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）
「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

クロザピン治療に関する医療機関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
研究分担者　新津富央　千葉大学大学院医学研究院精神医学　講師

研究要旨
本研究ではどの点でクロザピンの導入をためらっているのか、その基準を緩和すれば国内でクロザピンの普及が進むのかを検討するため、栃木県と千葉県のすべての精神科病床をもつ施設にクロザピンの実施状況および CPMS に関する考えについてアンケート調査を行った。回答率は全体の 75.3%であった。CMPS の登録状況は両県では 31/82 施設（38%）、栃木県では 9/30 施設（30%、千葉県では 22/52 施設（42%）であった。CPMS 未登録の理由は血液内科および糖尿病内科との連携の困難さであった。CPMS 基準緩和の希望項目は下図のごとく外来の採血間隔、導入時から 18 週間の入院で、次に白血球/好中球の基準であった。今後は、大学病院などの特定機能病院が中心となり、地域ごとにクロザピン連携を確立していく必要がある。さらに血液内科と精神科医の連携を構築していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

Bachmann らの報告によると、2014 年時点で人口比でクロザピンが最も処方されていたのがフィンランド（10 万人あたり 189 人）、続いてニュージーランド（10 万人あたり 116 人）であった（表 4）31)。一方、最も処方されていない国は日本であった（10 万人あたり 0.6 人）。本邦のクロザピン処方数が 2014 年で 2975 名であり、2020 年の 10110 名で補正しても 10 万人あたり 2.0 人と諸外国に比べて処方率が極めて低い。この理由として本邦の CPMS の基準の厳しさが考えられる。そこで、本研究ではどの点でクロザピンの導入をためらっているのか、その基準を緩和すれば国内でクロザピンの普及が進むのかを検討する。

B. 研究方法

栃木県と千葉県のすべての精神科病床をもつ施設にクロザピンの実施状況および CPMS に関する考えについてアンケート調査を行った。質問項目は CPMS 登録状況、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測定希望などである。なお、本調査は獨協医科大学病院、千葉大学医学部附属病院の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

回答率は全体の 75.3%であった。CMPS の登録状況は両県では 31/82 施設（38%）、栃木県では 9/30 施設（30%、千葉県では 22/52 施設（42%）であった。
CPMS 未登録の理由は以下の図の通りで、血液内科および糖尿病内科との連携の困難さであった。
CPMS 基準緩和の希望項目は下図のごとく外来の採血間隔、導入時から 18 週間の入院であった。次に白血球/好中球の基準であった。その他の事由記載として
□どの施設でもクロザピンを使えるように環境を整えてほしい
□外来での採血間隔が 4 週に 1 回程度になると、患者、医療機関双方にとって負担が少なくなると思います。
□CPMS の基準がきつすぎる、ハードルが高すぎる（2）
□今後採用したいが日常業務で終わってしまう
□白血球増多の目的で使用される薬剤（セファランチン）の保険適応

□当院は CPMS 未登録のため使用できないが、対象患者が居た場合、転医・転院させなければならず、その後のフォローができないため二の足を踏んでしまう。特に、系列のグループホーム等に入所している患者を転院・転居させるのはとても難しい（僻地にあるため他院への通院は困難である）
□当院は認知症の方の診療が主となっております。このためクロザピンを必要とする患者様は診療しておりません。外来では統合失調症等の一般的な精神疾患の方が通院していますが（少数ですが）通院治療では難しい方は近隣の他院へ紹介させて頂いております。
その他の質問として、クロザピン使用医療機関の 8 割が、 CLZ 血中濃度測定の利用を希望している。D. 考察
治療抵抗性統合失調症治療指導管理料の件数が多い千葉県と、件数の少ない栃木県の 2 県でアンケート調査を行った。興味深いことに、アンケートの主な結果は両県でほどんど差がなかった。このことからクロザピン導入に対する障壁は地域差によるものではないことが示唆された。両県ともにクロザピン導入の障壁になっている最も大きな理由は血液内科との連携であることが分かった。千葉県では千葉大学を中心に総合病院や精神科病院の連携（サターンプロジェクト）を推し進めている。今後は、大学病院などの特定機能病院が中心となり、地域ごとにクロザピン連携を確立していく必要がある。さらに血液内科と精神科医の連携を構築していく必要があると考えられた。

E. 結論
CPMS 登録医療機関およびクロザピン使用医療機関の割合は千葉県でやや多いが、両県で極端な違いは認めない。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多い。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る。特に「外来での採血間隔の延長」の希望が多く、次いで「18 週の入院期間」「白血球/好中球数の基準」の緩和の希望が多い。クロザピン使用医療機関の 8 割が、CLZ 血中濃度測定の利用を希望している。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
1. 論文発表
1）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.
2）篠﨑將貴、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、向精神薬の薬物代謝・動態、Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に関する概要、臨床精神薬理 24. 117-123, 2021.
3）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.
4）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.
5）古郡規雄、下田和孝. 臨床における向精神薬の薬物動態と相互作用. 日本精神薬学会学会誌 (in press)
6）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.
7）Yasui-Furukori N, Shimoda K. Recent trends in antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology Reports. 40(3):208-210. 2020.

2. 学会発表
1）古郡規雄，下田和孝、臨床薬理専門医と依存症・違法薬物，臨床薬理専門医の活躍の場は拡がるのか？ 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会、2020 年 12 月 3 日-5 日、福岡（hybrid）
2）古郡規雄: 抗うつ薬の退院時処方の特徴. 第 30 回臨床精神神経薬理学会学術総会 (On line) 2021.1.

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

図1　CPMS 未登録の理由

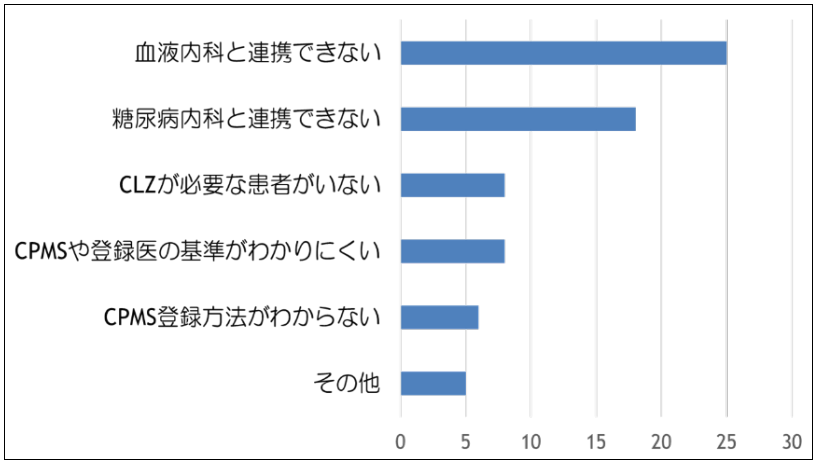
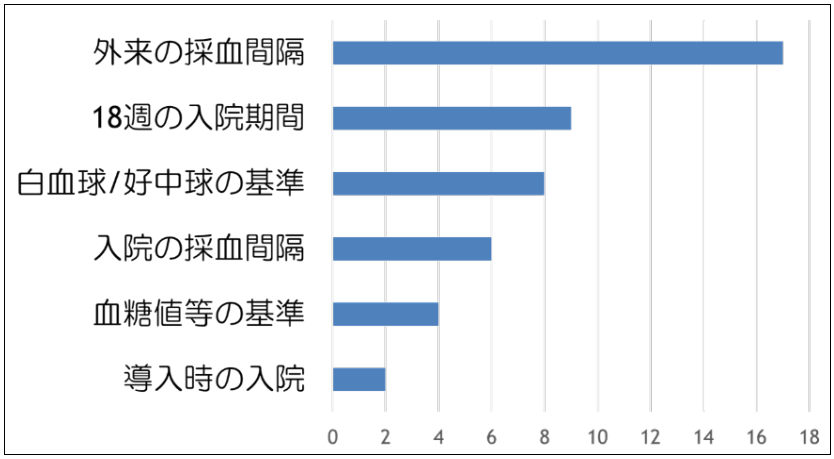
図 2　CPMS 基準緩和の希望項目