

クロザリル患者モニタリングサービスにご登録された方のための情報誌

CPMS ニュース

Vol. 1
2010

創刊号

発行：ノバルティス ファーマ株式会社 CPMSセンター

伊良湖岬灯台(愛知県 渥美半島)

情報誌『CPMSニュース』の創刊にあたって

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素より、弊社ならびに「クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)」の運用に
対して格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社CPMSセンターでは、登録医療従事者の皆様へクロザリル錠及び
CPMS運用についてのより充実した情報をお届けすべく『CPMSニュース』を創刊する
運びとなりましたので、ここにご案内申し上げます。

早いもので、昨年7月に本剤を発売させていただいてから半年が過ぎました。この間、
登録医療従事者の皆様をはじめ、登録を希望される方や連携医療機関に所属される方
などから、様々なご指導、ご鞭撻、お問い合わせを頂戴しております。これらの情報を
皆様にご提供させていただくことで、本剤の適正使用をより確実なものにしていだけ
ればと、本誌を立ち上げたまいりまして。本誌が、皆様におけるCPMS運用の
一助となりましたら幸甚に存じます。

今後も、より有益な情報をお手元へお届けするために努力してまいりますので、なお
一層のご高配を賜りますよう、何卒よろしくごお願い申し上げます。

謹白

2010年1月吉日

ノバルティス ファーマ株式会社 CNSリスクマネジメント部
部長 杉原 賢

CONTENTS

本誌のご案内

『CPMS ニュース』が創刊いたしました。
今後の発刊の予定や各コーナーの内容についてご紹介します。

センターインフォメーション「eCPMSの画面の変更予定－血糖モニタリングについて－」

血糖モニタリングに関するeCPMS画面の仕様を変更させていただく予定なので、ご案内させていただきます。

CPMS トピックス「Herbert Y. Meltzer 氏 来日講演レポート」

昨年11月にクロザピンの開発者であるMeltzer氏が来日されました。
日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会合同年会特別講演として
開催された同氏の講演の様子をお伝えします。
また、同時に開催された第1回アジア神経精神薬理学会の模様を
クロザピンのセッションを中心にお伝えします。

本誌のご案内

『CPMSニュース』は、主に登録医療従事者の皆様を対象とした情報誌です。
年4回の発刊を予定しており、CPMSにご登録いただいている住所へお送りさせていただきます。
次のようなコーナーで構成しますが、必要に応じて内容を変更したり
特別号を発刊したりする場合があります。

センターインフォメーション

CPMSセンターから皆様へのお知らせです。

- eCPMSの操作についてお問い合わせが多かった内容
- CPMSに関する新しい資料のご紹介
- クロザリル適正使用委員会からのお知らせのうち、
登録医療従事者の皆様に関する内容の解説 など

CPMSトピックス

CPMS運用上参考になると思われる最新情報をお届けします。

- 登録医療機関で行われているCPMS運用上の工夫
- 学会のクロザリルに関するセッションのレポート など

登録状況 登録施設数 登録患者数

登録医療機関数と登録患者数を掲載します。

※本誌は、CPMSの円滑な運用を図る目的でお送りしております。
お名前やご住所などの「個人データ」の取り扱いについては、弊社プライバシーポリシー (<http://www.novartis.co.jp/>) に準拠します。

センターインフォメーション

eCPMSの画面の変更予定 - 血糖モニタリングについて -

以下にご案内させていただく仕様変更につきましては、作業が終わりしだい
eCPMSの「お知らせ」にて通知しますので、ご参照いただきますようお願い申し上げます。

※eCPMSの画面の図は、仕様変更前のものを使用しているのをご了承ください。

① 検査頻度の判定ボタンと次回の検査期限日

【現 状】 血糖値、ヘモグロビンA_{1c}を入力して判定ボタンを押すと、報告書画面にプロトコールの種類が表示されます。ご注意いただきたいのは、判定ボタンが次回の検査期限日を表示するためのものではないということです。次回の検査期限日は報告書送信後も、送信前のものが表示されたままです。白血球数・好中球数とは異なり、新しい検査期限日は「記載可能」となった次回の報告書画面に表示されます。

【検査値】

検査実施日	2009年12月11日	
白血球数	6000 /mm ³	グリーン
好中球数	<input type="text"/> % 計算 → 実数値 3000 /mm ³	パーセンテージを入力し、「計算」ボタンをクリックすると実数値を補填入力します。その際パーセンテージは消去されます。
血糖値の測定時	<input checked="" type="checkbox"/> 空腹時 <input type="checkbox"/> 随時	
血糖値	90 mg/dL	次回の検査期限は、2010/01/08 です。
ヘモグロビンA _{1c}	5.0 %	次回の検査期限は、2010/01/08 です。
検査頻度	<input type="button" value="判定"/>	【血糖値】もしくは【ヘモグロビンA _{1c} 】を入力後、「判定」ボタンをクリックすると検査頻度が表示されます。

【検査値】

検査実施日	2009年12月11日	
白血球数	6000 /mm ³	
好中球数	<input type="text"/> % 計算 → 実数値 3000 /mm ³	パーセンテージを入力し、「計算」ボタンをクリックすると実数値を補填入力します。その際パーセンテージは消去されます。
血糖値の測定時	<input checked="" type="checkbox"/> 空腹時 <input type="checkbox"/> 随時	
血糖値	90 mg/dL	次回の検査期限は、2010/01/08 です。
ヘモグロビンA _{1c}	5.0 %	次回の検査期限は、2010/01/08 です。
検査頻度	<input type="button" value="判定"/> CPMSに規定された現在の検査頻度はプロトコールAです。	【血糖値】もしくは【ヘモグロビンA _{1c} 】を入力後、「判定」ボタンをクリックすると検査頻度が表示されます。

【変更点】 送信済みとなった報告書に、「次回の検査予定日は、○/△/□です。

上記、検査予定日の報告は完了しました。なお、次回検査予定日は、●/▲/■です。」

と表示されます(○は年、△は月、□は日を表します)。次回の報告書画面にも、従来どおり次回検査予定日が表示されます(5ページ④をご参照ください)。

センターインフォメーション

eCPMSの画面の変更予定

—血糖モニタリングについて—

② 血糖値かヘモグロビンA_{1c}のどちらか一方だけを入力した場合

【現 状】血糖値かヘモグロビンA_{1c}のどちらか一方だけを入力した状態で報告書を送信すると、入力しなかった方の次回の検査期限日が更新されない場合があります。

たとえば、血糖値をプロトコルCに該当する値で入力し、ヘモグロビンA_{1c}は空欄で送信すると……。

検査実施日	2009年 12月 11日	
白血球数	6000 /mm ³	
好中球数	<input type="text"/> % <input type="button" value="計算"/> → 実数値 <input type="text"/> /mm ³	パーセンテージを入力し、「計算」ボタンをクリックすると実数値を補填入力します。その際パーセンテージは消去されます。
血糖値の測定時	<input checked="" type="checkbox"/> 空腹時 <input type="checkbox"/> 随時	
血糖値	160 mg/dL	次回の検査期限は、2010/02/19 です。
ヘモグロビンA _{1c}	<input type="text"/> %	次回の検査期限は、2010/02/19 です。
検査頻度	<input type="button" value="判定"/> CPMSに規定された現在の検査頻度はプロトコルCです。	【血糖値】もしくは【ヘモグロビンA _{1c} 】を入力後、「判定」ボタンをクリックすると検査頻度が表示されます。
内科医と相談	クロザリルの継続可否 <input checked="" type="checkbox"/> プロトコルC患者であるが、継続投与する。	プロトコルCで本薬剤を継続投与する場合は、必ず内科医に、その妥当性を相談してください。検査頻度を変更する場合は、その理由をコメント欄に入力してください。
	プロトコルの変更 <input type="checkbox"/> プロトコルBに変更し、継続投与する。 <input type="checkbox"/> プロトコルAに変更し、継続投与する。	

▼

【検査値】

検査実施日	2009年 12月 11日	
白血球数	<input type="text"/> /mm ³	
好中球数	<input type="text"/> % <input type="button" value="計算"/> → 実数値 <input type="text"/> /mm ³	
血糖値の測定時	<input type="checkbox"/> 空腹時 <input type="checkbox"/> 随時	
血糖値	<input type="text"/> mg/dL	次回の検査期限は、2009/12/25 です。
ヘモグロビンA _{1c}	<input type="text"/> %	次回の検査期限は、2010/02/19 です。
検査頻度	<input type="button" value="判定"/>	【血糖値】もしくは【ヘモグロビンA _{1c} 】を入力後、「判定」ボタンをクリックすると検査頻度が表示されます。
内科医と相談	クロザリルの継続可否 <input type="checkbox"/> プロトコルC患者であるが、継続投与する。	プロトコルCで本薬剤を継続投与する場合は、必ず内科医に、その妥当性を相談してください。検査頻度を変更する場合は、その理由をコメント欄に入力してください。
	プロトコルの変更 <input type="checkbox"/> プロトコルBに変更し、継続投与する。 <input type="checkbox"/> プロトコルAに変更し、継続投与する。	

次回の報告書画面に表示される新しい検査期限日は、血糖値のみプロトコルCに従って更新されるが、ヘモグロビンA_{1c}は更新されない。

【変更点】血糖値かヘモグロビンA_{1c}のどちらか一方を空欄で送信しても、両方とも次回の検査期限日が更新されるようにします。

③ 投与開始1ヵ月後と3ヵ月後の検査期限日【プロトコールAの場合】

【現 状】プロトコールAでは、検査実施日は投与開始1ヵ月後、3ヵ月後、以降3ヵ月毎となっており、投与開始1ヵ月後と3ヵ月後の検査期限日は固定されています。このため、検査期限日より前に血糖値やヘモグロビンA_{1c}を送信していただいても、次回の報告書画面で新しい検査期限日が表示されません。検査期限日当日、またはそれ以降に入力・送信していただくと更新されます（3ヵ月後以降の検査期限日については固定されず、検査実施日から84日後が表示されます。白血球数・好中球数の検査期限日と同様の算出方法です）。

【変更点】祭日などの影響で検査日を前へずらした場合に対応するため、**7日前までを許容範囲**として、検査期限日当日（投与開始1ヵ月後または3ヵ月後）に検査したとみなせるようにします。しかしながら、7日前より前に検査を実施した場合（たとえば投与開始2週後に実施）は、投与開始1ヵ月後、3ヵ月後にも検査は必要となります。

④ 次回の検査期限日の表示と表記

【現 状】「**次回の検査期限は、○/△/□です。**」と赤文字で表示されます。

【変更点】赤文字の表示だと警告のメッセージのようで気になるといったご意見などから、「**次回の検査予定日は、○/△/□です。**」と青文字で表示されるようにします。

⑤ プロトコールを変更する場合

【現 状】プロトコールAからBに変わった場合、あるいはCに変わった場合、たとえその後の検査値が回復しても自動的にプロトコールが変更されることはなく、判定ボタンを押してもBまたはCのまま表示されます。プロトコールを変更するには、「内科医と相談」の「プロトコールの変更」欄にチェックが必要です。

内科医と相談	クロザリルの継続可否	<input type="checkbox"/> プロトコールC患者であるが、継続投与する。	プロトコールCで本薬剤を継続投与する場合は、必ず内科医に、その妥当性を相談してください。 検査頻度を変更する場合は、その理由をコメント欄に入力してください。
	プロトコールの変更	<input type="checkbox"/> プロトコールBに変更し、継続投与する。 <input type="checkbox"/> プロトコールAに変更し、継続投与する。	

【変更点】プロトコールBの患者様が検査値上でプロトコールAに回復した場合は、**自動的に**プロトコールAに変更されるようにしますので、報告書画面のチェック入力は不要となります。**ただし、一度プロトコールCになられた患者様については現状どおり、その後もチェック入力が必要です。**また、血糖値またはヘモグロビンA_{1c}のどちらかしか検査をしていない場合は、自動的に変更されません。

Herbert Y. Meltzer氏 来日講演レポート

第19回日本臨床精神神経薬理学会〔会長：大森哲郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野教授）〕、第39回日本神経精神薬理学会〔会長：米田幸雄（金沢大学大学院自然科学研究科薬物学研究室教授）〕の合同年会在、2009年11月13～15日に京都市で開催された。Dr.クロザピンといわれるHerbert Y. Meltzer氏によるランチョンセミナーと教育講演のほか、各国エキスパートによるシンポジウムの様子をお伝えする。

治療抵抗性統合失調症薬として 長い間待たれた上市

今学会では、約1,800名の参加者があり、新薬に関する話題が多く取り上げられた。特にクロザピンは、治療抵抗性統合失調症に対する薬剤として長い間待ち望まれており、開発者であるMeltzer氏が登壇するランチョンセミナーや教育講演、各国のエキスパートがクロザピンによる治療の現状を報告する国際シンポジウムなどに注目が集まった。

セミナーの冒頭では、Meltzer氏より、開発から約半世紀を経て、日本でもクロザピンが使用可能となったことに対する喜びの言葉が述べられた。また、クロザピンが既存の抗精神病薬で効果が得られない治療抵抗性統合失調症の患者の福音となること、無顆粒球症は重大な副作用であるが発現数は極めて少なく、対処法も用意されていること、クロザピンを適正に使用する

ことで、リスクよりベネフィットが上回ることなどが強調された。

偶然にも、日本でクロザピンが発売された7月29日はMeltzer氏の誕生日であり、クロザピンとMeltzer氏の深いかかわりを一層印象づけるエピソードとなった。

セロトニンードパミン仮説から考えられる 抗精神病薬の開発

教育講演では、Meltzer氏は「セロトニンードパミン仮説」と、この仮説に基づく薬剤の開発について、新たな知見を交えながら紹介された。

クロザピンをはじめとする非定型抗精神病薬は、ドパミン D_2 受容体結合能より、セロトニン5-HT $_{2A}$ 受容体結合能が相対的に高いことによって特徴づけられているが、この抗5-HT $_{2A}$ 受容体作用と抗 D_2 受容体作用の相互作用については、1989年にMeltzer氏が、セロトニンードパミン仮説として提唱したものである。1990年代より登場してきた抗精神病薬の多くは、このセロトニンードパミン仮説をもとに開発されており、現在開発中のPimavanserinもその一つである。この5-HT $_{2A}$ 受容体インバーサゴニストPimavanserinは、統合失調症やパーキンソン病にみられる精神症状改善が示唆されており、今後のさらなる開発が期待されている。

そのほかMeltzer氏からは、"Translational





Research: From the Bench to the Bedside and Back Again”（研究室からベットサイドへ、ベットサイドから研究室へ）という両者同時進行による研究の重要性が強調された。

日本／アジア神経精神薬理学会合同シンポジウム 難治性精神疾患におけるクロザピンの役割 ーアジア諸国の現状ー

今学会では、第1回アジア神経精神薬理学会が同時開催された。日本をはじめ、日本よりも先にクロザ

ピンの使用を開始している国や地域のエキスパートが一堂に会した合同シンポジウムは、貴重な情報を得る絶好の機会となった。

【台湾】Ya Mei Bai氏（Taipei Veterans General Hospital; National Yang-Ming University）

Ya氏の勤める病院における8年間のクロザピン投与と体重増加に関する調査内容が報告された。体重増加の予測因子として、クロザピン開始時の年齢、ベースラインBMIなどが挙げられ、「若年」「BMIが正常」「クロザピンに対する反応率がよい」ほど体重増加の危険性が高いことが示された。クロザピン投与にあたっては、モニタリング、食事療法、運動療法などによる体重管理が重要であると結論づけられた。

【韓国】Chan-Hyung Kim氏（Severance Mental Health Hospital; Yonsei University College of Medicine）

15年に及ぶクロザピン投与の実績が紹介された。韓国では、クロザピンは、1995年に治療抵抗性統合失調症の適応で承認され、2003年に自殺予防の適応が追加されている。また、ノバルティスファーマによるCPMSが実施されている。

2009年現在、Kim氏の勤める病院では、外来治療



によるクロザピン投与患者数が90名で、これらの患者の前治療薬は平均2.6種(リスペリドン62.2%、オランザピン51.1%、ハロペリドール37.8%)、クロザピンの維持量は平均437.6mg/day、平均投与年数は8.2年であった。クロザピン投与により退院時まで改善した症状は、幻覚の改善(73.3%)、妄想の改善(43.3%)が多かった。頻度の高い副作用は、流涎(46.7%)、便秘(45.6%)、鎮静(40.0%)、体重増加(33.3%)などであった。なお、無顆粒球症は10年前の報告で1例に認められた。

また、近年の研究として、双極性障害患者の付加療法としてのクロザピン投与が、再入院率、再入院期間を減少させることなどが紹介された。

【中国】 Si Tianmei氏 (Peking University Institute of Mental Health)

中国では治療抵抗性統合失調症だけでなく、躁病、治療抵抗性うつ病、パーキンソン病に伴う精神症状、睡眠障害、麻薬中毒などにもクロザピンが投与されていることが紹介された。

Si氏の勤める病院では、2002年時点でクロザピンが外来治療において最も処方数の多い抗精神病薬であり、2006年時点ではリスペリドンについて処方数の多い薬剤であった。入院治療においては、2002年、2006年ともに最も処方数の多い抗精神病薬であり、理由として、治療効果が高く、社会経済的な観点からも低コストで、入手しやすいことが挙げられた。頻度の

高い副作用は、流涎(14%)、心電図異常(10%)、夜尿(7%)、顆粒球数の変化(7%)などであった。

また、中国全体における重大な副作用として、無顆粒球症が0.21%(92/43302)、白血球減少症が3.92%(1243/31749)、これら血球系副作用の死亡率が33.9%(21/92)、心臓への影響として、心電図変化(62.3%)、頻脈(79%)、PQ時間短縮・ST-T変化(36%)、QT延長(16%)などが挙げられた。

Si氏の勤める病院で行われている血球系の副作用への対策として、投与開始から12週間は1回/週、13～52週は1回/月に白血球数のモニタリングを行い、無顆粒球症が発現した場合には投与を中止し、二度と投与しないことが実行されている。

【日本】 久住一郎氏 (北海道大学大学院医学研究科 精神医学分野)

久住氏は、日本におけるクロザピン開発経緯、有効性、CPMS、投与の適応などについて発表された。臨床試験では、56.7～67.4%の治療抵抗性統合失調症患者に症状の改善が認められたことや、無顆粒球症が2例に認められたが、規定に従った対処で患者は回復していることなどが紹介された。また他国と異なり、耐糖能異常に対してもモニタリング規定が設けられており、「正常型」「境界型」「糖尿病・糖尿病を強く疑う」の3つのカテゴリーに分け、血糖値、ヘモグロビンA_{1c}などが測定されていることが紹介された。

※海外の事例は、あくまでも参考として掲載させていただいております。日本においては、必ず本剤添付文書に従って使用してください。

登録施設数

29施設

2009年12月31日現在

登録患者数

50人

2009年12月31日現在

編集後記

クロザピルの発売以来、少しずつご施設、医療従事者様、患者様のCPMS登録が増え、この度、CPMSニュースを創刊させていただく運びとなりました。eCPMSにつきましては、国内で前例もなく、CPMS運用手順を反映させることが難しい箇所もあり、ご不便をおかけしている部分もございますことをお詫び申し上げます。

今後もeCPMSの利便性の向上を図ると同時に、CPMSニュースの内容も充実させていきたいと考えております。今後とも、何卒よろしく願い申し上げます。 CPMSセンター一同