

## クロザピン血中濃度と効果や副作用の関連について:多施設横断研究

### The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study

矢田 勇慈<sup>1,2</sup>、北川 航平<sup>2</sup>、酒本 真次<sup>1</sup>、小澤 篤嗣<sup>3</sup>、仲田 明弘<sup>4</sup>、柏木 宏子<sup>5</sup>、岡久 祐子<sup>1</sup>、高尾 総司<sup>6</sup>、高木 学<sup>1</sup>、来住 由樹<sup>2</sup>、山田 了士<sup>1</sup>

1 岡山大学大学院精神神経病態学教室

2 岡山県精神科医療センター

3 神奈川県立精神医療センター

4 静岡県立こころの医療センター

5 国立精神・神経医療研究センター

6 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・衛生学分野

[Acta Psychiatr Scand. 2021 Mar;143(3):227-237]

【背景】治療抵抗性統合失調症の唯一の適応薬であるクロザピン(CLZ)は(1)治療反応閾値・中毒域濃度が多数報告され、(2)有効治療域が狭く、(3)薬物代謝の個人差 10 倍以上であることから、治療薬物モニタリング(TDM)が強く推奨されている。ドイツのガイドライン [AGNP:Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie]でも、Grade1(最高位で推奨)とし、治療基準範囲(350-600ng/mL)および警告値(1000ng/mL 以上)を提唱しているが、その妥当性を一つの研究で検証した報告はまだない。また日本人の CLZ 血中濃度と効果に関する国際誌への報告はない。

【目的】AGNP の妥当性を検証すること。

【方法】CLZ 開始後 3 ヶ月以上経過した、国内 4 施設 131 名の治療抵抗性統合失調症患者の横断調査を行った。CLZ 血中濃度と効果(治療反応あり $\geq$ BPRS 総得点改善率 20%)、副作用の関係を、4 濃度帯(①<350、②350-600、③600-1000、④>1000ng/mL)に分類し統計解析を行った。

【結果】CLZ 血中濃度が 100ng/ml 上昇毎に、BPRS 総得点改善率は 1.95%上昇し(95%CI:0.89-3.01,  $p<0.001$ )、治療反応度はオッズ比(OR)1.38 倍高くなった(95%CI:1.14-1.66,  $p=0.001$ )。4 濃度帯別に比較すると、効果は①を基準として、②(OR:7.09, 95%CI: 1.85-27.24,  $p=0.004$ ) $\div$  ③(OR: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,  $p=0.002$ )が最高であったが、重篤な副作用も多かった(OR:31.72, 95%CI:1.04-968.81,  $p=0.048$ )。

【考察】本研究は、最多症例数、トラフ値採血、初めて修飾因子を加味した統計解析を用い、AGNP ガイドラインが提唱する治療基準範囲(350-600ng/mL)や警告値(1000ng/mL 以上)の妥当性を検証し得た世界初の研究である。これまで限られた報告しかなかった 1000ng/mL 以上の超高濃度帯に関しては、本研究からは用量依存性副作用リスクが高まる一方で、高い効果が得られる可能性が示唆された。また、東アジア人の CLZ クリアランスは欧米人より 50%以上低いという先行研究に本研究(日本人)は矛盾しなかった。日本人の CLZ 血中濃度と効果に関する初の国際誌報告であり、国際的ガイドラインの日本人への応用可能性を確認し得たことで、CLZ-TDM 保険収載のエビデンスとしての重要な臨床意義を有する。