

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号： 99999
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021 ~ 2021
課題番号： 21H04224
研究課題名 抗精神病薬クロザピンの1日1回投与の安全性ならびに薬物動態学的研究

研究代表者

北川 航平 (Kitagawa, Kohei)

地方独立行政法人 岡山県精神科医療センター・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 410,000円

研究成果の概要：本研究では、研究対象となった統合失調症患者の約半数は、クロザピンの添付文書（医薬品の取扱説明書）で推奨されている1日複数回投与ではなく、1日1回投与していることが明らかとなった。クロザピンの推定ピーク濃度（最高値）および推定トラフ濃度（最低値）は、1日1回投与した場合と、1日複数回投与した場合で、有意な差はみられなかった。また、うつ/不安以外の精神症状やクロザピンによる自覚的副作用についても、1日投与回数の違いにより有意な差はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本結果は、臨床におけるクロザピンの1日1回投与の可能性や、臨床的有用性を暫定的に支持するものである。一般的に、医薬品の1日複数回投与は患者負担になり、飲み忘れにも繋がりがやすいが、クロザピンの1日1回投与が可能であるなら、患者負担を軽減し、飲み忘れを減らすことができる。本研究の知見を再現し、投与方法と臨床転帰の因果関係を明らかにするために、さらなる研究が必要である。

研究分野： 精神薬学

キーワード： 統合失調症 クロザピン 投与回数

1. 研究の目的

治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンは、血中濃度半減期が比較的短いことから、添付文書上、分割投与することが推奨されている。しかし、1日1回投与に対する分割投与の優位性を支持するエビデンスはほとんどなく、1日投与回数の違いによる実測の血中濃度や、副作用の違いを検討した研究もない。そこで、クロザピンの実測の血中濃度を、1日1回投与群と分割投与群で比較し、精神症状およびクロザピンの自覚的副作用との関係を検討することを目的とした。

2. 研究成果

本研究では、以下の知見が得られた。

(1) 研究対象とした統合失調症患者108名の内43.5%は、クロザピンの添付文書で推奨されている分割投与ではなく、1日1回投与(就寝前)されていることが明らかとなった。また、82.4%の患者で200 mg/日以上投与されていた。クロザピンの投与量は、1日1回投与群と分割投与群で有意な差はみられなかった。

(2) クロザピン400mg/日投与時の、クロザピンおよびクロザピンの活性代謝物であるノルクロザピン推定ピークおよびトラフ濃度は、1日1回投与群と分割投与群で有意な差はみられなかった。

(3) 単変量解析の結果、高齢者、入院患者、クロザピン高用量の患者、気分安定薬を分割投与されている患者は、クロザピンが分割投与される傾向がみられた。精神症状については、精神病の症状ドメイン簡易評価尺度日本語版(BE-PSD-J: Brief Evaluation of Psychosis Symptom Domains-Japanese version)を用いて評価したところ、うつ/不安のスコアが低い患者ほど、クロザピンが分割投与される傾向がみられた。クロザピンの自覚的副作用については、クロザピン用グラスゴー抗精神病薬副作用評価尺度日本語版(GASS-C-J: Glasgow Antipsychotic Side-effects Scale for Clozapine-Japanese version)を用いて評価したところ、1日1回投与と分割投与でスコアの有意な差はみられなかった。多重ロジスティック回帰分析の結果、うつ/不安のスコアが低いほど、クロザピンの分割投与と有意に関連していた。すなわち、精神症状に関して、分割投与によりうつ/不安が軽減されることを除き、1日投与回数の違いに有意な差はみられなかった。

以上の結果は、臨床現場におけるクロザピンの1日1回投与の可能性および有用性を示唆しているが、実際の患者の好みや忍容性については評価する必要がある。今後はこれらの知見を再現し、投与方法と臨床転帰の因果関係を明らかにするための前向き研究が必要である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kohei Kitagawa, Ryuhei So, Nobuyuki Nomura, Masaru Tsukahara, Fuminari Misawa, Masafumi Kodama, Hiroyuki Uchida, Robert Bies, Thomas Straubinger, Christopher Banker, Yuya Mizuno, Masaru Mimura, Hiroyoshi Takeuchi | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Clozapine Once-Daily Versus Divided Dosing Regimen: A Cross-sectional Study in Japan | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Psychopharmacology | 6. 最初と最後の頁 163-168 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/JCP.0000000000001492 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 北川航平、宋龍平、野村信行、塚原優、三澤史育、児玉匡史、内田裕之、Robert Bies、Thomas Straubinger、Christopher Banker、水野裕也、三村將、竹内啓善 |
| 2. 発表標題 クロザピン1日1回投与と分割投与に関する横断研究 |
| 3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

| 氏名 | ローマ字氏名 |
|----|--------|
| | |