2.2 緒言

アセナピンマレイン酸塩（以下、アセナピン）は、19[redacted] 年代にオランダのオルガノン社（現 MSD 社）により見出された抗精神病薬で、Zydis®技術を用いた速崩性の舌下錠として開発された。海外では 2009 年 8 月に米国において統合失調症及び双極 1 型障害（躁病エピソード又は混合性エピソード）の適応で承認されて以降、2014 年 12 月現在、世界 59 ヶ国（統合失調症 17 ヶ国、双極 1 型障害 59 ヶ国）で承認されている。

統合失調症では、主な症状である陽性症状（妄想、幻覚等）と陰性症状（感情の平板化、意欲の欠如等）の他、認知機能障害、うつ症状、不安症状等の様々な随伴症状がみられ、治療により急性期、回復期、安定期という経過をたどる。クロルプロマジンやハロペリドール等の定型抗精神病薬は、強力な D_2 受容体の拮抗作用により急性期に特有な精神症状を軽減する一方、錐体外路障害、高プロラクチン血症といった副作用の発現、陰性症状や認知機能障害に対しては無効若しくは悪化させるといった問題点がある。リスペリドン、オランザピン等の非定型抗精神病薬は、D_2 受容体に加えて $5\text{-}HT_{2A}$ 受容体の拮抗作用を中心に、その他の中枢神経系の受容体への結合特性を有している。これら既存の非定型抗精神病薬は陽性症状のみならず陰性症状及び認知機能障害も改善し、定型抗精神薬の副作用として問題であった錐体外路障害と高プロラクチン血症を軽減する。しかし、非定型抗精神病薬では新たな副作用として体重増加、代謝系異常などが発現し、長期投与時の問題点として指摘されている。

アセナピンは、in vitro においてセロトニン受容体の幅広いサブタイプ（$5\text{-}HT_{1A}$ 、$5\text{-}HT_{1B}$、$5\text{-}HT_{2A}$、$5\text{-}HT_{2B}$、$5\text{-}HT_{2C}$、$5\text{-}HT_{6}$、$5\text{-}HT_{7}$）に加えて、ドパミン受容体（D_1、D_2、D_3）、アドレナリン受容体（α_{1A}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}）、ヒスタミン受容体（H_1、H_2）に対して拮抗作用を有する。$5\text{-}HT_{1A}$ 受容体に対しては、in vivo で刺激作用を有することが示唆されている。一方で、ムスカリン受容体及びβ受容体への親和性は低い。アセナピンは、多種多様な臨床症状を呈する統合失調症の治療において、D_2 受容体及び $5\text{-}HT_{2A}$ 受容体を介した効果に加え、既存薬とは異なる広範な受容体への作用に基づき有益な効果を発揮することが期待できる。

アセナピンは投与開始時より推奨用量での治療が可能で、より早期に症状の安定が望まれる統合失調症の急性期の治療に有効である。また、陰性症状が優勢あるいは治療抵抗性の患者等に対しても有効であり、長期投与による効果の持続及び再燃防止効果も確認されている。さらに、長期投与時の体重増加に加えて血中脂質や血糖等の代謝性パラメータの異常変動の発現リスクが低く、血中プロラクチンに対する影響も少ない。これらのことから、アセナピンは回復期・安定期の維持療法においても有用性の高い薬剤である。また、体重増加、代謝性パラメータあるいは血中プロラクチンに対する影響により薬物治療を断念あるいは制限されている患者に対しても有用である。

アセナピン製剤は薬物送達学的な工夫をした速崩性の舌下錠である。服薬抵抗性の患者や嚥下が困難な患者に対する利便性や服薬コンプライアンスの改善が期待され、良好な服薬アドヒアランスを得ることが可能な薬剤である。

以上のことから、統合失調症のあらゆる治療段階（急性期、回復期及び安定期）における新たな第一選択薬としてアセナピンを承認申請することとした。