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死的な副作用が起こりうるため、安全性に配慮した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/mm^3 未満および 500/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/mm^3 未満または好中球数 1,500/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/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「クロザリ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 ㎞程あるので。家ぞくがきょうりょくしてくれない」。

・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 日以上の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 回のみの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得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/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 の状態で見つかる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 日までに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/㎣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/mm^3 未満 500/mm^3 以上になった患者については、好中球 1000/mm^3 以上、好中球数 500/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/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/mm^3 以上および好中球数 2,000/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/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/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/mm^3 未満または好中球数 1,500/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