

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4年度 総合研究報告書

研究代表者 上野 雄文

令和5年(2023)年 5月

目 次

I. 総合研究報告	-----1
-----------	--------

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
体制構築に向けた研究
上野 雄文

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----7
--------------------	--------

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
総合研究報告書

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)

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 院長）
研究分担者：橋本亮太（国立精神・神経医療センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部 部長）
古郡規雄（独協医科大学 教授）
金沢徹文（大阪医科薬科大学 神経精神医学教室 教授）
稲田 健（北里大学医学部 精神科学 教授）
古川壽亮（京都大学大学院医学研究科 教授）
新津富央（千葉大学大学院医学研究院 精神医学 准教授）
宇野準二（桶狭間病院藤田こころケアセンター 薬剤部 薬剤部長）

研究要旨 本邦の統合失調症患者のうち治療抵抗性症例は約20%と考えられている。また、現在でも約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統合失調症患者が存在し、その治療は重要な課題である。しかし、治療抵抗性統合失調症に唯一適応をもつ抗精神病薬の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必須であると考えられる。本研究では、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（2009年～2020年）を解析、②クロザピン処方における投与基準に関して諸外国での承認時の資料や国内外の文献を用いて本邦と比較、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の調査、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、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実施した。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。使用中断のリスクは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未満であり、このような症例は注意深い観察が必要と推察される。諸外国の検査の間隔に比べ日本では基準が厳しく、クロザピン治療に関する当事者・家族及び医療機関へのアンケート調査では概ね諸外国の基準である4週間間隔での検査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とされていた。令和3年6月3日に国際比較の結果と本研究課題の他の研究による結果を踏まえて、クロザピンの添付文書の改訂が行われた。血中濃度の測定に関する調査では白血球減少症5例のうち3例で高い値であった。クロザピンの血中濃度そのものとは相関がなかったがデスメチルクロザピンとクロザピンの比に相関を認めており今後の解析が重要である。今回の研究の結果から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。本研究で得られた、クロザピンの適正使用に関する本邦の実態のデータ、及び研究で得たデータを基に作成した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指針は、今後のクロザピン適正使用に応用されることが期待されるとともに、今後のクロザピンの更なる普及に資するものと考えられる。

A.研究目的

治療抵抗性統合失調症患者への薬物療法としてクロザピンの投与が推奨されているが、他の薬物療法に比べて無顆粒球症、糖尿病などの副作用の発現が多く、一旦発症すると致命的になる可能性が指摘されているために使用をためらうということが考えられる。また、クロザピン適正使用のガイドラインが非常に厳しく、使用にあたってはCPMS データベースに登録が義務付けられ、内科医との連携ができる病院のみに使用が許されている。そのため処方率が極めて低く治療抵抗性統合失調症患者にとっては唯一の薬物療法であるクロザピン治療にあずかることの出来ない例が多くあると考えられる。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治療の安全性の検討（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：血中濃度の分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・医療機関及びクロザピン治療の当事者・家族に対する普及に向けたアンケート調査（1年目：アンケート作成、2年目：アンケート解析）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。

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。2009年～2020年についてのデータの解析を行った。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諸外国での承認時の資料や国内外の文献を用いて本邦との比較を行った。③血中濃度の測定を行な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を行い、促進因子・阻害因子となり得る項目を検討した。また、これからの体制構築に向けた検討を行った⑤臨床でのデマンド、および処方より良い方法を模索するために、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

①2009年—16年までのデータを解析したところ、3,746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 8,263 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 1,141.8 cases/year）。クロザピンを実際に投与した施設は 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 4,470 人、女性は 3,793 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 6,000/mm³ 未満が独立したリスク因子であることが判明した。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 8,975 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。）。

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がない。さらに導入する際の基準では、好中球数は 2,000/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 3,500/mm³以上に対して本邦は 4,000/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 2,000/mm³ 未満とより緩く、アメリカでは好中球数が 1,000/mm³ 未満の場合に投与中止としている。安定期に入った後の本邦の採血間隔は最長 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。（令和 3 年 6 月 3 日に規制緩

和され、血液モニタリングが 52 週以降、条件付きで 4 週間隔となった。）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出来ている症例は 329 例であり、中止を確認できている症例は 25 例（うち白血球減少症が 5 例）であった。この 5 例では血中濃度は 3 例で高値（600 以上）、1 例で比較的高値（600 未満、300 以上）、1 例で低値（300 未満）であった。クロザピンの血中濃度そのものとは相関がなかったがデスメチルクロザピンとクロザピンの比に相関を認めており今後の解析が重要である。

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名アンケート調査を行った。調査内容は CPMS 登録状況及び未登録の要因、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の測定希望について。回答率は全体で 75.3%であった。CPMS 登録医療機関及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。その他、「外来での採血間隔の延長」、「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。また、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。

また、クロザピン治療における血液内科との連携に関する実態調査のため、CPMS登録精神科医療機関(574施設 2021年6月30日時点)の精神科医師(各施設1名、合計574名)に、WEBアンケート(Googleフォーム)を行った。調査内容は、クロザピンの使用状況、及び血液内科との連携状況・工夫について。クロザピン治療で有害事象(CPMSのイエロー基準・レッド基準)が生じた際の対応。保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけについてである。血液内科との連携は概ね良好であった。大学病院や有床総合病院精神科と比べて、単科精神病院や診療所では血液内科との連携確立の負担感が大きかった。レッド基準が生じた場合も、大半が精神科病床での経過観察による治療が提供されており、実際の血液内科の業務負担は往診や助言で済んでいることが明らかになった。一方で、イエロー基準をクリアするために、患者に複数回の採血の負担を強いている可能性があり、基準の見直しが必要と考えられた。さらに、各地域の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけが低く、その周知も不十分である可能性が示唆された。

⑤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、肥前精神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。調査内容は治療導入時に入院あるいは外来のどちらを希望するか、及び通院間隔の希望調査(2週と4週)を行ったところ89例からアンケートを得ることが出来、半数以上が導入時には外来を希望していた。通院間隔についても半数以上が4週間隔を希望していた。2週おきの通院に対する負担に関しては、「病院まで遠いため2週間に1回だとつら

い。」、「通院や診療や薬の待ち時間がつらい。」、「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)。」等であった。反対に、検査間隔が4週間になった際の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、交通費を含めた金銭面、採血回数、送迎者の負担、仕事との調整)。」等の意見が聞かれ、概ね4週間間隔の検査を希望していることが分かった。

⑥以上の研究をまとめ指針を作成した。(添付資料)

D. 考察

本邦におけるクロザピン使用率が諸外国に比べて低い理由として、致死的な副作用の可能性、クロザピ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、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うため有効量が決めにくい、といったことが考えられる。本研究ではCPMSにおいて蓄積されたデータを用い検討することで、処方の実態、副作用の発現の実態を調査した。その結果として得られた知識、情報を共有することで他の医療機関で今後の処方のハードルを下げるとともに、新たな研究の材料となることが考えられる。また、令和2年度に検討した国際比較の結果と本研究課題の他の研究による結果を踏まえて、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厚生労働省にCPMS基準緩和についての要望書を提出し、令和3年6月3日にクロザピンの添付文書の改訂が行われた。この改定により、クロザピンの普及がより進むことが期待される。

E. 結論

我が国における統合失調症例のうち、治療抵抗性統合失調症例は約20%と考えられており、唯一適応のある抗精神病であるクロザピンの臨床現場での普及は低く、不十分であった。しかし、普及に向けて本研究を続けつつ、研究で得られた知識を学会等で共有していく中で、クロザピンの添付文

書の改訂が行われるに至った。これは、クロザピンの普及に向けた大きな一歩であると考えられる。このようなノウハウが蓄積することにより、地域でのクロザピン治療の均てん化に繋がると推測される。また、研究で得たデータを基にクロザピンに関するガイドラインを作成した。これにより、医療関係者および当事者・家族がクロザピンの有効性および留意点についての情報を容易に得ることができるようになった。今後はクロザピン血中濃度に関する研究、各地域の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけに關しての調査、及びクロザピン地域医療連携システムの活用、また血液内科との連携確立に負担がある単科精神病院や診療所への血液内科と精神外科の連携構築の後押しを行うことで、治療抵抗性統合失調症で苦しむ患者や家族により多くクロザピンを処方できる環境作りを図る。

F.研究発表

1.論文発表

1) Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga JI, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R. Association between the examination rate of treatment-resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep*, 42(1):3-9. 2022.3 DOI:10.1002/npr2.12218

2) Kikuchi M, Nakazawa T, Kinoshita M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Hashimoto R, Numata S. Methylation Analysis in Monozygotic Twins with Treatment-Resistant Schizophrenia and Discordant Responses to Clozapine. *Front Psychiatry*, section Schizophrenia, 12:734606, 2021.9 DOI:10.3389/fpsy. 2021.734606

3) Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Inada K, Kanazawa T. Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan. *J Psychiatr Res*. 2021.7 7;11(1):362

4) Tsukiji M, Sasaki T, Nakata Y, Ota K, Aoki T, Hara K, Mamada T, Nakane J, Kogure M, Seki R, Idemoto K, Hashimoto T, Koishikawa H, Moriyama T, Suzuki T, Kanahara N, Ishii I, Iyo M, Niitsu T. Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study. *Asian J Psychiatr*. 2021.8 62:102745

5) Numata S, Nakataki M, Hasegawa N, Takaesu Y, Takeshima M, Onitsuka T, Nakamura T, Edagawa R, Edo H, Miura K, Matsumoto J, Yasui-Furukori N, Kishimoto T, Hori H, Tsuboi T, Yasuda Y, Furihata R, Muraoka H, Ochi S, Nagasawa T, Kyou Y, Murata A, Katsumoto E, Ohi K, Hishimoto A, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Improvements in the degree of understanding the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorder in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep*, 41(2):199-206, 2021.6 DOI:10.1002/npr2.12173

2.学会発表

1) 上野 雄文、クロザピンをこれまで以上に活用するために；CPMS から考えるクロザピンの使い方、第117回精神神経学会、京都、2021年9月20日

2) 橋本 亮太、市橋 香代、統合失調症薬物治療ガイドライン改定 当事者・家族・支援者との共同作成についての報告、厚生労働省委託事業 Minds 第23回診療ガイドライン作成に関する意見交換会「診療ガイドライン作成・改定の実際」、ウェブオンラ

イン (ZOOM) 開催、2021 年 11 月 13 日

3) Hashimoto R, Treatment resistance schizophrenia. Symposium: Guidelines for Pharmacological therapy of schizophrenia by Japanese Society of Neuropsychopharmacology, 7th Congress of AsCNP 2021 (Asian College of Neuropsychopharmacology 2021), Virtual Congress, 10. 22-23 (22), 2021

4) 古郡 規雄、新津 富央、クロザピン普及のためのアンケート調査、第 117 回日本精神神経学会学術総会、2021 年 9 月 19 日～21 日、京都 (hybrid)

5) 新津 富央、築地 茉莉子、佐々木 剛、仲田 祐介、

太田 貴代光、小暮 正信、関 亮太、井手本啓太、橋本 佐、鈴木 貴明、金原 信久、石井 伊都子、井豫雅臣. クロザピン開始初期の中止要因に関するコホート内症例対照研究、第 117 回 日本精神神経学会学術総会、2021 年 9 月 19 日～21 日、京都 (hybrid)

G. 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

特になし

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
橋本亮太	第IX章 精神疾患「統合失調症」	門脇 孝, 小室 一成, 宮地 良樹	日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	東京	2022	596-600
木田直也、橋本亮太	クロザピン療法	一般社団法人 内科系学会 社会保険連合	標準的医療説明-インフォームド・コンセントの最前	医学書院	東京	2021	243-4

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasui-Furukori N. , Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga JI, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K. , Shimoda K, Hashimoto R.	Association between the examination rate of treatment-resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study.	Neuropsychopharmacol Rep.	42(1)	3-9	2022

Kikuchi M, Nakazawa T, Kinoshita M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Hashimoto R , Numata S.	Methylation Analysis in Monozygotic Twins with Treatment- Resistant Schizophrenia and Discordant Responses to Clozapine.	Front Psychiatry, section Schizophrenia	12	734606	2021
Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Inada K , Kanazawa T	Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan.	J Psychiatr Res	141	116-23	2021
Ninomiya K, Saito T, Okochi T, Taniguchi S, Shimasaki A, Aoki R, Hata T, Mushiroda T, Kanazawa T , Ikeda M, Iwata N.	Cost effectiveness of pharmacogenetic- guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK.	Transl Psychiatry.	11(1)	362	2021
Japanese Society of Neuropsychophar macology.	Japanese Society of Neuropsychopharm acology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia".	Neuropsychol pharmacol Rep.	41(3)	266-324	2021

<p>Tsukiji M, Sasaki T, Nakata Y, Ota K, Aoki T, Hara K, Mamada T, Nakane J, Kogure M, Seki R, Idemoto K, Hashimoto T, Koishikawa H, Moriyama T, Suzuki T, Kanahara N, Ishii I, Iyo M, <u>Niitsu T.</u></p>	<p>Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study.</p>	<p>Asian J Psychiatr.</p>	<p>62</p>	<p>102745</p>	<p>2021</p>
<p>Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, <u>Inada K.</u> <u>Kanazawa T.</u></p>	<p>Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan.</p>	<p>Psychiatry Investigation</p>	<p>18(2)</p>	<p>101-9</p>	<p>2021</p>
<p>Ichihashi K, Kyou Y, Hasegawa N, <u>Yasui-Furukori N.</u>, Shimnizu Y, Hori H, Hashimoto N, Ide K, Imamura Y, Yamada H, Ochi S, Iga J, Takaesu Y, Ohi K, Tsuboi T, Iida H, Yamagata H, Hishimoto A, Horai T, Usami</p>	<p>The characteristics of patients receiving psychotropic pro re nata medication at discharge for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: A nationwide survey from the EGUIDE project.</p>	<p>Asian J Psychiatr,</p>	<p>69</p>	<p>103007</p>	<p>2022</p>

<p>M, Makinodan M, Nagasawa T, Komatsu H, Kido M, Muraoka H, Atake K, Takeshima M, Kubota C, Inagaki T, Tamai S, Kishimoto T, Furihata R, Matsumoto J, Miura K, <u>Inada</u> <u>K</u>, Watanabe K, Kasai K, <u>Hashimoto R.</u></p>					
<p>Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, Hashimoto N, Kushima I, Koshiyama D, Koeda M, Takahashi T, Noda Y, Matsumoto J, Miura K, Nakazawa T, Hikida T, Kasai K, Ozaki N, <u>Hashimoto R.</u></p>	<p>Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry.</p>	<p>Psychiatry Clin Neurosci</p>	<p>76(1)</p>	<p>1-14</p>	<p>2022</p>

Hashimoto N, <u>Yasui-Furukori N</u> , Hasegawa N, Ishikawa S, Numata S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Furihata R, Murata A, Tsuboi T, Takeshima M, Kyou Y, Komatsu H, Kubota C, Ochi S, Takaesu Y, Usami M, Nagasawa T, Hishimoto A, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yamada H, <u>Inada K</u> , Watanabe K, Shimoda K, <u>Hashimoto R</u> .	Characteristics of discharge prescriptions for patients with schizophrenia or major depressive disorder: Real-world evidence from the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education (EGUIDE) psychiatric treatment project.	Asian J Psychiatr,	63	102744	2021
Numata S, Nakataki M, Hasegawa N, Takaesu Y, Takeshima M, Onitsuka T, Nakamura T, Edagawa R, Edo H, Miura K, Matsumoto J,	Improvements in the degree of understanding the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorder in a nationwide dissemination and implementation	Neuropsychol pharmacol Rep,	41(2)	199-206	2021

Yasui- <u>Furukori N</u> , Kishimoto T, Hori H, Tsuboi T, Yasuda Y, Furihata R, Muraoka H, Ochi S, Nagasawa T, Kyou Y, Murata A, Katsumoto E, Ohi K, Hishimoto A, <u>Inada K</u> , Watanabe K, <u>Hashimoto R</u> .	study.				
Ito S, Matsumoto J, Sakai Y, Miura K, Hasegawa N, Yamamori H, Ishimaru K, Kim Y, <u>Hashimoto R</u> .	Positive association between insight and attitudes toward medication in Japanese patients with schizophrenia: Evaluation with the Schedule for Assessment of Insight (SAI) and the Drug Attitude Inventory - 10 Questionnaire (DAI-10).	Psychiatry Clin Neurosci,	75(5)	187-8	2021
Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, <u>Inada K</u> , <u>Kanazawa T</u>	A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan.	Psychiatry Research	297	1-6	2021

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指針

研究代表者

独立行政法人 国立病院機構肥前精神医療センター
院長 上野 雄文

研究分担者

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 橋本 亮太

独協医科大学

教授 古郡 規雄

国立大学法人京都大学大学院医学研究科

教授 古川 壽亮

大阪医科薬科大学精神神経科

教授 金沢 徹文

北里大学 医学部精神科学

教授 稲田 健

国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 精神医学

准教授 新津 富央

桶狭間病院藤田こころケアセンター薬剤部

薬剤部長 宇野 準二

目次

1. ガイドラインの目的

2. 統合失調症とクロザピン

2-1 統合失調症について

2-2 クロザピンの歴史

2-3 クロザピンの実態

2-4 クロザピン治療の注意点

2-5 クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) の歴史

2-6 CPMS の登録要件

3. 各論

3-1 クロザピンに関するデータの収集及び解析

3-2 クロザピンモニタリングシステムの国際比較調査

3-3 クロザピン血中濃度に関する知見

3-4 クロザピン治療に関する当事者・家族アンケート

3-5 クロザピン治療における血液内科との連携に関する実態調査

3-6 単科精神科病院における診療・検査体制整備の実例

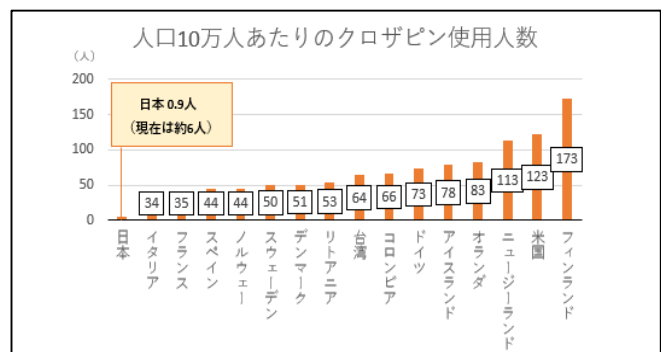
1.

指針の目的

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%と考えられている。また、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、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をもつ抗精神病薬のクロザピンは、本邦における処方率が諸外国より低い。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が設けられていることや、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・日本臨床神経精神薬理学会・日本統合失調症学会では、2016 年 10 月に厚生労働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、CPMS のデータを用いたクロザピンの安全性の検討、クロザピンの血中濃度と無顆粒球症の関係性の検討、医師・医療機関と当事者・家族に対するアンケート調査を行い、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）することが重要であるため、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。

クロザピンは、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。本邦でのクロザピンののは諸外国と比較して低い。Bachmann らの 2017 年の調査[1]によると、人口 10 万人あたりのクロザピン使用率は、フィンランドで 173 人、ドイツで 73 人程度であるが日本では 0.9 人ほどにとどまる。



本ガイドラインでは、クロザピンについての正しい知見を広め、本邦の臨床現場におけるクロザピン導入をすすめることを目的とする。

参考文献

- 1) Bachmann, C.J., et al., *International trends in clozapine use: a study in 17 countries*. Acta Psychiatr Scand, 2017. **136**(1): p. 37-51.

2.

統合失調症とクロザピン

2-1 統合失調症について

統合失調症は、幻覚や妄想が特徴的な症状としてあらわれる精神障害である。

統合失調症の有病率は世界では 0.28% [1]、本邦では 0.7% (厚生労働省) と推定されている。本邦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いる。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。

「統合失調症薬物治療ガイドライン 2022」によれば、統合失調症の治療では、生物学的治療と心理社会的治療を併用する。薬物治療では、ドパミン D2 受容体を介した神経伝達を標的とした抗精神病薬が基本である。

2-2 クロザピンの歴史

クロザピンは最初の非定型抗精神病薬で、1958 年にスイスの製薬会社 Wander AG により初めて合成された。欧米では 1962 年に人を対象とした臨床研究を開始し、1960 年代後半から 1970 年代前半にかけて数カ国で行われた比較臨床試験において統合失調症に対する有効性が確認されたことから、1969 年にオーストリアではじめて承認された。以後、ヨーロッパ各国で承認されクロザピンは統合失調症患者に処方されてきた。

しかし 1975 年に、フィンランドにてクロザピン治療による無顆粒球症が 16 例確認、

そのうち 8 人が死亡したことから多くの国で製造・販売が中止された。一方、クロザピン誘発性の白血球・好中球減少が定期的な血液検査で早期発見することにより早期対処が可能であることや、クロザピンの治療抵抗性統合失調症に対する効果が実証されたことから 1989 年には米国で慎重に使用が再開された。以降、治療抵抗性統合失調症患者に対して、唯一適応がある抗精神病薬として世界で数多く使用されている。

1988 年に米国で Kane J らが 268 人の治療抵抗性統合失調症患者に対して二重盲検比較試験を行い、クロルプロマジン反応性 4% に対し、クロザピン反応性は 30% であったこと、また、クロザピン投与群では Brief Psychiatric Rating Scale、Clinical Global Impression Scale と Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation においてスコアの改善が見られたと報告した。1972 年から 2014 年にかけてスウェーデンにて行われた大規模コホート研究 (n=62, 250) では、クロザピン使用により累積致死率が 15.6% で、抗うつ薬使用 (25.7%) と精神薬使用なし (46.2%) に比べ低かった。

2-3 クロザピンについて

クロザピンの投与量は国によってさまざまである。Wheeler の調査 [2] によると、クロザピンの平均一日投与量は 372mg、Pai

の調査によれば 390mg である。最大一日投与量は、海外では 900mg であるが、日本では 600mg であり、日本での投与量は海外に比べて低い傾向にある。

日本での一般的な投与方法は、成人では初日に 12.5mg、2 日目に 25mg を投与し、3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量する。原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量する。また、増量中に 1 日 50 mg 以上投与する場合は、2-3 回に分けて経口投与する。

通常維持量は、一日 200-400 mg で、2-3 回に分けて投与する。増加量は、1 日 100 mg を超えてはいけない。血中濃度は、3.1 時間で最高濃度に到達し、半減期は 3.1 時間である。

原則として開始から 18 週間は入院での投与とされており、必要に応じて内科医との連携が求められる。

クロザピンの詳細な作用機序は不明である。クロザピン投与により、ドパミン受容体とセロトニン受容体が阻害され、成長ホルモンとコルチゾールの血中濃度の上昇を防ぐという報告がある。クロザピンは血中プロラクチン濃度には関与しないことから、ドパミン受容体(D-2 受容体)のアゴニストであると考えられている。[3]

近年メタアナリシスでクロザピンの効果が他の向精神薬に比べて顕著に高いとはいえないという論文も出ており、忍容性をよく確認し個々の症例での効果を注意深く観察する必要がある[4], [5]。

2-4 クロザピン治療の注意点

クロザピンの添付文書には「重要な基本

的注意」という記載がある。その記載は以下の通りである。

※下線部分の改訂に必要なエビデンスとして、本研究班の成果が活用された。

1. 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作用が発現するおそれがあることから、CPMS (クロザリル患者モニタリングサービス) に登録された医療機関・薬局において、登録医師・薬剤師によって、登録患者に対し CPMS の規定を遵守し、服薬の可否を判断した後に処方すること。

2. 以下の基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

(1) 投与前 (10 日以内) に血液検査を行い、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上 (表 2-1 の範囲) であることを確認すること。

(2) 投与開始から最初の 26 週間は血液検査を週 1 回行うこと。

(3) 白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上 $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上 $2,000/\text{mm}^3$ 未満を示した場合 (下表②の範囲) は、表①の範囲に回復するまで、その後の血液検査を週 2 回以上行うこと。また、著しい減少傾向 (直近の過去 3 週間以内の白血球数が最も高い値より $3,000/\text{mm}^3$ 以上減少した場合) を示した場合は、再検査を行うなど減少傾向の確認を考慮すること。

(4) 白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満を示した場合 (下表③の範囲) は、直ちに本剤の投与を中止した上で、CPMS で定められた血液内科医等に連絡し、表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うとともに感染の徴候 (発熱、咽頭痛等の感冒様症状等) を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。

(5) 白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に

回復しても CPMS で定められた再投与検討基準に該当しない限り本剤を再投与してはならない。再投与の可否については CPMS で定められた血液内科医等に相談すること。なお、再投与を行う場合、再投与開始から 26 週間は週 1 回の血液検査を行うこと。また、条件を満たした場合には、26 週以降は 2 週に 1 回、再投与開始から 52 週以降は 4 週に 1 回の血液検査とすることができる。本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。

(6) 下表③の基準以外により本剤の投与を中止又は終了した場合には、投与終了後 4 週間はそれまでと同じ頻度で血液検査を行うこと。

(7) 最初の 26 週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が 1 週間未満の場合には、その後の血液検査は中断前の頻度で行うことができる。ただし、1 週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より 26 週間は血液検査を週 1 回行うこと。なお、以下の条件を満たした場合には、26 週以降は 2 週に 1 回、投与再開から 52 週以降は 4 週に 1 回の血液検査とすることができる。

・表①の範囲を維持

・白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満 $3,500/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上となったが表①の範囲に回復

3. 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMS で定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に回復した場合にのみ行うこと。

4. 血小板減少症の報告があるので、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMS で定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行うこと。

5. 感染症又は感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状）が発現した場合には、速やかに医師に連絡するよう、患者又は代諾者に注意を促すこと。また、感染症の症状又は徴候を認めた場合には、直ちに血液検査を行うこと。

6. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は CPMS に準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、臨床症状の観察を十分に行い、高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応を行うこと。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

7. 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

8. 体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合には、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。

9. 肝機能障害のある患者に投与する場合には、定期的に肝機能検査を行うこと。治療中に悪心、嘔吐、食欲不振等の肝機能障害を疑わせる症状があらわれた場合には、直ちに肝機能検査を行い、臨床上重要な検査値の上昇や黄疸が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査値が正常に回復するまで投与を再開しないこと。投与再開後は肝機能検査値の変動に十分注意すること。

10. 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

11. 原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行うが、本剤の有効性及び安全性が十分に確認され、以下の基準をすべて満たした場合には必要に応じて外来での治療に移行することができる。

・投与後 3 週間を経過し、かつ至適用量設定後 1 週間以上経過した場合。

・患者と同居して患者の症状を確認し、規定量の服薬及び CPMS の規定どおりの通院を支援できる者がいる場合。ただし、感染症の徴候等血液障害に関連すると思われる症状がみられた場合には、直ちに主治医に相談するよう、退院の際に患者又は代諾者に十分説明すること。

表) 本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000 以上かつ	2,000 以上	投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の 26 週間は血液検査を週 1 回行うこと。なお、条件を満たした場合には、26 週以降は 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の血液検査に移行した後、4 週間以上の投与中断があった場合には、投与再開から 26 週以降は 2 週に 1 回、投与再開から 52 週以降は 4 週に 1 回の血液検査とすることができる。
②	3,000 以上 又は 4,000 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000 未満 又は	1,500 未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うこと。

2-5 クロザリル患者モニタリ ン

グサービス(CMPS)の歴史

1989 年以降、クロザピンは治療抵抗性統合失調症治療薬として世界各国で承認され広く使われてきた。統合失調症への治療有効性が、クロザピン投与による無顆粒球症・好中球減少症を発現するリスクを上回ることから、使用が承認されるようになった。無顆粒球症・好中球減少症の発現を予測できる因子が特定できておらず、「無顆粒球症・好中球減少症の早期発見および発現時の予後の重篤化抑制」のために、白血球数・好中球数のモニタリングが有効とされてきた。

世界各国で、クロザピン使用時には血液検査が義務付けられている。多くの国では、血液検査のモニタリングは医師にゆだねられているが、日本の他、米国、オーストラリア、英国などでは、クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) という制度が導入されてきた。これは、医療機関、医療従事者と患者を統一のシステムに登録し、血液検査の実施とクロザピンの処方を含括的に支援する制度である (米国では Clozaril National Registry と呼ばれる)。CPMS の実態は、国により多少異なるが、本邦では、クロザピンを使用するすべての医療従事者、医療機関、保険薬局、患者を CPMS に登録し、患者ごとの白血球数・好中球数の血液モニタリング、血糖値モニタリングの確実な実施を支援するシステムとなっている。なお、本邦においてはクロザピン処方により引き起こされる耐糖能異常についても重要な副作用であると認識されている。

2-6 CPMS の登録要件

CPMS には、登録された医療機関・薬局の登録医師・薬剤師によって、CPMS の規定に基づいてクロザピン投与の可否を判断した

後に処方することが定められている。クロザピン治療による好中球減少症・無顆粒球症の予測因子が特定できていないため、「無顆粒球症またはその予兆の早期発見および発現時の重篤化抑制」を目的として、血液中の白血球数・好中球数をモニタリングするシステムである。

CPMS への登録は、株式会社ノバルティスファーマが委託する医師や薬剤師、法律の専門家などから成る第三者委員会であるクロザリル適正使用委員会に承認されたのちに行われる。登録された医師は、クロザピンを投与する患者を CPMS へ登録する。

CPMS の登録要件、登録手順、血液モニタリングの運用、血糖モニタリングの運用の概要を以下に示す [6]。

<p>【登録要件】</p> <p><医療機関></p> <p><要件 1></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 採血日当日中の血液検査結果の入手が可能 ● 血液内科医等との連携が可能で好中球減少症・無顆粒球症、感染症に対応が可能な他の医療機関と連携も可（文書取決め必要） ● 糖尿病内科医と連携が可能 他の医療機関の糖尿病内科医も可 ● インターネットが使用可能 <p><要件 2></p> <ul style="list-style-type: none"> ● CPMS 登録医 2 名以上 ● クロザリル管理薬剤師 2 名以上 ● CPMS コーディネート業務担当者 2 名以上 ● ケーススタディー実施・連携手順書作成 <p><保険薬局></p> <p><要件 1></p>

<ul style="list-style-type: none"> ● インターネットが使用可能 ● 処方元の医療機関を連携医療機関としてあわせて登録できること ● 処方元の医療機関は CPMS 登録医療機関または CPMS 登録通院医療機関であること <p><要件 2></p> <ul style="list-style-type: none"> ● クロザリル管理薬剤師（保険薬局）2 名以上 ● ケーススタディー実施・取扱い手順書の作成 <p><医療従事者></p> <ul style="list-style-type: none"> ● CPMS 登録医 <ul style="list-style-type: none"> ・統合失調症の診断・治療に精通 ・Web 講習受講および理解度確認テスト合格 ● クロザリル管理薬剤師（保険薬局含む）CPMS コーディネート業務担当者 <ul style="list-style-type: none"> ・Web 講習受講および理解度確認テスト合格 <p><患者></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治療抵抗性統合失調症 ● 禁忌である既往歴・合併症などの除外 ● 血液検査値が登録基準以上 ● 血糖検査が基準以上の場合は、本剤投与の妥当性を確認していること ● 中止患者、既登録患者の除外 ● 文書同意取得 <p>【登録手順】</p> <p><医療機関></p> <ul style="list-style-type: none"> ▼ 登録要請時までに要件 1, 2 を満たす意思があることを表明し、研修（Web 講習）要請
--

- ▼ 要件 2 のための医療従事者の研修 (Web 講習)
 - ▼ ケーススタディーの実施
 - ・ 想定 1 : 無顆粒球症の発現
 - ・ 想定 2 : 耐糖能異常の発現
 - ▼ 連携手順書の作成
 - ▼ CPMS 登録要請
 - ▼ クロザリル適正使用委員会による審査
 - ▼ CPMS センターによる登録
 - ▼ 登録通知
- <保険薬局>
- ▼ 登録要請時までに要件 1, 2 を満たす意思があることを表明し、研修 (Web 講習) 要請
 - ▼ 要件 2 のための医療従事者の研修 (Web 講習)
 - ▼ ケーススタディーの実施
 - ▼ 取扱い手順書の作成
 - ▼ CPMS 登録要請
 - ▼ クロザリル適正使用委員会による審査
 - ▼ CPMS センターによる登録
 - ▼ 登録通知
- <医療従事者>
- ▼ Web 講習受講
 - ▼ CPMS 登録要請
 - ▼ クロザリル適正使用委員会による審査
 - ▼ CPMS センターによる登録
 - ▼ 登録通知
- <患者>
- ▼ CPMS 登録要請
 - CPMS センターのデータベースとの照合による中止患者、既登録患者の確認
 - ▼ CPMS センターによる CPMS 登録

患者登録番号発行・通知

【血液モニタリングの運用】

- 入院でのクロザリル投与開始
- CPMS 規定に沿った血液検査と報告
 - 投与開始可能な基準
 - 投与を中止する基準
 - 週 2 回検査する基準
 - 再検査を考慮する基準
 - 週 1 回検査する基準
 - 2 週に 1 回検査する基準
 - 中止後の基準
- 血液検査と処方
 - 初回
 - 2 回目以降
- 中止後、好中球減少症・無顆粒球症への対応

【血糖モニタリングの運用】

- 患者の区分
 - 正常型
 - 境界型
 - 糖尿病・糖尿病を強く疑う
- 区分ごとの適切な頻度の血糖検査と報告
- 糖尿病などへの対応

参考文献

1) Charlson, F.J., et al., *Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016*. *Schizophr Bull*, 2018. **44**(6): p. 1195-1203

- 2) Wheeler, A.J. *Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand*. Ann. Pharmacother, 42(6): 852-860,2008.
- 3) Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, et al. *Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan*. Psychiatry Investig. 2021 Feb;18(2):101-109.
- 4) Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, Siafis S, Davis JM, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G & Leucht S (2022) *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. The Lancet, 399, 824-836.
- 5) Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G & Leucht S (2016) *Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 73, 199-210.
- 6) クロザリル適正使用委員会, 2022, 「クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順」, https://www.clozaril-tekisei.jp/sites/clozaril_tekisei_jp/files/2022-10/CPMS_6.1.pdf

3. 各論

3-1.

クロザピンに関するデータの 収集及び解析

研究の目的

本邦における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用率が諸外国に比べて低い理由として、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リ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。本項では、CPMSにおいて蓄積されたデータを用い、処方の実態、副作用の発現の実態を調査する。

研究方法

国内の CPMS データについて、処方の継続、無顆粒球症や糖尿病の統計的解析を行った。統計ソフトは R や python を用いた。また、米国で検査間隔を決めるエビデンスとなったシミュレーションを本邦のデータを用いて解析した。

研究結果

▼クロザピン使用状況

2009 年-2016 年までの 3,746 例を解析した。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~2020 年春までのデータは 8,263 例だった。2016 年以降の後期の方が、それ以前よりも 1 年あたりの新規処方件数が多かった (新規処方件数 568.6 例/年 vs 1141.8 例/年)、クロザピンを実際に投与した医療施設数は 417 で、1 年あたりの増加数は前期と後期ではほぼ同様であった (40.0 施設/年 vs 39.3 施設/年)。クロザピン導入患者の年齢の中央値は 40 歳で、男性 4,470 人、女性は 3,793 人であった。クロザピン使用量の中央値は 280.4mg で、1016 年以降の後期の使用量は、それ以前より少なかった (309.1mg vs 247.9mg) [1]。

▼白血球減少・無顆粒球症

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 [2]。

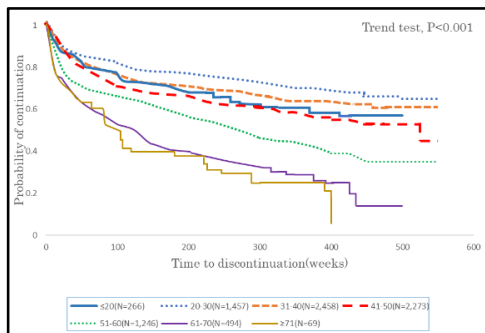


図 3-1-1 年代別クロザピン中止率

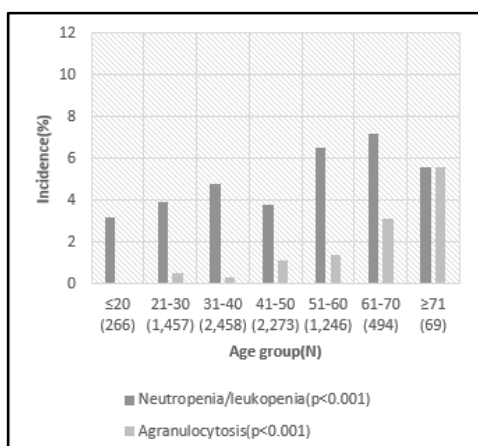


図 3-1-2 年代別無顆粒球症・白血球減少症/好中球減少症の発生率

40 歳以上、オランザピン耐容性不良群、クロザピン再投与群、白血球数 $6,000/\text{mm}^3$ 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(図 3-1-1 年代別クロザピン中止率)。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学的に有意に増加することが判明した [3] (図 3-1-2 年代別無顆粒球症・白血球減少症/好中球減少症の発生率)。なお、2020 年秋までのデータの全人数は 8,975 名であった(うち白血球減少 499 例、無顆粒球症 94

名。この中でコロナによる検査期間延長例はともに 0 名)。

▼糖尿病

糖尿病の指標である HbA1c を解析したところ、クロザピン投与前に HbA1c が 7 以上の患者では、投与後に HbA1c が改善する傾向にあることが分かった。糖尿病の発生は 11.7%と過去のデータと大差はなかった [4]。糖尿病患者へのクロザピン投与には注意が必要であるが、モニタリングと糖尿病に関する丁寧な説明などで糖尿病の増悪を抑えられる可能性があることを示唆した。米国でのシミュレーション結果と同じく、検査間隔を延長しても糖尿病のモニタリングに大きな影響はないと考えられた。この結果に基づき、糖尿病患者の血液検査間隔の緩和に関する検討が行われた。

考察

クロザピン中断のリスクは、40 歳以上、オランザピン耐容性不良群、クロザピン再投与群、白血球数 $6,000/\text{mm}^3$ 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。白血球減少症や無顆粒球症は、クロザピン投与開始後 52 週までに発症するケースが多いことが示されたが、52 週以後の発生もあり注意が必要である。現在、投与開始 1 年後以降の血液検査間隔は延長されたが、感染には引き続き注意深く対応する必要があり、患者の感染防止対策や救急受診の体制構築などの支援が必要と考えられる。また、無顆粒球症に関して血液内科医との意見交換を行ったところ、検査結果よりも、発熱や感染の症状に対する患者自身への普及啓発や救

急受診の体制の整備が望まれるという指摘を頂いた。

将来的には遺伝情報を用いて副作用のリスク評価が行われる可能性も示唆されている [5]。クロザピンの効果を受容しつつ、副作用対策の知識を共有することで、今後のクロザピン普及が促進されるものと思われる。

結論

今回の血液検査間隔が緩和され、患者・医療者のクロザピン処方開始に対する抵抗感は低減すると思われる。今後も、感染防止対策の普及と緊急受診体制の整備によってクロザピンの普及を促進することが必要である。将来的には、危険性を科学的に認識しつつ安全に処方可能な環境を構築することが重要と考えられた。

研究発表

参考文献

1) Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Nishihara M, Uchiyama K, et al. *A descriptive study of 10 year clozapine use from the nationwide database in Japan.* Psychiatry Res. 2021;297.

2) Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, et al. *Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan.* J Psychiatr Res. 2021 Sep;141:116-123.

3) Toyoda K, Hata T, Yamauchi S,

Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, et al. *Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan.* Psychiatry Investig. 2021 Feb;18(2):101-109.

4) Ishibashi M, Matsui K, Kawano M, Oshibuchi H, Ishigooka J, Nishimura K, et al. *Clinical Factors Associated with New-Onset Glucose Intolerance among Patients with Schizophrenia during Clozapine Treatment: All-Case Surveillance in Japan.* Tohoku J Exp Med 252(2): 177-183, 2020.

5) Ninomiya K, Saito T, Okochi T, Taniguchi S, Shimasaki A, Aoki R, et al. *Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK.* Transl Psychiatry. 2021 Jul 7;11(1):362.

3-2.

クロザピンモニタリング システムの国際比較調査

研究の目的

本邦における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用率が他諸外国に比べて低い理由として、無顆粒球症という致死的な副作用や糖尿病が起りうるため、安全性に配慮した施設基準やクロザリ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。本項では、世界におけるクロザピン治療について情報収集を図り、本邦におけるクロザピン治療の普及を目的として、CPMS の国際比較 (1 年目: 代表国調査, 2 年目: 複数国調査)、CPMS の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判明している患者においては無顆粒球症との関連性の検討 (1 年目: 血中濃度の把握可能な患者の実数の把握, 2 年目: 副作用との関連の検討)、医師・医療機関と当事者・家族に対するアンケート調査 (1 年目作成, 2 年目解析) を行った。さらに、クロザピンの普及と体制構築に関する指針を作成すること (3 年目) を目的として研究を行った。さらに、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した。

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・好中球の評価間隔の国際比較を行ったところ、投与開始後 52 週以降でも 4 週ごとになっていないのは、日本だけであった。好中球減少症・無顆粒球症の発現率は、日本も諸外国も約 1% であり同等と考えられる。無顆粒球症の発現時期の分布についても日本と諸外国で概ね一致しており、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では、海外で検査間隔を延長した後も Moderate leukopenia、Severe leukopenia と Agranulocytosis の頻度に違いはないこと、日本のデータからのシミュレーションにおいても同様であることが推定された。クロザピン投与中の血球減少による中止後、再投与時の好中球減少症・無顆粒球症の再発率は概ね 30~40% 程度であり、再投与後に比較的早く発症するが、死亡例は認められなかった。再投与時の再発要因は不明であった。

厚生省及び PMDA との会議を頻回に行い、規制緩和についての検討を進めた。その結果、厚生労働省にて 5 月 24 日に令和 3 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部案船対策調査会においてクロザピンの添付文書改訂について審議された。令和 3 年 6 月 3 日にクロザピンの添付文書の改訂が行われ、禁忌例の変更を含む規制緩和がなされることとなった。改定内容は以下の通りである。

① 血液モニタリングについて、52 週以降、条件付きで 4 週間隔とすることが可能に

なる

② CPMS 運用手順書の再投与検討基準が緩和されるとともに、添付文書上、条件付きで、CPMS で定められた血液検査の中止基準に該当したため本剤の投与を中止した患者に再投与が可能となる

③ 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者への投与が可能となる

考察

令和2年度に検討した国際比較の結果と本研究課題の他の研究による結果を踏まえて、令和3年6月3日にクロザピンの添付文書の改訂が行われたことは大きな成果であると思われる。この成果を踏まえて、安全性に配慮をしたうえで、クロザピンがより普及することが期待される。今回は、厚生省、PMDA と関連学会と本研究班の連携により、このような規制緩和が行われた。このような事例は多くはなく、行政機関とアカデミアが共同したモデルケースとして、日本精神神経学会と日本精神医学会にて、厚生労働省と PMDA と合同でシンポジウムを行った。それぞれ、「科学的な根拠に基づく添付文書改訂のための研究とは-臨床現場・学会・厚生労働省・PMDA の連携による当事者のためのクロザピン添付文書改訂への道-」と「治療抵抗性統合失調症へのクロザピン治療とは-今後のクロザピンの使用について」という内容で行った。今回の添付文書改訂は、学会からの最初の提言から、足掛け6年かかったが、クロザピンの普及に資することが期待される。

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、政策形成の過程に活用され、添付文書の改訂につながったと考えられる。

研究発表

1) Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga JI, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R. *Association between the examination rate of treatment-resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study.* Neuropsychopharmacol Rep, 42(1):3-9. 2022.3 DOI: 10.1002/npr2.12218

2) Ichihashi K, Kyou Y, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Shimnizu Y, Hori H, Hashimoto N, Ide K, Imamura Y, Yamada H, Ochi S, Iga J, Takaesu Y, Ohi K, Tsuboi T, Iida H, Yamagata H, Hishimoto A, Horai T, Usami M, Makinodan M, Nagasawa T, Komatsu H, Kido M, Muraoka H, Atake K, Takeshima M, Kubota C, Inagaki T, Tamai S, Kishimoto T, Furihata R, Matsumoto J, Miura K, Inada K, Watanabe K, Kasai K, Hashimoto R. *The characteristics of patients receiving psychotropic pro re*

- nata medication at discharge for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: A nationwide survey from the EGUIDE project.* Asian J Psychiatr, 69:103007, 2022.3 DOI:10.1016/j.ajp.2022.103007
- 3) Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, Hashimoto N, Kushima I, Koshiyama D, Koeda M, Takahashi T, Noda Y, Matsumoto J, Miura K, Nakazawa T, Hikida T, Kasai K, Ozaki N, Hashimoto R. *Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry.* Psychiatry Clin Neurosci. 76(1):1-14, 2022.1 DOI: 10.1111/pcn.13311
- 4) Kashiwagi H, Matsumoto J, Miura K, Takeda K, Yamada Y, Fujimoto M, Yasuda Y, Yamamori H, Ikeda M, Hirabayashi N, Hashimoto R. *Neurocognitive features, personality traits, and social function in patients with schizophrenia with a history of violence.* J Psychiatr Res, 147:50-58, 2022.3 DOI:10.1016/j.jpsychires.2022.01.012
- 5) Kikuchi M, Nakazawa T, Kinoshita M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Hashimoto R, Numata S. *Methylation Analysis in Monozygotic Twins With Treatment-Resistant Schizophrenia and Discordant Responses to Clozapine.* Front Psychiatry, section Schizophrenia, 12:734606, 2021.9 DOI: 10.3389/fpsy.2021.734606
- 6) Japanese Society of Neuropsychopharmacology. *Japanese Society of Neuropsychopharmacology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia".* Neuropsychopharmacol Rep, 41(3):266-324, 2021.9 DOI:10.1002/npr2.12193
- 7) Hashimoto N, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ishikawa S, Numata S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Furihata R, Murata A, Tsuboi T, Takeshima M, Kyou Y, Komatsu H, Kubota C, Ochi S, Takaesu Y, Usami M, Nagasawa T, Hishimoto A, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yamada H, Inada K, Watanabe K, Shimoda K, Hashimoto R. *Characteristics of discharge prescriptions for patients with schizophrenia or major depressive disorder: Real-world evidence from the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education (EGUIDE) psychiatric treatment project.* Asian J Psychiatr, 63:102744, 2021.9 DOI:10.1016/j.ajp.2021.102744
- 8) Numata S, Nakataki M, Hasegawa N, Takaesu Y, Takeshima M, Onitsuka T, Nakamura T, Edagawa R, Edo H, Miura K, Matsumoto J, Yasui-Furukori N, Kishimoto T, Hori H, Tsuboi T, Yasuda Y, Furihata R, Muraoka H, Ochi S, Nagasawa T, Kyou Y, Murata A, Katsumoto E, Ohi K, Hishimoto A, Inada K, Watanabe K,

- Hashimoto R. *Improvements in the degree of understanding the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorder in a nationwide dissemination and implementation study*. *Neuropsychopharmacol Rep*, 41(2):199-206, 2021.6 DOI:10.1002/npr2.12173
- 9) Ito S, Matsumoto J, Sakai Y, Miura K, Hasegawa N, Yamamori H, Ishimaru K, Kim Y, Hashimoto R. *Positive association between insight and attitudes toward medication in Japanese patients with schizophrenia: Evaluation with the Schedule for Assessment of Insight (SAI) and the Drug Attitude Inventory - 10 Questionnaire (DAI-10)*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75(5):187-188, 2021.5 DOI:10.1111/pcn.13215
- 10) 橋本亮太、第 IX 章 精神疾患「統合失調症」、日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023、596-600 (全 1096 頁) メディカルレビュー社 2022.3 ISBN : 9784779225802
- 11) 木田直也、橋本亮太、クロザピン療法、標準的医療説明—インフォームド・コンセントの最前線—、243-244 (全 368 頁)、2021.8 医学書院 (一般社団法人内科系学会 社会保険連合編集)、ISBN : 978-4-260-04738-8
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.

研究目的

3-3.

クロザピン血中濃度に関する 知見

本邦でクロザピンの使用率が低い理由の一つとして、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異なり、有効投与量を決めづら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、日本ではまだ測定手法が十分に普及していないことも一因である。本研究では、クロザピン投与中止に至った症例の血中濃度を調査することを目的とする。独立行政法人国立病院機構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て検討を行い、クロザピン血中濃度と使用中止の関連性を検討した。これに加えて臨床症状と血中濃度の相関を解析した。

研究結果

肥前精神医療センターに集積された症例のうち、クロザピン血中濃度が確認可能な症例は 329 例であった。その中で投与中止を確認できた症例は 25 例あり、そのうち白血球減少症が 5 例であった。この 5 症例の血中濃度は、3 例で高値(600 ng/dl 以上)、1 例で比較的高値(600 ng/dl 未満, 300 ng/dl 以上)、1 例で低値(300 ng/dl 未満)であった。クロザピンの血中濃度とクロザピン投与中止には症例数も少なく有意な相関がなかったが、過量投与をモニタする事

が可能であった。

考察

クロザピン投与中止となった症例の血中濃度は高値を示したが、症例数が限られており、統計学的に有意な相関は認められなかった。今後症例数が増加すれば、代謝物を含めた何らかの薬物動態が副作用と関連している可能性がある。血中濃度にはばらつきがあり個人の代謝活性の影響が関与していることが考えられた。今後は代謝酵素活性に関する遺伝子等も含めて検討する必要があると考えられた。

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をより安全に処方できると思われた。

令和 4 年度の診療報酬改定において、クロザピンの血中濃度測定が追加された。外部検査機関での検査の所要日数は 3 日～6 日と比較的短く、臨床現場で導入しやすいと思われる。クロザピン血中濃度を測定することで、血中濃度の急激な上昇を避けることが可能になり、予期せぬ副作用を回避できる可能性も考えられる。血中濃度の測定が普及することで、これまで以上にクロザピン治療が安全で効果的なものとなると推測される。

3-4.

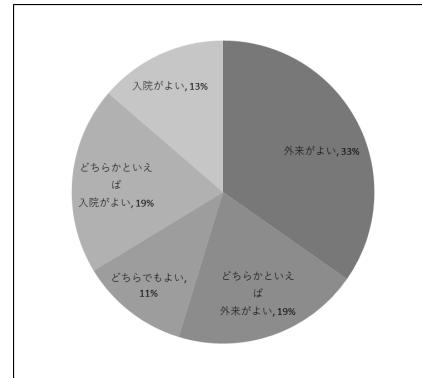
クロザピン治療に関する 当事者・家族アンケート

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。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。導入に入院を義務付けており今回の調査ではクロザピンの導入時の入院治療に対する患者家族の希望、さらには糖尿病併発患者における2週間隔の採血の希望について調査を行った。

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、国立病院機構肥前精神医療センター、国立精神・神経医療研究センター、大阪医科薬科大学病院に通院中で、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いずれかにアンケートを行った。治療導入時の入院あるいは通院希望と、糖尿病合併時のモニタリング間隔について2週間間隔希望者と4週間間隔希望者の比を求めた。



研究結果

89例からアンケートを得た。クロザピン導入時について、半数以上が外来での導入を希望していた。

考察

本研究からクロザピン導入時は外来希望が多いことが分かった。しかし、入院でも構わないと答えた症例も一定数認められ、一概に外来を希望されているとも言えない。一方、入院によるクロザピン導入を拒否し、クロザピン以外で治療した症例は調査対象に入っていないため、外来での導入希望者を過小評価している可能性がある。しかし、クロザピン導入を入院とするか外来とするかは安全性や精神症状の管理など総合的に判断すべきものなので、今後慎重に検討を加えていきたい。

結論

今回のアンケートで、多くの患者や家族はクロザピンの導入時には外来の希望が多

いという結果が認められた。

3-5.

クロザピン治療における血液内科との連携に関する実態調査

研究方法

クロザピン治療における血液内科との連携に関する実態調査のため、CPMS 登録精神科医療機関（574 施設 2021 年 6 月 30 日時点）の精神科医師（各施設 1 名、合計 574 名）に、WEB アンケート（Google フォーム）を行った。研究目的等の説明文書と WEB アンケート回答用の URL もしくは QR コードを、対象医療機関の院長もしくは精神科責任者に郵送した。調査期間は、2021 年 10 月 1 日～10 月 31 日であった。調査内容は、以下の 4 点であった。

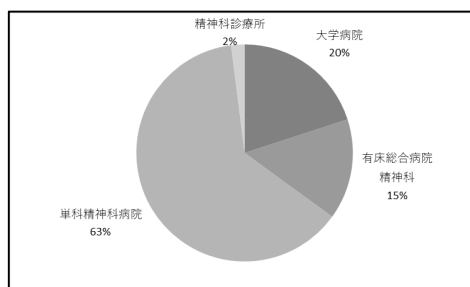
- ・医療機関情報：設置都道府県、医療機関 CPMS 登録番号、施設基準
- ・クロザピンの使用状況、血液内科との連携状況・工夫
- ・クロザピン治療で有害事象（CPMS のイエロー基準・レッド基準）が生じた際の対応
- ・保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけ

研究結果

■回答率： 37.1% （203/547 施設）

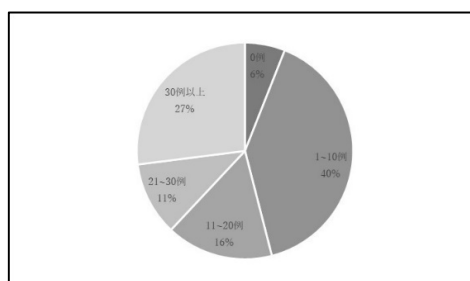
Q2. 施設属性：

大学病院（20%）、有床総合病院精神科（15%）、単科精神科病院（63%）、精神科診療所（2%）



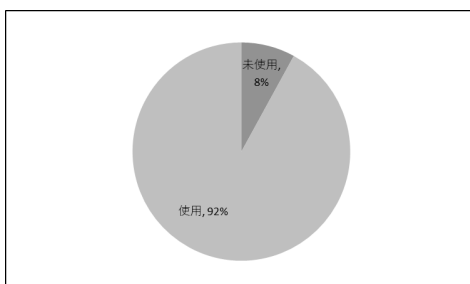
Q3. クロザピン導入症例数：

0 例（6%）、1～10 例（40%）、11～20 例（16%）、21～30 例（11%）、30 例以上（27%）



Q4. 現在のクロザピン使用状況：

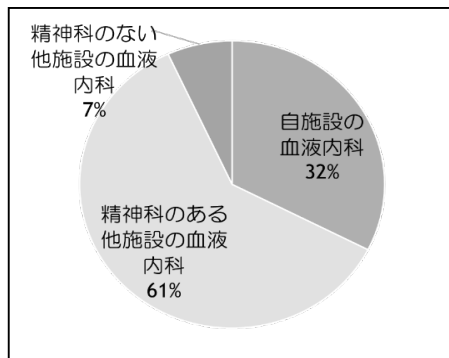
未使用（8%）、使用（92%）



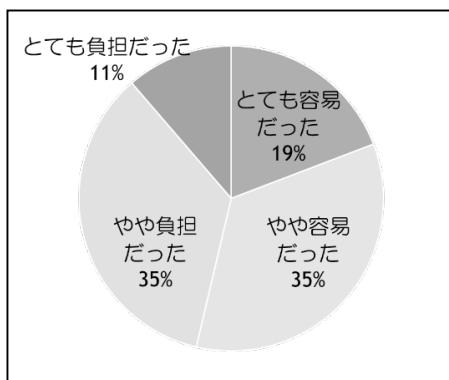
Q5. クロザピン未使用の理由：

クロザピンを必要とする対象患者がいない（16件）。

Q6. 連携先の血液内科の属性：



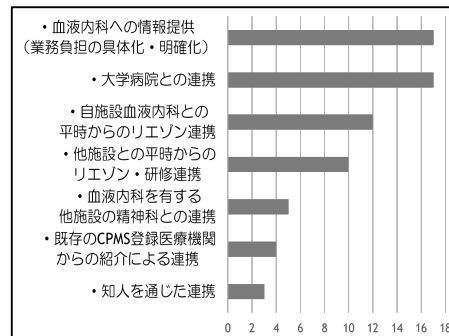
Q7. 当初の連携確立の負担感：



当初の血液内科との連携確立の負担感を、[大学病院+有床総合病院精神科] vs [単科精神病院+精神科診療所] で比較すると、後者における負担感が有意に大きかった ($p<0.001$)。

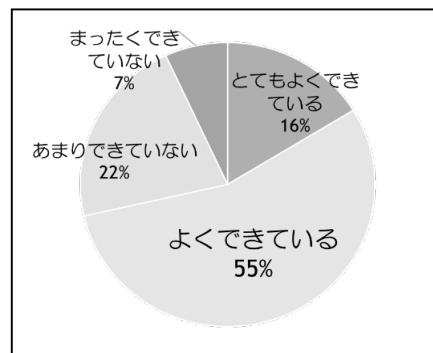
Q8. 血液内科との連携確立の工夫：

血液内科への情報提供により業務負担を具体的に説明することや、大学病院と連携することが多くあげられた。またクロザピン地域医療連携システムのモデル事業を通じた連携が有益との報告があった。



Q9. 血液内科との連携状況：

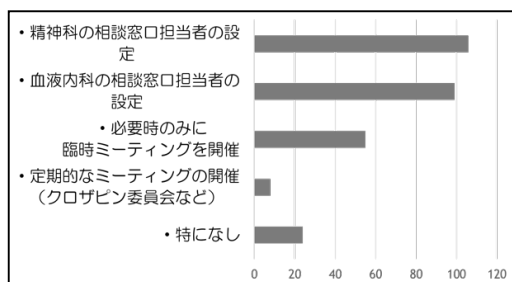
概ね良好な連携ができているとの回答だった。



Q10. 連携できていない理由：

Q9.で連携ができていないと回答した理由としては、「相談する案件の発生がない (47施設)」が最も多く、連携の必要性自体が生じていないことがあげられた。

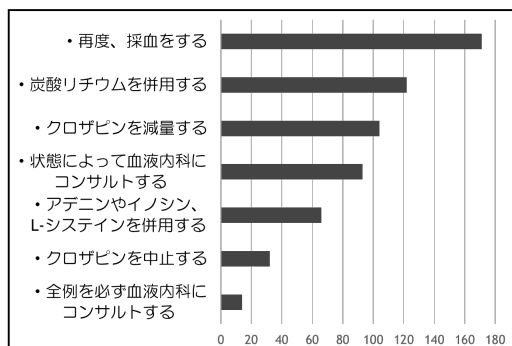
Q11. 血液内科との連携維持の工夫：



血液内科との連携維持の工夫として、精神科と血液内科双方の相談窓口担当者の設定が重要だった。

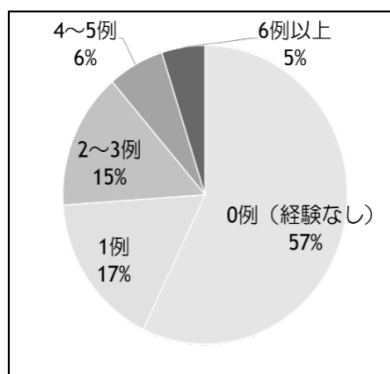
Q12. イエロー基準(顆粒球数の低下等)が生じた場合の対応：

再度、採血を実施している施設が多かった。イエロー基準が生じた際には、基準をクリアするまで繰り返し採血をして患者に負担を強いている可能性が示唆された。また炭酸リチウムの併用やクロザピンの減量をする施設が多かった。状態に応じて血液内科へのコンサルトも行われていた。採血前に患者に運動させるとの意見もあげられた。



Q13. レッド基準(無顆粒球症)によるクロザピン投与中止例数：

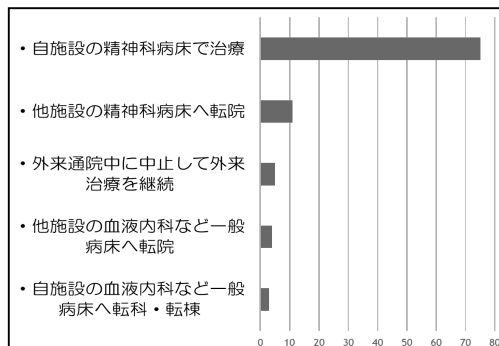
半数以上の施設ではCPMSのレッド基準に該当する無顆粒球症の経験はなかった。



Q14-1. レッド基準を呈した患者の治療環境：

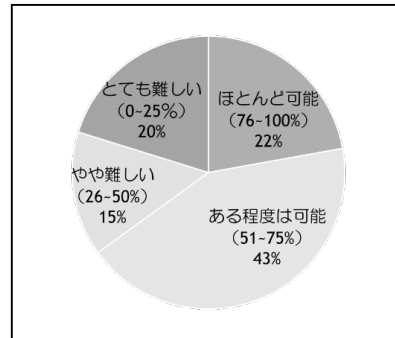
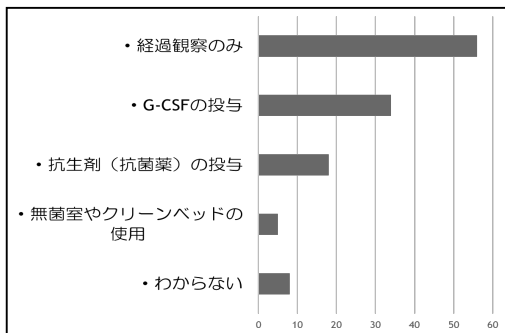
無顆粒球症を呈してレッド基準になった患者のほとんどは、自施設の精神科病床で治療をしており、血液内科など一般病床へ転科転棟・転院することはほとんどなかった。転院する場合もほとんどが精神科病床への転院となっていた。

レッド基準が生じた際には、クロザピンの投与中止と精神科病床での経過観察で概ね対応可能であることが示唆された。



Q14-2. レッド基準（無顆粒球症）が生じた場合の治療内容：

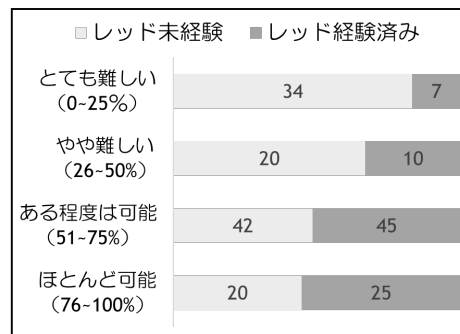
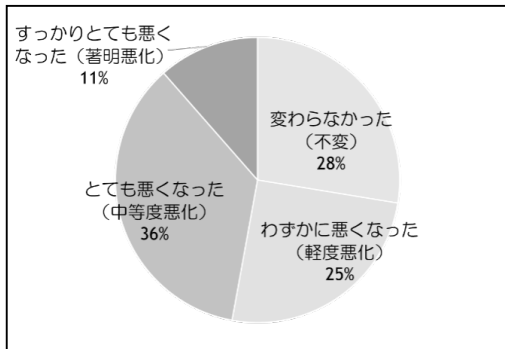
血液内科に相談した上で、クロザピンを中止して経過観察のみとした回答が多かった。次いで、G-CSF や抗菌薬の投与が行われていた。無菌室やクリーンベッドを使用したとの回答はごく少数だった。



レッド基準への対応が未経験の施設に比べて、一度でもレッド基準への対応を経験した施設では、精神病床でのレッド基準対応が可能と考える割合が有意に高かった ($p<0.001$)。

Q14-3. クロザピン中止による患者の精神症状の変化：

大半の患者に精神症状の悪化が認められていた。

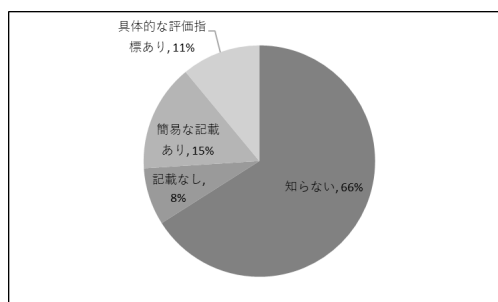


Q16. 施設所在地の都道府県の「保健医療計画」における「治療抵抗性統合失調症」の取り扱いに関する認識：

知らない (66%)、記載なし (8%)、簡易な記載あり (15%)、具体的な評価指標あり (11%)。

Q15. 血液内科の往診や助言など全面的協力がある条件でレッド基準が生じた場合、精神病床でどのくらいの症例が対応可能と考えるか：

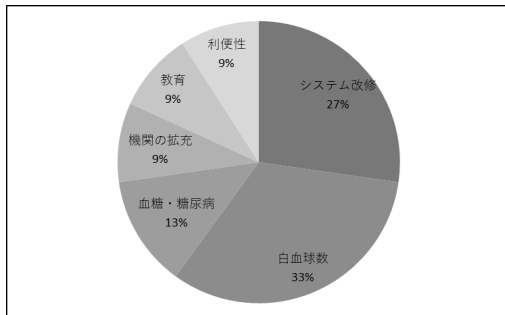
大半の施設では精神病床でレッド基準も対応可能と考えていた。



大半の施設では各都道府県の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の取り扱いを認識していなかった。

Q17. クロザピンや CPMS に対する要望

(自由記載・5件以上) :



・ CPMS 入力システムの改修 (15 件)、白血球数の検査間隔の延長と基準緩和 (18 件)、血糖・糖尿病の検査間隔の延長と基準緩和 (7 件)、CPMS 登録医療機関の拡充 (5 件)、医師・スタッフへの教育普及啓発 (5 件)、検査間隔が延長されたことによる患者の利便性向上の報告 (5 件)、などがあげられた。

考察

本邦の CPMS 登録医療機関においては、血液内科との連携は概ね良好だった。大学病院や有床総合病院精神科と比べて、単科精神科病院や診療所では血液内科との連携確立の負担感が大きかった。

レッド基準が生じた場合も、大半が精神科病床での経過観察による治療が提供されており、実際の血液内科の業務負担は往診や助言で済んでいることが明らかになった。一方で、イエロー基準をクリアするために、患者に複数回の採血の負担を強いている可能性があり、基準の見直しが必要と考えられた。さらに、各地域の保健医療計画におけ

る治療抵抗性統合失調症の位置づけが低く、その周知も不十分である可能性が示唆された。

研究発表

1) Tsukiji M, Sasaki T, Nakata Y, Ota K, Aoki T, Hara K, Mamada T, Nakane J, Kogure M, Seki R, Idemoto K, Hashimoto T, Koishikawa H, Moriyama T, Suzuki T, Kanahara N, Ishii I, Iyo M, Niitsu T. *Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study.* Asian J Psychiatr. 2021 Aug;62:102745.

2) 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.

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

4) 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、臨床精神薬理。

2021. 24. 2. 117-123

5) 古郡規雄、下田和孝. 精神科臨床における薬物動態と薬物相互作用. 日本精神薬学会学会誌 2021. 4(2):10-13.

3-6.

単科精神科病院における

診療・検査体制整備の実例

千葉県内の単科精神科病院 A（精神科救急治療病棟 60 床、療養病棟 60 床）におけるクロザピンモニタリングに係る診療・検査体制整備の実例をヒアリングした。クロザピン導入実績は年間約 20 例である。

▼クロザピン導入の背景

病院 A でクロザピン治療を導入したのは、治療の選択肢を広げることが主な目的だった。また専門医や精神保健指定医の取得を目指す若手医師が研修する施設として、クロザピン治療ができる体制が必要だと考えた。

▼血液内科等との連携体制の整備

厚生労働省のモデル事業として千葉県に整備されたクロザピン治療地域医療連携システムである、千葉クロザピン・サターンプロジェクトに参加した。同プロジェクトでは千葉県内の有床総合病院精神科 4 施設がコアホスピタルとなり、無顆粒球症などクロザピンによる有害事象発生時の医療連携体制を整備している。

代表機関である千葉大学病院とは「医療連携及び緊急時の患者搬送措置に関する覚書」を締結している。

▼診療・検査体制の整備

院内でクロザピン導入検討委員会を開催し、医師、看護師、PSW、薬剤師、検査技師で行い、そこで検討する一つの項目として、クロ

ザピンモニタリングの採血が同じ曜日に集中しないように調整している。

患者からの採血は、入院中であれば病棟看護師が、外来であれば外来看護師が担当している。通常は院内の検査機器により検査技師が血算や血球分画、血糖、HbA1c を測定している。

治療抵抗性統合失調症患者に対しては、訪問看護を積極的に導入している。患者が新型コロナウイルス感染者またはその濃厚接触者となった際も、主治医が訪問看護師と連携して自宅に訪問し、血液検査等を実施してクロザピン治療を継続した。

▼検査機器の整備

クリニック等でも導入可能な自動血球計数装置（例：HORIBA Medical 社製 Pentra 60 など）を導入している。卓上小型冷蔵庫ほどの大きさで、場所の確保も比較的容易である。また操作が簡単であり、検査技師はもちろん、医師や看護師でも簡単に測定できる。

採血をしてから 15 分ほどで結果が出るため、外来患者を長時間待たせることはない。現在も CPMS 登録検査項目以外の検査項目は外注しているため、項目により結果が得られるのに時間を要する。

外来看護師は来院した患者に、動悸などの胸部症状、流涎、けいれん、便秘などの身体症状を聴取し、同時に採血を実施する。得られた情報は、主治医の診察前に電子カルテで共有している。

▼診療・検査体制整備にかかるコスト

導入コストは数十万円～百数十万円とメーカーやオプションにより大きく異なる。

クロザピン処方患者 20 名程度の年間ランニングコストは、検査試薬等の消耗品で約 25 万円、機器のメンテナンスに約 20 万円であり、40~50 万円程度を要する。

クロザピンの薬価のみでランニングコストをカバーすることは難しく、治療抵抗性統合失調症治療薬管理料でカバーすることになる。人件費（一次承認を行う医師、二次承認を行う薬剤師、検査技師など）まで考慮すると負担が大きいが、大きなマイナスになることはない。

また現在はクロザピン投与量の最適化に有益なクロザピンの血中濃度測定が保険収載された。

上記のことから、クロザピン治療を導入することにより、経営を圧迫することはないと考えられる。

【参考】

クロザピンの血中濃度測定について
特定薬剤治療管理料 1 の対象に統合失調症でクロザピンを投与している患者が追加された。
2022 年度診療報酬改定では、特定薬剤治療管理料 1 の対象患者に、「統合失調症の患者であって、治療抵抗性統合失調症治療薬（クロザピン）を投与している患者」を追加した。投与薬剤の血中濃度を測定し、その結果に基づき当該薬剤の投与量を精密に管理した場合、月に 1 回に限り算定できる。

特定薬剤利用管理料	
イ 特定薬剤治療管理料 1	470 点

研究成果の刊行に関する一覧表（参考）

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
橋本亮太	第IX章 精神疾患「統合失調症」	門脇 孝, 小室 一成, 宮地 良樹	日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	東京	2022	596-600
木田直也、橋本亮太	クロザピン療法	一般社団法人 内科系学会 社会保険連合	標準的医療説明—インフォームド・コンセントの最前線—	医学書院	東京	2021	243-4

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasui-Furukori N. , Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga JI, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K. , Shimoda K, Hashimoto R.	Association between the examination rate of treatment-resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study.	Neuropsychopharmacol Rep.	42(1)	3-9	2022

Kikuchi M, Nakazawa T, Kinoshita M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, <u>Hashimoto R</u> , Numata S.	Methylation Analysis in Monozygotic Twins with Treatment-Resistant Schizophrenia and Discordant Responses to Clozapine.	Front Psychiatry, section Schizophrenia	12	734606	2021
Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, <u>Inada K</u> , <u>Kanazawa T</u>	Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan.	J Psychiatr Res	141	116-23	2021
Ninomiya K, Saito T, Okochi T, Taniguchi S, Shimasaki A, Aoki R, Hata T, Mushiroda T, <u>Kanazawa T</u> , Ikeda M, Iwata N.	Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK.	Transl Psychiatry.	11(1)	362	2021
Japanese Society of Neuropsychopharmacology.	Japanese Society of Neuropsychopharmacology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia".	Neuropsychopharmacol Rep.	41(3)	266-324	2021

<p>Tsukiji M, Sasaki T, Nakata Y, Ota K, Aoki T, Hara K, Mamada T, Nakane J, Kogure M, Seki R, Idemoto K, Hashimoto T, Koishikawa H, Moriyama T, Suzuki T, Kanahara N, Ishii I, Iyo M, Niitsu T.</p>	<p>Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study.</p>	<p>Asian J Psychiatr.</p>	<p>62</p>	<p>102745</p>	<p>2021</p>
<p>Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.</p>	<p>Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan.</p>	<p>Psychiatry Investigation</p>	<p>18(2)</p>	<p>101-9</p>	<p>2021</p>

<p>Ichihashi K, Kyou Y, Hasegawa N, <u>Yasui-Furukori N</u>, Shimnizu Y, Hori H, Hashimoto N, Ide K, Imamura Y, Yamada H, Ochi S, Iga J, Takaesu Y, Ohi K, Tsuboi T, Iida H, Yamagata H, Hishimoto A, Horai T, Usami M, Makinodan M, Nagasawa T, Komatsu H, Kido M, Muraoka H, Atake K, Takeshima M, Kubota C, Inagaki T, Tamai S, Kishimoto T, Furihata R, Matsumoto J, Miura K, <u>Inada K</u>, Watanabe K, Kasai K, <u>Hashimoto R</u>.</p>	<p>The characteristics of patients receiving psychotropic pro re nata medication at discharge for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: A nationwide survey from the EGUIDE project.</p>	<p>Asian J Psychiatr,</p>	<p>69</p>	<p>103007</p>	<p>2022</p>
<p>Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, Hashimoto N, Kushima I, Koshiyama D, Koeda M, Takahashi T, Noda Y, Matsumoto J, Miura K, Nakazawa T, Hikida T, Kasai K, Ozaki N, <u>Hashimoto R</u>.</p>	<p>Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry.</p>	<p>Psychiatry Clin Neurosci</p>	<p>76(1)</p>	<p>1-14</p>	<p>2022</p>

<p>Hashimoto N, <u>Yasui-Furukori N</u>, Hasegawa N, Ishikawa S, Numata S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Furihata R, Murata A, Tsuboi T, Takeshima M, Kyou Y, Komatsu H, Kubota C, Ochi S, Takaesu Y, Usami M, Nagasawa T, Hishimoto A, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yamada H, <u>Inada K</u>, Watanabe K, Shimoda K, <u>Hashimoto R</u>.</p>	<p>Characteristics of discharge prescriptions for patients with schizophrenia or major depressive disorder: Real-world evidence from the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education (EGUIDE) psychiatric treatment project.</p>	<p>Asian J Psychiatr,</p>	<p>63</p>	<p>102744</p>	<p>2021</p>
<p>Numata S, Nakataki M, Hasegawa N, Takaesu Y, Takeshima M, Onitsuka T, Nakamura T, Edagawa R, Edo H, Miura K, Matsumoto J, Yasui-<u>Furukori N</u>, Kishimoto T, Hori H, Tsuboi T, Yasuda Y, Furihata R, Muraoka H, Ochi S, Nagasawa T, Kyou Y, Murata A, Katsumoto E, Ohi K, Hishimoto A, <u>Inada K</u>, Watanabe K, <u>Hashimoto R</u>.</p>	<p>Improvements in the degree of understanding the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorder in a nationwide dissemination and implementation study.</p>	<p>Neuropsychopharmacol Rep,</p>	<p>41(2)</p>	<p>199-206</p>	<p>2021</p>

Ito S, Matsumoto J, Sakai Y, Miura K, Hasegawa N, Yamamori H, Ishimaru K, Kim Y, Hashimoto R.	Positive association between insight and attitudes toward medication in Japanese patients with schizophrenia: Evaluation with the Schedule for Assessment of Insight (SAI) and the Drug Attitude Inventory - 10 Questionnaire (DAI-10).	Psychiatry Clin Neurosci,	75(5)	187-8	2021
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	1-6	2021