

クロザリル適正使用委員会
第 29 回会議事録

2016 年（平成 28 年）3 月 29 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	8 名
（委員長	1 名）
（学会有識者の医師及び薬剤師	5 名）
（生命倫理専門家	1 名）
（弁護士	1 名）

午後 7 時、委員会開催に先立ち、ノバルティスファーマ（中枢神経領域事業部・事業部長）から、挨拶と PMS の回収状況についての説明と御礼がなされた。次に、生命倫理専門家及び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。

議長の指示を受けて、今回は、議題 2：登録要請に対する審議より議事が進行された。

登録要請に対する審議：

1. 専門医資格を有していない医師の直接審議

議長は、配布資料に基づき、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 7 名（内 3 名は 2 月に実施した精神科専門委員による査読審議の結果、委員会での再審議が必要と判断された医師）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慎重に審議した結果、7 名中 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。残り 3 名の内 1 名は、提出されたケースレポートの 3 例目の記述が不足していると判断され、詳細な記載がされたケースレポート 1 例分の追加提出を要請することとなった。また、1 名は、12 報の論文が提出されているが症例報告がなく、かつ 12 論文のうち統合失調症の臨床経験が分かるのは 1 論文のみであることから、直接患者様を診療されたことが確認できるケースレポートを提出していただくのが妥当と判断され、ケースレポート 3 例分の追加提出を要請することとなった。残り 1 名は、ケースレポート 2 例と論文 2 報が提出されているが、提出された論文がアルツハイマーと自閉症スペクトラムの報告であり、統合失調症の診断能力が学会専門医と同等以上であると判断するために、ケースレポート 1 例分の追加提出を要請することとなった。

2. 次に議長は、CPMS へ登録要請した新規 9 施設（4 医療機関と 5 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

録要請（合計 104 名：CPMS 登録医 5 名、クロザリル管理薬剤師 13 名、コーディネーター業務担当者 75 名及び兼任者 11 名）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。

審議事項：

1. 患者家族からの要望への対応結果（継続）

議長の指示に基づき、CPMS センターから、第 28 回委員会（2015/12/15）で報告された、身体合併症で他の病院に入院したときの対応についての患者ご家族からのご要望に対して実施した対応が説明され、これについて審議がなされた。

・ CPMS センターと病院薬剤師の委員の両者で、CPMS センターのオペレーターの通話記録を確認した。その後、病院薬剤師の委員から今回の事例に対し実際の対応をした薬剤師に対し、電話による状況の聞き取りがされた。その結果、患者ご家族からの要望書に記載されていることと、薬剤師の対応の間に隔たりがあることが分かった。

・ 第 28 回委員会において、今回の事例を eCPMS 上の FAQ サイトへ追加掲載することとされていたが、対応した薬剤師と患者ご家族の受け取り方に隔たりがあることが確認されたため、今回の事例に特化した FAQ ではなく、一般的な内容での FAQ が CPMS センターにより作成され、CPMS センターホームページ及び CPMS ニュースに掲載された。当該 FAQ は掲載前に病院薬剤師の委員により確認されたものである。なお、当該 FAQ 中に重複診療についての記載があるが、どのような場合に重複診療になるのか本委員会の中では結論が出なかったため、委員会終了後、重複診療について確認が取れ次第、必要に応じて FAQ を修正することとする。

審議の結果、上記の対応について満場一致で承認された。

2. e-CPMS データからの再投与検討審議基準見直しの方向性（継続）

議長指示に基づき、ノバルティスファーマ担当者は、第 27 回委員会（2015/9/16）の指示（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）に基づき再検討した結果を報告した。

報告内容に対し委員から下記の意見が述べられた。

・ 第 27 回委員会での指示に基づく解析結果とは言えない。正規分布したものをそのまま計算して標準化していない。第 27 回委員会では、1 人のデータを標準正規分布に置き換え、平均値を 1 にとった値にするようコメントをした。平均値を 1 にして、それに相当して SD（標準偏差）を平均値の何分のいくらかと標準化正規分布に置き換えることで、もとのデータの平均値の差を吸収できる。まずその作業が必要である。最低値と SD の比較も、差で見るとではなく、何 SD に相当するかというように比で見ることが必要であり、最低値と標準化した SD との比がどのくらいかということを見なければならない。最低値が平均値とどの程度離れていて、それが SD の何倍に相当するかを Green と Yellow で確認し、

同じようになれば、どちらも同じ生理的変動を示していることが言え、独立した Yellow 発現状況は偶発的生理的変更による可能性と考えることが出来る。

審議の結果、委員会は、ノバルティス ファーマに対して、上記の意見に基づき再度検討し、その結果を今後の委員会で報告することを指示した。

3. 適正使用ガイドンス改訂に伴う CPMS 運用手順改訂について

議長 の指示を受けて、ノバルティスファーマは「クロザピン適正使用ガイドンス」(以下ガイドンスと記載)及び「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」(以下マニュアルと記載)の改訂箇所の概略について説明をした。

なお、「ガイドンス」及び「マニュアル」の改訂に関しては、第 27 回委員会 (2015/9/16)で承認され、日本臨床精神神経薬理学会クロザピン (クロザリル) 委員会で検討され改訂されたものである。

(改訂箇所概要)

- ・ 2015 年 9 月改訂添付文書と整合を取った
- ・ COI を付記した
- ・ 「有効性の検討」を「開発の経緯」とした
- ・ 抗精神病薬の死亡リスク、再入院リスクを追加した
- ・ 副作用情報を更新した
- ・ 副作用マネジメントを更新した
- ・ マニュアルに記載されている薬剤を更新した
- ・ 血液内科医との連携についてより明確にした

→ 「原則」に加え「血液内科医の指導の元、登録している精神科医が治療することも可」とした

また、議長より改訂のタイムラインを確認されたが、事務局は、CPMS 運用手順の改訂と並行する形で動いており、早ければ 6 月上旬、遅くとも 6 月末には改訂版完成というスケジュールで進めていることを説明された。

審議の結果、改訂のタイムラインを含め、上記の改訂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、上記のガイドンスとマニュアルの改訂に伴う CPMS 運用手順書の改訂について、下記の具体的な改訂案につき審議を求めた。

・ 連携先医療機関の要件 (CPMS 運用手順書 p10) の改訂：これまでの要件 (以下、要件 A とする)に加え、「血液内科医が常勤していること」かつ「CPMS 登録医療機関に対して、常に血液内科医のアドバイス (緊急時には、血液内科医が CPMS 登録医療機関の精神科医と連携して患者治療をすることを含む) を提供することを文書 (提携文書) で交わした上で連携を行っていること。」という要件 (以下、要件 B とする) を追加し、連携先医療機関としてどちらかの要件を満たしていれば CPMS 登録要請を可能する。

審議の結果、以下の条件を満たした改訂案を作成し、議長確認を経た上で稟議にて承認審

議に諮ることとなった。

・原則要件 A とするが、次の条件を満たす場合は要件 B も可とする。

：血液内科医による治療が必要な緊急時には、患者を連携先医療機関に搬送して CPMS 登録医療機関の精神科医と共に治療にあたるか、もしくは、連携先医療機関の血液内科医が CPMS 登録医療機関で精神科医と共に治療にあたること

4. 非学会専門医の登録審議手順について

議長の指示により、事務局は、非学会専門医の登録審議手順について現在の流れを説明し、当該登録手順について、以下の改訂提案を行った。

・医療機関の登録要件に関わる非学会専門医の登録可否審議を、登録要請医療機関の学会専門医の人数に関わらず査読審議でも可とし、登録審議の流れを一本化する。

審議の結果、上記の提案は満場一致で承認された。

報告事項：

議長の指示により、事務局は、第 28 回クロザリル適正使用委員会（2015/12/15）後の状況について、以下の通り報告した。

1. CPMS センターからの報告

2016 年 2 月 29 日時点での CPMS 登録医療機関数は 342 施設、登録患者数は 4,176 名である。CPMS 遵守状況の報告については、本年 1 月 1 日から 2 月 29 日時点での CPMS 違反は 35 件である。違反内容は、血液検査の報告遅延が 28 件、検査未実施が 7 件である。併せて、過去の CPMS 遵守状況についても報告された。2009 年 7 月 29 日から 2015 年末までの合計の違反内容は、血液検査の報告遅延が 1,083 件、検査未実施が 70 件、血糖モニタリング警告 23 件、その他 10 件であった。

続いて、CPMS センターから海外でクロザピンを服薬していた患者様について下記 2 件の報告がされた。

- ・ A 大学病院での海外クロザピン服薬患者
- ・ B 病院におけるクロザピン服薬（個人輸入）患者

両ケースとも血液検査で異常はなく、安全性上問題ないことが確認されていることが報告された。

2. 市販後副作用情報

承認後から 2016 年 2 月 29 日までの無顆粒球症、心筋炎／心筋症の情報は以下の通りである。

- ・無顆粒球症は、40 例 40 件（使用成績調査 22 件、自発報告・その他 18 件）で、その内 7 件は調査中である。
- ・心筋炎／心筋症は 21 例 21 件（使用成績調査 5 件、自発報告・その他 16 件）で、その内 8 件は調査中である。

3. 医療機関の登録／公表状況

2016年2月末時点でのCPMS登録済みの医療機関は、342施設（前回委員会報告時332施設）である。その内、285施設（前回279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、422施設である（前回410施設）。

また、前回委員会まではCPMS登録医療機関リスト中に、委員会HPでの公表承諾有無を示す丸印を記載していたが、今回委員会より、患者登録の有無を示す丸印のみを記載することとした。

4. 1月、2月度審議（稟議）結果

1月度の登録要請医療機関及び医療従事者：稟議決済（2016年1月27日付）承認

2月度の登録要請医療機関及び医療従事者：稟議決済（2016年2月24日付）承認

5. 定期的（1年毎）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確認（1年毎）の2015年度（2015年1月～12月）の対象施設は379施設（311医療機関、68保険薬局）である。その内、377施設（310医療機関、67保険薬局）について確認業務が終了した。また、2015年12月9日から2016年3月9日までの調査において、2施設（1医療機関、1保険薬局）が登録要件を満たしていないことが定期要件確認作業を通じて確認された。

6. CPMS登録医療機関の流通管理状況

2016年2月末時点で、CPMS登録医療機関及び保管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342施設の内、購入施設は293施設であり、CPMS登録保険薬局では、59施設が購入している。

調剤患者総数に対する6カ月の平均投与量を換算すると、患者1名あたり341.3mg/dayとなる。

次回委員会開催について：

第30回クロザリル適正使用委員会は、6月16日（木）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2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。

2016年（平成28年）3月29日

クロザリル適正使用委員会

議長 山内 俊雄

委員 神田 善伸