

## クロザピンに関するデータの収集および解析

研究分担者：上野雄文（国立病院機構肥前精神医療センター 院長）  
金沢徹文（大阪医科薬科大学 神経精神医学教室 教授）  
稲田 健（北里大学医学部 精神科学 教授）  
古川壽亮（京都大学大学院医学研究科 教授）

### 研究要旨

本邦における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用率が諸外国に比べて低い理由として、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挙げられる。本研究では、CPMSにおいて蓄積されたデータを用い検討することで、処方の実態、副作用の発現の実態を調査しクロザピン処方時における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を目的とする。

今回の研究では、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つの期についてデータを受け取り解析を行った。初年度では、重要な副作用と考えられる白血球減少症や無顆粒球症、及び糖尿病等がどの程度発生し、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調査した。研究2年度目では、糖尿病の指標であるHbA1cを解析し、クロザピン処方時における糖尿病の関連性について調査、及び調査したデータを用いて国際比較研究で得られた米国でのシミュレーションを行った。

### A.研究目的

本邦における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用率が諸外国に比べて低い理由として、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挙げられる。本研究では、CPMSにおいて蓄積されたデータを用い検討することで、処方の実態、副作用の発現の実態を調査しクロザピン処方時における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を目的とする。

### B.研究方法

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。データ解

析の方法は Python での処方の継続、無顆粒球症や糖尿病の統計的解析が主である。それに加えて米国で検査間隔を決めるエビデンスとなったシミュレーションを本邦のデータを用いて解析した。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 つの期についてデータを受け取った。

### （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

2009年-2016年までの3,746例を解析した。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8,263例からなる。後期の方がクロザピンを導入された患者が多く（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、増加数は前期と後期の差はなかった（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3,793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。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6,000/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。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学的に有意に増加することが判明

した。2020年秋までのデータの全人数は8,975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）。上記の傾向はこのデータにても変わりはない。

糖尿病の指標であるHbA1cを解析したところ、HbA1cが投与前に7以上を示す患者では投与後にHbA1cは改善する傾向にあることが分かった。糖尿病の発生は11.7%と過去のデータと比較して低くはない。注意は必要であるが、モニタリングを行うこと、あるいは医師の綿密な糖尿病に関する説明などでリスクは抑えられる可能性があることを示唆した。米国でのシミュレーションの結果と同じく検査間隔を引き伸ばしたとしても現状と余り変わりはなく分かった。この結果の報告を行い、学会からの要望もあったため検査間隔の緩和が行われることとなった

### D. 考察

中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐容性不良群、再投与群、白血球数6,000/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。クロザピンの処方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。検査間隔は引き伸ばされたが、感染には注意深く対応する必要があり、患者の感染に関する対策や救急や時間外での受診の対応が出来る体制の構築が必要であると考えられる。血液内科医との会合をもち無顆粒球症に関しては検査で捉えるより、発熱や感染の症状に敏感に反応するという患者自身の知識や救急受診の体制の整備が望まれるという結論であった。クロザピンの効果を受容しつつ知識を共有することで今後の処方へのハードルは低くなるものと思われる。

### E. 結論

研究初年度においては、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。しかし、研究2年度に入り、検

査間隔が緩和され、また糖尿病に関する得られた調査結果も合わせて、患者・医療者の服用に対する抵抗感は軽減すると思われる。処方の際のハードルは低くなったが、蔓延する感染症等に対応する体制を拡充することで、より処方がしやすい体制を構築することが必要である。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と考えられた。

## F.研究発表

### 1.論文発表

1) Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T. *Psychiatry Research*, 297: 113764, A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan, 2020 Mar, Elsevier.

2) Ishibashi, M., K. Matsui, M. Kawano, H. Oshibuchi, J. Ishigooka, K. Nishimura, K. Inada: Clinical Factors Associated with New-Onset Glucose Intolerance among Patients with Schizophrenia during Clozapine Treatment: All-Case Surveillance in Japan. *Tohoku J Exp Med* 252(2): 177-183, 2020.

3) Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T, Korean Neuropsychiatric Association. Clozapine Is better tolerated in Younger

Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan. 2021 Feb, *Psychiatry Investigation*, 18(2):101-109.

4) Ninomiya K, Saito T, Okochi T, Taniguchi S, Shimasaki A, Aoki R, Hata T, Mushiroda T, Kanazawa T, Ikeda M, Iwata N. Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK. *Transl Psychiatry*. 2021 Jul 7;11(1):362.

5) Imazu S, Hata T, Toyoda K, Kubo Y, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Inada K, Kanazawa T. Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan. *J Psychiatr Res*. 2021 Sep; 141:116-123.

### 2.学会発表

1) 上野 雄文、クロザピンをこれまで以上に活用するために；CPMS から考えるクロザピンの使い方、第117回精神神経学会、京都、2021年9月20日

## G.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  
特になし