

抗精神病薬減量法のガイドラインに向けて

東邦大学薬学部臨床薬学研究室

教授 吉尾 隆

●抗精神病薬の多剤・大量投与の実態把握と是正●

抗精神病薬が登場して60年あまり、歴史的には多剤化や大量処方が推奨されていたこともあり、その後、薬剤開発の進歩などの背景もあり、現在では、特にわが国において、過剰な多剤併用大量処方を是正すべきという動きがみられています。ところが、すでに多剤併用大量処方されている患者に対して、処方薬の種類を減らすことは容易ではなく、安定した状態のまま薬剤数や量を減らしていくために、科学的根拠に基づく処方ガイドラインが求められていました。

SCAP法は、抗精神病薬の多剤併用大量処方の改善のためのツールとして、平成22年4月1日から平成25年3月31日までの3年間にわたって行われた、厚生労働科学研究「抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究」から開発されました。

この研究では、1つずつ、ごく少しずつ、休んでも戻しても可とした減量方法で、抗精神病薬の投与が、2剤以上で、1日当たりの抗精神病薬投与量がクロルプロマジン換算で500～1,500mgの入院中および外来の統合失調症患者（55施設、163名）に対して臨床試験を実施し、忍容性に優れ、安全性と効果は、減量してもしなくても変わらないという結果を見いだしました。

本研究では、SCAP法による減量を行う際に、減量を支援するためのエクセルシートを作成しました。減量は状況に応じて毎週、あるいは2週ごとに1回を繰り返します。減量は1回あたり1剤、シートの減量限界以内（つまり減らさない、戻すことも可能）で行い、減量期間は3か月から6か月とし、新規薬剤への切り替えや上乘せはしないことを前提としています。また、このシートは処方現状を把握し、減量計画を立てるための処方支援ツールであり、臨床研究で行った尺度等は掲載していません。

わが国の統合失調症患者に対する抗精神病薬の多剤併用大量処方は、いまだ広範に行われており、国際的にも多く行われていることが報告されていますが、その有効性を支持するエビデンスはありません。平成21年9月にとりまとめられた「今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会」報告書においても、「統合失調症に対する抗精神病薬の多剤・大量

投与について、その実態の把握に努めるとともに、たとえば単剤投与や切り替え・減量といった改善を促すため、情報公開や評価の方法等について検討すべき」と指摘されました。

本研究では、安全で効果的な多剤併用大量処方 of 是正方法について標準的なプロトコルを作成し、それに基づいて全国規模にて360例を目標とした、大規模な無作為割り付けの臨床試験を実施する計画が立案されました。その際、精神症状の評価はもちろんのこと、QOL、認知機能、安全性の評価の観点から、薬物血中濃度や生物学的指標も含めた多面的な評価と解析を行い、試験は、臨床研究に関する倫理指針等を遵守したうえで、施設における倫理審査委員会を経て、患者に対しては文書による説明と同意を得て行うこととし、そのうえで、多剤併用大量処方の実態や是正に関する臨床試験の結果等の情報提供を積極的に行うこととしました。

わが国の抗精神病薬の使い方が是正され、世界標準に近づくことは多くの統合失調症患者が抗精神病薬の副作用から開放されることを意味しており、この研究成果を多くの精神科医が採用することでわが国の精神科医療のレベルが上昇することが期待されます。

●減量単純化試験の結果●

本研究では、抗精神病薬の多剤併用大量投与を受けている統合失調症患者の処方の減量・単純化を試みました。また、精神科臨床薬学研究会（PCP研究会）の処方実態調査と本研究参加施設における処方実態とを比較し、減量試験を試みた後の処方実態を検討しました。

本研究に参加した55施設の患者6,544名を対象とし、1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（クロルプロマジン換算：CP換算）を算出し、2010年度から2012年度におけるPCP研究会による処方実態調査と比較しました。また、減量単純化試験にエントリーされた172名の患者に関するデータベースより、減量単純化が実施された減量群（A群）と対照群として減量単純化を行うことなく3カ月にわたって経過観察された観察群（B群）の間の処方実態の比較を行いました。

投与量の算出に当たっては、稲垣、稲田の等価換算表を用いました。なお、患者データは全て匿名化し、個人情報の保護に最大限の注意を払いました。

本研究で処方実態調査が行われた患者は6,544名であり、このうち減量単純化試験にエントリーされた患者は172名でした。減量単純化が実施された減量群の患者は101名、対照群として減量単純化を行うことなく3カ月にわたって経過観察された観察群の患者は71名であり、58.7%の患者で減量単純化が実施されました。

処方実態調査が行われた6,544名の1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）は 1.9 ± 1.0 剤・ 803.1 ± 608.1 mgでした。また、減量単純化試験にエントリーされた患者172名における1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）は 2.6 ± 0.8 剤・ $1,010.6 \pm 283.9$ mgであり、投与剤数・投与量共に有意に多い患者でした（ $p < 0.05$ ）。

減量単純化が実施された減量群のベースラインにおける1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）は 2.5 ± 0.7 剤・ $1,027.1 \pm 293.7$ mgであり、対照群とした観察群のベースラインにおける1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）は 2.7 ± 0.9 剤・ 987.2 ± 269.7 mg

であり、減量群と観察群とのベースラインにおける有意差は見られませんでした。

減量単純化が実施された減量群において、12週目まで減量が行われた患者93名の1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）は 2.0 ± 0.8 剤・ 838.3 ± 275.1 mgであり、24週目まで減量が行われた患者74名では 1.9 ± 0.7 剤・ 793.7 ± 305.0 mgとなっており、ベースラインと12週目、24週目の間には有意な減少が見られました（ $p < 0.05$ ）。

2010年度から2012年度にかけてのPCP研究会による処方実態調査では、1日平均抗精神病薬剤数は2.0剤で変化はなく、1日平均抗精神病薬投与量（CP換算）は802.8mgから794.7mgへと若干減少し、2005年度の調査開始以来、初めて800.0mgを割りましたが、大きな減少は見られていませんでした（PCP研究会「news letter」より）。

本研究に参加した施設の処方実態は、PCP研究会による過去3年間の処方実態調査と差はなく、現在の国内における処方実態と大きな乖離はありませんでした。減量単純化試験にエントリーされた患者172名では、1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）共に参加施設における平均値を上回っており、多剤併用大量投与患者が選択され、このうち101名の患者において、ベースラインから12週目、24週目へと減量単純化が進展しました。

減量単純化された患者の24週目における1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP換算）は1.9剤・793.7mgであり、PCP研究会による処方実態調査2012年度の数値とほぼ一致していました。一方、統合失調症の薬物療法では、効果的かつ錐体外路症状が出現しない用量は、ドパミンD2受容体の占拠率が70%を超えない用量であることが報告されており、この用量は、1日当たりCP換算量で約600mg前後とされています。したがって、今回の減量単純化試験では、適切な用量までの減量は達成できていませんが、減量群（A群）の患者において、減量された患者では、12週目までに剤数で0.5剤、投与量で188.8mg、24週目までに、0.6剤、233.4mgの減量単純化が行われており、単純計算による減量速度は、12週目までは1週間当たり15.7mg、12週目から24週目までは1週間当たり9.7mgとなりました。この減量速度は、助川による1週間当たり25mg以下に適合した減量速度でしたが、できるだけ時間をかけて慎重に減量を行うことは重要であると考えられました。

この数年の間に、国内における統合失調症の薬物療法は第2世代薬が中心となり、第2世代薬の処方による単剤、低用量での薬物治療が期待されていますがまだまだ十分とはいえません。さらに抗精神病薬の投与量は減少しておらず、1日平均抗精神病薬投与量は依然800mgを若干下回ったところです。本研究による試験結果をふまえた適切な抗精神病薬の減量手法であるSCAP法の利用により、統合失調症の薬物療法が効果的で安全に実施されることを期待します。