

氏 名	今津 伸一
(ふりがな)	(いまづ しんいち)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙博医第5号
学位審査年月日	令和4年2月2日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Safety profile of clozapine: Analysis using national registry data in Japan (クロザピンの安全性プロファイル：日本のナショナルレジストリデータを用いた解析)
論文審査委員	(主) 教授 玉置 淳子 教授 荒若 繁樹 教授 高井 真司

学位論文内容の要旨

【緒言】

統合失調症は精神医学において中心的な疾患である。世界的な罹患率は約0.5-0.7%であり、その中で治療抵抗性統合失調症の割合は約20-30%と推定されている。クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対して有効性を示す唯一の抗精神病薬である。しかし、クロザピンは無顆粒球症や心臓障害といった致命的な有害事象を発生させる可能性があり、世界的に普及が進んでいないことが課題になっている。

【目的】

本邦でもクロザピンの使用頻度は非常に低いことが示されているが、豊田らの先行研究で、近年クロザピンの処方数が増加していること、またクロザピンの投与中止に至るリス

ク要因として、導入年齢が 40 歳以上であることが明らかになった。今後、さらにクロザピン処方 of 拡充を図るために、身体的有害事象の発生に関する知識を深化することが求められる。そのため、本研究ではクロザピン導入から身体的有害事象の発生までの期間および発生時の用量について明らかにし、本剤の安全性プロファイルを作成することを目的とした。

【対象および方法】

2009 年 7 月 31 日から 2020 年 1 月 26 日までに Clozaril Patient Monitoring Service® (CPMS) に登録された患者の中で、標準プロトコールの使用法に適合した 8263 例を対象とした。クロザピンの医療用医薬品添付文書に重篤な副作用として記載されているものを中心に、8 事象（好中球減少症/白血球減少症、心臓障害、胃腸障害、悪性症候群、胸膜炎、肺塞栓症、鎮静/眠気、痙攣）をクロザピンが中止となった身体的有害事象として抽出した。年齢、発生期間・発生時投与量等の分布は中央値および括弧内に四分位範囲で示した。2 群間比較には Wilcoxon の順位和検定を行った。P 値は両側性で有意水準 $P < 0.05$ とした。統計解析には、R version 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。

【結 果】

対象は、男性が 4470 例 (54.1%) で年齢 40 (32-49) 歳。8263 例中、投与中止は 2716 例で、その内訳は有効性による中止が 508 例、安全性による中止（主に身体的有害事象による）が 954 例、その他の理由が 1254 例であった。そのうち 8 事象 648 例（有効性による中止から 9 例、安全性による中止から 547 例、その他の理由から 92 例）が抽出された。投与中止に至った有害事象の発生割合が高かった上位 4 つについて、発生割合、発生までの期間、中止時投与量は、好中球減少症/白血球減少症で 5.0% (N=411)、14.3 (7.3-45.6) 週、200 (100-350) mg、胃腸障害で 0.9% (N=73)、38.9 (8.9-116.4) 週、250 (100-400) mg、耐糖能異常で 0.7% (N=59)、23.0 (3.9-67.9) 週、125 (50-200) mg、心臓障害で

0.5% (N=41、心筋炎 16 例含む)、3.9 (2.9-9.4) 週、125 (100-213) mg であった。好中球減少症/白血球減少症事象群は、当該事象無し群に比べクロザピン投与前の好中球/白血球数が有意に低かった (P<0.05)。悪性症候群、胸膜炎、肺塞栓症、鎮静/傾眠、痙攣による中止の発生割合は 0.4%以下と低かった。胃腸障害による中止時の投与量は全体の中で最も高く 250 (100-400) mg、中止までの期間は全体の中で最も遅く 38.9 (8.9-116.4) 週であった。耐糖能異常で中止になった者の年齢は 53 (42-60) 歳、ベースライン HbA1c は 6.0 (5.4-6.4) %であった。

【考 察】

Clozaril Patient Monitoring Service® (CPMS) の登録データシステムを用いてクロザピン標準プロトコールの使用法に適合した 8263 例について検討した結果、投与中止は約 3 分の 1 で、このうち今回抽出した身体的有害事象例が 2 割強の 648 例を占めていた。このうち、最頻の事象は好中球減少症/白血球減少症で発生数 411 例で、投与初期に発生頻度が多かった。本邦での無顆粒球症の発生率は約 1%であり、411 例には生来的に好中球/白血球数が低い病的な意義がない例が含まれる可能性も考えられる。心臓障害による中止の発生割合は低く、ほぼ全例が投与初期に発生していた。このうち致命的経過をたどる可能性もある心筋炎が 4 割を占め、クロザピン投与初期の慎重な観察の必要性が示唆された。また、維持期においても胃腸障害について留意すべきことが示唆された。投与開始時の HbA1c が高い中高年患者については、耐糖能異常発生について慎重なモニタリングが必要であることが示唆された。今回、投与中止に至った例の 4 割強は「その他の理由」が占めており、今後クロザピンの継続率を上げるには、その詳細を明らかにして対処法を検討していく必要があると考えられた。

【結 論】

クロザピンの中止に至った身体的有害事象の発生割合は、好中球減少症/白血球減少症が最も高かった。好中球減少症/白血球減少症および心臓障害はともに投与初期に発生する傾

向があり、クロザピンの投与初期はこれらの有害事象について注意深く観察する必要があることが明らかになった。

(様式 乙7)

論文審査結果の要旨

治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの有効性は示されているものの、有害事象に対する懸念から普及が進んでいないことが課題になっている。これまでにこのような大規模データで、クロザピンの中止に至った身体的有害事象を解析した報告はない。そこで申請者は、本邦のナショナルレジストリデータを用い、クロザピン投与中止に至った有害事象の身体的詳細や患者背景を解析した。2009年7月から2020年1月までにCPMSに登録された全レジストリデータを用い、対象は、標準プロトコール施行8263例とした。クロザピンの中止に至った身体的有害事象の中で、臨床的に重要である好中球減少症/白血球減少症、耐糖能異常、心臓障害、胃腸障害、悪性症候群、胸膜炎、肺塞栓症、鎮静/傾眠、発作を抽出した。発生割合は好中球減少症/白血球減少症が5.0%と最も高く、好中球減少症/白血球減少症、心臓障害はともに投与初期に発生する傾向があり、クロザピンの投与初期にこれらの事象発生に注意を払う必要性を示した。胃腸障害発生時期は長期間に分布することから維持期においても観察が必要であることを示した。これらの知見は、治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの使用促進、中断率の減少や安全な普及のために有用と考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第14条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Psychiatric Research

141: 116-123, 2021 Sep

doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.041