

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

治療抵抗性統合失調症治療薬

**クロザリル<sup>®</sup>錠 25mg**  
**クロザリル<sup>®</sup>錠 100mg**  
**CLOZARIL<sup>®</sup> Tablets**

クロザピン錠

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	クロザリル錠 25mg：1錠中クロザピン 25mg を含有 クロザリル錠 100mg：1錠中クロザピン 100mg を含有
一般名	和名：クロザピン 洋名：Clozapine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年4月22日 薬価基準収載年月日：2009年6月19日 販売開始年月日：2009年7月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp">https://www.drs-net.novartis.co.jp</a>

本 IF は 2024 年 10 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
 専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であると

の位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	IV-10. 容器・包装	7
I-1. 開発の経緯	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	(2) 包装	7
I-3. 製品の製剤学的特性	2	(3) 予備容量	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(4) 容器の材質	7
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-11. 別途提供される資材類	7
(1) 承認条件	2	IV-12. その他	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	8
I-6. RMPの概要	2	V-1. 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
II-1. 販売名	3	V-3. 用法及び用量	9
(1) 和名	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 洋名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(3) 名称の由来	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	9
II-2. 一般名	3	V-5. 臨床成績	10
(1) 和名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 臨床薬理試験	10
(3) システム	3	(3) 用量反応探索試験	11
II-3. 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	12
II-4. 分子式及び分子量	3	(5) 患者・病態別試験	15
II-5. 化学名（命名法）又は本質	3	(6) 治療的使用	15
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(7) その他	19
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
III-1. 物理化学的性質	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(1) 外観・性状	4	VI-2. 薬理作用	20
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	20
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	25
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	26
(6) 分配係数	4	VII-1. 血中濃度の推移	26
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	26
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 中毒域	28
IV. 製剤に関する項目	6	(4) 食事・併用薬の影響	28
IV-1. 剤形	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	28
(1) 剤形の区別	6	(1) 解析方法	28
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	28
(3) 識別コード	6	(3) 消失速度定数	28
(4) 製剤の物性	6	(4) クリアランス	28
(5) その他	6	(5) 分布容積	28
IV-2. 製剤の組成	6	(6) その他	28
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
(2) 電解質等の濃度	6	(1) 解析方法	29
(3) 熱量	6	(2) パラメータ変動要因	29
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VII-4. 吸収	29
IV-4. 力価	6	VII-5. 分布	29
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 血液—脳関門通過性	29
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2) 血液—胎盤関門通過性	30
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(3) 乳汁への移行性	30
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	(4) 髄液への移行性	30
IV-9. 溶出性	7	(5) その他の組織への移行性	30
		(6) 血漿蛋白結合率	30

VII-6. 代謝	31	X. 管理的事項に関する項目	52
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	X-1. 規制区分	52
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	32	X-2. 有効期間	52
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32	X-3. 包装状態での貯法	52
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	32	X-4. 取扱い上の注意点	52
VII-7. 排泄	32	X-5. 患者向け資材	52
VII-8. トランスポーターに関する情報	32	X-6. 同一成分・同効薬	52
VII-9. 透析等による除去率	32	X-7. 国際誕生年月日	52
VII-10. 特定の背景を有する患者	33	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	52
VII-11. その他	33	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	52
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	34	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	52
VIII-1. 警告内容とその理由	34	X-11. 再審査期間	52
VIII-2. 禁忌内容とその理由	34	X-12. 投薬期間制限に関する情報	52
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36	X-13. 各種コード	52
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36	X-14. 保険給付上の注意	52
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	36		
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39		
(1) 合併症・既往症等のある患者	39		
(2) 腎機能障害患者	40		
(3) 肝機能障害患者	40		
(4) 生殖能を有する者	40		
(5) 妊婦	40		
(6) 授乳婦	40		
(7) 小児等	40		
(8) 高齢者	40		
VIII-7. 相互作用	41		
(1) 併用禁忌とその理由	41		
(2) 併用注意とその理由	42		
VIII-8. 副作用	43		
(1) 重大な副作用と初期症状	43		
(2) その他の副作用	45		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47		
VIII-10. 過量投与	47		
VIII-11. 適用上の注意	48		
VIII-12. その他の注意	48		
(1) 臨床使用に基づく情報	48		
(2) 非臨床試験に基づく情報	48		
IX. 非臨床試験に関する項目	49		
IX-1. 薬理試験	49		
(1) 薬効薬理試験	49		
(2) 安全性薬理試験	49		
(3) その他の薬理試験	49		
IX-2. 毒性試験	50		
(1) 単回投与毒性試験	50		
(2) 反復投与毒性試験	50		
(3) 遺伝毒性試験	50		
(4) がん原性試験	50		
(5) 生殖発生毒性試験	50		
(6) 局所刺激性試験	51		
(7) その他の特殊毒性	51		
		XI. 文献	53
		XI-1. 引用文献	53
		XI-2. その他の参考文献	54
		XII. 参考資料	55
		XII-1. 主な外国での発売状況	55
		XII-2. 海外における臨床支援情報	55
		XIII. 備考	56
		X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	56
		X III-2. その他の関連資料	56



## 略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	遅発性ジスキネジアの評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神評価尺度
BZP	Benzotropine	ベンズトロピン
CGI	Clinical Global Impression	(統合失調症の) 全般的重症度の評価尺度
CLZ	Clozapine	クロザリル
CPMS-J	Clozapine patient monitoring system in Japan	クロザピン患者モニタリングシステム
CPZ	Chlorpromazine	クロルプロマジン
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale	薬原性の錐体外路症状評価尺度
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の分類と診断の手引き
GAF	Global assessment of functioning	機能の全体的評定
ISST	InterSePT Scale for Suicidal Thinking -Blinded Psychiatrist	自殺念慮の評価スケール
ITT	Intent to treat	治療意図の原理（による解析）
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward	—
NOSIE-30	Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation-30	入院患者の院内行動評価尺度
OLZ	Olanzapine	オランザピン
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PP	per protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
QTc	—	補正したQT間隔
RIS	Risperidone	リスペリドン
SE	Standard error	標準誤差
SMB	Suicide Monitoring Board	治験実施医療機関及び治験依頼者から独立した自殺念慮・行動評価委員会
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
Type 1 event	—	SMBにより認定された「有意な自殺企図」あるいは「切迫した自殺リスクによる入院（監視の強化を含む）」
Type 2 event	—	CGI-SS-BPでの評価6「中等度悪化」あるいは7「著明悪化」又は、Type 1 event
WLW 法	Wei Lin Weissfeld	Wei, Lin, Weissfeldによって提唱された、複数の変数（イベント発生までの時間）を解析するためのCox比例ハザードモデルに基づいた、セミパラメトリックな解析方法。本法によりType 1 eventとType 2 event を1つのデータセット（評価指標）として扱うことができる。





# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

クロザリル（一般名：クロザピン）は 1958 年にスイス・ワンダー社（現スイス・ノバルティスファーマ社）で合成されたジベンゾジアゼピン系化合物の抗精神病薬であり、フェノチアジン中央環の六員環構造を七員環としたイミプラミン様の三環系化合物の研究途上で発見された。

本剤は、既存のクロルプロマジンやハロペリドール等の定型抗精神病薬に対し、近年本邦においても新たに導入されたリスペリドンやオランザピン、クエチアピン等とともに非定型抗精神病薬として形容されている。

本剤の臨床試験は 1962 年より欧州で開始され、統合失調症の治療に有効であることが明らかにされ、抗精神病薬として 1969 年にオーストリアにおいて最初に承認された。本剤は、多くの国で承認又は承認申請のための臨床試験が行われたが、本剤投与による無顆粒球症の発現及びその危険性が示唆され、世界各国において本剤の一時販売停止又は開発中止の措置が行われた。

その後、既存薬では治療困難な統合失調症に対する本剤の有効性が再び着目され、同時に、本剤投与による無顆粒球症の発現予防、早期発見及び治療を目的とした血液モニタリング<sup>※</sup>を導入することで本剤を安全に使用方法が検討された。

このように本剤投与によるリスク・ベネフィットが再度検討され、対象患者を他剤に反応性不良又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はリスクを上回ると判断されたことから、既承認国では承認内容が見直され、1989 年にアメリカ、イギリスで承認されるなど多くの国で治療抵抗性統合失調症治療薬として承認・販売されるようになった。

国内においては、治療抵抗性統合失調症の治療薬として 1996 年から臨床試験を開始し、その有効性と安全性、血液モニタリングを主とした安全性確保対策の実施可能性が確認されたことから、2009 年 4 月に承認された。その後、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施し、2019 年 12 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。なお、適正使用に関する承認条件 1 及び 2 については、製造販売後における本剤の安全性の確保及び適正使用に係る措置が適切に実施されたと PMDA の再審査報告書で認められたが、本剤の安全性の確保及び適正使用の観点より引き続き実施する。（「I-5. (1) 承認条件」の項参照）

※ 血液モニタリングシステム：定期的な血液学的検査（白血球数及び好中球数）の実施と検査結果に基づく投与中止基準や検査頻度の設定基準等を定めている。アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリアでは医師、患者が登録され、検査結果は集中管理されている。

## I-2. 製品の治療学的特性

1. 2 種類以上の抗精神病薬を十分な量、十分な投与期間で治療したにもかかわらず、効果が得られない反応性不良又は耐容性不良の治療抵抗性統合失調症に治療効果を示す。

「V. 治療に関する項目」参照

2. ドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対する親和性が極めて低く、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体、ドパミン D<sub>4</sub> 受容体に対して高い親和性を示す。

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

3. 陽性症状に対しては D<sub>2</sub> 受容体阻害によらない中脳辺縁系への選択的抑制作用が、また陰性症状に対しては前頭前野大脳皮質 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害による細胞外ドパミン濃度上昇が示唆されている。

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

4. 本剤の有効性が認められた治療抵抗性統合失調症患者において、3 年の長期投与においても精神症状のコントロールが可能であることが示されている。

「V. 治療に関する項目」参照

5. 重大な副作用として無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留、胸膜炎、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、悪性症候群、てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作、起立性低血圧、失神、循環虚脱、肺塞栓症、深部静脈血栓症、劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、腸閉塞、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔が報告されている。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照

6. 本剤は、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等の重篤な副作用に十分対応でき、かつクロザリル患者モニタリングサービス (Clozaril Patient Monitoring Service: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投与される。

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照

\*定期的な血液モニタリング等を実施し、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された基準

I-3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について (通知) (令和 4 年 3 月 4 日 保医発 0304 第 1 号) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p><b>21. 承認条件</b></p> <p>21.1 本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査が実施されるとともに、その結果を評価した上で本剤の処方が行われ、これら検査が適正に行われたことを確認した上で調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。</p> <p>21.2 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。</p>
--

2009 年 4 月製造販売承認取得時に以下の承認条件 3 も付されたが、特定使用成績調査 (全例調査) 等を実施し、本剤の安全性及び有効性に関する検討が適切に実施されたことから承認条件は満たされたと PMDA の再審査報告書に記され、2019 年 12 月の再審査結果に伴い承認条件 3 は解除された。

3. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

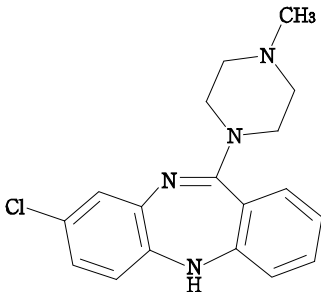
クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局においてのみ使用が可能である。

「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項(1)承認条件」の項、及びクロザリル適正使用委員会ホームページ (<https://www.clozaril-tekisei.jp/>) を参照のこと。

I-6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	クロザリル <sup>®</sup> 錠 25mg、クロザリル <sup>®</sup> 錠 100mg
(2) 洋名	Clozaril <sup>®</sup> Tablets
(3) 名称の由来	有効成分であるクロザピンに由来
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	クロザピン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Clozapine (JAN) clozapine (INN)
(3) ステム	3環系化合物：-apine
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> 分子量：326.82
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b, e][1, 4]diazepine (JAN) 8-Chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b, e][1, 4]diazepine (INN)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	LX100-129、100-129、HF-1854

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸（100）及び希酢酸に溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

クロザピンの各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	1gを溶かすのに要 する溶媒量(mL)	溶解性 (日局の表現)
酢酸(100)	315.8	3.2	溶けやすい
希酢酸	228.8	4.4	溶けやすい
メタノール	52.9	18.9	やや溶けやすい
エタノール(95)	50.3	19.9	やや溶けやすい
水	-	>10,000	ほとんど溶けない

クロザピンの各種液性での溶解性（25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	1gを溶かすのに要 する溶媒量(mL)	溶解性 (日局の表現)
pH 1.2 ※1	25.3	39.5	やや溶けにくい
pH 4.0 ※2	11.7	85.2	やや溶けにくい
pH 6.5 ※3	-	>10,000	ほとんど溶けない
pH 7.2 ※4	-	>10,000	ほとんど溶けない

※1：日局、崩壊試験法第1液、※2：日局、pH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、

※3：日局、pH6.5のリン酸塩緩衝液、※4：日局、pH7.2のリン酸塩緩衝液

(3) 吸湿性

25℃/75%RHで7日間の保存条件下で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：182.0～186.0℃

(5) 酸塩基解離定数

pK<sub>a1</sub>=3.72

(6) 分配係数

クロザピンの分配係数（25℃）

水相	分配係数 (1-オクタノール/水系)	
水	17.4	
緩衝液	pH 2.2	0.3
	pH 4.0	5.0
	pH 6.0	6.8
	pH 7.0	7.2
	pH 8.0	14.8

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

クロザピンの各種条件下における安定性

試験	保存条件		包装形態	保存期間又は光照射量	結果
	温度及び湿度	光			
長期保存試験	25°C/60%RH	暗所	ポリエチレン袋（二重）及びメタルドラム	6ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	暗所	ポリエチレン袋（二重）及びメタルドラム	6ヵ月	規格内
光安定性試験	—	キセノンランプ	無包装	120万lux・h 200W・h/m <sup>2</sup>	規格内

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー







## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

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						
大きさ（約）	直径：6.3mm 厚さ：2.35mm 質量：0.095g			直径：10.0mm 厚さ：3.85mm 質量：0.380g		

#### (3) 識別コード

販売名	表示部位	識別コード
クロザリル錠 25mg	錠剤	CLOZ 25
クロザリル錠 100mg	錠剤	CLOZARIL 100

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### IV-4. 力価

該当しない

### IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

クロザリル錠 25mg 及び錠 100mg の安定性試験結果<sup>※1</sup>

試験の種類	保存条件		包装形態	保存期間 又は 照射量	結果
	温度及び湿度	光			
長期保存試験	25°C 60%RH	暗所	PTP <sup>※2</sup> 包装	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C 75%RH	暗所	PTP <sup>※2</sup> 包装	6ヵ月	規格内
中間的試験	30°C 60%RH	暗所	PTP <sup>※2</sup> 包装	12ヵ月	規格内
光安定性試験	25°C 60%RH	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	無包装	120万lux・h 200W・h/m <sup>2</sup>	外観変化あり その他の項目は変化なし
			PTP <sup>※2</sup> 包装		規格内

※1 承認申請時データ

※2 ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔

測定項目：外観、類縁物質、溶出性、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

日局溶出試験法 (パドル法)  
 <条件>  
 回転数：毎分 50 回転  
 試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)、900mL

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

(2) 包装

<クロザリル錠 25mg>  
 100錠 [10錠 (PTP) ×10]  
 <クロザリル錠 100mg>  
 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンフィルムアルミニウム箔

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
治療抵抗性統合失調症

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する使用上の注意

5.1 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。

5.1.1 反応性不良の基準  
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<sup>a) b)</sup>（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<sup>c)</sup>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。

5.1.2 耐容性不良の基準  
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<sup>a)</sup>、遅発性ジストニア<sup>b)</sup>、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<sup>c)</sup>、アカシジア<sup>d)</sup>、あるいは急性ジストニア<sup>e)</sup>の出現

a) DIEPSS（Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale）の「ジスキネジア」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。

（解説）

本剤は無顆粒球症等の重篤な副作用のため、他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者のみに使用する。このため、他の抗精神病薬の種類、投与量、投与期間等を明記し、投与対象となる治療抵抗性統合失調症の基準を明確にした。

<参考>

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る患者で、様々な抗精神病薬を、様々な投与経路で、十分な期間、十分な量だけ投与されたものの十分な反応を示さない反応性不良と、錐体外路症状などの副作用のために抗精神病薬の必要量を使用できない、治療不耐性（耐容性不良）の統合失調症を併せて示す場合が多い。



### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・開始用量：本剤は投与開始初期に起立性低血圧を惹起することがあり、その発現頻度と程度は投与量や増量幅に依存することから、海外では開始用量12.5mg 1日1回又は2回を推奨している。国内臨床試験でも忍容性は良好であったことから、開始用量は12.5mg 1日1回と設定された。
- ・増量方法：国内臨床試験では1回の増量幅を25mgとし、3週間かけて1日200mgまで漸増、1日50mg以上の投与では2～3回の分割投与とした。また漸増後は、増量間隔を4日間以上、増量幅を100mg以下とし、有効量までの安全な増量が可能であった。
- ・維持量及び最高投与量：国内臨床試験において改善例〔BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 合計スコアが20%以上減少した患者〕の多くは最頻1日投与量が200mgから400mgの範囲にあり、至適量の判定がなされた患者のうち70%で200～400mgの範囲にであったことから、維持量は1日200～400mgと設定された。一方、効果が得られない場合は600mgまでの増量も考慮する必要があり、200～600mgの範囲で増量に伴い副作用発現率が高くなる傾向は認められなかったことから1日最高投与量は600mgと設定された。

### V-4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与初期に血圧低下、痙攣発作等の副作用の発現が多く報告されているので、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
- 7.2 十分な臨床効果が得られた後は、本剤の投与量が必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に漸減して維持量を設定すること。
- 7.3 本剤は原則として単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこと。
- 7.4 他の抗精神病薬を投与されている患者では、原則として他の抗精神病薬を漸減し、投与を中止した後に本剤の投与を行うこと。なお、他の抗精神病薬を漸減中に本剤を投与する場合は、4週間以内に他の抗精神病薬の投与を中止すること。
- 7.5 2日以上以上の休薬後に治療を再開する場合には、治療開始時と同様に低用量から漸増し、用量設定を行うこと。
- 7.6 本剤の投与を終了する際には、2週間以上かけて用量を漸減することが望ましい。副作用の発現等により直ちに投与を中止する場合には、精神症状の再燃や発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等のコリン作動性の離脱症状に注意すること。

#### (解説)

- 7.1 投与初期の漸増時に血圧低下等の副作用が多く報告されているので慎重に漸増する。
- 7.2 十分な臨床効果が得られた場合には患者ごとに必要とされる最小有効量を検討する。
- 7.3 他の抗精神病薬併用では副作用発現の危険性が增大すると考えられるため、原則として単剤で使用する。
- 7.4 本剤は原則として単剤投与すべきであるため、他の抗精神病薬の投与中止に当たっての注意を記載。
- 7.5 休薬後の再投与時にも漸増時と同様な注意が必要である。
- 7.6 本剤投与中止により精神症状が再燃する可能性や発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等のコリン作動性の離脱症状が発現する可能性がある。副作用発現等のために直ちに中止する場合は患者の状態を十分観察する。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

分類	国	試験相	試験番号	試験概要	例数
評価資料	日本	後期第Ⅱ相	1201試験	非対照非盲検試験 有効性、安全性、 臨床推奨用量	30例
		第Ⅲ相	1301試験	非対照非盲検試験 有効性、安全性	43例
		長期投与	1202試験	1201試験の継続	19例
			1203試験	01試験の継続等	4例
	海外	—	—	—	—
参考資料	日本	前期第Ⅱ相	01試験	非対照非盲検試験 有効性、安全性、薬物 動態	9例
	海外	第Ⅰ相	27試験	生物学的同等性	38例
			32試験		28例
			28試験	初期忍容性試験	患者 (12例)
			29試験		健康成人 (6例)
			31試験	食事の影響	7例
			第Ⅲ相	16試験	二重盲検比較試験
	30試験	268例			

注) 本剤を健康成人に投与することは安全性の点で倫理的に問題があり、また海外に本剤の安全性に関する情報が多数あり、これらが活用できると判断したことから国内では健康成人を対象とした第Ⅰ相試験は実施しなかった。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人における初期忍容性試験 (海外 29 試験) (外国人データ)

健康成人被験者 6 例に <sup>14</sup>C クロザピン 50mg を単回経口投与し、本剤の安全性 (身体検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査、有害事象) 及び薬物動態を検討した。本試験の 6 例中 5 例に有害事象が発現し、その内訳は頭部のふらつき 5 例、傾眠、嘔気、嘔吐、不明瞭言語が各 1 例であったが、いずれも軽度から中等度であり、身体検査及び心電図において臨床上問題となるものはなかった。バイタルサインは 6 例に軽度の血圧上昇及び脈拍数増加が認められ、臨床検査では 1 例に s-GPT 上昇が認められた以外、臨床上問題となる異常は認められず、健康成人男性に本剤 50mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

2) 患者における初期忍容性試験 (海外 28 試験) (外国人データ)

統合失調症患者 20 例を対象に、本剤 37.5mg (19 例)、75mg (17 例) 及び 150mg (13 例) をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、本剤の安全性 (身体検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査、有害事象) 及び薬物動態を検討した。本試験で認められた有害事象のうち最も多かったのは鎮静で約半数の被験者に発現し、また 8 例に軽度から中等度の頻脈、7 例に心電図異常が認められた。臨床検査では 9 例に軽度から中等度の s-GPT 上昇が認められ、そのうち 5 例で s-GOT 上昇を伴った。薬剤に関連した有害事象は抗精神病薬において通常みられるもので、本剤の増量によってその発現頻度は変わらず、本試験における忍容性は良好であった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

注) 本剤の承認用法及び用量は、初日 12.5mg、2 日目 25mg を 1 日 1 回、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。1 日量が 50mg を超える場合は 2~3 回に分ける。維持量は 1 日 200~400mg を 2~3 回に分ける。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ、増量幅は 1 日 100mg を超えない。最高量は 1 日 600mg までである。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 前期第Ⅱ相試験（国内 01 試験）<sup>2)</sup>

- ・ 主要目的：治療抵抗性統合失調症患者における本剤の臨床効果、安全性及び体内薬物動態を検討する。
- ・ 試験デザイン：多施設共同、非対照、非盲検試験
- ・ 対象：治療抵抗性（反応性不良、耐容性不良）統合失調症患者 9 例
- ・ 主な登録基準：少なくとも過去 2.5 年間寛解を示さず精神症状が持続し、BPRS 合計スコアが 45 点以上、かつ反応性不良では過去 5 年間に少なくとも 3 回（3 種類）のクロルプロマジン換算 700mg/日以上かつ 8 週間以上の抗精神病薬に反応しなかった患者、耐容性不良では既存の抗精神病薬による遅発性ジスキネジアを有する、または錐体外路系副作用のため十分量で治療が行われなかった抗精神病薬が過去 2 剤以上ある患者。
- ・ 主な除外基準：顆粒球減少症、好中球減少症の既往、血液疾患を有する患者、痙攣性疾患を有する患者、心疾患、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患合併を有する患者。
- ・ 試験方法：開始用量 12.5mg1 日 1 回。単回投与期（12.5mg、25mg、50mg）、第 1～3 連続投与期（50mg1 日 2 回、100mg1 日 2 回、150mg1 日 2 回、各々 7 日間投与）及び至適用量探索期（適宜増減可、最大 900mg/日）。投与期間は最長 12 週間。
- ・ 主要評価項目：BPRS
- ・ 結果：BPRS 合計スコアは投与前 54.0±9.15 から最終評価時で 14.56±6.23（平均値±標準偏差）の減少が認められ、改善率<sup>\*</sup>は 66.7%（6/9 例）であった。副作用は 9 例すべてに発現し、特に発現率が高かった副作用は傾眠 9/9 例（100%）であり、以下、浮動性めまい、鎮静、流涎過多、頻脈各 5/9 例（55.6%）であった。傾眠、鎮静、めまい、起立性低血圧及び頻脈の多くは投与初期に発現したが、いずれも投与継続可能であり、開始用量 12.5mg/日の忍容性は概ね良好であった。  
\*改善例：BPRS 合計スコアが 20%以上改善した症例

#### 2) 後期第Ⅱ相試験（国内 1201 試験）<sup>3)</sup>

- ・ 主要目的：治療抵抗性統合失調症患者に対する本剤の有効性、安全性及び臨床推奨用量を検討する。
- ・ 試験デザイン：多施設共同、非対照、非盲検試験
- ・ 対象：治療抵抗性統合失調症（他の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良）患者 30 例
- ・ 主な登録基準：過去 2.5 年にわたり抗精神病薬に十分反応した時期がなく、BPRS 合計スコアが 45 点以上、かつ反応性不良では過去 5 年間に少なくとも 3 回（3 種類）のクロルプロマジン換算 1000mg/日以上かつ 6 週間以上の抗精神病薬に反応しなかった患者、耐容性不良は精神症状が改善しないにもかかわらず遅発性ジスキネジア・錐体外路症状のため増量できなかった抗精神病薬が過去 2 剤以上ある患者。
- ・ 主な除外基準：顆粒球減少症、好中球減少症の既往、血液疾患を有する患者、痙攣性疾患を有する患者、治療を要する心疾患、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患を有する患者、心筋炎、心内膜炎合併又は既往の患者。
- ・ 試験方法：開始用量 12.5mg1 日 1 回、3 週間で 1 日 200mg まで増量、維持量 1 日 600mg 以下。投与期間は 26 週間
- ・ 主要評価項目：BPRS、PANSS\*  
\* Positive and Negative Syndrome Scale：主として統合失調症の症状を総合的に評価することを目的に作成された評価尺度。30 の症状項目からなりそれぞれ 7 段階（1.なし、2.ごく軽度、3.軽度、4.中等度、5.やや重度、6.重度、7.最重度）で評価する。
- ・ 結果：BPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）合計スコアは、反応性不良例（22 例）では投与前 62.6±8.73（平均値±標準偏差、以下同様）、最終評価時 52.0±10.40（変化量は-10.6±9.43）、耐容性不良例（8 例）では投与前 61.0±7.60、最終評価時 37.0±11.34（変化量は-24.0±7.95）であった。また、改善率（BPRS 合計スコアが 20%以上減少した例を改善例と定義）は反応性不良例で 40.9%（9/22 例）、耐容性不良例で 100%（8/8 例）であった。  
副作用発現頻度は、本剤群で 100%（30/30 例）であった。主な副作用は、流涎過多 53.3%（16/30 例）、ALT 増加 43.3%（13/30 例）、傾眠 43.3%（13/30 例）であった。

注) 本剤の承認用法及び用量は、初日 12.5mg、2 日目 25mg を 1 日 1 回、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。1 日量が 50mg を超える場合は 2～3 回に分ける。維持量は 1 日 200～400mg を 2～3 回に分ける。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあげ、増量幅は 1 日 100mg を超えない。最高量は 1 日 600mg までである。

(4) 検証的試験  
1) 有効性検証試験

1. 耐容性不良の治療抵抗性統合失調症患者を対象とした二重盲検試験（海外 16 試験）  
（外国人データ）
- ・ 主要目的：遅発性ジスキネジア又は神経系副作用既往を有する入院中の統合失調症患者を対象としてクロザピン (CLZ) の有効性、安全性をクロルプロマジン (CPZ) と比較する。
  - ・ 試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較
  - ・ 対象：治療抵抗性（耐容性不良）統合失調症患者 151 例（CLZ 群 75 例、CPZ 群 76 例）
  - ・ 主な登録基準：耐容性不良は遅発性ジスキネジア、錐体外路系症状のため減量した、十分量が投与できなかった、または予防もしくは対症療法が必要となった抗精神病薬が 2 剤以上ある患者。
  - ・ 主な除外基準：肝疾患、腎疾患、血液疾患等の合併患者。
  - ・ 試験方法：CLZ25mg/日、CPZ50mg/日で投与開始し、CLZ300mg/日、CPZ600mg/日まで増量後、治験担当医師の判断にて用量調節可能とし、投与量の上限は CLZ900mg/日、CPZ1800mg/日とした。投与期間は 8 週間。
  - ・ 主要評価項目：BPRS、NOSIE-30\*、CGI\*\*
  - ・ 結果：本剤の BPRS 合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は 22.53 の減少が認められ、改善率\*\*\*は 75.8%であり、副作用発現率は 52%であった。

	BPRS平均変化量	改善率	副作用発現率
CLZ群	-22.53	75.8% (47/62例)	52% (39/75例)
CPZ群	-14.64	60.3% (38/63例)	50% (38/76例)
	p<0.001 <sup>a)</sup>	P=0.063 <sup>b)</sup>	

a) ANCOVA、b)  $\chi^2$ 検定

\* Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation：看護師用入院患者評価尺度。統合失調症を対象とした薬効判定のための院内行動評価尺度で、30 の項目からなり、それぞれ 5 段階（0. Never～4. Always）で看護師が評価する。

\*\* Clinical Global Impression：統合失調症の全般的重症度の評価尺度で 7 段階で評価する。スコアが高いほど重症。

\*\*\* 改善率：BPRS 合計スコアが 20%以上改善した症例の割合。

[ノバルティスファーマ社内資料]

2. 反応性不良の治療抵抗性統合失調症患者を対象とした二重盲検比較試験（海外 30 試験）  
（外国人データ）
- ・ 主要目的：治療抵抗性統合失調症患者を対象としてクロザピン (CLZ) の有効性、安全性をクロルプロマジン/抗コリン剤ベンズトロピン (CPZ/BZP) と比較する。
  - ・ 試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較
  - ・ 対象：治療抵抗性（反応性不良）統合失調症患者 268 例（CLZ 群 126 例、CPZ/BZP 群 142 例）
  - ・ 主な登録基準：反応性不良は 3 回（2 種類以上の chemical class を使用）のクロルプロマジン換算 1000mg/日以上かつ 6 週間以上の抗精神病薬治療に反応しない患者。
  - ・ 主な除外基準：肝疾患、腎疾患、血液疾患等の合併患者。
  - ・ 試験方法：CLZ25mg/日、CPZ50mg/日で投与開始し、CLZ500mg/日、CPZ1000mg/日まで増量後、治験担当医師の判断にて用量調節可能とし、CPZ 群は BZP6mg/日を併用し、投与量の上限は CLZ900mg/日、CPZ1800mg/日とした。投与期間は 6 週間。
  - ・ 主要評価項目：BPRS、NOSIE-30、CGI
  - ・ 結果：本剤の BPRS 合計スコアの最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は 15.95 の減少が認められ、改善率\*は 57.9%であり、副作用発現率は 44%であった。

	BPRS平均変化量	改善率	副作用発現率
CLZ群	-15.95	57.9% (73/126例)	44% (55/126例)
CPZ/BZP群	-5.25	19.7% (28/142例)	48% (68/142例)
	p<0.001 <sup>a)</sup>	p<0.001 <sup>b)</sup>	

a) ANCOVA、b)  $\chi^2$ 検定

\* 改善率：BPRS 合計スコアが 20%以上改善した症例の割合。

[ノバルティスファーマ社内資料]

3. 治療抵抗性統合失調症患者を対象とした二重盲検比較試験（公表論文）<sup>4)</sup>（外国人データ）  
 治療抵抗性統合失調症患者 273 例〔クロザピン(CLZ)群 138 例、リスペリドン(RIS)群 135 例〕を対象にランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討した。  
 CLZ12.5mg/日、RIS1mg/日から投与開始し、4 週間で CLZ600mg/日、RIS6mg/日まで漸増後、CLZ200～900mg/日、RIS2～15mg/日の範囲で適宜増減した。投与期間は 12 週間であった。  
 BPRS 合計スコア及び CGI スコアのベースラインからの最終評価時の変化量を主要評価項目として検討した結果、本剤の変化量（平均±標準偏差）はそれぞれ 23.3±13.2、1.8±1.1 の減少が認められ、有害事象は 78.7%であった。

	BPRS 変化量	CGI 変化量	有害事象発現率
CLZ 群	-23.2±13.2	-1.8±1.1	78.7% (107/136 例)
RIS 群	-17.7±13.6	-1.4±1.3	82.8% (111/134 例)
	P=0.006 <sup>a)</sup>	P=0.008 <sup>a)</sup>	

平均±標準偏差、a) ANCOVA

4. 治療抵抗性統合失調症患者を対象とした二重盲検比較試験（公表論文）<sup>5)</sup>（外国人データ）  
 治療抵抗性統合失調症患者180例〔クロザピン(CLZ)群90例、オランザピン(OLZ)群90例〕を対象にBPRS、PANSS及びCGIを主要評価項目として検討した。  
 CLZ25mg/日、OLZ15mg/日から投与開始し、8日間でCLZ200mg/日、OLZ15mg/日まで漸増後、CLZ200～600mg/日、OLZ15～25mg/日の範囲で適宜増減した。投与期間は18週間であった。  
 主要評価項目でのPANSS合計スコアにおいて、CLZ群、OLZ群の投与群間差の95%信頼区間下限値は-2.2であり、CLZに対するOLZの非劣性が示された。CLZ群で有害事象の発現率が高かったのは流涎過多、傾眠、便秘、悪心等であった。

	PANSS 変化量	BPRS 変化量*	改善率**
CLZ 群	-22.1±23.1	-14.0±13.3	34.5% (30/87 例)
OLZ 群	-25.6±25.5	-15.2±15.3	38.2% (34/89 例)

平均±標準偏差

\* 群間差 (OLZ-CLZ) の95%信頼区間の下限：-2.1

\*\* BPRS合計スコアがベースラインと比較して20%以上低下し、かつ最終評価時のCGIが3（軽度）以下又はBPRS合計スコアが35以下を改善と定義。

5. 自殺リスク低減効果に関する海外検証試験（ABA451 試験）（外国人データ）  
 自殺リスクが高い統合失調症及び統合失調感情障害患者 980 例を対象に、クロザピン(CLZ)の自殺念慮・企図・行動抑制効果を検証するためにオランザピン(OLZ)を対照として 24 ヶ月間のランダム化、非盲検、並行群間比較試験を行った。  
 CLZ12.5mg/日、OLZ5mg/日で投与開始し、CLZ200～900mg/日、OLZ5～20mg/日まで漸増した。  
 Event 発生までの時間を評価項目とした結果、CLZ の自殺抑制効果が示された。

[ノバルティスファーマ社内資料]

注) 本剤の承認用法及び用量は、初日 12.5mg、2 日目 25mg を 1 日 1 回、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。1 日量が 50mg を超える場合は 2～3 回に分ける。維持量は 1 日 200～400mg を 2～3 回に分ける。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅は 1 日 100mg を超えない。最高量は 1 日 600mg までである。

## 2) 安全性試験

### 1. 第Ⅲ相試験（国内 1301 試験）<sup>6)</sup>

- 主要目的：クロザリル患者モニタリングシステム（CPMS）の一般化可能性を含め、治療抵抗性統合失調症患者に対する本剤の安全性を24週にわたり検討する。
- 試験デザイン：多施設共同、非対照、非盲検試験
- 対象：治療抵抗性（他の非定型抗精神病薬に反応性不良）統合失調症患者43例
- 主な登録基準：抗精神病薬による治療として①リスペリドン4mg/日以上を6週間以上投与、②ペロスピロン24mg/日以上を6週間以上投与、③オランザピン15mg/日以上を6週間以上投与、④クエチアピン400mg/日以上を6週間以上投与のうち、2つ以上に反応性がみられなかった\*治療抵抗性の患者。
  - \* 治療に反応がみられない：GAF（Global Assessment of Functioning：機能の全体的評定）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。
- 主な除外基準：顆粒球減少症、好中球減少症の既往、血液疾患を有する患者、痙攣性疾患を有する患者、治療を要する心疾患、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患を有する患者、心筋炎、心内膜炎合併又は既往の患者。
- 試験方法：開始用量12.5mg1日1回、3週間で1日200mgまで増量、維持量1日600mg以下。投与期間は24週間。
- 主要評価項目：BPRS、CGI-C\*、CGI-S\*\*
  - \* Clinical Global Impression of Change：統合失調症の全般的改善度の評価尺度。著明改善から著明悪化まで7段階で評価する。スコアが高いほど悪化。
  - \*\* Clinical Global Impression of Severity：統合失調症の全般的重症度の評価尺度。7段階で評価する。スコアが高いほど重症。
- 結果：BPRS合計スコアは、投与前 $64.4 \pm 10.90$ （平均値±標準偏差、以下同様）、最終評価時 $47.2 \pm 15.47$ （変化量は $-17.2 \pm 13.78$ ）であった。また、改善率（BPRS合計スコアが20%以上減少した例を改善例と定義）は67.4%（29/43例）であった。副作用発現頻度は、本剤群で97.7%（42/43例）であった。主な副作用は、傾眠74.4%（32/43例）、流涎過多41.9%（18/43例）、便秘34.9%（15/43例）であった。CPMSは問題なく稼動し、患者の安全性を確保する上で有用なモニタリングシステムであることが確認された。

### 2. 長期投与試験（国内 1202 試験）

- 主要目的：後期第Ⅱ相試験（国内 1201 試験<sup>3)</sup>）で有効性を認めた被験者を対象に、本剤を継続投与し、本剤の長期投与時における有効性、安全性を検討する。（国内 1201 試験<sup>3)</sup>はV-5.臨床成績(3)用量反応探索試験(2)の項参照）
- 試験デザイン：多施設共同、非対照、非盲検試験
- 対象：治療抵抗性（反応性不良、耐容性不良）統合失調症患者 19 例
- 試験方法：1201 試験完了時の用法・用量にて開始し、臨床効果及び耐容性を考慮し、治験医師の判断で最高900mg/日（試験中、最高投与量を600mg/日へ変更）として適宜増減した。投与期間はカットオフ時点（2006年12月31日）で最長約5年間。
- 主要評価項目：BPRS、PANSS
- 結果：BPRS 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）及び改善率\*は 1201 試験終了時（投与26週後）でそれぞれ $-17.5 \pm 10.33$ 及び70.6%（12/17例）、投与210週後でそれぞれ $-22.0 \pm 10.41$ 及び84.6%（11/13例）であり、投与約4年後まではほぼ一定に推移した。副作用は18例すべてに発現し、特に発現率が高かった副作用は白血球数増加14例（77.8%）であり、以下、傾眠13例（72.2%）、ALT増加12例（66.7%）、流涎過多10例（55.6%）の順であった。
  - \* 改善例：BPRS 合計スコアが20%以上改善した症例

[ノバルティスファーマ社内資料]

### 3. 長期投与試験（国内 1203 試験）

・主要目的：前期第Ⅱ相試験（国内 01 試験<sup>2)</sup>）後に本剤の継続提供者 3 例及び治験外提供者 1 例を対象に、本剤を継続投与し、本剤の長期投与時における有効性、安全性を検討する。

（国内 01 試験<sup>2)</sup> は V-5. 臨床成績（3）用量反応探索試験（1）の項参照）

・試験デザイン：多施設共同、非対照、非盲検試験

・対象：治療抵抗性（反応性不良、耐容性不良）統合失調症患者 4 例

・試験方法：01 試験終了時又は治験外提供終了時の用法・用量にて開始し、臨床効果及び耐容性を考慮し、治験医師の判断で最高 900mg/日（試験中、最高投与量を 600mg/日へ変更）として適宜増減した。投与期間はカットオフ時点（2006 年 12 月 31 日）で最長約 10 年間。

・主要評価項目：BPRS、PANSS

・結果：BPRS 合計スコアではカットオフ時点で継続の 2 例中 1 例で長期にわたり改善状態が維持され、他の 1 例では 01 試験開始時付近までスコアが上昇していたが本試験期間中にスコアが減少した。副作用は 4 例すべてに計 67 件発現し、2 例以上に認められた副作用は便秘 4 例、頻脈、多汗各 3 例、痔核、流涎過多、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、浮動性めまい、傾眠、高尿酸血症各 2 例であった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

### 4. 国内臨床試験における安全性の結果（国内 1201<sup>3)</sup>、国内 1202、国内 1203 及び国内 1301<sup>6)</sup> 試験）

国内臨床試験において安全性解析の対象となった 77 例中、臨床検査値異常を含む副作用が 76 例(98.7%)に認められた。主な自他覚症状は、傾眠 49 例(63.6%)、悪心・嘔吐 37 例(48.1%)、流涎過多 36 例(46.8%)、便秘 26 例(33.8%)、頻脈（洞性頻脈を含む）20 例(26.0%)、振戦 15 例(19.5%)及び体重増加 14 例(18.2%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数増加 26 例（33.8%）、ALT (GPT) 増加 26 例(33.8%)、白血球数減少 12 例(15.6%)、AST (GOT) 増加 12 例(15.6%)、 $\gamma$ -GTP 増加 12 例(15.6%)、トリグリセリド増加 11 例(14.3%)及び ALP 増加 11 例（14.3%）等であった。なお、特に注意すべき重大な副作用である血球障害は、好中球減少症 6 例(7.8%)、無顆粒球症 2 例(2.6%)、白血球減少症 2 例（2.6%）であった。

（承認時までの集計）

注）本剤の承認用法及び用量は、初日 12.5mg、2 日目 25mg を 1 日 1 回、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。1 日量が 50mg を超える場合は 2～3 回に分ける。維持量は 1 日 200～400mg を 2～3 回に分ける。1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅は 1 日 100mg を超えない。最高量は 1 日 600mg までである。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定  
の内容又は実施した調  
査・試験の概要

1. 特定使用成績調査

〈目的〉承認条件に基づき、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認する。

重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）</li> <li>・血糖値上昇、糖尿病悪化</li> <li>・心疾患（心筋炎、心筋症を含む）</li> <li>・性腺機能低下症（月経異常、乳汁漏出症等を含む）</li> <li>・自殺関連事象（自殺企図、自殺念慮等）</li> <li>・痙攣発作</li> </ul>																																																																			
対象患者	治療抵抗性の統合失調症患者																																																																			
安全性解析対象症例数	1,902例																																																																			
有効性解析対象症例数	1,898例																																																																			
結果	<p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本調査における副作用発現割合は85.2%（1,621/1,902例）で、承認時までの国内第Ⅲ相試験（国内1301試験<sup>6)</sup>）の発現割合97.7%（42/43例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、流涎過多が731件と最も多く、次いで便秘が443件、傾眠が299件であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。</li> <li>・安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例1,860例における発現時期別の副作用発現状況を下表に示すが、投与開始後0-4週の副作用発現割合が最も高く、この期間に発現した副作用は、流涎過多が17.6%（328/1,860例）と最も高く、次いで便秘8.4%（156/1,860例）、発熱7.2%（134/1,860例）であった。一方、52週以降で発現割合が高かった副作用は、便秘2.9%（43/1,497例）、傾眠及び血中ブドウ糖増加各2.3%（35/1,497例）であった。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>発現時期別の副作用発現状況（新規投与開始症例）</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="9">発現時期（週）</th> <th rowspan="2">全体</th> </tr> <tr> <th>0-4</th> <th>4-8</th> <th>8-12</th> <th>12-16</th> <th>16-20</th> <th>20-24</th> <th>24-52</th> <th>&gt;52</th> <th>不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>1,860</td> <td>1,860</td> <td>1,790</td> <td>1,722</td> <td>1,689</td> <td>1,649</td> <td>1,623</td> <td>1,497</td> <td>1,860</td> <td>1,860</td> </tr> <tr> <td>副作用例数</td> <td>846</td> <td>554</td> <td>346</td> <td>333</td> <td>218</td> <td>173</td> <td>509</td> <td>429</td> <td>123</td> <td>1,600</td> </tr> <tr> <td>発現割合(%)</td> <td>45.5</td> <td>29.8</td> <td>19.3</td> <td>19.3</td> <td>12.9</td> <td>10.5</td> <td>31.36</td> <td>28.7</td> <td>6.6</td> <td>86.0</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性解析対象症例1,902例のうち新規投与開始症例1,860例における、重点調査項目の副作用発現状況を下表に示す。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>重点調査項目の副作用発現状況（新規投与開始症例）</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>重点調査項目</th> <th>発現症例数、発現割合(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球減少症、好中球減少症 （無顆粒球症を含む）</td> <td>363（19.5）</td> </tr> <tr> <td>血糖値上昇、糖尿病増悪</td> <td>242（13.0）</td> </tr> <tr> <td>心疾患 （心筋炎、心筋症を含む）</td> <td>177（9.5）</td> </tr> <tr> <td>性腺機能低下症 （月経異常、乳汁漏出症等を含む）</td> <td>6（0.3）</td> </tr> <tr> <td>自殺関連事象 （自殺企図、自殺念慮等）</td> <td>5（0.3）</td> </tr> <tr> <td>痙攣発作</td> <td>120（6.5）</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA/J version（19.1）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）の副作用発現割合は19.5%（363/1,860例）であった。主な副作用は、白血球数減少（169件）、白血球減少症及び好中球減少症（各100件）、好中球数減少（90件）及び無顆粒球症（21件）で、転帰が後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。</li> <li>・血糖値上昇、糖尿病悪化の副作用発現割合は13.0%（242/1,860例）であった。主な副作用は、血中ブドウ糖増加（124件）、高血糖（49件）、耐糖能障害（35件）、グリコヘモグロビン増加（33件）及び糖尿病（28件）で、死亡に至った症例は1例であった。当該死亡症例の死因は心筋梗塞であり、心筋梗塞と本剤との因果関係は否定されている。</li> </ul>		発現時期（週）									全体	0-4	4-8	8-12	12-16	16-20	20-24	24-52	>52	不明	症例数	1,860	1,860	1,790	1,722	1,689	1,649	1,623	1,497	1,860	1,860	副作用例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1,600	発現割合(%)	45.5	29.8	19.3	19.3	12.9	10.5	31.36	28.7	6.6	86.0	重点調査項目	発現症例数、発現割合(%)	白血球減少症、好中球減少症 （無顆粒球症を含む）	363（19.5）	血糖値上昇、糖尿病増悪	242（13.0）	心疾患 （心筋炎、心筋症を含む）	177（9.5）	性腺機能低下症 （月経異常、乳汁漏出症等を含む）	6（0.3）	自殺関連事象 （自殺企図、自殺念慮等）	5（0.3）	痙攣発作	120（6.5）
	発現時期（週）									全体																																																										
	0-4	4-8	8-12	12-16	16-20	20-24	24-52	>52	不明																																																											
症例数	1,860	1,860	1,790	1,722	1,689	1,649	1,623	1,497	1,860	1,860																																																										
副作用例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1,600																																																										
発現割合(%)	45.5	29.8	19.3	19.3	12.9	10.5	31.36	28.7	6.6	86.0																																																										
重点調査項目	発現症例数、発現割合(%)																																																																			
白血球減少症、好中球減少症 （無顆粒球症を含む）	363（19.5）																																																																			
血糖値上昇、糖尿病増悪	242（13.0）																																																																			
心疾患 （心筋炎、心筋症を含む）	177（9.5）																																																																			
性腺機能低下症 （月経異常、乳汁漏出症等を含む）	6（0.3）																																																																			
自殺関連事象 （自殺企図、自殺念慮等）	5（0.3）																																																																			
痙攣発作	120（6.5）																																																																			



	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心疾患（心筋炎、心筋症を含む）の副作用発現割合は9.5%（177/1,860例）であった。主な副作用は、頻脈（119件）及び洞性不整脈（33件）で、死亡に至った症例は3例であった。死因は、心筋虚血、心筋梗塞及び急性心不全であり、心筋虚血及び心筋梗塞と本剤との因果関係は不明、急性心筋梗塞との因果関係はありと判断されている。</li> <li>・性腺機能低下症（月経異常、乳汁漏出症等を含む）の副作用発現割合は0.3%（6/1,860例）であった。発現した副作用は、不規則月経（3件）、無月経、乳腺炎及び乳汁分泌障害（各1件）で、転帰が後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。</li> <li>・自殺関連事象（自殺企図、自殺念慮等を含む）の副作用発現割合は0.3%（5/1,860例）であった。発現した副作用は、自殺企図及び自殺念慮（各2件）、故意の自傷行為及び自殺既遂（各1件）で、死亡に至った症例は自殺既遂の1例であったが、本剤との因果関係は不明とされている。</li> <li>・痙攣発作の副作用発現割合は6.5%（120/1,860例）で、転帰が後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。</li> </ul> <p>以上、重点調査項目に関して、承認時に想定されたリスクと比べ新たなリスクを示唆するような結果は得られなかったこと、症例数が少ないこと等から、現時点で新たな安全対策上の対応は不要と判断した。</p> <p>〈有効性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性解析対象症例のうち新規投与開始症例1,856例について、担当医師により最終評価時点における患者の変化の臨床全般印象度（CGI-C）評価で「著明改善」及び「中等度改善」を有効例として改善率を算出した結果、本調査における改善率は57.9%（1,074/1,856例）であった。</li> <li>・簡易精神症状評価尺度（BPRS）のスコアの評価では、「陽性症状」、「陰性症状」及び「神経症様症状」の本剤投与開始時（又は開始前）と最終時点のスコアの変化量は、それぞれ<math>-14.0 \pm 11.5</math>（平均値±標準偏差、以下同様）、<math>-3.4 \pm 4.1</math>及び<math>-2.9 \pm 3.9</math>であり、いずれの症状も投与開始時（又は開始前）と比較して減少（改善傾向）が認められ、BPRS合計スコアの変化量は<math>-20.2 \pm 16.7</math>であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験（国内1301試験）におけるBPRS合計スコアの変化量は<math>-17.2 \pm 13.8</math>であり、本調査の成績は承認時までの試験成績と同程度であった。</li> </ul>
--	--

[ノバルティスファーマ社内資料]

## 2. 製造販売後臨床試験（国内1202試験）

〈目的〉長期投与時の安全性、有効性及びクロザリル患者モニタリングシステム（CPMS-J）の妥当性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内後期第Ⅱ相試験（国内1201試験 <sup>3)</sup> ）で有効性が認められた治療抵抗性統合失調症患者
用法・用量	国内1201試験完了時の本剤の用法・用量にて投与を開始し、投与中は臨床効果及び耐受性を考慮して、治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜増減する。
評価項目	安全性：副作用、臨床検査値等 有効性：精神症状（BPRS）等
投与症例数	11例（製造販売後臨床試験移行例）
安全性解析対象症例数	10例
有効性解析対象症例数	2例
結果	<p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・1202試験に移行した11例のうち安全性解析対象症例は10例において発現した副作用は、白血球数減少（1例4件、いずれも非重篤）であった。</li> </ul> <p>〈有効性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性解析対象症例2例の最終評価時（投与後418週）におけるBPRS合計スコアの平均値は55.0であり、当該2例の臨床試験での最終評価時（投与後386週）の平均値49.0と比較して若干上昇していた。これは2例のうちの1例の悪化（BPRS合計スコア：55.0→66.0）に起因しているが、当該症例の悪化の理由は不明であった。</li> </ul>

[ノバルティスファーマ社内資料]

### 3. 製造販売後臨床試験（国内 1203 試験）

〈目的〉長期投与時の安全性、有効性及び CPMS-J の妥当性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内前期第Ⅱ相試験（国内 01 試験 <sup>2)</sup> ）後に継続提供又は治験外提供を受けていた治療抵抗性統合失調症患者
用法・用量	治験薬の継続提供終了時又は治験外提供終了時の本剤の用法・用量にて投与を開始し、投与中は臨床効果及び耐容性を考慮して、治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜増減する。
評価項目	安全性：副作用、臨床検査値等 有効性：精神症状（BPRS）等
投与症例数	2 例（製造販売後臨床試験移行例）
安全性解析対象症例数	2 例
有効性解析対象症例数	2 例
結果	〈安全性〉 ・1203 試験に移行した 2 例において本試験中に副作用は認められなかった。  〈有効性〉 ・有効性解析対象症例 2 例の最終評価時（投与後 432 週、416 週）における BPRS 合計スコアの平均値は 37.5 であり、当該 2 例の臨床試験での最終評価時（投与後 400 週、399 週）の平均値 37.0 と同程度であった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

### 4. 製造販売後臨床試験（国内 1301 試験<sup>6)</sup>）

〈目的〉継続投与期（長期投与時）における安全性、有効性及び CPMS-J の妥当性を検討する。

治療期：本剤投与開始から 24 週まで

継続投与期：24 週以降 192 週まで

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内第Ⅲ相試験（国内 1301 試験 <sup>6)</sup> ）に参加した治療抵抗性統合失調症患者
用法・用量	治療期：初回投与日には 12.5mg を 1 日 1 回朝投与。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、治験責任医師又は治験分担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する。漸増終了後は、臨床効果と耐容性を観察しながら、治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜増減する。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する。 継続投与期：治療期と同一用法・用量にて投与を開始し、投与量の増減は治験責任医師又は治験分担医師の効果と安全性の評価に基づく判断により行う。
評価項目	安全性：副作用、臨床検査値等 有効性：精神症状（BPRS）等
投与症例数	26 例（製造販売後臨床試験移行例）
安全性解析対象症例数	26 例
有効性解析対象症例数	26 例
結果	〈安全性〉 ・1301 試験から製造販売後臨床試験に移行した 26 例において本試験中に発現した副作用は 13 例 18 件であった。複数件認められた副作用は白血球数減少（2 件）で、いずれの副作用も重篤ではなかった。  〈有効性〉 ・有効性解析対象症例 26 例の本剤投与前と 1301 試験期間を含めた最終評価時の BPRS 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は $-17.8 \pm 14.8$ であり、治験期間での BPRS 合計スコアの変化量 $-17.2 \pm 13.8$ と同程度であった。

5. クロザリル患者モニタリングシステム（CPMS-J）の遵守状況

- いずれの製造販売後臨床試験でも、本剤の安全確保策である CPMS-J の妥当性を検討した。
- 投与中止基準（白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>未満、又は好中球数 1,500/mm<sup>3</sup>未満）の逸脱は、いずれの試験でも認められなかった。しかし、「検査期間が許容範囲を超える」等の重大な違反が 4 件認められ、これらの違反は、患者の来院スケジュールと検査頻度の管理が徹底されていないことが要因と考えられたため、当該施設に設置されていなかった治験コーディネーターを配置する等の再発防止策が講じられ、その後、同様の違反は発生していない。その他の違反は報告データの誤記や報告の失念等であったが、医療機関に対する注意喚起や CPMS-J センターからの警告により再発は防止された。
- 本邦では本剤を使用するすべての患者を対象に、CPMS-J で規定された頻度にて血液検査を実施し CPMS-J センターに報告することが義務づけられている。CPMS-J 違反数の推移を下表に示す。

CPMS-J 違反数の推移

年	登録医療機関数	登録患者数	処理件数	検査未実施件数	報告遅延件数	その他	血糖警告数*
2009	29	50	333	0	1	1	1
2010	106	252	6,216	2	36	0	9
2011	162	612	15,190	6	139	2	5
2012	201	1,298	30,506	10	198	1	2
2013	258	2,088	47,610	12	248	1	3
2014	313	2,975	64,917	18	213	2	2
2015	334	4,005	82,609	22	248	3	1
2016	381	5,057	98,397	27	225	0	12
計	381	5,057	345,778	97	1,308	10	35

- これまで医療機関より 345,778 件の検査報告があったが、期日までに検査が実施されなかった「検査未実施」による違反は 97 件（0.028%）であった。なお、その他、重要と思われる違反についても CPMS-J センターにより詳細な調査が行われ、該当医療機関にはクロザリル適正使用委員会による注意喚起レターの発送や CPMS-J センターによる説明会等を行っている。その結果、該当医療機関での違反状況は是正され、同じ医療機関で同じ違反は発生していない。

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非定型抗精神病薬：リスペリドン、オランザピン、クエチアピンフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩等  
 定型抗精神病薬：クロルプロマジン塩酸塩、ハロペリドール、モサプラミン塩酸塩等

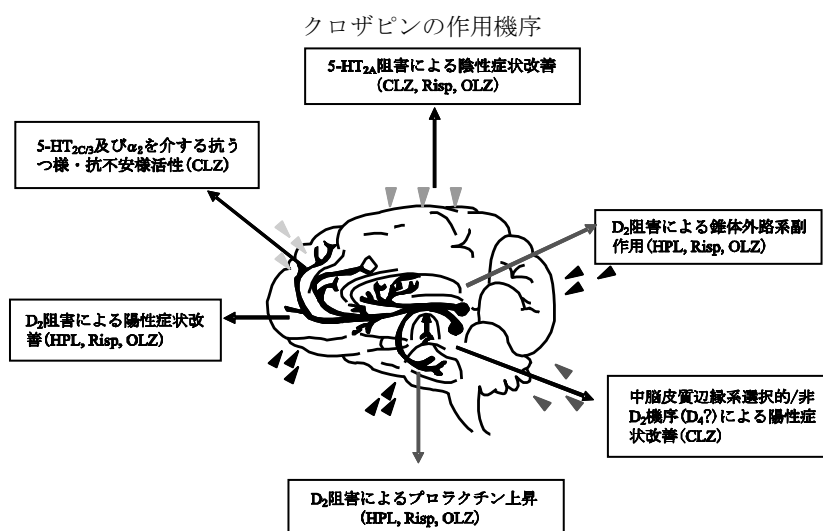
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### VI-2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

◆作用部位：中脳辺縁系及び大脳皮質

◆作用機序：クロザピンの詳細な作用機序は不明であるが、ドパミン  $D_2$  受容体遮断作用に依存しない中脳辺縁系ドパミン神経系に対する選択的抑制が考えられる。<sup>7)</sup>



\*CLZ：クロザピン、Risp：リスペリドン、OLZ：オランザピン、HPL：ハロペリドール

クロザピンは前頭皮質 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害を介し陰性症状を改善する。また、中脳辺縁系に選択的な非  $D_2$  機序を介し陽性症状を改善し、大脳皮質 5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、 $\alpha_2$  受容体阻害を介し抗うつ様・抗不安様効果を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ハロペリドール、リスペリドン、クロロプロマジン及びオランザピンでは、行動薬理的な治療活性及び副作用症候（カタレプシー誘発、プロラクチン上昇等）の作用強度は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体親和性と相関する。これに対しクロザピンは、治療活性が示される一方で副作用症候は検出されないことが多く、D<sub>2</sub> 受容体親和性とは相関しない。クロザピンは、D<sub>2</sub> 受容体親和性が極めて弱い抗精神病薬と考えられた<sup>7)</sup>。

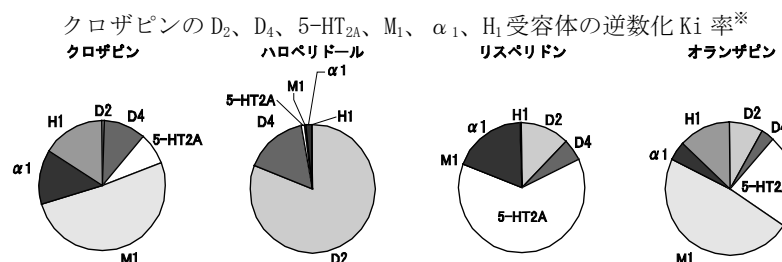
(1) 受容体親和性 (*in vitro*)<sup>8) 9)</sup>

クロザピンは 5-HT<sub>2A</sub> 受容体、ドパミン D<sub>4</sub> 受容体に高い親和性を示し、また、ムスカリン M<sub>1</sub>、アドレナリン α<sub>1</sub>、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対しても高い親和性を示したが、D<sub>2</sub> 受容体に対する親和性は他の受容体と比較すると極めて低かった。

クロザピンの D<sub>2</sub>、D<sub>4</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、M<sub>1</sub>、α<sub>1</sub> 並びに H<sub>1</sub> 受容体 Ki 値 (nM)

	D <sub>2</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	M <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>
CLZ	125±20	9±1, 21±2	12±3	1.9±0.4	7±4	6±2
Hal	1±0.04	5±0.5	78±22	1,475±300	46±6	3,630±85
Risp	3±0.1	7±1	0.6±0.2	>10,000	2±0.1	155±35
OLZ	11±2	27±3	4±0.4	1.9±0.1	19±1	7±0.3

CLZ : クロザピン、Hal : ハロペリドール、Risp : リスペリドン、OLZ : オランザピン (平均値±標準誤差)



※薬物ごとに Ki (阻害定数) 値の逆数を算出し、それらの総和に対する割合をその受容体の逆数化 Ki 率として示した。

(2) 陽性症状の治療活性 (マウス、ラット、サル)

クロザピンは、陽性症状の治療活性を評価・予測する動物モデルにおいて、ドパミンアゴニストにより惹起される climbing (よじのぼり行動)、片側線条体破壊動物の circling (回転行動) 及び運動活性 (LMA : locomotor activity) 亢進、自発運動活性 (SMA : spontaneous locomotor activity) 並びにラットやサルの条件回避反応 (CAR : conditioned avoidance response) に拮抗又は抑制を示した。

陽性症状モデルにおけるクロザピンの薬効用量

行動指標	アゴニスト	ID <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>	用量	投与経路	動物種
Climbing <sup>10)</sup>	アポモルフィン	ID <sub>50</sub>	22.5mg/kg	p. o.	マウス
Circling <sup>10)</sup>	アポモルフィン	ID <sub>50</sub>	12.2mg/kg	p. o.	ラット
LMA 亢進 <sup>10)</sup>	d-アンフェタミン	ID <sub>50</sub>	21.5mg/kg	p. o.	ラット
LMA 亢進 <sup>11)</sup>	メタンフェタミン	ID <sub>50</sub>	2.5mg/kg	p. o.	マウス
SMA <sup>11)</sup>	—	ED <sub>50</sub>	6.7mg/kg	p. o.	マウス
CAR 反応 <sup>12)</sup>	—	ED <sub>50</sub>	21.3mg/kg	p. o.	ラット
CAR 反応 <sup>13)</sup>	—	ED <sub>50</sub>	19.6mg/kg	p. o.	サル

(ID<sub>50</sub> : 拮抗、ED<sub>50</sub> : 抑制)

(3) 錐体外路症状と血中プロラクチン上昇

クロザピンは、ドパミン作動薬 (アポモルフィン、d-アンフェタミン、メタンフェタミン) で誘発される常同行動を殆ど抑制せず、カタレプシーやジストニアも惹起せず、また、血中プロラクチン上昇作用も極めて弱いことが示された。

クロザピンの錐体外路症状と血中プロラクチン上昇の発現用量

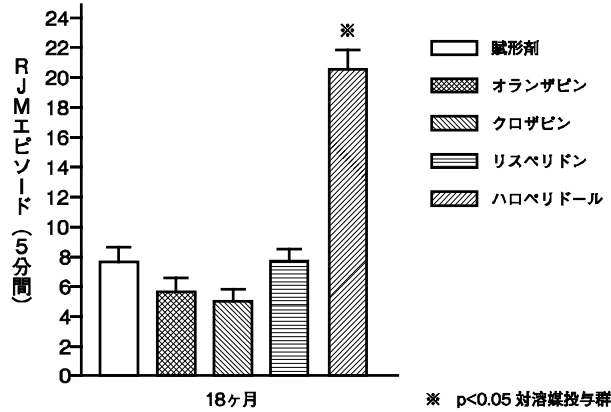
	行動指標	アゴニスト	ID <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>	用量	投与経路	動物種
錐体外路症状	常同行動 <sup>10)</sup>	アポモルフィン	ID <sub>50</sub>	78.8mg/kg	p. o.	マウス
	常同行動 <sup>10)</sup>	アポモルフィン	ID <sub>50</sub>	>100mg/kg	p. o.	ラット
	常同行動 <sup>14)</sup>	d-アンフェタミン	ID <sub>50</sub>	>30mg/kg	s. c. / i. p.	ラット
	常同行動 <sup>11)</sup>	メタンフェタミン	ID <sub>50</sub>	>100mg/kg	p. o.	マウス
	カタレプシー <sup>10)</sup>	—	ED <sub>50</sub>	161.2mg/kg	p. o.	マウス
	ジストニア <sup>15)</sup>	—	閾値	>25mg/kg	i. m.	サル
血中プロラクチン <sup>16)</sup>	—	—	—	30mg/kg	i. p.	ラット

(ID<sub>50</sub> : 拮抗、ED<sub>50</sub> : 抑制)

(4) 遅発性ジスキネジア惹起作用 (ラット)<sup>17)</sup>

ラットにおいて遅発性ジスキネジアの指標である RJM (Repetitive Jaw Movement: 反復顎運動) の評価と線条体 D<sub>2</sub> 受容体占拠率の検討を行った結果、本剤は RJM に影響を及ぼさず、また本剤 (12.2mg/kg/日、経口) の線条体 D<sub>2</sub> 占拠率は 58% であった。本剤に遅発性ジスキネジア惹起作用が認められなかったことと、線条体 D<sub>2</sub> 受容体占拠率の低さに関連があると考えられた。

クロザピンの RJM 誘発効果

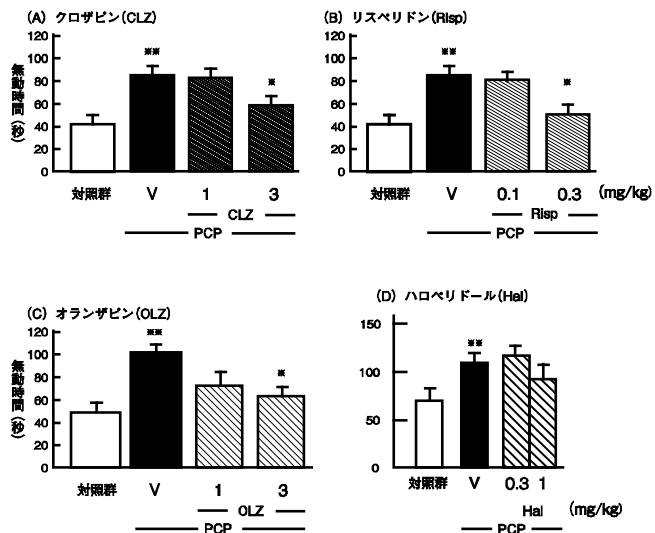


平均値±標準誤差、ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定 (n=6)

(5) 陰性症状の治療活性 (マウス)<sup>18) 19)</sup>

マウスの強制水泳課題を用いた陰性症状モデルにおいて、フェンサイクリジン (PCP) の反復投与により無動時間は対照群に比し有意に延長したが、この PCP 誘発無動時間は本剤 (3mg/kg 経口) により有意に短縮された。

マウスの強制水泳試験における PCP 誘発無動時間延長に対する作用



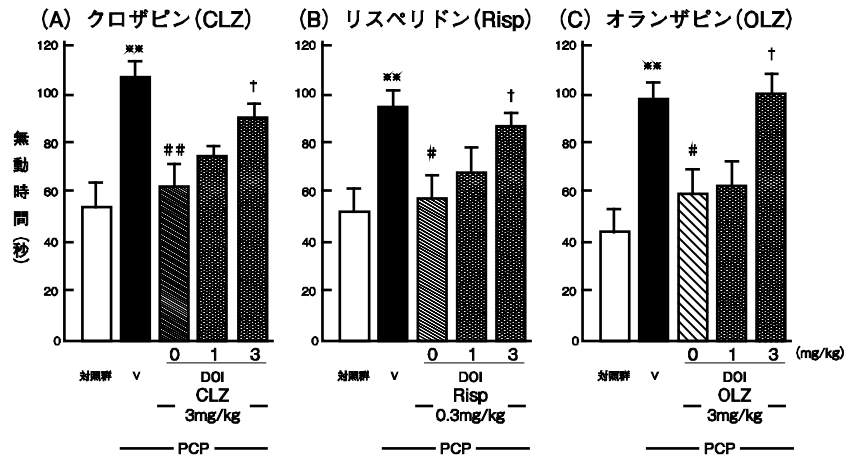
ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定。(各群 n=10)

V : PCP+溶媒処置群、\*\* : p<0.01 対対照群、\* : p<0.05 対 V 群

※フェンサイクリジン (PCP) は、ヒトにおいて幻覚、妄想、感情鈍麻、意欲低下などの統合失調症様の症状を惹起することが知られている。マウスにおいて、PCP の連続皮下投与により、無動時間が有意に延長することから、統合失調症の陰性症状モデルとして用いられる。

また、本剤の無動時間の短縮効果は 5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体作動薬 DOI<sup>\*</sup>により阻止されたことから、本剤の陰性症状に対する作用機序として 5-HT<sub>2A/2C</sub> 受容体の関与が示唆された。  
 ※(±)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane

PCP 誘発無動時間の短縮効果に対する DOI の影響



(平均値±標準誤差)

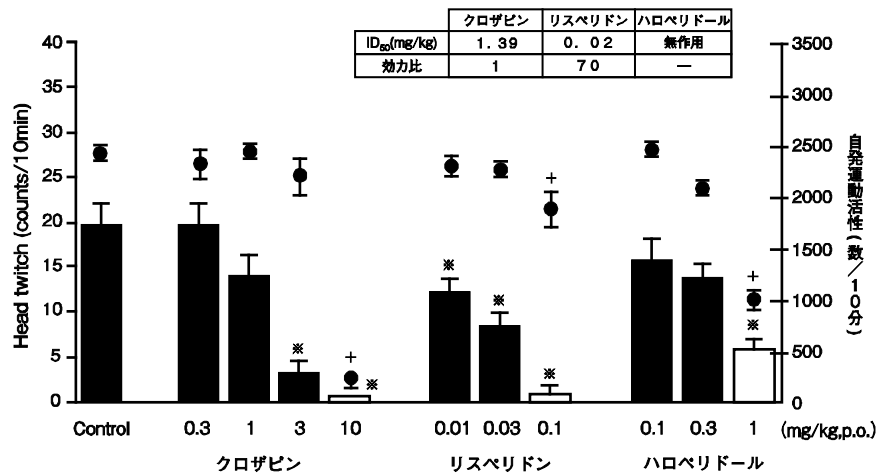
ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定 (各群 n=10~15) V: PCP+溶媒処置群

#, ##: p<0.05, p<0.01; 対 V 群, \*\*: p<0.01; 対照群, †: p<0.05 対 DOI3mg/kg 投与群

(6) 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害作用 (マウス)<sup>20)</sup>

5-HT<sub>2A</sub> 受容体作動薬 DOI 誘発のマウスの head twitch (首振り運動) 反応及び非特異的作用を除外するため自発運動活性に対する本剤の作用を検討した結果、DOI 誘発の head twitch 反応はクロザピンの最大投与群で非特異的に抑制されるため、これを除外して求めた ID<sub>50</sub> は 1.39mg/kg であった。クロザピンは特異的な 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害作用を有することが示された。

マウスの DOI 誘発 head twitch 反応に対するクロザピンの特異的抑制作用



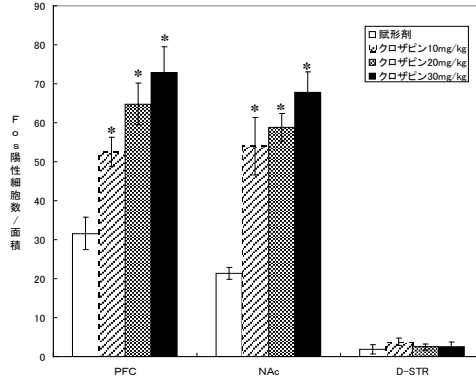
(平均値±標準誤差)

縦軸左: head twitch 数 (■)、縦軸右: 自発運動活性 (●)。※: head twitch 反応抑制、(+): 最大投与群で自発運動活性低下。Dunnett's 多重比較検定 (等分散)、ノンパラメトリック Dunnett 型検定 (不等分散) (各群 n=8)

(7) 脳内 Fos 蛋白発現領域 (ラット) <sup>21) 22)</sup>

ラットの Fos 蛋白陽性細胞を指標として、本剤の脳内作用部位を検討した結果、本剤 (10, 20, 30mg/kg 皮下) 投与により、前頭前野大脳皮質 (PFC) と側坐核 (NAc) の Fos 陽性細胞数が用量依存的に増加したが、背外側線条体 (D-STR) には無作用であったことから、本剤の脳内作用部位は主に PFC と NAc であり、錐体外路症状に関連する D-STR へはほとんど作用しないことが示された。

クロザピン皮下投与後の PFC、NAc、D-STR の Fos 蛋白陽性細胞数



(平均値±標準誤差)

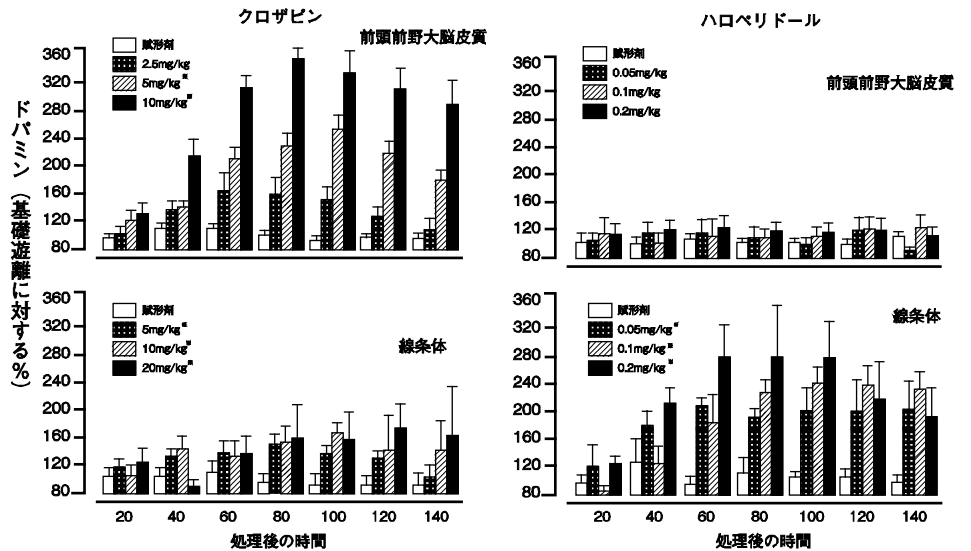
\* : p<0.05 ; 賦形剤群

ANOVA 後の Newman-Keuls 多重比較検定 (各群 n=4~6)

(8) 細胞外ドパミン濃度上昇作用 (ラット) <sup>23)</sup>

ラットに本剤 (2.5, 5, 10mg/kg 又は 5, 10, 20mg/kg 皮下) 投与後の前頭前野大脳皮質 (PFC) と線条体 (D-STR) の細胞外ドパミン濃度を *in vivo* マイクロダイヤリシス法で検討した結果、クロザピンは前頭前野大脳皮質における細胞外ドパミン濃度上昇作用を示したが、線条体に対する作用は軽微であった。

クロザピンの前頭前野大脳皮質と線条体の細胞外 DA 濃度に対する作用



\*p<0.01 (平均値±標準誤差) ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定。PFS (n=6)、STR (n=4)



(9) 抗不安様・抗うつ様活性 (*in vitro*)

1) 不安・うつに関連する受容体親和性

クロザピンの不安・うつに関連すると考えられる受容体 (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> 及び  $\alpha_2$  受容体) に対する Ki 値は、5-HT<sub>2C</sub> 受容体と  $\alpha_2$  受容体に高い親和性を示した。<sup>8)</sup>

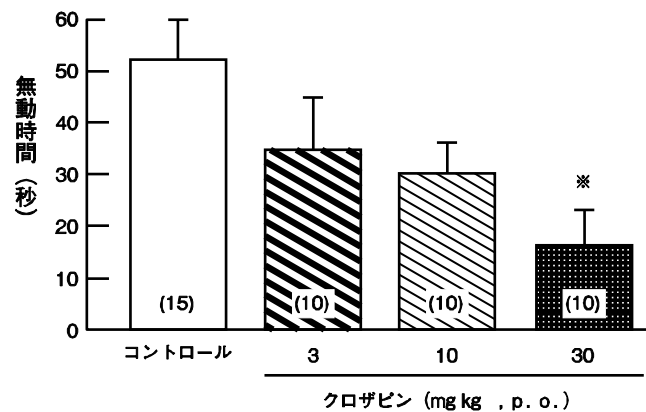
クロザピンの 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> ならびに  $\alpha_2$  受容体の Ki 値

	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	5-HT <sub>3</sub>	$\alpha_2$
クロザピン	70	1,200	980	8	69	8
ハロペリドール	7,930	>10,000	6,950	3,085	>1,000	360
リスベリドン	490	1,325	100	26	>10,000	3
オランザピン	>1,000	1,355	800	11	57	230

2) 強制水泳による抗うつ様効果 (マウス)<sup>19)</sup>

マウスを用いた強制水泳による本剤の効果を検討した結果、本剤 (3, 10, 30mg/kg 経口) 投与により用量依存的に無動時間が短縮し、30mg/kg で有意であった。

マウスの強制水泳における無動時間に対するクロザピンの効果



(平均値 ± 標準誤差) ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定。\*p<0.01 (対照群)

3) 水槽内回転かご運動による抗うつ効果 (ラット)<sup>13)</sup>

ラットを用いた水槽内回転かご運動での回転数を不安指標として本剤の効果を検討した結果、本剤 (5.0, 10.0mg/kg) は回転数を有意に増加させ、イミプラミン、フルオキセチンと同様の抗うつ様効果を有することが示された。

水槽内絶望状況下におけるラットの回転かご運動に対するクロザピンの作用

薬物 (投与経路)	用量 (g/kg)	5 分間の強制回転かご運動 (回転数)	
		対照群	投与群
クロザピン (i. p.)	2.5	2.8 ± 0.6	4.8 ± 1.6
	5.0	2.8 ± 0.6	14.4 ± 4.3**
	10.0	2.8 ± 0.6	22.3 ± 3.3***
ハロペリドール (s. c.)	0.031	1.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4
	0.062	1.8 ± 0.5	0.9 ± 0.2
	0.125	1.8 ± 0.5	0.5 ± 0.3
イミプラミン (i. p.)	30.0	1.5 ± 0.3	26.7 ± 7.4***
フルオキセチン (i. p.)	400	4.9 ± 0.7	13.1 ± 1.1***

\*p<0.05, \*\*p<0.01 (対照群) 各群 n=12、グループ化 t-test (平均値 ± 標準誤差)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

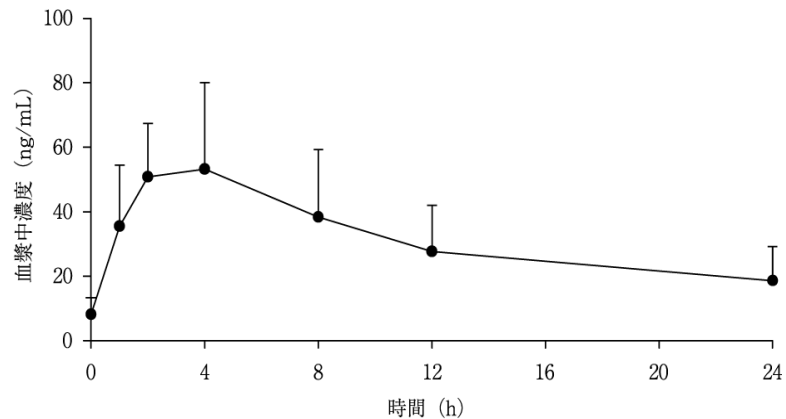
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1. 単回投与試験

##### 1) 国内 1201 試験<sup>3)</sup>

日本人治療抵抗性統合失調症患者 10 例に、本剤 25mg を単回経口投与したときの血漿中クロザピン濃度推移及びその際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

(測定法：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法)



(平均値±標準偏差、n=10)

日本人治療抵抗性統合失調症患者にクロザピン錠25mg単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

クロザピン錠 25mg 単回投与後の血漿中未変化体薬物動態パラメータ

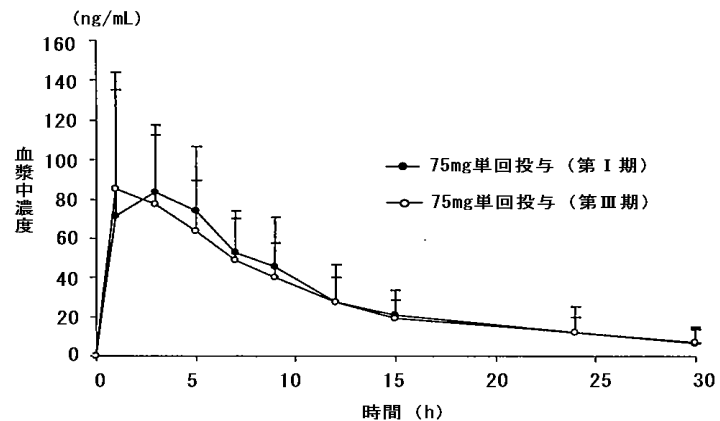
Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
62±24	3.1±2.1	761±349	16±7.2

(平均値±標準偏差、n=10)

##### 2) 海外 31 試験<sup>24)</sup>

外国人統合失調症男性患者 16 例を対象にクロザピン 75mg を単回経口投与（第Ⅰ期）後、漸増法により維持量を設定し最低 6 日間反復投与（第Ⅱ期）し、その後 7 日間の休薬期間を経た後、再度 75mg を単回投与（第Ⅲ期）したときの第Ⅰ期及び第Ⅲ期における血漿中薬物濃度推移は次図のとおりであった。第Ⅰ期の Cmax 及び AUC<sub>0-48</sub> はそれぞれ 105±57mg/mL 及び 965±445ng·h/mL であり、第Ⅲ期においてもほぼ同様の値を示した。

(測定法：HPLC/UV 法)



(平均値±標準偏差、n=16)

外国人統合失調症患者に対しクロザピン 75mg 単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

クロザピン75mg単回投与時の血漿中未変化体薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
第Ⅰ期	1,040±607	105±57	2.75±1.77
第Ⅲ期	965±445	102±39	1.88±1.45

(平均値±標準偏差、n=6)

2. 反復投与試験

1) 国内 01 試験<sup>2)</sup>

日本人治療抵抗性統合失調症患者 8 例を対象に、クロザピン 50mg を単回投与後、漸増法により 50、100 及び 150mg をそれぞれ 1 日 2 回 8 日間の反復経口投与を行い、投与 8 日目の血漿中濃度を測定したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。  
(測定法：HPLC/UV 法)

日本人統合失調症患者のクロザピン単回及び反復投与後の血漿中未変体薬物動態パラメータ

投与法・投与量		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
単回投与	50mg (n=8)	168±56	1.8±1.4	908±166	1,260±224	16±4.5
反復投与 1日2回 8日間	50mg (n=8)	453±167	1.8±1.0	3,540±1,590	-	15±5.1
	100mg (n=7)	728±277	4.7±8.5	5,440±2,610	-	16±9.0*
	150mg (n=3)	1,140±363	1.3±0.6	7,820±3,780	-	14±4.4

(平均値±標準偏差、\* n=6)

2) 海外 28 試験

外国人統合失調症男性患者 12 例にクロザピン 37.5mg、75mg 及び 150mg をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの投与 6 日目、7 日目及び 8 日目の血漿中トラフ濃度並びに 7 日目の定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、測定した期間を通じほぼ一定の値を示した。反復投与開始 6 日目には定常状態に達していると考えられ、定常状態時の薬物動態は、線形性を示すと考えられた。

(測定法：HPLC/UV 法)

外国人統合失調症患者に対しクロザピン 37.5mg、75mg 及び 150mg を反復投与したときの投与 6、7、8 日目における血漿中トラフ濃度

投与量	血漿中トラフ濃度 (ng/mL)			
	6日目	7日目		8日目
	0h	0h	12h	0h
37.5mg 1日2回	66.7±79.1	58.8±68.4	54.1±66.9	65.5±74.6
75mg 1日2回	122±157	114±129	105±128	116±131
150mg 1日2回	234±224	227±244	213±221	-

(平均値±標準偏差、n=12)

外国人統合失調症患者に対しクロザピンを 1 日 2 回反復投与したときの 7 日目の薬物動態パラメータ

	Tmax (h)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)
37.5mg 1日2回	1.33±0.62	962±872	133±81.3
75mg 1日2回	1.00±0.37	2,060±1,790	297±184
150mg 1日2回	1.88±0.86	3,950±2,870	519±294

(平均値±標準偏差、n=12)

[ノバルティスファーマ社内資料]

3. 高齢者における薬物動態<sup>25)</sup>

高齢患者 (65 歳以上) を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

外国人統合失調症患者 148 例 (平均年齢 30.8±8.9 歳) を対象に、12.5mg から 700mg の範囲の投与量で本剤を経口投与したときの投与量と体重で標準化した血漿中薬物濃度を層別解析した結果、本剤の血漿中濃度は加齢とともに上昇傾向にあり、45~54 歳 (15 例) の患者の血漿中濃度は、18~26 歳 (60 例) 及び 27~35 歳 (50 例) の患者より有意に高い (P<0.01) ことが示唆された。

(測定法：HPLC/UV 法)

#### 4. 喫煙の影響

喫煙の影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施していないが、本剤の代謝に肝臓中 CYP1A2 が関与していること、またこの分子種は喫煙により誘導されることから、本剤の薬物動態は喫煙により影響されると考えられる。

外国人統合失調症患者 148 例（男 94 例、女 54 例、平均年齢 30.8±8.9 歳）について喫煙の影響を解析した結果より、投与量と体重で標準化した血漿中薬物濃度は、非喫煙の男性患者に比べて喫煙習慣を有する男性患者で約 68%と、喫煙により血漿中濃度は低くなる傾向が示唆された<sup>25)</sup>。また、喫煙習慣はあるが、喫煙を中止した外国人統合失調症患者 11 例では、喫煙中止前の本剤の血漿中濃度は 550±160ng/mL であったのに対し、喫煙中止後では 993±713ng/mL と平均 71.9%上昇した<sup>26)</sup>。

(測定法：HPLC/UV 法)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1. 食事の影響（海外 31 試験<sup>24)</sup>）

外国人統合失調症患者 7 例を対象にクロザピン 75mg (25mg 錠×3) を空腹時あるいは食後に単回経口投与した結果、空腹時の Cmax 及び AUC<sub>0-48</sub> は食後投与時とほぼ同じ値を示しており、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんどないと考えられた。

空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

投与条件	投与量(mg)	Tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
空腹時	75	2.4±1.5	122±56	1,130±568	9.1±3.1
食後	75	2.1±1.6	120±49.3	1,160±586	11.4±6.7

(平均値±標準偏差 n=7)

##### 2. 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項を参照のこと。

1) 外国人統合失調症患者を対象として薬物相互作用を検討した結果、クロザピン単独投与時と比較して、CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンと併用投与時の血漿中クロザピンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍及び 2.8 倍に上昇した<sup>27)</sup>。消失半減期はフルボキサミンの併用により 15.5 時間から 28.7 時間に延長した。また、CYP3A4 誘導能を有するカルバマゼピンの併用により、クロザピンの血漿中濃度は 32~64%減少した<sup>28)</sup>。

2) 外国人統合失調症患者 168 例を対象として本剤を投与した際の TDM データを層別解析し、他剤との薬物相互作用を検討した結果、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、フルニトラゼパム、ニトラゼパム）及び CYP2D6 を阻害する薬剤（アミトリプチリン、クロミプラミン、クロルプロマジン、ハロペリドール、レボメプロマジン、ペルフェナジン）との併用により、本剤の薬物動態はほとんど影響を受けなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

#### Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

##### (1) 解析方法

該当資料なし

##### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

##### (3) 消失速度定数

該当資料なし

##### (4) クリアランス

外国人統合失調症患者 12 例にクロザピン 75mg を 1 日 2 回反復投与したときの全身クリアランスは 53.3±29.3 (L/hr) であった<sup>29)</sup>。

##### (5) 分布容積

外国人統合失調症患者 10 例にクロザピン 25mg 静脈内及び 200mg を経口単回投与した時の定常状態における平均分布容積は 1.6±1.1 (L/kg) であった<sup>30)</sup>。

##### (6) その他

該当資料なし

### VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

##### <参考>

##### 1. 性別

日本人統合失調症患者 17 例（男性 11 例、女性 6 例）にクロザピンを反復経口投与し、投与量で補正した投与後 6 時間までの AUC を比較した結果、男性患者延べ 18 例で AUC の平均値が 31.6[ng・h/mL]/mg であったのに対し、女性患者延べ 10 例では AUC の平均値が 52.7[ng・h/mL]/mg と、女性患者群における血漿中濃度は男性患者群の約 1.7 倍高い値が示された。  
[ノバルティスファーマ社内資料]

##### 2. 人種（外国人データを含む）

反復投与時の薬物動態について、海外試験と国内試験のデータを用いて、人種間で薬物動態に差異があるかどうかと比較され他結果、投与量当たりの最高血中濃度の平均値は日本人で 7.05[ng/mL]/mg であったのに対し、白人、黒人及びその他の人種では 3.39～4.90[ng/mL]/mg となるなど、白人、黒人及びその他の人種と比較して日本人では高い傾向にあることが認められた。  
[ノバルティスファーマ社内資料]

### VII-4. 吸収

1) 吸収部位：該当資料なし

2) 吸収率：該当資料なし

##### <参考：動物データ（ウサギ、サル）>

ウサギ及びサルに <sup>14</sup>C クロザピンを非絶食下に単回経口及び静脈内投与したときの放射能の AUC と投与量を用いて算出した吸収率はそれぞれ 90.2%及び 91.0%であった。

3) 腸肝循環：該当資料なし

##### <参考：動物データ（ラット）>

<sup>14</sup>C クロザピン 5mg/kg をラットに非絶食下で経口投与し、投与後 12 時間まで採取した胆汁を、別の胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に投与した場合、投与後 24 時間までに投与総放射エネルギーの 1.6%が胆汁中に、20.1%が尿中に排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能の 21.7%は再吸収されると考えられた。

4) バイオアベイラビリティ

外国人統合失調症男性患者 10 例に、クロザピン 25mg を静脈内投与及び 200mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 27±21%であった<sup>30)</sup>。

### VII-5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

通過する。

外国人統合失調症患者にクロザピンを投与し、PET\*による大脳基底核の D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> 受容体占有率を検討した試験において、それぞれの受容体への占有が認められており、クロザピンは血液-脳関門を通過すると考えられる<sup>31)</sup>。

※PET=positron emission tomography：ポジトロン CT、陽電子 [ポジトロン] 放出 (型) 断層撮影 (法)

(2) 血液-胎盤関門通過性

移行する。

外国人統合失調症患者（31歳女性）において、分娩9週前よりクロザピン50mg/日服用し、分娩当日HPLC法で測定した胎児血漿中濃度は27ng/mL、羊水中濃度は11.6ng/mL、母体血漿中濃度は14.1ng/mLであった<sup>32)</sup>。

<参考：動物データ（ラット）>

妊娠6日目のラットに、<sup>14</sup>Cクロザピンを5mg/kg/日反復経口投与したときの妊娠10、13、15日目の胎盤、羊水及び胎児の放射能濃度は、それぞれ母動物の血液中濃度の1.1~2.6倍、1/2以下、1/3~ほぼ同程度で推移した。

<sup>14</sup>Cクロザピンを妊娠中のラットに5mg/kg/日を反復経口投与したときの血液、胎盤、羊水、胎児中の放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度 (μg-eq/g)				
	妊娠10日目 (投与5回目)	妊娠13日目 (投与8回目)	妊娠15日目 (投与10回目)		
			2時間	24時間	48時間
血液	2.45±0.96	0.810±0.515	3.13±0.67	0.977±0.697	0.306±0.363
胎盤	—	2.13±0.72	3.53±3.32	0.520±0.470	0.334±0.203
羊水	1.26*	0±0	1.16±1.40	0.116±0.200	0.075±0.129
胎児	0.666±0.329**	0.399±0.261	2.14±2.14	0.177±0.174	0±0

平均±標準偏差 (n=3)、—：胎児と共に測定、\*n=1、\*\*胎盤を含む

(3) 乳汁への移行性

移行する。

外国人統合失調症患者（31歳女性）において分娩1週後、クロザピン100mg/日投与後のクロザピン未変化体の血漿中濃度及び母乳中濃度は、それぞれ41.4ng/mL及び115.6ng/mLであった<sup>32)</sup>。

<参考：動物データ（ラット）>

分娩後8~12日目の授乳期ラットに<sup>14</sup>Cクロザピンを5mg/kg単回経口投与したときの平均乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与後の授乳中放射能は、投与後8時間で最高濃度に達し、最高血漿中濃度の1.3倍であった。

<sup>14</sup>Cクロザピンを授乳中ラットに5mg/kg単回経口投与したときの乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

マトリックス	Cmax (μg-eq/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (μg-eq·h/mL)
乳汁	1.82(1.3)	8	8.3	28.2(1.2)
血漿	140	1	22	2.6

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ（マウス、ラット）>

<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>Cクロザピンをマウスあるいはラットに経口投与した場合、いずれの動物においても投与後1時間では肝臓、腎臓、肺、脾臓等において他の臓器・組織に比べて高い放射能が認められた。投与後24~96時間では肝、腎、副腎等に放射能の残存が認められるものの、投与初期の濃度の1/5~1/10又はそれ以下に低下した。

[ノバルティスファーマ社内資料]

(6) 血漿蛋白結合率

<sup>3</sup>H標識クロザピン0.1μg/mLでのヒト血漿蛋白結合率は平均90.9%、ヒト血清アルブミン結合率は83.4%であった（超遠心法：外国人データ）。

<参考：in vitro>

クロザピン100ng/mLでの血漿蛋白結合率は91%であった。

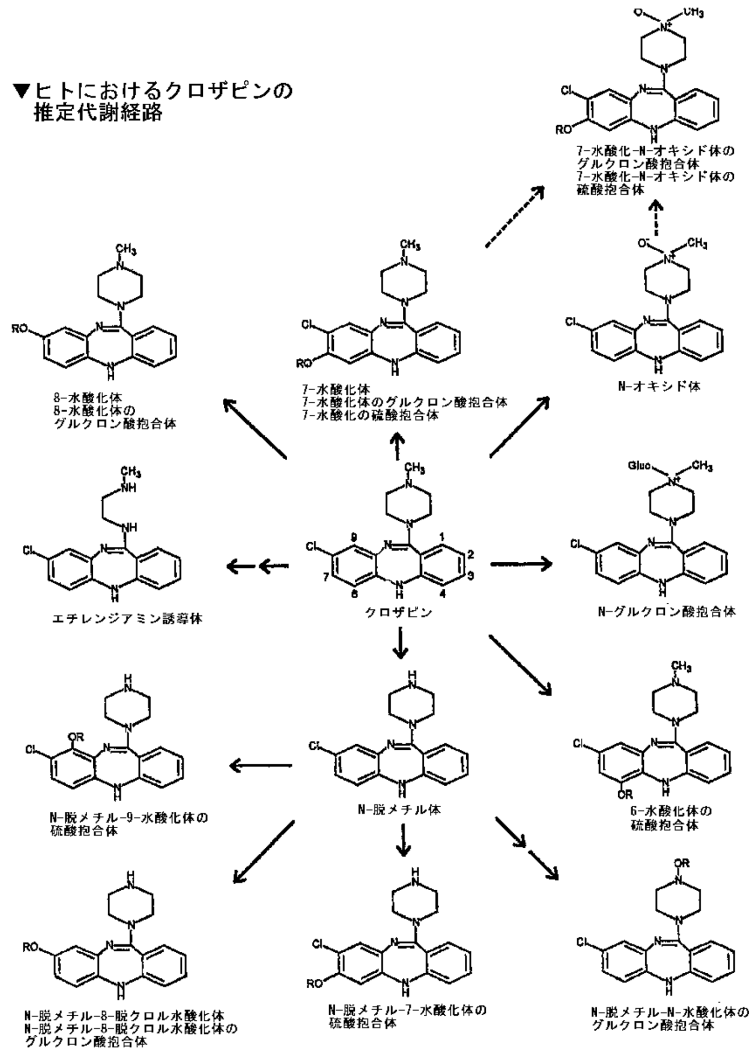
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位：肝臓

2) 代謝経路：体内に移行したクロザピンのほとんどが代謝され、ヒトにおいては N-脱メチル化反応及び N-酸化反応とそれに続く抱合反応が主たる代謝経路であった<sup>33)</sup>。

外国人健康成人男性に <sup>14</sup>C 標識クロザピン 50mg を単回経口投与したときの投与後 2~4 時間の血液中未変化体及び代謝物組成を検討した結果、回収された放射能（血中放射能の 31.5%）から、N-脱メチル体の水酸化体、N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体、N-脱メチル水酸化体のグルクロン酸抱合体、N-脱メチル水酸化体の硫酸抱合体、7-水酸化体の硫酸抱合体、7-水酸化体、未変化体及び構造が決定されていない代謝物が検出され、これらが総放射能の 17.4%（可溶画分放射能の 55.3%）を占めた<sup>34)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

クロザピンは主に肝薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP1A2、3A4) で代謝される。クロザピン 25mg を単回投与後の血漿中濃度は、未変化体が最も多く、代謝物としては N-脱メチル体及び N-オキシド体が認められる<sup>35)</sup>。N-脱メチル体及び N-オキシド体の AUC<sub>0-24</sub> は、それぞれ未変化体の 32% 及び 9% であった<sup>3)</sup>。N-脱メチル体への代謝には CYP1A2 及び CYP3A4、N-オキシド体への代謝には CYP3A4 が関与していると考えられる。なお、生体内でのクロザピンの代謝には CYP2D6 や CYP2C19 はほとんど関与しないと推察されている<sup>36)</sup>。

ヒト肝ミクロソームによるクロザピンの代謝と各 CYP 活性の相関性

代謝反応	基質濃度 (μmol/L)	相関係数*				
		CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
N-脱メチル化	20	0.64**	0.08	0.39	0.18	0.80**
	300	0.62*	0.04	0.35	0.29	0.79**
N-酸化	20	0.54*	0.06	0.40	0.26	0.82**
	300	0.47	0.11	0.35	0.28	0.80**

※各代謝物の生成量と各種 CYP 活性をもとに解析  
有意な相関性あり \*P<0.05、\*\*P<0.01、F-test

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

肝において約 50% が初回通過効果を受け代謝される<sup>37)</sup>。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトの主要代謝物である N-脱メチル体及び N-オキシド体の D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>2</sub>、M 及び α<sub>1</sub> 各受容体に対する IC<sub>50</sub> 値の結果から、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>2</sub> 受容体に対する N-脱メチル体の IC<sub>50</sub> 値はクロザピンとほぼ同程度であり、D<sub>1</sub>、M 及び α<sub>1</sub> 各受容体の受容体親和性はクロザピンの 1/5 ~ 1/17 程度であった。N-オキシド体の受容体親和性はいずれも極めて低かった (*in vitro*)<sup>1)</sup>。また、マウスを用いた DOI\*誘発 head twitch (首振り運動) 反応に対する抑制作用は、N-脱メチル体ではクロザピンの約 1/18、N-オキシド体では約 1/47 であり、DOI 誘発自発運動量増加に対する最小有効量はクロザピン 0.3mg/kg に対し、N-脱メチル体では 10mg/kg であったが、N-オキシド体では作用は認められなかった。

※(±)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane

VII-7. 排泄

①排泄部位及び経路

尿中及び糞中

外国人健康成人男性 6 例を対象に <sup>14</sup>C 標識クロザピン 50mg を単回投与したときの投与後 144 時間までの放射能は、尿中 49.0%、糞中 29.6% が排泄された。また、未変化体として尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 0.5% 及び 2.2% が排泄された<sup>38)</sup>。

<sup>14</sup>C-クロザピン 50mg 投与後 144 時間までの排泄率 (投与量に対する%) (n=6)

排泄経路	放射能の回収率 (投与した総放射能%)	未変化体の回収率 (投与量に対する%)
呼気	0	—
尿	49.0 ± 4.7	0.5 ± 0.3*
糞	29.6 ± 2.6	2.2 ± 0.7
計	78.6 ± 5.2	—

※0~72 時間の排泄率

②排泄率

「①排泄部位及び経路」参照

③排泄速度

該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし



VII-10.	特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11.	その他	該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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、かつクロザリル患者モニタリングサービス(Clozaril Patient Monitoring Service: CPMS)<sup>注)</sup>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。[2.3、8.1、11.1.1、11.1.2、11.1.4 参照]
- 1.2 本剤の投与に際しては、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に検討し、投与の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。
- 1.3 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。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、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。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.6、8.7、9.1.1、9.1.2、11.1.4 参照]
- 1.4 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。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。[8.6、8.7、9.1.1、9.1.2、11.1.4 参照]
- 1.5 無顆粒球症等の血液障害は投与初期に発現する例が多いので、原則として投与開始後18週間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こと。[8.11、11.1.1 参照]

注) 定期的な血液モニタリング等を実施し、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順

#### (解説)

- 1.1 本剤投与にあたっては、無顆粒球症等の重篤な副作用が発現することを考慮し、血液内科医、糖尿病専門医又は糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する内科医等との連携が十分である CPMS 登録医療機関、登録医師、登録薬剤師において、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投与される。
- 1.2 重篤な副作用発現の危険性を考慮し、本剤の投与開始後も本剤投与の要否を確認する。
- 1.3 記載どおり。
- 1.4 本剤投与に際しては、患者及び代諾者に対して本剤の有効性、危険性及び定期的な血液検査の必要性等について文書による同意を取得し、また糖尿病性ケトアシドーシス等の副作用が発現する可能性を十分に説明する。
- 1.5 無顆粒球症等の血液障害は投与開始から維持量設定までの期間に多く報告されているため、原則として投与開始後18週間は入院による医師の管理下で本剤の投与を行う。

### VIII-2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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  $4,000/\text{mm}^3$  未満又は好中球数が  $2,000/\text{mm}^3$  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)を投与中の患者 [10.1 参照]
- 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てんかん患者 [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、ノルアドレナリン) 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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) [10.1、13.2 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者ではアナフィラキシー等の重篤な副作用が発現する可能性がある。
- 2.2 このような患者では本剤投与後に無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられる。
- 2.3 CPMS で規定している白血球数及び好中球数のモニタリングは、無顆粒球症の発現予防及び発現時の早急な対応に必須であるため、CPMS を遵守できない患者は、安全性の観点から禁忌とした。
- 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た場合であっても、投与中止後に回復し、CPMS で定められた再投与検討基準に該当する場合には本剤の再投与を検討することができる。その際、再投与の可否についてCPMS で定められた血液内科医等に相談する必要がある。  
(参考)CPMS で定められた再投与検討基準
- ・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
  - ・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
- 本項は、令和3年6月3日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 (以下、薬生安通知) に基づき改訂した。

「XIII-2. その他の関連資料」の項参照

- 2.5、2.6 このような患者では、本剤投与により無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられる。
- 2.7 持効性抗精神病剤は血中から消失するまでに時間を要することから、これらの薬剤が投与されている患者では副作用発現に対し速やかに対応できない。
- 2.8 本剤は痙攣閾値を低下させるおそれがあることから、このような患者では痙攣発作が誘発されることが考えられる。
- 2.9、2.10 本剤の中枢神経抑制作用により、これらの患者の状態を悪化させることが考えられる。
- 2.11、2.12、2.13 記載どおり。
- 2.14 本剤は抗コリン作用を有するため、このような患者では症状が悪化することが考えられる。
- 2.15 本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により、 $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。なお、平成29年度第12回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、“(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)”を追記した。また、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬の併用に関する使用上の注意について、注意喚起レベルが異なることから、PMDAにて抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について公表文献等に基づく評価が行われ、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意と改訂することが適切と判断された。

- VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
- VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
- VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤の投与にあたっては、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が発現するおそれがあることから、CPMS に登録された医療機関・薬局において、登録医師・薬剤師によって、登録患者に対し CPMS の規定を遵守し、本剤の投与の可否を判断した後に投与すること。  
[1.1、2.3 参照]
- 8.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこと。  
[9.1.4、9.1.5、11.1.1 参照]
- 8.2.1 投与前（10 日以内）に血液検査を行い、白血球数が  $4,000/\text{mm}^3$  以上かつ好中球数が  $2,000/\text{mm}^3$  以上（下表①の範囲）であることを確認すること。
- 8.2.2 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。
- 8.2.3 白血球数が  $3,000/\text{mm}^3$  以上  $4,000/\text{mm}^3$  未満又は好中球数が  $1,500/\text{mm}^3$  以上  $2,000/\text{mm}^3$  未満を示した場合（下表②の範囲）は下表①の範囲に回復するまで、その後の血液検査を週 2 回以上行うこと。また、著しい減少傾向（直近の過去 3 週間以内の白血球数が最も高い値より  $3,000/\text{mm}^3$  以上減少した場合）を示した場合は、再検査を行うなど減少傾向の確認を考慮すること。
- 8.2.4 白血球数が  $3,000/\text{mm}^3$  未満又は好中球数が  $1,500/\text{mm}^3$  未満を示した場合（下表③の範囲）は、直ちに本剤の投与を中止した上で、CPMS で定められた血液内科医等に連絡し、下表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。
- 8.2.5 白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復しても CPMS で定められた再投与検討基準に該当しない限り本剤を再投与してはならない。再投与の可否については CPMS で定められた血液内科医等に相談すること。なお、再投与を行う場合、再投与開始から 26 週間は週 1 回の血液検査を行うこと。また、条件を満たした場合には、26 週以降は 2 週に 1 回、再投与開始から 52 週以降は 4 週に 1 回の血液検査とすることができる。本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。  
[2.4、9.1.3 参照]
- 8.2.6 下表③の基準以外により本剤の投与を中止又は終了した場合には、投与終了後 4 週間はそれまでと同じ頻度で血液検査を行うこと。
- 8.2.7 最初の 26 週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が 1 週間未満の場合には、その後の血液検査は中断前の頻度で行うことができる。ただし、1 週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より 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。
- ・ 下表①の範囲を維持
  - ・ 白血球数が  $4,000/\text{mm}^3$  未満  $3,500/\text{mm}^3$  以上かつ好中球数が  $2,000/\text{mm}^3$  以上となったが下表①の範囲に回復

表) 本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準

	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	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	又は 1,500 以上 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。

- 8.3 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 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、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満に回復した場合にのみ行うこと。
- 8.4 血小板減少症の報告があるので、血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 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。
- 8.5 感染症又は感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状）が発現した場合には、速やかに医師に連絡するよう、患者又は代諾者に注意を促すこと。また、感染症の症状又は徴候を認めた場合には、直ちに血液検査を行うこと。
- 8.6 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。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[1.3、1.4、9.1.1、9.1.2、11.1.4 参照]
- 8.7 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。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診療を受けるよう指導すること。[1.3、1.4、9.1.1、9.1.2、11.1.4 参照]
- 8.8 体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合には、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- 8.9 肝機能障害のある患者に投与する場合には、定期的に肝機能検査を行うこと。治療中に悪心、嘔吐、食欲不振等の肝機能障害を疑わせる症状があらわれた場合には、直ちに肝機能検査を行い、臨床上重要な検査値の上昇や黄疸が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査値が正常に回復するまで投与を再開しないこと。投与再開後は肝機能検査値の変動に十分注意すること。[9.3.2 参照]
- 8.10 眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.11 本剤は、原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行うが、本剤の有効性及び安全性が十分に確認され、以下の基準をすべて満たした場合には必要に応じて外来での治療に移行することができる。

- ・投与後 3 週間を経過し、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 の規定どおりの通院を支援できる者がいる場合。

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、退院の際に患者又は代諾者に十分説明すること。 [1.5 参照]

(解説)

8.1 記載どおり。

8.2 本剤投与による血液障害発現の予防及び発現時の対処を確実にかつ早急に実施する必要があるため CPMS に規定した血液モニタリングにおける検査頻度、投与中止、再投与等の基準を示すとともに、血液障害がみられた場合には直ちに適切な処置を行うよう注意を喚起した。

8.2.4、8.2.5、8.2.7 令和 3 年 6 月 3 日付け薬生安通知に基づき、本剤投与開始後の血液検査間隔 (52 週以降)、白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与について改訂した。

改訂内容：条件<sup>注)</sup>を満たした場合には、本剤投与開始から 52 週以降の血液検査間隔を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更可能とする。

注) 2 週に 1 回の血液検査期間中 (26 週以降 52 週まで) の検査結果が、「8.2.7 表①白血球数 4,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以上」、もしくは「白血球数 3,500/mm<sup>3</sup> 以上 4,000/mm<sup>3</sup> 未満かつ好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以上で週 2 回以上の血液検査実施後に 8.2.7 表①の範囲に回復した場合」

「XIII-2. その他の関連資料」の項参照

8.3、8.4 記載どおり

8.5 感染症又はその徴候の発現は、無顆粒球症等を考慮する必要がある、早い段階で対応をとることが重要である。

8.6、8.7 記載どおり。

8.8 体重増加があらわれる場合には、糖尿病のリスクが上昇するため、肥満の徴候などに注意する。

8.9 記載どおり。

8.10 本剤の中樞神経抑制作用により、眠気、注意力・反射運動能力等の低下が起こることがある。

8.11 本剤は、患者の状態を詳細に観察できるよう原則として投与開始後 18 週間は入院による医師の管理下で投与を行うが、入院期間中の安全性に特に問題がなく、本剤の外来治療が患者にとって有益となるような臨床上の有益性が確認された段階で退院ができるよう、外来治療に移行する際の基準を明記した。ただし、退院させる場合には無顆粒球症等の発現を考慮し、患者又は代諾者に十分説明する。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往症等のある患者
- 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]
- 9.1.2 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  
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。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に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<sup>39)</sup>。[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]
- 9.1.5 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者  
血液障害が発現するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.6 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
痙攣閾値を低下させるおそれがある。[11.1.6 参照]
- 9.1.7 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者  
心・血管疾患の悪化及び一過性の血圧低下があらわれるおそれがある。
- 9.1.8 QT 延長の家族歴のある患者  
QT 延長が起こるおそれがある。
- 9.1.9 前立腺肥大又は閉塞隅角緑内障のある患者  
抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.10 アルコール又は薬物の依存・乱用又はその既往歴のある患者  
これらの状態を悪化させるおそれがある。
- 9.1.11 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者  
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.8 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の投与が必要な患者に対しては、CPMS に準拠して定期的に血糖値を測定するなど、厳密に血糖値を管理すること。
- 9.1.2 本剤による高血糖が報告されており、このような患者では血糖値上昇のリスクが高まるおそれがある。
- 9.1.3 白血球減少症等の血液障害により本剤を中止した場合は、本剤再投与後に短期間で白血球減少症等の再発が報告されている。本剤の再投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、再投与の可否について CPMS で定められた血液内科医等に相談するなど、慎重な検討と、適切なモニタリングが必要である。本項は、令和3年6月3日付け薬生安通知に基づき改訂した。  
「VIII-2. 禁忌内容とその理由」「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」「XIII-2. その他の関連資料」の項参照
- 9.1.4 このような患者では、本剤投与により無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられるため、CPMS で定められた血液内科医等との連携のもとで慎重に投与すること。本項は、令和3年6月3日付け薬生安通知に基づき改訂した。  
「XIII-2. その他の関連資料」の項参照
- 9.1.5 記載どおり。
- 9.1.6 これらの患者では、本剤投与により痙攣が誘発されることが考えられる。
- 9.1.7、9.1.8 記載どおり。
- 9.1.9 これらの患者では、本剤の抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.10 本剤の中枢神経抑制作用により、これらの患者の状態を悪化させるおそれがある。
- 9.1.11 抗精神病薬投与との因果関係が否定できない血塞栓症症例が報告されているため、抗精神病薬共通の注意喚起として、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び「VIII-8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項に血栓塞栓症を記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害がある患者

投与しないこと。 [2.12 参照]

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

腎機能障害が悪化するおそれがある。

(解説)

9.2.1、9.2.2 記載どおり。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害がある患者

投与しないこと。 [2.13 参照]

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。 [8.9 参照]

(解説)

9.3.1、9.3.2 記載どおり。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物を用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。プロラクチン濃度の増加に伴う二次的な影響と考えられる性周期の乱れ、交配所要日数の延長、着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少（ラット、20 あるいは 40mg/kg/日、経口）が、母動物の体重減少に伴う二次的な影響と考えられる胎児の発育遅延（ラット及びウサギ、40mg/kg/日、経口）及び流産（ウサギ、40mg/kg/日、経口）が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解説)

動物実験（ラット、ウサギ）において、受胎能への影響、胎児の発育遅延等が認められたが、プロラクチン濃度の増加あるいは母動物の体重増加に伴う二次的な影響と考えられている。このような患者には治療上の有益性と危険性を勘案し投与の可否を判断する。また、海外において妊娠後期に抗精神病薬が投与されていた妊婦が出産した新生児に、離脱症状及び錐体外路症状がみられたことから、2010年12月に米国において抗精神病薬共通の注意喚起を目的として添付文書が改訂された。国内においても抗精神病薬共通の注意喚起として、「妊婦」の項に新生児の離脱症状及び錐体外路症状に関する注意を記載することになった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

記載どおり。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内において小児等への本剤投与に関するデータはなく、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。抗コリン作用による尿閉・便秘等があらわれやすく、また特に循環器機能が低下している高齢者では起立性低血圧や頻脈があらわれやすいとの報告がある。



(解説)

高齢者では、一般に心機能、腎機能、肝機能、免疫機能等が低下していることが多く、血中薬物濃度の上昇や抵抗力の低下などにより副作用が起りやすいと考えられる。

VII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 (CYP1A2、3A4) で代謝される。 [16.4 参照]

(解説)

本剤は、主に CYP1A2、CYP3A4 で代謝されるので、これらの酵素の活性に影響する薬剤を例示し、併用する場合には用量に留意して慎重に投与するよう注意を喚起した。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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 [2.6 参照]	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。
持効性抗精神病薬 ハロペリドールデカン酸エステル注射液 (ハロマンس、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 (フルデカシン) リスペリドン持効性懸濁注射液 (リスパダール 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 (ゼプリオン) 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筋注用) [2.7 参照]	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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) ノルアドレナリン (ノルアドリナリン) [2.15、13.2 参照]	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) 併用注意とその理由

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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と考えられる。
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。
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 $\alpha$ 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。	
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 [16.7 参照]	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	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	増加する可能性がある。	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 [16.7 参照]	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 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。	
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。

アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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。
-------------------------------	--------------------	---

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

**11. 副作用**  
 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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こと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 無顆粒球症、白血球減少症（いずれも2.6%）、好中球減少症（7.8%）**  
 通常、投与中止により回復するが、致死的な転帰をたどる可能性もある。  
 [1.1、1.5、8.2、9.1.5 参照]

**11.1.2 心筋炎、心筋症（いずれも頻度不明）、心膜炎（1.3%）、心嚢液貯留（5.2%）**  
 死亡例も報告されている。安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状又は徴候（原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には循環器内科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、投与初期により多く報告されているので、投与初期及び増量時には患者の状態を注意深く観察すること。 [1.1 参照]

**11.1.3 胸膜炎（頻度不明）**  
 感染を伴わない胸膜炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、胸痛等があらわれた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。異常が認められた場合には感染症等との鑑別診断を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1.4 高血糖（9.1%）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（いずれも頻度不明）**  
 高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至った例も報告されている。臨床症状の観察を十分に行い、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には速やか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。また、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 [1.1、1.3、1.4、8.6、8.7、9.1.1、9.1.2 参照]

**11.1.5 悪性症候群（1.3%）**  
 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投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清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。なお、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。

**11.1.6 てんかん発作（1.3%）、痙攣（2.6%）、ミオクローヌス発作（1.3%）**  
 本剤は用量依存的に痙攣閾値低下をもたらす、脳波変化を生じ、痙攣発作を引き起こすおそれがある。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と。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こと。 [9.1.6 参照]

**11.1.7 起立性低血圧（15.6%）、失神、循環虚脱（いずれも頻度不明）**  
 起立性低血圧、失神があらわれることがあり、循環虚脱から心停止、呼吸停止に至ることもある。投与初期の漸増を行う時期に急激に増量した場合により多くみられるため、注意深く観察すること。

**11.1.8 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）**  
 肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、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こと。  
 [9.1.11 参照]

**11.1.9 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）**

**11.1.10 腸閉塞（5.2%）、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔（いずれも頻度不明）**  
 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。

(解説)

本剤投与により特に注意が必要と考えられる副作用を記載し、本剤投与後は注意深く患者の状態を観察するとともに、発現時には適切な処置を行うよう注意を喚起した。

11.1.1 無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症

本剤による無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症の要因や発現機序については現時点では解明されていないが、海外において無顆粒球症又は好中球減少症の約70～90%が本剤投与開始後18週までに発現しているとの報告がある。血液検査で白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満、又は好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満となった場合は、本剤の投与を中止し、速やかに血液内科医へ連絡するなど適切な処置を行う。(Ⅷ-1. 警告内容とその理由1.5、Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由8.2の項参照)

11.1.2 心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留

海外での15例の心筋炎報告では、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。一方、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、本剤による心筋症の発現時期は投与開始後約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、心症状等が認められた場合には、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。

11.1.3 胸膜炎

国内外において、感染を伴わない胸膜炎の報告が集積されている。

11.1.4 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡

海外報告において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。国内臨床試験で認められた糖代謝異常例では重篤例はなく、本剤中止・休薬又は減量が必要となる症例は認められなかった。(Ⅷ-1. 警告内容とその理由1.3、Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由8.6、8.7の項参照)

11.1.5 悪性症候群

国内臨床試験で重篤例が、また海外において死亡例が報告されている。

11.1.6 てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作

国内臨床試験において、てんかん発作1例、痙攣2例、ミオクローヌス発作1例(いずれも中等度)が報告されている。本剤は用量依存的に痙攣域値を低下させるとされている。

11.1.7 起立性低血圧、失神、循環虚脱

国内臨床試験において起立性低血圧12例が報告されたが、いずれも軽度又は中等度であった。

11.1.8 肺塞栓症、深部静脈血栓症

国内臨床試験では発現例は見られていないが、海外において死亡例が報告されている。

11.1.9 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸

国内臨床試験では発現例は見られていないが、海外で報告されている。

11.1.10 腸閉塞、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔

本剤の抗コリン作用により腸管蠕動運動の抑制が起こり、腸閉塞、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔が現れることがある。これらの副作用は国内外において報告が集積されており、死亡に至る例も報告されている。

腸管蠕動運動に関連した致死的な合併症を防止する上で、便秘等の発現を早期に認識し適切に処置を行うことが重要である。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	白血球増加 (33.8%)、好酸球増加 (13.0%)	血小板減少、血小板増加、貧血	—
代謝及び栄養障害	口渇、体重増加 (18.2%)、体重減少、高トリグリセリド血症 (14.3%)	高コレステロール血症	—
精神神経系障害	傾眠 (63.6%)、めまい (20.8%)、頭痛 (10.4%)	鎮静	錯乱、せん妄、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、強迫症状、吃音、コリン作動性薬物離脱症候群 (発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等)、下肢静止不能症候群
錐体外路症状	振戦 (19.5%)、アカシジア、構語障害、遅発性ジスキネジア	筋固縮、ジストニア (側反弓)	—
眼障害	—	霧視	—
心障害	頻脈 (26.0%)、心電図変化	QT延長	不整脈、動悸、心房細動
血管障害	血圧低下	高血圧	—
呼吸器系障害	—	肺炎	誤嚥、嚥下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止、下気道感染
消化器系障害	流涎過多 (46.8%)、便秘 (33.8%)、悪心 (24.7%)、嘔吐 (23.4%)、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大、下痢	口内乾燥
肝臓・胆管系障害	肝機能検査値上昇 (ALT 増加 (33.8%)、AST (15.6%) 増加、 $\gamma$ -GTP 増加 (15.6%) 等)	—	膵炎
皮膚・皮下組織障害	—	発疹	血管性浮腫
腎臓・泌尿器系障害	尿失禁 (13.0%)	尿閉	間質性腎炎
生殖器障害	—	—	持続勃起症、逆行性射精
全身障害	疲労・けん怠感 (16.9%)、発熱 (16.9%)、発汗・体温調節障害	—	筋力低下、筋肉痛
臨床検査	CK 増加 (10.4%)、ALP 増加 (14.3%)、LDH 増加、プロラクチン増加 (13.0%)、TSH 低下 (10.4%)	脳波異常	—

## (解説)

国内臨床試験において 5%以上の頻度で認められた副作用、外国での臨床試験、市販後の使用経験に基づいて企業中核データシートに記載されている副作用及び同種同効薬の記載も参考とし記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
 クロザリル錠の承認時までの副作用種類別発現状況  
 (国内 1301、1201、1202、1203 試験)

安全性評価例数	77 例
副作用発現例数	76 例
副作用発現症例率	98.7%

副作用名	発現件数 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	7 (9.1)
鼻咽頭炎	3 (3.9)
気管支炎	1 (1.3)
感染	1 (1.3)
肺炎	1 (1.3)
鼻炎	1 (1.3)
外陰部炎	1 (1.3)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	13 (16.9)
好中球減少症	6 (7.8)
無顆粒球症	2 (2.6)
白血球減少症	2 (2.6)
貧血	1 (1.3)
好酸球増加症	1 (1.3)
出血性素因	1 (1.3)
<b>代謝および栄養障害</b>	12 (15.6)
高尿酸血症	3 (3.9)
食欲減退	3 (3.9)
食欲不振	2 (2.6)
耐糖能障害	2 (2.6)
食欲亢進	2 (2.6)
高脂血症	2 (2.6)
高血糖	1 (1.3)
<b>精神障害</b>	4 (5.2)
強迫行為	1 (1.3)
活動性低下	1 (1.3)
不眠症	1 (1.3)
強迫観念	1 (1.3)
<b>神経系障害</b>	59 (76.6)
傾眠	49 (63.6)
振戦	15 (19.5)
浮動性めまい	13 (16.9)
頭痛	8 (10.4)
アカシジア	7 (9.1)
ジスキネジー	6 (7.8)
構語障害	4 (5.2)
体位性めまい	3 (3.9)
運動緩慢	2 (2.6)
痙攣	2 (2.6)
ジストニー	2 (2.6)
片頭痛	2 (2.6)
鎮静	2 (2.6)
意識変容状態	1 (1.3)
舞踏病アテトーゼ	1 (1.3)
味覚異常	1 (1.3)
てんかん	1 (1.3)
感覚鈍麻	1 (1.3)
ミオクローヌス	1 (1.3)
悪性症候群	1 (1.3)
パーキンソニズム	1 (1.3)
顔面神経障害	1 (1.3)
<b>眼障害</b>	5 (6.5)
調節障害	2 (2.6)
霧視	1 (1.3)
斜視	1 (1.3)
視覚障害	1 (1.3)
注視麻痺	1 (1.3)
<b>耳および迷路障害</b>	1 (1.3)
聴力低下	1 (1.3)
<b>心臓障害</b>	24 (31.2)

副作用名	発現件数 (%)
頻脈	15 (19.5)
洞性頻脈	5 (6.5)
心嚢液貯留	4 (5.2)
拡張機能障害	3 (3.9)
右脚ブロック	1 (1.3)
心室拡張	1 (1.3)
心膜炎	1 (1.3)
洞性徐脈	1 (1.3)
三尖弁閉鎖不全症	1 (1.3)
心室性期外収縮	1 (1.3)
左室機能不全	1 (1.3)
心膜疾患	1 (1.3)
<b>血管障害</b>	13 (16.9)
起立性低血圧	12 (15.6)
ほてり	1 (1.3)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	3 (3.9)
急性呼吸不全	1 (1.3)
咳嗽	1 (1.3)
鼻出血	1 (1.3)
鼻閉	1 (1.3)
湿性咳嗽	1 (1.3)
<b>胃腸障害</b>	61 (79.2)
流涎過多	36 (46.8)
便秘	26 (33.8)
悪心	19 (24.7)
嘔吐	18 (23.4)
消化不良	4 (5.2)
腹痛	3 (3.9)
イレウス	3 (3.9)
胃不快感	3 (3.9)
裂肛	2 (2.6)
下痢	2 (2.6)
嚥下障害	2 (2.6)
胃炎	2 (2.6)
痔核	2 (2.6)
腹部膨満	1 (1.3)
上腹部痛	1 (1.3)
異常便	1 (1.3)
口唇炎	1 (1.3)
齲歯	1 (1.3)
腸炎	1 (1.3)
便失禁	1 (1.3)
胃潰瘍	1 (1.3)
耳下腺腫大	1 (1.3)
歯痛	1 (1.3)
亜イレウス	1 (1.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	8 (10.4)
多汗症	4 (5.2)
ざ瘡	1 (1.3)
蕁麻疹	1 (1.3)
湿疹	1 (1.3)
寝汗	1 (1.3)
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	5 (6.5)
筋固縮	2 (2.6)
関節痛	1 (1.3)
背部痛	1 (1.3)
筋骨格痛	1 (1.3)
筋骨格硬直	1 (1.3)

肝胆道系障害	6(7.8)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	8(10.4)
肝機能異常	4(5.2)	血圧低下	5(6.5)
脂肪肝	1(1.3)	血中ブドウ糖増加	4(5.2)
肝障害	1(1.3)	血中乳酸脱水素酵素増加	4(5.2)
腎および尿路障害	19(24.7)	心電図T波逆転	4(5.2)
尿失禁	10(13.0)	体重減少	4(5.2)
排尿困難	2(2.6)	好中球数減少	3(3.9)
尿閉	2(2.6)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(2.6)
残尿	2(2.6)	C-反応性蛋白増加	2(2.6)
失禁	1(1.3)	尿中蛋白陽性	2(2.6)
頻尿	1(1.3)	脳性ナトリウム利尿 <sup>ペプチド</sup> 上昇	2(2.6)
腎性糖尿	1(1.3)	好塩基球数増加	1(1.3)
生殖系および乳房障害	1(1.3)	血中コレステロール増加	1(1.3)
子宮内膜増殖症	1(1.3)	血圧上昇	1(1.3)
閉経期症状	1(1.3)	血中プロラクチン減少	1(1.3)
全身障害および投与局所様態	29(37.7)	血中尿酸増加	1(1.3)
倦怠感	13(16.9)	心電図QT補正間隔延長	1(1.3)
発熱	13(16.9)	心電図ST部分下降	1(1.3)
口渇	4(5.2)	心電図T波振幅減少	1(1.3)
胸部不快感	2(2.6)	脳波異常	1(1.3)
無力症	1(1.3)	尿中ブドウ糖陽性	1(1.3)
歩行障害	1(1.3)	リンパ球数減少	1(1.3)
炎症	1(1.3)	単球数増加	1(1.3)
臨床検査	64(83.1)	血小板数減少	1(1.3)
アミンアミトランスフェラーゼ <sup>増</sup> 増加	26(33.8)	総蛋白減少	1(1.3)
白血球数増加	26(33.8)	心電図異常T波	1(1.3)
体重増加	14(18.2)	駆出率減少	1(1.3)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ <sup>増</sup> 増加	12(15.6)	血小板数増加	1(1.3)
γグロタミトランスフェラーゼ <sup>増</sup> 増加	12(15.6)	肝酵素上昇	1(1.3)
白血球数減少	12(15.6)	抗精神病薬濃度増加	1(1.3)
血中トリグリセリド増加	11(14.3)	傷害、中毒及び処置合併症	4(5.2)
血中アルカリフォスファターゼ <sup>増</sup> 増加	11(14.3)	転倒	1(1.3)
血中プロラクチン増加	10(13.0)	頭部損傷	1(1.3)
好酸球数増加	10(13.0)	歯牙損傷	1(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ <sup>増</sup> 増加	8(10.4)	挫傷	1(1.3)

注) 副作用は、MedDRA/J version(11.1)の基本語に読み替えて表示した。同一被験者に同一の副作用が複数回にわたって発現している場合、1例としてカウントした。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-10. 過量投与

<b>13. 過量投与</b>
<b>13.1 症状</b>
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
循環器系：低血圧、虚脱、頻脈、不整脈
呼吸器系：嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全
<b>13.2 処置</b>
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日間は遅発性作用に対応するために注意深い観察が必要である。なお、低血圧の治療にはアドレナリンの投与は避けるべきである。[アドレナリン反転によって悪化する可能性がある。] [2.15、10.1 参照]

(解説)

13.1 過量投与後の消失相半減期は、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(2500~4000mg服用の事例では100ng/mL以下)を示していることから、少なくとも5日間は遅発性作用に対応するため注意深く観察する。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

記載どおり。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく注意

15.1.1 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.1.2 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(解説)

15.1.1 記載どおり（米国添付文書及び同種同効薬の記載内容に準じて記載）。

15.1.2 外国において本剤投与患者における原因不明の死亡例が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし



## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

試験の種類	動物種(n)*	投与量及び投与方法	試験結果
一般症状・行動に及ぼす影響 ( <i>in vivo</i> )	マウス (3)	10、32、100mg/kg 経口	運動活性抑制・行動抑制、筋弛緩、散瞳、直腸温低下などの作用がみられた。10及び32mg/kg投与群ではクロザピンの作用は投与7時間後に消失したが、100mg/kgの作用は24時間後も消失しなかった。
中枢神経系に及ぼす影響 ( <i>in vivo</i> )			
自発運動活性	マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	自発運動活性の減少作用あり (20、60mg/kg)
ヘントバルビタル睡眠に対する作用	マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	入眠時間の短縮作用と睡眠時間の延長作用あり (6、20、60mg/kg)
抗痙攣作用 ・電撃痙攣 ・ペンチレンテトラゾール痙攣	マウス (10) マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口 2、6、20、60mg/kg 経口	作用なし 作用なし
痙攣協力作用 (ペンチレンテトラゾール痙攣)	マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	痙攣協力作用あり (60mg/kg)
鎮痛作用	マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	ストレッチ数の減少作用あり (6、20、60mg/kg)
体温	ラット (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	体温低下作用あり (6、20、60mg/kg)
呼吸・循環器系に及ぼす影響 ( <i>in vivo</i> )			
血圧・血流量、心拍数、脈圧、呼吸数	麻酔イヌ (4)	0.03、0.3、3mg/kg 静注	血圧低下作用 (0.3、3mg/kg)、頸動脈の血流量増加作用 (0.03、0.3、3mg/kg)、脈圧減少作用 (0.3、3mg/kg)、分時呼吸数の増加作用 (3mg/kg) あり。心電図異常なし。
心電図QTc解析	麻酔イヌ (4)	0.03、0.3、3mg/kg 静注	QT間隔の延長作用なし
自律神経系に及ぼす影響 ( <i>in vitro</i> )			
摘出回腸 アセチルコリン ヒスタミン セロトニン 塩化バリウム	モルモット (6)	濃度 (M) 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-6</sup> 10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-7</sup> 10 <sup>-10</sup> ~10 <sup>-8</sup> 10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-5</sup>	作用あり (10 <sup>-7</sup> ~10 <sup>-6</sup> M) 作用あり (10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-7</sup> M) 作用あり (10 <sup>-8</sup> M) 作用あり (10 <sup>-5</sup> M)
消化器系に及ぼす影響 ( <i>in vivo</i> )			
腸管輸送能	マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	抑制作用あり (20、60mg/kg)
腎機能に及ぼす影響 ( <i>in vivo</i> )			
水及び電解質代謝、尿量、尿中電解質排泄	ラット (8~10)	2、6、20、60mg/kg 経口	尿中Na <sup>+</sup> 及びCl <sup>-</sup> 濃度の低下作用あり (60mg/kg)。尿中Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の低下作用あり (6、20、60mg/kg)。

\*群当たりのn数

[ノバルティスファーマ社内資料]

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## IX-2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg) は下表のとおりである。

	マウス		ラット		モルモット		イヌ
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄・雌
経口	210	190	325	225	510	681	145.2

発現した症状は、中枢神経症状が主であり、筋弛緩、流涎、眼瞼下垂、間代性・強直性痙攣等が認められた。

[ノバルティスファーマ社内資料]

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット (SD系雄雌各 n=15 26週 1、10、20、40mg/kg/日 強制経口)

死亡動物はみられなかった。10mg/kg/日投与群の雌及び20mg/kg/日以上投与群の雌雄で、有意な体重増加の抑制が認められ、摂餌量は40mg/kg/日投与群の雄で減少した。また、10mg/kg/日以上を投与した群のほとんどの動物に一過性の自発運動の減少がみられた。この症状の発現例数は投与日数とともに減少し、3ヵ月後にはほぼ消失した。その他、10ないし20mg/kg/日以上投与群において、過敏、流涎、流涎などが観察された。剖検において、10mg/kg/日投与群の雄及び20mg/kg/日以上投与群の雌雄で、甲状腺の暗赤褐色変化がみられた。病理組織学的検査では10mg/kg/日以上投与群で、小葉中心性肝細胞肥大、雄で細胞質の小葉中心性の肝細胞空胞化(脂肪化)が、40mg/kg/日投与群の雌で小葉中心性の肝細胞色素沈着がみられた。また、甲状腺において、10mg/kg/日以上投与群で濾胞上皮細胞の色素沈着が認められた。回復性試験において、投与期間中にみられた体重増加の抑制は回復傾向を示したが、40mg/kg/日投与群の雄では休薬期間終了時においても対照群に比べ低値を示した。無毒性量は1mg/kg/日と考えられた。

[ノバルティスファーマ社内資料]

#### 2) イヌ (ビーグル雌雄各 n=6 26週 3、10、20→30mg/kg/日\* 強制経口)

すべての本薬投与群において、体重の増加、一過性の自発運動の減少、運動失調、眼瞼下垂、流涎、皮毛の湿潤、流涙及び結膜充血(雄)がみられた。3及び10mg/kg/日投与群の雌において摂餌量の有意な増加が認められ、10mg/kg/日以上投与群の雌雄で振戦、雌に結膜充血が、20→30mg/kg/日投与群の雌雄で攣縮、雄に攻撃性及び興奮性の亢進がみられた。身体機能検査において、10mg/kg/日以上投与群の雌で心拍数の増加がみられた。剖検において、本剤投与群で胆嚢粘膜に変化がみられ、病理組織学的検査では10mg/kg/日以上投与群で胆嚢及び腎臓におけるリポフスチンの沈着が、20→30mg/kg/日投与群の雄で胆嚢粘膜上皮の過形成が認められた。回復性試験においても20→30mg/kg/日投与群で胆嚢及び腎臓におけるリポフスチンの沈着がみられた。無毒性量は3mg/kg/日と考えられた。(※20→30mg/kg/日投与群は29日より20mg/kg/日から30mg/kg/日に変更)

[ノバルティスファーマ社内資料]

### (3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験(ネズミチフス菌)、不定期DNA合成試験(ラット肝細胞)、遺伝子突然変異試験(チャイニーズハムスターV79細胞)、染色体異常試験(ヒトリンパ球)、小核試験(ラット)において遺伝毒性は認められなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

### (4) がん原性試験

マウス(CD-1系 18ヵ月間 6、21、61mg/kg/日 混餌)、ラット(SD系 24ヵ月間 3、10、35mg/kg 混餌)の長期投与においてがん原性は示されなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験: ラット [Han1bm:Wist系 雄は交配4週間前より交配期間中及び雌動物の剖検(妊娠21日)まで、雌は交配2週間前より妊娠16日目まで 1日1回 10、20、40mg/kg/日 強制経口]

本薬の投与に起因した死亡はみられなかった。すべての本薬投与群で自発運動の減少及び流涎が、40mg/kg/日以上で流涎が、また雄の10mg/kg/日以上及び妊娠雌の20mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められた。雌の20mg/kg/日以上で性周期の乱れ、40mg/kg/日で交配所要日数の延長がみられ、さらに20mg/kg/日以上で着床前死亡数が増加し、受胎動物数が減少したが、雄の生殖器及び精子に異常は認められないことから、雄の生殖能に対する影響はないものと考えられた。平均胎児体重は40mg/kg/日投与群で低く、胎児の骨格検査では、40mg/kg/日投与群で頸

肋（変異）の出現率の増加がみられたが、骨格異常の出現率の増加はみられなかった。生殖能に対する無毒性量は雄 40mg/kg/日、雌 10mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は 20mg/kg/日と推測された。本薬はラットに対して催奇形性を示さなかった。  
[ノバルティスファーマ社内資料]

- 2) 胚・胎児発生に関する試験：ウサギ [NZW 妊娠 7 日から 20 日まで 1 日 1 回 10、20、40mg/kg/日 強制経口]  
本薬に起因した死亡、流産として、40mg/kg/日投与群で妊娠 21 日に 1 例の死亡が、投与期間中及び投与期間終了後に 5 例の流産がみられた。20mg/kg/日以上投与群で自発運動の減少、流涎及び体重増加の抑制が、40mg/kg/日以上投与群で摂餌量の減少が認められた。母動物の子宮内所見では、投与に起因した変化はみられなかった。胎児の所見として、平均胎児体重が 20mg/kg/日以上投与群で低値を示し、胎児の外表検査では、40mg/kg/日投与群で矮小児の出現率の有意な増加が認められた。内臓及び骨格検査では、本薬投与に起因すると考えられる異常の出現はみられなかった。母動物の生殖能に対する無毒性量は 20mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と推測された。本薬はウサギに対して催奇形性を示さなかった。  
[ノバルティスファーマ社内資料]
- 3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験：ラット [Hanlbm:Wist 系 妊娠 6 日から分娩後 21 日まで 1 日 1 回 5、10、20mg/kg/日 強制経口]  
母動物において、本薬投与群で自発運動の減少及び散瞳が、10mg/kg/日以上投与群で筋弛緩、運動失調、流涙、並びに妊娠期及び授乳期における体重増加の抑制が認められた。母動物の生殖能に影響は認められなかった。出生児の所見として、4 日後生存率が 20mg/kg/日投与群で低下したが、身体発達、機能・行動検査及び生殖能に影響はなかった。母動物の生殖能に対する無毒性量は 20mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と考えられた。  
[ノバルティスファーマ社内資料]

(6) 局所刺激性試験

「(7) その他の特殊毒性」の項参照

(7) その他の特殊毒性

1. 抗原性試験

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応及び受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応の結果は何れも陰性であり、抗原性は認められなかった。  
[ノバルティスファーマ社内資料]

2. 依存性試験

ラットにおける身体依存形成実験において身体依存性は認められなかった。また、アカゲザルを用いた静脈内自己投与実験において、強化作用は認められず、本薬は精神依存性及び身体依存性を形成しないものと考えられた。  
[ノバルティスファーマ社内資料]

## X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	劇薬、処方箋医薬品* *注意－医師等の処方箋により使用すること															
X-2.	有効期間	3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）															
X-3.	包装状態での貯法	室温保存															
X-4.	取扱い上の注意点	<b>20. 取扱い上の注意</b> PTP 包装から取り出した錠剤はなるべく速やかに使用すること。PTP 包装から取り出し無包装状態で放置すると光により退色することがある。退色の認められたものは使用しないこと。															
X-5.	患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり															
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：リスペリドン、オランザピン、ケチアピソール、ペロスピロン塩酸塩等															
X-7.	国際誕生年月日	1969年10月24日（オーストリア）															
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	クロザリル錠 25mg、錠 100mg 製造販売承認年月日：2009年4月22日 承認番号：クロザリル錠 25mg：22100AMX00660000 クロザリル錠 100mg：22100AMX00661000 薬価基準収載年月日：2009年6月19日 販売開始年月日：2009年7月29日															
X-9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない															
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：2019年12月19日（厚生労働省発薬生1219第1号） 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない															
X-11.	再審査期間	8年（2009年4月22日～2017年4月21日）															
X-12.	投薬期間制限に関する情報	本剤はクロザリル患者モニタリングサービス（Clozaril Patient Monitoring Service:CPMS）の運用上、1回の処方量は最大28日分を限度とされる。															
X-13.	各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>厚生労働省薬価収載医薬品コード</th> <th>個別医薬品コード (YJコード)</th> <th>HOT (13桁) 番号</th> <th>レセプト電算処理システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クロザリル錠 25mg</td> <td>1179049F1021</td> <td>1179049F1021</td> <td>1192643010101</td> <td>621926401</td> </tr> <tr> <td>クロザリル錠 100mg</td> <td>1179049F2028</td> <td>1179049F2028</td> <td>1192650010101</td> <td>621926501</td> </tr> </tbody> </table>		厚生労働省薬価収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード	クロザリル錠 25mg	1179049F1021	1179049F1021	1192643010101	621926401	クロザリル錠 100mg	1179049F2028	1179049F2028	1192650010101	621926501
	厚生労働省薬価収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード													
クロザリル錠 25mg	1179049F1021	1179049F1021	1192643010101	621926401													
クロザリル錠 100mg	1179049F2028	1179049F2028	1192650010101	621926501													
X-14.	保険給付上の注意	診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（通知）別添1（令和4年3月4日 保医発0304第1号） <a href="https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html">https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html</a>															

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- 社内文献No.
- 1) 社内資料：クロザピン代謝物の受容体親和性 (2009年4月22日承認、CTD2.6.2-2.10.1)  
[20091898]
  - 2) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験 (2009年4月22日承認、CTD2.7.6-3.2.5)  
[20091893]
  - 3) 社内資料：国内後期第Ⅱ相臨床試験 (2009年4月22日承認、CTD2.7.6-3.2.2)  
[20091894]
  - 4) Azorin, J-M. et al: Am. J. Psychiatry. 2001;158(8):1305-13, (PMID:11481167)  
[20083041]
  - 5) Tollefson, G.D. et al: Biol. Psychiatry. 2001;49(1):52-63, (PMID:11163780)  
[20083038]
  - 6) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (2009年4月22日承認、CTD2.7.6-3.2.1)  
[20091895]
  - 7) 出村信隆：臨床精神薬理. 2007;10(11):2091-2106  
[20080240]
  - 8) Bymaster, F.P. et al: Neuropsychopharmacology. 1996;14(2):87-96, (PMID:8822531)  
[20091353]
  - 9) Arnt, J. et al: Neuropsychopharmacology. 1998;18(2):63-101, (PMID:9430133)  
[20091354]
  - 10) Rigdon, G.C. et al: Neuropsychopharmacology. 1996;15(3):231-242, (PMID:8873106)  
[20091355]
  - 11) Okuyama, S. et al: Life Sciences. 1999;65(20):2109-2125, (PMID:10579464)  
[20091356]
  - 12) Moore, N.A. et al: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992;262(2):545-551, (PMID:1354253)  
[20091357]
  - 13) Corbin, A.E. et al: Neuropharmacology. 2000;39(7):1211-1221, (PMID:10760363)  
[20091358]
  - 14) Tang, A.H. et al: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997;281(1):440-447, (PMID:9103528)  
[20091359]
  - 15) Casey D.E.: Psychopharmacology. 1993;112(S):S55-S59, (PMID:7831441)  
[20091360]
  - 16) Liégeois, J-F. et al: Neuroscience Letters. 2002;319(1):49-52, (PMID:11814651)  
[20091361]
  - 17) Rosengarten, H. et al: Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2002;26(6):1047-1052, (PMID:12452525)  
[20091362]
  - 18) Noda, Y. et al: Neuro-psychopharmacology. 2000;23(4):375-387, (PMID:10989264)  
[20091364]
  - 19) Noda, Y. et al: Brit. J. Pharmacol. 1995;116(5):2531-2537, (PMID:8581295)  
[20091363]
  - 20) 出村信隆ほか：アニテックス. 2003;15(4):189  
[20091365]
  - 21) Robertson, G.S. et al: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 271(2):1058-1066,  
(PMID:7965768)  
[20091366]
  - 22) Robertson, G.S. et al: Neuropsychopharmacology. 1996;14(2):105-110, (PMID:8822533)  
[20091367]
  - 23) Volonté, M. et al: J. Neurochem. 1997;69(1):182-190, (PMID:9202309) [20091368]
  - 24) Choc, M.G. et al: Pharm. Res. 1990;7(4):347-351, (PMID:2194198) [20048841]
  - 25) Haring, C. et al: Psychopharmacology. 1989;99(S1):S38-S40, (PMID:2813665)  
[20041637]
  - 26) Meyer, J.M.: J. Clin. Psychopharmacol. 2001;21(6):569-574, (PMID:11763003)  
[20041638]
  - 27) Chang, W.H. et al: Psychopharmacology. 1999;145(1):91-98, (PMID:10445377) [20091543]
  - 28) Jerling, M. et al: Ther. Drug Monit. 1994;16(4):368-374, (PMID:7974616) [19941728]
  - 29) Choc, M.G. et al: Pharm. Res. 1987;4(5):402-405, (PMID:3508549) [20091930]
  - 30) Cheng, Y.F. et al: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988;34(5):445-449, (PMID:3203703)  
[20041632]
  - 31) Farde, L. et al: Brit. J. Psychiatry. 1992;160(S17):30-33, (PMID:1358126)  
[20091931]
  - 32) Barnas, C. et al: Amer. J. Psychiatry. 1994;151(6):945, (PMID:8185013)  
[20041662]

- 33) Schaber, G. et al : Drug Metab. Disp. 2001;29(6):923-931, (PMID:11353764)  
[20083040]
- 34) 社内資料 : <sup>14</sup>C クロザピン投与時の血中代謝物 (2009年4月22日承認、CTD2.7.2-2.2.1)  
[20091896]
- 35) Fang, J. et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1998; 358(5):592-599, (PMID:9840430)  
[20091929]
- 36) Pirmohamed, M. et al : J. Pharmacol. Exper. Ther. 1995;272(3):984-990, (PMID:7891353)  
[20091933]
- 37) Ereshefsky, L. et al : Clin. Pharma. 1989;8(10):691-709, (PMID:2572373)  
[20091934]
- 38) 社内資料 : <sup>14</sup>C クロザピン投与時の薬物動態 (2009年4月22日承認、CTD2.7.6-2.1.1)  
[20091897]
- 39) Dunk, LR. et al : Brit. J. Psychiatry. 2006;188:255-263, (PMID: 16507968)  
[20210042]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### XII-1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国及び欧州などで承認されてノバルティスファーマ社が販売してきたが、多くの国で製造販売承認が承継された。2023年9月現在、複数の製薬会社からクロザピン製剤が販売されている(米国/販売名：CLOZARIL、CLOZAPINE、英国/販売名：Clozaril、Denzapine など)。

### XII-2. 海外における臨床支援情報

#### 1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物を用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。プロラクチン濃度の増加に伴う二次的な影響と考えられる性周期の乱れ、交配所要日数の延長、着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少(ラット、20あるいは40mg/kg/日、経口)が、母動物の体重減少に伴う二次的な影響と考えられる胎児の発育遅延(ラット及びウサギ、40mg/kg/日、経口)及び流産(ウサギ、40mg/kg/日、経口)が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) (2024年9月時点)	分類 C

オーストラリアの分類: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### XIII-2. その他の関連資料

クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順、クロザピン (クロザリル) 適正使用ガイドランス、等

<https://www.clozaril-tekisei.jp/materials>

厚生労働省 令和3年度第7回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_18697.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_18697.html)



**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

CLO00016ZG0003