慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	統合失調症治療における抗精神病薬の投与量を決定するアプリの開発
Sub Title	Development of app to determine antipsychotic dose in the treatment of schizophrenia
Author	内田, 裕之(Uchida, Hiroyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	

2017年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2018年3月27日

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	500 （特B）千円
	氏名	内田 裕之	氏名（英語）	Hiroyuki Uchida		

研究課題（日本語）

統合失調症治療における抗精神病薬の投与量を決定するアプリの開発

研究課題（英訳）

Development of App to Determine Antipsychotic Dose in the Treatment of Schizophrenia

１．研究成果実績の概要

目的：統合失調症治療において抗精神病薬が 65−80%の脳内ドパミン D2 受容体を占拠した時に適度な治療効果が得られるが、脳内ドパミン受容体占拠率の測定は高価で侵襲も伴う。そこで、申請者は 65-80%の占拠を達成する経口用量を、末梢血内の抗精神病薬濃度から予測するモデルを開発した。しかし、このモデルを運用するには高機能コンピュータを用いる必要があるため、一般の家庭用パソコンで使用可能なアプリを開発することを目的とした。
方法：我々が以前実施した抗精神病薬の用量減量 PET 研究のデータ（Schizophr Bull 42: 212-9; 2016）を用いてモデルを構築した。リスペリドンまたはオランザピンを服用中の統合失調症患者から、2 時点で採血し、血漿中の抗精神病薬濃度が取られた。用量変更後、D2 受容体占有率を測定するために[11C] raclopride をもちいて PET 撮像し、撮像時に血漿中抗精神病薬濃度を測定した。母集団血液動態モデルは ″mrgsolve″を使用し、PK パラメータは MAP ベイズ目的関数を最小化するために勾配降下を使用して最適化した。また、″Shiny″パッケージを使用してユーザーインターフェイスを開発した。スキャン時の血漿中の抗精神病薬の濃度を予測し、その予測した濃度に基づいて我々の既に開発した脳内ドパミン D2 受容体占拠率予測モデルを用いて D2 占有率を推定した。
結果：実際に観察された D2 受容体占拠率と予測値は高い相関を示した（オランザピン：r=0.69、p=0.001；リスペリドン：r=0.65、p=0.02）。さらに、開発したプログラムはパラメータを最適化し、関連するすべての変数を秒単位で出力した。
考察：抗精神病薬の用量を変更する前に、変更後のドパミン D2 受容体占有率を予測するモデルを開発し、家庭用コンピュータで十分に機能することを明らかにした。オープンソースソフトウェア、R プログラミング、および公開された PK/PD モデルを使用することで、日常的な使用に耐えうる、安価かつ正確なプログラムが今後使用可能になった。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Objective: Desirable therapeutic effects are achieved when antipsychotic drugs block 65−80% of dopamine D2 receptors in the brain in the treatment of schizophrenia. However, measurement of dopamine receptor occupancy, using positron emission tomography (PET), is not feasible in daily clinical practice in light of its high cost and limited availability. Therefore, we previously developed a model to predict the oral dose which achieves 65−80% occupancy from antipsychotic drug concentrations in peripheral blood. However, since it is necessary to use a high−performance computer to operate this model, we aimed to develop an application that can be used in general home computers.
Methods: Patients were dosed to steady−state on either risperidone or olanzapine and two plasma concentrations taken. After dose adjustment, a [11C]−raclopride PET scan was performed to measure D2 receptor occupancy and a third steady state concentration was taken at the time of scan. Population models were implemented using “mrgsolve” and PK parameters were optimized using gradient descent to minimize MAP Bayes objective function. “Shiny” package was used to develop user interface. Only first two plasma concentrations were used in optimization of MAP Bayes estimates, and third concentration was used for external validation. The plasma concentration at the time of the scan was predicted, and D2 occupancy was then estimated by incorporating the predicted concentration.
Results: Observed and predicted D2 occupancy levels were highly correlated (r=0.69, p=<0.001 for olanzapine; r=0.65, p=0.02 for risperidone). In addition, the program optimized parameters and provided all relevant output in a matter of seconds. The user interface developed was convenient and simple to use for psychiatrists utilizing the program.
Discussion: The ability to predict dopamine receptor occupancy prior to a dose adjustment is clinically valuable due to the relationship between receptor occupancy and treatment outcomes. Use of the open source software, R programming, and published PK/PD models resulted in an accurate, and perhaps just as important for everyday use by clinicians, fast performing application.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
Mohamed Ismail, Hiroyuki Uchida, Ariel Graff−Guerrero, Bruce G. Pollock, Robert Bies	Using Bayesian Modeling to Optimize Antipsychotic Therapy	8th American Conference on Pharmacometrics	October 16, 2017