

〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕
厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
総括研究報告書

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)

研究代表者：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）
古郡規雄（独協医科大学 精神神経医学講座 教授）
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）
新津富央（千葉大学大学院医学研究院 精神医学 准教授）
宇野準二（桶狭間病院藤田こころケアセンター 薬剤部 薬剤部長）

研究要旨 本邦の統合失調症患者のうち治療抵抗性症例は約20%と考えられている。また、現在でも約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統合失調症患者が存在し、その治療は重要な課題である。しかし、治療抵抗性統合失調症に唯一適応をもつ抗精神病薬の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必須であると考えられる。本研究では、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（2009年～2020年）を解析、②クロザピン処方における投与基準に関して諸外国での承認時の資料や国内外の文献を用いて本邦と比較、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の調査、④クロザピン治療に関する医療機関へのアンケート調査、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実施した。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。使用中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐受性不良群、クロザピンの再投与群、白血球数6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要と推察される。諸外国の検査の間隔に比べ日本では基準が厳しく、クロザピン治療に関する当事者・家族及び医療機関へのアンケート調査では概ね諸外国の基準である4週間間隔での検査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とされていた。令和3年6月3日に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。血中濃度の測定に関する調査では白血球減少症5例のうち3例で高い値であった。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。今回の研究の結果から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。本研究で得られた、クロザピンの適正使用に関する本邦の実態のデータ、及び研究で得たデータを基に作成した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指針は、今後のクロザピン適正使用に応用されることが期待されるとともに、今後のクロザピンの更なる普及に資するものと考えられる。

A.研究目的

治療抵抗性統合失調症患者への薬物療法としてクロザピンの投与が推奨されているが、他の薬物療法に比べて無顆粒球症、糖尿病などの副作用の発現が多く、一旦発症すると致死的になる可能性が指摘されているために使用をためらうということが考えられる。また、クロザピン適正使用のガイドラインが非常に厳しく、使用にあたって

はCPMSデータベースに登録が義務付けられ、内科医との連携ができる病院のみに使用が許されている。そのため処方率が極めて低く治療抵抗性統合失調症患者にとっては唯一の薬物療法であるクロザピン治療にあずかることの出来ない例が多くあると考えられる。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を用いたクロザピン治療の安全性の検討 (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：血中濃度の分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・医療機関及びクロザピン治療の当事者・家族に対する普及に向けたアンケート調査 (1年目：アンケート作成、2年目：アンケート解析) 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。2009 年～2020 年についてのデータの解析を行った。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諸外国での承認時の資料や国内外の文献を用いて本邦との比較を行った。③血中濃度の測定を行な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を行い、促進因子・阻害因子となり得る項目を検討した。また、これからの体制構築に向けた検討を行った⑤臨床でのデマンド、および処方により良い方法を模索するために、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

①2009 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/ mm³ 未満が独立したリスク因子であることが判明した。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。）。

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がない。さらに導入する際の基準では、好中球数は 2000/mm³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/ mm³ 以上に対して本邦は 4000/mm³ 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/mm³ 未満とより緩く、アメリカでは好中球数が 1000/mm³ 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 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。(令和 3 年 6 月 3 日に規制緩和され、血液モニタリングが 52 週以降、条件付きで 4 週間隔となった。) 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出来ている症例は 329 例であり、中止を確認できている症例は 25 例（うち白血球減少症が 5 例）であった。この 5 例では血中濃度は 3 例で高値 (600 以上)、1 例で比較的高値 (600 未満, 300 以上)、1 例で低値 (300 未満) であった。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。

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名アンケート調査を行った。調査内容は CPMS 登録状況及び未登録の要因、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の測定希望について。回答率は全体で 75.3%であった。CPMS 登録医療機関及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。その他、「外来での採血間隔の延長」、「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。また、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。

また、クロザピン治療における血液内科との連携に関する実態調査のため、CPMS 登録精神科医療機関 (574 施設 2021 年 6 月 30 日時点) の精神科医師 (各施設 1 名、合計 574 名) に、WEB アンケート (Google フォーム) を行った。調査内容は、クロザピンの使用状況、及び血液内科との連携状況・工夫について。クロザピン治療で有害事象 (CPMS のイエロー基準・レッド基準) が生じた際の対応。保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置

づけについてである。血液内科との連携は概ね良好であった。大学病院や有床総合病院精神科と比べて、単科精神病院や診療所では血液内科との連携確立の負担感が大きかった。レッド基準が生じた場合も、大半が精神科病床での経過観察による治療が提供されており、実際の血液内科の業務負担は往診や助言で済んでいることが明らかになった。一方で、イエロー基準をクリアするために、患者に複数回の採血の負担を強いている可能性があり、基準の見直しが必要と考えられた。さらに、各地域の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけが低く、その周知も不十分である可能性が示唆された。

⑤獨協医科大学病院、東京女子医大病院、千葉大学医学部附属病院、肥前精神医療センターに通院中で、クロザピンによる治療を受けている患者またはその家族のどちらかにアンケートを行った。調査内容は治療導入時に入院あるいは外来のどちらを希望するか、及び通院間隔の希望調査(2週と4週)を行ったところ89例からアンケートを得ることが出来、半数以上が導入時には外来を希望していた。通院間隔についても半数以上が4週間隔を希望していた。2週おきの通院に対する負担に関しては、「病院まで遠いため2週間に1回だとつらい。」、「通院や診療や薬の待ち時間がつらい。」、「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)」等であった。反対に、検査間隔が4週間になった際の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、交通費を含めた金銭面、採血回数、送迎者の負担、仕事との調整)」等の意見が聞かれ、概ね4週間間隔の検査を希望していることが分かった。

D. 考察

本邦におけるクロザピン使用率が諸外国に比べて低い理由として、致死的な副作用の可能性、クロザピ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、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違うため有効量

が決めにくい、といったことが考えられる。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た。その結果として得られた知識、情報を共有することで他の医療機関で今後の処方のハードルを下げるとともに、新たな研究の材料となることが考えられる。また、令和2年度に検討した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、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CPMS基準緩和についての要望書を提出し、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た。この改定により、クロザピンの普及がより進むことが期待される。

E. 結論

我が国における統合失調症例のうち、治療抵抗性統合失調症例は約20%と考えられており、唯一適応のある抗精神病であるクロザピンの臨床現場での普及は低く、不十分であった。しかし、普及に向けて本研究を続けつつ、研究で得られた知識を学会等で共有していく中で、クロザピンの添付文書の改訂が行われるに至った。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。このようなノウハウが蓄積することにより、地域でのクロザピン治療の均てん化に繋がると推測される。また、研究で得たデータを基に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指針を作成した。これにより、医療関係者および当事者・家族がクロザピンの有効性および留意点についての情報を容易に得ることができるようになった。今後はクロザピン血中濃度に関する研究、各地域の保健医療計画における治療抵抗性統合失調症の位置づけについての調査、及びクロザピン地域医療連携システムの活用、また血液内科との連携確立に負担がある単科精神病院や診療所への血液内科と精神外科の連携構築の後押しを行うことで、治療抵抗性統合失調で苦しむ患者や家族により多くクロザピンを処方できる環境作りを図る。

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) 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

3) 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*. 2021.7 7;11(1):362

4) Tsukiji M, Sasaki T, Nakata Y, Ota K, Aoki T, Hara K, Mamada T, Nakane J, Kogure M, Seki R, Idemoto K, Hashimoto T, Koishikawa H, Moriyama T, Suzuki T, Kanahara N, Ishii I, Iyo M, Niitsu T. Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study. *Asian J Psychiatr*. 2021.8 62:102745

5) 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/npr2.12173

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 亮太、市橋 香代、統合失調症薬物治療ガイドライン改定 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・改定の実際」、ウェブオンライン (ZOOM) 開催、2021年11月13日

3) 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

4) 古郡 規雄、新津 富央、クロザピン普及のためのアンケート調査、第117回日本精神神経学会学術総会、2021年9月19日～21日、京都 (hybrid)

5) **新津 富央**、築地 茉莉子、佐々木 剛、仲田 祐介、太田 貴代光、小暮 正信、関 亮太、井手本啓太、橋本 佐、鈴木 貴明、金原 信久、石井 伊都子、井豫雅臣. クロザピン開始初期の中止要因に関するコホート内症例対照研究、第 117 回 日本精神神経学会学術総会、2021 年 9 月 19 日～21 日、京都(hybrid)

G.知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

特になし