

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460215

研究課題名(和文) 認知症患者の行動・心理症状の改善を目的とした治療薬の薬物動態・薬効解析

研究課題名(英文) Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation for BPSD in dementia patients receiving donepezil.

研究代表者

賀川 義之 (Kagawa, Yoshiyuki)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：90397505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：認知症では中核症状の認知障害に加えて、周辺症状の行動・心理症状(BPSD)が問題化している。本研究では、BPSDの発現とdonepezilの薬物動態との関係を検討した。まず、ドネペジルおよび主代謝物の血漿中濃度を0.1 ng/mLの高感度で測定できるLC-MS/MS法を開発した。この測定法を用いて検討したところ、donepezilの血漿中濃度とBPSDの発現に関連が認められ、donepezilの血漿中濃度が治療域を超える患者ではBPSDの発現がむしろ抑えられていた。この結果は、BPSDの発現を抑えながら認知症治療を行う上で、臨床上的重要な知見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are big problem for the treatment of dementia. We investigated relationship between plasma concentration of donepezil, the most popular drug for dementia and the development of BPSD. First we developed the highly sensitive LC-MS/MS method for donepezil and its active metabolite, 6-O-desmethyldonepezil. Using this method we achieved the quantitation limits of both two drugs under 0.1 ng/mL. In the clinical study, although plasma concentration of 6-O-desmethyldonepezil did not correlated with development of BPSD, patients whose plasma concentration of donepezil were above 75 ng/mL did not developed BPSD. These results indicated that plasma concentration of donepezil influences the development of BPSD.

研究分野：臨床薬剤学

キーワード：donepezil BPSD dementia

## 1. 研究開始当初の背景

認知症は成年期に脳の器質的障害によって慢性的な知能低下が起きる状態であり、本邦では患者数の増加が予想される。認知症の原因となる疾患には、アルツハイマー型が最も多く、その症状経過は進行性であり精神機能の低下に加え、身体機能の低下も併発し、歩行障害や嚥下障害を起こして、寝たきりとなったり、肺炎を繰り返しながら死に至る。認知症は予後不良の神経疾患であることから、より効果的な治療法の確立が急務である。

認知症は、中核症状の認知障害と周辺症状の行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ; BPSD) に大別される。認知障害では、記銘力障害、見当識障害、判断力低下、失語、失行、失認などが現れる。BPSD では、興奮、睡眠障害、叫声、不穏、焦燥、徘徊、性的脱抑制、暴言、攻撃性、つきまとい、不安、抑うつ、妄想、幻覚などが現れる。BPSD の発現は、認知症患者の日常生活に支障をきたすだけでなく、介護者の負担を過大にさせる。そのために、BPSD を併発する場合には、外来での治療が困難になり、入院治療に移行する時期が早まり、医療コスト面での負担も増加する。BPSD は興奮、易怒性、暴力、徘徊などの陽性症状と抑うつ、不安、感情鈍麻、無関心などの陰性症状に分けることができる。

認知症の薬物治療には、ドネペジル塩酸塩 (DNP)、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩の4剤が本邦で上市されている。前三者は、コリンエステラーゼを阻害することで、脳内アセチルコリン濃度を上昇させて脳内のコリン作動性神経を賦活し、記憶障害を軽減する。DNP はヒトにおいて主に肝で CYP2D6 や CYP3A4 など代謝を受け、活性代謝物 6-O-desmethyldonepezil (6-ODD) などに

変換され、さらにグルクロン酸抱合を受けた後、水溶性を増して主に尿中に排泄される。

DNP は認知症治療薬としての使用経験が多いものの、BPSD に対する有用性に対しては専門家での見解が一致していない。すなわち、認知症患者において、妄想、抑うつ、幻覚、興奮、不安などの指標である NPI スコアが改善されたという報告がある一方で、臨床現場では DNP 投与によって BPSD の陽性症状が惹起されたとの印象を持つ医師もいる。DNP の投与によって、認知症の改善が認められた結果、治療前の陰性症状が改善され、周囲環境に対する関心度が上がり陽性症状が現れたとも考えられるが、直接的に DNP が陽性の BPSD 誘発作用を有するのか、治療による BPSD の陰性症状が改善された結果なのか、あるいは双方が同時に起きているのかについては結論が出ていない。認知症治療薬の DNP を投与することによって、その周辺症状の BPSD が誘発される可能性があることは、薬物療法の積極的な導入を躊躇させることになりかねない。BPSD を軽減させるために、これまでリスペリドンやオランザピンなどの非定型抗精神薬が用いられてきた。非定型抗精神薬は、高齢者でも比較的副作用が少ないため、認知症治療薬と併用される機会が多かった。しかし、2005 年に米国食品医薬品管理局 (FDA) によって、非定型抗精神薬が投与されている認知症患者の死亡率が高いと警告されており、BPSD に対する有効性と安全性が証明された対処法がないのが現状である。

認知症治療薬では薬物血中濃度がナノモル (nM) 域であり、高感度測定が必要なこともあって、薬物体内動態を検討する臨床研究がほとんど行われていない。そのため、薬物血中濃度の有効域や副作用発現域が検討されていない。特に BPSD に関して

は、その発現時期や重篤度と薬物体内動態の関係についての検討が全く行われていない。認知症治療薬の薬物血中濃度を測定し、その体内動態パラメータを算出して、BPSDの出現との関連性を明らかにすることができれば、BPSDの発現を抑えた治療の実現につながる。また、DNPは薬物代謝酵素のCYP3A4やCYP2D6によって代謝されることから、DNPの代謝物や併用薬が、BPSDの発現に影響している可能性も考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、DNPなどの認知症治療薬を投与されている認知症患者を対象とし、認知症治療薬やそれらの代謝物の薬物体内動態に注目して、併用薬や遺伝的代謝能の違いによる影響も考慮しながら、以下を明らかにすることを目的とした。

DNPなどの認知症治療薬の薬物動態とBPSDの発現状況との関連性を検討し、認知症治療薬がBPSDを惹起する可能性を評価して、BPSDの発現を最小限に抑える認知症の薬物治療法を探索する。

## 3. 研究の方法

DNPの血漿中濃度測定は、高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)を用いる高感度測定法を開発した上で行った。LC-MS/MSシステムは、ABI 3200 QTRAP (AB SCIEX)にProminence LC20 (島津製作所)を接続し、MRM、Positive イオンモードで使用した。溶離液には、5 mM ギ酸 (pH 5.0): アセトニトリル=50:50 を用いた。内部標準物質 (IS) に escitalopram (ESP) を用いた。m/z (Q1/Q3) は、DNP 380.1/91.2、6-ODD 366.2/91.3、ESP 325.1/262.0 とした。DNP および 6-ODD を含む血清に IS 溶液と 2% リン酸水溶液を加えた後、固相抽出カラム Oasis HLB 30

mg (日本ウォーターズ) に投入した。2% ギ酸水溶液で洗浄した後、メタノールで溶出したものを遠心エバポレータで蒸発乾固させ、溶離液を加えて再溶解し、遠心分離により上清を得て、その 10  $\mu$ L を LC-MS/MS に注入した。3種の成分は良好に分離し、3分以内にすべての成分が溶出した。

臨床研究倫理委員会の承認を得た後、認知症患者 70 名から血液を採取した。BPSD の評価は Neuropsychiatric Inventory (NPI) スコアを用いた。

本研究は国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターの倫理委員会の承認を得て実施した。

## 4. 研究成果

今回開発した測定法によって得られた検量線は、0.1 から 100 ng/mL の濃度において良好な直線性が得られ、DNP で  $r^2=0.9996$ 、6-ODD で  $r^2=0.9996$  であった。精度は、0.1、1、5、10、50 および 100 ng/mL の各濃度で DNP が 2.8% 以下、6-ODD が 6.3% 以下を達成した。回収率は DNP で 80% 以上、6-ODD で 70% 以上、ESP で 70% 以上が得られた。これらの結果から、本測定法を用いることで、DNP およびその代謝物の高感度同時血漿中濃度測定が可能となった。

対象患者の平均年齢は 75.5 歳であった。DNP の平均血漿中濃度は 52.0 ng/mL であったが、個体間変動が大きく治療域と推定されている 30~75 ng/mL に DNP 濃度が分布する患者は全患者の 48.6% であった。6-ODD の平均血漿中濃度は 0.39 ng/mL であり、DNP と同様に大きな個体間変動がみられた。血漿中 DNP 濃度及び 6-ODD 濃度と NPI スコアとの関係について検討したところ、直線的な相関はみられなかったが、血漿中 DNP 濃度が 75 ng/mL 以上の

患者では、それ未満の患者に比べ NPI スコアが低い傾向を示した。すなわち、血漿中 DNP 濃度が相対的に高い患者では低い患者に比べて BPSD 症状が低減されていることが示唆された。以上より、本研究では BPSD の発現と血漿中 DNP 濃度との関連性を見出すことができ、DNP の薬物治療モニタリングの有用性を示唆する知見が得られた。

## 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 2 件 )

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Nobuyuki Mishima, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue. Eur J Clin Pharmacol. , 査読有, Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia. 71(12), 1517-24, 2015. DOI: 10.1007/s00228-015-1939-3.

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Masaaki Takahashi, Masahiko Nakai, Yushi Inoue, Yoshiyuki Kagawa. Drug Metab Pharmacokinet. , 査読有, Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy. 30(3):214-220. 2015. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.01.001.

[ 学会発表 ] ( 計 2 件 )

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yushi Inoue, Yoshiyuki Kagawa : Therapeutic drug monitoring for lamotrigine in pediatric epilepsy patients, 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT 2015)( Madrid, Spain ), 2015. 榊原綾海, 山本吉章, 賀川義之 : 有害事象解析を志向したドネペジルおよび代謝物の血中濃度同時測定法の開発, 日本薬学会第 135 年会 ( 神戸 ), 2015.

[ 図書 ] ( 計 1 件 )

賀川 義之 他, 南山堂, Visual Core Pharma 薬物治療学( 改訂 4 版 ), 2015, 123-145.

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

賀川義之 ( KAGAWA Yoshiyuki )  
静岡県立大学薬学部・教授  
研究者番号 : 90397505

(2)研究分担者

山本吉章 ( YAMAMOTO Yoshiaki )  
国立病院機構静岡てんかん神経医療センター・治験管理室主任  
研究者番号 : 60596245

(4)研究協力者

榊原綾海 ( SAKAKIBARA Ayami )