

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