

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15492

研究課題名（和文）投与回数とゲノム薬理学による統合失調症の抗精神病薬アドヒアランス向上戦略

研究課題名（英文）Strategies for improving antipsychotic adherence in schizophrenia: Dosing frequency and pharmacogenomics

研究代表者

竹内 啓善 (TAKEUCHI, Hiroyoshi)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：60365377

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：新型コロナウイルス感染症の影響が大きく、研究対象者の登録状況は現時点で8名、うち4名が完遂、3名が脱落、1名が参加中という状況に留まっている。現時点での進捗状況について報告する。完遂者4名は、女性1名、男性3名、平均年齢42.3歳で、内服している抗精神病薬はオランザピン3名、ハロペリドール1名であった。無作為割り付けは、1名が1日1回投与群に、3名が1日複数回投与群への割り付けとなった。また、脱落者3名の脱落理由に関しては、2名は参加途中での同意撤回、残り1名は参加途中での病状悪化による入院によるものであった。今後も研究を続行していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現時点では十分な研究成果が得られていないが、もし本研究で抗精神病薬の1日1回投与による服薬アドヒアランス向上で実証されれば、臨床上的意義は非常に大きい。なぜなら、投与回数を減らすことは日常診療で容易に行える工夫であり、実臨床への適用が即座に可能になるからである。その工夫により服薬アドヒアランスが向上すれば、再発が減り、患者や家族の心理社会的負担と医療費の軽減にもつながる。最も精度の高いMEMSを用いて服薬アドヒアランスを測定する本研究は、世界初の試みであるばかりでなく、精神医学分野における服薬アドヒアランスに関連する研究を大きく飛躍させる可能性を秘め、かつ临床上重要な意義を有する。

研究成果の概要（英文）：Due to the impact of the new coronavirus infection, we were able to enroll only 8 subjects at this point; 4 completed the study, 3 discontinued the study, and 1 is being followed up. Of the 4 who completed the study, 1 was female and 3 were males, with an average age of 42.3 years; 3 took olanzapine and 1 took haloperidol; and 1 and 3 were randomly assigned to once-daily and multiple-daily dosing groups, respectively. Of the 3 patients who discontinued the study, 2 withdrew their consent and 1 hospitalized due to exacerbation of medical conditions. We will continue the study, aiming at the target subject number.

研究分野：抗精神病薬

キーワード：統合失調症 抗精神病薬 服薬アドヒアランス 投与回数 MEMS 薬物動態 遺伝子多型、ゲノム薬理学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口の約 1%にみられ、若年発症し、日常および社会機能の多大な低下を招く慢性疾患であり、その治療は医学的にも社会的にも重要である。治療の主体は抗精神病薬であり、再発防止のため継続的に服用する必要がある。しかし、病識の欠如が認められる統合失調症では、後述する服薬事象監視システム（もしくは自動服薬記録薬瓶）（MEMS）を用いて測定した抗精神病薬の服薬アドヒアランスは約 70%と低い。服薬アドヒアランスが低下すると再発等によって予後が不良となり、患者および家族の心理社会的負担を増大させるだけでなく、入院等の医療費の大幅な増加にもつながる。このため、服薬アドヒアランスの向上は統合失調症治療における喫緊の課題となっている。1 日複数回の服用など服薬方法が煩雑であると、服薬アドヒアランスが低下するという報告がある。よって、抗精神病薬の服薬回数を減らし服薬方法を簡便化できれば、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。実際、高血圧や糖尿病等、他の慢性疾患では、1 日 1 回投与にすることで服薬アドヒアランスが向上することが無作為化比較試験（RCT）で明らかになっている。その一方で、1 日複数回投与されている抗精神病薬を 1 日 1 回投与にした場合、治療効果が減弱するのではないかと懸念が想定される。従来、抗精神病薬の投与回数は血中半減期に基づいて決定されてきた。例えば、血中半減期が 8 時間の薬剤であれば 1 日 3 回投与が行われ、24 時間の薬剤であれば 1 日 1 回投与が行われる。しかし、この“慣習”はエビデンスに基づいているわけではない。これまで抗精神病薬の投与回数と臨床転帰を検証した複数の RCT で、1 日複数回投与が推奨される血中半減期の短い薬剤であっても、1 日 1 回投与と 1 日複数回投与で治療効果と安全性に差がないことが証明されている。よって、血中半減期の長さにかかわらず、抗精神病薬は 1 日 1 回投与で十分と考えられる。事実、1 日複数回投与されている抗精神病薬を 1 日 1 回投与にした前向き試験では、85%の患者が安定したままであった。以上の議論を踏まえて、1 日 1 回投与に変更することにより服薬アドヒアランスが向上することを科学的に検証する。このためには RCT が必要不可欠であるが、統合失調症を対象にしたものは存在しない。さらに、薬の最適な投与回数は血中動態や脳内での作用に影響を受けるため、関連する遺伝因子についても調査する。これらと投与回数について調査した研究は医学全体でもごく少数で、精神医学分野では皆無である。

本研究で抗精神病薬の 1 日 1 回投与による服薬アドヒアランス向上で実証されれば、臨床上の意義は非常に大きい。なぜなら、投与回数を減らすことは日常診療で容易に行える工夫であり、実臨床への適用が即座に可能になるからである。そして、その工夫により服薬アドヒアランスが向上すれば、再発が減り、患者やその家族の心理社会的負担と医療費の軽減につながるからである。さらに、本研究では、抗精神病薬の血中濃度を測定し、母集団薬物動態法（PPK）を用いて解析を行う。投与回数を 1 日 1 回に減じた場合、血中濃度の変動が大きくなり、ピーク値は高くトラフ値は低くなることが予想される。PPK 手法を用いることで、任意の 2 時点の抗精神病薬の血中濃度を測定すれば、各個人における血中濃度のピーク値とトラフ値を高精度に推定でき、これらと臨床的転帰の関係について検討することが可能となる。また、本研究では、ゲノム薬理学的研究手法を用いて、抗精神病薬の薬物動態に主として関係する遺伝子多型（CYP2D6\*1, \*2, \*5, \*10, \*14, 10xN および CYP1A2\*1A, \*1C, \*1F 等）を解析する。これらと抗精神病薬の投与回数が血中濃度および臨床転帰に与える影響が明らかになれば、1 日 1 回投与に適した患者と適さない患者を事前に予測することが可能となり、より安全で効果的な個別化された薬物治療を提供できる。精神医学分野においては、これらの遺伝因子の影響を抗精神病薬の投与回数に関連させて検討した研究は、いまだかつて存在しない。

服薬アドヒアランスを測定する客観的方法として、最も一般的なものにピル・カウントがある。これは、受診時に残薬を持参してもらいその数を確認する方法であるが、簡便な一方、患者が持参するのを忘れていたり廃棄したりするなど正確さに欠けることが報告されている。同様に、抗精神病薬の血中濃度を測定したとしても、服薬アドヒアランスを部分的にしか反映しないことが知られている。現在、最も精度の高い方法として服薬事象監視システム（もしくは自動服薬記録薬瓶）（MEMS）がある。これは、センサーおよび記録用マイクロチップを内蔵した特殊なキャップを薬剤ボトルに装着し、これによって薬剤ボトルが開栓された日時を自動的に記録する方法である。開栓が服薬を必ずしも意味しないという限界はあるものの、MEMS は現在、服薬アドヒアランス測定におけるゴールド・スタンダードとみなされている。

以上より、最も精度の高い MEMS を用いて服薬アドヒアランスを測定する本研究は、世界初の試みであるばかりでなく、精神医学分野における服薬アドヒアランスに関連する研究を大きく飛躍させる可能性を秘め、かつ臨床上重要な意義を有する。

## 2. 研究の目的

抗精神病薬を1日複数回服用している統合失調症または統合失調感情障害を有する患者を対象とし、1日1回投与に変更することで服薬アドヒアランスが向上するかを調査した。より具体的には、以下の2点に集約される。

- (1) 統合失調症または統合失調感情障害を有する患者において抗精神病薬を1日1回投与に変更することで服薬アドヒアランスが改善するかを検証すること。
- (2) 薬物動態に関係する遺伝子多型において、どのような患者が抗精神病薬の1日1回投与に適しているかを解明すること。

## 3. 研究の方法

本研究では、抗精神病薬を1日複数回服用している統合失調症または統合失調感情障害を有する患者を対象とし、抗精神病薬を1日1回投与に変更する群と1日複数回投与を継続する群に無作為に割り付け、MEMSで測定した服薬アドヒアランスを主要転帰として調査するRCTを行った。また、抗精神病薬の主たる薬物代謝酵素群であるシトクロムP450 (CYP)の遺伝子多型が個々の薬物代謝能力に影響することがわかっており、投与回数に影響を与える薬物動態に関係する遺伝子多型 (CYP2D6\*1, \*2, \*5, \*10, \*14, 10xN および CYP1A2\*1A, \*1C, \*1F 等) について、ゲノム薬理学的研究手法を用いて同時に検討することとした。なお、本研究で解析対象とした前述の遺伝子多型の選定基準は、(1) 抗精神病薬の主たる代謝酵素の遺伝子多型、(2) 東北メディカル・メガバンク機構で提供されている日本人を対象とした全ゲノムリファレンスパネルもしくは先行研究でマイナーアレル頻度が1%以上、(3) 酵素活性に機能的な影響を与える多型とした。

具体的には、分割投与されている抗精神病薬について、MEMS キャップ (eCAP) にて薬剤ボトルが開栓された日時を24週間 (0週時に渡し、12±2週時、24±2週時に回収しデータを収集) 自動的に記録する。これを専用の装置 (CertiScan) により読み取り、データとして抽出した。また、ピル・カウント、BARS にても12±2週時、24±2週時に服薬アドヒアランスを測定した。研究対象者の年齢、性別、教育期間、診断、罹病期間、治療歴、服薬管理者、現在の抗精神病薬の種類、用量、投与回数、他の併用薬についての情報を収集し、12±2週時、24±2週時に評価尺度により精神症状等を評価した。

### (1) 1日1回投与群、1日複数回投与群への割り付け

12±2週時点で研究対象者は1日1回投与群か1日複数回投与群のどちらかに1:1の人数比で割り付けられる。この際、割り付けはコンピューターを用いた無作為中央割付とした。

### (2) 介入

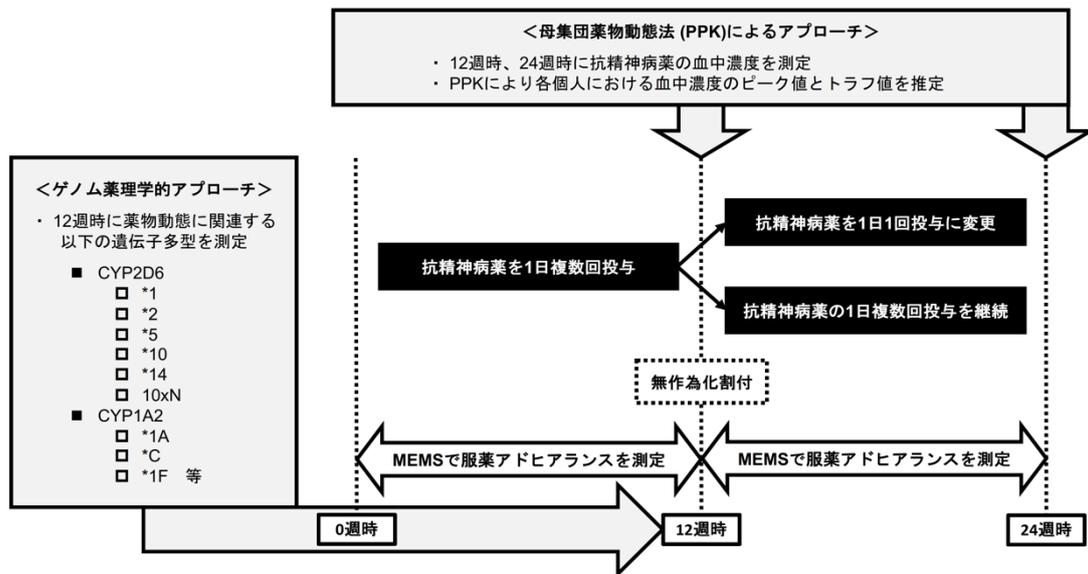
1日1回投与群では、12週時、1日複数回投与されている抗精神病薬の中で1日の総投与量がクロロプロマジン換算用量で最も多い薬剤 (以下、対象薬剤) を1日1回投与に変更し、それを12週間維持する。1日複数回投与群では、元の投与回数のまま12週間維持する。研究期間中、対象薬剤の用量変更は許容されるが、変更の日時、内容、理由を記録する。対象薬剤が他の薬剤に変更された場合は研究を中止とする。併用薬は両群ともに24週間の研究期間中原則維持する。併用薬を変更する場合は、臨床上の根拠を示した上で、その旨を記録に残す。

### (3) 盲検化

臨床転帰評価を行う評価者は、全研究期間を通して、研究対象者がどちらの群に割り付けされているかについて盲検化されている。

### (4) 遺伝子解析

採血した血液は、DNA抽出するまで冷凍保存する。解凍後、全血からゲノムDNAをQIAamp DNA Blood mini kit (Qiagen) および全自動DNA抽出機器 QIAcube を使用する。DNA濃度は、NanoDrop2000 (ThermoFisherScientific) を使用して測定する。一塩基多型の変化は、蛍光標識されたTaqMan probeによるGenotyping Assayを実施し、リアルタイムPCR法により測定する。コピー数変化についてはLong range PCR法やリアルタイムPCR法等により測定をする。



#### 4. 研究成果

研究対象者の登録状況は現時点で8名、うち4名が完遂、3名が脱落、1名が参加中という状況に留まっている。

完遂者のうち1人目は45歳、女性でオランザピンを1日2回に分けて1日20mg内服中であった。1日1回投与群への割り付けとなり、割り付け前の服薬アドヒアランスはそれぞれ、服薬回数の遵守率：98.8%、1日毎の遵守率：92.9%、服薬時間帯の遵守率：89.3%、割り付け後は服薬回数の遵守率：98.9%、1日毎の遵守率：98.8%、服薬時間帯の遵守率：98.8%となった。2人目は45歳、男性でハロペリドールを1日2回に分けて1日4mg内服中であった。1日複数回投与群への割り付けとなり、割り付け前の服薬アドヒアランスはそれぞれ、服薬回数の遵守率：54.9%、1日毎の遵守率：44.0%、服薬時間帯の遵守率：42.9%、割り付け後は服薬回数の遵守率：83.3%、1日毎の遵守率：73.8%、服薬時間帯の遵守率：73.8%となった。3人目は37歳、男性でオランザピンを1日2回に分けて1日10mg内服中であった。1日複数回投与群への割り付けとなり、割り付け前の服薬アドヒアランスはそれぞれ、服薬回数の遵守率：54.5%、1日毎の遵守率：25.8%、服薬時間帯の遵守率：22.5%、割り付け後は服薬回数の遵守率：66.7%、1日毎の遵守率：45.3%、服薬時間帯の遵守率：41.5%となった。4人目は42歳、男性でオランザピンを1日2回に分けて1日7.5mg内服中であった。1日複数回投与群への割り付けとなり、割り付け前の服薬アドヒアランスはそれぞれ、服薬回数の遵守率：100%、1日毎の遵守率：42.9%、服薬時間帯の遵守率：42.9%、割り付け後は服薬回数の遵守率：100%、1日毎の遵守率：100%、服薬時間帯の遵守率：98.8%となっていた。また、脱落者の3名の脱落理由に関しては、2名は参加途中での同意撤回、残り1名は参加途中での病状悪化による入院によるものであった。

当初の登録予定数であった100名に遠く及んでおらず、まだ研究の十分な成果は得られていない。そのため、今後も本研究を続行していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kikuchi Yuhei, Shimomura Yutaro, Suzuki Takefumi, Uchida Hiroyuki, Mimura Masaru, Takeuchi Hiroyoshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Single Versus Multiple Daily Dosing Regimens of Psychotropic Drugs for Psychiatric Disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4088/JCP.20r13503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurose Shin, Mimura Yu, Uchida Hiroyuki, Takahata Keisuke, Kim Euitae, Suzuki Takefumi, Mimura Masaru, Takeuchi Hiroyoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Dissociation in Pharmacokinetic Attenuation Between Central Dopamine D2 Receptor Occupancy and Peripheral Blood Concentration of Antipsychotics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4088/JCP.19r13113	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yaegashi Hodaka, Kirino So, Remington Gary, Misawa Fuminari, Takeuchi Hiroyoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Adherence to Oral Antipsychotics Measured by Electronic Adherence Monitoring in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CNS Drugs	6. 最初と最後の頁 579 ~ 598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40263-020-00713-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------