ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.2 緒言
（統合失調症）

大日本住友製薬株式会社

2.2 緒言

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・思考障害等の陽性症状、感情的引きこもり・自閉・意欲減退等の陰性症状、記憶力・集中力・遂行機能・注意及び語流暢性などが低下する認知機能障害を中核症状とする精神疾患であり、更には抑うつ・不安等多様な精神障害を引き起こす。周囲の人々との意思疎通や細かな作業を続けることを困難にする統合失調症の症状は、職業に従事し社会生活を営むうえで重大な障害となるほか、青年期に発症が多く、再燃と寛解を繰り返して慢性的な経過をたどるという疾患の特性から、患者の人生に長期的な影響を及ぼす。したがって、統合失調症の症状を軽減・消失させ、疾患による社会機能や quality of life（QOL）の低下を回復・向上して患者が安定した社会生活を営めるようにし、リカバリーを達成することは、治療上の重要な目標となっている。

統合失調症に対する治療の基本は薬物療法であり、非定型抗精神病薬が統合失調症の治療に果たしている役割は大きいものの、依然として治療上の課題は残されており、統合失調症の抑うつ症状に対して一貫した効果を示す非定型抗精神病薬が見いだせていないことはその一つである。統合失調症の抑うつ症状は、QOL 及び社会・職業的機能や転帰に影響することから、統合失調症の治療目標をリカバリーとし、患者が安定した社会生活を営めるようにすることと考えると、これら抑うつ症状の改善が重要と考えられる。しかし、統合失調症の抑うつ症状への非定型抗精神病薬の効果は報告間で一貫しておらず、適切に薬剤を選択するためのエビデンスが十分ではない。また、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の発現は定型抗精神病薬より非定型抗精神病薬の方が多く、薬剤によっては明らかな用量相関もみられる。代謝系副作用は、それ自体が増悪する又は糖尿病などの関連疾患の発症に繋がることに加え、心血管疾患のリスク因子となり心血管疾患による死亡リスクを高める。また、統合失調症は極めて再発しやすい疾患であり、再発予防には薬物治療の継続が重要だが、現状では満足するアドヒアランスは得られていない。患者がアドヒアランスの低下につながる主観的に困る副作用として体重の増加があげられていることから、体重増加など代謝系副作用をできるだけ軽減した薬剤はアドヒアランス向上に大きく貢献すると考えられる。これらのことから、現在の統合失調症の治療では、中核症状に加え抑うつ症状にも明らかな効果を示し、心血管リスクやアドヒアランス低下に繋がる代謝系の副作用をできるだけ軽減した薬剤が求められる。

ルラシドン塩酸塩（以下、ルラシドン）は、住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）が新規に見いだした化合物で、ドパミン D_2、セロトニン 5-HT_{2A}、5-HT_7 及び 5-HT_{1A} 受容体に高い結合親和性を示す非定型抗精神病薬である。ルラシドンは、ドパミン D_2、5-HT_{2A} 及び 5-HT_7 受容体への高い親和性及び拮抗作用、並びに 5-HT_{1A} 受容体への高い親和性及び部分作動作用を有することによって、統合失調症の陽性症状及び陰性症状に加えて、抗うつ・抗不安作用も期待される。また、体重増加などの代謝系副作用に関与するとされているヒスタミン H_1 受容体や 5-HT_{2C} 受容体への結合親和性が低いことから代謝系副作用の発現リスクが低いことが期待される。これまでの海外臨床試験の結果から、ルラシドンは陽性

症状及び陰性症状に加えて、抑うつ症状にも有効であり、体重増加などの代謝系副作用のリスクが低いことが示されている。また、双極 I 型障害のうつ症状、混合性うつ病を対象とした海外臨床試験で、うつ症状、躁症状及び不安に対する有効性が示されている。海外では米国等で統合失調症、双極 I 型障害のうつ症状に対する治療薬として承認されている。

今回、国内第 3 相試験（P3-J056 試験）で有効性を検証できなかった要因分析に基づき実施した追加の国内第 3 相試験（P3-J066 試験）で、ルラシドンの日本人統合失調症患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、「統合失調症」の効能取得を目的に製造販売承認申請を行うこととした。

ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.2 緒言
（双極性障害におけるうつ症状の改善）

大日本住友製薬株式会社

2.2 緒言

双極性障害は気分・感情・意欲が過度に変化する気分障害の一つで、異常な高揚感、開放感及び苛立ちを中核症状とする「躁病エピソード」又は「軽躁病エピソード」と、抑うつ気分及び興味・喜びの喪失を中核症状とする「大うつ病エピソード」を繰り返す。双極性障害の国内総患者数は 2014 年に約 22 万人と推計され、有病率が高い年齢層は勤労世代が中心となっている。双極性障害患者では問題行動や就業困難のために社会機能及び QOL が低下する。そのうえ、双極性障害の再発率は高く、再発を繰り返すことで罹病期間は長期化する。自殺率も高いため双極性障害は心理的・社会的損失が大きく、患者自身だけでなく社会にとっても深刻な問題である。双極性障害はうつ状態が占める期間が長く、うつ状態では他の病相と比べて患者及び介護者の QOL が低下し、自殺の多くはうつ状態や躁との混合状態に遂行されている。このため、うつ状態を確実に治療することは重要である。

双極性障害の治療目標は日常生活に支障がなく職場復帰や社会復帰できることであり、薬物療法が治療の基本となる。しかし、有効な治療法が多くある躁症状と比べて、うつ症状に対する治療選択肢は限られ、国内で双極性障害のうつ症状に対する既承認薬はオランザピンとクエチアピン徐放錠のみである。これらの薬剤はうつ症状の中核症状又は社会機能障害に対する効果が明確でないだけでなく、臨床上問題となる代謝系副作用に加えて傾眠や鎮静のリスクが高いため、長期投与が難しく、治療目標である社会復帰を困難にしている。このため、双極性障害のうつ症状、とりわけ中核症状に有効で社会機能改善効果があり、安全性上の懸念が少なく、急性期から維持期まで長期にわたり継続して使える薬剤が望まれている。

ルラシドン（SM-13496）は住友製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）が新規に合成した非定型抗精神病薬である。ルラシドンはドパミン D_2、セロトニン $5\text{-}HT_{2A}$、$5\text{-}HT_7$ 及び $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体に高い結合親和性を示すため、抗精神病作用に加え、抗うつや抗不安作用も期待される。また、ルラシドンは体重増加などの代謝系副作用に関与するとされているヒスタミン H_1 受容体やセロトニン $5\text{-}HT_{2C}$ 受容体、鎮静との関連が考えられるノルアドレナリン α_1 受容体への親和性がドパミン D_2 受容体と比べて低いため、オランザピンなどの既存の非定型抗精神病薬よりも代謝系副作用や鎮静のリスクが低い可能性があると考えられた。実際に海外で実施した臨床試験の結果から、ルラシドンは統合失調症（陽性症状、陰性症状及び抑うつ症状）、混合性うつ病（うつ症状、躁症状及び不安症状）、双極 I 型障害のうつ症状及び社会機能障害に対する有効性が示され、代謝系副作用や傾眠のリスクが非定型抗精神病薬の中で低いことが確認されている。統合失調症及び双極 I 型障害のうつ症状については、ルラシドンは海外で承認を取得している。また、最新の複数の海外治療ガイドラインでルラシドンは双極性障害のうつ症状に対する第一選択薬に推奨されている。

今回、双極 I 型障害の大うつ病エピソードを有する患者を対象に、日本を含む国際共同試験として第 3 相プラセボ対照試験及び長期投与試験を実施した。これらの試験でルラシドンの日本人での有効性及び安全性が確認されたことから、「双極性障害におけるうつ症状の改善」の効能取得を目的に製造販売承認申請を行うこととした。