

# クロザリル講習 FAQ

※ 本 FAQ は、過去に開催したクロザリル講習会で寄せられた一般的な質問及びその解説について、クロザピン適正使用ガイドランスの章順に列挙しています。

## 【第2章】

Q. 海外で、クロザピンはどのように位置づけられていますか？

A. 海外の代表的なガイドラインである、米国の TMAP、英国の NICE やモーズレーのガイドラインなどでも、2種類の抗精神病薬治療に効果が得られなかった場合に使用するよう位置づけられています。

<参考文献>

- 1) TMAP : Texas Medical Algorithm Project :Troy A Moore, et al: J Clin Psychiatry 68:11 November, 2007
- 2) NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence  
(URL) <http://www.evidence.nhs.uk/search.aspx?t=schizophrenia>
- 3) Maudsley : The Maudsley Prescribing Guidelines 11<sup>th</sup> Edition: The South London and Maudsley NHS Trust & Oxleas NHS Foundation Trust

## 【第3章】

Q. 難治性の統合失調症と、発達性、器質性、認知症性との重複が疑われる、あるいは妄想性障害に使用可能でしょうか？

A. 統合失調症の診断は DSM-4 あるいは ICD-10 を用いますので、発達性、器質性、認知症性との重複が疑われる場合であっても、統合失調症という診断がされれば、統合失調症治療目的にクロザピンを使用することは可能です。もちろん治療抵抗性の定義である薬物治療歴を確認するのは言うまでもありません。妄想性障害は統合失調症に含まれないため、クロザピンの適応ではありません。

まずは患者の診断を厳密に行い、次にどの治療を優先するべきか、さらに、クロザピンの使用はリスク・アンド・ベネフィットを考慮の上、決定してください。

<参考文献>

- 1) DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引き 新訂版(医学書院) 125-135,2003

Q. 非定型抗精神病薬治療に反応し、GAF スコアが 41 点以上となりましたが、その後再び増悪し、以後、GAF が 41 点以上にならない場合、その薬物治療に反応が見られないと言えますか？

A. 一つの薬物治療として CPZ 換算 600mg/日以上、4週間以上使っても GAF が 41 点以上にならないのであれば、その薬物治療に反応が見られないと考えられます。

Q. 1剤の非定型抗精神病薬が無効で、電気けいれん療法が無効な場合も、クロザリルの適応でしょうか？

A. 治療抵抗性統合失調症の定義、つまりクロザピンの適応である反応性不良、耐容性不良は、あくまで薬物療法に基づく定義です。抗精神病薬1剤と電気けいれん療法では、クロザピンの適応とはなりません。

## 【第4章】

Q. 同意説明文書を使う際に工夫はありますか？

- A. クロザピンについて伝えるべき必要な情報は、この同意説明文書に含まれていますので、こちらを使用してください。なお、絵や図を活用した補助資材がノバルティス ファーマより提供されますので併用してください。

## 【第6章】

Q. 外来治療において同居者の死去などによって独居になった場合、クロザピンの使用継続は可能ですか？

- A. 18週までの退院と、19週目以降の退院と分けて回答します。

クロザピンを開始して18週目までの退院については、同居者が必要です。例えば5週目で退院し外来通院の患者さんが11週目に同居者が亡くなった場合、入退院規定を適用し、クロザピン投与をやめてそのまま外来治療を継続するか、あるいはクロザピンを継続するので入院かのどちらかの選択となります。

19週目以降であれば、同居者が亡くなってもクロザピンは継続可能です。ただし、本人の服薬管理や通院に十分注意を払ってください。

## 【第7章】

Q. 前治療の抗精神病薬を漸減中、精神症状が不安定な時はやむを得ずクロスタイトレーションしてよいのでしょうか？

- A. 本剤は、原則単剤で使用し他の抗精神病薬とは併用しないこととなっております。念のためやルーチンでクロスタイトレーションを行うことは避けてください。やむを得ずクロスタイトレーションを行う場合、前治療で使用している抗精神病薬は4週間以内に投与を中止してください。

Q. クロスタイトレーションの具体例をお示してください。

- A. クロスタイトレーションは原則、避けてください。また、患者さんの状態・使用薬剤は千差万別で様々なケースが想定されることから決まったクロスタイトレーションを示すことはできません。やむを得ずクロスタイトレーションを行う場合は個々の症例にあわせ経過観察を十分行い実施してください。

<参考文献>

- 1) 抗精神病薬多剤併用・大量投与から減量・単剤化への切り替え方法 臨床精神薬理 7(1)59-63,2004
- 2) 抗精神病薬の切り替えと QOL 臨床精神薬理 6(8)1071-1082,2003

Q. 3週間かけてクロザピンを200mgまで漸増する理由は？

- A. クロザピンによる副作用の発現頻度は、用量依存的で、増量の速度と関係があり、発現頻度は、特に治療開始時に高くなる傾向があるためです。特に過鎮静、血圧低下といった副作用が問題になります。

<参考文献>

- 1) CLINICAL PROFILE OF CLOZAPINE:ADVERSE REACTIONS AND AGRANULOCYTOSIS, PSYCHIATRIC QUARTERLY Vol.63, No.1 1992
- 2) Clozapine-related seizures, NEUROLOGY 1991;41:369-371

Q. クロザピン投与後中断した場合の再開方法は？

A. 「2日以上 of 休薬後に治療を再開する場合には、治療開始時と同様に低用量から漸増し、用量設定を行うこと」となっておりますので、1日の中断であれば同じ量で継続可能ですが、2日以上の場合は、もう一度初期用量の12.5mgから投与することになります。

Q. クロザピン漸増時は、4日以上の間隔を空ける必要はありますか？

A. 4日以上の間隔を空けるのは維持量になってから、さらに増量する場合です。漸増期にはこの限りではありません。

Q. 抗不安薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン病薬、カルバマゼピン、バルプロ酸などは併用可能ですか？

A. これらの薬剤は併用が可能ですが、次の点に注意してください。

抗不安薬、睡眠導入薬などベンゾジアゼピン系の薬剤は、循環虚脱を発現する危険性があると報告されております。

抗コリン作用を有する抗パーキンソン病薬は、クロザピンと併用することにより、抗コリン作用を相互に強めるという報告があります。

カルバマゼピンは、CYPの3A4の誘導でクロザピルの血中濃度が低下する可能性があります。また、白血球減少、無顆粒球症が重大な副作用という形で報告されており、特に注意が必要です。

バルプロ酸は、てんかん発作、せん妄があらわれたとの報告があります。

## 【第8章】

Q. 好中球減少症でクロザピンを中止した場合の抗精神病薬の選択はどのようにすればよいでしょうか？

A. 抗精神病薬の選択は、血液内科医と精神科医が相談の上、症例毎にリスク・アンド・ベネフィットを考慮し決定してください。考慮に入れるべきポイントは、

- 薬剤性無顆粒球症が発現した場合、被疑薬の中止、G-CSFの使用で通常は大体1週間で白血球は回復してくること
- 被疑薬の類薬でも起こりえること  
(例：クロザピン治験時の無顆粒球症を発現した1症例は、回復後オランザピンによる治療が行われましたが好中球減少症が再度発現しました。)
- 精神症状への対処の必要性やこれまでの薬物治療歴などです。

Q. 無顆粒球症が発現し連携先に搬送された患者さんが回復後、連携元の精神科病院に戻る判断はどのようにすればよいでしょうか？

A. 連携先から連携元の精神科病院へ患者さんが戻ることが可能かどうかは、精神科医と血液内科医が相談の上、症例毎にリスク・アンド・ベネフィットを考慮し決定してください。

考慮に入れるべきポイントは、

- 好中球減少症（無顆粒球症を含む）および合併した肺炎等の感染症の治療
- 統合失調症の治療

ですが、いずれも症例毎に経過が異なると考えられますので、十分な相談が必要です。

## 【第9章】

Q. 血糖モニタリングで、血糖値と HbA1c 値の区分が異なる場合は、どちらの区分に分類されるのでしょうか？

A. 患者さんの安全性を優先しますので、血糖値と HbA1c 値の区分が異なる場合は、より検査頻度の高いプロトコールに当てはまる区分に分類し、モニタリングしてください。

例えば、血糖値が境界型、HbA1c 値が正常型に該当する場合は、境界型に対応するプロトコール B でモニタリングしてください。

Q. 流涎過多の対処法はありますか？

A. 国内臨床試験で発現した例は、ほとんどが軽度でした。夜間に目立つ場合は、タオルを枕に敷き、横を向いて寝るよう指導してください。数か月で自然消褪していくことが多いとされていますが、持続する場合は必要に応じて、抗コリン剤の使用も考えられます。ただし、便秘には留意ください。

<参考文献>

1) Clozapine-induced Hypersalivation, Ann Pharmacother 2000;34:662-5

2) Maudsley : The Maudsley Prescribing Guidelines 11<sup>th</sup> Edition: The South London and Maudsley NHS Trust & Oxleas NHS Foundation Trust

## 【CPMS 関連】

Q. 血液検査をすっかり忘れたときはどうしたらよいのでしょうか？

A. 直ちに血液検査を実施してください。どうしても患者の都合等で実施できない場合は、CPMS センターにご連絡ください。血液検査結果の報告が当日中にない場合には CPMS センターから翌日に連絡させていただきます。

Q. なぜ、患者のイニシャル、性別、血液型、生年月日を登録する必要があるのでしょうか？

A. 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満で中止した患者の再投与防止、並びにクロザリル服薬中患者の重複登録防止を目的とし、新規登録患者の性別、血液型、生年月日から該当する患者の有無を確認するために必要となります（イニシャルは変わる可能性がありますので参考とさせていただきます）。

3つの情報が合致した患者が既に登録されている場合、eCPMSで警告されますので、CPMSセンターに連絡して下さい。

CPMSセンターからお伝えする情報を元に、直接、該当する医療機関に確認していただき、結果をCPMSセンターに連絡して下さい。

Q. 血液検査は土日でも当日中に結果を得る必要がありますか？

A. 白血球数  $3,000/\text{mm}^3$  未満又は好中球数  $1,500/\text{mm}^3$  未満で中止した患者は、白血球数  $4,000/\text{mm}^3$  以上及び好中球数  $2,000/\text{mm}^3$  以上に回復するまで、毎日検査を実施し、結果を報告する必要があります。したがって、回復するまで土日をまたぐこともありますが、その場合でも当日中に検査結果が必要となります。

以上