

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

障害者政策総合研究事業研究事業

治療抵抗性統合失調症治療の安全な検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 上野 雄文

令和3（2021）年 5月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
治療抵抗性統合失調症の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究		
上野雄文	-----	1
II. 分担研究報告		
1. クロザピンに関するデータの収集及び解析	-----	6
上野雄文、古川壽亮、稲田健、金沢徹文		
(資料)資料名		
2. クロザピンモニタリングシステムの国際比較	-----	8
橋本亮太		
(資料)資料名		
3. クロザピン血中濃度に関する知見	-----	12
上野雄文		
(資料)資料名		
4. クロザピン治療に関する医療機関へのアンケート調査	-----	14
古郡規雄、新津富央		
(資料)資料名		
5. クロザピン治療に関する当事者・家族へのアンケート調査	-----	17
古郡規雄、宇野準二		
(資料)資料名		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19

令和2年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）

治療抵抗性統合失調症薬の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究
(20GC1017)

総括研究報告書

研究代表者 上野雄文 国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部長

研究要旨 本邦の統合失調症症例の約20%は治療抵抗性と考えられている。唯一治療抵抗性統合失調症に適応のあるクロザピンの臨床現場での普及は諸外国と比べて普及しているとはいえ、その障害となっている因子を検討し普及を促すことは重要な課題である。今回の研究では日本におけるクロザピンの処方の際に使用されるクロザピンモニタリングシステムのデータと肥前精神医療センターにて所有するクロザピンの血球濃度のデータを用いてその処方を解析することで重大な副作用と考えられる白血球減少症や無顆粒球症および糖尿病などがどの程度発生しそのために発生する検査の煩雑さや患者への負担がどの程度のものかを検討する。また臨床現場へのアンケートを行い何が処方の妨げになっているかを解析した。クロザピンの処方の全体から白血球減少症や無顆粒球症は投与開始後52週までに大方起こることが示されたが、52週以後も発生しており注意が必要である。中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐用性不良群、再投与群、白血球数6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要と考えられる。諸外国の検査の間隔に比べ日本では基準が厳しくアンケートでは概ね諸外国の基準である4週間間隔を希望する回答が多かったことから、注意深い観察のもと基準は緩和される方向が望ましい。血中濃度は白血球減少症4例のうち3例で高い値であったことから測定できることが望ましい。頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方の普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

A. 研究目的

我が国における統合失調症のうち治療抵抗性症例は、約20%と考えられており、現在でも15万人とも言われる統合失調症患者が入院しており相当な数の治療抵抗性患者が存在しその治療は重要な課題である。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であるクロザピン

の本邦での臨床現場での普及は諸外国と比較して低く、不十分である。その理由として無顆粒球症という致命的な副作用や糖尿病が起こりうるため、安全性に配慮した施設基準やクロザリン患者モニタリングサービス（CPMS）の負担の大きさや基準の厳しさがあげられる。2015年9月に日本神経精神薬理学会では、日本の精

神医学領域で初めてMindsに準拠したエビデンスに基づく統合失調症薬物治療ガイドラインを公開し治療抵抗性統合失調症にクロザピン治療を推奨した。日本神経精神薬理学会・日本臨床精神神経薬理学会・日本統合失調症学会では、2016年10月に厚労省にクロザピンの普及のためのCPMS基準の緩和についての要望書を提出し、討議を重ねてきた。日本クロザピン薬理ゲノム学コンソーシアムは全国のクロザピン誘発性の無顆粒球症患者のゲノムサンプルを収集し、全ゲノム関連解析により遺伝的なリスク素因を同定した。このような活動が行われてはいるものの、エビデンスの集積と医療現場や当事者の状況の把握が不十分でありCPMS基準の緩和には至らず、よって普及率が不十分な状態が続いている。

本研究では、地域でのクロザピン治療の均てん化を図り普及させるために、CPMSの国際比較（1年目：代表国調査、2年目：複数国調査）、CPMSにおいて蓄積されたデータを用いたクロザピンの安全性の検討（1年目：患者特徴抽出と患者実数調査、2年目：投与間隔解析）、クロザピンの血中濃度が分かっている患者においては無顆粒球症との関係性の検討（1年目：血中濃度のわかる患者の実数の把握、2年目：副作用との相関の検討）、医師・医療機関と当事者・家族に対する普及に向けたアンケート調査（1年目作成、2年目解析）を行い、その普及と体制構築に関しての指針を作成すること（3年目）を目的とする。治療のリスクベネフィットを当事者と共有して共同意思決定（SDM）するものであるため、エビデンスのみに偏ら

ないように当事者や家族の意見を取り入れた形で指針を作成する。

B. 研究方法

1. 現在国内でクロザピンを処方する際に登録を行っているCPMSデータを解析した。データセンターから2009年～2016年（担当稲田）、2009年～2020年春（担当金沢）、2009年～2020年秋（担当上野）の3つの期についてのデータを受け取り、解析を行った。
2. クロザピン処方における投与基準に関してアメリカでの承認時の資料や国内外の文献を用いて比較を行った。
3. 血中濃度の測定を行っている患者の中で中止になった事例がどれほど含まれているかを研究した。
4. クロザピン治療に関する医療機関へのアンケートの素案を作成した。促進因子・阻害因子となり得る項目を検討した。
5. クロザピン治療に関する当事者・家族へのアンケート調査を作成した。予備的調査を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究においては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し倫理委員会において承認を受け行う。研究対象者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させる。CPMSデータについてはすでに匿名化されているが取り扱いには慎重を期し、ファイルにはパスワードを付けるなどの対策を講じる。研究の説明を行う過程や情報等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしない。同意はいつでも文書によって撤回するこ

とができ、その場合、情報等は廃棄される。個人情報の管理については、解析の前に、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないようにするために、新しく符号又は番号をつけて匿名化しこの符号(番号)を結びつける対応表を作成する。研究終了後は、研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管する。

C. 研究結果

1. 2009年—16年までのデータを解析したところ、3746例が対象となった。無顆粒球症患者を38例(1.0%)、白血球減少症/好中球減少症患者を182例(4.9%)に認めた。2009年—20年春までのデータは8263例からなる。全期間を前期後期で分けて解析を行った。2017年以降の後期の方がクロザピンを導入された患者が多かった(増加率568.6 cases/year vs 1141.8 cases/year)。クロザピンを実際に投与した施設数は417で、単年当たりの増加数は前期と後期に差はなかった(40.0 hospitals/year vs 39.3 hospitals/year)。全体の年齢の中央値は40歳で、男性4470人、女性は3793人であった。クロザピン使用量の中央値は280.4mgで、前期と後期で分けると後期の使用量はより少なかった(309.1mg vs 247.9mg)。白血球減少(イエロー)は352例(52週以前)と106例(52週以降)で認め、無顆粒球症(レッド)は52週以前の発生は79例で、52週以降の発生も5例に認めた。さらに、中断のリスクについて調査したところ、40歳以上、オランザピンに耐容性不良群、クロザピンの再投与

群、白血球数6000/mm³未満が独立したリスク因子であることが判明し、この中でも年齢による影響が最も中止リスクが高く、他のリスク因子は同程度であった。さらに、年齢が40歳以上では高年齢になるにしたがって、無顆粒球症の発現割合が統計的有意に増加することが判明した。20年秋までのデータの全人数は8975名であった(白血球減少499例、無顆粒球症94名。コロナによる検査期間延長例ではともに0名。)。このデータは現在解析が始まったばかりである。

2. 各国の白血球数や好中球数の基準や、採血間隔に関する本邦および西欧各国の基準を比較した。クロザピンの導入時に入院を義務付けているのは本邦だけで、諸外国ではその規定はない。さらに導入するときの基準では好中球数は2000/mm³以上と米国以外の国と同じであるが、白血球数は諸外国が3500/mm³以上に対して本邦は4000/mm³以上と基準が厳しい。一方、投与中止の基準では本邦はイギリス、オーストラリア、ニュージーランドと同様の内容となっているが、カナダでは白血球数の基準が2000/mm³未満とより緩く、アメリカでは好中球数が1000/mm³未満の場合に投与中止としている。安定期に入った後は、本邦の採血間隔は最長で2週に1回に対して、諸外国では採血間隔を最長4週間にしている。いつから4週間隔になるのかは国ごとに異なり、オーストラリアとニュージーランドでは18週後と比較的早期から4週間隔となり、アメリカ、イギリス、カナダでは52週後から4週間隔となっている。これは、クロザピンによる無顆粒球症・好中球減少

症は治療開始後 18 週間に多く、その後有意に減少し、特に 52 週以降は無顆粒球症・好中球減少症の新規発症が稀となるというデータに基づいているためである。耐糖能モニタリングの比較では、本邦でも諸外国でも糖尿病と確定している患者には定期的に血糖値が悪化しないかモニタリングする必要性が記載されているが、その基準やモニタリングの間隔は定めていない。アメリカ、イギリス、カナダなどの諸外国では空腹時血糖を治療開始時、1 ヶ月後、その後は 4-6 ヶ月ごとに測定することを推奨している。一方、本邦では糖尿病リスクの度合いによりプロトコール A、B、C の基準に分け、血糖値あるいは HbA1c のための採血頻度を規定している。さらに、プロトコールごとへ糖尿病内科へのコンサルトの度合いを定めている。このように血糖値・HbA1c の規定は日本特有であり、諸外国とは大きく異なる。

3. クロザピン血中濃度を追跡できている症例は 329 例であり、中止を確認できている症例は 9 例（うち白血球減少症が 4 例）。白血球減少症での血中濃度は 1 例で低値、3 例で高値であった。現在のところ血中濃度と中止の関係は例数が少ないため調査を行い、追跡例数を増やし再度検討する。

4. 栃木県及び千葉県内の入院病床を有する精神科医療機関長に対して無記名アンケート調査を行った。調査内容は CPMS 登録状況、未登録の要因、クロザピン使用状況、CPMS 基準緩和に関する意見、クロザピン血中濃度測定希望である。回答率は全体 75.3% でであった。CPMS 登録医療

機関およびクロザピン使用医療機関の割合は両県で極端な違いは認めなかった。CPMS 未登録の理由は、血液内科や糖尿病内科との連携困難が最も多かった。クロザピン使用医療機関の 8 割が CPMS 基準の緩和を希望していた。「外来での採血間隔の延長」の希望が多く、次いで「18 週の入院期間」「白血球/好中球数の基準」の緩和の希望が多かった。クロザピン使用医療機関の 8 割が、クロザピン血中濃度測定の利用を希望していた。

5. クロザピン治療に関する当事者・家族へのアンケート調査の一部を作成し、予備的調査を行った。通院間隔は 2 週と 4 週のどちらが良いかというアンケートによる予備的調査を患者あるいは家族に行ったところ、4 週間隔を希望するものが多かった（血球減少リスク 27% vs 46%、高血糖リスク 21% vs 46%、採血 33% vs 46%、治療費 17% vs 67%、通院時間 16% vs 64%、活動影響 17% vs 63%）。2 週おきの通院に対するご負担に関しては、「病院まで遠いため 2 週間に 1 回だと辛い。」「通院や診療や薬の待ち時間が辛い。」「ガソリン代や交通費など金銭面の負担。」「仕事の調整が難しい（検査の都合がつかないと週 2 回来院する）。」、検査間隔が 4 週間になったとき、負担感の変化に関しては「負担は大きく減り楽になる（通院時間や準備、交通費含めた金銭面、採血回数、送迎者の負担、仕事との調整）。」などの意見が聞かれ、概ね 4 週間隔の検査を希望していることが分かった。

D. 考察

クロザピンの処方全体の全体から白血球減少

症や無顆粒球症は投与開始後52週までに大方起こることが示されたが、52週以後も発生しており注意が必要である。中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐用性不良群、再投与群、白血球数6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要である。諸外国の検査の間隔に比べ日本では基準が厳しくアンケートでは概ね諸外国の基準である4週間間隔を希望する回答が多かったことから、注意深い観察のもと基準は緩和される方向が望ましい。血中濃度は白血球減少症4例のうち3例で高い値であったことから測定できることが望ましい。頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方の普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

E. 結論

頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方 of 普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Psychiatry Research, 297: 113764, A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan, 2020 Mar, Elsevier, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T. Psychiatry Investigation, 18(2):101-109, Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan, 2021 Feb, Korean Neuropsychiatric Association, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

治療抵抗性統合失調症薬の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究
(20GC1017)
研究分担報告書

クロザピンに関するデータの収集および解析

研究分担者 上野雄文 国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部長
金沢徹文 大阪医科歯科大学精神科神経精神医学教室教授
稲田健 東京女子医大医学部神経精神医学講座准教授
古川壽亮 京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨 本邦の統合失調症症例の約20%は治療抵抗性と考えられている。唯一治療抵抗性統合失調症に適応のあるクロザピンの臨床現場での普及は諸外国と比べて普及しているとはいえず、その障害となっている因子を検討し普及を促すことは重要な課題である。今回の研究では日本におけるクロザピンの処方の際に使用されるクロザピンモニタリングシステムのデータを用いてその処方を解析することで重大な副作用と考えられる白血球減少症や無顆粒球症および糖尿病などがどの程度発生しそのために発生する検査の煩雑さや患者への負担がどの程度のものかを検討した。クロザピンの処方の全体から白血球減少症や無顆粒球症は投与開始後52週までに大方起こることが示されたが、52週以後も発生しており注意が必要である。中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐用性不良群、再投与群、白血球数 6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要と考えられる。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

A. 研究目的

我が国における統合失調症のうち治療抵抗性症例は、約20%と考えられており、現在でも15万人とも言われる統合失調症患者が入院しており相当な数の治療抵抗性患者が存在しその治療は重要な課題である。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であるクロザピンの本邦での臨床現場での普及は諸学国と比較して低く、不十分である。その理由として無顆粒球症という致死的な副作用や糖尿病が起こりうるため、安全性に配慮した施設基準やクロザピル患者モニタリングサービス(CPMS)の負担の大きさや基準の厳しさがあげられる。

本研究では、処方の実態、副作用の発現の実態を調査することを目的とし、CPMSにおいて蓄積されたデータを用い検討を行った。

B. 研究方法

現在国内でクロザピンを処方する際に登録を行っているCPMSデータを解析した。データセンタ

ーから2009年～2016年(担当稲田)、2009年～2020年春(担当金沢)、2009年～2020年秋(担当上野)の3つの期についてのデータを受け取り、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し倫理委員会において承認を受け行う。研究対象者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させる。CPMSデータについてはすでに匿名化されているが取り扱いには慎重を期し、ファイルにはパスワードを付けるなどの対策を講じる。研究の説明を行う過程や情報等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしない。同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、情報等は廃棄される。個人情報の管理については、解析の前に、どの研究対象者の試料・情報である

かが直ちに判別できないようにするために、新しく符号又は番号をつけて匿名化しこの符号(番号)を結びつける対応表を作成する。研究終了後は、研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管する。

C. 研究結果

2009年—16年までのデータを解析したところ、3746例が対象となった。無顆粒球症患者を38例(1.0%)、白血球減少症/好中球減少症患者を182例(4.9%)に認めた。2009年—20年春までのデータは8263例からなる。後期の方がクロザピンを導入された患者が多く(増加率568.6 cases/year vs 1141.8 cases/year)、クロザピンを実際に投与した施設数は417で、増加数は前期と後期の差はなかった(40.0 hospitals/year vs 39.3 hospitals/year)。全体の年齢の中央値は40歳で、男性4470人、女性は3793人であった。クロザピン使用量の中央値は280.4mgで、前期と後期で分けると後期の使用量はより少なかった(309.1mg vs 247.9mg)。白血球減少(イエロー)は352例(52週以前)と106例(52週以降)で認め、無顆粒球症(レッド)は52週以前の発生は79例で、52週以降の発生も5例に認めた。さらに、中断のリスクについて調査したところ、40歳以上、オランザピンに耐容性不良群、クロザピンの再投与群、白血球数6000/mm³未満が独立したリスク因子であることが判明し、この中でも年齢による影響が最も中止リスクが高く、他のリスク因子は同程度であった。さらに、年齢が40歳以上では高年齢になるにしたがって、無顆粒球症の発現割合が統計的有意に増加することが判明した。20年秋までのデータの全人数は8975名であった(白血球減少499例、無顆粒球症94名。コロナによる検査期間延長例ではともに0名。)

D. 考察

クロザピンの処方の全体から白血球減少症や無顆粒球症は投与開始後52週までに大方起こるこ

とが示されたが、52週以後も発生しており注意が必要である。中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐容性不良群、再投与群、白血球数6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要である。一方でコロナウィルス感染症による特例措置で行われた長期処方では無顆粒球症は発生しておらず、長期処方が可能な症例があるということを示していると思われる。主治医が注意深く観察し長期処方が可能な症例のみに処方しているといったことも考えられた。今後期待されるのは若年期での導入に加えて中断を余儀なくされる無顆粒球症などの発生を予防することの重要性であることが分かった。

E. 結論

頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方の普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Psychiatry Research, 297: 113764, A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan, 2020 Mar, Elsevier, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.
Psychiatry Investigation, 18(2):101-109, Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan, 2021 Feb, Korean Neuropsychiatric Association, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

クロザピンモニタリングシステムの国際比較調査

研究分担者 橋本 亮太 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
精神疾患病態研究部 部長

研究要旨

我が国における統合失調症のうち治療抵抗性症例は、約20%と考えられており、現在でも15万人とも言われる統合失調症患者が入院しており相当数の治療抵抗性患者が存在しその治療は重要な課題である。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であるクロザピンの本邦での臨床現場での普及は諸学国と比較して低く、不十分である。その理由として無顆粒球症という致命的な副作用や糖尿病が起りうるため、安全性に配慮した施設基準やクロザピル患者モニタリングサービス(CPMS)の負担の大きさや基準の厳しさがあげられる。2015年9月に日本神経精神薬理学会では、日本の精神医学領域で初めてMindsに準拠したエビデンスに基づく統合失調症薬物治療ガイドラインを公開し治療抵抗性統合失調症にクロザピン治療を推奨した。日本神経精神薬理学会・日本臨床精神神経薬理学会・日本統合失調症学会では、2016年10月に厚労省にクロザピンの普及のためのCPMS基準の緩和についての要望書を提出し、討議を重ねてきた。日本クロザピン薬理ゲノム学コンソーシアムは全国のクロザピン誘発性の無顆粒球症患者のゲノムサンプルを収集し、全ゲノム関連解析により遺伝的なリスク素因を同定した。このような活動が行われてはいるものの、エビデンスの集積と医療現場や当事者の状況の把握が不十分でありCPMS基準の緩和には至らず、よって普及率が不十分な状態が続いている。

本研究では、地域でのクロザピン治療の均てん化を図り普及させるために、CPMSの国際比較を行い、日本精神神経学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会、日本統合失調症学会と連携して、2021年3月20日に厚労省にクロザピンの検査間隔の延長および血球減少による中止後の再投与に関する要望を提出した。今後は、治療のリスクベネフィットを当事者と共有して共同意思決定(SDM)することを前提とし、エビデンスのみに偏らないようなクロザピンの普及と体制構築に関しての指針を作成する。

A. 研究目的

我が国における統合失調症のうち治療抵抗性症例は、約20%と考えられており、現在でも15万人とも言われる統合失調症患者が入院しており相当数の治療抵抗性患者が存在しその治療は重要な課題である。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であるクロザピンの本邦での臨床現場での普及

は諸学国と比較して低く、不十分である。その理由として無顆粒球症という致命的な副作用や糖尿病が起りうるため、安全性に配慮した施設基準やクロザピル患者モニタリングサービス(CPMS)の負担の大きさや基準の厳しさがあげられる。

本研究では、地域でのクロザピン治療の均てん化を図り普及させるために、CPMSの国際比較(1年目:代

表国調査, 2年目:複数国調査)、CPMSにおいて蓄積されたデータを用いたクロザピンの安全性の検討(1年目:患者特徴抽出と患者実数調査, 2年目:投与間隔解析)、クロザピンの血中濃度が分かっている患者においては無顆粒球症との関係性の検討(1年目:血中濃度のわかる患者の実数の把握, 2年目:副作用との相関の検討)、医師・医療機関と当事者・家族に対する普及に向けたアンケート調査(1年目作成, 2年目解析)を行い、その普及と体制構築に関する指針を作成すること(3年目)を目的とする。治療のリスクベネフィットを当事者と共有して共同意思決定(SDM)するものであるため、エビデンスのみに偏らないように当事者や家族の意見を取り入れた形で指針を作成する。

分担研究者である橋本の主担当は、クロザピンモニタリングシステムの国際比較であるが、他の項目の実施についても協力を行い、連携して研究全般の遂行を研究代表者の上野を補佐して行う。

B. 研究方法

諸外国ではクロザピン導入時からその使用経験を経てCPMSの基準が緩和されておりその処方率が高くなっているが、本邦ではクロザピンの導入から10年が経過しているにも関わらず、導入時と変わらない諸外国より厳しい基準のままでありそれが普及の妨げの一因になっていると考えられる。よって、CPMSの基準についての国際比較を過去の文献などを参考にして行い、本邦における基準緩和に資する提言を行った。(倫理面への配慮)

本研究では「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の該当する研究倫理指針に従って、

各分担研究者の所属機関にて倫理審査を受け、その承認を受けた上で研究を実施する。なお本研究は、患者を特定できる個人情報や付帯されない既存資料を中心に用いるが、その当該資料は各施設にて厳重に管理、保管するものとする。

C. 研究結果

クロザピン・モニタリング(またはCPMS)における白血球・好中球基準の国際比較において52週以降で4週ごとになっていないのは、日本だけとなっている。好中球減少症・無顆粒球症の発現率の国際比較について、日本と諸外国との発現率は同等と考えられる。クロザピン使用中の患者を対象に、好中球減少症・無顆粒球症の発現率を調べた計108報(n=45万人以上)の研究に関するメタ解析が近年報告されている。これによると、好中球数1500/mm³未満および500/mm³

3未満で定義された好中球減少症および無顆粒球症の発現率は、各々3.8%(95%信頼区間:2.7-5.2%)および0.9%(95%信頼区間:0.7-1.1%)であった(Acta Psychiatr Scand 2018; 138: 101-9)。これに対し、クロザピン使用中の3,746名の患者を対象に中央値1.8年の観察を行ったMatsuiらの報告

(HumPsychopharmacol Clin Exp. 2020; 1-8)によると、本邦における白血球数3,000/mm³未満または好中球数1,500/mm³未満で定義された白血球減少症/好中球減少症および好中球数500/mm³未満で定義された無顆粒球症の発現率は各々4.9%および1.0%であり、メタ解析の知見と概ね一致している。無顆粒球症の発現率は諸外国と同様であるため、その発現時期の分布について、日本のデータとUKのデータを比較した。従来より「多くは治療初期に起こり52週以後は少ない」とされているとおり、一年以内にほとんどが発現しており(約97%と96%)、そのうちの多くが半年以内(90%と96%)となっていたため、発現時期の分布についても概ね一致しており、1年以後の発現は非常に少ないと考えられる。検査間隔延長の国外データについて検討した結果、UKでは52週以上で2週から月に1回にして、Moderate leukopeniaが有意に減少し、Severe leukopeniaとAgranulocytosisは有意に違いがなく、他の規制緩和においても、緩和によって有意に減っていた。一過性に低下しているものを拾い上げている可能性が考えられる。Moderate減少症が減る理由の考察を血液内科の意見を求めた結果、以下の通りであった。白血球・顆粒球数には、そもそも個人差があり、その上に生理的な変動がある。よって、Moderate leukopenia(白血球3000未満)というような基準であれば、無顆粒球症とは関係なく、時によって生理的にこれを下回る患者が一定数存在することが想定され、2週に1回の血液検査から、4週に1回の血液検査になることによって、頻度が低下することが説明できると考えられる。クロザピン投与中の血球減少による中止後の再投与に関しては、本剤以外の要因によっても、各種のウイルス感染等により、一過性の好中球減少症が認められることがあることが知られている。クロザピンの再投与に関する国際比較において、米国では、好中球数999/mm³未満500/mm³以上になった患者については、好中球1000/mm³以上、好中球数500/mm³未満になったことのある患者については、好中球数1,500/mm³以上で、再投与のリスク・ベネフィットを医師が判断した上で、再投与することができる。イギリスでは、白血球数3,500/mm³以上および好中球数2,000/mm³以上への回復が2回続け

て確認された後、慎重なリスク・ベネフィットの検討および血液内科医からの助言に基づいて、適応外使用として再投与の実施が可能である。再投与時における血球減少の再発頻度、発現時期については、顆粒球減少症・白血球減少症に対する再投与時の再発についてのまとまった研究は3つあり、一致している部分と、一致しない部分がある。2006年のイギリスとアイルランドの研究では、53例に再投与を行い、多くは再発せず、再発率は38% (20例)であった。再発例は、より早く発症し、発症した際の顆粒球・白血球数は1回目よりも低くより重症であったが、死亡例はなかった。再発した患者としなかった患者の臨床的な特徴の違いについても検討されているが、違いは認められなかった。2016年のアルゼンチンの研究では、19例に再投与を行い、多くは再発せず、再発率は32% (6例)であった。再発例は、より早く発症したが、発症した際の顆粒球・白血球数は1回目よりも高くより軽症であり、死亡例はなかった。再発した患者としなかった患者の臨床的な特徴の違いについても検討されているが、違いは認められなかった。最後に、2018年の過去の症例報告をまとめた研究においては、203の再投与症例のうち(イギリスとアイルランドとアルゼンチンの報告を含む)、再発率は37% (75例)であった。再発時期、重症度、死亡例、再発リスク要因については報告されていない。以上により、再発率は、概ね30-40%程度であり、発症時期はより早く発症し、死亡例がなく、再発要因が不明であることが一致して認められているが、再発時の重症度については結果が一致しなかった。

これらの結果より、クロザピンが治療抵抗性統合失調症に唯一効果のある抗精神病薬であることを踏まえると、約1/3の患者に再発が起こるものの、逆に約2/3の患者には再発が起こらないため、クロザピンの効果がある症例において、患者や家族の希望がある場合は、リスク・ベネフィットを考慮して再投与できるような仕組みが必要であると考えられる。また、再発時期については、より早く発症しているが、70-80%程度の患者は8週以内に再発し、無顆粒球症を発症した患者は全例6週以内に再発していた。8週以降に再発した患者の顆粒球数は全例1000/mm³以上であり重症ではなく、通常の検査間隔でよいと考えられる。

D. 考察

本研究における国際比較の結果と、本研究課題の他の研究によるクロザピンの52週以降の安全性及び患者アンケートの情報を合わせると、クロザピンによる

治療が投与後52週経過している患者に対し、検査間隔を4週以内に1回とすることが勧められる。

また血球減少による中止後の再投与については、本研究の成果より、CPMSの再投与条件として挙げられた「無顆粒球症(好中球数500/mm³未満)まで至っていないこと。」と「白血球数3,000/mm³未満または好中球数1,500/mm³未満で本剤を中止するまで、本剤の投与開始から18週以上が経過していること」は削除すべきと考えられた。また、「CPMS登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連が否定されていること」は、「CPMS登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連がないと考えられること」に変更すべきと考えられた。

E. 結論

クロザピンモニタリングシステムの国際比較及び安全性に関する調査結果は、厚労省への要望書に取り入れられ、CPMS基準の緩和に必要なエビデンスとなり、政策形成の過程に活用され施策へ直接反映される可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 埴本大喜、藤本美智子、近江翼、片上茂樹、岩瀬真生、橋本亮太、山森英長、安田由華、阿古目純、中川幸延、池田学、Clozapineによる薬疹を疑われ中止した後に再投与した治療抵抗性統合失調症の1例、精神神経学雑誌、122(6):424-430、2020.6 日本精神神経学会
- 2) 古郡規雄、西村勝治、久住一郎、新津富央、稲田健、上野雄文、木下利彦、三村將、中込和幸、下田和孝、橋本亮太、クロザピンモニタリング制度における学会での活動、臨床精神薬理、24:295-302、2021
- 3) 古郡規雄、橋本亮太、Clozapineのモニタリング制度の現在と未来、臨床精神薬理、24:215-220、2021

2. 学会発表

- 1) 橋本亮太、長谷川尚美、安田由華、山本智也、渡邊衡一郎、稲田健、EGUIDEプロジェクトによる退院時処方への効果～クロザピン治療とQuality Indicatorとの関係に着目して～、第116回日本精神神経学会学術総会、ウェブオンライン開催、9.28-30、2020. ポスター

3. その他

<政策提言>

- 1) クロザピンの検査間隔の延長および血球減少による中止後の再投与に関する要望、精神神経

学会、神経精神薬理学会、臨床指針神経薬理学会、統合失調症学会の関連 4 学会合同、厚生労

働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長宛て
2021 年 3 月 20 日

別紙3

令和2年度厚生労働科学研究費補助金(障害者政策総合研究事業)総括研究報告書
治療抵抗性統合失調症薬の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究
(20GC1017)
分担研究報告書

クロザピン血中濃度に関する知見

研究代表者 上野雄文 国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部長

研究要旨 本邦の統合失調症症例の約20%は治療抵抗性と考えられている。唯一治療抵抗性統合失調症に適応のあるクロザピンの臨床現場での普及は諸外国と比べて普及しているとはいえず、その障害となっている因子を検討し普及を促すことは重要な課題である。今回の研究では肥前精神医療センターに集められた血中濃度の経過を追ったデータベースを解析することで、血中濃度と副作用や中止に至った症例との関連を検討した。クロザピン血中濃度が追跡できている症例は329例であった。その中で中止を確認できている症例は9例あり、9例中白血球減少症が4例であった。この4症例では血中濃度は3例で高値、1例で低値であった。症例数が少ないために解析に確実性を欠くが、血中濃度のモニタリングも今後重要な課題になると考えられた。危険性を科学的に認識しつつクロザピンをより使用しやすい環境を構築することが重要である。

A. 研究目的

我が国における統合失調症のうち治療抵抗性症例は、約20%と考えられており、現在でも15万人とも言われる統合失調症患者が入院しており相当な数の治療抵抗性患者が存在しその治療は重要な課題である。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であるクロザピンの本邦での臨床現場での普及は諸学国と比較して低く、不十分である。その一つの理由としてクロザピンの使用に関して薬物動態が個々の症例によって違い、有効量が決めにくいということが考えられる。薬物動態の一つの指標は血中濃度であるが日本で

はまだ十分に普及していないことも一因である。

本研究では、中止に至った症例の血中濃度を調査することを目的とし、肥前精神医療センターに集積されたクロザピン血中濃度のデータを用い検討を行い、クロザピン血中濃度が使用中止と関連するかを検討した。

B. 研究方法

肥前精神医療センターに関連の病院から集積された血中濃度追跡のデータを解析し投与中止となった症例を見ることで、血中濃度と白血球減少症などの関連を検討した。
(倫理面への配慮)

本研究においては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し倫理委員会において承認を受け行う。研究対象者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させる。血中濃度データについてはすでに匿名化されているが取り扱いには慎重を期し、ファイルにはパスワードを付けるなどの対策を講じる。研究の説明を行う過程や情報等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしない。同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、情報等は廃棄される。個人情報の管理については、解析の前に、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないようにするために、新しく符号又は番号をつけて匿名化しこの符号（番号）を結びつける対応表を作成する。研究終了後は、研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管する。

C. 研究結果

クロザピン血中濃度が追跡できている症例は329例であった。その中で中止を確認できている症例は9例あり、9例中白血球減少症が4例であった。この4症例では血中濃度は3例で高値、1例で低値であった。

D. 考察

中止となった症例の血中濃度は高い値を示し関連が疑われた。症例数が少なく精度の高い関連予測ではないが、血中濃度は少なくとも正常値ではなく何らかの薬物動態が使用中と関連している可能性がある。

E. 結論

クロザピンの使用にあたっては血中濃度を測定することが望ましく、副作用との関連を意識しつつ経過を観察することでクロザピンの処方に対する抵抗感が低くなると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

橋本喜次郎、中原辰雄、木田直也、村上優、白石潤、瀧本良博、杉本謙次、前村早紀、町野彰彦、助川鶴平、大盛航、本田和揮、村田昌彦、上野雄文、クロザピン TDM の有用性と今後の課題—クロザピン治療薬物モニタリングにおける新しい試み、第 116 回精神神経学会（WEB 開催）、2020 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究分担報告書

クロザピン治療に関する医療機関へのアンケート調査

研究分担者 古郡規雄 獨協医科大学精神神経医学講座 准教授
研究分担者 新津富央 千葉大学大学院医学研究院精神医学 講師

研究要旨

本研究ではどの点でクロザピンの導入をためらっているのか、その基準を緩和すれば国内でクロザピンの普及が進むのかを検討するため、栃木県と千葉県のすべての精神科病床をもつ施設にクロザピンの実施状況および CPMS に関する考えについてアンケート調査を行った。回答率は全体の 75.3%であった。CPMS の登録状況は両県では 31/82 施設(38%)、栃木県では 9/30 施設(30%、千葉県では 22/52 施設(42%)であった。CPMS 未登録の理由は血液内科および糖尿病内科との連携の困難さであった。CPMS 基準緩和の希望項目は下図のごとく外来の採血間隔、導入時から 18 週間の入院で、次に白血球/好中球の基準であった。今後は、大学病院などの特定機能病院が中心となり、地域ごとにクロザピン連携を確立していく必要がある。さらに血液内科と精神科医の連携を構築していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

Bachmann らの報告によると、2014 年時点で人口比でクロザピンが最も処方されていたのがフィンランド(10 万人あたり 189 人)、続いてニュージーランド(10 万人あたり 116 人)であった(表 4)31)。一方、最も処方されていない国は日本であった(10 万人あたり 0.6 人)。本邦のクロザピン処方数が 2014 年で 2975 名であり、2020 年の 10110 名で補正しても 10 万人あたり 2.0 人と諸外国に比べて処方率が極めて低い。この理由として本邦の CPMS の基準の厳しさが考えられる。そこで、本研究ではどの点でクロザピンの導入をためらっているのか、その基準を緩和すれば国内でクロザピンの普及が進むのかを検討する。

B. 研究方法

栃木県と千葉県のすべての精神科病床をもつ施設にクロザピンの実施状況および CPMS に関する考えについてアンケート調査を行った。質問項目は CPMS 登録状況、未登録の要因、クロザピン使用状況、CPMS 基準緩和に関する意見、クロザピン血中濃度測定希望などである。なお、本調査は獨協医科大学病院、

千葉大学医学部附属病院の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

回答率は全体の 75.3%であった。CPMS の登録状況は両県では 31/82 施設(38%)、栃木県では 9/30 施設(30%、千葉県では 22/52 施設(42%)であった。CPMS 未登録の理由は以下の図の通りで、血液内科および糖尿病内科との連携の困難さであった。CPMS 基準緩和の希望項目は下図のごとく外来の採血間隔、導入時から 18 週間の入院であった。次に白血球/好中球の基準であった。その他の事由記載として

- どの施設でもクロザピンを使えるように環境を整えてほしい
- 外来での採血間隔が 4 週に 1 回程度になると、患者、医療機関双方にとって負担が少なくなると思います。
- CPMS の基準がきつすぎる、ハードルが高すぎる(2)
- 今後採用したいが日常業務で終わってしまう
- 白血球増多の目的で使用される薬剤(セファランチン)の保険適応

□当院は CPMS 未登録のため使用できないが、対象患者が居た場合、転医・転院させなければならず、その後のフォローができないため二の足を踏んでしまう。特に、系列のグループホーム等に入所している患者を転院・転居させるのはとても難しい(僻地にあるため他院への通院は困難である)

□当院は認知症の方の診療が主となっております。このためクロザピンを必要とする患者様は診療しておりません。外来では統合失調症等の一般的な精神疾患の方が通院していますが(少数ですが)通院治療では難しい方は近隣の他院へ紹介させて頂いております。その他の質問として、クロザピン使用医療機関の 8 割が、CLZ 血中濃度測定の利用を希望している。D. 考察

治療抵抗性統合失調症治療指導管理料の件数が多い千葉県と、件数の少ない栃木県の 2 県でアンケート調査を行った。興味深いことに、アンケートの主な結果は両県でほとんど差がなかった。このことからクロザピン導入に対する障壁は地域差によるものではないことが示唆された。両県ともにクロザピン導入の障壁になっている最も大きな理由は血液内科との連携であることが分かった。千葉県では千葉大学を中心に総合病院や精神科病院の連携(サターンプロジェクト)を推し進めている。今後は、大学病院などの特定機能病院が中心となり、地域ごとにクロザピン連携を確立していく必要がある。さらに血液内科と精神科医の連携を構築していく必要があると考えられた。

E. 結論

CPMS 登録医療機関およびクロザピン使用医療機関の割合は千葉県でやや多いが、両県で極端な違いは認めない。CPMS 未登録の理由は、血液内科や糖尿病内科との連携困難が多い。クロザピン使用医療機関の 8 割が、CPMS 基準の緩和を希望している。特に「外来での採血間隔の延長」の希望が多く、次いで「18 週の入院期間」「白血球/好中球数の基準」の緩和の希望が多い。クロザピン使用医療機関の 8 割が、CLZ 血中濃度測定の利用を希望している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 古郡規雄、内田裕之、水野裕也、橋本亮太、クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較-

COVID-19 対応を含めて- 臨床精神薬理 23: 1041-1049, 2020.

2) 篠崎将貴、佐々木太郎、佐々木はづき、古郡規雄、下田和孝、向精神薬の薬物代謝・動態に関する基礎知識、向精神薬の薬物代謝・動態、Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に関する概要、臨床精神薬理 24. 117-123, 2021.

3) 古郡規雄、西村勝治、久住一郎、新津富央、稲田健、上野雄文、木下利彦、三村将、中込和幸、下田和孝、橋本亮太. クロザピンモニタリング制度における学会での活動臨床精神薬理 24. 295-302. 2021.

4) 古郡規雄、橋本亮太. クロザピンのモニタリング制度の現在と未来. 臨床精神薬理 24. 215-220. 2021.

5) 古郡規雄、下田和孝. 臨床における向精神薬の薬物動態と相互作用. 日本精神薬学会学会誌 (in press)

6) Yasui-Furukori N, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Goto E, Edagawa K, Katsumoto E, Hongo S, Ueda H, Miki K, Watanabe Y, Kato M, Yoshimura R, Nakagawa A, Kikuchi T, Tsuboi T, Watanabe K, Shimoda K: Factors associated with doses of mood stabilizers in real-world outpatients with bipolar disorder. Clin Neuropsychopharmacol Ther 18: 599-606, 2020.

7) Yasui-Furukori N, Shimoda K. Recent trends in antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology Reports. 40(3):208-210. 2020.

2. 学会発表

1) 古郡規雄、下田和孝、臨床薬理専門医と依存症・違法薬物、臨床薬理専門医の活躍の場は広がるのか? 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会、2020 年 12 月 3 日-5 日、福岡(hybrid)

2) 古郡規雄: 抗うつ薬の退院時処方の特徴. 第 30 回臨床精神神経薬理学会学術総会 (On line) 2021.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

図1 CPMS 未登録の理由

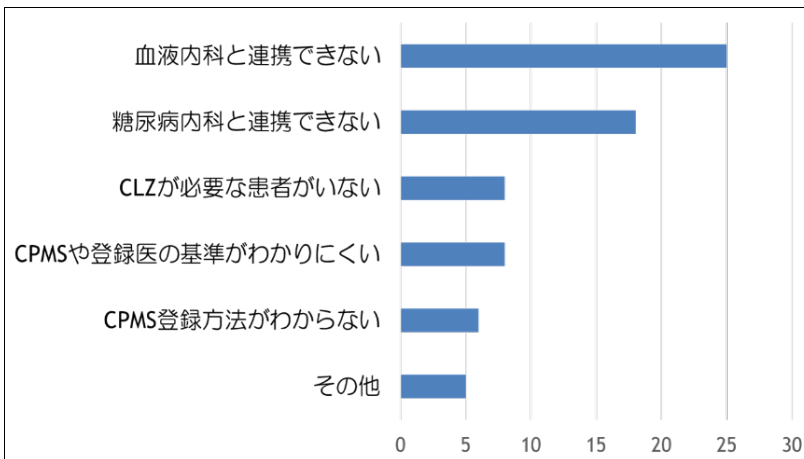
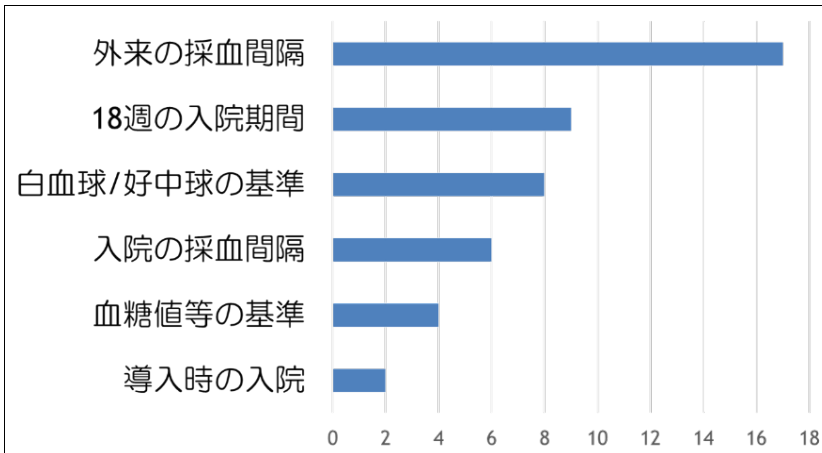


図2 CPMS 基準緩和の希望項目



クロザピン治療に関する当事者・家族へのアンケート調査

研究分担者 古郡規雄 獨協医科大学精神神経医学講座 准教授

研究要旨

本邦では52週を過ぎても2週間隔の採血を続けている。そこで本研究では2週間隔の採血に伴う通院の患者と家族に与える負担について調査を行った。2週の間隔か4週の間隔のどちらを希望するかのアンケートを88名の患者あるいは家族に行った。通院間隔は2週と4週とどちらが良いかでは、2週おきでやむを得ない14名(16%)、どちらかといえば2週おきが良い8名(9%)、どちらでもよい5名(6%)、どちらかといえば4週おきが良い29名(33%)、4週おきが良い30名(34%)、無回答2名(2%)であり、概ね4週間隔の採血および通院を希望した。今後はCPMSの基準を変更する場合、この結果を踏まえることが重要である。

A. 研究目的

本邦ではクロザピンを使用するにあたり、好中球減少症・無顆粒球症及び耐糖能異常の早期発見を目的にクロザピン患者モニタリングサービス(Clozaril Patient Monitoring Service: CPMS)を導入している。しかしながら本邦のCPMSの基準は諸外国のものとは異なる点が多く、より厳格な基準となっている。安定期に入った後は、本邦の採血間隔は最長で2週に1回に対して、諸外国では採血間隔を最長4週間にしている。いつから4週間隔になるのかは国ごとに異なり、オーストラリアとニュージーランドでは18週後と比較的早期から4週間隔となり、アメリカ、イギリス、カナダでは52週後から4週間隔となっている。これは、クロザピンによる無顆粒球症・好中球減少症は治療開始後18週間に多く、その後有意に減少し、特に52週以降は無顆粒球症・好中球減少症の新規発症が稀となるというデータに基づいているためである。本邦においても治療開始後の時期に応じた発現パターンが認められ、Matsuiらの報告によると52週以降の無顆粒球症の発現は観測されていないが、本邦では52週を過ぎても2週間隔の採血を続けている。そこで本研究では2週間隔の採血に伴う通院の患者と家族に与える負担について調査を行う。

B. 研究方法

獨協医科大学病院、東京女子医大病院、千葉大学医学部附属病院、国立精神・神経医療センター病院、国立備前医療センターに通院中で、クロザピンによる治療を受けている患者またはその家族のどちらかにアンケートを行った。調査項目は通院間隔の希望、治療説明の有無、通院間隔と負担について、2週の間隔か4

週の間隔のどちらを希望するか、臨床的人口動態学的情報として年齢、性別、来院区分(外来、入院)、就労状況、通院に付き添う人などであった。なお、本アンケート実施にあたり、各研究機関の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

アンケートに答えたのは88名であった。20歳未満=0名、20~40歳=35名、40~60歳=50名、60歳以上=3名であった。現在仕事をしている=3名、作業所に通っている=12名、デイケアに通っている=13名、あまり外出しない=23名だった。通院に付き添うのは父=19名、母=33名、妻=2名、夫=3名、子供=1名、その他の人=10名、一人で通院している=39名であった。

詳細は以下のとおりである。

通院間隔は2週と4週とどちらが良いかでは、2週おきでやむを得ない14名(16%)、どちらかといえば2週おきが良い8名(9%)、どちらでもよい5名(6%)、どちらかといえば4週おきが良い29名(33%)、4週おきが良い30名(34%)、無回答2名(2%)であった。

自由記載では、家事や買い物を手伝っているから、通院するのに時間ときよりがとおいので、2週に一回の通院は体力的におっくう、つきそう夫の方も採血で通院と影響が大きいなどであった。特に2週おきの通院に対する負担については、病院まで遠いため、診療や薬をもらうまでの待ち時間が辛い、めんどうだから、時間とお金がかかる、金銭面の負担、交通費、仕事であった。

D. 考察

全般的に患者、家族ともに4週間を希望していることが分かった。自由記載からわかるように遠方で通院するのに時間がかかり、さらに採血結果を待ってから診察が始まる仕組みなので、通院すると1日つぶれることが想定される。一人で通院できない患者は家族が付き添っているのだが、働いている家族の仕事が2週に1回のペースでできなことは経済的にも負担が大きいものと考えられる。今後はCPMSにもこの意見が反映されることを望みたい。

E. 結論

今回のアンケートで多くの患者や家族は2週間隔より4週間隔の通院を希望していることが分かった。理由としては通院に時間がかかる、病院が遠い、仕事などの日常生活に支障がでるなどが多かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古郡規雄、内田裕之、水野裕也、橋本亮太、クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較-COVID-19対応を含めて- 臨床精神薬理 23: 1041-1049, 2020.
- 2) 篠崎将貴、佐々木太郎、佐々木はづき、古郡規雄、下田和孝、向精神薬の薬物代謝・動態に関する基礎知識、向精神薬の薬物代謝・動態、Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に関する概要、臨床精神薬理 24. 117-123, 2021.
- 3) 古郡規雄、西村勝治、久住一郎、新津富央、稲田健、上野雄文、木下利彦、三村将、中込和幸、下田和孝、橋本亮太。クロザピンモニタリング制度における学会での活動臨床精神薬理 24. 295-302. 2021.
- 4) 古郡規雄、橋本亮太。クロザピンのモニタリング制度の現在と未来。臨床精神薬理 24. 215-220. 2021.

5) 古郡規雄、下田和孝。臨床における向精神薬の薬物動態と相互作用。日本精神薬学会学会誌 (in press)

6) Yasui-Furukori N, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Goto E, Edagawa K, Katsumoto E, Hongo S, Ueda H, Miki K, Watanabe Y, Kato M, Yoshimura R, Nakagawa A, Kikuchi T, Tsuboi T, Watanabe K, Shimoda K: Factors associated with doses of mood stabilizers in real-world outpatients with bipolar disorder. Clin Neuropsychopharmacol Ther 18: 599-606, 2020.

7) Yasui-Furukori N, Shimoda K. Recent trends in antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology Reports. 40(3):208-210. 2020.

2. 学会発表

- 1) 古郡規雄、下田和孝、臨床薬理専門医と依存症・違法薬物、臨床薬理専門医の活躍の場は広がるのか? 第41回日本臨床薬理学会学術総会、2020年12月3日-5日、福岡 (hybrid)
- 2) 古郡規雄: 抗うつ薬の退院時処方の特徴。第30回臨床精神神経薬理学会学術総会 (On line) 2021.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表1 各要因で2週と4週どちらを希望するか

	2週		4週	
	人数	割合	人数	割合
A.血球減少リスク	27	30%	39	44%
B.高血糖リスク	28	32%	34	39%
C.採血の点から	27	31%	44	51%
D.治療費の点から	15	17%	44	50%
E.通院時間	14	16%	56	63%
F.活動影響を受ける	13	15%	45	51%
総じて通院間隔は?	22	25%	59	67%

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古郡規雄、橋本亮太	Clozapineのモニタリング制度の現在と未来	臨床精神薬理	24(3)	215-220	2021
古郡規雄、西村勝治、久住一郎、新津富央、稲田健、上野雄文、木下利彦、三村將、中込和幸、下田和孝、橋本亮太	クロザピンモニタリング制度に関する学会での活動	臨床精神薬理	24(3)	295-302	2021
古郡規雄、内田裕之、水野裕也、橋本亮太	クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較COVID-19対応を含めて	臨床精神薬理	23(10)	1041-1049	2020
埴本大喜、藤本美智子、近江翼、片上茂樹、岩瀬真生、橋本亮太、山森英長、安田由華、阿古目純、中川幸延、池田学	Clozapineによる薬疹を疑われ中止した後に再投与した治療抵抗性統合失調症の1例	精神神経学雑誌	122(6)	424-430	2020

篠崎将貴、佐々木太郎、佐々木はづき、古郡規雄、下田和孝	向精神薬の薬物代謝・動態に関する基礎知識、向精神薬の薬物代謝・動態、Pharmacokinetics/Pharmacodynamicsに関する概要	臨床精神薬理	24	117-123	2021
古郡規雄、下田和孝	臨床における向精神薬の薬物動態と相互作用	日本精神薬学会学会誌	In press		
Yasui-Furukori N, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Goto E, Edagawa K, Katsumoto E, Hongo S, Ueda H, Miki K, Watanabe Y, Kato M, Yoshimura R, Nakagawa A, Kikuchi T, Tsuboi T, Watanabe K, Shimoda K	Factors associated with high doses of mood stabilizers in real-world outpatients with bipolar disorder.	Journal of Clinical Neuropsychopharmacol Ther	18	599-606	2020
Yasui-Furukori N, Shimoda K.	Recent trends in anti-psychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia.	Neuropsychopharmacology Report	40(3)	208-210	2020
Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.	A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan	Psychiatry Research	297	113764	2020
Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.	Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan	Psychiatry Investigation	18(2)	101-109	2021
Matsui K, Ishibashi M, Oshibuchi H, Ishigooka J, Nishimura K, Inada K	Clozapine-induced agranulocytosis in Japan	Hum Pshchopharmacol.	35(4)	E2739	2020

厚生労働大臣 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
肥前精神医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 杠 岳文

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 障害者政策総合研究事業

2. 研究課題名 治療抵抗性統合失調症薬の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・部長

(氏名・フリガナ) 上野 雄文・ウエノ タケフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	肥前精神医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。