ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg、同散 2 %
製造販売承認事項一部変更承認申請
（小児用法・用量追加）
CTD 第 2 部
2.2　緒言

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。小児の統合失調症の基本的特徴は成人と同様であり、診断基準も成人のものを適用できるとされている。統合失調症の発症は15歳を過ぎると次第に増加し18歳以後から20歳代にかけて急増するといわれ、18歳より前の小児期に発症するとその後の重症度が高く、成人で発症した場合と比較して神経認知障害がより重度であることが認められている。更に統合失調症の発症初期の数年間は予後を決定する重要な時期で重点的な治療・支援が必要であり、初回エピソードに対する治療開始が遅れるとより陽性症状や社会機能が悪化することが報告されている。

海外では小児の統合失調症の治療の基本は、成人と同様に薬物療法と心理社会的療法を組み合わせて行うべきとされている。また、米国食品医薬品局や欧州医薬品局は、有効性と忍容性の高さから思春期の薬物療法には、成人と同じく非定型抗精神病薬の使用を推奨しており、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、オランザピンなどが統合失調症の小児適応を有している。一方、本邦では、児童青年期の患者に対して薬物療法、心理社会的支援の標準化が求められているが、統合失調症の小児適応を持つ薬剤はなく、系統的な治療アルゴリズムは存在しない。そのため小児の統合失調症の患者に対して発症早期からエビデンスに基づいた適切な治療を提供することが難しく、経験的な方法で治療を行う医師が多く存在している。また小児の抗精神病薬の使用では副作用の問題も挙げられる。抗精神病薬を小児患者へ使用した場合では体重増加、代謝系の副作用、鎮静、錐体外路症状などのリスクが成人と比べて高いという報告があるため、小児の統合失調症に対する薬物療法でこれらのリスクを低減することは重要である。

このように本邦では、小児の統合失調症に対してエビデンスに基づく治療の選択を可能とし、小児の患者で問題となる体重増加や代謝系の副作用のリスクが低い薬剤が求められている。

ブロナンセリンは、大日本住友製薬株式会社が創製した非定型抗精神病薬で、2008年1月に成人の統合失調症を効能・効果として承認され、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。また、2019年6月にロナセン®テープが同効能・効果で承認され、販売されている。ブロナンセリンは統合失調症の症状改善に関連する受容体であるドパミン D_2、D_3及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体への強い拮抗作用を有する一方、副作用に関連するヒスタミン H_1、セロトニン 5-HT_{2C}及びアドレナリン α_1受容体への親和性は低く、優れた薬理学的特長を有している（1.13.1.1CTD2.6.2.2参照）。

以上の薬理学的特長及び成人患者に対するこれまでの臨床試験の有効性、安全性成績より、ブロナンセリンは小児患者に対しても統合失調症の広範な症状に有効で、高い忍容性を持ち体重増加、代謝系の副作用等のリスクが低い薬剤であることが期待される。また現在、既承認医薬品がない本邦の小児の統合失調症患者に対し、エビデンスに基づく薬物療法が

可能な医薬品として、本剤を提供することの臨床的意義は高いと考え、ロナセン経口剤の小児の統合失調症に対する用法・用量追加を目的として開発するに至った。

臨床試験の開始に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談（[redacted]相談[redacted]、1.13.2.1）を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行い、ロナセン経口剤の小児適応取得のためプラセボ対照二重盲検比較の検証試験と検証試験の完了例を対象とした非盲検の長期試験を実施すること及びその試験デザインの妥当性について合意した。これを踏まえて、本邦の小児の統合失調症患者を対象に、国内第3相検証試験（D4907001: 添付資料番号 5.3.5.1.01）及び国内長期投与試験（D4907002: 添付資料番号 5.3.5.2.01）を実施した。その結果、小児の統合失調症に対してロナセン経口剤 8～16 mg/日の有効性及び安全性を確認できたことから、小児の統合失調症を対象とする用法・用量の追加を目的に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。