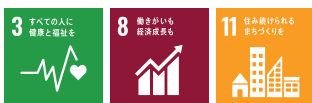


ブロナンセリン経皮吸収型製剤 ロナセン[®]テープの開発



大日本住友製薬株式会社
開発本部 臨床企画部
佐々木 泉
技術研究本部 製剤研究所
田中 雅康

Development of Blonanserine Transdermal Patch, LONASEN[®] Tape

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Drug Development Division, Clinical Research
Izumi SASAKI
Technology Research & Development Division,
Formulation Research & Development Laboratories
Masayasu TANAKA

Blonanserine is an atypical antipsychotic drug with a high affinity and selectivity for dopamine D₂, D₃ and serotonin 5-HT_{2A} receptors. Blonanserine transdermal patch, LONASEN Tape, is the first of its kind in the world for treatments indicating schizophrenia. Here, the authors report the background of starting development, patch formulation designs and results of clinical studies.

統合失調症の臨床的側面および治療の現状

統合失調症は、思考・行動・感情などを統合する能力が長期にわたって低下した結果、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状や、感情的引きこもり・自閉・意欲減退などの陰性症状に加えて、記憶力・集中力・遂行機能・注意および言語流暢性などの認知機能障害を中核症状とする精神疾患である。本邦での2017年患者調査では、「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」の総患者数は79.2万人と推計されている（平成29年患者調査の概況、厚生労働省、平成31年3月1日）。本疾患は青年期に発症することが多く、再燃と寛解を繰り返す進行期を経て、疾病の状態が安定した安定期（残遺期）に移行するといった慢性的な経過をたどる¹⁾。統合失調症で認められる多彩な症状は、患者の就学や就業といった社会生活を困難にし、患者の人生に長期的な影響を及ぼしている。

統合失調症治療のゴールとして重要なのはリカバリー*1（回復）である。しかしながら、リカバリーに到達する患者の割合は10%程度と言われており^{3),4)}、多くの患者ではリカバリー到達前に症状が再燃・再発

することが多く、リカバリー達成は困難な状況である。統合失調症の治療では、抗精神病薬による薬物治療と心理社会的治療が大きな役割を果たし、それらの併用が重要とされているが⁵⁾、治療の継続率は低く、再燃・再発の大きな原因となっている^{6),7)}。よって、いかに薬物治療と心理社会的治療をともに継続させることができるかが社会機能の回復には重要で、リカバリー達成の鍵となる。

統合失調症患者の薬物治療の継続には、効果、忍容性およびアドヒアランス*2の3つの要素が特に重要と報告されている⁸⁾。3つ目の要素であるアドヒアランスについて、主に環境要因、薬物要因、患者要因が影響を与える要素として論じられてきた。これらの要素に加えて、近年では投与剤型も重要視されている⁹⁾。統合失調症患者は、その多様な症状から強いこだわりを持ち、さまざまな好みを示すことから、患者自身が好む使い心地の良い剤型を選択し、治療に前向きになることができれば、アドヒアランス向上が期待される^{7),10)}。現在承認されている抗精神病薬は、経口剤と注射剤のみであることから、これら以外の新しい剤型が治療の選択肢として提供されることは、患者自身が好みの剤型

*1 リカバリーに関するLiebermanらの定義²⁾：(1) 症状の寛解、(2) 就労や就学の時間が通常の半分程度以上、(3) 金銭面や服薬管理といった点での自立的な生活、(4) 社会的な人間関係の維持、これらすべてが2年以上保たれていること。

*2 アドヒアランス：医師の指示による服薬管理の意味合いで用いられていた「コンプライアンス」とは異なり、患者自身が治療方針の決定に主体的に参加し積極的に治療を行おうとする概念。

を選択できる可能性を高めることとなる。また、医師をはじめとする医療スタッフと患者が治療方針について意思決定する共同作業（Shared decision making、以下SDM）がアドヒアランス向上の手段として近年精神科治療で注目されている¹¹⁾。さまざまな治療選択肢の中から、患者と医療スタッフ双方がSDMにより治療の方向性を決定することが、患者の治療への参加意欲を引き出し、アドヒアランスを向上させる有用な手法であると論じられている^{10), 12)}。新たな剤型が加わることで、すなわちSDMの場面で提示可能な薬剤の剤型選択肢が増えることは、多様な患者の嗜好にこれまで以上に応えることが可能となることから、アドヒアランスの向上につながると期待されている¹³⁾。

これらの状況を踏まえ、患者が使いたいと思う新しい剤型を医療現場に提供することで、アドヒアランスの向上、さらには治療の継続につながることを目指し、ロナセンテープ（Fig. 1）を開発するに至った。

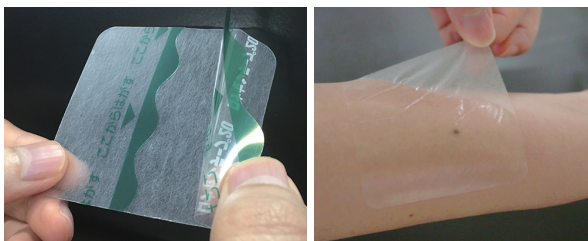


Fig. 1 Blonanserin transdermal patch, LONASEN Tape

ブロナンセリンについて

ブロナンセリン（Fig. 2）は、大日本住友製薬株式会社が創製した非定型抗精神病薬で、経口剤が2008年1月に統合失調症を効能・効果として承認され、現在、ロナセン錠2 mg、同錠4 mg、同錠8 mgおよび同散2%が販売されている。ブロナンセリンはドパミンD₂ならびにセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用（それぞれのK_i値、0.142および0.812 nmol/L）に加え、陰性症状の改善、アカシジア*³をはじめとする錐体外路症状の軽減および認知機能の改善に関与することが示唆されているドパミンD₃受容体拮抗作用を有する（K_i値、0.494 nmol/L）^{14)–17)}。一方、眠気や体重増加に関連があるとされるヒスタミンH₁受容体および口渴、消化管運動障害や記憶障害に関連するムスカリンM₁受容体などに対する親和性は低く（それぞれのK_i値、

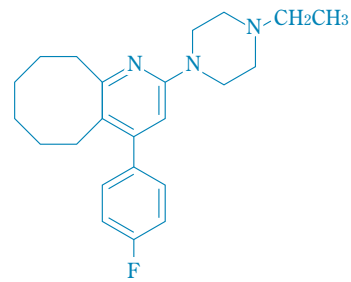


Fig. 2 Chemical structure of blonanserin

765および100 nmol/L）、さらには体重増加や糖尿病様障害に関連があるとされるセロトニン5-HT_{2C}受容体やムスカリンM₃受容体、鎮静効果に関連があるとされるアドレナリンα₁受容体への親和性も比較的低い（それぞれのK_i値、26.4、652および26.7 nmol/L）。このように、ブロナンセリンは統合失調症の症状改善に関連する受容体への特異性が高く、安全性の観点でも優れた薬理学的特長を有している。

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¹⁸⁾および体重増加のリスクが他の抗精神病薬と比較して低いこと¹⁹⁾が示唆されている。一方で、ロナセン錠に関する系統的レビューやメタ解析では、ロナセン錠は他の非定型抗精神病薬と比較してアカシジアのリスクが比較的高いことが示唆されている¹⁸⁾。

ブロナンセリンを経口剤から経皮吸収型製剤にすることで期待されることとして、(1) 用法が1日2回食後投与から1日1回貼付になる、(2) 血漿中ブロナンセリン濃度の日内変動がより小さくなり、同様にドパミンD₂受容体占有率の変動も小さくなると推定され、その結果、受容体占有率が治療域で維持されやすく安定した効果が得られ、高曝露時に発現する副作用、特に錐体外路症状が軽減する^{20), 21)}、(3) 消化管吸収ではないため小腸および肝臓での初回通過効果を受けないことから、CYP3A4*⁴の阻害や誘導作用を持つ薬剤等との併用による相互作用を受けにくくなる、(4) 貼付状況（貼付の有無・投与量など）を確認・管理できることから、患者自身だけでなく、家族や医療スタッフにとってもメリットがある、の4点が挙げられる。このように、ロナセンテープはロナセン錠とは異なる特長を持ち、安全性リスクを軽減できると考えた。よってロナセンテープは、ロナセン錠の薬効を最大限に発揮し、副作用を低減した新しいタイプの抗精神病薬に位置付けられると期待される。

*³ アカシジア：座ったままでいられない、じっとしていられない、下肢がむずむずする状態。

*⁴ CYP3A4：薬物の分解を行うたんぱく質の一種。ブロナンセリンは主としてCYP3A4で代謝される。

経皮吸収型製剤の特徴

経皮吸収型製剤の一般的な特徴をTable 1に示した^{22), 23)}。

Table 1 Potential advantages and disadvantages of patches

Advantages	• Avoids the first-pass metabolism • Avoids the gastrointestinal side effects • Stable plasma concentration without fluctuation • No food effect • Improves adherence • Visual reminder that the medication is taken
Disadvantages	• Possible skin irritation • Possibility to forget removal of patch • Varied absorption depending on the application site

ロナセンテープの製剤設計²⁴⁾

1. 経皮吸収型製剤を設計する上での技術的ハードル

現在、国内で販売されている全身作用の経皮吸収型製剤は16薬物のみである。世界的に見ても25薬物以下と少ない²⁵⁾。これは、一般に経皮吸収型製剤を設計する上で、①皮膚透過性、②皮膚刺激性、③粘着性の3つの技術的ハードルがあることに起因している。

皮膚は体液の漏出を防ぎ、外部から異物の侵入を防御するバリア機能を有しており、皮膚透過性の確保が第一の技術ハードルとなる。薬物の物性が、低分子量、高脂溶性、低融点などの場合に、皮膚透過性が良好であると言われているが、このような薬物の特長だけでは目標血中濃度に到達しないことが多く、その場合、薬物の透過性を高めるために最適な添加剤を探索する必要がある。

第二の技術ハードルとして、皮膚刺激性の低減が挙げられる。皮膚へのダメージを極力少なくするような安全性を考慮した製剤設計が求められる。一般に、皮膚透過促進剤の中には刺激性を有するものもあるため、添加剤の種類や量を調整して、刺激性が少ない製剤を設計する必要がある。

第三の技術ハードルとしては、粘着性の確保が挙げられる。一定の投与量を確保するために、投与期間中、剥がれたり、浮いたりすることなく、貼付されていなければならない。一方、剥がす際には皮膚に粘着剤が残らず、物理的刺激が少なくなければならない。

以上のように、経皮吸収型製剤は、皮膚のバリア機能を超えて薬物を吸収させた上で、皮膚刺激は少

ない方が良く、治療中は確実に貼付されていなければならないが、剥離刺激は少ない方が良いなど、相反する機能を両立する必要がある、開発が難しい。

2. ロナセンテープの設計

具体的にロナセンテープの製剤設計を通じてこの3つの技術的ハードル（①皮膚透過性、②皮膚刺激性、③粘着性）をどのように克服したのか以下に記載した。

① 皮膚透過性の改善

まずは、皮膚透過性の難易度を予測するために、有効血漿中濃度に到達させるために必要な製剤面積を机上計算により算出した。机上計算にはGuy and Potts式を用いた²⁶⁾。この式に分子量とlog Pを入力して皮膚透過係数を予測し、ロナセン錠の最低維持用量から一日必要量を算出して、製剤面積を予測した。

Guy and Potts式

$$\log Kp = 0.71 \log P - 0.0061 MW - 6.3$$

Kp: 透過係数 (cm/s), log P: 水-オクタノール分配係数, MW: 化合物の分子量

一般に身長170 cm、体重60 kgの男性の体表面積は約17,000 cm²と言われている²⁷⁾。そのため、机上計算において1,000 cm² (A3サイズ程度) 以上の製剤面積を必要とする薬物の経皮吸収型製剤化は困難であると推察できる。ブロナンセリンの机上計算結果は約330 cm² (A5サイズ程度) であり、製剤的工夫をして透過性を改善できれば製剤化が不可能な数値ではないと考えた。

机上計算から皮膚透過性の向上は必須と考えられたため、皮膚透過性を高める添加剤の探索を行った。その結果、50種類以上もの添加剤の中から、ブロナンセリンの皮膚透過性を顕著に向上させる添加剤Aを見いだした。

イヌに貼付後の血漿中濃度推移を比較したところ、添加剤Aは、ブロナンセリンの血漿中濃度を上昇させることが明らかとなった (Fig. 3)。

② 皮膚刺激性の改善

添加剤Aは著明に皮膚透過性を向上させる (Fig. 4(a)) が、一方で、添加量が多いほど皮膚刺激性を悪化させることが判明した (Fig. 4(b))。そのため、皮膚刺激性の低減に向けた新たな添加剤の探索を開始した。

目標血漿中薬物濃度の達成のためには、添加剤Aは欠かせない。そのため、添加剤Aの透過促進効果を妨げずに皮膚刺激性だけを低減させるべく、以下の3ステップにて添加剤を探索した。

1) *in vitro* 皮膚透過性試験において添加剤Aと相乗効果のある添加剤を探索

- 2) 1) で見いだした添加剤の中から文献調査等で皮膚への保護作用のある添加剤を抽出
- 3) 2) で抽出した添加剤を含有するテープ剤の皮膚刺激性と薬物動態を評価

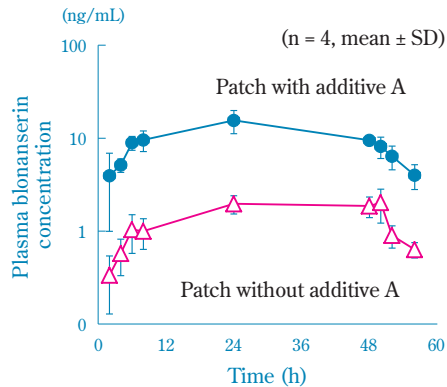
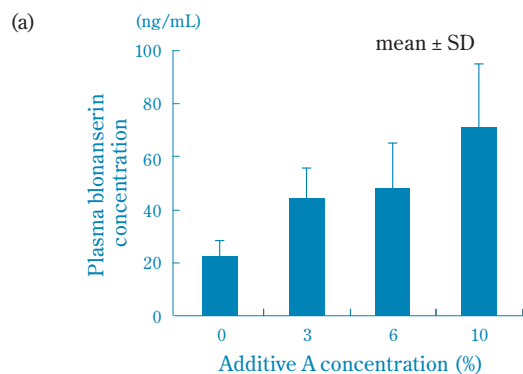
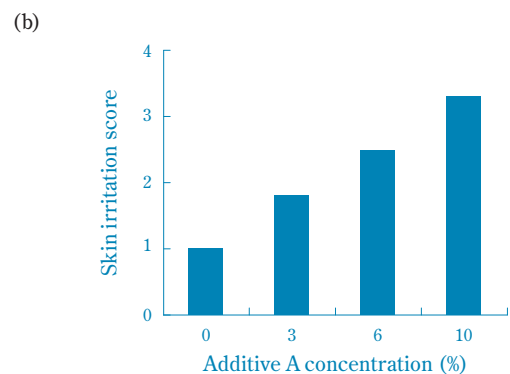


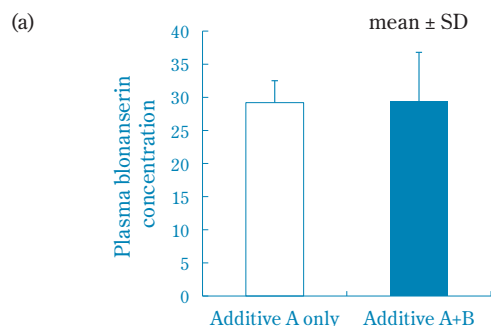
Fig. 3 Plasma concentration-time profile of blonanserin following transdermal administration of patch in dogs



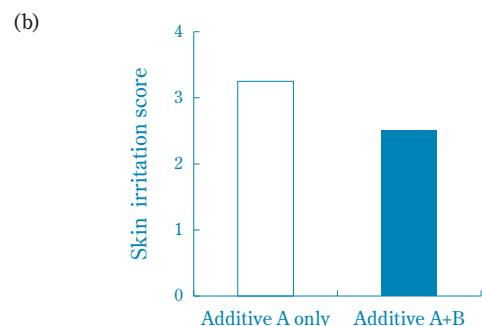
Mean plasma concentration of blonanserin at 24 h after transdermal administration of patch formulation with additive A in rats



Skin irritation after transdermal administration of patch formulation with additive A in rabbits



Mean plasma concentration of blonanserin at 24 h after transdermal administration of patch formulation with additive A or A+B in rats



Skin irritation after transdermal administration of patch formulation with additive A or A+B in rabbits

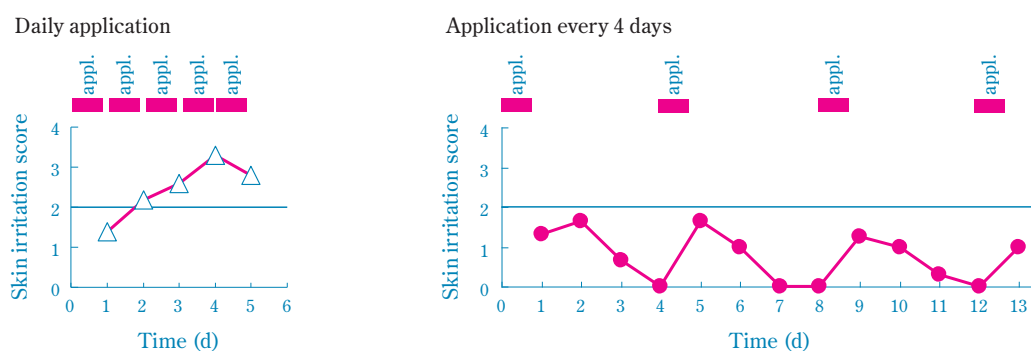
Fig. 5 Effect of additive B

そして当初の目標通り、皮膚透過性を低下させず (Fig. 5(a)) に皮膚刺激性だけを低減した (Fig. 5(b)) 添加剤Bを見いだした。

添加剤AとBを含むテープ剤は、Fig. 6に示すように、ウサギの背中の中同一部位に毎日貼付を繰り返すと皮膚刺激が増強したが、4カ所をローテーションし同一部位には4日ごとに貼付することにより、皮膚刺激性のスコアを2以下に抑えることができた。この結果は、臨床においても、ローテーション貼付により、皮膚刺激性が低減できることを示唆すると考えられた。

③ 粘着性の改善

経皮吸収型製剤は、薬物吸収を確保するために、治療中テープ剤が剥がれないことが重要になる。皮膚透過性の改善のためには欠かせない添加剤Aは、発汗時の粘着性を低下させることが判明した。そこで再度添加剤のスクリーニングを実施し、発汗時の粘着性を改善する添加剤Cを見だし、添加量を微調整して臨床試験用製剤を確定した。しかしながら、工夫



Left panel : daily application at the same position.

Right panel : application every 4 days in rotation at the same position

Fig. 6 Skin irritation by patch administration in rabbits

と技術を重ねて決定したにもかかわらず、第1相臨床試験中、発汗時に製剤の剥がれが発生し、早急に製剤を改良する必要性に迫られた。

これまでの製剤改良の検討では、新たな添加剤を探索する手法を用いていた。しかし、新たな添加剤の探索には時間を要する上に、安全性を担保する追加の非臨床試験が必要になる可能性もあり、開発スケジュールが大幅に遅延することが予想された。

そこで、製剤中に含まれる添加剤を減量するという“逆転の発想”により、粘着性の改善を試みた。まず、添加剤Aを最低限の皮膚透過性が確保できる量まで減らした。次に粘着性を阻害する添加剤を除いた。また、製剤端部からの浮きや剥がれを改善するため製剤の厚みを薄くして、発汗時の粘着性が改善された新製剤を得た。

新製剤は、旧製剤と同等の血漿中薬物濃度推移を

示すことを確認した (Fig. 7)。この新製剤にて国内第2相試験以降の臨床試験を実施した。

これまで述べてきたように、経皮吸収型製剤の設計には、皮膚透過性、皮膚刺激性、粘着性のバランスが非常に重要である。我々は、これらの技術的課題を克服し、ロナセンテープの製剤開発を完成した。

臨床試験成績

1. 臨床薬理試験

(1) 単回貼付試験

健康成人男性12名に、ロナセンテープ40 mg 1枚を上背部に24時間単回貼付したとき、血漿中プロナセリン濃度は貼付約25時間後に最高濃度 (C_{max}) に達し、以後緩やかに減少した (Fig. 8)。この際、 C_{max} (mean $\pm$ SD) は 0.42 ± 0.09 ng/mL、 AUC_{0-last}^{*6}

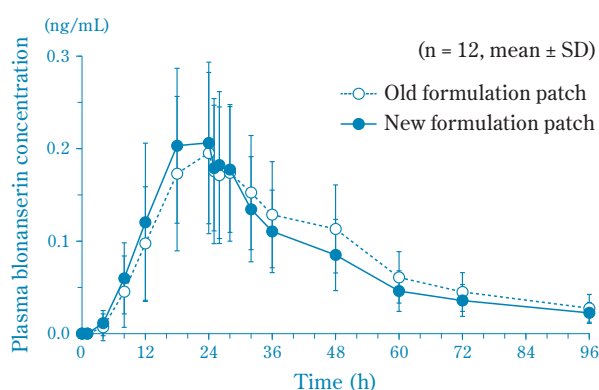


Fig. 7 Mean plasma concentration of blonanserine in comparative human PK^{*5} study

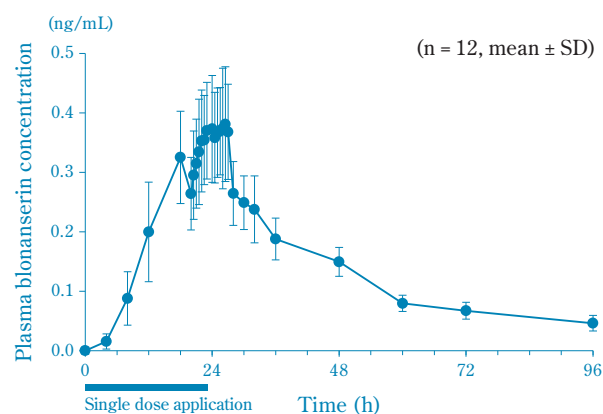


Fig. 8 Time-course of mean plasma blonanserine concentration

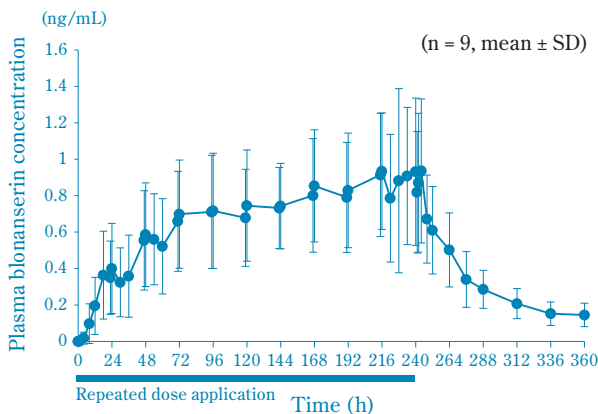
*5 PK : pharmacokinetics (薬物動態)

*6 AUC_{0-last} : 投与時から時間が無限に経過したと仮定した場合の血漿中薬物濃度のグラフと時間軸 (X軸) の間の面積。どの程度薬物に暴露されたかを示す指標の一つ。

(mean ± SD) は13.16±2.77 ng·h/mL、 t_{max} [median (min - max)] は25.3 (22.0-27.0) h、 $t_{1/2}$ (mean ± SD) は41.9±17.0 hであった。

(2) 反復貼付試験

健康成人9名にロナセンテープ40 mgに相当する用量を1日1回10日間背部に反復貼付したとき、平均血漿中ブロナセリン濃度は、7日間ではほぼ定常状態に達したと考えられた (Fig. 9)。定常状態でのブロナセリン濃度の日内変動は小さく、最終 (10回) 貼付時のブロナセリン濃度の最大値 (C_{max}) と最小値 (C_{min}) の比は平均1.25であった。



	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)
1 st application	0.41±0.25	0.31±0.18	9.82±5.37	24.0(18-24)	-
10 th application	0.96±0.41	0.78±0.36	21.05±9.40	24.0(18-28)	46.4±11.3

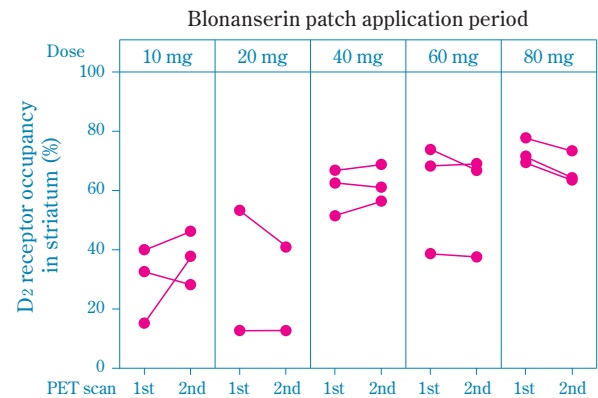
mean ± SD, *: median (min-max)

Fig. 9 Time-course of mean plasma blonanserin concentration

2. 第2相試験 (PET試験)

ロナセンテープの開発にあたっては、Positron emission tomography (以下、PET) によるロナセン錠とロナセンテープとのドパミンD₂受容体占有率の比較により用量設定を行った。

統合失調症患者にロナセン錠を8または16 mg/日で1日2回2週間 (最長4週間) 投与した後、ロナセンテープ10、20、40、60または80 mg/日を1日1回2週間 (最長4週間) 貼付し、ロナセン錠投与開始2週間後 (血漿中ブロナセリン濃度のトラフ時とピーク時の2時点) およびロナセンテープ貼付開始2週間後 (血漿中ブロナセリン濃度の t_{min} および t_{max} に近い2時点) の線条体ドパミンD₂受容体占有率をPETにより検討し



n = 14 Plot for individual value

Fig. 10 D₂ receptor occupancy in striatum

た。血漿中薬物濃度および線条体ドパミンD₂受容体占有率を算出した結果、ロナセン錠の臨床用量8 mg/日および16 mg/日と同程度の臨床効果が期待できるロナセンテープの用量は40 mg/日および80 mg/日であると推定された。ロナセンテープを貼付した患者のうち、40 mg/日の3名中2名、60 mg/日の3名中2名、80 mg/日の3名中3名で、60%を超える線条体ドパミンD₂受容体占有率を示した一方、80 mg/日までの用量で、80%を超える占有率を示した患者はいなかった (Fig. 10)。以上の結果より、検証的試験における用量を40 mg/日および80 mg/日と設定した。

3. 第3相試験

(1) 国際共同第3相試験<検証的試験>

急性期の統合失調症患者を対象に観察期 (1週間)、二重盲検治療期 (6週間)、非盲検治療期 (日本では52週間、日本以外では28週間)、事後観察期 (1~2週間) の4期からなる国際共同第3相試験を実施した (Fig. 11)。二重盲検治療期では、ロナセンテープを40 mg/日または80 mg/日で貼付したときの有効性を、Week 6でのベースラインからのPositive and Negative Syndrome Scale (以下、PANSS) 合計スコア変化量を主要評価項目としてプラセボ*7と比較した。また、ロナセンテープを長期貼付したときの安全性、有効性および薬物動態を検討した。

(i) 二重盲検治療期

Week 6のPANSS合計スコア変化量のプラセボ群との差 [LS mean (95% CI)] は、40 mg群では-5.6 (-9.6, -1.6)、80 mg群では-10.4 (-14.4, -6.4) で、40 mg群、80 mg群のいずれでもプラセボ群に対する

*7 プラセボ：偽薬。ロナセンテープと外観は同じだが、有効成分は含まれていないもの。

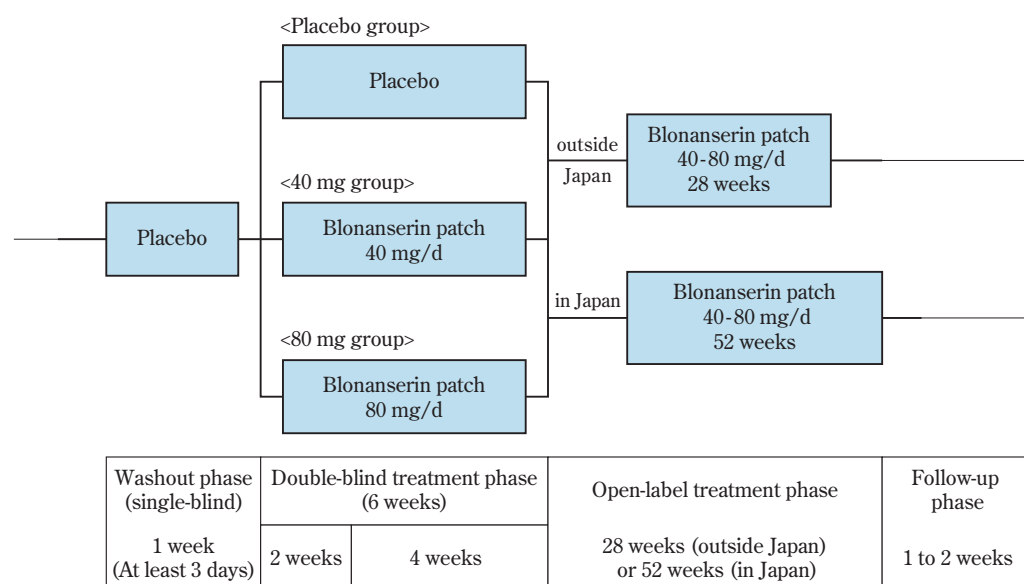
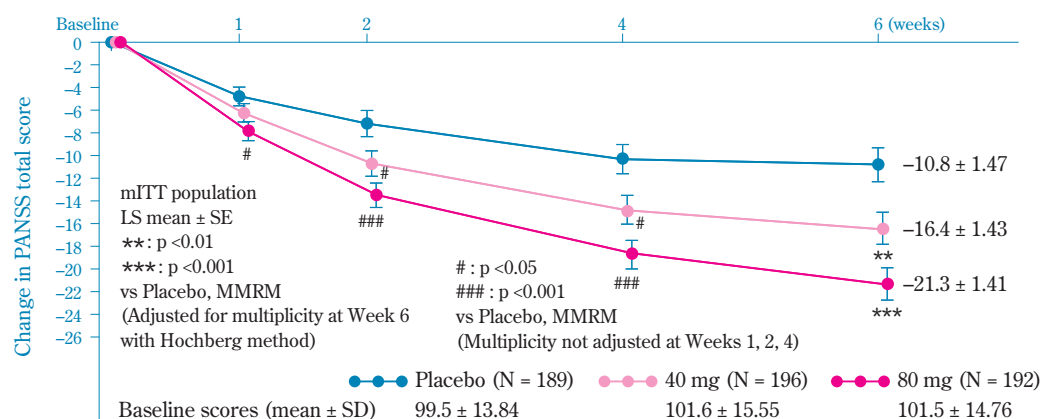


Fig. 11 Study schematic of global phase 3 study



Display represents model LS mean estimate for change from baseline +/- SE

N: Number of subjects in the population

Fig. 12 Change from Baseline in PANSS total score (Double-blind treatment phase, MMRM)

優越性が検証された [40 mg群 adjusted p=0.007、80 mg群 adjusted p<0.001、mixed model for repeated measures (以下、MMRM*⁸) (Hochberg法)]。その際のEffect sizeは40 mg群で0.297、80 mg群で0.555であった。また、二重盲検治療期のPANSS合計スコア変化量のプラセボ群との差 [LS mean (95% CI)] は、40 mg群ではWeek 2で-3.5 (-6.5, -0.4)、80 mg群ではWeek 1で-3.1 (-5.3, -0.9) とプラセボ群と比較して大きく、その後経時的にプラセボ群との差は大きくなった (Fig. 12)。これらの結果から、ロナセンテープ40~80 mg/日は急性期の症状に有効であり、さらに貼付後早期から有効性が期待できることが示された。

二重盲検治療期では、漸増せずに初回貼付からロナセンテープ40 mg/日または80 mg/日をそれぞれ貼付した。貼付初期での有害事象の発現割合について、いずれの事象も40 mg群および80 mg群で差がなかった。二重盲検治療期全体の有害事象の発現割合はプラセボ群、40 mg群、80 mg群 (以下、同順) で60.0% (114/190名)、62.8% (123/196名)、67.0% (130/194名) であったが、重度や重篤な有害事象の発現割合は各群に差がなく、ロナセンテープ80 mg/日までの安全性に大きな問題はなかった。また、中止に至った有害事象の発現被験者数、発現件数および発現割合にも各群で差がなかった。40 mg群または

*⁸ MMRM: 欠測値を補完することなく、経時測定データを解析する統計モデル (線形混合効果モデル)。

80 mg群で発現割合が5%以上の有害事象は、適用部位紅斑（1.6%、5.6%、9.3%）、適用部位そう痒感（0.5%、5.1%、7.2%）、アカシジア（1.1%、5.6%、9.8%）、振戦*⁹（2.6%、4.1%、8.8%）、不眠症（4.7%、5.1%、5.2%）、統合失調症（7.4%、5.1%、1.5%）であった。40 mg群と80 mg群で安全性に差がなかったことから、ロナセンテープは漸増を要せずに最大用量である80 mg/日から貼付開始が可能で、薬物療法開始初期から治療効果が望まれる急性期に対する治療にも適した剤であることが示された。

(ii) 非盲検治療期

二重盲検治療期を完了し、非盲検治療期に移行した被験者は、二重盲検治療期プラセボ群、40 mg/日群、80 mg/日群の順（以下、同順）に、131名、143名、157名であった。非盲検治療期開始時のPANSS合計スコア（mean ± SD、以下同様）はそれぞれ、84.6±19.98、80.1±19.23、78.1±20.28であり、52週時（日本人のみ）および52週時（Last observation carried forward、以下LOCF*¹⁰）のPANSS合計スコアはそれぞれ、67.2±23.98および69.8±25.55、71.4±19.90および69.0±24.21、77.7±21.01および67.0±23.21であった。いずれの評価時点でもPANSS合計スコアは非盲検治療期開始時と比較して低下し、悪化することなく安定した状態が維持された。この結果から、ロナセン

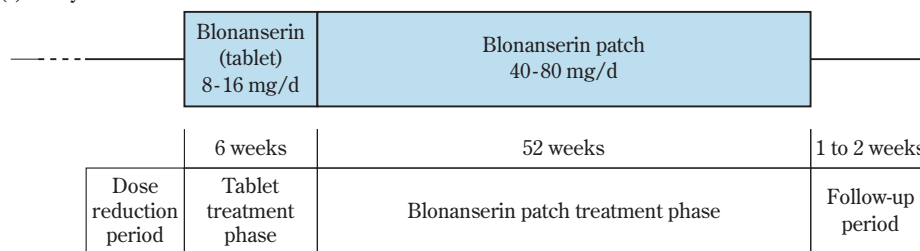
テープにより急性期の症状が改善され、その後の長期貼付によりその効果が持続することが示された。

(2) 国内第3相長期投与試験

日本国内の統合失調症患者を対象にロナセンテープへの直接切り替えによる非盲検52週間長期投与試験を実施した（1日1回、40 mg、60 mgまたは80 mgの漸増漸減法）。ロナセン錠単剤6週間投与を経てロナセンテープ貼付を開始したコホート*¹¹（コホート1）（Fig. 13(a)）、およびすぐにロナセンテープ貼付を開始したコホート（コホート2）（Fig. 13(b)）で構成され、ロナセンテープを40～80 mg/日で52週間貼付したときの安全性を検討することを主要目的とし、ロナセン錠からロナセンテープへ切り替えたときの安全性および有効性、ならびにロナセンテープを40～80 mg/日で52週間貼付したときの有効性および薬物動態を検討することを副次的目的とした。また、臨床的位置付けに関して剤型の嗜好に関するアンケート調査などを実施した。

いずれのコホートでも、Week 52（LOCF）、Week 52のPANSS合計スコアはロナセンテープ貼付開始前と比較して低下が認められた。比較的症状が安定している被験者が多く組み入れられた国内第3相長期投与試験においても、ロナセンテープは安定した症状を悪化させることはなく長期にわたり有効性が持続することが

(a) Study schematic of Cohort 1



(b) Study schematic of Cohort 2

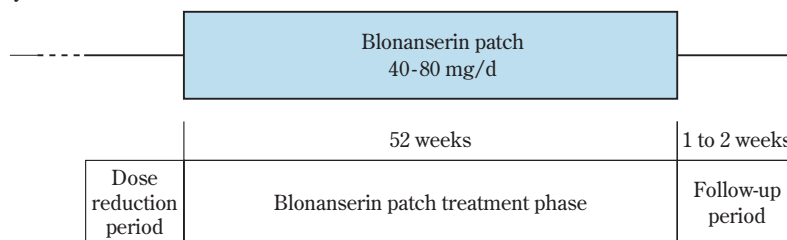


Fig. 13 Study schematic of Japan long-term phase 3 study

*⁹ 振戦：意思とは無関係に生じる震え。

*¹⁰ LOCF：欠測値を一つの値で補完する方法の一つ。欠測値を最後に測定された値で補完する。

*¹¹ コホート：仲間のグループ。共通した因子を持ち、観察対象となる集団。

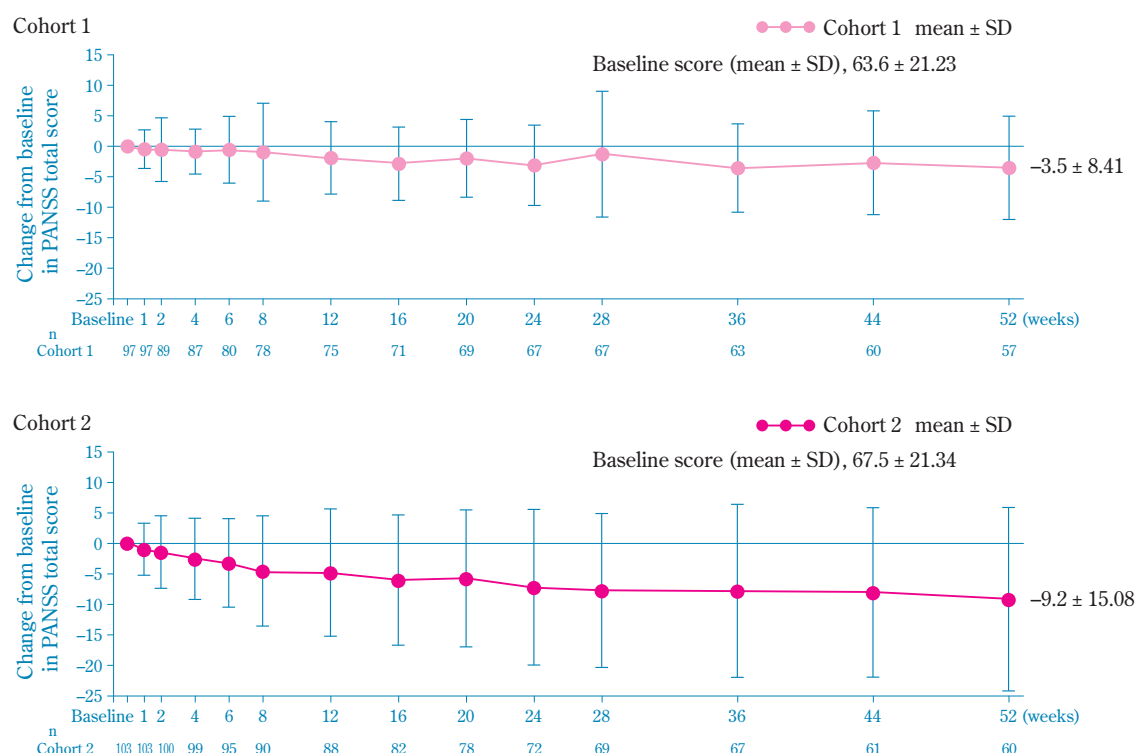


Fig. 14 PANSS total score – Blonanserin patch treatment phase

示された (Fig. 14)。また、ロナセン錠を含む経口抗精神病薬からロナセンテープへの切替えによる有効性評価項目のスコアの悪化はみられなかった。

コホート1、コホート2のロナセンテープ貼付期間の治療継続率 (95%CI、以下同様) は、28週間で64.9% (54.6, 73.5)、66.0% (56.0, 74.3)、52週間で58.8% (48.3, 67.8)、57.3% (47.2, 66.2) であり、いずれも半数以上の被験者が52週間の治療を継続した。近年本邦で承認された抗精神病薬の治療継続率^{(28)–(30)}とロナセンテープの治療継続率の比較から、経皮吸収型製剤という新しい剤型であるロナセンテープは経口剤と同程度以上の治療継続率が期待できると考える。

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

合は完了被験者では52.6%、中止被験者では23.1%で、全体では40.7%であった。これらの結果から、経皮吸収型製剤が治療の選択肢として加わることを望む患者層があり、さらにロナセンテープを使用したいという患者が多く存在することが示唆された。ロナセンテープは患者にとって受け入れられやすい剤型であり、新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

また安全性について、有害事象の発現割合は87.0% (174/200名、全コホート合計、以下同様) であった。全体で発現割合が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (31.0%)、適用部位紅斑 (22.5%)、適用部位そう痒感 (11.5%)、アカシジア (10.0%)、不眠症 (9.0%)、統合失調症 (9.0%)、血中プロラクチン増加 (7.0%)、高プロラクチン血症 (7.0%)、振戦 (7.0%)、背部痛 (6.5%)、齲歯 (6.5%)、適用部位皮膚炎 (5.0%)、体重増加 (5.0%)、下痢 (5.0%)、嘔吐 (5.0%) であった。錐体外路系有害事象の発現割合は、貼付開始後6週間ではロナセン錠よりも低く [コホート1ロナセン錠投与期 (6週間) で23.1% (25/108名)、コホート2ロナセンテープ貼付期 (貼付開始後6週まで) で16.5% (17/103名)]、長期貼付では明確な比較はできなかったものの同様にロナセン錠よりも低くなる可能性が考えられた。ロナセンテープはロナセン錠と比べて安定した血中濃度を維持できることから (反復貼付試験参照)、ロナセンテープでは錐体外路系有害事象の発現割合が低くなった可能性が示唆された。

ロナセンテープを長期間貼付したときの安全性およびロナセン錠を含む経口抗精神病薬からロナセンテープへの切替えによる安全性に臨床的な問題はなかった。

おわりに

ロナセンテープは、抗精神病薬としては世界初の経皮吸収型製剤である。得られた臨床的知見より、優れた効果およびロナセン錠に対する忍容性の改善が認められ、さらには既存治療薬よりもアドヒアランスの向上が期待できることから、治療の継続に大きく貢献するものと考えられる。また、SDMにおいて新たな剤型が治療選択肢に加わることで、これまで以上に患者の嗜好に合わせた治療提案が可能になり、患者のリカバリーの達成に大きく貢献できると期待する。

引用文献

- 1) 精神医学講座担当者会議監, 佐藤 光源 ほか編, “統合失調症治療ガイドライン 第2版”, 医学書院 (2008), p.1.
- 2) R. P. Liberman and A. Kopelowicz, *Psychiatr. Serv.*, 56, 735 (2005).
- 3) D. G. Robinson *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 161, 473 (2004).
- 4) E. Jääskeläinen *et al.*, *Schizophr. Bull.*, 39, 1296 (2013).
- 5) 池淵 恵美, *医学のあゆみ*, 213, 677 (2005).
- 6) 小山 司, *臨床精神薬理*, 11, 729 (2008).
- 7) 南光 進一郎, *臨床精神薬理*, 13, 1448 (2010).
- 8) 渡邊 衡一郎, *臨床精神薬理*, 13, 1425 (2010).
- 9) 澤田 法英, 渡邊 衡一郎, *臨床精神薬理*, 11, 1633 (2008).
- 10) 樋口 輝彦, *臨床精神薬理*, 11, 491 (2008).
- 11) 山口 創生 ほか, *精神障害とリハビリテーション*, 17 (2), 182 (2013).
- 12) J. Hamann, 渡邊 衡一郎監訳, *臨床精神薬理*, 14, 678 (2011).
- 13) 吉尾 隆, *臨床精神薬理*, 10, 2142 (2007).
- 14) P. Sokoloff and B. Le Foll, *Eur. J. Neurosci.*, 45, 2 (2017).
- 15) S. Nakajima *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 23, 799 (2013).
- 16) J. C. Neill *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 26, 3 (2016).
- 17) G. Gross and K. Drescher (M. A. Geyer and G. Gross, Editors), “Novel Antischizophrenia Treatments”, Heidelberg. Springer (2012), p.167-210.
- 18) T. Kishi *et al.*, *J. Psychiatr. Res.*, 47, 149 (2013).
- 19) T. Kishi *et al.*, *PLoS One*, 9 (2), e88049 (2014).
- 20) S. Kapur *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 157, 514 (2000).
- 21) H. Kimura *et al.*, *J. Psychopharmacology*, 30, 795 (2016).
- 22) W. Oertel *et al.*, *Neurology*, 69 (4 Suppl.1), S4 (2007).
- 23) 川野 千尋 ほか, *薬局*, 64, 3243 (2013).
- 24) 田中 雅康 ほか, *新薬と臨牀*, 69 (2), 103 (2020).
- 25) 井川 瑞希, “2019年世界の皮膚外用薬市場”, TPCマーケティングリサーチ(株) (2019), p.8-9, p.27-29.
- 26) R. O. Potts and R. H. Guy, *Pharm. Res.*, 9, 663 (1992).
- 27) D. Du Bois and E. F. Du Bois, *Arch. Intern. Med.*, 17, 863 (1916).
- 28) 平安 良雄 ほか, *臨床精神薬理*, 13, 2105 (2010).
- 29) 木下 利彦 ほか, *臨床精神薬理*, 19, 753 (2016).
- 30) 木下 利彦 ほか, *臨床精神薬理*, 19, 771 (2016).

PROFILE



佐々木 泉
Izumi SASAKI

大日本住友製薬株式会社
開発本部 臨床企画部
主任部員



田中 雅康
Masayasu TANAKA

大日本住友製薬株式会社
技術研究本部 製剤研究所
主席研究員