

令和3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)

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 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

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。国際比較調査から得られた米国のシミュレーションを日本のデータでも行った。米国と同じく検査間隔を変更しても大方現状とは変わらなかった。血液内科との会合では感染症対策が重要で発熱したらすぐに受診する患者の心構えや体制の構築がより重要になると考えられた。糖尿病に関して発症は見受けられるものの、HbA1cが7.0を超えるような患者では投与後は糖尿病のコントロールは良くなっている。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。データ解析の方法はpythonでの処方の継続、無顆粒球症や糖尿病の統計的解析が主である。それに加えて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。

(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/mm<sup>3</sup>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に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。)。上記の傾向はこのデータにても変わりはなかった。糖尿病の指標であるHbA1cを解析したところ、HbA1cが投与前に7以上を示す患者では投与後にHbA1cは改善する傾向にあることが分かった。しか

しながら糖尿病の発生は11.7%と過去のデータと比較して低くはない。注意は必要であるが、モニタリングを行うこと、あるいは医師の綿密な糖尿病に関する説明などでリスクは抑えられる可能性があることを示唆した。加えてこのデータを用いて国際比較研究で得られた米国でのシミュレーションを行った。この結果米国でのシミュレーションの結果と同じく検査間隔を引き伸ばしたとしても現状と余り変わりはないことが分かった。この結果の報告を行い、学会からの要望もあったため検査間隔の緩和が行われることとなった。これに関連して血液内科医との会合をもち無顆粒球症に関しては検査で捉えるより、発熱や感染の症状に敏感に反応するという患者自身の知識や救急受診の体制の整備が望まれるという結論であった。

#### 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、オランザピンに耐用性不良群、再投与群、白血球数6000/mm<sup>3</sup>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。データの解析結果から検査間隔は引き伸ばされたが、感染には注意深く対応する必要があり、患者の観戦に関する対策や救急や時

間外での受診の対応が出来る体制の構築が必要であると考えられる。クロザピンの効果を受益しつつ知識を共有することで今後の処方へのハードルは低くなるものと思われる。

#### E. 結論

検査間隔が緩和され、糖尿病に関する今回得られた結果で患者・医療者の服用に対する抵抗感は低減すると思われる。ハードルは低くなったが、感染症に対応する体制を拡充することで処方がしやすい体制を構築することが必要である。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と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 Sep;141:116-123.

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. 2021 Jul 7;11(1):362.

Ishibashi, M., K. Matsui, M. Kawano, H. Oshibuchi, J. Ishigooka, K. Nishimura, K. Inada: 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.

##### 2. 学会発表

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

##### 3.

#### 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。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厚労省に要望書を提出し、その結果、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。その内容の概要は、① 血液モニタリングが、52週以降、条件付きで4週間隔の検査とすることが可能となる、② CPMS運用手順書で定めている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より本剤の投与を中止したことのある患者への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ことであり、この改訂により、クロザピンの普及がより進むことが期待される。

## 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死的な副作用や糖尿病<sup>v</sup>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「人を対象とする生命科学・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、延長してもModerate leukopenia、Severe leukopeniaとAgranulocytosisは違いはないこと、日本のデータからのシミュレーションにおいても変わらないことが推定された。クロザピン投与中の血球減少による中止後の再投与に関しては、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見いだされた。

これらの昨年度の国際比較のデータに基づいて、今年度は厚労省及び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。分担研究者である橋本は参

考人として出席して、意見を述べた。そして、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、禁忌が外れ、規制緩和されることとなった。その概要は以下のとおりである。

- ① 血液モニタリングが、52週以降、条件付きで4週間隔の検査とすることが可能となる
- ② CPMS 運用手順書で定めている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より本剤の投与を中止したことのある患者への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

#### D. 考察

昨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、厚労省、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、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、厚労省とPMDA とシンポジウムを企画して行った。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、このようなノウハウが蓄積することにより、クロザピンの普及などが進むことが期待される。

#### 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、政策形成の過程に活用され施策へ直接反映され、添付文書の改訂につながったと考えられる。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 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) Ichihashi K, Kyou Y, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Shimizu 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
- ## 2. 学会発表
- 1) 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. Invited speaker, chairperson
  - 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訂 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・改訂の実際」、ウェブオンライン(ZOOM)開催、11.13, 2021  
口演

- 3) 橋本亮太、科学的な根拠に基づく添付文書改訂のための研究とは、シンポジウム 92: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、第 117 回日本精神神経学会学術総会、ハイブリッド開催(京都)、9.19-21, 2021 コーディネーター、講演
- 4) 橋本亮太、内田裕之、水野裕也、古郡規雄、COVID-19 による緊急事態宣言時におけるクロザピン検査間隔における緊急対応、シンポジウム:With 新型コロナ時代の薬物療法の注意点、第 117 回日本精神神経学会学術総会、ハイブリッド開催(京都)、9.19-21(21), 2021 司会、講演、コーディネーター
- 5) 橋本亮太、統合失調症の薬物療法 up to date. 委員会シンポジウム:精神疾患の薬物療法 up to date. 第 117 回日本精神神経学会学術総会、ハイブリッド開催(京都)、9.19-21(19), 2021 コーディネーター、講演
- 6) 橋本亮太、治療抵抗性統合失調症へのクロザピン治療とは、シンポジウム「今後のクロザピンの使用について」、第 10 回日本精神科医学会学術大会、ハイブリッド開催(横浜)、9.9-10(10), 2021 招待講演

### 3. その他

#### <政策提言>

- 1) CPMS 基準に関する要望、日本精神神経学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会、統合失調症学会の関連 4 学会合同、クロザピル適正使用委員会 委員長宛て 2021 年 10 月 20 日
- 2) 日本神経精神薬理学会 英語版 統合失調症薬物治療ガイドライン 2021 年 8 月 18 日  
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

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/npr2.12193>

- 3) 参考人として出席、厚生労働省 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 クロザピンの添付文書改訂について審議され、参考人として意見を述べ R3 年 6 月 3 日にクロザピンの添付文書の改訂が行われ、禁忌が外れ、規制緩和されることとなった。2021 年 5 月 24 日

#### <プレスリリース>

- 1) 治療抵抗性統合失調症の診断により 治療抵抗性統合失調症薬クロザピンの処方率が向上～精神科医への教育がよりよい医療の実践に大きく前進～(NCNP、獨協医科大学医学共同) 令和 3 年 11 月 26 日 (Neuropsychopharmacology Reports)

#### <新聞報道>

- 1) 「統合失調症の最終選択薬クロザピンの普及促進」、夕刊フジ(健康面・月曜掲載の連載記事「ここまで進んだ最新治療」、2021 年 12 月 21 日、9 頁
- 2) 「クロザピン 普及に向け添付文書を改訂」Medical Tribune 紙版、2021 年 12 月 2 日 Vol. 54 No. 23 p20
- 3) 「添付文書改訂で進むかクロザピンの普及 アカデミア主導の取り組み」Medical Tribune ウェブ版 2021 年 10 月 13 日 <https://medical-tribune.co.jp/news/2021/1013539206/>

#### 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

令和3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)  
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25例あり、白血球減少症が5例であった。この5症例では血中濃度は3例で高値、1例は比較的高値、1例で低値であった。また、デスマチルクロザピンとクロザピンの比が臨床症状との相関を示した。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外国と比較して低く、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と関連するかを検討した。これに加えて臨床症状との相関を解析した。

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。またBPRSによって入力さ

れている臨床症状との相関を解析した。

(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25例あり、25例中白血球減少症が5例であった。この5症例では血中濃度は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。

臨床症状との相関では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。

#### 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止と関連している可能性がある。臨床症状が薬の代謝系との関連を認め遺伝的な代謝酵素特性などを今後は検討する必要があると考えられた。

#### 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た。また臨床症状がある程度予測できるようになると処方が容易になると思われる。

#### 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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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（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。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。89例からアンケート得た。導入時に「外来がよい」が29例（33%）、「どちらかといえば外来がよい」が17例（19%）、「どちらでもよい」が10例（11%）、「どちらかといえば入院がよい」が17例（19%）、「入院がよい」が12例（13%）であり、半数以上が外来での導入を希望していた。本研究からクロザピン導入時は入院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多く、一概に外来でなければならないとも言えない。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対象に入っていないため、過小評価している可能性は考慮しなければいけない。入院か外来かは患者の希望だけでなく、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。

### 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（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。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。

### 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。治療導入時の入院あるいは通院希望者と糖尿病における2週間隔希望者と4週間隔希望者の比を求める。

（倫理面への配慮）

獨協医科大学病院臨床研究審査委員会にて承認を受

け、患者および当事者から書面にて同意を得た。

### C. 研究結果

89例からアンケート得た。導入時に「外来がよい」が29例（33%）、「どちらかといえば外来がよい」が17例（19%）、「どちらでもよい」が10例（11%）、「どちらかといえば入院がよい」が17例（19%）、「入院がよい」が12例（13%）であり、半数以上が外来での導入を希望していた。

### D. 考察

本研究からクロザピン導入時は入院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多く、一概に外来でなければならないとも言えない。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対象に入っていないため、過小評価している可能性は考慮しなければいけない。入院か外来かは患者の希望だけでなく、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。

#### E. 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入院の希望が多いということが分かった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hashimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga J-I, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R: Association between examination rate of treatment-resistant schizop

hrenia and clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study. Neuropsychopharmacol Rep. 42(1):3-9, 2022.

Katagai H, Yasui-Furukori N, Kawashima H, Suwa T, Tsushima C, Sato Y, Shimoda K, Tasaki H: Serial case report of high seizure threshold patients that responded to the lengthening of pulse width in ECT. Neuropsychopharmacol Rep 42:105-108, 2022

##### 2. 学会発表

#### 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

研究分担報告書

クロザピン治療における血液内科との連携に関する  
精神科医療機関の全国実態調査

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 准教授  
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

本研究では、全国の CPMS 登録医療機関に対して、精神科と血液内科との連携の実態を把握するため、2021 年 10 月に WEB アンケート調査を実施した。回答率は 37.1%（203/547 施設）であった。施設属性は、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%）だった。血液内科との連携は概ね良好だった。単科精神科病院および診療所では連携確立時の負担感が大きかった。レッド基準（無顆粒球症）が生じた場合も、精神病床においてクロザピンの中止と経過観察にて治療されることが多く、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示唆された。本研究により、大学病院や総合病院精神科が血液内科等との連携を仲介することで、CPMS 未登録医療機関の新規登録を促進する可能性が示唆された。

A. 研究目的

本邦でも、クロザピンの使用にあたり、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 Clozaril Patient Monitoring Service (CPMS) を導入している。CPMS 登録医療機関は、好中球減少症や無顆粒球症および耐糖能異常、心筋炎などの重篤な有害事象が生じた際に、速やかに身体的精査加療ができるように血液内科および糖尿病内科、循環器内科との連携体制整備が必須となっている。

一方で、令和2年度の本研究班の調査において、千葉県および栃木県の精神科医療機関を対象に「CPMS へ未登録である理由」を調査したところ、最も多い理由として挙げられたのが「血液内科との連携ができない」ことであった。

本研究では全国の CPMS 登録精神科医療機関を対象に WEB アンケート調査を実施して、血液内科との連携の実態調査を行った。本研究の結果に基づき、CPMS へ未登録の精神科医療機関に対して血液内科との良好な連携方法について情報提供し、

CPMS 登録の促進に寄与できる。もって全国の治療抵抗性統合失調症患者がクロザピン治療を受けやすい精神科医療体制が整備されると期待できる。

B. 研究方法

研究デザイン: WEB アンケート (Google フォーム)  
研究対象者: 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)。

方法: 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。

調査期間: 2021 年 10 月 1 日～10 月 31 日

調査内容:

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。

(倫理面への配慮)

本調査は千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の一括承認 (M10056) (連携施設：獨協医科大学病院) を受けて実施した。回答する責任精神科医師の個人情報は一切収集せず、施設の「CPMS 登録番号」で重複回答を除外した。

### C. 研究結果

■回答率： 37.1% (203/547 施設)

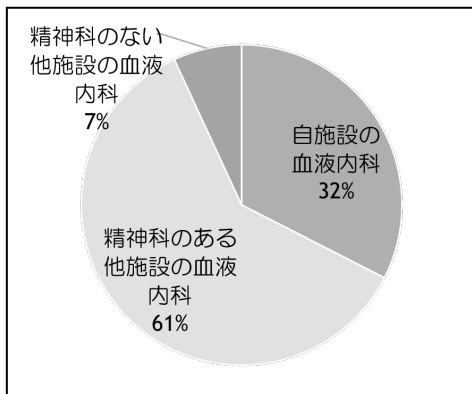
Q2. 施設属性： 大学病院 (20%)、有床総合病院精神科 (15%)、単科精神科病院 (63%)、精神科診療所 (2%)

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%)

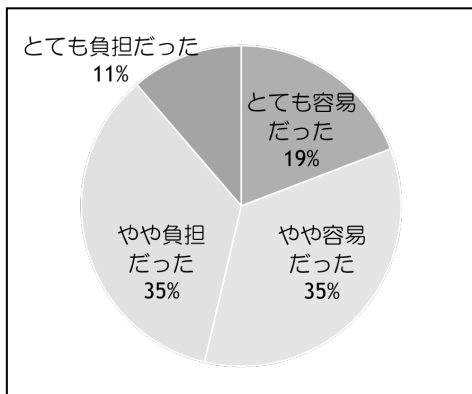
Q4. 現在のクロザピン使用状況： 未使用 (8%)、使用 (92%)

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：

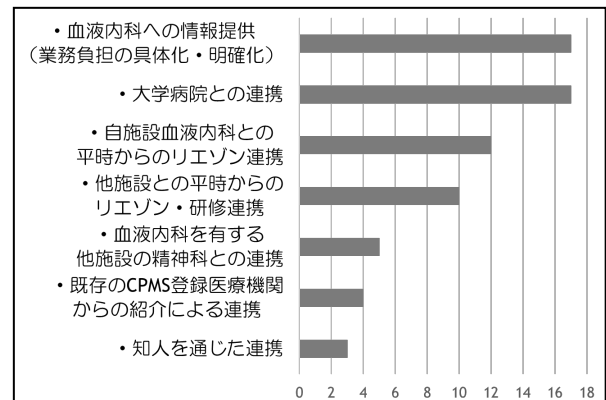


当初の血液内科との連携確立の負担感を、[大学病院+有床総合病院精神科] vs [単科精神病院+精神

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 ( $p < 0.001$ )。

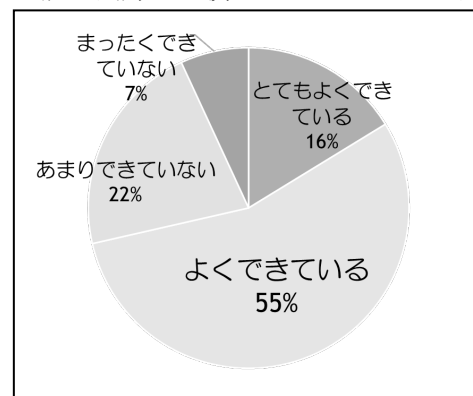
Q8. 血液内科との連携確立の工夫：

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：

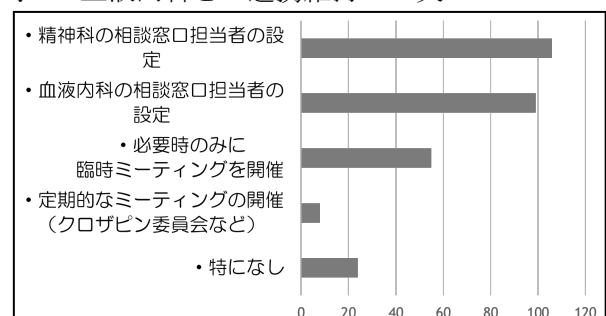
概ね良好な連携ができているとの回答だった。



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：

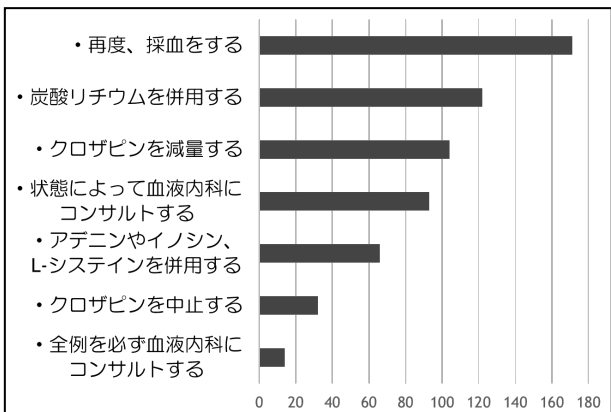


血液内科との連携維持の工夫として、精神科と血液内科双方の相談窓口担当者の設定が重要だった。

Q12. イエロー基準（顆粒球数の低下等）が生じた場合の対応：

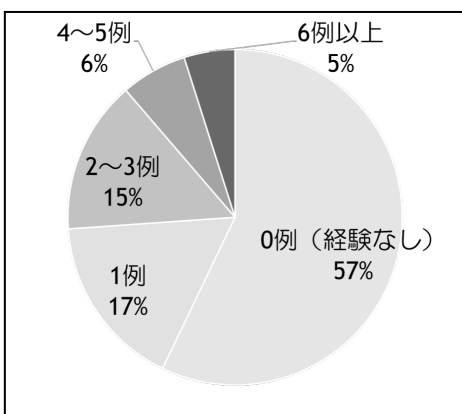
再度、採血を実施している施設が多かった。イエロー基準が生じた際には、基準をクリアするまで繰り返し採血をして患者に負担を強いている可能性が示唆された。

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 のレッド基準による無顆粒球症の経験はなかった。

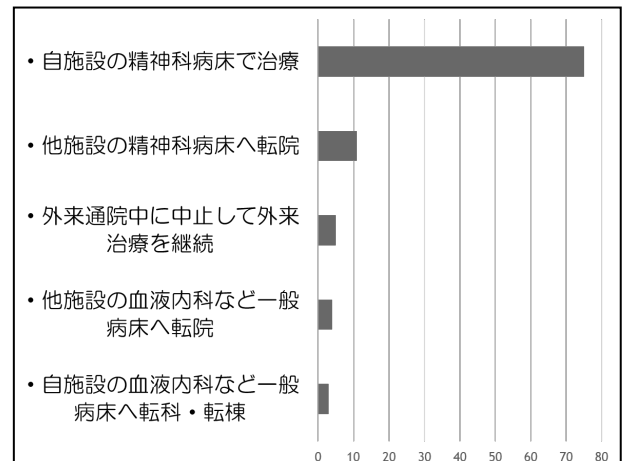


Q14-1. レッド基準を呈した患者の治療環境：

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。

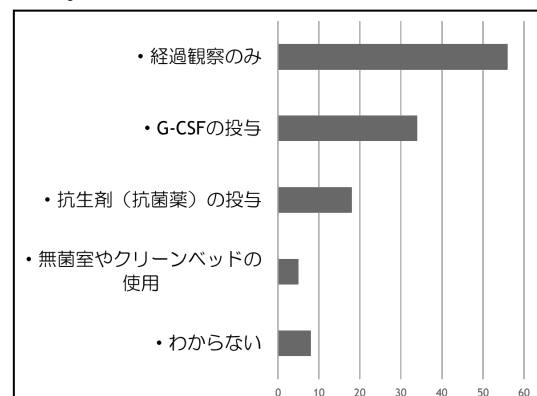
レッド基準が生じた際には、クロザピンの投与中止と精神科での経過観察で概ね対応可能であ

ることが示唆された。



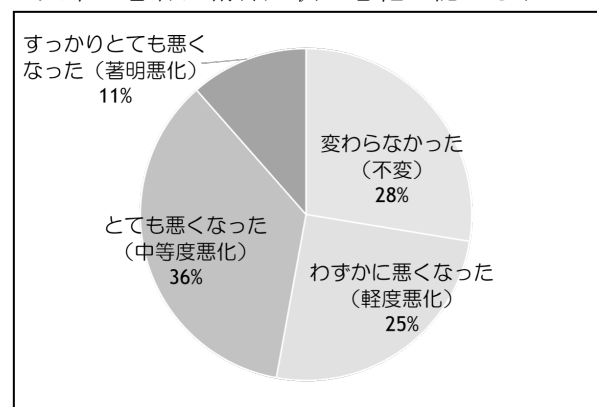
Q14-2. レッド基準（無顆粒球症）が生じた場合の治療内容：

血液内科に相談した上で、クロザピンを中止しての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。



Q14-3. クロザピン中止による患者の精神症状の変化：

大半の患者は精神症状の悪化が認められていた。

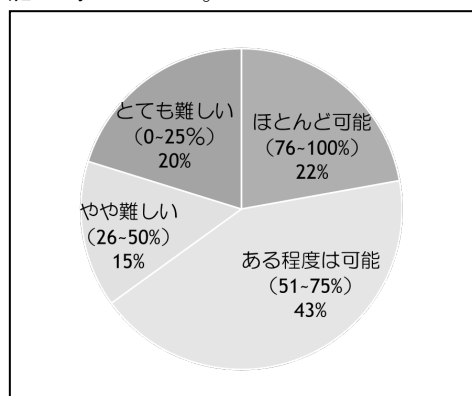


Q15. 血液内科の往診や助言など全面的協力があ

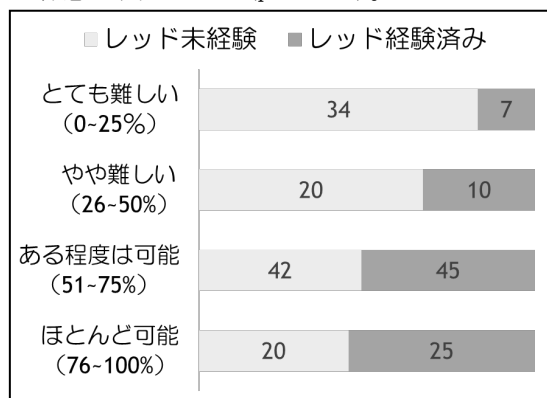


る条件でレッド基準が生じた場合、精神病床でどのくらいの症例が対応可能と考えるか：

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。



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)。



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%)。

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。

#### D. 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。

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。

#### E. 結論

CPMS 登録医療機関においては、血液内科との連携は良好だった。クロザピン地域医療連携システムの活用を含め、大学病院や総合病院精神科が血液内科等との連携を仲介することで、CPMS 未登録医療機関の新規登録を促進する可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. 学会発表

1) 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)

2) 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、伊豫雅臣. 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)、(同学術総会優秀発表賞受賞)

3) 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、伊豫雅臣、新津富央、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 16 回日本統

合失調症学会、2022年3月20日～21日(Online)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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