

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	野 村 信 行
主 論 文 題 名 Comprehensive assessment of exposure to clozapine in association with side effects among patients with treatment-resistant schizophrenia: a population pharmacokinetic study (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性についての包括的評価：母集団薬物動態研究)				
(内 容 の 要 旨) 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CLZ濃度測定が保険適応にないため推奨範囲内に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。 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。 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 mg・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 mg・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。 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。				