

クロザピン(クロザリル)[®]

適正使用ガイドンス

編集

日本臨床精神神経薬理学会
クロザピン(クロザリル)委員会

CONTENTS

第 1 章 クロザピン(クロザリル[®])適正使用の概要 1

1. はじめに	1
2. クロザピンのプロフィール	2
3. クロザピン適正使用の概要	3
(1) クロザピン適正使用とクロザリル患者モニタリングサービス (CPMS)	3
(2) CPMSの目的とCPMSセンターの業務	4
4. 医療機関・保険薬局・医療従事者のCPMSへの登録	5
5. 患者のCPMS登録	6

第 2 章 クロザピンについて 7

1. クロザピンの合成	7
2. クロザリル錠の組成・性状	8
3. 薬効薬理	8
4. 薬物動態	10
(1) 血中濃度	10
(2) 代謝	10
(3) 排泄	10
5. クロザピンの開発の経緯	11
(1) 海外における開発の経緯	11
(2) 海外における治療抵抗性統合失調症に対する有効性の検討	12
(3) クロザピンと他の非定型抗精神病薬との比較	14
(4) クロザピンが患者のQOLへ与える影響	16
6. 国内におけるクロザピンの開発の経緯	17
(1) 国内における開発の経緯	17
(2) 国内第I相試験	18
(3) 国内前期第II相試験	18
(4) 国内後期第II相試験	18
(5) 国内第III相試験	21
(6) 継続投与・長期投与試験	23
(7) 国内臨床試験における安全性	24
7. 製造販売後調査	26
(1) 調査概要	26
(2) 有効性	27
(3) 安全性	29

1 クロザピン(クロザリル[®])
適正使用の概要

2 クロザピンに
ついて

3 治療抵抗性
統合失調症の定義

4 同意取得

5 禁忌・
スクリーニング

6 入院規定

7 クロザピンの
使用方法

8 好中球減少症・無
顆粒球症の対処法

9 主な副作用など

10 相互作用

第 3 章 治療抵抗性統合失調症の定義(適応患者の選択基準) 32

1. クロザピン適応患者選択のためのガイドライン 32
 2. 治療抵抗性統合失調症の一般的概念 33
 3. 反応性不良に対する選択基準 33
 4. 耐容性不良に対する選択基準 35
 5. 抗精神病薬の効果判定 37
- 参考 〈症例〉治療抵抗性統合失調症判定の検討 38

第 4 章 同意取得 39

第 5 章 禁忌・スクリーニング 41

第 6 章 入退院規定 43

第 7 章 クロザピンの使用法(用法・用量, 切り替えなど) 45

1. クロザピン開始時の原則 45
2. 用法及び用量 46
3. クロザピンへの切り替えについて 47

第 8 章 好中球減少症・無顆粒球症の対処法 49

1. クロザピン投与の大原則 49
2. 無顆粒球症とは 50
3. クロザピンによる好中球減少症・無顆粒球症の発現率 51
 - (1) 後期第Ⅱ相試験で無顆粒球症発現が認められた1例 54
 - (2) 第Ⅲ相試験で無顆粒球症発現が認められた1例 55
4. クロザピンによる好中球減少症・無顆粒球症の特徴 56
 - (1) クロザピンによる好中球減少症・無顆粒球症の要因や発現機序 56
 - (2) クロザピンによる無顆粒球症の特徴(海外) 56
5. 好中球減少症・無顆粒球症の対処法 57
 - (1) CPMS規定によるクロザピン投与開始基準と中止基準 57
 - (2) 好中球減少症・無顆粒球症の対処法 59
6. その他の血液系の副作用 61
 - (1) 好酸球数増加 61
 - (2) 血小板数減少 61

第 9 章 主な副作用など(1)糖尿病 63

1. はじめに 63

2. 糖尿病の判定区分と判定基準（日本糖尿病学会） 63

3. 糖尿病による急性合併症 65

4. クロザピンによる糖代謝異常の発現率 66

5. クロザピンによる糖代謝異常の特徴 68

6. クロザピンによる糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の発現 68

7. クロザピンを投与する際の血糖などのモニタリング 69

 (1) 検査項目と検査結果に基づく患者区分 69

 (2) 「正常型」患者に対するガイダンス 70

 (3) 「境界型」患者に対するガイダンス 71

 (4) 「糖尿病・糖尿病を強く疑う」患者に対するガイダンス 72

8. 急性合併症に対する対処法 74

 (1) 糖尿病性ケトアシドーシスに対する対処法 74

 (2) 高浸透圧高血糖状態に対する対処法 75

第 9 章 主な副作用など(2)心筋炎・心筋症 76

1. はじめに 76

2. 心筋炎とは 76

3. クロザピンによる心筋炎 77

4. 心筋炎の対処法 80

5. 心筋症とは 80

6. クロザピンによる心筋症 81

7. 心筋症の対処法 84

第 9 章 主な副作用など(3)その他の主な副作用と留意点 85

1. 重大な副作用 85

 (1) 胸膜炎 85

 (2) 悪性症候群 86

 (3) 痙攣発作，ミオクローヌス，てんかん 86

 (4) 起立性低血圧，失神，循環虚脱 87

 (5) 深部静脈血栓症，肺塞栓症 88

 (6) 劇症肝炎，肝炎，胆汁うっ滞性黄疸 88

 (7) 便秘，イレウス，腸潰瘍，腸管穿孔 89

2. 発現頻度 5 %以上の副作用 90

 (1) 流涎過多 90

 (2) 傾眠，倦怠感，鎮静 90

 (3) 発熱 91

 (4) 体重増加 91

(5) 悪心	92
(6) 頻脈	93
(7) 振戦	93

第 9 章 主な副作用など(4)過量投与(服用) 95

第 10 章 相互作用 96

1. 併用禁忌	97
2. 併用注意	97

巻末資料 同意説明文書・クロザリル服薬同意書

●クロザピン(クロザリル)委員会(50音順) 2021年10月時点

- 稲垣 中 (青山学院大学 保健管理センター)
- 榎本 哲郎 (国立国際医療研究センター国府台病院)
- 大下 隆司 (代々木の森診療所)
- 大森 哲郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究所 精神医学分野)
- 木下 利彦 (関西医科大学 精神神経科学教室)
- 久住 一郎 (北海道大学大学院医学研究院 精神医学教室)
- 黒木 俊秀 (九州大学大学院 実践臨床心理学専攻)
- 西村 勝治 (東京女子医科大学医学部 精神医学教室)
- 藤井 康男 (山梨県立北病院)
- 吉村 玲児 (産業医科大学 精神医学教室)
- 〈編集協力〉
- 渥美 義仁 (永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター)
- 猪口 孝一 (日本医科大学)
- 川名 正敏 (東京女子医科大学病院 総合診療科)
- 山口 博樹 (日本医科大学 血液内科学)

日本臨床精神神経薬理学会クロザピン（クロザリル）委員会委員および編集協力者のCOI開示

本誌作成に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等を所属学会のCOI申告基準に準じて申告した。申告基準については各学会のホームページなどを参照されたい。

〈日本臨床精神神経薬理学会クロザピン（クロザリル）委員会〉

稲垣 中^{*1,6}

- ⑤原稿料：IQVIA サービスーズ・ジャパン
- ⑥研究費・助成金：大塚製薬、塩野義製薬、大日本住友製薬、武田薬品工業、Meiji Seika ファルマ、ヤンセンファーマにより提供された資金により運営される国立精神・医療研究センターとの共同研究プロジェクトに参加している（私個人は研究費を受給していない）

榎本 哲郎^{*1,6}

開示すべき利益相反は存在しない

大下 隆司^{*1,6}

- ④講演料：大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社

大森 哲郎^{*1,6}

- ④講演料：武田薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社

木下 利彦^{*1,6}

開示すべき利益相反は存在しない

久住 一郎^{*1,6}

- ④講演料：大日本住友製薬株式会社
- ⑦奨学寄付金：大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社
- ⑧寄付講座所属：札幌市

黒木 俊秀^{*1,6}

開示すべき利益相反は存在しない

西村 勝治^{*1,6}

開示すべき利益相反は存在しない

藤井 康男^{*1,6}

- ④講演料：ヤンセンファーマ株式会社

吉村 玲児^{*1,6}

- ④講演料：大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社
- ⑦奨学寄付金：大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社

〈編集協力〉

渥美 義仁^{*3,7}

- ④講演料：アークレイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、大正富山医薬品株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

猪口 孝一^{*3,6,7}

- ⑦奨学寄付金：武田薬品工業株式会社、公益財団法人がん研究振興財団、医療法人社団康心会、一般社団法人日本血液学会、協和キリン株式会社、旭化成ファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社

川名 正敏^{*4,7}

開示すべき利益相反は存在しない

山口 博樹^{*3,6}

- ⑦奨学寄付金：アステラス製薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

*1：日本臨床精神神経薬理学会 *2：日本糖尿病学会 *3：日本血液学会 *4：日本心臓病学会 *5：2020年時点 *6：2021年時点
*7：2019年、2020年分開示

クロザピン(クロザリル[®])適正使用の概要

1 はじめに

クロザピン(商品名:クロザリル錠,以下,本剤)は,治療抵抗性統合失調症治療薬として多くの国で承認されているが,本剤投与例では無顆粒球症,心筋炎等の死亡に至る重篤な副作用が発現するおそれがあるので,その危険性を最小限に留め,有用性を最大限に発揮することが求められている。

海外では,無顆粒球症またはその予兆の早期発見,発現時の予後の重篤化抑制という観点から白血球数・好中球数モニタリング(以下,血液モニタリング)を必須としている。このうち,アメリカ,イギリス,オーストラリアなどでは,血液モニタリングのシステム化とその補助となる制度を導入し,一定の成果をあげている。わが国においてもクロザリル患者モニタリングサービス(Clozaril Patient Monitoring Service:以下,CPMS)というシステムを導入した。

わが国では,「本剤の投与は,統合失調症の診断,治療に精通し,無顆粒球症,心筋炎,糖尿病性ケトアシドーシス,糖尿病性昏睡等の重篤な副作用に十分に対応でき,かつCPMSに登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において,登録患者に対して,血液検査等のCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合にのみ行うこと。また,基準を満たしていない場合には直ちに投与を中止し,適切な処置を講じること。」「糖尿病性ケトアシドーシス,糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので,本剤投与中はCPMSに準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また,臨床症状の観察を十分に行い,高血糖の徴候・症状に注意するとともに,糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応を行うこと。」「本剤の投与にあたっては,患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し,文書で同意を得てから投与を開始すること。」(本剤の添付文書の警告欄からの抜粋)などが必要となった。

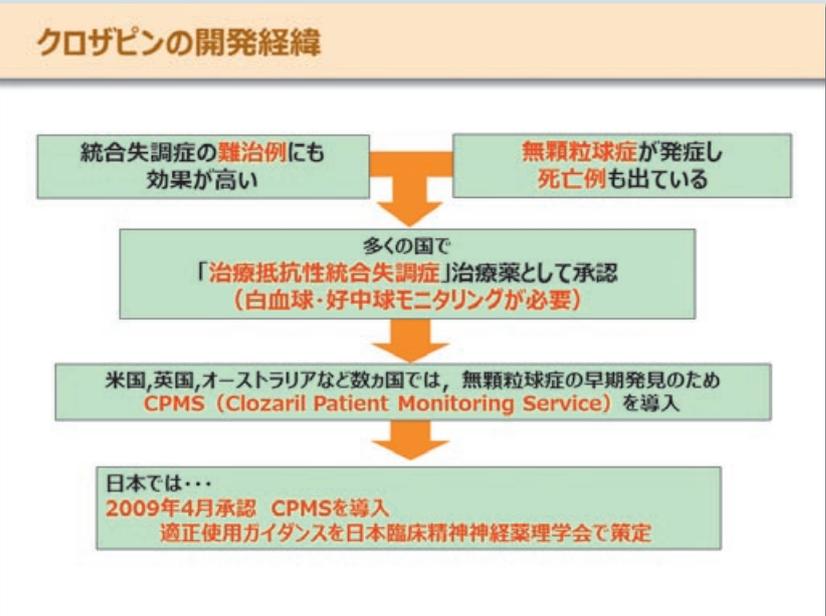
その具体的な適正使用方法についての検討・策定を本剤の製造販売元であるノバルティス ファーマから日本臨床精神神経薬理学会に依頼がされた。本ガイダンス^{*}には,本剤を使用するにあたり必要な治療抵抗性統合失調症の定義,同意取得のための説明文書及び服薬同意書,血液モニタリング規定(CPMS規定),血液内科との連携を含む無顆粒球症への対応,血糖(血糖値,HbA1c)モニタリング規定(CPMS規定)などが含まれている。CPMSの運営は,本剤の製造販売元であるノバルティス ファーマに設置されたCPMSセンターが行う(スライド1)。

なお,CPMS登録を希望する医療従事者は,本ガイダンスの内容にそったWeb講習を受講し,理解度確認テストに合格する^{**}ことがCPMS登録の要件の一つとなっている。

^{*}本ガイダンスは,クロザリル錠以外のクロザピン製剤に適用されるものではない。

^{**}合格者にはWeb講習修了証(修了証)が発行される。

スライド1
クロザピンの開発経緯



受講者は本ガイドンスにまとめられた本剤の適正使用方法及び安全性確保策を十分に理解し、クロザピン治療を行う際には、本ガイドンスを随時参照されたい。

2 クロザピンのプロフィール

本剤の薬剤プロフィールはスライド2に示す通りである。治療抵抗性統合失調症の定義については本ガイドンスの第3章を参照されたいが、国内臨床試験で、治療抵抗性統合失調症患者の約60%に改善が認められ、また、長期投与において、3年以上有効性が持続することが認められている¹⁾。その一方で、国内臨床試験において、77例中76例(98.7%)とほぼすべての被験者で副作用が発現している。なお、国内の製造販売後調査(特定使用成績調査)の最終集計²⁾では、本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始(観察期間2年)された安全性解析対象症例は1,860例であり、副作用は1,600症例(86.0%)に認

スライド2
クロザピンのプロフィール

クロザピンのプロフィール

- 適応症：治療抵抗性統合失調症
- 投与経路：経口 (剤形：錠 25mg, 100mg)
- 有効性
 - 治療抵抗性統合失調症患者の57～67% (国内臨床試験) に改善が認められた。
 - 長期投与 (国内臨床試験) において、3年以上の持続的な効果が認められた。
- 安全性
 - 国内臨床試験において、ほぼすべての被験者に副作用が発現した。(77例中 76例 98.7%)
 - 製造販売後調査*において86.0%の症例に副作用が発現した。(1,860例中 1,600例 86.0%)

*本剤の発売開始 (2009年7月29日) から2013年12月31日までに投与を開始した全例が対象

- 重大な副作用が報告されている。
 - 無顆粒球症 (好中球 < 500/mm³)
右図参照
 - 心筋炎・心筋症、痙攣、高血糖など

	発現率	死亡率
国内臨床試験 (2001-2006) (2 / 77例)	2.6%	0%
国内製造販売後調査 (2009-2013) (21 / 1,860例)	1.13%	0%
米国 (1990-2008) (38/249,378例)	0.33%	0.015%
英国 (1990-2008) (6/50,866例)	0.70%	0.012%

められた。本剤の使用による重篤な副作用については、以前から海外において報告されており、また、国内臨床試験の被験者や製造販売後調査の対象患者の80%以上においても、何らかの副作用が発現している。しかし、こうした危険性があるにもかかわらず、本剤がわが国をはじめとする世界各国で承認されている背景には、血液モニタリング（CPMSの実施を含む）などのリスクマネジメントにより、治療抵抗性統合失調症患者に対する本剤投与のベネフィットがリスクを上回るからにほかならない。

3 クロザピン適正使用の概要

(1) クロザピン適正使用とクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）

本剤を適正に使用するためには、文書によって説明し、文書で同意を得ることを含む対象患者の選択、前治療薬（抗精神病薬）の漸減中止、投与開始基準の確認、副作用のモニタリングと適切な対処が必要である（スライド3）。重大な副作用の中で、特に好中球減少症・無顆粒球症の早期発見と発現時の予後の重篤化抑制のための大原則は、白血球数・好中球数の検査（以下、血液検査）結果を必ず確認した後、本剤の処方決定すること“**No Blood, No Drug**（血液検査なくして、クロザピン処方なし）”である（スライド4）。

本剤投与にあたっては、ノバルティス ファーマから提供されるCPMS運用手順に沿って、医療従事者、医療機関及び保険薬局並びに患者をCPMSに登録し、本剤を投与する患者には、CPMS規定に従った投与開始基準、投与中の検査頻度、および血液、血糖モニタリング基準を遵守することが重要である。

なお、本剤による好中球減少症・無顆粒球症の対処法は、特に重要な事項であるため、本ガイドスを補完する「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」を別途作成した。

スライド3
 クロザピンの適正使用の概要



スライド 4

大原則

大原則

クロザピンによる
好中球減少症・無顆粒球症の
早期発見と早期対処のため

“No Blood, No Drug”
CPMS規定遵守

詳細は「好中球減少症／無顆粒球症対処マニュアル」をご参照ください。

(2) CPMS の目的と CPMS センターの業務

本剤を投与中の治療抵抗性統合失調症患者の好中球減少症・無顆粒球症またはその予兆の早期発見，発現時の予後の重篤化抑制，並びに耐糖能異常の早期発見，早期対処のため，白血球数・好中球数及び血糖値・HbA1c のモニタリングが必須である。

このため，医療機関で行う上記モニタリングの確実な実施（ヒューマンエラーによる検査未実施などの回避）を支援する目的で，ノバルティス ファーマは CPMS センターを設置し CPMS を実施する。

CPMS センターの具体的な業務は，以下の通りである。

- ① 本剤を使用する医療従事者，医療機関及び保険薬局を CPMS に登録する。
- ② 白血球数・好中球数減少により中止した患者の再投与防止（クロザリル適正使用委員会の審議において再投与が承認された場合を除く）のため，「新たに CPMS に登録された患者」と「過去に白血球数・好中球数減少により本剤を中止した患者」を照合し，一致した場合には医療機関に確認する。
- ③ 血液モニタリングが，CPMS 規定に従って実施されていることを確認する。
- ④ 血糖モニタリングが，CPMS 規定に従って適切な頻度で実施されていることを確認する。
- ⑤ CPMS 運用手順の不遵守が認められた場合には当該医療従事者に警告を発する。

4 医療機関・保険薬局・医療従事者のCPMSへの登録

前項で解説したように、本剤の使用にあたっては医療機関・保険薬局・医療従事者並びに患者のCPMSへの登録が必要である(スライド5)。以下にCPMS登録要件と手順を示す。医療機関の主な要件は①採血日当日に白血球数・好中球数、血糖値・HbA1cの検査結果が得られること(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他の医療機関との連携を含め、遅滞なく血液内科医等*のアドバイスが受けられ、必要に応じて治療を受けられる体制になっていること、③糖尿病内科医(糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師)と連携(糖尿病の治療について相談)が可能であること、④CPMS登録医、クロザリル管理薬剤師、CPMSコーディネーター業務担当者を各2名以上登録していること、⑤インターネットへの接続が可能なこと、である。

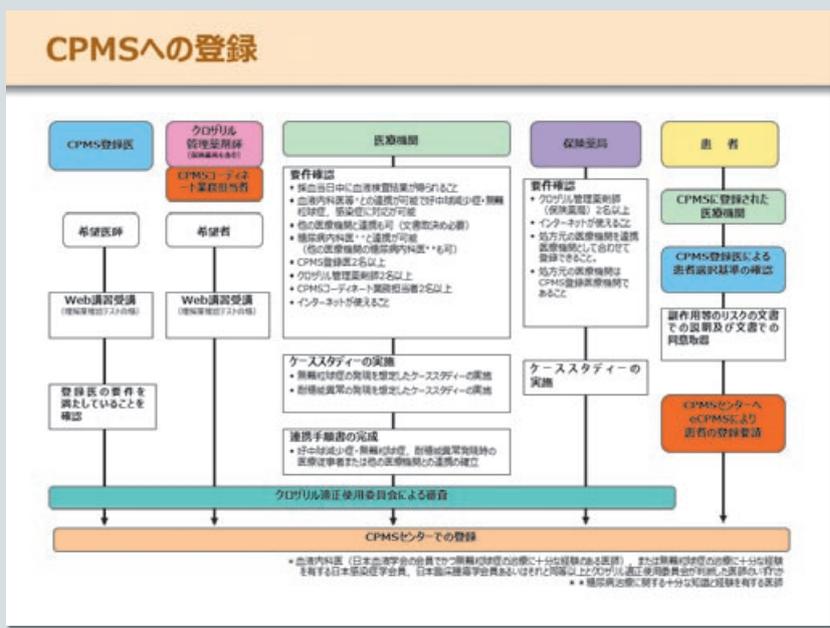
*血液内科医等：血液内科医(日本血液学会の会員でかつ無顆粒球症の治療に十分な経験のある医師)、または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員、日本臨床腫瘍学会員あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師のいずれか。

また、保険薬局の主な要件は①クロザリル管理薬剤師(保険薬局)を2名以上登録していること、②インターネットへの接続が可能なこと、③処方元の医療機関(CPMS登録医療機関)を連携医療機関として合わせて登録できること、である。

医療機関・保険薬局の登録要件の詳細および医療従事者の登録要件については、CPMS運用手順「5 医療機関および所属する医療従事者のCPMS登録」を参照されたい。

要件を満たした医療機関は、本剤の重大な副作用である無顆粒球症、耐糖能異常発現を想定したケーススタディー(医療連携の模擬)を実施し、「クロザリルに関する医療連携の手順書」を作成の後、CPMS登録申請を行う。保険薬局については、血液検査確認書の提示がないときのケーススタディー(疑義照会の模擬)を実施し、「クロザリル取扱いの手順書」を作成の後、CPMS登録申請を行う。

スライド5
CPMSへの登録



CPMS登録の審査や承認については、有識者(医師、薬剤師、生命倫理、法律の専門家等)からなる第三者委員会(クロザリル適正使用委員会)にて行われる。

クロザリル適正使用委員会の主な役割は① CPMS 登録、取り消し及び再登録にかかわる審査及び承認、②医療従事者の登録要件にかかわる Web 講習の実施、③ CPMS 運用の適正性の監視及び指導、④ CPMS 運用手順の承認である (スライド 6)。

スライド 6

クロザリル適正使用委員会

クロザリル適正使用委員会

- 有識者（医師，薬剤師，生命倫理，法律の専門家等）からなる第三者委員会
- 主な役割：
 - CPMS登録，取り消し及び再登録にかかわる審査及び承認
 - 医療従事者の登録要件にかかわるWeb講習の実施
 - CPMS運用の適正性の監視及び指導
定期的にCPMSセンターの患者登録時の対応やデータ管理などの記録をチェックし，医療機関，保険薬局及びCPMSセンターが，CPMS運用手順を遵守することにより，CPMSが適正に運用されるよう指導する。
 - CPMS運用手順の承認
CPMS運用手順を改訂する場合，ノバルティス ファーマは必ずクロザリル適正使用委員会に検討を依頼し，承認を得る。

5 患者のCPMS登録

CPMS に登録された医療機関に所属する CPMS 登録医は，治療抵抗性統合失調症の基準を満たし，文書によって説明し文書で同意を得た患者を，登録 4 週間以内の血液検査で登録可能な基準（白血球数：4,000/mm³以上，かつ，好中球数：2,000/mm³以上）を満たしていることを確認した上で*，eCPMS（患者の登録および血液検査結果などの報告を行う IT システム）を通じて CPMS に登録する。その後，前治療薬（抗精神病薬）の漸減中止，血液検査から投与を開始する基準であることを確認の上で本剤の投与を開始し，CPMS の規定にそった血液及び血糖副作用のモニタリングを適切に行う。

*白血球数が 4,000/mm³未滿または好中球数が 2,000/mm³未滿の場合には，CPMS に登録をすることができないが，その後 4 週以降に再び検査し基準を満たせば登録が可能である（本ガイドンス p.41 参照）。

●引用文献

- 1) ノバルティス ファーマ 社内資料
- 2) 鳥山和宏ほか：臨床精神薬理 22 (11)：1107-1139, 2019

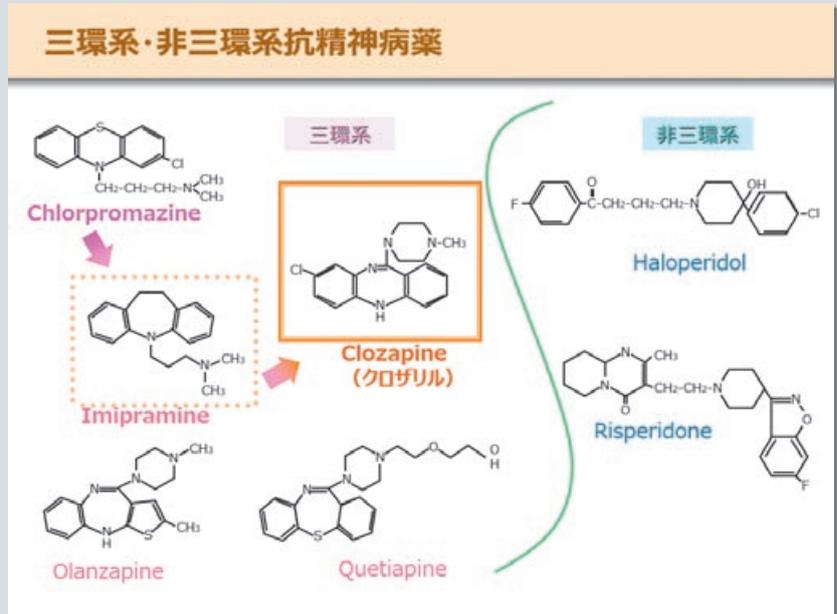
クロザピンについて

1 クロザピンの合成

本剤はスイスのワンダー社（現：ノバルティス ファーマ、スイス）で1958年に合成されたジベンゾジアゼピン系化合物である。本剤が合成、開発される以前の1950年にクロルプロマジン、1951年にはイミプラミンが合成されていた。前者は抗精神病薬、後者は抗うつ薬として使用されるようになった。ワンダー社はこの2つの三環構造を有する化合物から研究を開始し、特に中央環の六員環構造を七員環構造とするイミプラミンに興味を抱き、多くの化合物の合成と薬理学的研究を経て、ジベンゾジアゼピン骨格を有する本剤が合成された。その後、合成、開発されたオランザピン、クエチアピンも七員環を中央環に持つ三環系の類似構造骨格を有している（スライド7）。

スライド7

三環系・非三環系抗精神病薬



本剤は統合失調症患者を著明に改善し、さらに、それまで問題となっていた錐体外路症状を惹起しない特徴を有していた。本剤の臨床的有用性や副作用はクロルプロマジンやハロペリドールといった従来の抗精神病薬とは明らかに異なっていたことから、従来の抗精神病薬を「定型抗精神病薬」とし、本剤は「非定型抗精神病薬」と呼ばれ、その後、開発・発売された抗精神病薬の源流となった。

2 クロザリル錠の組成・性状

本剤は化学名 8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepine であり、分子式 $C_{18}H_{19}ClN_4$ 、分子量：326.82 の物質である。性状は黄色の結晶性の粉末で、酢酸に溶けやすく、メタノール及びエタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない（融点：約 185℃）。

わが国では商品名クロザリル錠として、25 mg 錠、100 mg 錠が承認された。その組成・性状はスライド 8 の通りである。

スライド 8

クロザリル錠の組成・性状

クロザリル錠の組成・性状			
組成			
販売名	クロザリル錠25mg	クロザリル錠100mg	
有効成分	1錠中クロザピン25mg	1錠中クロザピン100mg	
添加剤	乳糖, トウモロコシデンプン, ポビドン, 無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, タルク		
製剤の性状			
販売名	クロザリル錠25mg	クロザリル錠100mg	
性状	黄色の片面割線入りの素錠		黄色の素錠
外形			
識別コード	CLOZ 25		CLOZARIL 100
大きさ (約)	直径：6.3mm 質量：0.095g	厚さ：2.35mm	直径：10.0mm 厚さ：3.85mm 質量：0.380g

3 薬効薬理

本剤の D_4 及び $5-HT_{2A}$ 受容体親和性は高いが D_2 受容体親和性は低く、ハロペリドール、リスペリドン、オランザピンとの比較でも抗精神病薬として特徴的である (スライド 9, 10)¹⁾。

本剤はドパミン作動薬によるマウスの climbing や片側線条体破壊ラットの回転行動、あるいはラットやマウスの自発運動活性の亢進、並びに条件付け回避反応などの各種モデルにおいて陽性症状に対する治療活性を示したが、ハロペリドール、リスペリドンあるいはオランザピンより一桁ないし二桁高い用量を必要とした。本剤では、アポモルフィンやメタンフェタミンなどのドパミン作動薬により誘発される常同行動を抑制せず、本剤自身によるカタレプシー、ジストニア、あるいは遅発性ジスキネジアなどもほとんどみられず、血中プロラクチン上昇作用も一過性の軽微なものであった。本剤はリスペリドンやオランザピンと同様に陰性症状モデル (PCP 反復投与後のマウスの強制水泳時の無動時間延長) でも治療活性を示し、それは $5-HT_{2A/2C}$ 受容体作動薬 DOI により阻止された。また、本剤がマウスの自発運動に影響しない用量で DOI による head twitch 反応を抑制したことは、本剤の特異的 $5-HT_{2A}$ 受容体阻害作用を示す。ラットの脳内 Fos 蛋白陽性細胞数を指標とする *ex vivo* 実験より、本剤が前頭前野大脳皮質と側坐核に強く作用するにもかかわらず、背側線条体に対し無作用であること、*in vivo* マ

スライド 9

主な抗精神病薬の受容体親和性 (Ki値 (nM))

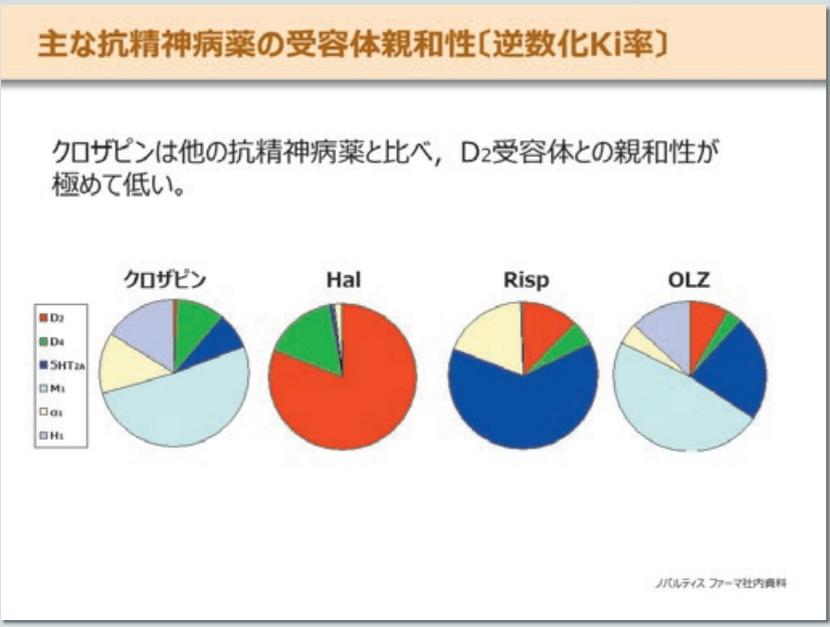
主な抗精神病薬の受容体親和性 (Ki値 (nM))

クロザピンはD₂受容体との親和性が低く、D₄、5-HT_{2A}との親和性が高い。また、M₁、α₁、H₁との親和性も高い。

	D ₂	D ₄	5-HT _{2A}	M ₁	α ₁	H ₁
CLZ	125	9	12	1.9	7	6
Hal	1	5	78	1,475	46	3,630
Risp	3	7	0.6	> 10,000	2	155
OLZ	11	27	4	1.9	19	7

スライド 10

主な抗精神病薬の受容体親和性 (逆数化Ki率)



イクロダイアリシス実験において、本剤は前頭前野大脳皮質の細胞外ドパミン濃度を強力に上昇させるが、線条体に対する作用は相対的に弱いことなどが示された。これらのことは、本剤が中脳皮質辺縁系に選択的に作用する抗精神病薬であることを示している。こうした特徴から、本剤はD₂受容体阻害を介さない中脳辺縁系選択的な抑制機序により陽性症状を改善し、それゆえに錐体外路系症状や血中プロラクチン上昇もほとんど惹起しないと考えられた。また、前頭前野大脳皮質の5-HT_{2A}受容体阻害により細胞外ドパミン濃度が上昇し、これが陰性症状に対する治療活性と関連すると推測された。D₂受容体のKi値が高いハロペリドール、リスペリドン及びオランザピンの薬効用量と副作用用量は完全に重複するが、本剤の薬効用量は錐体外路系症状及び血中プロラクチン上昇などD₂受容体阻害に基づく副作用の発現用量と重ならず、それを下回る。これは本剤と他の抗精神病薬との作用機序の違いを示唆するとともに、反応性不良に対する有効性と耐容性不良に対する有用性を薬理的に説明する知見でもある。

本剤の一般薬理試験から、行動抑制、痛み反応低下、筋弛緩、神経症候、自律神経作用、散瞳、体温低下作用、痙攣協力作用、腸管輸送能抑制、尿中 Na^+ と Cl^- 排泄低下及び Na^+/K^+ 比減少 (*in vivo*) が、さらに抗コリン作用、抗ヒスタミン作用、抗 5-HT 作用 (*in vitro*) が示された。麻酔イヌの心循環器系試験では、本剤の血圧低下、心拍数及び血流量増加作用が認められたが、心電図 QTc 解析から QT 間隔の延長はみられなかった。

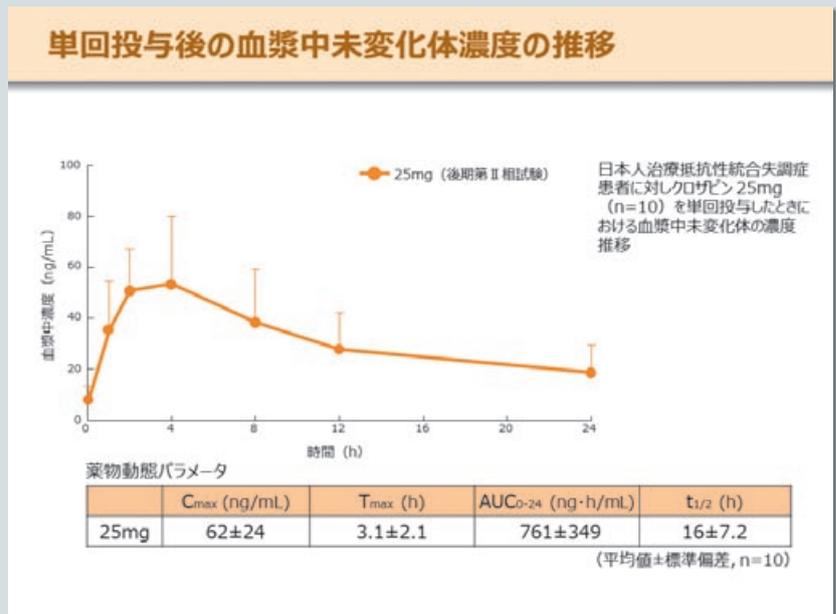
4 薬物動態

(1) 血中濃度

日本人治療抵抗性統合失調症患者 10 名に、本剤 25 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及びその際の薬物動態パラメータは、 T_{\max} 3.1 ± 2.1 時間、 C_{\max} 62 ± 24 ng/mL、 AUC_{0-24} が 761 ± 349 ng · h/mL、 $t_{1/2}$ が 16 ± 7.2 時間と以下の通りであった (スライド 11)¹⁾。

スライド 11

単回投与後の血漿中未変化体濃度の推移



(2) 代謝

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 (CYP1A2, CYP3A4) により代謝され、N-脱メチル体、N-オキシド体等となる。N-脱メチル体の各受容体活性は本剤の 1/5 ~ 1/17 程度で、N-オキシド体の各受容体活性は極めて低い結果が報告されている¹⁾。

(3) 排泄

海外データでは、¹⁴C で標識した本剤 50 mg を単回経口投与後 144 時間まで検出した結果、本剤は尿中に 49.0 %、糞中に 29.6 % 排泄されていることが確認されている。また、未変化体として尿中に投与量の 0.5 %、糞中に 2.2 % が排泄されることが報告されている¹⁾。

5 クロザピンの開発の経緯

(1) 海外における開発の経緯

本剤が合成された当時、抗精神病薬の投与による錐体外路症状の惹起は、抗精神病薬の効果の表れで必要不可欠なものと考えられ、錐体外路症状の少ない薬剤は統合失調症に対する効果がないと考えられていた。本剤を開発したワンダー社においても、錐体外路症状の発現の低さから本剤の統合失調症に対する効果に関して疑問が呈されていた。しかし、1962年以降、欧州で臨床試験が行われ、その結果、本剤が従来の抗精神病薬と比較して、錐体外路症状を惹起せずに抗精神病効果をもたらすことが明らかとなった。

その結果、本剤は抗精神病薬として、1969年にオーストリアで最初に承認を取得し、1975年までにドイツ、オランダをはじめとする多くの国々で承認された。

しかし、1975年1月に承認されたフィンランドにおいて、発売後6ヵ月間で本剤が投与された約3,000例の統合失調症患者のうち16例(0.53%)で無顆粒球症の発現が認められ、うち8例(0.26%)が死亡したという報告がなされた。これを契機に、本剤投与による無顆粒球症の発現とその危険性が危惧され、世界各国で一時的な販売停止または開発中止といった措置がとられた。その後、本剤が承認されていたいくつかの国で、投与対象を反応性不良または耐容性不良の統合失調症患者に限定することや、週1回の血液検査を実施するなど、厳しい管理下で本剤の使用が再開された。本剤の開発中であったイギリスやアメリカにおいても、既存薬で治療困難な統合失調症に関しては有効な治療法がないこともあり、本剤の有効性が再び着目されるようになった。

本剤投与によって発現する重篤な副作用であり、致死的な状況に至るおそれのある無顆粒球症に関しては、無顆粒球症発現の予防、早期発見及び治療を目的とした血液モニタリング(定期的な白血球数及び好中球数の測定と対応)を導入することで安全に使用する方法が検討された。その結果、現在では無顆粒球症による死亡率はアメリカで0.01%、イギリスでは0.008%と大きく減少している。また、後述するように、1988年にはKaneらの研究²⁾から、治療抵抗性統合失調症患者における本剤の有効性が示された。その結果から、対象患者を他剤に反応性不良または耐容性不良の患者に限定し、血液モニタリングを主とした安全対策を実施することで、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断された。これらのデータに基づき、アメリカ、イギリスで承認されるなど、本剤は多くの国で治療抵抗性統合失調症の治療薬として承認されている(スライド12)。

1 クロザピンの概要
適正使用の概要

2 クロザピンの
ついで

3 治療抵抗性
統合失調症の定義

4 同意取得

5 禁忌・
スクリーニング

6 入院規定

7 クロザピンの
使用方法

8 好中球減少症・無
顆粒球症の対処法

9 主な副作用など

10 相互作用

スライド 12

開発経緯 海外

開発経緯 海外

1958年	クロザピンの合成
1969年	オーストリアで承認
1975年	フィンランドで8例の死亡例を含む16例の 無顆粒球症 の報告 →主要国で開発・販売中断
1976年～	定期的な血液検査を義務づけ、一部の国で開発・販売継続 →無顆粒球症に伴う死亡例は激減 難治例にも有効 錐体外路系副作用・遅発性ジスキネジアの発現頻度が低い
1984年	「 治療抵抗性統合失調症 」のみに適応を絞り、アメリカで開発再開
1989年	アメリカ、イギリスで承認 → 多くの国で承認

(2) 海外における治療抵抗性統合失調症に対する有効性の検討

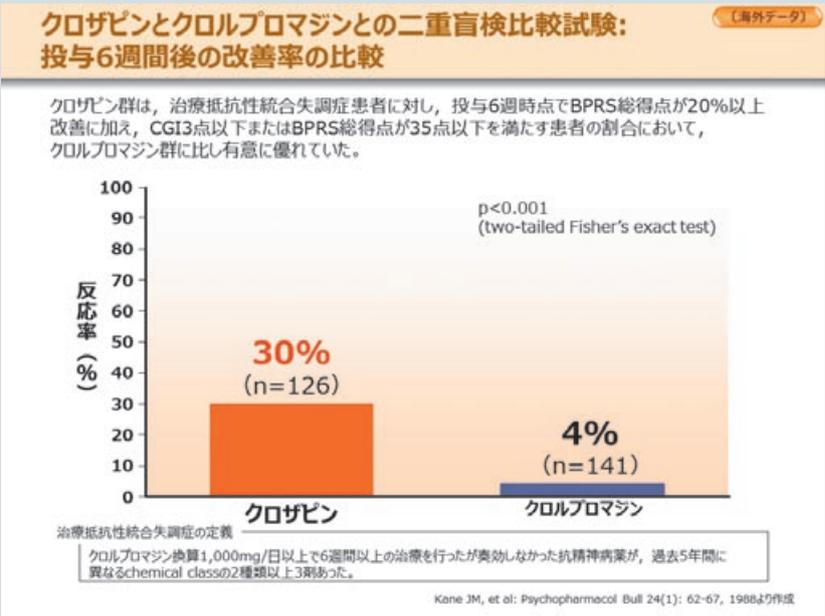
本剤の治療抵抗性統合失調症患者に対する有効性は、1988年に Kane らにより確立された。Kane らは治療抵抗性統合失調症患者 267 例を対象に、本剤とクロルプロマジンの二重盲検比較試験を実施し、6 週時点の簡易精神症状評価尺度 (brief psychiatric rating scale: BPRS) 総得点が 20%以上の改善, CGI (clinical global impression) 3 点以下, BPRS 総得点が 35 点以下となった患者の割合を比較した結果において、本剤投与群では 30%, クロルプロマジン投与群では 4%と、本剤投与群で有意に効果が高いことを報告した (スライド 13)²⁾。この試験において、用いられた治療抵抗性統合失調症の定義は、「Kane 基準」として治療抵抗性統合失調症の代名詞となった。Kane 基準では、「過去 5 年間に、2 つの化学クラスより選択された、3 種類以上の抗精神病薬が、それぞれ 6 週間以上ずつ、クロルプロマジン換算で 1,000 mg/日以上投与量を投与されたにもかかわらず、十分な治療反応を得られたことがなく、少なくとも 2 年半以上精神病エピソードが持続していた患者」と定義されている。

また、この試験では陽性症状、陰性症状に分けた有効性を検討しており、BPRS の変化では、陽性症状のクラスターにおいて、本剤投与群で治療開始 1 週目からクロルプロマジン群と比較して有意な改善が得られており、陰性症状のクラスターにおいても、投与開始 2 週目より本剤投与群で有意な改善をみることが報告された (スライド 14, 15)³⁾。

さらに、Meltzer らは 1992 年に治療抵抗性統合失調症 85 例に対する本剤の有効性を 12 ヶ月の長期にわたって検討を行い、評価対象の 54 例のうち BPRS 総得点に 20%以上の改善がみられた症例を反応例と定義づけ、本剤による治療開始後 1.5 ヶ月で 20 例 (45.5%), 3 ヶ月で 31 例 (70.5%), 6 ヶ月で 34 例 (77.3%), 9 ヶ月で 40 例 (90.6%), 12 ヶ月で 44 例 (100%) が反応例であったことを報告し、本剤による長期治療で反応率が上昇することも示唆された⁴⁾。

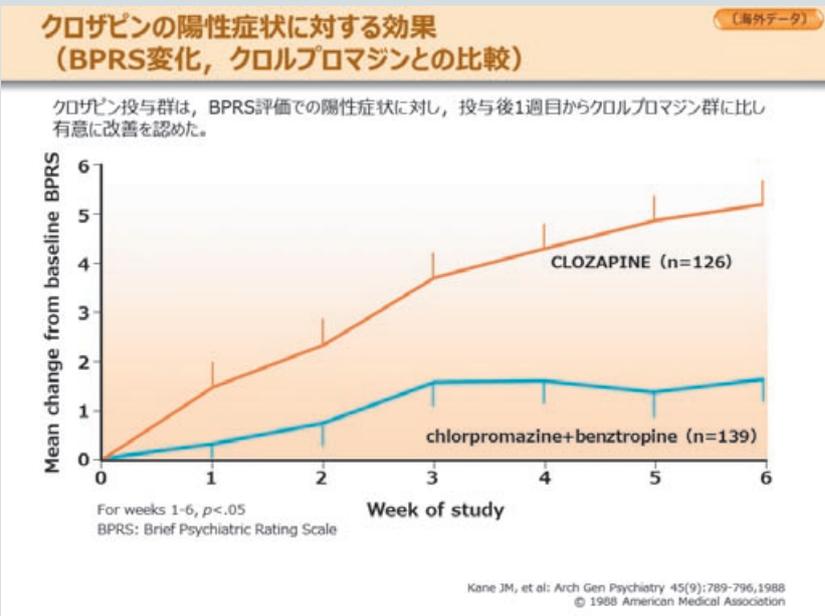
スライド 13

クロザピンとクロルプロマジンとの二重盲検比較試験
 投与6週間後の改善率の比較



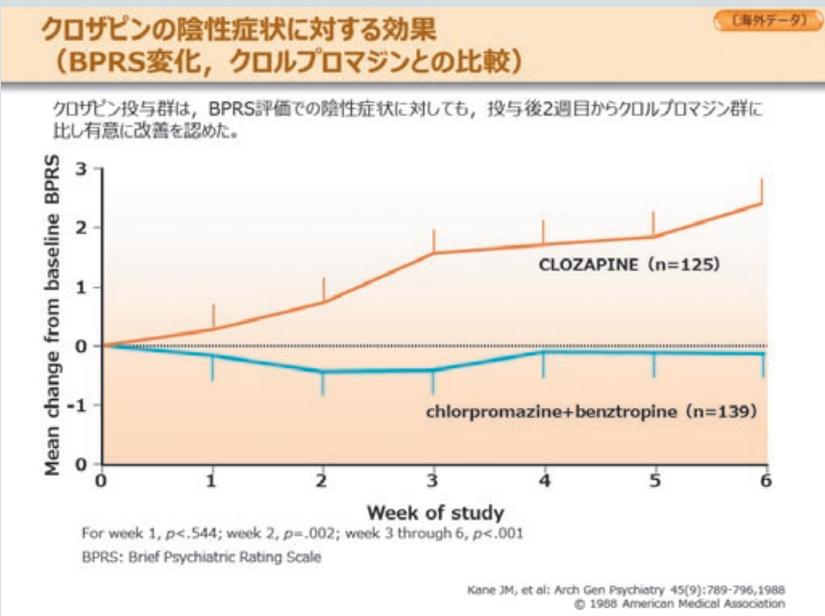
スライド 14

クロザピンの陽性症状に対する効果
 (BPRS 変化, クロルプロマジンとの比較)



スライド 15

クロザピンの陰性症状に対する効果
 (BPRS 変化, クロルプロマジンとの比較)



(3) クロザピンと他の非定型抗精神病薬との比較

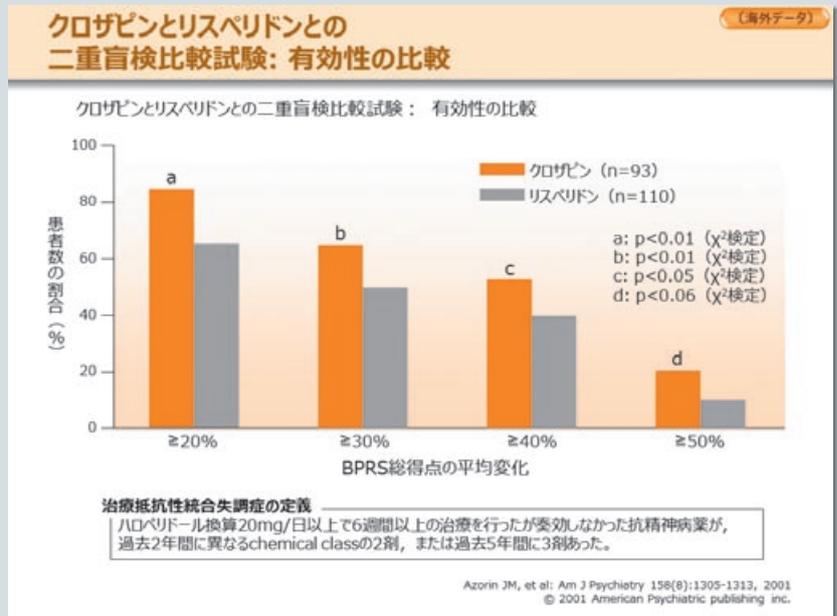
Azorin らが 2001 年に報告した本剤とリスペリドンを対照とした二重盲検比較試験では、治療抵抗性統合失調症患者を対象として 12 週間の比較試験を行った結果、BPRS 総得点が 20 %以上、30 %以上及び 40 %以上改善した患者の割合がリスペリドンと比較して有意に高いことが報告されている (スライド 16)⁵⁾。

また、Conley らは 1999 年にオランザピンを用いた臨床試験で、治療抵抗性統合失調症患者 44 例に対してオランザピンを投与した結果、2 例のみがオランザピンに反応を示し、残りの 42 例のうち本剤による治療に同意が得られた 27 例に本剤を投与した結果、11 例 (41%) に改善が認められたと報告している (スライド 17)⁶⁾。

さらに、2006 年に McEvoy らが報告した非定型抗精神病薬による治療介入に関する臨床試験 CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) Study のフェーズ 2 では、慢性統合失調症の治療に対する非定型抗精神病

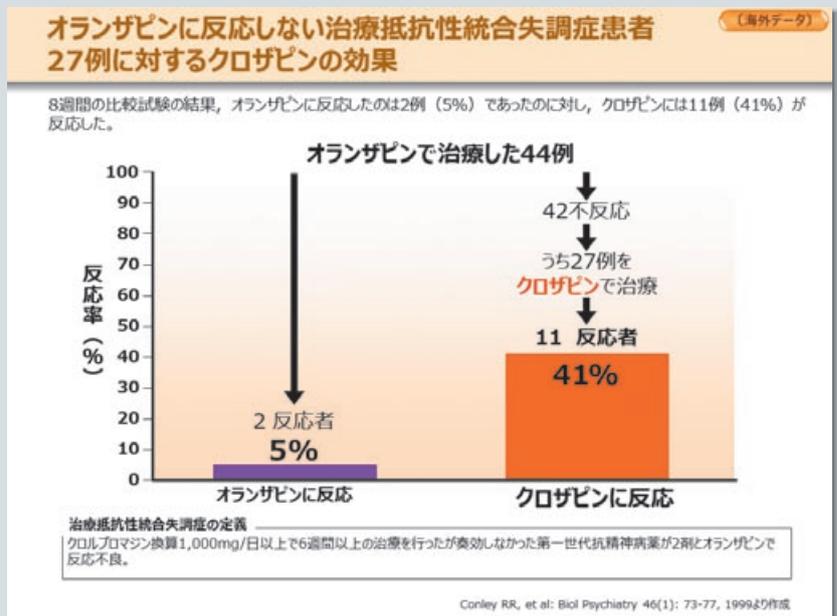
スライド 16

クロザピンとリスペリドンとの二重盲検比較試験—有効性の比較—



スライド 17

オランザピンに反応しない治療抵抗性統合失調症患者 27 例に対するクロザピンの効果

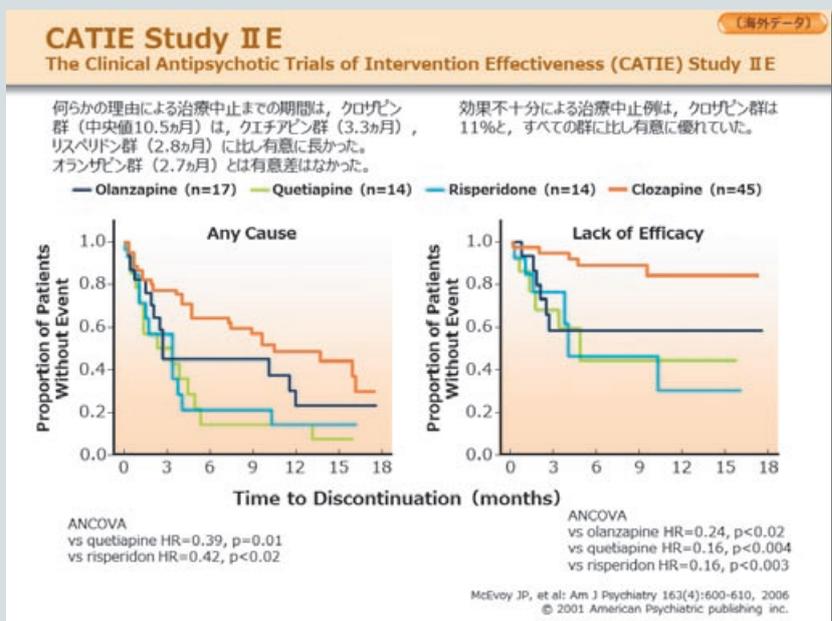


薬の有効性に焦点を当てた試験デザインが設定された⁷⁾。この試験では、フェーズ1の段階で治療中の薬剤で有効性が得られない、あるいは副作用の発現により治療薬の切り替えが必要となった治療抵抗性の慢性統合失調症患者に対して、他のどの非定型抗精神病薬がより「救済」をもたらしたかが評価されている。有効性は何らかの原因による薬物治療の中止までの期間で評価され、その結果、中止までの期間（中央値）は、本剤投与群で10.5ヵ月であり、クエチアピン投与群の3.3ヵ月、リスペリドン投与群の2.8ヵ月と比較して有意に長く（それぞれ $p=0.01$, $p<0.02$ ）、オランザピン投与群の2.7ヵ月とは有意な差が認められなかった。

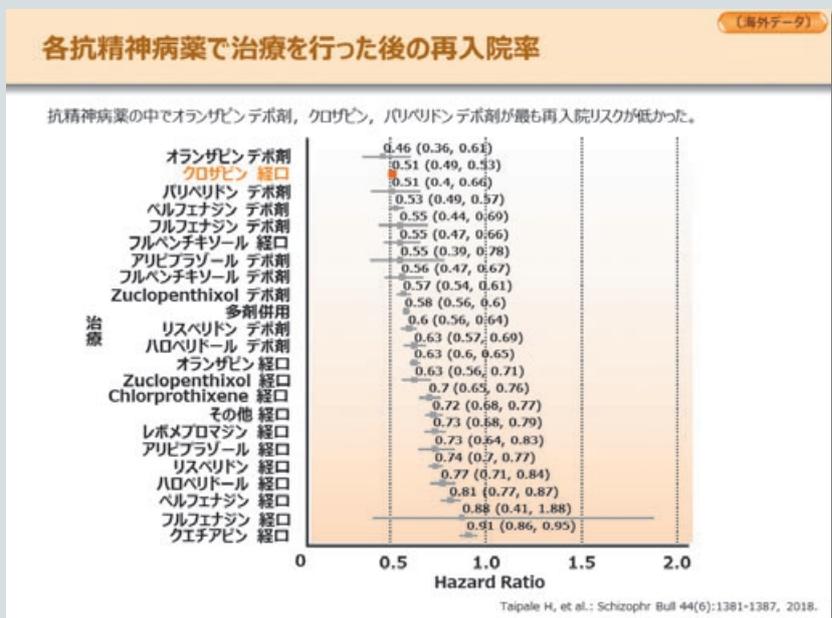
また、効果不十分を理由に治療を中止した例は、本剤投与群では11%とすべての群に比して有意に優れていることが報告された（スライド18）。

Taipale らが2018年に報告した、フィンランドの統合失調症患者62,250例を20年追跡したコホート研究では、抗精神病薬の中でオランザピン デポ剤、クロザピン、パリペリドン デポ剤が最も再入院リスクが低いことを示している（スラ

スライド 18
CATIE Study II E



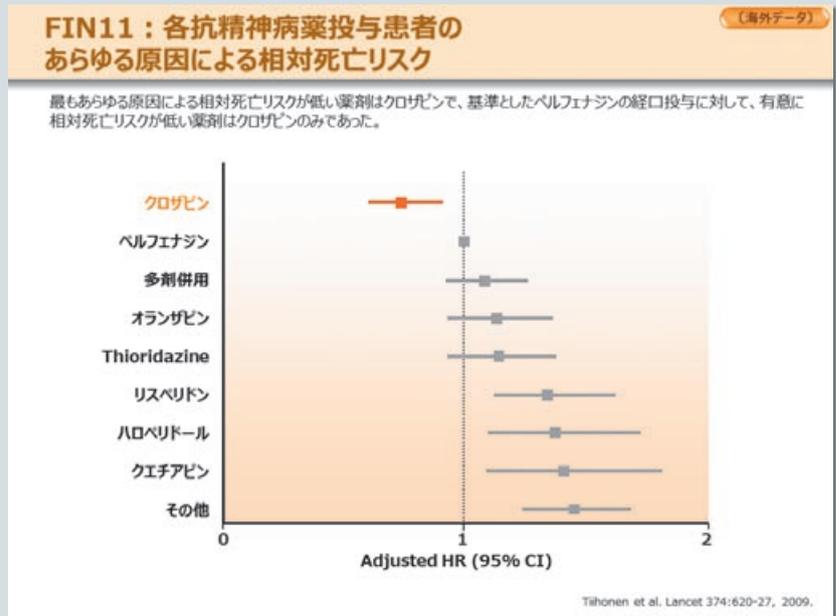
スライド 19
 各抗精神病薬で治療を行った後の再入院率



イド19)⁸⁾。Tiihonen らが 2009 年に報告した、フィンランドの統合失調症患者 66,881 例を対象にした大規模コホート研究 FIN11 では、各抗精神病薬を比較検討してクロザピンの死亡リスクが最も低かったことを示している（スライド 20)⁹⁾。また、Taipale らが 2018 年に報告した、スウェーデンの統合失調症患者 29,823 例を対象にした前向き研究では、クロザピンの死亡リスクは他の多くの抗精神病薬と同様に、未治療と比較して死亡リスクが低かったことを示している（スライド 21)¹⁰⁾。

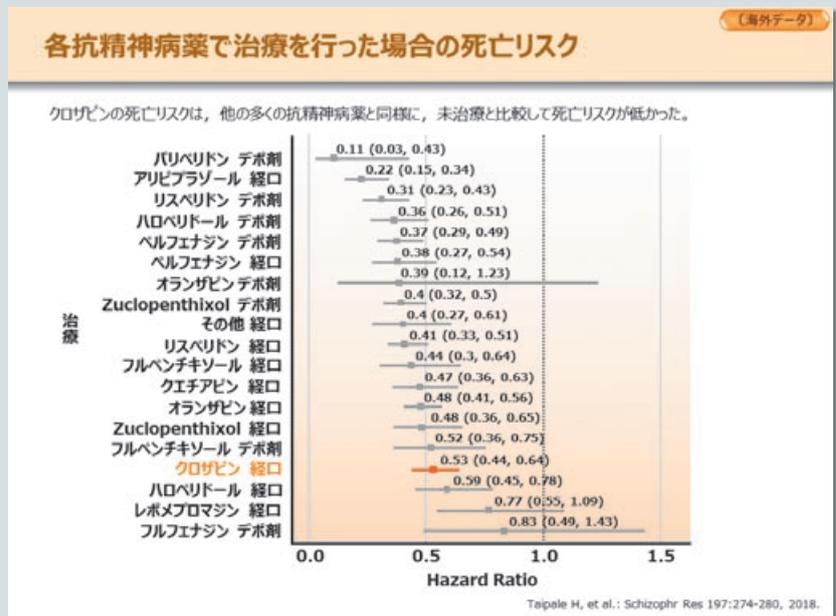
スライド 20

FIN11：各抗精神病薬投与患者のあらゆる原因による相対死亡リスク



スライド 21

各抗精神病薬で治療を行った場合の死亡リスク



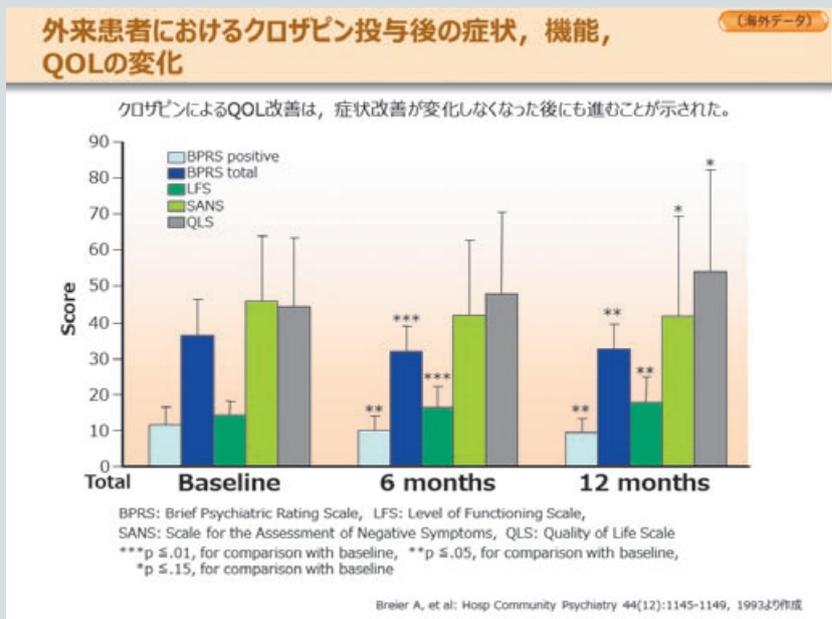
(4) クロザピンが患者の QOL へ与える影響

抗精神病薬の登場以降、統合失調症治療は大きな変化を遂げたが、定型抗精神病薬による治療では多くの副作用を伴い、なかでもパーキンソン症候群や錐体外路症状、アカシジア、長期治療による遅延性ジスキネジアの発現が大きな問題と

なった。抗精神病薬を服用している患者からは、抗精神病薬の服用により neuroleptic dysphoria (抗精神病薬により生じる薬原性抑うつなど) の発現が訴えられ、運動系の障害のみならず感情鈍麻、認知障害、自発性の欠如など、その症状は多様であることが報告されている。Neuroleptic dysphoria の発現は服薬アドヒアランスの不良、物質乱用、転帰の悪化、自殺念慮の発現や患者の QOL の低下を招くことから、統合失調症治療で精神症状の改善度とともに患者の QOL を改善させることは治療効果を高めるための重要な因子となる。

1993 年に Breier らは外来の統合失調症患者に対して本剤を 12 ヶ月間投与し、精神症状、身体機能、及び QOL の改善度を評価した臨床試験で、本剤の投与で 12 ヶ月間にわたり継続的に QOL が改善していくことを報告している (スライド 22)¹¹⁾。6~12 ヶ月では、陰性症状の改善は認められたものの、陽性症状と身体機能の改善度は 6 ヶ月目と比較してより改善していなかったことから、QOL の改善は必ずしも精神症状や身体機能の改善と関連しているわけでないと考えられる。

スライド 22
外来患者におけるクロザピン投与後の症状、機能、QOL の変化



6 国内におけるクロザピンの開発の経緯

(1) 国内における開発の経緯

国内では、スイス・ワンダー社より本剤を導入した大日本製薬株式会社 (現 大日本住友製薬株式会社) によって 1960 年代後半から開発が開始されたが、70 年代前半に開発中止となった。その後、海外で本剤の治療抵抗性統合失調症に対する有効性が注目されるようになったことから、ワンダー社を吸収合併したスイス・サンド社の日本法人であるサンド薬品 (現 ノバルティス ファーマ) が新たに治療抵抗性統合失調症を対象として、1996 年から国内臨床試験が開始され、2009 年に承認された (スライド 23)。

スライド 23

開発の経緯 (国内)

開発の経緯 (国内)

1970年代	開始された開発が中止
1996年	前期第Ⅱ相試験
2001年	後期第Ⅱ相試験
2005年	第Ⅲ相試験
2009年	承認

(2) 国内第Ⅰ相試験

本剤を健康成人に投与することは安全性の面で倫理的に問題があり、また、海外に多数蓄積されている本剤の安全性に関する情報を国内でも活用できるとの判断から、国内では第Ⅰ相試験は実施されていない。

(3) 国内前期第Ⅱ相試験

国内前期第Ⅱ相試験は治療抵抗性統合失調症患者 11 例を対象に血液モニタリングを組み込み、本剤を 12 週間投与する非対照のオープン試験で、1996 年 2 月～同年 12 月に実施された¹⁾。その結果、本剤の安全性と有効性が示唆されたが、わが国で治療抵抗性統合失調症患者の多くが入院している単科の精神科病院では、医薬品の臨床試験実施の基準 (good clinical practice: GCP) に適合した臨床試験の実施が困難である一方で、無顆粒球症に対応可能な大学病院などでは大規模治験に必要な被験者数が確保できないなどの理由から、本試験終了後に本剤の開発が中断された。

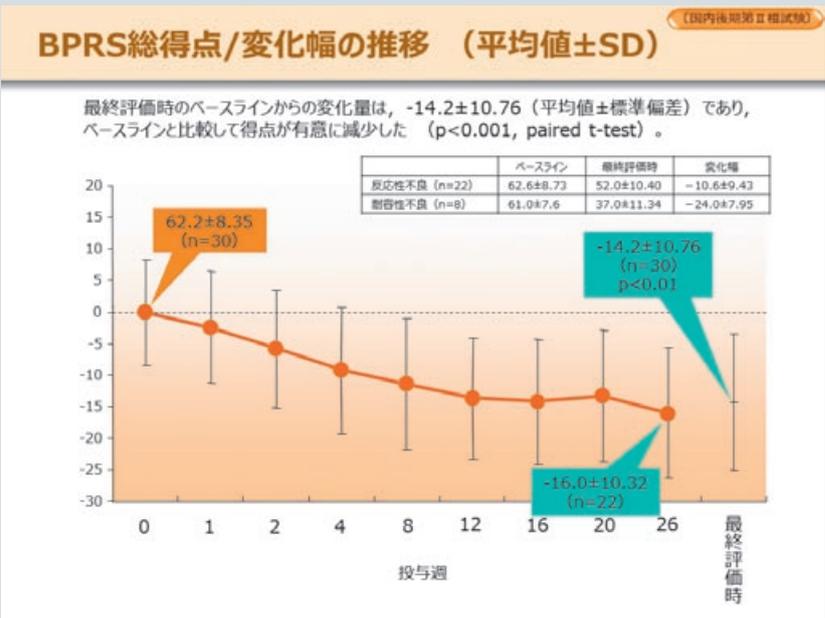
(4) 国内後期第Ⅱ相試験

国内後期第Ⅱ相試験は治療抵抗性統合失調症患者 30 例を対象に血液モニタリングを組み込み、本剤を 26 週間投与する非対照のオープン試験で、2001 年 6 月～2003 年 4 月に実施された¹⁾。海外の血液モニタリングの方法を参考に、血液学的検査結果を集中管理するとともに、検査結果に応じた検査頻度の変更基準及び投薬の中止基準等を設定した。さらに、各治験実施医療機関に血液専門医を治験協力者として設置するなど、市販後に実施すべき安全性確保策の雛型が治験実施計画に盛り込まれた。

その結果、有効性に関しては主要評価項目である BPRS 総得点がベースラインと比較して最終評価時点では -14.2 ± 10.76 と有意な改善を示した ($p < 0.001$) (スライド 24)¹⁾。BPRS 総得点が 20 % 以上改善した症例 (改善例) の割合は反応性不良例で 40.9 % (9/22 例)、耐容性不良例で 100 % (8/8 例) であり、トータルでも 56.7 % と本剤の効果が認められた (スライド 25)¹⁾。また、PANSS (positive and negative syndrome scale) 総得点に関しても、投与前と比較して最終評価時点は -22.9 ± 18.95 と有意な改善が認められた ($p < 0.001$) (スライド 26)¹⁾。

スライド 24

BPRS 総得点
— 変化幅の推移 (平均値 ± SD) —



スライド 25

BPRS 総得点の 20%以上改善例



スライド 26

PANSS 総得点
— 変化幅の推移 (平均値 ± SD) —



参考

PANSS評価項目

**PANSS評価項目〔陽性尺度〕
(Positive And Negative Syndrome Scale)**

妄想	根拠がなく、非現実的で風変わりな確信。面接中に表明された思考内容と、それが社会関係や行動におよぼす影響を評価する。
概念の統合障害	目的指向性の障害として特徴づけられるような、思考過程の統合不全。たとえば、てまかせ応答、支離滅裂、連合弛緩、不合理な推論、非論理性や思考途絶。面接中に観察された認知・言語的な処理過程を評価する。
幻覚による行動	外的刺激によらないで惹起された知覚を示すような行動や言語表出。聴覚、視覚、嗅覚、体性感覚の領域に起こる。面接中にみられる言語的・身体的表出と家族ないし看護職員の報告に基づいて評価する。
興奮	行動の増大、刺激反応性の亢進、過剰警戒、気分易変性の増大に示されるような活動性亢進状態。面接中にみられる言語的表出と家族ないし看護職員の報告に基づいて評価する。
誇大性	過大な自己主張と優越性の非現実的な確信。常軌を逸した能力、富、名声、権力、道德的正当性などの妄想が認められる。面接中に表明された思考内容とそれが行動に及ぼす影響について評価する。
病疑心	迫害されるといふ非現実的で誇張された観念。用心深く疑い深い態度、過度の警戒心、他人が自分を傷つけるというあからさまな妄想に示される。面接中に表明される思考内容とそれが行動におよぼす影響に基づいて評価する。
敵意	怒り、憤りの言語的ないし非言語的表明、皮肉、受動一攻撃行動、言語的暴力、攻撃性に示される。面接中にみられる対人行動と家族ないし看護職員の報告に基づいて評価する。

Key SR, et al (山田 真 他訳) : 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, p.25-29, 1991 © 1991 Multi-Health Systems, Inc.

PANSS評価項目〔陰性尺度〕

情動の平板化	情動反応性の減少をさす。表情、仕草、適切な感情表現の乏しさに表れる。感情基調や情動反応性の身体的表現を面接時の観察に基づいて評価する。
情動的ひきこもり	周囲のできごとに対して、興味や関心を示さないこと。面接時の対人行動の観察と家族ないし看護職員の報告に基づいて評価する。
疎通性の障害	会話の共感性と開放性に欠け、面接者への親近感や関心もないこと。言語的・非言語的コミュニケーションの減少と対人的距離によって明らかになる。面接時の対人行動に基づいて評価する。
受動性/意欲低下による社会的ひきこもり	受動性、無欲性、欲動欠如、意志欠如のため、社会交流に対して関心や自主性が減少すること。そのため対人関係は減少し、日常生活にも無関心になる。社会性について家族ないし看護職員の報告に基づいて評価する。
抽象的思考の困難	抽象的・象徴的形式で思考することが障害されていること。分類することや一般化することの困難さ、問題解決におけるかたくなさや自己中心的な考えが優位になっていることよって認められる。類似性とことわざ問題に対する反応および面接中の具体的・抽象的思考を評価する。
会話の自発性と流暢さの欠如	無気力、意欲低下、防衛、あるいは認知面での欠陥と関連して会話の正常な流れが滞ること。これは言語的な交流の過程における流暢さや生産性の減少として現れる。面接中に観察される認知一言語過程を評価する。
常同的思考	思考の流暢さ、自発性、柔軟さが減る。生硬で繰り返しが多く、貧弱な思考内容である。面接の際に観察される認知一言語過程を評価する。

Key SR, et al (山田 真 他訳) : 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, p.30-34, 1991 © 1991 Multi-Health Systems, Inc.

PANSS評価項目〔総合精神病理評価尺度 (1) 〕

心気症	病気であるとかあるいは調子が悪いという、身体に関する訴えや確信。これは、調子が悪いという漠然とした感覚から不治の身体疾患であるという明らかな妄想まで範囲が広い。面接で表明される思考内容を評価する。
不安	神経過敏、心配、憂慮、焦燥感という主観的経験をいう。現在あるいは将来についての過度の心配から恐怖感までの範囲がある。面接中に表明された内容とそれに相応する身体症状を評価する。
罪責感	過去に実際にあった、あるいは想像上の悪行に対する自責感や自己嫌悪。面接で表明される自責感とそれが行動や思考に及ぼしている影響を評価する。
緊張	硬直、振戦、多量の発汗、落ち着きのなさのように、恐怖感、不安感、焦燥感が明らかに身体に表れていること。不安であることを証拠にできる言語的表明と面接中に観察される緊張の身体的表現の重篤性を評価する。
衝動性と不自然な態度	ぎこちない、大げさ、混乱した、あるいは奇妙な外見により特徴づけられる不自然な動作や姿勢。面接時の身体による表現の観察と看護職員ないし家族からの報告に基づいて評価する。
抑うつ	悲哀、落胆、無力、虚無などの感情。面接中に表明される抑うつ気分と態度や行動への影響を観察して評価する。
運動減退	動作や会話が遅滞したり少なくなったり、刺激に対する反応が減少したり、体の張りやなくなること示される運動活性の減退。面接中に観察される症状と看護職員ないし家族の報告に基づいて評価する。
非協調性	面接者、病院職員、家族など重要な他者の意向に同調することを積極的に拒否すること。不信感、防衛、頑固さ、拒絶、権威に対する反発、敵意あるいは競争性などを伴うこともある。面接中に観察される対人行動と看護職員ないし家族の報告に基づいて評価する。

Key SR, et al (山田 真 他訳) : 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, p.35-46, 1991 © 1991 Multi-Health Systems, Inc.

PANSS評価項目〔総合精神病理評価尺度（2）〕

不自然な思考内容	風変わり、夢想的あるいは奇異な考えに特徴づけられる思考。その内容は的外れや典型的でないものから、歪んだ、不合理な、そして全く突飛なものまで含まれる。面接中に表明された思考内容を評価する。
失見当識	人物、場所、そして時間を含む環境と自分との関係に対する認識の欠如。錯乱や自閉が原因として考えられる。見当識に關した質問に対する反応を評価する。
注意の障害	注意の集中困難をいう。内的・外的な刺激により注意散漫となり、新しい刺激に対して注意を移したり、保持したり、構えたりすることに困難を示す。面接中の所見に基づいて評価する。
判断力と病識の欠如	自分自身の精神状態、生活状況に対する自覚または理解の障害。この障害は過去あるいは現在の精神疾患や精神症状を理解できないこと、精神科への入院あるいは治療に対する拒否、結果に対する見通しのまずさが目立つ決断や、非現実的な長期ないし短期的計画などによって示される。面接中に表明される思考内容を評価する。
意志の障害	思考、動作、行動、会話における自主的な開始、継続および維持の障害。面接中に認められる思考内容および行動を評価する。
衝動性の調節障害	突発的で抑制を欠いた気分の変動や、後先を考えない緊張や情動の暴発をもたらすような、内的な促進に対する行動の抑制や調節の障害。面接中の行動と看護職員ないし家族の報告に基づいて評価する。
没入性	内的に生じた思考と感情に気を取られ、自閉的な体験に埋没して、現実的な見当識、適切な行動が失われる。面接中に認められた対人行動を評価する。
自主的な社会回避	理由のない恐怖感や敵意あるいは不信任感を伴い、社会との関わりが制限されていること。看護職員ないし家族の報告に基づいて評価する。

Key SR, et al (山田 寛 他訳) : 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, p.35-46, 1991
© 1991 Multi-Health Systems, Inc.

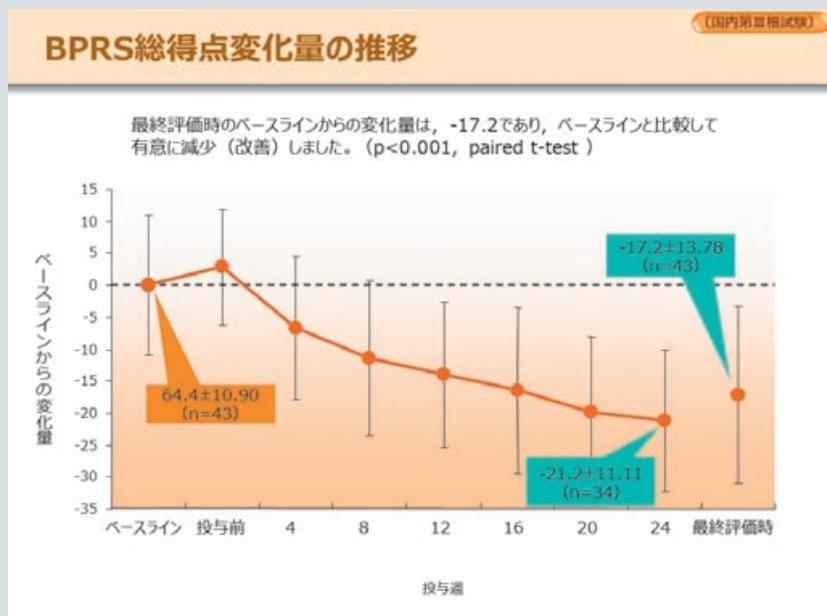
(5) 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験は治療抵抗性統合失調症患者 43 例を対象とした非対照オープン試験で、2005 年 9 月～2007 年 6 月に実施された¹⁾。本試験では、国内後期第Ⅱ相試験で実施した血液モニタリングシステムを市販後への導入に向けて一部改変し、本システムが市販後においても適用可能であることをあわせて検討した。また、これまでの治験実施医療機関の他、総合病院と連携可能な精神科病院や新たな総合病院を加えて、本剤の適正使用及び安全性確保策に関するさらなる実績が積まれた。さらに、試験デザインについて、日本臨床精神神経薬理学会クロザピン検討委員会が定めた対象患者選択基準、及び第三者による評価などの客観性を考慮した評価方法を含む複数の評価方法を用いて有効性を検討・確認した。

その結果、有効性に関しては主要評価項目である BPRS 総得点は本剤投与前と比較して、最終評価時点で -17.2 ± 13.78 と有意な改善を示し ($p < 0.001$)、20%以上改善した例の割合は 67.4% (29/43 例) で、本剤の有効性が確認された(スライド 27, 28)¹⁾。

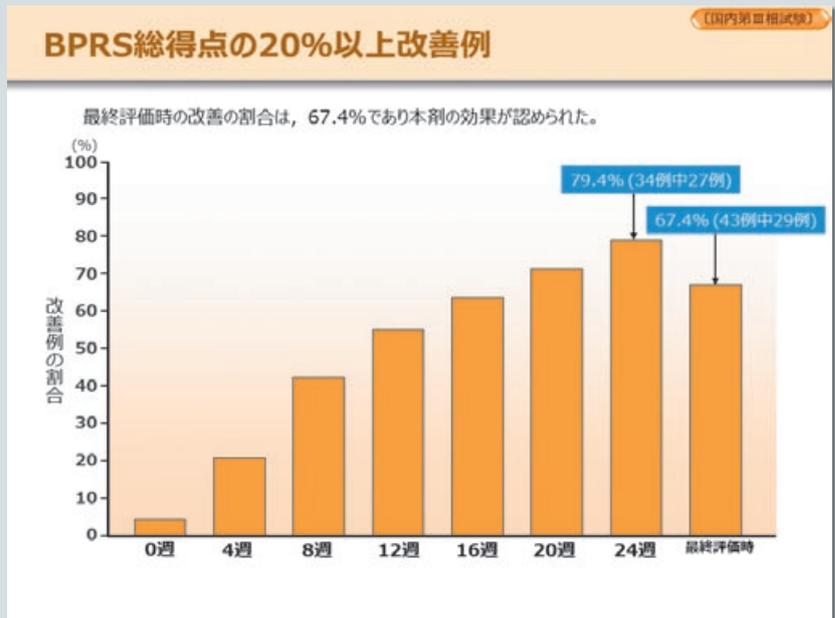
スライド 27

BPRS 総得点変化量の推移



スライド 28

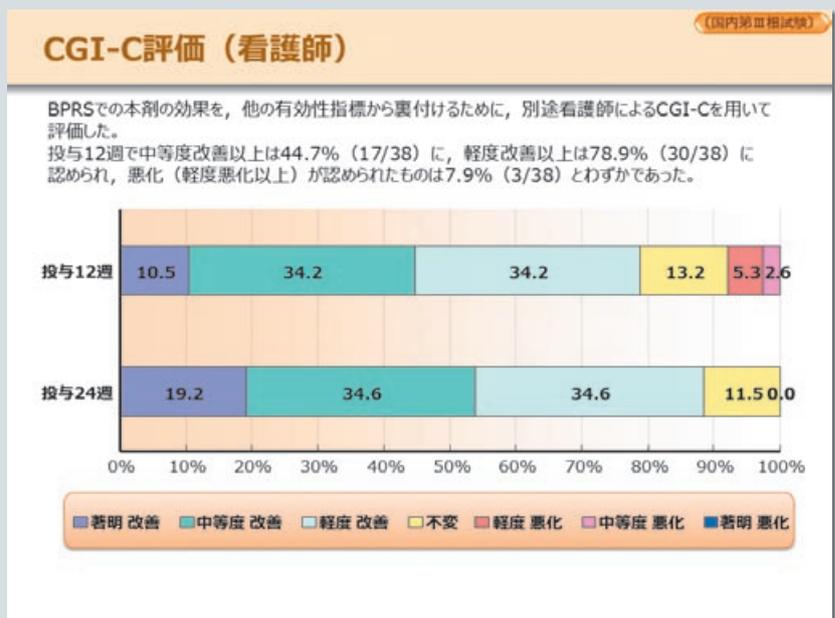
BPRS 総得点の 20%以上改善例



また、看護師による Clinical Global Impression of Change (CGI-C) 評価では、12週で中等度改善以上が44.7% (17/38例) で、軽度改善以上は78.9% (30/38例) に認められ、悪化が認められた症例の割合は7.9% (3/38例) とわずかであり (スライド 29)¹⁾、第三者の精神科医3名によるビデオ画像での Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) 評価でも、本剤投与前後で得点が改善したと評価された患者の割合はそれぞれ57.1% (8/14例)、71.4% (10/14例)、50.0% (7/14例) で、逆に悪化したと評価された患者の割合はそれぞれ21.4% (3/14例)、28.6% (4/14例)、14.3% (2/14例) で、本剤投与後に効果が得られたと評価された (スライド 30)¹⁾。

スライド 29

CGI-C評価 (看護師)



スライド 30

CGI-S 評価 (第三者評価者)

CGI-S 評価 (第三者評価者)

(国内第Ⅲ相試験)

BPRSでの本剤の効果を、他の有効性指標から裏付けるために、別途及び第三者の精神科医による患者のビデオ映像に基づくCGI-Sを用いて評価した。
投与12週後にベースラインと比べスコアが改善した患者は、評価者A, B, 及びCで、それぞれ57.1% (8/14), 71.4% (10/14), 50.0% (7/14)、悪化した患者はそれぞれ21.4% (3/14), 28.6% (4/14), 14.3% (2/14)であった。

CGI-S評価のベースラインからの変化量 (投与12週) a)



a) CGI-Sは「1. 正常」～「7. 非常に重度の精神疾患」の計7段階で評価しており、スコアが高いほど重度の精神症状を示す。ベースライン = Visit 1

参考

CGI-C, CGI-S

CGI-C (Clinical Global Impression of Change)
CGI-S (Clinical Global Impression of Severity)

	CGI-C(評価者：看護師)	CGI-S(評価者：第三者の精神科医師)
1	著明改善 (Very much improved)	正常 (Normal, not at all ill)
2	中等度改善 (Much improved)	精神疾患の境界線上 (Borderline mentally ill)
3	軽度改善 (Minimally improved)	軽度の精神疾患 (Mildly ill)
4	不変 (No change)	中等度の精神疾患 (Moderately ill)
5	軽度悪化 (Minimally worse)	顕著な精神疾患 (Markedly ill)
6	中等度悪化 (Much worse)	重度の精神疾患 (Severely ill)
7	著明悪化 (Very much worse)	非常に重度の精神疾患 (Among the most extremely ill patients)

National Institute of Mental Health (NIMH) 1985.2作成

(6) 継続投与・長期投与試験

治療抵抗性統合失調症については、他に治療薬がないことから、治験医や患者及び家族からの要望を受け、国内後期第Ⅱ相試験で有効性が認められた患者19例を対象に継続投与試験が2001年12月から実施された¹⁾。BPRS合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)及びBPRS総得点が20%以上改善した症例(改善例)の割合は、1201試験終了時(投与26週後)でそれぞれ -17.5 ± 10.33 及び70.6%(12/17例)、投与210週後でそれぞれ -22.0 ± 10.41 及び84.6%(11/13例)であり、投与約4年後までほぼ一定に推移した。このように、治療抵抗性統合失調症に対する本剤の継続投与时における効果の持続が国内でも確認された(スライド31)¹⁾。また、国内前期第Ⅱ相試験後に本剤の継続提供または治験外提供を受け、本剤投与を継続中であった患者についても2001年4月から長期投与試験を実施し、これらの試験においても血液モニタリングシステムの実施による安全

スライド 31

継続投与時における効果の持続



管理が実施された¹⁾。これらの試験の結果、カットオフ日時点において、継続投与試験で投与継続中であった 11 例中 10 例が外来通院に移行していた。長期投与試験でも、投与継続中の 2 例は入院から外来通院となっていた。

(7) 国内臨床試験における安全性

国内で実施された本剤の臨床試験における重篤な副作用について、本剤の関連性が疑われる症例が 14 症例 20 件報告されている (スライド 32, 33)¹⁾。

国内後期第Ⅱ相試験では、無顆粒球症 1 例及び白血球減少症または好中球減少症 5 例が認められたが、血液モニタリングシステムによる早期発見により適切に対処された。なお、国内臨床試験において報告された有害事象は、海外で報告されている既知の有害事象である。検討できた被験者数が少ないため、発現頻度の比較は十分ではないが、比較的好くみられた有害事象の内容に国内外で違いはみられなかった。

スライド 32

国内臨床試験における重篤な副作用一覧 (1)
(本剤と関連性が疑われるもの)

国内臨床試験における重篤な副作用一覧 (1) (本剤と関連性が疑われるもの)

臨床試験	症例	事象	発現時投与量 (mg/日)	発現時期 (日)	消失時期 (日)	持続期間 (日)	重症度	処置 ^{a)}
第Ⅲ相	女/42	イレウス	325	99	111	13	中等度	3,4
		イレウス	400	136	163	28	中等度	3,4
	女/60	膵炎	25	4	49	46	重度	1,2,3,4
		発熱	150	17	39	23	重度	1,2,3,4
		腎機能障害	200	24	- ^{b)}	- ^{b)}	重度	2,3
男/41		無顆粒球症	300	91	115	25	重度	2,3
第Ⅲ相 (継続投与期)	男/55		原疾患の悪化 ^{c)}	450	701	-	持続 ^{d)}	-
	男/51		精神症状の悪化 ^{c)}	200	566	608 ^{e)}	43	-
	女/53		急速進行性腎炎症候群 ^{c)}	275	166	217 ^{e)}	52	-

a) 0=なし, 1=治療の用量変更または休薬, 2=治療の投与中止, 3=薬物治療, 4=非薬物治療, 5=入院または入院の延長
b) 最終観察日以降の追加報告にて軽快 c) 重篤有害事象報告書記載の事象名 d) 2008年10月31日時点で回復あるいは軽快に至らず経過観察中 e) 軽快に至るまでの期間

スライド 33

国内臨床試験における重篤な副作用
一覧 (2)
(本剤と関連性が疑われるもの)国内臨床試験における重篤な副作用一覧 (2)
(本剤と関連性が疑われるもの)

臨床試験	症例	事象	発現時 投与量 (mg/日)	発現 時期 (日目)	消失 時期 (日目)	持続期間 (日)	重症度	処置 ^{a)}
第Ⅱ相	女/27	心臓疾患	200	189	217	29	重度	2
		心臓炎	200	189	217	29	重度	2,4
	男/46	無顆粒球症	400	57	66	10	重度	2,3
		C-反応性蛋白増加	- ^{b)}	58	77	20	重度	3
		感染	- ^{b)}	63	73	11	重度	3,4
	男/35	肺炎	75	8	14	7	重度	1,3,4
女/29	痙攣	0 ^{c)}	61	63	3	中等度	1,3,4	
女/51	悪性症候群	150	108	138	31	重度	1,3,4	
継続	男/27	麻痺性イレウス	200	721	728	8	重度	1,3,4,5
継続	女/49	子宮内腺増殖症	300	652	1170	519	中等度	3,4,5
長期	女/21	強迫行為	250	36	183	148	重度	2,3,5

a) 0=なし, 1=治療薬の用量変更または休薬, 2=治療薬の投与中止, 3=薬物治療, 4=非薬物治療, 5=入院または入院の延長
b) 治療薬投与中止後に発現 c) 休薬中に発現 (通常の投与量は300mg/日)

国内第Ⅲ相試験では、24週間投与時点での評価において、精神科病院における被験者1例で無顆粒球症が発現したが、事前の規定に基づき当該被験者は総合病院へ緊急搬送され、総合病院との連携で適切に管理・処置され、被験者は無顆粒球症から回復した。その他の血液障害に対しても、精神科病院で発現した場合には連携医療機関と随時連絡して対応され、精神科病院においても連携医療機関との連携で本剤の安全性確保策に対応できることが確認された。このことから、本試験で検討した血液モニタリングを中心とした安全性確保策は、市販後においても精神科病院を含む国内の医療環境に適すると考えられた。また、国内第Ⅲ相試験においても、発現した有害事象は海外で報告されている既知の有害事象であり、有害事象の内容に違いはみられなかった。

国内臨床試験77例における発現率が20%以上の主な副作用の一覧はスライド34の通りである¹⁾。

スライド 34

国内臨床試験における主な副作用
一覧 (発現率20%以上)国内臨床試験における
主な副作用一覧 (発現率20%以上)

評価対象：後期第Ⅱ相試験，第Ⅲ相試験，継続試験，長期試験の77例

	N=77							
	軽度		中等度		重度		合計	
	n	%	n	%	n	%	n	%
傾眠	23	29.9	26	33.8	0	0.0	49	63.6
流涎過多	31	40.3	5	6.5	0	0.0	36	46.8
便秘	0	0.0	26	33.8	0	0.0	26	33.8
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	22	28.6	4	5.2	0	0.0	26	33.8
白血球数増加	25	32.5	0	0.0	1	1.3	26	33.8
悪心	5	6.5	14	18.2	0	0.0	19	24.7
嘔吐	6	7.8	12	15.6	0	0.0	18	23.4

7 製造販売後調査

(1) 調査概要

本調査の調査概要をスライド 35, 36 に示した¹²⁾。本剤においては製造販売後に全症例を対象とした製造販売後調査（特定使用成績調査）を実施することが承認条件とされ、治療抵抗性統合失調症に対するクロザリルの安全性および有効性を評価することを目的として本調査が実施された。2009年7月29日から2013年12月31日までにクロザリルの投与を開始し、本調査に登録・調査票が固定された治療抵抗性の統合失調症の患者1,913例のうち、臨床試験・個人輸入からの移行症例42例を除いた新規投与開始症例1,860例を安全性解析対象症例、そのうち有効性解析除外の4例を除いた1,856例を有効性解析対象症例とした。観察期間は2年間とした。

スライド 35

製造販売後調査
調査概要 (1)製造販売後調査
調査概要 (1)

- 目的** 治療抵抗性統合失調症に対するクロザリルの安全性および有効性を評価する。
- 対象** 2009年7月29日（本剤の製造販売開始日）から2013年12月31日までにクロザリルの投与を開始し、本調査に登録された治療抵抗性の統合失調症の患者1,916例のうち、調査票が固定された症例1,913例。解析対象は、安全性解析対象症例1,902例、有効性解析対象症例1,898例のうち臨床試験・個人輸入からの移行症例42例を除いた新規投与開始症例で、それぞれ1,860例、1,856例とした。
- 方法** 調査実施期間は2009年7月～2015年12月で、患者登録は中央登録方式とし、データは調査票を用いて収集した。観察期間は2年間とした。
- 主な調査項目**
- 患者背景、投与・中止状況、投与量状況
 - 安全性：有害事象、副作用
 - 重点調査事項 ①白血球減少症・好中球減少症（無顆粒球症を含む）
 - ②血糖値上昇・糖尿病増悪
 - ③心疾患（心筋炎、心筋症を含む）
 - ④性腺機能低下症（月経異常、乳汁漏出症等を含む）
 - ⑤自殺関連事象（自殺企図・自殺念慮等）
 - ⑥痙攣発作
 - DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale ; 薬原性錐体外路症状評価尺度)¹³⁾
 - 有効性：CGI-C (Clinical Global Impression of Change ; 臨床全般印象尺度)¹²⁾, BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale ; 簡易精神症状評価尺度)¹³⁾

クロザリル特定使用成績調査（CLEX12311401、治療抵抗性統合失調症）の最終集計結果（既審査完了）【既審査申請時評価資料】
<https://drugs-net.novartis.co.jp/09/products/product/02azrfr/document/>
 製薬会社名：臨床評価課 22(11)：1107-1139, 2019 利益相反：審査中のクロザリルの製造販売は日本でのクロザリル/OLPスターズの社員である。

スライド 36

製造販売後調査
調査概要 (2)製造販売後調査
調査概要 (2)

- 解析計画** 患者背景および安全性（有害事象、副作用、投与・中止状況、重点調査事項）の集計は、安全性解析対象症例を対象とした。副作用は、全体および発現時期別に症例数と割合を算出した。DIEPSSは安全性解析対象症例のうち投与開始前および最終時点でのDIEPSS評価が得られた1,613例を対象とし、合計スコアの投与開始前からの変化を評価した。CGI-Cは有効性解析対象症例を対象とし、最終時点のCGI-C評価に該当する症例数の割合で示した。「中等度改善」または「著明改善」の合計を「有効」とした。BPRSはBPRS解析対象症例のうち投与開始前および最終時点でのBPRS評価が得られた1,539例を対象とし、合計スコア、陽性症状、陰性症状、神経様症状ごとのスコアについて投与開始前と最終時点とをpaired t検定を用いて比較した。反応性不良、耐容性不良および合計での合計スコアの投与開始前からの変化を示した。検定の有意水準は5%（両側）とし多重性の調整は行わなかった。

クロザリル特定使用成績調査（CLEX12311401、治療抵抗性統合失調症）の最終集計結果（既審査完了）【既審査申請時評価資料】
<https://drugs-net.novartis.co.jp/09/products/product/02azrfr/document/>
 製薬会社名：臨床評価課 22(11)：1107-1139, 2019 利益相反：審査中のクロザリルの製造販売は日本でのクロザリル/OLPスターズの社員である。

本調査の主な調査項目は、患者背景、投与・中止状況、有害事象、副作用、重点調査事項〔①白血球減少症または好中球減少症（無顆粒球症を含む）、②血糖値上昇、糖尿病増悪、③心筋炎、心筋症を含む心疾患、④月経異常、乳汁漏出症等を含む性腺機能低下症、⑤自殺企図・自殺念慮などの自殺関連事象、⑥痙攣発作〕、CGI-C、BPRS である。

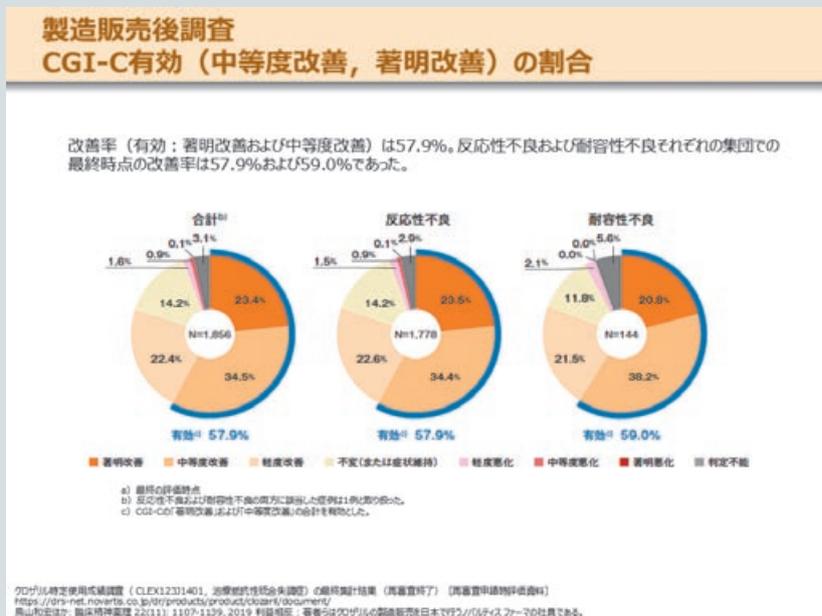
患者背景および安全性の集計は、安全性解析対象患者を対象とした。CGI-C は有効性解析対象患者を対象とし、最終時点の CGI-C 評価に該当する患者数の割合で示した。「中等度改善」または「著明改善」の合計を「有効」とした。BPRS は BPRS 解析対象患者のうち投与開始前および最終時点での BPRS 評点が得られた 1,539 例を対象とし、合計スコア、陽性症状、陰性症状、神経症様症状ごとのスコアについて投与開始前と最終時点 paired t 検定を用いて比較した。反応性不良、耐容性不良および合計での合計スコアの投与開始前からの変化を示した。検定の有意水準は 5%（両側）とし多重性の調整は行わなかった。

2) 有効性

有効性解析対象症例中の新規投与開始症例において、反応性不良と耐容性不良合計の集団の最終時点の CGI-C 評価は著明改善が 23.4%、中等度改善が 34.5%、軽度改善が 22.4%、不変（または症状維持）が 14.2%、軽度悪化が 1.6%、中等度悪化が 0.9%、著明悪化が 0.1%、判定不能が 3.1%。著明改善および中等度改善をあわせた改善率は 57.9%であった。反応性不良および耐容性不良それぞれの集団での最終時点の改善率は 57.9%および 59.0%であり、合計の集団と同様の傾向を示した（スライド 37）¹²⁾。

スライド 37

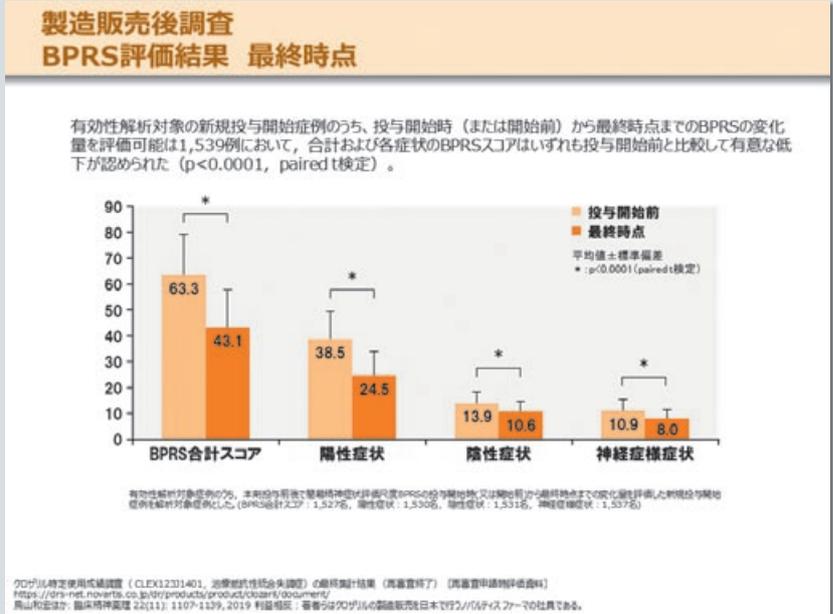
製造販売後調査 CGI-C 有効（中等度改善、著明改善）の割合



有効性解析対象の新規投与開始症例のうち、投与開始時（または開始前）から最終時点までのBPRSの変化量が評価可能な1,539例において、合計および各症状のBPRSスコアはいずれも投与開始前と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$, paired t検定）（スライド38）¹²⁾。BPRS合計スコアは反応性不良、耐容性不良および合計の集団のいずれも投与開始1ヵ月後以降、投与開始時（または開始前）と比較して有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$, paired t検定）（スライド39）¹²⁾。

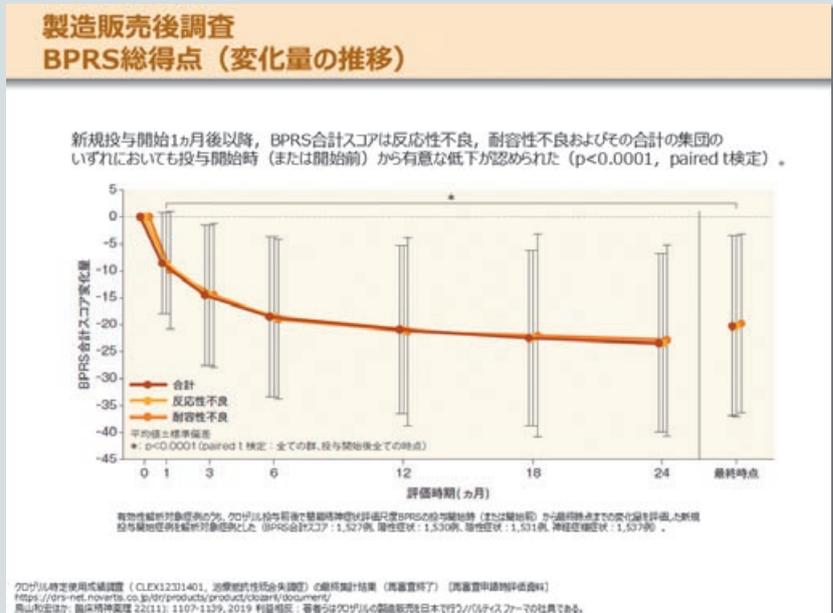
スライド 38

製造販売後調査
BPRS評価結果（最終時点）



スライド 39

製造販売後調査
BPRS総得点（変化量の推移）



(3) 安全性

安全性解析対象の新規投与開始症例において1,600例(86.02%)に副作用発現が認められた。主な副作用は流涎過多38.98%(725例)、便秘23.66%(440例)、傾眠15.97%(297例)であった(スライド40)¹²⁾。

スライド 40

製造販売後調査
副作用の発現状況
(PT：発現率2%以上)

製造販売後調査
副作用の発現状況 (PT：発現率2%以上)

副作用発現症例数		症例数 (%)		副作用発現症例数		症例数 (%)		
副作用発現症例数	1,600	(86.02)	白血球減少症	100	(5.38)	好中球減少症	100	(5.38)
流涎過多	725	(38.98)	好中球数増加	95	(5.11)	好中球数減少	90	(4.84)
便秘	440	(23.66)	運動緩慢	81	(4.35)	痙攣発作	79	(4.25)
傾眠	297	(15.97)	発熱	79	(4.25)	体重減少	79	(4.25)
白血球数減少	169	(9.09)	倦怠感	68	(3.66)	肝機能異常	68	(3.66)
発熱	167	(8.98)	体重増加	63	(3.39)	アカシジア	63	(3.39)
倦怠感	158	(8.49)	鎮静	60	(3.23)	脳波異常	60	(3.23)
体重増加	140	(7.53)	悪心	54	(2.90)	好酸球数増加	54	(2.90)
鎮静	137	(7.37)	血中ブドウ糖増加	49	(2.63)	高血糖	49	(2.63)
悪心	124	(6.67)	頻脈	43	(2.31)	起立性低血圧	43	(2.31)
血中ブドウ糖増加	124	(6.67)	振戦					
頻脈	119	(6.40)						
振戦	101	(5.43)						

MedDRA/J ver 19.1

クロザピリン特定使用成績調査 (CLEX12311401、治療抵抗性統合失調症) の最終集計結果 (再審査終了) (再審査申請特許申請資料)
特許: <https://dps-net.novartis.co.jp/00/products/product/clozapine/document/>
商品名: クロザピリン錠 225mg、110mg、125mg、2019 利益相反: 審査中のクロザピリンの製造販売は日本でのクロザピリン製剤メーカーである。

新規投与開始症例における重点調査事項の副作用発現率は白血球減少症または好中球減少症(無顆粒球症を含む)が19.52%(363例)、血糖値上昇、糖尿病増悪が13.01%(242例)、心筋炎、心筋症を含む心疾患が9.52%(177例)、月経異常、乳汁漏出症等を含む性腺機能低下症が0.32%(6例)、自殺企図・自殺念慮などの自殺関連事象が0.27%(5例)、痙攣発作が6.45%(120例)であった。PT別では、白血球数減少が9.09%(169例)、白血球減少症、好中球減少症がそれぞれ5.38%(100例)、好中球数減少が4.84%(90例)、無顆粒球症が1.13%(21例)、心筋症、心筋炎がそれぞれ0.11%(2例)であった(表1)¹²⁾。

表1

製造販売後調査 重点調査事項の副作用発現状況（新規投与開始症例1,860例中）

	症例数 (%)		症例数 (%)
重点調査事項の副作用の発現症例	760	心筋梗塞	1 (0.05)
重点調査事項の副作用の発現件数	1,120	心筋炎	2 (0.11)
重点調査事項の副作用の発現率	40.86	上室性頻脈	1 (0.05)
白血球減少症・好中球減少症 (無顆粒球症を含む)	363 (19.52)	狭心症	0 (0.00)
白血球数減少	169 (9.09)	心房細動	1 (0.05)
白血球減少症	100 (5.38)	徐脈	1 (0.05)
好中球減少症	100 (5.38)	右脚ブロック	1 (0.05)
好中球数減少	90 (4.84)	心停止	1 (0.05)
好酸球数減少	15 (0.81)	期外収縮	0 (0.00)
無顆粒球症	21 (1.13)	QT延長症候群	1 (0.05)
単球数減少	5 (0.27)	心筋虚血	1 (0.05)
顆粒球数減少	5 (0.27)	心膜炎	1 (0.05)
顆粒球減少症	7 (0.38)	心室性期外収縮	1 (0.05)
好酸球減少症	6 (0.32)	頻脈性不整脈	0 (0.00)
好塩基球数減少	3 (0.16)	性腺機能低下症 (月経異常, 乳汁漏出症等を含む)	6 (0.32)
単球減少症	2 (0.11)	不規則月経	3 (0.16)
好塩基球減少症	1 (0.05)	無月経	1 (0.05)
血糖値上昇・糖尿病増悪	242 (13.01)	乳腺炎	1 (0.05)
血中ブドウ糖増加	124 (6.67)	乳汁分泌障害	1 (0.05)
高血糖	49 (2.63)	自殺関連事象(自殺企図・自殺念慮等)	5 (0.27)
耐糖能障害	35 (1.88)	自殺企図	2 (0.11)
グリコヘモグロビン増加	33 (1.77)	自殺念慮	2 (0.11)
糖尿病	28 (1.51)	故意の自傷行為	1 (0.05)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.00)	自殺既遂	1 (0.05)
糖尿	1 (0.05)	痙攣発作	120 (6.45)
2型糖尿病	1 (0.05)	痙攣発作	79 (4.25)
心疾患(心筋炎, 心筋症を含む)	177 (9.52)	全身性強直性間代性発作	20 (1.08)
頻脈	119 (6.40)	てんかん	13 (0.70)
洞性頻脈	33 (1.77)	ミオクロニーてんかん	8 (0.43)
動悸	10 (0.54)	強直性痙攣	3 (0.16)
心嚢液貯留	3 (0.16)	脱力発作	3 (0.16)
不整脈	0 (0.00)	複雑部分発作	2 (0.11)
心不全	0 (0.00)	小発作てんかん	2 (0.11)
急性心不全	2 (0.11)	間代性痙攣	1 (0.05)
心肺停止	0 (0.00)	てんかん重積状態	1 (0.05)
心筋症	2 (0.11)		

安全性解析対象症例全体 1,902 例において、有害事象により死亡に至った症例は 18 例で、全て新規投与開始症例であった。死因と年齢、性別、発現時の投与量、発現時期（投与開始後の日数）に明らかな関連はみられなかった。新規投与開始症例 1,860 例における総曝露期間は 3,013.1 人年で、1,000 人年あたりの死亡率は 5.97 であった（スライド 41）¹²⁾。

スライド 41

製造販売後調査
総曝露期間（人年）、死亡例数、
死亡率（1000 人年あたり）

製造販売後調査
総曝露期間（人年）、死亡例数、死亡率（1000 人年あたり）

新規投与開始症例の1,000人年あたりの死亡率は5.97であった。

項目	症例数
安全性解析対象症例	1,860
総曝露期間(人年)	3,013.1
死亡例(死亡率 ^{a)})	18 (5.97)

a) 死亡率：1,000人年あたりの死亡率

クロザピリン特定使用成績調査（CLEX1231401、治療抵抗性統合失調症）の最終集計結果（再審査終了）【再審査申請時付添資料】
https://drugs-net.novartis.co.jp/9/9/products/product/clozapin/document/
鳥山和宏ほか：臨床精神薬理 22(11)：1107-1139, 2019 利益相反：審査中のクロザピリンの製造販売日本でのノバルティスファーマの社員である。

●引用文献

- 1) ノバルティス ファーマ 社内資料
- 2) Kane JM, et al.: Psychopharmacol Bull 24 (1) : 62-67, 1988
- 3) Kane JM, et al.: Arch Gen Psychiatry 45 (9) : 789-796, 1988
- 4) Meltzer HY: Br J Psychiatry 160 (suppl. 17) : 46-53, 1992
- 5) Azorin JM, et al.: Am J Psychiatry 158 (8) : 1305-1313, 2001
- 6) Conley RR, et al.: Biol Psychiatry 46 (1) : 73-77, 1999
- 7) McEvoy JP, et al.: Am J Psychiatry 163 (4) : 600-610, 2006
- 8) Taipale H, et al.: Schizophr Bull 44 (6) : 1381-1387, 2018
- 9) Tiihonen J, et al.: Lancet 374: 620-627, 2009
- 10) Taipale H, et al.: Schizophr Res 197 : 274-280, 2018
- 11) Breier A, et al.: Hosp Community Psychiatry 44 (12) : 1145-1149, 1993
- 12) 鳥山和宏ほか：臨床精神薬理 22 (11) : 1107-1139, 2019

1 クロザピリン(クロザピリン)の概要
2 クロザピリンについて
3 治療抵抗性統合失調症の定義
4 同意取得
5 禁忌・スクリーニング
6 入院規定
7 クロザピリンの使用法
8 好中球減少症・無顆粒球症の対処法
9 主な副作用など
10 相互作用

治療抵抗性統合失調症の定義 (適応患者の選択基準)

これまでに海外や国内で実施された数々の臨床試験によって、本剤が、既存の抗精神病薬に治療抵抗性である統合失調症患者に有用であることが証明されている。しかし、その一方で本剤は生命に危険をもたらす重篤な副作用である無顆粒球症や好中球減少症のリスクを有するため、リスク/ベネフィットの観点より、今日では本剤の投与対象は治療抵抗性統合失調症の患者に限定されている。

1 クロザピン適応患者選択のためのガイドライン

わが国では、治療抵抗性統合失調症に対する本剤の効能・効果が承認されているが、ここでいう治療抵抗性統合失調症には、他の抗精神病薬による治療によっても十分な治療効果が得られなかった「反応性不良」の患者と、副作用の発現によって抗精神病薬を必要量使用できなかった「耐容性不良」の患者の双方が含まれている(スライド 42)。

「反応性不良」、及び「耐容性不良」という用語については、それぞれ具体的な基準が添付文書に記載されている。

スライド 42

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

効能又は効果、 効能又は効果に関連する注意

【効能又は効果】
治療抵抗性統合失調症

〈効能又は効果に関連する注意〉

本剤は、他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者(下記の反応性不良又は耐容性不良の基準を満たす場合)にのみ投与すること。

2 治療抵抗性統合失調症の一般的概念

一般に、治療抵抗性統合失調症とは「統合失調症の診断が確定していて、かつ数種類の抗精神病薬を十分な期間、十分な量投与したにもかかわらず、十分な反応を示さない症例」のことをいう。治療抵抗性統合失調症は、それぞれの抗精神病薬を十分量投与しても十分な改善がみられなかった「反応性不良」の統合失調症と、コントロール不良の錐体外路症状などの副作用の問題によって十分量の抗精神病薬を投与できなかった「耐容性不良」の統合失調症の2つに分けられる（スライド 43）。

スライド 43 治療抵抗性統合失調症の一般的概念

治療抵抗性統合失調症の一般的概念

□「統合失調症の診断が確定していて、かつ数種類の抗精神病薬を十分な期間、十分な量投与したにもかかわらず、十分な反応を示さない症例」

多くの場合、以下の二つに分けて考えられている

- **反応性不良**：それぞれの抗精神病薬を十分量投与しても十分な改善がみられない場合
- **耐容性不良**：コントロール不良の錐体外路症状などの副作用の問題によって十分量の抗精神病薬を投与できない場合

3 反応性不良に対する選択基準

添付文書の「効能又は効果に関連する注意」における記載によると、「忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬（クロルプロマジン換算600 mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む）を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった患者」のことを反応性不良患者とみなすものとされている。なお、反応性不良患者とみなす際には服薬コンプライアンスについて十分確認することも要求されているので注意しなければならない。

これまでのわが国では、海外と比較して、抗精神病薬の多剤併用が極めて高い頻度で行われてきた。そのために、わが国で反応性不良の患者の選択基準（スライド 44, 45）を設定する際には、こういった処方慣習に鑑みて、薬剤の投与量と投与期間に関する規定を設けているものの、必ずしも単剤投与を必須条件としないなど、海外と若干異なる基準が設けられた。なお、抗精神病薬をクロルプロマジンに換算する際の等価換算表については、これまでにさまざまなものが作成されているが、本ガイダンスにおいては、稲垣らにより作成された等価換算表が採用されている。

スライド 44

反応性不良の選択基準

反応性不良の選択基準

忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬^{a)} b)
 (クロルプロマジン換算600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬
 (リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等)
 を含む)を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった^{c)}患者。
 なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

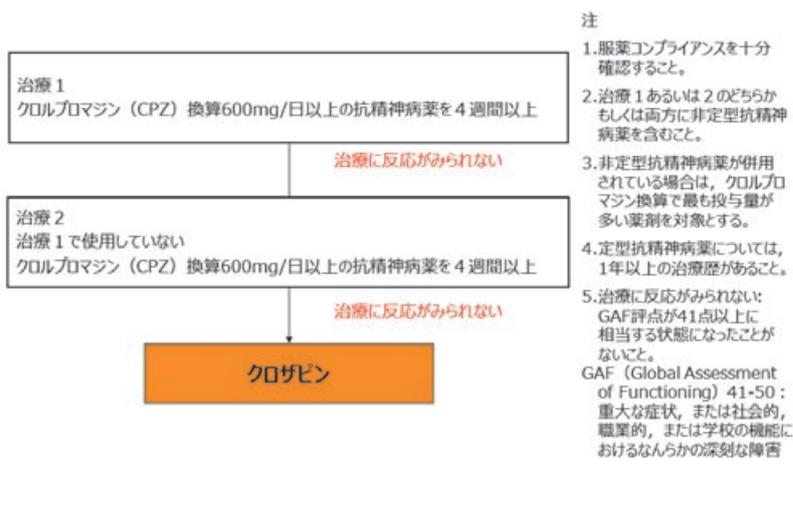
- a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。
- b) 定型抗精神病薬については、1年以上の治療歴があること。
- c) 治療に反応がみられない: GAF (Global Assessment of Functioning) 評点が41点以上に相当する状態になったことがないこと。

添付文書「効能又は効果に関連する注意」より

スライド 45

反応性不良の選択基準

反応性不良の選択基準



参考

GAF尺度

GAF尺度
 (The Global Assessment of Functioning)

GAF (機能の全体的評定) 尺度	
100-91	広範囲の行動にわたって最高に機能しており、生活上の問題で手に負えないものは何もなく、その人の多数の長所があるために他の人々から求められている。症状は何もない。
90-81	症状がまったくないか、ほんの少しだけ (例: 試験前の軽い不安)、すべての面でよい機能で、広範囲の活動に興味をもち参加し、社会的にはそつがなく、生活に大体満足し、日々のありふれた問題や心配以上のもはない (例: たまに、家族と口論する)。
80-71	症状があったとしても、心理的社会的ストレスに対する一過性で予期される反応である (例: 家族と口論した後の集中困難)、社会的、職業的または学校の機能にごくわずかな障害以上のもはない (例: 学業で一時的れをとる)。
70-61	いくつかの軽い症状がある (例: 抑うつ気分と軽い不眠)、または、社会的、職業的または学校の機能に、いくらかの困難はある (例: 時にする休みをしたり、家の金を盗んだりする) が、全般的には、機能はかなり良好であって、有意義な対人関係もかなりある。
60-51	中等度の症状 (例: 感情が平板で、会話がまわりくどい、時に、パニック発作がある)、または、社会的、職業的、または学校の機能における中等度の困難 (例: 友達が少ない、仲間や仕事の同僚との疎離)。
50-41	重大な症状 (例: 自殺念慮、強迫的儀式が重症、しよつちゅう万引する)、または、社会的、職業的または学校の機能におけるなんらかの深刻な障害 (友達がいらない、仕事が続かない)。
40-31	現実検討がコミュニケーションにいくらかの欠陥 (例: 会話は時々、非論理的、あいまい、または関係性がなくなる)、または、仕事や学校、家族関係、判断、思考または気分、など多くの面での重大な欠陥がある (例: 抑うつ的な男が友人を避け家族を無視し、仕事ができない。子どもがいれば年下の子どもを怒り、家では反動的であり、学校では勉強ができない)。
30-21	行動は妄想や幻覚に相当影響されている、またはコミュニケーションが判断に重大な欠陥がある (例: 時々、誰か、ひどく不適切にふるまう、自殺の考えにとらわれている)、または、ほとんどすべての面で機能することができない (例: 一日中床にしている、仕事も家庭も友達もない)。
20-11	自己または他者を傷つける危険がかなりあるか (例: 死をはっきり予期することなしに自殺企図、しほは暴力的になる、躁病性興奮)、または、時には最低限の身辺の清潔維持ができない (例: 大便を塗りにたくる)、または、コミュニケーションに重大な欠陥 (例: 大部分減衰が無言症)。
10-1	自己または他者をひどく傷つける危険が続いている (例: 暴力の繰り返し)、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能、または、死をはっきり予測した重大な自殺行為。
0	情報不十分

American Psychiatric Association (異版三部他訳) : DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引 (新訂版) . 医学書院, p.43-44, 2003

参考

抗精神病薬の等価換算表
(稲垣・稲田2017年版)

抗精神病薬の等価換算表 – 稲垣・稲田2017年版 –

アリピプラゾール	4mg	ペロスピロン	8mg
アセナピン	2.5	ペルフェナジン	10
ブロナンゼリン	4	ピモジド	4
フロムペリドール	2	ピバンペロン	200
クロルプロマジン	100	プロクロルペラジン	15
クロカプラミン	40	プロペリシアジン	20
クロザピン	50	クエチアピン	66
フルフェナジン	2	レセルピン	0.15
ハロペリドール	2	リスペリドン	1
レボメプロマジン	100	スピベロン	1
モサプラミン	33	スルピリド	200
ネモナアド	4.5	スルトアド	200
オランザピン	2.5	チアアド	100
オキシベルチン	80	チミベロン	1.3
パリペリドン	1.5	ソテピン	66

赤：非定型抗精神病薬

稲垣 中, 稲田 健也: 臨床精神薬理 20 (1): 89-97, 2017年改定

4 耐容性不良に対する選択基準

添付文書上の「効能又は効果に関連する注意」における記載によると、「リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者」のことを耐容性不良患者とみなすものとされている(スライド46~48)。

スライド 46

耐容性不良の選択基準

耐容性不良の選択基準

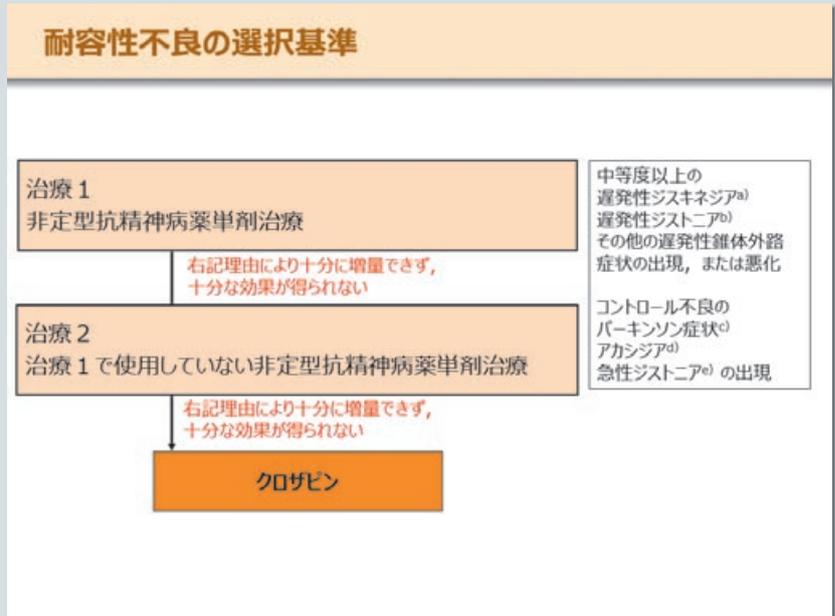
リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。

- ・ 中等度以上の遅発性ジスキネジア^{a)}、遅発性ジストニア^{b)}、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化
- ・ コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}、アカシジア^{d)}、あるいは急性ジストニア^{e)}の出現

添付文書「効能又は効果に関連する注意」より

スライド 47

耐容性不良の選択基準



スライド 48

耐容性不良の選択基準 続き

耐容性不良の選択基準 続き

- a) DIEPSS (Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale) の「ジスキネジア」の評点が3点以上の状態。
- b) DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。
- c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目、あるいは2点以上が2項目以上存在する状態。
- d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「アカシジア」が3点以上である状態。
- e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと。

添付文書「効能又は効果に関連する注意」より

参考

DIEPSS

DIEPSS (Drug-Induced Extra-pyramidal Symptoms Scale)

DIEPSSは以下の9項目からなり、各評価時点での患者の状況を最もよく示す重症度を5段階（0.なし、正常、1.ごく軽度、不確実、2.軽度、3.中等度、4.重度）で評価する。

項目	説明
歩行	小刻みな遅い歩き方。速度の低下、歩幅の減少、上肢の振れの減少、前屈姿勢や前方突進現象の程度を評価する。
動作緩慢	動作がのろいこと。動作の開始または終了の遅延または困難。顔面の表情変化の乏しさ（仮面様顔貌）や単調で緩徐な話し方の程度も評価する。
流涎	唾液分泌過多。
筋強剛	上肢の屈伸に対する抵抗。歯車現象、ろう屈現象、鉛管様強剛や手首の曲がり具合の程度も評価する。
振戦	口部、手指、四肢、躯幹に認められる反復的、規則的（4～8Hz）で、リズムカルな運動。
アカシジア	静座不能に対する自覚：下肢のムズムズ感、ソワソワ感、絶えず動いていたいという衝動などの内的不穏症状とそれに関連した苦痛。運動亢進症状（身体の揺り動かし、下肢の振り回し、足踏み、足の組換え、ワロウロ歩きなど）についても評価する。
ジストニア	筋緊張の異常な亢進によって引き起こされる症状。舌、頸部、四肢、躯幹などにみられる筋肉の捻転やつっぱり、持続的な異常ポジション、舌の突出捻転、斜頸、後頭、牙間緊急、眼球上転、びびり症候群などを評価する。
ジスキネジア	運動の異常に亢進した状態。顔面、口部、舌、頸、四肢、躯幹にみられる他覚的に無目的で不規則な不随意運動。舞踏病様運動、アテトーゼ様運動は含むが、振戦は評価しない。
概括重症度	錐体外路症状全体の重症度

「福田俊也（八木剛平監修）：薬源性錐体外路症状の評価と診断（新装版）—DIEPSSの解説と利用の手引き—、量と書店、2007」より著作権者の許諾を得て転載。© 福田俊也

5 抗精神病薬の効果判定

わが国では反応性不良であると判定する間に「4週間以上抗精神病薬による治療を行うこと」が要求されている。従来より、統合失調症に対する抗精神病薬の治療効果は数日以内に現れることもあるが、多くの場合、効果発現までに数週間から数ヶ月を要するとされていた。しかし、近年ではこれらの見解に否定的な研究結果が報告されている。

2003年にAgidらが行ったメタ解析では、治療開始後2週間以内に簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS）及び陽性・陰性症状評価尺度（Positive And Negative Syndrome Scale: PANSS）の評点の顕著な改善が得られるケースが非常に多いことが示されているものの、一方で4週目で治療に反応を示す患者も存在することが示された¹⁾。また、2007年にLeuchtらが行ったメタ解析でも、治療開始1週間内に顕著な治療効果が得られ、1年を通してみると最初の4週以内に治療効果が現れていることが示された。その結果、Leuchtらは治療薬の効果が現れるまでに数週間もの時間を要するという仮説には否定的であると結んでいる²⁾。これらの研究や各国における治療ガイドライン/アルゴリズムでの抗精神病薬の投与期間を参考にして（スライド49）、わが国では反応性不良であると判定する前に4週間以上抗精神病薬による十分な治療を行うことが要求されることになったのである。

1 クロザピンの概要
2 クロザピンのついで
3 治療抵抗性・統合失調症の定義
4 同意取得
5 禁忌・スクリーニング
6 入院規定
7 クロザピンの用法
8 好中球減少症・無顆粒球症の対処法
9 主な副作用など
10 相互作用

スライド 49 各国の治療ガイドライン・アルゴリズムにおける抗精神病薬の投与期間

ガイドライン・アルゴリズム	国	投与期間 (週)	発表年
APAPG (American Psychiatric Association Practice Guideline)	アメリカ	2~4	2004
CPAG (Canadian Psychiatric Association Guideline)	カナダ	4~8	2005
HPAP (Harvard Psychopharmacology Algorithm Project)	アメリカ	8~	2003
ECG (Expert Consensus Guideline)	アメリカ	3~6	2003
IPAP (International Pharmacology Algorithm Project)	アメリカ	4~6	2004
JSTG (Japan Schizophrenia Treatment Guideline)	日本	4~6	2004
MPG (Maudsley Prescribing Guideline)	イギリス	6~8	2005
PORT (Patient Outcomes Research Team)	アメリカ	4~6	2003
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	イギリス	6~8	2002
PANZCP (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists)	オーストラリア ニュージーランド	6~8	2005
SSG (Singapore Schizophrenia Guideline)	シンガポール	6~	2003
TMAP (Texas Medication Algorithm Project)	アメリカ	5~	2006
VHAG (Veterans Health Administration Guideline)	アメリカ	6~8	2004
WADTC (Western Australian Drugs & Therapeutics Committee)	オーストラリア	4~8	2003

●引用文献
1) Agid O, et al.: Arch Gen Psychiatry 60 (12): 1228-1235, 2003
2) Leucht S, et al.: J Clin Psychiatry 68 (3): 352-360, 2007

参考 〈症例〉 治療抵抗性統合失調症判定の検討

参考 A

この患者は治療抵抗性統合失調症といえるか？〈症例1〉

この患者は治療抵抗性統合失調症といえるか？

症例1

- 統合失調症発病直後に入院
- 以来1年半が経過
- 入院直後より定型抗精神病薬Aを使用
- 治療反応を見ながら漸増し、最近半年間はCPZ換算1,500mg/日使用
- 依然として活発な幻覚・妄想
- 閉鎖処遇の要あり

参考 B

この患者は治療抵抗性統合失調症といえるか？〈症例2〉

この患者は治療抵抗性統合失調症といえるか？

症例2

- 発病後2年半経過した統合失調症入院患者
- 最初に非定型抗精神病薬Aによる治療（～CPZ換算800mg/日）
- 下記の薬剤を順次付加投与し、現在は4剤併用
 - 定型抗精神病薬B（現在はCPZ換算100mg/日）
 - 定型抗精神病薬C（現在はCPZ換算200mg/日）
 - 定型抗精神病薬D（現在はCPZ換算100mg/日）
- 現在まで症状の改善は見られていない

参考 C

この患者は治療抵抗性統合失調症といえるか？〈症例3〉

この患者は治療抵抗性統合失調症といえるか？

症例3

- 発病後4年経過した統合失調症患者
- 下記の治療を経て退院
 - 非定型抗精神病薬A（CPZ換算600mg/日×8週）：無効
 - 非定型抗精神病薬B（CPZ換算600mg/日）により退院
 - 退院後はデイケア参加
- 現在も非定型抗精神病薬B＋デイケア継続
 - 自発性に乏しく、作業能力も高くない

※ Web講習で解説いたします

同意取得

* 家族など、クロザピン治療の継続に協力できる方。

本剤の投与に際しては、無顆粒球症などの重篤な副作用を早期発見するための血液モニタリングが必須であり、モニタリングには患者の協力が不可欠となる。このため、医師によって患者本人または代諾者*に対して、本剤の有効性及び危険性、定期的な血液検査などの必要な対策が文書にて説明された上で、患者または代諾者に文書により同意を得られた患者が本剤投与の対象となる（スライド 50）。患者や代諾者からの同意取得には、ノバルティス ファーマから提供される説明を補助する資材や、患者の理解を助ける冊子等を利用することができる。

スライド 50

同意取得について

同意取得について

- 本人及び家族（できる限り）に文書によって説明し、本人に文書にて同意を取る。
- 本人に同意能力がないと判断される場合、代諾者*に文書によって説明し、文書で同意を取る。

* 家族など、クロザピン治療の継続に協力できる方

同意取得のための説明文書「クロザリルの説明文書」と「クロザリル服薬同意書」の概要をスライド 51, 52, 53 に示す。なお、本ガイダンスの巻末には、「クロザリルの説明文書」と「クロザリル服薬同意書」が添付されている。

「クロザリルの説明文書」と「クロザリル服薬同意書」に既に記載されている文言の削除は不可とする。ただし、「クロザリルの説明文書」および「クロザリル服薬同意書」に医療機関が必要と考える事項を追加することを認める。その場合は、別途、追加事項の説明文書、同意書を作成し、本同意説明文書と併せて説明し、同意を取得する必要がある。

「クロザリル服薬同意書」には、患者本人もしくは代諾者、さらに CPMS 登録医が署名を行う。

注) クロザリル適正使用委員会ホームページ (<http://www.clozaril-tekisei.jp/tejun.html>) から入手可能

スライド 51

クロザリルの説明文書の概要

* 「クロザリルの説明文書」
は、本ガイドンス巻末参照。

クロザリルの説明文書の概要

- 「統合失調症」の記載があるものもないものがある
- 8項目にチェックボックスを設けており、これらの8項目は、「クロザリル服薬同意書」上部の「私は、CPMS登録医からクロザリルについて説明を受け、クロザリル説明文書の以下の内容および守らなければならない規則を理解しました。」の下に列挙されている8項目と一致している。
- 既に記載されている文言の削除は不可
 - 医療機関が必要と考える事項の追加を認める。
その場合は、別途、追加事項の説明文書、同意書を作成し、併せて説明し同意を取得する。

クロザリルの説明文書は、
本ガイドンス巻末参照

スライド 52

クロザリル服薬同意書の概要

* 「クロザリル服薬同意書」
は、本ガイドンス巻末参照。

クロザリル服薬同意書の概要

- クロザリル服薬同意書への署名者
 - 同意者（患者本人もしくは代諾者）
 - CPMS登録医
- 既に記載されている文言の削除は不可
 - 医療機関が必要と考える事項の追加を認める。
その場合は、別途、追加事項の説明文書、同意書を作成し、併せて説明し同意を取得する。

クロザリル服薬同意書は、
本ガイドンス巻末参照

スライド 53

クロザリルの説明文書の構成

クロザリルの説明文書の構成

- I. クロザリルの効果
- II. クロザリルの副作用と対策
 - II-I. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症
 - II-II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡
 - II-III. 心臓への副作用
 - II-IV. てんかん発作
 - II-V. その他
- 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
 - IV-I. 入退院についての規則
 - IV-II. クロザリルによる治療中の規則
 - IV-III. クロザリルを中止した場合の規則
 - IV-IV. 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の再投与の規則
- V. クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）への登録と個人情報管理
- VI. その他、知っておいていただきたいこと

禁忌・スクリーニング

*白血球数が4,000/mm³未満または好中球数が2,000/mm³未満の場合には、CPMSへ患者登録できないが、その後4週以降に再び検査し基準を満たせば患者登録が可能である。

実際に本剤を使用するにあたっては、本剤の投与前に禁忌の各項目などを添付文書で十分に確認を行い、必要な検査で禁忌を除外する（スライド54～57）。

特に、CPMSへの患者登録前（4週間以内）に血液検査を行い、白血球数が4,000/mm³以上かつ好中球数が2,000/mm³以上（投与開始基準）であることを確認する必要がある*。また、本剤には、重大な副作用として、心筋炎・心筋症が報告されているので、心電図検査を行うことが必要である（本ガイドンス、第9章 主な副作用など（2）心筋炎・心筋症の項を参照）。

糖尿病または糖尿病の既往歴のある患者は、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないとされている。本剤投与開始時には、血糖値、HbA1c、血清脂質値、身長・体重、臨床症状、糖尿病の既往歴、家族歴などについて把握しておくことが必要である（本ガイドンス、第9章 主な副作用など（1）糖尿病の項を参照）。

スライド 54

禁忌（次の患者には投与しないこと）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 CPMSへの患者登録前（4週間以内）の血液検査で、白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満の患者【無顆粒球症が発現するおそれがある。】
- 2.3 CPMSの規定を遵守できない患者【1.1, 8.1参照】
- 2.4 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【無顆粒球症が発現するおそれがある。】【8.2.5, 9.1.3参照】
- 2.5 骨髄機能障害のある患者【骨髄機能が悪化し、無顆粒球症が発現するおそれがある。】
- 2.6 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中の患者又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っている患者【10.1参照】
- 2.7 持効性抗精神病剤（ハロペリドールデカン酸エステル注射液、フルフェナジンデカン酸エステル注射液、リスパリドン持効性懸濁注射液、パリペリドンバルミン酸エステル持効性懸濁注射液、アリピプラゾール水和物持続性注射剤）を投与中の患者【10.1参照】

スライド 55

禁忌（次の患者には投与しないこと）
続き

禁忌（次の患者には投与しないこと） 続き

- 2.8 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.9 アルコール又は薬物による急性中毒，昏睡状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.10 循環虚脱状態の患者又は中枢神経抑制状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.11 重度の心疾患（心筋炎等）のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- 2.12 重度の腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕〔9.2.1参照〕
- 2.13 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕〔9.3.1参照〕
- 2.14 麻痺性イレウスの患者〔抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.15 アドレナリン作動薬（アドレナリン，フルアドレナリン）を投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）〔10.1，13.2参照〕

スライド 56

特定の背景を有する患者に関する
注意（抜粋）

特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き，投与しない。血糖値が上昇するおそれがある。〔1.3，1.4，8.6，8.7，11.1.4参照〕

9.1.3 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（CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者を除く）

無顆粒球症が発現するおそれがあるため、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こと。CPMSで定められた血液検査の中止基準により中止した後、再投与した患者では、無顆粒球症を含む血球減少関連の事象が初回投与時と比較し早期に再発し、重症例が多かったとの報告がある。〔2.4，8.2.5参照〕

9.1.4 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

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こと。無顆粒球症が発現するおそれがある。〔8.2，11.1.1参照〕

スライド 57

スクリーニング

スクリーニング

- 禁忌に関する項目（必要な検査で禁忌を除外する。）
 - 白血球数，好中球数はクロザピン投与開始基準を満たしていること。
 - 心電図検査を行う
（本ガイドス，第9章 心筋炎・心筋症の項を参照）。
 - 肝機能，腎機能検査などの必要な検査を行う。
- 糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者に関する項目
 - 糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者は，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，投与しないとされている。
 - クロザピン投与開始時には，血糖値，HbA1c，血清脂質値，身長・体重，臨床症状，糖尿病の既往歴，家族歴などについて把握しておくこと（本ガイドス，第9章 糖尿病の項を参照）。

入退院規定

本剤投与初期においては、無顆粒球症等の血液障害の副作用発現の可能性が高いことが知られている。1972～1995年までの海外における好中球減少症と無顆粒球症の累積発現率の集計によると、本剤投与後18週までは好中球減少症と無顆粒球症が経時的に累積し、発現例の約70～90%強が18週までに認められている^{1～4)}。18週以降にも、好中球減少症と無顆粒球症の発現は認められるが、その頻度は大きく低下している。

わが国においても、好中球減少症・無顆粒球症などの重篤な副作用を考慮し、副作用発現時の速やかな対処のため、原則として本剤投与開始から18週までは入院管理下で投与を行い、無顆粒球症等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うよう定められている(スライド58)。

本剤の投与開始は入院による管理下で行われることとなるが、本剤の有効性、安全性が十分に確認された場合には、外来による治療に移行することができる。18週以内での外来への移行の条件は、本剤投与後3週間以上経過し、かつ至適用量設定後1週間以上経過した場合、患者と同居して患者の症状を確認し、規定量の服薬及びCPMSの規定通りの通院を支援できる者がいる場合(例：親や家族と同居。退院する施設等に夜間もスタッフが常駐など)という条件をともに満たしている場合に限られる。ただし、感染症の徴候等、血液障害に関連すると思われる症状がみられた場合には、直ちに主治医に相談するよう、退院の際に患者または代諾者に十分説明することを必須とする。なお19週目以降は、「患者と同居して、患者の症状を確認し、規定量の服薬及びCPMSの規定通りの通院を支援できる者がいる場合」という条件は必須ではなくなる(スライド59)。

1泊2日以上の外泊が許可される条件には、担当医が外泊を可能と判断したこと、患者の外泊先に、患者の症状や服薬が確認できる者がいること(例：親が居住しているなど)が含まれる(スライド60)。

退院や外泊にあたっては、担当医またはCPMSコーディネイト業務担当者が患者及びその家族等にCPMSの遵守、副作用発生時の徴候となる症状について説明を行い、症状がみられた場合には直ちに受診するように指示するとともに、患者の緊急連絡先の確認を必ず行う。

●引用文献

- 1) Deliliers GL: Haematologica 85 (3): 233-237, 2000
- 2) Copolov DL, et al.: Med J Aust 168: 495-497, 1998
- 3) Cho HS, et al.: Schizophr Res 36: 274-275, 1999
- 4) Krupp P, et al.: Br J Psychiatry 160 (supp 17): 38-40, 1992

スライド 58

入退院規定

入退院規定

- 本剤による治療は入院にて開始する。
- 原則として投与開始後18週まで入院治療とする。
- 患者が退院・外泊を希望し、担当医師が可能と判断した場合は、退院後・外泊時の患者管理・CPMS遵守（症状と服薬の確認，規定の採血頻度を守った来院）が可能であることを条件として許可される。（詳しくは次項へ）
- 退院・外泊に先立ち、担当医師またはコーディネイト業務担当者は患者（または代諾者）及びその家族等にCPMS遵守および副作用発現時の徴候となる症状等について説明し、症状がみられた場合には直ちに受診するよう指示するとともに、患者の緊急連絡先を必ず確認する。

スライド 59

18週以内に退院が許可される条件

18週以内に退院が許可される条件

- 患者が退院を希望している。
- 投与後、3週間の入院を必須とする。

（投与4週目以降18週以内で退院ができる条件）

- 至適用量設定後、1週間以上経過を観察した。
- 担当医師が臨床的有用性を認め、かつ入院期間中、安全性に特に問題がないことを確認し、通院治療が可能と判断した。
- ✓ 患者と同居して、患者の症状を確認し、規定量の服薬及びCPMSの規定通りの通院を支援できる者がいる場合。

例：親（家族）が同居している。
退院する施設等に夜間もスタッフが常駐している。

19週目以降の退院では必須条件ではありません

スライド 60

外泊（1泊2日以上）が許可される条件

外泊（1泊2日以上）が許可される条件

- 患者が外泊を希望している。
- 投与後、3週間の入院を必須とする。

（投与4週目以降に外泊が許可される条件）

- 担当医師が外泊が可能と判断した。
- 患者の外泊先に、患者の症状を確認し、規定量の服薬を支援できる者がいる。

例：親（家族）が居住している。

クロザピンの使用法 (用法・用量, 切り替えなど)

1 クロザピン開始時の原則

前章までで解説してきたように、本剤の使用には医療機関、医師等の CPMS への登録と、「適応患者選択のためのガイドライン」に合致した患者の登録が必要であり、すべての登録を完了した後に初めて本剤を患者に使用することができる。本剤は、患者が反応性不良、あるいは耐容性不良の基準によって定義される治療抵抗性統合失調症と判断された場合にのみ使用されるので、当然に本剤が投与される患者には、投与が開始される前に何らかの抗精神病薬が処方されていることになる。

これまでのわが国では、抗精神病薬の多剤併用が海外と比較して極めて高い頻度で行われてきた。しかしながら、本剤の有する副作用の重篤さや多様さを考慮すると、本剤を他の抗精神病薬と併用することは避けるべきと考えられる。本剤は単剤で投与するべきであり、前治療薬の投与を終了した後に本剤の投与を開始することを原則とする(スライド 61)。

スライド 61

クロザピン開始手順

クロザピン開始手順

他の抗精神病薬との併用は、本剤の副作用の重篤さ多様さを考慮すると避けるべきであるため、本剤での治療は単剤で行う必要があり、原則として本剤は前治療薬の投与終了後に投与を開始する。



前治療薬は漸減中止、本剤はその後漸増が基本である。

2 用法及び用量

通常，成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg（25 mg 錠の半分），2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与し，3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し，原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量する。なお，増量中に 1 日 50 mg 以上を投与する場合は，2～3 回に分けて経口投与する。通常，維持量は 1 日 200～400 mg を，2～3 回に分けて経口投与することとし，症状に応じて適宜増減する。ただし，1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ，増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし，最高用量は 1 日 600 mg までとする（[スライド 62](#)）。

スライド 62

用法及び用量

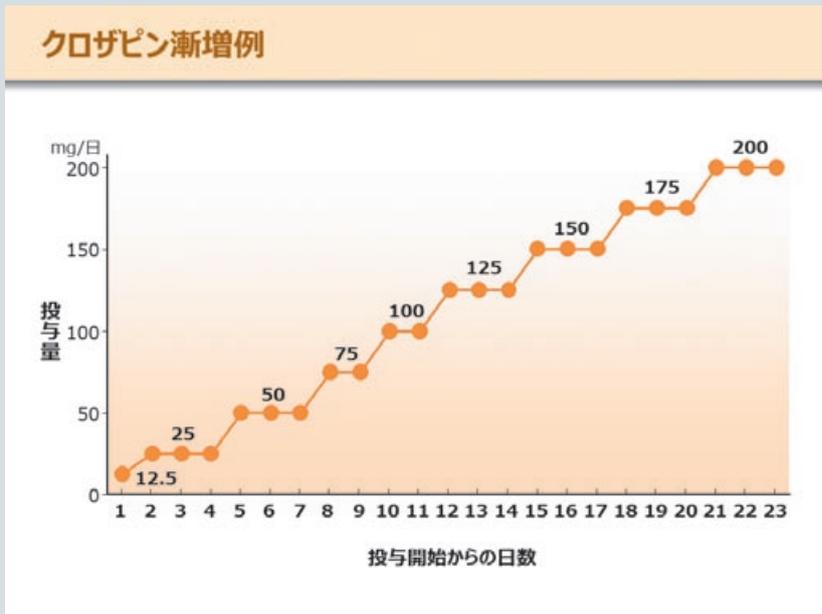
用法及び用量

- 通常，成人にはクロザピンとして初日は12.5mg（25mg錠の半分），2日目は25mgを1日1回経口投与する。3日目以降は症状に応じて1日25mgずつ増量し，原則3週間かけて1日200mgまで増量するが，1日量が50mgを超える場合には2～3回に分けて経口投与する。
- 維持量は1日200～400mgを2～3回に分けて経口投与することとし，症状に応じて適宜増減する。ただし，1回の増量は4日以上の間隔をあげ，増量幅としては1日100mgを超えないこととし，最高用量は1日600mgまでとする。

[スライド 63](#) と [スライド 64](#) は本剤の投与を開始してから漸増していった 1 例を示したものである。[スライド 63](#) では 1 日あたりの本剤の投与量を縦軸にとって，投与量をどのように漸増していったかを示してあり，[スライド 64](#) では本剤を朝，昼，夜にどのように配分したかを示してある。本剤による副作用の発現頻度は，用量依存的で漸増速度と関係があり，発現頻度は特に治療開始時に高くなる傾向があることから，投与・増量は慎重に行う必要があることに留意すべきである。

スライド 63

クロザピン漸増例



スライド 64

クロザピン漸増方法例



3 クロザピンへの切り替えについて

本剤の有する副作用の重篤さや多様さを考慮すると、本剤を他の抗精神病薬と併用することは避けるべきと考えられる。本剤は単剤で投与するべきであり、前治療薬の投与を終了した後に本剤の投与を開始することを原則とする。

前治療薬である抗精神病薬を減量している最中に、精神症状の悪化がみられたために、本剤の投与開始前に前治療薬を中止できない場合がありうるが、その際には前治療薬の漸減と並行して本剤を漸増していくクロスタイトレーションを行うことも可能ではある。ただし、そのような場合でも前治療薬は4週間以内に中止するように添付文書に記載されている。

一般に、抗精神病薬を切り替える場合、その方法は患者の精神症状に大きく左右される。特に、いわゆる多剤大量投与が行われている場合には、抗精神病薬の

1 クロザピン(ロザリル)[®] 適正使用の概要

2 クロザピンについて

3 治療抵抗性 統合失調症の定義

4 同意取得

5 禁忌・スクリーニング

6 入院院規定

7 クロザピンの 使用法

8 好中球減少症・無顆粒球症の対処法

9 主な副作用など

10 相互作用

減量、単純化は慎重にすべきである。また、クロスタイトレーションを行っている際には、その間にもたらされる抗精神病薬の副作用が相加的になる可能性があるうえに、薬物相互作用も懸念される（スライド65）。このため、前治療薬の減量・単純化の方法は極めて重要である。

スライド 65

抗精神病薬の切り替え時の問題点

抗精神病薬の切り替え時の問題点

- 切り替え方法は患者の精神症状に大きく左右される
- 多剤大量投与の場合、抗精神病薬の減量・単純化によって悪化する可能性がある
- クロスタイトレーションでは
 - 抗精神病薬の副作用が相加的となる
 - 薬剤相互作用がある

好中球減少症・無顆粒球症の対処法

1 クロザピン投与の大原則

本剤の使用において最も注意すべき副作用の一つとして、好中球減少症や無顆粒球症がある。好中球減少症・無顆粒球症の対処法の詳細については、別途作成されている「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」を参照されたいが、本項では好中球減少症・無顆粒球症の背景を解説し、対処法については概説することに留める。

好中球減少症や無顆粒球症が発現すると、細菌感染に対する防御作用を持つ好中球などの白血球数が大きく減少する。その結果、細菌、真菌などの病原微生物に対して易感染状態となるため、感染のリスクが非常に高まり、致死的な転帰を伴う場合がある。ノバルティス ファーマが海外4ヵ国（アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア）で市販後に集積したデータによると、無顆粒球症は投与患者の0.33～1.11%に認められた（スライド68）。一般的に無顆粒球症の年間発現率は、人口100万人あたり3.4～5.3例と推定されており^{1,2)}、薬剤起因性の無顆粒球症は中高年者（50歳以降）及び女性に多いといわれている^{1,3)}。国内の製造販売後調査⁴⁾でも、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、無顆粒球症が21例（1.13%）に認められた。

こうした背景から、わが国で本剤を使用する場合には、好中球減少症・無顆粒球症の早期発見と早期対処のために、“No Blood, No Drug”（血液検査なくして、クロザピン処方なし：血液検査結果を必ず確認した後、処方を決定する）という大原則（スライド66）により、CPMS規定を遵守することが求められている。

スライド66

大原則

大原則

クロザピンによる
好中球減少症・無顆粒球症の
早期発見と早期対処のため

“No Blood, No Drug”
CPMS規定遵守

詳細は「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」をご参照ください。

1 クロザピンの適正使用の概要

2 クロザピンについて

3 治療抵抗性
統合失調症の定義

4 同意取得

5 禁忌・スクリーニング

6 入退院規定

7 クロザピンの
使用方法

8 好中球減少症・無顆粒球症の対処法

9 主な副作用など

10 相互作用

2 無顆粒球症とは

無顆粒球症とは、薬剤などの投与で顆粒球（主に好中球）が減少する状態を指し、原因薬剤の中止と感染症に対する適切な治療を行わなければ致命的となり得る場合がある。赤血球や血小板など、その他の血液成分の減少は認められない。患者が感じるような自覚症状はほとんどなく、血液検査で無顆粒球症が発見されるまで、明確な症状がみられないこともある。無顆粒球症発現後の典型的な症状として、発熱及び咽頭痛などがみられる場合もあるが、感染症の種類や感染部位に応じた感染症状を示す。敗血症に進展すると、高熱、悪寒・戦慄、意識障害などの症状がみられる場合もある。

わが国では、一般的に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合を「無顆粒球症」、好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満の場合を「好中球減少症」、白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満の場合を「白血球減少症」、好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上かつ臨床的に意義のある低下がみられた場合を「好中球数減少」、白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ臨床的に意義のある低下がみられた場合を「白血球数減少」と定義している（[スライド 67](#)）。

スライド 67

無顆粒球症とは

無顆粒球症とは

無顆粒球症	好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満
好中球減少症	好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満
白血球減少症	白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満
好中球数減少	好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上で、かつ臨床的に意義のある低下がみられた場合
白血球数減少	白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上で、かつ臨床的に意義のある低下がみられた場合

3 クロザピンによる好中球減少症・無顆粒球症の発現率

ノバルティス ファーマが海外4カ国で市販後に集積したデータによると、無顆粒球症の発現率は0.33~1.11%であった（スライド68）。また、同データでの、無顆粒球症などの発現例における本剤との関連性及び重篤度、転帰について示した（スライド69, 70）。この中には転帰死亡も含まれている。

本剤の国内臨床試験では、77例中で無顆粒球症が2例（2.60%）に認められた。この2症例に関しては、いずれの被験者も投薬中止にもかかわらず好中球数50/mm³未満の重度の無顆粒球症となった。しかし、血液内科医による個室管理のもとで、抗菌剤、G-CSF製剤などの治療により感染症と好中球減少は回復した⁵⁾。

なお、国内臨床試験で本剤との関連性が疑われる血液関連の副作用は10例であり、無顆粒球症以外にも好中球減少症6例（7.79%）、白血球減少症2例（2.60%）が認められている（スライド71, 72）。

スライド68

海外（4カ国）市販後における好中球減少症、無顆粒球症、白血球減少症の発現頻度の比較

海外（4カ国）市販後における好中球減少症、無顆粒球症、白血球減少症の発現頻度の比較

	投与患者数 ^{a)}	発現例数 ^{b)}	発現率(%)
無顆粒球症			
アメリカ	249,378	829	0.33
イギリス	50,866	358	0.70
カナダ	28,079	311	1.11
オーストラリア	18,032	102	0.57
合計	346,355	1,600	0.46
好中球減少症			
アメリカ	249,378	1,652	0.66
イギリス	50,866	1,214	2.39
カナダ	28,079	798	2.84
オーストラリア	18,032	597	3.31
合計	346,355	4,261	1.23
白血球減少症^{c)}			
アメリカ	249,378	1,791	0.72
イギリス	50,866	315	0.62
カナダ	28,079	153	0.54
オーストラリア	18,032	231	1.28
合計	346,355	2,490	0.72

a) 1990年1月5日～2008年10月31日までに少なくとも1回クロザピンが投与された患者で、クロザピンの患者登録制度に登録された患者数

b) クロザピンとの関連性の有無にかかわらず発現した発現例数

c) 白血球減少症を含む

4ヵ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析した安全性データに基づ

スライド69

海外（4カ国）での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例における本剤との関連性及び重篤度

海外（4カ国）での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例における本剤との関連性及び重篤度

本剤との関連性内訳

	発現例数	関連あり n (%) ^{a)}	関連なし n (%) ^{a)}	不明 n (%) ^{a)}
無顆粒球症	1,600	570 (35.6)	48 (3.0)	982 (61.4)
好中球減少症	4,261	1,205 (28.3)	471 (11.0)	2,585 (60.7)
白血球減少症 ^{b)}	2,490	405 (16.3)	130 (5.2)	1,955 (78.5)

a) 各事象の合計に対する割合を示す

b) 集計には「白血球数減少症」を含む

重篤度内訳

	発現例数	重篤 n (%) ^{a)}	非重篤 n (%) ^{a)}
無顆粒球症	1,600	1,547 (96.7)	53 (3.3)
好中球減少症	4,261	1,844 (43.3)	2,417 (46.7)
白血球減少症 ^{b)}	2,490	932 (37.4)	1,558 (62.6)

a) 各事象の合計に対する割合を示す

b) 集計には「白血球数減少症」を含む

4ヵ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づ

スライド 70

海外（4カ国）での無顆粒球症，好中球減少症，白血球減少症の発現例における転帰

海外（4カ国）での無顆粒球症，好中球減少症，白血球減少症の発現例における転帰

	発現例数	回復 n(%) ^{a)}	増悪 n(%) ^{a)}	軽快 n(%) ^{a)}	不変 n(%) ^{a)}	障害を伴う回復 n(%) ^{a)}	未報告 n(%) ^{a)}	不明 n(%) ^{a)}	死亡 n(%) ^{a)}
無顆粒球症	1,600	785 (49.1)	30 (1.9)	169 (10.6)	87 (5.4)	2 (0.1)	95 (5.9)	372 (23.2)	60 (3.8)
好中球減少症	4,261	1,974 (46.3)	43 (1.0)	413 (9.7)	214 (5.0)	7 (0.1)	199 (4.7)	1,386 (32.5)	25 (0.6)
白血球減少症 ^{b)}	2,490	945 (38.0)	45 (1.8)	298 (12.0)	198 (8.0)	2 (<0.1)	100 (4.0)	848 (34.1)	54 (2.2)

a) 各事象の合計に対する割合を示す
b) 集計には「白血球数減少」を含む

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づき

スライド 71

国内臨床試験での無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症の発現率

国内臨床試験での無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症の発現率

- 国内臨床試験で無顆粒球症は2例発現した。
- いずれの被験者も投薬中止にもかかわらず好中球数50/mm³未満の重度の無顆粒球症となった。
- しかし血液内科医による個室管理のもとで抗菌剤，G-CSF製剤などの治療により感染症と好中球減少は回復した。

国内臨床試験における本剤との関連が疑われる無顆粒球症，好中球減少症，白血球減少症の発現率

有害事象名	投与患者数 ^{a)}	発現例数	発現率(%)
無顆粒球症	77	2	2.60
好中球減少症	77	6	7.79
白血球減少症	77	2	2.60

a) 国内1301，1201，1202及び1203試験で本剤が投与された患者数

スライド 72

国内臨床試験での無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症発現例一覧

国内臨床試験での無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症発現例一覧

治験薬との関連が疑われる無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症発現例一覧（国内臨床試験）

性別/年齢	有害事象 (MedDRA PT)	発現時治験薬投与量(mg/日)	発現時期 (日目)	持続期間 (日間)	重篤性	重症度	処置
女/36	好中球減少症	450	57	4	No	中等度	1
男/37	好中球減少症	300	63	4	No	重度	1
男/41	無顆粒球症	300	91	25	Yes	重度	1,2
女/43	好中球減少症	200	29	4	No	重度	1
女/31	好中球減少症	225	105	15	No	重度	1
女/37	好中球減少症	200	71	3	No	重度	1
男/46	無顆粒球症	400	57	10	Yes	重度	1,2
女/51	白血球減少症	0 ^{a)}	113	2	No	重度	1
女/28	白血球減少症	450	1467	29	No	重度	1
女/29	好中球減少症	300	706	22	No	重度	1

処置：1=有害事象のために治験薬の投与中止，2=薬物治療あり
a) 休薬時に発現しており，休薬前の投与量は100mg/日

国内の製造販売後調査⁴⁾において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、無顆粒球症が報告された症例が、21例（1.13%）に認められた。これらの症例については、国内臨床試験時と同様に本剤との関連性が疑われる死亡は認められておらず、血液内科医との連携により回復へと至っている。

なお、上記の製造販売後調査では、白血球数減少は169例（9.09%）、好中球減少症は100例（5.38%）、白血球減少症は100例（5.38%）、好中球数減少は90例（4.84%）に認められた（スライド73）。

また、調査時期は異なるものの5カ国での文献によると、無顆粒球症の発現頻度は約0.4~0.9%と報告されており、内2カ国では死亡例も含まれている（スライド74）。

スライド73

製造販売後調査における無顆粒球症・白血球数減少・好中球減少症・白血球減少症・好中球数減少の発現率

製造販売後調査における無顆粒球症・白血球数減少・好中球減少症・白血球減少症・好中球数減少の発現率

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、無顆粒球症は21例に認められた。
- これらの症例について、本剤との関連性が疑われる死亡は認められていない。
- 血液内科医との連携により回復した。

製造販売後調査における無顆粒球症、白血球数減少、好中球減少症、白血球減少症、好中球数減少の発現率

有害事象名	安全性解析対象症例数	発現例数	発現率(%)
無顆粒球症	1,860	21	1.13
白血球数減少	1,860	169	9.09
好中球減少症	1,860	100	5.38
白血球減少症	1,860	100	5.38
好中球数減少	1,860	90	4.84

スライド74

無顆粒球症、白血球・好中球減少症発現頻度の比較

無顆粒球症、白血球・好中球減少症発現頻度の比較

	アメリカ	イギリス	イタリア	オーストラリア	韓国	日本
調査時期	1990-1994	1990-2001	1995-1999	1993-1996	1995-1998	2009-2013
患者数	99,502	24,000	2,404	4,061	2,151	1,860
白血球・好中球減少症例数	2,931 ^{a)} (2.95%)	-	22 ^{b)} (0.92%)	60 ^{b)} (1.48%)	127 ^{b)} (5.90%)	363 (19.52%)
無顆粒球症例数	382 (0.38%)	187 (0.78%)	16 (0.67%)	37 (0.91%)	11 (0.51%)	21 (1.13%)
死亡例数	12 (0.01%)	3 (0.01%)	0	0	データなし	0
文献	Honigfeld (1998)	Ruzafa (2002)	Delilliers (2000)	Copolov (1998)	Cho (1999)	製造販売後調査 ^{c)}

a) 白血球減少症 (3,500/mm³未満), b) 好中球減少症 (1,500/mm³未満)
 c) 本剤の発売開始日 (2009年7月29日) から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1860例中

(1) 後期第II相試験で無顆粒球症発現が認められた1例

症例は46歳、男性、無顆粒球症発現時の本剤投与量400mg/日。

本剤の投与開始後58日目に無顆粒球症の発現が認められ、CRP（C-反応性蛋白）が高度に増加、63日目に重度の感染症が認められた。本剤投与は57日目に中止され、58日目にG-CSF製剤ならびに抗菌剤、抗真菌剤等を併用して治療が図られ、66日目に回復が認められた（スライド75、76）。

スライド 75

無顆粒球症発現例における白血球数、好中球数の推移



スライド 76

無顆粒球症発現例における白血球数、好中球数の推移



(2) 第Ⅲ相試験で無顆粒球症発現が認められた1例

症例は41歳、男性、無顆粒球症発現時の本剤投与量250mg/日。

本剤投与開始後104日目に好中球減少症の発現が認められ、本剤投与を中止するとともにオランザピン15mg/日の投与を開始した。本症例では、本剤無顆粒球症に対応するため、被験者を緊急時搬送医療機関へ搬送し、搬送先医療機関で無顆粒球症への対応を行った。その結果、無顆粒球症の発現から25日経過後に回復が認められた(スライド77, 78)。オランザピンに切り替え後に、好中球減少を再発現したため、オランザピンの投与を中止しており、好中球減少はオランザピン中止後に回復している。

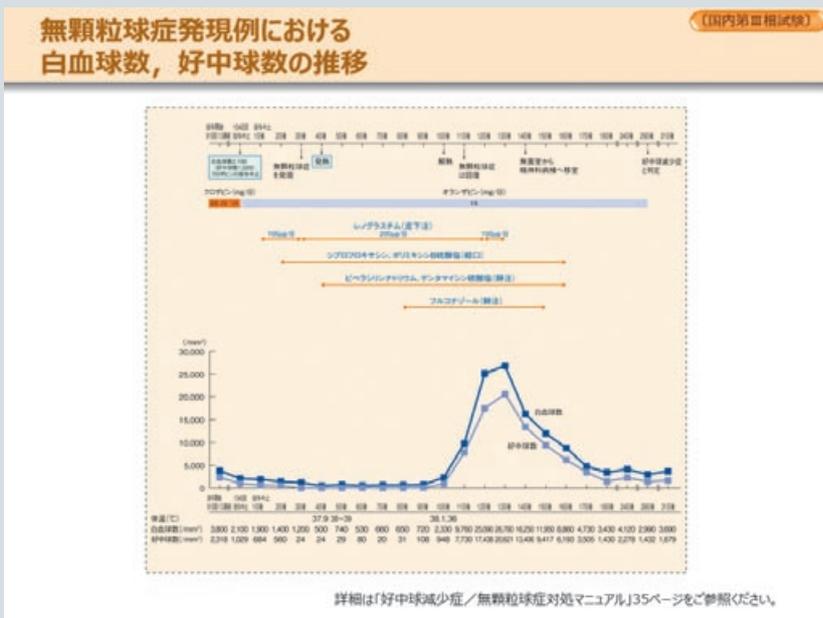
スライド77

無顆粒球症発現例における白血球数、好中球数の推移



スライド78

無顆粒球症発現例における白血球数、好中球数の推移



4 クロザピンによる好中球減少症・無顆粒球症の特徴

(1) クロザピンによる好中球減少症・無顆粒球症の要因や発現機序

本剤による好中球減少症・無顆粒球症の要因や発現機序に関しては、これまで海外で多くの研究がなされているが、本剤による好中球減少・無顆粒球症の発現機序の全容の解明には至っていない。

動物実験および *in vitro* の実験において本剤による好中球減少症・無顆粒球症は再現できていないが、無顆粒球症の発症と特定の HLA の遺伝子型が関連することなどから自己免疫的に好中球の前駆細胞が攻撃されるメカニズムや本剤の代謝の過程で生じ得るニトレニウムイオン*による血球毒性などが本剤による好中球減少症・無顆粒球症の発現に関与している可能性があると考えられている⁷⁾。

* 肝臓や白血球の酵素による脱水素化の結果として生じ得る、構造式中に N^+ を有するイオンの 1 つ。細胞膜の蛋白質との結合や酸化ストレスなどにより血球へ影響すると考えられている。

(2) クロザピンによる無顆粒球症の特徴 (海外)

海外の知見によると、本剤の投与開始 18 週後までに好中球減少症・無顆粒球症の約 70~90% が発現することが知られている^{8,9,10)}。本剤の投与量と無顆粒球症の発現頻度に正の相関があることは認められていない^{8,9)}。ただし、発現のリスク因子はいくつか指摘されており、① 加齢に伴い無顆粒球症の発現リスクが上昇すること^{8,9)}、② 男性と比較して、女性のほうが発現リスクが高いこと⁸⁾、③ アジア人では白人と比較して発現リスクが 2.4 倍である⁹⁾ という報告があるので注意を要する (スライド 79) が、④ 近年のメタアナリシスでは、アジア、南北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニアにおける発現率には有意差は認められないなどの報告がある^{10,11)}。

また、中止基準を下回り本剤の投与が中止され、無顆粒球症に至った患者では、本剤の投与中止後、翌日~5 日で無顆粒球症と診断されたとの報告がある^{12~14)}。

スライド 79

クロザピンによる無顆粒球症の特徴 (海外)

クロザピンによる無顆粒球症の特徴 (海外)

【発現時期】

- 本剤の投与開始18週後までに好中球減少症または無顆粒球症の約70~90%が発現した。

【投与量】

- 本剤の投与量と無顆粒球症発現頻度との間に正の相関があるとの報告はない。

【発症リスク】

- 年齢・性：加齢に伴いリスクが上昇する。
男性より女性のリスクが高いとの報告がある。
- 人種：白人<アジア人 (2.4倍) との報告がある。
- 地域：アジア、南北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニアにおける発現率には有意差は認められないとの報告がある。

【経過】

- 中止基準を下回り本剤の投与が中止され、無顆粒球症に至った患者では、本剤の投与中止後、翌日~5日で無顆粒球症と診断されたとの報告がある。

Alvir(1993), Munro (1999), Myles(2018), Li(2020), Gerson(1992), Manfredi(2007), Loeffler (2003)

5 好中球減少症・無顆粒球症の対処法

**** 血液内科医等：**血液内科医（日本血液学会の会員でかつ無顆粒球症の治療に十分な経験のある医師）、または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員、日本臨床腫瘍学会員あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師のいずれか

上記の結果を踏まえると、本剤の投与時には“**No Blood, No Drug**”という大原則とCPMS規定を順守し、中止基準の白血球数・好中球数を認めた場合は、本剤の投与を中止し、血液内科医等**との連携で対処することが必須である。

本剤による好中球減少症・無顆粒球症を完全に防ぐことは不可能であるため、無顆粒球症や好中球減少症の徴候を早期に発見し、適切な処置・対処を行うことが重要となる。そのため、本剤の投与時には、CPMS規定に従って血液モニタリングを必ず実施する。好中球減少症・無顆粒球症の発現時の対処法については、本ガイドランスを補完する「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」があり、本ガイドランスでは内容を概説するに留める。緊急時の対応については、連携する血液内科医等、緊急搬送先医療機関の血液内科医等との連携による治療を行うことになるが、好中球減少症・無顆粒球症の初期段階ではCPMS登録医が適切な診断と対応を行う必要がある。そのため、「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」はわが国での精神科医療体制を考慮して、適切な診断・対応を支援することを目的に作成されている。

(1) CPMS 規定によるクロザピン投与開始基準と中止基準

本剤による無顆粒球症の早期発見、早期対処のために、添付文書に本剤投与開始と継続の基準、中止基準が定められ、遵守することが求められる（**スライド 80**）。

スライド 80

クロザピン投与開始基準及び投与中の検査頻度と中止基準（CPMS規定）

クロザピン投与開始基準及び投与中の検査頻度と中止基準（CPMS規定）

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000以上	かつ 2,000以上	投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。ただし、2週に1回又は4週に1回の血液検査に移行した後、4週間以上の投与中断があった場合には、投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。
②	3,000以上 4,000未満	1,500以上 又は 2,000未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週2回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000未満	又は 1,500未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うこと。

添付文書による本剤投与開始基準と中止基準（CPMS規定）では、本剤の投与開始基準は白血球数 4,000/mm³ 以上かつ好中球数 2,000/mm³ 以上の患者と定められている。この基準及び他章で解説されている基準にすべて合致している患者のみに本剤投与が可能となるが、投与開始から26週間は毎週必ず血液検査を実施する。条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。ただし、2週に1回又は4週に1回の血液検査に移行した後、4週間以上の投与中断があった場合には、投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと。なお、条件を満たした場合

*再投与の申請には以下の手順が必要です。

- 1) 再投与検討基準^(注1)を満たしていることを確認する。
- 2) 「クロザリル再投与に関する検討依頼書」^(注2)を同委員会へ提出する。

注1) CPMS 運用手順 11.2 項

① 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ること

② 患者また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2) クロザリル適正使用委員会 Web site に掲載

には、26 週以降は 2 週に 1 回、投与再開から 52 週以降は 4 週に 1 回の血液検査とすることができる。

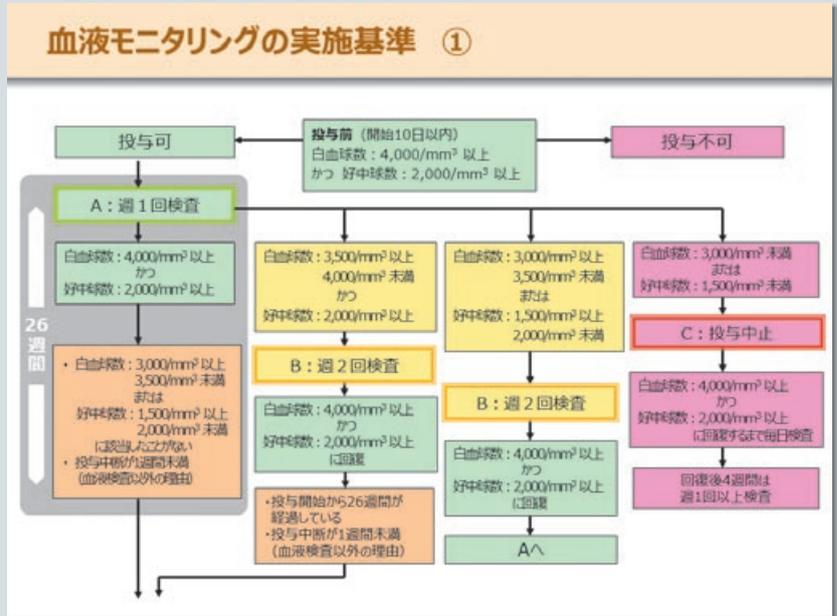
投与開始後の血液検査により、白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上 $4,000/\text{mm}^3$ 未満、または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上 $2,000/\text{mm}^3$ 未満であった患者に対しては、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、注意しながら投与継続を可能とする。

投与開始後の血液検査により、白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満、または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満であれば、直ちに本剤の投与を中止し、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上の範囲に回復するまで血液検査を毎日実施し、十分な感染症対策を実施する。なお、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うこととする。また、中止基準から回復後であってもクロザリル適正使用委員会において再投与が承認^{*}されていない患者への本剤の再投与は不可である。

上記を図示したものがスライド 81, 82, 83 である。

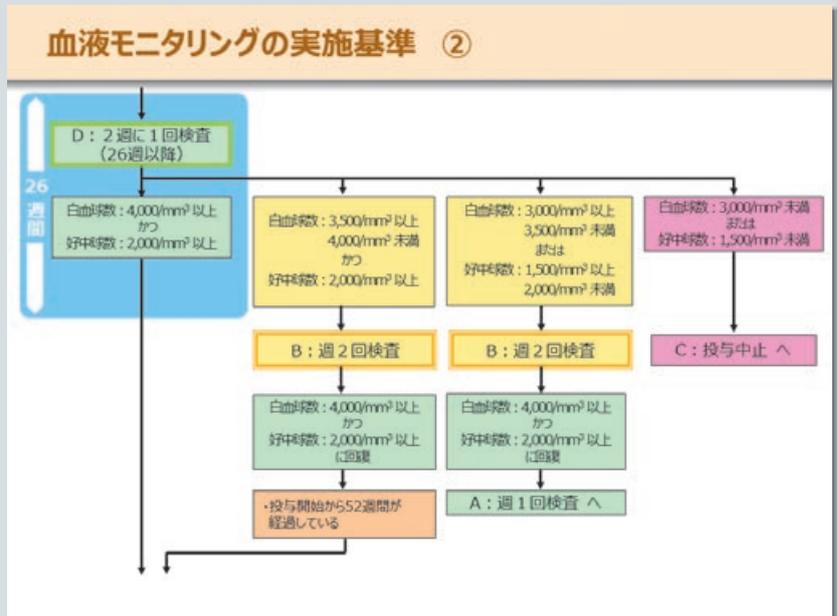
スライド 81

血液モニタリングの実施基準①



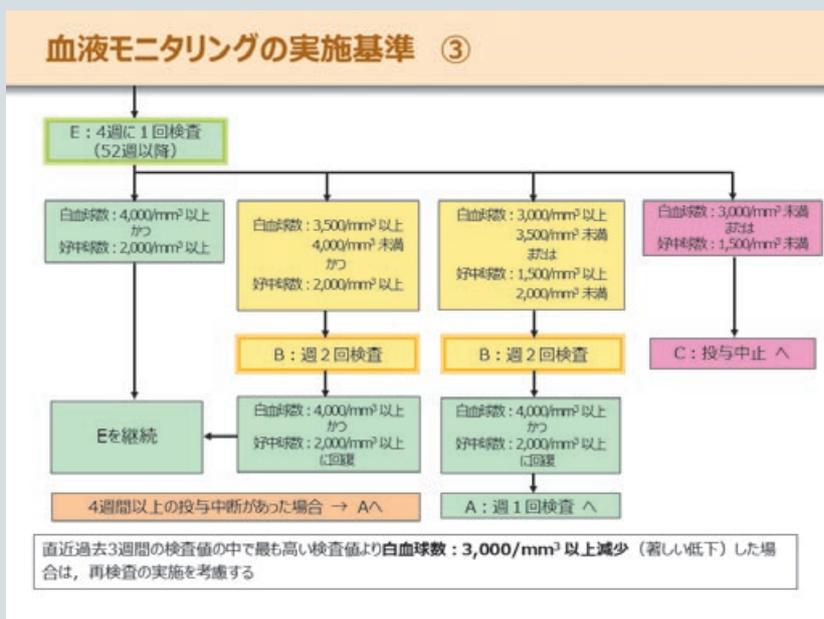
スライド 82

血液モニタリングの実施基準②



スライド 83

血液モニタリングの実施基準③



(2) 好中球減少症・無顆粒球症の対処法

以下に、「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」で定めている好中球減少症・無顆粒球症の対処法を概説する(スライド 84~87)。

血液検査の結果が「白血球数 3,000/mm³未滿, 又は好中球数 1,500/mm³未滿」であれば, 本剤の投与を中止し, 血液内科医等**へ連絡する。「好中球数が 500/mm³以上 1,000/mm³未滿で, かつ 38℃以上の発熱」がある場合には, 速やかに血液内科医等に連絡し, 相談する(原則として, 抗菌剤の投与が必要)。「好中球数 500/mm³未滿」の場合は速やかに血液内科医等に相談し, 個室管理を検討する。そして, 「好中球数 500/mm³未滿, かつ 38℃以上の発熱」を認めた場合は, 原則として血液内科医等が無顆粒球症の治療を行う。病病連携の場合は連携先の医療機関へ搬送した上で, 血液内科医等が治療を行うか, または, 連携元の医療機関で血液内科医等の指示に従い治療する(広域スペクトラムの抗菌剤の投与が行われ, G-CSF 製剤, 抗真菌剤の投与が検討される)。

** 血液内科医等: 血液内科医(日本血液学会の会員でかつ無顆粒球症の治療に十分な経験のある医師), または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員, 日本臨床腫瘍学会員あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師のいずれか

スライド 84

好中球減少症・無顆粒球症の
対処法

好中球減少症・無顆粒球症の対処法

1. 白血球数 < 3,000/mm³ 又は
好中球数 < 1,500/mm³

**投与を中止し,
血液内科医等に連絡する。**



詳細は「好中球減少症/無顆粒球症対処マニュアル」をご参照ください。

スライド 85

好中球減少症・無顆粒球症の
対処法

好中球減少症・無顆粒球症の対処法

2. $500/\text{mm}^3 \leq$ 好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$
かつ発熱 ≥ 38 度

速やかに血液内科医等に
連絡し、相談する。
(原則として抗菌剤の投与が必要)



詳細は「好中球減少症／無顆粒球症対処マニュアル」をご参照ください。

スライド 86

好中球減少症・無顆粒球症の
対処法

好中球減少症・無顆粒球症の対処法

3. 好中球数 $< 500/\text{mm}^3$

速やかに血液内科医等に相談し、
個室管理を検討する。



詳細は「好中球減少症／無顆粒球症対処マニュアル」をご参照ください。

スライド 87

好中球減少症・無顆粒球症の
対処法

好中球減少症・無顆粒球症の対処法

4. 好中球数 $< 500/\text{mm}^3$
かつ発熱 ≥ 38 度

原則として、血液内科医等が治療する。
病病連携の場合、連携先の病院へ搬送し、
血液内科医等が治療するか、または、



連携元の医療機関で
血液内科医等の指示に従い
治療する。

(広域スペクトラムの抗菌剤の投与が行われ、
G-CSF製剤、抗真菌剤の投与が検討される)

詳細は「好中球減少症／無顆粒球症対処マニュアル」をご参照ください。

6 その他の血液系の副作用

(1) 好酸球数増加

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、好酸球数増加は54例（2.90％）に認められた。また、好酸球増加症は31例（1.67％）報告されている（スライド88）^{4,6)}。第Ⅲ相試験で発現した好酸球数増加、好酸球増加症の各例については、本剤の投与中止で回復した。

好酸球数が3,000/mm³以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMSで定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行う。なお、投与再開は好酸球数が1,000/mm³未満に回復した場合にのみ行う。

スライド 88

製造販売後調査における好酸球数増加

製造販売後調査における好酸球数増加

【頻度】

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、好酸球数増加は54例（2.90％）に認められた。また、好酸球増加症は31例（1.67％）に認められた。

【留意点】

- 好酸球数が3,000/mm³以上を示した場合には投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMSで定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行う。なお、投与再開は好酸球数が1,000/mm³未満に回復した場合にのみ行うこと。

【参考書籍】
 Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳：
 モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
 藤井康男 編: クロザピリン100のQ&A, 聖和書店, 東京: p219-221, 2015.

(2) 血小板数減少

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、血小板数減少は8例（0.43％）に認められた（スライド89）^{4,6)}。

血小板数が50,000/mm³未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMSで定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行う。

スライド 89

製造販売後調査における
血小板数減少

製造販売後調査における血小板数減少

【頻度】

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、血小板数減少は8例（0.43%）に認められた。

【留意点】

- 血小板数が50,000/mm³未満を示した場合は投与を中止することが望ましい。異常が認められた場合には、CPMSで定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行うこと。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳：
モースレイ処方ガイドライン 第13版, 2019

●引用文献

- 1) Lee GR, et al. eds: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. p.1862-1888, William & Wilkins, 1999
- 2) Andres E, et al.: Clin Lab Haem 24 (2): 99-106, 2002
- 3) 古沢新平: 無顆粒球症. 最新内科学大系 19 血液造血器疾患 2 白血病 (山村雄一郎監修, 井村裕夫他編). p.302-312, 1992
- 4) 鳥山和宏ほか: 臨床精神薬理 22 (11): 1107-1139, 2019
- 5) ノバルティス ファーマ 社内資料
- 6) クロザリル特定使用成績調査 (CLEX123J1401. 治療抵抗性統合失調症) の最終集計結果 (再審査終了) [再審査申請時評価資料]
<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/clozaril/document/>
- 7) Wiciński M, et al.: Curr Opin Hematol 25 (1): 22-28, 2018
- 8) Alvir JM, et al.: N Engl J Med 329 (3): 162-167, 1993
- 9) Munro J, et al.: Br J Psychiatry 175: 576-580, 1999
- 10) Myles N, et al.: Acta Psychiatr Scand 138 (2): 101-109, 2018
- 11) Li XH, et al.: Psychol Med 50 (4): 583-594, 2020
- 12) Gerson SL, et al.: Drug Safety 7 (Suppl. 1): 17-25, 1992
- 13) Manfredi R, et al.: Pharmacoepidemiology and Drug Safety 16: 1285-1289, 2007
- 14) Loeffler S, et al.: Pharmacopsychiatry 36: 37-41, 2003

主な副作用など(1) 糖尿病

1 はじめに

非定型抗精神病薬では、一般的に副作用として糖代謝異常が認められる。本剤に関しても糖代謝異常は例外ではなく、国内臨床試験において耐糖能障害、高血糖、血中ブドウ糖増加が認められた¹⁾。また、糖尿病性ケトアシドーシス等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがある。そのため、わが国では糖尿病または糖尿病の既往歴のある患者は、血糖値が上昇するおそれがあり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないとされている。また、糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされている。本剤投与中は CPMS に準拠して定期的に血糖値の測定を行うとともに、臨床症状の観察を十分に行い、高血糖の徴候・症状に注意する。

2 糖尿病の判定区分と判定基準(日本糖尿病学会)

日本糖尿病学会が提唱する糖尿病の判定区分と判定基準を示す(スライド90)²⁾。

スライド 90

糖代謝異常の判定区分と判定基準
(日本糖尿病学会：JDS)

糖代謝異常の判定区分と判定基準 (日本糖尿病学会：JDS)

- ① 早朝空腹時血糖値^{注1}126mg/dL以上
 - ② 75g OGTTで2時間値200mg/dL以上
 - ③ 随時血糖値*200mg/dL以上
 - ④ HbA1cが6.5%以上
- ①～④のいずれかが確認された場合は「糖尿病型」と判定する。糖尿病の診断については、次頁を参照。
-
- ⑤ 早朝空腹時血糖値110mg/dL未満
 - ⑥ 75g OGTTで2時間値140mg/dL未満
- ⑤および⑥の血糖値が確認された場合には「正常型」と判定する。
- 上記の「糖尿病型」「正常型」いずれにも属さない場合は「境界型」と判定する。

	血糖測定時間			判定区分
	空腹時	←または→	負荷後2時間	
血糖値 (静脈血漿値)	126mg/dL以上	←または→	200mg/dL以上	糖尿病型
	糖尿病型にも正常型にも属さないもの			境界型
	110mg/dL未満	←および→	140mg/dL未満	正常型 ^{注2}

注1：血糖値は、とくに記載のない場合には静脈血漿値を示す。
注2：正常型であっても1時間値が180mg/dL以上の場合は180mg/dL未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険性が高いので、境界型に準じた取り扱い(経過観察など)が必要である。また、空腹時血糖値が100～109mg/dLは正常域ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行やOGTT時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、OGTTを行うことが勧められる。

* 空腹と採血時間との時間関係も明わらぬ測定した血糖値。糖負荷後の血糖値は除く。

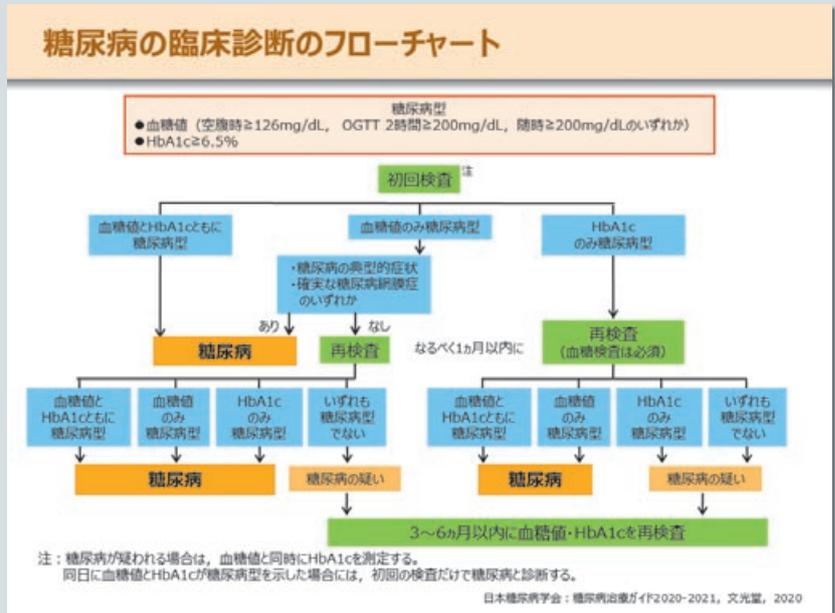
日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2020-2021、文光堂、2020

日本糖尿病学会の基準では、① 早朝空腹時血糖値（血糖値は特に記載のない場合は静脈血漿値を示す）126 mg/dL 以上、② 75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）2 時間値で 200 mg/dL 以上、③ 随時血糖値（食事と採血時間との時間関係を問わないで測定した血糖値。糖負荷後の血糖値は除く）200 mg/dL 以上、④ HbA1c が 6.5 %以上のうち、①～④ のいずれかが確認された場合は「糖尿病型」と判定する。早朝空腹時血糖値 110 mg/dL 未満、75g OGTT 2 時間値で 140 mg/dL 未満の血糖値が確認された場合は「正常型」と判定する。「糖尿病型」「正常型」のいずれにも属さない場合は「境界型」と判定する。正常型であっても 1 時間値が 180 mg/dL 以上の場合は 180 mg/dL 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いため、境界型に準じた取り扱い（経過観察など）が必要である。また、空腹時血糖値が 100～109 mg/dL は正常域ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行や OGTT 時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、OGTT を行うことが勧められる。

別の日に行った検査で糖尿病型が再確認できれば、糖尿病と診断できる。ただし、初回検査、再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値による基準を満たすことが必要で、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とされる（スライド 91）²⁾。ただし、血糖値が糖尿病型を示し、1) 口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病の典型的な症状がある場合、2) 確実な糖尿病網膜症が認められる場合には、初回検査だけで糖尿病と診断できる。また、検査によって、血糖値、HbA1c が糖尿病型の判定基準以下であっても、過去に糖尿病型を示した資料（検査データ）がある場合、上記、1)、2) の存在の記録がある場合には、「糖尿病の疑い」をもって対応する。

糖尿病治療においては、空腹時血糖値及び 75g OGTT による判定区分が一般的であることから、それらによる糖尿病の判定区分を示す（スライド 92）²⁾。境界型のうち、IGT (impaired glucose tolerance) は耐糖能異常、IFG (impaired fasting glycemia) は空腹時血糖異常を示す。IGT と IFG、IFG/IGT による分類は糖尿病における合併症の悪化や発現プロセスに関与することから、糖尿病治療においては対処法も異なる。

スライド 91
糖尿病の臨床診断のフローチャート



スライド 92

空腹時血糖値及び75g OGTTによる判定区分

空腹時血糖値及び75g OGTTによる判定区分



注1: IFGは空腹時血糖値110~125mg/dLで、2時間値を測定した場合には140mg/dL未満の群を示す(WHO)。ただしADAでは空腹時血糖値100~125mg/dLとして、空腹時血糖値のみで判定している。
注2: 空腹時血糖値が100~109mg/dLは正常型ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行やOGTT時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、OGTTを行うことが勧められる。
注3: IGTはWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時血糖値126mg/dL未満、75g OGTT 2時間値140~199mg/dL未満の群を示す。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2020-2021，文光堂，2020

3 糖尿病による急性合併症

糖尿病合併症には、高度のインスリン作用不足によって起こる急性合併症と、長年の高血糖によって起こる慢性合併症があり、いずれも患者のQOL、生命予後を悪化させる。これらの合併症の発症予防と進展阻止が糖尿病治療の目的である。

糖尿病による急性合併症は、高度のインスリン作用不足による急性代謝失調によって起こるが、糖尿病性ケトアシドーシスと、ケトン体産生量が比較的小さい高浸透圧高血糖状態がある(スライド93)²⁾。いずれも種々の程度の意識障害をきたし、重度の場合は昏睡に陥る。

スライド 93

糖尿病による急性合併症

糖尿病による急性合併症

糖尿病による急性合併症は、高度のインスリン作用不足による急性代謝失調によって起こるが、糖尿病性ケトアシドーシスと、ケトン体産生量が比較的小さい高浸透圧高血糖状態がある。いずれも種々の程度の意識障害をきたし、重度の場合は昏睡に陥る。

1. 糖尿病性ケトアシドーシス

極度のインスリン欠乏と、コルチゾールやアドレナリンなどインスリン拮抗ホルモンの増加により、高血糖($\geq 250\text{mg/dL}$)、高ケトン血症(β -ヒドロキシ酪酸の増加)、アシドーシス(pH 7.3未満)をきたした状態をさす。

2. 高浸透圧高血糖状態

従来、非ケトン性高浸透圧性昏睡と呼称されていたが、ケトアシドーシスを伴うこともあり、昏睡になることはまれなために、高浸透圧高血糖状態と称されることが多くなった。病態としては、著しい高血糖($\geq 600\text{mg/dL}$)と高度な脱水に基づく高浸透圧血症により、循環不全をきたした状態であるものの、著しいアシドーシスは認めない(pH 7.3~7.4)。高齢の2型糖尿病患者が、感染症、脳血管障害、手術、高カロリー輸液、利尿薬やステロイド投与により高血糖をきたした場合に発症しやすい。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2020-2021，文光堂，2020

糖尿病性ケトアシドーシスは極度のインスリン欠乏と、コルチゾールやアドレナリンなどインスリン拮抗ホルモンの増加により、高血糖 (≥ 250 mg/dL)、高ケトン血症 (β -ヒドロキシ酪酸の増加)、アシドーシス (pH 7.3 未満) をきたした状態をさす。

高浸透圧高血糖状態は、従来、非ケトン性高浸透圧性昏睡と呼称されていたが、ケトosisを伴うこともあり、昏睡になることはまれなために、高浸透圧高血糖状態と称されることが多くなった。病態としては、著しい高血糖 (≥ 600 mg/dL) と高度な脱水に基づく高浸透圧血症により、循環不全をきたした状態であるものの、著しいアシドーシスは認めない (pH 7.3~7.4)。高浸透圧高血糖状態は、高齢の2型糖尿病患者が感染症、脳血管障害、手術、高カロリー輸液、利尿薬やステロイド投与により高血糖をきたした場合に発症しやすい。

4 クロザピンによる糖代謝異常の発現率

ノバルティス ファーマが海外4カ国で市販後に集積したデータによると、高血糖などの発現率は0.07%~0.25%であった(スライド94)。また、同データでの、高血糖などの発現例における本剤との関連性及び重篤度、転帰について示した。この中には転帰死亡も含まれている(スライド95)。

本剤の国内臨床試験では、77例中で耐糖能障害が2例(2.6%)、高血糖が1例(1.3%)、血中ブドウ糖増加が4例(5.2%)、尿中ブドウ糖陽性が1例(1.3%)に認められた(スライド96)¹⁾。また、国内の製造販売後調査³⁾において、本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、血中ブドウ糖増加が124例(6.67%)、高血糖が49例(2.63%)、耐糖能障害が35例(1.88%)、グリコヘモグロビン増加が33例(1.77%)、糖尿病が28例(1.51%)、糖尿が1例(0.05%)に認められた(スライド97)。

この中には血糖値上昇の有害事象が発現し転帰死亡となった症例が1例認められたが、この症例は血糖値上昇の発現した100日以上経過後に心筋梗塞を発現し死亡となった症例であった。

スライド 94

海外(4カ国)市販後における高血糖の発症率

海外(4カ国)市販後における高血糖*の発症率

	投与患者数 ^{a)}	発現例数 ^{b)}	発現率 (%)
アメリカ	249,378	163	0.07
イギリス	50,866	127	0.25
カナダ	28,079	29	0.10
オーストラリア	18,032	44	0.24
合計	346,355	363	0.10

* : 耐糖能異常を含む

a) 1990年1月5日~2008年10月31日までに少なくとも1回クロザピンが投与された患者

b) クロザピンとの関連性の有無にかかわらず発現した症例数

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日~2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づく

スライド 95

海外（4カ国）での高血糖発現例（363例）における本剤との関連性、重篤度及び転帰

海外（4カ国）での高血糖*発現例（363例）における本剤との関連性、重篤度及び転帰

本剤との関連性内訳

関連あり n (%) **	関連なし n (%) **	不明 n (%) **
70 (19.3)	17 (4.7)	276 (76.0)

重篤度内訳

重篤 n (%) **	非重篤 n (%) **
207 (57.0)	156 (43.0)

*耐糖能異常を含む

** 363例に対する割合を示す

転帰内訳

回復 n (%) **	増悪 n (%) **	軽快 n (%) **	不変 n (%) **	障害を伴う 回復 n (%) **	未報告 n (%) **	不明 n (%) **	死亡 n (%) **
69 (19.0)	3 (0.8)	50 (13.8)	44 (12.1)	4 (1.1)	32 (8.8)	150 (41.3)	11 (3.0)

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づく

スライド 96

国内臨床試験での糖代謝異常の発現状況

国内臨床試験での糖代謝異常の発現状況

国内臨床試験において、本剤との関連が疑われる耐糖能障害が77例中2例（2.6%）、高血糖が1例（1.3%）、血中ブドウ糖増加が4例（5.2%）、尿中ブドウ糖陽性が1例（1.3%）に認められた。

臨床試験	症例	症状	性別	年齢	発現時投与量 (mg/日)	発現時期 (日)	発現期間 (日)	重篤度	処置
第III相	A	血中ブドウ糖増加	女	60	25	28	36	中等度	3
	B	高血糖	男	33	200	112	持続*	軽度	0
	C	血中ブドウ糖増加	女	24	500	85	57	軽度	0
	D	血中ブドウ糖増加	女	45	200	29	持続*	軽度	0
後期第II相	E	耐糖能障害	女	27	300	168	持続**	軽度	0
	F	血中ブドウ糖増加	女	57	350	183	35	軽度	0
最終投与	G	尿中ブドウ糖陽性	男	38	450	293	29	軽度	0
長期投与	H	耐糖能障害	男	33	300	926	29	軽度	0

処置 0：処置なし 3：薬物治療あり

* 投与24週後時点
** 2006年12月31日時点

スライド 97

製造販売後調査での糖代謝異常の発現状況

製造販売後調査での糖代謝異常の発現状況

副作用名	報告例数（例）	報告率（%）
血中ブドウ糖増加	124	6.67
高血糖	49	2.63
耐糖能障害	35	1.88
グリコヘモグロビン増加	33	1.77
糖尿病	28	1.51
糖尿	1	0.05

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例が対象

5 クロザピンによる糖代謝異常の特徴

国内臨床試験で認められた本剤の関与が疑われる糖代謝異常では重篤な例はなく、薬物治療を要した1例を除いて、いずれも軽度で本剤の投与中止、または休薬・減量が必要な症例はなかった。また、本剤の投与量の増加や投与期間の延長に伴って、発現率が上昇することは認められていない(スライド98)。

国内の製造販売後調査では、高血糖の副作用の約6割が開始後24週までに発現しているが³⁾、海外の報告では投与開始後5年間で4割弱の患者が糖尿病を発症したなどが報告されており、長期にわたり注意が必要な副作用と考えられる。

糖尿病を含む糖代謝異常発現の危険因子としては、人種が挙げられている。白人と比べて、アフリカ系、ヒスパニック系の非白人に発現率が高いという報告がある⁴⁾。

年齢が糖尿病の発現と有意に相関したとの報告がある⁵⁾。

スライド98

クロザピン投与による糖代謝異常の特徴

クロザピン投与による糖代謝異常の特徴

- 国内臨床試験で発現した糖代謝異常に重篤なものはなく、薬物治療を要した1名以外は、いずれも軽度であり、本剤の投与中止または休薬・減量を要するものではなかった。投与量の増加や投与期間の延長に伴って発現率が上昇することは認められなかった。
- 国内の製造販売後調査では、発現時期別の発現状況で高血糖の副作用の約6割が開始後24週までに発現しているが、海外の報告では投与開始後5年間で4割弱の患者が糖尿病を発症したなどが報告されており、長期にわたり注意が必要な副作用と考えられる。
- 糖尿病を含む糖代謝異常発現の危険因子として、人種が挙げられ、白人に比しアフリカ系、ヒスパニック系の非白人に発現率が高いという報告がある。
Henderson DC, et al.: J Clin Psychiatry 66(9):1116-1121, 2005より引用
- 年齢が糖尿病の発現と有意に相関したとの報告がある。
Henderson DC, et al.: Am J Psychiatry 157(6):975-981, 2000より引用

6 クロザピンによる糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の発現

国内の製造販売後調査³⁾において、本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡等の発現は認められなかった。

一方、海外では、1990年1月1日～2008年2月29日までで、糖尿病性昏睡39例が報告されている(1,000人年あたりの推定発症率は0.21)。発現時期に関しては、特別な傾向は認められていない。なお、本剤では他の非定型抗精神病薬と比較して糖尿病性昏睡の発現頻度が高いことが示唆されている(スライド99)^{6,7)}。

スライド 99

クロザピン投与による糖尿病性昏睡
の発現

クロザピン投与による糖尿病性昏睡の発現

■ 製造販売後調査：

本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例において、発現は認められなかった。

■ 海外：

1990年1月1日～2008年2月29日までで、糖尿病性昏睡は39例に認められた（1,000人年あたりの推定発症率：0.21）。発現時期に特別な傾向はみられなかった。*

*全世界でノバルティスファーマが1990年1月1日～2008年2月29日までに収集・分析したデータに基づく

■ 特徴：

海外の報告で、本剤は他の非定型抗精神病薬と比較して糖尿病性昏睡の発現頻度が高いことが示唆されている。

DuMouchel W, et al.: Ann Clin Psychiatry 20(1): 21-31, 2008,
Hedenmalm K, et al.: Drug Saf 25(15): 1107-1116, 2002より引用

7 クロザピンを投与する際の血糖などのモニタリング

以上の通り、本剤は高血糖等の発現や糖尿病性ケトアシドーシス等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがある。そのため、糖尿病または糖尿病の既往歴のある患者は、血糖値が上昇するおそれがあり、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないとされている。また、糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみに本剤を投与することとされている。

こうした背景を踏まえ、本剤投与中はCPMS規定に従い血糖値、HbA1cの測定を行うとともに、臨床症状の観察を十分に行い、高血糖の徴候・症状に注意する必要がある。

(1) 検査項目と検査結果に基づく患者区分

本剤の投与前に確認が必要とされるモニタリング項目はスライド100に示す通りである。これらの検査項目は後述する患者の区分により、実施・測定間隔が異なることに注意されたい。糖尿病の発現を可能な限り早期に見極めるため、口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取など、糖尿病を疑う臨床症状については、診察時に必ず問診する。

これらの検査のうち、血糖値とHbA1cの結果に基づき、本剤投与前に患者を「正常型」「境界型」「糖尿病・糖尿病を強く疑う」の3区分に分類する（スライド101）⁸⁾。

スライド 100

モニタリング項目

モニタリング項目

- ①血糖値（可能な限り空腹時）
- ②HbA1c（原則として測定すること）
- ③血清脂質値（可能な限り空腹時）：HDL-Chol, TG, TC
- ④身長
- ⑤体重
- ⑥臨床症状：口渇，多飲，多尿，頻尿，ソフトドリンク摂取
- ⑦糖尿病の既往歴，家族歴

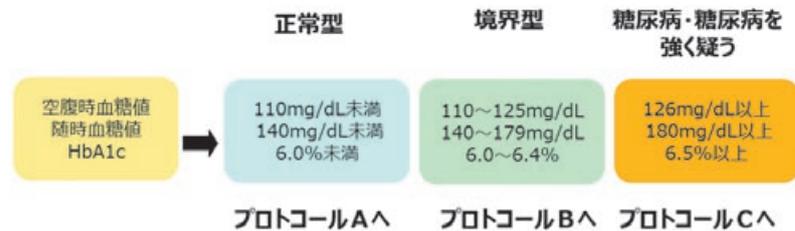
村崎光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148，2008を参考に作成

スライド 101

血糖モニタリングの実施基準
(CPMS 規定)

血糖モニタリングの実施基準（CPMS規定）

本剤の投与前に**血糖値（可能な限り空腹時）**，および（原則として）**HbA1c**を測定し，以下の基準に従い，「正常型」「境界型」「糖尿病・糖尿病を強く疑う」3区分に分類する。



プロトコールA：血糖値およびHbA1cを投与開始4週間後，12週間後，以降12週間毎に測定する。

プロトコールB：血糖値およびHbA1cを投与開始4週間毎に測定する。

プロトコールC：血糖値は2週間毎，HbA1cは4週間毎に測定する。

(2) 「正常型」患者に対するガイダンス

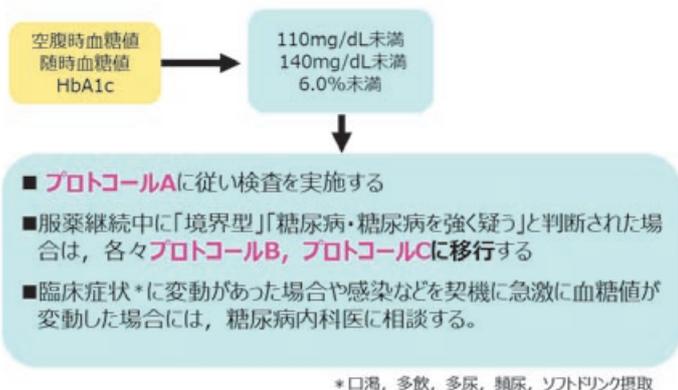
空腹時血糖値 110 mg/dL 未満，随時血糖値 140 mg/dL 未満，HbA1c 6.0 % 未満の患者は「正常型」に区分される（スライド 102）⁸⁾。「正常型」に区分される患者については，プロトコール A に従って検査を実施する（スライド 103）⁸⁾。「正常型」の患者についても，体重と臨床症状を診察毎に測定，確認を行い，口渇，多飲，多尿，頻尿，ソフトドリンク摂取など，糖尿病が疑われる臨床症状に変動をみた場合には，糖尿病内科医へ相談を行う。

なお，服薬継続中に「境界型」「糖尿病・糖尿病を強く疑う」と判断された場合には，それぞれのプロトコールへ速やかに移行する。

スライド 102

「正常型」患者へのガイダンス

「正常型」患者へのガイダンス



村崎光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148，2008を参考に作成

スライド 103

【プロトコルA】「正常型」での モニタリング方法

【プロトコルA】「正常型」でのモニタリング方法

項目	調査・測定時期（調査開始後の週数）												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値 ^{*1}	○	○		○			○			○			○
HbA1c（原則）	○	○		○			○			○			○
血清脂質値 ^{*2}	○						○						○
身長	○												
体重	来院毎に測定する												
臨床症状 ^{*3}	来院毎に確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○												○

*1：可能な限り空腹時に測定

*2：総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、中性脂肪

*3：口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取

村崎光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148，2008を参考に作成

(3) 「境界型」患者に対するガイダンス

空腹時血糖値 110～125 mg/dL，随時血糖値 140～179 mg/dL，HbA1c 6.0～6.4%の患者は「境界型」に区分される（スライド 104）⁸⁾。「境界型」に区分される患者については，プロトコル B（スライド 105）⁸⁾に従って検査を実施し，慎重に投与を継続する。また，本人や家族に対して，糖尿病に対する注意喚起を行い，食事指導，運動療法を実施する。「正常型」と同様に，体重と臨床症状を診察毎に測定，確認を行い，口渇，多飲，多尿，頻尿，ソフトドリンク摂取など，糖尿病が疑われる臨床症状に変動をみた場合には，糖尿病内科医へ相談を行う。

なお，服薬継続中に「糖尿病・糖尿病を強く疑う」と判断された場合には，後述するプロトコル C へ速やかに移行する。

スライド 104

「境界型」患者へのガイダンス

「境界型」患者へのガイダンス

空腹時血糖値
随時血糖値
HbA1c

→

110~125mg/dL
140~179mg/dL
6.0~6.4%

- **プロトコールB**に従い検査を継続し、慎重に投与を継続する
- 服薬継続中に「糖尿病・糖尿病を強く疑う」と診断された場合は、**プロトコールCに移行**する
- 本人、家族への注意喚起、食事指導、運動療法を行う
- 臨床症状*に変動があった場合や感染などを契機に急激に血糖値が変動した場合には、すみやかに糖尿病内科医に相談する。

*口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取

村嶋光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148、2008を参考に作成

スライド 105

【プロトコールB】「境界型」でのモニタリング方法

【プロトコールB】「境界型」でのモニタリング方法

項目	調査・測定時期 (調査開始後の週数)												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c (原則)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清脂質値*2	○			○			○			○			○
身長	○												
体重	来院毎に測定する												
臨床症状*3	来院毎に確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○							○					○

*1: 可能な限り空腹時に測定
*2: 総コレステロール、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール、中性脂肪
*3: 口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取

村嶋光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148、2008を参考に作成

(4) 「糖尿病・糖尿病を強く疑う」患者に対するガイダンス

空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、随時血糖値 180 mg/dL 以上、HbA1c 6.5 % 以上の患者は「糖尿病・糖尿病を強く疑う」に区分される (スライド 106)⁸⁾。「糖尿病・糖尿病を強く疑う」に区分される患者については、リスクとベネフィットを総合的に判断し、他剤への変更を検討する。

本剤の投与を決定する場合は、あらかじめ施設で決めた糖尿病内科医に必ず相談する。投与にあたっては、プロトコール C (スライド 107)⁸⁾に従って検査を実施し、慎重に投与を継続する。また、本人や家族に対して、糖尿病に対する注意喚起を行い、食事指導、運動療法を実施する。

さらに適切な頻度で糖尿病内科医と服薬継続の可否の確認を実施する。プロトコール C の検査間隔を、プロトコール 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下に行う。

スライド 106

「糖尿病・糖尿病を強く疑う」患者に対するガイドンス

「糖尿病・糖尿病を強く疑う」患者に対するガイドンス

空腹時血糖値
随時血糖値
HbA1c

→

126mg/dL以上
180mg/dL以上
6.5%以上

- あらかじめ施設で決めた糖尿病内科医に必ず相談する。
- プロトコールCに従い、検査を継続し、適切な頻度で服薬継続の可否を糖尿病内科医と確認しながら、慎重に投与を継続する。
- 本人、家族への注意喚起、食事指導、運動療法を行う。
- プロトコールCの検査間隔をプロトコール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下に行う。
- 最終的に、服薬を継続するか、中止するかは、リスク&ベネフィットを総合的に勘案して、精神科医と糖尿病内科医の合議の下に決定する。

村嶋光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148，2008を参考に作成

スライド 107

【プロトコールC】「糖尿病・糖尿病を強く疑う」でのモニタリング方法

【プロトコールC】「糖尿病・糖尿病を強く疑う」でのモニタリング方法

項目	調査・測定時期（調査開始後の週数）												
	投与前	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
血糖値*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c	○		○		○		○		○		○		○
血清脂質値*2	○						○						○
身長	○												
体重	来院毎に測定する												
臨床症状*3	来院毎に確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○												○

*1：可能な限り空腹時に測定
 *2：総コレステロール、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール、中性脂肪
 *3：口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取

村嶋光邦ほか：臨床精神薬理11：1139-1148，2008を参考に作成

最終的に、服薬を継続するか、中止とするかは、リスク & ベネフィットを総合的に勘案して、精神科医と糖尿病内科医の合議の下に決定する。

8 急性合併症に対する対処法

糖尿病性ケトアシドーシス，高浸透圧高血糖症候群ともに，種々の程度の意識障害をきたし，重度の場合は昏睡に陥ることがある。いずれも発症初期に適切な治療ができるか否かにより予後が左右されるため，迅速な対応が必要である。

(1) 糖尿病性ケトアシドーシスに対する対処法

糖尿病性ケトアシドーシスの徴候が認められた場合はクロザピン投与を中止し，直ちに初期治療を開始する。また，専門医のいる医療機関への移送を図る。

初期治療は十分な輸液と電解質の補正，インスリンの適切な投与を行う。体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し，直ちに生理食塩水点滴静注（500～1,000 mL/時）を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により 250～500 mL/時程度で輸液し，尿量をみながら調節する。血清カリウムが 5.0 mEq/L 以下のときは輸液によりカリウムを補充し，適切に濃度を維持する。重炭酸塩（ HCO_3^- ）によるアシドーシス補正は pH7.0 以上では原則として行わない。インスリンは少量持続静注法が原則で，速効型インスリンを 0.1 単位/kg 体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。専門医のいる医療機関への移送をできる限り速やかに行い，それまでに行った輸液とインスリン治療の内容を紹介状に記載しておく（スライド 108）²⁾。

スライド 108

糖尿病性ケトアシドーシスに対する対処法

糖尿病性ケトアシドーシスに対する対処法

- ・糖尿病性ケトアシドーシスの徴候が認められたらクロザピン投与を中止し，直ちに初期治療を開始する。また，専門医のいる医療機関への移送を図る。
- ・初期治療は十分な輸液と電解質の補正およびインスリンの適切な投与である。
 1. 体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し，直ちに生理食塩水点滴静注（500～1,000 mL/時）を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により 250～500 mL/時程度で輸液し，尿量をみながら調節する。血清カリウムが 5.0 mEq/L 以下のときは輸液によりカリウムを補充し，適切に濃度を維持する。重炭酸塩（ HCO_3^- ）によるアシドーシス補正は，pH7.0 以上では原則として行わない。
 2. インスリンは少量持続静注法が原則である。速効型インスリンを 0.1 単位/kg 体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。
- ・専門医のいる医療機関への移送をできる限り速やかに行う。それまでに行った輸液とインスリン治療の内容を紹介状に記載しておく。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2020-2021，文光堂，2020

(2) 高浸透圧高血糖状態に対する対処法

高浸透圧高血糖状態の徴候が認められた場合はクロザピン投与を中止し、直ちに適切な治療を行う。治療の基本は脱水の補正と電解質の補正およびインスリンの適切な投与であるが、血管を確保して直ちに専門医のいる医療機関へ搬送する必要がある(スライド109)²⁾。

スライド 109

高浸透圧高血糖状態に対する対処法

高浸透圧高血糖状態に対する対処法

- ・高浸透圧高血糖状態の徴候が認められたら、クロザピン投与を中止し、直ちに適切な治療を行う。
- ・治療の基本は脱水の補正と電解質の補正およびインスリンの適切な投与であるが、血管を確保して直ちに専門医のいる病院に搬送する必要がある。

日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2020-2021，文光堂，2020

●引用文献

- 1) ノバルティス ファーマ 社内資料
- 2) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2020-2021. 文光堂, 2020
- 3) 鳥山和宏ほか：臨床精神薬理 22 (11)：1107-1139, 2019
- 4) Henderson DC, et al.: J Clin Psychiatry 66 (9)：1116-1121, 2005
- 5) Henderson DC, et al.: Am J Psychiatry 157 (6)：975-981, 2000
- 6) DuMouchel W, et al.: Ann Clin Psychiatry 20 (1)：21-31, 2008
- 7) Hedenmalm K, et al.: Drug Saf 25 (15)：1107-1116, 2002
- 8) 村崎光邦ほか：第二世代(非定型)抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドランスの提案. 臨床精神薬理 11 (6)：1139-1141, 2008

主な副作用など(2)

心筋炎・心筋症

1 はじめに

本剤による重篤な有害事象として、無顆粒球症、糖尿病以外に、心筋炎や心筋症の発現が認められている。心筋炎や心筋症は、国内臨床試験では発現を認められていないが、製造販売後調査で発現が認められ、海外においては死亡例も報告されており、慎重な対応が必要と考えられる。

海外での15例の心筋炎の報告では、全例が本剤投与開始から3週間以内の発現であったとされている¹⁾。一方、心筋症の発現時期は、ノバルティス ファーマ社の海外での市販後調査データでは、本剤による投与開始後約2年(中央値731日)であることが示されている。

本剤投与開始後は患者の身体所見等に注意し、心筋炎、心筋症の徴候がみられる場合には、心電図検査を行った上で連携している循環器内科医に速やかに相談するなど適切な処置を行う。

2 心筋炎とは

日本循環器学会が作成した「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン 2009」によると、心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患であり、心膜まで炎症が及ぶと心膜心筋炎と呼ばれる²⁾。また、心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染により発症すると考えられている。軽症例では、確定診断が困難なことから、わが国における発現率や死亡率は不明である。このため、心筋炎の大部分は無症候性にあるいは他疾患に姿を変えて、日常診療上現れているという認識が必要である(スライド110)²⁾。

血液生化学検査では、CRPの上昇、AST、LDHやCK-MB(心筋由来クレアチンキナーゼ)、心筋トロポニンTまたはIなどの心筋構成蛋白の血中増加が一過性に確認される。

心筋炎の確定診断には、各種の検査(血液生化学検査、胸部X線、心電図、心エコー等)に基づく循環器内科医による診断が不可欠となる。

心筋炎は、急激な経過をたどることがあるので、迅速な対応が必要であることに留意すべきである(スライド111)。

スライド 110

心筋炎とは

心筋炎とは

- 心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患である。
- 心膜まで炎症が及ぶと心膜心筋炎と呼ばれる。
- 心筋炎の多くは細菌やウイルスなどの感染によって発症する。
- 多くの急性心筋炎患者では、かぜ様症状や消化器症状が先行し、心不全徴候、胸痛、心ブロックや不整脈に随伴する心症状が出現する。
- わが国における発現率や死亡率の詳細は不明である。
(軽症例は確定診断が困難なため)
- 心筋炎のほとんどは無症候性にあるいは他疾患に姿を変えて日常診療上現れているという認識が必要である。

日本循環器学会：急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン（2009年改訂版）、2010より作成

スライド 111

心筋炎について（薬剤性）

心筋炎について（薬剤性）

■徴候

- 薬剤投与開始後に特に他の理由がなく、発熱、脈の異常（頻脈、徐脈、不整）、低血圧が出現した場合、本疾患を疑う。奔馬調律（Ⅲ音の出現）、湿性ラ音などの肺うっ血徴候、頸静脈怒張や下腿浮腫などの右心不全徴候を認めることもある。
- 血液生化学検査では、CRPの上昇やAST、LDH、CK-MB（心筋由来クレアチンキナーゼ）、心筋トロポニンTまたはIなどの心筋構成蛋白の血中増加が一過性に確認される。

■確定診断

- 各種の検査（血液生化学検査、胸部X線、心電図、心エコー等）に基づく、循環器内科医による診断が不可欠である。

■留意点

- 急激な経過を辿ることがあるので、迅速な対応が必要である。

3 クロザピンによる心筋炎

ノバルティス ファーマが海外4カ国で市販後に集積したデータによると、心筋炎は0.02～1.09%の投与患者に認められ（スライド112）³⁾、発現した440例のうち51例（11.6%）の死亡が報告されている（スライド113）。

国内臨床試験77例において、心筋炎の発現は認められていないが、関連する症状として、心嚢液貯留が4例、心膜炎及び心膜疾患が1例に認められている（スライド114）³⁾。

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、心筋炎は2例（0.11%）に認められた。また、関連する症状として、心嚢液貯留が3例（0.16%）、心膜炎が1例（0.05%）に認められている（スライド115）⁴⁾。

スライド 112

海外 (4 カ国) 市販後における心筋炎の発現状況

海外 (4カ国) 市販後における心筋炎の発現状況

	投与患者数 ^{a)}	発現例数 ^{b)}	発現率 (%)
アメリカ	249,378	47	0.02
イギリス	50,866	159	0.31
カナダ	28,079	38	0.14
オーストラリア	18,032	196	1.09
合計	346,355	440	0.13

a) 1990年1月5日～2008年10月31日までに少なくとも1回クロザピンが投与された患者数
b) クロザピンとの関連性の有無にかかわらず発現した症例数

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づき

スライド 113

海外 (4 カ国) での心筋炎の発現例 (440 例) における本剤との関連性、重篤度及び転帰

海外 (4カ国) での心筋炎の発現例 (440例) における本剤との関連性、重篤度及び転帰

本剤との関連性内訳

関連あり n (%) *	関連なし n (%) *	不明 n (%) *
263 (59.8)	10 (2.3)	167 (38.0)

重篤度内訳

重篤 n (%) *	非重篤 n (%) *
436 (99.1)	4 (0.9)

転帰内訳

回復 n (%) *	増悪 n (%) *	軽快 n (%) *	不変 n (%) *	障害を伴う 回復 n (%) *	未報告 n (%) *	不明 n (%) *	死亡 n (%) *
121 (27.5)	3 (0.7)	58 (13.2)	20 (4.5)	5 (1.1)	79 (18.0)	103 (23.4)	51 (11.6)

* 440例に対する割合を示す。

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づき

スライド 114

国内臨床試験での心筋炎の発現状況

国内臨床試験での心筋炎の発現状況

- 国内臨床試験77例において、心筋炎の報告はない。
- 関連する症状として、心嚢液貯留が4例、心膜炎及び心膜疾患が1例に認められた。

有害事象名	投与患者数 ^{a)}	発現例数	発現率 (%)
心筋炎	77	0	0
心嚢液貯留	77	4	5.19
心膜炎	77	1 ^{b)}	1.30
心膜疾患	77	1 ^{b)}	1.30

a) 国内1301、1201、1202及び1203試験で本剤が投与された患者数
b) 心膜炎及び心膜疾患は同一患者で発現

スライド 115

製造販売後調査における
心筋炎の発現状況

製造販売後調査における心筋炎の発現状況

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、心筋炎は2例（0.11%）に認められた。
- 関連する症状として、心嚢液貯留が3例、心膜炎が1例に認められた。

有害事象名	安全性解析対象症例数	発現例数	発現率(%)
心筋炎	1,860	2	0.11
心嚢液貯留	1,860	3	0.16
心膜炎	1,860	1	0.05
心膜疾患	1,860	0	0

1999年のオーストラリアの Kilian らの報告では、心筋炎の発現が認められた患者の15例全例が投与開始後3週間以内であったとしている¹⁾。

2001年の米国の La Grenade らの報告では、FDAに報告された28例の中央値が3週間であったとしている（7年後の発現の報告を含む⁵⁾）。

2018年の Bellissima らの報告では、発現までの時間が得られた症例79例のうち87%が30日以内に発現し、発現した半数の患者は14日以内に症状や徴候が認められたとしているなど、発現時期は、投与初期に発現する傾向がみられる（スライド 116⁶⁾）。

スライド 116

クロザピンによる心筋炎の特徴
(海外データより)

クロザピンによる心筋炎の特徴（海外データより）

- 投与初期に発現する傾向
 - 全例（15例）が3週間以内の発現であったとの報告がある。（Kilian 1999）
 - FDAに報告された28例の中央値が3週間であったとの報告がある。（La Grenade 2001）
 - 発現までの時間が得られた症例79例のうち87%が30日以内に発現し、発現した半数の患者は14日以内に症状や徴候が認められたとの報告がある。（Bellissima 2018）

4 心筋炎の対処法

本剤による心筋炎の対処法としては、まず、本剤による治療開始前に心電図検査で心機能異常の有無を確認しておく必要がある。本剤投与後は**スライド 111**などを参考にして、患者の自覚所見、身体所見の十分な観察を行う。心不全症状などがみられたら、迅速に心電図検査、血液検査（心筋トロポニンTまたはI、およびCRPの測定が非常に有用である⁷⁾）を行う。異常な所見あるいは波形に変化がみられたら、循環器内科医に速やかに相談し、精査や本剤の中止の検討など、適切な処置を行う（**スライド 117**）。

スライド 117

観察および対処法

*スライド111の「徴候」を参照。

観察および対処法

- 本剤による治療開始前に心電図所見を確認する。
- 本剤による治療開始後、患者の自覚症状や身体所見*を十分観察する。
- 臨床症状がみられたら、迅速に心電図検査、血液検査^{a)}を行い、異常所見あるいは波形に変化が認められたら、

循環器内科に速やかに相談し、適切な精査、処置を行う。



a) 心筋トロポニンTまたはI、およびCRPの測定が非常に有用である。*

* Ronaldson KJ, et al. : Aust N Z J Psychiatry 45 (6) : 458-465, 2011より

【参考書籍】
Taylor D, Barnes T, Young AH, 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳：
モースレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p222-224, 2015.

5 心筋症とは

心筋症とは、心機能障害を伴う心筋疾患のことをさす。日本循環器学会/日本心不全学会が合同作成した「心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版）」によると、① 拡張型心筋症、② 肥大型心筋症、③ 拘束型心筋症、④ 不整脈原性右室心筋症、⑤ 家族性突然死症候群、⑥ ミトコンドリア心筋症、⑦ 心ファブリー病、⑧ たこつぼ心筋障害と分類される。原因が不明な場合には特発性心筋症、原因や全身疾患との関連が明らかな場合は特定心筋症と分類され、本剤によるものは後者に分類される（**スライド 118**）⁸⁾。

どのような病型においても、初期徴候として、息切れ、呼吸困難、失神、めまい、動悸、脈の乱れ、胸部不快感、胸痛、心悸亢進、疲労感などがみられる。ただし、無症状のこともある。心筋症の確定診断には、胸部X線、心電図、心エコー等の各種検査に基づく循環器内科医による診断が不可欠となる（**スライド 119**）。

スライド 118

心筋症とは

心筋症とは

- 心筋症は心機能障害を伴う心筋疾患をいう。
- 心筋症は以下の病型に分類される。

1. 拡張型心筋症	5. 家族性突然死症候群
2. 肥大型心筋症	6. ミトコンドリア心筋症
3. 拘束型心筋症	7. 心ファブリー病
4. 不整脈原性右室心筋症	8. たこつぼ心筋障害
- 原因が不明な場合は特発性心筋症，原因や全身疾患との関連が明らかな場合には特定心筋症と分類され，本剤によるものは後者に分類される。

日本循環器学会/日本心不全学会：心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版），2019年作成

スライド 119

心筋症について

心筋症について

- 初期徴候
 - 無症状のこともあるが，息切れ，呼吸困難，失神，めまい，動悸，脈の乱れ，胸部不快感，胸痛，心悸亢進，疲労感などに注意する。
- 確定診断
 - 各種の検査（胸部X線，心電図，心エコー等）に基づく，循環器内科医による診断が不可欠である。

6 クロザピンによる心筋症

海外における心筋症の発現頻度については，ノバルティス ファーマがアメリカ，イギリス，カナダ，オーストラリアで収集・分析したデータによると，投与患者数 346,355 例中 380 例に心筋症の発現が認められ，発症率が 0.11 % という結果が示されている（スライド 120）³⁾。また，46 例（380 例に対し 12.1 %）の死亡が報告されている（スライド 121）。

国内臨床試験 77 例においては，心筋症の報告は認められていない。しかし，先述したように関連する症状として，心嚢液貯留が 4 例，心膜炎及び心膜疾患が 1 例に認められている（スライド 122）³⁾。

国内の製造販売後調査において，本剤の発売開始日（2009 年 7 月 29 日）から 2013 年 12 月 31 日までに本剤の投与が開始された 1,860 例中，心筋症は 2 例

スライド 120

海外（4カ国）市販後における心筋症の発現状況

海外（4カ国）市販後における心筋症の発現状況

	投与患者数 ^{a)}	発現例数 ^{b)}	発現率 (%)
アメリカ	249,378	80	0.03
イギリス	50,866	104	0.20
カナダ	28,079	41	0.15
オーストラリア	18,032	155	0.86
合計	346,355	380	0.11

a) 1990年1月5日～2008年10月31日までに少なくとも1回クロザピンが投与された患者数
b) クロザピンとの関連性有無にかかわらず発現した症例数

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づく

スライド 121

海外（4カ国）での心筋症発現例（380例）における本剤との関連性、重篤度及び転帰

海外（4カ国）での心筋症発現例（380例）における本剤との関連性、重篤度及び転帰

本剤との関連性内訳

関連あり n (%) *	関連なし n (%) *	不明 n (%) *
187 (49.2)	33 (8.7)	160 (42.1)

重篤度内訳

重篤 n (%) *	非重篤 n (%) *
368 (97.6)	12 (2.4)

転帰内訳

回復 n (%) *	増悪 n (%) *	軽快 n (%) *	不変 n (%) *	障害を伴う 回復 n (%) *	未報告 n (%) *	不明 n (%) *	死亡 n (%) *
41 (10.8)	2 (0.5)	50 (13.2)	75 (19.7)	3 (0.8)	70 (18.4)	93 (24.5)	46 (12.1)

* 380例に対する割合を示す

4カ国において、ノバルティスファーマが1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータに基づく

スライド 122

国内臨床試験での心筋症の発現状況

国内臨床試験での心筋症の発現状況

- 国内臨床試験77例において、心筋症の報告はない。
- 関連する症状として、心嚢液貯留が4例、心膜炎及び心膜疾患が1例に認められた。

有害事象名	投与患者数 ^{a)}	発現例数	発現率 (%)
心筋症	77	0	0
心嚢液貯留	77	4	5.19
心膜炎	77	1 ^{b)}	1.30
心膜疾患	77	1 ^{b)}	1.30

a) 国内1301、1201、1202及び1203試験で本剤が投与された患者数
b) 心膜炎及び心膜疾患は同一患者で発現

(0.11%)に認められた。また、先述したように関連する症状として、心嚢液貯留が3例(0.16%)、心膜炎が1例(0.05%)に認められている(スライド123)⁴⁾。

1999年のオーストラリアのKilianらの報告では、心筋症の発現が認められた患者の8例の発現時期は投与開始後2~36ヵ月であったとしている¹⁾。

2001年の米国のLa Grenadeらの報告では、FDAに報告された41例の中央値が9ヵ月であったとしている(7年後の発現の報告を含む)⁵⁾。

ノバルティスファーマ社の海外での市販後調査データから、投与開始後約2年(中央値731日)であることが示されているなど、発現時期は、投与開始後数ヵ月~数年後に発現する傾向がみられる(スライド124)³⁾。

スライド123

製造販売後調査における心筋症の発現状況

製造販売後調査における心筋症の発現状況

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、心筋症は2例(0.11%)に報告されている。
- 関連する症状として、心嚢液貯留が3例、心膜炎が1例に認められた。

有害事象名	安全性解析対象症例数	発現例数	発現率(%)
心筋症	1,860	2	0.11
心嚢液貯留	1,860	3	0.16
心膜炎	1,860	1	0.05
心臓疾患	1,860	0	0

スライド124

クロザピンによる心筋症の特徴(海外データより)

クロザピンによる心筋症の特徴(海外データより)

- 投与後数ヵ月から数年後に発現する傾向
 - 8例の発現時期は投与開始後2~36ヵ月であったとの報告がある。(Kilian 1999)
 - FDAに報告された41例の中央値が9ヵ月であったとの報告がある。(LA Grenade 2001)
 - 海外市販後調査データから約2年(中央値731日)と示された*。

*全世界で、ノバルティスファーマが1990年1月1日~2008年2月29日までに収集・分析したデータに基づ

7 心筋症の対処法

本剤による心筋症の対処法として、まず、本剤による治療開始前に心電図検査で心機能異常の有無を確認しておく必要がある。本剤による投与後は**スライド 119**などを参考にして、患者の自覚症状、身体所見の十分な観察を行う。初期徴候がみられたら、心電図検査、胸部X線検査を行う。異常が認められたら、循環器内科医に速やかに相談し、精査や本剤の中止の検討など、適切な処置を行う(**スライド 125**)。

スライド 125

観察及び対処法

*スライド 119「初期徴候」を参照。

観察および対処法

- 本剤による治療開始前に心電図所見を確認する。
- 本剤による治療開始後、患者の自覚症状や身体所見を十分観察する。
- 初期徴候*がみられたら、心電図検査、胸部X線検査を行う。異常が認められたら、

循環器内科に相談し、適切な精査、処置を行う。



【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳 :
モースレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 皇和書店, 東京: p222-224, 2015.

●引用文献

- 1) Kilian JG : Lancet 354 (9193) : 1841-1845, 1999
- 2) 日本循環器学会 : 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版), 2010
- 3) ノバルティス ファーマ 社内資料
- 4) 鳥山和宏ほか : 臨床精神薬理 22 (11) : 1107-1139, 2019
- 5) La Grenade L, et al.: N Eng J Med 345 (3) : 224-225, 2001
- 6) Bellissima BL, et al.: Int J Cardiol 259 : 122-129, 2018
- 7) Ronaldson KJ, et al.: Aust N Z J Psychiatry 45 (6) : 458-465, 2011
- 8) 日本循環器学会/日本心不全学会 : 心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版), 2019

主な副作用など(3)

その他の主な副作用と留意点

本項では、これまで本ガイドンスで触れられてきた以外の副作用のうち、重大な副作用、発現頻度5%以上の副作用を取り上げる。

1 重大な副作用

(1) 胸膜炎

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、胸膜炎は1例（0.05%）に認められた（[スライド126](#)）^{1,2)}。

呼吸困難、発熱、胸痛等が現れた場合は速やかに胸部X線検査等を行い、異常が認められれば感染症などとの鑑別診断を行い、投与中止などの適切な処置を行う。

スライド126

胸膜炎

胸膜炎

【頻度】（国内製造販売後調査）

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、胸膜炎は1例（0.05%）に認められた。

【留意点】

- 呼吸困難、発熱、胸痛などが現れた場合は速やかに胸部X線検査などを行い、異常が認められれば感染症などとの鑑別診断を行い、投与中止などの適切な処置を行う。

【参考書籍】
藤井康男 編：クロザピン100のQ&A、聖和書店、東京：p229-232、2015。

(2) 悪性症候群

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、悪性症候群は4例（0.22%）に認められた（[スライド 127](#)）^{1,2)}。海外市販後の報告では、高熱が持続し、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行して死亡した例が報告されている。

悪性症候群の留意点として、一般に、本症発現時には白血球の増加や血清クレアチンキナーゼ（CK）の上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることもある。

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合には、本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給などの全身管理とともに適切な処置を行う。

スライド 127

悪性症候群

悪性症候群

【頻度】（国内製造販売後調査）

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、悪性症候群は4例（0.22%）に認められた。

<海外での報告>

- 高熱が持続し、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

【留意点】

- 一般に、本症発現時には、白血球の増加や血清クレアチンキナーゼ（CK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

【参考文献】
藤井康男 編：クロザピン100のQ&A、星和書店、東京：p237-239、2015。

(3) 痙攣発作、ミオクローヌス、てんかん

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、痙攣発作は79例（4.25%）、ミオクローヌスは22例（1.18%）、てんかんは13例（0.70%）に認められた（[スライド 128](#)）^{1,2)}。

本剤は用量依存的に痙攣閾値低下をもたらす。特に、てんかんの既往歴を有する患者では注意深く観察を行い、本剤の増量を急激に行わないよう留意する必要がある。このような場合には減量または中止し、抗痙攣剤を投与するなど適切な処置を行う。

スライド 128

痙攣発作, ミオクローヌス,
てんかん

痙攣発作, ミオクローヌス, てんかん

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 痙攣発作は79例(4.25%), ミオクローヌスは22例(1.18%), てんかんは13例(0.70%)に認められた。

【留意点】

- 本剤は, 用量依存的に痙攣閾値低下をもたらす。
- 特にてんかんの既往歴のある患者では注意深く観察を行い, 本剤の急激な増量を行わない。このような場合には減量又は中止し, 抗痙攣剤を投与するなど適切な処置を行う。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳
: モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(4) 起立性低血圧, 失神, 循環虚脱

起立性低血圧, 失神があらわれることがある。国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 起立性低血圧は43例(2.31%), 失神, 循環虚脱はそれぞれ1例(0.05%)に認められた(スライド129)^{1,2)}。海外では循環虚脱から心停止や呼吸停止に至る例も報告されている。

多くは, 本剤の投与初期の漸増期に, 急激に増量を行った場合にみられる(first-dose phenomenonを含む)。

スライド 129

起立性低血圧, 失神, 循環虚脱

起立性低血圧, 失神, 循環虚脱

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 起立性低血圧は43例(2.31%), 失神, 循環虚脱はそれぞれ1例(0.05%)に認められた。

<海外での報告>

- 本剤により, 循環虚脱から心停止, 呼吸停止に至る例が報告されている。

【留意点】

- 多くは, 本剤の投与初期の漸増期に急激な増量を行った場合にみられる(first-dose phenomenonを含む)。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳
: モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(5) 深部静脈血栓症, 肺塞栓症

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、深部静脈血栓症は2例（0.11%）、肺塞栓症は1例（0.05%）に認められた。海外における本剤投与例では、肺塞栓症による死亡率は年間で1/3,450人であり、同様な性別・年齢の一般人口と比べて27.5倍であったという報告がある^{1,2)}。

観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う（スライド130）²⁾。

また、静脈血栓症、肺塞栓症等のリスク因子として、不動状態、長期仰臥、肥満、脱水状態等が知られていることから、これらを有する患者に投与する場合には注意が必要である。

スライド130**深部静脈血栓症, 肺塞栓症****深部静脈血栓症, 肺塞栓症****【頻度】（国内製造販売後調査）**

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、深部静脈血栓症は2例（0.11%）、肺塞栓症は1例（0.05%）に認められた。

<海外での報告>

- 本剤の投与例での肺塞栓症による死亡率は、年間で1/3,450人であり、同様な性別、年齢の対照群に比し、27.5倍であったとの報告がある。

【留意点】

- 観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
モースレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザリン100のQ&A, 聖和書店, 東京: p186-188, 2015.

(6) 劇症肝炎, 肝炎, 胆汁うっ滞性黄疸

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸は認められていない。肝機能異常は68例（3.66%）に認められた^{1,2)}。

海外では、本剤による劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸の発現が報告されており、アメリカの臨床試験では1%に肝機能検査値の異常が認められた。

臨床症状の留意点としては、悪心、嘔吐、食欲不振などが挙げられる（スライド131）。

スライド 131

劇症肝炎, 肝炎, 胆汁うっ滞性黄疸

劇症肝炎, 肝炎, 胆汁うっ滞性黄疸

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 劇症肝炎, 肝炎, 胆汁うっ滞性黄疸は認められなかった。肝機能異常は68例(3.66%)に認められた。

<海外での報告>

- 海外において, 肝炎, 胆汁うっ滞性黄疸, 劇症肝炎が報告されている。
- 米国の臨床試験では1%に肝機能検査値の異常が認められた。

【留意点】

- 一般に, 悪心, 嘔吐, 食欲不振などの症状が認められる。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピンのQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(7) 便秘, イレウス, 腸潰瘍, 腸管穿孔

国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 便秘は440例(23.66%), イレウスは26例(1.40%), 麻痺性イレウスは13例(0.70%), 亜イレウスは10例(0.54%), 腸閉塞は4例(0.22%), 大腸穿孔は2例(0.11%)に認められた(スライド132)^{1,2)}。

スライド 132

便秘, イレウス, 腸潰瘍, 腸管穿孔

便秘, イレウス, 腸潰瘍, 腸管穿孔

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 便秘は440例(23.66%), イレウスは26例(1.40%), 麻痺性イレウスは13例(0.70%), 亜イレウスは10例(0.54%), 腸閉塞は4例(0.22%), 大腸穿孔は2例(0.11%)に認められた。

【留意点】

- 本剤の抗コリン作用により腸閉塞, 麻痺性イレウス, 腸潰瘍, 腸管穿孔があらわれ, 死亡に至った例も報告されている。
- 便秘等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピンのQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

2 発現頻度5%以上の副作用

(1) 流涎過多

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、流涎過多は725例（38.98%）に認められた（スライド133）¹⁾。流涎過多は投与開始4週以内に多い。

一般に、流涎は特に夜間に悪化する傾向がある。また、嚥下性肺炎に注意する必要がある。

スライド133

流涎過多

流涎過多

【頻度】（国内製造販売後調査）

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、流涎過多は725例（38.98%）に認められた。

【留意点】

- 一般に、夜間に悪化する傾向がある。
- 嚥下性肺炎に注意する。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村将 監訳
：モスレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロサリン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(2) 傾眠, 倦怠感, 鎮静

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、傾眠は297例（15.97%）、倦怠感は158例（8.49%）、鎮静は137例（7.37%）に認められた（スライド134）¹⁾。

これらの症状の多くは投与開始数ヵ月間に認められるが、無処置または本剤の休薬または減量により対処可能である。

スライド 134

鎮静, 傾眠, 倦怠感

鎮静, 傾眠, 倦怠感

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 傾眠は297例(15.97%), 倦怠感は158例(8.49%), 鎮静は137例(7.37%)に認められた。

【留意点】

- 多くは本剤の投与開始数ヶ月間に認められるが, 無処置または本剤の休薬・減量により対処可能である。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(3) 発熱

国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 発熱は167例(8.98%)に認められた(スライド135)¹⁾。

発熱が認められた場合には, 感染症や無顆粒球症を疑い, 悪性症候群の可能性についても考慮する。

スライド 135

発熱

発熱

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 発熱は167例(8.98%)に認められた。

【留意点】

- 発熱がみられた場合には, 感染症や無顆粒球症を疑い, 悪性症候群の可能性についても考慮する。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(4) 体重増加

国内の製造販売後調査において, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中, 体重増加は140

例 (7.53%) に認められた (スライド 136)¹⁾。

体重増加が認められた場合には食事・生活の指導を行う。

スライド 136

体重増加

体重増加

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日 (2009年7月29日) から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、体重増加は140例 (7.53%) に認められた。

【留意点】

- 体重増加が認められた場合には食事・生活の指導を行う。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーシイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザリン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(5) 悪心

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日 (2009年7月29日) から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、悪心は124例 (6.67%) に認められた (スライド 137)¹⁾。

悪心が認められた場合には制吐剤を処方してもよいが、EPSの既往、心疾患リスクやQTc延長、便秘がある場合には薬剤の選択に注意する。

スライド 137

悪心

悪心

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日 (2009年7月29日) から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、悪心は124例 (6.67%) に認められた。

【留意点】

- 悪心が認められた場合には制吐剤を処方してもよいが、EPSの既往、心疾患リスクやQTc延長、便秘がある場合には薬剤の選択に注意する。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーシイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザリン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(6) 頻脈

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、頻脈は119例（6.40%）、洞性頻脈は33例（1.77%）、上室性頻脈は1例（0.05%）に認められた（**スライド138**）¹⁾。

起立性低血圧を含む血圧低下とともに頻脈が現れる場合がある（起立性低血圧、失神、循環虚脱の項を参照）。また、心筋炎あるいは心筋症の症状として頻脈が現れる場合があるので注意する（心筋炎の項、心筋症の項を参照）。

スライド138

頻脈

頻脈

【頻度】（国内製造販売後調査）

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、頻脈は119例（6.40%）、洞性頻脈は33例（1.77%）、上室性頻脈は1例（0.05%）に認められた。

【留意点】

- 起立性低血圧を含む血圧低下とともに頻脈が現れる場合がある（起立性低血圧、失神、循環虚脱の項を参照）。また、心筋炎あるいは心筋症の症状として頻脈が現れる場合があるので注意する（心筋炎の項、心筋症の項を参照）。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
：モスレイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

(7) 振戦

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日（2009年7月29日）から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、振戦は101例（5.43%）に認められた（**スライド139**）¹⁾。

スライド 139

振戦

振戦

【頻度】(国内製造販売後調査)

- 国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1,860例中、振戦は101例(5.43%)に認められた。

【参考書籍】
Taylor D., Barnes T., Young AH. 著, 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 監訳
: モーシイ処方ガイドライン 第13版, 2019.
藤井康男 編: クロザピン100のQ&A, 星和書店, 東京: p186-188, 2015.

●引用文献

- 1) 鳥山和宏ほか: 臨床精神薬理 22(11): 1107-1139, 2019
- 2) クロザリル特定使用成績調査(CLEX123J1401, 治療抵抗性統合失調症)の最終集計結果(再審査終了)[再審査申請時評価資料]
<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/clozaril/document/>

主な副作用など(4) 過量投与(服用)

*海外で認められた故意または過失による過量服用事例では、過量投与後の消失半減期は最大でも20時間以下であり、高血中濃度持続期間が終了してから3日後には血中濃度は極めて低値(2,500~4,000 mg 服用の事例では100 ng/mL以下)を示していることから、本剤を過剰に投与(服用)した場合には少なくとも5日間は遅発性作用に対応するために注意深い観察が必要である。

本項では、本剤による副作用ではないものの、影響が大きいと考えられる過量投与について、これまでの知見を概説する。

海外の市販後の報告によると、過量投与による死亡例の大半が2,000 mg/日を超えた症例であった(スライド140)¹⁾。

本剤の過量投与により認められるおそれがある徴候や症状は中枢神経系、自律神経系、循環器系、呼吸器系に分けられる。中枢神経系の徴候や症状は傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、痙攣、自律神経系の徴候・症状としては、流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常、循環器系の徴候・症状としては、低血圧、虚脱、頻脈、不整脈、呼吸器系の徴候・症状としては、嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全である。

過量投与の対処としては、服用後短時間であれば、催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。心機能、呼吸器機能、電解質・酸塩基バランスを継続的に観察し、少なくとも5日間*は遅延性作用に対応するために注意深い観察が必要である。低血圧の治療には、アドレナリン作動薬の投与は避けるべきである。アドレナリン反転により悪化する可能性があるため、本剤との併用は禁忌となっている。

スライド 140

過量投与(服用)

過量投与(服用)

【海外市販後の報告】

- 過量投与による死亡例の大半は2,000mg/日を超えた症例であった。

【徴候・症状】

- 中枢神経系：傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、痙攣
- 自律神経系：流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常
- 循環器：低血圧、虚脱、頻脈、不整脈
- 呼吸器：嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全

【対処】

- 服用後短時間の場合：催吐、活性炭投与、胃洗浄
- 心機能、呼吸器機能、電解質・酸塩基バランスを継続的に観察し、少なくとも5日間は遅発性作用に対応するために注意深い観察が必要。
- 低血圧の治療にはアドレナリンの投与は避ける。【アドレナリン反転によって悪化する可能性がある。】

●引用文献

- 1) ノバルティス ファーマ 社内資料

1 クロザピリン(クロザリン)
適正使用の概要2 クロザピリンに
ついて3 治療抵抗性
統合失調症の定義

4 同意取得

5 禁忌・
スクリーニング

6 入院院規定

7 クロザピリンの
使用法8 好中球減少症・無
顆粒球症の対処法9 主な副作用など(4)
過量投与(服用)

10 相互作用

相互作用

本剤の肝臓における代謝には、主に代謝酵素チトクローム P450 である CYP1A2 と CYP3A4 が関与していることが知られている。そのため、チトクローム P450 を誘導あるいは阻害する薬剤を本剤と併用する際には、用量に留意した上で、慎重に投与しなければならない（スライド 141）。

一般に、チトクローム P450 を誘導するフェニトインやニコチンなどにより、本剤の血中濃度が低下し、本来の有効投与量では効果が減弱する可能性がある。また、チトクローム P450 を阻害するカフェインやエリスロマイシンなどにより、本剤の血中濃度が上昇し有害事象が惹起される可能性がある。海外ではこれまで臨床実地においてさまざまな薬剤との併用が行われており、併用投与によってもたらされたさまざまな有害事象が報告されているが、決して、本剤と他の薬剤の併用によってもたらされうるすべての相互作用が報告された訳ではない。本剤と他の薬剤を併用する場合や、逆に、すでに本剤と他の薬剤を併用している状態から本剤、あるいは併用中の薬剤を休薬する場合には注意が必要となる。

なお、本章の内容の詳細については、本剤製品の添付文書を参照されたい。

スライド 141

相互作用

相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。

特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450（CYP 1A2, 3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。

1 併用禁忌

本剤との併用禁忌とされる薬剤名等は**スライド 142**に示す通りである。骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤，放射線療法，化学療法については，血液障害の副作用が相互に増強される可能性があり，無顆粒球症の発現を増加させるおそれがあるため，併用禁忌となっている。また，持効性抗精神病剤（ハロペリドールデカン酸エステル注射液，フルフェナジンデカン酸エステル注射液，リスペリドン持効性懸濁注射液，パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液，アリピプラゾール水和物持続性注射剤）はその性質上，投与を中止したとしても体内より薬剤が排出されるまでに長い時間を要するので，副作用発現に際して速やかに対応できないおそれがあるため，併用禁忌とされている。アドレナリン作動薬（アドレナリン，ノルアドレナリン）では，本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり，血圧上昇作用が減弱し，アドレナリンの昇圧作用が反転し，重篤な血圧低下を起こすおそれがあることから，本剤との併用は禁忌とされている（ただし，アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）。

スライド 142

相互作用

相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。
持効性抗精神病剤 ・ハロペリドールデカン酸エステル注射液（ハロマンズ，ネオペリドール） ・フルフェナジンデカン酸エステル注射液（フルテカジン） ・リスペリドン持効性懸濁注射液（リスバダール コンスタ） ・パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液（セリアオン） ・アリピプラゾール水和物持続性注射剤（エビリファイ持続性水懸濁注用）	副作用発現に対し速やかに対応できないため，血中から薬剤が消失するまで本剤を投与しないこと。	血中から消失するまでに時間を要する。
アドレナリン作動薬 ・アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）（ボスミン） ・ノルアドレナリン（ノルアドレナリン）	アドレナリンの作用を反転させ，重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり，血圧上昇作用が減弱し，アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。

2 併用注意

本剤との併用注意とされる薬剤は**スライド 143～146**に示す通りである。これらの併用注意となっている薬剤を併用投与する際には，本剤あるいは併用薬の投与量を調整しながら，患者のモニタリングを適切に行う必要がある。

スライド 143

相互作用

相互作用

併用注意（併用に注意すること） 1

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール MAO阻害剤 中枢神経抑制剤 抗ヒスタミン剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 麻薬系鎮痛剤 等	鎮静、傾眠等の中枢神経抑制作用が強くあらわれるおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用が増強される可能性が考えられる。
ベンゾジアゼピン系薬剤	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強するおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。

スライド 144

相互作用

相互作用

併用注意（併用に注意すること） 2

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	血圧低下、起立性低血圧があらわれるおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性が考えられる。
呼吸抑制作用を有する薬剤	呼吸抑制作用を増強するおそれがある。	共に呼吸抑制作用を有する。
リチウム製剤	悪性症候群発現の危険性が増加するとの報告がある。	機序は不明である。
バルプロ酸	てんかん発作、せん妄があらわれたとの報告がある。	

スライド 145

相互作用

相互作用

併用注意（併用に注意すること） 3

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱されるおそれがある。 なお、喫煙については、喫煙の中止により本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4 を誘導することから本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP1A2 を誘導する薬剤 オメプラゾール ニコチン（喫煙）等		これらの薬剤はCYP1A2 を誘導することから本剤の代謝が促進されると考えられる。 なお、喫煙については、喫煙の中止によりCYP1A2活性が低下し、本剤の代謝が低下する可能性がある。
CYP1A2 を阻害する薬剤 フルボキサミン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤はCYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害されると考えられる。
カフェイン	カフェインの摂取により本剤の血中濃度が上昇し、5日間カフェインの摂取を中止すると、本剤の血中濃度が50%減少したとの報告がある。	

相互作用

併用注意（併用に注意すること） 4

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン シメチジン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害することから本剤の代謝が阻害されると考えられる。
セルトラリン		CYP3A4の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
パロキセチン	併用中の患者において、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
QTを延長させる又は電解質異常を引き起こすことが知られている薬剤	QT延長が起こるおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

1 クロザピリン(クロザピリン)
適正使用の概要

2 クロザピリンに
ついて

3 治療抵抗性
統合失調症の定義

4 同意取得

5 禁忌・
スクリーニング

6 入院院規定

7 クロザピリンの
使用法

8 好中球減少症・無
顆粒球症の対処法

9 主な副作用など

10 相互作用

クロザリルの説明文書

I. クロザリルの効果	1
II. クロザリルの副作用と対策	2
II-I. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症	2
II-II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	3
II-III. 心臓への副作用	4
II-IV. てんかん発作	4
II-V. その他	5
III. クロザリルを処方できる医師と医療機関	6
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	7
IV-I. 入退院についての規則	7
IV-II. クロザリルによる治療中の規則	8
IV-III. クロザリルを中止した場合の規則	9
IV-IV. 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の 再投与の規則	10
V. クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)への登録と個人情報管理	11
VI. その他、知っておいていただきたいこと	12

I. クロザリルの効果

「治療抵抗性」とは

統合失調症の方に対しては、近年多くの有効な薬がわが国にも導入され、その病状を改善できるようになりました。しかし、さまざまな薬をきちんと服用していても、幻覚妄想などの精神症状などが良くなることがあり、これを「反応性不良」といいます。また副作用が生じやすいため、必要な量の薬を投与できず、そのために病状が良くなることがあり、これを「耐容性不良」といいます。そしてこの「反応性不良」と「耐容性不良」をまとめて「治療抵抗性」といいます。

「治療抵抗性」に対するクロザリルの効果

クロザリルはこのような「治療抵抗性」の状態にある統合失調症の方にも有効な場合があることが証明された唯一の薬です。

日本で行われた臨床試験では、治療抵抗性とされる方のうち約 57～67%で精神症状の改善が認められました。

クロザリルは多くの国で使われており、日本には 2009 年に導入され、2021 年 3 月末までのべ 11,000 人以上の方に用いられました。

統合失調症の方で、他の薬で治療していても、次のような症状などがみられる場合は、クロザリルの投与を検討します。

- 陽性症状(幻覚、妄想、興奮など)が改善しない場合
- 陰性症状(無気力、無関心など)が改善しない場合
- その他、統合失調症による症状・行動(多量に水を飲んだり、自分を傷つけたり、暴力をふるうなど)が問題となっている場合
- 錐体外路症状(手足のこわばり、ふるえ、じっと座ってられないなど)のため、精神症状の改善に必要な量の薬が服用できない場合
- 再発・再入院が繰り返される場合
- これまでの薬による治療の継続が難しい場合

チェック

クロザリルの効果について説明を受け、理解しました……………

Ⅱ．クロザリルの副作用と対策

Ⅱ－Ⅰ．白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

白血球の働きと種類

クロザリル投与中にもっとも注意しなければならない副作用は無顆粒球症です。

血液は白血球、赤血球、血小板で構成されていますが、そのうち白血球は病原菌と戦い、体を守る働きをしています。白血球は顆粒球、リンパ球、単球からなっています。さらに顆粒球には、好中球、好酸球、好塩基球の3つの種類があり、この中で数がもっとも多いのは好中球です。

無顆粒球症とは

クロザリルは、白血球のうち、体内に入った細菌を殺す重要な働きをする好中球の数を著しく減らすことがあり、白血球全体の数が著しく減ることを『白血球減少症』、好中球の数が著しく減ることを『好中球減少症』といいます。さらに、好中球を主とした顆粒球がほとんどなくなった状態のことを『無顆粒球症』といいます。

無顆粒球症が起こると細菌の感染から体を守る働きがほとんど失われてしまうため、軽い感染症にかかったときでも重症になる可能性があり、死亡する危険性があるため、適切に対処する必要があります。

無顆粒球症の頻度(副作用)

日本で発売後に行われた調査(2009年7月29日から2013年12月31日までに新たに服薬を開始した全例が対象)では、クロザリルを服薬した1.1%(1,860人中の21人)の方に無顆粒球症が副作用として報告されています。

このあとに説明する「無顆粒球症への対策」によって、この21人の全ての方が無顆粒球症から回復しています。

無顆粒球症への対策

この無顆粒球症を早期に発見してその危険性を最小限にとどめるために、日本ではクロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)という制度を導入しています。この制度によって、クロザリルの投与前および投与中には定期的な血液検査を必ず行って白血球数や好中球数を測定することが義務づけられ、血液検査が行われていないと処方できない仕組みになっています。

無顆粒球症の多くはクロザリル投与開始後の早い時期に起こることがわかっています。このため、クロザリルは入院して投与を開始すること、クロザリル開始後26週間(6ヵ月間)は毎週の採血による白血球数や好中球数の確認が義務づけられています。これらについては、後に詳しく説明しています。

このような定期的な血液検査で、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ よりも少なくなった場合にはすぐにクロザリルの使用を中止することになっています。そしてその後に適切な治療をすることで、ほとんどの場合は無顆粒球症から回復することが知られています。

なお、早期に発見し適切な治療を行うことが大切ですので、クロザリル服薬中に発熱、さむけ、のどの痛み等の感染症の徴候が認められたときは、速やかに担当医師か薬剤師に相談してください。

II. クロザリルの副作用と対策

II - II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

クロザリルと糖尿病

クロザリルの服薬中に血糖(血液中に含まれる糖)が増えて、新たに糖尿病になったり、元々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。しかし、クロザリルは治療抵抗性の方の治療薬であることから、医師の判断で服薬が可能な場合があります。

クロザリルを服薬し、激しいのどの渇き(そのため水や清涼飲料水をたくさん飲む)、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)ことが認められたときは、糖尿病がその原因であることも考えられるため、担当医師に相談してください。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といった深刻な状態になり、死に至ることもあるため、適切に対処する必要があります。

高血糖、糖尿病などの頻度(副作用)

日本で発売後に行われた調査(2009年7月29日から2013年12月31日までに新たに服薬を開始した全例が対象)では、クロザリルを服薬した13.0%(1,860人中の242人)の方に高血糖、糖尿病などが副作用として報告されています。

糖尿病への対策

この危険を防ぐため、まず、糖尿病あるいは過去に糖尿病と診断されたことのある方は、治療上やむを得ないと判断される場合を除き服薬できないことになっていますので、担当医師に相談してください。

服薬中は、血糖値の異常を早期に発見して、適切な対処をするため、血液検査を定期的に行います。また、高血糖の徴候・症状に注意します。さらに、担当医師は、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対処を行います。

II. クロザリルの副作用と対策

II - III. 心臓への副作用

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。この中で心筋炎はクロザリル投与開始数週間までに出現することが多いとされているので、後述するようにこの時期は必ず入院して慎重に経過をみることになっています。

対策

心臓の副作用を防ぐため、心臓に異常のある方は、クロザリルを服薬することができない場合がありますので、担当医師に相談してください。また、必要に応じて血圧測定や心臓の検査をすることがあります。

服薬中の注意点

安静時の頻脈(脈が速くなる)が治まらない、胸がドキドキする・痛む、原因不明の疲れ、呼吸困難が認められたときは、心臓の副作用が出ている可能性があるので、担当医師に相談してください。

II - IV. てんかん発作

クロザリルによっててんかん発作(全身または部分的な筋肉のけいれん、意識障害、発作前の記憶がない、突然筋肉の緊張がなくなるなど)が起こりやすくなる可能性があります。

対策

てんかん発作がこれまでにあった方は、クロザリルを服薬することができない場合がありますので、担当医師に相談してください。また、必要に応じて脳波検査などをすることがあります。

II. クロザリルの副作用と対策

II - V. その他

これまで述べた以外に、クロザリルでよく出現する副作用には、流涎過多（よだれが多く出る）、便秘、傾眠（眠け）、発熱、倦怠感（だるい）、体重増加などがあります。

そしてクロザリルによって生じる可能性があるその他の重大な副作用には、次のようなものがあります。腸閉塞、起立性低血圧を除き、これらの頻度は高くありませんが十分な注意が必要で、これらの症状が出現したら早めに担当医師に相談してください。

- **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（吐き気）、嘔吐

※上記の症状が悪化すると腸潰瘍*、腸管穿孔**に至る場合があります。

*症状：腹痛、下痢、便に血が混じる

**症状：腹痛、発熱、息切れ、意識が低下する

- **悪性症候群**

動かさず発語がなくなる、強度の筋強剛（筋肉のこわばり）、食べ物が飲み込みにくい、頻脈（脈が速い）、血圧の変動、ひどく汗をかく、発熱

- **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

- **胸膜炎**

呼吸困難、発熱、胸が痛む

チェック

クロザリルの副作用と対策について説明を受け、理解しました……………

Ⅲ. クロザリルを処方できる医師と医療機関

クロザリルを処方できる医師

クロザリルは、この薬の講習を受講・履修して、クロザリルの情報や緊急時の対処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。また講習を受講し、適正に使用するように知識を習得した CPMS コーディネート業務担当者、クロザリル管理薬剤師もクロザリルを安全に使用するための仕組みに協力します。

クロザリルによる治療を行える医療機関

そして、クロザリルによる治療を行う医療機関は登録が必要であり、採血当日に血液検査等の結果を得ること、無顆粒球症や糖尿病への対処が可能なこと、CPMS 登録医、CPMS コーディネート業務担当者、クロザリル管理薬剤師が規定の人数（各 2 名）以上勤務していることが登録要件になっています。

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

IV- I . 入退院についての規則

クロザリルは入院して開始する

クロザリルの開始は必ず入院中に行うことになっています。クロザリルを開始して3週間は、どの方も必ず入院していることが必要です。この期間中は外泊もできません。これは無顆粒球症などに加えて、心筋炎のリスクが投与開始早期に高いことを考えて決められています。この時期は、副作用に十分注意しながら、徐々にクロザリルの投与量を増やして至適用量(もっとも適切な投与量)を見いだす期間です。

そして、クロザリル開始後18週間までは、原則として入院が必要になります。これは無顆粒球症の多くが18週以内に出現するので、入院中であればこの副作用に迅速に対処できるからです。

18週以内に外来治療に移行する条件

しかし、クロザリルを入院中に開始した後に、いくつかの条件が整えば、開始後4週以降は退院して外来による治療に移行することができます。その条件とは、以下の3つです。

- ① クロザリル開始後3週間以上経過していること
- ② クロザリルの適切な投与量が明らかになり、その投与量で1週間以上入院により経過をみていること
- ③ その方と同居して、症状を確認してクロザリルの服薬や通院を支援する人(支援者)がいること

この場合の支援者としては、同居している親や家族が考えられますが、退院する場所は夜間スタッフが常駐している施設などの場合でも可能です。この場合、クロザリルによる副作用と思われる症状がみられた場合には、直ちに担当医師に相談するように、退院の際に患者や支援者に十分説明します。

なお、退院後が単身生活になる方はクロザリル開始後18週間までは退院できません。

クロザリルによる治療中の入退院についての規則

チェック

について説明を受け、理解しました.....

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

IV- II . クロザリルによる治療中の規則

白血球数、好中球数の検査

クロザリルの服薬を開始してから26週間(6ヵ月間)は必ず1週間に1回採血して、白血球数と好中球数を検査することが必要です。この検査を受け結果が得られていないと、クロザリルの処方をする事ができません。

この26週間に、白血球数あるいは好中球数が規定値を下回ることがなかった方については、26週以降52週までの採血による検査の頻度は2週間に1回、投与開始から52週以降の採血による検査の頻度は4週間に1回になる場合があります。

服薬の開始から52週以降に検査の頻度が4週間に1回になった場合、2週間に1回の検査頻度よりも無顆粒球症の早期発見ができにくくなりますので、患者の支援者(同居の親や家族等)は患者の体調を慎重に観察する必要があります。患者に発熱、さむけ、のどの痛み等の感染症の徴候がみられましたら、速やかに担当医師に相談してください。また、4週間に1回の検査となった場合も、検査を受け結果が得られていないと、クロザリルの処方をする事ができませんので、定期的な検査は受けてください。

もし、白血球数あるいは好中球数が規定値を下回った場合には週2回以上の検査が必要となり、回復後は1週間に1回の検査を実施することがあります。さらには白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ よりも少なくなった場合にはクロザリルの使用を中止することとなります。

血糖値、HbA1c 値の検査

血糖値やHbA1c(ヘモグロビン・エーワンシー)値などの糖尿病の程度(重症度)をみる検査も定期的に受ける必要があります。検査頻度は、血糖値やHbA1c値によって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となります。

他の病院に入院する場合

他の病院に入院する場合は、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、さらにその病院の医師から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。

チェック

クロザリルによる治療中の規則について説明を受け、理解しました……………

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

IV-III. クロザリルを中止した場合の規則

白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合

白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満になった場合は、クロザリルの投与を中止します。この場合、これらの検査値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。

また、中止後誤って服用すると同様の副作用が再発する可能性がありますので、お手元に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てください。その際には返金がないことをご了承ください。

上記の状態以外で中止した場合

前述した血液検査値の異常以外の理由でクロザリルの服薬を中止した場合も、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。この場合は、状況によってクロザリルの投与を再開することができます。

チェック

クロザリルを中止した場合の規則について説明を受け、理解しました……………

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

IV-IV. 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の再投与の規則

白血球数あるいは好中球数が規定値を下回り投与を中止した場合、たとえ血液検査値が正常に回復しても、条件を満たさない限りクロザリルを再投与することはできません。血液検査結果により投与を中止したことは後述する方法で保存されますので、条件を満たしていない場合、他の医療機関を受診されてクロザリルの処方を希望されても、この薬による治療を再開することはできなくなります。これは血液検査結果により投与を中止した後に再投与した患者では、同様の副作用が、再発する危険性が高いためです。

海外の報告では、血液検査結果により投与を中止した患者への再投与において、30～40%で同様の副作用の再発の報告があり、また、クロザリル服用後、無顆粒球症(好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満)まで至った患者への再投与では8割の再発を認めたとの報告があります。

チェック

白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の再投与の規則

について説明を受け、理解しました……………

V. クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS)への登録と個人情報管理

クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)の目的

クロザリル治療中にきちんと検査が行われているかを確認するため、そしてクロザリルにより白血球数や好中球数が規定値を下回り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に、日本ではクロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)という制度を導入しています。これは無顆粒球症などが起こったときの危険性を最小限にとどめるためにとっても大切な制度です。海外でも米国、英国、オーストラリアなどで CPMS と同様のしくみが実施されています。

CPMS に登録する情報

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)」によって運営されています。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。登録された方には、登録番号が割り当てられます。CPMS に登録する情報はイニシャル、性別、血液型、生年月日で、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。

CPMS センターへ連絡される情報

検査結果などの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、そのセキュリティは十分考慮して行われます。この際に CPMS センターへ連絡される情報は、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 HbA1c 値などですが、血糖値と HbA1c 値は、CPMS センターではみられないようになっています。

データの取り扱い

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。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、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、十分に取り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。

服薬規定違反疑いへの対処

一度、白血球数または好中球数が規定値を下回りクロザリルの投与を中止した場合は、条件を満たさない限り再度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。

クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)への登録と個人情報管理

について説明を受け、理解しました..... チェック

VI. その他、知っておいていただきたいこと

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HbA1c値が、前述したように担当医師や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。

厚生労働省など関係官庁への報告

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。

同意前の診療情報の使用

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、同意する以前の診療情報(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。

同意撤回後のデータ管理

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、イニシャル、性別、血液型、生年月日の情報は継続して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。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、その後に服薬同意を撤回することができます。

同意者について

クロザリル治療への同意については、本人の同意が原則ですが、本人の同意判断能力が十分でない場合は、治療に協力できる家族などの代諾者による同意も得ておくことが望ましいと思われます。

その他、知っておいていただきたいこと

チェック

について説明を受け、理解しました.....

クロザリル服薬同意書

私は、CPMS 登録医からクロザリルについて説明を受け、クロザリル説明文書の以下の内容および守らなければならない規則を理解しました。

- ・ クロザリルの効果
- ・ クロザリルの副作用と対策
- ・ クロザリルによる治療中の入退院についての規則
- ・ クロザリルによる治療中の規則
- ・ クロザリルを中止した場合の規則
- ・ 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回って中止した場合の再投与の規則
- ・ クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS) への登録と個人情報管理
- ・ その他、知っておいていただきたいこと

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。

クロザピン (クロザリル[®]) 適正使用ガイドンス

第1版 2009年 6月27日

改訂第15版 2021年10月18日

編 集：日本臨床精神神経薬理学会 クロザピン (クロザリル) 委員会

作成協力：ノバルティス ファーマ株式会社

制 作：株式会社 協和企画

