

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、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かかわらず、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めた研究は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