

1

クロザピンに係る血液モニタリング 及び再投与について

1. はじめに

クロザピン製剤（販売名：クロザリル錠。以下、「本剤」という。）は治療抵抗性統合失調症治療薬として使用されており、平成21（2009）年4月の製造販売承認時より、本剤により生じうる重篤な副作用である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」という。）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ます。

今般、令和3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」という。）での検討を踏まえて、血液モニタリング頻度や再投与検討基準等の見直しが行なわれましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

本剤は海外では1969年10月にオーストリアで初めて承認されましたが、1975年1月に承認されたフィンランドにおいて発売後6カ月間（投与患者数約3,000例）で死亡8例を含む16例の無顆粒球症の発現が報告されたことから、各国において本剤の一時販売停止又は開発中止の措置が行われました。その後、既存の抗精神病薬で治療困難な統合失調症患者に対する本剤の有効性が着目され、本剤投与による無顆粒球症の発現予防、早期発見及び治療を目的とした患者モニタリングを導入することにより、無顆粒球症による死亡率を減少させることが示されたとして、投与対象を他剤に反応性不良又は耐容性不良の統合失調症患者に限定して臨床開発が行われ、承認及び販売されました。

このような経緯があることから、上記のとおり、本邦でも製造販売承認時より、CPMSによる患者モニタリングが行われており、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ました。

また、添付文書の禁忌の項に、「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」が設定されていました。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、実際に運用されていました。

条件1：白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 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 ファーマ株式会社が設置した有識者（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。

こういった安全対策がとられていた中、令和3年3月、公益社団法人 日本精神神経学会、一般社団法人 日本臨床精神神経薬理学会、一般社団法人 日本神経精神薬理学会及び日本統合失調症学会の連名で、（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）CPMSの再投与検討条件を緩和すること、（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ました。

この要望書において、無顆粒球症の発現頻度は日本も諸外国も約1%であり、52週以降の発現は少なく、諸外国では4週に1回の検査間隔であることが示されました。また、現行のCPMS運用手順では、再投与を行う場合、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否定されている必要があるが、関連がないと考えられても完全に否定することは難しいこと等の見解が示されました。

厚生労働省では上記の学会からの要望を踏まえ、添付文書及びCPMS運用手順の見直しを検討することとしました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

今回、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、再投与の状況等を調査した結果は以下のとおりでした。

（1）投与開始52週以降の血液検査間隔

- 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。

（2）白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与

- 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。

（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対する本剤の投与

- 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。

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、以下の添付文書改訂を行って差し支えないと判断しました。

- 「重要な基本的注意」の項に、52週以降は4週に1回の血液検査とすることが可能である旨を追記する。
- 禁忌の項に設定されている「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」の記載を、「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、CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者」に変更するとともに、「重要な基本的注意」の項に、再投与の可否についてはCPMSで定められた血液内科医等と相談し検討するとともに、本剤の再投与を可能とする場合には、本剤の投与開始時と同様の血液検査モニタリングを実施する旨の注意喚起を追記する。
- 「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」を「禁忌」の項から削除し、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、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旨の注意喚起を追記する。

また、CPMS運用手順における再投与検討基準についても、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条件を変更して差し支えないといたしました。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、検査間隔の変更や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等への投与を行う際には、添付文書をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- 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）資料1-1～1-5
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_18697.html
- 「使用上の注意」等の改訂について（令和3年6月3日付け薬生安発0603第1号）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000787755.pdf>