

受賞対象論文

Yada Y, Kitagawa K, Sakamoto S, Ozawa A, Nakada A, Kashiwagi H, Okahisa Y, Takao S, Takaki M, Kishi Y, Yamada N : The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome : a cross-sectional study. Acta Psychiatr Scand (2021) 143, 227-237.

ハイライト

- ・AGNP ガイドラインの clozapine 治療基準範囲濃度は有用である。
- ・Clozapine 代謝能が低い日本人にも AGNP ガイドラインが応用可能である。
- ・論文公開後、clozapine 血中濃度測定は保険収載、汎用化された。

矢田 勇 慈

Yuji Yada



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

<プロフィール>

2008年3月 岡山大学医学部医学科卒業
 2008年4月 岡山済生会総合病院 初期研修医
 2010年4月 岡山県精神科医療センター 後期研修医
 2014年4月 岡山県精神科医療センター 精神科・児童神経科
 2017年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学
 2021年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了
 2021年8月 岡山大学医学部 精神神経病態学 客員研究員
 現在に至る

研究の背景と経緯

統合失調症の3人に1人は通常の抗精神病薬に十分反応しない「治療抵抗性統合失調症」と報告されており¹⁾、唯一効果の確立した適応薬は clozapine のみである²⁾。日本では、先進諸国から20年遅れて2008年より clozapine が市販開始となった。ただしこの薬剤は、血中濃度の個人差が10倍以上あること、けいれんなどの重篤な中毒リスクがあることから治療有効濃度域 (therapeutic window) が狭いため、治療薬物モニタリング (TDM) が強く推奨され、欧米ではすでに保険適用・ガイドライン掲載済である³⁾。しかし、日本ではそれらが未了であり、治療医は手探りで用量滴定を行う現状にある。副作用対応の困難さから、clozapine 処方率は諸外国と比べ著しく低いことが問題となっている⁴⁾。

海外の主要な TDM ガイドラインである AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) は、エビデンスは不十分としながらも、治療基準範囲濃度 (350~600 ng/mL) および警告値濃度 (1,000 ng/mL 以上) を提唱している³⁾。

しかし、それらの妥当性を一つの研究で統計学的に検証した報告はまだない。また日本人の clozapine 血中濃度と効果に関する国際誌への報告はない。

そこで AGNP の妥当性と日本人への応用可能性を明らかにするため本研究を実施した。

研究成果の内容

Clozapine 投与開始後3ヵ月以上経過した、国内4施設131名の治療抵抗性統合失調症患者を対象に横断調査を行った。採血時に臨床効果 (BPRS: 簡易精神症状評価尺度) と中毒性副作用を評価した。Clozapine 血中濃度と治療反応性 (BPRS 20%以上改善を反応有)・副作用の関係を、ガイドラインに沿って4濃度帯 (①<350, ②350~600, ③600~1,000, ④>1,000 ng/mL) に分類し、背景因子を調整しながら統計解析 (重回帰およびロジスティック回帰) を行った。

治療反応者の割合 (有/無) は、①43% (10/13), ②62% (26/16), ③60% (33/22), ④91% (10/1) であった (図1)。①を基準として解析すると①<② (OR: 7.09, 95%CI: 1.85~27.24, p = 0.004) ≒ ③ (OR:

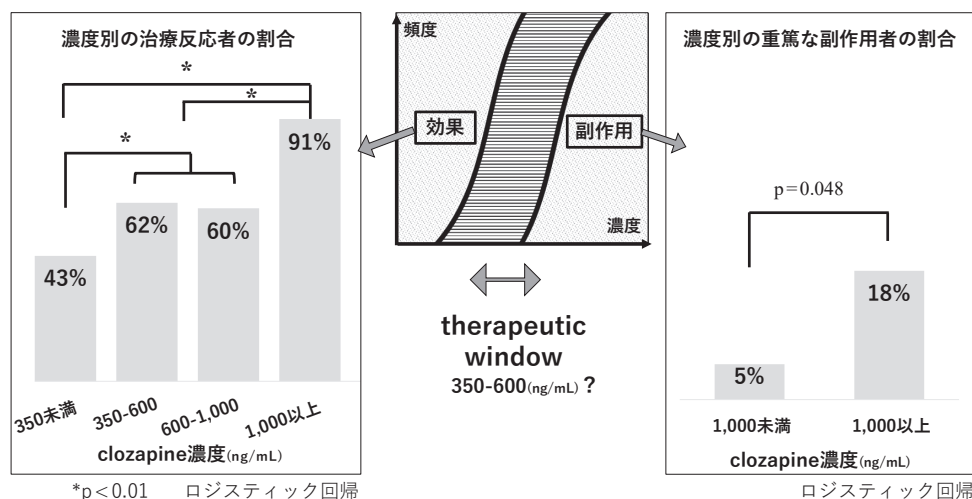


図1 濃度別の治療反応者・副作用者の割合

8.11, 95%CI: 2.09~31.53, $p = 0.003$) で有意に高く, ④ (OR: 57.28, 95%CI: 4.36~753.32, $p = 0.002$) で最も高かった. 重篤な副作用リスクの割合 (有/無) は①~③が5% (6/114), ④が18% (2/9) であり, 解析にて④が有意に高かった (OR: 31.7, 95%CI: 1.04~968.81, $p = 0.048$).

本研究結果より, ガイドラインの提唱する clozapine 治療基準範囲 (350~600 ng/mL) の妥当性と, 警告値 (1,000 ng/mL 以上) の妥当性を一つの臨床研究で検証し得た. また, 日本人の clozapine クリアランスが欧米人よりも50%以上低いという民族間格差を明らかにした.

研究成果の意義

本受賞論文は, 国際的血中濃度ガイドラインの妥当性を世界で初めて最多症例数で検証しただけでなく, clozapine 後進国である日本人への応用可能性を初めて確認し得た唯一のエビデンスとして重要な臨床意義を有する.

今後の展開や展望

論文公開後, 我々は clozapine 血中濃度測定 of 診療報酬化に向けて, 国への要望と提案を行った結果, 2022年度の診療報酬改定において clozapine 血中濃度測定の特定薬剤治療管理料1への収載が決定した (統合失調症治療薬の血中濃度測定としては28年ぶりの改訂). この診療報酬化により, 複数の民間検査機関における

商業的な濃度測定が実現し, 全国の臨床現場に実装化されることとなった.

今後, 全国的な clozapine の適正使用が促進されることで, わずか6%と先進国の中で最も低い日本の clozapine 普及率の改善と, 著しく多い統合失調症入院 (世界最多の15.4万人⁵⁾) のダウンサイジングにつながる事が期待される.

文 献

- 1) Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC: The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* (2014) 29, 63-76.
- 2) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* (1988) 45, 789-796.
- 3) Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, et al.: AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* (2011) 44, 195-223.
- 4) Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, et al.: International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* (2017) 136, 37-51.
- 5) 厚生労働省: 第13回地域で安心して暮らせる精神保健医療福祉体制の実現に向けた検討会 (令和4年6月9日). <https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/000940708.pdf> (2023年5月閲覧)

2023年5月8日受稿

〒700-0915 岡山市北区鹿田本町3-16

岡山県精神科医療センター 精神科・児童神経科

電話: 086-225-3821 FAX: 086-234-2639

E-mail: navyflag1234@gmail.com