

クロザピン血中濃度に関する知見

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）

研究要旨

クロザピンの本邦での臨床現場での普及が諸外国と比較して低く、不十分である理由の一つ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異なり、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。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出来ている症例は329例であった。その中で、中止を確認できている症例は25例あり、白血球減少症が5例であった。この5症例では血中濃度は3例で高値、1例は比較的高値、1例で低値であった。また、デスメチルクロザピンとクロザピンの比が臨床症状との相関を示した。この結果から、血中濃度のモニタリングは今後も重要な課題になると考えられた。

令和4年度の診療報酬改定において、クロザピンの血中濃度測定が追加された。これにより、血中濃度の急激な上昇に対し今後も投与を続けるかどうかを判断する基準になると思われる。その結果、予期せぬ副作用を回避できる可能性も考えられる。上記も踏まえつつ、今後は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

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異なり、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、クロザピン処方での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どうかを検討した。また、これに加えて臨床症状との相関を解析した。

B.研究方法

肥前精神医療センター、及び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。また、BPRSによって入力されている臨床症状との相関を解析した。

（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。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

クロザピン血中濃度が追跡出来ている症例は329例であった。その中で中止を確認できている症例は25例あり、25例中で白血球減少症が5例であった。この5症例では血中濃度は3例で高値(600<)、1例で比較的高値(600>,300<)、1例で低値(300>)であった。

臨床症状との相関ではクロザピンの血中濃度そのものとは相関がなかったが、デスメチルクロザピンとクロザピンの比に相関を認めており今後の解析が重要であると結論付けた。

D.考察

クロザピン投与中止となった症例の血中濃度は高い値を示し相関が疑われたが有意な相関は認められなかった。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。臨床症状が薬の代謝系との関連を認め遺伝的な代謝酵素特性などを今後は検討する必要があると考えられた。

E.結論

諸外国においては薬効ならびに一部の副作用発現が、クロザピン血中濃度と関連することが明らかとなり血中薬物濃度モニタリングを実施するこ

とが推奨されている。上記を踏まえても、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た。また臨床症状がある程度予測できるようになると処方が容易になると思われる。

令和4年度の診療報酬改定において、クロザピンの血中濃度測定が追加された。外部機関での検査の所要日数は3日～6日と比較的短く、導入しやすい。クロザピンの血中濃度を測定することで、血中濃度の急激な上昇に対し今後も投与を続けるかどうかを判断する基準になると思われる。それにより、予期せぬ副作用を回避できる可能性も考えられる。此度の保険収載により血中濃度の測定が容易になることで、これまで以上にクロザピン治療が安全で効果的なものとなると推測される。

F.研究発表

1.論文発表

なし

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

2) 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

G.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用案件登録

なし

3.その他

特になし