

201027098A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータ
ベース構築に関する研究

(課題番号 H22-精神-一般-010)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三國 雅彦

(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータ
ベース構築に関する研究
(課題番号 H22-精神-一般-010)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三國 雅彦
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

研究代表者 三國雅彦	1
------------	---

II. 分担研究報告

1. クロザピン投与症例における大脳皮質下の線維連絡の三次元構造解析に関する研究 三國 雅彦	41
2. クロザピンによる統合失調症の認知改善効果の神経生理学的研究 神庭 重信	44
3. Clozapine投与患者3名を対象とした予備的検討 寺尾 岳	47
4. 末梢白血球遺伝子発現と認知機能検査を利用したクロザピンの反応性および副作用の予測 大森 哲郎	52
5. 治療抵抗性統合失調症に対する臨床薬理学的研究 伊藤 千裕	54
6. 統合失調症の認知機能障害とBDNF遺伝子多型の検討 伊豫 雅臣	58
7. 治療抵抗性統合失調症の診断・治療に関するネットワークとデータベースのモデル構築に関する研究 武田 雅俊	60
8. 日本人統合失調症患者におけるメタボリック症候群の罹患率 兼子 直	67
9. 治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究 米田 博	72
10. クロザピン内服中の統合失調症患者に対する心理教育の効果検討 石郷岡 純	76
11. 臨床評価、神経心理、MRI(DTI)、遺伝子マーカー 車地 暁生	79
12. クロザピン非反応性の臨床及び生物学的指標の探索 岡崎 祐士	86
13. 統合失調症の再発予防戦略プログラムの有用性に関する研究 三邊 義雄	92

14.	臨床評価、神経心理、MRI(DTI)、遺伝子マーカー	98
	染矢 俊幸	
15.	統合失調症患者における Biological motion	105
	小山 司	
16.	脳機能や脳波異常の副作用に対する方策を検討する研究	112
	清水 徹男	
17.	治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース 構築に関する研究	116
	須田 史朗	
18.	クロザピンの効果・副作用に関する研究	118
	岸本 年史	
19.	クロザピン導入の手順とその経済効果に関する研究	122
	塚田 和美	
20.	クロザピン臨床データWEB登録システムの構築	131
	黒木 俊秀	
21.	クロザピン治療反応性に関する薬理遺伝学的研究	135
	功刀 浩	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	139
IV.	研究成果の刊行物・別刷	145

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
平成 22 年度統括研究報告書

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のための
データベース構築に関する研究

主任研究者 三國 雅彦（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野教授）

分担研究者

- 神庭 重信（九州大学医学研究院精神病態医学分野・教授）
寺尾 岳（大分大学医学部 精神神経医学講座・教授）
大森 哲郎（徳島大学徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野教授）
伊藤 千裕（東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野・准教授）
伊豫 雅臣（千葉大学大学院医学研究院精神医学・教授）
武田 雅俊（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・教授）
兼子 直（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座・教授）
米田 博（大阪医科大学総合医学講座神経精神医学教室・教授）
石郷岡 純（東京女子医科大学 精神医学教室・主任教授）
車地 暁生（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野・准教授）
岡崎 祐士（東京都立松沢病院・院長）
三邊 義雄（金沢大学医薬保健研究域医学系脳情報病態学・教授）
染矢 俊幸（新潟大学教育研究院医歯学系・教授）
小山 司（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野・教授）
清水 徹男（秋田大学大学院医学系研究科精神医学講座・教授）
須田 史朗（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター・助教）
岸本 年史（奈良県立医科大学精神医学教室・教授）
塚田 和美（国立国際医療研究センター国府台病院・副院長）
黒木 俊秀（国立病院機構肥前精神医療センター・臨床研究部長）
功刀 浩（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部・部長）

研究協力者

中島 豊爾（地方独立行政法人岡山精神科医療センター）
村上 優（独立行政法人国立病院機構琉球病院）
内村 直尚（久留米大学病院精神神経科）
兼本 浩祐（愛知医科大学精神科講座）
中込 和幸（鳥取大学医学部附属病院精神科）
渡邊 義文（山口大学医学部附属病院精神科）
藤井 康男（山梨県立北病院）
岩田 仲生（藤田保健衛生大学医学部精神科）
朝田 隆（筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学分野）
住吉 太幹（富山大学医学部神経精神医学）
鬼塚 俊明（九州大学病院精神科神経科）
本村 啓介（九州大学病院精神科神経科）
三浦 智史（九州大学医学研究院精神病態医学分野）
藤崎 美久（千葉大学大学院医学研究院精神医学）
新津 富央（千葉大学大学院医学研究院子どものこころの発達研究センター）
松澤 大輔（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）
白山 幸彦（帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科）
榎本 哲郎（国立国際医療研究センター国府台病院）
伊藤 寿彦（国立国際医療研究センター国府台病院）
野中俊宏（東京都立松沢病院）
奥山 発（東京都立松沢病院）
林 直樹（東京都立松沢病院）

A.研究の概要

治療抵抗性統合失調症に対する有効性が二重盲験試験で証明されている唯一の抗精神病薬であるクロザピンがわが国にも導入されたが、クロザピンの有効性は治療抵抗性症例の30～60%に留まり、しかも無顆粒球症、糖尿病、心筋炎などの重篤な副作用の出現頻度が高い。したがって、クロザピン治療に反応する症例、重篤な副作用のリスクの低い症例を選択できるようにすることが求められているが、世界的にみてもクロザピン療法への反応性に関するバイオマーカーの探索研究は確定的な知見に乏しい現状にある。

本研究は各研究機関の臨床研究倫理委員会の承認を得て、書面で同意の得られた症例について、クロザピンを使用する前と治療経過中に臨床精神病理学的

評価や神経心理学的評価を実施するとともに、非侵襲的脳画像解析を実施し、脳機能の病態評価を行って、これらの成績と治療反応性や副作用発現との関連を明らかにする。更に、これらの臨床データを各施設から基幹研究センターに移してデータベース化し、相互に利用できるようなシステムを構築するとともに、薬物代謝や病態に関連する遺伝子の解析を実施する。このデータベースを基にして、臨床指標と治療反応性や副作用発現との関連を明らかにして、治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの適切、かつ効率的な、日本人の治療ガイドラインを作成し、重症精神障害者の保健・医療の向上に寄与することを目指している。

B.研究成果

(a) 研究プロトコルの作成並びに臨床試験委員会、遺伝子倫理委員会による承認

本年度は 2 回の班会議を開催し、研究プロトコルについて討議し、これを踏まえて、主任研究者が所属する群馬大学医学部附属病院臨床試験委員会、医学部遺伝子倫理委員会、医学部利益相反委員会に提出する研究プロトコルを作成し、院内で臨床研究を進めること、院外にプライバシーの保護された臨床資料を提出してデータベースの作成に協力すること、遺伝子を収集し、院外の解析施設に提出することについての審査を受けて、平成 22 年 8 月に承認を受けた。これには国立精神・神経医療研究センターの疾病研究第三部長の功刀の努力と同センター病院の後藤雄一遺伝カウンセリング室長のご協力で初めて可能となったものである。これらの研究プロトコルと承認書とを各分担研究者や研究協力者に送付し、各々の研究施設の臨床試験委員会、倫理委員会の承認を得るプロセスが進められ、それぞれの所属施設で承認されたプロトコルにしたがって研究を推進することがようやく可能となった。

(b) クロザピン症例の臨床データを WEB 上に登録するためのシステムの構築

クロザピン投与患者の臨床データを WEB 上に登録するためのシステムの構築は国立肥前精神医療センター臨床研究部長の黒木が主に担当し、全分担研究者や研究協力者にアンケート調査してデータベースを設計後、(株) MOM テクノロジーに製作を依頼した。種々の検討の結果、各分担研究者に割り当てられた ID とパスワードにて WEB データベース画面にログインして、患者データを登録する方式を採用した。連結可能匿名化した臨床データは国立肥前精神医療センター臨床研究部が管理運営する WEB サイトに入力される。そこでデータベース化する臨床データ WEB 登録システムは、2011 年 1 月までに最初のバージョンが完成し、WEB 上にてデータ入力が可能となった。

(c) クロザピン療法の治療有効性の検討

塚田らは治験中に 14 症例を受け持ち、クロザピンが平成 21 年 7 月に市販されるに伴い、さらに 19 例の症例を登録した。合計 33 症例のうち、著明改善が 7 症例、中等度改善が 11 症例であり、また、3 症例が副作用にて投与を中止され、白血球減少症が 2 症例、左心室機能低下が 1 症例であったと報告している。岡崎はクロザピン症例 7 例のうち、4 例の非反応例を中心に報告し、岸本は無顆粒球症を呈した症例の臨床経過と、クロザピン中止後、改善していた攻撃性や解体した行動が増悪したことを報告し、他の 2 例は著効例と有効例であったという。

武田らは、統合失調症専門外来・入院プログラムを開設し、地域の精神科医療施設より依頼を受け、研究に協力する意思のある統合失調症患者に対して、詳細な検査を行い、その検査結果を患者・家族・主治医にフィードバックを行うシステムを確立した。治療戦略のためのデータベースとして、統合失調症によく用いられる検査のほぼすべてを網羅している検査バッテリー（認知機能、脳画像、人格傾向、神経生理学的検査）を構築しており、現在までに、12 名の治療抵抗性統合失調症患者において、クロザピン療法を行い、そのうち、8 名が改善、2 名が悪化、2 名が未だ評価中の状態であると報告している。改善した 8 名のうち 3 名が外来治療に移行している。クロザピンの投薬にいたる治療抵抗性統合失調症患者は非常に重症なことが多く、12 名中 8 名が今回の入院で個室隔離が必要であり、クロザピン治療開始前は、認知機能検査などのバッテリーをすべてできた患者は 4 名で、途中中断が 4 名、残りの 4 名は検査不可能であったといい、計画どおりには進みにくい現状を報告している。

米田らは 3 例に対しクロザピンを投与しており、1 例については臨床症状の改善は見られたものの、心嚢液貯留によって投与は中止となったが、中止後約 1 ヶ月で心嚢液貯留所見は消失していた。2 例については継続投与しており、1 例は 200mg に減量すると精神症状が悪化し、250mg では時に 3000/mm³ 台まで白血球数が減少する状態を繰り返しながらも安定しているが、残りの 1 例は副作用を認めず、経過は良好である。寺尾は薬物抵抗性で、さらに ECT 抵抗性でもあった 3 症例に対するクロザピンの効果を検証し、クロザピンが効果的であり、重篤な副作用は生じなかったと報告している。

清水らはクロザピン療法を 4 症例について適応したが、そのうちの一例では当初に発熱と肝臓の逸脱酵素の上昇を認めたものの、肝臓内科との連携による加療により肝機能は改善して、クロザピンの投与を継続できて、精神症状の改善に繋がった。大森らはクロザピン療法中の 4 例中、3 例は治療抵抗性であり、1 例は治療不耐性であったが、治療抵抗性の 3 例のうち、1 例は著効、1 例は有効で 26 週を経過後退院し、1 例は比較的軽篤な肝機能障害のため 7 週で投与中止となった。不耐性の 1 例も著効したため 18 週で退院となったと報告し

ている。The Maudsley Prescribing Guideline 10th edition では、クロザピンの希な副作用として、「肝機能検査で良性の異常はよく見られる（50%程度）が、ごくまれに劇症肝炎がみられることからモニタリングする価値はある」とあるが、日本人における重篤な肝機能障害の発生頻度を調査する必要があると考えられる。

以上のように、クロザピンが治療抵抗性統合失調症に対し、高い有効性を示し、今後のデータベースの構築により、詳細な検討を行うことによって、有効症例の特徴や副作用の予測に関連する因子の同定を可能にするものと期待される。

(d) クロザピン症例を対象とする解析の前段階としての統合失調症と健常者との比較研究

神庭らはクロザピン以外の定型、非定型抗精神病薬を内服している統合失調症者の聴覚脳磁気反応を調べた。その結果、音声音の聴覚刺激誘発性 neural oscillation を調べ、統合失調症では双極性障害、健常対照と比較して音声音に対するオシレーションパワー及び位相同期性のピーク潜時が左半球で有意に遅れていることを明らかにした。また、母音の対照刺激と試験刺激に対する P50m 反応を正常者と統合失調症でそれぞれ比較し、感覚フィルタリング機能を調べた。統合失調症では左半球に特異的に音声音に対する感覚フィルタリング機能の障害を認めた。また、その障害が大きいものほど幻聴が重度であった。今後クロザピンの投与前後でのこれらの機能の異常とその改善についての知見が得られるものと期待される。

小山は、biological motion (BM) 知覚課題を用いて、服薬中の統合失調症患者における社会認知の障害を、脳機能画像の側面から検討した。fMRI を用いた検討においては、健常者では上側頭溝、上側頭回領域に有意な賦活を認めるが、統合失調症患者ではこのような賦活は認めず、統合失調症患者において社会知覚の際に、これらの脳領域の賦活が障害されていることが示された。また、社会知覚の障害について、視覚情報処理過程の、より上流の過程（大細胞系視覚経路など）が関与している可能性を示すものと報告している。今後クロザピンを含めた、多くの定型、非定型抗精神病薬を用いた薬物療法や、非薬物療法による社会知覚の回復可能性の検討は重要な課題と考えられる。

伊藤はクロザピン治療反応性候補遺伝子を探索するための予備的検討として、多数の統合失調症の連鎖解析で陽性となった領域内（染色体 1q21.1、8p21.3、22q12.2）にある PEA15、ENTPD4、GAS2L1 の3つの遺伝子につ

いて、健常者と統合失調症患者を比較して遺伝子多型解析を行ったが、関連は見られず、新たな治療抵抗性統合失調症関連遺伝子は見つけれなかった。一方、伊豫らは統合失調症患者と健常対照について BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型の解析を実施し、疾患による有意な差は認めなかったが、Met/Met ホモ接合型は、優れた反応抑制能力や血清 BDNF 濃度の低下と関連する可能性が示唆された。

大森らは末梢白血球遺伝子発現を指標としたバイオマーカーの解析を利用して、クロザピンの重篤な副作用である好中球減少症および無顆粒球症の病態解明および発症予測を試みる研究を推進し、4 症例の採血を終えている。

三國らは治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの有効性に関連する脳形態学的特徴として、脳の軸索回路網の微細構造への効果を仮定して、MRI 装置を用いた拡散テンソル画像 (DTI) の検討を進めており、健常者について 3 テスラーの MRI での DTI の解析を終え、染矢らも DTI 解析を準備している。

以上のように、クロザピンの有効性に関する客観的な評価法、有効性や副作用のリスクに関連する因子の同定に向けた準備が着実に進められている。

(e) クロザピン療法に高頻度に認められる副作用としての糖代謝異常に関する予備的な検討

染矢らはクロザピンと同様に糖代謝異常を引き起こすリスクが高いとされるオランザピンに関して糖代謝異常に関する予備的な研究を行った。genome-wide association study により 2 型糖尿病や糖負荷後のインスリン血および血糖値との関連が報告された glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor (GIPR) 遺伝子 (Nature Genetics 42(2): 142-8, 2010) とオランザピン内服中の統合失調症患者における糖代謝との関連を調べた。GIPR rs10423928 の A アリルを有する個体はそうでない個体に比べ、オランザピン内服により糖負荷後の高インスリン血症を来し易いことが示唆される結果を得た。

兼子らは日本人統合失調症患者 1186 名でのメタボリック症候群の頻度を評価した。対照として、IWAKI 健康増進プログラム 2008 に参加した一般住民 886 人のデータを用いた。米国コレステロール教育プログラム (ATP III-A) を含む 3 つの異なる診断基準によって評価した結果、統合失調症であることは有意にメタボリック症候群のリスクを増やした (男性のオッズ比 8.30、女性のオッズ比 27.52) ことを報告し、心血管イベントのリスクを最小限にとどめる

ために、慎重にモニターされなければならないとしている。

(f) 心理教育を加味するクロザピンの包括療法や通院中の再発予防法の検討

石郷岡らはドパミン仮説とストレス脆弱性仮説を統合した、「レジリエンスモデルに基づく包括的心理教育プログラム」を作成した。プログラムは心理教育として、患者本人に対しては情報提供による教育的アプローチと生活技能訓練 (SST) を行い、家族に対しては家族教室を行うよう構成されている。プログラムには医師・薬剤師・看護師・作業療法士・臨床心理士・精神保健福祉士など多職種の方が関与する。現在までに3例のクロザピン症例に対してこの包括的心理教育プログラムが適応されたが、その効果の検証は今後の経過を見なければならぬ。

三邊らは通院中の再発予防法の検討を開始し、将来のクロザピン症例への適応を目指している。患者とその家族 (ケアギバー) に再発を早期に検出する早期再発兆候質問紙 (Early Warning Signs Questionnaire [EWSQ] patient version and family version) をあらかじめ配布するというものである。本研究では「再発兆候出現」と判断された場合に加え、EWSQ に返答がない場合にも訪問看護を実施することで、再発予防効果をより強力にすることを考案した。また、この EWSQ の日本語版とその回答に基づき、コンピューター上で早期に再発兆候を検出するアプリケーションである Community based Intervention Program for Early relapse for Schizophrenia Personal Computer version (CIPERS-PC) を開発した。これらを組み合わせた統合失調症再発予防戦略が CIPERS-PC 治療プログラムである。現在、95名が臨床試験にエントリーしている (現時点でのドロップアウト者は8名)。患者背景、割付、中途結果等の詳細情報は試験のブラインド性を保つため記載不可能であるが、約8割以上の試験が終了した現時点で、対象者1人当たりの入院日数は、CIPERS 有群ではその他の診療群に比べて50%から70%となり、大幅な減少がみられたことを報告している。クロザピンの外来症例での有用性の検証が待たれる。

(g) 医療経済的な観点からの検討

塚田らは、国内で最も多くのクロザピン療法を実施した経験を有しており、平成13年にクロザピンの後期Ⅱ相試験を開始し、全国で77例の登録症例中、14例を受け持ち、うち5例が白血球減少症などにより脱落、クロザピンが平成21年7月に市販されるに伴い、さらに19例の市販後症例を登録した。平成23年3月23日現在、そのうち7例が入院中、9例が外来通院中であり、3例が副作用にて投与を中止されている。クロザピンの利点の1つに修正電気けんれん療法 (mECT) が不要になることがあり、国府台病院における年間の

mECT 実施件数は平成 20 年 (562 件:100%) に比し、21 年 (357 件:64%)、22 年 (349 件:62%) と、大幅な減少を示した。全国へのクロザピンの導入により、さらに在院期間の延長や外来診療時間の増加が予測され、医療費削減の効果は著しいと予想されるが、mECT の減少により病院の負担は増加すると推定されるので、平成 22 年度診療報酬改定では認められなかった、入院・外来とも、「クロザピン管理料」などの保険点数の新設が望まれる。

なお、車地らや須田らは倫理委員会、臨床試験委員会にプロトコールを提出し、申請中 である。

C.結語

本研究は、治療抵抗性統合失調症に関連する臨床症状、認知機能、治療反応性、生物学的マーカー等を明らかにし、その治療戦略に役立てようというのが目的である。こうした研究は欧米では既に 20 年近く前から行われているが、民族差が認められており、わが国が独自に研究を進める意義は大きい。今後、各分担研究者や研究協力者の施設からのクロザピン投与患者の臨床データ登録が進むことが期待される。

治療抵抗性統合失調症に対する
治療戦略のためのデータベース構築に関する研究
＜研究計画書＞

臨床研究代表者

群馬大学大学院医学系研究科・神経精神医学分野・

医学部附属病院精神科神経科

三國 雅彦

作成年月日 平成 22 年 7 月 23 日

目次

- (1) 背景及び研究実施の意義・必要性
- (2) 研究の目的
- (3) 本研究で用いる基準・定義
- (4) 研究計画・研究デザイン
 - 4-1 患者選択基準
 - 4-1-1 適格基準
 - 4-1-2 除外基準
 - 4-2 研究のアウトライン
 - 4-3 試験薬、医療機器、医用材料等の概要
 - 4-4 研究方法
 - 4-4-1 投与群
 - 4-4-2 用法・用量
 - 4-4-3 併用薬及び併用療法
- (5) 研究スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）
- (6) 有害事象
 - 6-1 重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合
 - 6-2 救済処置
- (7) 研究の中止基準
- (8) 被験者の登録方法・割付方法
- (9) 研究実施期間
- (10) 予定症例数
- (11) 統計学的事項
 - 11-1 有効性評価項目
 - 11-1-1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）
 - 11-1-2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）
- (12) 審査委員会への報告義務
- (13) 症例報告書（CRF）の取り扱い
- (14) 記録の保存
- (15) 倫理的事項
 - 15-1 インフォームド・コンセントの手順
 - 15-2 同意説明文書の内容
 - 15-3 被験者の個人情報およびプライバシーの保護
- (16) 健康被害に対する補償・賠償
- (17) 予測される医療費（被験者の負担）
- (18) 患者（被験者）に対する金銭の支払、医療費の補助
- (19) 研究資金
- (20) 利益相反
- (21) 個人情報の管理者
- (22) 試料の廃棄について
- (23) 遺伝カウンセリング
- (24) 研究組織及び連絡先
- (25) 研究成果の発表
- (26) 参考資料、文献リスト

(1) 背景及び研究実施の意義・必要性

クロザピン（商品名：クロザリル）は、ジベンゾジアゼピン系化合物であり、統合失調症に対し著明な改善効果を有するが、錐体外路症状を想起しない特徴を有しており、統合失調症治療薬として汎用されてきたクロルプロマジンやハロペリドールといった従来の定型抗精神病薬とは明らかに異なっていたことから、「非定型抗精神病薬」と呼ばれ、その後に関発・販売された新規の、錐体外路症状を想起しにくい非定型抗精神病薬の源流となった抗精神病薬である。1969年にオーストリアで最初に承認を取得し、多くの国々で承認されたが、フィンランドで投与された約3000例の統合失調症患者のうち、16例で無顆粒球症の発現が認められ、うち8例が死亡した報告がなされ、本剤投与による無顆粒球症の発現とその危険性が危惧され、世界各国で一時的な販売停止などの措置がとられた。その後多くの抗精神病薬が開発されるも、既存薬で治療困難な統合失調症に関しては有効な治療法がないこともあり、本剤の有効性が再び着目されるようになった。1988年にはKaneらの研究から、治療抵抗性統合失調症における本剤の有効性が二重盲検試験で示され、無顆粒球症に関しては、白血球数・好中球数モニタリング（血液モニタリング）を必須とした安全対策を実施することで、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断された。アメリカ、イギリスなどでは、Clozaril Patient Monitoring Service (CPMS) というシステムを導入し、効果を上げている。現在では、無顆粒球症による死亡率は、アメリカで0.01%、イギリスでは、0.008%と大きく減少している。2008年10月現在、世界97カ国で、治療抵抗性統合失調症の治療薬として承認されている。

国内では、1973年に承認申請が行われたが、海外の死亡例報告から、承認申請をとりさげ、開発を中止した。その後、現ノバルティスファーマが新たに治療抵抗性統合失調症を対象として、1995年から開発を再開した。日本国内における、国内後期第Ⅱ相試験では、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS；簡易精神症状評価尺度、別添) とPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS；統合失調症陽性症状・陰性症状評価尺度、別添) で臨床評価し、BPSD総得点に関しても、投与前と比較して最終評価時点は、 -22.9 ± 18.95 と有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。国内第Ⅲ相試験では、BPRS総得点は本剤投与前と比較して、最終評価時点で -17.2 ± 13.78 と有意な改善を示し ($p < 0.001$)、20%改善例の割合は67.4% (29/43例) で、本剤の有効性が確認された。看護師によるClinical Global Impression of Change (CGI-C；臨床的包括的改善評価) 評価では、12週で中等度改善異常が44.7% (17/38例) で、軽度改善以上は78.9% (30/38例) に認められ、悪化が認められた症例の割合は7.9% (3/38例) とわずかであった。国内臨床試験の過程では無顆粒球症の副作用を発現した症例が77例中2例存在している。こうした背景から、わが国で本剤を使用する場合には、好中球減少症・無顆粒球症の早期発見と早期対処のために、“No Blood, No Drug”（血液検査なくして、クロザリル処方なし：血液検査結果を必ず確認した後、処方を決定する）という大原則により、CPMS規定を遵守することが求められる。わが国での承認条件は、「本剤の投与は、統合失調症の診断、治療に精通し、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用に十分に対

応でき、かつCPMSに登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して、血液検査等のCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合にのみ行うこと、また、基準を満たしていない場合にはただちに投与を中止し、適切な処置を講じること、適正使用に関する第三者機関を設置すること」などがクロザピンの導入にあたって定められている。第三者機関であるクロザリル適正使用委員会には日本精神神経学会、日本統合失調症学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本血液学会、日本糖尿病学会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会から委員が選出されており、法曹関係者、倫理問題関係者も参加し、医療機関・保険薬局並びに医師、薬剤師、看護師などの登録認定、研修を実施するとともに、ノバルティスファーマが運営するCPMSセンターの手順順守状況などの管理・監督を行っている。なお、日本臨床精神神経薬理学会・クロザピン検討委員会により、クロザピン適正使用ガイドンス（別添）が編集されている。

2009年7月、ようやくわが国にもクロザピンが導入され、統合失調症の治療が世界基準に達することができた。しかし、クロザピンは、(1) 治療抵抗性統合失調症に対する有効性が唯一実証されている抗精神病薬ではあるが、その有効性はなお30~60%に止まること、(2) 致命的な副作用である無顆粒球症が約1%の頻度で発生すること、(3) 体重増加、高脂血症のような生活習慣病のリスクとなる副作用を高率に生じること、(4) 奏功する用量が50~900mgと幅が広いことなどから、その治療反応性には個人差が大きいことが知られている。したがって、副作用を回避し、最も有効性を担保できるクロザピン反応予測マーカーの検索が90年代から精力的に行われてきた。

当初は、血中クロザピン代謝物、形態的画像 (CT、MRI) 所見、血中モノアミン代謝産物、神経内分泌反応 (トリプトファン負荷プロラクチン反応など) との関連が調べられた。うち、クロザピンの活性代謝物N-desmethylclozapineへの変換率は、同化合物が海馬のM₁型ムスカリン受容体に対して部分アゴニスト活性を有するという発見から、近年再び注目されていた。90年代半ばからは遺伝子多型との関連研究が精力的に行われた。その嚆矢となったのは、Arranz et al. (1995)による5-HT_{2A}受容体T102C多型がクロザピン反応性と相関するというLancetの報告であったが、すぐに否定する報告が相次いだ。以後、これまでに関連性が報告された多型を有する主な遺伝子には以下のようなものがあるが (reviewed by Masellis et al. 2000; Basile et al. 2002)、クロザピン反応性関連遺伝子の探索が抗精神病薬のpharmacogenomicsを進展させたといっても過言ではない (CYP1A2、Dopamine-D₁、D₂、D₃、D₄、Serotonin-5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₅、5-HT₆、5-HTT、Norepinephrin- α _{1A}、 α _{2A}、Histamine-H₁、H₂、APOE₄、BDNF、GSK、G-protein β 3 subunit (GBN3)、NAP-25、Neurotensin receptor (NTR₁)、Leptin, etc.)。うち、5-HT_{2C}、H₁およびleptin多型は体重増加に関連したリスクマーカーと示唆されている。しかし、ほとんどの研究結果が対象集団を拡大すると再現性がなく、クロザピン反応性に関連する遺伝子は複数存在すると考えられるに至っている。最近では、複数のSNPマーカーとの関連解析 (Hwang et al., 2005)、PETによる脳局所代謝変化とD₁アレルの関連 (Potkin et al., 2003)、認知機能とクロザピン反応性とCOMT

val108/158metの関連(Woodward et al., 2007)等、異なる複数のマーカーをクロスさせた研究も多く実施されている。致死的な副作用である無顆粒球症のリスクマーカーの検索もなされてきた。なかでも、Yunis et al. (1995)の研究は、ユダヤ系、およびコーカサス系人種におけるHLAハプロタイプを特定したもので後の研究に大きな影響を与えた。しかしその後、リスクを増加させるHLAハプロタイプはかなりの数に上ることが判明し、HLAタイピングの費用なども考慮すると、HLAハプロタイプの決定を無顆粒球症の回避に応用することは現実的ではなく、現行の血液モニタリングに代わる方法はまだ見出されていない。その他、HSP70, TNF- α , NQO2などの遺伝子多型と無顆粒球症との関連も報告されている。無顆粒球症の発症機序も単一ではなく複数の経路の関与があると考えられている。

以上のように、クロザピンの治療反応性、あるいはリスクを予測するマーカーは単一ではなく複数存在することから、現時点では複数のマーカーを組み合わせる確率論的に予測する方法が最も妥当性が高いと考えられる。それゆえ、クロザピン反応予測マーカーの研究では、各種の膨大なデータを一カ所に蓄積して、さまざまな角度から解析してゆくことが望ましい。なお、アジアではクロザピン反応性関連遺伝子の研究は台湾が先進国であるが、欧米の報告とは民族差があることを認めている。

また、上述のようにクロザピンは治療抵抗性統合失調症に対し唯一有効性の証明されている抗精神病薬であるが、有効率は症例の約半数程度に止まり、また重篤な副作用も高頻度に出現する。そこで、臨床精神病理学的評価や認知機能評価、遺伝子などの指標によって、クロザピンへの治療反応性の高い症例や副作用の予測ができるようになれば、わが国のクロザピン療法の治療ガイドラインを作成することができ、その意義は大きい。しかし、クロザピン療法への反応性や副作用の発現予測に関する確定的なバイオマーカーは発見されていない現状にある。一方、臨床データベースを作成することにより、クロザピン療法非反応群という「真の」治療抵抗性統合失調症の治療戦略の基礎資料を得ることができる。これらの知見は製造販売企業の実施する血液モニタリングシステムや市販後の有用性調査では全く得られないデータである。そこで今般、製造販売企業とは全く独立した研究組織によりクロザピン適応症例の大部分をカバーするような多施設間共同研究を企画した。

(2) 研究の目的

1952年の統合失調症に対するクロルプロマジン療法の発見以来、統合失調症に対する抗精神病薬療法の著しい進歩にも関わらず、治療抵抗性統合失調症が30%程度存在し、社会復帰阻害因子となっている。治療抵抗性に対する有効性が証明されているクロザピンがわが国にも2009年7月に導入されたが、クロザピンの有効性は個人差、人種差があり、また、重篤な無顆粒球症や心筋炎などの副作用があり、日本人におけるクロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子を解明し、安全なクロザピン療法を確立していくことが求められている。

本研究は、多施設間共同研究により、治療抵抗性統合失調症患者に対する非定型抗精神病薬クロザピン治療における臨床精神病理学的、および神経心理学的評価をデータベース化して基幹研究センターに集積して、研究者間で相互に利用できるようなシステムを構築するとともに、クロザピンの治療反応性や副作用に関連する遺伝子を基幹研究センターに集積して解析することにより、日本人の統合失調者に対するクロザピン治療を安全、かつ有効に実施するための臨床的、生物学的マーカーを明らかにすることを目的としている。また、これらのエビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインを作成し、わが国の重症精神障害者の保健・医療・福祉の向上に寄与することを最終的な目標とする。

(3) 本研究で用いる基準・定義

・CPMS運用手順

クロザピンの製造販売承認要件に基づき、クロザピン適正使用委員会が定める運用手順にしたがって、登録された医師（精神科医、血液内科医、糖尿病内科医）・薬剤師のいる登録医療機関（ならびにこの登録医療機関と連携し、登録された精神科単科の医療機関）・薬局において、CPMSに登録された患者に対して、血液検査等の検査を実施しながらクロザピン療法を実施する対象者の同意を得て、本試験に参加して頂くので、本試験もCPMS運用手順にしたがい、かつまた臨床試験委員会で承認された手順にしたがって本試験を実施する。

(4) 研究計画・研究デザイン

本研究は、多施設共同研究であり、前向き観察研究である。本研究は、通常の診療の範囲内で行う。

4-1 患者選択基準

下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4-1-1 適格基準

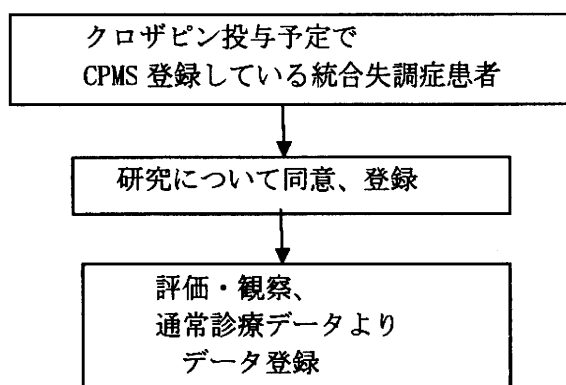
- 1) 15歳～80歳のクロザピン投与開始予定の治療抵抗性統合失調症患者であり CPMSに登録されている患者である。患者の選択基準は CPMS 運用手順に従う。
2009年7月から承認日までにクロザピン投与中の患者も対象とする。
- 2) 入院中、または入院予定の患者である。
- 3) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者。

同意の能力を欠く等の患者、20歳未満の患者を対象とする場合には、代諾者が文書で同意が得られる患者。

4-1-2 除外基準

- 1) 統合失調症以外の精神疾患の合併のある患者
- 2) その他、医師の診断により対象として不適当と判断された患者

4-2 研究のアウトライン



4-3 試験薬、医療機器、医用材料等の概要

1) クロザピン

クロザピンは統合失調症患者を著明に改善するが、錐体外路症状を想起しない特徴を有しており、統合失調症治療薬として汎用されてきたクロルプロマジンやハロペリドールといった従来の定型抗精神病薬が錐体外路症状を想起しやすいのとは明らかに異なっていたことから、「非定型抗精神病薬」と呼ばれ、その後に開発・販売された新規の非定型抗精神病薬の源流となった抗精神病薬である。しかし、本剤投与による無顆粒球症の発現とその危険性が危惧され、世界各国で一時的な販売停止などの措置がとられたが、血液モニタリングを導入することで安全に使用方法が検討され、現在では、無顆粒球症による死亡率は、大きく減少した。対象患者を他剤に反応性不良または耐用性不良の患者に限定し、血液モニタリングを主とした安全対策を実施することで、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断された。2008年10月現在、世界97カ国で、治療抵抗性統合失調症の治療薬として承認されている。国内では、1973年に承認申請が行われたが、海外の死亡例報告から、承認申請をとりさげ、開発を中止した。その後、1995年から開発を再開、2009年に承認された。

クロザピン（商品名：クロザリル）の投与は他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者にのみ投与することが定められている。統合失調症の診断、治療に精通し、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副