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

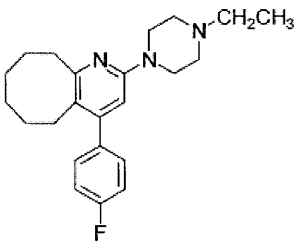
2.5　臨床に関する概括評価

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....6
2.5.1.1 統合失調症の臨床的側面....6
2.5.1.2 小児の統合失調症の臨床的側面....6
2.5.1.3 小児の統合失調症の治療の現状....6
2.5.1.4 臨床開発の科学的・臨床的背景....7
2.5.1.5 臨床開発の経緯....8
2.5.1.6 臨床データパッケージ....8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....13
2.5.3.1 小児統合失調症患者での薬物動態....13
2.5.3.2 成人統合失調症患者の薬物動態との比較....13
2.5.4 有効性の概括評価....16
2.5.4.1 有効性評価の概観....16
2.5.4.2 有効性の評価結果....21
2.5.4.3 有効性に基づくロナセン経口剤の用法・用量....27
2.5.4.4 有効性のまとめ....28
2.5.5 安全性の概括評価....30
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験....30
2.5.5.2 安全性の評価方法....30
2.5.5.3 全般的な曝露状況....32
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....33
2.5.5.5 有害事象....33
2.5.5.6 臨床検査、バイタルサイン、体重、その他....48
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性....50
2.5.5.8 安全性に関するその他の情報....52
2.5.5.9 安全性の結論....54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....56
2.5.6.1 治療の背景....56
2.5.6.2 ベネフィット....56
2.5.6.3 リスク....59
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価....61
2.5.7 参考文献....65

【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： 
ロナセン経口剤	ブロナンセリンを含有する経口剤：ロナセン®錠 2mg、ロナセン®錠 4mg、ロナセン®錠 8mg、ロナセン®散 2%
DSP-5423	臨床試験での治験成分記号 販売名：ロナセン®錠

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{24,SS}$	Area under the plasma concentration-time curve during the 24-hour at steady state	定常状態での 24 時間あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CGI-I	Clinical Global Impressions scale-Global Improvement	–
CGI-S	Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness	–
CGI-SS	Clinical Global Impression of Suicide Severity	–
CI	Confidence Interval	信頼区間

略号	省略しない表現	日本語
CL/F	Apparent plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
CYP	Cytochrome P-450 enzyme	チトクローム P-450 酵素
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision	精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版テキスト改訂版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチターゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
K_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
LOCF	Last Observation Carried Forward	–
LS Mean	Least square mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
M.I.N.I.KID	MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW for Children and Adolescents	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	mixed model for repeated measures	–
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
PT	Preferred term	基本語（MedDRA）
Q/F	Apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
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
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA）
V_c/F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_p/F	Apparent volume of distribution in peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積

【その他の略号】

略号	説明
検証試験	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験（D4907001）
長期試験	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験（D4907002）
Overall	safety analysis set 全体
DB-PLCB	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験でプラセボ群であった被験者
DB-8MG	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験で 8 mg/日群であった被験者
DB-16MG	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験で 16 mg/日群であった被験者
DB-Active	長期試験に移行した被験者のうち、検証試験で 8 mg/日群又は 16 mg/日群であった被験者
DB ベースライン	検証試験ベースライン：検証試験の治療期開始時（Day 1）のランダム化前のデータ
OP ベースライン	長期試験ベースライン：長期試験の Day 1 のデータ

【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は、特に記載しない限り、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョン 21.1 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

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。統合失調症は一般的に思春期から青年期に発症し[文献1)]、本邦の2017年の患者調査では「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79.2万人である[文献2)]。本疾患は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ため[文献3)]、患者の生活に長期的な影響を及ぼし、就学・就業などの社会生活に困難を来す。

2.5.1.2　小児の統合失調症の臨床的側面

米国精神医学会は、小児の統合失調症の基本的特徴は成人と同様であり[文献4)]、診断基準も成人のものを適用できる[文献5)]としている。本邦の患者調査によると「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」の総患者数のうち10～14歳は1,000人、15～19歳は7,000人と推計されている[文献6)]。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[文献5)]、18歳より前に発症するとその後の重症度が高く[文献7)]、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[文献8)]。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[文献9)]、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[文献10)]。また不十分な治療が自殺や引きこもりのリスクに繋がるおそれもある[文献11), 12)]。加えて、思春期という人生早期に発症し長期にわたって生活上の困難が続くことから[文献13)]、その後の就学・就業等、様々な社会参加に影響を及ぼすこと[文献14)]が問題となっている。

以上より、小児の統合失調症に対して早期に介入し適切な治療をすることは社会機能の維持や自殺予防並びに疾患予後の改善を達成するうえで、極めて重要である[文献20), 30)]。

2.5.1.3　小児の統合失調症の治療の現状

米国児童青年精神医学会が発行した指針では、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[文献 15)]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[文献 16), 17)]、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。

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[文献 18)]、統合失調症の小児適応を持つ薬剤はなく、20 歳未満の統合失調症患者に対する系統的な治療アルゴリズムは存在しない[文献 19)]。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[文献 20)]。

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[文献 21)]。特に小児期の肥満は高頻度で成人肥満に移行することが報告されており[文献 22)]、体重増加や糖代謝・脂質代謝関連の副作用は、成人の統合失調症で問題となっているメタボリックシンドロームと密接に関係している。これらの問題は長きにわたって患者の健康を損ない、アドヒアランスを悪化させる原因であると考えられる[文献 23)]ため、小児の統合失調症患者の長期的な予後を考慮すると、薬物療法でこれらのリスクを軽減させることは重要である。しかしながら、非定型抗精神病薬の多くでこれらの副作用が問題となっている。米国の指針では児童思春期の統合失調症スペクトラム障害に対する薬物療法は、肥満や代謝系の副作用のリスクを考慮することが強調され、児童思春期患者に体重増加のリスクを伴う薬剤を第一選択薬として使用することは制限されるべきとされている[文献 15)]。本邦でも、小児患者の薬物療法において安全性と忍容性を考慮した薬剤選択が重要である。

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。

2.5.1.4　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、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。

ブロナンセリンはドパミン D_2 並びにセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有する。また陰性症状の改善、認知機能の改善及びアカシジアをはじめとする錐体外路症状の軽減に関与することが示唆されているドパミン D_3 受容体拮抗作用も有する[文献 24), 25), 26), 27)]。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、体重増加や耐糖能異常に関連があるとされるセロトニン 5-HT_{2C} 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 受容体への親和性は比較的低い。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（1.13.1.1CTD2.6.2.2 項参照）。

ロナセン経口剤のベネフィットとして、成人では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、安全性・忍容性が確認され長期にわたって使用できる薬剤であること、定型抗精神病薬よりも錐体外路系の副作用が少ないこと、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 28)]及び国内で承認されている抗精神病薬 11 種類の中で、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 29)]。

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、安全性成績及び文献報告より、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。

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。

2.5.1.5　臨床開発の経緯

本邦でのブロナンセリンの小児の統合失調症の用法・用量追加を目的とし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（以下、総合機構）との治験相談（[redacted]相談 [redacted]、1.13.2.1）を行い、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：以下、検証試験）及び国内長期投与試験（D4907002、添付資料番号 5.3.5.2.01：以下、長期試験）を実施した。検証試験では治験途中に総合機構との合意を経て、治験実施計画書を改訂し、対象とする小児の統合失調症患者の年齢及び主要な解析方法を変更した。対象となる患者の年齢は 13 歳以上 18 歳以下から 12 歳以上 18 歳以下に変更した。また主要な解析は治験開始時、last observation carried forward（以下、LOCF）によって補完した最終評価時スコアを用いた共分散分析としていたが、結果変数を主要評価項目、固定効果を投与群、評価時期（治療期 1、2、4 及び 6 週時）、Positive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）合計スコアのベースライン値、及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする mixed model for repeated measures（以下、MMRM）による解析に変更した（2.7.3.1.1 項、2.7.3.1.5.2 項参照）。

検証試験は小児の統合失調症患者を対象に、本剤 8 又は 16 mg/日を 6 週間投与したときの有効性についてプラセボに対する優越性を検証することを目的としており、治療期 6 週時の有効性及び安全性を確認した。また、長期試験は検証試験を完了した被験者を対象として本剤 4～24 mg/日を漸増漸減で 52 週間投与し、長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を確認した。

2.5.1.6　臨床データパッケージ

上述のとおり、[redacted]相談（[redacted]、1.13.2.1 参照）にて、申請パッケージの妥当性を確認し、表 2.5.1-1 に示した臨床試験を実施した。

表 2.5.1-1 実施した臨床試験一覧

試験番号 試験略名	試験デザイン	投与期間・投与量	対象	添付資料番号
D4907001 検証試験	多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	治療期：6 週間・プラセボ、8 mg/日、16 mg/日 移行期：最長 2 週間・プラセボ、8 mg/日、16 mg/日	小児の統合失調症患者	5.3.5.1.01
D4907002 長期試験	多施設共同 無対照 非盲検 漸増漸減	52 週間・4～24 mg/日で適宜増減	小児の統合失調症患者	5.3.5.2.01

【2.5.1 で使用した参考文献】

1) 橋本 亮太. 統合失調症の診断と病態. 日本生物学的精神医学会誌. 2017;28(1):4-10. 【5.4.01】
2) 厚生労働省. 平成 29 年患者調査の概況. 2019. 【5.4.02】
3) 川上 憲人, 木村 美枝子. 第 1 章 IV 経過と転帰. In: 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症治療ガイドライン. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2008. P. 33-46. 【5.4.03】
4) American Psychiatric Association (US). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Washington DC: 2000. P. 297-343. 【5.4.04】
5) 木本 啓太郎, 松本 英夫. 若年発症の統合失調症. 日本臨牀. 2013;71(4):701-5. 【5.4.05】
6) 厚生労働省. 平成 29 年患者調査 上巻(全国編). 2019. P. 604-45. 【5.4.06】
7) Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Anderson R, Zablotsky B, et al. Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS): Demographic and Clinical Characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(8):979-88. 【5.4.07】
8) Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009;195(4):286-93. 【5.4.08】
9) Cheng SC, Schepp KG. Early intervention in Schizophrenia: A Literature Review. Arch Psychiatr Nurs. 2016;30(6):774-81. 【5.4.09】
10) Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. Psychol Med. 2004;34(2):277-84. 【5.4.10】
11) Addington J, Williams J, Young J, Addington D. Suicidal behaviour in early psychosis. Acta Psychiatr Scand. 2004;109(2):116-20. 【5.4.11】
12) 藤田 純一, 新井 卓. 子どもの統合失調症を中心とする精神病性障害. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(2):159-74. 【5.4.12】

13) 越山 太輔, 笠井 清登. 統合失調症スペクトラム障害. 医学のあゆみ. 2014;249(5):462. 【5.4.13】
14) 井上 直美. 児童生徒の精神疾患の早期発見・早期介入 学校に期待されること. 日本社会精神医学会雑誌. 2018;27:78-82. 【5.4.14】
15) McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976-90. 【5.4.15】
16) 岡田 俊. 第 31 章 精神病性障害. In: 本城 秀次, 野邑 健二, 岡田 俊編. 臨床児童青年精神医学ハンドブック. 東京: 西村書店; 2016. P. 286-93. 【5.4.16】
17) Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(8):621-45. 【5.4.17】
18) 藤田 純一, 新井 卓, 高橋 雄一, 河野 美帆, 黒江 美穂子, 豊原 公司, ほか. 児童青年精神科領域の精神病性障害に対する診断・支援に関する意識調査. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(5):599-608. 【5.4.18】
19) 大西 雄一, 木本 啓太郎, 三上 克央, 松本 英夫. 第 1 章 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 3.統合失調症の薬物治療. In: 中村 和彦編. 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 東京: じほう; 2018. P. 40-9. 【5.4.19】
20) 藤田 純一. 児童思春期の統合失調症とその周辺の標準的治療と支援について. 児童青年精神医学とその近接領域. 2017;58(1):64-9. 【5.4.20】
21) Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2011;72(5):655-70. 【5.4.21】
22) Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. Am J Clin Nutr. 1999;70(1):145S–8S. 【5.4.22】
23) 小野 信, 鈴木 雄太郎, 染矢 俊幸. 抗精神病薬の代謝性副作用と対策. Prog.Med. 2009;29:1293-7. 【5.4.23】
24) 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. 【5.4.24】
25) Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45(1):2-19. 【5.4.25】
26) 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(8):799-813. 【5.4.26】

27) 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(1):3-14. 【5.4.27】

28) 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(2):149-54. 【5.4.28】

29) 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;13:1281-302. 【5.4.29】

30) 宇佐美 政英. 統合失調症の薬物療法. 児童青年精神医学とその近接領域. 2019;60(1): 92-6. 【5.4.62】

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本項に記載すべき内容はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

DSP-5423 を経口投与した際の薬物動態学的特性については、ロナセン®錠の国内製造販売承認申請時（資料番号 1.13.1.1CTD2.7.2）に評価しているため、本申請では小児の薬物動態のみを検討した。検証試験（試験番号 D4907001、資料番号 5.3.5.1.01）及び長期試験（試験番号 D4907002、資料番号 5.3.5.2.01）を実施し、血漿中薬物濃度を測定した。これら 2 試験のデータを用いて母集団薬物動態解析（資料番号 5.3.3.5.01）を実施し、小児での薬物動態特性を推定するとともに、成人の統合失調症患者の薬物動態と比較した。

2.5.3.1　小児統合失調症患者での薬物動態

検証試験では、DSP-5423 を、8 mg/日群では 4 mg/日で 1 週間投与後、8 mg/日に増量し、合計 6 週間、16 mg/日群では 4 mg/日で 1 週間、8 mg/日で 1 週間投与後、16 mg/日に増量後合計 6 週間投与した。長期試験では、検証試験を完了した患者を対象として DSP-5423 を 4～24 mg/日で 52 週間投与し、DSP-5423 を長期投与した時の薬物動態を確認した。DSP-5423 投与後の血漿中ブロナンセリン濃度は、投与後 2～4 時間及びトラフ付近のいずれでも投与量が高いほど高かった。

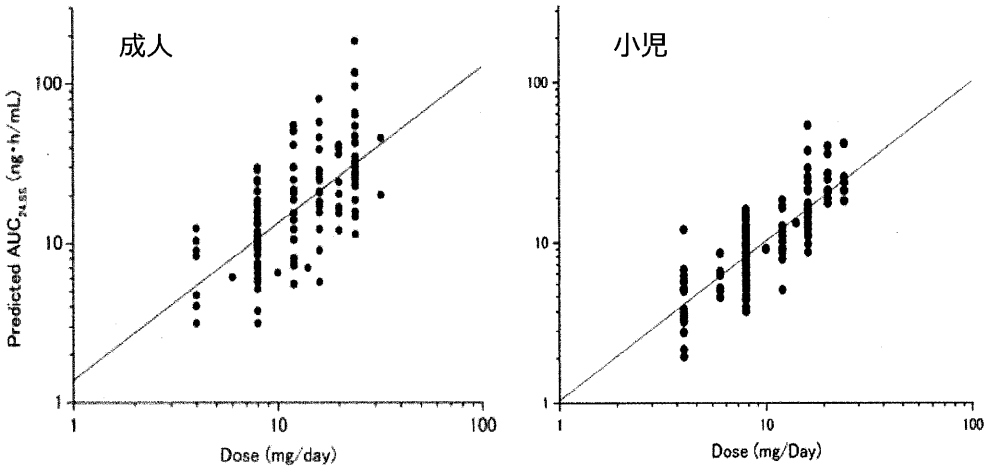
更に、小児統合失調症患者での詳細な薬物動態を検討するため、検証試験及び長期試験の両試験結果を用い母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態は 1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで表せた。薬物動態パラメータの母集団平均は見かけの血漿クリアランス（CL/F）= 0.970 kL/h、中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）= 17.9 kL、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）= 0.554 kL/h、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）= 111 kL、吸収速度定数（ka）= 0.805 /h であった。薬物動態パラメータに影響を与える要因として被験者背景（性別、体重、年齢、BMI）及び併用薬（エチゾラム、ブロチゾラム、ロラゼパム、ビペリテン塩酸塩、トリアゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピコスルファートナトリウム水和物、パラセタモール、センノシド A・B カルシウム、フェキソフェナジン塩酸塩）について検討した結果、性別は中心コンパートメントの見かけの分布容積に影響する要因として特定され、BMI はバイオアベイラビリティに影響する要因として特定された。薬物動態への性別の影響について考察するため、最終モデルを用いて男女それぞれ 1000 例の C_{max} を推定し、その中央値と 90%予測区間を算出したところ、男性で 0.760（0.384 - 1.51）、女性で 0.917（0.472 - 1.84）と大きな差は見られず、性差は臨床的に意味のある影響でないと考えられた。また、本解析の被験者で BMI が 5%点（15.8 kg/m^2）と 95%点（29.0 kg/m^2）での BMI が 21.3 kg/m^2 の場合に対する相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.83、1.21 であり、薬物動態は BMI の相違により大きな差は見られず、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。

2.5.3.2　成人統合失調症患者の薬物動態との比較

成人統合失調症患者については初回申請時に母集団薬物動態解析を実施し、各被験者の CL/F や AUC を推定した。AUC については 1 日投与量との関係を検討し、CL/F については

高齢群と非高齢群に分けて作図し、比較検討した。今回小児統合失調症患者を対象に母集団薬物動態解析を実施し、ベイズ推定によって小児の各被験者の CL/F が推定された。そこでまず、小児各被験者の CL/F 推定値と各被験者の 1 回投与量を用いて、定常状態 1 日あたり（投与 2 回分）の AUC を推定し、1 日投与量との関係を作図した（図 2.5.3-1）。また初回申請時に報告した成人での同種の図を比較のため再掲した。成人・小児ともに AUC は投与量に比例し、同用量での推定 AUC は成人と小児で同程度であった。

図 2.5.3-1 成人と小児の 1 回投与量と $AUC_{24,SS}$ の関係

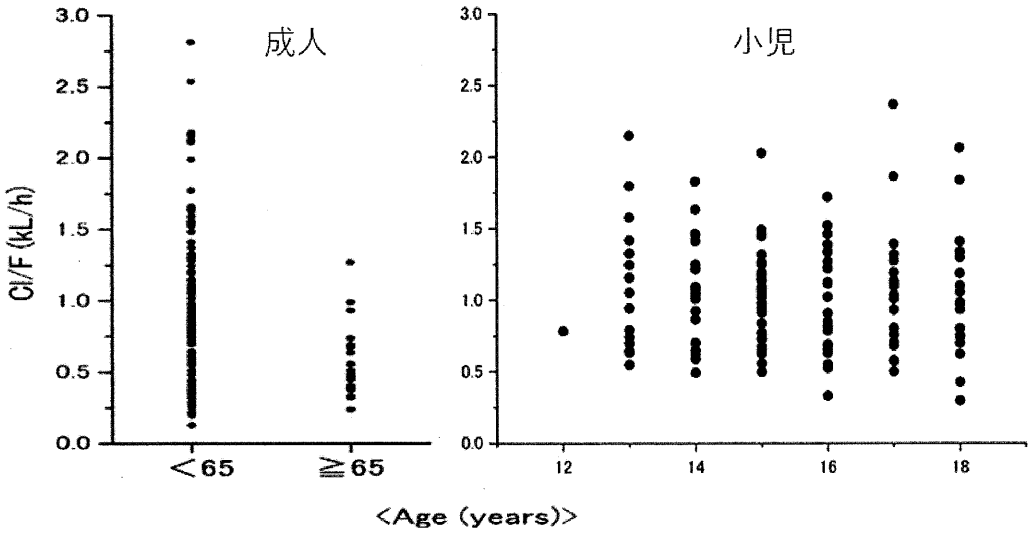


左図 1.13.1.1CTD2.7.2 より引用
右図評価資料 5.3.3.5.01 Figure 13 より引用

また、成人及び小児統合失調症患者それぞれで実施した母集団薬物動態解析で得られたモデルから推定した各被験者の CL/F を成人（65 歳以上/未満）と小児（12～18 歳の各年齢）で比較した（図 2.5.3-2）。小児の CL/F に年齢による差はみられず、成人と比較しても、65 歳未満の成人の CL/F の分布範囲内に入っており、小児と成人の CL/F に差は認められなかった。

以上の結果から、ブロナンセリンを経口投与後の薬物動態学的特性は小児と成人で差がなく、成人の維持用量（8 mg/日～16 mg/日）での AUC と小児の同用量での AUC は同程度であることが示された。

図 2.5.3-2 成人及び小児における CL/F 推定値



左図 1.13.1.1CTD2.7.2 より引用
右図評価資料 5.3.3.5.01 Figure 12 より引用

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価の概観

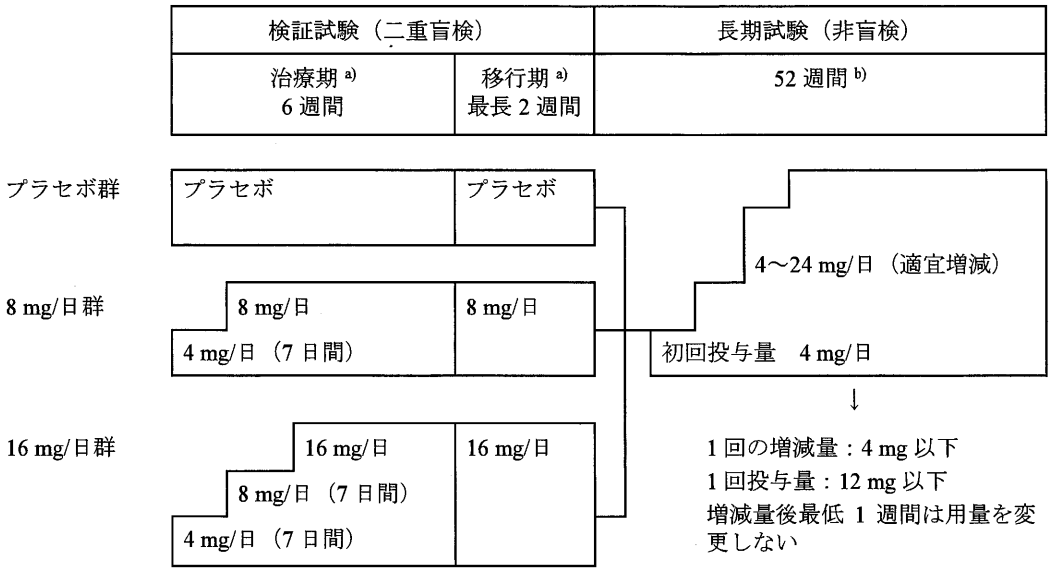
ロナセン経口剤の小児の統合失調症に対する有効性は、検証試験（D4907001、添付資料番号 5.3.5.1.01）及び長期試験（D4907002、添付資料番号 5.3.5.2.01）の 2 試験で評価した。

臨床試験の概要を表 2.5.4-1 に、概略図を図 2.5.4-1 に示す。検証試験は小児の統合失調症患者を対象に、ロナセン経口剤のプラセボに対する優越性を検証することを主要目的とし、二重盲検下で DSP-5423 8 又は 16 mg/日を、1 日 2 回 6 週間経口投与した。6 週間の治療期終了後、希望する被験者は移行期（最長 2 週間）を経て長期試験に移行した。長期試験は、小児の統合失調症患者に対するロナセン経口剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的に、非盲検下で DSP-5423 4～24 mg/日を、1 日 2 回 52 週間、漸増漸減法で経口投与した。申請時は、長期試験の中間集計結果（データカットオフ時の解析）を使用し、最終成績（最終解析）は申請後に提出した。

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	試験名 試験デザイン	投与期間 投与方法	投与量	有効性評価対象	添付資料番号
D4907001 検証試験 日本	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験 多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	治療期： 6 週間 移行期： 最長 2 週間 1 日 2 回 食後 経口投与	＜8 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日 8 日目以降：8 mg/日 移行期：8 mg/日 ＜16 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日 8 日目から 7 日間：8 mg/日 15 日目以降：16 mg/日 移行期：16 mg/日 ＜プラセボ群＞ プラセボ	8 mg/日群： 51 名 16 mg/日群： 52 名 プラセボ群： 47 名 計 150 名	5.3.5.1.01
D4907002 長期試験 日本	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験 多施設共同 無対照 非盲検 漸増漸減	52 週間 1 日 2 回 食後 経口投与	4～24 mg/日で適宜増減 初回投与量：4 mg/日 1 回の増減量：4 mg 以下 1 回投与量：12 mg 以下 増減量後最低 1 週間は用量を変更しない	計 106 名	5.3.5.2.01

図 2.5.4-1　検証試験及び長期試験の概略



a) 投与を中止した被験者は投与終了 1～2 週後、長期試験への移行を希望しなかった被験者は治療期の投与終了 1～2 週後に、事後観察を実施した。
b) 投与終了後 1～4 週後に事後観察を実施した。

2.5.4.1.1　対象となった患者集団の特性

いずれの臨床試験でも本人及び代諾者から自由意思による同意を文書で得た。検証試験では、ロナセン経口剤の投与が想定される小児の統合失調症患者の年齢として、統合失調症の発症時期が概ね 10 歳以上と推察されていること[文献 1)]、中学及び高校在学中の年齢であることから、12 歳以上 18 歳以下を選択基準とした。統合失調症の診断には MINI international neuropsychiatric interview for children and adolescents（M.I.N.I.KID）を補助的に使用し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision（以下、DSM-IV-TR）に基づき統合失調症と診断された患者を対象とした。投与開始直前の精神症状の程度を一定範囲にすることにより薬剤に対する反応性のバラツキを少なくできると考え、PANSS 合計スコアが 60～120、Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness（以下、CGI-S）スコアが 3 以上を選択基準とした。長期試験では、検証試験を完了して長期試験への参加を希望した患者を対象とし、PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの基準は設定しなかった。

検証試験の主要な有効性解析対象集団とした最大の解析対象集団（以下、FAS）は、プラセボ群 47 名、8 mg/日群 51 名及び 16 mg/日群 52 名で、いずれの群でも男性が約 4 割、平均年齢は約 15 歳、15 歳以上が約 7 割、平均体重は 55 kg 前後であった。年齢範囲はプラセボ群及び 8 mg/日群で 13～18 歳、16 mg/日群で 12～18 歳で、12 歳の被験者は 16 mg/日群に 1 名のみが含まれたが、性別、年齢及び体重に群間で大きな違いはなかった。初発年齢範囲はプラセボ群が 9～18 歳、8 mg/日群が 7～16 歳及び 16 mg/日群が 7～18 歳で、8 mg/日群及び 16 mg/日群には初発年齢が 7 歳であった患者も含まれたが、平均初発年齢はいずれも約 13

歳で群間に大きな違いはなかった。DSM-IV の病型別の割合は、8 mg/日群で他の群と比べて解体型の割合が低く妄想型の割合が高かったが、緊張型及び鑑別不能型の割合は群間に大きな違いはなかった。発症回数 1 回の割合はプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 80.9%、82.4%及び 69.2%、平均罹病期間は 2.13 年、1.98 年及び 2.53 年で、プラセボ群及び 8 mg/日群と比べて 16 mg/日群では初発の割合が低く罹病期間が長かったが、大きな違いではなかった。同意取得時の入院の割合はいずれの群も 50%前後で群間に大きな違いはなかった。各群の平均 PANSS 合計スコア（SD、範囲）は 89.8（10.41、65～111）、86.5（13.53、62～117）及び 88.7（13.81、61～116）、平均 CGI-S スコア（SD、範囲）は 3.98（0.642、3～5）、3.94（0.785、3～6）及び 3.98（0.542、3～5）、平均 Clinical Global Impression of Suicide Severity（以下、CGI-SS）スコア（SD）は 1.13（0.337）、1.06（0.238）及び 1.08（0.269）、平均 Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale（以下、DIEPSS）合計スコア（SD）は 0.47（1.300）、0.71（2.773）及び 0.56（1.662）と、群間で大きな違いはなかった。

長期試験の有効性解析対象集団である safety analysis set（以下、Overall）は 106 名、検証試験の投与群［プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群（以下、DB-PLCB、DB-8MG、DB-16MG）］別では 36 名、37 名及び 33 名であった。Overall で男性の割合は約 4 割、平均年齢（範囲）は 15.6（12～19）歳、15 歳以上の割合は 71.7%、平均体重は 56.13 kg であった。DSM-IV の病型別の割合は解体型が 12.3%、緊張型が 12.3%、妄想型が 40.6%、残遺型が 1.9%、鑑別不能型が 33.0%で、発症回数 2 回以上の割合は 18.9%、平均罹病期間は 2.28 年であった。長期試験ベースライン（以下、OP ベースライン）の平均 PANSS 合計スコア（SD、範囲）は 68.7（16.01、30～114）、平均 CGI-S スコア（SD、範囲）は 3.09（0.822、1～5）で、検証試験ベースライン（以下、DB ベースライン）の平均 PANSS 合計スコア（SD、範囲）は 87.7（12.35、61～117）、平均 CGI-S スコア（SD、範囲）は 3.99（0.669、3～6）、平均 CGI-SS 重症度スコア（SD）は 1.08（0.280）、平均 DIEPSS 合計スコア（SD）は 0.24（0.962）であった。

これらの臨床試験には発症回数が 1 回の初発患者、2 回以上の再発・再燃の患者のいずれの患者も含まれ、ロナセン経口剤投与開始時の PANSS 合計スコアは、検証試験の FAS で 61～117、長期試験から新たに DSP-5423 を投与開始した DB-PLCB で 30～99 であった（表 2.7.3.3-10）。PANSS は 30 項目を 7 段階（1～7）で評価し、合計スコアは最低スコアが 30、最高スコアが 210 となる。PANSS 合計スコア 60～120 程度が CGI-S スコア 3（軽症、mildly ill）～6（重症、severely ill）と相関しているとされている[文献 2)]。これらのことから、臨床試験にはロナセン経口剤での治療が想定される急性期、安定化期及び安定期[文献 3)]の小児の統合失調症患者が広く含まれたと考えられる。

2.5.4.1.2　投与方法

(1) 検証試験

治療期に 1 日 2 回、朝・夕食後に 6 週間、DSP-5423 を経口投与した。8 mg/日群は 4 mg/日を 1 週間投与し、その後 8 mg/日を 5 週間投与した。16 mg/日群は 4 mg/日を 1 週間、8 mg/日を 1 週間投与し、その後 16 mg/日を 4 週間投与した。プラセボ群はプラセボを 6 週間投

与した。

(2) 長期試験

DSP-5423 を 1 日 2 回、朝・夕食後に 52 週間、経口投与した。初回投与量は 4 mg/日とし、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の有効性及び安全性を考慮して、4～24 mg/日の範囲で適宜増減した。増減は原則として各評価時期に行い、1 回の増減量は最大 4 mg（1 日 8 mg）、1 回投与量は最大 12 mg とした。増量又は減量した場合は、その後最低 1 週間は用量を変更しないこととした。1 回投与量が 12 mg 未満で、各評価時期での Clinical Global Impressions scale-Global Improvement（以下、CGI-I）が検証試験の治療期開始時と比較して改善しておらず［CGI-I が 3（Minimally improved）～7（Very much worse）］、かつ忍容性に問題がない場合、1 回 2～4 mg（4～8 mg/日）の範囲で増量することとした。

平均投与期間（SD）は 277.2（124.94）日で、168 日（24 週）以上投与した被験者は 80 名（75.5%）、364 日（52 週）以上投与した被験者は 64 名（60.4%）であった。最頻投与量は 4～8 mg/日が 68 名（64.2%）、10～16 mg/日が 30 名（28.3%）、18～24 mg/日が 8 名（7.5%）であった。最大投与量は 4～6 mg/日が 23 名（21.7%）、8～14 mg/日が 52 名（49.1%）、16～22 mg/日が 26 名（24.5%）、24 mg/日が 5 名（4.7%）であった。6 割超の被験者で最頻投与量が 8 mg/日以下であり、約 7 割の被験者で最大投与量が 16 mg/日未満であった。

2.5.4.1.3 併用薬・併用療法

検証試験では、同意取得時に抗精神病薬を使用している場合は、治療期開始時に抗精神病薬を中止できるようスクリーニング時までに減量し、スクリーニング時以降は用法・用量を変更せず、治療期開始時に抗精神病薬を中止した。抗精神病薬の併用は、治療期及び移行期を通して禁止した。同意取得時に抗パーキンソン薬を投与されている場合は、治療期開始時に抗パーキンソン薬を中止できるようスクリーニング時までに減量し、スクリーニング時以降は用法・用量を変更せず、治療期開始時に中止した。抗パーキンソン薬の併用は、錐体外路症状が新たに発現又は増悪した場合にビペリデン（6 mg/日以下）等を可とした。向精神薬（抗不安薬、抗うつ薬など）、睡眠剤（不眠に使用されるすべてのベンゾジアゼピン系薬剤を含む）の併用は、有害事象が発現した場合等、併用できる薬剤を限定して可とした。精神療法は、入院及び外来が変更となる場合以外は、内容及び頻度の変更及び新たな実施を禁止し、電気痙攣療法はスクリーニング時から治療期終了時又は中止時（移行期を含む）まで禁止した（2.7.3.1.3 項参照）。

長期試験では、急激な精神運動興奮などで緊急の処置を要する場合は、PANSS、CGI-S 及び CGI-I 評価の 48 時間以内を除き、錠剤以外の剤型の抗精神病薬 1 剤（デポ剤を除く）を頓用で、治験期間中 10 日以内を限度に投与を可とし、それ以外は抗精神病薬の併用を禁止した。抗パーキンソン薬、向精神薬及び睡眠剤は、有害事象が発現した場合等に新たな投与又は増量、症状が改善した場合に減量又は中止を可とし、それ以外は用法・用量を変更しないこととした。精神療法は制限せず、電気痙攣療法は治験薬投与期間中の併用を禁止した

（2.7.3.1.3 項参照）。

2.5.4.1.4 有効性の評価方法

2.5.4.1.4.1 評価項目

(1) PANSS

PANSS は統合失調症で最も繁用される精神症状の評価尺度であり、統合失調症の重症度を総合的に評価することができる。検証試験では治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量、長期試験では最終評価時の PANSS 合計スコア変化量を主要評価項目とした。副次的評価項目として、各評価時期の PANSS 合計スコア変化量、最終評価時及び各評価時期の 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 症状別スコア変化量、PANSS スコアの寛解率［PANSS サブスケールの妄想（P1）、概念の統合障害（P2）、幻覚による行動（P3）、情動の平板化（N1）、受動性/意欲低下による社会的引きこもり（N4）、会話の自発性と流暢さの欠如（N6）、衒奇症と不自然な姿勢（G5）、不自然な思考内容（G9）の各項目のスコアがすべて 3 以下になった被験者の割合］、PANSS responder（PANSS 合計スコアがベースラインから 20%、30%、40%及び 50%以上改善した被験者）の割合を評価した。

(2) CGI-S、CGI-I

CGI-S スコアは被験者の全般的な状態の重症度を 1（正常）～7（最重度）の 7 段階で評価し、CGI-I スコアは被験者の病気の改善状態を 1（Very much improved）～7（Very much worse）の 7 段階で評価する尺度である。CGI-I の改善率を CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった被験者の割合と定義した。最終評価時及び各評価時期の CGI-S スコア変化量、CGI-I の改善率を副次的評価項目とした。

(3) 治療継続期間

副次的評価項目として、各試験の治験薬投与開始日から最終服薬日までの日数を設定し、投与中止をイベントとして横軸を治験薬投与開始からの経過日数とする Kaplan-Meier プロットを作成し、25%、50%、75%パーセンタイル治療継続期間推定値及び治療継続率を算出した。

2.5.4.1.4.2 統計手法

検証試験の主要評価項目に対する主要な解析として、固定効果を投与群、評価時期（治療期 1、2、4 及び 6 週時）、PANSS 合計スコアのベースライン値、及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とする MMRM による解析を実施し、8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検定した。検定の多重性は閉検定手順を用いて調整し、ステップ 1 で 8 mg/日群及び 16 mg/日群を併合した実薬群のプラセボ群に対する検定を両側 5%の有意水準で実施し、有意差が認められた場合に、ステップ 2 に進み 8 mg/日群及び 16 mg/日群のプ

ラセボ群に対する検定をそれぞれ両側 5%の有意水準で実施した。

感度分析として、Random Effects Pattern Mixture Model 及び Pattern Mixture Model with Placebo-based Multiple Imputation を用いた解析を実施し、MMRM の結果の安定性を検討した。MMRM での解析は欠測メカニズムに Missing At Random を仮定していることから、欠測メカニズムに Missing Not At Random を仮定した解析を実施した。

副次的な解析として、共分散分析により主要評価項目を解析した。投与群を固定効果、PANSS 合計スコアのベースライン値を共変量とした。

2.5.4.2 有効性の評価結果

2.5.4.2.1 PANSS 合計スコア

(1) 6 週時の PANSS 合計スコア変化量

検証試験の FAS での MMRM による治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量を表 2.5.4-2 に示す。

ステップ 1 で 8 mg/日群及び 16 mg/日群を併合した実薬群のプラセボ群に対する有意差が認められたため（p=0.032）、ステップ 2 に進み 8 mg/日群及び 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検定した。6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）以下同様］は、16 mg/日群では−9.9（−17.61、−2.25）で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.012、MMRM）。8 mg/日群では−4.7（−12.49、3.03）で、8 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（p=0.230、MMRM）。Effect size は 16 mg/日群で 0.538、8 mg/日群で 0.256 であった。

ロナセン経口剤の 16 mg/日群は、6 週間投与でプラセボと比べて有意に PANSS 合計スコアを低下させ、精神症状を改善することが確認された。

表 2.5.4-2　PANSS 合計スコア変化量（検証試験、MMRM）

Full Analysis Set

Visit	Statistics (Covariance matrix=UN)	PLCB N = 47	8 MG N = 51	16 MG N = 52
	Number of subjects analyzed	47	51	52
Baseline	Mean (SD)	89.8 (10.41)	86.5 (13.53)	88.7 (13.81)
Week 6	Change from Baseline			
	Estimate (SE)	-10.6 (2.78)	-15.3 (2.76)	-20.5 (2.71)
	95% CI	(-16.10, -5.10)	(-20.80, -9.86)	(-25.89, -15.16)
	Global Hypothesis: Combined 8MG and 16MG vs PLCB			
	Estimate (SE)	-7.3 (3.38)		
	95% CI	(-14.03, -0.62)		
	p-value	0.032		
	Effect size	0.397		
	Treatment Difference			
	Estimate (SE)		-4.7 (3.91)	-9.9 (3.88)
	95% CI		(-12.49, 3.03)	(-17.61, -2.25)
	p-value		0.230	0.012
	Effect size		0.256	0.538

- 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, 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.
- Coefficient of contrast to test global hypothesis is (PLCB, 8 MG, 16 MG) = (-2, 1, 1).
- Closed Testing Procedure was applied to adjust multiplicity. Only when global hypothesis was rejected, DSP-5423 8 or 16 MG group was compared to Placebo group with 0.05 as significance level respectively.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

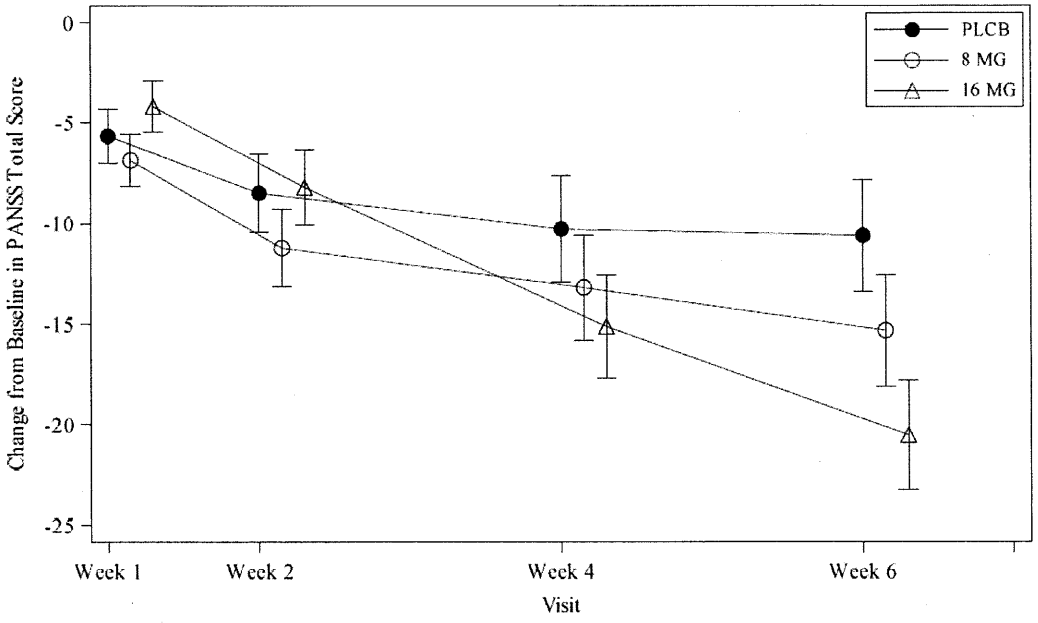
(2) PANSS 合計スコア変化量の推移

検証試験の FAS での MMRM による各評価時期の PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.5.4-2 に示す。

PANSS 合計スコア［Mean（SD）］のベースラインはプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 89.8（10.41）、86.5（13.53）及び 88.7（13.81）であった。PANSS 合計スコアはいずれの群でも 1 週時より低下し、変化量［LS Mean（95% CI）］は 2 週時まで群間に違いはなく、4 週時に−10.3（−15.55、−5.00）、−13.2（−18.37、−7.99）及び−15.1（−20.20、−10.06）、6 週時に−10.6（−16.10、−5.10）、−15.3（−20.80、−9.86）及び−20.5（−25.89、−15.16）であった。プラセボ群では 2 週時以降大きな変化はなかったが、8 mg/日群及び 16 mg/日群

は 6 週時まで経時的に PANSS 合計スコアが低下した。

図 2.5.4-2　PANSS 合計スコア変化量の推移図（検証試験、MMRM）



- Error bar: Standard error of estimate.
- Treatment group: PLCB = Placebo; 8 MG = DSP-5423 8 mg; 16 MG = DSP-5423 16 mg.

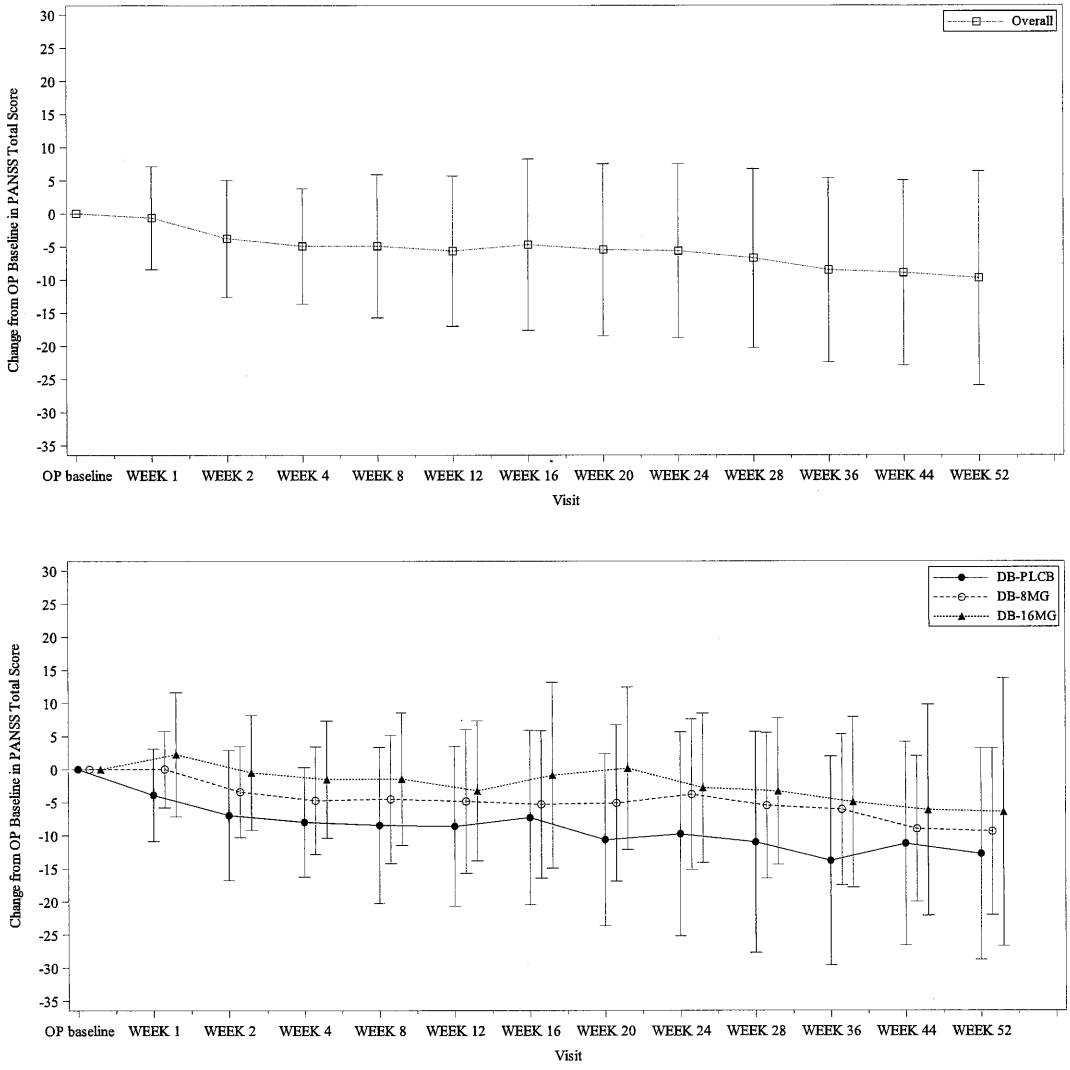
長期試験の OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の推移を図 2.5.4-3 に示す。Overall で PANSS 合計スコア［Mean（SD）、以下同様］の OP ベースラインは 68.7（16.01）で、最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコア変化量は−6.0（15.77）で、52 週時までいずれの評価時期でも OP ベースラインの PANSS 合計スコアが維持された。

検証試験の 6 週間の治療期終了後、長期試験への移行を希望する被験者が移行期（最長 2 週間）を経て長期試験に移行したため、検証試験の群別に OP ベースラインの PANSS 合計スコア［Mean（SD、範囲）］は異なっており、DB-PLCB、DB-8MG 及び DB-16MG の OP ベースラインはそれぞれ 73.1（15.48、30～99）、68.2（17.46、37～114）及び 64.3（13.96、34～90）で、最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコア変化量［Mean（SD）］は−9.8（16.39）、−5.0（13.24）及び−2.9（17.33）であった。長期試験での最頻投与量別及び最大投与量別の部分集団解析結果は 2.5.4.2.6 項に示す。

小児の統合失調症患者を対象とした他剤の臨床試験で 52 週間プラセボを投与した患者では PANSS 合計スコアが+4.79 増加したことが報告されており[文献 4)]、ロナセン経口剤は長期投与時に PANSS 合計スコアを維持又は改善し、臨床的な有効性を示したと考えられた。

図 2.5.4-3　OP ベースラインからの PANSS 合計スコア変化量の推移図
（長期試験）

Safety Analysis Set



- Error bar: Standard Deviation
- Treatment group at confirmatory study: DB-PLCB = Placebo; DB-8MG = DSP-5423 8 mg; DB-16MG = DSP-5423 16 mg; Overall = Placebo, DSP-5423 8 mg or 16 mg.

(3) Responder の割合

検証試験の 6 週時（LOCF）で PANSS 合計スコアが改善した被験者の割合は、20%以上改善がプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 53.2%、54.9%及び 65.4%、30%以上改善では 31.9%、41.2%及び 59.6%、40%以上改善では 19.1%、25.5%及び 48.1%、50%以上改善では 12.8%、21.6%及び 30.8%であった。16 mg/日群ではプラセボ群と比べて 30%以上、40%以上、50%以上改善の responder の割合が高く、8 mg/日群でも高い傾向がみられた。長期試験の Overall で DB ベースラインに対して PANSS 合計スコアが 20%以上改善し

た被験者の割合はOPベースライン及び最終評価時（LOCF）に69.8%及び75.5%、30%以上改善は50.9%及び70.8%、40%以上改善は36.8%及び57.5%、50%以上改善は27.4%及び44.3%であった。長期投与した場合でもDBベースラインからPANSS合計スコアが20%以上改善した被験者の割合は維持され、30%以上、40%以上及び50%以上改善した被験者の割合は長期投与で増加した。

PANSS合計スコアのベースラインから20%以上の低下は症状の最小の改善と相関し、50%以上の低下は症状の十分な改善と相関することが報告されており[文献 2),5)]、PANSS 合計スコアの 20%以上の改善は臨床的に意味のある改善であると考えられる。ロナセン経口剤の8 mg/日及び16 mg/日の6週間投与によりPANSS合計スコアが30%以上、40%以上及び50%以上改善した被験者の割合はプラセボ群より高い傾向がみられ、長期投与でも 20%以上、30%以上、40%以上及び50%以上改善した被験者の割合はOPベースラインでの割合から維持又は増加したことから、多くの被験者で臨床的に意味のあるPANSS合計スコアの低下が認められた。

2.5.4.2.2　CGI-S スコア、CGI-I 改善率

検証試験のCGI-Sスコアのベースライン［Mean（SD）］は、プラセボ群、8 mg/日群及び16 mg/日群（以下同順）で3.98（0.642）、3.94（0.785）及び3.98（0.542）、最終評価時の変化量［LS Mean（95% CI）］は−0.45（−0.775、−0.128）、−0.83（−1.149、−0.502）及び−0.84（−1.158、−0.522）で、プラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は8 mg/日群で−0.37（−0.832、0.083）、16 mg/日群で−0.39（−0.843、0.065）であった（8 mg/日群 p=0.108、16 mg/日群 p=0.092、MMRM）。長期試験のOverallでOPベースラインのCGI-Sスコア［Mean（SD）］は3.09（0.822）で最終評価時（LOCF）の変化量は−0.24（1.010）であり、OPベースラインのCGI-Sスコアが維持された。長期試験での最頻投与量別及び最大投与量別の部分集団解析結果は 2.5.4.2.6 項に示す。

CGI-Iの改善率をCGI-Iが1（Very much improved）又は2（Much improved）になった被験者の割合と定義した。検証試験の6週時（LOCF）のCGI-I改善率は、プラセボ群、8 mg/日群及び16 mg/日群でそれぞれ17.4%、35.3%及び42.3%であった。プラセボ群と比べて16 mg/日群で改善率が高く、8 mg/日群でも高い傾向がみられた。長期試験のOverallでCGI-Iの改善率は、長期試験のDay 1に30.5%、最終評価時（LOCF）に43.3%であり、長期投与でも改善率が維持された。

2.5.4.2.3　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

検証試験の6週時（LOCF）のPANSSサブスケール別合計スコア及びPANSS 5因子モデル別合計スコアは、いずれのサブスケール又は因子でも、プラセボ群より 8 mg/日群及び16 mg/日群で低下し、16 mg/日群は8 mg/日群より低下した。長期試験のOverallで、いずれのサブスケール又は因子でもOPベースラインのスコアが維持された。

2.5.4.2.4　PANSS スコアの寛解率

検証試験で PANSS スコアの寛解の定義に合致した被験者の割合は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群の順に（以下同順）、ベースラインで 8.5%、15.7%及び 13.5%、6 週時（LOCF）で 44.7%、49.0%及び 61.5%で、いずれの群でもベースラインに比べて 6 週時（LOCF）に PANSS スコアの寛解の定義に合致した被験者の割合は高くなった。長期試験の Overall で PANSS スコアが寛解の定義に合致した被験者の割合は、Day 1 で 65.1%、最終評価時（LOCF）で 74.3%であり、最終評価時に Day 1 の寛解率が維持された。また、長期試験中に PANSS スコアの寛解を 6 ヵ月以上維持した被験者は、53.8%（57/106 名）であった。

2.5.4.2.5　治療継続期間

検証試験の 6 週時の治療継続率（95%CI）は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群で 85.1%（71.3、92.6）、76.5%（62.3、85.9）及び 73.1%（58.8、83.1）であった。長期試験で、Overall の治療継続率（95% CI）は 24 週時に 75.5%（66.1、82.6）、44 週時に 62.3%（52.3、70.7）、52 週時に 60.4%（50.4、69.0）であった。

長期試験での治療継続率から、ロナセン経口剤は小児の統合失調症患者に対して長期間の継続投与が可能であると考えられた。

2.5.4.2.6　部分集団での有効性

年齢別（15 歳未満、15 歳以上）、性別及び体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）の PANSS 合計スコア変化量に対する部分集団解析で、検証試験では被験者数が少ない部分集団があったこと及び部分集団ごとのベースラインに違いがあったことから、年齢、性別及び体重の PANSS 合計スコアへの影響は明らかにならなかった。長期試験ではいずれの部分集団でも最終評価時に OP ベースラインから PANSS 合計スコアが維持された。

DSM-IV の病型別（解体型、緊張型、妄想型、残遺型、鑑別不能型）の PANSS 合計スコア変化量に対する部分集団解析で、検証試験では被験者数が少ない病型があり病型による違いは明らかにならなかった。初発年齢別（13 歳以上、13 歳未満）の PANSS 合計スコア変化量に対する部分集団解析で、初発年齢別では 8 mg/日群のみで初発年齢 13 歳以上に比べて 13 歳未満で小さい傾向がみられたが、16 mg/日群では部分集団間で違いはなく、初発年齢による影響は明らかにならなかった。発症回数別（1 回、2 回以上）、CGI-S スコア別（4 以上、4 未満）、PANSS サブスケールの構成別（Positive subscale score > Negative subscale score、Positive subscale score = Negative subscale score、Positive subscale score < Negative subscale score）の PANSS 合計スコア変化量に対する部分集団解析で、検証試験では被験者数が少ない部分集団があったこと及び部分集団ごとのベースラインに違いがあったことから、発症回数、CGI-S スコア又は PANSS サブスケールの構成の PANSS 合計スコアへの影響は明らかにならなかった。長期試験では、いずれの部分集団でも最終評価時に OP ベースラインの PANSS 合計スコアが維持された。

PANSS 合計スコア変化量に対する、抗精神病薬の前治療の有無別の部分集団解析で、検

証試験の 8 mg/日群及び 16 mg/日群のいずれでも、抗精神病薬の前治療なしの被験者で PANSS 合計スコアがより低下する傾向がみられた。長期試験ではいずれの部分集団でも最終評価時に OP ベースラインから PANSS 合計スコアが維持された。

検証試験での PANSS 合計スコア変化量に対する、治験薬投与開始後に併用した睡眠剤の有無別及び向精神薬の有無別の部分集団解析で、8 mg/日群及び 16 mg/日群のいずれでも、睡眠剤又は向精神薬の併用なしの被験者で PANSS 合計スコアがより低下する傾向がみられた。

長期試験で最頻投与量別の部分集団の被験者数は、最頻投与量 4～8 mg/日が 68 名、10～16 mg/日が 30 名及び 18～24 mg/日が 8 名で、それぞれの部分集団で PANSS 合計スコアの OP ベースラインから最終評価時 (LOCF) の変化量[Mean (SD)]は−6.1 (13.65)、−6.4 (19.89) 及び−3.4 (17.07)、CGI-S スコアの OP ベースラインから最終評価時 (LOCF) の変化量 [Mean (SD)] は−0.26 (0.917)、−0.27 (1.172) 及び 0.00 (1.195) で、いずれの最頻投与量でも最終評価時に OP ベースラインの PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアが維持された。最大投与量別の部分集団の被験者数は、最大投与量 4～6 mg/日が 23 名、8～14 mg/日が 52 名及び 16～22 mg/日が 26 名で、それぞれの部分集団で PANSS 合計スコア [Mean (SD)] の OP ベースラインから最終評価時 (LOCF) の変化量 [Mean (SD)] は−7.7 (10.28)、−6.5 (15.78) 及び−5.2 (19.91)、CGI-S スコアの OP ベースラインから最終評価時 (LOCF) の変化量 [Mean (SD)] は−0.50 (0.673)、−0.18 (1.034) 及び−0.31 (1.158) で、いずれの最大投与量でも最終評価時に OP ベースラインの PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアが維持された。

2.5.4.3　有効性に基づくロナセン経口剤の用法・用量

2.5.4.3.1　維持投与量

検証試験の 6 週時のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証され、8 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。Effect size は 16 mg/日群で 0.538、8 mg/日群で 0.256 であった。

検証試験で 16 mg/日群は、PANSS responder の割合、CGI-S スコア変化量、PANSS サブスケール別合計スコア変化量及び PANSS 5 因子モデル別合計スコア変化量のいずれの評価項目でもプラセボ群と比べて変化量が大きく、CGI-I 改善率及び PANSS スコアの寛解率の割合も高かった。これらの検証試験の結果より 16 mg/日の有効性が示され、維持用量として妥当であると判断した。

検証試験で 8 mg/日群は、6 週時のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量ではプラセボ群と比較して有意な改善はみられなかったが、PANSS 合計スコアの 20%以上の改善は臨床症状の改善を示すことが報告されており[文献 2),5)]、その 30%以上、40%以上、50%以上改善の responder の割合が 8 mg/日群でもプラセボ群と比べて高くなる傾向がみられたこと、被験者の病気の改善状態を表す CGI-I の改善率でもプラセボ群と比べて高い傾向がみられたこと、及びその他の評価項目の結果からも臨床的に有効であると考えた(2.7.3.4 項参照)。なお、部分集団解析結果から、8 mg/日群の有効性に影響を与えた要因として、初発年齢 13

歳未満での治療抵抗性が考えられた（2.7.3.4 項参照）。

長期試験では、ロナセン経口剤の初回投与量を 4 mg/日とし、4～24 mg/日で 52 週間投与した。1 回投与量が 12 mg 未満の場合、各評価時期での CGI-I が検証試験のベースラインと比較して改善しておらずかつ忍容性に問題がない被験者では、1 回 2～4 mg（4～8 mg/日）の範囲で増量することとした。その結果、最頻投与量 4～8 mg/日が約 64%、10～16 mg/日が約 28%で、最大投与量は 4～6 mg/日が約 22%、8～14 mg/日が約 49%であった。6 割超の被験者の最頻投与量が 8 mg/日以下で、約 7 割の被験者で最大投与量が 16 mg/日未満であったことから、維持用量として 8 mg/日の必要性が示された（表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-20）。これらの最頻投与量及び最大投与量別の部分集団解析で、最頻投与量が 4～8 mg/日及び 10～16 mg/日、最大投与量が 4～8 mg/日及び 10～16 mg/日のいずれでも最終評価時（LOCF）に OP ベースラインの PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアが維持され、長期投与での有効性が認められた（表 2.7.3.3-45～表 2.7.3.3-48）。

また、検証試験では 24 mg/日群を設定しなかったこと、長期試験で 18～24 mg/日を投与された被験者は少数であり、最大投与量を 24 mg/日とすることの必要性が明確にならなかったことから、16 mg/日超は用量として設定しないこととした。

これらの結果と、既承認の成人の統合失調症に対するロナセン経口剤の維持用量が 8～16 mg/日であること、及び薬物動態学的特性は成人と小児で大きな違いがなかったこと（2.5.3.2 項参照）を踏まえ、小児の統合失調症患者に対し長期間有効性を維持するために、ロナセン経口剤の維持用量は 8～16 mg/日が妥当であると考えた。

2.5.4.3.2　開始用量

開始用量は検証試験及び長期試験のいずれでも安全性を考慮し成人の維持用量下限の半量である 4 mg/日としたため、他の開始用量の場合と比較はできないが、検証試験で PANSS 合計スコア変化量は経時的に 8 mg/日群及び 16 mg/日群のいずれでも大きくなったこと、投与開始 1 週時までに原疾患の悪化で中止した被験者は少数であったことから、4 mg/日を開始用量とすることは有効性の観点から問題ないと考えられた。

2.5.4.3.3　投与方法

既承認のロナセン経口剤の投与方法が 1 日 2 回、食後投与であることから、小児の統合失調症患者を対象とした検証試験及び長期試験はいずれも 1 日 2 回、食後投与で実施した。これらの臨床試験で有効性及び安全性を確認し、更に薬物動態学的特性は成人と小児で大きな違いがなかったこと（2.5.3.2 項参照）から、成人と同様に 1 日 2 回、食後投与が妥当であると考える。

2.5.4.4　有効性のまとめ

ロナセン経口剤の小児の統合失調症に対する有効性を評価するため、ロナセン経口剤 8 又は 16 mg/日を二重盲検下で 6 週間経口投与した検証試験でプラセボに対する優越性を検証

し、ロナセン経口剤 4～24 mg/日を非盲検下で 52 週間投与した長期試験では、長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。

検証試験で 6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は、16 mg/日群で−9.9（−17.61、−2.25）でプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.012、MMRM）。8 mg/日群では−4.7（−12.49、3.03）でプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（p=0.230、MMRM）。Effect size は 16 mg/日群で 0.538、8 mg/日群で 0.256 であった。8 mg/日群では PANSS 合計スコア変化量は統計学的に有意ではなかったが、PANSS 合計スコアの 30%以上、40%以上、50%以上改善の responder の割合がプラセボ群と比べて高くなる傾向がみられ、CGI-S 等その他の評価項目でも臨床的に意味のある有効性が確認された。更に長期試験では、OP ベースラインに比べて最終評価時に PANSS 合計スコアが低下し、CGI-S 等その他の評価項目でも OP ベースラインに比べて改善がみられたことから、52 週間の効果の持続が確認された。また、長期試験では最頻投与量 8 mg/日以下が 6 割超の被験者、最大投与量が 16 mg/日未満が約 7 割の被験者であったことから、成人と同様の維持用量 8～16 mg/日の臨床的な必要性が示された。

以上より、ロナセン経口剤の小児の統合失調症患者に対する有効性が確認された。

【2.5.4 で使用した参考文献】

1) 厚生労働省. 平成 20 年（2008）患者調査の概況. 2009. 【5.4.30】
2) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res. 2005;79(2-3):231-8. 【5.4.31】
3) 伊藤侯輝, 金沢徹文, 岸本奏士郎, 竹内啓善, 菱本明豊. 第 3 章　維持期治療. In: 日本神経精神薬理学会編. 統合失調症薬物治療ガイドライン.2017 年 11 月 22 日改訂版. 【5.4.32】
4) Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman PM, et al. Oral aripiprazole as maintenance treatment in adolescent schizophrenia: results from a 52-week, randomized, placebo-controlled withdrawal study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(9):784-92. 【5.4.33】
5) 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(10):927-42. 【5.4.34】

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

ロナセン経口剤の小児統合失調症患者での安全性は、検証試験（D4907001、添付資料番号5.3.5.1.01）及び長期試験（D4907002、添付資料番号 5.3.5.2.01）の 2 試験で評価した。評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。申請時は、長期試験の中間集計結果（データカットオフ時の解析）を使用し、最終成績（最終解析）は申請後に提出した。データカットオフ時の解析では、長期試験の最終被験者の 24 週時の有効性及び安全性評価終了日をデータカットオフ日とし、データカットオフ日までに得られたすべてのデータを解析した。

表 2.5.5-1　安全性を評価した臨床試験の概要

試験番号 試験略称 実施国	試験名 試験デザイン	投与期間 投与方法	投与量	安全性評価対象	資料番号
D4907001 検証試験 日本	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした検証的試験 多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	治療期： 6 週間 移行期： 最長 2 週間 1 日 2 回 食後 経口投与	＜8 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日 8 日目以降：8 mg/日 移行期：8 mg/日 ＜16 mg/日群＞ 投与開始から 7 日間：4 mg/日 8 日目から 7 日間：8 mg/日 15 日目以降：16 mg/日 移行期：16 mg/日 ＜プラセボ群＞ プラセボ	8 mg/日群： 51 名 16 mg/日群： 53 名 プラセボ群： 47 名 計 151 名	5.3.5.1.01
D4907002 長期試験 日本	DSP-5423 の小児統合失調症患者を対象とした長期投与試験 多施設共同 無対照 非盲検 漸増漸減	52 週間 1 日 2 回 食後 経口投与	4～24 mg/日で適宜増減 初回投与量：4 mg/日 1 回の増減量：4 mg 以下 1 回投与量：12 mg 以下 増減量後最低 1 週間は用量を変更しない	計 106 名	5.3.5.2.01

2.5.5.2　安全性の評価方法

臨床試験では、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.21.1 を用い、MedDRA/J の基本語（以下、PT）を記載した。検証試験では治療期 6 週間のデータを集計対象とし、長期試験に移行するための移行期（最長 2 週間）のデータは集計に含めず重篤な有害事象のみ別途評価することとした。長期試験では、長期試験移行後の 52 週間の安全性を評価した。データカットオフ時の解析では、長期試験に移行した 106 名のうち投与を完了（又は中止）した 99 名のすべてのデータ、及び投与中の 7 名のデータカットオフ日までのデータを評価した。最終解析では 106 名のすべてのデータが含まれた。なお、検証試験と長期試験は併合解析しなかった。

(1) 有害事象

治験薬が投与された際に起こる（投与後新たに発現あるいは増悪した）、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患を有害事象と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。検証試験では、治験薬の投与開始から移行期終了（又は事後観察期終了）までに発現したものを有害事象として収集した。長期試験では長期試験の治験薬の投与開始から事後観察期終了時までに発現したもの、また検証試験で発現した有害事象が継続している場合は長期試験で悪化したもののみを有害事象として収集した。

臨床検査、体重、バイタルサイン及び12誘導心電図検査での異常値又は異常所見は、治験薬の中止が必要になった場合等を有害事象とした。

有害事象の重症度は「軽度、中等度、重度」の3段階で判定することとした。因果関係は、「明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない、関連なし、判定困難」の5段階で評価することとし、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外のもの）を副作用とした。

有害事象のうち、有効成分が同一のロナセンテープ剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）の重要なリスク及びロナセン経口剤の添付文書を参考に、既存のロナセン経口剤で重要なリスクと考えられる事象に加え、小児に対して懸念される発育障害関連有害事象を注目すべき有害事象（表 2.5.5-2）として検討した。それぞれの注目すべき有害事象について集計対象とするPTを事前に設定した（表 2.7.4.1-3参照）。また、横紋筋融解症はロナセン経口剤の添付文書で重大な副作用として注意喚起していることから、関連する複数のPTを対象とした集計は行わなかったが、横紋筋融解症のPTのみを2.5.5.5.3項で検討した。

表 2.5.5-2　注目すべき有害事象

悪性症候群関連、錐体外路症状関連、消化器系、低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群関連、血液障害関連、肺塞栓症・深部静脈血栓症関連、肝機能障害関連、耐糖能異常関連、自殺関連、QT/QTc間隔延長及び催不整脈作用関連、中枢神経系、鎮静関連、転倒・外傷関連、敵意・攻撃性関連、心血管系、プロラクチン増加関連、体重増加関連、体重減少関連、脂質代謝異常関連、発育障害関連

(2) 臨床検査値、バイタルサイン、体重、身長、BMI、12誘導心電図検査

検証試験及び長期試験のいずれでも一般的な臨床検査項目に加え、血清プロラクチン、HbA1c及びトリグリセリドを評価した（表 2.7.4.1-4参照）。臨床検査は臨床検査実施機関で集中測定した。バイタルサインとして、収縮期及び拡張期血圧（坐位）、脈拍数、体温（腋窩）を評価した。また、検証試験では体重及びBMI、長期試験では身長、体重、BMIを評価した。体重及び身長に対し、z-スコア[注1)]及び国内児童の性別及び年齢ごとの分布[注2)]から特定したパーセンタイルを評価した。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。長期試験ではいずれの項目でもベースラインは検証試験の投与開始前値を用い、長期試験移行後

の変動を評価した。

注 1）z-スコア=（被験者の測定値−該当年齢性別での平均値）/ 該当年齢性別での標準偏差[注 2)]
注 2）国内児童の平均値、標準偏差及び分布は、文部科学省の学校保健統計調査結果（平成 29 年度）を用いた。

(3) DIEPSS

いずれの試験でも、薬原性錐体外路症状の重症度を評価する尺度として、DIEPSS を用いた。評価結果は注目すべき有害事象とした錐体外路症状関連有害事象とあわせて 2.5.5.5.3.2 項に示す。

(4) CGI-SS

いずれの試験でも、患者の自殺に関するリスクについて、CGI-SS の悪化率を評価した。評価結果は注目すべき有害事象とした自殺関連有害事象とあわせて 2.5.5.5.3.9 項に示す。

(5) 抗パーキンソン薬の併用割合

いずれの試験でも、抗パーキンソン薬の併用割合（治験期間中一度でも併用した被験者の割合、各時期に併用した被験者の割合）を評価した。治験実施計画書での抗パーキンソン薬の併用制限内容の詳細は 2.7.3.1.3 項に示す。評価結果は注目すべき有害事象とした錐体外路症状関連有害事象とあわせて 2.5.5.5.3.2 項に示す。

(6) 成人での安全性プロファイルとの比較

成人の統合失調症を効能・効果とした初回申請時に提出した資料（1.13.1.1）より、グループ B（平成 9 年から施行された GCP 省令に従い有害事象を収集した臨床試験のグループ）として集計した第 3 相試験（AD5423-301-5 試験及び AD5423-308-17 試験：以下、成人第 3 相試験）及び長期投与試験（AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験：以下、成人長期投与試験）の 4 試験での結果（2.7.4.5.1 項参照）と、小児の臨床試験での安全性プロファイルを比較した。成人の臨床試験での有害事象名は、MedDRA/J ver.7.0 を用いた。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

検証試験では、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）の 47 名、51 名及び 53 名が治験薬の投与を開始し安全性解析対象集団となった。治療期を完了したのは 40 名、39 名及び 38 名であった。治療期に投与を中止した被験者は 7 名（14.9%）、12 名（23.5%）及び 15 名（28.3%）、中止時期は Day 15～21 が 2 名、4 名及び 7 名でいずれの群でも Day 15～21 に中止した被験者が最も多く、Day 36 以降の中止はなかった。平均投与期間（SD）は 38.4（8.64）日、35.6（11.82）日及び 34.4（12.45）日であった。長期試験に移行するための移行期を開始したのは 36 名、37 名及び 33 名であった。

長期試験で治験薬の投与を開始した 106 名が安全性解析対象集団となった。DB-PLCB は

36 名、DB-8MG は 37 名、DB-16MG は 33 名であった。Overall で治験を完了したのは 63 名、治験を中止したのは 43 名であった。Overall での平均投与期間（SD）は 277.2（124.94）日で、168 日（24 週）以上投与した被験者は 80 名（75.5%）、364 日（52 週）以上投与した被験者は 64 名（60.4%）であった。平均累積投与量（SD）は 2500.2（1618.34）mg であった。最頻投与量が 4～8 mg/日であった被験者は 68 名（64.2%）、10～16 mg/日は 30 名（28.3%）、18～24 mg/日は 8 名（7.5%）で、最大投与量が 4～6 mg/日であった被験者は 23 名（21.7%）、8～14 mg/日は 52 名（49.1%）、16～22 mg/日は 26 名（24.5%）、24 mg/日は 5 名（4.7%）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

検証試験の安全性解析対象集団の年齢範囲は 12～18 歳で、各群の平均年齢は約 15 歳、15 歳以上の割合は約 7 割、男性の割合は約 4 割、平均体重は約 55 kg であり、群間で大きな違いはなかった。DSM-IV の病型別の被験者の割合は、8 mg/日群は他の群と比べて解体型の割合が低く妄想型の割合が高かった。プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で発症回数が 2 回以上の割合は 14.9%、15.7%及び 30.2%、平均罹病期間は 2.13 年、1.98 年及び 2.55 年であった。同意取得時の入院・外来の状況は、入院が 46.8%、56.9%及び 52.8%であった。各群の平均 PANSS 合計スコアは 86.5～89.8、平均 CGI-S スコアは 3.94～3.98、平均 CGI-SS 重症度スコアは 1.06～1.13、平均 DIEPSS 合計スコアは 0.47～0.71 であり、群間で大きな違いはなかった。治験薬の投与開始前 28 日間に抗精神病薬の前治療があった被験者は 58.8%～66.0%であり、群間で大きな違いはなかった（2.7.4.1.3 項参照）。

長期試験の Overall の年齢範囲は 12～19 歳、平均年齢は 15.6 歳、15 歳以上の割合は 71.7%、男性の割合は 42.5%、平均体重は 56.13 kg であった。DSM-IV の病型は解体型が 12.3%、緊張型が 12.3%、妄想型が 40.6%、残遺型が 1.9%、鑑別不能型が 33.0%で、発症回数 2 回以上の割合は 18.9%、平均罹病期間は 2.28 年であった。DB ベースラインは、平均 PANSS 合計スコアが 87.7、平均 CGI-S スコアが 3.99、平均 CGI-SS 重症度スコアが 1.08、平均 DIEPSS 合計スコアが 0.24 であった。OP ベースラインは平均 PANSS 合計スコアが 68.7、平均 CGI-S スコアが 3.09 であった。検証試験の治験薬の投与開始前 28 日間に抗精神病薬の前治療があった被験者は 64.2%であった。

2.5.5.5　有害事象

(1)　検証試験

プラセボ群（47 名）、8 mg/日群（51 名）及び 16 mg/日群（53 名）（以下同順）で、治療期の有害事象の発現割合（発現被験者数）は 68.1%（32 名）、80.4%（41 名）及び 92.5%（49 名）、副作用の発現割合は 25.5%（12 名）、54.9%（28 名）及び 75.5%（40 名）であった。死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象を発現した被験者は 1 名、1 名及び 0 名で、有害事象により投与を中止した被験者は 3 名、5 名及び 6 名であった（表 2.7.4.2-1 参照）。

成人第 3 相試験では、ロナセン錠を 8 週間投与した 285 名で有害事象が 95.8%、重篤な有

害事象が 2.1%（6 名）に発現した（表 2.7.4.5-9 参照）。

(2) 長期試験

Overall の 106 名で有害事象の発現割合（発現被験者数）は 90.6%（96 名）、副作用は 65.1%（69 名）であった。検証試験の群別で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはなかった。有害事象により 2 名（いずれも DB-16MG）が死亡し、死亡を含む重篤な有害事象は 16.0%（17 名）に発現し、発現した被験者の検証試験の群は DB-PLCB が 8/36 名、DB-8MG が 5/37 名、DB-16MG が 4/33 名であった。中止に至った有害事象は 8.5%（9 名）、治験薬の減量に至った有害事象は 22.6%（24 名）に発現した（表 2.7.4.2-2 参照）。

成人長期投与試験では、安全性評価対象 382 名で有害事象が 96.9%、重篤な有害事象が 6.5%（25 名）に発現した（表 2.7.4.5-9 参照）。

2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 検証試験

検証試験では、発現割合が高かった有害事象のうちプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で発現割合が高かった事象（プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群の順に発現割合）は、アカシジア（4.3%、13.7%及び 32.1%）、傾眠（2.1%、15.7%及び 18.9%）、高プロラクチン血症（2.1%、9.8%及び 17.0%）、血中プロラクチン増加（2.1%、5.9%及び 13.2%）、振戦（0%、9.8%及び 9.4%）及びジストニア（0%、2.0%及び 13.2%）で、振戦以外はプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に発現割合が高くなった。発現割合の高かった副作用は、アカシジア、傾眠、高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加、振戦、ジストニアであった（2.7.4.2.1.1.1 項、表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-4 参照）。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。主な有害事象（実薬合計で発現割合 2%以上の有害事象）のうち重度の事象として、統合失調症がプラセボ群 2 名、8 mg/日群 1 名及び 16 mg/日群 1 名、傾眠が 16 mg/日群 1 名に発現した。主な有害事象以外で重度の事象はなかった（2.7.4.2.1.1.2 項、表 2.7.4.2-7 参照）。

アカシジアの初回発現時期は 8 mg/日群及び 16 mg/日群のほとんどで Day 28 までであった。8 mg/日に増量した Day 8～14、16 mg/日群では 16 mg/ 日に増量した Day 15 以降にも初回発現が多かった。その他の主な有害事象では初回発現時期に明確な特徴はみられなかった（2.7.4.2.1.1.3 項参照）。

(2) 長期試験

Overall で発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎（35.8%）、統合失調症（19.8%）、アカシジア（17.9%）、頭痛（17.0%）、振戦（17.0%）、嘔吐（14.2%）、体重増加（14.2%）、ざ瘡（14.2%）、ジストニア（11.3%）、皮膚擦過傷（10.4%）、便秘（10.4%）であった。発現割合が高かった副作用はアカシジア（17.9%）、振戦（16.0%）、ジストニア（11.3%）、高プロラクチン血症（9.4%）、体重増加（9.4%）、血中プロラクチン増加（9.4%）、傾眠（9.4%）、便秘

（5.7%）であった（2.7.4.2.1.1.1 項、表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6 参照）。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の事象は統合失調症が 6 名（5.7%）、自殺既遂が 2 名（1.9%）、攻撃性及び自殺企図が各 1 名（0.9%）に発現した（2.7.4.2.1.1.2 項）。投与後半年以降に初めて発現する被験者が多かった有害事象はなかった。

2.5.5.5.2　死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象

2.5.5.5.2.1　死亡

検証試験で死亡した被験者はいなかった。長期試験で有害事象により 2 名が死亡し、いずれも自殺既遂であった。1[redacted]歳[redacted]性が Day 145 に、1[redacted]歳[redacted]性が Day 114（治験薬最終服薬日の 6 日後）に死亡し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.2.2　重篤な有害事象

検証試験で重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 名に統合失調症（重度）が 1 件、8 mg/日群の 1 名に過換気（中等度）が 1 件発現した。過換気（中等度）は Day 2 に発現し、事象に対する治療後に回復し治験薬の投与は継続された。治験薬の服薬に対する緊張があったと考えられ、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、移行期に重篤な有害事象は発現しなかった。

長期試験で死亡を含む重篤な有害事象は 17 名に 18 件発現した。死亡（2.5.5.5.2.1 項参照）以外の重篤な有害事象は統合失調症が 10 名（9.4%）、レンサ球菌性咽頭炎、各種物質毒性、衝動行為、自殺念慮、自殺企図が各 1 名（0.9%）に発現した。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、17 歳男性が Day 62 に発現した統合失調症（重度）で、治験薬の投与を中止して回復した。その他の重篤な有害事象では治験薬との因果関係が否定された。

小児の臨床試験でロナセン経口剤を投与して発現した重篤な有害事象のうち、過換気はロナセン経口剤との因果関係が否定されなかったが、治験薬の服薬に対する緊張により発現した可能性が考えられたこと及び治療により回復し治験薬の投与は継続されたことから、小児で新たな注意喚起は必要ないと考える。その他の重篤な有害事象は、ロナセン経口剤との因果関係が否定できる又は既にロナセン経口剤の添付文書で注意喚起されている事象であり、小児で新たに又は更なる注意喚起を要すると考えられた事象はみられなかった。

2.5.5.5.2.3　投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象

検証試験で投与中止に至った有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 6.4%（3 名）、9.8%（5 名）及び 11.3%（6 名）に発現した。実薬合計で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、統合失調症（2 名、2 名及び 1 名）、傾眠（0 名、1 名及び 2 名）であった。

長期試験で有害事象により投与を中止した被験者は 9 名（8.5%）で、2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は統合失調症が 5 名、自殺既遂が 2 名であった。また、有害事象により減量した被験者は 24 名（22.6%）で、2 名以上に発現した減量に至った有害事象は傾

眠が 7 名、振戦が 5 名、倦怠感、アカシジア、ジストニアが各 3 名、悪心、ジスキネジアが各 2 名であった。

小児の臨床試験でロナセン経口剤を投与して 2 名以上に発現した中止又は減量に至った有害事象に対して、ロナセン経口剤の添付文書で既に注意喚起されており、小児で新たに又は更なる注意喚起を要すると考えられた事象はみられなかった。

2.5.5.5.3　注目すべき有害事象

2.5.5.5.3.1　悪性症候群関連（2.7.4.2.1.5.1 項）

悪性症候群は、抗精神病薬の投与、抗うつ薬の投与、抗パーキンソン薬の急激な投与中止などにより惹起されることが知られており、重大な転帰に至る可能性がある。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験で悪性症候群［1/891 名（0.1%）］の副作用が認められ、製造販売後には死亡例を含む重篤例が多数集積されており、ロナセン経口剤の添付文書では悪性症候群を重大な副作用の項に記載し、悪性症候群の発現に対して特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起している。ロナセンテープ剤の臨床試験（国際共同治験含む 721 名、以下同様）では悪性症候群の副作用は発現しなかった。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で悪性症候群関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 6.4%、15.7%及び 32.1%、長期試験の Overall で 38.7%に発現した。PT 別で発現割合が高かったのは、検証試験では振戦（0%、9.8%、9.4%）、ジストニア（0%、2.0%、13.2%）、長期試験では振戦（17.0%）、ジストニア（11.3%）、筋肉痛（7.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.7%）であった。いずれの試験でも重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなく、悪性症候群も発現しなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、悪性症候群関連有害事象として PT 別で振戦（30.9%）、流涎過多（19.6%）、構音障害（13.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.6%）等が発現した。成人長期投与試験では、PT 別で振戦（20.2%）、発熱（12.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.5%）等が発現した。

以上より、悪性症候群は小児の臨床試験で発現せず、小児での悪性症候群関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。悪性症候群が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること及びロナセン経口剤の製造販売後の報告事例を踏まえ、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.2　錐体外路症状関連（2.7.4.2.1.5.2 項）

錐体外路症状はドパミン D_2 受容体拮抗作用を有する抗精神病薬との関連が知られており、遅発性ジスキネジアは投与中止後も持続することがある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験ではパーキンソン症候群 312/891 名（35.0%）、アカシジア 215/891 名（24.1%）、遅発性ジスキネジア 4/891 名（0.4%）等の錐体外路系副作用が認められ、製造販売後も重篤例を含む副作用が多数集積されており、ロナセン経口剤の添付文書では、遅発性ジスキネジアを重大な副作用の項に、錐体外路症状をその他の副作用の項に記載し、錐体

外路症状の悪化に対して特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起している。また、ロナセンテープ剤の臨床試験では、パーキンソン症候群 98/721 名（13.6%）、アカシジア 75/721 名（10.4%）等の錐体外路系副作用が認められたが、遅発性ジスキネジアは発現しなかった。

錐体外路症状関連有害事象に加え、DIEPSS 合計スコア（2.7.4.4.4 項）、抗パーキンソン薬の併用割合（2.7.4.4.6 項）についてもあわせて評価した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で錐体外路症状関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 4.3%、25.5%及び 50.9%、長期試験の Overall で 38.7%に発現した。検証試験でプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で高かった。PT 別では、検証試験で発現割合が高かったのはアカシジア（4.3%、13.7%、32.1%）、振戦（0%、9.8%、9.4%）、ジストニア（0%、2.0%、13.2%）で、長期試験ではアカシジア（17.9%）、振戦（17.0%）及びジストニア（11.3%）であった。投与中止に至った事象は、検証試験の 16 mg/日群の 1 名にアカシジア（中等度）が発現し、長期試験では発現しなかった。いずれの試験でも重篤な事象及び重度の事象はなかった。

検証試験で 6 週時 LOCF の平均 DIEPSS 合計スコア変化量はプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で−0.04、0.08 及び 0.67 で、長期試験の Overall で最終評価時（LOCF）の平均 DIEPSS 合計スコア変化量は 0.08 であった。検証試験で抗パーキンソン薬を治験薬投与開始後に併用した被験者はプラセボ群で 4.3%、8 mg/日群で 25.5%、16 mg/日群で 37.7%であった。長期試験の Overall では抗パーキンソン薬は治験薬投与開始時に 23.6%の被験者が使用し、治験薬投与開始後に 45.3%が併用した。いずれの試験でもロナセン経口剤の投与後に DIEPSS 合計スコアに大きな変動はなく、抗パーキンソン薬を併用した被験者の割合は増加した。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、錐体外路症状関連有害事象として PT 別で振戦（30.9%）、運動緩慢（30.2%）、アカシジア（28.1%）、流涎過多（19.6%）、歩行異常（17.9%）、筋骨格硬直（17.5%）、構音障害（13.3%）、運動低下（11.9%）等が発現した。成人長期投与試験では、PT 別でアカシジア（21.2%）、振戦（20.2%）、運動緩慢（14.1%）等が発現した。

また、他の抗精神病薬であるアリピプラゾールは、米国で小児の統合失調症に対して開始用量 2 mg/日、推奨用量 10 mg/日、最大用量 30 mg/日で承認されており、日本人の小児の統合失調症患者に対する臨床試験での錐体外路症状関連有害事象は、6 週間投与で 22.9%（2 mg/日群）、23.3%（6～12 mg/日群）、58.5%（24～30 mg/日群）、52 週投与では 26.5%と報告されている[文献 1)]。

以上より、錐体外路症状関連有害事象に該当する PT ごとの発現割合を成人の臨床試験と小児の臨床試験で比較し、小児での錐体外路症状関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなく、他の抗精神病薬と比べてもロナセン経口剤での発現リスクは高いものではないと考えられた。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.3　消化器系（2.7.4.2.1.5.3 項）

消化器系有害事象のうち麻痺性イレウスは、抗精神病薬の抗コリン作用により発症するといわれており、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ブロナンセリンはムスカリン M_1 受容体に対する親和性は低いことが示されており（1.13.1.1CTD2.4.2.4 項）、ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験（891 名）及びロナセンテープ剤の臨床試験（721 名）で麻痺性イレウスの副作用は発現しなかった。ロナセン経口剤の製造販売後には死亡例を含む重篤例が集積されており、ロナセン経口剤の添付文書では麻痺性イレウスを重大な副作用の項に、悪心、嘔吐、便秘等の消化器系症状をその他の副作用の項に記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で消化器系有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 14.9%、29.4%及び 30.2%、長期試験の Overall では 39.6%に発現した。PT 別では、検証試験で発現割合が高かったのは悪心（8.5%、9.8%、7.5%）で、長期試験で発現割合が高かったのは嘔吐（14.2%）、便秘（10.4%）、下痢（9.4%）、腹痛（8.5%）、悪心（8.5%）、齲歯（6.6%）、腹部不快感（5.7%）であった。投与中止に至った事象は、検証試験で悪心がプラセボ群及び 16 mg/日群の各 1 名に、嘔吐が 16 mg/日群の 1 名に発現し、長期試験では発現しなかった。いずれの試験でも重篤な事象及び重度の事象はなく、麻痺性イレウスも発現しなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、消化器系有害事象として PT 別で流涎過多（19.6%）、便秘（12.6%）、悪心（10.5%）、嘔吐（8.4%）、下痢（6.0%）等が発現したが、麻痺性イレウスは発現しなかった。成人長期投与試験では、PT 別で便秘（22.5%）、下痢（19.4%）、悪心（18.1%）、流涎過多（9.7%）、嘔吐（9.7%）等が発現したが、麻痺性イレウスは発現しなかった。

以上より、麻痺性イレウスは小児の臨床試験でも成人と同様に発現せず、小児での消化器系有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、麻痺性イレウスが発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること及びロナセン経口剤の製造販売後の報告事例を踏まえ、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.4　低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群関連（2.7.4.2.1.5.4 項）

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、SIADH）は、重篤な状況や重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験（891 名）及びロナセンテープ剤の臨床試験（721 名）で SIADH の副作用は発現しなかった。ロナセン経口剤の製造販売後には SIADH の重篤例が報告されており、ロナセン経口剤の添付文書では SIADH を重大な副作用の項に、血中ナトリウム減少をその他の副作用の項に記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験及び長期試験のいずれでも低ナトリウム血症及びSIADH関連有害事象は発現しなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第3相試験のロナセン経口剤群では、低ナトリウム血症及びSIADH関連有害事象としてPT別で血中ナトリウム減少（1.1%）、成人長期投与試験では低ナトリウム血症（0.3%）が発現したが、SIADHは発現しなかった。

以上より、小児の臨床試験では低ナトリウム血症及びSIADH関連有害事象は発現しなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、SIADHが発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること及びロナセン経口剤の製造販売後の報告事例を踏まえ、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.5　血液障害関連（2.7.4.2.1.5.5 項）

血液障害関連有害事象のうち無顆粒球症は、被疑薬を直ちに中止し適切な治療を開始しなければ、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験（891名）及びロナセンテープ剤の臨床試験（721名）で無顆粒球症の副作用は発現しなかった。ロナセン経口剤の製造販売後には、死亡例を含む無顆粒球症の報告があり、ロナセン経口剤の添付文書では無顆粒球症及び白血球減少を重大な副作用の項に、白血球増加、リンパ球減少、貧血等の血液障害関連の事象をその他の副作用の項に記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で血液障害関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ2.1%、2.0%及び0%に発現し群間に大きな違いはなく、長期試験のOverallでは5.7%に発現した。PT別では、検証試験のプラセボ群で白血球数増加が1名（2.1%）及び8 mg/日群で貧血が1名（2.0%）に、長期試験では鉄欠乏性貧血が3名（2.8%）、白血球数増加が2名（1.9%）及び貧血が1名（0.9%）に発現した。いずれの試験でも重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなく、無顆粒球症は発現しなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第3相試験のロナセン経口剤群では、血液障害関連有害事象としてPT別で白血球数増加（3.9%）、好中球百分率増加（2.5%）、リンパ球百分率減少（1.8%）等、成人長期投与試験では、白血球数増加（4.2%）、好中球百分率増加（1.8%）、リンパ球百分率減少（1.6%）、白血球数減少（1.6%）等が発現したが、無顆粒球症は発現しなかった。

以上より、無顆粒球症は小児の臨床試験で成人と同様に発現せず、小児での血液障害関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、無顆粒球症が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること及びロナセン経口剤の製造販売後の報告事例を踏まえ、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.6　肺塞栓症・深部静脈血栓症関連（2.7.4.2.1.5.6 項）

肺塞栓症・深部静脈血栓症は、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験（891 名）で、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の副作用は認められなかったが、製造販売後には死亡例を含む肺塞栓症及び深部静脈血栓症の報告があり、ロナセン経口剤の添付文書では肺塞栓症及び深部静脈血栓症を重大な副作用の項に記載し、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の発現に対して特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意喚起している。また、ロナセンテープ剤の臨床試験（721 名）では肺塞栓症の有害事象が 1 名に認められたが、ブロナンセリンとの因果関係は否定されている。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験及び長期試験、ロナセン経口剤の初回申請資料より成人第 3 相試験及び成人長期投与試験のいずれでも、肺塞栓症及び深部静脈血栓症関連有害事象は発現しなかった。

以上より、肺塞栓症・深部静脈血栓症関連有害事象は小児の臨床試験で成人と同様に発現しなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、肺塞栓症・深部静脈血栓症が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること及びロナセン経口剤の製造販売後の報告事例を踏まえ、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.7　肝機能障害関連（2.7.4.2.1.5.7 項）

肝機能障害は、被疑薬を中止し適切な治療を開始しなければ、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験では肝機能異常［4/891 名（0.4%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［24/891 名（2.7%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［16/891 名（1.8%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［11/891 名（1.2%）］の副作用が認められ、製造販売後にも重篤例を含む副作用が集積されており、ロナセン経口剤の添付文書では肝機能障害を重大な副作用の項に、AST、ALT、γ-GTP 等の上昇及び肝機能異常をその他の副作用の項に記載して注意喚起している。また、ロナセンテープ剤の臨床試験でも肝機能異常 13/721 名（1.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14/721 名（1.9%）等の副作用が認められた。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で肝機能障害関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 2.1%、2.0%及び 1.9%、長期試験の Overall では 3.8%に発現した。PT 別で、検証試験の 8 mg/日群又は 16 mg/日群に発現した有害事象は肝機能異常（0%、2.0%、1.9%）で、長期試験では肝機能異常が 2 名（1.9%）、脂肪肝が 1 名（0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 名（0.9%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名（0.9%）に発現した。投与中止に至った事象は、検証試験で肝機能異常が 8 mg/日群の 1 名（2.0%）に発現した。いずれの試験でも重篤な事象及び重度の事象はなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、肝機能障害関連有害事象として PT 別でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（4.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.9%）、血中ビリルビン増加（1.8%）、γ-グルタミ

ルトランスフェラーゼ増加（1.1%）等、成人長期投与試験ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（8.1%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加（1.8%）等が発現した。

以上より、重篤な肝機能障害は小児の臨床試験で発現せず、小児での肝機能障害関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.8　耐糖能異常関連（2.7.4.2.1.5.8 項）

非定型抗精神病薬で耐糖能異常のリスクが懸念されており、耐糖能異常に係る糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡等を発現した場合、重大な転帰に至る可能性がある。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験で血糖上昇［3/891 名（0.3%）］の非重篤な副作用が認められ、製造販売後には重篤な耐糖能異常に関連する副作用が報告されており、ロナセン経口剤の添付文書では高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を重大な副作用の項に記載し、更に血糖値の上昇等に対して重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意及びその他の副作用の項で注意喚起している。また、ロナセンテープ剤の臨床試験では血糖上昇が 9/721 名（1.2%）、糖尿病が 4/721 名（0.6%）に認められた。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で耐糖能異常関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 6.4%、7.8%及び 3.8%、長期試験の Overall では 17.9%に発現した。PT 別で、検証試験の 8 mg/日群又は 16 mg/日群に発現した有害事象は、口渇（2.1%、2.0%、1.9%）、体重増加（0%、3.9%、0%）、脱水（0%、0%、1.9%）、高トリグリセリド血症（0%、2.0%、0%）、長期試験で発現割合が高かったのは体重増加（14.2%）、脱水、高脂血症、食欲亢進（各 1.9%）であった。いずれの試験でも重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。また、いずれの試験でも耐糖能に関連する臨床検査値である HbA1c 及び血糖の平均値の変動はなく、血糖の顕著な低値（45 mg/dL 以下）又は高値（空腹時 126 mg/dL 以上、随時 200 mg/dL 以上）を示した被験者もいなかった（2.7.4.3.1 項、2.7.4.3.2 項参照）。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、耐糖能異常関連有害事象として PT 別で口渇（14.0%）、体重減少（8.1%）、血中トリグリセリド増加（5.3%）、血中コレステロール増加（3.2%）、体重増加（1.4%）、尿中ブドウ糖陽性（1.4%）、食欲亢進（1.4%）等、成人長期投与試験では口渇（17.0%）、血中トリグリセリド増加（10.5%）、体重増加（7.3%）、食欲亢進（6.5%）、体重減少（4.5%）、尿中ブドウ糖陽性（2.6%）、血中コレステロール増加（1.6%）等が発現した。

以上より、小児での耐糖能異常関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.9　自殺関連（2.7.4.2.1.5.9 項）

統合失調症患者の自殺リスクは一般集団よりも高いといわれており、非定型抗精神病薬投与中は高リスク患者に対し管理が必要である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験（891 名）では自殺・自殺念慮の副作用は認められなかったが、製造販売後に自殺既遂を含む自殺企図及び自殺念慮の副作用が報告されており、ロナセン経口剤の添付文書では、特定の背景を有する患者に関する注意及びその他の副作用の項で、自殺企図及び自殺念慮等に対して注意喚起している。また、ロナセンテープ剤の臨床試験では自殺既遂（死亡）が 1 名に発現したがブロナンセリンとの因果関係は否定され、その他自殺企図が 1/721 名（0.1%）、自殺念慮が 8/721 名（1.1%）に発現した。小児を対象とした臨床試験では自殺関連有害事象に加え、CGI-SS の悪化率（2.7.4.4.5 項）もあわせて評価した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で自殺関連有害事象は発現しなかった。長期試験では 6.6%に発現し、PT 別では故意の自傷行為［3 名（2.8%）、いずれも非重篤］、自殺既遂［2 名（1.9%）、いずれも重篤］、自殺念慮［1 名（0.9%）、重篤］、自殺企図［1 名（0.9%）、重篤］であった。自殺既遂（2 名）はいずれも治験薬との因果関係は否定された（2.5.5.5.2.1 項参照）。その他の重篤な有害事象である自殺企図（1 名）は重度で投与中止となり、自殺念慮（1 名）は中等度で投与は継続された。また、検証試験では 6 週時まで、長期試験では 52 週時までのうちで最も CGI-SS スコアが高かった評価での CGI-SS の悪化率は、検証試験のプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で 4.3%、0%及び 1.9%、長期試験の Overall で 3.8%であり、いずれの試験でもロナセン経口剤投与後に自殺リスクの明らかな悪化はみられなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、自殺関連有害事象として PT 別で企図的過量投与（0.4%）及び自殺企図（0.4%）、成人長期投与試験では自殺念慮（0.5%）及び自殺既遂（0.3%）が発現した。なお、成人第 3 相試験での対照薬であるリスペリドンでは自殺既遂が 0.7%（1/145 名）に発現した。

また、他の抗精神病薬であるアリピプラゾールは、米国で小児の統合失調症に対して開始用量 2 mg/日、推奨用量 10 mg/日、最大用量 30 mg/日で承認されており、日本人の小児統合失調症に対する臨床試験で重篤な有害事象として、6 週間投与で自殺企図が 1/30 名（6～12 mg/日群）及び 1/41 名（24～30 mg/日群）に発現し、52 週間投与で自殺念慮が 1/68 名（1.5%）に発現したと報告されている[文献 1)]。成人に対する他の非定型抗精神病薬の臨床試験で報告された自殺念慮の発現状況は、約 1 年間投与でブレクスピプラゾール 2.5%（7/281 名）[文献 2)]、アセナピン 1.9%（3/157 名、重篤な自殺念慮）[文献 3)]で、自殺既遂はパリペリドンの短期投与試験で 1 名[文献 4)]、アセナピンの長期投与試験で 2.3%（1/44 名）[文献 3)]であった。

以上より、小児での自殺関連有害事象の発現リスクは成人及び他の非定型抗精神病薬と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様に注意喚起する必要があると考えられた。

2.5.5.5.3.10 QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連（2.7.4.2.1.5.10 項）

QT 延長はトルサード ド ポアントや突然死のリスクファクターであり、発現した場合重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験で心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）［19/891 名（2.1%)］、心室性期外収縮［7/891 名（0.8%)］等（いずれも非重篤）の副作用が認められ、製造販売後にも QT 延長との関連は不明であるものの突然死等の致死的な事例が複数報告されており、ロナセン経口剤の添付文書ではその他の副作用の項に心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）、頻脈、徐脈、不整脈等を記載し注意喚起している。また、ロナセンテープ剤の臨床試験でも、心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の変化等）6/721 名（0.8%)、心室性期外収縮 1/721 名（0.1%）等が認められ、重篤な副作用として原因不明の突然死 1/721 名（0.1%）が認められた。小児の臨床試験では QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象に加え、12 誘導心電図検査（2.7.4.4.3 項）もあわせて評価した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象は発現せず、長期試験では 1.9%に発現し、PT は心電図 QT 延長、意識消失（各 0.9%）であった。重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。12 誘導心電図は 2.5.5.6.4 項に示すとおり、心電図総括評価責任者によりロナセン経口剤が QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと判断された。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象として PT 別で心電図 QT 補正間隔延長（0.7%)、心電図 QT 延長（0.4%)、痙攣（0.4%)、成人長期投与試験では心電図 QT 補正間隔延長（0.3%)、痙攣（0.3%）が発現した。

以上より、小児での QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.11 中枢神経系、鎮静関連、転倒・外傷関連、敵意・攻撃性関連（2.7.4.2.1.5.11 ～2.7.4.2.1.5.14 項）

抗精神病薬は、自動車の運転や機械の操縦の際に危険を伴う鎮静、転倒・外傷等の中枢神経系の有害事象を発現する場合、又は敵意・攻撃性等の統合失調症の陽性症状を悪化させる場合がある。ロナセン経口剤の添付文書では、重要な基本的注意の項で眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、興奮、誇大性、敵意等の陽性症状に対する注意喚起を行い、その他の副作用に過鎮静、攻撃性等を記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で中枢神経系有害事象はプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 25.5%、51.0%及び 62.3%、長期試験の Overall で 58.5%に発現した。検証試験では重篤な事象はなく、長期試験では統合失調症 10 名（うち 4 名が重度)、自殺既遂 2 名（いずれも重度)、自殺企図（重度)、自殺念慮、衝動行為が各 1 名に発現した。重度の事象は、検証試験で統合失調症（2 名、1 名、1 名)、傾眠（0 名、

0名、1名)、長期試験では統合失調症6名、自殺既遂2名、自殺企図1名、攻撃性1名に発現した。重度の事象は、統合失調症の1名を除きいずれも投与中止となった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第3相試験のロナセン経口剤群では、器官別大分類（以下、SOC）が神経系障害及び精神障害に該当する有害事象は69.5%及び60.7%、成人長期投与試験では67.8%及び57.1%に発現した。PT別では成人第3相試験のロナセン経口剤群で不眠症（41.8%)、振戦（30.9%)、運動緩慢（30.2%)、アカシジア（28.1%)、不安（22.8%)、易刺激性（20.0%）等、成人長期投与試験では不眠症（39.0%)、易刺激性（27.2%)、不安（26.7%)、傾眠（26.4%)、頭痛（23.0%)、アカシジア（21.2%)、振戦（20.2%）等が発現した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で鎮静関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ2.1%、17.6%及び24.5%、長期試験のOverallで13.2%に発現した。PT別で発現割合が高かった有害事象は傾眠で、検証試験のプラセボ群、8 mg/日群及び16 mg/日群で2.1%、15.7%及び18.9%、長期試験のOverallで9.4%に発現した。いずれの試験でも重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は、検証試験で傾眠が8 mg/日群の1名、16 mg/日群の2名（うち1名は重度)、倦怠感が16 mg/日群の1名に発現した。傾眠1名のほかに重度の事象はなかった。長期試験では中止に至った事象及び重度の事象はなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第3相試験のロナセン経口剤群では、鎮静関連有害事象としてPT別で傾眠（18.2%)、倦怠感（17.9%)、鎮静（4.9%)、意識レベルの低下（1.1%)、成人長期投与試験では傾眠（26.4%)、倦怠感（21.2%)、鎮静（6.8%)、昏睡（0.3%)、昏迷（0.3%）が発現した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で転倒・外傷関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ12.8%、13.7%及び17.0%、長期試験のOverallで24.5%に発現した。PT別で発現割合が高かった事象は、検証試験では皮膚擦過傷（6.4%、3.9%、7.5%)、長期試験では皮膚擦過傷（10.4%)、創傷（7.5%)、挫傷（5.7%）であった。いずれの試験でも重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第3相試験のロナセン経口剤群では、転倒・外傷関連有害事象としてPT別で挫傷（3.2%)、擦過傷（2.8%)、皮膚裂傷（1.1%）等、成人長期投与試験では挫傷（5.2%)、擦過傷（3.9%)、裂傷（1.6%)、関節捻挫（1.0%）等が発現した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で敵意・攻撃性関連有害事象は発現しなかった。長期試験ではOverallで敵意・攻撃性関連有害事象は3.8%に発現し、PT別では攻撃性、脱抑制、衝動行為、易刺激性が各0.9%に発現した。重篤な事象は衝動行為が1名、投与中止に至った事象は攻撃性（重度）が1名に発現した。攻撃性のほかに重度の事象はなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第3相試験のロナセン経口剤群では、敵意・攻撃性関連有害事象としてPT別で易刺激性（20.0%)、易興奮性（15.4%)、皮膚裂傷（1.1%)

等、成人長期投与試験では易刺激性（27.2%）、易興奮性（17.0%）、裂傷（1.6%）等が発現した。

以上より、中枢神経系、鎮静関連、転倒・外傷関連、敵意・攻撃性関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.12 心血管系（2.7.4.2.1.5.15 項）

高血糖や脂質異常などの代謝系の異常は心疾患疾患のリスクを高める要因であり、心血管疾患は発現すると致死的となる可能性がある。ロナセン経口剤の添付文書では、特定の背景を有する患者に関する注意の項に心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者を記載し、その他の副作用の項に血圧上昇、血圧低下、心電図異常等を記載して注意喚起している。小児の臨床試験でのバイタルサインは 2.5.5.6.2 項（2.7.4.4.1 項）で評価した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で心血管系有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 0%、2.0%及び 1.9%、長期試験では 5.7%に発現した。PT 別では、検証試験で拡張期血圧低下が 8 mg/日群の 1 名（2.0%）、低血圧が 16 mg/日群の 1 名（1.9%）、長期試験では頻脈が 2 名（1.9%）、徐脈、洞性頻脈、血圧上昇、心電図 QT 延長、低血圧が各 1 名（各 0.9%）に発現した。いずれの試験でも重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。2.5.5.6.2 項に示すとおり、バイタルサインには臨床的に問題となる変動はみられなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、心血管系有害事象として PT 別で頻脈（3.2%）、血圧上昇（2.8%）、血圧低下（2.8%）、心室性期外収縮（1.8%）、心電図Ｔ波振幅減少（1.4%）、徐脈（1.1%）、心電図Ｔ波逆転（1.1%）、起立血圧上昇（1.1%）等、成人長期投与試験では、頻脈（8.1%）、血圧低下（5.2%）、血圧上昇（4.5%）、起立性低血圧（3.9%）、徐脈（3.7%）、起立血圧低下（2.6%）、心電図異常（1.3%）、起立血圧上昇（1.0%）、心室性期外収縮（1.0%）等が発現した。

以上より、小児での心血管系有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.13 プロラクチン増加関連（2.7.4.2.1.5.16 項）

ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する抗精神病薬は高プロラクチン血症を引き起こすことが知られており、高プロラクチン血症は無月経、女性化乳房、性機能障害などと関連する。ロナセン経口剤の添付文書では、その他の副作用の項にプロラクチン上昇、月経異常、乳汁分泌を記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験でプロラクチン増加関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 4.3%、15.7%及び 32.1%、長期試験の Overall では 22.6%に発現した。PT 別では、検証試験で高プロラクチン血症（2.1%、

9.8%、17.0%)、血中プロラクチン増加 (2.1%、5.9%、13.2%)、乳汁漏出症 (0%、0%、1.9%) が発現し、長期試験で高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加 (各 9.4%) の発現割合が高かった。いずれの試験でも死亡に至った事象、重篤な事象及び重度の事象はなかった。投与中止に至ったのは、検証試験では 16 mg/日群の血中プロラクチン増加 (軽度) 1 名で、長期試験では投与中止に至ったものはなかった。また臨床検査値の血清プロラクチンは、検証試験の女性ではベースラインがプラセボ群で 30.9 (33.59) μg/L、8 mg/日群 34.8 (37.04) μg/L、16 mg/日群 35.4 (34.38) μg/L で、6 週時 LOCF のベースラインからの変化量がプラセボ群で−9.4 (36.25) μg/L、8 mg/日群で 0.55 (28.65) μg/L、16 mg/日群で 8.2 (47.39) μg/L で、6 週時 LOCF にプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で増加した。検証試験の男性では増加せず、長期試験では男性及び女性のいずれでも増加しなかった (2.7.4.3.1 項参照)。プロラクチン値の顕著な高値 (男女とも基準値上限以上) を示した被験者は、検証試験では女性でプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で 25.9%、67.9%及び 66.7%、男性で 35.0%、85.7%及び 91.3%であり、女性及び男性のいずれでもプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で多かった。長期試験の Overall では女性で 78.3%、男性で 93.2%であった (2.7.4.3.2 項参照)。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、プロラクチン増加関連有害事象として PT 別で血中プロラクチン増加 (28.8%)、月経障害 (2.8%)、乳汁漏出症 (1.1%)、高プロラクチン血症 (0.7%)、成人長期投与試験では、血中プロラクチン増加 (28.5%)、月経障害 (3.1%)、高プロラクチン血症 (1.8%)、乳汁漏出症 (0.5%)、射精障害 (0.5%) 等が発現した。

以上より、小児でのプロラクチン増加関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.14 体重増加関連、体重減少関連 (2.7.4.2.1.5.17 項、2.7.4.2.1.5.18 項)

体重増加は生活習慣病につながり心血管疾患などの重大な転帰に至る可能性があり、体重減少は小児で発育障害につながる可能性がある。ロナセン経口剤の添付文書では、その他の副作用の項に体重増加、体重減少、食欲不振、食欲亢進を記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で体重増加関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で 2.1%、3.9%及び 0%、長期試験の Overall では 17.0%に発現した。PT 別では検証試験の 8 mg/日群で体重増加 (3.9%)、長期試験の Overall で体重増加 (14.2%)、食欲亢進 (1.9%) 及び摂食障害 (0.9%) が発現した。重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、体重増加関連有害事象として PT 別で体重増加 (1.4%)、食欲亢進 (1.4%)、飢餓 (0.4%)、成人長期投与試験では体重増加 (7.3%)、食欲亢進 (6.5%)、過食 (0.3%) が発現した。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で体重減少関連有害事象は、プラセボ群、

8 mg/日群及び 16 mg/日群で 2.1%、2.0%及び 0%、長期試験の Overall では 2.8%に発現した。PT 別では検証試験の 8 mg/日群で食欲減退（2.0%）、長期試験で体重減少、食欲減退、拒食、摂食障害（各 0.9%）が発現した。重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、体重減少関連有害事象として PT 別で食欲不振（16.8%）、体重減少（8.1%）、食欲減退（0.7%）、拒食（0.4%）、成人長期投与試験では食欲不振（15.7%）、体重減少（4.5%）、食欲減退（0.5%）が発現した。

以上より、小児での体重増加及び体重減少関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.15 脂質代謝異常関連（2.7.4.2.1.5.19 項）

脂質代謝異常は生活習慣病につながり、心血管疾患などの重大な転帰に至る可能性がある。ロナセン経口剤の添付文書では、その他の副作用の項にトリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇を記載して注意喚起している。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で脂質代謝異常関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 0%、3.9%及び 0%、長期試験の Overall では 3.8%に発現した。PT 別では、検証試験で脂質異常症（0%、2.0%、0%）、高トリグリセリド血症（0%、2.0%、0%）、長期試験では高脂血症（1.9%）、血中トリグリセリド増加、脂質異常症（各 0.9%）が発現した。重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。また脂質代謝異常に関連する臨床検査値である総コレステロール及びトリグリセリドの平均値は、いずれの試験でも変動しなかった（2.7.4.3.1 項参照）。総コレステロールの顕著な高値（空腹時 240 mg/dL 以上）が検証試験で 2.2%（1/46 名）、0%及び 7.8%（4/51 名）、長期試験の Overall で 3.0%（3/101 名）にみられた。女性での空腹時トリグリセリドの顕著な高値（170 mg/dL 以上）が、検証試験で 0%、17.9%（5/28 名）及び 3.3%（1/30 名）、長期試験で 20.3%（12/59 名）にみられた。男性での空腹時トリグリセリドの顕著な高値（200 mg/dL 以上）は 5.3%（1/19 名）、0%及び 4.8%（1/21 名）、長期試験で 9.5%（4/42 名）にみられた（2.7.4.3.2 項参照）。

ロナセン経口剤の初回申請資料より、成人第 3 相試験のロナセン経口剤群では、脂質代謝異常関連有害事象として PT 別で血中トリグリセリド増加（5.3%）、血中コレステロール増加（3.2%）、脂質増加（0.7%）、成人長期投与試験では血中トリグリセリド増加（10.5%）、血中コレステロール増加（1.6%）、脂質増加（1.0%）等が発現した。

以上より、小児での脂質代謝異常関連有害事象の発現リスクは成人と比べて高いものではなかった。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.16 発育障害関連（2.7.4.2.1.5.20 項）

発達過程にある小児では、発育障害関連の有害事象を注視する必要がある。

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で発育障害関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群（以下同順）でそれぞれ 2.1%、3.9%及び 0%、長期試験では 14.2%に発現した。PT 別では、検証試験で体重増加が 8 mg/日群で 3.9%、体重減少がプラセボ群で 2.1%、長期試験で体重増加（14.2%）、体重減少（0.9%）が発現した。いずれの試験でも重篤な事象、投与中止に至った事象及び重度の事象はなかった。また、検証試験で体重の平均値はいずれの群でも投与後 6 週時までベースラインからの大きな変動はなく、体重の z-スコア及びパーセンタイルにも大きな変化はなかった（2.5.5.6.3 項、2.7.4.4.2 項）。長期試験でも最終評価時（LOCF）に体重の平均値に大きな変動はなく、体重及び身長の z-スコア及びパーセンタイルでも臨床的に問題となる変動はなかった。

以上より、体重増加又は体重減少を除く他の発育障害関連有害事象は発現しなかったこと、及び成長に関連する体重及び身長に臨床的に問題となる変動はなかったことから、発育障害に対する注意喚起は不要と考える。一方、体重増加及び体重減少は発現したことから、2.5.5.5.3.14 項で示したとおり、体重増加又は体重減少関連有害事象の発現に対しては小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

2.5.5.5.3.17 横紋筋融解症

横紋筋融解症は、急性腎障害や呼吸困難、多臓器不全などを併発し、重大な転帰に至る可能性がある副作用である。ロナセン経口剤の承認までの国内臨床試験（891 名）及びロナセンテープ剤の臨床試験（721 名）で横紋筋融解症は発現しなかった。ロナセン経口剤の製造販売後には横紋筋融解症の重篤例が報告されており、ロナセン経口剤の添付文書では横紋筋融解症を重大な副作用として注意喚起している。

横紋筋融解症は、小児の統合失調症患者を対象とした検証試験及び長期試験、成人の臨床試験のいずれでも発現しなかった。横紋筋融解症が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること及びロナセン経口剤の製造販売後の報告事例を踏まえ、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える。

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

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で、プロラクチン値以外の臨床検査値に特に変動はみられなかった。長期試験ではいずれの項目も投与後に臨床的に問題となる変動はみられなかった。プロラクチン値については 2.5.5.5.3.13 項に示す。

2.5.5.6.2 バイタルサイン

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）に特に変動はみられず、顕著な異常値を示した被験者の割合もプラセボ群と比べて大きな

違いはなかった。長期試験ではいずれの項目も DB ベースラインから大きく変動しなかった。Overall（105 名）のうち顕著な異常値を示した被験者は、拡張期血圧の低下 15 名及び上昇 15 名、脈拍数の減少 4 名及び増加 2 名、収縮期血圧の低下 6 名及び上昇 15 名であった。いずれも被験者の生理的変動又は一過性のものであると考えられた。

以上より、小児の統合失調症患者を対象とした臨床試験ではバイタルサインに臨床的に問題となる変動はみられなかった。

2.5.5.6.3　体重、身長、BMI

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で、いずれの群でも体重及び BMI の平均値、体重の z-スコア及びパーセンタイルに大きな変動はみられなかった。

長期試験の Overall で体重［Mean（SD）］は最終評価時（LOCF）に DB ベースラインからの変化量が 2.75（5.379） kg であり大きな変動はなく、身長及び BMI の平均値も投与後に DB ベースラインからの大きな変動はなかった。体重及び身長の z-スコア及びパーセンタイル値のいずれでも DB ベースラインに比べて投与後に臨床的に問題となる変動はなかった。なお、2.5.5.5.3.14 項に示すとおり、体重増加の有害事象は 15 名（14.2%）、体重減少が 1 名（0.9%）に発現した。それらの被験者のうち DB ベースラインに比べ最終評価時（LOCF）の体重が 7%以上増加したのは 14 名で、7%以上減少した被験者はいなかった（2.7.4.4.2 項参照）。

以上より、小児の統合失調症患者を対象とした臨床試験では体重及び BMI の平均値、体重の z-スコア及びパーセンタイルに大きな変動はなかったが、長期試験で体重増加の有害事象が発現しており、小児でも成人と同様の注意喚起が必要であると考える（2.5.5.5.3.14 項参照）。

2.5.5.6.4　12 誘導心電図検査

小児の統合失調症患者を対象とした検証試験で、心電図パラメータ［心拍数、RR 間隔、PR 時間、QRS 幅、Bazett 補正法及び Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（以下、QTcB、QTcF）］のうち、QTcF 及び RR 間隔はプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で変動が大きく、最終評価時の平均変化量は QTcF が 0.40 msec、1.18 msec 及び 5.67 msec、RR 間隔が−8.6 msec、71.6 msec 及び 68.1 msec であった。長期試験ではいずれの心電図パラメータも DB ベースラインに比べて投与後に臨床的に問題となる変動はなかった。

顕著な PR 間隔延長（16 歳未満：180 msec 超、16 歳以上：200 msec 超）が検証試験ではプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 3 名、1 名及び 1 名、長期試験（Overall の 104 名中、以下同様）で 2 名、顕著な QRS 幅延長（16 歳未満：110 msec 超、16 歳以上：120 msec 超）が検証試験で 0 名、0 名及び 2 名、長期試験で 2 名にみられた。顕著な QTcB 高値（投与後に 460 msec 超）は検証試験で 1 名、4 名及び 1 名、長期試験で 4 名、顕著な QTcB 延長（ベースラインから 60 msec 以上延長）が検証試験で 1 名、0 名及び 1 名、長期試験で 3 名にみられた。顕著な QTcF 高値（投与後に 460 msec 超）が検証試験で 0 名、1 名

及び 0 名、長期試験で 2 名、顕著な QTcF 延長（ベースラインから 60 msec 以上延長）が検証試験で 1 名、0 名及び 1 名、長期試験で 1 名にみられた。

これらの変動を含め心電図総括評価責任者が心電図の所見判読を行い、QTc 延長に対する影響を総合的に判断し、ロナセン経口剤が QT 間隔を延長する作用を有しているとは言えないと判断された（2.7.4.4.3 項参照）。

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　年齢、性別、体重

検証試験では年齢（15 歳未満、15 歳以上）別、性別及び体重（50 kg 未満、50 kg 以上）別で、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、錐体外路症状関連有害事象、発育障害関連有害事象及びそれらの副作用の発現状況に、特に大きな違いがある部分集団はみられなかった（2.7.4.5.1 項参照）。プロラクチン増加関連有害事象は、8 mg/日群及び 16 mg/日群のいずれでも体重 50 kg 未満の集団の方が 50 kg 以上の集団より発現割合が高かった（2.7.4.5.1 項参照）が、それぞれの部分集団で被験者数が少ないため、体重による影響かどうか明らかにはならなかった。長期試験では、年齢、性別、体重別で、いずれの有害事象及び副作用の発現状況にも特に大きな違いがある部分集団はみられなかった。

また、小児でのブロナンセリン経口投与後の薬物動態学的特性は年齢、性別又は体重の影響を受けないと考えられた（2.5.3.1 項参照）。

以上より、小児で 15 歳以上か 15 歳未満の年齢別、性別及び体重別での注意喚起は必要ないと考えられた。

2.5.5.7.2　発症回数

検証試験では発症回数（1 回、2 回以上）別で、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、錐体外路症状関連有害事象、発育障害関連有害事象及びそれらの副作用の発現状況に、特に大きな違いがある部分集団はみられなかった（2.7.4.5.1 項参照）。

プロラクチン増加関連有害事象は、初発（発症回数が 1 回）の集団ではプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群（以下同順）で 5.3%（2/38 名）、19.0%（8/42 名）及び 44.4%（16/36 名）に発現し、発症 2 回以上の集団ではそれぞれ 0%（0/7 名）、0%（0/8 名）及び 6.3%（1/16 名）に発現した。各群を集団間で比べるといずれの群も初発の集団の方が発症 2 回目以上の集団より発現割合が高かったが、それぞれの部分集団で被験者数が少ないため、発症回数による影響かどうか明らかにはならなかった。長期試験では、発症回数別で、いずれの有害事象及び副作用の発現状況にも特に大きな違いがある部分集団はみられなかった。

以上より、小児で発症回数別での注意喚起は必要ないと考えられた。

2.5.5.7.3　肝機能障害患者、腎機能障害患者

ブロナンセリンは主に肝臓で代謝され、肝機能障害のある患者では血中ブロナンセリン濃度が上昇する可能性があるため、ロナセン経口剤の添付文書で特定の背景を有する患者

に関する注意の項に肝機能障害患者を記載し注意喚起している。

小児の統合失調症を対象としたいずれの臨床試験でも、肝機能及び腎機能に関する選択基準・除外基準は設定しなかった（2.7.4.1.1.1.2 項参照）。検証試験に組み入れられた被験者のうち、4 名が SOC 肝胆道系障害の合併症（胆嚢ポリープ、肝機能異常、脂肪肝、肝障害）があり、SOC 腎および尿路障害の合併症を有する被験者はいなかった。肝機能及び腎機能障害を有する被験者が少数であるため、合併の有無別での部分集団解析は実施しなかった。

小児では年齢が低いほど肝機能及び腎機能が未発達である可能性があるが、年齢別の部分集団解析で有害事象に差がみられなかったこと（2.5.5.7.1 項）から、肝機能及び腎機能の成熟度により安全性に違いはみられなかったと考える。したがって、小児で新たな又は更なる注意喚起は必要なく、小児でも成人と同様の注意喚起が必要と考える。なお、ブロナンセリンの主要排泄経路は肝代謝で尿中に未変化体は認められず（2.7.2.1 項参照）、ロナセン経口剤の血中濃度は腎機能の影響を受けにくいため、成人と同様に、腎機能に関連する注意喚起は不要と考える。

2.5.5.7.4　前治療薬

検証試験及び長期試験のいずれでも、抗精神病薬の前治療の有無別で有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、錐体外路症状関連有害事象、発育障害関連有害事象及びそれらの副作用の発現状況に大きな違いはなかった。したがって、小児で抗精神病薬の前治療の有無別での注意喚起は必要ないと考えられた。

2.5.5.7.5　薬物相互作用

ブロナンセリンは主として CYP3A4 によって代謝されることから、ロナセン経口剤の添付文書では CYP3A4 を強く阻害する薬剤は併用禁忌とし、CYP3A4 を阻害しロナセン経口剤の経口クリアランスを減少させる可能性のあるいくつかの薬剤及び食品、並びに CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用注意としている。小児を対象とした臨床試験では、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品を併用禁止薬として設定した。

検証試験では CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品を併用した被験者はいなかった。長期試験では、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を 4 名が、食品を 1 名が併用し、当該被験者でそれらの併用期間に薬物相互作用によると考えられる有害事象の報告はなかった。

ブロナンセリンはアドレナリンとの併用により、アドレナリンの作用を逆転させ重篤な血圧降下を起こすことがあることから、ロナセン経口剤の添付文書ではアドレナリンはアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除き併用禁忌となっている。小児を対象とした臨床試験では、アドレナリンを併用禁止薬として設定した（2.7.3.1.3 項参照）。検証試験ではアドレナリンを併用した被験者はおらず、長期試験では 2 名が併用した。当該被験者でアドレナリン併用期間に薬物相互作用によると考えられる有害事象の報告はなかった。また、小児でのブロナンセリン経口投与後の薬物動態学的特性より、小児で特に注意すべきと考えられた併用薬はなかった（2.5.3.1 項参照）。

以上より、小児で新たな薬物相互作用に関する情報は得られておらず、小児でも成人と同様の注意喚起が必要と考える。

2.5.5.8　安全性に関するその他の情報

2.5.5.8.1　妊婦、授乳婦

臨床試験では妊婦及び授乳婦は被験者から除外し、治験中に妊娠した被験者は検証試験ではいなかったが、長期試験では1名でDay 327に妊娠（妊娠20週）が判明した（2.7.4.5.4項参照）。ロナセン経口剤の市販後データで、妊産婦への投与情報が再審査期間中に135名、再審査期間後1年間に27名（追跡調査を含む）で報告されたが（2.7.4.6項参照）、新たな注意喚起につながる妊娠及び授乳時の安全性に関する新たな情報は得られなかった。

ロナセン経口剤の添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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、授乳婦は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することと記載されており、新たな又は更なる注意喚起は必要ないと考える。

2.5.5.8.2　過量投与

ロナセン経口剤の成人に対する臨床試験で、申請用量（8～24 mg/日）を超えた用量が5名に投与された。いずれも最高48 mg/日まで投与されたが、24 mg/日を超える用量の投与期間に重篤な有害事象の発現はなく、有害事象の程度が増悪することもなかった。ロナセン経口剤の市販後データでは、再審査期間中の製造販売後臨床試験より企図的過量投与による死亡が1名、再審査期間後に過量投与が3名報告されたが、新たな注意喚起の必要性は示唆されなかった。

小児の検証試験では過量投与によると考えられる有害事象の報告はなく、長期試験では衝動行為（重篤）を発現した被験者が治験薬を1日に112 mg服薬したが、同時期に報告された他の有害事象は発熱のみで、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。

2.5.5.8.3　薬物乱用

これまでにロナセン経口剤で、薬物依存性を評価した臨床試験は実施していない。また、小児を対象とした検証試験及び長期試験で薬物依存性を示唆する有害事象は発現しなかった。成人を対象とした臨床試験及び市販後（2.7.4.6項参照）でも、薬物依存性を示唆する有害事象は発現せず、新たな注意喚起の必要性は示唆されなかった。

2.5.5.8.4　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価した臨床試験は実施していない。悪性症候群について、2.5.5.5.3.1項で検討した。

2.5.5.8.5　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

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に対する注意喚起の必要性について、2.5.5.5.3.11 項で検討した。

2.5.5.8.6　市販後データ

ロナセン経口剤の再審査期間終了時までの国内における総推定患者数は 100.6 万人であった。再審査期間中（2008 年 1 月 25 日～2018 年 1 月 24 日）に使用成績調査、使用成績調査の 1 年の追跡調査、糖尿病合併例に対する特定使用成績調査、初発例に対する特定使用成績調査、急性増悪期患者に対する特定使用成績調査、製造販売後臨床試験 2 試験［AD-5423 製造販売後臨床試験－被験者の要請による長期投与試験の継続、ロナセン®（ブロナンセリン）の統合失調症患者を対象とした PET によるドパミン D_2 受容体占有率の検討］を実施した。これらの調査及び製造販売後臨床試験でロナセン経口剤の安全性・有効性に関し、特に対応が必要と考えられた事項はなかった。

各調査等に登録された 12～18 歳の小児患者は、合計 111 名であった。このうち重篤な副作用は、高インスリン血症が 1 件報告され、転帰は未回復であった（MedDRA/J ver.20.1）。また、再審査期間中に、医薬品副作用・感染症症例報告書を提出した重篤な副作用 501 名（669 件）のうち、12～18 歳での報告は 9 件であった。各調査等に登録された患者での報告以外の 8 件はいずれも自発報告で、ジストニア 3 件、アカシジア 1 件、錐体外路障害 1 件、徐脈 1 件、不規則月経 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件であった（MedDRA/J ver.20.1）。転帰はジストニアのうち 1 件が未回復であったがその他はいずれも回復又は軽快であった。

また、各調査等で、安全性に対する年齢の影響を検討するため、10 歳から 10 歳ごとに年齢を区分し、副作用の発現状況を比較した。使用成績調査で、年齢が低い群ほど副作用の発現割合が高い傾向がみられたが、発症回数による影響と考えられた（2.7.4.6.1 項参照）。特定使用成績調査（糖尿病合併例）では、年齢が高い群ほど副作用の発現割合が高い傾向がみられ、使用成績調査（追跡調査）、特定使用成績調査（初発例）及び特定使用成績調査（急性増悪期）では、年齢による影響はみられなかった。これらの各調査等では、年齢が低い場合に副作用の発現割合が高くなることはなかった。

再審査申請の対象期間以降となる 2018 年 1 月 25 日～2019 年 1 月 24 日の期間にブロナンセリンを投与された推定患者数は日本、韓国及び中国で約 196,000 名であった。副作用は 1164 名で 1490 件が報告され、そのうち重篤な副作用は 66 件［未知重篤 15 件（うち死亡 4 件）、既知重篤 51 件（うち死亡 2 件）］、非重篤な副作用は未知が 63 件、既知が 1361 件であった。これらの報告で、特に対応が必要と考えられる事項はなかった。また、重篤な副作用のうち、年齢が 12～18 歳の小児での報告は 2 名に 3 件あり、1 名は悪性症候群、1 名は食欲減退及び体重減少を発現した。

以上の市販後データから小児の統合失調症で、成人での注意喚起に追加して特に注意喚起すべきと考えられたリスクはなかった。

2.5.5.9　安全性の結論

ロナセン経口剤の小児統合失調症患者での安全性を、検証試験及び長期試験の 2 試験で評価した。検証試験でプラセボ群と比べて 8 mg/日群及び 16 mg/日群で発現割合が高かった有害事象は、アカシジア、傾眠、高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加、振戦及びジストニアであった。長期試験では発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎、統合失調症、アカシジア、頭痛、振戦、嘔吐、体重増加、ざ瘡、ジストニア、皮膚擦過傷、便秘であり、投与後半年以降に初めて発現する被験者が多かった有害事象はなかった。

検証試験では死亡した被験者はなく、長期試験では自殺既遂により 2 名が死亡したがいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は検証試験でプラセボ群の 1 名に統合失調症（重度）が 1 件、8 mg/日群の 1 名に過換気（中等度）が 1 件発現した。長期試験で死亡を含む重篤な有害事象は 17 名に 18 件発現し、死亡以外の重篤な有害事象は統合失調症が 10 名（9.4%）、レンサ球菌性咽頭炎、各種物質毒性、衝動行為、自殺念慮、自殺企図が各 1 名（0.9%）に発現した。重篤な有害事象のうち因果関係が否定されなかったのは、検証試験では過換気（8 mg/日群 1 名、中等度）で、事象に対する治療後に回復し治験薬の投与は継続された。長期試験では統合失調症（重度）1 名で、治験薬の投与を中止して回復した。有害事象により投与を中止した被験者は検証試験でプラセボ群、8 mg/日群及び 16 mg/日群で 3 名（6.4%）、5 名（9.8%）及び 6 名（11.3%）、長期試験で 9 名（8.5%）であった。

注目すべき有害事象として悪性症候群関連、錐体外路症状関連、消化器系、低ナトリウム血症及び SIADH 関連、血液障害関連、肺塞栓症・深部静脈血栓症関連、肝機能障害関連、耐糖能異常関連、自殺関連、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連、中枢神経系、鎮静関連、転倒・外傷関連、敵意・攻撃性関連、心血管系、プロラクチン増加関連、体重増加関連、体重減少関連、脂質代謝異常関連、発育障害関連を検討した。成人又は他の抗精神病薬と比べて、小児の統合失調症で発現リスクが高くなった事象はみられなかった。

以上より、小児の統合失調症に対するロナセン経口剤の安全性プロファイルを検討し、既存のロナセン経口剤の添付文書に追加して注意喚起する必要はなく、小児に対しても成人と同様に注意喚起する必要があると考えられた。

【2.5.5 で使用した参考文献】

1) Matsumoto H, Ishigooka J, Ono H, Tadori Y. Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(9):701-12. 【5.4.35】

2) Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(6):445-53. 【5.4.36】

3) 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. 【5.4.37】

4) 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 徐放錠のプラセボ対照二重盲検比較試験. 臨床精神薬理.2010;13:2077-103. 【5.4.38】

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[文献 1)]、18 歳より前に発症するとその後の重症度が高くなることが報告されている[文献 2)]。また、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あり[文献 3)]、初回エピソードに対する治療開始が遅れると陽性症状や社会機能がより悪化することが報告されている[文献 4)]。更に不十分な治療が自殺や引きこもりのリスクに繋がるおそれもある[文献 5), 6)]。加えて、思春期という人生早期に発症し長期にわたって生活上の困難が続くことから[文献 7)]、その後の就学・就労等、様々な社会参加に影響を及ぼすこと[文献 8)]が問題となっている。よって、小児の統合失調症に対して早期に介入し適切な治療をすることは社会機能の維持や自殺予防並びに疾患予後の改善を達成するうえで、極めて重要である。

米国児童青年精神医学会が発行した指針では、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であるとされており[文献 9)]、海外ではリスペリドン、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。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[文献 10)]、小児の統合失調症に対して承認された薬剤はなく、20 歳未満の統合失調症患者に対する系統的な治療アルゴリズムは存在しない[文献 11)]。

抗精神病薬の小児患者への使用では体重増加、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[文献 12)]。特に、小児期の肥満は高頻度で成人肥満に移行することが報告されており[文献 13)]、体重増加や糖代謝・脂質代謝関連の副作用は、成人の統合失調症で問題となっているメタボリックシンドロームと密接に関係している。これらの問題は長きにわたって患者の健康を損ない、更にアドヒアランスを悪化させる原因であると考えられるため[文献 14)]、小児の統合失調症患者の長期的な予後を考慮すると、薬物療法でこれらのリスクを軽減させることは重要である。しかしながら、これらの副作用は非定型抗精神病薬の多くで問題となっている。米国の指針では、児童思春期患者に体重増加のリスクを伴う薬剤を第一選択薬として使用することは制限されるべきとされており[文献 9)]、小児患者の薬物療法で安全性と忍容性を考慮した薬剤選択が重要である。

このように本邦では、小児の統合失調症患者に対して発症早期からエビデンスに基づく治療を可能とし、加えて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抗精神病薬が求められている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 小児の統合失調症に対して改善効果を有する

検証試験では主要評価項目である治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］が 16 mg/日群は−9.9（−17.61、−2.25）で、16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証され（p=0.012、MMRM）、effect size は 0.538 であった（2.5.4.2.1 項参照）。海外で統合失調症の小児適応を有している抗精神病薬の PANSS 合計スコア変化

量での effect size が、小児の統合失調症を対象とした二重盲検試験で報告されている。リスペリドンは 0.15～0.6 mg/日群と比較した 1.5～6.0 mg/日群の effect size が 0.49 [文献 15]、オランザピンはプラセボ群と比較した 2.5～20.0 mg/日群の effect size が 0.6 [文献 16]、パリペリドンはプラセボ群と比較した 3 mg/日（体重 51 kg 未満）又は 6 mg/日（体重 51 kg 以上）群及び 6 mg/日（体重 51 kg 未満）又は 12 mg/日（体重 51 kg 以上）群の effect size が 0.62 及び 0.41 [文献 17]、ルラシドンはプラセボ群と比較した 40 mg/日群及び 80 mg/日群の effect size が 0.51 及び 0.48 [文献 18]であった。ロナセン経口剤の effect size は、海外で小児適応を有している抗精神病薬の effect size と大きな違いはなかった。8 mg/日群では治療期 6 週時の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差［LS Mean（95% CI）］は−4.7（−12.49、3.03）で、プラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの（p=0.230、MMRM）、8 mg/日群はプラセボ群と比較して PANSS 合計スコア及び CGI-S スコアの変化量は大きかった。更に、PANSS responder の割合及び CGI-I の改善率も高くなる傾向が認められ（2.5.4.2.1 項、2.5.4.2.2 項参照）、8 mg/日群の有効性が示唆された。

これらの結果から、ロナセン経口剤 8～16 mg/日は小児の統合失調症に対して改善効果を有することが期待される。

2.5.6.2.2　小児の統合失調症に対して長期投与でも有効性を維持することができる

検証試験を完了した被験者を対象に実施した長期試験では、最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアの OP ベースラインからの変化量［Mean（SD）］は、Overall で−6.0（15.77）であり（2.5.4.2.1 項参照）、ロナセン経口剤の効果は長期にわたり維持することが確認された。

Overall で治療を継続した被験者の割合（95% CI）は、24 週で 75.5%（66.1、82.6）、44 週で 62.3%（52.3、70.7）、52 週で 60.4%（50.4、69.0）であり、約 6 割の被験者が 52 週間の治療を継続した（2.5.4.2.5 項参照）。本邦で実施された 13～17 歳の統合失調症を対象としたアリピプラゾールの非盲検試験では、52 週間治療を継続した被験者の割合は 60.3%（41/68 名）であった[文献 19]。また、海外で実施された 13～17 歳の統合失調症を対象としたリスペリドンの非盲検試験で 6 ヵ月間治療を継続した被験者の割合は 75%（209/279 名）、12 ヵ月間で 50%（55/111 名）であった[文献 20]。同様に海外で実施された 12～17 歳の統合失調症を対象としたパリペリドンの非盲検試験では、当初設定された 6 ヵ月間の試験を完了した被験者は 36 名であった。その後、試験期間が 2 年間に延長され、2 年間の試験を完了した被験者は 184 名であり、合計 55%（220/400 名）の被験者が試験を完了した[文献 21]。試験規模や投与期間の違いはあるものの、ロナセン経口剤の治療継続率は、他の抗精神病薬と比較し同程度であった。

長期試験の最終評価時（LOCF）に PANSS スコアの寛解の定義に合致した被験者の割合は 74.3%（78/105 名）であり、寛解を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は 53.8%（57/106 名）であった（2.7.3.3.2.6 項参照）。海外で実施された 12～17 歳の統合失調症を対象としたパリペリドンの 2 年間の非盲検試験で寛解を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は 41.7%と報告されている[文献 21]。長期試験と投与期間が異なるものの、寛解を 6 ヵ月以上継続した被験者の割合は同程度であった。

長期試験での最頻投与量は、4～8 mg/日、10～16 mg/日及び 18～24 mg/日の被験者が 64.2%、28.3%及び 7.5%で、4～8 mg/日の被験者の割合が最も高く、9 割超の被験者で最頻投与量が 16 mg/日以下であった（2.7.3.3.1.5 項参照）。また、治験を中止した割合は、最頻投与量 4～8 mg/日で 42.6%（29/68 名）、10～16 mg/日で 30.0%（9/30 名）、18～24 mg/日で 62.5%（5/8 名）であり、中止した被験者の割合に投与量による違いはなかった（2.7.3.4.1 項参照）。これらのことから、ロナセン経口剤は成人患者に対する維持用量と同じ 8～16 mg/日で、長期的な治療が可能であることが確認された。

以上のとおり、最終評価時（LOCF）の PANSS 合計スコアは OP ベースラインに比べて低下したことが確認され、治療継続率及び寛解率は他の抗精神病薬と比較して同程度であった。また、最頻投与量は 4～8 mg/日の被験者の割合が最も高く、9 割超の被験者で最頻投与量が 16 mg/日以下であったことから、ロナセン経口剤は 8～16 mg/日で長期間効果を維持できることが示唆された。したがって、小児の統合失調症に対してロナセン経口剤 8～16 mg/日は長期投与でも有効性を維持することが期待される。

2.5.6.2.3　小児の統合失調症に対して体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常のリスクが低い

体重増加関連有害事象は、検証試験でプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に 1 名（2.1%）、2 名（3.9%）、0 名（0%）、長期試験の Overall で 17.0%に発現し、重篤な事象及び重度の事象はなかった。いずれの試験でも体重増加関連有害事象の発現により投与を中止した被験者は認められなかった。検証試験の治療期 6 週時（LOCF）の体重は、DB ベースラインから大きな変動は認められず、また、長期試験の最終評価時（LOCF）は DB ベースラインからの変化量［Mean（SD）］が 2.75（5.379）kg であり、長期投与でも大きな変動は認められなかった。更に、体重 z-スコア及び体重パーセンタイル値は、検証試験の治療期 6 週時（LOCF）及び長期試験の最終評価時（LOCF）で、いずれも DB ベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった（2.5.5.5.3.14 項、2.5.5.6.3 項、2.7.4.2.1.5.17 項参照）。

耐糖能異常関連有害事象は、検証試験でプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に 3 名（6.4%）、4 名（7.8%）、2 名（3.8%）、長期試験の Overall で 17.9%に発現し、重篤な事象及び重度の事象はなかった。いずれの試験でも耐糖能異常関連有害事象の発現により投与を中止した被験者は認められなかった。検証試験の治療期 6 週時（LOCF）の血糖及び HbA1c は、いずれも DB ベースラインから大きな変動は認められず、また、長期試験の最終評価時（LOCF）の DB ベースラインからの変化量［Mean（SD）］は、血糖が 2.3（10.05）mg/dL、HbA1c が−0.03（0.228）%であり、長期投与でも大きな変動は認められなかった（2.5.5.5.3.8 項、2.7.4.2.1.5.8 項参照）。

脂質代謝異常関連有害事象合は、検証試験でプラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に 0 名（0%）、2 名（3.9%）、0 名（0%）、長期試験の Overall で 3.8%に発現し、重篤な事象及び重度の事象はなかった。いずれの試験でも脂質代謝異常関連有害事象の発現により投与を中止した被験者は認められなかった。検証試験の治療期 6 週時（LOCF）の総コレステロー

ル及びトリグリセリドは、いずれも DB ベースラインから大きな変動は認められず、また、長期試験の最終評価時（LOCF）の DB ベースラインからの変化量［Mean（SD）］は、総コレステロールが 0.5（26.88） mg/dL、トリグリセリドが 4.4（65.10） mg/dL であり、長期投与でも大きな変動は認められなかった（2.5.5.5.3.15 項、2.7.4.2.1.5.19 項参照）。

以上より、ロナセン経口剤は小児の統合失調症に対して体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常のリスクが低いことが示された。また、本邦で販売されている抗精神病薬を対象としたネットワークメタ解析でロナセン経口剤の体重増加のリスクは最も低いことが示されている[文献 22)]。したがって、メタボリックシンドロームへの移行が起こりにくい可能性がある。更に、アドヒアランス低下の要因である副作用のリスクが低いことで継続的な服薬及び治療が可能となり、服薬中断による再発・再燃のリスクを低減することが期待される。

2.5.6.3　リスク

抗精神病薬は脳内のドパミン D_2 受容体遮断作用により幻覚・妄想などの陽性症状に対する効果を得られるが、一方で錐体外路症状や高プロラクチン血症の副作用が生じるリスクがある[文献 23)]。また、一般的に小児の患者は成人に比べ副作用の発現リスクが高いと言われていることから[文献 12)]、ドパミン D_2 受容体遮断によって生じる錐体外路症状及びプロラクチン増加に注意してロナセン経口剤を小児の統合失調症に投与する必要があるため、リスクと考えた。

2.5.6.3.1　小児の統合失調症に対する錐体外路症状のリスク

非定型抗精神病薬の錐体外路症状のリスクは定型抗精神病薬に比べて低いが、非定型抗精神病薬で錐体外路症状による運動障害は起こることがある[文献 24)]。特に、小児の患者は成人に比べ錐体外路症状による運動障害の発現リスクが高く、注意が必要である[文献 25)]。

検証試験での錐体外路症状関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順（以下同順）に 4.3%、25.5%、50.9%に発現した。実薬合計で 5%以上発現した有害事象は、アカシジア（4.3%、13.7%、32.1%）、振戦（0%、9.8%、9.4%）、ジストニア（0%、2.0%、13.2%）であった。検証試験では実薬群の方がプラセボ群より錐体外路症状関連有害事象の発現割合は高く、用量の増加に伴って高くなる傾向が見られた。また、抗パーキンソン薬を併用した割合は 4.3%、25.5%、37.7%であり、8 mg/日群及び 16 mg/日群で高くなった。長期試験での錐体外路症状関連有害事象は Overall で 38.7%に発現し、5%以上発現した有害事象は、アカシジア（17.9%）、振戦（17.0%）、ジストニア（11.3%）であった。また、長期試験で 1 回でも抗パーキンソン薬を併用した被験者は 45.3%であった。錐体外路症状関連有害事象の発現により投与を中止した被験者は検証試験 16 mg/群の 1 名のみ（アカシジア：中等度）であり、長期試験では 11.3%でロナセン経口剤を減量したものの、中止した被験者はいなかった。更に、いずれも重篤な有害事象及び重度の有害事象はなかった（2.5.5.5.3.2 項、2.7.4.2.1.5.2 項、2.7.4.4.6 項参照）。このことより、錐体外路症状関連有害事象に対してはロナセン経口剤の減量や抗パーキンソン薬の併用により対処可能であると考えられる。

ロナセン経口剤の成人を対象とした第 3 相試験及び長期投与試験と小児を対象とした検証試験及び長期試験での錐体外路症状関連有害事象の発現状況に小児と成人で大きな違いは認められなかった（2.5.5.5.3.2 項参照）。

以上のとおり、ロナセン経口剤を小児の統合失調症に投与するに際し錐体外路症状発現のリスクはあるが、成人でのリスクと大きな違いはなく、かつロナセン経口剤の添付文書で「必要に応じてロナセン経口剤の減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと」と注意喚起していることから、小児での使用に対し新たな注意喚起は必要ないと考えられる。

2.5.6.3.2　小児の統合失調症に対するプロラクチン増加のリスク

抗精神病薬の投与により生じる高プロラクチン血症は成人よりも小児及び青年期に多く見られる可能性があり[文献 26)]、また、高プロラクチン血症によって生じる乳汁分泌及び女性化乳房の副作用は、不安や苦痛をもたらし、生活の質に影響を与え治療継続を妨げる可能性がある[文献 27)]。

検証試験でのプロラクチン増加関連有害事象は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群の順に 2 名（4.3%）、8 名（15.7%）、17 名（32.1%）に発現した。発現した有害事象は、高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加、乳汁漏出症であり、重篤な事象及び重度の事象はなかった。プロラクチン増加関連有害事象の発現により投与を中止した被験者は 16 mg/日群の 1 名のみ（血中プロラクチン増加：軽度）であった（2.7.4.2.1.5.16 項参照）。また、検証試験で血清プロラクチンが基準値上限以上を示した被験者の割合は、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日の順（以下同順）に女性で 25.9%、67.9%、66.7%、男性で 35.0%、85.7%、95.7%であった（2.7.4.3.2 項参照）。更に、治療期 6 週時（LOCF）の血清プロラクチン（女性）の DB ベースラインからの変化量［Mean（SD）］は、−9.4（36.25）μg/L、0.55（28.65）μg/L、8.2（47.39）μg/L であり、16 mg/日群で増加した。血清プロラクチン（男性）は DB ベースラインから大きな変動は認められなかった（2.7.4.3.1 項参照）。

海外で実施された 13〜17 歳の統合失調症を対象としたリスペリドンの 8 週間の二重盲検試験で血清プロラクチンが正常上限を超えた被験者の割合は、0.15〜0.6 mg/日群で 64%、1.5〜6 mg/日群で 97%であった[文献 15)]。同様に海外で実施された 13〜17 歳の統合失調症を対象としたオランザピンの 6 週間のプラセボ対照二重盲検試験で血清プロラクチンが高値を示した被験者の割合は 2.5〜20.0 mg/日群で 81%であった[文献 16)]。また、12〜17 歳の統合失調症を対象としたパリペリドンの 6 週間のプラセボ対照二重盲検試験で血清プロラクチンの最終評価時のベースラインからの変化量［Mean（SD）］は、3 mg/日（体重 51 kg 未満）又は 6 mg/日（体重 51 kg 以上）群の女性は 22.44（38.74）μg/L、男性は 22.82（30.11）μg/L、6 mg/日（体重 51 kg 未満）又は 12 mg/日（体重 51 kg 以上）群の女性は 24.92（41.99）μg/L、男性は 21.32（31.09）μg/L であった[文献 17)]。検証試験と抗精神病薬の投与期間や投与量の違いはあるものの、血清プロラクチンが高値を示した被験者の割合や血清プロラクチンの変動は、ロナセン経口剤と他の抗精神病薬とで大きく異ならなかった。

長期試験のプロラクチン増加関連有害事象は、Overall で 22.6%に発現した。発現割合が高かった有害事象は、高プロラクチン血症、血中プロラクチン増加（各 9.4%）であり、重篤な事象及び重度の事象はなかった。長期試験ではプロラクチン増加関連有害事象の発現により投与を中止した被験者はいなかった。長期試験での最終評価時（LOCF）の血清プロラクチンは女性及び男性のいずれも DB ベースラインから増加せず、長期投与によって臨床的に問題となる変動はなかった（2.5.5.5.3.13 項、2.7.4.2.1.5.16 項、2.7.4.3.1 項参照）。

加えて、ロナセン経口剤の成人を対象とした第 3 相試験及び長期投与試験と小児を対象とした検証試験及び長期試験でのプロラクチン増加関連有害事象の発現割合を比較したところ、小児と成人で発現状況に大きな違いは認められなかった（2.5.5.5.3.13 項参照）。

以上のとおり、ロナセン経口剤は小児の統合失調症に対してプロラクチン増加関連有害事象のリスクはあるものの、他の抗精神病薬のリスクと大きな違いはないと考えられ、また、検証試験及び長期試験で発現した有害事象に重度の事象はなく、更に成人での発現状況と大きな違いはなかった。加えて、ロナセン経口剤の添付文書では、その他の副作用の項にプロラクチン上昇、月経異常、乳汁分泌などを記載して注意喚起していることから、小児での使用に対し新たな注意喚起は必要ないと考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本邦では小児の統合失調症に対して適応を有する抗精神病薬は存在せず、海外の承認状況などを参考に医師の経験や裁量で治療が行われている[文献 11), 28)]。抗精神病薬は薬理学的プロフィールに基づいた副作用を指標として薬剤選択を行うことが合理的であること[文献 29)]、また、思春期の患者は代謝機能に影響を受けやすく糖尿病や脂質代謝異常を発現するリスクがあることから[文献 9)]、小児の統合失調症に対する第一選択の治療には、体重増加や糖尿病などの代謝系副作用のリスクが低い非定型抗精神病薬を考慮する必要がある[文献 30)]。

ロナセン経口剤は本邦では初めて小児の統合失調症を対象とした検証試験でプラセボに対する優越性が検証され、ロナセン経口剤 8～16 mg/日の有効性が示された。また、長期試験ではロナセン経口剤の効果が長期にわたり維持され、更に長期投与時の安全性が確認され、加えてメタボリックシンドロームと密接に関係する体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常関連有害事象の発現割合が低いことも確認された。そのため、ロナセン経口剤はメタボリックシンドロームへの移行が起こりにくく、継続的な服薬及び治療により服薬中断による再発・再燃のリスクを低減することが期待できる。これらのことより、ロナセン経口剤 8～16 mg/日による治療は小児の統合失調症患者に対してベネフィットをもたらすと考えられる。

一方、錐体外路症状関連有害事象及びプロラクチン増加関連有害事象がロナセン経口剤の投与により認められた。しかし、これらの有害事象の発現割合は他の抗精神病薬と大きく異ならず、重症度は軽度又は中等度であった。また、ロナセン経口剤の成人を対象とした第 3 相試験及び長期投与試験と小児を対象とした検証試験及び長期試験での、錐体外路症状関連有害事象及びプロラクチン増加関連有害事象の発現割合を比較したところ、小児と成人

で発現状況に大きな違いはなかった。そのため、錐体外路症状関連有害事象に対しては、ロナセン経口剤の添付文書で「必要に応じてロナセン経口剤の減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと」と注意喚起しており対応可能であると考えられる。また、プロラクチン増加関連有害事象に対しても、添付文書のその他の副作用の項にプロラクチン上昇、月経異常、乳汁分泌などを記載して注意喚起している。したがって、小児での使用に対しても成人の統合失調症と同様にリスク管理することが可能である。

よって、これらのことを総合的に勘案するとロナセン経口剤のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

以上のことから、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。現在まで、小児の統合失調症の薬物療法は海外の承認状況や成人の治療アルゴリズムなどを参考に、医師の治療経験や裁量により成人で承認されている抗精神病薬を用いて行われてきた。今後は、小児の統合失調症を対象とした治験で得られたエビデンスに基づく治療がロナセン経口剤で可能となり、これは患者及び医療者にとって非常に有用であると考えられる。

【2.5.6 で使用した参考文献】

1) 木本 啓太郎, 松本 英夫. 若年発症の統合失調症. 日本臨牀. 2013;71(4):701-5. 【5.4.05】
2) Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Anderson R, Zablotsky B, et al. Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS): Demographic and Clinical Characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(8):979-88. 【5.4.07】
3) Cheng SC, Schepp KG. Early intervention in Schizophrenia: A Literature Review. Arch Psychiatr Nurs. 2016;30(6):774-81. 【5.4.09】
4) Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. Psychol Med. 2004;34(2):277-84. 【5.4.10】
5) Addington J, Williams J, Young J, Addington D. Suicidal behaviour in early psychosis. Acta Psychiatr Scand. 2004;109(2):116-20. 【5.4.11】
6) 藤田 純一, 新井 卓. 子どもの統合失調症を中心とする精神病性障害. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(2):159-74. 【5.4.12】
7) 越山 太輔, 笠井 清登. 統合失調症スペクトラム障害. 医学のあゆみ. 2014;249(5):462. 【5.4.13】
8) 井上 直美. 児童生徒の精神疾患の早期発見・早期介入 学校に期待されること. 日本社会精神医学会雑誌. 2018;27:78-82. 【5.4.14】
9) McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.

2013;52(9):976-90. 【5.4.15】

10) 藤田 純一, 新井 卓, 高橋 雄一, 河野 美帆, 黒江 美穂子, 豊原 公司, ほか. 児童青年精神科領域の精神病性障害に対する診断・支援に関する意識調査. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(5):599-608. 【5.4.18】

11) 大西 雄一, 木本 啓太郎, 三上 克央, 松本 英夫. 第 1 章 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 3.統合失調症の薬物治療. In: 中村 和彦編. 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 東京: じほう; 2018. P. 40-9. 【5.4.19】

12) Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2011;72(5):655-70. 【5.4.21】

13) Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. Am J Clin Nutr. 1999;70(1):145S–8S. 【5.4.22】

14) 小野 信, 鈴木 雄太郎, 染矢 俊幸. 抗精神病薬の代謝性副作用と対策. Prog.Med. 2009;29:1293-7. 【5.4.23】

15) Haas M, Eerdekens M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. Br J Psychiatry. 2009;194(2):158-64. 【5.4.39】

16) Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(1):60-70. 【5.4.40】

17) Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. Biol Psychiatry. 2011;70(12):1179-87. 【5.4.41】

18) Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(6):516-25. 【5.4.42】

19) Matsumoto H, Ishigooka J, Ono H, Tadori Y. Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(9):701-12. 【5.4.35】

20) Pandina G, Kushner S, Karcher K, Haas M. An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2012;6(1):23. 【5.4.43】

21) Savitz A, Lane R, Nuamah I, Singh J, Hough D, Gopal S. Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;25(7):548-57. 【5.4.44】

22) 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;13:1281-302. 【5.4.29】

23) 宮田 久嗣, 石井 洵平. 抗精神病薬の精神薬理学: 最新の知見に基づく主作用・副作用発現機序の理解－受容体結合プロフィールを通して－. 薬局. 2016;67:3186-92. 【5.4.45】

24) 折目 直樹, 杉本 篤言, 江川 純. 第Ⅱ章 児童・青年期精神疾患における薬物療法の有効性・安全性 1.児童・青年期精神疾患の薬物治療のおける副作用. 1.抗精神病薬の副作用. In: 中村 和彦編. 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 東京: じほう; 2018. P. 149-63. 【5.4.46】

25) Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2006;15(1):177-206. 【5.4.47】

26) Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2009;19(4):403-14. 【5.4.48】

27) Gopal S, Lane R, Nuamah I, Copenhaver M, Singh J, Hough D, et al. Evaluation of Potentially Prolactin-Related Adverse Events and Sexual Maturation in Adolescents with Schizophrenia Treated with Paliperidone Extended-Release (ER) for 2 Years: A Post Hoc Analysis of an Open-Label Multicenter Study. CNS Drugs. 2017;31(9):797-808. 【5.4.49】

28) 宇佐美 政英. 子どもの抗精神病薬使用の適応とリスク・ベネフィット. 児童青年精神医学とその近接領域. 2017;58:652-59. 【5.4.50】

29) 田中 輝明, 久住 一郎, 小山 司. V 治療計画策定と治療の実際. 1.急性期治療. 1.4 薬物治療. a) 薬物療法. In: 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症の治療—臨床と基礎—. 東京:朝倉書店; 2007. P. 364-72. 【5.4.51】

30) Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2019;Nov 22. 【5.4.52】

2.5.7 参考文献

【2.5.1 で使用した参考文献】

1) 橋本 亮太. 統合失調症の診断と病態. 日本生物学的精神医学会誌. 2017;28(1):4-10. 【5.4.01】
2) 厚生労働省. 平成 29 年患者調査の概況. 2019. 【5.4.02】
3) 川上 憲人, 木村 美枝子. 第 1 章 IV 経過と転帰. In: 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症治療ガイドライン. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2008. P. 33-46. 【5.4.03】
4) American Psychiatric Association (US). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Washington DC: 2000. P. 297-343. 【5.4.04】
5) 木本 啓太郎, 松本 英夫. 若年発症の統合失調症. 日本臨牀. 2013;71(4):701-5. 【5.4.05】
6) 厚生労働省. 平成 29 年患者調査 上巻(全国編). 2019. P. 604-45. 【5.4.06】
7) Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Anderson R, Zablotsky B, et al. Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS): Demographic and Clinical Characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(8):979-88. 【5.4.07】
8) Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009;195(4):286-93. 【5.4.08】
9) Cheng SC, Schepp KG. Early intervention in Schizophrenia: A Literature Review. Arch Psychiatr Nurs. 2016;30(6):774-81. 【5.4.09】
10) Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. Psychol Med. 2004;34(2):277-84. 【5.4.10】
11) Addington J, Williams J, Young J, Addington D. Suicidal behaviour in early psychosis. Acta Psychiatr Scand. 2004;109(2):116-20. 【5.4.11】
12) 藤田 純一, 新井 卓. 子どもの統合失調症を中心とする精神病性障害. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(2):159-74. 【5.4.12】
13) 越山 太輔, 笠井 清登. 統合失調症スペクトラム障害. 医学のあゆみ. 2014;249(5):462. 【5.4.13】
14) 井上 直美. 児童生徒の精神疾患の早期発見・早期介入 学校に期待されること. 日本社会精神医学会雑誌. 2018;27:78-82. 【5.4.14】
15) McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976-90. 【5.4.15】
16) 岡田 俊. 第 31 章 精神病性障害. In: 本城 秀次, 野邑 健二, 岡田 俊編. 臨床児童青年精神医学ハンドブック. 東京: 西村書店; 2016. P. 286-93. 【5.4.16】
17) Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head

and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(8):621-45. 【5.4.17】

18) 藤田 純一, 新井 卓, 高橋 雄一, 河野 美帆, 黒江 美穂子, 豊原 公司, ほか. 児童青年精神科領域の精神病性障害に対する診断・支援に関する意識調査. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(5):599-608. 【5.4.18】

19) 大西 雄一, 木本 啓太郎, 三上 克央, 松本 英夫. 第 1 章 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 3.統合失調症の薬物治療. In: 中村 和彦編. 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 東京: じほう; 2018. P. 40-9. 【5.4.19】

20) 藤田 純一. 児童思春期の統合失調症とその周辺の標準的治療と支援について. 児童青年精神医学とその近接領域. 2017;58(1):64-9. 【5.4.20】

21) Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2011;72(5):655-70. 【5.4.21】

22) Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. Am J Clin Nutr. 1999;70(1):145S–8S. 【5.4.22】

23) 小野 信, 鈴木 雄太郎, 染矢 俊幸. 抗精神病薬の代謝性副作用と対策. Prog.Med. 2009;29:1293-7. 【5.4.23】

24) 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. 【5.4.24】

25) Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45(1):2-19. 【5.4.25】

26) 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(8):799-813. 【5.4.26】

27) 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(1):3-14. 【5.4.27】

28) 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(2):149-54. 【5.4.28】

29) 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;13:1281-302. 【5.4.29】

30) 宇佐美 政英. 統合失調症の薬物療法. 児童青年精神医学とその近接領域. 2019;60(1): 92-6. 【5.4.62】

【2.5.4 で使用した参考文献】

1) 厚生労働省. 平成 20 年（2008）患者調査の概況. 2009. 【5.4.30】
2) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res. 2005;79(2-3):231-8. 【5.4.31】
3) 伊藤侯輝, 金沢徹文, 岸本奏士郎, 竹内啓善, 菱本明豊. 第 3 章　維持期治療. In: 日本神経精神薬理学会編. 統合失調症薬物治療ガイドライン.2017 年 11 月 22 日改訂版. 【5.4.32】
4) Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman PM, et al. Oral aripiprazole as maintenance treatment in adolescent schizophrenia: results from a 52-week, randomized, placebo-controlled withdrawal study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(9):784-92. 【5.4.33】
5) 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(10):927-42. 【5.4.34】

【2.5.5 で使用した参考文献】

1) Matsumoto H, Ishigooka J, Ono H, Tadori Y. Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(9):701-12. 【5.4.35】
2) Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(6):445-53. 【5.4.36】
3) 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. 【5.4.37】
4) 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 徐放錠のプラセボ対照二重盲検比較試験. 臨床精神薬理.2010;13:2077-103. 【5.4.38】

【2.5.6 で使用した参考文献】

1) 木本 啓太郎, 松本 英夫. 若年発症の統合失調症. 日本臨牀. 2013;71(4):701-5. 【5.4.05】
2) Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Anderson R, Zablotsky B, et al. Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS): Demographic and Clinical Characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(8):979-88. 【5.4.07】
3) Cheng SC, Schepp KG. Early intervention in Schizophrenia: A Literature Review. Arch Psychiatr Nurs. 2016;30(6):774-81. 【5.4.09】

4) Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. Psychol Med. 2004;34(2):277-84. 【5.4.10】
5) Addington J, Williams J, Young J, Addington D. Suicidal behaviour in early psychosis. Acta Psychiatr Scand. 2004;109(2):116-20. 【5.4.11】
6) 藤田 純一, 新井 卓. 子どもの統合失調症を中心とする精神病性障害. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(2):159-74. 【5.4.12】
7) 越山 太輔, 笠井 清登. 統合失調症スペクトラム障害. 医学のあゆみ. 2014;249(5):462. 【5.4.13】
8) 井上 直美. 児童生徒の精神疾患の早期発見・早期介入 学校に期待されること. 日本社会精神医学会雑誌. 2018;27:78-82. 【5.4.14】
9) McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976-90. 【5.4.15】
10) 藤田 純一, 新井 卓, 高橋 雄一, 河野 美帆, 黒江 美穂子, 豊原 公司, ほか. 児童青年精神科領域の精神病性障害に対する診断・支援に関する意識調査. 児童青年精神医学とその近接領域. 2013;54(5):599-608. 【5.4.18】
11) 大西 雄一, 木本 啓太郎, 三上 克央, 松本 英夫. 第 1 章 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 3.統合失調症の薬物治療. In: 中村 和彦編. 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 東京: じほう; 2018. P. 40-9. 【5.4.19】
12) Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2011;72(5):655-70. 【5.4.21】
13) Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. Am J Clin Nutr. 1999;70(1):145S–8S. 【5.4.22】
14) 小野 信, 鈴木 雄太郎, 染矢 俊幸. 抗精神病薬の代謝性副作用と対策. Prog.Med. 2009;29:1293-7. 【5.4.23】
15) Haas M, Eerdekens M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. Br J Psychiatry. 2009;194(2):158-64. 【5.4.39】
16) Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(1):60-70. 【5.4.40】
17) Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. Biol Psychiatry. 2011;70(12):1179-87. 【5.4.41】

18) Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(6):516-25. 【5.4.42】

19) Matsumoto H, Ishigooka J, Ono H, Tadori Y. Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;72(9):701-12. 【5.4.35】

20) Pandina G, Kushner S, Karcher K, Haas M. An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2012;6(1):23. 【5.4.43】

21) Savitz A, Lane R, Nuamah I, Singh J, Hough D, Gopal S. Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;25(7):548-57. 【5.4.44】

22) 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;13:1281-302. 【5.4.29】

23) 宮田 久嗣, 石井 洵平. 抗精神病薬の精神薬理学: 最新の知見に基づく主作用・副作用発現機序の理解－受容体結合プロフィールを通して－. 薬局. 2016;67:3186-92. 【5.4.45】

24) 折目 直樹, 杉本 篤言, 江川 純. 第Ⅱ章 児童・青年期精神疾患における薬物療法の有効性・安全性 1.児童・青年期精神疾患の薬物治療のおける副作用. 1.抗精神病薬の副作用. In: 中村 和彦編. 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. 東京: じほう; 2018. P. 149-63. 【5.4.46】

25) Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2006;15(1):177-206. 【5.4.47】

26) Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2009;19(4):403-14. 【5.4.48】

27) Gopal S, Lane R, Nuamah I, Copenhaver M, Singh J, Hough D, et al. Evaluation of Potentially Prolactin-Related Adverse Events and Sexual Maturation in Adolescents with Schizophrenia Treated with Paliperidone Extended-Release (ER) for 2 Years: A Post Hoc Analysis of an Open-Label Multicenter Study. CNS Drugs. 2017;31(9):797-808. 【5.4.49】

28) 宇佐美 政英. 子どもの抗精神病薬使用の適応とリスク・ベネフィット. 児童青年精神医学とその近接領域. 2017;58:652-59. 【5.4.50】

29) 田中 輝明, 久住 一郎, 小山 司. V 治療計画策定と治療の実際. 1.急性期治療. 1.4 薬物治療. a) 薬物療法. In: 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平編. 統合失調症の治療—臨床と基礎—. 東京: 朝倉書店; 2007. P. 364-72. 【5.4.51】

30) Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2019;Nov 22. 【5.4.52】