

クロザリルについての説明

I. はじめに

II. クロザリルの効果と副作用

- 1) クロザリルの効果
- 2) クロザリルの副作用

III. クロザリルを処方できる医師と医療機関

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

- 1) 服薬中に必ず守らなければならないこと
- 2) 服薬中止とその後に必ず守らなければならないこと
- 3) 必ず入院中に開始すること

V. クロザリル患者モニタリングサービスセンターと個人情報保護

VI. その他、知っておいていただきたいこと

クロザリルは、ノバルティス ファーマ株式会社の登録商標です。

I. はじめに

さまざまな薬をきちんと飲んでいても、統合失調症の病状がよくなることはありません。このような状態を「治療抵抗性」といいます。この度、「治療抵抗性」の症状がある場合でも、有効な可能性がある新しい薬が日本でも発売されました。この薬の一般名はクロザピン、商品名はクロザリルといいます。クロザリルは、すでに世界の97カ国（2008年現在）で、治療抵抗性の統合失調症の精神症状に対して用いられています。

しかし、クロザリルは、治療抵抗性の症状の改善に効果が期待できる反面、他の薬よりも副作用に特に注意が必要で、また重大な副作用が起こる可能性もあります。

まず、クロザリルを使うかどうかを検討する前に、担当医師と次に示すことを確認し、本当にクロザリルの使用を開始するべきなのかを話し合ってください。

- ✓ 指示されたとおりに薬を続けていたか？
- ✓ さまざまな薬を十分な期間、十分な量で、指示されたとおりに試してみたか？
- ✓ さらに試すべき別の薬はないか？

Ⅱ. クロザリルの効果と副作用

Ⅱ-1) クロザリルの効果

【陽性症状・陰性症状の改善の可能性】

クロザリルによって、これまで薬をきちんと服薬していたのにもかかわらず改善されなかった幻覚や妄想，興奮などの「治療抵抗性」の精神症状（陽性症状）が，改善する可能性があります。また，クロザリルは，無気力や無関心などの陰性症状にも効果がある可能性があります。

【錐体外路症状が起こりにくい】

クロザリルには，これまでの薬で起こりやすかった手足のこわばり（筋強剛）やふるえ（振戦），じっと座ってられない（アカシジア）などの「錐体外路症状」とよばれている副作用が少ないので，これまでの薬による治療でこれらが問題になっている場合には，改善する可能性があります。

【精神症状が改善した例】

日本で行われた臨床試験のうち，第Ⅱ相，第Ⅲ相とよばれる試験では，次のような結果が出ています。

□ 第Ⅱ相試験

26週間服薬を続けた21例と，途中で服薬をやめた9例の計30例のうち，17例（約57%）の方に精神症状の改善が認められた。

□ 第Ⅲ相試験

24週間服薬を続けた35例と，途中で服薬をやめた8例の計43例のうち，29例（約67%）の方に精神症状の改善が認められた。

Ⅱ-2) クロザリルの副作用

【重大な副作用「無顆粒球症，好中球減少症，白血球減少症」】

クロザリルには，他の薬では起こりにくい重大な副作用があることがわかっています。その中でも重大なものは「無顆粒球症」です。顆粒球とは，血液中の白血球の一種で，細菌の感染から体を守る大切な役割を果たしています。無顆粒球症とは，この顆粒球がほとんどなくなった状態のことをいいます。無顆粒球症が起こると感染から体を守る働きが失われてしまうため，軽いかぜにかかったときでも重篤な状態になる（病状が非常に重たくなる）可能性があり，最悪の場合には死亡する危険性があります。

□米国で起こった数

服薬した 249,378 例のうち 829 例（約 0.33%）の方に無顆粒球症が起こった。

□日本で行われた臨床試験で起こった数

服薬した 77 例のうち 2 例（約 2.6%）の方に無顆粒球症が起こった。

無顆粒球症に対応するために，すでにクロザリルが使われている国々では，この薬の服薬期間中は必ず定期的な血液検査を行い，顆粒球の数が減っていないかどうかの確認をすることになっています。これまでの報告では，このような定期的な血液検査で顆粒球の数が規定の値になった場合，すぐにクロザリルの使用を中止して適切な治療をすれば，顆粒球が減少したり，無顆粒球症が起こったりした場合でも，ほとんどの患者さんはそこから回復しています。

日本で行われた臨床試験で起こった 2 例の方は，週 1 回の血液検査により，早い時期に発見されたため適切な治療を受けることができ，無顆粒球症から回復しました。

□血液検査の規定の値（投与を中止する基準）

白血球数 3,000/mm³ 未満，または好中球数 1,500/mm³ 未満

（白血球は顆粒球，リンパ球，単球からなっており，好中球は顆粒球の一種）

なお，クロザリルの服薬中に次のような症状があわられた場合は無顆粒球症であることが疑われますので，速やかに担当医師に連絡してください。

□無顆粒球症であることが疑われる症状

- ・ 突然の高熱
- ・ さむけ
- ・ のどの痛み

【重大な副作用「高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」】

クロザリルは，服薬中に血糖（血液中に含まれる糖）が増えて新たに糖尿病になったり，もともとある糖尿病を悪化させたりする可能性が他の薬に比べて高いといわれています。糖尿病あるいは過去に糖尿病と診断された方は，担当医師に十分に相談してください。

□米国で起こった数

服薬した 249,378 例のうち 163 例（約 0.07%）の方に高血糖などが起こった。

□日本で行われた臨床試験で起こった数

服薬した 77 例のうち 8 例（約 10.4%）の方に高血糖などが起こった。

また，糖尿病が急激に悪化した場合には，糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡になって死に至ることもあります。この危険を防ぐため，糖尿病の程度（重症度）をみる検査を定期的に行い，必要に応じて内科を受診していただくことがあります。

なお，クロザリルの服薬中に次のような症状があわられた場合は糖尿病であることが疑われますので，速やかに担当医師に連絡してください。

□糖尿病であることが疑われる症状

- ・ 激しいのどの渇き（水やジュースをたくさん飲む）
- ・ 急激な体重の減少
- ・ 何回もトイレに行きたくなる（尿の量が多くなる）
- ・ 全身の脱力感や倦怠感

【その他の重大な副作用】

まれですが，クロザリルは心臓に対して強い副作用（心筋炎，心筋症，心膜炎，心のう液貯留）が起こることがあります。そのため，心臓に異常のある方には，クロザリルを用いることはできません。

また，クロザリルによっててんかん発作，けいれん，ミオクローヌス発作が起こりやすくなる可能性があります。そのため，すでにてんかん発作，けいれん，ミオクローヌス発作があった方にも，クロザリルを用いることはできません。

無顆粒球症や糖尿病の他，クロザリルの服薬中に起こる可能性がある重大な副作用には，次のようなものがあります。このような症状が出た場合には，速やかに担当医師に連絡してください。

□起こる可能性がある重大な副作用と疑われる症状

心筋炎，心筋症，心膜炎， 心のう液貯留	安静時の頻脈（脈が早くなる）が治まらない， 胸がときどきする・痛む，原因不明の疲れ， 呼吸困難
悪性症候群	動かす発語がなくなる，強度の筋強剛， 食べ物が飲み込みにくい，頻脈， 血圧の変動，汗をかく， これらに引き続き発熱がある
てんかん発作，けいれん， ミオクロヌス発作	全身または部分的な筋肉の突っ張りや振戦， 意識障害，発作前の記憶がない
起立性低血圧，失神，循環虚脱	立ちくらみ，めまい，全身の倦怠感， 気を失う，顔が青白くなる，冷汗をかく
肺塞栓症，深部静脈血栓症	息切れ，胸が痛む，手足が痛む， むくみが出る
劇症肝炎，肝炎，胆汁うっ滞性黄疸	食欲がない，全身の倦怠感，悪心（吐き気）， 皮膚や白目が黄色くなる
腸閉塞，麻痺性イレウス	便秘，腹が痛む，腹が張っている感じがする， 食欲がない，悪心

【日本で行われた臨床試験で認められた主な副作用（検査値の異常）】

クロザリルの服薬中は，重大な副作用の他，次のような副作用が起こる可能性があります。これらの副作用は，日本で行われた臨床試験で認められたものです。

□起こる可能性がある主な副作用

傾眠（眠け）	白血球数増加
悪心・嘔吐	ALT（GPT）増加（肝機能検査値）
流涎過多（よだれが多く出る）	白血球数減少
便秘	AST（GOT）増加（肝機能検査値）
頻脈	γ-GTP 増加（肝機能検査値）
振戦	トリグリセリド増加
体重増加	ALP 増加（肝機能検査値）

副作用についてさらにくわしい情報を知りたいときやよくわからないことは，遠慮なく担当医師におたずねください。

Ⅲ. クロザリルを処方できる医師と医療機関

クロザリルは、この薬の講習会を受講・履修して、クロザリルのくわしい情報や緊急時の対応を含めて十分な知識を習得し、審査を通過した登録医師（CPMS登録医）だけが処方できます。また、クロザリルによる治療が行える医療機関にも条件があり、無顆粒球症や糖尿病に対応できることが確認された登録医療機関でしか使用できません。したがってクロザリルは、どの医師やどの医療機関でも処方できる薬ではありません。

クロザリルによる治療を行える医療機関であっても、その後、その医療機関が無顆粒球症や糖尿病に対応することができなくなった場合は、入院（通院）先を変更していただくことになりますが、変更予定の入院（通院）先の医療機関には、適切に対応いただけるよう、当院から連絡します。

Ⅳ. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

前に述べたように、クロザリルには多くの効果が期待できる反面、重大な副作用が起こる可能性があります。そのため、クロザリルによる治療を受ける方には、次に述べる点について必ず守ることを文書で同意していただくことが必要です。もし、次に述べる点について疑問や不明な点がありましたら、遠慮なく担当医師や薬剤師におたずねください。

Ⅳ-1) 服薬中に必ず守らなければならないこと

【定期的な検査を受けること】

・無顆粒球症への対応のために

血液検査を必ず続け〔通常、服薬開始後26週間（6ヵ月間）までは1週間に1回、この間に異常が認められなければその後は2週間に1回検査を行っていただきますが、検査結果によっては最大1週間に2回の検査を行っていただきます〕、白血球数と好中球数を検査することになります。この検査結果で白血球数と好中球数に異常がない場合にのみ、クロザリルの処方を受け、この薬の服薬を続けることができます。

・糖尿病への対応のために

血糖値やヘモグロビンA_{1c}値などの糖尿病の程度（重症度）をみる検査を定期的に受ける必要があります。検査頻度は、血糖値やヘモグロビンA_{1c}値によって適切に定められていますので（2週間から3ヵ月間に1回）、必ず担当医師の指示にしたがってください。これらの検査結果に悪化がみられる場合には、検査頻度が増え、さらに内科を定期的に受診していただくことになります。

検査の種類にもよりますが、1回の検査で、約6mL採血します。その他、血清脂質値や身長、体重も検査します。

【速やかに担当医師へ連絡すること】

重大な副作用が疑われる症状が出た場合は、速やかに担当医師に連絡してください。

IV-2) 服薬中止とその後に必ず守らなければならないこと

白血球数が規定の値（ $3,000/\text{mm}^3$ 未満）になった場合、または好中球数が規定の値（ $1,500/\text{mm}^3$ 未満）になった場合は、クロザリルの服薬を中止し、クロザリルが残っている場合は回収させていただきます。担当医師か薬剤師にお渡しください。その際には返金がないことをご了承ください。

また、安全性の確認のため、血液検査の結果が回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間は血液検査を週1回以上受けていただくことになります。

そして、白血球数または好中球数が規定値以下になった場合は、このようなことが再び起こる確率が高くなるため、たとえこれらの血液検査値が正常に回復しても、クロザリルによる治療はあなたに適切ではなく、この薬を再開することはできません。この記録は後述するような方法で保存しますので、他の医療機関を受診されてクロザリルの処方希望されても、この薬による治療を再開することはできなくなります。

なお、血液検査値に異常がみられなかった場合も、クロザリルの服薬を中止した場合は、その後4週間は血液検査を受けていただくことになります。

IV-3) 必ず入院中に開始すること

クロザリルによる治療は、必ず入院中に開始します。通院治療でクロザリルを開始することはできず、クロザリル服薬開始後18週間は、原則として入院が必要になります。この入院は、効果と副作用を確認し、適切な用量を決めるためのものですが、次にあげる退院のための条件を満たしていれば、クロザリル開始4週目以降であれば、原則として必要な入院期間よりも早く退院して通院治療へ移ることができる可能性があります。

□退院のための条件

- ・担当医師が、入院期間中のクロザリルによる治療の効果や安全性を認め、通院治療が可能と判断すること。
- ・服薬開始後3週間を経過し、かつクロザリルを服薬する適切な用量が定まってから1週間以上経過していること。
- ・症状を確認し、定められた用量の服薬や定められた頻度の通院を支援できる人と同居すること。
- ・無顆粒球症が疑われる症状などが出た場合には、直ちに担当医師に相談するよう、担当医師が説明を行っていること。

退院後、事故などで他の医療機関に入院する場合は、入院する医療機関の医師にクロザリルを服薬していることを必ず伝え、さらに医師から入院したことを、クロザリルを処方している医療機関の医師へ必ず連絡してもらってください。

V. クロザリル患者モニタリングサービスセンターと個人情報保護

海外でもクロザリルの使用にあたり、血液検査が義務づけられています。米国、英国、オーストラリアなどでは、「クロザリル患者モニタリングサービス(以下、CPMS)」という血液検査に関するシステムとその補助となる制度を導入し、顆粒球の減少や無顆粒球症の早期発見、起こった際の早期対応に効果をあげています。

無顆粒球症が起こったときの危険性を最小限にとどめるために、日本でも CPMS を導入することになりました。日本の CPMS は、クロザリルを製造しているノバルティス ファーマ株式会社内に設置される「クロザリル患者モニタリングサービスセンター（以下、CPMS センター：TEL 0120-977-327）」により運営されます。

□CPMS の目的

- ・クロザリルにより白血球数や好中球数が低下してクロザリルを中止した患者が、他の医療機関でクロザリルを処方されないようにするため。
- ・クロザリルを服薬している間に、きちんと検査が行われているかを確認するため。

【CPMS への登録】

クロザリルを服薬している方はすべて CPMS に登録されます。登録の際に次の情報を記録しますが、氏名や住所などの個人を特定できる情報は収集しません。したがって CPMS センターでは、クロザリルによる治療を受けている個人を特定できません。

収集した情報は、プライバシーにかかわる情報として厳重に管理します。

□CPMS に登録する情報

- ・イニシャル
- ・性別
- ・血液型
- ・生年月日

【CPMS センターへ連絡される情報】

登録された方には、登録番号が割り当てられます。クロザリルを服薬されている間、次の情報が CPMS センターに連絡されますが、これらの連絡はすべて登録番号で行われます。

連絡はインターネットを介して、特定番号とパスワードを持った担当医師または CPMS コーディネート業務担当者（医療関係者）により直接 CPMS センターに送信されるなど、セキュリティには十分考慮して行われます。

□CPMS センターへ連絡される情報

- ・ 検査を行った日付
- ・ 白血球数と好中球数
- ・ クロザリルの投与量
- ・ 血糖値とヘモグロビン A_{1c} 値
(血糖値とヘモグロビン A_{1c} 値は、CPMS センターではみられないようになっています)

【血液検査値などのデータの取扱い】

- ・ データは安全性確保のため、CPMS センターにて厳重に管理・保管されます。データが CPMS センターの外に持ち出されることは絶対にできないように、セキュリティには万全の体制と遵守規定を設けています。
- ・ クロザリルの安全性を検討するためにデータを使用する場合がありますが、その場合でも個人を特定できないよう、十分に取扱いに注意を払います。
- ・ 入院（通院）している医療機関の担当以外の医師や他の医療関係者が、副作用の調査のためにデータを閲覧することがありますが、守秘義務を十分に考慮しますのでご了承ください。
- ・ 一度、白血球数または好中球数が規定値以下に低下してしまった場合は、二度とクロザリルを服薬することはできません。また、同時に複数の医療機関でクロザリルによる治療を受けることはできません。この二つの項目について、服薬規定の違反の疑いが持たれる事態が発生した場合にのみ、CPMS センターは関係する医療機関へその方の氏名などを確認するように指示する場合がありますが、生命・身体の危険にかかわる場合でありますのでご了承ください。

VI. その他、知っておいていただきたいこと

【医療費について】

クロザリルの副作用への対応のため、医療費がやや高くなることがあります。

また、重大な副作用に緊急な対応が必要な場合、他の医療機関に搬送されることもあり、その際の医療費も負担していただきます。

【服薬同意書への署名】

服薬同意書に署名した場合は、あなたの8項目の情報が、担当医師やCPMSコーディネーター業務担当者（医療関係者）によってCPMSセンターにインターネットを利用して連絡されること、およびそれらの情報がCPMSセンターで管理されることに同意したことになります。

□同意していただく8項目の情報

- ・イニシャル ・性別 ・血液型 ・生年月日
- ・検査を行った日付 ・白血球数と好中球数 ・クロザリルの投与量
- ・血糖値とヘモグロビン A_{1c} 値
(血糖値とヘモグロビン A_{1c} 値は、CPMS センターではみられないようになっています)

【関係官庁への報告】

クロザリルによる治療にて得られた結果（副作用が起こった頻度や重症度，治療効果など）は，厚生労働省などの関係官庁へ報告されることがありますが，氏名は表示せず，番号や記号で表示（掲示）し，個人を特定できないように十分に配慮します。氏名や住所などの個人情報については，一切公開されることはありません。

【同意前の診療情報】

基本的に個人に関する情報は，あなたの同意が得られた後に検査あるいは調査したものを使用しますが，一部の方がクロザリルをより安全に使用できるように，同意する以前に治療された診療情報（既往歴，治療歴および検査結果）も参考データとして使用することがありますのでご了承ください。

【同意の撤回後】

服薬同意を撤回し、登録抹消を希望された場合においても、安全性などの確保のため、次の情報に関しては継続して CPMS センターで管理されます。また、同意を撤回される前までの検査結果や情報についても使用させていただくことがありますが、個人に関する情報とプライバシーの保護に関しては、十分に配慮しますのでご了承ください。

□ 撤回後も管理させていただく情報

・ イニシャル ・ 性別 ・ 血液型 ・ 生年月日

(検査結果や情報についても使用させていただくことがあります)

もちろん、クロザリルによる治療を拒否されても、何ら不利益を被ることはありません。また、一度同意されても、いつでもクロザリルの服薬をやめることができます。

上記以外につきましては、厚生労働省が取りまとめた「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン：平成 16 年 12 月作成」に準拠します。

以上

クロザリル服薬同意書

私は、CPMS 登録医からクロザリルの服薬について十分な説明を受け、説明文書の内容および遵守事項を次のとおりよく理解しました。

- ・ クロザリルの効果と副作用
- ・ クロザリルによる治療は、必ず入院中に開始し、原則としてクロザリル服薬開始後 18 週間入院すること
- ・ 退院し、通院治療に移ることができるためには、いくつかの条件があること
- ・ クロザリルによる継続的な治療をするためには、定期的な検査を必ず受けなければいけないこと
- ・ 白血球数または好中球数が規定値以下になった場合は、クロザリルを中止し、再び服薬はできないこと
- ・ クロザリルを中止した場合は、残った薬は担当医師または受け取った薬局・薬剤部（科）が回収すること、およびその際には返金がないこと
- ・ クロザリルを中止した場合でも、血液検査を一定期間受けなければならないこと
- ・ 血液検査結果などの情報が CPMS センターで管理されること
- ・ クロザリルの服薬を中止した後も、一部の情報については CPMS センターで継続して管理されること
- ・ クロザリルによる治療を断ったりやめたりしても、何ら不利益を被ることがないこと
- ・ 一度同意した後でも、いつでもクロザリルの服薬をやめることができること

そのうえで、クロザリルの服薬に同意するので、以下のとおり署名します。また、説明文書および本同意書の写しも確かに受領しました。

《同意者（患者本人もしくは代諾者）》

- ・ 患者本人 私は、説明内容を理解したうえで、クロザリルを服薬することに同意します。

氏名： _____ 同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

住所： _____

電話番号： _____

- ・ 代諾者 私は、説明内容を理解したうえで、 _____（患者本人名）がクロザリルを服薬することに同意します。

代諾者氏名： _____ 同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

本人との関係： _____

住所： _____

電話番号： _____

《CPMS 登録医》 私は、以上のとおり、本人もしくは代諾者にクロザリルの有効性と安全性および遵守事項を文書によって説明したうえで、クロザリルを服薬することの同意を取得しました。

所属医療機関・科名： _____ 科 _____

CPMS 登録医氏名： _____ CPMS 登録医番号： _____

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 同意取得日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

本同意書は、診療録保存用として保管し、写しを本人または代諾者に提供してください。

以上