レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

統合失調症の薬物療法は, 1950 年代のクロルプロマジン, ハロペリドールの臨床使用に始まり, その後，次々と開発された第一世代抗精神病薬（定型抗精神病薬）がその主軸となったが，現在では統合失調症の国際的なガイドライン[1,2,3,4,5]において, 副作用が比較的軽減された非定型抗精神病薬が主に推奨されている。本邦においても，精神医学講座担当者会議監修の統合失調症治療ガイドライン[6]や日本神経精神薬理学会による統合失調症薬物治療ガイドライン[7]で非定型抗精神病薬が主に推奨されている。

しかしながら，非定型抗精神病薬においても，いまだ錐体外路症状（EPS）は発現することが知られている。アカシジアなどの EPS は，患者にとって極めて不快な副作用であるだけでなく，その症状緩和のために用いられる抗コリン剤による二次的な認知機能低下などの副作用をもたらすおそれもある。また EPS は二次性に陰性症状と抑うつ症状を増悪させる可能性もある[8]。更に非定型抗精神病薬では，体重増加，高脂血症や糖尿病などの代謝性障害など新たな副作用の発現もみられ，解決するべき課題が残されている[9]。平成 26 年度の国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」において薬剤貢献度が 50%以上であるにも関わらず，治療満足度が 50%未満の疾患の一つに統合失調症があげられており，統合失調症は治療における薬剤の貢献度は高いものの，治療の満足度は十分ではないことが示されている[10]。

急性期治療における課題は，幻覚，妄想とそれに伴う混乱や興奮の改善であるが，統合失調症は慢性の経過をとることが多く，薬物治療を継続し，安定した症状を維持しつつ再発や悪化を防ぎ，社会生活にとって必要な機能・QOL に視点を置いた治療へと移行する必要がある[11]。その場合に重要となるのが，アドヒアランスと薬剤の安全性・忍容性の問題である。統合失調症では，病識の欠如や認知機能障害，更には副作用の問題のため，薬物治療のアドヒアランスを得にくいことが知られている[12]。Byerly らが行った統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした経口剤のアドヒアランスを調査した試験では，電気的デバイスを用い服薬記録するシステムでアドヒアランス不良と判断された患者は 57%であった[13]。アドヒアランスに影響を与える副作用は，客観的に観察される運動系の副作用より，主観的な副作用（例えば，アカシジアやディスフォリアなど）であると言われている[14]。また，米国のアドヒアランス研究の専門家を対象としたエキスパートコンセンサスガイドラインによると，体重増加，過鎮静及びアカシジアは，アドヒアランスに特に影響を与えるリスク要因と考えられている[15]。アドヒアランスの低下は，再発率，入院リスク及び自殺リスクを増加させるとの指摘があり[16,17,18,19], 加えて 1 年間の治療予後に影響を与える大きな因子の一つとも言われている[20]。患者の機能・QOL の観点では，安定した症状を維持しながら認知機能や社会機能を回復することが課題となるが，急性期治療で用いられた主剤の抗精神病薬に過鎮静などの副作用がある場合，維持期においては患者の機能・QOL に好ましくなく，主剤の変更を考慮する必要が出てくる。主剤の切り換えは決して容易ではなく，時に再発・悪化の経過をたどることもある[21]。以上のことより，統合失調症の治療において，確かな治療効果とともに，アドヒアランスに影響を与える因子をできるだけ取り除き，切り換えを必要としない長期間服薬可能な安全性・忍容性の高い薬剤が求められている。

2006 年，大塚製薬株式会社は，現在使用可能な抗精神病薬より優れた安全性・忍容性プロファイルを有し，より有効性の高い新規化合物の合成及び開発を目的とした研究活動の結果，セロト

ニン - ドパミン アクティビティ モデュレーター（SDAM）であるブレクスピプラゾールを新たに見出した。

ブレクスピプラゾールは，多種類のモノアミン受容体への結合親和性及び機能性を有している。そして，ブレクスピプラゾールは，ドパミン D_2 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き，また，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体にはアンタゴニストとして働き，セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。また，アドレナリン α_{1B} 及び α_{2C} 受容体に対しても強く結合し，アンタゴニストとして作用する。そして，これらの受容体に対する結合親和性がほぼ同等である。ブレクスピプラゾールは，アリピプラゾールと比べてドパミン D_2 受容体に対する刺激作用が弱い，すなわち固有活性が低い部分アゴニストである点に加え，セロトニン系受容体への結合能が高いという点で大きく異なり，強力なセロトニン系への作用を示す。

ブレクスピプラゾールの抗精神病薬としての可能性を *in vivo* 試験にて評価したところ，ブレクスピプラゾールは，抗精神病様作用を予測するモデルであるラットにおけるアポモルヒネ誘発自発運動量亢進，アポモルヒネ誘発常同行動，及び条件回避反応を抑制し，その効果はアリピプラゾールよりも強力であった。加えて，ブレクスピプラゾールはラット DOI 誘発首振り行動を用量依存的に抑制した。このことはセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト性を示しており，この効果もアリピプラゾールよりも強力であった。更に，アリピプラゾールと比べドパミン D_2 受容体に対する固有活性が小さく，かつより強力な抗精神病様効果を示すにもかかわらず，ブレクスピプラゾールの抗精神病様作用に対するカタレプシー惹起作用の用量比は，アリピプラゾールとほぼ同等であり，リスペリドンよりも大きいことが確認された。このことは，ブレクスピプラゾールが EPS を発現させる可能性が低いことを示唆している。また，統合失調症の認知機能障害の動物モデルと考えられている亜慢性フェンシクリジン誘発持続的認知機能障害モデルを用いて，ブレクスピプラゾールの認知機能障害に対する治療効果を検討したところ，ブレクスピプラゾールは有意な改善効果を示し，その効果にはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用の関与が示唆された。

以上のことから，ブレクスピプラゾールはドパミン D_2 受容体に対する固有活性をアリピプラゾールよりも低くしたことや，陰性症状・抑うつ症状の改善， EPS の軽減及び認知機能の改善への関与が示唆されているセロトニン系への作用[22]を強力にしたことにより，統合失調症の治療において，アカシジアを含む EPS を発現させることなく，陽性症状・陰性症状・認知機能障害を改善することが示唆される。また，ドパミン D_2 受容体を刺激する作用に起因すると考えられる悪心・嘔吐及び興奮・易刺激性といった有害事象の軽減や，抑うつ症状の改善が期待できる。更に，ブレクスピプラゾールのヒスタミン H_1 受容体への結合親和性は，ドパミン D_2 受容体への結合親和性と比べて相対的に弱く，臨床上問題になる副作用であるヒスタミン H_1 受容体に関連する過鎮静や体重増加を誘発する可能性が低いことも示唆している。

国内外の臨床試験において，ブレクスピプラゾールは急性期統合失調症患者に対して有効であり，長期投与においても有効性は維持された。海外では再発予防効果が確認され，社会機能や認知機能への改善効果も示唆された。抗精神病薬の服薬アドヒアランスに影響を与えるリスク要因として考えられる体重増加，鎮静，アカシジアの有害事象の発現割合は低く，良好な安全性プロファイルを持つ薬剤であると考えられた。以上のことから，本剤は統合失調症の各期の治療課題

を満たす確かな治療効果と高い忍容性を持ち，急性期，維持期を通して受け入れられる治療薬として有益な選択肢の一つとなり得る。生涯にわたって服薬治療を続ける必要がある統合失調症患者にとって，効果を維持し，服薬継続を妨げる有害事象が少ない本剤は，長期投与に適し，アドヒアランスを良好に維持することで再発・再燃予防につながり，統合失調症の治療ゴールである「QOL の回復」に貢献できると期待できる薬剤であると考える。

米国においては，海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230 及び 331-10-231）で本剤の統合失調症に対する有効性・安全性が確認され，臨床推奨用量 2～4 mg で 2015 年 7 月 FDA に承認されている。国内においても第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）及び長期投与試験（331-10-003）から有効性及び安全性が確認されたため，今般申請するものとする。

1 Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association Practice Guidelines; Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004; 1-114.（資料番号 5.4-08）

2 Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline watch (September 2009): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association;2009.（資料番号 5.4-09）

3 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012; 13: 318-78. （資料番号 5.4-10）

4 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 2013;14: 2-44. （資料番号 5.4-11）

5 Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiatry. 2003;64(Suppl 12): 1-100. （資料番号 5.4-12）

6 精神医学講座担当者会議 監修，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；2009．p.47-120. （資料番号 5.4-13）

7 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．第 1 版． 東京：医学書院；2016．（資料番号 5.4-14）

8 大森 哲郎．Ⅲ．統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法 定型抗精神病薬の薬理・適応・臨床．日本臨牀．2013；71：648-53．（資料番号 5.4-15）

9 Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19 Suppl 1:1-93. （資料番号 5.4-16）

10 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団．国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」（平成 26 年度） （資料番号 5.4-17）

11 押淵 英弘，稲田 健，石郷岡 純．長期薬物療法のベネフィットとリスクを考える．臨床精神薬理．2014；17：463-8．（資料番号 5.4-18）

12 Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry. 2003;64:1308-15. （資料番号 5.4-19）

[13] Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. Psychiatr Serv. 2007;58:844-7. （資料番号 5.4-20）

[14] 中込 和幸. アドヒアランス低下につながる潜在的副作用. 臨床精神薬理. 2011 ; 14 : 688-703. （資料番号 5.4-21）

[15] Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 4:1-46. （資料番号 5.4-22）

[16] 三澤 史斉. 統合失調症治療における部分アドヒアランス対策の重要性. 臨床精神薬理. 2009；12：1115-23. （資料番号 5.4-23）

[17] Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. Med Care. 2002;40:630-9. （資料番号 5.4-24）

[18] Weiden PJ, Kozma C, Grogg A. Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2004;55:886-91.（資料番号 5.4-25）

[19] Herings RM. Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:423-4. （資料番号 5.4-26）

[20] Schennach R, Obermeier M, Meyer S, Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2012;63:87-90.（資料番号 5.4-27）

[21] 澤 温，川畑 俊貴，藤田 潔，渡邊 治夫，白井 豊. 統合失調症急性期治療の薬物選択について. 臨床精神薬理. 2013；16：565-79. （資料番号 5.4-28）

[22] 徳田 久美子. 統合失調症治療薬の薬理作用. 日薬理誌. 2006 ; 128 : 173-6.（資料番号 5.4-07）