

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)

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と肥前精神医療センターにて所有するクロザピンの血球濃度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する。また臨床現場へのアンケートを行い何が処方の妨げになっているかを解析した。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。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と考えられる。諸外国の検査の間隔に比べ日本では基準が厳しくアンケートでは概ね諸外国の基準である4週間間隔を希望する回答が多かったことから、注意深い観察のもと基準は緩和される方向が望ましい。血中濃度は白血球減少症4例のうち3例で高い値であったことから測定できることが望ましい。頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方の普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。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リン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（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しての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。

## B. 研究方法

1. 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。データセンターから2009年～2016年（担当稲田）、2009年～2020年春（担当金沢）、2009年～2020年秋（担当上野）の3つの期についてのデータを受け取り、解析を行った。
2. クロザピン処方における投与基準に関してアメリカでの承認時の資料や国内外の文献を用いて比較を行った。
3. 血中濃度の測定を行っている患者の中で中止になった事例がどれほど含まれているかを研究した。
4. クロザピン治療に関する医療機関へのアンケートの素案を作成した。促進因子・阻害因子となり得る項目を検討した。
5. 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を作成した。予備的調査を行なった。

### （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

1. 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。全期間を前期後期で分けて解析を行った。2017年以降の後期の方がクロザピンを導入された患者が多かった(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、単年当たりの増加数は前期と後期に差はなかった(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。)。このデータは現在解析が始まったばかりである。

2. 各国の白血球数や好中球数の基準や、採血間隔に関する本邦および西欧各国の基準を比較した。クロザピンの導入時に入院を義務付けているのは本邦だけで、諸外国ではその規定はない。さらに導入するときの基準では好中球数は2000/mm<sup>3</sup>以上と米国以外の国と同じであるが、白血球数は諸外国が3500/mm<sup>3</sup>以上に対して本邦は4000/mm<sup>3</sup>以上と基準が厳しい。一方、投与中止の基準では本邦はイギリス、オーストラリア、ニュージーランドと同様の内容となっているが、カナダでは白血球数の基準が2000/mm<sup>3</sup>未満とより緩く、アメリカでは好中球数が1000/mm<sup>3</sup>未満の場合に投与中止としている。安定期に入った後は、本邦の採血間隔は最長で2週に1回に対して、諸外国では採血間隔を最長4週間にしている。いつから4週間隔になるのかは国ごとに異なり、オーストラリアとニュージーランドでは18週後と比較的早期から4週間隔となり、アメリカ、イギリス、カナダでは52週後から4週間隔となっている。これは、クロザピンによる無顆粒球症・好中球減少

症は治療開始後 18 週間に多く、その後有意に減少し、特に 52 週以降は無顆粒球症・好中球減少症の新規発症が稀となるというデータに基づいているためである。耐糖能モニタリングの比較では、本邦でも諸外国でも糖尿病と確定している患者には定期的に血糖値が悪化しないかモニタリングする必要性が記載されているが、その基準やモニタリングの間隔は定めていない。アメリカ、イギリス、カナダなどの諸外国では空腹時血糖を治療開始時、1 ヶ月後、その後は 4-6 ヶ月ごとに測定することを推奨している。一方、本邦では糖尿病リスクの度合いによりプロトコール A、B、C の基準に分け、血糖値あるいは HbA1c のための採血頻度を規定している。さらに、プロトコールごとへ糖尿病内科へのコンサルトの度合いを定めている。このように血糖値・HbA1c の規定は日本特有であり、諸外国とは大きく異なる。

3. クロザピン血中濃度を追跡できている症例は 329 例であり、中止を確認できている症例は 9 例（うち白血球減少症が 4 例）。白血球減少症での血中濃度は 1 例で低値、3 例で高値であった。現在のところ血中濃度と中止の関係は例数が少ないため調査を行い、追跡例数を増やし再度検討する。

4. 栃木県及び千葉県内の入院病床を有する精神科医療機関長に対して無記名アンケート調査を行った。調査内容は 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である。回答率は全体 75.3% であった。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両県で極端な違いは認めなかった。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最も多かった。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た。「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」の緩和の希望が多かった。クロザピン使用医療機関の 8 割が、クロザピン血中濃度測定の利用を希望していた。

5. 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の一部を作成し、予備的調査を行った。通院間隔は 2 週と 4 週のどちらが良いかというアンケートによる予備的調査を患者あるいは家族に行ったところ、4 週間隔を希望するものが多かった（血球減少リスク 27% vs 46%、高血糖リスク 21% vs 46%、採血 33% vs 46%、治療費 17% vs 67%、通院時間 16% vs 64%、活動影響 17% vs 63%）。2 週おきの通院に対するご負担に関しては、「病院まで遠いため 2 週間に 1 回だと辛い。」「通院や診療や薬の待ち時間が辛い。」「ガソリン代や交通費など金銭面の負担。」「仕事の調整が難しい（検査の都合がつかないと週 2 回来院する）。」、検査間隔が 4 週間になったとき、負担感の変化に関しては「負担は大きく減り楽になる（通院時間や準備、交通費含めた金銭面、採血回数、送迎者の負担、仕事との調整）。」などの意見が聞かれ、概ね 4 週間隔の検査を希望していることが分かった。

#### D. 考察

クロザピンの処方全体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。諸外国の検査の間隔に比べ日本では基準が厳しくアンケートでは概ね諸外国の基準である4週間間隔を希望する回答が多かったことから、注意深い観察のもと基準は緩和される方向が望ましい。血中濃度は白血球減少症4例のうち3例で高い値であったことから測定できることが望ましい。頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方の普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。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である。

#### E. 結論

頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方 of 普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。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である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Psychiatry Research, 297: 113764, A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan, 2020 Mar, Elsevier, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T. Psychiatry Investigation, 18(2):101-109, Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan, 2021 Feb, Korean Neuropsychiatric Association, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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

##### 3. その他