

氏名	波多野 正 和
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第 548 号
学位授与の日付	2019年9月24日
学位論文題名	The effects of different periods of co-administration of oral and long-acting injectable aripiprazole: A propensity score analysis 「アリピプラゾール持効性注射剤導入時における経口剤併用期間の違いが治療経過に与える影響」 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2019;34:e2681
指導教授	岩 田 伸 生
論文審査委員	主査 教授 鈴 木 敦 詞 副査 教授 今 泉 和 良 教授 山 田 成 樹

#### 論文内容の要旨

##### 【目的】

アリピプラゾール持効性注射剤は、導入後2週間を目処に同経口剤を併用することが規定されている。しかしながら、実臨床において2週間以上の経口剤の併用が必要となる症例が少なくない。臨床試験では経口剤を2週間併用した導入レジメンにおいて、アリピプラゾール経口剤による治療と同等の有効性を示すことが報告されているが、異なる経口剤併用期間での比較は検討されていない。そこで本研究では、アリピプラゾール持効性注射剤導入時の経口剤併用期間の違いが治療経過に与える影響について評価した。

##### 【方法】

2015年6月から2017年12月までに、藤田医科大学病院をはじめとする3施設にてアリピプラゾール持効性注射剤が導入された統合失調症患者を対象に後方視的にデータを抽出した。本研究は2つのアプローチで構成され、はじめにアリピプラゾール持効性注射剤導入時における経口剤併用期間の処方実態調査を行った。次に対象患者を経口剤併用期間の違いによって“2週間群”と“2週間超群”に割り付けを行い、12週間の観察期間における治療経過の違いを評価した。評価項目は“treatment failure”(精神科治療を要する入院もしくはアリピプラゾール持効性注射剤の中止)及び“他の抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤の追加投与”とした。統計学的手法として、年齢・性別などの共変量から傾向スコアを算出し、得られた傾向スコアを説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。なお、本研究は各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

##### 【結果】

全121例が解析対象として抽出され、アリピプラゾール持効性注射剤導入後2週間を超えて経口剤が併用されていた患者は58例(47.9%)であった。単変量解析において、“treatment failure”は経口剤併用期間の違いによる有意な差は認められなかった(21.2% vs. 13.0%,  $p=0.31$ )。アリピプラゾール持効性注射剤の中止理由は効果不十分( $N=6$ )とアカシジア( $N=1$ )であった。“2週間超群”は“2週間群”と比較して向精神薬の追加投与が有意に少なかった(他の抗精神病薬, 26.9% vs. 11.1%,  $p=0.048$ ; ベンゾジアゼピン系薬剤, 25.0% vs. 0.02%,  $p<0.01$ )。また、傾向スコアを用いた多変量解析の結果においても、2週間を超えて経口剤を併用した患者はベンゾジアゼピン系薬剤の追加投与のリスクが有意に低かった(調整オッズ比: 0.055、95%信頼区間: 0.0060-0.50、 $p<0.01$ )。

##### 【考察】

アリピプラゾールは血中濃度150 ng/mL以上で有効性を示す。しかしながら、アリピプラゾール持効性注射剤の薬物動態学的研究では初回投与から3週間後に150 ng/mLを下回ることが報告されている。したがって、添付文書に基づき経口剤を2週間に限定して併用した患者では、アリピプラゾール持効性注射剤の血中濃度が不十分となることで不安・不眠などの症状を呈し、ベンゾジアゼピン系薬剤の追加投与が必要となった可能性が考えられる。本研究の結果から、アリピプラゾール持効性注射剤導入の際は、薬物動態を考慮した柔軟な経口剤併用期間の設定が重要であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

統合失調症治療の服薬アドヒアランスの維持向上のために、持効性注射剤(LAI)が開発されている。LAI導入にあたって同一成分の経口薬を併用することが規定されており、アリピプラゾール(APR)では、2週間の併用が設定されている。しかしながら、血中濃度が安定するのに約12週間を要するため、2週間以上の経口剤の併用が必要となる症例が存在する。本研究では、この現状を踏まえ、経口薬の併用期間の違いより症状改善状態が影響されるかを検討し、実際には併用期間の中央値は4週間で、その時点で投与開始時の44.3%の用量のAPRが投与されていることを明らかにした。2週間でAPR投与を打ち切った群と、2週間以上継続した群との間には、Treatment failureの発生に差はなかったが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用量は、APRを二週間以上投与した群で有意に少なかった。以上の結果は、薬剤開発時の方針と、実臨床での現状との差異を丹念に検討したものである。その一方、電子カルテから十分な情報収集を行うことの難しさや、薬剤投与期間、睡眠薬の投与の適否の決定基準が曖昧であることが指摘された。しかしながら、後ろ向き研究の限界もあり、施設間の治療方針の差異などのバイアスを加味しても、臨床的な有用性が高い研究と考えられた。本論文は医学博士の学位にふさわしい内容であり、申請者は選考学術に関連する学識を有すると確認した。