

日本と英国における HLA バリエントを基盤とした薬理ゲノム学ガイド下でのクロザピン投与管理方法の費用効果

Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK

二宮 光平¹、齋藤 竹生¹、大河内 智¹、谷口 賢¹、島崎 愛夕¹、青木 玲¹、畑 武生²、蕙田 泰誠³、金沢 徹文⁴、池田 匡志¹、岩田 仲生¹

1 藤田医科大学精神神経科学

2 大阪医科大学薬科大学病院薬剤部

3 理化学研究所生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究チーム

4 大阪医科大学神経精神医学教室

[Translational Psychiatry 2021 Jul 7;11(1):362.]

【背景】クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対して有用な抗精神病薬であるが、重篤な副作用であるクロザピン誘発性無顆粒球症/顆粒球減少症 (Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia 以下 CIAG) を引き起こす。薬理遺伝学/薬理ゲノム学研究により、CIAG に対するヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen 以下 HLA) バリエントのリスク検出が可能になった。この結果を臨床に応用するために、HLA 検査をクロザピンの治療開始前に行う「HLA ガイド下治療スケジュール」と日本と英国で使用されている「現在のスケジュール (好中球数 $1500/\text{mm}^3$ でクロザピン中止基準)」の費用効果を比較した。

【方法】「HLA ガイド下治療スケジュール」では、HLA 検査により、CIAG のリスク HLA バリエント (日本人集団における HLA-B*59:01、白人集団における "HLA-B158T / HLA-DQB1 126Q") を持つ患者の「事前情報」を与えることで、リスク HLA バリエントを持つ患者の中で「発症するであろう」一部の CIAG を回避できると仮定した。(予防率 30%)。一次分析では、マルコフモデルを用いて 10 年間の費用と質調整生存年 (QALYs) を計算し、日本と英国で使用されている「現在のスケジュール」と「HLA ガイド下治療スケジュール」の増分費用対効果比 (Incremental cost-effectiveness ratio 以下 ICER) を推定した。さらに、探索的分析として、様々なクロザピン中止基準 (好中球数 $1000/\text{mm}^3$ および $500/\text{mm}^3$) を設定し、HLA 検査の有無も含めた複数のスケジュールのシミュレーションを行った。そして、各スケジュールから得られた費用と QALYs を比較することで、臨床に応用しうる最善の方法を推定した。

【結果】一次分析での ICER は日本と英国でそれぞれ $\text{\$}20,995$ と $\text{\$}21,373$ であり、「HLA ガイド下治療スケジュール」が「現在のスケジュール」よりも費用効果が高いことを示した。探索的分析では、シミュレーションを行ったいずれのスケジュールも「現在のスケジュール」より費用効果の高い方法であることが明らかになった。

【結論】現行のクロザピン中止基準では、「HLA ガイド下治療スケジュール」が費用効果に優れていることが示唆された。また、好中球数のクロザピン中止基準が $500/\text{mm}^3$ または $1000/\text{mm}^3$ のスケジュールでも、「現在のスケジュール」である $1500/\text{mm}^3$ から脱却する候補となる可能性があると考えられた。したがって本結果は安全性を考慮したクロザピン治療スケジュールの段階的変化を通じて「ハイリスク患者に対する治療ガイドライン」を最適化する情報を与える。