

クロザピンの無顆粒球症等に係る血液モニタリング及び再投与について
令和3年度第7回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和3年7月9日
医薬安全対策課

1. 背景

クロザピン(販売名:クロザリル、以下、「本剤」という。)は、「治療抵抗性統合失調症」を効能・効果とする医薬品であり、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順である、クロザリル患者モニタリングサービス(以下、「CPMS」)による患者モニタリングを主とした安全対策が行われている。

本剤の添付文書及びCPMS運用手順では、投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回、26週間以降は2週に1回の血液検査を実施することが規定されている。また、本剤の添付文書では、「CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことがある患者」「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」が禁忌に設定されている。一方、CPMS運用手順では、以下4つの条件を満たした場合にクロザリル適正使用委員会^注における審議を行った上で、本剤の再投与を許容する場合があることが規定されており、実運用されている。

- ・ 条件1:白血球数 3,000 /mm³ 未満又は好中球数 1,500 /mm³ 未満で本剤を中止するまで、本剤の投与開始から18週間以上が経過していること
- ・ 条件2:無顆粒球症(好中球数 500 /mm³ 未満)まで至っていないこと
- ・ 条件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否定されていること
- ・ 条件4:患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること

注:製造販売業者であるノバルティスファーマが委託する、有識者(医師、薬剤師、生命倫理、法律の専門家など)からなる第三者委員会であり、CPMS運用の適正性の監視及び指導、CPMS運用手順の改訂の承認等の業務を行う。

- 令和3年3月、日本精神神経学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会及び日本統合失調症学会より、(1)投与開始 52週以降の血液検査間隔を4週に1回とすること、(2)投与中止基準に該当して投与を中止した後、CPMS登録医により本剤と発現した白血球数又は好中球数減少との関連がない

と考えられる場合等には再投与できるようにすること、(3)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も投与可能とすること、を求める要望書が提出されたことから、検査間隔や禁忌等の見直しを検討した。

2. 調査会での検討結果

海外添付文書の記載状況、公表文献、関連ガイドライン、国内外の標準的教科書、本邦における無顆粒球症等の発現状況、再投与の状況等を踏まえ、以下の理由等から、投与開始 52 週以降の血液検査間隔を 4 週に 1 回とすること、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も投与可能とすることについて、差し支えないと判断された。また、再投与の検討条件についても、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ないと考えられており、患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ているならば、クロザリル適正使用委員会における審議を行った上で再投与を行うことが可能となるよう、CPMS 運用手順を変更することについて差し支えないと判断された。

- 本邦における好中球数減少及び無顆粒球症の発現割合は海外における発現割合よりも高いと結論付けられない。
- 当初は 52 週以降の血液検査間隔が 2 週に 1 回であった海外の複数の国・地域において、4 週に 1 回と変更しても、明らかな問題は報告されていない。
- 緊急事態宣言下において 42 日まで血液検査間隔を延長した結果、新たな安全性の懸念は見られていない。
- 国内外で、実際に再投与が行われており、再投与例で明らかな問題は報告されていない。
- 本剤以外の要因によると考えられる無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴がクロザピン誘発性の無顆粒球症のリスクであるという報告はない。
- 海外の複数の国・地域では、本剤以外の要因によると考えられる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は禁忌に設定されておらず、臨床上明らかな問題は報告されていない。

3. 調査会での結果を受けて実施した措置 (別紙)

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、本剤について添付文書及び CPMS 運用手順の改訂指示通知を令和 3 年 6 月 3 日に発出した。



薬生安発 0603 第 1 号
令和 3 年 6 月 3 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」等の改訂について

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（令和 3 年 5 月 24 日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」等の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙のとおり、速やかに添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 52 条の 2 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、法第 52 条の 3 第 2 項に基づき独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て届出を行うこと。

クロザリル患者モニタリングサービス運用手順についても、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における審議結果を踏まえ、速やかに改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

別紙

【薬効分類】 1 1 7 精神神経用剤

【医薬品名】 クロザピン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付け薬生発0608第1号局長通知）に基づく改訂（新記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌</p> <p>CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止した<u>ことのある患者</u> [無顆粒球症が発現するおそれがある。]</p> <p><u>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</u> [無顆粒球症が発現するおそれがある。]</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満を示した場合（下表③の範囲）は、直ちに本剤の投与を中止した上で血液内科医に連絡し、下表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行</p>	<p>2. 禁忌</p> <p>CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止し、<u>CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者</u> [無顆粒球症が発現するおそれがある。]</p> <p>(削除)</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満を示した場合（下表③の範囲）は、直ちに本剤の投与を中止した上で、<u>CPMSで定められた血液内科医等に連絡し、</u>下表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血</p>

うとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。

白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復しても本剤を再投与してはならない。本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。

最初の26週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が1週間未満の場合には、その後の血液検査は2週間に1回の頻度で行うことができる。ただし、1週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より26週間は血液検査を週1回行うこと。

- ・下表①の範囲を維持
- ・白血球数が4,000/mm³未満3,500/mm³以上かつ好中球数が

液検査を週1回以上行うとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。

白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復してもCPMSで定められた再投与検討基準に該当しない限り本剤を再投与してはならない。再投与の可否についてはCPMSで定められた血液内科医等に相談すること。なお、再投与を行う場合、再投与開始から26週間は週1回の血液検査を行うこと。また、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、再投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。

最初の26週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が1週間未満の場合には、その後の血液検査は中断前の頻度で行うことができる。ただし、1週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。

- ・下表①の範囲を維持
- ・白血球数が4,000/mm³未満3,500/mm³以上かつ好中球数が

2,000/mm³以上となったが下表①の範囲に回復

表) 本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000以上 かつ2,000以上		投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、 <u>26週間以降は、条件を満たした場合に2週に1回の血液検査とすることができる。</u> ただし、2週に1回の血液検査に移行した後、4週間以上の投与中断があった場合には、 <u>再投与開始から26週間は週1回の血液検査を行うこと。</u>
②	3,000以上4,000未満 又は 1,500以上2,000未満		①の範囲に回復するまで血液検査を週2回以上行い、注意しながら投与継続可能。

2,000/mm³以上となったが下表①の範囲に回復

表) 本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000以上 かつ2,000以上		投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、 <u>条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。</u> ただし、2週に1回又は4週に1回の血液検査に移行した後、4週間以上の投与中断があった場合には、 <u>投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。</u>
②	3,000以上4,000未満 又は 1,500以上2,000未満		①の範囲に回復するまで血液検査を週2回以上行い、注意しながら投与継続可能。

③	3,000未満 又は1,500未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。 <u>回復後も再投与は行わない。</u> なお、 <u>少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うこと。</u>	③	3,000未満 又は1,500未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うこと。
<p>好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が3,000/mm³以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が1,000/mm³未満に回復した場合にのみ行うこと。</p> <p>血小板減少症の報告があるので、血小板数が50,000/mm³未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往症等のある患者 (新設)</p>			<p>好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が3,000/mm³以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、<u>CPMSで定められた血液内科医等</u>に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が1,000/mm³未満に回復した場合にのみ行うこと。</p> <p>血小板減少症の報告があるので、血小板数が50,000/mm³未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、<u>CPMSで定められた血液内科医等</u>に相談するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往症等のある患者 <u>CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことのある患者（CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者を除く）</u></p>		

無顆粒球症が発現するおそれがあるため、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。CPMSで定められた血液検査の中止基準により中止した後に再投与した患者では、無顆粒球症を含む血球減少関連の事象が初回投与時と比較し早期に再発し、重症例が多かったとの報告がある。

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CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。無顆粒球症が発現するおそれがある。