

## クロザリル適正使用委員会

### 第 51 回会議事録

日本精神神経学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会及び日本統合失調症学会の 4 学会より、血液検査間隔の延長及び血球減少によるクロザリル投与中止後の CPMS の再投与条件の緩和に関する要望書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出された。その内容は、クロザリル（以下、本剤）は治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であることから、より多くの治療抵抗性統合失調症患者が本剤による治療を受けることができるよう、血液検査間隔の延長や中止後の再投与の基準の緩和を求めるものであった。この学会要望を基に 2021 年 5 月 24 日に開催された令和 3 年度 第 7 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、安全対策調査会）にて本剤の添付文書の改訂が検討され、2021 年 6 月 3 日に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（以下、薬生安通知）により改訂指示が発出される予定となった。厚生労働省及び学会からノバルティスファーマに対し、当該薬生安通知の発出と同日に添付文書の改訂と新基準での運用を開始できるよう、添付文書の改訂に対応して速やかに CPMS 運用手順を改訂し医療従事者へ情報提供するよう強い要望を受けた。この要望を受けて、CPMS 運用手順の改訂と改訂後の当委員会の対応を審議するため、2021 年 5 月 25 日に臨時委員会を開催した。

なお、新型コロナウイルス感染拡大の状況を受け、今回の委員会はオンライン（Microsoft Teams）形式で実施した。

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	6 名）
（生命倫理専門家	1 名）
（弁護士	1 名）
欠席委員数	1 名

午後 6 時 34 分、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。

審議事項：

1. 学会要望を受けた CPMS 運用手順の改訂について

議長の指示により、事務局及びノバルティスファーマから、本件のこれまでの経緯（4 学会の要望書、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の調査結果報告書、添付文書改訂案の内容）の説明とノバルティスファーマが傍聴した安全対策調査会（2021 年 5 月 24 日開催）で本剤の添付文書改訂案が支持されたことが報告された。

① 再投与検討基準の緩和について

議長の指示により、事務局は CPMS 運用手順 第 11.2 項で規定されている、血液検査結果による投与中止後本剤の再投与妥当性を検討する基準の改訂案を提出し、本改訂案が、学会要望に基づき、学会の代表者、厚生労働省、PMDA、及びノバルティスファーマによる検討を経て提案されるものであり、再投与検討基準改訂案の概要は下表の通りであること及び改訂の理由を説明した。

	現行の基準	改訂後の基準（提案）
1	白血球数 3,000/mm <sup>3</sup> 未満または好中球数 1,500/mm <sup>3</sup> 未満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	削除
2	無顆粒球症(好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満)まで至っていないこと	削除
3	CPMS 登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連が <u>否定されている</u> こと	CPMS 登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連が <u>ない</u> と考えられること
4	患者または代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること	変更なし

また、事務局は、薬生安通知で改訂が予定されている添付文書の改訂箇所のうち再投与に関わる事項として、2. 禁忌、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意の各項の内容を説明し、また、添付文書改訂後にノバルティスファーマが実施する安全対策として、再投与検討基準改訂の影響を確認するため、血液検査結果による投与中止後に本剤が再投与された患者の副作用発現状況等の情報を収集する予定であることを報告した。

続いて、議長は本改訂に伴う安全性上の懸念・問題点の検討、及び改訂の可否について審議を求めた。

本改訂案について、本委員会に先立ち事務局から各委員に送付された本審議事項に関する事前説明資料を基に各委員からあらかじめ提出されていた質問と意見、これらに対してあらかじめ各委員に送付されていたノバルティスファーマの回答、添付文書改訂案との関連、再投与検討申請書書式の内容等も含めて慎重に審議した結果、再投与による一定のリスクは存在するものの、代替え薬がない状況においては、患者・代諾者が無顆粒球症等の副作用を十分に理解した上で本剤による治療を望む場合、一律の基準により治療の機会が失われることを防ぐため、今回の再投与検討基準の緩和は妥当であるとの結論に至り、提案通り再投与検討基準を改訂することが満場一致で承認された。

## ② 再投与検討基準の改訂後における委員会での審議について

### a 再投与検討依頼に対する委員会での再投与の妥当性の審議について

議長の指示により、事務局は、再投与検討基準の改訂後に再投与の妥当性の検討が依頼された際の委員会での審議に関する以下Ⅰ及びⅡの事項について、規制当局やノバルティスファーマの見解を説明し、議長は各事項に対する委員会での審議実施の是非について審議を求めた。

#### I. 再投与検討基準の改訂後、委員会で再投与可否の審議を継続することの是非

事務局は、規制当局及びノバルティスファーマは、再投与検討基準の改訂後も、引き続き委員会での再投与可否の審議が必要と考えていることを報告した。

審議の結果、当委員会は CPMS 登録医療機関が CPMS 運用手順を遵守して本剤を使用していることを監視及び指導する立場であるため、申請者（CPMS 登録医）が、本剤の再投与が可能と判断した根拠や再投与に対するリスクとベネフィットの申請者の考え方、顆粒球減少が再度発現した場合に備えた申請者の院内の体制及び血液内科医との連携体制などを基に、申請者の判断の妥当性を当委員会で慎重に審査することが必要であるとの観点から、再投与検討基準の改訂後においても、本剤の再投与の可否を当委員会で審議することが満場一致で承認された。

#### II. 再投与時の入院の要否を委員会で審議することの是非

事務局は、本件は PMDA のクロザピンに関する調査結果報告書（2021年4月23日付）で報告されている専門委員から示された意見（一定の条件が満たされれば外来でも安全性は担保できる。）に基づく提案であり、ノバルティスファーマの見解として、一定の基準を設けることで、当委員会での再投与時の入院要否の審議は可能と考えていることを報告した。

審議の結果、再投与時の入院・外来の判断は、患者の精神症状や背景などを把握している申請者の判断が優先されるべき事項であるが、当委員会はその判断の内容や根拠の妥当性を審議するという立場であることに鑑み、再投与検討基準の改訂後において、再投与時の入院・外来の可否を当委員会で審議することが満場一致で承認された。

また、議長の指示により、事務局は CPMS 運用手順 第 11.2 項「血液検査結果による投与中止後の再投与の検討」、及び、第 12.1 項「血液検査の結果により投与を中止した場合」について、上記①及び②a の委員会決議に従いこれらの条項を修正する改訂案を提案した。議長は本改訂案に対する審議を求め、審議の結果、CPMS 運用手順第 11.2 項と第 12.1 項を提案どおり改訂することが満場一致で承認された。

b 委員会が再投与の可否を審議する際の再投与基準について

議長の指示により、事務局は、再投与検討基準の改訂後に CPMS 登録医療機関が本剤再投与の妥当性の検討を当委員会へ依頼する場合の申請書のひな型の案、及び当該申請に基づいて当委員会で審議する際の再投与基準の案を提示しこれらについて説明がなされた。

申請書案及び当委員会の再投与基準案について活発な議論が行われたが、決定には至らなかったため、事務局から改めて提案を行うことが議長より提案され、満場一致で承された。

c 再投与時の入院・外来の可否を審議する際の入院・外来の基準について

議長の指示により、事務局は、CPMS 登録医療機関が外来通院での投与再開を希望する場合に使用する申請書のひな型の案、及び当該申請に基づいて当委員会で審議する際の入院・外来の基準案を提示しこれらについて以下のとおり説明がなされた。

再投与時の入院・外来通院の可否についての当委員会の入院・外来の基準案は、CPMS 運用手順 第 15 項「外来治療への移行について」で規定されている要件に、患者の状態、既往歴、併用薬の使用状況、初発時の顆粒球減少の発症時期を考慮した要件を加え、また、PMDA のクロザピンに関する調査結果報告書（2021 年 4 月 23 日付）で報告されている専門委員から示された意見をもとにした提案である。

審議の結果、入院・外来の基準は満場一致で提案どおり承認された。

### ③ CPMS 運用手順(全体)の改訂について

議長の指示により、事務局は今回の添付文書改訂の概要、及び CPMS 運用手順の改訂内容を以下のとおり説明し、これらの改訂を反映する CPMS 運用手順の改訂案を提示した。議長は CPMS 運用手順の改訂案について審議を求めた。

#### 【添付文書改訂の概要】

- 本剤投与開始 52 週以降の血液検査間隔
- 白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与
- 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者に対する本剤の投与

#### 【CPMS 運用手順の改訂内容】

- 添付文書の改訂に準じて実施する改訂
- 本日の委員会の審議事項で承認された内容についての改訂
- その他、一部記載整備

審議の結果、CPMS 運用手順の改訂は満場一致で提案どおり承認された。

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 4 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 名は記名押印する。

2021 年 5 月 25 日

クロザリル適正使用委員会  
議長 山内 俊雄  
委員 石郷岡 純