

経皮吸収経路による統合失調症の新たな薬物治療選択
—当病院での使用経験からみたブロナンセリン・テープの可能性—

岩崎真三, 天野裕之, 林 真弘, 矢野圭介, 森 正昭,
南野壽利, 眞館周平, 大嶋一彰, 大平亜希, 榎本雅彦

経皮吸収経路による統合失調症の新たな薬物治療選択—当病院での使用経験からみたブロナンセリン・テープの可能性—

岩崎真三, 天野裕之, 林 眞弘, 矢野圭介, 森 正昭,
南野壽利, 眞館周平, 大嶋一彰, 大平亜希, 樫本雅彦

要旨

統合失調症治療薬に経皮吸収経路による新たな剤型：テープ剤、すなわち「ロナセン・テープ® (LT)」(有効成分：blonanserin (BNS)) が登場したことで、薬剤選択の幅が拡大された。今回、当病院での使用経験からみたLTの可能性について検討した。対象は入院中の統合失調症：43例で、その背景はLTの平均投与量：58.6mg/日、使用目的は幻覚妄想の改善：28例、拒薬：4例、経口摂取困難：11例であった。貼付後結果の有効性は改善：15例、軽度改善：11例、不変：17例で、副作用は適応部位皮膚症状：4例であった。LTの至適患者像は、①初発統合失調症患者(幻覚妄想が主でリカバリーを目指す)、②再発再燃時の急性期の統合失調症患者(特に幻覚妄想が中心)、③BNS経口薬単剤使用からテープ剤への切替可能患者、④拒薬患者、⑤高齢・慢性期統合失調症患者(特に嚥下機能障害、消化管(腸管)吸収不良、イレウス既存など)、⑥合併症による経口摂取不可の患者などが考えられた。LTは統合失調症の新たな治療選択肢になり得ることが示唆され、精神科医も「パラダイムシフト」する時代を迎えた。

Key words

blonanserin, patch, transdermal absorption pathway, schizophrenics, adherence

はじめに

統合失調症治療は、近年では非定型(第二世代・新規)抗精神病薬による薬物療法の継続が第一選択であることは言うまでもなく回復(リカバリー)を目指した良好な予後の獲得の観点からも服薬アドヒアランスの向上が求められている。

本邦で使用可能な非定型抗精神病薬は、1996

年発売のリスペリドン(RIS)から2020年に新発売されたルラシドン(LUR)まで11種類あるが、その剤型は種々の経口薬と注射剤のみであった。しかし、新たな剤型として第3の経路、すなわち経皮吸収経路による貼付剤「ロナセン・テープ®(LT)」(有効成分：blonanserin(BNS))が、2019年9月10日付で大日本住友製薬株式

2021年2月25日受理

IWASAKI Shinzo, AMANO Hiroyuki, HAYASHI Masahiro, YANO Keisuke, MORI Masaaki, NANNŌ Hisatoshi, MADACHI Shuhei, OSHIMA Kazuaki, OHIRA Aki, KASHIMOTO Masahiko: Clinical efficacy and safety of blonanserin patch (BNS-P) in schizophrenic inpatients of Sakuragaoka hospital for 1 year
医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院 精神科：〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174

会社より発売された。LTは、我が国で開発された世界初の統合失調症に適應を有する画期的な非定型抗精神病薬のテープ剤（パッチ薬）で、アドヒアランスの向上とBNSの血中濃度推移の安定化を図るために制作されたとされている。

既にLT発売後1年以上が経過しており、今回は経皮吸収経路による統合失調症の新たな治療選択として、当病院での約1年間の使用経験からLTの可能性について、その臨床的有用性を検討したうえで、LTの至適（適用）患者像を考察し、症例提示も加えて報告する。

対象と方法

2019年9月10日発売より2020年9月30日までの約1年間に当病院でLTが使用された入院中の統合失調症患者を対象に、LTの使用状況、すなわち患者背景（症例数、性別、平均年齢、投与方法（新規・切替）、最終平均投与量（LT）、単剤/併用別）や使用目的をカルテベースで調査し、LT投与による有効性（改善度）、安全性（副作用）、継続率から、その有用性を判定した。

臨床症状の改善度は、CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement[Guy, 1976]: 臨床全般改善度) の7段階尺度を参考にして、「改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の4段階で評価した。

なお、本論文に関しては当病院の倫理委員会の承認を得て、対象患者のプライバシーには十分な配慮をしている。

結果

LTが貼付された対象の統合失調症患者は43例あり、その背景は全例入院中で、LT新規投与: 32例・切替投与: 11例、LT最終平均投与量: 58.6mg/日、単剤投与: 16例・併用投与: 27例で、LTの使用目的は幻覚妄想の改善: 28例、拒薬: 4例、経口摂取困難: 11例であった(表1)。

貼付後結果の有効性をみた症状改善度は、改善: 15例、軽度改善: 11例、不変: 17例で、悪化はなく、副作用は適應部位そう痒感: 4例であった。そのうち1例は3~5日でそう痒感が消失

し貼付継続中であるが、残りの3例は貼付中止しその後約1週で皮膚症状は回復した。2020年9月30日時点でのLT貼付継続は、継続: 33例、中止: 10例で、中止理由は無効: 7例、副作用（皮膚症状）3例であった。貼付開始時期は各症例で異なるが、調査最終日での継続率は、76.7%であった。以上の有効性・安全性・継続性からみたLTの有用性は有用: 26例（60.5%）であった(表2)。

症例提示

ここで、LTが非常に有用であった統合失調症の5例（幻覚妄想が主な病勢増悪（再発再燃）による急性期患者: 2例、拒薬患者: 1例、嚥下障害を伴う高齢慢性期患者: 1例、経口摂取不可の合併症患者: 1例）を提示する。

【症例1】

新型コロナウイルス感染（COVID-19）拡大に伴い、心気・関係妄想と不安焦燥が再燃した慢性統合失調症にLTが奏効した症例（64歳、男性）
現病歴: 3人兄弟の末弟で元来より真面目な性格、高専中退。18歳時より独語・空笑、硬い表情、妄想気分、誇大妄想、無為・自閉、注意集中困難で統合失調症を発症。当病院には28~37歳時まで約10年間の入院歴あり。入院当初は「核戦争の場面に頭が浮かんできて、自分は事故で死ぬかも知れないという不安が常にある」、「数式や幾何学図、宇宙の映像などが勝手に頭の中に出てくる」などを頻りに訴えた（ハロペリドール（HPD）: 6mg、レボメプロマジン（LP）: 60mg/日）。退院後の27年間はアパートでの一人暮らし（両親、兄弟とも既に他界）で、規則正しい服薬と外来通院を継続できていた。精神障害者年金で生計を立て、スーパーマーケットの試食品コーナー巡りを日課としていた。病的体験などの精神病症状を自ら訴えることもなく、無為な生活を送っていた。病識は不十分である。管理が劣悪で、訳ありの同居人しか住んでいない安アパートで暮らす環境下で、COVID-19が拡大するにつれ、X-1年2月頃より、アパートの住

表1 ロナセンテープ® (LT) の使用状況
(患者背景と使用目的)

症例 (症例数)	統合失調症 (43例)
性別 (男性・女性)	16例・27例
平均年齢	65.5歳 (40-83)
入院・外来	43例・0例
投与方法 (新規・切替)	32例・11例
最終平均投与量	58.6mg (40-80)
単剤・併用	16例・27例
使用目的	幻覚妄想の改善：28例 拒薬：4例 経口摂取困難 (合併症)：11例

桜ヶ丘病院自験例

表2 ロナセンテープ® (LT) の使用状況
(有効性・安全性・継続率)

症例 (症例数)	統合失調症 (43例)
有効性 (改善度)	改善：15例 軽度改善：11例 不変：17例 悪化：0例
副作用 有害事象	適用部位そう痒感：4例 (1例：3-5日で消失し継続中) (3例：中止後、回復)
継続率 (12ヵ月間)	継続：33例 中止：10例 (無効7例, 副作用3例)
有用性	有用：26例

桜ヶ丘病院自験例

人がCOVID-19に感染していて「最近の咳が持続し緻密な運動や動作ができなくなって生活機能が低下したのは、新型コロナに感染している可能性が高い」と心気・関係妄想が出現し、不安焦燥も増すばかりだと訴え、同年2月20日に当病院に任意入院（開放病棟）した。

治療経過：入院後、リスペリドン（RIS）：2mg/日をLT：40mgに切り替え、1週間後に80mgに増量したところ、薬効が認められたこと、入院後精査でCOVID-19は否定されたこと（胸部X-P、CTで異常なし）、入院という環境下で安全が確保されて安心感が得られたことなどから、その後速やかに精神病症状および不安焦燥は消失し、病棟内安定化が図られた。長期にわたる抗精神病薬による手指・口唇の振戦も残存するが軽減され、今後は敷地内グループホームへの転所も目指している。なお、LTの薬剤選択はSDM (Shared Decision Making) により主治医と患者で決定した。

要約：RISの増量は手指・口唇の錐体外路症状（EPS）の悪化の可能性が大きいため行わず、LTへの切替は強力なDSA (Dopamine-Serotonin Antagonist) の効果を期待し、過鎮静・EPSが回避でき、SDMで患者自身がLTを選択したため、RIS：2mg/日からLT：80mg/日に切替をした。

なお、SDMを行った方が、①当事者が満足しやすい、②治療に積極的に関わることになることが指摘されており、パーソナルリカバリーに繋がりがやすいため、LT継続やアドヒアランス向上の秘訣と考えられる。

【症例2】

病的体験の再発により迷惑行為を呈した慢性統合失調症の急性期症状に初回最高用量投与（80mgからの貼付開始）のLTが奏効した症例（46歳、男性）

現病歴：元来より温厚な性格で、30歳時の発症までは自衛隊勤務。X-17年4月勤務先が異動になった頃より、徐々に無為で自閉的な生活をするようになった。その後は独断的、短絡的または妄想的思考からトラブルが絶えず、どの仕事も長続きしていない。X-15年頃より幻聴、被害関係妄想が目立つようになり、それに伴う突然の奇異な言動で二度警察に保護されている（「自衛隊時代の中隊長の声で命令が聞こえてきたからラウンジで知り合ったCIA 秘密情報部隊のジェシカをN空港まで迎えに行き、戦争を止めなければならない」や「雇われてもいないのに勝手に海の家で接客し、なぜ給料を払わないと店主と口論、トラブルになり警察に通報される」

など)。X-14年にも「みちのく一人旅に行く」とだけ置手紙を残し行方不明となり、興奮状態によるトラブルで留置されていたA警察署から父親同伴で金沢に帰省し、同年1月25日当病院に初回入院した。

入院時は連合弛緩が著しく、病識は欠如しており、易怒的、攻撃的であり、父親への暴力も認められ、著しい幻覚妄想および精神運動興奮状態を認めた。

薬物療法 (RIS: 12mg, オランザピン (OLZ): 20mg, ソテピン (ZTP): 500mg, LP: 500mg/日), ECT および精神療法を中心とした入院加療にて約4ヵ月で退院した。なお、急性期には多剤大量投与にも拘わらず、隔離室では朝夕1,000回ずつのスクワットを繰り返しており、副作用・有害事象は全く認めなかった。退院後、最終的にはRIS-OS: 6mgのみで、ほぼ規則正しい外来通院と内服を継続できており、人格水準の低下とともに短絡的な思考に伴う訴えや行動は見られていたものの、何とか作業所への通所も継続できていた。ところがX-2年10月頃より幻覚妄想の再燃があり、現実検討能力の乏しさ、思考の短絡化から万引きを繰り返すなどの問題行動も平然としており、警察通報にて一過性の興奮状態を呈するなどの精神病症状の病勢増悪を認めたため、同年11月18日当病院に再入院 (医療保護) した。

治療経過: 入院後は連合弛緩が著しく、短絡的な思考や幻聴に左右された訴え (「僕は作業所に通うのに作業所の職員はなぜ僕の自宅に来ないんだ」、「無線通信で“おまえは一度も結婚していないね、特別枠だね”と中隊長に言われるんですよ」) も多く、病棟内徘徊を繰り返し、他患への干渉、易怒性、奇声も認められた。テープ剤の提案をすると「使いますよ、効くか効かないか試しですね」と意外にも抵抗なく受け入れられ、初回よりLT: 80mg/日 (最高用量: 40mgLTの2枚貼り) 貼付したところ貼付後約2週で新たな病的体験は消失した。その後約1ヵ月後には病棟内安定化が図られたものの、OTに

は不参加で無精ひげを生やし徐々に無為で自閉的な生活を送るようになった。COVID-19拡大に伴い、家族がこれまでの経緯から退院後の無秩序な外出を恐れ入院が長期化した。この間病棟内での日常生活指導・訓練を施行したところ、徐々にOTへの参加も可能になり、X-1年8月24日に退院した。LTの貼付は父親の確認のもと継続できており、副作用はない。

要約: RIS-OSの維持はある程度の静穏化が必要であり、MARTAでは十分な抗幻覚妄想効果が期待できず、LTの追加は初回よりの80mg貼付で早期からの抗幻覚妄想効果が期待できることから、RIS-OS: 6mg/日にLT: 80mg/日を追加した。

初回よりのLT最高用量: 80mg/日 (LT: 40mgの2枚貼り) 貼付で速効性が期待でき、当病院でも国際共同第3相試験の結果の再現性が確認された。

【症例3】

怠業を契機に病的体験が再燃し、病勢増悪による精神運動興奮および拒薬を呈した慢性統合失調症に初回最高用量貼付のLTが奏効した症例 (80歳、女性)

現病歴: もともと温厚で我慢強い性格の専業主婦。現在は夫との二人暮らし。X-44年頃より嫉妬妄想 (出張中の夫が特定の女性と不倫をしている) が出現し徐々に増悪した。X-39年10月2日に幻聴 (すでに死亡している夫の元不倫相手の息子の声で頻りに金銭を要求される)、嫉妬妄想、被害関係妄想、連合弛緩を認め、当病院に初回入院し統合失調症と診断された。退院後も通院服薬が不規則になる度に幻覚妄想状態の悪化を認め、計4回の入院歴がある (最終入院: X-5年7月4日~10月20日)。今回外来通院は規則的であったが内服が不規則となり、X-1年2月中旬頃より「町内グループの人が私を誘拐しようとしている、監視している、声が聞こえてきて脅される」などの被害妄想や幻聴の訴えが再燃し、衝動行為や奇異な行動を伴うようになっ

たため、同年2月22日に再入院(医療保護)した。治療経過：今回、怠薬(プレクスピプラゾール(BPZ):2mg/日)による病的体験の再発再燃で、さらに夫が「麻薬を扱い、複数の女性とのラブラブ性交渉を繰り返している」という嫉妬妄想も再燃し、最終的には精神運動興奮を呈していた。入院後、幻覚妄想および興奮が著しく、疎通も取れず、強固な拒薬も持続した。LT:80mg/日(LT:40mgの2枚貼り)を開始したところ、約1~2週で新たな病的体験は消失し、病棟内安定化が図られた。長期外泊で家庭内安定化が確認された同年6月4日に退院した。退院後は夫にテープの交換(貼り替え)をしてもらい夫婦仲も改善している。

要約：LTへの切替は拒薬のため経口投与が困難でテープ剤が最適であり、初回よりの80mg/日の最高用量貼付で早期からの抗幻覚妄想効果を期待して、またLAIへの変更はこの段階では血中濃度安定までに時間を要するために考慮せず、LT:80mg/日貼付のみに切替をした。

【症例4】

嚥下機能低下による誤嚥リスクの高い慢性統合失調症の精神病症状増悪にLTが奏効した症例(72歳、女性)

現病歴：17歳頃に幻覚妄想状態に左右された奇異な言動で発症し、X44年以降、長期に当病院閉鎖病棟に入院中である。長期にわたる第1世代抗精神病薬の多剤大量投与の既往あり。現在は人格荒廃状態にあるが、時に他患への干渉や奇異な行動による迷惑行為(他患の車椅子のネジを外す)を伴う。誤嚥性肺炎や麻痺性イレウスを各3~4回の複数繰り返した既往もある。

治療経過：アリピプラゾール(APZ)-OD:6mg/日での経過観察中に、幻覚妄想に伴う奇異な行為を再燃したため、新たにLT:40mg/日を貼付したところ、約1-2週で奇異な行為が軽減し、病棟内安定化が図られた。APZは中止し、LTのみの貼付で経過はほぼ良好である。皮膚症状などの副作用はない。

要約：LTへの切替は嚥下障害があり経口投与での誤嚥による合併症の危険性が高く、さらに複数回のイレウスの既往で消化管吸収が不十分な可能性もあり、十分な抗幻覚妄想効果が期待できるテープ剤が最適と考え、またAPZの増量は抗幻覚妄想効果の期待が不十分で、LAIへの変更は血中濃度安定までに時間を要するためにも考慮せず、APZ:6mg/日からLT:40mg/日に切替をした。

【症例5】

身体合併症による経口摂取不可で、ベッド上IVH管理中の人格荒廃状態にある慢性統合失調症の精神病症状にLTが奏効した症例(71歳、女性)

現病歴・治療経過：元来より、勝気な性格。高卒後職に就いたことはない。

17歳頃に、奇異でまとまりのない言動、精神運動性興奮で統合失調症を発症し、X56年とX55年に2回の精神科病院での入院歴がある。退院後、X52年8月頃に断薬による再発から、不眠、易怒性、精神運動性興奮、妄想に左右されて包丁を振り回す危険行為を呈し、それ以降は社会適応ができないまま50年以上にわたり当病院で長期入院中である。この間、著しい人格レベルの低下を呈し、定型抗精神病薬の多剤大量療法がなされていたことも悪影響し、イレウスを繰り返した。非定型抗精神病薬への切替後も顕著な便秘は持続し、X2年時の腹部膨満は巨大結腸症によると診断された。その後さらに誤嚥性肺炎の再発も繰り返し、経口摂取が不可となり、経口薬は投与中止してベッド上IVH管理となったため、大声、奇声、独語、妄想などの精神病症状が再燃した。LT:40mg/日を貼付したところ、約2週間でベッド上安静が保持されている。皮膚症状などの副作用はない。

要約：LT貼付は経口摂取不可で、抗幻覚妄想効果を期待するには最適で、LAI施注はLAI投与前経口薬の投与が不可、忍容性の確認が不可能なため、LT:40mg/日の貼付を選択した。

考 察

近年では、統合失調症の薬物療法は非定型（第二世代・新規）抗精神病薬がその第一選択薬に位置づけられ、再発防止や良好な長期予後を見据えた場合には、服薬の継続が必須である観点から、服薬アドヒアランスの向上に重点が置かれるようになってきている。最近では、特に回復（recovery）、すなわち社会復帰を目指すことが治療目標であり、急性期より非鎮静系（BNSやAPZ）非定型抗精神病薬を使用する（急性期の興奮を伴う時だけ一時的に鎮静系の薬剤を併用する）投与方法が主流で、その投与方法も、できる限り「単剤化」または「使用薬剤減少化」が推奨されている。

現在、本邦において使用可能な非定型抗精神病薬は、リスペリドン（RIS：リスパダール®）、ペロスピロン（PER：ルーラン®）、クエチアピン（QTP：セロクエル®）、オランザピン（OLZ：ジプレキサ®）、アリピプラゾール（APZ：エビリファイ®）、プロナンセリン（BNS：ロナセン®）、クロザピン（CLO：クロザリル®）、パリペリドン（PAL：インヴェガ®）、アセナピン（ASE：シクレスト®）、ブレクスピプラゾール（BPZ：レキサルティ®）、ルラシドン（LUR：ラツダ®）の11種類で、各薬剤の、①臨床的特徴、②剤型（錠剤、散剤、ODまたはザイデイス〔口腔内崩壊錠〕、舌下錠、OS〔内用液〕、速効性筋注製剤、LAI〔持続性注射剤〕、貼付剤〔テープ剤〕）、③規格は、さまざま多彩である。これをどのように使い分けるのが重要で、統合失調症患者個々の有用性を重視したオーダーメイド処方が必要である。また、統合失調症患者の再発予測因子としては、数ある因子の中でも「服薬アドヒアランス不良」は最も重要な因子¹⁾であり、経口薬よりテープ剤でアドヒアランスの向上が期待できる可能性があるかもしれない。

今回、経皮吸収経路による非定型抗精神病薬である「ロナセン・テープ®（LT）」について、その臨床的特徴と有用性を検討し、症例提示も加えて、筆者による実臨床下でのLTの至適（適

用）患者像を考察した。

プロナンセリン(BNS)の臨床的特徴と治療戦略の位置づけ
BNSは、①十分な抗幻覚妄想効果が期待できる：D2受容体への親和性が非常に高く強力な抗D2作用を有する⁷⁾、②非鎮静系である：Recoveryを目指した場合には有利で、初発、再発再燃時の興奮を伴う場合には一時的な鎮静薬の併用で乗り切れる、③認知機能に悪影響を与えない：BACS-Jにおける認知機能（言語流暢性と遂行機能）の改善²⁾とLASMIにおける社会機能（日常生活と労働または課題の遂行）の改善²⁾が期待でき、Recoveryを目指した場合には適している、④生活習慣病の発症に悪影響を与えない（体重、血糖、脂質代謝、PRL値など）³⁾：身体合併症患者や慢性期の長期入院患者にも投与し続け易い、などの臨床的特徴を有することから、急性期から慢性期、維持期に至るまで統合失調症薬物療法の第一選択として位置づけられる薬剤と考えられる。

経皮吸収型製剤(LT)の臨床における利点と欠点
臨床上のテープ剤の利点としては、①消化管吸収の影響による初回通過効果を受けないため、消化器系の副作用を回避できる：慢性統合失調症の重篤な便秘やイレウスなどの消化管機能障害・吸収障害を伴う多くの患者にも使用し易い、②長時間一定した薬物血中濃度が得られる：1日1回の貼付で済む、③初回よりのLT最高用量：80mg/日（LT：40mgの2枚貼り）貼付が可能で速効性が期待できる、④投与の中止が容易である、⑤注射剤（LAI）と比べ適用方法が簡便である、⑥服薬の有無を視認できる、⑦嚥下困難、経口摂取不可、拒薬患者にも投与可能である、などが挙げられ、欠点としては、やはり貼付剤（テープ剤）ならではの、①適用部位皮膚症状：紅斑・そう痒感の発現への注意、②はがし忘れへの注意の必要がある（表3）^{4,8,9)}。

表3 経皮吸収型製剤 (LT) の臨床における利点と欠点

利点	<ul style="list-style-type: none"> ● 消化管吸収の影響や肝臓での代謝による初回通過効果を受けないため、薬物のバイオアベイラビリティを高めることができる ● 消化器系の副作用を回避し、全身性の副作用 (EPS) を軽減させることができる 慢性統合失調症の場合、重篤な便秘などの消化管機能障害を有する患者も多く、服用量に対する正確な吸収がされているか否かが不明瞭なことがあるため ● 長時間、一定した薬物血中濃度が得られる ● 初回よりのLT最高用量：80mg (LT：40mg 2枚貼り) 貼付が可能で、速効性が期待できる ● 投与の中止が容易で、副作用発現などで投与を中止したい場合、はがすことで直ちに投与を中止できる※ ● 注射剤のような専門の手技を必要とせず、適用方法が簡便 ● 服薬有無を視認できるためアドヒアランスの向上につながる ● 嚥下が困難な小児や高齢者などの患者にも投与できる、拒薬患者にも投与可能である
欠点	<ul style="list-style-type: none"> ● 人によって皮膚に対する刺激性を有することがある (適用部位皮膚症状：紅斑・そう痒感) ● 貼付部位により吸収が異なる ● はがし忘れることがある

大谷道輝：スキルアップのための皮膚外用剤 Q&A 改訂2版, 南山堂, 2011を参考に作成
塩原哲夫ほか：臨床に役立つ経皮吸収製剤を使いこなすための Q&A アルタ出版 p7, 2012
筆者一部改変

当病院での使用経験からみた LT の可能性

当病院に入院中の統合失調症患者43例に対し、この1年間でLTを使用した結果、軽度改善以上が26例(60.5%)、適応部位皮膚症状の発現が4例(9.3%)、調査終了日でのLT貼付継続率は33例(76.7%)であった。また、初回よりのLT最高用量：80mg/日(LT：40mgの2枚貼り)貼付で、早期からの抗幻覚妄想効果が確認された症例も少なからず存在した。

国際共同第3相試験(短期投与試験)の成績⁴⁵⁾においては、①6週時のベースラインからのPANSS合計スコアの変化量で、プラセボに比してLT：40mg群、80mg群ともに有意な改善を示したが、80mg群では貼付1週後の時点ですでに有意な改善を認めたことが注目され、②適用部位皮膚症状の発現は、80mg貼付で紅斑：9.3%、そう痒感：7.2%といずれも10%以下であった。

当病院での使用成績においても開発治験成績を支持する結果となり、実臨床での治験の再現性が確認された。

また、国内第3相長期投与試験の成績⁴⁾において、52週での治療継続率は58%前後で、LT継続率は当病院での成績が上回ったが、全例を

52週追跡していれば類似の結果になった可能性は十分に考えられる。

経皮吸収製剤による皮膚症状とその対処法(図1)

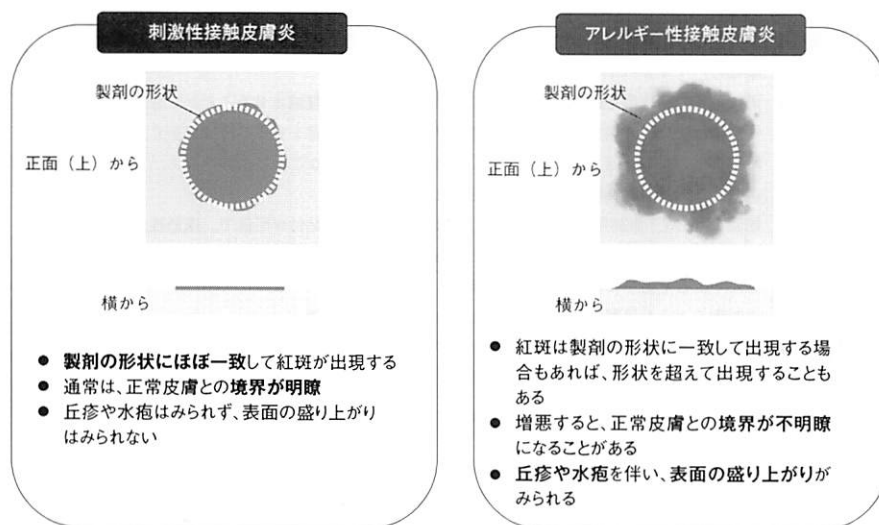
1) 刺激性接触性皮膚炎とアレルギー性接触性皮膚炎の臨床上的違い

临床上、刺激性接触皮膚炎は、①製剤の形状にほぼ一致して紅斑が出現する、②その境界が明瞭、③丘疹や水疱、表面の盛り上がりは見られないのが特徴で、アレルギー性接触皮膚炎では、①紅斑は製剤の形状に不一致のことが多く、②境界が不明瞭、③丘疹や水疱を伴い表面の盛り上がりが見られることが多いとされている¹⁰⁾。

2) 皮膚症状への対処法

刺激性接触性皮膚炎においては、精神症状に対するLTの有効性が確認されている場合は、まずは保湿剤でスキンケアをしながら、改善が得られなければストロングクラスのステロイド外用剤を塗布しながら、可能な限りLT貼付継続を試みる。それでも改善が見られないまたは悪化が見られる場合は貼付を中止せざるを得ない。一方、アレルギー性接触性皮膚炎においては、無理をせずに貼付中止が望ましい。

刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の臨床症状の違い



塩原哲夫、大谷道輝監修-臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A26、アルタ出版2012

図1 経皮吸収型製剤による皮膚症状

表4 ロナセンテープ® (LT) の至適 (適用) 患者 (筆者私見)

- A) 初発統合失調症患者 (特に、幻覚妄想が主)
- B) 急性期および病勢増悪 (再発再燃時) 統合失調症患者 (特に、幻覚妄想が主)
- C) ロナセン経口薬単剤使用からテープ剤への切替可能患者
- D) 拒薬患者 (内服抵抗性患者)
- E) 高齢・慢性期統合失調症患者
(嚥下機能障害のある患者, 消化管 (腸管) 吸収の悪い患者: イレウス既存者)
- F) 合併症による経口摂取不可の患者

LTの至適 (適用) 患者像 (筆者私見) (表4)

LTは、①脳内血中濃度の安定性から有効性が高く (経口薬より切り替えてもさらに症状改善効果に期待)⁶⁾、副作用が少なく (経口薬よりEPSの発現は少ない)、初回投与時から最高用量:80mg/日が使用可能で1日1回貼付で済む、②LAIのように与薬確認が視認で確実、などの特徴がある。

この点を踏まえ、今回の当病院でのLT使用経験から、LTの貼付には、A) 初発統合失調症患者 (特に幻覚妄想が主)、B) 急性期および病勢

増悪 (再発再燃時) 統合失調症患者 (特に幻覚妄想が主)、C) ロナセン経口薬単剤使用からテープ剤への切替可能患者、D) 拒薬患者 (内服抵抗性患者)、E) 高齢・慢性期統合失調症患者 (特に嚥下機能障害のある患者、消化管 (腸管) 吸収の悪い患者、イレウス既存者など)、F) 合併症による経口摂取不可の患者が、最も理想的な適応と考えられる。適用性の高い具体的な理由は、以下の通りである。

- A) 初発統合失調症患者 (特に幻覚妄想が主)
初発の症例では、もちろん Recovery (回復)

を目指したいし、今後は再発再燃を二度とさせたくない。BNSは、抗幻覚妄想効果が強力な上、非鎮静系で、認知機能に影響せずに代謝系への悪影響がない点から、服薬アドヒアランスの向上が図れるため、Recoveryを目指す臨床条件を満たしている。さらに、テープ剤は経皮吸収で「速効性」と血中濃度の安定化、副作用の軽減が期待でき、1日1回貼付で済む（就前貼付で他者に見られる心配もない）。

B) 急性期および病勢増悪（再発再燃時）
統合失調症患者（特に幻覚妄想が主）

初発患者と同様のメリットに加え、テープ剤だと40mgの2枚貼り、すなわち初回より最高用量の80mgから使用できる、視認にて与薬確認が確実である。

C) BNS経口薬単剤使用からテープ剤への切替可能患者

経口薬よりテープ剤のほうが、①血中濃度の安定性から有効性が高く、経口投与より少量でコントロールできる可能性、②安全面からも副作用が少ない、③1日1回貼付で用法が簡便であるメリットがある。

D) 拒薬患者（内服抵抗性患者）

E) 高齢・慢性統合失調症患者（特に、嚥下機能障害のある患者、消化管（腸管）吸収の悪い患者、イレウス既存者）

F) 合併症による経口摂取不可の患者

D)～F)は、経口からの投与・摂取が困難または不可のため、経皮吸収経路による非経口投与のテープ剤が最適である。

さらに、G) 老年期認知症患者のBPSD（認知症に伴う行動・心理症状）への少量投与（適応外処方）も、実臨床の場においては重宝しているのは言うまでもない。十分な抗幻覚妄想効果からBPSDには有効で、非鎮静系で転倒リスクはより少ない、認知機能に悪影響しない、高齢者に多い糖尿病などの代謝系合併症のある患者にも使用可能、テープ剤だと誤嚥のリスクを回避できて、経口摂取困難な患者にも投与可能である、などメリットは高い。当然、本邦未承認

の情報であり決して推奨するものではないが、添付文書による適応外処方に関しては、患者およびその家族にその用途を十分に説明し、同意を得たものに限り使用している。詳細なデータは差し控えるが、LT：20mg/日貼付でのBPSDへの使用頻度および有用性はかなり高く、認知症治療病棟の臨床現場では非常に役立っているのが実情である。

なお、すでにLT発売後1年以上が経過し、2020年10月より長期処方が可能となった現在、外来患者での使用頻度もさらに増加することは間違いなくSDMを含めた外来での貼付剤（LT）におけるアドヒアランス向上への工夫（LT継続のコツ、対処法）が求められることになるだろう。

まとめ

統合失調症は、再発再燃を繰り返すほど予後が不良となるため、薬物療法の継続は避けられず、服薬アドヒアランスが非常に重要である。

I) プロナンセリン（BNS）：ロナセン®は、①非鎮静系で抗幻覚妄想効果が十分、認知機能や生活習慣病の発症に悪影響を与えない臨床的特徴がある、②高いD2/D3受容体親和性を示し、脳内移行性が高い薬剤である。

II) テープ剤（ロナセンテープ®：LT）は、①臨床的な至適（適用）患者（初発ないし再発再燃時の急性期患者）、テープ剤を希望する患者（経口薬より血中濃度の安定性が高いことから、より少量で有効性と安全性を確保できる可能性がある、1日1回貼付で済む、食事や増量速度に縛られないなど）、経口摂取が困難な患者（嚥下機能障害など）、拒薬患者（経口薬内服抵抗性）などに有用である。②SDMにより「テープ剤を必要とする、経口剤よりもテープ剤の方が続けやすい」という患者対象は一定数存在すると思われ、意外に多い印象がある。

このことから、経皮吸収型製剤は統合失調症の新たな治療選択肢になり得ることが示唆された。テープ剤という新しい剤型の登場は、治療戦略の拡大に寄与する可能性があり、精神科医

も「パラダイムシフト」する時代を迎えた。

利益相反 (COI)

本論文に関する開示すべき利益相反はない。

なお、筆者は大日本住友製薬株式会社より講演料を受領している。

文献

- 1) Caseiro O, Perez-Iglesias R, Mata I et al: Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. *J Psychiatr Res.* 46: 1099-1105, 2012.
- 2) Hori H, Yamada K, Kamada D et al: Effect of blonanserin on cognitive and social function in acute phase Japanese schizophrenia compared with risperidone. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 26: 527-533, 2014.
- 3) 石垣達也, 住吉秋次, 青山 洋ほか: プロナンセリンの長期投与 (2年間) における治療継続率および安全性の検討~多施設共同による 40 症例の短期試験 (8週間) の追跡調査~. *臨床精神薬理* 16: 83-94, 2013.
- 4) 岩田仲生, 石郷岡純, 渡部 恵ほか: 統合失調症患者を対象とした経皮吸収型 blonanserin テープ製剤の有用性と安全性の検討: 多施設共同, 無作為化, 二重盲検プラセボ対照試験に続く非盲検継続試験. *臨床精神薬理* 23: 283-294, 2020.
- 5) 岩田仲生, 石郷岡純, Kim WH ほか: 統合失調症患者を対象とした経皮吸収型 blonanserin テープ製剤の有用性と安全性の検討: 無作為化割付け 6 週間二重盲検プラセボ対照多施設共同試験. *臨床精神薬理* 23: 295-312, 2020.
- 6) 岩田仲生, 石郷岡純, 直井一郎ほか: 日本人統合失調症患者を対象とした経皮吸収型 blonanserin テープ製剤の長期間貼付による安全性と有効性: 52 週間非盲検多施設共同試験. *臨床精神薬理* 23: 313-336, 2020.
- 7) 仁王進太郎, 渡邊衛一郎: プロナンセリン (ロナセン®) 最新精神医学 13: 583-590, 2008.
- 8) 大谷道輝: スキルアップのための皮膚外用剤 Q&A 改定 2 版. 南山堂, 2011.
- 9) 塩原哲夫, 大谷道輝 (監修): 臨床に役立つ経皮吸収製剤を使いこなすための Q&A. アルタ出版 p7, 2012.
- 10) 塩原哲夫, 大谷道輝 (監修): 臨床に役立つ経皮吸収製剤を使いこなすための Q&A. アルタ出版 p26, 2012.
- 11) 渡邊衛一郎: 統合失調症治療において新たな剤形である貼付剤が加わることの意義. *臨床精神薬理* 23: 275-281, 2020.