

## バルベナジントシル酸塩

現場を離れて最近の薬局関連雑誌を読んでいると目新しい薬名が増えてきます。私が現役時代も新薬がいくつも出てきていたので当然現在も出てきて不思議はないわけですが、作用機序の記述がより詳細になってきています。いわゆる分子標的薬と言われる薬です。ただβ1受容体選択性遮断薬等も一種の分子標的薬と言っても良いと思うのですが、受容体を構成するいくつかの分子の中でより特定の分子(〇〇キナーゼ等)に作用する薬を分子標的薬と考えれば良いのでしょうか？

### 1) 最近の新薬について

私が顧問役をしている薬局さんが登録しているSAFE-DI(アルフレッサ)を利用して「内用、先発薬」指定で「薬価収載日2020年1月1日から2024年9月7日」までを検索すると198品目の新しい薬がヒットするのですが、同一製剤で規格違いや剤型違いも検索してしまうので注意が必要です。

これまでも症例検討で出てきた新薬しか理解してこなかったのが、少なくともこの4年間で従来成分もあるにせよ200製品もの多くの製品が新薬扱いでリストアップされたのには軽いショックを覚えました。しかし抗生物質・化学療法剤部門では私が現役の頃に製薬会社がしのぎを削って販売していたβラクタム剤の新薬は全く無く、抗ウイルス薬と抗真菌薬があるのみだったのは隔世の感をおぼえます。

### 2) バルベナジントシル酸塩(ジスバル<sup>®</sup>錠)とは

今回話題にする薬は日経DIプレニアム版(2024年9月号)のクイズ掲載されていたバルベナジントシル酸塩(ジスバル<sup>®</sup>)についてです。どのようなクイズだったかは著作権の問題がからみそうなので、ここでは割愛しますが2022年6月に発売された医薬品で新薬の処方日数制限外の薬で必ずしも新薬ではないのですが、発売されて2年程度しかないですから十分な注意が必要な薬と言えます。

#### 【4. 効能又は効果】(ジスバル錠の添付文書より)：遅発性ジスキネジア

- ・遅発性とありますから、何らかの処置のあとで遅れて出てくる症状のための治療薬となります。
- ・ジスキネジアとは錐体外路症状の一つ(ドパミン作用不足によるパーキンソン病の機序でもある)になり顔面の不随意運動(口をもぐもぐする、舌を出す)や上下肢が不規則に動くなどがありますが呼吸困難など重篤な症状が現われるともされています。
- ・遅発性の運動不全是長期間に脳内ドパミン受容体が遮断された後で起こるとされています。

①脳内のドパミン受容体遮断と言え、統合失調症治療薬の作用機序になります。統合失調症は脳内のドパミン作用が過剰になることが機序の一つとされているため、ドパミン受容体遮断薬が治療薬の一つとなります。しかし過剰な作用による脳内のドパミン作用不足は上記のような錐体外路症状を引き起こします。さらにドパミン受容体遮断が長く(概ね3ヵ月程度)続くとドパミンの刺激をより強く受けようとしてドパミン受容体の感受性が高まるため少しのドパミンによっても過剰に反応するのが遅発性ジスキネジアを起こす原因の一つとされています。

②ジスバル錠が適応となるのは抗ドパミン作用をもつ抗精神病薬を投与されている統合失調症をもつ患者さんと言えます(添付文書 5. 効能又は効果に関連する注意)。添付文書 5. の項目の※で「統合失調症治療ガイドラインの最新版を参考にすること」とあるので一見したところ対象患者は統合失調症患者に限定されるという印象を受けてしまいます。

### 3) 遅発性ジスキネジアの副作用をもつ薬剤とは

前項では遅発性ジスキネジアの副作用を持つ薬が**抗精神病薬**だけのよう記載をしましたが実際にはどうなのでしょう？SAFE-DI(アルフレッサ)を利用して「内用、先発、**遅発性ジスキネジア**」で検索すると**36品目**がヒットしました。そのほとんどが**統合失調症治療薬**でしたが、中には統合失調の適応ももちながら消化器異常改善の適応のある**スルピリド**(トゲマチール<sup>®</sup>)や消化器異常改善薬の適応症しかもたない**メトクロプラミド**(グリパ<sup>®</sup>ラン)がありました。スルピリドは統合失調症の適応があるため遅発性ジスキネジアを起こしてもジスバル錠の適応になると思えますが、**メトクロプラミド**で遅発性ジスキネジアを起こした場合はジスバル錠の適応になるのでしょうか？これはジスバル錠の発売元であるヤンセンファーマ社のQ&Aで記載があり**遅発性ジスキネジアと診断された患者さんであれば投与は可能**になっています。なおメトクロプラミドの添付文書では「長期投与により遅発性ジスキネジアが現われた時に投与を中止しても症状が持続する」ことがあります。

さて**余談の問題**です。ドパミン製剤やドパミン受容体刺激薬が投与されているパーキンソン病患者さんに消化器のドパミン受容体刺激からくると思われる吐き気がでた場合、抗ドパミン薬のメトクロプラミド(グリパ<sup>®</sup>ラン)とドンペリドン(ナゼリ<sup>®</sup>)のどちらを投与すれば良いのでしょうか？

答えはドンペリドンです。理由はメトクロプラミドの方がドンペリドンよりも血液脳関門を通過しやすいからです(と私の主治医から教えてもらいました)。つまり脳内移行性の高いメトクロプラミドではパーキンソン病治療薬のドパミン受容体刺激作用を減弱してしまうためです。しかし少ないとは言えドンペリドンでも錐体外路症状の副作用はあるので注意は必要です。

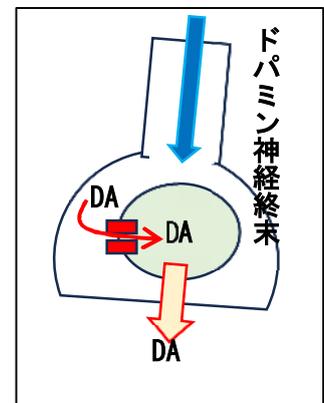
### 4) バルベナジントシル酸塩(ジスバル<sup>®</sup>錠)の作用機序は

再びジスバル錠の話題に戻りますが、添付文書のジスバルという商品名の上には“**VMA T 2 阻害剤**”と記載されています。VMA T 2とは何なのか？私は初めて見る被阻害部位だったので、今回この薬に興味を持ったわけです。

#### 【18.1 作用機序】(ジスバル錠の添付文書より)

遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明であるが、脳内線条体におけるシナプス後のドパミン(DA)過感受性等が考えられている。バルベナジン及びその活性代謝物である[+] - $\alpha$ -ジヒドロテトラベナジン([+] - $\alpha$ -DHTBZ)は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン(DA等)の貯蔵及び遊離のために、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮すると考えられる。

2)項①に記載したドパミン受容体感受性の増加説に基づいた機序の薬になります。右図のドパミン神経終末部分で説明すると上位からの活動電位(青色矢印)によって終末でドパミン(DA)合成が亢進し、もしくは合成されたDAが終末にある小胞(薄緑色)内に**VMAT2**(赤色部分)というトランスポーターから取り込まれる。DAを取り込んだ小胞は神経終末の膜へと移動してシナプス間隙にDAを放出する。この放出されたDAがシナプス後にある感受性が亢進したドパミンD2受容体に結合してジスキネジア症状を引き起こす。という流れになります。ジスバルは図の中のDAのトランスポーター(VMAT2)



を阻害し小胞内取込みを抑制し後のDAのシナプス間隙放出を抑制してジスキネジア症状を抑制する薬になります。ジスバルは分子標的薬というよりもトランスポーター阻害薬の薬でしたが、このトランスポーターはモノアミン用とあるためドパミン専用ではなく他のアドレナリン、セロトニン等の小胞内取込み阻害を起こして他の副作用につながりかねない点には注意が必要そうです。(終わり)