

<原文>

A new kind of drug for schizophrenia promises fewer side effects

For the first time in decades, the Food and Drug Administration has approved a new type of **drug for schizophrenia**.

The twice-a-day pill to be marketed by Bristol Myers Squibb will be called Cobenzy, though it had been referred to as KarXT during development. Its main advantage is that it appears to have fewer **side effects** than current **medicines**.

That difference has captured the attention of patients like Tiffany, a librarian in Oklahoma. She asked us to use only her first name because of the **stigma** associated with schizophrenia.

When she was first put on an **antipsychotic drug**, she says it made her feel like a zombie. Watching a video of her birthday party that year, she didn't recognize herself.

"I was opening presents — everyone was happy. And I'm just sitting there like, there's nothing going on. Like, I'm staring at a blank wall," she says. "And so I lied and I told everyone I was better."

So she stopped taking the drug and basically white-knuckled it for years until she experienced another **psychotic episode**.

Then, she played what she calls the "meds game," trying different pills until one worked for her. But some of the side effects were brutal. Common antipsychotic drugs can cause weight gain and increase the risk for **diabetes**.

One gave Tiffany a movement disorder.

"So I was pacing in my office for eight hours a day, and it is exactly 3 1/2 steps, turn, 3 1/2 steps, turn," she says. "It was a **nightmare**."

Decades of dopamine-focused drugs

Since the first antipsychotic drug was introduced in the 1950s, the subsequent medications to treat psychosis act on the same chemical that helps the brain communicate with the rest of the body: **dopamine**.

“The dopamine **hypothesis** proposed that schizophrenia is associated with excessive dopamine **neurotransmission** — so too much dopamine activity,” says Dr. Ann Shinn, a psychiatrist who directs clinical research on schizophrenia and **bipolar disorder** at McLean Hospital near Boston.

Dopamine is the **neurotransmitter** usually associated with reward and learning, but it actually has a lot of functions. It also plays a role in controlling movement, for example — that’s why that one drug made Tiffany **pace**.

The new drug targets different brain receptors

Cobenify is the first new medicine for psychosis that does not act on dopamine.

“I became really interested in schizophrenia and through that work became really interested in the idea of targeting **muscarinic receptors** because here was a **serendipitous** clinical finding that suggested potential **efficacy**, which is really hard to come by in **psychiatry**,” says the drug’s lead inventor, Andrew Miller.

He’s talking about a 1997 study in Alzheimer’s patients of a drug that was **shelved** even though it reduced **psychosis**.

The muscarinic receptors got their name because they respond to muscarine, a chemical in some mushrooms. The problem for developing a drug to activate them in the brain is that they can trigger receptors in the **gastrointestinal tract**. Patients couldn’t **tolerate** it.

So Miller and his team decided to add a second medicine — one already used for overactive **bladder** — to shut down the gastrointestinal receptors. The trick: That medication can’t cross into the brain from the blood.

That means it shuts down the muscarinic receptors in the body but doesn’t stop the first drug from doing its job in the brain.

“Basically Karuna kind of did this brilliant thing of putting it all together in a combination drug,” Shinn says.

She’s talking about Miller’s company, Karuna Therapeutics, which was acquired by pharmaceutical heavyweight Bristol Myers Squibb for \$14 billion dollars earlier this year.

How much it will cost?

Bristol Myers Squibb says the drug will be available starting in October at \$1,850 a month, which is in line with other schizophrenia **treatments**. It’s unclear how easy it will be for patients to get insurance coverage for Cobenfy.

“If it’s like a lot of the other new medications, insurance is generally going to mandate that people try at least two generic medicines first … before they will pay for it,” says Dr. Jacob Ballon, an associate professor of psychiatry at Stanford University.

Still, he has a lot of patients — and their parents — who are excited about a potential new treatment option, he says. Ballon is working on an ongoing study of how Cobenfy fits in with existing drugs and whether they can be used together.

While the new medicine isn’t for everyone, it could help patients who’ve had trouble with existing treatments.

The FDA based its approval on 5-week double-blind, placebo-controlled studies. That means some patients received Cobenfy and others got a **placebo**, but neither the patients nor the clinicians knew which was which until the study was over. The short study length has prompted some experts to point out that questions remain about the drug’s long-term safety and efficacy.

Common side effects with Cobenfy include **nausea**, **constipation** and **rapid heartbeat**.

As for Tiffany, she’s interested in trying the drug down the road. Unlike previous drugs which only tackled the so-called positive **symptoms** of schizophrenia, like **hallucinations** and **delusions**, Cobenfy has been shown to decrease the “negative” symptoms, such as **apathy** and lack of **motivation**.

“Every time I have an episode, I lose bits of myself and bits of functionality … and that's not fair to my husband, and I hate it,” she says. “So if I could have something that would help me have a little bit more initiative, that would be wonderful.”

She also has some advice for people with schizophrenia who are still searching for the right treatment.

“Just keep trying,” she says. “It's really hard to go on and off **medications**, but when you find the right one, it makes a huge difference — night and day.”

<日本語訳>

新しい種類の統合失調症治療薬、副作用少なく

ここ数十年で初めて、食品医薬品局が新しいタイプの統合失調症治療薬を承認した。

ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社が販売する1日2回投与のこの薬は、開発中はKarXTと呼ばれていたが、コベンフィと呼ばれることになる。この薬の主な利点は、現在の薬よりも副作用が少ないことである。

この違いは、オクラホマ州の司書であるティファニーのような患者の注目を集めている。彼女は統合失調症につきまとう汚名を理由に、ファーストネームだけで呼んでほしいという。

初めて抗精神病薬を投与されたとき、彼女はゾンビのように感じたという。その年の誕生パーティのビデオを見て、彼女は自分が誰だか分からなくなってしまった。

「私はプレゼントを開けていて、みんな喜んでいました。私はただそこに座っていて、何も起こっていないかのよう、ただ壁を見つめているような感じでした。だから私は嘘について、みんなに良くなつたと言いました。」

それで彼女は薬の服用を止め、また精神病の発症を経験するまで、根底に恐怖を抱えながら何年も過ごした。

その後、彼女は「薬ゲーム」と呼んでいるように、ある薬が効くまでいろいろな薬を試した。しかし、副作用の中には残酷なものもあった。一般的な抗精神病薬は体重増加を引き起こし、糖尿病のリスクを高める。

ある抗精神病薬はティファニーに運動障害をもたらした。

「1日8時間オフィスで歩き回り、まさに3歩半、ターン、3歩半、ターンでした。悪夢でした。」

数十年にわたるドーパミン重視の薬物療法

1950年代に最初の抗精神病薬が登場して以来、精神病を治療するためのその後の薬は、脳と身体の他の部分とのコミュニケーションを助けるのと同じ化学物質、すなわちドーパミンに作用する。

「ボストン近郊のマクリーン病院で統合失調症と双極性障害の臨床研究を指揮する精神科医、アン・シンは言う。

ドーパミンは通常、報酬と学習に関する神経伝達物質であるが、実際には多くの機能を持っている。例えば、動きをコントロールする役割も担っている。だからこそ、あの薬がティファニーのペースを作ったのだ。

脳の異なる受容体を標的に

コベンフィは、ドーパミンに作用しない初めての精神病治療薬である。

「私は統合失調症に強い関心を持つようになり、その仕事を通じて、ムスカリン受容体を標的にするというアイデアに強い関心を持つようになりました。なぜなら、ここに、精神医学の分野では本当に入手困難な、潜在的な有効性を示唆する臨床所見が幸運にも偶然見つかったからです。」と、この薬の発明者であるアンドリュー・ミラーは言う。

彼が言っているのは、1997年にアルツハイマー病患者を対象に行われた、精神病を軽減したにもかかわらず棚上げにされた薬剤のことである。

ムスカリン受容体とは、キノコに含まれるムスカリンという化学物質に反応することからその名がついた。脳内でムスカリン受容体を活性化する薬剤を開発する際に問題となったのは、ムスカリン受容体が消化管内の受容体を刺激することであった。患者はそれに耐えられなかつた。

そこでミラー博士の研究チームは、すでに過活動膀胱に使われている薬に、胃腸の受容体を機能停止する第二の薬を加えることにした。この薬は血液から脳には移行しない。

つまり、この薬は体内のムスカリン受容体を機能停止するが、最初の薬が脳内で仕事をするのを止めることはない。

「基本的に、カルナは、この薬物をすべてまとめて配合剤にするという素晴らしいことをしたのです」とシンは言う。

彼女が言っているのは、ミラーの会社、カルナ・セラピューティクスのことである。カルナ・セラピューティクスは今年初め、製薬大手のブリストル・マイヤーズ・スクイブ社に140億ドルで買収された。

費用は？

ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社によれば、この薬は10月から月1850ドルで発売される予定であり、これは他の統合失調症治療薬と同水準である。患者がコベンフィの保険適用を受けるのがどの程度容易なのかは不明である。

スタンフォード大学の精神医学准教授であるジェイコブ・バロン博士は、「他の多くの新薬のように、保険が適用される前に、まず少なくとも2種類の後発医薬品を試してみることを義務づけるのが一般的でしょう」と言う。

それでも、新しい治療法の可能性に胸を躍らせている患者やその親は大勢いる、と医師は言う。バロン教授は、コベンフィが既存の薬とどのように適合するか、また併用可能かどうかの研究を進めている。

この新薬は誰にでも効くというわけではないが、既存の治療でうまくいかなかった患者の助けになるかもしれない。

FDAは、5週間の二重盲検偽薬対照試験に基づいて承認した。つまり、ある患者にはコベンファイが投与され、他の患者には偽薬が投与されたが、患者も臨床医も試験が終了するまでどちらがどちらかわからなかつたということである。試験期間が短いため、この薬の長期的な安全性と有効性には疑問が残ると指摘する専門家もいる。

コベンフィの一般的な副作用には、吐き気、便秘、心拍の速さなどがある。

ティファニーとしては、この先この薬を試してみたいと思っている。幻覚や妄想といった統合失調症のいわゆる陽性症状にのみ作用するこれまでの薬とは異なり、コベンフィは無気力や意欲の欠如といった「陰性」症状を軽減することが示されている。

「発症するたびに、私は自分自身と機能性の断片を失います。それは夫に対してフェアではないし、私はそれが嫌なのです」と彼女は言う。「だから、もう少し主体性を持てるようなものがあれば、それは素晴らしいことです。」

彼女はまた、まだ適切な治療法を探している統合失調症患者へのアドバイスもある。

「とにかく挑戦し続けることです。薬を飲んだりやめたりするのは本当に大変なことです
が、自分に合った薬が見つかれば、毎日が大違いなのです」。

<単語帳>

英語	発音記号	カタカナ	日本語
drug	drág	ドゥ'ラグ	
medicine	médəsn	メ'ダスン	
medication	mèdəkéiʃən	メダケ'イシャン	
cf. agent	cf. éidʒənt	cf. エ'イヂャントウ	
schizophrenia	skītsəfrí:nɪə	スキツアフ'リーニア	統合失調症
side effect	sáíd ɪfék't	サ'イドゥ イ'フェクトウ	副作用
stigma	stíg'mə	ス'ティグマ	汚名
antipsychotic drug	æntɪsaikátič drug	アンティサイカ'ティク ドゥ'ラグ	抗精神病薬
psychotic	saikátič	サイカ'ティク	精神病の
episode	épəsòud	エ'パソウドゥ	症状の発現
diabetes	dàɪəbí:tɪz	ダイアビ'一ティーズ	糖尿病
nightmare	náitmèə	ナ'イトウメアア	悪夢
dopamine	dóʊpəmī:n	ド'ウパミーン	ドーパミン
hypothesis	haipáθəsis	ハイパ'サスィス	仮説
neurotransmission	n(j)ù(ə)routrænsmíʃən	ニュアロウトゥランス ミ'シャン	神経伝達
bipolar disorder	bàipóulə dìsó:də	バイポ'ウラア ディソ'オ ダア	双極性障害
neurotransmitter	n(j)ù(ə)routrænsmítə	ニュアロウトゥランス ミ'タア	神経伝達物質
pace	péis	ペ'イス	行ったり来たりする
muscarinic	màskərínik	マスカリ'ニク	ムスカリーンの
receptor	ríséptə	リセ'プタア	受容体
serendipitous	sérəndípətəs	セランディ'パタス	思わぬものを偶然発見す るような
efficacy	éfikəsi	エ'フィカシイ	効能
psychiatry	saikálietri	サイカ'イアトウリ	精神科
shelve	ʃélv	シェ'ウヴ	棚上げする
psychosis	saikóʊsɪs	サイコ'ウスィス	精神病
gastrointestinal tract cf. GI tract	gæstrost्रointéstən(ə)l	ギャストウロウインテ'ス タナウ	消化管

英語	発音記号	カタカナ	日本語
tolerate	tálərēt	タ'ラレイトウ	耐える
bladder	blædə	ブ'ラダア	膀胱
pharmaceutical	fàəməsū:tlk(ə)l	ファーマス'ーティカウ	薬学の
heavyweight	héviwèit	ヘ'ヴィウェイトウ	重鎮
treatment	trí:tmənt	トウ'リートウマントウ	治療
placebo	pləsí:bou	プラスイ'ーボウ	偽薬
nausea	nó:ziə	ノ'ーズィア	吐き気
constipation	kànstəpēiʃən	カンスタペ'イシャン	便秘
heartbeat	háætbì:t	ハ'アトウビートウ	心拍
symptom	sím(p)təm	スイ'ムタム	症状
hallucination	həlù:sənēiʃən	ハルーサネ'イシャン	幻覚
delusion	dilú:ʒən	ディル'ージヤン	妄想
apathy	æpəθi	ア'パスイ	無気力
motivation	mòutəvēiʃən	モウタヴェ'イシャン	動機づけ