

## 治療抵抗性統合失調症患者におけるクロザピンへの暴露と副作用との関連についての包括的評価:母集団薬物動態解析

Comprehensive assessment of exposure to clozapine in association with side effects among patients with treatment-resistant schizophrenia: a population pharmacokinetic study

野村 信行<sup>1,2,3</sup>、北川 航平<sup>4</sup>、宋 龍平<sup>4</sup>、三澤 史斉<sup>3</sup>、児玉 匡史<sup>4</sup>、竹内 啓善<sup>2</sup>、Bies Robert<sup>5</sup>、Straubinger Thomas<sup>5</sup>、Banker Christopher<sup>5</sup>、水野 裕也<sup>2,6</sup>、三村 将<sup>2</sup>、内田 裕之<sup>2</sup>

1 ミュンヘン工科大学

2 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

3 山梨県立北病院

4 岡山県精神科医療センター

5 ニューヨーク州立大学バッファロー校

6 キングス・カレッジ・ロンドン

[Therapeutic Advances in Psychopharmacology 2021. Vol.11: 1-12]

【背景】クロザピン (Clozapine : CLZ) の作用・副作用は CLZ 及びその活性代謝物であるノルクロザピン (Norclozapine : NCLZ) の血中濃度と関連が報告されている。最新の治療ガイドラインでは CLZ 濃度 350-600ng/mL が推奨されているが、本邦では推奨範囲内にとどの程度の割合の患者がいるのかは十分把握されていない。また、抗精神病薬の臨床効果は人種差があるが、日本人における血中濃度と副作用の関連についての包括的検討はこれまでされていない。そこで、本研究は日本人患者における、CLZ 及び NCLZ 血中濃度の分布を明らかにするとともに、血中濃度と副作用の関連を母集団薬物動態解析によって包括的に調査した。

【方法】CLZ による治療を受けている統合失調症患者を対象として末梢静脈血を任意の 2 時点で採取し、血清 CLZ 及び NCLZ 濃度を測定し、母集団薬物動態解析により CLZ 及び NCLZ のピーク値、トラフ値、時間曲面下面積 (Area Under Curve : AUC) を計算した。クロザピン用グラスゴー抗精神病薬副作用評価尺度 (Glasgow Antipsychotic Side-effects Scale for Clozapine : GASS-C) を用いて副作用を評価した。CLZ 及び NCLZ のピーク値、トラフ値、AUC と GASS-C 総点及び各副作用項目評点の相関を調べた。また、CLZ 及び NCLZ のピーク値、トラフ値、AUC を、GASS-C 総得点で分けた 3 群 (軽度 0-16 点、中等度 17-32 点、重度 33-48 点) において比較した。

【結果】本研究には 108 名が参加した。CLZ 及び NCLZ のピーク値、トラフ値、AUC の平均値 (標準偏差) はそれぞれ CLZ:ピーク値 774.1ng/mL(360.7)、トラフ値 581.6 ng/mL(336.3)、AUC16627.1 ng・h/L(8231.1)、NCLZ:ピーク値 429.1 ng/mL(214.1)、トラフ値 364.8 ng/mL(209.4)、AUC9645.4 ng・h/L(5050.0)であった。CLZ のトラフ値が推奨範囲内であったのは 33 名(30.6%)であった。CLZ 及び NCLZ のピーク値、トラフ値、AUC と GASS-C 総点及び各副作用項目評点との間に有意な相関は認めなかった。また GASS-C 重症度で分けた 3 群間で CLZ 及び NCLZ のピーク値、トラフ値、AUC の有意な差も認めなかった。

【考察】本邦の CLZ 使用患者は海外と同程度の割合が CLZ 推奨濃度内にあることが確認された。また、本研究の結果から CLZ 及び NCLZ 濃度は CLZ 使用患者が経験する副作用と直接関連していないことが示唆された。本研究は横断研究のため因果関係の解釈には限界があるものの、臨床においてどの用量であっても CLZ の副作用に注意する必要があることを示した。