

クロザリルとその治療の説明

【監 修】 山梨県立北病院 名誉院長 藤井 康男

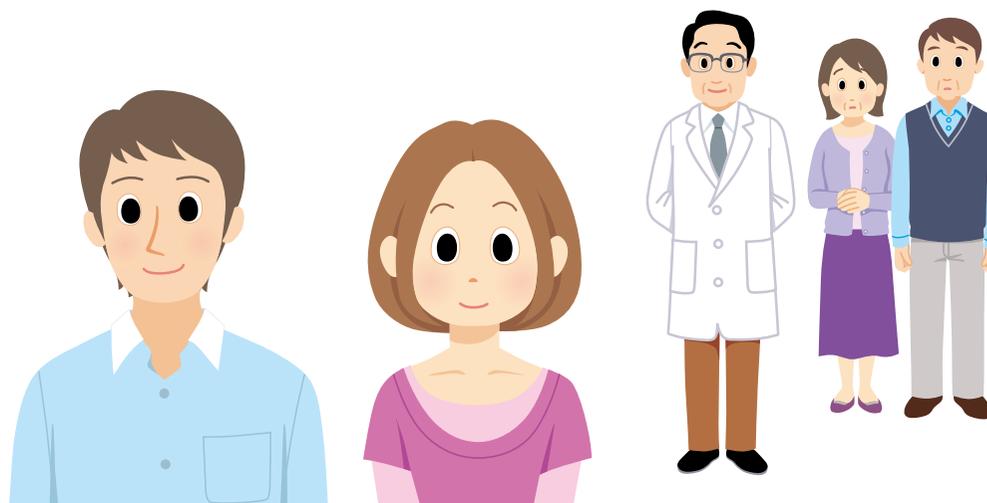
クロザリルによる治療を開始するには、担当医師からの説明や同意説明文書「クロザリルの説明文書」によって治療内容を理解したうえで同意し、「クロザリル服薬同意書」に署名をする必要があります。

担当医師からの説明ではこの資料を参考にいただき、詳細は上記の同意説明文書で確認してください。これらの説明により、クロザリルによる治療を受けられるかを検討して、治療を受けられる場合は同意文書に署名をしてください。



これからご説明すること

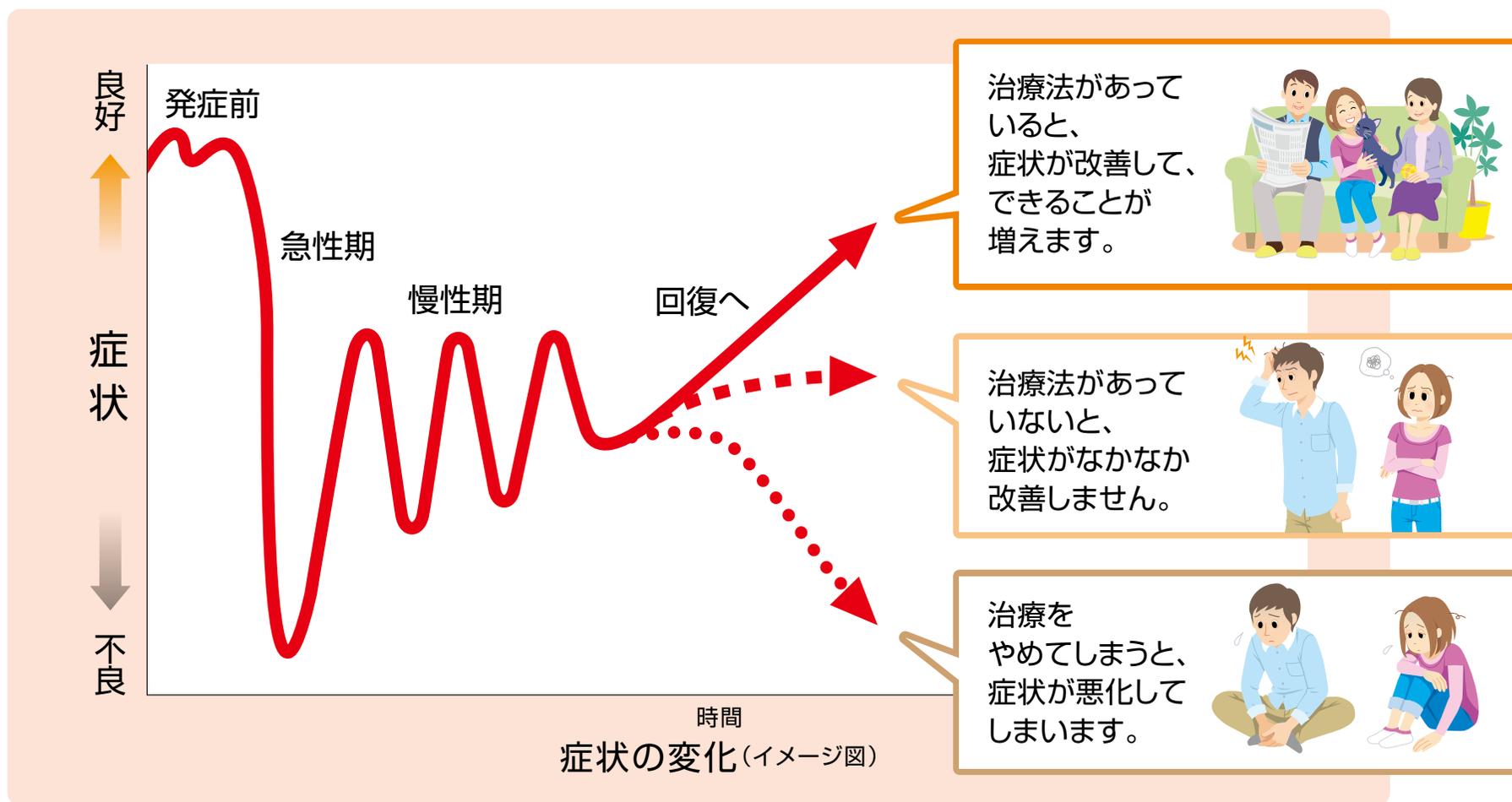
- I 「治療抵抗性」とは
- II クロザリルの効果
- III クロザリルの副作用と対策
- IV クロザリルを処方できる医師と医療機関
- V クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと
- VI クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)への登録と個人情報管理



クロザリルは、ノバルティス ファーマ株式会社の登録商標です。

今の状態の振り返り

精神の症状によりできないことがあるなら、今の治療法を見直してみましょう。
できることが増えるかもしれません。まず、ご自身の状態を確認することから始めましょう。



今の治療の振り返り

「治療法が自分にあっていない」と感じる方は、
治療法の変更を、医師とともに検討してみましょう。

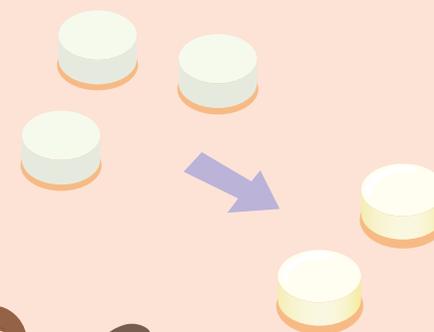
今の薬を
増量・減量する。



薬の剤形を
変更する。



もっとあう薬(成分)に
切り替える。



心理社会的療法を併用する。



「治療抵抗性」統合失調症

きちんと服薬していてもなおらない場合は、
「治療抵抗性」統合失調症かもしれません

前の薬



効果がない

今の薬



効果がない

「治療抵抗性」
統合失調症の疑い

この図で示した「効果がない」とは、

- ✓ 幻覚に悩まされる
- ✓ 自分や他人を傷つけるおそれがある
- ✓ 引きこもって、何もできない

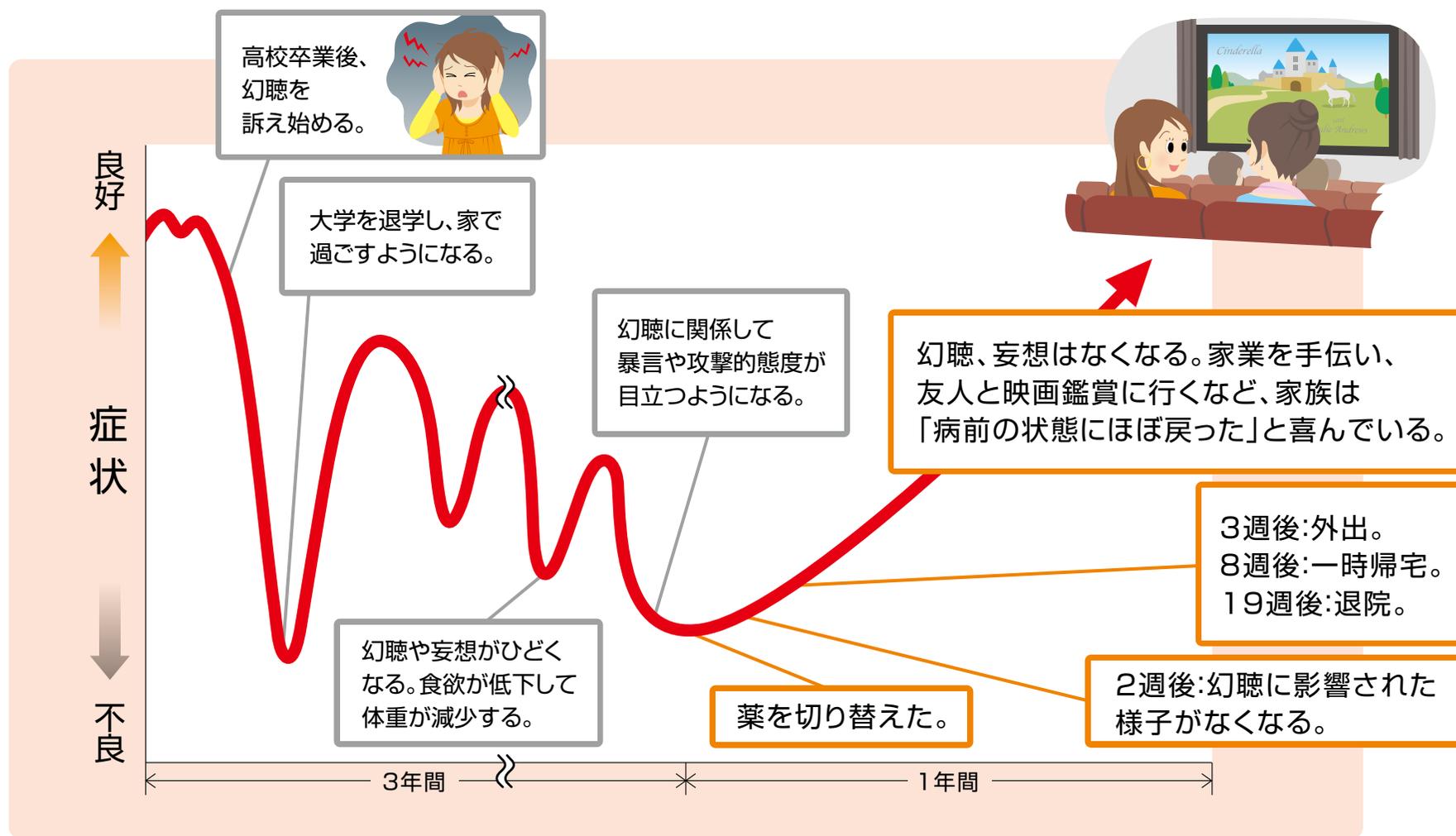
など、統合失調症により引き起こされた状態が
長引いている場合をさします。



ほかの薬で治療していて、足がムズムズする、
じっと座ってられないなどの症状があり、十分に服薬できない場合も
「治療抵抗性」統合失調症かもしれません。

I. 「治療抵抗性」とは

「治療抵抗性」統合失調症と診断された方の回復イメージ



すべての患者さんが同様の経過を示すものではありません。

クロザリルのご紹介

クロザピン錠剤*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、使用されています。

*クロザピンを有効成分とする薬で、日本での製品名がクロザリルです。

製品名	クロザリル [®] 錠 25mg	クロザリル [®] 錠 100mg
一般名 (有効成分)	クロザピン (Clozapine)	
外 観	黄色の錠剤 (片面に割線が入っています)	黄色の錠剤
	 実物大	 実物大

日本神経精神薬理学会『統合失調症薬物治療ガイドライン』で、「治療抵抗性」統合失調症の治療薬とされています。

日本では2009年から2023年8月末までに、のべ17,000人以上の方に使用されています**。

**クロザリル適正使用委員会ウェブサイト <https://www.clozaril-tekisei.jp/> (2023年11月時点)

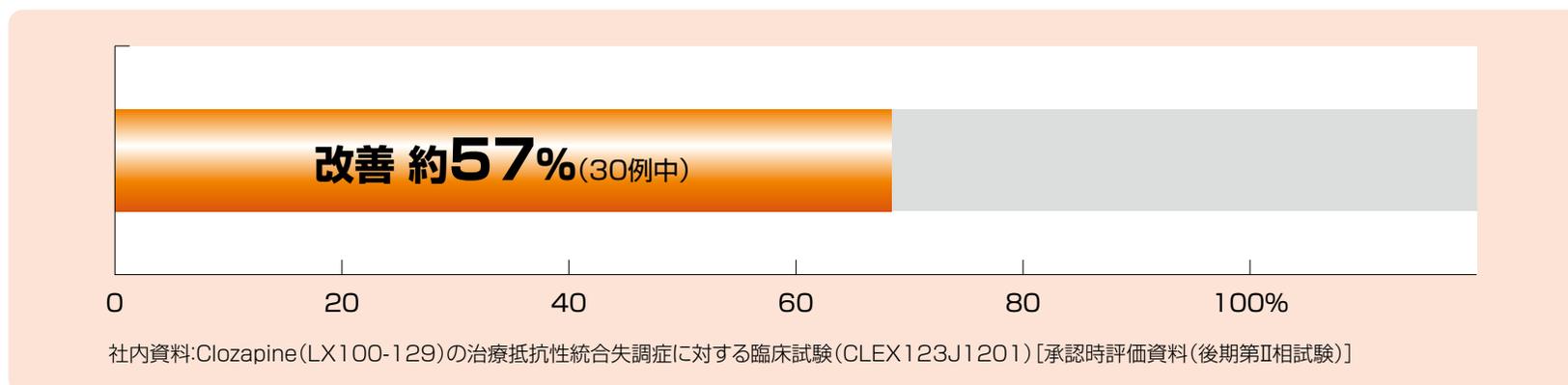
「治療抵抗性」に対するクロザリルの効果(1)

後期第II相試験*

■ 主要評価項目:有効性

BPRS合計スコア**20%以上の改善例の割合(最終評価時)

**症状を点数化したもので、高いほど重症



■ 主要評価項目:副作用***

副作用は30例すべてに計289件認められました。特に発現率が高かった副作用は、流涎過多16例(53.3%)で、以下、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加13例(43.3%)、傾眠13例(43.3%)、白血球数増加11例(36.7%)、起立性低血圧9例(30.0%)でした。

重篤な副作用として、無顆粒球症1件、感染1件、C-反応性蛋白増加1件、肺炎1件、心膜疾患1件、心膜炎1件、痙攣1件、悪性症候群1件が認められました。また、本試験において死亡例は認められませんでした。投与中止にいたった副作用として、好中球減少症3件、駆出率減少1件、心膜疾患1件、心膜炎1件、無顆粒球症1件、白血球減少症1件が認められました。

***クロザリルとの関連が疑われる有害事象

*臨床試験の概要はP.34参照

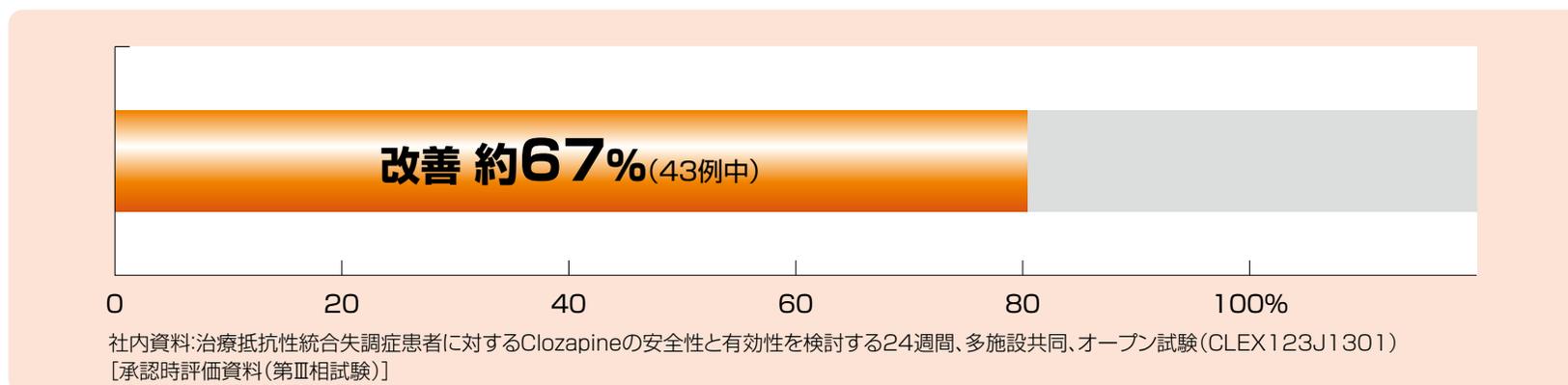
「治療抵抗性」に対するクロザリルの効果(2)

第Ⅲ相試験*

■ 副次評価項目：有効性

BPRS合計スコア**20%以上の改善例の割合(最終評価時)

**症状を点数化したもので、高いほど重症



■ 主要評価項目：副作用***

副作用は43例中42例(97.7%)に発現しました。特に発現率が高かった副作用は、傾眠32例(74.4%)で、以下、流涎過多18例(41.9%)、便秘15例(34.9%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加11例(25.6%)、悪心10例(23.3%)、嘔吐9例(20.9%)、白血球数増加9例(20.9%)でした。

重篤な副作用として、イレウス2件、腸炎1件、発熱1件、腎機能障害1件、無顆粒球症1件が認められました。また、本試験において死亡例は認められませんでした。投与中止にいたった副作用として、好中球減少症2件、心室機能不全1件、白血球数減少1件、腸炎1件、発熱1件、腎機能障害1件、好酸球数増加1件、白血球数増加1件、肝障害1件、無顆粒球症1件、好酸球増加症1件が認められました。

***クロザリルとの関連が疑われる有害事象

*臨床試験の概要はP.34参照

クロザリル治療を検討される方(1)

ほかの薬で治療していても、
幻覚に悩まされるなどの症状(陽性症状)や、
引きこもって何もできないなどの症状(陰性症状)が
改善しない方。



クロザリル治療を検討される方 (2)

ほかの薬で治療していても、
多量の水を飲む、自分を傷つけてしまう、
暴力をふるうなどの行動が問題となっている方。



クロザリル治療を検討される方 (3)

ほかの薬で治療していて、
足がムズムズする、じっと座ってられない、
手足がつっぱるなどの副作用のため、
必要な量の薬を服薬できない方。



クロザリル治療を検討される方(4)

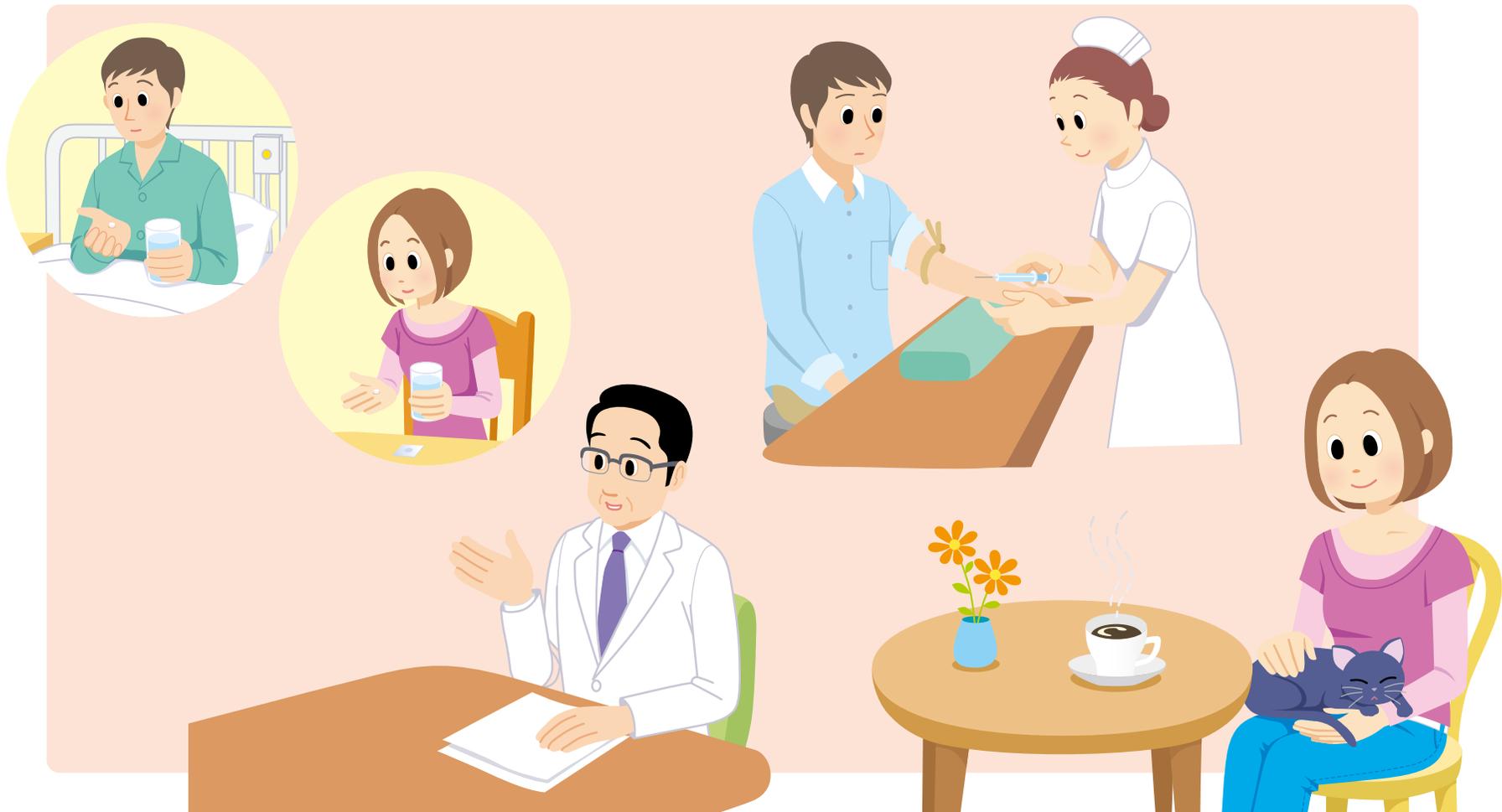
ほかの薬で治療していても、
再発・再入院を繰り返していたり、
今の薬での治療継続が難しい方。



クロザリルの継続率

この薬を服薬した患者さんの70%以上が、服薬を継続しています。

(服薬後2年間のデータ:eCPMSデータから見たクロザリルの国内使用状況. CPMSニュース. Vol.17, 2014 Winter より)



白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

白血球が急激に減少してしまうおそれがあります。

白血球：病原菌と戦い、
体を守る働き

白血球

顆粒球

好中球

リンパ球

好酸球

単球

好塩基球



急激に減少すると

白血球減少症、好中球減少症



さらに減少すると

無顆粒球症：細菌に感染しやすくなり、感染しても治りにくくなります。

症状 ✓発熱 ✓さむけ ✓のどの痛み



無顆粒球症

無顆粒球症の頻度（副作用）

- 日本の発売後の調査*で1.1%(1,860人中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。

*2009年7月から2013年12月末までにクロザリルを服薬した全例が対象

クロザリル[®]錠25mg・100mg 特定使用成績調査 最終集計結果より

無顆粒球症への対策

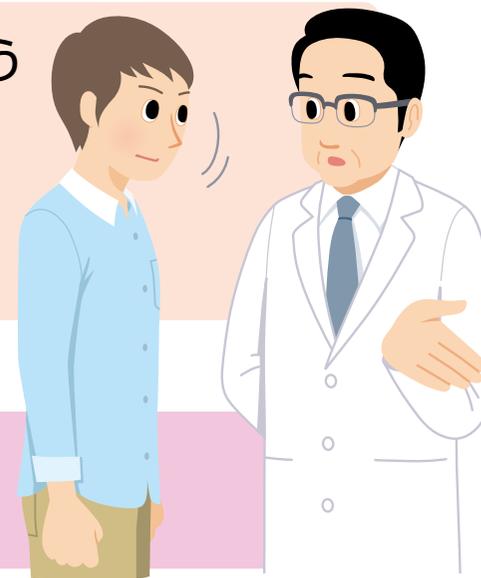
ほとんどの場合、無顆粒球症はクロザリルの服薬し始めの時期に起こります。

クロザリル患者モニタリングサービス(略称:CPMS)という制度を導入(31ページを参照してください。)

- ✓ 定期的な血液検査(28ページを参照してください。)
- ✓ 入院して服薬を開始(26ページを参照してください。)

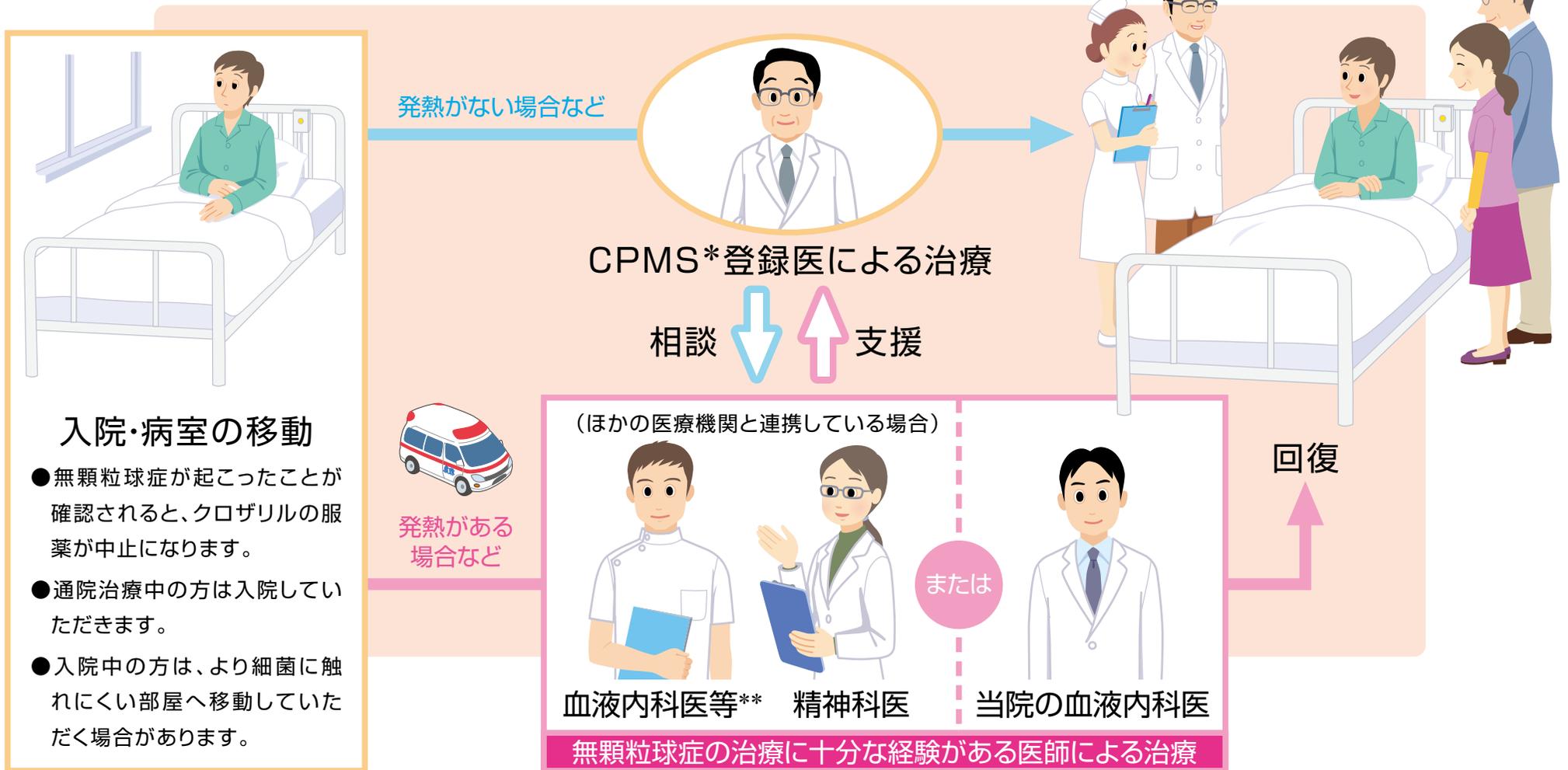
早期に発見し適切な治療を行うことが大切です。

(17ページを参照してください。)



無顆粒球症の治療体制について

無顆粒球症の治療は、顆粒球を増やす薬や抗生物質などで行います。
また、できるだけ細菌に触れないような環境を整えます。



入院・病室の移動

- 無顆粒球症が起こったことが確認されると、クロザリルの服薬が中止になります。
- 通院治療中の方は入院していただきます。
- 入院中の方は、より細菌に触れにくい部屋へ移動していただく場合があります。

*CPMS：クロザリル患者モニタリングサービスの略称。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のシステム。

**血液内科医または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する医師。

高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

糖尿病になったり、もともとある糖尿病を悪化させたりするおそれがあります。

血糖：血液中に含まれる糖のこと

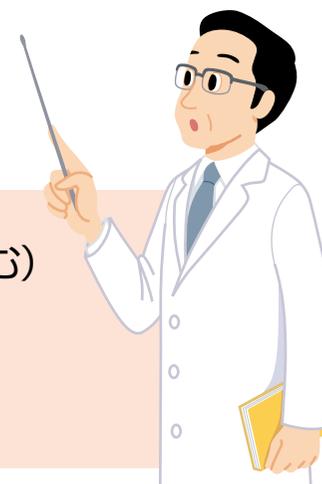


ふだんよりも増えてしまうと

高血糖
糖尿病

症状

- ✓ 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)



さらに急激に悪化すると

糖尿病性ケトアシドーシス
糖尿病性昏睡

症状

- ✓ 吐き気
- ✓ 意識がなくなる

高血糖、糖尿病などの頻度（副作用）

- 日本の発売後の調査*で13.0%(1,860人中242人)に高血糖、糖尿病などが副作用として報告されています。

*2009年7月から2013年12月末までにクロザリルを服薬した全例が対象

クロザリル[®]錠25mg・100mg 特定使用成績調査 最終集計結果より

糖尿病への対策

- 糖尿病あるいは過去に糖尿病と診断された方は、担当医師に相談してください。
- 定期的な血糖値の測定などにより、早期に発見して適切に対応をすることができます(28ページを参照してください。)



心臓への副作用

心臓に強い副作用が起こる可能性があります。

■ 心臓の副作用への対策

✓心臓に異常のある方は、担当医師に相談してください。

■ 心臓の副作用が疑われる症状

✓安静時の頻脈(脈が速くなる)

✓胸がドキドキする・痛む

✓原因不明の疲れ

✓呼吸困難



てんかん発作

てんかん発作などが起こる可能性があります。

- てんかん発作などが疑われる症状
 - ✓ 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

- てんかん発作への対策
 - ✓ 過去にてんかん発作があった方は、担当医師に相談してください。



その他(1)

その他の重大な副作用(疑われる症状)

■ 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**に至る可能性があります。

*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

✓動かす発語がなくなる ✓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 ✓皮膚や白目が黄色くなる

■ 胸膜炎

✓呼吸困難 ✓発熱 ✓胸が痛む



その他 (2)

日本の発売後の調査*で認められた主な副作用 (1,860例中)

*2009年7月29日から2013年12月31日までに服薬した全例が対象

流涎過多

(よだれが多く出る)

39%

(725 / 1,860例)



便秘

24%

(440 / 1,860例)



傾眠

(眠気)

16%

(297 / 1,860例)



発熱

9%

(167 / 1,860例)



■ 倦怠感(だるい)

■ 体重増加

クロザリル[®]錠25mg・100mg
特定使用成績調査 最終集計結果より

医師と医療機関の要件

審査に通過した医師が条件の整った医療機関でのみ処方できます

■ クロザリルを処方できる医師

CPMS(クロザリル患者モニタリングサービス)に登録されている医師

(CPMSについては31ページを参照してください)



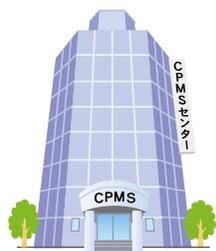
■ クロザリルによる治療を行える医療機関

無顆粒球症や糖尿病への対応が可能で
CPMSに登録されている医療機関

入院(通院)中の医療機関が、無顆粒球症や糖尿病に対応できなくなった場合は、入院(通院)先を変更していただくこととなりますが、変更予定の入院(通院)先の医療機関には、適切に対応いただけるよう、当院から連絡します。



クロザリル治療とCPMSにかかわる人たち



クロザリル治療には、ここにあげた、あなたを支えている主な人たち以外にも、大変多くの人たちがかかわっています。万が一、無顆粒球症や高血糖などが起こったとしても、早期に対応できるような体制が整えられています。



CPMS登録医 (担当医師)

【治療方針を立て検査と処方をする事、
無顆粒球症や高血糖などが起こった
場合は治療に当たること】



治療を受ける方、ご家族

【検査を受けることと担当医師の指示どおりに
服薬すること、支援すること】



**無顆粒球症や高血糖などの
治療に十分な経験がある医師**

(他科や他医療機関の医師)

【無顆粒球症や高血糖などの治療を
支援し、場合により治療に当たること】



CPMSコーディネーター業務担当者

(薬剤師や医療機関のスタッフ)

【検査結果や処方内容を確認すること、
医療機関内でCPMSの運用を管理すること】



クロザリル管理薬剤師

【処方内容を確認し、薬を調剤すること】



医療機関のスタッフ

【検査をはじめCPMSの運用を支援すること】

【 】:CPMSとの主なかわり

クロザリルは入院して開始します

治療は必ず入院中に開始します。

- 服薬開始後3週間は必ず入院していることが必要です。外泊もできません。
(心筋炎は、服薬開始後3週間に発症しやすいといわれています)
- 服薬開始後18週間までは、原則として入院が必要になります。
(無顆粒球症は、この間に発症しやすいといわれています)



18週以内に外来治療に移行する条件

次にあげる条件が整えば、服薬開始後4週以降は退院して外来による治療へ移行することができます。

- 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服薬量が明らかになり、その服薬量で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、退院する場所が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、退院の際に患者さんや支援者に十分説明します。



V. 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

クロザリルによる治療中の規則

クロザリルによる治療中は、定期的な検査を必ず受けていただきます。

処方には検査が
必要です。

白血球数、好中球数の検査

■ 無顆粒球症への対応のために採血し検査します。

- ✓ 検査頻度 服薬開始後 26 週間(6 か月間) : 1 週間に 1 回
26週以降52週まで : 検査結果*によって2週間に1回
52週以降 : 検査結果*によって4週間に1回
- *白血球数あるいは好中球数が規定値を下回ることが
なかった場合



血糖値、HbA1c値の検査

■ 糖尿病への対応のために採血し検査します。

- ✓ 検査頻度 2週間~3ヵ月間に1回

ほかの病院に入院する場合

ほか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。

クロザリルの中止の規則

**白血球数あるいは好中球数が規定値*を下回ったら、
クロザリルの服用は中止です。**

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

■ 中止後について

- ✓ 血液検査の結果が回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間は血液検査を週1回以上行います。
- ✓ 中止後誤って服用すると同じ副作用が起こる可能性があるため、まだ服薬していないクロザリルは、回収します。
(返金がないことをご了承ください)



ほかの理由で中止した場合も、中止後4週間は血液検査を受けてください。

クロザリルを中止した場合の再投与の規則

- 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。
- 白血球数あるいは好中球数が規定値を下回り、投与を中止した後に再投与した患者さんでは、同様の副作用が再発する危険性が高いといわれています。

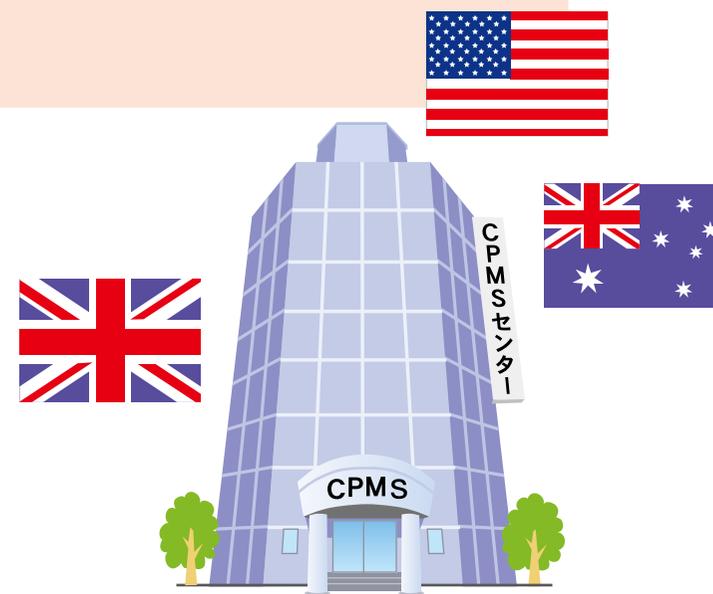


クロザリル患者モニタリングサービス (略称:CPMS) の目的

クロザリル患者モニタリングサービス (略称:CPMS) とは、次のような目的のためにできた制度で、CPMSセンターにより運営されます。

- 検査が行われているかどうかを確認するため
- 血液検査によって服薬を中止した方が、ほかの医療機関でクロザリルを処方されてしまうのを防ぐため

- ✓ 米国、英国、オーストラリアなどの国でも同様の制度が導入されています。
- ✓ CPMSセンターは、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ます。



CPMSセンターで扱う情報

CPMSに登録する情報

- ・処方には患者さんをCPMSに登録することが必要です。
- ・氏名、住所などの個人を特定できる情報は収集しません。

✓イニシャル

✓血液型 **A B O**
AB

✓性別



✓生年月日

SO.O.O
HO.O.O

CPMSセンターへ連絡される情報

- ✓検査を行った日付
- ✓白血球数と好中球数
- ✓クロザリルの服薬量
- ✓血糖値とHbA1c (ヘモグロビンA1c)

(血糖値とHbA1cは、CPMSセンターではみられないようになっています)



CPMSセンターにおけるデータの取り扱い

■ データの取り扱い

- ✓情報は、プライバシーにかかわる情報として厳重に管理します。
- ✓情報のセキュリティーには、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、入院(通院)先以外の医療関係者などが、血液検査値などのデータを使用・閲覧することがありますが、個人を特定できないよう、情報の管理には十分に注意を払います。

■ 服薬・規定違反疑いへの対処

次の事態が発生した場合、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。

- ✓血液検査によって服薬を中止した方が、再度、処方されようとしているとき
- ✓複数の医療機関でクロザリルの治療を受けようとしていているとき



臨床試験の概要

後期第Ⅱ相試験¹⁾

1) 社内資料: Clozapine (LX100-129) の治療抵抗性統合失調症に対する臨床試験 (CLEX123J1201) [承認時評価資料 (後期第Ⅱ相試験)]

●目的

治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザリルの安全性と有効性を26週間にわたり検討する。臨床推奨用量を検討する。

●対象

治療抵抗性統合失調症患者

以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- DSM-IV及びICD-10の「統合失調症」診断基準に合致する。
- 入院患者
- 同意取得日の年齢は18歳以上65歳未満
- 過去2年6か月のいかなる時期においても、抗精神病薬に対して十分に反応した時期が存在しない
[持続的入院やGAF (Global Assessment of Function) 評点 ≤ 30を目安とする]。
- 治療抵抗性統合失調症である [下記の1)、2)のいずれかに合致する]。
 - 既存の薬剤に対して反応性不良
以下に示す抗精神病薬の使用に反応しない。
1日あたりの総量としてクロルプロマジン換算 1,000mg/日以上 の薬物を少なくとも6週間に上投与する薬物治療を過去5年間に3回以上行っている。使用された薬剤は主剤^{*1}として3剤以上で、かつ少なくとも2剤は異なるchemical class (butyrophenone系、phenothiazine系など) に属する。
*1 抗精神病薬を複数使用している場合は、クロルプロマジン換算で最も量の多い(50%以上) 薬剤を主剤とする。3剤以上の薬剤を同時期に使用し、50%以上の薬剤がない場合は、「主剤なし」とし、主剤の数には加えない。
 - 既存の薬剤に対して耐容性不良
精神症状が改善しないにもかかわらず、遅発性ジスキネシア・錐体外路症状が発現するため、増量できなかった抗精神病薬が過去に2剤以上ある。
- 前観察期の精神症状の重症度が、下記のいずれも満たす。
 - BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 合計点が45点以上である。
 - BPRS項目「概念の統合障害」、「猜疑心」、「幻覚による行動」、「不自然な思考内容」のうち、2項目以上において、スコアが4以上である。
- 本試験中、患者が退院または入院時に外泊した場合、精神症状、有害事象の発現などを観察、報告でき、かつ治験薬の服薬を管理できる同居可能な代諾者がいること。

●症例 (評価例) 数

30例

●試験デザイン及び投与方法

試験デザイン:

Fixed-flexible法 (適宜漸増法) による多施設共同、非対照、非盲検試験

投与方法:

初回投与日には12.5mgを1日1回朝投与した。原則として、3週間かけて200mg/日まで増量することとし、有害事象が発現した場合は、患者の状態を観察しながら、より緩徐な増量を可とした。また、200mg/日に至る前に十分な効果が得られた、あるいは有効性と有害事象に対する耐容性を勘案し200mg/日まで増量する必要がないと判断された場合は、増量を行う必要はないこととした。漸増終了後は、臨床効果と耐容性を観察しながら適宜増減^{*2}、患者ごとに至適用量を探索した。最大効果が得られた後は、漸減して可能な限り低用量で維持することとした。

*2 増量については、以下の1～4の留意事項に従い行った。

- 増量間隔は少なくとも4日間以上とする。
- 1日で100mgを超える増量は行わない。
- 投与量が200mg/日以上の場合には分割投与とする。
300mg/日以上である場合には3分割以上の投与が望ましい。また、総1日量は、均等に分けずに、就寝時に多く投与してもよい。
- 1日投与量は600mgを超えない。

投与中止時:

無顆粒球症・好中球減少症、心筋炎・心筋症などの重篤な有害事象発現のため本剤の投与を緊急に中止しなくてはならない場合は、精神症状の再燃など十分に注意した。また、緊急を要さない場合は、2週間かけ精神症状の変化に注意しながら漸減終了した。

投与期間:

治療期26週間、漸減期2週間 (長期投与試験に移行しない場合)

●評価項目

主要評価項目:

有効性

- BPRS合計スコア変化量の推移、BPRS合計スコア20%以上の改善例の割合
- PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) 合計スコア変化量の推移

安全性

副次評価項目:

遅発性ジスキネシア・錐体外路症状

国内で実施された治療抵抗性統合失調症の臨床試験の症例数が少ないため、本剤は海外で実施された比較対照試験を含めた臨床試験に基づいて審査が行われ、承認されました。
なお、対象疾患の特性上、審査の対象となった臨床試験には、対照薬を含め本邦で承認された用法・用量外の臨床成績が含まれています。

第Ⅲ相試験²⁾

2) 社内資料: 治療抵抗性統合失調症患者に対する Clozapine の安全性と有効性を検討する24週間、多施設共同、オープン試験 (CLEX123J1301) [承認時評価資料 (第Ⅲ相試験)]

●目的

治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザリルの安全性と有効性を24週間にわたり検討する。

●対象

治療抵抗性統合失調症患者

以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- DSM-IV診断基準により「統合失調症」と診断された患者
- 下記に示した抗精神病薬による治療のうち、2つ以上に反応がみられなかった^{*3}治療抵抗性の患者:
 - リスベリドン4mg/日以上を6週間に上投与
 - ペロスピロン24mg/日以上を6週間に上投与
 - オランザピン15mg/日以上を6週間に上投与
 - クエチアピン400mg/日以上を6週間に上投与*3 治療に反応がみられない: GAF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
- 性別不問、同意取得時18歳以上65歳未満の患者
- 入院患者
- Visit 1 (登録前) のBPRS合計点が45点以上の患者
- 本人及び代諾者から治験参加の文書同意が得られた患者

●症例 (評価例) 数

43例

●試験デザイン及び投与方法

試験デザイン:

多施設共同、非対照、非盲検試験

投与方法:

初回投与日には12.5mgを1日1回朝投与した。原則として、3週間かけて200mg/日まで増量することとし、有害事象発現により規定の漸増が困難であると医師が判断した場合には、より緩徐な増量を行うことを可とした。漸増終了後は、臨床効果と耐容性を観察しながら、医師の判断により適宜増減^{*4}した。また、最大効果が得られた後は、漸減して可能な限り低用量で維持することとした。

*4 増量については、以下の留意事項に従うこととした。

- 4日間以上、同じ用法用量で投与した後でないとは増量してはいけない。
- 1回の増量は100mgを上限とする。
- 投与量が200mg/日以上の場合は分割投与とする。
300mg/日以上である場合には3分割以上の投与が望ましい。また、総1日量は均等に分けずに、就寝時に多く投与してもよい。
- 1日投与量は600mgを上限とする。

投与中止時:

好中球減少症・無顆粒球症、心筋炎・心筋症等の重篤な有害事象発現のため本剤の投与を緊急に中止しなくてはならない場合は、精神症状の再燃など十分に注意した。また、緊急を要さない場合は、2週間かけ精神症状の変化に注意しながら漸減終了することとした。

投与期間:

治療期24週間 (漸増期3週間、維持期21週間)、漸減期2週間 (中止時)、後観察期4週間

●評価項目

主要評価項目:

安全性

有害事象、血液学的一般検査、Clozapine患者モニタリングシステム (CPMS-J) の一般化可能性

副次評価項目:

有効性

- BPRS合計スコア変化量の推移、BPRS合計スコア20%以上の改善例の割合
- 看護師によるClinical Global Impression of Change (CGI-C)
- 第三者によるClinical Global Impression of Severity (CGI-S) (ビデオ撮影に同意が得られた患者のみ)

安全性

国内で承認されたクロザリルの用法・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。

ノバルティス ファーマ株式会社