

クロザリル適正使用委員会
委員長 山内 俊雄 殿

2021年10月20日

公益社団法人 日本精神神経学会
理事長 久住 十郎



一般社団法人 日本臨床精神神経薬理学会
理事長 下田 和孝



一般社団法人 日本神経精神薬理学会
理事長 大隅 典子



日本統合失調症学会
理事長 福田 正人



CPMS 基準に関する要望

貴殿におかれましては、日頃より精神医療について、ご理解とご尽力をいただき、ありがとうございます。

さて、クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬ですが、本邦での導入は諸外国よりも遅く2009年からであり、まだ本邦では12600例程度しか用いられておらず、普及率が諸外国と比較して著しく低いという問題があります。その理由として、無顆粒球症という致命的な副作用が起こりうるため、安全性に配慮したいくつかの基準を満たす医療者及び医療施設のみで処方可能であることに加え、投与に必要なクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）の基準の厳しさがあげられます。このCPMS基準の厳しさは、患者においても医療施設においても大きな負担となっています。

本邦において承認された際には、最も安全性に配慮した形でモニタリングシステムが作成された経緯がございます。安全性の配慮と患者に対する負担については両立が困難であり、この負担の大きさからクロザピンによる治療が行える患者の数を制限せざるを得ない状況が続いております。

以上のように、治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬の恩恵が十分に得られず、諸外国と比較しても突出して多剤併用が多い（60～80%）状態が続いている実情がございます。先行して導入された諸外国においても同様に安全性に配慮したモニタリング

システムが施行されていますが、より多くの治療抵抗性統合失調症患者が治療を受けることができるよう、クロザピンの安全性の検討が繰り返され、基準が緩和されてきております。今回は、諸外国では原則通院でクロザピン治療を行っているなどの理由から CPMS 登録通院医療機関の登録要件および糖尿病の採血間隔の記載方法の見直しの検討（詳細は別紙）を行っていただくよう強く要望いたします。

別紙：見直しを要望する内容

1. 5.1.1.2 「CPMS 登録通院医療機関の登録要件」(P20)

現在

1. 採血日当日に血液検査（白血球数および好中球数）、血糖値（空腹時または随時）およびHbA1c検査結果を得ることができること（投与を中止する基準に達した場合、検査値が回復するまで休日を含め毎日血液検査と報告が可能であること）

2. 好中球減少症・無顆粒球症に対して対応が可能であること（他の医療機関との連携も可）

●緊急時は、24時間の患者対応が可能であること

変更案

1. 採血日当日に血液検査（白血球数および好中球数）、血糖値（空腹時または随時）およびHbA1c検査結果を得ることができること（投与を中止する基準に達した場合、検査値が回復するまで休日を含め毎日血液検査と報告が可能であること：他の医療機関との連携も可）

2. 好中球減少症・無顆粒球症に対して対応が可能であること（他の医療機関との連携も可）

●「緊急時は、24時間の患者対応が可能であること」を削除

理由

CPMS 登録医療機関の登録要件（P20）には、「緊急時は、24時間の患者対応が可能であること」という記載がなく、記載内容に齟齬があるため記載を合わせる。「他の医療機関（緊急時に入院し・・・）との連携も可」に包含される内容であるため。

また、投与を中止する基準に達した場合、連携する入院施設をもつCPMS 登録医療機関が対応することができればCPMS 登録通院医療機関が増えて、クロザピンの普及が進むことが期待される。

2. 「9.2.2 検査頻度（P52）」

現在

プロトコルC：血糖値は2週間ごと、HbA1cは4週間ごとに測定する。

変更案

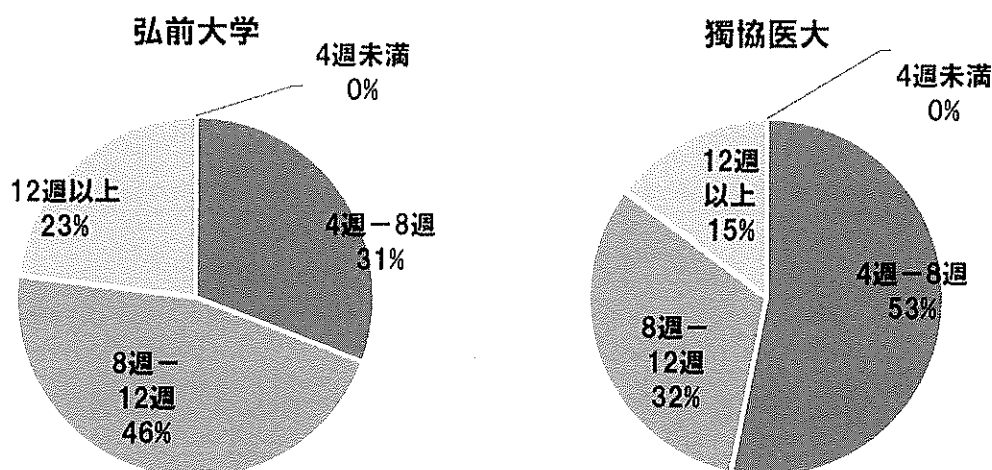
プロトコルC：血糖値は2週間ごと、HbA1cは4週間ごとに測定する。ただし、症状が安定し、プロトコルCの検査間隔をB,Aの検査間隔へ変更する場合は、糖尿病内科医の指示のもとに行う。

理由

プロトコルCはコンサルトを受ける基準であり、採血間隔および治療方針は糖尿病内科医

が決めるべきである。一般の糖尿病患者では4-12週間隔の通院治療を行っており、血糖値の2週間ごとの測定は一般の糖尿病診療では行われていない。プロトコルCの基準の検査値であっても病状が安定し、糖尿病内科医が4週間隔の測定が妥当と判断した場合は4週間隔で十分である。4週間隔となれば患者、医師ともに負担が軽減され、クロザピンの普及が進むことが期待される。P52の図では記載されているものの、あいまいな記載であるためわかりにくい。

糖尿病内科専門医である弘前大学村上宏先生および獨協医科大学薄井勲先生より、「安定している糖尿病患者は通常4週から12週間隔の通院」という意見をいただいています。下図は弘前大学病院の糖尿病通院患者1968名の悉皆データと獨協医大病院内分泌代謝内科通院中の無作為サンプル100例の通院期間を示したものです。



3. 「9.2.4 検査間隔の変更 (P53)」

現在

プロトコルCとなった患者が適切な治療を受けて症状が安定している場合、数値がプロトコルAまたはBに回復しても、eCPMS上の判定はプロトコルCとなりますが、糖尿病内科医と十分な協議をして、プロトコルBまたはAの検査間隔に変更することができます。この場合、糖尿病内科医との相談事項を診療録およびeCPMS上に記録します。ただし、以降も血糖検査ごとに糖尿病内科医と本剤の継続の可否ならびに検査間隔の協議を行いeCPMS上に記録することが必要です。eCPMSの操作については、「内科医と相談」のいずれかにチェックし、「コメント」欄に相談内容の概略を記載してください。

また、プロトコルBの患者の血糖値およびHbA1cがともに正常に復した場合は、自動的にプロトコルAになりますが、どちらかが欠測している場合、またはプロトコルBの値が継続されている場合でのプロトコルAの検査間隔への変更は、糖尿病内科医との協議が必要となります。この場合も相談事項を診療録およびeCPMS上に記録します。

変更後

9.2.4.1

プロトコールCとなった患者が適切な治療を受けて症状が安定している場合、糖尿病内科医と十分な協議をして、プロトコールBまたはAの検査間隔に変更することができます。数値がプロトコールAまたはBに回復しても、eCPMS上の仕様の問題で判定はプロトコールCとなりますが、糖尿病内科医との相談事項を診療録およびeCPMS上に記録します。ただし、以降も血糖検査ごとに糖尿病内科医と本剤の継続の可否ならびに検査間隔の協議を行いeCPMS上に記録することが必要です。eCPMSの操作については、「内科医と相談」のいずれかにチェックし、「コメント」欄に相談内容の概略を記載してください。なお、糖尿病内科医との相談または検査値の回復によりプロトコールAまたはBの検査間隔に変更された場合は、それぞれのプロトコールの検査を行ってください。

9.2.4.2

プロトコールBの患者の血糖値およびHbA1cがともに正常に復した場合は、自動的にプロトコールAになりますが、どちらかが欠測している場合、またはプロトコールBの値が継続されている場合でのプロトコールAの検査間隔への変更は、糖尿病内科医との協議が必要となります。この場合も相談事項を診療録およびeCPMS上に記録します。

理由

プロトコールCとプロトコールBでは検査間隔の変更の臨床的意義やeCPMS上の操作方法も全く異なるため、別々に記載した方がわかりやすい。

また、病態に応じて検査間隔を長くしたり、短くしたりする検査間隔の変更に関しては糖尿病内科の判断が最優先されるはずであるが、検査結果と糖尿病内科の判断・指示の関係がわかりにくい。仕様の問題と臨床判断が同一文章内に記載されているため、誤解が生じる可能性がある。明確化するため、仕様の問題と臨床判断の文章を分けて記載する。