

クロザピン活性代謝物血中濃度測定の臨床的意義に関する研究

赤嶺由美子

秋田大学医学部附属病院 薬剤部

【研究の背景】

クロザピンは治療抵抗性統合失調症患者にとって唯一残された薬物治療上の選択肢である。しかしながら、本剤投与には無顆粒球症などの重篤な副作用を生じるリスクを伴い、実際に無顆粒球症を発症した場合、再投与不可となるため、クロザピン治療中止を余儀なくされる。現在のところ、これら副作用発現を予測するバイオマーカーは存在せず、クロザピン治療をより安全で有益に使用するためにそれらを見出す臨床的意義は非常に大きい。

これまでに海外においては薬効ならびに一部の副作用発現(せん妄、けいれん)が、クロザピン血中濃度と関連することが明らかとなり血中薬物濃度モニタリング(TDM)を実施することが推奨されている¹⁾。

一方、活性代謝物である N-デスメチルクロザピンは親化合物と同等の薬理作用をもつことが報告されているもの²⁾、TDM 実施時の関与については明らかにされていない。

【目 的】

本研究は、活性代謝物である N-デスメチルクロザピンに着目し、本血中濃度が副作用発現(好中球・白血球数減少)に与える影響について明らかにすることを目的とした。

【方 法】

クロザピンを用いて治療抵抗性統合失調症の治療を行う患者 58 名(男性 15 名、女性 43 名)を対象とした。対象患者より、合計 480 検体の血液サンプルを収集した。クロザピンと N-デスメチルクロザピンの血中濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定を行った³⁾。血中濃度モニタリングはクロザピン服薬前のトラフ濃度にて実施し、定常状態での測定を行うため、1 週間以上同一の用量服用後に採血を実施した。得られた血中濃度と好中球数ならびに白血球数との関連について解析を行った。本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認後、患者へ十分な説明を行い、文面による同意を取得した上で実施した。

【結 果】

得られた 408 検体に対して、クロザピンならびに N-デスメチルクロザピン血中濃度とクロザピン投与量との関係を検討した。その結果、50 mg から最大投与量である 600 mg の範囲内で、クロザピン投与量とクロザピン血中濃度($y = 1.0079x + 253.38$ 、 $R^2 = 0.186$)ならびに N-デスメチルクロザピン血中濃度($y = 0.5061x + 81.142$ 、 $R^2 = 0.245$)との間には相関が認められた。測定した検体の N-デスメチルクロザピン(代謝物)/クロザピン(親化合物)の比率の平均は 0.46 ± 0.23 であった。また、維持投与量の 200 mg から 600 mg の範囲にて同一投与量間におけるクロザピン血中濃度の CV 値が 35.5%~56.5%であったのに対し、N-デスメチルクロザピン血中濃度の CV 値は 44.9%~64.5%であった。クロザピン同様、N-デスメチルクロザピン血中濃度に関してもばらつきが大きいことが明らかとなった。さらに、クロザピン投与後の N-デスメチルクロザピン血中濃度と好中球数、白血球数との関連について検討したところ、有意な相関は認められなかった(好中球数 $r = -0.081$ 、 $P = 0.612$ 、白

血球数 $r = -0.039$ 、 $P = 0.805$)。クロザピン投与前後の好中球数ならびに白血球数の変化率についても同様に検討を行ったが、N-デスメチルクロザピン血中濃度との間に有意な相関は認められなかった。一方、クロザピン血中濃度ならびにクロザピン+N-デスメチルクロザピン血中濃度との総和についてもこれら血球検査値との間に有意差は観察されなかった。

【考 察】

クロザピンは個体間変動が大きく、同一投与量においてもクロザピンならびに N-デスメチルクロザピン血中濃度はばらつきが大きいことが示された。本研究においては血球検査値と血中濃度間に相関は認められず、無顆粒球症を血中濃度から予測することは困難である可能性が示唆された。N-デスメチルクロザピンの血中濃度測定意義については今後さらなる検討が必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

クロザピンと同様に活性代謝物を有するリスペリドンおよびアリピプラゾール等は親化合物と合わせて、活性代謝物が薬効・副作用に重要な役割を果たしていることが報告されている。より精度の高い TDM を行うには親化合物+活性代謝物濃度の総和、およびその ratio を考慮することが重要とされている。本研究においては、血球検査値の予測因子とはならないことが明らかとなった。今後さらなる検討を行い、N-デスメチルクロザピンと副作用との関連、さらに有効血中濃度域が明らかとなれば、ターゲット濃度を維持させることで、より安全で有益な薬物治療の一助となることが予想される。

さらに、活性代謝物の PK-PD が明らかとなることは新薬開発へとつながることが期待される。例えば、リスペリドンの活性代謝物であるパリペリドンはリスペリドンよりも効き目の個人差が小さい(個人差の要因となっていた CYP2D6 遺伝子多型の影響を受けにくい)ことが明らかとなり、新薬として上市され、現在世界で広く使用されている。このように活性代謝物の薬物動態および副作用との関連を調べることは新たな抗精神病薬開発に向けても重要な情報となり得る。

【参考・引用文献】

- 1) Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfühlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):9-62.
- 2) Lameh J, Burstein ES, Taylor E, Weiner DM, Vanover KE, Bonhaus DW. Pharmacology of N-desmethylclozapine. *Pharmacol Ther*. 2007 Aug;115(2):223-231.
- 3) Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, Shimizu T, Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Ann Clin Biochem*. 2017 Nov;54(6):677-685.