

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791140

研究課題名(和文)統合失調症治療における個別化された薬物治療モデルの確立に関する研究

研究課題名(英文) Predicting plasma concentration of risperidone associated with dosage change: a population pharmacokinetic study

研究代表者

内田 裕之(UCHIDA HIROYUKI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40327630

研究成果の概要(和文): 50名の統合失調症患者を対象に行った本研究は、母集団血中動態法を用いることで、抗精神病薬であるリスペリドンおよび9-水酸化リスペリドンの血漿中濃度が、経口用量の変更を実際に行う前に変更後の予測が可能であることを明らかにした。この知見は、統合失調症の治療において、抗精神病薬の血漿中濃度を測定し、母集団血中動態法を用いることにより、治療上必要な経口用量を予測することが临床上可能になりうることを示唆している。

研究成果の概要(英文): The present study, including 50 patients with schizophrenia, demonstrated that antipsychotic plasma concentrations of risperidone and its active moiety can be predicted before performing an actual dosage change, using population pharmacokinetic techniques. These findings suggest that individualized dosing with the measurement of antipsychotic plasma concentrations could become a real clinical application in the management of schizophrenia.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：血中濃度・抗精神病薬・統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症の治療において、抗精神病薬は急性期の治療のみならず、維持期において寛解状態を持続し、再発を予防するために極めて重要である。従って、統合失調症の患者は年余にわたる抗精神病薬の服用が必須である。一方で、抗精神病薬は、パーキンソン症状、代謝系副作用、心血管系副作用(心臓突然死を含む)を引き起こし、そのなかでも用量依存性の副作用が多い。

(2) 薬物動態には個人差が大きく、経口用量から治療効果や副作用を予測するのは、日

常臨床では困難であるのが現状である。ゆえに臨床家は処方用量について試行錯誤を余儀なくされ、結果として過量投与に伴う副作用の出現、または少量投与に伴う不十分な治療に結びつくことが少なくない。

(3) 経口投与された抗精神病薬は、腸管より吸収され、末梢血に分布したのち、一部が脳血液関門を通過して標的臓器である脳へ到達する。脳内に到達した抗精神病薬は主にドパミン D2 受容体を遮断することで効果を発現すると考えられている。そのため、経口用量から治療効果や副作用を予測するため

には、各段階における予測を統合する必要がある。

(4) Positron Emission Tomography (PET) などを用いた脳画像研究によれば、抗精神病薬によるドパミン D2 受容体占拠率は、65%以上になると治療効果が十分に得られるようになる一方で、80%を超えると副作用としてパーキンソン症状を引き起こすことが明らかにされている。しかし、PET などの脳画像装置は極めて高価で、実際の臨床において使用することは、がん治療などの一部の分野を除き、極めて困難である。そこで、我々は、抗精神病薬の血中濃度とドパミン D2 受容体占拠率の間の強い相関を見出し、抗精神病薬の血中濃度から D2 受容体占拠率を予測できるモデルを開発した。

(5) 次のハードルは経口用量による血中濃度の予測であるが、薬剤の末梢血中動態の個人差は大きく、各個人の血中濃度の予測を困難にしている。母集団血中動態 (Population Pharmacokinetics: PPK) 法は、従来の血液動態学における手法と異なり、通常の臨床場面において得られた薬物の血中濃度、年齢、人種、性別などの情報をもとにモデルを作成する。理論上、各個人の薬剤の末梢血中動態を正確に推測することができ、さらには任意の経口用量による任意の時点での血中濃度を予測することができる。

(6) 母集団血中動態法により予測された血中濃度は、上記のモデルを使用することで、さらにドパミン D2 受容体占拠率を推測し、その先の治療効果も予測できると考えられる (図 1)。これが可能になれば、各個人において、抗精神病薬の血中濃度さえ測定できれば、処方変更後のドパミン D2 受容体占拠率、またその効果を予測できる。逆に、目標のドパミン D2 受容体占拠率を達成するために必要な血中濃度、そして経口用量を予測することもできる。

## 2. 研究の目的

母集団血中動態法を用いて、統合失調症の治療において最も頻用されている抗精神病薬の一つであるリスペリドンの用量変更後の血中濃度を予測する手法の信頼性と妥当性を検証した。

## 3. 研究の方法

(1) リスペリドンによる治療中で、臨床用量変更が必要な統合失調症患者を対象として、薬物血漿中濃度を任意の 2 時点で測定し、それをもとに経口用量変更後の血漿中濃度を予測する母集団血中動態モデルの精度を検証した。

## (2) 対象と実施施設

次の組み入れ基準を満たす参加者を対象とした; アメリカ精神医学会診断基準 (DSM -IV) にて統合失調症、統合失調感情障害の診断を有する、過去 7 日間、同じ経口用量のリスペリドンによる治療を受けている、临床上、リスペリドンの経口用量の変更が必要である、18 歳以上で本人に同意能力がある。本試験への参加を目的としたリスペリドンの用量変更は行わず、临床上、用量の変更が必要な場合に参加を認めた。主治医が本研究医師の場合、独立した医師にその患者の参加の適否の判断を依頼した。

(3) 本研究は、慶應義塾大学病院、南飯能病院、あさか台メンタルクリニック、トロント大学で実施された。なお、すべての参加施設の倫理委員会の承認を受け、参加者は本研究に関する十分な説明を受けたのちに書面にて同意文書を提出した。本研究は、UMIN Clinical Trials Registry に登録したうえで実施した (ID: UMIN000002294)。

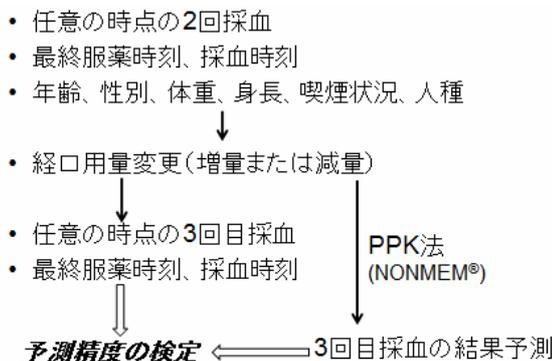
## (4) 研究デザイン (図 1)

処方変更前にリスペリドン及びその活性代謝物 (9-水酸化リスペリドン) の血漿中濃度を、任意の 2 時点で測定した。その後リスペリドンの経口用量を変更し、7 日以上経ち定常状態に達してから任意の時点で 3 回目の採血を行い、リスペリドン及び 9-水酸化リスペリドンの血漿中濃度を測定した。

処方変更前の採血結果と、測定日時、服薬日時、性別、年齢、人種、喫煙の有無、併用薬剤、体重、身長に関する情報を、NONMEM V を用いた母集団血中動態モデルに組み込み、3 回目の採血結果を予測した。

リスペリドン及び 9-水酸化リスペリドンの血漿中濃度は、ヘパリン化した血漿を LC/MS/MS (liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection) 法により測定した。最低検出濃度は、リスペリドンが 2 nmol/L (0.82 ng/mL)、9-水酸化リスペリドンが 5 nmol/L (2.13 ng/mL) であった。

## 図 1 本研究の流れ



#### (5) 母集団血中動態解析

処方変更後の3回目の採血結果を、処方変更前に測定したリスペリドン及び9-水酸化リスペリドンの血漿中濃度および測定日時、服薬日時、性別、年齢、人種、喫煙の有無、併用薬剤、体重、身長に関する情報に基づき、吸収相のない1-コンパートメントモデルを用いて予測した。なお、本試験ではソフトウェアNONMEMを使用し、Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness study (CATIE スタディ) にて収集されたデータ(リスペリドン 1236 検体、9-水酸化リスペリドン 1236 検体、参加者 490 名)に基づきすでに確立された母集団血中動態モデルを使用して予測作業を行った。

#### (6) 統計解析

統計解析には、SPSS Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago) および PRISM Version 5 (GraphPad Software Inc., San Diego) を用いた。

予測能の評価には、“平均予測誤差: mean prediction error (MPE)” と “予測誤差の2乗平均の平方根: root mean squared prediction error (RMSPE)” を用いた。“prediction error” は、予測値と実測値の差で、その平均である “MPE” は、その予測系の “bias (偏り)” を示す。“予測誤差の2乗平均: mean squared prediction error” は全データポイントの予測誤差を2乗した値の平均値を指し、その平方根である “RMSPE” は、その予測系の “precision (精度)” を意味する。また、予測値と実測値の相関を、ピアソン相関係数により検討した。0.05 未満の p 値(両側)の場合に統計学的に有意とした。

#### 4. 研究成果

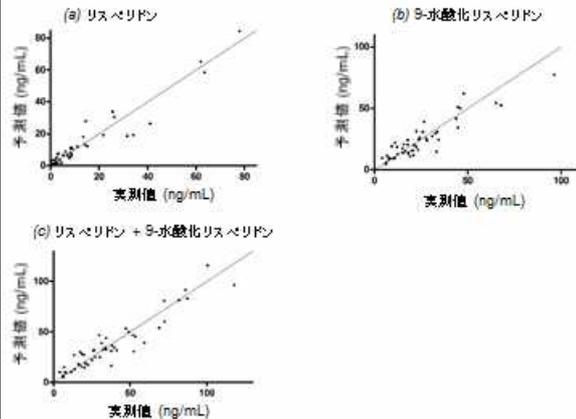
(1) 51 名が本試験に参加し、1 名は途中で同意を撤回したため、50 名のデータを用いて解析を行った(年齢  $59 \pm 15$  歳 [平均  $\pm$  標準偏差]; 男性 39 名; アジア人 43 名、コーカサス人 7 名; 入院 34 名; 罹病期間  $33 \pm 7$  年 [平均  $\pm$  標準偏差])。リスペリドン及び9-水酸化リスペリドンの経口クリアランスは、個人差が大きく、範囲は各  $1.29 - 94.31$  L/h と  $1.34 - 9.94$  L/h であった。

(2) リスペリドン血漿中濃度予測の MPE (95%信頼区間) と RMSPE (95%信頼区間) は、 $0.0$  ng/mL ( $-1.3 - 1.4$ ) および  $4.8$  ng/mL ( $3.6 - 6.0$ ) (図 2a) また 9-水酸化リスペリドン血漿中濃度予測の MPE (95%信頼区間) と RMSPE (95%信頼区間) も、 $1.0$  ng/mL ( $-1.1 - 3.0$ ) および  $7.1$  ng/mL ( $5.7 - 8.4$ ) (図 2) と低値であった。また、予測値と実測値は、ともに高い相関を示した(リスペリドン: ピアソン相関係数  $r=0.96$ ,  $p<0.0001$ ; 9-水酸化リスペリドン: ピアソン相関係数  $r=0.92$ 、

$p<0.0001$ ) (図 2a および 2b)。

(3) 同等の活性を示すリスペリドンと 9-水酸化リスペリドンの予測結果を加算した場合も、MPE (95%信頼区間) と RMSPE (95%信頼区間) は、 $1.0$  ng/mL ( $-1.6 - 3.6$ ) および  $7.9$  ng/mL ( $6.1 - 9.8$ ) と低値であり、予測値と実測値の間に強い正の相関を認めた(ピアソン相関係数  $r=0.94$ ,  $p<0.0001$ ) (図 2c)。

図 2 処方変更後の薬物血漿中濃度とその予測値



(4) 処方変更後のリスペリドンおよび9-水酸化リスペリドンの血漿中濃度が、母集団血中動態法を用いることで、経口用量の変更を実際に行う前に予測が可能であった。

(5) 血漿中薬物濃度とドパミン D2 受容体占拠率、さらには臨床効果/副作用の間の密な関係に基づき、この知見は、抗精神病薬の血漿中濃度の測定を用いることで、個別化された統合失調症の治療が臨床的に可能になることを示唆していた。

(6) 本研究は、世界で初めて母集団血中動態モデルを用いた抗精神病薬の血中濃度予測が可能であることを示した。

(7) 今後、本血中濃度予測モデルが、実際に統合失調症の臨床において応用可能であるか、前向き調査により検証する研究が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

Sakurai H, Bies RR, Stroup SE, Keefe RSE, Rajji TK, Suzuki T, Mamo DC, Pollock BG, Watanabe K, Mimura M, Uchida H. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data.

Schizophr Bull (in press)2012 査読あり

Uchida H, Suzuki T, Graff -Guerrero A, Mulsant BH, Pollock BG, Arenovich T, Rajji TK, Mamo DC. Therapeutic window for striatal dopamine D2/3 receptor occupancy in older patients with schizophrenia: a pilot PET study. Am J Geriatr Psychiatry (in press)2012 査読あり

Ikai S, Remington G, Suzuki T, Takeuchi H, Tsuboi T, Den R, Hirano J, Tsunoda K, Nishimoto M, Watanabe K, Mimura M, Mamo DC, Uchida H. A cross-sectional study of plasma risperidone levels with risperidone long-acting injectable: Implications for dopamine D2 receptor occupancy during maintenance treatment in schizophrenia. J Clin Psychiatry (in press)2012 査読あり

Mizuno Y, Bies RR, Remington G, Mamo DC, Suzuki T, Pollock BG, Tsuboi T, Watanabe K, Mimura M, Uchida H. Dopamine D2 receptor occupancy with risperidone or olanzapine during maintenance treatment of schizophrenia: a cross-sectional study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 37:182-7, 2012 査読あり

Uchida H, Mamo DC, Pollock BG, Suzuki T, Tsunoda K, Watanabe K, Mimura M, Bies RR. Predicting plasma concentration of risperidone associated with dosage change: a population pharmacokinetic study. Therapeut Drug Monit 34:182-7,2012 査読あり

Uchida H, Takeuchi H, Graff -Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D2 receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a Systematic Review and Pooled Analysis. J Clin Psychopharmacology 31: 318-325; 2011 査読あり

Uchida H, Takeuchi H, Graff -Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. J Clin Psychopharmacology 31:497-502; 2011 査読あり

Tsuboi T, Suzuki T, Uchida H. A Tipping Point in Drug Dosing in Late Life. Current Psychiatry Reports 13: 225-33;

2011 査読無し

[学会発表](計3件)

内田裕之, Mamo DC, Pollock BG, 鈴木健文, 竹内啓善、野村健介、角田健一、渡邊衛一郎, Bies RR: 処方変更後の抗精神病薬の血中濃度を予測する試み. 第21回日本臨床精神薬理学会, 東京, 2011年10月28日

Uchida H, Mamo DC, Pollock BG, Mulsant BH, Suzuki T, Watanabe K, Bies RR. Predicting Antipsychotic Plasma Concentrations Before Titrating The Dose: A Population Pharmacokinetic Study. 10th biannual meeting of Australian Schizophrenia Conference, Sydney, 2010.9.22.

内田裕之, Mamo DC, Pollock BG, Mulsant BH, 鈴木健文, 渡邊衛一郎, Bies RR: 処方変更後のリスペリドン血中濃度を予測する試み: Population Pharmacokinetics を用いて. 第20回日本臨床精神薬理学会, 仙台, 2010年9月16日

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

内田 裕之 (UCHIDA HIROYUKI)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号: 40327630

### (2)連携研究者

なし

### (3)研究協力者

Robert R. Bies  
Indiana University School of Medicine・  
Division of Clinical Pharmacology・准教授  
研究者番号: 該当なし

David Mamo  
University of Toronto・Department of  
Psychiatry・准教授  
研究者番号: 該当なし