

氏名	二宮光平
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1281号
学位授与の日付	2021年9月30日
学位論文題名	Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK 「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」 Translational Psychiatry. 2021;11:362
指導教授	岩田仲生
論文審査委員	主査 教授 橋本修二 副査 教授 高橋和男 教授 富田章裕

論文内容の要旨

【目的】

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、一方で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。この結果を臨床現場に応用するために、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、クロザピン治療開始前に実施する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および白人の集団におけるHLA-B 158T / HLA-DQB1 126Q)を持つ患者同定という「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、マルコフモデルを使用して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、さまざまな好中球数のクロザピン中止基準($1000/\text{mm}^3$ および $500/\text{mm}^3$)を用い、また、それぞれの基準でHLA検査の有無も加えたシミュレーションを行った。そして、各中止基準から得られた費用とQALYsを比較することで、最良もしくは、実際の臨床に応用でき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。また、探索的分析として行った様々なクロザピン中止基準(好中球数 $1000/\text{mm}^3$ および $500/\text{mm}^3$)およびHLA検査の有無でのシミュレーションでは、いずれのシミュレーションでも「現在のスケジュール」よりも費用効果の高い方法であることが明らかになった。

【考察】

現行のクロザピン中止基準($1500/\text{mm}^3$)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うる。ただし本研究の限界としてCIAGを回避できると仮定した予防率30%があり、実際にどれだけ回避できるかを前向き研究で検証する必要がある。

論文審査結果の要旨

クロザピンは治療抵抗性統合失調症の治療で、中心的な役割を担う抗精神病薬である。無顆粒球症/顆粒球減少症(CIAG)の重篤な副作用に対して厳格な管理が実施され、日本とUKでは同一のクロザピン投与中止基準が定められている。クロザピン治療では、CIAGによる投与中止の回避が最も重要な課題といえる。先行研究では、クロザピン誘発CIAGの予測因子として、HLAバリエントが発見され、また、それを含む治療スケジュールが検討されたが、臨床的に受入にくく、費用効果が優れたものでなかった。

本研究では、クロザピン投与前に患者の「事前情報」(HLAバリエントとCIAGリスク)を医療者へ提供した上で、厳格な管理を実施するという治療スケジュールが提案された。実臨床に即した提案である。費用効果分析の標準的な方法に従いつつ、「CIAG予防率」の考案・導入によって、その分析を可能としたことは方法面で評価される。現行の厳格なCIAG管理の下で、提案の治療スケジュールの費用効果が優れていることとともに、現行のクロザピン投与中止基準の変更に係わる有用な知見が示された。臨床上的重要な課題に対して、応用可能な提案を含むきわめて意義ある研究成果が得られており、また、国際専門誌に掲載されている。論文内容の正確な説明と質疑への的確な応答から、十分な学識が確認された。

以上より、学位授与に十分値するものと評価された。