重盲検治療期			40 試験	20 試験 ロナセンテープ貼付期 Open-24 週	 Open-52 週
	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Overall (N = 200) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE	114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)	174 (87.0)	417 (80.0)	421 (80.8)
Leading to death	0	0	1 (0.5)	0	4 (0.8)	5 (1.0)
Leading to treatment discontinuation	17 (8.9)	16 (8.2)	11 (5.7)	28 (14.0)	63 (12.1)	68 (13.1)
Serious	9 (4.7)	8 (4.1)	10 (5.2)	12 (6.0)	61 (11.7)	71 (13.6)
Extrapyramidal	15 (7.9)	21 (10.7)	40 (20.6)	51 (25.5)	118 (22.6)	121 (23.2)
Skin related	8 (4.2)	26 (13.3)	36 (18.6)	83 (41.5)	93 (17.9)	97 (18.6)

解析対象集団：20 試験二重盲検治療期；Safety population、40 試験；Safety population、20 試験ロナセンテープ貼付期；DSP-5423P dosed population

TEAE：20 試験二重盲検治療期；二重盲検治療期の治験薬貼付開始日以降に発現した有害事象、20 試験ロナセンテープ貼付期；治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを貼付した被験者でロナセンテープ貼付後に発現した有害事象、40 試験；ロナセンテープの貼付開始日以降に発現した有害事象

Extrapyramidal TEAE：錐体外路系有害事象

Skin related TEAE：貼付部位の皮膚関連有害事象

Open-24 週、Open-52 週：非盲検治療期 24 週時の解析、非盲検治療期 52 週時の解析

2.5.5.5.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　二重盲検治療期 6 週間貼付

20 試験の二重盲検治療期での主な有害事象（40 mg 群又は 80 mg 群で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合を表 2.5.5-3 に示す。

20 試験の二重盲検治療期の有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群及び 80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 60.0%（114/190 名）、62.8%（123/196 名）及び 67.0%（130/194 名）であった。主な有害事象（40 mg 群又は 80 mg 群で発現割合が 2%以上の有害事象）のうちいずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、適用部位紅斑（1.6%、5.6%、9.3%）、適用部位そう痒感（0.5%、5.1%、7.2%）、アカシジア（1.1%、5.6%、9.8%）、振戦（2.6%、4.1%、8.8%）、不眠症（4.7%、5.1%、5.2%）、統合失調症（7.4%、5.1%、1.5%）であった。適用部位紅斑、適用部位そう痒感、アカシジア、振戦はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に発現割合が高くなり、統合失調症はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に発現割合が低くなった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、主な有害事象のうち重度の事象が発現したのは、アカシジア（0%、0%、0.5%）、統合失調症（2.6%、2.0%、1.5%）、精神病性障害（0.5%、1.0%、0%）であった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。適用部位紅斑及び適用部位そう痒感は貼付開始後早期に初回発現する傾向がみられた。その他の主な有害事象では、初回発現時期に一定の傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。

表 2.5.5-3　主な有害事象の発現割合（20 試験・二重盲検治療期）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Subjects with any TEAE		114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)	253 (64.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Constipation	便秘	5 (2.6)	8 (4.1)	8 (4.1)	16 (4.1)
Toothache	歯痛	4 (2.1)	5 (2.6)	3 (1.5)	8 (2.1)
Diarrhoea	下痢	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Application site erythema	適用部位紅斑	3 (1.6)	11 (5.6)	18 (9.3)	29 (7.4)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	24 (6.2)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (4.2)	5 (2.6)	9 (4.6)	14 (3.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5)	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Muscle rigidity	筋固縮	0	3 (1.5)	7 (3.6)	10 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害				
Akathisia	アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	30 (7.7)
Tremor	振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	25 (6.4)
Headache	頭痛	5 (2.6)	9 (4.6)	7 (3.6)	16 (4.1)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (0.5)	6 (3.1)	7 (1.8)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Psychiatric disorders	精神障害				
Insomnia	不眠症	9 (4.7)	10 (5.1)	10 (5.2)	20 (5.1)
Schizophrenia	統合失調症	14 (7.4)	10 (5.1)	3 (1.5)	13 (3.3)
Agitation	激越	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.6)	12 (3.1)
Psychotic disorder	精神病性障害	6 (3.2)	8 (4.1)	4 (2.1)	12 (3.1)
Anxiety	不安	2 (1.1)	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	PLCB (N = 190) n (%)	40MG (N = 196) n (%)	80MG (N = 194) n (%)	Active (N = 390) n (%)
Cough	咳嗽	2 (1.1)	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Pruritus	そう痒症	2 (1.1)	3 (1.5)	4 (2.1)	7 (1.8)

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in 40MG or 80MG group in the double-blind treatment phase. This table shows counts of subjects. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator for percentages is the number of subjects in the safety population. TEAEs are coded by MedDRA version 19.1.

表 2.7.4.2-4 再掲

(2) 長期貼付

40 試験の主な有害事象（全体で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合及びその副作用の発現割合を表 2.5.5-4 に、20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）の主な有害事象（DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 2%以上の有害事象）の発現割合を表 2.5.5-5 に示す。

40 試験の有害事象の発現割合は 87.0%（174/200 名）であった。主な有害事象（全体で発現割合が 2%以上の有害事象）のうち、全体で発現割合が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（31.0%）、適用部位紅斑（22.5%）、適用部位そう痒感（11.5%）、アカシジア（10.0%）、不眠症（9.0%）、統合失調症（9.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、高プロラクチン血症（7.0%）、振戦（7.0%）、背部痛（6.5%）、齲歯（6.5%）、適用部位皮膚炎（5.0%）、体重増加（5.0%）、下痢（5.0%）、嘔吐（5.0%）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 3.5%（7/200 名）に発現した。主な有害事象のうち重度の事象は、アカシジア（1 名）、不眠症（1 名）及び統合失調症（2 名）であった。このうち、アカシジアの 1 名及び統合失調症の 2 名で治験薬の貼付が中止された（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。鼻咽頭炎以外の有害事象の多くは貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。

20 試験の DSP-5423P dosed population 合計でロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）の有害事象の発現割合は 80.0%（417/521 名）であった。主な有害事象（DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 2%以上の有害事象）（2.7.4.2.1.1.1 項　表 2.7.4.2-6 参照）のうち、DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 5%以上であった有害事象は、アカシジア（11.5%）、振戦（8.8%）、不眠症（8.6%）、統合失調症（8.4%）、鼻咽頭炎（8.3%）、適用部位紅斑（8.1%）、体重増加（7.1%）、適用部位そう痒感（6.7%）、頭痛（6.5%）、便秘（5.2%）であった。これらの事象の副作用の発現割合は、アカシジア（10.9%）、振戦（8.1%）、不眠症（3.3%）、統合失調症（3.1%）、鼻咽頭炎（0.2%）、適用部位紅斑（7.5%）、体重増加（6.3%）、適用部位そう痒感（6.7%）、頭痛（2.9%）、便秘（2.9%）であった。有害事象の

多くは軽度又は中等度であり、主な有害事象のうち重度の事象の発現割合は、DSP-5423P dosed population 合計で統合失調症が 2.7%（14 名）、精神病性障害が 0.8%（4 名）、アカシジアが 0.4%（2 名）で、そのうち中止に至ったのは、統合失調症 12 名、精神病性障害 3 名、アカシジア 1 名であった。主な有害事象以外で重度の有害事象が 2 名以上に発現したのは精神症状（2 名）であった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。初回発現割合が Week 1～13 で 2%以上かつ Week 14～26 に 2 倍以上に上昇したのは体重増加で、その初回発現割合は Week 1～13 で 2.7%（14/521 名）、Week 14～26 で 6.0%（21/348 名）であった。その他の主な有害事象の初回発現割合は、Week 1～13 が高いか、又は Week 1～13 と Week 14～26 で大きな違いがなかった（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。

20 試験の DSP-5423P dosed population 合計でロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）の有害事象の発現割合は 80.8%（421/521 名）であった。主な有害事象（DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 2%以上の有害事象）のうち、DSP-5423P dosed population 合計で発現割合が 5%以上であった有害事象は、アカシジア（11.5%）、振戦（9.6%）、鼻咽頭炎（9.6%）、統合失調症（9.2%）、不眠症（9.0%）、適用部位紅斑（8.3%）、体重増加（8.1%）、適用部位そう痒感（7.1%）、頭痛（6.9%）、便秘（5.2%）であった。これらの事象の副作用の発現割合は、アカシジア（10.9%）、振戦（8.6%）、鼻咽頭炎（0.2%）、統合失調症（3.6%）、不眠症（3.5%）、適用部位紅斑（7.7%）、体重増加（7.1%）、適用部位そう痒感（7.1%）、頭痛（3.1%）、便秘（3.1%）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり、主な有害事象のうち重度の事象の発現割合は、DSP-5423P dosed population 合計で統合失調症が 2.7%（14 名）、精神病性障害が 0.8%（4 名）、アカシジアが 0.4%（2 名）で、そのうち中止に至ったのは、統合失調症 11 名、精神病性障害 3 名、アカシジア 1 名であった。主な有害事象以外で重度の有害事象が 2 名以上に発現したのは精神症状（3 名）であった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。体重増加の初回発現割合は Week 1～13 で 2.7%（14/521 名）、Week 14～26 で 6.0%（21/348 名）、Week 27～39 で 1.7%（5/298 名）、Week 40～52 で 3.3%（2/61 名）で、Week 1～13 よりも Week 14～26 の発現割合が高かったが、貼付期間が長くなるにつれ初回発現割合が高くなるとは考えられなかった。その他の主な有害事象でも貼付期間が長くなるにつれ初回発現割合が高くなる有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。

表 2.5.5-4　主な有害事象の発現割合（40 試験）

Safety population

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE			Treatment-related TEAE		
		Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)	Cohort 1 (N = 97) n (%)	Cohort 2 (N = 103) n (%)	Overall (N = 200) n (%)
Subjects with any TEAE		82 (84.5)	92 (89.3)	174 (87.0)	60 (61.9)	77 (74.8)	137 (68.5)
Endocrine disorders	内分泌障害	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)	7 (7.2)	7 (6.8)	14 (7.0)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (23.7)	34 (33.0)	57 (28.5)	7 (7.2)	10 (9.7)	17 (8.5)
Dental caries	齲歯	5 (5.2)	8 (7.8)	13 (6.5)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (5.2)	5 (4.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	7 (7.2)	3 (2.9)	10 (5.0)	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Constipation	便秘	2 (2.1)	5 (4.9)	7 (3.5)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Nausea	悪心	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Stomatitis	口内炎	0	4 (3.9)	4 (2.0)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (43.3)	49 (47.6)	91 (45.5)	38 (39.2)	45 (43.7)	83 (41.5)
Application site erythema	適用部位紅斑	18 (18.6)	27 (26.2)	45 (22.5)	17 (17.5)	27 (26.2)	44 (22.0)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	9 (9.3)	14 (13.6)	23 (11.5)	8 (8.2)	12 (11.7)	20 (10.0)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	8 (8.2)	2 (1.9)	10 (5.0)	7 (7.2)	2 (1.9)	9 (4.5)
Application site discolouration	適用部位変色	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Malaise	倦怠感	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	32 (33.0)	41 (39.8)	73 (36.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	29 (29.9)	33 (32.0)	62 (31.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (12.4)	13 (12.6)	25 (12.5)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	0	0	0
Excoriation	擦過傷	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	0	0	0
Ligament sprain	靱帯捻挫	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Investigations	臨床検査	10 (10.3)	28 (27.2)	38 (19.0)	7 (7.2)	24 (23.3)	31 (15.5)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)	2 (2.1)	12 (11.7)	14 (7.0)
Weight increased	体重増加	3 (3.1)	7 (6.8)	10 (5.0)	3 (3.1)	4 (3.9)	7 (3.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (15.5)	15 (14.6)	30 (15.0)	4 (4.1)	3 (2.9)	7 (3.5)
Back pain	背部痛	8 (8.2)	5 (4.9)	13 (6.5)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	0	0	0
Muscle rigidity	筋固縮	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Nervous system disorders	神経系障害	26 (26.8)	35 (34.0)	61 (30.5)	17 (17.5)	28 (27.2)	45 (22.5)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	TEAE Overall (N = 200) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 1 (N = 97) n (%)	Treatment-related TEAE Cohort 2 (N = 103) n (%)	Treatment-related TEAE Overall (N = 200) n (%)
Akathisia	アカシジア	6 (6.2)	14 (13.6)	20 (10.0)	6 (6.2)	12 (11.7)	18 (9.0)
Tremor	振戦	4 (4.1)	10 (9.7)	14 (7.0)	4 (4.1)	8 (7.8)	12 (6.0)
Headache	頭痛	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (3.5)	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Dizziness	浮動性めまい	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)	2 (2.1)	4 (3.9)	6 (3.0)
Dystonia	ジストニア	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)
Bradykinesia	運動緩慢	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	3 (2.9)	5 (2.5)
Somnolence	傾眠	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	25 (25.8)	28 (27.2)	53 (26.5)	12 (12.4)	18 (17.5)	30 (15.0)
Insomnia	不眠症	7 (7.2)	11 (10.7)	18 (9.0)	5 (5.2)	9 (8.7)	14 (7.0)
Schizophrenia	統合失調症	9 (9.3)	9 (8.7)	18 (9.0)	3 (3.1)	3 (2.9)	6 (3.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (7.2)	15 (14.6)	22 (11.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Eczema	湿疹	3 (3.1)	2 (1.9)	5 (2.5)	2 (2.1)	0	2 (1.0)

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are coded by MedDRA version 19.1. Treatment-related TEAE is defined as TEAE with causal relationship to the study treatment is definite, probable, or possible. Common TEAE refers to PT experienced by equal or more than 2% of subjects in the safety population. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT) or a system organ class (SOC), the subject is counted only once in the PT or the SOC.

表 2.7.4.2-8 再掲

表 2.5.5-5　主な有害事象の発現割合（20 試験・ロナセンテープ貼付期、Open-52 週）

DSP-5423P Dosed Population

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Subjects with any TEAE		95 (72.5)	161 (82.1)	165 (85.1)	326 (83.6)	421 (80.8)
Endocrine disorders	内分泌障害					
Hyperprolactinaemia	高プロラクチン血症	3 (2.3)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	13 (2.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Constipation	便秘	6 (4.6)	8 (4.1)	13 (6.7)	21 (5.4)	27 (5.2)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (2.3)	5 (2.6)	10 (5.2)	15 (3.8)	18 (3.5)
Toothache	歯痛	3 (2.3)	6 (3.1)	5 (2.6)	11 (2.8)	14 (2.7)
Diarrhoea	下痢	2 (1.5)	2 (1.0)	9 (4.6)	11 (2.8)	13 (2.5)
Vomiting	嘔吐	0	6 (3.1)	6 (3.1)	12 (3.1)	12 (2.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Application site erythema	適用部位紅斑	8 (6.1)	12 (6.1)	23 (11.9)	35 (9.0)	43 (8.3)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	4 (3.1)	14 (7.1)	19 (9.8)	33 (8.5)	37 (7.1)
Application site dermatitis	適用部位皮膚炎	2 (1.5)	4 (2.0)	6 (3.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症					
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (8.4)	14 (7.1)	25 (12.9)	39 (10.0)	50 (9.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症					

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (2.3)	4 (2.0)	4 (2.1)	8 (2.1)	11 (2.1)
Investigations	臨床検査					
Weight increased	体重増加	16 (12.2)	13 (6.6)	13 (6.7)	26 (6.7)	42 (8.1)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	4 (3.1)	5 (2.6)	8 (4.1)	13 (3.3)	17 (3.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	5 (2.6)	6 (3.1)	11 (2.8)	14 (2.7)
Weight decreased	体重減少	2 (1.5)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	12 (2.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	11 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Muscle rigidity	筋固縮	4 (3.1)	5 (2.6)	11 (5.7)	16 (4.1)	20 (3.8)
Nervous system disorders	神経系障害					
Akathisia	アカシジア	11 (8.4)	22 (11.2)	27 (13.9)	49 (12.6)	60 (11.5)
Tremor	振戦	9 (6.9)	14 (7.1)	27 (13.9)	41 (10.5)	50 (9.6)
Headache	頭痛	6 (4.6)	13 (6.6)	17 (8.8)	30 (7.7)	36 (6.9)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	6 (3.1)	11 (5.7)	17 (4.4)	18 (3.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (2.3)	5 (2.6)	8 (4.1)	13 (3.3)	16 (3.1)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.5)	6 (3.1)	4 (2.1)	10 (2.6)	12 (2.3)
Somnolence	傾眠	3 (2.3)	5 (2.6)	4 (2.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Psychiatric disorders	精神障害					
Schizophrenia	統合失調症	12 (9.2)	22 (11.2)	14 (7.2)	36 (9.2)	48 (9.2)

System Organ Class Preferred Term		PLCB-to-FLEX DOSE (N = 131) n (%)	40MG-to-FLEX DOSE (N = 196) n (%)	80MG-to-FLEX DOSE (N = 194) n (%)	Active-to-FLEX DOSE (N = 390) n (%)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521) n (%)
Insomnia	不眠症	5 (3.8)	22 (11.2)	20 (10.3)	42 (10.8)	47 (9.0)
Psychotic disorder	精神病性障害	7 (5.3)	11 (5.6)	5 (2.6)	16 (4.1)	23 (4.4)
Agitation	激越	2 (1.5)	9 (4.6)	8 (4.1)	17 (4.4)	19 (3.6)
Anxiety	不安	0	7 (3.6)	6 (3.1)	13 (3.3)	13 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough	咳嗽	3 (2.3)	3 (1.5)	6 (3.1)	9 (2.3)	12 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚及び皮下組織障害					
Eczema	湿疹	1 (0.8)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (2.6)	11 (2.1)
Vascular disorders	血管障害					
Hypertension	高血圧	6 (4.6)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.1)	14 (2.7)

Treatment emergent adverse events (TEAE) in the DSP-5423P treatment period are defined as events with start date on or after the initial application date of DSP-5423P and up to 17 days after the final application date of DSP-5423P over the DSP-5423P treatment period. A common TEAE refers to a PT experienced by equal or more than 2% of subjects in Overall-to-FLEX DOSE group in the DSP-5423P treated period.TEAEs are coded by MedDRA version 19.1. If a subject experienced more than one episode of TEAE within a preferred term (PT), the subject is counted only once in the PT. The denominator of percentages is the number of subjects in the DSP-5423P dosed population. The final data at Open-Week 52 was used.

表 2.7.4.2-7 再掲

2.5.5.5.2　死亡、重篤な有害事象、中止及び減量に至った有害事象

2.5.5.5.2.1　死亡

(1)　二重盲検治療期 6 週間貼付

20 試験の二重盲検治療期に、マレーシアの 80 mg 群の 1 名（4[redacted]歳男性）が Day 35 に発現した急性心筋梗塞により Day 36 に死亡した。治験担当医師は、被験者の死亡時の広範な身体外傷を考慮し、犯罪の可能性を除外することができなかったため、治験薬との因果関係を否定した。

(2)　長期貼付

40 試験では、有害事象により死亡した被験者はいなかった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、有害事象により 4 名（二重盲検治療期の死亡 1 名を含む）が死亡した。3 名が非盲検治療期に大腸炎（1 名）、死亡（1 名）、自殺既遂（1 名）により死亡した。マレーシアの 4[redacted]歳男性が Day 71 に大腸炎を発現し、同日死亡した。マレーシアの 6[redacted]歳男性は Day 123 に死亡し、老衰による自然死と報告され、有害事象名は死亡であった。フィリピンの 2[redacted]歳女性は Day 142 に自殺既遂により死亡した。3 名のいずれも、治験薬との因果関係は否定された。

20 試験のロナセンテープ貼付期の非盲検治療期 24 週後以降に有害事象により 1 名が死亡した。日本の 4[redacted]歳男性で、Day 356 に突然死した。屋外で作業を行っており、最後に無事が確認された 5 分程度後にうつ伏せの状態で顔まで水に浸かって倒れているところを発見され、緊急搬送されたが死亡が確認された。被験者死後に CT を実施した結果からは明らかな大動脈解離、大量出血（血胸、腹水）などの致命的疾患は同定できず、また自殺を疑う明らかな所見及び溺死所見もなかった。死因の確定が困難で、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.5.2.2　重篤な有害事象

(1)　二重盲検治療期 6 週間貼付

20 試験の二重盲検治療期での死亡を含む重篤な有害事象の発現割合（発現被験者数、発現件数）は、プラセボ群、40 mg 群及び 80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 4.7%（9/190 名、9 件）、4.1%（8/196 名、8 件）及び 5.2%（10/194 名、10 件）であった。実薬群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、統合失調症［4 名（2.1%）、4 名（2.0%）、2 名（1.0%）］及び精神病性障害［2 名（1.1%）、1 名（0.5%）、1 名（0.5%）］で、重篤な有害事象で貼付量依存的に発現割合が高くなった事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群ではカタトニー（1 名）、意識消失（1 名）、40 mg 群では統合失調症（2 名）、全身性強直性間代性発作（1 名）、精神病性障害（1 名）、精神症状（1 名）、80 mg 群では統合失調症（2 名）、自殺企図（1 名）であった。実薬群で治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象のうち、統合失調症（40 mg 群 2 名、80 mg 群 2 名）及び精神病性障害（40 mg 群 1 名）はいず

れも重度で、治験薬の貼付を中止（4 名）又は継続（1 名）して回復又は軽快したが、プラセボ群でも発現被験者数が多かったことから、原疾患の悪化によるものであることが考えられた。また、全身性強直性間代性発作（40 mg 群 1 名、重度）は治験薬の貼付を中止して回復、精神症状（40 mg 群 1 名、軽度）は治験薬の貼付を継続して回復し、自殺企図（80 mg 群 1 名、重度）は治験薬の貼付を中止し後遺症ありとなった。

(2) 長期貼付

40 試験では、重篤な有害事象の発現割合（発現被験者数、発現件数）は 6.0%（12/200 名、13 件）であった。統合失調症が 6 名、衝動制御障害、骨折、鼻出血、喘息、誤嚥性肺炎が各 1 名、ヘモフィルス性肺炎と肺炎が 1 名に発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、鼻出血（1 名）及び統合失調症（2 名）であった。鼻出血（1 名、中等度）は治験薬の貼付を継続して回復し、統合失調症（2 名、中等度）は治験薬の貼付を中止し軽快した。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、死亡を含む重篤な有害事象の発現割合（発現被験者数、発現件数）は 11.7%（61/521 名、67 件）であった。DSP-5423P dosed population 合計で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、統合失調症（27 名、5.2%）、精神病性障害（7 名、1.3%）、自殺念慮（3 名、0.6%）であった。死亡及び二重盲検治療期に発現した重篤な有害事象を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、統合失調症（5 名）、自殺念慮（3 名）、精神病性障害（3 名）、精神症状（1 名）、アカシジア（2 名）、異常行動（1 名）、攻撃性（1 名）、上部消化管出血（1 名）であった。統合失調症（5 名）、精神病性障害（3 名）、精神症状（1 名）、異常行動（1 名）、攻撃性（1 名）はいずれも器官別大分類が精神障害で治験薬の効果不十分又は原疾患に関連すると考えられた。その他、アカシジア（2 名）、自殺念慮（3 名）、上部消化管出血（1 名）は治験薬の貼付を中止又は継続して回復した。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、死亡を含む重篤な有害事象の発現割合（発現被験者数、発現件数）は 13.6%（71 名、79 件）であった。DSP-5423P dosed population 合計で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、統合失調症（29 名、5.6%）、精神病性障害（7 名、1.3%）、精神症状（3 名、0.6%）、自殺念慮（3 名、0.6%）、各種物質毒性（3 名、0.6%）であった。非盲検治療期 24 週時以降に発現した、死亡を含む重篤な有害事象の発現被験者数（発現件数）は 11 名（12 件）（統合失調症が 2 名、大腿骨頚部骨折、胆管結石、幻覚、精神症状、椎間板炎、各種物質毒性、体重増加、突然死が各 1 名、バルトリン腺膿瘍及び椎間板突出が 1 名）であった。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は、突然死のみであった［死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2 項）参照］。

2.5.5.5.2.3　中止又は減量に至った有害事象

(1) 二重盲検治療期 6 週間貼付

20 試験の二重盲検治療期で、治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合は、プラセ

ボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 8.9%（17/190 名）、8.2%（16/196 名）、5.7%（11/194 名）であった。そのうち 40 mg 群又は 80 mg 群で発現割合が 2%以上であった事象は、精神病性障害［3 名（1.6%）、7 名（3.6%）、2 名（1.0%）］及び統合失調症［11 名（5.8%）、6 名（3.1%）、2 名（1.0%）］であった。中止に至った有害事象で貼付量依存的に発現割合が高くなったものはなかった。

(2) 長期貼付

40 試験で治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合は 14.0%(28/200 名)であった。そのうち 2 名以上に発現した事象は、統合失調症［7 名（3.5%）］、適用部位皮膚炎［2 名（1.0%）］、適用部位紅斑［2 名（1.0%）］、アカシジア［2 名（1.0%）］、ジスキネジア［2 名（1.0%）］、振戦［2 名（1.0%）］であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）の DSP-5423P dosed population 合計で、治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合は 12.1%（63/521 名）であった。そのうち 2 名以上に発現した事象は、統合失調症［23 名（4.4%）］、精神病性障害［13 名（2.5%）］、精神症状［3 名（0.6%）］、自殺念慮［2 名（0.4%）］、自殺企図［2 名（0.4%）］であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 6.0%（31/521 名）であった。そのうち 3 名以上に発現した事象は、アカシジア［9 名（1.7%）］、振戦［6 名（1.2%）］、傾眠［3 名（0.6%）］、流涎過多［3 名（0.6%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 名（0.6%）］であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）の DSP-5423P dosed population 合計で、治験薬の貼付中止に至った有害事象の発現割合は 13.1%（68/521 名）であった。そのうち 2 名以上に発現したのは、統合失調症［22 名（4.2%）］、精神病性障害［13 名（2.5%）］、精神症状［4 名（0.8%）］、自殺念慮［2 名（0.4%）］、自殺企図［2 名（0.4%）］であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 6.1%（32/521 名）であった。そのうち 3 名以上に発現した事象は、アカシジア［9 名（1.7%）］、振戦［7 名（1.3%）］、傾眠［3 名（0.6%）］、流涎過多［3 名（0.6%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 名（0.6%）］であった。

2.5.5.5.3 注目すべき有害事象

2.5.5.5.3.1 錐体外路系有害事象

錐体外路系有害事象は抗精神病薬で発現が懸念されるため、MedDRA SMQ「錐体外路症候群」に該当する有害事象を錐体外路系有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.1 項参照）。また、薬原性錐体外路症状の重症度を評価する尺度として DIEPSS を用いて評価した（2.7.4.4.4 項参照）。20 試験及び 40 試験の錐体外路系有害事象の発現割合、及びいずれの試験でも発現割合が高かったアカシジア及び振戦の発現割合を表 2.5.5-6 に示す。

(1) 二重盲検治療期 6 週間貼付

20 試験の二重盲検治療期に、錐体外路系有害事象はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 7.9%、10.7%、20.6%に発現し、貼付量に依存して発現割合が高くな

った。発現割合が高かった錐体外路系有害事象は、アカシジア（1.1%、5.6%、9.8%）、振戦（2.6%、4.1%、8.8%）であった。錐体外路系有害事象に重篤な事象はなく、重度と判断された事象は、アカシジア［80 mg 群 1 名（0.5%）］、精神運動亢進［プラセボ群 1 名（0.5%）］であった。治験薬の貼付中止に至った錐体外路系有害事象は、無動［40 mg 群 1 名（0.5%）］、ジスキネジア［40 mg 群 1 名（0.5%）］、精神運動亢進［プラセボ群 1 名（0.5%）］であった。抗パーキンソン薬を前治療薬として使用していた被験者はいずれの群も 20%超で、二重盲検治療期に抗パーキンソン薬を併用した被験者は 3.2%、6.6%、13.9%であった。錐体外路系有害事象の初回発現時期に明らかな特徴は認められなかった。

MMRM での解析による、Week 6 の DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量は、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれでもプラセボ群と比べて大きな違いはなかった。

(2) 長期貼付

40 試験では、錐体外路系有害事象の発現割合は 25.5%（51/200 名）であった。そのうち 5%以上に発現した事象はアカシジア［10.0%（20/200 名）］、振戦［7.0%（14/200 名）］であった。治験薬の貼付中止に至った錐体外路系有害事象として、筋固縮［0.5%（1 名）］、アカシジア［1.0%（2 名）］、ジスキネジア［1.0%（2 名）］、振戦［1.0%（2 名）］、ジストニア［0.5%（1 名）］が発現した。抗パーキンソン薬を前治療薬として使用していた被験者は 29.0%で、ロナセンテープ貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者は 27.5%であった。錐体外路系有害事象の合計、アカシジア及び振戦では Week 1～13 で Week 14～26 よりも初回発現割合が高かった。貼付期間が長くなるほど初回発現割合が増加する有害事象はなかった。Week 52（LOCF）でのベースラインから DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量（Mean±SD）は、−0.1±1.55 であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、錐体外路系有害事象は DSP-5423P dosed population 合計の 22.6%（118/521 名）に発現した。発現割合が 5%以上であった錐体外路系有害事象は、アカシジア［11.5%（60/521 名）］、振戦［8.8%（46/521 名）］であった。重篤な錐体外路系有害事象はアカシジアが 2 名に発現した。重度と判断された事象は、アカシジア（2 名）のみであった。2 名が錐体外路系有害事象により治験薬の貼付を中止し、貼付中止に至った有害事象は 1 名でジスキネジア及び無動、もう 1 名ではアカシジア、パーキンソン歩行及び筋固縮であった。ロナセンテープ貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者は 16.5%であった。錐体外路系有害事象の合計、アカシジア及び振戦では Week 1～13 で Week 14～26 よりも初回発現割合が高かった。貼付期間が長くなるほど初回発現割合が増加する有害事象はなかった。ベースラインからロナセンテープ貼付期の最終評価時（LOCF）の DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）変化量（Mean±SD）は、DSP-5423P dosed population 合計で−0.1±1.65 であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、錐体外路系有害事象は DSP-5423P dosed population 合計の 23.2%（121/521 名）に発現した。発現割合が 5%以上であった錐体外路系有害事象は、アカシジア 11.5%、振戦 9.6%であった。非盲検治療期 24 週時の解析以降に追加となった重篤な錐体外路系有害事象、重度と判断された事象、

錐体外路系有害事象によりロナセンテープの貼付を中止した事象はなかった。ロナセンテープ貼付期に抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は、17.1%であった。錐体外路系有害事象の合計、アカシジア及び振戦ではWeek 1～13がWeek 14～26よりも初回発現割合が高く、Week 27～39、Week 40～52で発現割合は大きく上昇しなかった。その他の錐体外路系の有害事象でも貼付期間が長くなるほど初回発現割合が増加する有害事象はなかった。

表 2.5.5-6　錐体外路系有害事象、アカシジア及び振戦の発現割合（20試験及び40試験）

	20試験 二重盲検治療期			40試験	20試験 ロナセンテープ貼付期	
					Open-24週	Open-52週
	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Overall (N = 200)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE	15 (7.9)	21 (10.7)	40 (20.6)	51 (25.5)	118 (22.6)	121 (23.2)
アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	20 (10.0)	60 (11.5)	60 (11.5)
振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	14 (7.0)	46 (8.8)	50 (9.6)

解析対象集団：20試験二重盲検治療期；Safety population、40試験；Safety population、20試験ロナセンテープ貼付期；DSP-5423P dosed population
TEAE：20試験二重盲検治療期；二重盲検治療期の治験薬貼付開始日以降に発現した有害事象、20試験ロナセンテープ貼付期；治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを貼付した被験者でロナセンテープ貼付後に発現した有害事象、40 試験；ロナセンテープの貼付開始日以降に発現した有害事象
Extrapyramidal TEAE：錐体外路系有害事象
Open-24週、Open-52週：非盲検治療期24週時の解析、非盲検治療期52週時の解析

2.5.5.5.3.2　鎮静

鎮静は抗精神病薬で発現が懸念されるため、20試験の二重盲検治療期及び40試験で、鎮静に関連すると考えられる事象を鎮静関連有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.2項参照）。20 試験の二重盲検治療期の実薬群では、プラセボ群と比較して高くなかった（プラセボ群2.6%、40 mg群1.5%、80 mg群1.5%）。40試験で、鎮静関連有害事象は3.0%に発現し、発現した有害事象は疲労（0.5%）及び傾眠（2.5%）であった。

2.5.5.5.3.3　耐糖能異常

耐糖能異常は非定型抗精神病薬で発現が懸念されるため、20試験の二重盲検治療期及び40試験で、MedDRA SMQ「高血糖/糖尿病の発症（広域）」に該当する有害事象を耐糖能異常関連有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.2項参照）。また、HbA1c値について20試験の二重盲検治療期ではランクを用いた共分散分析でベースラインからのWeek 6（LOCF）の変化量を解析した（2.7.4.3.1項参照）。更にいずれの試験でもHbA1c値の顕著な異常値（7.5%以上）を示した被験者の割合を評価した（2.7.4.3.2項参照）。

20試験の二重盲検治療期の実薬群では、耐糖能異常関連有害事象の発現割合はプラセボ

群と比較して高くなかった（プラセボ群 5.8%、40 mg 群 4.6%、80 mg 群 2.1%）。40 試験では、耐糖能異常関連有害事象が 9.5%に発現し、発現した有害事象は口渇（1.0%）、血中コレステロール増加（0.5%）、尿中ブドウ糖陽性（0.5%）、体重減少（1.5%）、体重増加（5.0%）、糖尿病（1.0%）、過食（0.5%）、低血糖（0.5%）、食欲亢進（1.0%）であった。

HbA1c 値は、20 試験の二重盲検治療期の Week 6（LOCF）で、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれの群もベースラインからの変化量にプラセボ群との統計学的な差がみられたが、ベースラインからの変化量（Mean±SD）は、プラセボ群、40 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ −0.06±0.248%、0.01±0.228%、0.00±0.256%であり臨床的に問題のある変動ではないと考えられた。ロナセンテープ貼付後に HbA1c 値が 7.5%以上となった被験者は、40 mg 群及び 80 mg でそれぞれ 1.0%（2/193 名）及び 1.6%（3/193 名）で、プラセボ群ではいなかった。40 試験では、Week 52（LOCF）のベースラインからの変化量（Mean±SD）は 0.06±0.322%で、HbA1c 値が 7.5%以上となった被験者は 2.0%（4/200 名）であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）の DSP-5423P dosed population 合計で、ロナセンテープ治療期（LOCF）のベースラインからの変化量（Mean±SD）は 0.04±0.389%、HbA1c 値が 7.5%以上となった被験者は 1.7%（9/515 名）であった。

ロナセンテープを 6 週間貼付後の耐糖能異常関連有害事象及び糖関連の臨床検査値である HbA1c 値は、実薬群とプラセボ群で大きな違いはなかった。長期貼付では耐糖能異常関連有害事象及び HbA1c 値が 7.5%以上となった被験者の割合は増加したものの、HbA1c 値のベースラインからの変化量では臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

2.5.5.5.3.4　体重変動

体重増加は非定型抗精神病薬で発現が懸念されるため、体重増加に関連すると考えられる事象を体重増加関連有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.2 項参照）。更に、体重の測定値から顕著な異常値（7%以上の増加、7%以上の減少）を示した被験者の割合を評価した（2.7.4.4.2.1 項参照）。

20 試験の二重盲検治療期で体重増加関連有害事象の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 3.2%、2.0%、1.5%で、そのうち体重増加はそれぞれ 3.2%、1.5%、1.5%であった。実薬群では、体重増加関連有害事象及び体重増加のいずれでも発現割合はプラセボ群よりも低かった。体重が 7%以上増加した被験者は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 5.9%、7.7%、8.3%と、3 群間で大きな違いはなかった。40 試験では体重増加関連有害事象及び体重増加の発現割合は 5.5%及び 5.0%で、7%以上の体重増加を示した被験者は 16.0%（32/200 名）であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）で体重増加の発現割合は 7.1%で、7%以上の体重増加を示した割合は 28.0%（145/518 名）であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）で体重増加の発現割合は 8.1%で、7%以上の体重増加を示した割合は 30.1%（156/518 名）であった（2.7.4.2.1.1.1 項、2.7.4.4.2.1 項参照）。また、ロナセン錠初回申請資料で体重増加の発現割合は、8 週間投与した第 3 相試験 2 試験で 2.3%（3/129 名）及び 0.6%（1/156 名）、

26～56 週間投与した長期投与試験で 7.3%（28/382 名）であった（1.13.1 CTD 2.5 表 2.5.5-14 参照）。

20 試験の二重盲検治療期で体重減少の発現割合は、プラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 1.1%、0.5%、0%で、7%以上の体重減少を示した割合はそれぞれ 2.7%、5.6%、4.1%であった。40 試験では体重減少の発現割合は 1.5%で、7%以上の体重減少を示した被験者は 18.5%（37/200 名）であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）の DSP-5423P dosed population 合計で体重減少の発現割合は 2.1%で、7%以上の体重減少を示した割合は 10.4%（54/518 名）であった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）の DSP-5423P dosed population 合計で体重減少の発現割合は 2.3%で、7%以上の体重減少を示した割合は 11.8%（61/518 名）であった（2.7.4.2.1.1.1 項、2.7.4.4.2.1 項参照）。また、ロナセン錠初回申請資料で体重減少の発現割合は、8 週間投与した第 3 相試験 2 試験で 8.1%（23/285 名）、26～56 週間投与した長期投与試験で 4.5%（17/382 名）であった（1.13.1 CTD 2.7.4 表 2.7.4.4-10 参照）。

ロナセンテープ 6 週間貼付後の体重の変動はプラセボ群と大きな違いはなかった。長期貼付では 7%以上の体重増加及び 7%以上の体重減少を示した被験者の割合は増加したものの、有害事象となった体重増加及び体重減少の発現割合はロナセン錠を上回るものではなかったことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

2.5.5.5.3.5　血中プロラクチン値増加

抗精神病薬では血中プロラクチン値増加に関連する有害事象の発現が懸念されるため、血中プロラクチン増加の有害事象（2.7.4.2.1.1.1 項参照）及び臨床検査値として測定したプロラクチン値の変動を評価し（2.7.4.3.1 項、2.7.4.3.2 項参照）、40 試験では更に血中プロラクチン値増加に関連すると考えられる事象を血中プロラクチン値増加関連有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.2 項参照）。

20 試験の二重盲検治療期では、盲検性の維持のためにプロラクチン値を治験責任医師及び治験分担医師等に開示せず、安全性の評価を行わなかった。プロラクチン値は、Week 6（LOCF）のベースラインからの変化量（Mean±SD）が、プラセボ群で−2.3±18.81 ng/mL、40 mg 群で 5.3±14.62 ng/mL、80 mg 群で 8.1±17.34 ng/mL でプラセボ群より高値を示した。プロラクチン値の Week 6（LOCF）でのプラセボ群との変化量の差［LS Mean（SE）］は、40 mg 群で 7.7（1.61）ng/mL、80 mg 群で 10.2（1.61）ng/mL となり、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれでもプラセボ群と比べて高値を示した。プロラクチン値がロナセンテープ貼付後に基準値上限の 5 倍以上となった被験者は 40 mg 群で 2.1%（4/192 名）で、プラセボ群及び 80 mg 群ではいなかった。

40 試験で血中プロラクチン値増加関連有害事象は 16.5%に発現し、発現した有害事象は高プロラクチン血症（7.0%）、血中プロラクチン増加（7.0%）、乳房痛（0.5%）、乳汁漏出症（0.5%）、不正子宮出血（1.0%）、性機能不全（0.5%）であった。プロラクチン値のベースラインからの変化量（Mean±SD）は、Week 52（LOCF）で−2.1±15.63 ng/mL であり大き

な変動はみられなかった。プロラクチン値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は 0.5%（1/200 名）であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計での血中プロラクチン値増加の発現割合は、2.9%（15/521 名）であった。プロラクチン値のロナセンテープ貼付期（LOCF）でのベースラインからの変化量（Mean±SD）は 5.2±15.75 ng/mL であった。プロラクチン値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は 1.0%（5/514 名）であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計での血中プロラクチン値増加の発現割合は、3.3%（17/521 名）であった。プロラクチン値の On-treatment（LOCF）でのベースラインからの変化量（Mean±SD）は 5.9±18.86 ng/mL であった。プロラクチン値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は 1.2%（6/514 名）であった。

ロナセン錠初回申請資料では、8 週間投与した第 3 相試験 2 試験での血中プロラクチン上昇の有害事象の発現割合は 8.5%（11/129 名）及び 46.8%（73/156 名）、26～56 週間投与した長期投与試験では 30.4%（116/382 名）であった（1.13.1 CTD 2.5 表 2.5.5-16 参照）。

プロラクチン値は 20 試験の二重盲検治療期及びロナセンテープ貼付期でロナセンテープ貼付後に上昇したが 40 試験では大きな変動はみられなかったこと、血中プロラクチン値増加関連有害事象の発現割合は高いものではなかったこと、更に有害事象となった血中プロラクチン増加の発現割合はロナセン錠と比べて高いものではなかったことから、臨床的に大きな問題となる変動ではないと考えられた。

2.5.5.5.3.6　QTc 間隔延長及び催不整脈作用

非定型抗精神病薬では QTc 間隔延長及び催不整脈作用が報告されていることから、SMQ「トルサード ド ポワント／QT 延長（広域）」に該当する有害事象、又は痙攣を QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.2 項参照）。20 試験の二重盲検治療期の実薬群では、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して高いものではなかった（プラセボ群 0.5%、40 mg 群 0.5%、80 mg 群 0%）。40 試験では心電図 QT 延長（0.5%）が発現した。12 誘導心電図に基づく QT 延長評価は 2.5.5.6.4 項に示す。

2.5.5.5.3.7　貼付部位の皮膚症状

重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合を表 2.5.5-7 に示す。

20 試験及び 40 試験では、治験薬の貼付部位は背部、胸部又は腹部とし、治験薬の貼り替え時には、それまで治験薬を貼付していた部位とは別の部位に貼付するか、同じ部位に貼付する場合はそれまで治験薬を貼付していた箇所とは別の箇所に貼付した。テープ剤では貼付部位の皮膚症状が発現する可能性があるため、20 試験では有害事象ごとに発現している部位（背部、胸部又は腹部）が症例報告書に記録され、かつ MedDRA 下層語（LLT）

に Application site を含む事象を、40 試験では発現している部位（背部、胸部又は腹部）が記録された有害事象を、貼付部位の皮膚関連有害事象として評価した（2.7.4.2.1.5.2.3 項参照）。また、治験薬の貼付箇所の皮膚刺激性評価スコア（6 段階：反応なし、軽度の紅斑、紅斑、紅斑+浮腫、「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」、大水疱）を用いて皮膚刺激性を評価した（2.7.4.4.6 項参照）。

(1) 二重盲検治療期 6 週間貼付

20 試験の二重盲検治療期の貼付部位の皮膚関連有害事象は、プラセボ群、40 mg 群及び 80 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 4.2%、13.3%及び 18.6%に発現した。発現割合が高かった貼付部位の皮膚関連有害事象は、適用部位紅斑（1.6%、5.6%、9.3%）、適用部位そう痒感（0.5%、5.1%、7.2%）で、貼付量に依存して発現割合が高くなった。貼付部位の皮膚関連有害事象に重篤な事象、重度の事象はなく、中止に至った事象はプラセボ群に発現した適用部位湿疹（1 名、0.5%）のみであった。初回発現時期は貼付開始 1 週間以内の割合が高かった。皮膚刺激性評価スコアでは、二重盲検治療期中最も悪いスコアが軽度の紅斑であった被験者の割合は、それぞれ 12.2%、11.7%、13.0%と 3 群間で大きな違いはなく、紅斑はそれぞれ 4.2%、8.7%、14.5%で貼付量に依存して高くなった。紅斑+浮腫又は「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」はいずれの群も 2%未満で、大水疱となった被験者はいずれの群でもいなかった。

ロナセンテープの 6 週間貼付では、貼付部位の皮膚症状は軽度又は中等度で、貼付部位の皮膚関連有害事象は貼付開始初期に初回発現し、貼付量に依存して発現割合が高くなると考えられた。

(2) 長期貼付

40 試験全体で貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 41.5%（83/200 名）で、いずれの事象も軽度又は中等度で、重篤な事象及び重度の事象はなかった。中止に至った有害事象は 7 名に発現した。貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。皮膚刺激性評価スコアでは、最も悪いスコアが軽度の紅斑であった被験者は 36.5%（73/200 名）、紅斑であった被験者は 24.0%（48/200 名）、「紅斑+浮腫」であった被験者は 6.0%（12/200 名）、「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」であった被験者は 1.0%（2/200 名）で、大水疱と判定された被験者はいなかった。いずれのスコアも被験者の割合は貼付期間を通じて同じ程度であった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で皮膚関連の有害事象は 17.9%（93/521 名）に発現した。発現割合が 2%以上であった皮膚関連の有害事象は、適用部位紅斑（8.1%）、適用部位そう痒感（6.7%）、適用部位皮膚炎（2.1%）であった。貼付部位の皮膚関連有害事象に、重篤な事象及び重度の事象、中止に至った事象はなかった。貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。皮膚刺激性評価スコアは、DSP-5423P dosed population 合計でロナセンテープ貼付期中に最も悪いス

コアが軽度の紅斑であった被験者の割合が 13.7%、紅斑が 12.1%であった。紅斑+浮腫は 1.3%、「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」は 0.8%、大水疱となった被験者はいなかった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で皮膚関連の有害事象は 18.6%（97/521 名）に発現した。発現割合が 2%以上であった皮膚関連の有害事象は、適用部位紅斑（8.3%）、適用部位そう痒感（7.1%）、適用部位皮膚炎（2.3%）であった。貼付部位の皮膚関連有害事象に、重篤な事象及び重度の事象、中止に至った事象はなかった。貼付開始から Week 13 までの貼付開始初期での発現割合が高く、貼付期間が長くなるほど発現割合が高くなる有害事象はなかった。皮膚刺激性評価スコアは、DSP-5423P dosed population 合計でロナセンテープ貼付期中に最も悪いスコアが軽度の紅斑であった被験者の割合が 13.7%、紅斑が 12.7%であった。紅斑+浮腫は 1.3%、「紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱」は 0.8%、大水疱となった被験者はいなかった。

ロナセンテープの長期貼付でも、貼付部位の皮膚関連有害事象は軽度又は中等度で、重篤な事象及び重度の事象はなかった。40 試験の 7 名が貼付部位の皮膚関連有害事象により中止したが、20 試験のロナセンテープ貼付期に中止した被験者はいなかった。貼付部位の皮膚関連有害事象は貼付開始 13 週までの貼付開始初期に初回発現割合が高かった。

表 2.5.5-7　重症度別貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（20 試験及び 40 試験）

	20 試験 二重盲検治療期			40 試験	20 試験 ロナセンテープ貼付期	
					Open-24 週	Open-52 週
	PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	Overall (N = 200)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)	Overall-to-FLEX DOSE (N = 521)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with any TEAE related to skin	8 (4.2)	26 (13.3)	36 (18.6)	83 (41.5)	93 (17.9)	97 (18.6)
Mild	8 (4.2)	24 (12.2)	35 (18.0)	72 (36.0)	84 (16.1)	88 (16.9)
Moderate	0	2 (1.0)	1 (0.5)	11 (5.5)	9 (1.7)	9 (1.7)
Severe	0	0	0	0	0	0

解析対象集団：20 試験二重盲検治療期；Safety population、40 試験；Safety population、20 試験ロナセンテープ貼付期；DSP-5423P dosed population

TEAE：20 試験二重盲検治療期；二重盲検治療期の治験薬貼付開始日以降に発現した有害事象、20 試験ロナセンテープ貼付期；治験期間中（二重盲検治療期及び非盲検治療期）にロナセンテープを貼付した被験者でロナセンテープ貼付後に発現した有害事象、40 試験；ロナセンテープの貼付開始日以降に発現した有害事象

TEAE related to skin：貼付部位の皮膚関連有害事象

Open-24 週、Open-52 週：非盲検治療期 24 週時の解析、非盲検治療期 52 週時の解析

2.5.5.5.4　ロナセン錠とロナセンテープの比較

ロナセン錠とロナセンテープの有害事象の発現状況を比較する目的で、40 試験のコホー

ト 1 のロナセン錠投与期（6 週間）をロナセン錠での有害事象、コホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までの有害事象をロナセンテープでの有害事象として比較した（2.7.4.2.1.1.4 項、2.7.4.2.1.5.2.1 項参照）。その結果、40 試験で発現したロナセンテープの主な有害事象のうち、ロナセンテープの方が発現割合が 2%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑［ロナセン錠、ロナセンテープの順に発現割合（以下、同様）：0%、19.4%］、適用部位そう痒感（0%、10.7%）、鼻咽頭炎（10.2%、12.6%）、血中プロラクチン増加（2.8%、4.9%）、振戦（3.7%、5.8%）、不眠症（2.8%、6.8%）であった。ロナセン錠の方が発現割合が 2%以上高かった有害事象は、アカシジア（14.8%、8.7%）、ジストニア（3.7%、1.0%）、傾眠（8.3%、1.9%）であった。

40 試験のコホート 1 のロナセン錠投与期（6 週間）及びコホート 2 のロナセンテープ貼付開始後 6 週までの錐体外路系有害事象の発現割合を表 2.5.5-8 に示す。ロナセン錠及びロナセンテープで、それぞれ 23.1%（25/108 名）及び 16.5%（17/103 名）とロナセンテープの方が低かった。錐体外路系有害事象のうち発現割合の高かった事象のそれぞれの発現割合は、ロナセン錠及びロナセンテープ（以下、同順）で、アカシジアで 14.8%（16/108 名）及び 8.7%（9/103 名）、振戦で 3.7%（4/108 名）及び 5.8%（6/103 名）、パーキンソニズムで 4.6%（5/108 名）及び 1.0%（1/103 名）、ジストニアで 3.7%（4/108 名）及び 1.0%（1/103 名）であった。ロナセンテープでの錐体外路系有害事象の発現割合は、ロナセン錠と比べて低くなると考えられた。

なお、有害事象の収集方法が異なるためロナセンテープでの発現割合と比較はできないが、ロナセン錠初回申請資料では、8 週間投与した第 3 相試験 2 試験での錐体外路系有害事象（症例報告書の錐体外路系の項に記載された事象及び治験担当医師が錐体外路症状と判断した事象）の発現割合は 56.6%（73/129 名）及び 66.7%（104/156 名）、26～56 週間投与した長期投与試験では 46.3%（177/382 名）であった（1.13.1 CTD 2.7.4 表 2.7.4.2.1.4-3、表 2.7.4.2.1.4-4 参照）。

表 2.5.5-8　ロナセン錠とロナセンテープ 6 週での錐体外路系有害事象の比較（40 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohort 1 ロナセン錠投与期 6 週間 (N = 108) n (%)	Cohort 2 ロナセンテープ貼付期 Week1 to 6 (N=103) n (%)
Subjects with any extrapyramidal TEAE		25 (23.1)	17 (16.5)
Eye disorders	眼障害		
Oculogyric crisis	眼球回転発作	1 (0.9)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Muscle rigidity	筋固縮	2 (1.9)	1 (1.0)
Nervous system disorders	神経系障害		
Akathisia	アカシジア	16 (14.8)	9 (8.7)
Parkinsonism	パーキンソニズム	5 (4.6)	1 (1.0)
Dystonia	ジストニア	4 (3.7)	1 (1.0)
Tremor	振戦	4 (3.7)	6 (5.8)
Dyskinesia	ジスキネジア	3 (2.8)	1 (1.0)
Bradykinesia	運動緩慢	0	1 (1.0)
Parkinsonian gait	パーキンソン歩行	0	2 (1.9)
Psychiatric disorders	精神障害		
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (1.0)

解析対象集団：Cohort 1；Subjects treated with DSP-5423 (tablet)、Cohort 2；Safety population

2.5.5.6　臨床検査、バイタルサイン、体重、その他

2.5.5.6.1　臨床検査値の評価

プロラクチン値は 2.5.5.5.3.5 項、HbA1c 値は 2.5.5.5.3.3 項で評価した。

脂質関連のトリグリセリド（空腹時）及びコレステロール（空腹時）は、20 試験及び 40 試験のいずれでも、平均値に臨床的に問題となる大きな変動はみられなかった。トリグリセリド（空腹時）300 mg/dL 超を示した被験者は、20 試験の二重盲検治療期ではプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 5.6%（10/180 名）、4.8%（9/188 名）、5.9%（11/188 名）で 3 群間で大きな違いはなく、40 試験では 3.4%（6/178 名）、20 試験のロナセンテープ貼付期の DSP-5423P dosed population 合計では非盲検治療期 24 週時の解析で 10.0%（50/501 名）、非盲検治療期 52 週時の解析で 10.6%（53/501 名）であった。コレステロール（空腹時）の 300 mg/dL 超を示した被験者は、20 試験の二重盲検治療期のプラセボ群、40 mg 群、

80 mg 群でそれぞれ 0%（0/180 名）、1.6%（3/188 名）、0.5%（1/188 名）、40 試験では 3.4%（6/178 名）、20 試験のロナセンテープ貼付期の DSP-5423P dosed population 合計では非盲検治療期 24 週時の解析で 2.0%（10/501 名）、非盲検治療期 52 週時の解析で 2.6%（13/501 名）であった。トリグリセリド（空腹時）は、ロナセンテープ長期貼付により上昇した被験者の割合が増加したが、血中トリグリセリド増加又は血中コレステロール増加が有害事象とされた被験者は少なく、臨床的に大きな問題となる変動ではないと考えられた。その他の臨床検査値でも臨床的に問題となる変動はみられなかった。

2.5.5.6.2　バイタルサイン

20 試験の二重盲検治療期及びロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時及び 52 週時の解析）、40 試験のいずれでもバイタルサイン各項目の平均値の推移に臨床的に問題となる変動はみられなかった（2.7.4.4.1 項参照）。なお、20 試験のロナセンテープ貼付期（二重盲検治療期 24 週時の解析）に 1 名が重篤な低血圧を発現したが、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-9 参照）。

2.5.5.6.3　体重

20 試験の二重盲検治療期及び 40 試験では、体重の平均値の推移に臨床的に問題となる変動は見られなかった。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、体重（Mean±SD）は、プラセボ-FLEX 群ではベースラインで 65.85±17.155 kg、Week 24 に 70.01±19.726 kg、実薬-FLEX 群のベースラインで 62.89±14.585 kg、Week 30 に 64.80±14.748 kg と、いずれも増加する傾向を示した。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、体重（mean±SD）は、プラセボ-FLEX 群ではベースラインで 65.85±17.155 kg、Week 28 に 69.83±19.639 kg、実薬-FLEX 群のベースラインで 62.89±14.585 kg、Week 34 に 65.31±15.784 kg、DSP-5423P dosed population 合計ではベースラインで 63.64±15.308 kg、On-treatment（LOCF）に 65.29±15.989 kg と増加した（2.7.4.4.2 項参照）。体重増加関連有害事象及び顕著な異常値を示した被験者については、2.5.5.5.3.4 項に示した。

2.5.5.6.4　12 誘導心電図検査（中央判定）

20 試験及び 40 試験のいずれでも 12 誘導心電図から QT 延長評価を中央判定し、更に心電図総括評価責任者による QTc 延長に対する影響の総合的な評価を行った（2.7.4.4.3 項参照）。QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象については、2.5.5.5.3.6 項に示した。

20 試験の二重盲検治療期では、心電図パラメータ、心電図検査所見で異常と判断された被験者割合、心電図検査所見でベースライン時に正常から Week 6（LOCF）に異常となった被験者の割合、Bazett 補正法による補正 QT 間隔（QTcB）及び Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）であらかじめ設定した基準を超える異常値を示した被験者の割合に、3 群間で大きな違いはなかった。心電図総括評価責任者により、「心電図パラメータ（QT

interval / QTcB interval / QTcF interval）とそのベースラインからの変化量（要約統計量）及び顕著な異常値の発現被験者数とその発現割合から考えて、プラセボ群と実薬群で差はなく、ロナセンテープが QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと考える。」と評価された。

40 試験では、QTcB が 500 msec を超えた被験者はなく、480 msec を超えたのは 1.5%（3/200 名）、QTcB がベースラインから 60 msec 超増加したのは 1.5%（3/200 名）、30 msec 超増加したのは 25.5%（51/200 名）であった。QTcF が 500 msec を超えた被験者はなく、480 msec を超えたのは 0.5%（1/200 名）、ベースラインから 60 msec 超増加した被験者はなく、30 msec 超増加したのは 11.5%（23/200 名）であった。心電図総括評価責任者から、「顕著な異常値を示した被験者の個別の心電図については、波形を含めて別途考察することが望ましいが、心電図パラメータ（QT interval / QTcB interval / QTcF interval）とそのベースラインからの変化量（要約統計量）及び顕著な異常値の発現被験者数とその発現割合から考えて、ロナセンテープが普遍的に QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと考える。」との見解を得た。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、QT 間隔が 500 msec 超を示した被験者、ベースラインから 60 msec を超える上昇がみられた被験者は、QTcB ではそれぞれ 0.2%（1/512 名）及び 1.0%（5/514 名）、QTcF ではそれぞれ 0%及び 0.2%（1/514 名）であった。心電図総括評価責任者は、ロナセンテープ貼付期の心電図に関する評価結果から、ロナセンテープが QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと評価した。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で QT 間隔が 500 msec 超を示した被験者、ベースラインから 60 msec を超える上昇がみられた被験者は、QTcB ではそれぞれ 0.2%（1/514 名）及び 1.4%（7/514 名）、QTcF ではそれぞれ 0%及び 0.6%（3/514 名）であった。心電図総括評価責任者は、ロナセンテープ貼付期の心電図に関する評価結果から、ロナセンテープが QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと評価した。

以上より、ロナセンテープが QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと考えられた。

2.5.5.6.5　C-SSRS

20 試験の二重盲検治療期 6 週間で、ベースライン後に自殺念慮を示した被験者はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 2.6%（5/190 名）、5.6%（11/196 名）、3.1%（6/194 名）で、自殺行動を示した被験者は 80 mg 群 0.5%（1/194 名）であった。有害事象として 40 mg 群の 2 名で自殺念慮が、80 mg 群の 1 名で自殺企図が報告された。

40 試験全体で自殺既遂した被験者はいなかった。ベースラインでは自殺念慮がなかった被験者のうち、10.1%（13/129 名）がロナセンテープ貼付開始後に何らかの自殺念慮を示した。自殺企図がなかった被験者のうち 0.6%（1/172 名）が何らかの自殺行動を示した。有害事象として、2 名で自殺念慮が、1 名で自殺企図が報告された。20 試験のロナセンテ

ープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で、C-SSRS によりベースライン後に自殺念慮を示した被験者は 5.6%（29/518 名）で、自殺行動を示した被験者は 0.6%（3/519 名）であった。自殺念慮の最大スコアが DSP-5423P 貼付期間中にベースラインより悪化した割合は 3.3%（17/518 名）であった。有害事象として自殺既遂が 1 名、自殺企図が 2 名、自殺念慮が 9 名で報告された。20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）では、DSP-5423P dosed population 合計で、C-SSRS によりベースライン後に自殺念慮を示した被験者の割合は 6.0%（31/519 名）で、自殺行動を示した被験者の割合は 0.6%（3/519 名）であった。自殺念慮の最大スコアがロナセンテープ貼付期間中にベースラインより悪化した割合は 3.5%（18/518 名）であった。有害事象として自殺既遂が 1 名、自殺企図が 2 名、自殺念慮が 9 名で報告された。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1　日本人集団

20 試験は国際共同治験であり、日本を含む 8 つの国と地域で実施した。二重盲検治療期（6 週間）に継続する非盲検治療期は日本では 52 週間、日本以外では 28 週間とした。そのため、20 試験の二重盲検治療期及びロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）で、日本の実施医療機関で組み入れられた被験者を日本人とし、日本人集団の安全性プロファイルを検討した（2.7.4.5.1.1 項参照）。

二重盲検治療期の Safety population のうち日本人は、プラセボ群 52 名、40 mg 群 55 名、80 mg 群 57 名で、二重盲検治療期中に中止した被験者はそれぞれ 23 名（44.2%）、19 名（34.5%）、12 名（21.1%）であった。全集団及び日本人集団のいずれでも二重盲検治療期を完了した被験者の割合がプラセボ、40 mg 群、80 mg 群の順に高くなる傾向は同様であったが、日本人集団では中止した被験者の割合はいずれの群でも全集団と比較して高く、特にプラセボ群、40 mg 群での差が大きかった。全集団及び日本人集団のいずれでも、中止理由としては有害事象、同意撤回及び効果不十分が多かった。非盲検治療期の貼付を開始した日本人は計 102 名で、非盲検治療期 24 週時に 68 名が貼付継続中で、非盲検治療期中の中止は 34 名であった。非盲検治療期 52 週時に 51 名が貼付を完了し、非盲検治療期中の中止は 51 名であった。全集団及び日本人集団のいずれでも、主な中止理由は同意の撤回及び有害事象であった。

二重盲検治療期の皮膚関連有害事象は日本人集団のプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群でそれぞれ 9.6%、27.3%、33.3%で、全集団ではそれぞれ 4.2%、13.3%、18.6%に発現し、日本人集団での貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は、いずれの群でも全集団よりも高い傾向があったが、その他の有害事象の発現状況は、全集団と日本人集団で同様の傾向であった。ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析）で貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合は、日本人集団及び全集団でそれぞれ 33.8%及び 17.9%で、ロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 52 週時の解析）ではそれぞれ 36.7%及び 18.6%であった。日本人集団では全集団に比べ、貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合が高いものの重篤な事象、

重度の事象及び中止に至った事象はなく、その他の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

2.5.5.7.2　肝機能障害患者

20 試験及び 40 試験では、肝機能検査値に関する選択基準・除外基準を設定しなかった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析及び 52 週時の解析）及び 40 試験で、肝機能グレード分類別に有害事象の発現状況を検討した（2.7.4.5.1.2 項参照）。いずれの試験でも肝機能グレード 2 の被験者数が少なく、グレード間で安全性を明確に比較することはできなかったが、肝障害のグレードによる有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

2.5.5.7.3　腎機能障害患者

20 試験及び 40 試験では、腎機能検査値に関する選択基準・除外基準を設定しなかった。

20 試験のロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析及び 52 週時の解析）及び 40 試験で、腎機能グレード分類別に有害事象の発現状況を検討した（2.7.4.5.1.3 項参照）。いずれの試験でも腎障害のグレードが高いほど有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

2.5.5.7.4　性別、高齢者

20 試験の二重盲検治療期及びロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析及び 52 週時の解析）、並びに 40 試験のいずれでも、有害事象の発現状況に性別で大きな違いはなかった。20 試験及び 40 試験では、選択基準で年齢を 18 歳以上とし、年齢の上限は設定しなかった。65 歳以上の被験者数が少数であり、高齢者と非高齢者で安全性を明確に比較することはできなかったが、20 試験の二重盲検治療期及びロナセンテープ貼付期（非盲検治療期 24 週時の解析及び 52 週時の解析）、並びに 40 試験のいずれでも、高齢者で有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

2.5.5.7.5　ロナセン錠からロナセンテープへの切替え

40 試験のコホート 1 でロナセン錠投与からロナセンテープ貼付への切替えの安全性を評価した（2.7.4.5.2.1 項参照）。ロナセン錠投与期の有害事象の発現割合は 51.9%（56/108 名）、錐体外路系有害事象の発現割合は 23.1%（25/108 名）であった。発現割合が 5%以上であったロナセン錠投与期の有害事象は、アカシジア（14.8%）、鼻咽頭炎（10.2%）、傾眠（8.3%）であった。ロナセンテープ貼付部位に発現した有害事象を除き、ロナセン錠投与期とロナセンテープ貼付期（Week 6 まで）で発現割合に大きな差がある事象はなく、ロナセンテープへの切替え後に錐体外路系有害事象の発現割合が高くなることはなかった。DIEPSS 合計スコア（概括重症度を除く）でも、ロナセン錠投与からロナセンテープ貼付への切替えによる臨床的に問題となる変動はなかった。

なお、40 試験のコホート 2 の被験者は、前治療薬として抗精神病薬を使用していた被験者は 98.1%（101/103 名）でそのうちロナセン錠（ブロナンセリン）を使用していた被験者は 58.3%（60/103 名）で、約 4 割はブロナンセリン以外の前治療薬からロナセンテープに切り替えた。また、20 試験ではブロナンセリンの前治療歴のある患者は除外し、約 86%の被験者がロナセン錠以外の抗精神病薬を前治療薬として使用しており、ロナセン錠以外の抗精神病薬からロナセンテープに切り替えた。ロナセン錠以外の抗精神病薬からロナセンテープに切り替えた場合も、切替えによる安全性に臨床的な問題はなかった。

2.5.5.7.6　薬物相互作用

ロナセンテープの薬物相互作用を検討した臨床試験はない。20 試験及び 40 試験では、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（局所外用剤を除く）及び食品、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（局所外用剤を除く）及び食品を併用禁止薬とし、薬物相互作用と考えられる有害事象は報告されなかった。

CYP3A4 阻害剤投与時について生理学的薬物動態モデルに基づき推定した肝 CYP3A4 活性低下率及びロナセン錠の薬物動態パラメータから、CYP3A4 阻害剤併用時の血漿中ブロナンセリン濃度への影響を推定した結果（2.5.3.4.2 項参照）、ロナセンテープの添付文書では CYP3A4 を阻害し薬物動態に影響する薬剤を併用禁忌又は併用注意とする必要があると考えられた。

2.5.5.8　安全性に関するその他の情報

ロナセン錠の現行の添付文書では重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害が、重大な副作用（類薬）として高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が注意喚起されている。20 試験及び 40 試験では、重篤な有害事象としてこれらの事象は報告されなかった。

2.5.5.8.1　皮膚光感作性

モルモットを用いた皮膚光感作性試験では、陽性反応が認められた（2.4.4.8 項、2.6.6.8.3 項参照）。臨床試験では、ロナセンテープ貼付期間及び事後観察 Visit まで、屋外では治験薬を貼付中の部位及び以前貼付した部位を衣服等で遮光することとしたため、遮光しない場合の安全性情報は得られていない。このため、ロナセンテープの添付文書では、衣服で覆う等、貼付部位を遮光することを注意喚起する必要があると考える。

2.5.5.8.2　妊婦、授乳婦

20 試験及び 40 試験では妊婦及び授乳婦は被験者から除外しており、妊娠及び授乳時の安全性に関する新たな情報は得られていない（2.7.4.5.4 項参照）。

ロナセン錠の現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療

上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕」、「授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕」と記載されており、ロナセンテープの添付文書でも同様の注意喚起が必要と考える。

2.5.5.8.3　過量投与

20 試験及び 40 試験では剥がし忘れ等による指示量以上の貼付事例があったものの、過量投与によると考えられる有害事象の報告はなかった（2.7.4.5.5 項参照）。過量投与時の安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.8.4　薬物乱用

20 試験及び 40 試験では、薬物依存性を示唆する有害事象は発現しなかった。

2.5.5.8.5　離脱症状及び反跳現象

悪性症候群はドパミン受容体遮断薬の投与により惹起されることが知られており[文献 1)]、ロナセン錠の現行の添付文書の「4. 副作用（1）重大な副作用」にて注意喚起している。同様にロナセンテープの貼付中や貼付中止後に悪性症候群を引き起こす恐れがある。20 試験及び 40 試験では、悪性症候群は発現しなかったものの、ロナセン錠と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.8.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ロナセン錠の現行の添付文書では、使用上の注意「2. 重要な基本的注意」にて自動車運転及び機械操作に対する影響について注意喚起しており、ロナセンテープでも同様に、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こる可能性が考えられる。20 試験及び 40 試験でも過眠症、傾眠等が発現したため、ロナセンテープでもロナセン錠と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.8.7　市販後データ

ロナセンテープの市販後データはない。

2.5.5.9　安全性の結論

安全性評価に用いた主な臨床試験（20 試験及び 40 試験）ではロナセンテープ 40～80 mg/ 日を貼付し、ロナセンテープ貼付後に発現割合が高かった有害事象は、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感などの貼付部位の皮膚症状、アカシジア及び振戦などの錐体外路系有害事象、統合失調症及び不眠症などの精神障害であった。有害事象の多くは軽度又は

中等度であった。貼付部位の皮膚症状及び錐体外路系有害事象は、貼付量に依存して発現割合が高く、貼付開始 13 週までの貼付開始初期の初回発現割合が高いと考えられた。貼付部位の皮膚症状はロナセン錠ではみられなかった有害事象であるが、重篤な事象及び重度の事象はなく、貼付部位の皮膚関連有害事象により中止した被験者は少なく、臨床的に大きな問題となるものではないと考えられた。錐体外路系有害事象の発現割合は、貼付開始後 6 週間ではロナセン錠よりも低く、長期貼付では明確な比較はできなかったものの同様にロナセン錠よりも低くなる可能性が考えられた。ロナセンテープはロナセン錠と比べて安定した血中濃度を維持できることから（2.5.3.2.2 項参照）、ロナセンテープでは錐体外路系有害事象の発現割合が低くなった可能性が示唆された。

20 試験の二重盲検治療期に 80 mg 群の 1 名が急性心筋梗塞により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。20 試験のロナセンテープ貼付期では、上記の 1 名のほかに 4 名が大腸炎、死亡、自殺既遂、突然死により死亡した。突然死は治験薬との因果関係が否定されなかったが、他の 3 名では治験薬との因果関係は否定された。40 試験では有害事象による死亡はなかった。20 試験の実薬群及び 40 試験で発現した重篤な有害事象のうち、統合失調症、精神病性障害、全身性強直性間代性発作、精神症状、自殺企図、鼻出血、自殺念慮、アカシジア、異常行動、攻撃性、上部消化管出血、突然死で治験薬との因果関係が否定されなかった。

非定型抗精神病薬でよくみられる有害事象として、鎮静関連、耐糖能異常関連、体重増加関連、血中プロラクチン値増加関連、QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象を検討したが、ロナセンテープ貼付後に臨床的に大きな問題となる有害事象はみられなかった。また、有害事象としては、20 試験（二重盲検治療期及びロナセンテープ貼付期を通して）で自殺既遂が 1 名、自殺企図が 2 名、自殺念慮が 9 名に報告され、40 試験では自殺念慮が 2 名で、自殺企図が 1 名で報告された。ロナセンテープの添付文書で、自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者には慎重投与とすることを注意喚起する必要があると考える。

腎機能グレード別、肝機能グレード別、性別、非高齢者及び高齢者別で安全性に大きな影響を与える要因はみられなかった。また、ロナセン錠又は他の抗精神病薬からの切替えによると考えられる有害事象もみられなかった。

以上より、ロナセンテープは、貼付部位の皮膚症状、錐体外路系有害事象の発現に留意し、患者の状態を慎重に観察することによって、臨床的安全性に大きな問題なく使用可能であると考えられた。

【2.5.5 で引用した参考文献】

1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　悪性症候群. 2008.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

統合失調症治療のゴールとして Recovery（回復）の重要性が強調されるようになった。しかしながら、Recovery に到達する患者の割合は10%程度と言われており[文献 1), 2)]、多くの患者では Recovery 到達前に症状が再燃・再発することが多く、Recovery 達成は困難な状況である。統合失調症の治療では、抗精神病薬による薬物治療と心理社会的治療が大きな役割を果たし、それらの併用が重要とされているが[文献 3)]、治療の継続率は低く、再燃・再発の大きな原因となっている[文献 4), 5)]。よって、いかに薬物治療と心理社会的治療を共に継続させることができるかが社会機能の回復には重要で、Recovery 達成の鍵となる。

統合失調症患者の薬物治療の継続には、効果、忍容性及びアドヒアランスの 3 つの要素が特に重要と報告されている[文献 6)]。これら 3 つの要素のうち、効果について、現在本邦で第一選択薬として推奨されている非定型抗精神病薬であっても[文献 7), 8), 9), 10), 11), 12)]、陰性症状や認知機能障害に対する効果は不十分であると報告されており[文献 13)]、患者が薬剤の効果を実感できないことが治療を中断する要因の一つと考えられる。また忍容性については、定型抗精神病薬と比較してアカシジアなどの錐体外路症状の発現が少なくはなったが、新たに体重増加や糖・脂質代謝異常といった代謝系の副作用を呈することが問題となっている[文献 14)]。これらの副作用の発現は、患者の自己判断による服薬中断を招き、治療の継続を困難にする大きな要因となっている[文献 15)]。よって、既存治療薬よりも有効性や安全性が改善された薬剤があれば、より治療を継続しやすくなると考えられる。

3 つ目の要素であるアドヒアランスについては、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。これらの要素に加えて、近年では投与剤型も重要視されている[文献 16)]。統合失調症患者は、その多様な症状から強いこだわりを持ち、様々な好みを示すことから、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[文献 5), 17)]。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 SDM が注目されている[文献 18)]。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[文献 17), 19)]。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[文献 20)]。

これらのことを踏まえ、患者が使いたいと思うこれまでにない新しい剤型を医療現場に提供することで、アドヒアランスの向上、更には治療の継続につながることを目指し、本剤を開発するに至った。

剤型の新たな選択肢となるロナセンテープのベネフィットとリスクに関する結論を以下

に示す。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　統合失調症の急性期の症状に対する改善効果を有する

急性期の統合失調症に対する有効性を検証する試験として実施した 20 試験の二重盲検治療期において、Week 6 の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群では−5.6（−9.6, −1.6）、80 mg 群では−10.4（−14.4, −6.4）で、40 mg 群、80 mg 群のいずれでもプラセボ群に対する優越性が検証された［40 mg 群 adjusted p=0.007、80 mg 群 adjusted p<0.001、MMRM（Hochberg 法）］。その際の Effect size は 40 mg 群で 0.297、80 mg 群で 0.555 であった（2.5.4.2.1 項参照）。また、20 試験二重盲検治療期の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、40 mg 群では Week 2 で−3.5（−6.5, −0.4）、80 mg 群では Week 1 で−3.1（−5.3, −0.9）とプラセボ群と比較して大きく、その後経時的にプラセボ群との差は大きくなった（2.5.4.2.1 項参照）。これらの結果から、本剤 40〜80 mg/日は急性期の症状に有効であり、更に貼付後早期から有効性が期待できることが示された。統合失調症の急性期を対象とした経口抗精神病薬 15 剤のメタ解析（本剤は含まれない）では[文献 21)]、治療抵抗性統合失調症の適応を持つクロザピンを除くと、プラセボと比較したときの抗精神病薬の症状全体に対する Effect size は 0.33〜0.66 であることから、新しい剤型である本剤 40 mg/日と 80 mg/日の効果は経口の既存治療薬と同程度であると期待できる。

また、20 試験二重盲検治療期 Week 6 の PANSS 陰性症状サブスケール合計スコア変化量のプラセボ群と 40 mg 群、80 mg 群の差［LS Mean（95% CI）］はそれぞれ−1.6（−2.7, −0.5）、−2.7（−3.7, −1.6）であり、Effect size は 40 mg 群で 0.317、80 mg 群で 0.528 であった（2.5.4.2.1 項参照）。統合失調症の急性期を対象とした抗精神病薬のメタ解析（本剤は含まれない）では[文献 22)]、プラセボと比較したときの抗精神病薬の陰性症状に対する Effect size は 0.23〜0.47 であることから、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日の陰性症状に対する効果は、既存治療薬と同程度かそれ以上であることが期待できる。なお、本メタ解析中で陰性症状に対して最も大きな Effect size を示す薬剤はロナセン錠（Blonanserin, Effect size 0.47）であり、今回の試験の結果と一貫していた。以上の結果からロナセンテープを含むブロナンセリン製剤は陰性症状に対して強い効果を有するものと考えられる。

20 試験二重盲検治療期では、漸増せずに初回貼付から本剤 40 mg/日又は 80 mg/日をそれぞれ貼付した。貼付初期での有害事象の発現割合について、いずれの事象も 40 mg 群及び 80 mg 群で差がなかった（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。二重盲検治療期全体の有害事象の発現割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順に 60.0%（114/190 名）、62.8%（123/196 名）、67.0%（130/194 名）であったが（2.5.5.5.1 項参照）、重度や重篤な有害事象の発現割合は各群に差がなく、本剤 80 mg/日までの安全性に大きな問題はなかった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。また、中止に至った有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合にも各群で差がなかった（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。40 mg 群と 80 mg 群で安全性に差がなかったことから、本剤は

漸増を要さずに最大用量である 80 mg/日から貼付開始が可能で、薬物療法開始初期から治療効果が望まれる急性期に対する治療にも適した剤であることが示された。

2.5.6.2.2　長期貼付時にも有効性は持続し、安定した症状の維持にも使用可能である

20 試験の二重盲検治療期を完了した被験者を対象に実施した 20 試験非盲検治療期では（非盲検治療期の貼付期間は日本で 52 週間、日本以外で 28 週間）、28 週時の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアは非盲検治療期開始時と比較して低下し、悪化することなく安定した状態が維持された。また、52 週時まで投与した日本人集団でも PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアは非盲検治療期開始時と比較して低下し、症状が悪化することなくその効果が維持された（2.5.4.2.4 項、2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3.3-40 参照）。この結果から、本剤により急性期の症状が改善され、その後の長期貼付によりその効果が持続することが示された。また 40 試験でも同様に、Week 52（LOCF）、Week 52 の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアは本剤貼付開始前と比較して低下が認められた（2.5.4.2.4 項、2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3.3-41 参照）。比較的症状が安定している被験者が多く組み入れられた 40 試験においても、本剤は安定した症状を悪化させることはなく長期にわたり有効性が持続することが示された。以上の結果から、本剤は回復期や維持期の治療にも適した剤であると考える。

一方、40 試験におけるコホート 1、コホート 2 のロナセンテープ貼付期間の治療継続率（95%CI、以下同様）は、28 週間で 64.9%（54.6, 73.5）、66.0%（56.0, 74.3）、52 週間で 58.8%（48.3, 67.8）、57.3%（47.2, 66.2）であり、いずれも半数以上の被験者が 52 週間の治療を継続した（2.7.3.3.2.6 項参照）。20 試験非盲検治療期の治療継続率はプラセボ-FLEX 群、40 mg-FLEX 群、80 mg-FLEX 群の順に 28 週間では 64.6%（55.7, 72.2）、62.9%（54.5, 70.3）、70.7%（62.9, 77.2）と 6 割以上の被験者が治療を継続し、52 週間でも 46.5%（28.2, 63.0）、53.5%（40.9, 64.5）、53.0%（39.8, 64.6）とほぼ半数の被験者が治療を継続した。近年承認されたパリペリドン（経口剤、徐放錠）の治験継続率は 48 週間で 53.1%（121/228 名）[文献 23)]、アセナピン（経口剤、舌下錠）の第 3 相延長投与試験での治験継続率（Full Analysis Set 集団、以下 FAS 集団）は 24 週で 58.4%（115/197 名）、52 週で 43.1%（85/197 名）であり[文献 24)]、国内長期投与試験（FAS 集団）では 24 週で 63.4%（97/153 名）、52 週で 51.6%（79/153 名）であった[文献 25)]。これらと本剤の治験継続率の比較から、経皮吸収型製剤という新しい剤型である本剤は経口剤と同程度以上の治療継続率が期待できると考える。

2.5.6.2.3　錐体外路系有害事象の発現割合が低減した剤である

抗精神病薬投与時に問題となる錐体外路系有害事象と、そのうち本剤で発現割合の高かったアカシジア及び振戦に注目し、実臨床で使用頻度が高い非定型抗精神病薬との発現割合を比較した（表 2.5.6-1）。なお、20 試験及び 40 試験で 2 名以上に発現した錐体外路系有害事象のうち、貼付 6 週を超えて初めて発現する事象及び発現割合が増える事象がなかったこと、加えて遅発性ジスキネジアはいずれの試験でも発現しなかったことから、短期の試験結果を用いて比較することとした。また、20 試験二重盲検治療期と 40 試験コホー

ト 2 Week 6 までのこれらの有害事象発現割合はほぼ同様であったが（2.7.4.2.1.5.2.1 項 表 2.7.4.2-30、表 2.7.4.2-40 参照）、本剤とロナセン錠は同一試験内で比較することが妥当と判断し、比較対象は 40 試験コホート 2 Week 6 までの発現割合とした。

本剤では、錐体外路系有害事象及びアカシジアの発現割合がロナセン錠と比較し低減された（表 2.5.6-1、2.7.4.2.1.5.2.1 項 表 2.7.4.2-40、表 2.7.4.2-44 参照）。表 2.5.6-1 に示した既承認薬 3 剤とは直接比較をしておらず評価期間及び集計方法も異なるものの、本剤はアリピプラゾール及びリスペリドンよりも錐体外路系有害事象、アカシジア及び振戦の発現割合が低減され、アカシジア及び振戦は抗コリン作用を有するオランザピンと同程度であると期待できる[文献 26)]。なお、評価期間 6 週で比較した場合、本剤とロナセン錠の振戦の発現割合は同程度であるが、本剤 52 週間とロナセン錠 52 週間の発現割合はそれぞれ 7.0%（14/200 名）、20.2%（77/370 名）（2.7.4.2.1.5.2.1 項 表 2.7.4.2-40、1.13.1.1CTD2.7.4.2.1.1 項 表 2.7.4.2.1.1-2 参照）であり、本剤で大幅に低減されたと考える。

表 2.5.6-1　ロナセンテープ、ロナセン錠及び他の抗精神病薬の錐体外路系有害事象発現割合

	評価期間	錐体外路系有害事象[注 1]	アカシジア	振戦
ロナセンテープ 40 試験 コホート 2 ロナセンテープ貼付期（Week 6 まで）	6 週	16.5% （17/103 名）	8.7% （9/103 名）	5.8% （6/103 名）
ロナセン錠 40 試験 コホート 1 ロナセン錠投与期	6 週	23.1% （25/108 名）	14.8% （16/108 名）	3.7% （4/108 名）
アリピプラゾール ハロペリドール対照二重盲検試験[文献 27)]	8 週	44.2% （53/120 名）	23.3% （28/120 名）	20.8% （25/120 名）
オランザピン ハロペリドール対照二重盲検試験[文献 28)]	8 週	N/A	11.1% （10/90 名）	6.7% （6/90 名）
リスペリドン ハロペリドール対照二重盲検試験[注 2,文献 29)]	8 週	51.5% （50/97 名）	19.6% （19/97 名）	18.6% （18/97 名）

注 1：試験毎に錐体外路症状とする基本語（Preferred Term）は異なる
注 2：副作用を集計

2.5.6.2.4　新たな治療選択肢を提供できる

ロナセンテープは、世界初の経皮吸収型製剤の抗精神病薬である。

患者に受け入れられ、選択される剤型である

40 試験で実施した剤型に関するアンケート調査では、質問 1（貼るタイプの薬剤はあった方がいいですか？）に「はい」と回答した割合（全コホート合計、以下同様）は 52 週間

の貼付を完了した被験者（以下、完了被験者）では 81.0%（94/116 名）で、52 週間の貼付を途中で中止した被験者（以下、中止被験者）を含めた全被験者では 69.6%（135/194 名）であった。質問 2（貼るタイプの薬剤は、錠剤と比べて、治療を続けやすいと思いますか？）に「はい」又は「変わらない」と回答した割合は完了被験者では 78.4%（91/116 名）、中止被験者を含めた全被験者では 67.5%（131/194 名）であった。質問 3（今回使用した DSP-5423P を今後も使いたいですか？）に「はい」と回答した割合は完了被験者では 52.6%（61/116 名）、中止被験者を含めた全被験者では 40.7%（79/194 名）であった（2.7.3.3.2.7 項 表 2.7.3.3-48 参照）。

これらの結果から、経皮吸収型製剤が治療の選択肢として加わることを望む患者層があり、更にロナセンテープを使用したいという患者が多く存在することが示唆された。本剤は患者にとって受け入れられやすい剤型であり、新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

アドヒアランスの向上が期待できる

アドヒアランスには患者が薬に対してどのように感じているかが影響すると言われている。DAI-10 は 10 項目の質問から構成される「薬に対する構えの調査票」（日本語版）であり、アドヒアランスを予測できる指標として広く使用されている。DAI-10 の結果から、6 割近くの被験者でロナセン錠を含む前治療薬若しくは無治療と比較して、本剤使用後にはアドヒアランスが同程度若しくは向上したと考える（2.5.4.2.3 項参照）。

また、DAI-10 合計スコアがプラスであることはマイナスであることより、より治療に前向きでアドヒアランスが良好であると言われていることから[文献 30)]、40 試験で DAI-10 合計スコアが−1 以下、1 以上のカテゴリの被験者割合を考察した。ベースラインで DAI-10 合計スコアが−1 以下だった被験者のうち 36.8%（7/19 名）が Week 52（LOCF）で 1 以上となり治療に前向きとなった。一方、ベースラインで 1 以上だった被験者のうち 81.8%（135/165 名）が 1 以上のまま治験を終了した（2.7.3.3.2.7 項 表 2.7.3.3-47 参照）。DAI-10 合計スコアが−1 以下のカテゴリの被験が少数ではあったものの、このことから、本剤は治療に前向きである患者のほとんどを前向きのまま維持できるだけでなく、治療に前向きでない患者を前向きにする可能性がある。

更に、DAI-10 合計スコアと治験継続期間の関係を考察した。Week 28 での DAI-10 合計スコアが高い、すなわち本剤を半年程度使用した結果、好意的な印象を持つ被験者ほど治験を完了する割合が大きく（2.7.3.3.2.7 項 図 2.7.3.3-7 参照）、治験継続期間も長かった（2.7.3.3.2.7 項 図 2.7.3.3-6 参照）。また、Week 52（LOCF）での DAI-10 合計スコアのベースラインからの変化量が正の方向に大きい、すなわちスコアがより改善した被験者ほど治験継続期間が長かった（2.7.3.3.2.7 項 図 2.7.3.3-8 参照）。

これらの結果から、本剤の使用によって、治療に前向きとなり、アドヒアランスを高め、更には治療の継続につながる可能性があると考える。

上記に加え、本剤は 2.5.1.2 項に記載した経皮吸収型製剤の一般的な特長を有しており、

本剤は患者、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。特に服薬を忘れることが多く、患者・医療スタッフともに服薬の口頭確認にストレスを感じることの多い統合失調症の薬物治療では、唯一視認できる経皮吸収型製剤は、貼付の有無をいつでも容易に確認でき、非常に有用である。

以上のことから、経皮吸収型製剤という抗精神病薬では新しい剤型である本剤は、多様な患者の嗜好にこれまで以上に対応することが出来るようになり、その結果、患者の治療に対する満足度の向上につながり、アドヒアランスの向上に寄与すると考える。

2.5.6.2.5　ロナセン錠の用法等を改善した剤である

ロナセン錠は1日2回食後投与であり、CYP3A4 阻害及び誘導作用を有する薬剤及び食品との相互作用リスクがある（2.7.2.3.3 項参照）。一方、本剤は 1 日 1 回貼付であり、24 時間ごとに貼り替える以外は食事の有無や時間に配慮する必要がなく、患者のライフスタイルに合わせて好きなタイミングで貼付できる。加えて、CYP3A4 阻害及び誘導作用を有する薬剤等との併用による相互作用も受けにくくなり、ロナセン錠と比較して併用禁忌及び併用注意の薬剤等が減少した（2.7.2.3.3 項参照）。以上のことから、本剤はロナセン錠と比較し、利便性が向上したと考えられる。一日当たりの服薬回数が増加すると服薬順守率が低下することが知られていることから[文献31)]、用法や使用上の注意の点から利便性が向上した本剤はロナセン錠と比較してアドヒアランス向上に寄与すると期待できる。

2.5.6.3　リスク

本剤のリスクは、ブロナンセリンを経口剤から経皮吸収型製剤に剤型を変更したことに伴う新たなリスクについて記載する。なお、他の抗精神病薬で問題となる有害事象のうち錐体外路系有害事象については 2.5.6.2.3 項で考察した。その他の鎮静、耐糖能異常などの有害事象については、20 試験二重盲検治療期では実薬群の発現割合はいずれもプラセボ群より低く（2.5.5.5.3.2 項参照）、40 試験での発現割合（全コホート合計、以下同様）は鎮静関連有害事象 3.0%（6/200 名）、耐糖能異常関連有害事象 9.5%（19/200 名）であり（2.7.4.2.1.5.2.2 項 表 2.7.4.2-49 参照）、発現頻度は高くなく重症度も軽度又は中等度であったため、臨床的に大きな問題となるものではないと判断した。また血中プロラクチン値について、40 試験コホート 1 でロナセン錠から本剤に切り替えた後に、プロラクチン値はほとんど変動しなかったことから、経口剤を上回るリスクではないと考える（2.7.4.3.1 項参照）。

2.5.6.3.1　貼付部位の皮膚関連有害事象

20 試験二重盲検治療期での貼付部位の皮膚関連有害事象発現割合はプラセボ群、40 mg 群、80 mg 群の順（以下、同順）に 4.2%（8/190 名）、13.3%（26/196 名）、18.6%（36/194 名）であった。皮膚関連の有害事象に重篤や重度の事象はなく、いずれも軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.5.2.3 項参照）。

40 試験での貼付部位の皮膚関連有害事象の発現割合（全コホート合計、以下同様）は41.5%（83/200 名）、本剤との因果関係が否定されなかった皮膚関連の副作用の発現割合は39.0%（78/200 名）であった。皮膚関連有害事象に重篤や重度の発現はなく、また発現したいずれの事象も軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.5.2.3 項参照）。

いずれの試験でも、発現した貼付部位の皮膚関連有害事象の多くは、治験薬の貼付を中止することはなかった。

以上より、ロナセンテープの添付文書では、本剤を使用する際は、本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため貼付箇所を毎回変更すること及び本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、適切な処置を行うよう注意を喚起する必要があると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 項に記載したとおり、20 試験二重盲検治療期にて統合失調症の急性期の患者に対する有効性が検証されたこと、20 試験非盲検治療期や 40 試験においても有効性が示されたことから、本剤は統合失調症の急性期、回復期、維持期などいずれの病期においても有効であることが示された。また、メタ解析の結果から本剤の臨床試験結果を考察すると、本剤は他の経口抗精神病薬と同程度の有効性を示し、その中でも陰性症状に対しては他の経口抗精神病薬と比較し同程度以上の効果があることが示された。更に、近年本邦で承認された他の経口抗精神病薬と本剤の治験継続率の比較から、経皮吸収型製剤である本剤は経口他剤と同程度以上の治療継続率が期待できる。加えて 40 試験の結果からは、経皮吸収型製剤のニーズが存在することが明らかとなり、本剤が患者にとって受け入れられやすい剤型であることが示された。これらの知見から、本剤が新たな治療選択肢の一つとなり、本剤の使用によりアドヒアランスが向上し、治療を継続しやすくなることが期待される。

本剤ではアカシジアをはじめとする錐体外路系有害事象がロナセン錠と比較し軽減された。また、実臨床で使用頻度の高いアリピプラゾールやリスペリドンの臨床試験結果と比較して、本剤ではアカシジアや振戦などの錐体外路症状の発現が軽減されていることが強く示唆され、忍容性が改善された薬剤であると考える。

本剤の急性期の症状に対する高い有効性、長期貼付した際の有効性の維持及び高い安全性、更にはアドヒアランス向上の可能性が確認されたことから、本剤は長期的に抗精神病薬を継続使用する必要のある統合失調症患者にとって有用な薬剤であると考える。

一方、2.5.6.3 項に記載した通り、本剤は他の経口抗精神病薬には認められない貼付部位の皮膚関連有害事象が発現する。しかし、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、その多くは無処置、保湿などの非薬物療法又は薬物療法により治験薬の貼付を中止することなく対処可能であった。

以上のことから、本剤は他の経口抗精神病薬と同程度の有効性を有し、加えてそれらと比較してアドヒアランスの向上が強く期待されることから既存治療薬のベネフィットを上

回ると考える。また、貼付部位の皮膚関連有害事象は経口剤にないリスクではあるがその重症度は軽度又は中等度である。一方で錐体外路系有害事象発現割合の軽減が認められたことからリスクは既存治療薬を上回らないと考える。よって、本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

本剤は、抗精神病薬としては世界初の経皮吸収型製剤である。得られた臨床的知見より、効果や忍容性の改善が認められ、更には既存治療薬よりもアドヒアランスの向上が期待できることから、治療の継続に大きく貢献するものと考える。また、SDM において新たな剤型が治療選択肢に加わることで、これまで以上に患者の嗜好に合わせた治療提案が可能になると考える。特に本剤は陰性症状に対し強い効果を示すことから、社会機能の回復にも貢献すると期待でき、Recovery の達成に向けて、統合失調症の治療に新たなムーブメントを引き起こす可能性を有すると考える。

【2.5.6 で用いた参考文献】

1) Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and Functional Recovery From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:473-9. 【5.4.03】
2) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:1296-306. 【5.4.04】
3) 池淵 恵美. 新規抗精神病薬と心理社会的治療の統合-統合失調症治療のあらたな展開. 医学のあゆみ.2005 ; 213 : 677-81. 【5.4.05】
4) 小山 司. 統合失調症治療におけるアドヒアランスとは. 臨床精神薬理. 2008;11:729-39. 【5.4.06】
5) 南光 進一郎. 治療者として我々に何ができるか. 臨床精神薬理. 2010;13:1448-55. 【5.4.07】
6) 渡邊 衡一郎. 統合失調症の新しいゴール設定-remission から recovery へ-. 臨床精神薬理. 2010;13:1425-36. 【5.4.09】
7) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 2 章 治療計画の策定 II.急性期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東京. 医学書院. 2008.P.63-6. 【5.4.10】
8) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 2 章 治療計画の策定 III.回復期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東京. 医学書院. 2008.P.87-9. 【5.4.11】
9) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 2 章 治療計画の策定 IV.安定期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東

京. 医学書院. 2008.P.100-101. 【5.4.12】

10) 日本神経精神薬理学会編. CQ1-1. 初発精神病性障害に対して、好ましい抗精神病薬はどれか？In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.4-7. 【5.4.13】

11) 日本神経精神薬理学会編. CQ2-2. 統合失調症の再発・再燃時, 有用性と推奨用量についてエビデンスのある抗精神病薬は何か. In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.28-31. 【5.4.14】

12) 日本神経精神薬理学会編. CQ3-2. 維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において, 再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか. In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.45-47. 【5.4.15】

13) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 3 章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東京. 医学書院. 2008.P.156-8. 【5.4.16】

14) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 3 章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東京. 医学書院. 2008.P.161-73. 【5.4.17】

15) Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Melter H, Bhugra D, Jenkins R. Why People do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. Acta Psychiatr Scand . 2007;116:47-53. 【5.4.18】

16) 澤田 法英, 渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. 臨床精神薬理. 2008;11:1633-44. 【5.4.08】

17) 樋口 輝彦. 統合失調症患者の社会復帰とアドヒアランス向上. 臨床精神薬理. 2008;11:491-9. 【5.4.22】

18) 山口 創生, 種田 綾乃, 下平 美智代, 久永 文恵, 福井 里江, 吉田 光爾,ほか: 精神障害者支援における Shared decision making の実施に向けた課題：歴史的背景と理論的根拠. 精神障害とリハビリテーション.2013; 17(2):182-192. 【5.4.25】

19) Hamann J, 渡邊 衡一郎監訳. 精神科での Shared Decision Making（SDM）の導入―ドイツにおける実践―臨床精神薬理. 2011;14:678-87. 【5.4.27】

20) 吉尾 隆. 薬剤師からみた薬物治療の現状・問題点と今後の展開―剤形の選択は患者さんのアドヒアランスを向上させるか？―. 臨床精神薬理. 2007;10:2142-9. 【5.4.30】

21) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62. 【5.4.58】

22) Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry. 2017;174:927-942. 【5.4.61】

23) 平安 良雄, 富岡 基康, 飯泉 美鈴, 菊池 寿行. 統合失調症患者を対象とした Paliperidone 徐放錠の長期投与試験. 臨床精神薬理.2010;13:2105-35. 【5.4.62】

24) 木下 利彦, 和久 真弓, 田村 文宏, 岩間 康弘. 統合失調症患者を対象に asenapine 舌下錠を 52 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相延長投与試験（P06125 試験）. 臨床精神薬理. 2016;19:753-70. 【5.4.63】

25) 木下 利彦, 温 恵子, 田村 文宏, 笹川 裕次. 残遺型, 多剤併用, 多量投与, 治療抵抗性又は高齢の統合失調症患者を対象に asenapine 舌下錠を 52 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相試験（P06238 試験）. 臨床精神薬理. 2016;19:771-87. 【5.4.64】

26) 濱村 貴史, 黒田 重利. 非定型抗精神病薬の副作用とその対策　錐体外路症状発症機序とその対策. Schizophrenia Frontier. 2003;4:166-72. 【5.4.65】

27) 石郷岡 純, 三浦 貞則, 小山 司, 融 道男,村崎 光邦, 八木 剛平, ほか. 統合失調症に対する aripiprazole の臨床評価－Haloperidol を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験－. 臨床精神薬理. 2006 ; 9 : 295-319. 【5.4.66】

28) Ishigooka J, Inada T, Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55:403-14. 【5.4.67】

29) 村崎 光邦, 山下 格, 町山 幸輝, 山内 俊雄, 大熊 輝雄, 融 道男, ほか. 精神分裂病に対する新規抗精神病薬 Risperidone の臨床評価-Haloperidol を対照薬とした第 III 相試験-. 臨床評価. 1993; 21:221-59. 【5.4.68】

30) De Las Cuevas C, Peñate W. Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence. Hum Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):377-83. 【5.4.60】

31) Misdrahi D, Tessier A, Husky M, Lange AC, Vrijens B, Llorca PM et al. Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective study. Schizophr Res. 2018 Mar;193:114-118. 【5.4.69】

2.5.7 参考文献

【2.5.1 で用いた参考文献】

1) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 1 章 疾患の概念 I.概念. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.1. 【5.4.01】
2) Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery From Schizophrenia A Concept in Search of Research. Psychiatr Serv. 2005;56:735-42. 【5.4.02】
3) Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and Functional Recovery From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:473-9. 【5.4.03】
4) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:1296-306. 【5.4.04】
5) 池淵 恵美．新規抗精神病薬と心理社会的治療の統合-統合失調症治療のあらたな展開．医学のあゆみ.2005；213：677-81. 【5.4.05】
6) 小山 司．統合失調症治療におけるアドヒアランスとは．臨床精神薬理．2008;11:729-39. 【5.4.06】
7) 南光 進一郎．治療者として我々に何ができるか．臨床精神薬理．2010;13:1448-55. 【5.4.07】
8) 渡邊 衡一郎．統合失調症の新しいゴール設定-remission から recovery へ一．臨床精神薬理. 2010;13:1425-36. 【5.4.09】
9) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 2 章 治療計画の策定 II.急性期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.63-6. 【5.4.10】
10) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 2 章 治療計画の策定 III.回復期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.87-9. 【5.4.11】
11) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編．第 2 章 治療計画の策定 IV.安定期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版．東京．医学書院. 2008.P.100-101. 【5.4.12】
12) 日本神経精神薬理学会編．CQ1-1．初発精神病性障害に対して、好ましい抗精神病薬はどれか？In: 統合失調症薬物治療ガイドライン．東京:医学書院;2016.P.4-7. 【5.4.13】
13) 日本神経精神薬理学会編．CQ2-2．統合失調症の再発・再燃時，有用性と推奨用量についてエビデンスのある抗精神病薬は何か．In: 統合失調症薬物治療ガイドライン．東京:医学書院;2016.P.28-31. 【5.4.14】
14) 日本神経精神薬理学会編．CQ3-2．維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において，再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか．In: 統合失調症薬物治療ガイ

ドライン. 東京:医学書院;2016.P.45-47. 【5.4.15】
15) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 3 章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東京. 医学書院. 2008.P.156-8. 【5.4.16】
16) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編. 第 3 章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第 2 版. 東京. 医学書院. 2008.P.161-73. 【5.4.17】
17) Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Melter H, Bhugra D, Jenkins R. Why People do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. Acta Psychiatr Scand . 2007;116:47-53. 【5.4.18】
18) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia: A Comprehensive Review of Recent Literature. J Clin Psychiatry. 2002;63:892-909. 【5.4.19】
19) 早稲田 隆. 精神分裂病の維持療法における薬物コンプライアンスの臨床的研究. 精神神経学雑誌. 1998;5:261-90. 【5.4.20】
20) 趙 岳人, 川島 邦浩, 木下 秀一郎, 森脇 正詞, 大賀 肇, 田伏 英晶, ほか. 統合失調症治療における服薬状況の MEMS（Medication Event Monitoring System）多施設研究—アドヒアランスを維持することの重要性—. 臨床精神薬理. 2011;14:1551-60. 【5.4.21】
21) 澤田 法英, 渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. 臨床精神薬理. 2008;11:1633-44. 【5.4.08】
22) 樋口 輝彦. 統合失調症患者の社会復帰とアドヒアランス向上. 臨床精神薬理. 2008;11:491-9. 【5.4.22】
23) 株式会社QLife. 統合失調症患者調査結果報告書. 株式会社QLife［インターネット］http://www.qlife.co.jp/news/180327qlife_research.pdf【5.4.23】
24) NPO 法人全国精神障害者ネットワーク協議会. 第 2 部好まれる剤形（舌下とテープ剤）Q37.使用意向のある剤形. In: 第 13 回精神医療ユーザーアンケート調査報告書 共依存　脱出への鍵・好まれる剤形 2017 年度版. 福岡. NPO 法人ウエンディ.2017.P.50. 【5.4.24】
25) 山口 創生, 種田 綾乃, 下平 美智代, 久永 文恵, 福井 里江, 吉田 光爾,ほか: 精神障害者支援における Shared decision making の実施に向けた課題：歴史的背景と理論的根拠. 精神障害とリハビリテーション.2013; 17(2):182-192. 【5.4.25】
26) Hamann J, 渡邊 衡一郎監訳. 精神科での Shared Decision Making（SDM）の導入—ドイツにおける実践—臨床精神薬理. 2011;14:678-87. 【5.4.27】
27) Chewning B, Bylund CL, Shah B, Arora NK, Gueguen JA, Makoul G. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. Patient Educ Couns. 2012;86:9-18. 【5.4.28】
28) Patel SR, Bakken S, Ruland C. Recent Adovance in Shared Decision Making for Mental

Health. Curr Opin Psychiatry. 2008;21:606-12. 【5.4.29】

29) 吉尾 隆. 薬剤師からみた薬物治療の現状・問題点と今後の展開―剤形の選択は患者さんのアドヒアランスを向上させるか？―. 臨床精神薬理. 2007;10:2142-9. 【5.4.30】

30) Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45:2-19. 【5.4.33】

31) Nakajima S, Gerretsen P, Takeuchi H, Caravaggio F, Chow T, Le Foll B et al. The potential role of dopamine D_3 receptor neurotransmission in cognition. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:799-813. 【5.4.34】

32) Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26:3-14. 【5.4.35】

33) Gross G, Drescher K. The Role of Dopamine D3 Receptors in Antipsychotic Activity and Cognitive Functions. In: Geyer MA, Gross G Editors, Novel Antischizophrenia Treatments. Heidelberg. Springer. 2012.P.167-210. 【5.4.36】

34) Kishi T, Matsuda Y, Nakamura H, Iwata N. Blonanserin for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47:149-54. 【5.4.31】

35) Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Cardiometabolic risks of blonanserin and perospirone in the management of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014 Feb 4;9(2): e88049. 【5.4.37】

36) Kishi T, Ikuta T, Matsunaga S, Matsuda Y, Oya K, Iwata N. Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a network meta-analysis in a Japanese population. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 May 11; 13:1281-1302. 【5.4.38】

37) Woo YS, Park JE, Kim DH, Sohn I, Hwang TY, Park YM et al. Blonanserin Augmentation of Atypical Antipsychotics in Patients with Schizophrenia-Who Benefits from Blonanserin Augmentation?: An Open-Label, Prospective, Multicenter Study. Psychiatry Investig. 2016;13(4):458-67. 【5.4.39】

38) Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. Asian J Psychiatr. 2016;24:28-32. 【5.4.40】

39) Oertel W, Ross J, Eggert K, Adler G, Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. Neurology. 2007; 69:S4-9. 【5.4.41】

40) 川野 千尋, 平山 武司, 黒山 政一. 患者の質問に答えるための「経皮吸収型製剤のADME」の知識. 薬局. 2013;64:123-31. 【5.4.42】

41) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D_2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode

schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:514-20. 【5.4.51】

42) Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. J Psychopharmacology. 2016;30:795-802. 【5.4.43】

【2.5.3 で用いた参考文献】

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

【2.5.4 で用いた参考文献】

1) Guidance on the clinical investigation of medicinal products, including depot preparations, in the treatment of schizophrenia. EMA/CHMP/40072/2010 Rev.1 (Sep.20.2012). European

Medicines Agency. 【5.4.54】
2) Perkins DO, Stroup TS, Lieberman JA. Psychotic disorders measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.485-497. 【5.4.55】
3) Williams JBW. Mental health status, functioning, and disabilities measures. In: Handbook of Psychiatric Measures. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000. p.93-115. 【5.4.56】
4) 尾鷲登志美、上島国利. VIII 治療評価 1. 治療遵守度と adherence. 臨床精神医学増刊号.2004;599-616. 【5.4.57】
5) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62. 【5.4.58】
6) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does PANSS mean? Schizophr Res. 2005 Nov 15;79(2-3):231-8. 【5.4.59】
7) De Las Cuevas C, Peñate W. Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence. Hum Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):377-83. 【5.4.60】

【2.5.5 で用いた参考文献】

1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　悪性症候群. 2008.

【2.5.6 で用いた参考文献】

1) Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and Functional Recovery From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Am J Psychiatry. 2004;161:473-9. 【5.4.03】
2) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39:1296-306. 【5.4.04】
3) 池淵 恵美. 新規抗精神病薬と心理社会的治療の統合-統合失調症治療のあらたな展開. 医学のあゆみ.2005 ; 213 : 677-81. 【5.4.05】
4) 小山 司. 統合失調症治療におけるアドヒアランスとは. 臨床精神薬理. 2008;11:729-39. 【5.4.06】
5) 南光 進一郎. 治療者として我々に何ができるか. 臨床精神薬理. 2010;13:1448-55. 【5.4.07】
6) 渡邊 衡一郎. 統合失調症の新しいゴール設定-remission から recovery へ-. 臨床精神薬理. 2010;13:1425-36. 【5.4.09】
7) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編. 第 2 章 治療計画の

策定 II.急性期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.63-6. 【5.4.10】

8) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編. 第2章 治療計画の策定 III.回復期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.87-9. 【5.4.11】
9) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編. 第2章 治療計画の策定 IV.安定期治療／C.薬物・身体療法. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.100-101. 【5.4.12】
10) 日本神経精神薬理学会編. CQ1-1. 初発精神病性障害に対して、好ましい抗精神病薬はどれか？In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.4-7. 【5.4.13】
11) 日本神経精神薬理学会編. CQ2-2. 統合失調症の再発・再燃時，有用性と推奨用量についてエビデンスのある抗精神病薬は何か. In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.28-31. 【5.4.14】
12) 日本神経精神薬理学会編. CQ3-2. 維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において，再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか. In: 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京:医学書院;2016.P.45-47. 【5.4.15】
13) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編. 第3章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.156-8. 【5.4.16】
14) 精神医学講座担当者会議監，佐藤光源，丹羽真一，井上新平編. 第3章 治療法の解説 I.薬物・身体療法／B.新規（新世代型）抗精神病薬. In: 統合失調症治療ガイドライン第2版. 東京. 医学書院. 2008.P.161-73. 【5.4.17】
15) Cooper C, Bebbington P, King M, Brugha T, Melter H, Bhugra D, Jenkins R. Why People do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. Acta Psychiatr Scand . 2007;116:47-53. 【5.4.18】
16) 澤田 法英，渡邊 衡一郎. 統合失調症のアドヒアランス. 臨床精神薬理. 2008;11:1633-44. 【5.4.08】
17) 樋口 輝彦. 統合失調症患者の社会復帰とアドヒアランス向上. 臨床精神薬理. 2008;11:491-9. 【5.4.22】
18) 山口 創生, 種田 綾乃, 下平 美智代, 久永 文恵, 福井 里江, 吉田 光爾,ほか: 精神障害者支援における Shared decision making の実施に向けた課題：歴史的背景と理論的根拠. 精神障害とリハビリテーション.2013; 17(2):182-192. 【5.4.25】
19) Hamann J, 渡邊 衡一郎監訳. 精神科での Shared Decision Making（SDM）の導入—ドイツにおける実践—臨床精神薬理. 2011;14:678-87. 【5.4.27】
20) 吉尾 隆. 薬剤師からみた薬物治療の現状・問題点と今後の展開—剤形の選択は患者さんのアドヒアランスを向上させるか？—. 臨床精神薬理. 2007;10:2142-9. 【5.4.30】

21) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62. 【5.4.58】

22) Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry. 2017;174:927-942. 【5.4.61】

23) 平安 良雄, 富岡 基康, 飯泉 美鈴, 菊池 寿行. 統合失調症患者を対象とした Paliperidone 徐放錠の長期投与試験. 臨床精神薬理.2010;13:2105-35. 【5.4.62】

24) 木下 利彦, 和久 真弓, 田村 文宏, 岩間 康弘. 統合失調症患者を対象に asenapine 舌下錠を 52 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相延長投与試験（P06125 試験）. 臨床精神薬理. 2016;19:753-70. 【5.4.63】

25) 木下 利彦, 温 恵子, 田村 文宏, 笹川 裕次. 残遺型，多剤併用，多量投与，治療抵抗性又は高齢の統合失調症患者を対象に asenapine 舌下錠を 52 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相試験（P06238 試験）. 臨床精神薬理. 2016;19:771-87. 【5.4.64】

26) 濱村 貴史, 黒田 重利. 非定型抗精神病薬の副作用とその対策　錐体外路症状発症機序とその対策. Schizophrenia Frontier. 2003;4:166-72. 【5.4.65】

27) 石郷岡 純, 三浦 貞則, 小山 司, 融 道男,村崎 光邦, 八木 剛平, ほか. 統合失調症に対する aripiprazole の臨床評価－Haloperidol を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験－. 臨床精神薬理. 2006；9：295-319. 【5.4.66】

28) Ishigooka J, Inada T, Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55:403-14. 【5.4.67】

29) 村崎 光邦, 山下 格, 町山 幸輝, 山内 俊雄, 大熊 輝雄, 融 道男, ほか. 精神分裂病に対する新規抗精神病薬 Risperidone の臨床評価-Haloperidol を対照薬とした第 III 相試験-. 臨床評価. 1993; 21:221-59. 【5.4.68】

30) De Las Cuevas C, Peñate W. Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence. Hum Psychopharmacol. 2015 Sep;30(5):377-83. 【5.4.60】

31) Misdrahi D, Tessier A, Husky M, Lange AC, Vrijens B, Llorca PM et al. Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective study. Schizophr Res. 2018 Mar;193:114-118. 【5.4.69】