

2021年3月20日

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長 中井 清人 様

公益社団法人 日本精神神経学会

理事長 神庭 重信

一般社団法人 日本臨床精神神経薬理学会

理事長 下田 和孝

一般社団法人 日本神経精神薬理学会

理事長 大隅 典子

日本統合失調症学会

理事長 福田 正人

## 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

### 【要旨】

クロザピンの普及のため、その阻害因子となっている血液モニタリングの検査間隔の延長（投与後 52 週以降は2週から4週へ）、さらに血球減少による中止後の再投与の基準を緩和することの2件を要望する。

### 【背景】

貴殿らにおかれましては、日頃より精神医療について、ご理解とご尽力をいただき、ありがとうございます。さて、クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬ですが、本邦での導入は諸外国よりも遅く 2009 年からであり、まだ本邦では 10000 例程度しか用いられておりません。その理由として、無顆粒球症という致命的な副作用が起りうるため、安全性に配慮したいいくつかの基準を満たす医療者及び医療施設のみで処方可能であることに加え、投与に必要なクロザリ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ます。最長でも 2 週間ごとの白血球値及び好中球値の



検査が必要とされ、この検査間隔は諸外国と比較して最も安全性に配慮した基準で導入されました。しかしながら、この 2 週間隔によりクロザピンによる治療を断念しなければならない患者がいることが想定されています。さらに、緊急事態宣言発動時におけるクロザピン検査間隔に関する検査間隔を 4 週間以上に延長した実績があります。(参考資料 1)

#### 【提言】

- (1) クロザピンによる治療が投与後 52 週経過している患者に対し、検査間隔を 4 週以内に 1 回とする。
- (2) 血球減少による中止後の CPMS の再投与条件を緩和する

#### 【根拠】

「クロザピン投与後 52 週以上経過した患者については検査間隔を 4 週以内に 1 回とする」

- ① 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 週ごとになっていないのは、日本だけとなっている。好中球減少症の頻度は日本と諸外国では同等で約 1% である。さらに 52 週以降では日本でも諸外国でも好中球減少症や無顆粒球症の頻度が極めて低い。
- ② 52 週以上の通院患者に対するアンケートでは総じて通院間隔は 19% vs 70% で 4 週間隔の希望者が多かった。4 週間隔になると患者および家族の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、送迎者負担、仕事との調整)。
- ③ 緊急事態宣言時に 4 週間隔以上にした本邦の患者において好中球減少症や無顆粒球症が認められていないこと。
- ④ CPMS のデータを用い、4 週ごとにした場合のシミュレーションをした結果、アメリカと同等の検出力であった。

「血球減少による中止後の CPMS の再投与条件を緩和する」

- ① 各種のウイルス感染等により、一過性の好中球減少症が生じる可能性がある。一方で、本剤以外の要因が疑われる場合でも、本剤との関連性を完全に否定することは困難である。
- ② 治療抵抗性統合失調症は他の抗精神病薬が有効でなく、クロザピンに替わる治療法がないため、欧米では再投与禁止とはされていない。
- ③ 過去の諸外国の報告では血球減少の再発率は、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、再発要因は不明であるため。

以上

(参考資料)

## ■ 検査間隔延長：52 週以降の最大 2 週間隔から 4 週間隔へ

### ① クロザピンのモニタリングに関する国際比較 (文献 1、文献 2)

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 週ごとになっていないのは、日本だけとなっている。

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  $1500/\text{mm}^3$  未満および  $500/\text{mm}^3$  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 (Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2020; 1-8) によると、本邦における白血球数  $3,000/\text{mm}^3$  未満または好中球数  $1,500/\text{mm}^3$  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  $500/\text{mm}^3$  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 (文献 2)。

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、Moderate leukopenia が有意に減少し、Severe leukopenia と Agranulocytosis 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。Moderate 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、Moderate leukopenia (白血球 3000 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。

## ②クロザピンの投与間隔に関する患者アンケート（文献 2 を一部改変）

クロザピンの投与間隔（現在の 2 週と 4 週の違い）についてのアンケート「クロザピル服用中の患者さん・ご家族のみなさまへ」を行い、現時点で倫理審査にて承認されている主研究機関である獨協医大、NCNP、千葉大、肥前医療センター病院とその関連病院で以下のような 64 例のデータを得た。

・通院間隔は 2 週と 4 週のどちらが良いか？

A. 血球減少リスク・26% vs 49%    D. 治療費の点から・16% vs 61%

B. 高血糖リスク・30% vs 44%    E. 通院時間・14% vs 68%

C. 採血の点から・29% vs 57%    F. 活動影響を受ける・13% vs 63%

総じて通院間隔は？・**19% vs 70%**

・仕事やその他の活動の影響を受ける事に関して？

「家事や買い物、農作業、習い事などの時間が減る」、「週 4 回のデイケアと休息で精一杯」、「通院するのが遠く、待ち時間も長いので一日つぶれる」、「2 週に一回の通院は体力的におっくう」、「4 週間だとお薬をもらうのか少しへって自分の時間がもてる」。

・2 週おきの通院に対するご負担？

「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）」、「遠距離（通院）な為 50 km 程あるので。家ぞくがきょうりよくしてくれない」。

・検査間隔が 4 週間になったとき、負担感の変化？

「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）」、「足がパンパンになるのがへる」、「良くなるのであれば 2 週間おきでかまわない」。

（令和 2 年度厚生労働科学研究「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（研究代表者：上野雄文）」の成果より）

## ③検査間隔延長の実データ

日本において、コロナ特例にて最大 42 日間隔で投与可能となった 2020 年 4 月～5 月にかけて、処方された患者における 28 日以上投与間隔の患者の実データについて検討を行った。該当する患者は 375 例であり、そのうち 371 例は 1 回のみ投与間隔の延長であり、4 名のみが 2 回であった。平均日数は、32.6 日であるが、全体の約 63%である 235 例が 28 日の投与間隔であり、次に頻度が多かったのは、24%を占める 42 日の投与間隔であり、最大は 70 日であった。投与日数毎の人数分布及びその特に平均投与量は以下のとおりであ

る。

投与間隔日数	28	29	30	31	34	35	36	38	40	41	42	56	70
人数	235	13	3	1	2	7	2	7	1	11	89	2	2
投与量(平均、mg)	345	319	342	325	463	400	250	379	275	405	321	269	53
投与量(標準偏差、mg)	151	146	118		194	135	71	39		123	148	115	31

(令和 2 年度厚生労働科学研究「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(研究代表者:上野雄文)」の成果より)

#### ④クロザピン投与間隔に関するシミュレーション

目的: 諸外国ではクロザピンの投与間隔が最大 4 週になっているにもかかわらず、唯一日本においてのみクロザピンの投与間隔が最大 2 週に 1 回となっている。この日本にしかない規制があることから、クロザピンの普及が進まず、多くの治療抵抗性統合失調症患者がクロザピン治療を受けられないという問題がある。よって、本邦において 2 週に 1 回の間隔で投与したときのデータをもとに、4 週に 1 回の検査間隔としたときに無顆粒球症を発症する患者がどの程度となるか推定することが目的である。

方法: クロザピンの無顆粒球症の発生頻度が約 1% であるため、投与間隔の規制が必要とされている。しかし、その発生の多くは投与開始後半年以内に起こっており、1 年以上たってから起こることは稀である。2 週に 1 回の採血頻度の現状において、4 週になった場合のデータを取得することは困難であるため、4 週になった場合についてのシミュレーションを行って、発生頻度を推定することとした。米国での規制緩和の時の根拠になったシミュレーション方法があるため、その方法を用いた。具体的には、「Briefing Book for Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Meeting (June 16, 2003)」の Figure 5 に示されている Cohort3 の解析の方法論に準じて行った。CPMS にて得られた患者全体のうち 6 か月以上の期間クロザピンを服用した患者 7017 名において Moderate

Leukopenia (好中球数  $2000/\text{mm}^3$  未満) の患者を選択し、28 日間隔のデータのみをシミュレーションにて抽出した。抽出したデータの中で Moderate Leukopenia の状態で見つかりと推定される患者数を算出して、そのそれぞれで最終的に無顆粒球症となった患者数を集計した

結果：日本では 7017 人の患者 (person year = 26462) のうち、10 名が無顆粒球症を発症した。全体のうち Moderate Leukopenia がない患者が 6037 名おり、そのうち 8 名が無顆粒球症となっており、これらは 2 週でも無顆粒球症発生を未然に検出できない患者であった。Moderate Leukopenia であり 980 名の患者のうち、上記シミュレーションを行った結果、4 週においても検出できる患者は 608 名で検出できない患者が 372 名と推定されたが、そのうち、実際に無顆粒球症を発症したのは前者が 0 名で、後者が 2 名であった。よって、本邦のデータを用いたシミュレーションにおいては、2 週おきから 4 週おきにすると 10 名中 2 名 (無顆粒球症の 20%) を検出されなくなることが推定された。

考察：今回のシミュレーションにおいて、無顆粒球症の 20% が検出されなくなることが推定された。4 週間隔に移行する場合、実際には 52 週後からの実施を想定している。52 週以降に無顆粒球症になる頻度は本邦を含めて諸外国でも極めて少なくなり、その中で 20% が検出されなくなってもその影響は軽微であると考ええる。

米国のシミュレーションにおいても無顆粒球症発症患者 121 名中 31 名 (26%) が検出されなくなると推定されたという結果が報告されており、結果はほぼ同等であると考えられた。米国においては、このようなシミュレーション結果と他のリスク・ベネフィットを踏まえて、血液検査間隔の延長の規制緩和の判断がなされたことから、本邦でも同様の規制緩和の判断をする根拠になるデータであると考えられる。なお、本シミュレーションの方法は、基本的には米国の方法論と同じであるが、詳細については全く同じとは言えない部分がある。例えば、本邦では主に 2 週間隔のデータを用いていること、今回の解析では 7017 人の患者であるが米国では 104292 人であるため患者数が異なることなどがある。また、詳細な方法論についての記述が米国の報告書には記載されていないため、本シミュレーションには研究手法的な限界がある。

また、シミュレーションによる推定を行うこと自体に関する限界がある。シミュレーションはあくまでも推定であり、実データではないため、実際に規制緩和を行った場合の結果と一致しない可能性もある。また、血球数の減少等により検査が頻回となった場合でも 4 週に 1 回の検査を仮定したため、実際に行う検査及びその結果とは一致しない可能性もある。一方で、実データを取得するためには、4 週間隔での検査を行う必要があり、そもそもそのリスクを問題としている規制であるため、多くの患者のデータを取得することは現実的ではない。よって、諸外国においても、4 週間隔にする前に自国で 4 週間隔のデータを取得す

る臨床研究を行った例はなく、多くの国では他の国の規制にならって4週間隔としている。さらに、本邦では諸外国と同様にコロナによる緊急事態宣言が発令されたことによる一時的な期間の延長の実績があり、4週間隔にしたことにより無顆粒球症になり、その結果死亡を含む重篤な問題となった報告もない。

一方、人種差があるとされている白血球減少や無顆粒球症に対する解析は人種ごとに見る必要がある。アフリカや一部の中東地域と関連する人種では、もともと白血球数や好中球数が体質的に少ない Benign Ethnic Neutropenia (BEN) の方が少なくない。これまで日本人における投与間隔による無顆粒球症のシミュレーションは行われてこなかった。今回の調査は、日本人における推定を算出する試みは初めてであり、意味のあるデータが得られたと考える。日本での CPMS による調査（2009年7月29日から2013年12月31日まで新たに服薬を開始した全例が対象）では、クロザリルを服薬した1,860人中の21人（1.1%）の方に無顆粒球症が副作用として報告され、この21人の全ての方が無顆粒球症から回復している。また、2019年8月31日時点で無顆粒球症によって死亡例は出ていない。今後は4週間隔での無顆粒球症を蓄積していき、白血球減少や無顆粒球症の発生率や死亡率についてデータを解析し、患者における4週間隔によるベネフィットを勘案して、明らかに4週間隔が患者にとって不利益になっていると判定された場合は2週間隔に戻す必要があると考えられる。

あくまでも医師が注意深く診察を行いケースバイケースで処方する必要があることはいうまでもないが、検査間隔のシミュレーションの結果は、米国と同等であり、患者さんのアンケート結果も踏まえて、リスク・ベネフィットから、諸外国と同様の4週に1回の血液検査にするべきと考えられた

（令和2年度厚生労働科学研究「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（研究代表者：上野雄文）」の成果より）

### **（補足）医療機関の負担についてのアンケート（文献3）**

本邦では、クロザピンの処方においては、安全性対策としてクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS：Clozaril Patient Monitoring Service）を採用している。本邦におけるCPMSは諸外国よりも規制が厳しく、この厳しい基準が日本の統合失調症患者の健康を守っている側面がある一方、患者と医療機関の両方に対する負担が大きくクロザピンの普及を阻害する要因になっている。具体的には、本邦は諸外国に比較し、導入時には入院と白血球 $4000/\text{mm}^3$ 以上とハードルを高くし、安定期に入ったと考えられる52週後でも2週間という採血間隔のままでありハードルが高い。さらに血糖値等の基準は諸外国にはない本邦特有のものを採用している。

そこでクロザピンおよび CPMS に関するアンケート調査を行った（文献 3）。対象は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 2020 年 4 月 22 日～5 月 8 日に郵送法による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などであった。回答率は全体 75.3%で栃木県では 73.3%（22/30 施設）千葉県では 76.5%（39/51 施設、千葉大除く）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千葉県でやや多いが、両県で極端な違いは認めなかった。結果の主な内容は 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。特に「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。

## ■血球減少による中止後の再投与

### ①好中球減少症が認められる要因

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（文献 4）。

### ②クロザピンの再投与に関する国際比較（文献 1）

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  $1000/\text{mm}^3$  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。

### ③再投与時における血球減少の再発頻度、発現時期など（文献 2）

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  $1000/\text{mm}^3$  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。

#### 上記を踏まえた CPMS の再投与条件の変更案

- ・無顆粒球症 (好中球数  $500/\text{mm}^3$  未満) まで至っていないこと。  
⇒変更なし
- ・患者または代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること  
⇒変更なし
- ・白血球数  $3,000/\text{mm}^3$  未満または好中球数  $1,500/\text{mm}^3$  未満で本剤を中止するまで、本剤の投与開始から 18 週 以上が経過していること  
⇒根拠がないため削除
- ・CPMS 登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連が否定されていること。  
⇒CPMS 登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連がないと考えられること
- ・検査スケジュールについては、上記エビデンスに基づいて、現行通りの通常の検査間隔と同様に週 1 回/26 週と 2 週に 1 回/26 週以降とする。

なお、禁忌として無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者が設定されており、無顆粒球症が発現する恐れがあることが理由とされているが、無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴がクロザピン誘発性の無顆粒球症のリスクであるという報告はないため、禁忌にする必要はないと考えられる。治療抵抗性統合失調症は重症の精神疾患でありかつ他の抗精神病薬が有効でなく、クロザピンに変わる治療法がないため、必要性についてはいうまでもない。よって、禁忌から外すべきと考えられる。

### 参考文献

- 1) 古郡規雄、内田裕之、水野裕也、橋本亮太、クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較—COVID-19 対応を含めて— 臨床精神薬理 23 : 1041-1049, 2020
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 堤 久、主に白血病・腫瘍性疾患以外の病態、高齢者の血球（数）異常（白血病・腫瘍性疾患を除く）日本老年医学会雑誌, 51: 517-525, 2014

## クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較

— COVID-19 対応を含めて —

古郡規雄<sup>1)</sup> 内田裕之<sup>2)</sup> 水野裕也<sup>3)</sup> 橋本亮太<sup>4)</sup>

抄録：治療抵抗性統合失調症に適応のある clozapine は好中球減少症・無顆粒球症など生命に関わる重大な副作用が発現する可能性がある。その対策として定期的な血液モニタリング (CPMS : Clozaril Patient Monitoring Service) を実施するなど、厳しい管理下で clozapine の使用が認められている。しかしながら clozapine の管理の仕方は国ごとに異なる部分がある。特に導入の基準、採血間隔、血糖採血の必要性等では本邦は諸外国に比べて厳しい基準を採用している。COVID-19 感染症での外出自粛要請下では諸外国の例にならない本邦でも一時的に CPMS 基準が緩和された。今後は、本邦も国際水準に合わせた採血基準にすることで clozapine の恩恵を受けられる患者が増えることを期待したい。

臨床精神薬理 23 : 1041-1049, 2020

**Key words :** clozapine, CPMS, blood sampling interval, white blood cell count, neutrophil count, blood glucose level

## I. はじめに

Clozapine は非定型抗精神病薬に分類され、治療抵抗性統合失調症における精神病症状および陰性症状の改善や<sup>27)</sup>、再入院率の減少<sup>16)</sup>、長期死亡率の減少<sup>33)</sup>で知られている。また、錐体外路系副

作用の少なさ、プロラクチン上昇の少なさなどの臨床的特徴を持っている<sup>2,17)</sup>。定型抗精神病薬とは異なる特殊な薬理作用に着目し、のちに risperidone や olanzapine が開発されたため、clozapine は非定型抗精神病薬のプロトタイプと呼ばれている。もともと clozapine は、1969年以降、多くの国で統合失調症治療薬として使用されていたが、1975年にフィンランドにおいて発売後6ヵ月間で8例の死亡例を含む16例で無顆粒球症の発現が報告されたことから<sup>14)</sup>、自主的に販売を停止し、日本を含む各国で開発・販売が中止となった<sup>9,20)</sup>。その後、clozapine 投与によるリスク・ベネフィットが Kane らにより再度評価され<sup>15)</sup>、1989年より適応を「治療抵抗性統合失調症」に限定し、定期的な血液モニタリングを実施するなど、厳しい管理下で clozapine の使用が再開された。アメリカ、イギリス、オーストラリア等では Clozaril Patient Monitoring Service と称する制度 (医療機関、医療従事者及び患者を登録し、血液検査の確実な実施と処方判断を支援する) を導入し、clozapine 投与中の好中球減少症・無顆粒球症の発現又はそ

2020年8月5日受理

International comparison of clozapine patient monitoring services : Including COVID-19 support.

1) 獨協医科大学精神神経医学講座

〔〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880〕

Norio Furukori : Department of Psychiatry, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi, 321-0293, Japan.

2) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

Hiroyuki Uchida : Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine.

3) キングス・カレッジ・ロンドン精神医学研究所

Yuya Mizuno :

4) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部

Ryota Hashimoto : Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

の予兆の早期発見と早期対応に努めている。本邦でも clozapine を使用するにあたり、好中球減少症・無顆粒球症及び耐糖能異常の早期発見を目的にクロザピン患者モニタリングサービス (CPMS) を導入している。しかしながら本邦の CPMS の基準は諸外国のものとは異なる点が多く、より厳格な基準となっている<sup>19,20)</sup>。そこで、CPMS を採用している諸外国と本邦の比較を行い、今回 COVID-19 対応で基準が一部緩和された点についても考察する。

## II. 本邦における clozapine 治療のための登録要件

本邦で clozapine を使用するためには施設がクロザピン登録施設となり、処方医がクロザピン登録医になる必要がある。以下に施設基準を示す<sup>6)</sup>。

- ・採血日当日中の血液検査結果の入手が可能
- ・血液内科医との連携が可能で好中球減少症・無顆粒球症、感染症に対応が可能。他の医療機関と連携も可 (文書取決め必要)
- ・糖尿病内科医と連携が可能 (他の医療機関の糖尿病内科医も可)
- ・インターネットが使用可能
- ・CPMS 登録医 2 名以上
- ・クロザピン管理薬剤師 2 名以上
- ・CPMS コーディネート業務担当者 2 名以上
- ・ケーススタディー実施・連携手順書作成
- ・投与開始18週間の入院

## III. 好中球減少症・無顆粒球症の発現率

Clozapine 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<sup>21)</sup>。これによると、好中球数  $1,500/\text{mm}^3$  未満および  $500/\text{mm}^3$  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<sup>21)</sup>。これに対し、clozapine 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<sup>18)</sup>によると、本邦における好中球減少症および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。なお、同メタ解析の知見として、モニタリングが実施されている場合の無顆粒球症による死亡率は 0.013% (95%信頼区間: 0.01-0.017%) と稀であること、また無顆粒球症の発現は clozapine 導入後初期に多く、治療開始から 1 年以上経過した後の発現は稀であることも特記に値する<sup>21)</sup>。

## IV. 本邦と諸外国における白血球数・好中球数のモニタリング

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表 1 に記載した<sup>4,5,13,22,25)</sup>。アフリカや一部の中東地域と関連する人種では、もともと白血球数や好中球数が体質的に少ない Benign Ethnic Neutropenia (BEN) の方が少なくない。このため、多民族のアメリカやイギリスでは通常の白血球数や好中球数の基準に加え、血液内科医により BEN と診断された患者に対するより緩やかな基準を設けている<sup>30)</sup>。

最近の話題として、アメリカ食品医薬品局 (FDA) が clozapine 内服中の患者の血液モニタリングに関して、2015年に白血球数の基準を廃止し、同時に好中球数の基準も緩和したことが挙げられる<sup>3)</sup>。これは、BEN をもつアフリカ系人種の患者を含め、より多くの患者が clozapine 治療を開始・継続できるようにするための対応である。

Clozapine 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ため、採血間隔が頻回であるため通院回数が多くなるものの外来治療のまま clozapine を導入できる。さらに導入するときの基準では好中球数は  $2,000/\text{mm}^3$  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  $3,500/\text{mm}^3$  以上に対して本邦は  $4,000/\text{mm}^3$  以上と基準が厳しい。これらのことから本邦での導入時の基準は「入院」と「白血球数」で 2 段階ハードルが高いといえる。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、

表1 クロザピン・モニタリング（またはCPMS）における白血球数・好中球数基準の国際比較（各国の基準<sup>4,5,13,22,25</sup>）より引用）

	本邦	アメリカ	イギリス	カナダ	オーストラリア	ニュージーランド
投与開始可能な基準	白血球数が4,000/mm <sup>3</sup> 以上かつ好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上	好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上 (BENの場合は好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上)	白血球数が3,500/mm <sup>3</sup> 以上かつ好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上 (BENの場合は白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 以上かつ好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上)	白血球数が3,500/mm <sup>3</sup> 以上かつ好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上	白血球数が3,500/mm <sup>3</sup> 以上かつ好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上	白血球数が3,500/mm <sup>3</sup> 以上かつ好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上
週2回に検査回数を増やす基準 (イエロー)	白血球数が3,500/mm <sup>3</sup> 以上、4,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合かつ好中球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上、3,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合または白血球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上、2,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合	好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上、1,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合 (BENの場合は好中球数が500/mm <sup>3</sup> 以上、1,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合)	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 以上、3,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上、2,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合 (BENの場合は白血球数が2,500/mm <sup>3</sup> 以上、3,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合または好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上、1,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合)	白血球数が2,000/mm <sup>3</sup> 以上、3,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上、2,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合または過去4週間での白血球数が計3,000/mm <sup>3</sup> 以上減少し、4,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合または風邪様症状など、感染症を疑わせる症状が出現した場合	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 以上、3,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上、2,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合	(18週まで) 白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 以上、3,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合かつ好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 以上、2,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合 (18週以降) 白血球数が2,500/mm <sup>3</sup> 以上、3,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合かつ好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 以上、1,500/mm <sup>3</sup> 未満の場合
投与を中止する基準 (レッド)	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合	好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合 (BENの場合は好中球数が500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合)	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合 (BENの場合は白血球数が2,500/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合)	白血球数が2,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合	(18週まで) 白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合 (18週以降) 白血球数が2,500/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合
再投与不可の基準	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合	なし ※慎重なリスク・ベネフィットの検討に基づき、個々の症例において再投与の判断可	投与を中止する基準 (レッド) に2日続けて該当した場合、原則として再投与不可 ※ただし、慎重なリスク・ベネフィットの検討に基づき、十分な対策を講じた上で、「適応外使用」として再投与が実施されるケースあり	白血球数が2,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合	白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合	(18週まで) 白血球数が3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合 (18週以降) 白血球数が2,500/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数が1,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合
導入時の入院の必要性	18週間の入院	なし	なし	なし	なし	なし
原則的な採血間隔	最初の26週間は少なくとも週1回/26週後は2週に1回	最初の26週間は少なくとも週1回/26週後はより4週に1回	最初の15週間は少なくとも週1回/18週後から52週後まで2週に1回/52週後は4週に1回	最初の26週間は少なくとも週1回/26週後はより4週に1回	最初の18週間は少なくとも週1回/18週後は4週に1回	最初の18週間は少なくとも週1回/18週後は4週に1回

BEN : Benign Ethnic Neutropenia

カナダでは白血球数の基準が $2,000/\text{mm}^3$ 未満とより緩く、アメリカでは好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 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、諸外国では最長4週間になっている。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、clozapine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<sup>20,21)</sup>というデータに基づいているためである。本邦においても治療開始後の時期に応じた発現パターンが認められ、Matsuiらの報告<sup>18)</sup>によると52週以降の無顆粒球症の発現は観測されていないが、本邦では52週を過ぎても2週間隔の採血を続けている。

以上まとめると、本邦は諸外国に比較し、導入時には入院と白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上とハードルを高くし、安定期に入ったと考えられる52週後も2週間という採血間隔のままであることから、患者にとってclozapine治療を導入・継続する上でのハードルが高く、負担も不必要に大きいと考えられる。

## V. 本邦と諸外国における白血球・好中球減少後の再投与基準

本邦におけるclozapine再投与基準は以下の通りである<sup>9)</sup>。

- ・白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満でclozapineを中止するまで、clozapineの投与開始から18週以上が経過していること。
- ・無顆粒球症(好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満)まで至っていないこと。
- ・CPMS登録医によりclozapineと発現した白血球数・好中球数減少の関連が否定されていること。
- ・患者または代諾者がclozapineの再投与を希望し、同意を得ていること。

一方、アメリカの再投与の基準は

- ・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、再投与できる(血液専門医のコンサルトは必須としない)。

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が実施されるケースがある。オーストラリアでは原則として再投与不可とされているが、clozapine以外に白血球減少の原因が同定された場合、リスク・ベネフィットの検討や血液内科医からの助言に基づき再投与が行われる余地がある。

## VI. 本邦と諸外国における耐糖能モニタリング

糖尿病やそのリスク状態の基準や、採血間隔に関する本邦および諸外国の基準を表2に記載した<sup>4,5,13,22,25)</sup>。本邦でも諸外国でも添付文書には、clozapineを含む非定型抗精神病薬の服用者にケトアシドーシスや高血糖性昏睡に至ったケースがあること、非定型抗精神病薬と高血糖の因果関係は個々のケースで必ずしも明らかではないものの、疫学的にはリスクを高める可能性があることが記載されている。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。また、糖尿病のリスクのある患者には血糖値が悪化するか定期的なモニタリングが必要と記載されているが具体的な数字はない。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ヵ月後、その後は4~6ヵ月ごとに測定することを推奨しているのみである。

一方、本邦では糖尿病リスクの度合いによりプロトコルA、B、Cの基準に分け、血糖値ある

表2 クロザピン・モニタリング（またはCPMS）における血糖値などの基準の国際比較（各国の基準<sup>4,5,13,22,25</sup>より引用）

	本邦	アメリカ	イギリス	カナダ	オーストラリア	ニュージーランド
血糖等の採血の基準 ・空腹時血糖 ・随時血糖 ・HbA1c	正常型 110mg/dL未満 140mg/dL未満 6.0%未満 境界型 110～125mg/dL 140～179mg/dL 6.0～6.4% 糖尿病・糖尿病を強く疑う型 126mg/dL以上 180mg/dL以上 6.5%（NGSP）以上	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
採血の間隔	正常型 血糖・HbA1cは0, 4, 12週、以降12週ごと 境界型 血糖・HbA1cは4週ごと 糖尿病・糖尿病を強く疑う型 血糖は2週ごと HbA1cは4週ごと	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし

いはHbA1cのための採血頻度を規定している。さらに、プロトコールごとに糖尿病内科へのコンサルトの度合いを定めている。なお、諸外国の最新のガイドラインの総説<sup>10)</sup>では空腹時血糖およびHbA1cの採血の間隔は投与前、3ヵ月後、その後、1年おきとなっていた。さらに諸外国では急激な体重増加などの臨床症状に応じて、投与後1ヵ月でモニタリングすることになっている<sup>24)</sup>。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。しかしながら、clozapineが体重増加を含む代謝系に強い影響を及ぼすことは疑いない<sup>23)</sup>。

#### Ⅶ. 本邦と諸外国における外出自粛要請 またはロックダウン指示発動時 におけるclozapine検査間隔

新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、医療機関を訪問する行為自体が地域の患者にとって市中感染および院内感染のリスクとなることから、

clozapineによる治療中の患者が一定の条件を満たした場合に、血液モニタリングの検査間隔の延長が認められた。

英国のキングス・カレッジ・ロンドン精神医学研究所およびモーズレイ病院（以下、英国精神医学研究所）ではロックダウン発令後、一定の要件を満たした場合、検査間隔を最長12週間に延長した<sup>26)</sup>ことを受けて、2020年4月10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から基準緩和の提言がなされ<sup>11)</sup>、同年4月27日本邦でも表3に示すような基準緩和が行われた<sup>12)</sup>。また、血糖値・HbA1cの検査については、諸外国にはロックダウン指示発動時における採血間隔の規定はないため、採血間隔は白血球値・好中球値によってのみ規定される。なお、本邦では2020年5月25日に緊急事態宣言が解除になった時点で基準緩和が終了となっている。英国では現時点（2020年7月29日現在）でも基準緩和が継続している。

表3 新型コロナウイルス感染流行時における CPMS 検査頻度の国際比較（文献12からの引用）

	本邦の従来の検査間隔	本邦の緊急事態宣言下の検査間隔	イギリスの従来の検査間隔	イギリスの緊急事態宣言下の検査間隔
白血球値・好中球値の検査	1-26週 最長7日 26-52週 最長14日 >52週 最長14日	1-26週 最長14日 26-52週 最長21日 >52週 最長28日	1-18週 最長7日 18-52週 最長14日 >52週 最長28日	1-18週 最長14日 18-52週 最長21日 >52週 最長84日
血糖値の検査	プロトコールA 最長84日 プロトコールB 最長28日 プロトコールC 最長14日	プロトコールA 最長84日 プロトコールB 最長42日 プロトコールC 最長42日	記載なし	記載なし
HbA1cの検査	プロトコールA 最長84日 プロトコールB 最長28日 プロトコールC 最長28日	プロトコールA 最長84日 プロトコールB 最長42日 プロトコールC 最長42日	記載なし	記載なし

## Ⅷ. 本邦と諸外国における clozapine の普及状況

2020年4月27日現在、本邦でCPMSに登録している医療機関は474施設であり、クロザピン登録医は2,794名である<sup>7)</sup>。日本の統合失調症患者が約79万人であるが、これまで clozapine に登録された患者は約10,110名で、全患者の約1%程度にしか処方されておらず、まだまだ本邦における clozapine の普及率は低いと言わざるを得ない。やや古いデータになるが、Bachmannらの報告によると、2014年時点で人口比で clozapine が最も処方されていたのがフィンランド（10万人あたり189人）、続いてニュージーランド（10万人あたり116人）であった（表4）<sup>1)</sup>。一方、最も処方されていない国は日本であった（10万人あたり0.6人）。本邦の clozapine 処方数が2014年で2,975名であり、2020年の10,110名で補正しても10万人あたり2.0人と諸外国に比べて処方率が極めて低い。統合失調症の約30%が治療抵抗性であり<sup>8)</sup>、clozapine は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ことから、今後の普及が望まれる。

## Ⅸ. さ い ご に

本邦とCPMSを採用している諸外国の国際比較を行った。諸外国に比較し、本邦の白血球数・好中球数の基準は厳しい点が多い。さらに血糖値等の基準は諸外国にはない本邦特有のものを採用し

ている。この厳しい基準が日本の統合失調症患者の健康を守っている側面がある一方、clozapine という治療抵抗性統合失調症に対して唯一適応のある薬物治療へのアクセスを阻害する要因になっていると言える。Clozapine は本邦の統合失調症薬物治療ガイドライン<sup>31)</sup>や当事者・家族・支援者用のガイド<sup>32)</sup>にも治療抵抗性統合失調症に推奨されることが明記されており、当事者や家族からの期待も大きい。個別の症例に応じたりスク・ベネフィットの検討は常に必要であり、臨床的に高リスクと判断される症例においてはモニタリングの頻度を増やすなど適切な対処が必要だが、CPMSにおける一般的なモニタリングに関しては本邦においても諸外国と同様に基準の緩和を進める時期に来ていると考えられる。

## 利益相反

本論文に対して COI 関係にある企業はない。

## 謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金「治療抵抗性統合失調症薬の普及と体制構築に向けた研究（20GC1901）」により助成を受けている。

## 文 献

- 1) Bachmann, C.J., Aagaard, L., Bernardo, M. et al. : International trends in clozapine use : A study in 17 countries. *Acta Psychiatr. Scand.*, 136 : 37-51, 2017.
- 2) Baldessarini, R.J., Frankenburg, F.R. : Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N. Engl. J.*



表 4 2014年における clozapine 処方率の国際比較 (Bachmann, et al., 2017<sup>1)</sup>からの引用)

	本邦	アメリカ*	ドイツ	フランス	オーストラリア	ニュージーランド	台湾	スペイン	イタリア	スウェーデン	フィンランド	デンマーク	ノルウェー	オランダ
10万人当たりの処方人数	0.6	66.7, 14.0	94.9	43.1	61.9	116.3	87.5	49.1	41.8	61.0	189.2	58.3	50.1	60.3
年齢補正後の10万人当たりの処方人数	0.9	122.8, 11.6	73.2	35.3	-	112.7	64.2	44.0	33.9	50.4	173.2	50.7	44.4	53.0

\*publicly insured と privately insured からのデータ

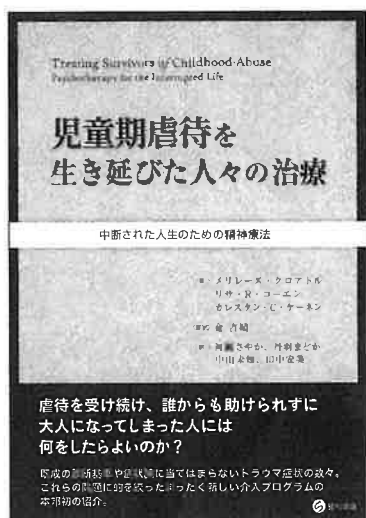
- Med., 324 : 746-754, 1991.
- 3) Bastiampillai, T., Gupta, A., Chan, S.K. et al. : Changes for clozapine monitoring in the United States. *Mol. Psychiatry*, 21 : 858-860, 2016.
  - 4) Clozapine REMS <https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u>
  - 5) CLOZARIL® CONNECT <https://www.hcpinfo.clozaril.co.uk/en-gb/clozaril-connect/cpms>
  - 6) クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順 [http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/cpms\\_4-2.pdf](http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/cpms_4-2.pdf)
  - 7) クロザリル適正使用委員会 : CPMS 登録されている医療機関 <http://www.clozaril-tekisei.jp/iryokikan.html>
  - 8) Correll, C.U., Brevig, T., Brain, C. : Patient Characteristics, Burden and Pharmacotherapy of Treatment-Resistant Schizophrenia : Results From a Survey of 204 US Psychiatrists. *BMC Psychiatry*, 19 : 362, 2019.
  - 9) Crilly, J. : The history of clozapine and its emergence in the US market : a review and analysis. *Hist. Psychiatry*, 18 : 39-60, 2007.
  - 10) Galletly, C., Castle, D., Dark, F. et al. : Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 50 : 410-472, 2016.
  - 11) 外出自粛要請またはロックダウン指示発動時におけるクロザピン検査間隔に関する緊急対応の要望 <https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20200410.pdf>
  - 12) 外出自粛要請またはロックダウン指示発動時におけるクロザピン検査間隔に関する緊急対応の要望の結果報告 [http://www.jscnp.org/news/news\\_20200817\\_02.pdf](http://www.jscnp.org/news/news_20200817_02.pdf)
  - 13) Guidelines for the Safe and Quality Use of Clozapine Therapy in the WA health system <https://ww2.health.wa.gov.au/~media/Files/Corporate/general%20documents/Quality/PDF/Guidelines-for-the-Safe-and-Quality-Use-of-Clozapine-in-the-WA-health-system.pdf#search=%27clozapine+Australian+government%27>
  - 14) Idanpaan-Heikkila, J., Alhava, E., Olkinuora, M. et al. : Letter : Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*, 2 (7935) : 611, 1975.
  - 15) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 789-796, 1988.
  - 16) Land, R., Siskind, D., McArdle, P. et al. : The impact of clozapine on hospital use : a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 135 : 296-309, 2017.
  - 17) Lindstrom, L.H. : The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia : a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr. Scand.*, 77 : 524-529, 1988.
  - 18) Matsui, K., Ishibashi, M., Kawano, M. et al. : Clozapine-induced agranulocytosis in Japan : Changes in leukocyte/neutrophil counts before and after discontinuation of clozapine. *Hum. Psychopharmacol.*, 35 : e2739, 2020.
  - 19) 三澤史斉, 岸本泰士郎 : 我が国における clozapine 使用規制の特徴——諸外国との比較. *臨床精神薬理*, 21 : 1419-1427, 2018.
  - 20) Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C. et al. : Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *Beyond pharmacovigilance. Br. J. Psychiatry*, 175 : 576-580, 1999.
  - 21) Myles, N., Myles, H., Xia, S. et al. : Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 138 : 101-109, 2018.
  - 22) NEW ZEALAND DATA SHEET CLOZARIL® <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/Clozariltab.pdf#search=%27clozapine+New+Zealand+government+CPMS%27>
  - 23) Pillinger, T., McCutcheon, R.A., Vano, L. et al. : Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 7 : 64-77, 2020.
  - 24) Pringsheim, T., Kelly, M., Urness, D. et al. : Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 62 : 673-683, 2017.
  - 25) Product Monograph, <sup>fr</sup>SANDOZ CLOZAPINE <https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Sandoz%20Clozapine%20Product%20Monograph.pdf#search=%27clozapine+CANADA%27>
  - 26) Shen, W.W. : A history of antipsychotic drug development. *Compr. Psychiatry*, 40 : 407-414, 1999.
  - 27) Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R. et

- al. : Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia : systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 209 : 385-392, 2016.
- 28) Siskind, D., Honer, W.G., Clark, S. et al. : Consensus Statement on the Use of Clozapine During the COVID-19 Pandemic. *J. Psychiatry Neurosci.*, 45 : 222-223, 2020.
- 29) 嶽北佳輝 : 海外と比較した日本の clozapine 使用. *精神科*, 32 : 362-369, 2018.
- 30) Taylor, D.M., Barnes, T.R.E., Young, A.H. : Clozapine, neutropenia and lithium. In : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* 13th Edition, pp.197-201, Wiley Blackwell, London, 2018.
- 31) 統合失調症薬物治療ガイドライン 2017 <http://www.asas.or.jp/jsnp/csrinfo/03.html>
- 32) 統合失調症薬物治療ガイド—患者さん・ご家族・支援者のために— 2018 [http://www.asas.or.jp/jsnp/img/csrinfo/szgl\\_guide.pdf](http://www.asas.or.jp/jsnp/img/csrinfo/szgl_guide.pdf)
- 33) Vermeulen, J.M., van Rooijen, G., van de Kerkhof, M.P.J. et al. : Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr. Bull.*, 45 : 315-329, 2019.

虐待を受けながら援助を受けず成人後にメンタルヘルスの問題を来した人々の新しい治療。

# 児童期虐待を 生き延びた人々の治療

中断された人生のための精神療法



〈著〉メリレーヌ・クロアトル,  
リサ・R・コーエン,  
カレスタン・C・ケーネン

〈監訳〉金吉晴

〈訳〉河瀬さやか, 丹羽まどか,  
中山未知, 田中宏美

B5判 並製 376頁 定価: 本体3,600円+税

人は児童期から続く身体的虐待や性的虐待などの過酷な体験が積み重なると、PTSDばかりでなく、うつ病やアルコール依存など、成人後のメンタルヘル스에長期的な影響が残りやすいと言われている。虐待を受けた子どもや青年にはさまざまな治療が行われ、多くの成果が上がっているが、誰からも援助を受け

ずにそのまま大人になってしまった人々にはどうしたらよいだろうか。本人も治療者も問題がトラウマに起因していることを理解せず、パーソナリティ障害などの誤った診断がなされることも多い。著者は、これら虐待サバイバーのための治療を実践し、効果的な方法を提唱してきた。より良く生きていくための感情的・対人関係的なリソースを強化し、トラウマ記憶を整理するための枠組みと手続きの進め方を提供するまったく新しいPTSD治療法を紹介。

## ◆主な目次

児童期虐待によるトラウマ/アタッチメント/剥奪されて育つ/治療原理/感情的、社会的リソースの構築/トラウマ記憶に取り組み/ナラティブを広げる/治療実施のガイドライン/患者を評価し、治療の適応を考える


### 第I段階 感情と対人関係の調整スキルトレーニング (STAIR)

セッション1: 希望のリソース/セッション2: 気持ちのリソース/セッション3: 感情調整/セッション4: 感情と関わりながら生きる/セッション5: つながりのリソース/セッション6: 対人関係のパターンを変える/セッション7: 対人関係における主体性/セッション8: 対人関係における柔軟性

### 第II段階 ナラティブ・ストーリー・テリング (NST)

スキルトレーニングからナラティブによるトラウマの処理への移行/セッション9: NSTの紹介/セッション10: 最初のナラティブ/セッション11~15: 恐怖のナラティブ/セッション11~15: 恥のナラティブ/セッション11~15: 喪失のナラティブ/セッション16: 最終セッション

付録A: 参考資料/付録B: 領域ごとの評価方法

 星和書店

〒168-0074 東京都杉並区上高井戸1-2-5  
URL <http://www.seiwa-pb.co.jp/>

TEL 03-3329-0031  
FAX 03-5374-7186

## クロザピンモニタリング制度に関する学会での活動

古郡規雄<sup>1)</sup> 西村勝治<sup>2)</sup> 久住一郎<sup>3)</sup> 新津富央<sup>4)</sup>  
 稲田健<sup>2)</sup> 上野雄文<sup>5)</sup> 木下利彦<sup>6)</sup> 三村将<sup>7)</sup>  
 中込和幸<sup>8)</sup> 下田和孝<sup>1)</sup> 橋本亮太<sup>9)</sup>

抄録：本邦の Clozaril Patient Monitoring Service (以下、CPMS) の基準は諸外国のものとは異なる点が多く、より厳格な基準となっている。このことをふまえ、2016年より日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会、統合失調症学会の3学会共同で、2020年からは日本精神神経学会を含めた4学会共同で厚生労働省やCPMS適正使用委員会と交渉を行ってきた。その結果、血液内科医の基準の緩和、緊急事態宣言下での採血および通院間隔の延長などが行われた。現在は、緊急事態宣言下でなくとも採血・投与間隔を2週から4週にする検討に入っている。諸外国が少なくとも1年以上服薬継続している場合、採血・投与間隔が4週になっていること、諸外国と本邦の血球減少症発生頻度に差がないこと、採血間隔を伸ばしても血球減少症発生頻度は増加しないことを提示していく予定である。

臨床精神薬理 24 : 295-302, 2021

**Key words :** Clozaril Patient Monitoring Service, regulation, loosening, international comparison, blood sampling interval

## I. はじめに

Clozapine は統合失調症における精神病症状および陰性症状の改善や<sup>23)</sup>、再入院率を減少させ<sup>14)</sup>、長期死亡率を減少<sup>26)</sup>させることが知られている。

また、高プロラクチン血症の少なさや錐体外路系副作用の少なさなどの非定型な臨床的特徴を持っている<sup>1,15)</sup>。Clozapine は、1969年以降、多くの国で使用されていたが、1975年にフィンランドにおいて発売後6ヵ月間で8例の死亡例を含む16例で無顆粒球症の発現が報告されたことから<sup>12)</sup>、自主

Action of academic associations regarding clozapine patient monitoring service.

- 1) 獨協医科大学精神神経医学講座〔〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880〕 Norio Furukori, Kazutaka Shimoda : Department of Psychiatry, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibumachi, Shimotsuga-gun, Tochigi, 321-0293, Japan.
- 2) 東京女子医科大学 医学部精神医学講座 Katsuji Nishimura, Ken Inada : Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University.
- 3) 北海道大学大学院医学研究院精神医学教室 Ichiro Kusumi : Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine.
- 4) 千葉大学大学院医学研究院精神医学教室 Tomio Niitsu : Department of Psychiatry, Chiba University School of Medicine.
- 5) 独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター 臨床研究部 Takefumi Ueno : Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Center.
- 6) 関西医科大学精神神経科学教室 Toshihiko Kinoshita : Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University.
- 7) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 Masaru Mimura : Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine.
- 8) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 Kazuyuki Nakagome : National Center of Neurology and Psychiatry Hospital.
- 9) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神疾患病態研究部 Ryota Hashimoto : Department of Pathology of Menal Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

的に販売を停止し、日本を含む世界各国で開発・販売が中止となった<sup>6,22)</sup>。その後、Kaneらにより clozapine 投与によるリスク・ベネフィットが再評価され<sup>13)</sup>、1989年より適応を「治療抵抗性統合失調症」に限定し、厳しい管理下（定期的な血液モニタリングを実施するなど）で clozapine の使用が再開された。アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド等では Clozaril Patient Monitoring Service（以下、CPMS）と称する制度（医療機関、医療従事者および患者を登録し、血液検査の確実な実施と処方判断を支援する制度）を導入し、clozapine 投与中の好中球減少症・無顆粒球症の発現またはその予兆の早期発見と早期対応に努めている。2009年本邦でも clozapine を使用するにあたり、好中球減少症・無顆粒球症に加えて耐糖能異常の早期発見も目的に加えた形で CPMS を導入している。しかしながら本邦の CPMS の基準は諸外国のものとは異なる点が多く、より厳格な基準となっている<sup>9,18,25)</sup>。このことを踏まえ、2016年より日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会、統合失調症学会の3学会共同で、2020年からは日本精神神経学会を含めた4学会共同で厚生労働省や CPMS 適正使用委員会と交渉を行っている。

## II. 今までの要望とその結果について

### 1. 2009年発売当初の状況

Clozapine はノバルティスファーマ社から2009年7月29日、国内初の治療抵抗性統合失調症治療薬クロザリル<sup>®</sup>錠として発売された。当時は、治療困難な統合失調症に対する唯一の治療薬となるため、専門医を中心に使用されていくものと考えられていた。ただ、国内臨床試験で副作用が、無顆粒球症や耐糖能異常などの重大なものを含め、ほぼすべての患者に発現した（77例中76例）。このため同剤の使用医療機関を登録制にするほか、患者の安全管理を行う担当部署や第三者委員会を設置し、同剤のリスク管理を徹底しながら患者が安全に安心して治療を受けられることが必要と考えられた。特に、無顆粒球症などの血球障害は重篤で副作用の面から細心の注意を払わなければなら

ないことから、ノバルティスファーマ社は社内に CPMS を設置し、副作用の発現や予兆の早期発見、発見時の早期対応を行うことになった<sup>3)</sup>。同剤を使用する医療機関や医師、患者は CPMS に登録することが義務付けられ、また、医師らで構成する第三者委員会「クロザリル適正使用委員会」も設置され、適正使用の推進と CPMS の適切な運用を支援するというものであった。一方、その基準は海外のものに比べても極めて厳しく、登録医療機関の数は伸び悩み、同薬の恩恵を受ける患者は限定的であった。

### 2. 2016年の最初の要望書

2016年10月25日付けで厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長あてに一般社団法人日本神経精神薬理学会理事長、一般社団法人日本臨床精神神経薬理学会理事長、日本統合失調症学会理事長から clozapine に関する要望書<sup>2)</sup>が提出された。その内容は、clozapine の普及の遅れは投与に必要な CPMS の負担の大きさや基準の厳しさにあり、偶発的に中止基準に抵触すると、その後の再投与が難しいという問題から clozapine が普及せず、この時点で約4000人の患者にしか投与されていないという実態からモニタリングシステムの見直しの検討を要望するものであった。

### 3. その結果、適正使用委員会への要望書

2017年7月31日付けで一般社団法人日本神経精神薬理学会理事長、一般社団法人日本臨床精神神経薬理学会理事長、日本統合失調症学会理事長からクロザリル適正使用委員会委員長あてに CPMS 基準に関する要望書<sup>4)</sup>が出された。具体的には、血液内科医の定義について、「日本血液学会の会員で、かつ、無顆粒球症の治療に十分な経験があり、本剤の治療中に、好中球減少症・無顆粒球症を発現した患者の状態を、CPMS 登録医が随時報告し、相談でき、また、同患者の無顆粒球症の治療を依頼可能な医師」から「血液疾患に関する十分な知識と経験を有する医師で、かつ、無顆粒球症の治療に十分な経験があり、本剤の治療中に、好中球減少症・無顆粒球症を発現した患者



の状態を、CPMS登録医が随時報告し、相談でき、また、同患者の無顆粒球症の治療を依頼可能な医師」への変更の要望であった。その理由として、「日本血液学会」の会員は少ないことや他国では血液内科医との連携などの条件はないことが挙げられた。また、CPMS登録医療機関の登録要件では「常に血液内科医のアドバイスが受けられ、必要に応じて治療を受けられる体制になっていること（他の医療機関との連携も可、要件は後述）、個室の確保や抗菌剤の投与などの感染症対策が可能であること」から「血液内科医のアドバイスが受けられ、必要に応じて治療を受けられる体制になっていること（他の医療機関との連携も可、要件は後述）、抗菌剤の投与や必要に応じた個室の確保などの感染症対策が可能であること」への変更の要望であった。この理由としては、「常に」の要件では、血液内科との連携が困難になることや、個室の確保が血液内科での無菌室と誤解されるというものであった。

#### 4. 適正使用委員会からの回答

その後、2018年2月6日付でクロザリル適正使用委員会委員長から3学会の理事長あてに「CPMS基準に関する要望」に関する検討結果について以下の報告<sup>9)</sup>があった。「用語の定義」の血液内科医については「『日本血液学会の会員』の部分」を、提案された変更案の『血液疾患に関する十分な知識と経験を有する医師』に変更すると、一般内科医で知識がある医師や循環器の医師なども含まれることになり、それらの医師を『血液内科医』と呼称してしまうことで実状に即さないケースが出てくる可能性がある。そのため、『血液内科医』の定義は現状のままとし、代わりにCPMS登録医療機関の登録要件を『日本血液学会の会員』に限定せず、無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員、または日本臨床腫瘍学会員を追加することで、3学会が提案した『血液疾患に関する十分な知識と経験を有する医師』との連携も可能とすることとした」という回答であった。さらに、「CPMS登録医療機関の登録要件に関しては、遅滞なく血液内科医のアドバイスが受けられ、必要に応じて治療を受けられる体制になって

いること（他の医療機関との連携も可、要件は後述）、ただし、血液内科医との連携が困難な場合（遠隔医療機関の血液内科医との連携が困難な場合も含む）は、無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員または日本臨床腫瘍学会員、あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師との連携についても可とする。抗菌剤の投与や必要に応じた個室の確保などの感染症対策が可能であること。なお、現在の血液内科医の定義である『日本血液学会の会員』以外との連携も可とするが、『日本血液学会の会員』以外との連携を希望する場合は、別途設定するチェック項目により、クロザリル適正使用委員会にて事前に連携先としての妥当性を判断することで、要件を緩和した」という回答を得た。これによりCPMS運用手順の改訂を実施することになった。

#### 5. 緊急事態宣言下での緩和措置

2020年、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、医療機関に通院する行為自体が患者にとって市中感染および院内感染のリスクとなることから、cloza-pine治療中の患者が一定の条件を満たした場合に、血液モニタリングの検査間隔の延長が認められた。英国のキングス・カレッジ・ロンドン精神医学研究所およびモーズレイ病院（以下、英国精神医学研究所）ではロックダウン発令後、一定の要件を満たした場合、検査間隔を最長12週間に延長した<sup>24)</sup>ことを受けて、2020年4月10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から基準緩和の提言がなされ<sup>10)</sup>、同年4月27日本邦でも表1に示すような基準緩和が行われた<sup>11)</sup>。また、血糖値・ヘモグロビンA1c (HbA1c)の検査については、諸外国にはロックダウン指示発動時における採血間隔の規定はないため、採血間隔は白血球値・好中球値によってのみ規定される。なお、本邦では2020年5月25日に緊急事態宣言が解除になった時点で基準緩和が終了となっている。英国では現時点（2020年10月31日現在）でも基準緩和が継続している。

表1 新型コロナウイルス感染流行時における CPMS 検査頻度の国際比較 (古郡ら, 2020<sup>9)</sup>)

	本邦の従来の検査間隔	本邦の緊急事態宣言下の検査間隔	イギリスの従来の検査間隔	イギリスの緊急事態宣言下の検査間隔
白血球値・好中球値の検査	1-26週 最長7日 26-52週 最長14日 >52週 最長14日	1-26週 最長14日 26-52週 最長21日 >52週 最長42日	1-18週 最長7日 18-52週 最長14日 >52週 最長28日	1-18週 最長14日 18-52週 最長21日 >52週 最長84日
血糖値の検査	プロトコール A 最長84日 プロトコール B 最長28日 プロトコール C 最長14日	プロトコール A 最長84日 プロトコール B 最長42日 プロトコール C 最長42日	記載なし	記載なし
HbA1c の検査	プロトコール A 最長84日 プロトコール B 最長28日 プロトコール C 最長28日	プロトコール A 最長84日 プロトコール B 最長42日 プロトコール C 最長42日	記載なし	記載なし

### Ⅲ. 現在取り組んでいる学会活動について

#### 1. 投与間隔を2週から4週にする検討

現在、4学会で通院患者の clozapine の採血間隔を2週から4週にする検討と再投与の基準作りに取り組んでいる。以下の論点で厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課やクロザリル適正使用委員会に情報発信し、安全性を担保しつつ CPMS の基準緩和を検討していく予定である。

#### (1) CPMS における白血球・好中球基準の国際比較

詳しくは以前の総説に記載しているが<sup>9)</sup>、本邦だけが clozapine の導入時に入院を義務付け、さらに導入するときの基準では本邦は  $4,000/\text{mm}^3$  以上と厳しい。

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、諸外国では最長4週に1回にしている。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、アメリカ、イギリス、カナダでは52週後から4週に1回となっている。これは、clozapine 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週以降は新規発症が稀となる<sup>19,20)</sup> というデータに基づいているためである。本邦においても治療開始後の時期に応じた発現パターンが認められ、Matsui らの報告<sup>17)</sup> によると、52週以降の無顆粒球症の発現は観測されていない。

以上まとめると、本邦は、導入時には入院が必

要で、白血球数  $4,000/\text{mm}^3$  以上であり、安定期に入ったと考えられる52週後でも2週間という採血間隔のままであることから、患者にとって clozapine 治療を導入・継続する上でのハードルが諸外国に比較して極めて高く、負担も不必要に大きいと考えられる。

#### (2) 好中球減少症・無顆粒球症の発現率の国際比較

Clozapine 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<sup>20)</sup>。これによると、好中球数  $1,500/\text{mm}^3$  未満および  $500/\text{mm}^3$  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<sup>20)</sup>。これに対し、clozapine 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<sup>17)</sup> によると、本邦における好中球減少症および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。よって、日本において無顆粒球症頻度が高いとは言えず、諸外国と同様と考えられる。

#### (3) 海外での採血間隔を延長した時の結果

英国では52週以上で2週から月に1回に採血間隔を延長して、中等度の白血球減少症が有意に減って、重度の白血球減少症と無顆粒球症は有意な違いがない(表2)。他国の規制緩和においても、緩和によって有意に血球減少症の発生頻度が



表2 イギリス (UK) のシステム変更前後のデータ (2週⇒月1回) およびアメリカ (US) のシステム変更前後のデータ (1週⇒2週) およびアメリカの1年以降2週毎から月1回に変更したときの資料のまとめ (FDA 向精神薬アドバイザーコミッティー会議資料を改変引用<sup>8)</sup>)

時期	変更内容	Moderate Leukopenia		Severe Leukopenia		Agranulocytosis		
		前	後	前	後	前	後	
UK	>52week	2週毎⇒月1回	11.77	7.43	2.6	1.89	0.31	0.59
	19-52week	2週毎⇒2週毎	30.54	20.7	4.25	3.98	1.16	1.52
	<18week	週1回⇒週1回	105.1	82.5	33.5	31.9	24.8	20.4
US	>52week	週1回⇒2週毎	8.33	7.22	0.45	0.48	0.39	0.11
	>6month	週1回⇒2週毎	8.92	8	0.48	0.33	0.4	0.37
	<6month	週1回⇒週1回	30.7	27.96	6.93	3.39	6.76	3.25

中等度の白血球減少症：イギリスの基準 白血球 $\leq 3000/\text{mm}^3$  or 好中球 $< 2000/\text{mm}^3$ , アメリカの基準 白血球 $\leq 3000/\text{mm}^3$

重度の白血球減少症：イギリスの基準 白血球 $< 2000/\text{mm}^3$  or 好中球 $< 1000/\text{mm}^3$ , アメリカの基準 白血球 $< 2000/\text{mm}^3$

無顆粒球症：イギリスの基準 白血球 $\leq 1000/\text{mm}^3$  or 好中球 $< 500/\text{mm}^3$ , アメリカの基準 白血球 $\leq 1000/\text{mm}^3$  or 好中球 $\leq 500/\text{mm}^3$

減っているため、白血球が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。中等度の白血球減少症が減る理由の考察として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、中等度の白血球減少症 (白血球  $3,000/\text{mm}^3$  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。

#### (4) 日本で仮に採血間隔を4週にした場合の想定結果

本邦でコロナ特例で4週にした実データがあり今後の解析が待たれる。また、CPMSのデータより4週にした場合に好中球減少症の発見が遅れるかどうかのシミュレーションを行う試みがなされている。

#### (5) 患者・家族の負担

精神状態が安定し、血液データも問題ない患者や家族にとって2週間隔の通院がどれほどの負担になっているのか現時点では明らかになっていない。特に外来に付き添っている家族は採血後、検査結果が出るのを待って診察、その後処方される

ため、丸一日を費やさなければならず、その負担は大きいと考えられる。この点においても安全性とのバランスが取れているのか検討の余地がある。

#### (6) 医療機関の負担

筆者は、clozapine および CPMS に関するアンケート調査を行った。対象は栃木県および千葉県内の入院病床を有する精神科医療機関長で、2020年4月22日～5月8日における郵送法による無記名アンケート調査である。調査内容はCPMS登録状況、未登録の要因、clozapine 使用状況、CPMS基準緩和に関する意見、clozapine 血中濃度測定希望などであった。回答率は全体75.3%で栃木県では73.3% (22/30施設)、千葉県では76.5% (39/51施設)であった。CPMS登録医療機関およびclozapine使用医療機関の割合は千葉県でやや多いが、両県で極端な違いは認めなかった。結果の主な内容は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。Clozapine使用医療機関の8割が、CPMS基準の緩和を希望していた。特に「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 (図1)。Clozapine使用医療機関の8割が、clozapine血中濃度測定の利用を希望していた。

緩和を希望する基準

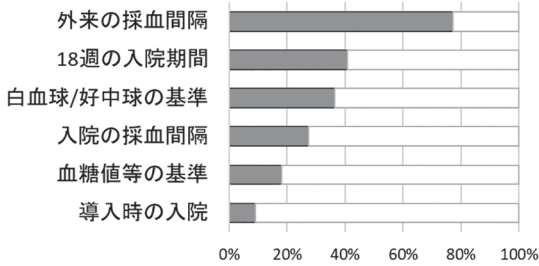


図1 千葉県と栃木県のclozapine使用医療機関(22施設)のCPMS基準の緩和希望の内容

## 2. 中止後の再投与の検討

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<sup>7)</sup>。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<sup>21)</sup>。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例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<sup>16)</sup>。以上より、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、clozapine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、clozapine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たうえで、再投与できるような基準が必要であると考えられる(表3)。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/mm<sup>3</sup>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。

## IV. ま と め

日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会、統合失調症学会、日本精神神経学会で取り組んでいるCPMSに関する活動について紹介した。厚生労働省やCPMS適正使用委員会との交渉の結果、連携する血液内科医の定義や個室の利用の解釈が緩和され、clozapineを導入している医療施設が増えてきた。しかしながら、いまだに1万人にしか投与されていない現実を見るとまだまだ問題点が多いと言わざるを得ない。現在は2週から4週に通院間隔を延ばすことのエビデンスの取得や中止後の再投与の基準の策定などに取り組んでいる。今後は安全を担保しつつ、より簡便にclozapineを使用できる環境整備が進み、clozapineの恩恵を受けることができる患者が増えることを望みたい。

## 謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金「治療抵抗性統合失調症薬の普及と体制構築に向けた研究(20GC1901)」により助成を受けている。

## 利益相反

なお、本研究に関して開示すべきCOI関係にある企業・団体はない。

## 文 献

- 1) Baldessarini, R.J., Frankenburg, F.R. : Clozapine

第一段階 クロザピン再投与のリスク判断

表3 Clozapine 再投与案

関係がない	関係がほとんどない	関係がないと考えられる	関係が疑われる	関係が強く疑われる	関連が確実
再投与考慮	再投与考慮	再投与考慮	再投与考慮	再投与考慮	再投与なし



第二段階 リスクに基づいたクロザピン再投与考慮の目安

CPMS 登録医による精神症状及び社会機能障害とクロザピンの効果（クロザピン投与の必要性）						
精神症状及び社会機能障害						
	極めて重症	重症	中等症	軽症	ない	
効果	極めて大きい	関係が疑われる	関係が疑われる	関係が疑われる	関係が疑われる	再投与なし
	大きい	関係がないと考えられる	関係がないと考えられる	関係がないと考えられる	関係がないと考えられる	再投与なし
	中程度	関係が疑われる	関係がないと考えられる	関係がほとんどない	関係がほとんどない	再投与なし
	小さい	関係が疑われる	関係がないと考えられる	関係がほとんどない	関係がない	再投与なし
	非常に小さい	関係が疑われる	関係がないと考えられる	関係がほとんどない	関係がない	再投与なし
	ない	再投与なし	再投与なし	再投与なし	再投与なし	再投与なし

- ine. A novel antipsychotic agent. *N. Engl. J. Med.*, 324 : 746-754, 1991.
- 2) クロザピンに関する要望. 2016年10月25日. [https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info\\_20161025.pdf](https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info_20161025.pdf)
  - 3) クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順. [http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/cpms\\_4-2.pdf](http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/cpms_4-2.pdf)
  - 4) CPMS 基準に関する要望. 2017年7月31日. [https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info\\_20170807.pdf](https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info_20170807.pdf)
  - 5) 「CPMS 基準に関する要望」検討結果について. 2018年2月6日. [https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info\\_20180214.pdf](https://www.jsnp-org.jp/img/csrinfo/info_20180214.pdf)
  - 6) Crilly, J. : The history of clozapine and its emergence in the US market : a review and analysis. *Hist. Psychiatry*, 18 : 39-60, 2007.
  - 7) Dunk, L.R., Annan, L.J., Andrews, C.D. : Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy or neutropenia during previous therapy. *Br. J. Psychiatry*, 188 : 255-263, 2006.
  - 8) FDA 向精神薬アドバイザリーコミッティー会議資料. Jun 16, 2003. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404080049/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3959s1.htm>
  - 9) 古郡規雄, 内田裕之, 水野裕也 他 : クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較—COVID-19 対応を含めて—. *臨床精神薬理*, 23 : 1041-1049, 2020.
  - 10) 外出自粛要請またはロックダウン指示発動時におけるクロザピン検査間隔に関する緊急対応の要望. 2020年4月10日. <https://www.jsnp.xor.jp/uploads/uploads/files/activity/20200410.pdf>
  - 11) [https://secure.novartis.co.jp/info/cpms/data/emergency\\_response\\_mail.pdf](https://secure.novartis.co.jp/info/cpms/data/emergency_response_mail.pdf)
  - 12) Idanpaan-Heikkila, J., Alhava, E., Olkinuora, M. et al. : Letter : Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*, 2 (7935) : 611, 1975.
  - 13) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 789-796, 1988.
  - 14) Land, R., Siskind, D., McArdle, P. et al. : The impact of clozapine on hospital use : a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 135 : 296-309, 2017.
  - 15) Lindstrom, L.H. : The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia : a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr. Scand.*, 77 : 524-529, 1988.
  - 16) Manu, P., Lapitskaya, Y., Shaikh, A. et al. : Clozapine rechallenge after major adverse effects : Clinical guidelines based on 259 Cases. *J. Am. J. Ther.*, 25 : e218-e223, 2018.
  - 17) Matsui, K., Ishibashi, M., Kawano, M. et al. : Clozapine-induced agranulocytosis in Japan : Changes in leukocyte/neutrophil counts before and after discontinuation of clozapine. *Hum. Psychopharmacol.*, 35 : e2739, 2020.
  - 18) 三澤史斉, 岸本泰士郎 : 我が国における clozapine 使用規制の特徴 : 諸外国との比較. *臨床精神薬理*, 21 : 1419-1427, 2018.
  - 19) Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C. et al. : Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br. J. Psychiatry*, 175 : 576-580, 1999.
  - 20) Myles, N., Myles, H., Xia, S. et al. : Meta-analysis Examining the Epidemiology of Clozapine-Associated Neutropenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 138 : 101-109, 2018.
  - 21) Prokopez, C.R., Armesto, A.R., Gil Aguer, M.F. et al. : Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Leucopenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 36 : 377-380, 2016.
  - 22) Shen, W.W. : A history of antipsychotic drug development. *Compr. Psychiatry*, 40 : 407-414, 1999.
  - 23) Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R. et al. : Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia : systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 209 : 385-392, 2016.
  - 24) Siskind, D., Honer, W.G., Clark, S. et al. : Consensus Statement on the Use of Clozapine During the COVID-19 Pandemic. *J. Psychiatry Neurosci.*, 45 : 222-223, 2020.
  - 25) 嶽北佳輝 : 海外と比較した日本の clozapine 使用. *精神科*, 32 : 362-369, 2018.
  - 26) Vermeulen, J.M., van Rooijen, G., van de Kerkhof, M.P.J. et al. : Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr. Bull.*, 45 : 315-329, 2019.

## Clozapine のモニタリング制度の現在と未来

古郡規雄\* 橋本亮太\*\*

抄録：Clozapine は、治療抵抗性統合失調症に有効性を示す唯一の抗精神病薬である。本邦の clozapine のモニタリング制度は、国際的なモニタリング制度とは大きく異なる点がある。いくつかあり、clozapine 治療が国際水準並みに普及しない一因と考えられている。本特集では、本邦の clozapine のモニタリングにおける残された課題を多方面から検討している。Clozapine は好中球減少症・無顆粒球症など命に関わる重大な副作用が発現する可能性がある。その対策として頻回の血液モニタリング（CPMS：Clozaril Patient Monitoring Service）を実施するなど、厳しい管理下で clozapine の使用が認められている。しかしながら clozapine の管理の仕方は国ごとに異なる部分がある。特に導入の基準、採血間隔、血糖採血の必要性等では本邦は諸外国に比べて厳しい基準を採用している。現在、基準緩和に向けてさまざまなデータの見直しを行っている。今後は、本邦も国際水準に合わせた採血基準にすることで clozapine の恩恵を受けられる患者が増えることを期待したい。

臨床精神薬理 24 : 215-220, 2021

**Key words :** clozapine, CPMS, blood sampling interval, white blood cell count, neutrophil count, blood glucose level

### I. はじめに

日本の統合失調症患者は約70～80万人おり、その20～30%にあたる約15～25万人が治療抵抗性統合失調症と予測されている<sup>1)</sup>。治療抵抗性統合失調症と診断されてから clozapine 導入までの期間が短いほど臨床効果が高いという報告があり<sup>2)</sup>、早期の clozapine の開始が望ましい。しかしながら、2009年に本邦で導入され10年以上経過する

が、これまで10,000人強の患者にしか使用されていない。その背景としては多種多様かつ頻度、重症度の高い副作用があり、それに対する独自のクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）に準拠して clozapine を使用することが義務づけられていることが普及の妨げになっている。本特集ではさまざまな clozapine の副作用や規制の在り方などについて論じ、今後どのように clozapine をうまく使いこなすか、あるいは clozapine 規制をどうしていくかについて検討していきたい。

### II. Clozapine の薬理作用

Clozapine の薬理学的特徴は強力なセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害能と弱いドパミン D<sub>2</sub> 受容体阻害能である。その他、ドパミン D<sub>1</sub> 阻害、D<sub>4</sub> 阻害、セロトニン 5-HT<sub>2C</sub> 阻害、5-HT<sub>1A</sub> 活性化、5-HT<sub>6</sub> 阻害、5-HT<sub>7</sub> 阻害、アセチルコリン M<sub>1</sub> 活性化、M<sub>2</sub> 阻害、M<sub>4</sub> 活性化、ノルエピネフリン

Present and future of the monitoring system of clozapine.

\* 獨協医科大学精神神経医学講座

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

Norio Furukori : Department of Psychiatry, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibumachi, Shimotsuga-gun, Tochigi, 321-0293, Japan.

\*\* 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神疾患病態研究部

Ryota Hashimoto : Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.



$\alpha 1$  阻害,  $\alpha 2$  阻害, ヒスタミン H1 阻害など多様な薬理作用を持つ。どの作用が治療抵抗性統合失調症改善に寄与しているのかはいまだ不明である。上記以外の薬理作用の可能性を示す研究もなされている<sup>6,15)</sup>。

### Ⅲ. Clozapine の有効性

治療抵抗性統合失調症における clozapine の反応率はメタ解析の結果によると、短期的には 32%、長期的には 39% の症例で反応が得られ、PANSS 総点も基準点から少なくとも 16~24% 改善しており、臨床的に有意な改善と言える<sup>19)</sup>。また、ネットワークメタ解析でも精神症状全般に対して clozapine が他の薬剤と比較して抜きん出ていることを示している<sup>10)</sup>。さらにスウェーデンのナショナルデータベースの解析では再入院、自殺企図、死亡、処方変更などの治療が上手くいっていない事態を起こす頻度は、clozapine が一番少ないことが Tiihonen らによって報告されている<sup>20)</sup>。日本で行われた臨床試験では、治療抵抗性とされる統合失調症患者のうち約 57~67% で精神症状の改善を認めた<sup>16)</sup>。

### Ⅳ. Clozapine の安全性

#### 1. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

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。Clozapine 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<sup>14)</sup>。これによると、好中球数 1,500/ $\text{mm}^3$  未満および 500/ $\text{mm}^3$  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。これに対し、clozapine 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 らの報告によると、本邦における好中球減少症および無顆粒球症の発現率は各々 4.9% および 1.0% であり<sup>12)</sup>、諸外国のメタ解析の知見と概ね一致している。

Clozapine による生命に関わる特に重篤な副作用の出現頻度は、無顆粒球症 0.4~0.8%、糖尿病性ケトアシドーシス 0.1~0.3%、腸管イレウス 0.4~0.8%、心筋炎 0.7~3.4% (オーストラリア)、0.01~0.06% (その他の国) とされている。さらに、副作用出現者の死亡率は、無顆粒球症 2.2~4.2%、糖尿病性ケトアシドーシス 20.0~31.0%、腸管イレウス 15.0~27.5%、心筋炎 0~13% (オーストラリア)、0~68% (その他の国) であり、決して低いとはいえない<sup>5)</sup>。

#### 2. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

日本の統合失調症患者における clozapine 使用とそれに伴う副作用について調査を行ったところ、耐糖能異常の発生率は 15.4% (583 例) であった<sup>11)</sup>。

#### 3. 心臓への副作用

心筋炎、心筋症、心膜炎、心のう液貯留が起こるが、その頻度は極めて低い<sup>17)</sup>。

#### 4. けいれん発作

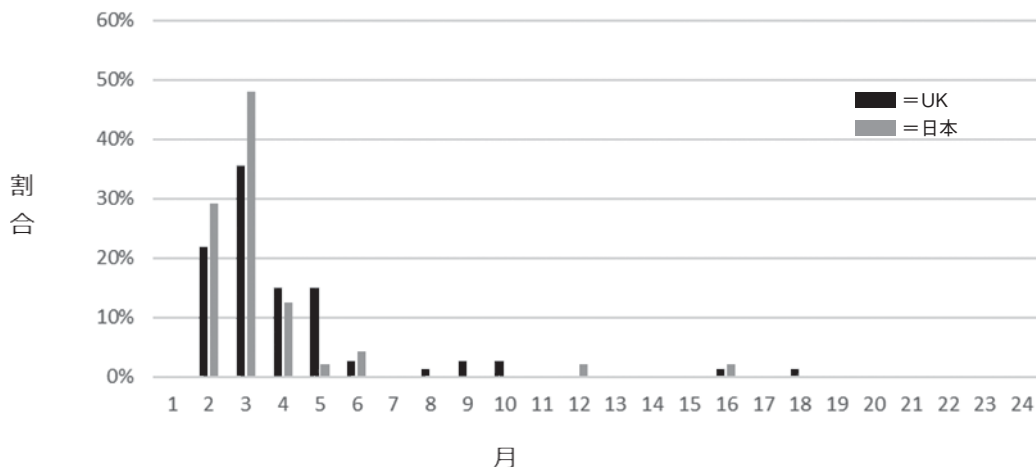
抗精神病薬の中にはけいれん閾値を低下させるものがある。Clozapine は高投与量でけいれんが起りやすいことが知られている<sup>8)</sup>。

#### 5. その他

腸閉塞、麻痺性イレウス、悪性症候群、起立性低血圧、失神、循環虚脱、肺塞栓症、深部静脈血栓症、劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、胸膜炎が認められる。正確な頻度や重症度は不明である<sup>18)</sup>。

### Ⅴ. 本邦における clozapine の規制について

Clozapine は 2009 年、国内初の治療抵抗性統合失調症治療薬として発売された。当時は、治療困難な統合失調症に対する唯一の治療薬となるため、専門医を中心に使用されていくものと考えられていた。ただ、国内臨床試験で副作用が、無顆粒球症や耐糖能異常などの重大なものを含め、ほ



・ UK データ (48 例) : Atkin, et al., Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. Br. J. Psychiatry, 169 (4) : 483-488, 1996.<sup>3)</sup>  
 ・ 日本データ (80 例中73 例 : 7 例は時期が不明) : 市販後に認められた無顆粒球症 (2019 年 8 月末時点) <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/clozaril/safety/04/><sup>7)</sup>

図 1 日本と UK の無顆粒球症発現時期の分布

ほとすべての患者に発現した (77 例中76 例) ため同剤の使用医療機関を登録制にするほか、患者の安全管理を行う担当部署や第三者委員会を設置し、同剤のリスク管理を徹底しながら患者が安全に安心して治療を受けられることが必要と考えられた。特に、無顆粒球症などの血球障害は重篤で副作用の面から細心の注意を払わなければならないことから、CPMS を設置し、副作用の発現や予兆の早期発見、発見時の早期対応を行うことになった。同剤を使用する医療機関や医師、患者は CPMS に登録することが義務付けられ、また、第三者委員会「クロザリル適正使用委員会」も設置され、適正使用の推進と CPMS の適切な運用を支援するというものであった。さらに本邦では、clozapine よりも糖脂質代謝障害誘発のリスクが同等以下である olanzapine や quetiapine が糖尿病の合併または既往がある場合に使用禁忌となっている。Clozapine は、治療抵抗性患者に処方されるという特殊な事情が勘案されて、糖尿病の合併や既往がある場合にも絶対禁忌とはされていないが、リスクとベネフィットのバランスを考慮して慎重に使用することが求められている。そのため、本邦で提唱された「第二世代抗精神病薬使用

時における血糖モニタリングガイドランス<sup>13)</sup>をもとに、より厳しい形で作成された血糖モニタリングを CPMS の中で運用することになっている。

## VI. 本邦における clozapine の今後 (検査間隔延長 : 2 週から 4 週へ)

1. Clozapine のモニタリングに関する国際比較  
 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、検査間隔が52週以降で4週ごとになっていないのは日本だけとなっている<sup>9)</sup>。

前述のごとく好中球減少症・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。よって、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。従来より多くは初期に起こり52週以後は少ないとされており、1年以内に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おおむね一致しており、1年以上での発現は非常に少ないと考えられる (図 1)<sup>3)</sup>。

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、中等度の白血球減少症が有意に減り、重度の白血球減少症と無顆粒球症は有意な違いがなく、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。これは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。中等度の白血球減少症が減る理由について血液内科に意見を求めた結果、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、中等度の白血球減少症（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<sup>7)</sup>。

2. Clozapineの投与間隔に関する患者アンケート  
筆者らが少数ではあるが獨協医科大学病院と栃木県立岡本台病院に通院中の24名の当事者あるいは家族に対して「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行った。本研究は獨協医科大学倫理委員会で承認を受けている。結果はA. 血球減少リスクの観点から27% vs. 46%, B. 高血糖リスク21% vs. 46%, C. 採血33% vs. 46%, D. 治療費17% vs. 67%, E. 通院時間16% vs. 64%, F. 活動が影響を受ける17% vs. 63%, 総じて通院間隔は13% vs. 71%と4週間隔を希望するものが多かった。また、自由記載では、仕事やその他の活動の影響を受けることに関しては、「家事や買い物、農作業、習い事などの時間が減る」「週4回のデイケアと休息で精一杯」「通院するのが遠く、待ち時間も長いので一日つぶれる」「2週に1回の通院は体力的におっくう」、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。

### 3. 医療機関の負担についてのアンケート

本邦では、clozapineの処方においては、安全性対策としてクロザリル患者モニタリングサービス(CPMS: Clozaril Patient Monitoring Service)を採用している。本邦におけるCPMSは諸外国よりも規制が厳しく、この厳しい基準が日本の統合失調症患者の健康を守っている側面がある一方、患者と医療機関の両方に対する負担が大きくclozapineの普及を阻害する要因になっている。具体的には、本邦は西洋諸国に比較し、導入時には入院と白血球4,000/mm<sup>3</sup>以上とハードルを高くし、安定期に入ったと考えられる52週後でも2週間という採血間隔のままでありハードルが高い。さらに血糖値等の基準は諸外国にはない本邦特有のものを採用している。

そこで本特集の別の論文でも述べるが、clozapineおよびCPMSに関するアンケート調査を行った。本研究は獨協医科大学倫理委員会で承認を受けている。対象は栃木県および千葉県内の入院病床を有する精神科医療機関長で、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、clozapine使用状況、CPMS基準緩和に関する意見、clozapine血中濃度測定希望などであった。回答率は全体75.3%で栃木県では73.3%(22/30施設)、千葉県では76.5%(39/51施設、千葉大除く)であった。CPMS登録医療機関およびclozapine使用医療機関の割合は千葉県でやや多いが、両県で極端な違いは認めなかった。結果の主な内容は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。Clozapine使用医療機関の8割が、CPMS基準の緩和を希望していた。特に「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。Clozapine使用医療機関の8割が、clozapine血中濃度測定の利用を希望していた。



## Ⅶ. さ い ご に

Clozapine 規制が安全性を担保している一方、clozapine 普及の阻害要因になっていることは明らかである。本邦の CPMS の基準は諸外国に比較し、白血球数・好中球数の基準は厳しい点が多い。さらに血糖値等の基準は諸外国にはない本邦特有のものを採用している。個別の症例に応じたリスク・ベネフィットの検討は常に必要であり、臨床的に高リスクと判断される症例においてはモニタリングの頻度を増やすなど適切な対処が必要だが、CPMS における一般的なモニタリングに関しては本邦においても諸外国と同様に基準の緩和を進める時期に来ていると考えられる。特に血糖値の測定は諸外国では義務化されておらず、国際水準に合わせるなら血糖値測定の緩和も検討されるべきである。

### 利益相反

本研究に関して開示すべき COI 関係にある企業はない。

### 謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金「治療抵抗性統合失調症薬の普及と体制構築に向けた研究 (20GC1901)」により助成を受けている。

### 文 献

- 1) Agid, O., Remington, G., Kapur, S. et al. : Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 27 (4) : 369-373, 2007.
- 2) Agid, O., Arenovich, T., Sajeev, G. et al. : An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia : response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 72 (11) : 1439-1444, 2011.
- 3) Atkin, K., Kendall, F., Gould, D. et al. : Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br. J. Psychiatry*, 169 (4) : 483-488, 1996.
- 4) Buckley, P., Miller, A., Olsen, J. et al. : When symptoms persist : clozapine augmentation

- strategies. *Schizophr. Bull.*, 27 (4) : 615-628, 2001.
- 5) Cohen, D., Bogers, J.P.A.M., van Dijk, D. et al. : Beyond white blood cell monitoring : screening in the initial phase of clozapine therapy. *J. Clin. Psychiatry*, 73 : 1307-1312, 2012.
- 6) Cronenwett, W.J. : Schizophrenia Pharmacology : Past, Present, and Future Targets for Intervention. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.)*, 14 (3) : 308-314, 2016.
- 7) Food and Drug Administration : Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee. Jun 16 2003. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404080049/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3959s1.htm>
- 8) Freudenreich, O., Weiner, R.D., McEvoy, J. P. : Clozapine-induced electroencephalogram changes as a function of clozapine serum levels. *Biol. Psychiatry*, 42 : 132-137, 1997.
- 9) 古郡規雄, 内田裕之, 水野裕也 他 : クロザピン患者モニタリングサービスの国際比較—COVID-19 対応を含めて—。 *臨床精神薬理*, 23 : 1041-1049, 2020.
- 10) Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J. et al. : Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 394 (10202) : 939-951, 2019.
- 11) Inada, K., Oshibuchi, H., Ishigooka, J. et al. : Analysis of Clozapine Use and Safety by Using Comprehensive National Data From the Japanese Clozapine Patient Monitoring Service. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 38 (4) : 302-306, 2018.
- 12) Matsui, K., Ishibashi, M., Kawano, M. et al. : Clozapine-induced agranulocytosis in Japan : Changes in leukocyte/neutrophil counts before and after discontinuation of clozapine. *Hum. Psychopharmacol.*, 35 : e2739, 2020.
- 13) 村崎光邦, 小山 司, 渥美義仁 他 : 第二世代 (非定型) 抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランスの提案。 *臨床精神薬理*, 11 : 1139-1148, 2008.
- 14) Myles, N., Myles, H., Xia, S. et al. : Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 138 : 101-109, 2018.
- 15) Nakazawa, T., Kikuchi, M., Ishikawa, M. et al. : Differential gene expression profiles in neurons

- generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophr. Res.*, 181 : 75-82, 2017.
- 16) ノバルティスファーマ株式会社：クロザリル国内臨床試験. 治療抵抗性統合失調症患者に対する Clozapine の安全性と有効性を検討する 24週間, 多施設共同, オープン試験 (第Ⅲ相試験 : 1301 試験). <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/clozaril/clinical/02/>
  - 17) ノバルティスファーマ株式会社：クロザリル国内臨床試験及び海外で認められた重大な副作用. 心筋炎, 心筋症. <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/clozaril/clinical/11/>
  - 18) ノバルティスファーマ株式会社：クロザリル国内臨床試験及び海外で認められた重大な副作用. その他の重大な副作用. <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/clozaril/clinical/13/>
  - 19) Siskind, D., Siskind, V., Kisely, S. : Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia : Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. J. Psychiatry*, 62 : 772-777, 2017.
  - 20) Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M. et al. : Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74 : 686-693, 2017.