

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

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は、2016年10月に厚生労働省にクロザピン普及のための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会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、それにより普及率が不十分な状態が続いていた。本研究ではCPMSの国際比較（1年目：代表国調査、2年目：複数国調査）を行い、地域でのクロザピン治療の均てん化を図り普及させることを目的とする。

2021年3月20日、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、厚生労働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書を提出した。その甲斐があつて、2021年6月3日にクロザピンの添付文書の改訂が行われた。その中身の概要は、①血液モニタリングが、52週以降、条件付きで4週間隔の検査とすることが可能となる。②CPMS運用手順書で定めている再投与検討基準が緩和されるとともに、添付文書上、条件付きでCPMSにより定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止したことがある患者への再投与が可能となる。③無顆粒球症または重度の好中球減少症の既往歴のある患者への投与が可能となる。上記3点の改訂により、クロザピンの普及がより進むことが期待される。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

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大きな障壁となっていることが考えられる。本研究では、CPMSの国際比較を行い、諸外国でのクロザピン導入における実績や使用経験を参考にし、本邦と比較することでCP

MSの基準の緩和を目指すことを目的とする。

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関わらず、導入時と変わらず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

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週間隔となっていないのは、日本のみである。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、一年以内には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、中程度の白血球減少症が有意に減少し、重度の白血球減少症と無顆粒球症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。中程度の白血球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、中程度の白血球減少症(白血球3,000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 $999/\text{mm}^3$ 未満 $500/\text{mm}^3$ 以上になった患者については、好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 以上、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満になったことのある患者については、好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 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 $3,500/\text{mm}^3$ 以上および好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 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まった研究は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 $1,000/\text{mm}^3$ 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。

【クロザピン添付文書の改訂】

これらの国際比較のデータに基づいて、研究2年度には厚生労働省、及びPMDA (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)との会議を頻回に行い、規制緩和についての検討を進めた。その結果、厚生労働省にて令和3年度 第8回 薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部安全対策調査会においてクロザピンの添付文書改訂について審議された。分担研究者である橋本は参考人として出席し、意見を述べた。そして、2021年6月3日にクロザピンの添付文書の改訂が行われ、禁忌が外れ、規制緩和されることとなった。その概要は以下の通りである。

- ①血液モニタリングが52週以降、条件付きで4週間隔の検査とすることが可能となる。
- ②CPMS運用手順書で定めている再投与検討基準が緩和されるとともに、添付文書上、条件付きでCPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止したことのある患者への再投与が可能となる。
- ③無顆粒球症または重度の好中球減少症の既往歴のある患者への投与が可能となる。

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結果を踏まえて、クロザピンの添付文書の改訂が行われたことは大きな成果であると思われる。この成果を踏まえて、安全性に配慮をしたうえで、クロザピンがより普及することが期待される。

今回は、厚生労働省、PMDA、関連学会、及び本研究班の連携によりこのような規制緩和を成し遂げることが出来た。このような事例は多くはなく、モデルケースとして日本精神神経学会、及び日本精神医学会にて厚生労働省と PMDA と共同の上、シンポジウムを企画し執り行った。それぞれ、「科学的な根拠に基づく添付文書改訂のための研究とは-臨床現場・学会・厚生労働省・PMDA の連携による当事者のためのクロザピン添付文書改訂への道-」と「治療抵抗性統合失調症へのクロザピン治療とは-今後のクロザピン使用について」という内容で行った。今回の添付文書改訂は、学会からの最初の提言から、足掛け6年かかったが、このようなノウハウが蓄積されることにより、クロザピンの普及が進むと推測される。

E. 結論

本研究では、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において、諸外国と本邦でのクロザピン処方における現状の差、及びCPMSの基準の違いについて調査を重ねてきた。その結果、研究の内容が政策形成の過程に活用され、施策へ直接反映され添付文書の改訂に繋がることとなった。これは、クロザピンの普及に向けた大きな一歩であると考えられる。

今後は、行政、関連学会、及び研究チーム等と連携して一つの課題を解決の方向へ導いた経験を活かし、治療抵抗性統合失調症患者への生活しやすい環境づくりを図る。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yasui-Furukori N, Muraoka H, Hasegawa N, Ochi S, Numata S, Hori H, Hishimoto A, Onitsuka T, Ohi K, Hashimoto N, Nagasawa T, Takaesu Y, Inagaki T, Tagata H, Tsuboi T, Kubota C, Furihata R, Iga JI, Iida H, Miura K, Matsumoto J, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Shimoda K, Hashimoto R. Association between the examination rate of treatment resistant schizophrenia and the clozapine prescription rate in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep*, 42(1):3-9. 2022.3 DOI:10.1002/npr2.12218

2) Ichihashi K, Kyou Y, Hasegawa N, Yasui-Furukori N, Shimizu Y, Hori H, Hashimoto N, Ide K, Imamura Y, Yamada H, Ochi S, Iga J, Takaesu Y, Ohi K, Tsuboi T, Iida H, Yamagata H, Hishimoto A, Horai T, Usami M, Makinodan M, Nagasawa T, Komatsu H, Kido M, Muraoka H, Atake K, Takeshima M, Kubota C, Inagaki T, Tamai S, Kishimoto T, Furihata R, Matsumoto J, Miura K, Inada K, Watanabe K, Kasai K, Hashimoto R. The characteristics of patients receiving psychotropic pro re nata medication at discharge for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: A nationwide survey from the EGUIDE project. *Asian J Psychiatr*, 69:103007, 2022.3 DOI:10.1016/j.ajp.2022.103007

3) Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K, Hashimoto N, Kushima I, Koshiyama D, Koeda M, Takahashi T, Noda Y, Matsumoto J, Miura K, Nakazawa T, Hikida T, Kasai K, Ozaki N, Hashimoto R. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 76(1):1-14, 2022.1 DOI: 10.1111/pcn.13311

4) Kashiwagi H, Matsumoto J, Miura K, Takeda

- K, Yamada Y, Fujimoto M, Yasuda Y, Yamamori H, Ikeda M, Hirabayashi N, Hashimoto R. Neurocognitive features, personality traits, and social function in patients with schizophrenia with a history of violence. *J Psychiatr Res*, 147:50–58, 2022.3 DOI:10.1016/j.jpsychires.2022.01.012
- 5) Kikuchi M, Nakazawa T, Kinoshita M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Hashimoto R, Numata S. Methylation Analysis in Monozygotic Twins With Treatment-Resistant Schizophrenia and Discordant Responses to Clozapine. *Front Psychiatry, section Schizophrenia*, 12:734606, 2021.9 DOI: 10.3389/fpsy.2021.734606
- 6) Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese Society of Neuropsychopharmacology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia". *Neuropsychopharmacol Rep*, 41(3):266-324, 2021.9 DOI:10.1002/npr.12193
- 7) Hashimoto N, Yasui-Furukori N, Hasegawa N, Ishikawa S, Numata S, Hori H, Iida H, Ichihashi K, Furihata R, Murata A, Tsuboi T, Takeshima M, Kyou Y, Komatsu H, Kubota C, Ochi S, Takaesu Y, Usami M, Nagasawa T, Hishimoto A, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yamada H, Inada K, Watanabe K, Shimoda K, Hashimoto R. Characteristics of discharge prescriptions for patients with schizophrenia or major depressive disorder: Real-world evidence from the Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education (EGUIDE) psychiatric treatment project. *Asian J Psychiatr*, 63:102744, 2021.9 DOI:10.1016/j.ajp.2021.102744
- 8) Numata S, Nakataki M, Hasegawa N, Takaesu Y, Takeshima M, Onitsuka T, Nakamura T, Edagawa R, Edo H, Miura K, Matsumoto J, Yasui-Furukori N, Kishimoto T, Hori H, Tsuboi T, Yasuda Y, Furihata R, Muraoka H, Ochi S, Nagasawa T, Kyou Y, Murata A, Katsumoto E, Ohi K, Hishimoto A, Inada K, Watanabe K, Hashimoto R. Improvements in the degree of understanding the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorder in a nationwide dissemination and implementation study. *Neuropsychopharmacol Rep*, 41(2):199-206, 2021.6 DOI:10.1002/npr.12173
- 9) Ito S, Matsumoto J, Sakai Y, Miura K, Hasegawa N, Yamamori H, Ishimaru K, Kim Y, Hashimoto R. Positive association between insight and attitudes toward medication in Japanese patients with schizophrenia: Evaluation with the Schedule for Assessment of Insight (SAI) and the Drug Attitude Inventory - 10 Questionnaire (DAI-10). *Psychiatry Clin Neurosci*, 75(5):187-188, 2021.5 DOI:10.1111/pcn.13215
- 10) 橋本亮太、第 IX 章 精神疾患「統合失調症」、日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023、596-600 (全1096頁) メディカルレビュー社 2022.3 ISBN : 9784779225802
- 11) 木田直也、橋本亮太、クロザピン療法、標準的医療説明—インフォームド・コンセントの最前線—、243-244 (全368頁)、2021.8 医学書院 (一般社団法人内科系学会社会保険連合編集)、ISBN : 978-4-260-04738-8
- 12) 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*、22(6):424-430、2020.6 日本精神神経学会

13) 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

14) 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) Hashimoto R, Treatment resistance schizophrenia. Symposium: Guidelines for Pharmacological therapy of schizophrenia by Japanese Society of Neuropsychopharmacology, 7th Congress of AsCNP 2021 (Asian College of Neuropsychopharmacology 2021), Virtual Congress, 10.22-23 (22), 2021. Invited speaker, chairperson

2) 橋本亮太、市橋香代、統合失調症薬物治療ガイドライン改訂 当事者・家族・支援者との共同作成についての報告、厚生労働省委託事業 Minds 第23回診療ガイドライン作成に関する意見交換会「診療ガイドライン作成・改訂の実際」、ウェブオンライン (ZOOM) 開催、11.13, 2021 講演

3) 橋本亮太、科学的な根拠に基づく添付文書改訂のための研究とは、シンポジウム92:臨床現場・学会・厚生労働省・PMDAの連携による当事者のためのクロザピン添付文書改訂への道、第117回日本精神神経学会学術総会、ハイブリッド開催 (京都)、9.19-21, 2021 コーディネーター、講演

4) 橋本亮太、内田裕之、水野裕也、古郡規雄、COVID19 による緊急事態宣言時におけるクロザピン検査間隔における緊急対応、シンポジウム: With 新型コロナ時代の薬物療法の注意点、第117回日本精神神経学会学術総会、ハイブリッド開催 (京都)、9.19-21(21), 2021 司会、講演、コーディネーター

5) 橋本亮太、統合失調症の薬物療法 up to date. 委員会シンポジウム: 精神疾患の薬物療法 up to date. 第117回日本精神神経学会学術総会、ハイブリッド開催 (京都)、9.19-21(19), 2021 コーディネーター、講演

6) 橋本亮太、治療抵抗性統合失調症へのクロザピン治療とは、シンポジウム「今後のクロザピンの使用について」、第10回日本精神科医学会学術大会、ハイブリッド開催 (横浜)、9.9-10(10), 2021 招待講演

7) 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、EGUID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 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) CPMS 基準に関する要望、日本精神神経学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会、統合失調症学会の関連4学会合同、クロザリル適正使用委員会 委員長宛て 2021年10月20日

2) 日本神経精神薬理学会 英語版 統合失調症薬物治療ガイドライン2021年8月18日 Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese Society of Neuropsychopharmacology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia". Neuropsychopharmacol Rep, 41(3):266-324, 2021. 9 DOI:10.1002/npr2.12193 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/npr2.12193>

3) 参考人として出席、厚生労働省 令和3年度 第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会船対策調査会 クロザピンの添付文書改訂について審議され、参考人として意見を述べ令和3年6月3日にクロザピンの添付文書の改訂が行われ、禁忌が外れ、規制緩和されることとなった。2021年

5月24日

4) 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、臨床精神神経薬理学会、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

<プレスリリース>

1) 治療抵抗性統合失調症の診断により治療抵抗性統合失調症薬クロザピンの処方率が向上～精神科医への教育がよりよい医療の実践に大きく前進～(NCNP、獨協医科大医学共同) 令和3年11月26日 (Neuropsychopharmacology Reports)

<新聞報道>

1) 「統合失調症の最終選択薬クロザピンの普及促進」、夕刊フジ(健康面・月曜掲載の連載記事「ここまで進んだ最新治療」)、2021年12月21日、

9頁

2) 「クロザピン普及に向け添付文書を改訂」 Medical Tribune 紙版、2021年12月2日 Vol.54 No.23 p20

3) 「添付文書改訂で進むかクロザピンの普及アカデミア主導の取り組み」 Medical Tribuneウェブ版

2021年10月13日

<https://medicaltribune.co.jp/news/2021/1013539206/> H.

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