

クロザリル適正使用委員会

第 53 回委員会議事録

2021 年 9 月 28 日、午後 6 時 37 分より委員会を開催した。なお、新型コロナウイルス感染拡大の状況を受け、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

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. A 病院からの要望（訪日外国人へのクロザリル特例処方について）（継続）

議長の指示により、事務局は、第 46 回クロザリル適正使用委員会（2020 年 7 月 9 日開催）からの継続審議事項である「訪日外国人に対するクロザピン処方に関する A 病院からの要望書（2020 年 1 月 17 日付）」について、経緯、当局への相談及びこれまでの当委員会での議論の内容を説明し、第 52 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 6 月 22 日開催）で各委員から出された意見を踏まえてノバルティスファーマが作成した CPMS 運用手順（第 14.2.1 項 転入）の改訂案を報告し、議長は本改訂案に対する審議を求めた。

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等も含めて慎重に審議した結果、①海外にてクロザリル（以下、本剤）を服用していた患者でも、国内において本剤による継続的な治療を行う場合は、これまで通り新規患者と同様の扱いになるため所定の手続きをすること、②ただし、海外にて本剤を服用している患者が、訪日中に本剤を緊急に処方しなければ精神症状の悪化が懸念されるような状況に陥り、患者への本剤の投与について CPMS 運用手順に定める手順及び基準に従うことが困難であると考えられる場合において、CPMS 登録医療機関及び CPMS 登録医の判断と責任の

下、本剤による国内での継続的な治療を目的とせず、倫理的な観点から一時的かつ短期的に必要な最小限の量を処方する場合はこの限りではないとすること、③かかる特例処方を行うにあたっては本剤の投与による副作用への対策を含む本剤使用の安全性を確保するため必要かつ適切な措置を講じるべきこと、及び④特例処方後の当委員会への報告事項に、処方量及び処方日数を含めること、⑤上述の各事項を反映して CPMS 運用手順を改訂することが満場一致で確認され、CPMS 運用手順第 14.2.1 項の改訂案は、「行った内容（患者背景・処方時の状況・行った処置等）」の記載を「行った内容（患者背景・処方時の状況・行った処置（処方量・日数を含む）等）」と修正したうえで、満場一致で提案どおり承認された。

2. CPMS 違反施設の対応

① B 病院の対応

議長の指示により、事務局は、第 50 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 4 月 6 日臨時開催）で決定した B 病院の CPMS 違反（本剤投与患者の血液検査結果が無顆粒球症の値まで減少していたにも関わらず、血液内科医への相談及び eCPMS への報告を怠るとともに、CPMS センターに虚偽の報告をしていた件）への対応の進捗状況について、以下の通り報告した。

本日までに、下記【B 病院の CPMS 違反への対応】のうち、1) ～4) までが完了した。また、本件に直接関わった CPMS 登録医（以下、C 医師）は 5) 及び 6) の対応も完了しており、CPMS コーディネート業務担当者（以下、D 氏）は、5) 及び 6) の対応待ちである。C 医師については、当委員会が求めた全ての対応が完了されたことから、議長は C 医師の eCPMS 使用権限停止の解除について審議を求めた。審議の結果、C 医師の eCPMS 使用権限停止を解除することが満場一致で承認された。

また、D 氏については、5) 及び 6) の対応完了が確認でき次第、委員長の稟議によって eCPMS 使用権限停止解除の可否について決裁することが満場一致で了承された。

続いて、事務局は 7) で CPMS ニュースに掲載予定の記事を提案し、議長は記事案について確認を求めた。確認の結果、提案された記事案を CPMS ニュースに掲載することが満場一致で了承された。

【B 病院の CPMS 違反への対応】

施設への対応：

- 1) 当委員会から施設の院長に対する警告書の発出
- 2) 誓約書提出の要請

本件に直接関わった CPMS 登録医及び CPMS コーディネート業務担当者への対応：

- 3) 当委員会からの警告書の発出
- 4) eCPMS 使用権限の 3 ヶ月間の停止
- 5) クロザリル講習（Web 講習）の再受講の要請
- 6) 誓約書提出の要請

その他の対応：

- 7) 本件の顛末を「CPMS ニュース」に掲載して、他の CPMS 登録医療機関に注意を喚起すること

② E 病院の対応

議長の指示により、事務局は、第 50 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 4 月 6 日臨時開催）で決定した E 病院の CPMS 違反（1 週間に 1 回の頻度で血液検査を実施中の患者で、退院時に血液検査を実施せずに本剤を処方したため、規定の血液検査日の処方と合わせて 7 日分が重複して（14 日分）処方されており、CPMS センターに虚偽の報告をしていた件）への対応状況について、以下の通り報告した。

第 52 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 6 月 22 日開催）で決定した通り、E 病院の院長（F 医師）へ当委員会から警告書を発出した。その後、改善策に従い、今後の運用を適切に行うことの誓約書が F 医師及び G 薬剤師から提出された。

以上で全ての対応が完了したため、E 病院の CPMS 違反への対応を終了することが満場一致で了承された。

③ H 病院の対応

議長の指示により、事務局は、第 52 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 6 月 22 日開催）で報告した、H 病院の I 医師が血液検査結果を改ざんし、eCPMS へ虚偽報告していた件への対応の進捗状況について、以下の通り報告した。

eCPMS へ虚偽報告を行っていた患者 2 名について、虚偽報告を行った日付及び実際の血液検査結果を報告するよう文書（2021 年 7 月 19 日付）で要請し、その後、要請に対する I 医師からの報告書（2021 年 8 月 2 日付）を受領した。報告書の概要は以下の通りである。

【該当患者 1】

- 本剤の投与開始から終了までに eCPMS へ血液検査結果を報告した計 179 回のうち 14 回が虚偽報告であった。（実際の血液検査結果による判定では、レッドが 1 回、イエローが 13 回であったが、全てグリーンの値として報告していた。）
- 当委員会からの要請（2021 年 6 月 14 日付）を受けて本剤の投与を中止した。

【該当患者 2】

- 本剤の投与開始から終了までに eCPMS へ血液検査結果を報告した計 73 回のうち 6 回が虚偽報告であった。（実際の血液検査結果による判定では、レッドが 1 回、イエローが 5 回であったが、レッドをイエローの値、イエローを全てグリーンの値として報告していた。）
- 本患者は上記の虚偽報告により本剤の投与を継続した後、その約 2 か月後に再度発現した顆粒球減少（血液検査結果レッド）により投与を中止した。

上記報告を受け、議長は H 病院及び I 医師への今後の対応について審議を求めた。審議の結果、以下の理由により、当事者である I 医師の CPMS 登録医の登録取り消しが妥当であるとし、事前に厚生労働省へ当委員会の議論を報告したうえで、当委員会が登録取消の発効日、登録取り消し事由、H 病院の現 CPMS 登録患者の取扱いなどを決定する CPMS 登録医の登録取り消しの手続を開始することを満場一致で承認した。

- 1) 血液検査の結果を改ざんして虚偽の数値を eCPMS に報告することは、CPMS 運用手順に違反する。
- 2) 血液検査の結果がレッドになったにも関わらず、虚偽報告をおこなって投与を継続するという行為は、患者の生命に関わる非常に重大な CPMS 運用手順違反である。
- 3) 血液検査の結果がレッドになった 2 件以外も含め、虚偽報告をおこなっている回数が合計 20 回と多いことは、重大な CPMS 運用手順違反である。
- 4) 上述の 1) ないし 3) の CPMS 運用手順違反の事実は、CPMS 登録医としての適格性が欠如していると言わざるを得ない。

なお、H 病院では現在も本剤の投与を継続している患者が複数人いることや、本件は特定の医療従事者による違反であることなどから、患者に不利益が生じないよう施設の処分については追って審議することになった。

また、議長の指示により、事務局は上記 eCPMS への虚偽報告とは別の違反が H 病院で発覚したこと及びその経緯を報告した。

血液検査の結果がレッドとなり投与を中止した患者（上記違反で報告した該当患者 1）に対し、CPMS 運用手順に定められた再投与の検討依頼を経ず、無許可で eCPMS に再登録し、本剤を再投与していた。当該患者は eCPMS への虚偽報告により、レッドになった血液検査の結果が記録されていなかったため、eCPMS システムで検知できず、再登録された。事務局及び CPMS センターから H 病院へ本剤の投与の中止を要請し、当該患者への投与が中止されていることを確認した。

本件は本委員会の開催直前に発覚した違反であるため、詳しい状況を確認した後、eCPMS への虚偽報告の対応とは区別して対応を検討することが満場一致で了承された。

3. CPMS 登録時のケーススタディーの発展的解消の提案

議長の指示により事務局は、CPMS 運用手順に定められた、医療機関及び保険薬局の CPMS 登録要件であるケーススタディー（台詞の読み合わせによる医療連携・疑義照会手順の確認・ロールプレイ）を、以下の【理由】から発展的に解消し、それらの動画をクロザリル講習（Web 講習）の一部に組み込む変更を提案した。

【理由】

- クロザリル講習（Web 講習）の一部に組み込むことで、ケーススタディーに参加した一部の医療従事者だけでなく、CPMS に登録する全ての医療従事者が医療連携・疑義照会の流れ・重要性について理解できること。
- これまでに医療連携及び疑義照会による重大な問題は報告されていないこと。
- 連携医師（血液内科医等及び糖尿病内科医）や本剤処方元医療機関のコーディネーター業務担当者との日程調整が難しく、ケーススタディー当日の参加率が低いこと。（連携する医療従事者には事前にケーススタディーについて説明し、理解を得ている。）

議長は事務局からの上記提案について審議を求め、審議の結果、CPMS 運用手順で医療機関及び保険薬局の CPMS 登録要件となっているケーススタディーを発展的に解消し、それらの動画をクロザリル講習（Web 講習）の一部に組み込む変更を行うことが満場一致で承認された。

本変更には CPMS 運用手順の改訂が必要なため、事務局は次回以降のクロザリル適正使用委員会で CPMS 運用手順の改訂案を提案する予定である。

4. CPMS 登録関係様式（様式 10/10-2）の改訂提案

議長の指示により、事務局は、医療機関が CPMS への登録を要請する際、当委員会に提出する書類である「様式 10 医療機関の CPMS 登録要件確認書」及び「様式 10-2 医療機関の CPMS 登録要件確認書（CPMS 登録通院医療機関用）」を以下の【理由】から、【変更点】の通り改訂することを提案した。

【変更点】

- 様式 10 及び様式 10-2 から連携医師の署名に関する部分を削除し、連携医師の署名の意味を明記した新たな様式を作成する。
- 上記に伴う記載整備を行う。

【理由】

- 現行の様式は 1 つの書類に最大 3 名の医師の署名を記載する形式であり、記載欄を間違えることがあるため、書類の煩雑さを解消する。

- 現行の様式は連携医師から署名を取得する意味が不明確であるため、医療連携に承諾する書類であることを明確にする。
- 本剤発売当初に想定していなかった、1つのCPMS登録医療機関が複数の連携先医療機関と連携する事例が増えているため、連携先医療機関の追加に対応が可能な書類にする。

議長は事務局からの上記提案について審議を求め、審議の結果、様式10及び様式10-2を提案に沿って改訂することが満場一致で承認された。

5. 再投与検討依頼に対する審議結果の報告

議長の指示により、事務局は、2021年6月3日のCPMS運用手順の改訂により再投与検討基準が緩和された後に提出された、血液検査の結果により本剤の投与を中止した患者への再投与の検討依頼の内容とその審議結果を報告した。

本日までに提出された計10件の申請は、全て再投与が許可されており、そのうち7件はCPMS運用手順改訂前の再投与検討基準では再投与の検討依頼ができないケースであった。また、再投与が許可された10名中9名の患者で再投与が行われ、現在も投与が継続されている。

この報告は満場一致で了承された。

なお、委員から、事務局に対し、今後再投与した患者の副作用など再投与後の結果を委員会に報告して欲しいとの要請があり、事務局は、6月3日の再投与検討基準の緩和を受け、今回の委員会より定例報告2.市販後副作用情報において、本剤を再投与された患者で血液検査の結果が再度レッドになった患者について報告していく予定であることを報告した。

6. 査読審議会で承認となった、専門医資格を有していない医師の登録承認の報告

議長の指示により、事務局は、専門医資格を有していない医師の審査・承認について、委員長と3名の精神科領域の専門委員により2021年9月17日に開催された査読審議会及びその後の再審議において、現在までに8名の医師が専門医と同等以上の知見を有すると認められたことを報告し、これらの医師のCPMS登録が満場一致で承認された。

定例報告：

議長の指示により、事務局は、第 52 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 6 月 22 日開催）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

前回の委員会で報告した、血液検査を実施せずに本剤の投与を継続している可能性がある施設について後日確認したところ、当該患者は血液検査の結果が重度のイエローとなり週 2 回以上の血液検査が必要であったが、既に本剤の投与を中止していたため検査を行わなかったとのことであった。そのため、血液検査を実施せずに本剤の投与を継続している事例ではなかったこと、及びそれを受けて、第 52 回クロザリル適正使用委員会（2021 年 6 月 22 日開催）で委員会より指示された当該施設に対する状況確認の質問状の発出を中止したことを報告した。

また、本年 4 月以降に学会提言に基づく CPMS 緊急対応により血液検査間隔を延長した患者数や本年 6 月の添付文書改訂に伴い血液検査を 4 週間隔に移行した患者数などを報告した。それぞれ約 800 例及び約 3000 例であり、副作用報告数の急激な増加等の傾向は見られていない。

続いて、海外でクロザピンによる治療を開始し、帰国後にクロザリルによる治療を行っている日本人患者について報告した。現在も問題なく投与継続中である。

2021 年 8 月 31 日時点での CPMS 登録医療機関数は 577 施設、登録患者数は 12,750 名である。CPMS 遵守状況の報告について、2021 年 1 月 1 日から 8 月 31 日までの CPMS 違反は、血液検査の報告遅延が 160 件、検査未実施が 11 件、その他が 2 件（これは、審議事項 2. ①B 病院の CPMS 違反及び②C 病院の CPMS 違反である。）の計 173 件、また、血糖モニタリング警告が 1 件であった。なお、新型コロナウイルス感染症対策として、学会提言に基づく CPMS 緊急対応実施期間中の対象地域は、違反の報告対象から全て除外しているため、上記の CPMS 違反の件数には含まれていない。

2. 市販後副作用情報

承認後から 2021 年 8 月 31 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 116 例 116 件である。
- 心筋炎／心筋症は 66 例 66 件である。

無顆粒球症、心筋炎・心筋症ともに急激な増加等の傾向は見られていない。

2021年6月3日に行われた本剤の添付文書及びCPMS運用手順の改訂に伴い、血液検査間隔や再投与検討基準が緩和されたことを受けて、追加の安全性モニタリングとして、無顆粒球症の症例に加え、血液検査の結果がレッドとなった症例の監視を開始している。報告数や事象の発現背景を一定期間監視していく予定である。

3. 医療機関の登録／公表状況

2021年8月30日時点でのCPMS登録済みの医療機関は、577施設（第52回委員会報告時：572施設）である。その内、514施設（第52回委員会報告時：509施設）でeCPMSへの患者登録実績がある。

4. 2021年6月～8月審議（稟議）結果

- 「クロザリル再投与に関する検討依頼書」の改訂に対する審議
稟議決裁（2021年6月2日付）承認
- 2021年6月度前半の登録要請医療機関及び医療従事者
稟議決裁（2021年6月8日付）承認
- 2021年6月度後半の登録要請医療機関及び医療従事者
稟議決裁（2021年6月21日付）承認
- 第49回クロザリル適正使用委員会議事録に対する審議
稟議決裁（2021年7月12日付）承認
- 2021年7月度前半の登録要請医療機関及び医療従事者
稟議決裁（2021年7月7日付）承認
- 2021年7月度後半の登録要請医療機関及び医療従事者
稟議決裁（2021年7月21日付）承認
- 第50回クロザリル適正使用委員会議事録に対する審議
稟議決裁（2021年8月10日付）承認
- 2021年8月度前半の登録要請医療機関及び医療従事者
稟議決裁（2021年8月5日付）承認
- 2021年8月度後半の登録要請医療機関及び医療従事者
稟議決裁（2021年8月23日付）承認

5. 定期的（1年毎）施設登録要件確認状況

2021年9月13日現在、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）における2021年1月～8月までの対象施設は618施設（400医療機関、218保険薬局）である。その内、542施設（349医療機関、193保険薬局）の確認業務が終了した。

また、2021年1月1日から2021年9月13日までの本調査において、定期要件確認作業を通じて登録要件を満たしていないことが確認された施設は6施設（5医療機関、1保険薬局）である。

なお、定期的確認外ではあるが、上記期間中に施設からの自主的なCPMS登録医療従事者の登録削除申請により認定停止となった施設は7施設（7医療機関、保険薬局なし）である。

6. CPMS登録医療機関の流通管理状況

2021年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への納入はなかった。

また、医療機関では441施設、保険薬局では207施設が本剤を購入している。

購入量を調剤患者総数に対する6ヵ月の平均投与量に換算すると、患者1名あたり373.236 mg/dayとなる。

次回委員会開催について：

第54回クロザリル適正使用委員会は、2021年12月21日（火）午後6時30分から開催する。

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34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。

2021年9月28日

クロザリル適正使用委員会
議長 山内 俊雄
委員 樋口 範雄