

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)  
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を用いて検査間隔を変更した際のシミュレーションを行った。これは国際比較の研究から得られた米国での検査間隔の変更を行った際のシミュレーションを元に同じように無顆粒球症の検出力を測るものである。結果は米国のシミュレーションの結果と変わりがなく、リスクアンドベネフィットを考慮して血液検査間隔の緩和の判断がなされことから、本邦でも同様に規制緩和を判断する根拠になるデータである。また糖尿病に関する検討も行い、クロザピンの導入にて糖尿病の発症の誘引になることは考えられたが導入時にHbA1cが高い群ではむしろ糖尿病は軽快している。DKAなどの重篤な糖尿病での症状は殆ど見られなかった。血中濃度研究では白血球減少症をきたした患者で血中濃度は高く、モニタリングの必要性が考えられる。しかし少数は血中濃度が低くても白血球減少症をおこしている。アンケートから患者は約半数がどちらかという入院を希望している。施設へのアンケートでは血液内科との連携は概ね良好であった。アンケートを行った施設が現行登録されている施設であり今後血液内科との連携を促すことで処方のハードルは低くなる可能性がある。

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

ソーシウ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、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（、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. CPMS のデータを解析し現状を把握するとともに課題を研究する。2. 欧米での現状を把握し日本との比較を行う。3. 血中濃度データから考えるTDMの現状を考察する。4. 患者へのアンケートから臨床でのデマンドおよび処方によりよい方法を模索する。5. 施設へのアンケートからクロザピン臨床の現場の状況把握とこれからの体制構築に向けた検討を行う。

### （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. CPMS 解析と 2. 外国との比較は米国の検査間隔の基礎となったシミュレーションを行うことで同時に進められた。具体的にはデータの解析に加えて検査間隔を変更した際の無顆粒球症の発症などのリスクを1. の課題で解析を行っているデータを用いて2. の課題から得られた米国のシミュレーションにならって検討した。データの解析から無顆粒球症は投与開始から52週目までの発生が9割を超えこの期間は積極的に検査をすることが望ましいと考えられる。これ以降の検査間隔については諸外国では4週に一度となっており本邦でも検査間隔を再検討する必要があると考え、CPMS データにてシミュレーションを行った。米国規制緩和の時の根拠になったシミュレーション方法があるため、その方法を用いた。具体的には、Briefing Book for Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Meeting (June 16, 2003)」の Figure 5 に示されている Cohort3 の解析の方法論に準じて行った。CPMS にて得られた患者全体のうち6か月以上の期間クロザピンを服用した患者 7017 名において Moderate Leukopenia (好中球数2000/mm<sup>3</sup>未満) の患者を選択した。抽出したデータの中で Moderate Leukopenia の状態で見つかる推定される患者数を算出して、そのそれぞれで最終的に無顆粒球症となった患者数を集計した。日本では7017人の患者 (person year = 26462) のうち、10名が無顆粒球症を発症した。全体のうち Moderate Leukopenia がない患者が6037名おり、そのうち8名が無顆粒球症となっており、これらは2週でも無顆粒球症発生を未然に検出できない患者であった。Moderate Leukopenia であり980名の患者のうち、上記シミュレーションを行った結果、4週に

おいても検出できる患者は 608 名で検出できない患者が 372 名と推定されたが、そのうち、実際に無顆粒球症を発症したのは前者が 0 名で、後者が 2 名であった。よって、本邦のデータを用いたシミュレーションにおいては、2 週おきから 4 週おきにすると 10 名中 2 名（無顆粒球症の 20%）を検出されなくなることが推定された。米国のシミュレーションにおいても無顆粒球症発症患者 111 名中 31 名（28%）が検出されなくなると推定されたという結果が報告されており、結果はほぼ同等であると考えられた。国においては、このようなシミュレーション結果と他のリスクベネフィットを踏まえて、血液検査間隔の延長の規制緩和の判断がなされたことから、本邦でも同様の規制緩和の判断をする根拠になるデータである。この結果を含めた総合的な判断で CPMS での検査間隔が延長された。また無顆粒球症についての一般的な見解とクロザピン処方に伴う血液内科へのコンサルトに関して数名の血液内科医と面談を行い、意見を求めた。この件は継続して進行中であり来年度の研究で結果をまとめる。糖尿病についても経時的な研究を行なった。クロザピン投与が開始されてから HbA1c の変動は総数ではやや増加しているがクロザピンの量との関係はなく、概ね加齢による影響が考えられた。また HbA1c が 7 を超える症例では投与から 10 週目までで大幅に減少し正常値に近くなる。これはクロザピン投与に伴う血糖への注意が強くなされることで食生活などの改善があるからであろうと推察され、当初考えられていたような糖尿病に伴う重篤な副作用は殆ど見られないとよい。3. 血中濃度の測定できている患者では白血球数との関連を調査し、クロザピン濃度が高い患者で起こしやすいという結論は出なかったが、実際に白血球減少症で中止を余儀なくされた患者ではクロザピン濃度は高い症例が多かった。しかしクロザピン濃度が低い例でも少数ではあるが白血球減少をきたしていた。臨床症状と血中濃度の関連を調べたところ、デスメ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、何らかの代謝傾向との関連が考えられた。4. クロザピン投与患者に対してアンケート調査を行った。クロザピン治療の導入は外来かのどちらを希望するか、糖尿病患者の通院間隔は 2 週間か 4

週間のどちらが良いかのアンケートである。89 名のクロザピン服用者とその家族から回答を得た。そのほとんど 20 歳から 60 歳であった。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。糖尿病患者の通院間隔に関しては、糖尿患者が少なく有効な回答は得られなかった。5. 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

#### D. 考察

国際比較と CPMS データのシミュレーションから検査間隔の緩和が可能となった。臨床的には大きな意義があると思われる。また血中濃度解析でもモニタリングの重要性が示唆された。アンケートの結果から患者の入院治療に対する考えが明らかになり、施設へのアンケート結果からは血液内科との連携は概ねうまく行われていることがわかり今後は連携が課題となることが分かった。

#### E. 結論

- F. 本研究の国際比較調査と CPMS のの解析にて検査間隔の緩和の基盤となるシミュレーションが行われた。血中濃度ではモニタリングの必要性が示唆された。アンケートからは患者の入院治療に関する考え方が示され、施設では血液内科との連携が

概ねうまくいき今後はこの体制を普及させることが重要と考えられた。

Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Psychiatry Investigation、18(2):101-109、Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan、2021、Korean Neuropsychiatric Association、Toyoda K,

2. 学会発表

なし

I. 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

その他