

クロザリル適正使用委員会

第 27 回会議事録

2015 年（平成 27 年）9 月 16 日、午後 7 時 00 分より港区内において委員会を開催した。

委員の総数	10 名
出席委員数	9 名
（委員長	1 名）
（学会有識者の医師及び薬剤師	7 名）
（弁護士	1 名）

午後 7 時 00 分、弁護士の出席と学会有識者の医師及び薬剤師の過半数の出席が確認され、クロザリル適正使用委員会会則第 5 条第 1 項に従い、山内委員長が議長となり議事を進行した。

審議事項：

1. CPMS 登録医療機関名公表について（継続審議）

議長の指示を受けて、事務局は、前回委員会決定事項に基づき、CPMS 登録医療機関名未公表施設（41 施設）へ送付した委員会レターと返信があった 8 施設からの回答内容を報告した。その後、2016 年 1 月から公表する CPMS 登録医療機関名リストの冒頭に、下記の趣旨を明記し、また、公表時に医療機関登録要件未達の医療機関は、登録要件が再度整った時点で公表することについての審議を求めた。

（公表リストへの記載趣旨）

1. 掲載の CPMS 登録医療機関は、現時点でクロザリルの使用が認められている施設である。
2. 医療機関の状況や治療方針、患者さんの症状により、クロザリルによる治療を受けることができない場合がある。
3. クロザリル適正使用委員会が推奨する医療機関を案内するものではない。

審議の結果、公表リストへの上述の記載に加えて、委員会レターに記載した公表の公的な意味合いを追記すること、及び、医療機関登録要件未達の医療機関のみならず、公表が業務に支障をきたすと回答した 8 施設については、公表を見送ることが、満場一致で承認された。

2. CPMS 登録医療機関における血液検査実施状況の調査結果（継続）

議長の指示を受け、CPMS センターは、CPMS 登録医療機関における土日（祝祭日を含む）の血液検査実施状況の調査結果を報告した。調査の結果、登録医療機関によっていろいろなケースはあるが、CPMS 運用手順にて規定されている採血当日の血液検査が実施されていることが確認された。

なお、本調査に関連し、医療機関や医療現場の状況と要望を考慮して、年末・年始などの長期休業時の血液検査実施の間隔を医療従事者の判断に委ねることに関して改めて審議された。審議の結果、医療現場の負担は十分理解できるが、添付文書を逸脱することになるような状

況を本委員会としては容認することはできないことが満場一致で確認された。

3. CPMS 運用手順の改訂について

議長の指示を受けて、事務局は、CPMS 運用手順の改訂に関して下記の基本方針を説明した。

(基本方針)

- ・2016 年中にクロザリル適正使用ガイダンスと無顆粒球症マニュアルの改訂を計画中であるが、CPMS 運用手順についても、これらの改訂に合わせて、2016 年 6 月を目途に改訂版を作成する。
- ・改訂版作成にあたっては、CPMS 運用手順、医療従事者手順書、登録関係様式見本集を再編し 1 冊に統合する。

審議の結果、上記の基本方針は、満場一致で承認された。

次に、事務局は、議長の指示に基づき、CPMS 運用手順等の改訂版作成にあたり、下記の具体的な改訂案につき審議を求めた。

1. 仮登録に関する記載（CPMS 運用手順 P15～P18）を削除すること。
2. 医療機関の登録手順（CPMS 運用手順 P12）に記載された CPMS 研修をクロザリル講習会のみとし、これに併せて関連する記載を整理すること。
3. 連携医療機関の要件（CPMS 運用手順 P10）の改訂を検討すること。

審議の結果、上記の 1. と 2. の改訂については、満場一致で承認された。3. については、「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」及び「クロザリル適正使用ガイダンス」の改訂が必須であることに鑑み、日本臨床精神神経薬理学会クロザピン（クロザリル）委員会に対し、「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」及び「クロザピン（クロザリル）適正使用ガイダンス」の再検討を依頼することが満場一致で承認された。

次に、事務局は、議長の指示に基づき、登録医療機関からの問い合わせについて、委員会としての見解を求めた。

(問い合わせ)

院内連携で登録している医療機関において、血液内科医が、同じ敷地内にある介護老人保健施設へ異動した。常に血液内科のアドバイスが受けられ、治療を受けられる体制に支障はないが、新たに院外連携を締結する必要があるのか、また、その場合、介護老人施設は、常勤の精神科専門医がいないため院外連携の施設要件（常勤の精神科医）を満たさないことになるが、医療機関としてはどのように対応すべきか。

審議の結果、同じ敷地内にある以上、これまでと同等の医療サービスの提供が可能であることから、血液内科医が当該医療機関に臨時の籍を置くことで、院内連携とみなしてよいとの見解が満場一致で承認された。

最後に、事務局は、議長の指示に基づき、地方自治体（都道府県レベル）からの三者間医療連携についての問い合わせと事務局の対応について報告した。

(問い合わせ)

地方自治体が緊急搬送先 2 施設を用意（担保）し、CPMS 登録要請医療機関は別に血液内

科医のアドバイスを受ける医療機関をそれぞれ設定して、アドバイスを受ける医療機関との覚書を締結することで CPMS 登録が可能となるか否か。

(事務局電話対応)

『三者間での医療連携の在り方については、第9回委員会(2011/3/31)で審議され、緊急搬送に至るまでの間、コンサルテーションを担う第三の連携先(血液内科医)の設定は可能と判断されましたが、現状の CPMS 運用手順では、A「CPMS 登録医療機関」、B「第三の連携先(血液内科医)」及びC「緊急搬送先」の三者による医療連携の覚書締結が必要となります。しかしながら、委員会で十分検討すべき課題と思われるので、具体的な検討内容やご意見を、是非、委員会へご提案ください。』と回答した。

委員会は、満場一致でその具体的な提案内容を見て判断することとした。

4. 中止患者への再投与に関連して

議長の指示を受けて、CPMS センターは、中止患者への再投与に関して、投与中止を経験した CPMS 登録医へ実施したアンケート結果の概要について下記のとおり報告した。

- ・対象医師 110 名(再投与対象症例 180 症例)に対する回答者数は 41 名(回答率 37.6%)であった。
- ・41 名の内、33 名(80.4%)が再投与をしたいと思ったことがあると回答し、再投与希望症例も 41 症例と同数であった。

次に、事務局は、議長の指示に基づき、再投与検討審査基準見直しの方向性について、第 25 回委員会(2015/3/24)の指示(現状では、Red で投薬を中止した症例の再投与のデータは存在しないので、Yellow のデータを用いて分析する必要がある。)を踏まえて、e-CPMS の血液検査データを用いて検討したことを説明し、ノバルティスファーマの担当者が、Yellow 発症の生理的変動の可能性について、以下 3 点を検証した結果を、次のとおり報告した。

1. 血液検査値が Yellow 症例は Green 症例に比べ、投与前の白血球数/好中球数の値が低い。
2. Yellow 発症時の次回検査で白血球数が増加している。
3. Yellow 発症症例でも長期服薬を継続できている。

データ検証の結果、Yellow/Red 発症症例は、Green 症例に比べて、投与開始時の白血球数/好中球数の値が低い傾向にあり、Yellow 発症時の次回検査結果は、CLO の投与量の増減にかかわらず、+1000 m_3 程度を示していること、および Yellow 発症症例でも多くの症例は、投与を継続していることが明らかになった。

結論として、独立した Yellow 発現状況は偶発的生理的変動による可能性が考えられるため、現在の再投与検討審査基準の内、「白血球数 3,000/ mm_3 未満また好中球数 1,500/ mm_3 で本剤を中止するまで、本剤の投与開始から 18 週以上が経過していること。併せて投与開始から白血球数 4,000/ mm_3 以上かつ、好中球数 2,000/ mm_3 以上で推移していたこと」という基準は検討する余地があると考えられる。

上記の報告に対し委員から下記の意見が述べられた。

- ・生理的変動を目的とするのは正しいと思うが、もしそうであれば、1人1人の患者さんの

ばらつきと一番外れた値とが Green と Yellow で同じであれば生理的変動と言えるだろう。

・このデータからいろいろと興味深いことを知ることができたが、重要なことは、18 週までに Yellow に入った人たちをどう考えるかということだと思う。その意味では、生理的変動と言えるかどうかを分布図をもとに再度検討したい。

委員の意見に対して、ノバルティスファーマは、再度データを分析し、Green と Yellow についての分布状況を検証し委員会へ報告することとなった。

5. 市販後副作用情報の提供方法一部変更について

議長 の指示を受け、事務局は、市販後副作用情報の提供方法の現状と現状にいたった経緯について説明し、次いでノバルティスファーマの担当者は、本年 8 月末日までに報告された最新の市販後副作用情報について報告するとともに、その提供方法の一部変更について、下記の提案を行った。

(提案)

- ・市販後副作用の発現頻度については、クロザリル特定使用成績調査の集計データに変更(更新時期/1 年)する。
- ・無顆粒球症、心筋炎・心筋症の情報は、これまで同様(更新時期/3 か月)に提供する。

審議の結果、上記の提案は満場一致で承認された。

CPMS 登録を要請した医療機関及び医療従事者に対する審議：

1. 議長は、配付資料に基づき、CPMS へ登録要請した新規医療機関(3 保険薬局)及びその医療従事者の登録の可否と、CPMS 登録医療機関及び登録保険薬局からの医療従事者の追加登録(合計 103 名：CPMS 登録医 4 名、クロザリル管理薬剤師 10 名、コーディネーター業務担当者 77 名及び兼任者 12 名)の登録の可否を諮った。審議の結果、満場一致ですべての登録要請が承認された。
2. 次に議長は、CPMS 登録医の登録を要請した医師のうち、専門医資格を有していない医師 5 名(内 1 名は 8 月に実施した精神科専門委員による査読審議の結果、委員会での再審議と判断された医師)の登録の可否について審議を求めた。論文またはケースレポート等の提出書類をもとに審議した結果、4 名の医師について、専門医と同等以上の知見を有するものと認められ、満場一致で CPMS 登録要請が承認された。
また、8 月査読審議の結果、委員会での再審議と判断された医師 1 名について、所属医療機関の精神科長へ、当該医師に対する精神医学的な症状把握や症例提示の仕方について指導を依頼するレターを送付することで CPMS 登録要請を承認することとなった。

報告事項：

議長 の指示により、事務局は、第 26 回クロザリル適正使用委員会(2015 年 6 月 23 日開催)後の状況について、以下のとおり報告した。

1. CPMS センターからの報告

8月31日時点でのCPMS登録医療機関数は330施設、登録患者数は3,706名である。また、CPMS遵守状況の報告については、本年1月1日から8月31日時点でのCPMS違反は189件である。違反内容は、血液検査の報告遅延が167件、検査未実施が19件、血糖モニタリング警告1件、その他3件である。

また、今回も1例の誤投与例について報告された。今回の誤投与は、医療スタッフが間違えて別の肺気腫の患者さんへ渡して服用してしまったが、採血、心電図等で経過観察したところ、現状、問題は見られないという報告である。

次に、血糖モニタリングに関する登録医師とCPMSセンター間の対応事例について、報告がなされた。その結果、委員会から当該医師に対して、今回の経緯を踏まえ今後の課題として検討したいので、患者の検査値データを委員会へ提示いただきたい旨の依頼状を送付し、その回答を基に次回委員会で検討することが満場一致で確認された。

最後に、eCPMSで把握された顆粒球減少症と耐糖能異常の発生状況が報告された。なお、報告数の内、【好中球数が500/mm³未満】の報告症例の有害事象名を「無顆粒球症」として集計し、プロトコールC<空腹時血糖値126mg/dL以上または随時血糖値180mg/dL以上またはHbA1c6.5% (NGSP値) 以上>の報告症例の有害事象名を「耐糖能異常」として集計していることが確認された。

2. 医療機関の登録／公表状況

8月末時点でのCPMS登録済みの医療機関は、330施設（前回委員会報告時322施設）である。その内、委員会HPでの公表を承諾している施設は、290施設（前回281施設）である。また、272施設（前回260施設）でeCPMSへの患者登録実績がある。

CPMS登録に関する研修要請書（様式1、様式2）を提出した医療機関の累計は、402施設である（前回395施設）。

また、今後、都道府県別の医療機関数と登録患者数等を本委員会HPへ掲載することが満場一致で承認された。

3. 第26回委員会以降に稟議にて決定した案件について

7月度の登録要請医療機関及び医療従事者：稟議決済（2015年7月29日付）承認

8月度の登録要請医療機関及び医療従事者：稟議決済（2015年8月26日付）承認

第26回クロザリル適正使用委員会議事録：稟議決裁（2015年8月26日付）承認

4. 定期的施設登録要件確認状況

CPMS登録医療機関の施設登録要件確認のための定期訪問（1年毎）は、本年8月末日までの定期訪問対象248施設（195医療機関、53保険薬局）の内、9月2日時点で、201施設（155医療機関、46保険薬局）での確認業務が終了した。また、今回の調査において、2軒の登録保険薬局が登録要件を満たしていないことが確認された。

5. CPMS登録医療機関の流通管理状況

8月末時点で、CPMS登録医療機関及び保険薬局への異常納入等は確認されず、未登録の

医療機関及び保険薬局に対しての納入も行われていない。

CPMS 登録医療機関 330 施設の内、購入施設は 286 施設であり、CPMS 登録保険薬局 69 施設の内、57 施設が購入している。

調剤患者総数に対する 6 ヶ月の平均投与量を換算すると、患者 1 名あたり 344.5mg/day となる。患者 1 名あたりの平均投与量が、600mg/day を超える 11 医療機関においても、超過の原因は、購入のタイミングによる院内在庫分が含まれたためであり、異常納入ではないことが確認されている。

次回委員会開催について：

第 28 回クロザリル適正使用委員会は、12 月 15 日（火）午後 7 時に開催する。

以上をもって本日の議事すべてを終了したので、議長は午後 9 時 18 分閉会を宣言した。議事の経過の要領及び結果を明確にするため本議事録を作り、議長及び出席委員 1 名は記名捺印する。

2015 年（平成 27 年）9 月 16 日

クロザリル適正使用委員会
議長 山内 俊雄
委員 住吉 太幹