

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5月24日
医薬安全対策課

1. 経緯

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る。

本邦では、以下の経緯から、2009年4月の製造販売承認時より、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。

- ・ 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、海外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、本邦での開発も中断されたこと。
- ・ 海外では、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、承認及び販売されていること。

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。(資料1-4、1-5)

○本剤の添付文書では、無顆粒球症が発現するおそれがあることから、「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。(資料1-4)

○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。(資料1-5)

- ・ 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。主な理由は以下の通り。(資料1 3)

(1) 投与開始 52 週以降の血液検査間隔

- ・ 本剤は治療抵抗性統合失調症の効能・効果を有する唯一の医薬品であるが、血液検査間隔が最長でも 2 週間であることから、本剤による治療を断念しなければならない患者がいること。
- ・ 52 週以降の血液検査間隔を 4 週間にすることで、患者及び家族の負担が大きく減ること。
- ・ 諸外国では、投与開始 52 週以降の血液検査間隔は 4 週に 1 回であること。
- ・ 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いこと。
- ・ 新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴う緊急事態宣言下において、緊急対応として 42 日まで血液検査間隔を延長した患者で、好中球減少症や無顆粒球症は認められていないこと。

(2)白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与

- ・本剤に替わる治療はなく、欧米では再投与禁止とはされていないこと。
- ・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。
- ・諸外国の報告によれば、再投与時の血球減少の再発時期はより早いものの、再発要因は不明であること。

(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対する本剤の投与

- ・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こと。

2. 調査結果

○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、再投与の状況等を調査した。(資料1 - 2)

(1) 投与開始 52 週以降の血液検査間隔(資料1 2 5 ~ 13 ページ)

- 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(資料1 2 13 ~ 18 ページ)

- 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(資料1 2 18 ~ 20 ページ)

- 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. 対応方針

○上記の調査結果を踏まえ、本剤の添付文書について、以下の改訂を行ってはどうか。(資料1 2 33~38 ページ)

- ・「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 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よう依頼してはどうか。