

クロザピン投与中の検査間隔は延長できないか？

——新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言下の検査間隔延長措置を経験して——

Can the Examination Interval during Clozapine Administration be Extended? :
Discussion of Experience in Temporarily Extending the Examination Interval under
the Declaration of Emergency to Prevent the Spread of the Novel Coronavirus

畑 真弘, 藤本 美智子, 金井 講治, 吉山 顕次, 池田 学

Masahiro Hata, Michiko Fujimoto, Koji Kanai, Kenji Yoshiyama, Manabu Ikeda

クロザピンは治療抵抗性統合失調症の治療において臨床的に有用な薬剤であるが、無顆粒球症という重篤な副作用があるため、その予兆の早期発見、発現時の予後の重篤化抑制という観点から頻回の血液モニタリングを要する。新型コロナウイルス感染拡大に伴う政府の緊急事態宣言下で、本邦においてクロザピンの血液モニタリング間隔が事実上延長される措置が一時的に実施された。本稿では、海外でのクロザピン治療の実情について概説し、本邦において緊急事態宣言下で血液モニタリング間隔の延長措置が講じられるに至った経緯を紹介するとともに、大阪大学医学部附属病院神経科・精神科における対応の実際について述べ、クロザピン投与中の検査間隔延長を検討する必要性を論じた。新型コロナウイルス感染拡大は未曾有の事態であり措置まで時間を要したが、新型コロナウイルス感染症の再流行が到来した場合には速やかに対応できるように関係組織の検討を期待するとともに、緊急事態宣言下ではない通常時においても、クロザピン投与中の検査間隔の恒常的な延長を議論することが必要であると考え、

索引用語

統合失調症, クロザピン, 新型コロナウイルス感染症

はじめに

治療抵抗性統合失調症に有用であると適応が認められている薬剤は、現時点でクロザピンのみである。統合失調症患者を対象としたネットワークメタ解析では、クロザピンは精神症状全般の改善において他の抗精神病薬と比較して最も高い効果量であったとする報告³⁾など、他の治療法と比較してクロザピン治療が有用であるという多数の良質なエビデンスがある。各国のどのガイドラインにおいても「治療抵抗性統合失調症＝クロザピン治療」とされているの

が現状であり、日本神経精神薬理学会の『統合失調症薬物治療ガイドライン』でも治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン治療は、有用であり強く推奨する⁹⁾、と記載されている。

クロザピンは臨床的には有用な薬剤であるが、無顆粒球症という重篤な副作用があることから、無顆粒球症またはその予兆の早期発見、発現時の予後の重篤化抑制という観点から血液モニタリングシステムを要する⁹⁾。本邦では、クロザリン患者モニタリングサービス (Clozaril Patient Monitoring Service : CPMS) が運用されている。クロザピンの投与は、CPMS に登録された医師・薬剤師のいる登録

表1 クロザピンの通常の検査間隔

	アメリカ	イギリス	オーストラリア	カナダ	韓国	日本
検査 間隔	週1回/6ヵ月間 2週1回/6ヵ月以降 4週1回/1年以降	週1回/18週間 2週1回/18週以降 4週1回/1年以降	週1回/18週間 4週1回/18週以降	週1回/26週間 2週1回/26週以降 4週1回/52週以降	週1回/18週間 4週1回/18週以降	週1回/26週間 2週1回/26週以降

(文献11をもとに著者作成)

医療機関・薬局において、登録患者に対して、血液検査などのCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合のみ行うこと¹⁰⁾とされている。本邦ではクロザピンは2009年に上市されたが、重篤な副作用への懸念、医療機関などの登録制度、血液内科医との連携や頻回の血液モニタリングの負担などの複数の要因⁵⁾から他の抗精神病薬と比較して治療への敷居が高く、治療抵抗性統合失調症の3~4%しかクロザピン治療を受けていないと推定されている⁵⁾。前述の理由のなかでも、特に、頻回の血液モニタリングは診療回数を増やさざるをえなくなるため患者および医療者の大きな負担となっていることが想定される。

本邦では、白血球値・好中球値の検査間隔¹⁰⁾については、クロザピン治療期間が1~26週では最長7日、26週を超える場合は最長14日と規定されている(ただし、白血球値および好中球値が規定の値を下回った場合は週2回の検査を要する)。血糖値・HbA1cに関する検査規定では、プロトコルC(糖尿病・糖尿病を強く疑う)において、最短14日間隔の血糖値測定が求められており、それよりも血糖値・HbA1cが正常型に近い場合はさらに検査間隔が延長される(最長84日)。したがって、多くのクロザピン治療中の外来患者は、白血球値・好中球値の規定のため14日ごとの来院および血液検査を要しているのが現状である。

一方で、世界に目を向けると、クロザピンは約100ヵ国で使用されており、すべての国で定期的な血液検査が義務づけられているが、CPMS(または類似の)システムを実施しているのは、アメリカ、イギリス、オーストラリア、カナダ、韓国、日本のみである¹²⁾。日本と海外で大きく異なるのは、海外では基本的に血液検査は医療従事者に委ねられているという点である。CPMSのようなシステムを実施していない国はもちろんだが、実施している国でもCPMS(または類似の)センターによる警告は緩やかで、例えば、アメリカでは検査期日を過ぎた45日後に初めて警告が出され、韓国では患者登録のみを行い血液検査のチェックは行っていない¹²⁾。本邦のように規制当局に違反

を報告することや、それにより医療機関や医療従事者の登録が取り消されるということもない。一方、海外ではクロザピンのジェネリックも多く販売されており、それぞれの販売会社がCPMS(または類似の)センターを設置している。したがって、仮に一社で登録が取り消されても、他社の製品を使用すればよいという考え方もできる状況である¹¹⁾。また、本邦では糖尿病は原則禁忌だが海外では禁忌となっておらず、血糖モニタリングを実施している国もない。

CPMS(または類似の)システムを実施している各国の通常の検査間隔¹¹⁾について表1に示した。日本以外はクロザピン導入後一定期間が経過すれば4週間ごとの検査間隔となるが、日本のみが2週間ごとで最も安全性に配慮した検査間隔となっていることがわかる。このような安全性に配慮した検査間隔が規定されたことには、本邦の治験や臨床試験でみられたクロザピン誘発性無顆粒球症の出現頻度がそれまでに報告されてきた欧米の頻度より高値であったことが背景にあると指摘されている¹⁴⁾。しかし、2017年時点の本邦でのクロザピン誘発性無顆粒球症の頻度は約0.8%であり、欧米で想定されている頻度と大差はない¹⁴⁾。

これまで、クロザピン投与中の検査間隔に関して積極的な検討を行う必要があることが指摘されてきた^{4,14)}。最長でも2週間間隔の検査が規定されているため、頻回に診察を強いられる医療者側の負担があり、また患者も頻回の来院を強いられ多大な負担が課されている現状に疑問を感じている臨床医も多いのではないかと推察される。2009年のクロザピンの上市から本邦では10年超の処方経験とデータの蓄積があり、その経験とデータを活かすことで検査間隔の延長を検討できないかとわれわれ自身も日々感じていた。

その矢先、世界中で新型コロナウイルス感染症が蔓延し、その感染拡大は本邦まで波及し日本政府から緊急事態宣言が発出されるに至った。緊急事態宣言下で、本邦ではクロザピン投与中の検査間隔が事実上延長可能となる措置がとられ、大阪大学医学部附属病院神経科・精神科(以下、当科)においても検査間隔を延長した症例を経験し、改め

て検査間隔延長の可能性を検討する必要性を実感した。本稿では、新型コロナウイルス感染拡大時にとられた世界でのクロザピン投与中の検査間隔延長措置、本邦での検査間隔延長措置、そして当科での経験を述べ、クロザピン投与中の検査間隔の延長の必要性について論じたい。

I. 新型コロナウイルス感染拡大に対する諸外国のクロザピン投与中の検査間隔

新型コロナウイルス感染拡大に伴う規制に対する世界の対応について、2020年3月23日、英国精神医学研究所において「Clozapine: Emergency protocol for patients on monthly monitoring」という文書¹⁵⁾が掲載され、一定の要件を満たしたクロザピン治療患者の検査間隔を12週間まで延長する可能性が言及されていた。その後、同年4月3日に公表されたクロザピン使用に関するコンセンサス¹³⁾において、検査間隔を3ヵ月ごとにすることが推奨事項として記載されていた。同年4月16日、アメリカのNew York State Office of Mental Healthが、処方医が前述のコンセンサス¹³⁾の推奨事項に従うことを支持するという文書⁷⁾を掲示した(当該文書はAmerican Psychiatric AssociationのPractice Guidance for COVID-19のページからリンクされていた)。世界各国のクロザピン治療に関して、ジェネリックを含め複数の製薬会社などが関連しているため正確な全容の把握は困難だが、このような動向のなかで検査間隔の延長を是認する方向に進んでいったと推定される。

II. 本邦における検査間隔に関する学会の要望とその後の対応

新型コロナウイルス感染が拡大するなか、当科外来のクロザピン治療中の患者や家族から感染症への罹患リスクを懸念して通院間隔を延長できないかと求められることもしばしばとなった。そのような状況のなか、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の4学会の理事長名で、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長、同局医薬品審査管理課長宛てに、「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」⁸⁾が提出された。新型コロナウイルス感染拡大に伴い、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、クロザピン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を要望するという内容である。これは、上述したようにイギリスにおいては緊急事態宣言発令後、一定の要件(①過去に顆粒球が2,000/microLを下回ったことがない、②登録した医療機関への安全な訪問が困難、③クロザピン治療を中断すると症状増悪の可能性が高い)を満たした場合、検査間隔を最長12週間(84日)に延長し、患者が新型コロナウイルスに曝露する機会を減らす取り組みを実施していることを参考にした本邦での提言である。本提言において、英国精神医学研究所が設定した前述の3要件に、「政府により特別措置法に基づく緊急事態宣言後、患者の居住する都道府県もしくは登録した診療機関が所在する都道府県の知事による外出自粛要請、またはロックダウン指示が発動されている」という要件が追加され、合計4要件となっている。そして、本提言では、検査間隔については、本邦の通常検査間隔は最長14日でイギリスの検査間隔の半分であることを鑑み、延長する検査間隔も半分の最長42日までとしている。

その後、2020年4月27日付のメールにてCPMS登録医療従事者に向けて、CPMSセンターより「医療従事者の皆様へのお願い」として、「学会提言の内容は添付文書およびCPMSの規定からの逸脱に該当しますため、学会提言に基づく検査間隔の延長については、処方医の責任において判断されるものとなります。処方医の皆様におかれましては症例ごとにリスクとベネフィットを慎重かつ十分に評価して判断してください」と強調したうえで、本緊急対応に沿って検査間隔を延長した場合はCPMS違反としての報告はしない対応が告知され、クロザピン投与中の検査間隔は最長42日まで事実上延長可能となった。

III. 当科での対応の実際

当科が位置する大阪府は2020年4月7日から同年5月21日まで政府の緊急事態宣言の区域として指定された。2020年4月現在、当科では9名の治療抵抗性統合失調症の患者が外来でクロザピン治療を受けており、全員がクロザピン治療開始後52週超であった。なお、症例はすべて「反応性不良の基準」⁹⁾を満たし、「忍容性不良の基準」⁹⁾を満たしたことがクロザピンの導入契機となった症例はいなかった。CPMSセンターより連絡のあった2020年4月27

表 2 緊急事態宣言下のクロザピン治療中の当科外来患者

	年齢	性別	内服量	内服期間	検査間隔延長
症例 1	20 歳代	男	350 mg	3 年 9 カ月	可能
症例 2	30 歳代	女	400 mg	6 年 1 カ月	可能
症例 3	30 歳代	男	400 mg	8 年 0 カ月	不可*
症例 4	40 歳代	男	600 mg	9 年 5 カ月	可能
症例 5	40 歳代	女	300 mg	6 年 7 カ月	不可*
症例 6	40 歳代	男	600 mg	8 年 8 カ月	可能
症例 7	50 歳代	男	400 mg	9 年 2 カ月	可能
症例 8	50 歳代	女	150 mg	2 年 6 カ月	可能
症例 9	60 歳代	女	600 mg	8 年 6 カ月	不可*

*顆粒球が 2,000/ μ L を下回った既往があるため延長不可

日時点の当科のクロザピン治療中の外来患者の情報を表 2 に示した。6 名の患者が提言の条件を満たし検査間隔は 42 日間まで延長可能で、3 名の患者が顆粒球値の要件により検査間隔の延長は不可であった。延長可能と判断された 6 名のうち 4 名は実際に 42 日間の間隔に延長し、残り 2 名は担当医の引継ぎの都合などで 28 日間へ検査間隔を延長したが、次の外来日には大阪府で緊急事態宣言が解除されたため 14 日間の検査間隔に戻すことになった。幸いにも、クロザピン治療中の当科外来患者 9 名において緊急事態宣言中に新型コロナウイルス感染症に罹患した者はおらず、検査間隔を延長した患者においても精神症状の悪化や検査値異常などの有害事象を認めた者はいなかった。なお、本稿で言及した 9 例のすべての症例から症例報告に関して書面による同意が得られており、症例に関する記述ではプライバシー保護に十分に配慮した。

IV. 考 察

新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態宣言下の当科でのクロザピンの使用経験と世界的な動向について報告した。新型コロナウイルス感染拡大期には患者や患者家族から検査間隔の延長を要望されることがしばしばあり、検査間隔の延長は外出自粛を促す社会情勢に合致しており患者や家族におおむね好意的に捉えられていた印象である。患者側は通院回数を減らすことで負担が軽減できており、医療者側は検査間隔を延長したことで診察回数の減少、それに伴う検査値の入力業務などの減少によって負担の軽減につながった。

学会の提言⁸⁾に述べられているように、クロザピンによる無顆粒球症・顆粒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⁶⁾。一方で、こちらも学会の提言にあるように、クロザピン内服中の患者は、一般的に肺炎とそれに伴う死亡リスクが高く¹⁾、新型コロナウイルス感染症の重症化と関連するリスク因子（身体合併症、肥満、喫煙歴など）を有する頻度も高いことから⁷⁾、クロザピン治療中の患者は新型コロナウイルスに曝露する機会を減らすことが重要な一群であると考えられる。本邦学会の提言後に公表された研究では、クロザピン内服中の患者は他の抗精神病薬内服中の患者と比較して新型コロナウイルス感染症に有意に罹患しやすいことが報告されており²⁾、今後の新型コロナウイルス感染症の流行状況の見通しは不透明であるが、少なくとも「with コロナ」時代にはクロザピン内服中の患者の通院間隔を減らし新型コロナウイルスの曝露機会を減らすことが妥当であると考えられる。

諸外国と比較して本邦では最も安全性に配慮した基準で検査間隔が設定されているが、今回の検査間隔の延長に伴って本邦においても有害事象が生じていないのであれば定常的に検査間隔を延長することを検討できると考えられる。実際に、例えば、アメリカとイギリスでは使用経験が蓄積していくなかで、クロザピン上市時と比較して検査間隔がすでに延長されている⁴⁾。一方で、新型コロナウイルス感染症の関連ではないが、以前、自然災害によって公共交通機関が停止し当科への本人の通院が検査日に困難となったため、クロザピンの内服を 1 日できなかつた患者がいた（翌日には検査をしてクロザピンを処方できたが、クロザピン内服中止に伴って不眠となり精神状態が悪化していた）。致命的なリスクがあり慎重な経過観察を要することは当然であるが、クロザピン治療開始後 52 週以降など要件を設定することで、例えば本人が来院できなくとも緊

急避難的に数日分の処方が可能になるなど柔軟な対応をすることも検討の余地があると考える。

今回のエピソードは未曾有の事態であり2020年4月7日に政府による緊急事態宣言が発令されてから同年4月27日のCPMSの対応まで21日間を要しているが、新型コロナウイルス感染症の再流行が到来した場合には速やかに対応できるように、今のうちから学会や厚生労働省による検討を期待したい。

おわりに

本稿では、海外でのクロザピン治療の実情について概説し、本邦において新型コロナウイルス感染拡大に伴う政府の緊急事態宣言下で血液モニタリング間隔の延長措置が講じられるに至った経緯を紹介するとともに、当科における対応の実際について述べ、その経験を踏まえてクロザピン投与中の検査間隔の妥当性について検討を行った。新型コロナウイルス感染拡大は未曾有の事態であり措置まで時間を要したが、新型コロナウイルス感染症の再流行が到来した場合には速やかに対応できるように関係組織の検討を期待するとともに、本稿がクロザピン投与中の検査間隔の妥当性を再検討する契機となることを期待したい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) de Leon, J., Sanz, E. J., Norén, G. N., et al. : Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry*, 19 (1); 120-121, 2020
- 2) Govind, R., de Freitas, D. F., Pritchard, M., et al. : Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection : retrospective cohort study. *Br J Psychiatry*, 2020 (in press)
- 3) 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
- 4) 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 (11); 1419-1427, 2018
- 5) 三戸宏典 : 当院におけるクロザピン使用の現状. *仁明会精神医学研究*, 17 (1); 31-35, 2019
- 6) 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
- 7) New York State Office of Mental Health : Update : clozapine blood test monitoring recommendations. 2020 (<https://omh.ny.gov/omhweb/guidance/omh-covid-19-guidance-clozapine-blood-test-monitoring.pdf>) (参照 2020-07-11)
- 8) 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ほか : 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 (<https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20200410.pdf>) (参照 2020-07-11)
- 9) 日本神経精神薬理学会編 : 統合失調症薬物治療ガイドライン. 医学書院, 東京, 2016
- 10) ノバルティスファーマ株式会社 : クロザリル添付文書 (https://drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/clo/pi/pi_clo_202004.pdf) (参照 2020-12-08)
- 11) ノバルティスファーマ株式会社 CPMS センター : CPMS ニュース vol. 12 (https://secure.novartis.co.jp/info/cpms/data/cpmsnews_vol.12.pdf) (参照 2020-07-11)
- 12) ノバルティスファーマ株式会社 CPMS センター : CPMS ニュース vol. 22 (https://secure.novartis.co.jp/info/cpms/data/cpmsnews_vol.22.pdf) (参照 2020-07-11)
- 13) 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 (3); 222-223, 2020
- 14) 嶽北佳輝 : 海外と比較した日本の clozapine 使用. *精神科*, 32 (4); 362-369, 2018
- 15) Taylor, D. : Clozapine : Emergency protocol for patients on monthly monitoring. 2020 (https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine---emergency-protocol-for-patients-on-monthly-monitoring.pdf?sfvrsn=555b86d5_2) (参照 2020-07-11)

Can the Examination Interval during Clozapine Administration be Extended? :

Discussion of Experience in Temporarily Extending the Examination Interval under the Declaration of Emergency to Prevent the Spread of the Novel Coronavirus

Masahiro HATA, Michiko FUJIMOTO, Koji KANAI, Kenji YOSHIYAMA, Manabu IKEDA

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

Clozapine is a clinically useful drug for patients with treatment-resistant schizophrenia ; however, it has a serious side effect of agranulocytosis. Therefore, for its early detection and improved prognosis, frequent blood monitoring is required. Under the government-issued declaration of emergency to prevent the spread of the novel coronavirus, the blood monitoring interval for clozapine in Japan was temporarily extended. In this article, we outlined clozapine treatment overseas, described the circumstances leading to extension of the blood monitoring interval under the declaration of emergency in Japan, and discussed the situation in our department and the need to prolong the examination interval during clozapine administration. The spread of the novel coronavirus was unprecedented and the implementation of preventative measures took time. However, we expect the relevant organizations to promptly respond to the next epidemic. In addition, the permanent extension of the examination interval during clozapine administration needs to be discussed in general.

Authors' abstract

Keywords schizophrenia, clozapine, COVID-19