

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号： 11301
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021～2021
課題番号： 21H04219
研究課題名 抗精神病薬類の網羅的分析法の開発と統合失調症患者の治療薬物モニタリングへの応用

研究代表者

鈴鹿 雅人 (SUZUKA, MASATO)

東北大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：本研究で開発した抗精神病薬一斉分析法は、改良の余地があるが、抗精神病薬の血中濃度に有用であると考えられた。LC-MS/MS条件を検討した結果、20化合物中11化合物は日内・日間再現性試験の基準を満たした。安定性試験の結果、化合物毎に最適な保管温度や保管期間が異なることが明らかになった。患者の薬物血中濃度を分析したところ、治療参照域を大きく超える薬物も認められた。今後、薬物血中濃度と効果および副作用との関連性を精査する予定である。まだ症例数は少ないが、本研究成果は日本人においても抗精神病薬の血中薬物モニタリング（TDM）による投与量調節の必要性を示唆するものであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦は海外に比べ多剤併用の割合が高く、薬物相互作用に基づく副作用が発生する傾向が強いとの調査結果がある。しかしながら、抗精神病薬の多くは特定薬剤治療管理料の対象になっておらず、TDMが行われていない現状にある。また、実臨床において、精神症状と抗精神病薬による副作用との鑑別が困難な症例など、治療効果と副作用に関して客観的な評価指標が求められている。

本研究で開発した抗精神病薬の血中濃度一斉分析法は、臨床現場における抗精神病薬のTDMに有用であることが示唆された。今後、抗精神病薬の血中濃度と効果や副作用との関連性の検証が進めば、統合失調症の薬物治療最適化に大きく貢献することが期待される。

研究分野：医療薬学、精神科薬物療法、分析化学

キーワード：統合失調症 TDM 抗精神病薬 血中濃度一斉分析法

1. 研究の目的

統合失調症は慢性化しやすい疾患であり、再発を繰り返すことによる脳の機能低下と寛解状態に至る割合の低下が問題となるが、適正な治療により最小限に抑えることができる¹⁾²⁾という報告がある。

一方、治療薬物モニタリング (TDM) は、薬物血中濃度と治療効果や副作用との関連性情報をもとにして、患者ごとの治療の最適化を図る個別化薬物療法のアプローチである。実際、精神科領域におけるTDMに関するガイドラインは、ドイツを中心とする施設を中心にまとめられており³⁾、海外では抗精神病薬使用時にはほとんどの場合TDMが行われている⁴⁾。本邦は海外に比べ多剤併用の割合が高く、薬物相互作用に基づく副作用が発生する傾向が強いとの調査結果がある⁵⁾。しかしながら、抗精神病薬の多くは特定薬剤治療管理料の対象になっておらず、TDMが行われていない現状にある。

また、実臨床において、精神症状と抗精神病薬による副作用との鑑別が困難な症例を経験している。例えば、精神運動興奮状態とせん妄、陰性症状と過鎮静など、治療効果と副作用に関して客観的な評価指標が求められている。

申請者は、抗精神病薬の網羅的な血中濃度測定系開発に取り組んでおり、既にインソース衝突誘起解離を活用した検量線シフト法の開発を行ってきた。さらに、抗精神病薬のうち難治性統合失調症に唯一適応のあるクロザピンおよびその代謝物の血中濃度測定法を構築し、臨床検体測定を開始している。

本研究では、本邦における TDM の有効性評価を目的に、LC-MS/MS を用いて血中抗精神病薬の一斉分析法を構築し、抗精神病薬服用患者の薬物血中濃度測定を行う。

2. 研究成果

- (1) 東北大学病院で採用されている抗精神病薬16種に4種の活性代謝物を加えた20化合物を対象とした。質量分析計には API5000 (SCIEX)、液体クロマトグラフには Nexera (Shimadzu) を用いた。MS/MS条件の最適化、LC条件の検討を行った後、分析法バリデーション試験により手法の信頼性を確認した。

アセナピン、ブレクスピプラゾール、クロルプロマジン、クロザピン、*N*-デスメチルクロザピン、クロザピン-*N*-オキシド、レボメプロマジン、ルラシドン、オランザピン、ペロスピロン、クエチアピン、*N*-デスアルキルクエチアピン、スルピリド、ゾテピンは高濃度域で検出器の飽和が見られた。Therapeutic range を含む濃度範囲で検量線の直線性が得られない化合物もあり、改善が必要であることがわかった。ペルフェナジン、リスペリドンは高濃度域で検量線用標準試料の真度が+15%以上であり、直線で近似することが困難であったため、2次式で回帰式を作成したところ、すべての検量点の逆回帰値が±15%以内となった。

これらの分析バリデーションの結果を厚生労働、FDA の分析法バリデーションガイドラインの基準と照らし合わせると、再現性・安定性において基準を満たさない化合物が存在したものの、それぞれの値を考慮した上で一定の信頼性を有する測定ができるものと考え、患者検体を測定することとした。

- (2) 本法の有用性を確認するために、統合失調症患者の血漿中抗精神病薬濃度を測定した。東北大学病院および滋賀医科大学病院に入院または通院している統合失調症患者から説明文書を用いて同意を得た後に採血を行い、計5サンプルを分析した。また、得られた血中濃度情報と海外ガイドライン掲載の血中濃度を比較し、有効域および毒性域を評価した。

4サンプルで血中薬物濃度が therapeutic range を超えていた。

特に、クロザピンとブレクスピプラゾールを併用していた患者のクロザピン血中濃度は著しく高値であった。血中濃度上昇の原因としてクロザピンの代謝酵素である CYP1A2 の阻害をするフルボキサミンを併用していたことが考えられる。本患者で併用したブレクスピプラゾールにはクロザピンの代謝酵素である CYP1A2 の阻害作用は報告されていなかった。

以上の研究成果より、抗精神病薬の血中濃度は一つの重要な指標となり、本測定系は、抗精神病薬治療薬の一斉血中濃度測定に有用であると考えられた。また、本研究成果は日本人においても抗精神病薬の TDM による投与量調節の必要性を示唆するものであった。

【参考】

- 1) Liebermann JA; Jurnal of Clinical Psychiatry.57(S.11);68-71.1966.
- 2) Wiersma D; Schizophr Bull 24(1):75-85.1998.
- 3) Hienke C, et al., Pharamacopsychiatry, 2018;51:9-62.
- 4) Law S, et al., Ther Adv Psychopharmacol, 2015;5:214-223.
- 5) 第22回 今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会資料

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Sato Toshihiro, Suzuka Masato, Sato Yuji, Iwabuchi Riko, Kobayashi Daisuke, Ogura Jiro, Takasaki Shinya, Yokota Maki, Tsukamoto Taku, Hayakawa Yoshihiro, Kikuchi Masafumi, Maekawa Masamitsu, Mano Nariyasu	4. 巻 35
2. 論文標題 Development of a simultaneous analytical method for clozapine and its metabolites in human plasma using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry with linear range adjusted by in source collision induced dissociation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e5094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bmc.5094	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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前川正充、眞野成康
2. 発表標題 統合失調症の薬物治療の適正化を目指した抗精神病薬の処方調査ならびに血中濃度測定に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田 真希、前川 正充、鈴木 直人、小林 大典、鈴鹿 雅人、佐藤 祐司、公文代 将希、佐藤 裕、佐藤 紀宏、菊地 正史、眞野 成康
2. 発表標題 抗精神病薬および併用薬の処方状況とCYPを介した薬物間相互作用の可能性に関する調査
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------