

氏名	矢田 勇慈
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6329 号
学位授与の日付	2021年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: a cross-sectional study (クロザピン血中濃度と臨床アウトカムの関係：横断研究)
論文審査委員	教授 千堂年昭      教授 西堀正洋      准教授 山下 徹

#### 学位論文内容の要旨

治療抵抗性統合失調症に対し、効果を認めるのは「クロザピン」のみだが副作用リスクは高い。クロザピンの実臨床での有効血中濃度は確立されていない。海外ガイドラインは、治療基準範囲（350-600 ng/mL）および有害事象の警告値（1000 ng/mL 以上）が提唱されているが、妥当性の検証は不十分である。

我々は、クロザピン投与開始後3ヵ月以上経過した、国内4施設131名の治療抵抗性統合失調症患者を対象に横断調査を行った。採血時にBPRS（簡易精神症状評価尺度）と副作用を評価した。クロザピン血中濃度と効果（BPRS 20%以上改善）・副作用の関係を、4濃度帯（①<350、②350-600、③600-1000、④>1000 ng/mL）に分類し統計解析を行った。

①と比較し、効果は②（OR: 11.1%; 95% CI: 2.5-19.7）=③（OR: 11.1%; 95% CI: 2.4-19.7）で有意に高く、④（OR: 25.4%; 95% CI: 13.1-37.6）で最も高かった。重篤な副作用リスクは④が有意に高かった（OR: 31.7; 95% CI: 1.04-968.81）。

本研究結果より、クロザピン治療基準範囲（350-600 ng/mL）の妥当性と、副作用リスクに考慮した上で、警告値（1000 ng/mL 以上）の有用性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

治療抵抗性統合失調症の治療薬としてクロザピンの有効性が認められている。しかしながら、副作用発現防止のためにきめ細かい投与設計が求められる。指標としてクロザピン血中濃度がモニターされるが、海外ガイドラインで示されている有効濃度治療域と中毒域について日本国内での検証は不十分である。

本研究では、クロザピン投与開始後3ヶ月以上経過した131名の治療抵抗性統合失調症患者について血中濃度と効果、副作用との関連性を検討した横断研究である。その結果、濃度域（350-600 ng/mL、600-1,000 ng/mL）で有意に高く、重篤な副作用は濃度域（1,000 ng/mL 以上）で有意に高いことが示された。

本研究は、海外ガイドラインに示されている有効濃度治療域（350-600 ng/mL）と、副作用発現に留意すべき、警告値（1,000 ng/mL 以上）が有用であることを初めて実証し、クロザピン血中濃度のモニタリングの重要性について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。