

やくほう紙

第80号 <12月発行>
2018年(平成30年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 堀田 彰悟

レキサルティ®錠

—ブレクスピプラゾール錠—

はじめに

統合失調症は幻覚、妄想を伴う精神病症状と、無気力、社会的引きこもりや認知機能障害などの症状を有する精神障害であり、仕事や学校、育児、対人関係など、広範囲な生活領域で慢性的な機能障害をきたします。統合失調症における治療目標は、中核症状である幻覚、妄想症状の改善ですが、維持期では薬物治療による再発防止と合わせて、社会機能やQuality of Life (QOL) に視点を置いた治療が必要とされています。その際に重要となるのが、服薬アドヒアランスと薬剤の安全性・忍容性であり、統合失調症の治療においては、確かな治療効果とともに、安全性・忍容性が高く、主観的評価を損なわない、長期間服薬可能な薬剤が求められています¹⁾。

統合失調症について

○症状

統合失調症の症状は陽性症状(幻覚・妄想など)と陰性症状(感情の平板化・自発性減退など)に大別されます。急性期は陽性症状が顕著にみられ、慢性期には陰性症状が前景化します。その他、記憶、注意、実行機能などの認知機能障害も呈します。

○疫学

統合失調症の発症危険率は約0.8%とされています。発生率に明らかな男女差はみられません。発症年齢は15～35歳が大半を占めます²⁾。

○診断

かつて、統合失調症の概念は国によってかなり異なっており、診断の不一致が問題となっていました。しかし、現在では米国精神医学会によりDSM-5が、WHOによりICD-10という診断基準がつくられたことで、診断の一致率は向上しています。(表1)

○長期予後

治癒に至るあるいは軽度の障害を残すのみなど良好な予後の場合が50～60%で、重度の

表1 DSM-5による統合失調症の診断基準

A. 以下のうち2つ(またはそれ以上)、おのおのが1カ月間(または治療が成功した際はより短い期間)ほとんどいつも存在する。これらのうち少なくとも1つは(1)か(2)か(3)である。 (1) 妄想 (2) 幻覚 (3) まとまりのない発語(例:頻繁な脱線又は減裂) (4) ひどくまとまりのない、または緊張病性の行動 (5) 陰性症状(すなわち情動表出の減少、意欲欠如)
B. 障害の始まり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理などの面で1つ以上の機能のレベルが病前に獲得した水準より著しく低下している(または、小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない)。
C. 障害の持続的な兆候が少なくとも6カ月間存在する。この6カ月の期間には、基準Aを満たす各症状(すなわち、活動期の症状)は少なくとも1カ月(または、治療が成功した場合はより短い期間)存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の兆候は陰性症状のみか、もしくは基準Aにあげられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形(例:奇妙な信念、異常な知覚体験)で表されることがある。
D. 統合失調感情障害と「抑うつ障害または双極性障害、精神病性の特徴を伴う」が以下のいずれかの理由で除外されていること。 (1) 活動期の症状と同時に、抑うつエピソード、躁病エピソードが発症していない。 (2) 活動期の症状中に気分エピソードが発症していた場合、その持続期間の合計は、疾病の活動期および残遺期の持続期間の合計の半分に満たない。
E. その障害は、物質(例:乱用薬物、医薬品)または他の医学的疾患の生理学的作用によるものではない。
F. 自閉スペクトラム症や小児期発症のコミュニケーション症の病歴があれば、統合失調症の追加診断は、顕著な幻覚や妄想が、その他の統合失調症の診断の必須症状に加え、少なくとも1カ月(または、治療が成功した場合はより短い)存在する場合にのみ与えられる。

表2 本邦で承認されている第二世代抗精神病薬 (SGA)

販売開始年月	一般名	商品名	剤形
1996年6月	リスベリドン	リスバダール	錠剤、細粒、口腔内崩壊錠、液剤、デポ剤
2001年2月	ペロスピロン	ルーラン	錠剤
2001年2月	クエチアピン	セロクエル	錠剤、細粒
2001年6月	オランザピン	ジブレキサ	錠剤、細粒、ザイディス錠、筋注
2006年6月	アリピプラゾール	エビリファイ	錠剤、散剤、口腔内崩壊錠、液剤、デポ剤
2008年4月	ブロナンセリン	ロナセン	錠剤、散剤
2009年7月	クロザピン	クロザリル	錠剤
2011年1月	パリペリドン	インヴェガ	錠剤、デポ剤
2016年5月	アセナピン	シクレスト	舌下錠
2018年4月	ブレクスピプラゾール	レキササリティ	錠剤

筆者作成

障害を残す場合は10～20%とされています³⁾。統合失調症では、死亡率が一般人口の約2倍と高く、死因として重要なものに自殺があります。統合失調症における自殺は、一般人口の約10倍とされています²⁾。

○ドパミン仮説

統合失調症において、ドパミン神経伝達が過剰であるために精神病症状が生じるというドパミン仮説は、重要な仮説の一つとして挙げられます。中脳辺縁系においてドパミンの働きが過剰になると陽性症状が発症し、中脳皮質系でドパミンの働きが低下すると陰性症状や認知機能障害が発症すると考えられています。

○薬物療法

薬物療法では主に抗精神病薬が用いられます。1950年代に臨床使用されたクロロプロマジン（FGA：First Generation Antipsychotic）を皮切りに、多くの第一世代抗精神病薬（FGA）が誕生しました。しかし、FGAのドパミンD₂受容体遮断作用により陽性症状の改善が認められるものの、陰性症状や認知機能障害への効果は乏しく、錐体外路症状（EPS：Extrapyramidal Symptom）をはじめとした副作用が問題でした。その後、ドパミンD₂受容体遮断作用に加えて、セロトニン5-HT_{2A}受容体遮断作用を有する第二世代抗精神病薬（SGA：Second Generation Antipsychotic）が開発されました（表2）。SGAの登場により、陽性症状だけでなく陰性症状の改善が認められるようになり、EPSなどの副作用もFGAと比較して軽減されました。EPSの発現に関与する黒質-線体神経路では、セロトニン作動性神経はドパミン作動性神経に対して抑制的に働いています。線条体のドパミン作動性神経終末にはセロトニン5-HT_{2A}受容体が存在し、このセロトニン5-HT_{2A}受容体を遮断するとドパミン遊離が増

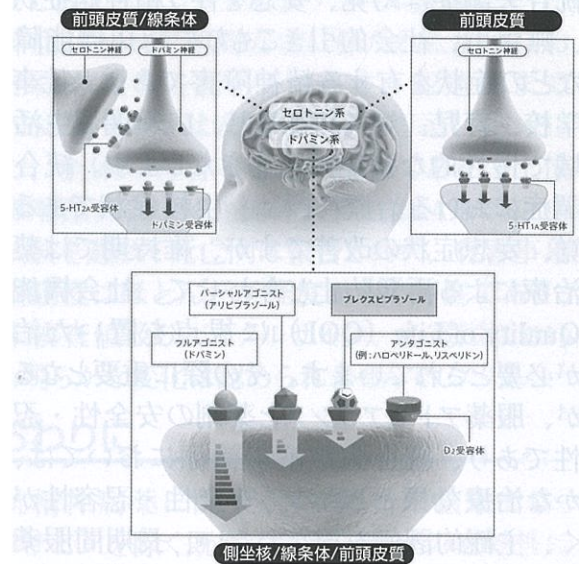


図1 ブレクスピプラゾールの薬理作用 文献¹⁾より引用

加し、ドパミンD₂受容体が刺激されるため、ドパミンD₂受容体遮断作用によるEPSの発現が軽減されます。陰性症状に対する効果も同様の機序で、中脳皮質系におけるドパミン遊離を増やすことによります（図1）。このため、本邦の薬物療法ガイドラインにおいても、初発例に対する第一選択薬としてSGAが推奨されています⁴⁾。一方、SGAにおいても未だEPSの問題は残っており、体重増加、糖・脂質代謝異常などの新たな副作用が報告されています⁵⁾。この課題を解決するため、大塚製薬よりアリピプラゾールが上市されましたが、代謝性副作用に対する忍容性は良好であるものの、アカシジア、不眠、悪心・嘔吐などが臨床的な問題点として指摘されました⁶⁾。このため、大塚製薬はより優れた安全性及び忍容性を有し、かつ有効性の高い新規化合物であるブレクスピプラゾールの開発に至りました¹⁾。

レキサルティ®錠 (一般名: ブレクスピプラゾール)

ブレクスピプラゾールは「セロトニン-ドパミン アクティビティモジュレーター: SDAM」という新しいタイプの抗精神病薬であり、2018年1月に大塚製薬が製造販売承認を取得しました。

○薬理作用と受容体結合親和性プロファイル

ブレクスピプラゾールはドパミンD₂受容体及びセロトニン5-HT_{1A}受容体にはパーシャルアゴニストとして、セロトニン5-HT_{2A}受容体にはアンタゴニストとして作用します。ドパミンD₂受容体への作用は陽性症状などに、セロトニン5-HT_{1A}受容体への作用は不安・抑うつ、EPSなどに、そしてセロトニン5-HT_{2A}受容体への作用はEPS、陰性症状、認知機能などに改善効果を示します。ブレクスピプラゾールは、アリピプラゾールと比べて強力なセロトニン系への作用を示すこと、逆にドパミンD₂受容体パーシャルアゴニストとしての固有活性はアリピプラゾールと比べて低い点が異なります⁷⁾(図1)。このため、アリピプラゾールのドパミンD₂受容体刺激作用によるものと考えられているアカシジア、不眠症、悪心・嘔吐などの副作用の軽減が期待されます。その他、ヒスタミンH₁受容体(体重増加などに関与)には中等度、ムスカリンM₁受容体(口渇や認知機能障害などに関与)に対しては低い結合親和性が示されています⁷⁾。(表3)

○用法用量

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与します。

肝代謝酵素CYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチンなど)及び/又は強いCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシンなど)を併用する場合や、CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、添付文書の記載を参考に用法用量を調節します¹⁾。

○薬物動態

1) 吸収・分布・代謝・排泄

ブレクスピプラゾールの絶対的生物学的利用率は102%と非常に高いバイオアベイラビリティを有しています。C_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められていないため、服薬忘れのないように、服薬管理をしやすい時間帯で投与することが可能です。単回経口投与時の

表3 組換え型ヒト受容体に対する結合親和性 (Ki値/in vitro)

ヒト受容体	受容体遮断作用による影響	BRX	APZ (nM)	RIS
hD _{2L}	抗精神病 EPS プロラクチン上昇	0.3	0.87	1.9
h5-HT _{1A} (部分作動)	抗不安 抗うつ 抗EPS	0.12	1.3	420
h5-HT _{2A}	抗EPS 抗精神病	0.47	4.7	0.22
hα _{1B} -adrenergic	起立性低血圧 めまい	0.17	35	9
hα _{2C} -adrenergic	抗うつ 血圧上昇	0.59	38	9.1
hH ₁	鎮静 体重増加 抗EPS	19	18	27
hM ₁	記憶・認知障害 口渇 抗EPS	67% at 10 μM	6780	>10000

BRX: ブレクスピプラゾール, APZ: アリピプラゾール, RIS: リスベリドン
hD_{2L}: ヒトドパミンD_{2L}受容体, h5-HT_{1A}: ヒトセロトニン5-HT_{1A}受容体, h5-HT_{2A}: ヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体
hα_{1B}: ヒトアドレナリンα_{1B}受容体, hα_{2C}: ヒトアドレナリンα_{2C}受容体
hH₁: ヒトヒスタミンH₁受容体, hM₁: ヒトムスカリンM₁受容体

文献 7) 15) 16)より引用改変

消失半減期は53~67時間であり、反復投与時には未変化体の血漿中濃度は投与後10日目で定常状態に到達します。ブレクスピプラゾールは主に肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝されるため、薬物間相互作用には注意を要します。健康成人に¹⁴C-標識ブレクスピプラゾール2mgを単回経口投与したとき、投与後480時間までの糞中及び尿中の放射能はそれぞれ46.0%及び24.6%であり、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ14.0%及び0.14%でした¹⁾。半減期が長く、排泄も遅れるため、過量服薬には注意が必要かもしれません。

2) 肝機能及び腎機能低下患者への投与について

肝機能障害被験者(Child-Pugh A~C)にブレクスピプラゾール2mgを空腹時単回経口投与したとき、軽度あるいは中等度肝障害被験者においては、肝機能正常被験者と比較してC_{max}で差はないが、AUCでそれぞれ1.3倍及び1.7倍でした。高度肝機能障害被験者では、C_{max}で0.5倍、AUCでは差がありませんでした¹⁾。高度腎機能障害被験者(クレアチニンクリアランス<30 mL/min)にブレクスピプラゾール3mgを空腹時単回経口投与した時のAUCは、腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス80 mL/min超)と比較して1.7倍でした¹⁾。肝障害及び腎障害を有する患者への投与はブレクスピプラゾールの添付文書では慎重投与とされていますが、具体的な減量目安は設けられていません。したがって、該当患者への投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、減量又は投与間隔の延長などを考慮する必要があります¹⁾。

表4 ブレクスピプラゾール (BRE) の第Ⅲ相臨床試験 (短期試験:6週間) の成績

試験	治療 (mg/日)	患者数 (名)	PANSS総得点(主要評価項目)				CGI-S総得点(副次評価項目)			
			ベースライン	変化量	プラセボとの差	P値	ベースライン	変化量	プラセボとの差	P値
BRIGHT ⁸⁾	プラセボ	113	97.1	-7.63	-	-	4.7	-0.57	-	-
	BRE 1mg	112	98.8	-8.26	-0.63	0.8330	4.7	-0.52	0.04	0.7770
	BRE 2mg	113	96.6	-14.95	-7.32	0.0124	4.8	-0.85	-0.28	0.0727
	BRE 4mg	109	96.7	-11.49	-3.86	0.1959	4.7	-0.62	-0.05	0.7316
VECTOR ⁹⁾	プラセボ	178	95.9	-12.01	-	-	4.8	-0.82	-	-
	BRE 0.25mg	87	93.4	-14.90	-2.89	0.30	4.9	-0.85	-0.03	0.85
	BRE 2mg	180	95.9	-20.73	-8.72	<0.0001	4.9	-1.15	-0.33	0.006
	BRE 4mg	178	94.9	-19.65	-7.64	0.0006	4.8	-1.20	-0.38	0.002
BEACON ¹⁰⁾	プラセボ	180	94.8	-13.53	-	-	4.9	-0.81	-	-
	BRE 1mg	117	93.3	-16.90	-3.37	0.1588	4.9	-0.91	-0.10	0.4449
	BRE 2mg	179	96.3	-16.61	-3.08	0.1448	5.0	-0.99	-0.19	0.1269
	BRE 4mg	181	95.1	-20.00	-6.47	0.0022	4.9	-1.19	-0.38	0.0015

注:レキサルティの承認されている統合失調症の用法・用量は「通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。」です。 BRIGHT試験、VECTOR試験、BEACON試験は、それぞれ文献(8)、(9)、(10)より引用改変

○臨床成績

プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験) として、BRIGHT 試験⁸⁾ が報告されています。日本人の統合失調症患者において、急性増悪のために入院を要した患者を対象とし、プラセボ群、ブレクスピプラゾール 1mg 群・2mg 群・4mg 群に割り付けし、プラセボ群との比較試験を行った結果、ブレクスピプラゾール 2mg 群において治療開始後3週目から6週目までPANSS (陽性・陰性症状評価尺度) スコアの有意な改善が継続して認められました。しかし、4mg 群においては投与開始後6週目の改善は認められませんでした。この結果については、本試験開始前に前治療抗精神病薬の多剤大量投与を受けていた影響が考察されています。post-hoc解析による結果では、多剤併用療法を受けていない患者へのブレクスピプラゾール投与では、2mg 群・4mg 群におけるPANSS総スコアの改善度は一次解析よりも大きく、いずれの群においても有意な改善を認めています。ブレクスピプラゾール治療群及びプラセボ群に共通して最も多かった有害事象は「統合失調症」であり、その発現率は同等でした。アカシジアの発現数はプラセボ群と比較して少なく、その他の有害事象においても重症度はほとんどが軽度又は中等度でした。海外においてもBRIGHT試験とよく似た試験デザインでVECTOR試験⁹⁾ とBEACON試験¹⁰⁾ という2つの臨床試験が実施されています。(表4)

長期試験としてはBRIGHT継続試験が報告

されており、ブレクスピプラゾール投与により、精神症状が一定期間安定に保たれた症例において経過観察を行っています。52週間までPANSS総スコアは安定した経過を示しました。また、全体の有害事象は83.6%であり、上位は鼻咽頭炎23.1%、統合失調症22.4%でした。本試験を通じて死亡例は報告されず、有害事象の重症度はほとんどが軽度から中等度であり、臨床検査値及びバイタルサイン、心電図においても明らかな変化は認められませんでした¹¹⁾。

■おわりに

抗精神病薬に関するメタ解析の結果では、クロザピンを除く既存の抗精神病薬の有効性にはほとんど差がありませんが、抗精神病薬ごとに発現しやすい副作用は異なることが示されています¹²⁾。ブレクスピプラゾールは安全性及び忍容性に優れた新規抗精神病薬であり、統合失調症治療における第一選択薬としての活躍が期待されます。

統合失調症の薬物治療では長期的な服薬継続が重要です。抗精神病薬の服薬中断は再発リスクを約5倍に増加させるという報告があり¹³⁾、患者さんの自己判断による服薬及び通院の中断は避けなければいけません。我々医療者は、患者さん本人やその家族と統合失調症の病気と治療に関する情報共有をしっかりと行い、患者さんと良好な信頼関係を築くことで、安定した治療アドヒアランスを維持することが大切です。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 大塚製薬株式会社:レキサルティ®錠インタビューフォーム(2018年4月改訂 第2版)(2) 標準精神医学(第6版)第12章 統合失調症 p297-320 医学書院 2015 (3) 統合失調症 みんなのメンタルヘルス 厚生労働省 2010 https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html (4) 統合失調症薬物療法ガイドライン 日本神経精神薬理学会 2017改訂 (5) Newcomer JW. CNS Drugs 2005, 19 Suppl 1, 1-93. (6) Fleischhacker WW. Expert Opin Pharmacother 2005, 6(12), 2091-2101. (7) Maeda K et al. J Pharmacol Exp Ther 2014, 350(3), 589-604. (8) Ishigooka J et al. Psychiatry Clin Neurosci 2018, 72(9), 692-700. (9) Correll CU et al. Am J Psychiatry 2015, 172(9), 870-880. (10) Kane JM et al. Schizophr Res 2015, 164(1-3), 127-135. (11) Ishigooka J et al. Psychiatry Clin Neurosci 2018, 72(6), 445-453. (12) Leucht S et al. Lancet 2013, 382(9896), 951-962. (13) Robinson D et al. Arch Gen Psychiatry 1999, 56(3), 241-247. (14) DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引 医学書院 2014 (15) Correll CU. Eur Psychiatry 2010, 25, S12-21. (16) 大塚製薬株式会社:レキサルティ®錠 適正使用ガイド 2018