

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 2008 に準拠して作成



剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
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・発売年月日	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 発売年月日：2009年7月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
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（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.novartis.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2019 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>
にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「I F 記載要領 2008」により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	7
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V-2 用法及び用量	8
II. 名称に関する項目	2	V-3 臨床成績	9
II-1 販売名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(1) 和名	2	(2) 臨床効果	9
(2) 洋名	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
(3) 名称の由来	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	11
II-2 一般名	2	(5) 検証的試験	12
(1) 和名（命名法）	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
(2) 洋名（命名法）	2	2) 比較試験	13
(3) ステム	2	3) 安全性試験	15
II-3 構造式又は示性式	2	4) 患者・病態別試験	15
II-4 分子式及び分子量	2	(6) 治療の使用	15
II-5 化学名（命名法）	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造	
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	販売後臨床試験	15
II-7 CAS登録番号	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施	
III. 有効成分に関する項目	3	した試験の概要	15
III-1 物理化学的性質	3	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(1) 外観・性状	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
(2) 溶解性	3	VI-2 薬理作用	16
(3) 吸湿性	3	(1) 作用部位・作用機序	16
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(5) 酸塩基解離定数	3	(3) 作用発現時間・持続時間	21
(6) 分配係数	3	VII. 薬物動態に関する項目	22
(7) その他の主な示性値	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	22
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	22
III-3 有効成分の確認試験法	4	(2) 最高血中濃度到達時間	22
III-4 有効成分の定量法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
IV. 製剤に関する項目	5	(4) 中毒域	24
IV-1 剤形	5	(5) 食事・併用薬の影響	24
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により	
(2) 製剤の物性	5	判明した薬物体内動態変動要因	24
(3) 識別コード	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	24
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び		(1) コンパートメントモデル	24
安定な pH 域等	5	(2) 吸収速度定数	24
IV-2 製剤の組成	5	(3) バイオアベイラビリティ	24
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5	(4) 消失速度定数	25
(2) 添加物	5	(5) クリアランス	25
(3) その他	5	(6) 分布容積	25
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(7) 血漿蛋白結合率	25
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-3 吸収	25
IV-5 調製法及び溶解後の安全性	5	VII-4 分布	25
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	(1) 血液－脳関門通過性	25
IV-7 溶出性	6	(2) 血液－胎盤関門通過性	25
IV-8 生物学的試験法	6	(3) 乳汁への移行性	26
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(4) 髄液への移行性	26
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	6	(5) その他の組織への移行性	26
IV-11 力価	6	VII-5 代謝	27
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	27
IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	27
IV-14 その他	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	IX-2 毒性試験	44
VII-6 排泄	28	(1) 単回投与毒性試験	44
(1) 排泄部位及び経路	28	(2) 反復投与毒性試験	44
(2) 排泄率	28	(3) 生殖発生毒性試験	44
(3) 排泄速度	28	(4) その他の特殊毒性	45
VII-7 透析等による除去率	28		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	X. 管理的事項に関する項目	46
VIII-1 警告内容とその理由	29	X-1 規制区分	46
VIII-2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29	X-2 有効期間又は使用期限	46
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31	X-3 貯法・保存条件	46
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31	X-4 薬剤取扱い上の注意点	46
VIII-5 慎重投与内容とその理由	31	(1) 薬局での取り扱いについて	46
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき 必須事項等）	46
VIII-7 相互作用	34	X-5 承認条件等	46
(1) 併用禁忌とその理由	34	X-6 包装	46
(2) 併用注意とその理由	35	X-7 容器の材質	46
VIII-8 副作用	36	X-8 同一成分・同効薬	46
(1) 副作用の概要	36	X-9 国際誕生年月日	46
(2) 重大な副作用と初期症状	36	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	46
(3) その他の副作用	38	X-11 薬価基準収載年月日	46
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 一覧	39	X-12 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日 及びその内容	46
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等 背景別の副作用発現頻度	40	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	40	X-14 再審査期間	47
VIII-9 高齢者への投与	40	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41	X-16 各種コード	47
VIII-11 小児等への投与	41	X-17 保険給付上の注意	47
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	41		
VIII-13 過量投与	41	XI. 文献	48
VIII-14 適用上の注意	41	XI-1 引用文献	48
VIII-15 その他の注意	42	XI-2 その他の参考文献	48
VIII-16 その他	42		
IX. 非臨床試験に関する項目	43	XII. 参考資料	49
IX-1 薬理試験	43	XII-1 主な外国での発売状況	49
(1) 薬効薬理試験	43	XII-2 海外における臨床支援情報	49
(2) 副次的薬理試験	43		
(3) 安全性薬理試験	43	XIII. 備考	51
(4) その他の薬理試験	44	XIII-1 その他の関連資料	51

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、ケ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、多くの国で承認また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[※]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または耐容性不良の患者に限定し、血液モニタリングを主とした安全対策を実施することで、本剤投与によるベネフィット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。

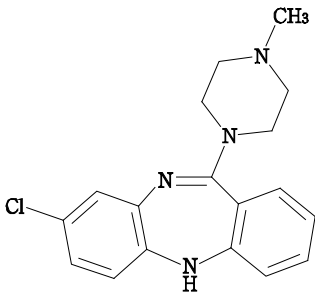
※ 血液モニタリングシステム：定期的な血液学的検査（白血球数及び好中球数）の実施と検査結果に基づく投与中止基準や検査頻度の設定基準等を定めている。アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリアでは医師、患者が登録され、検査結果は集中管理されている。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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また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。（9 頁参照）
- 各国での治療抵抗性統合失調症に対する薬物治療アルゴリズムにおいて最終選択薬として位置づけられている。
- ドパミン D₂ 受容体に対する親和性が極めて低く、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体、ドパミン D₄ 受容体に対して高い親和性を示す。（17 頁参照）
- 陽性症状に対しては D₂ 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_{2A} 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。（17 頁参照）
- 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。（15 頁参照）
- 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、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、麻痺性イレウスが報告されている。（36 頁参照）
- 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。（29 頁参照）

*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

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	クロザリル [®] 錠 25mg、クロザリル [®] 錠 100mg
(2) 洋名	Clozaril [®] 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 (r-INN)
(3) ステム	-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 ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ 分子量 : 326.82
II-5. 化学名 (命名法)	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 (r-INN)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	LX100-129、100-129、HF-1854
II-7. CAS登録番号	5786-21-0

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

$pK_{a1}=3.72$

(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	60ヵ月	60ヵ月間安定
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	6ヵ月間安定
光安定性試験	—	キセノンランプ	無包装	120万lux・h 200W・h/m ²	光に対して安定

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

赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

1) 剤形の区別 錠剤 (素錠)

2) 規格及び性状

クロザリル錠 25mg	成分・含量	1錠中クロザピン 25mg		
	性状	黄色の片面割線入りの素錠		
	外形			
	大きさ (約)	直径：6.3mm 厚さ：2.35mm 質量：0.095g		
クロザリル錠 100mg	成分・含量	1錠中クロザピン 100mg		
	性状	黄色の素錠		
	外形			
	大きさ (約)	直径：10.0mm 厚さ：3.85mm 質量：0.380g		

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

クロザリル錠 25mg : CLOZ 25
クロザリル錠 100mg : CLOZARIL 100

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

クロザリル錠 25mg : 1錠中クロザピン 25mg 含有
クロザリル錠 100mg : 1錠中クロザピン 100mg 含有

(2) 添加物

クロザリル錠 25mg 及び錠 100mg :
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、タルクを含有する。

(3) その他

該当資料なし

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4. 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^{※1}

試験の種類	保存条件		包装形態	保存期間 または 照射量	結果
	温度及び湿度	光			
長期保存試験	25℃ 60%RH	暗所	PTP ^{※2} 包装	36ヵ月	36ヵ月間安定
加速試験	40℃ 75%RH	暗所	PTP ^{※2} 包装	6ヵ月	6ヵ月間安定
中間的試験	30℃ 60%RH	暗所	PTP ^{※2} 包装	12ヵ月	12ヵ月間安定
光安定性試験	25℃ 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 ²	外観変化あり その他の項目は 変化なし
			PTP ^{※2} 包装		

※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-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-6.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	該当資料なし
IV-7.	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-8.	生物学的試験法	該当しない
IV-9.	製剤中の有効成分の確認試験法	紫外可視吸光度測定法
IV-10.	製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-11.	力価	該当しない
IV-12.	混入する可能性のある夾雑物	該当しない
IV-13.	治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
IV-14.	その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

治療抵抗性統合失調症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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

〈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^{a) b)}（クロルプロマジン換算 600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む）を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった^{c)}患者。

なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

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

〈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^{a)}、遅発性ジストニア^{b)}、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化
 - ・コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}、アカシジア^{d)}、あるいは急性ジストニア^{e)}の出現
- 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。¹⁾

V-2. 用法及び用量

通常、成人にはクロザピンとして初日は12.5mg（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。

（解説）

- ・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回または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、至適用量の判定がなされた患者のうち 70%で 200～400mg の範囲ににあったことから、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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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）

- (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。
- (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。
- (3) 他の抗精神病薬併用では副作用発現の危険性が増大すると考えられるため、原則として単剤で使用する。
- (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。
- (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。
- (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-3. 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) 臨床効果

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（反応性不良 22 例、耐容性不良 8 例）を対象とした後期第Ⅱ相試験（非対照、非盲検試験、26 週間投与）及び治療抵抗性統合失調症（他の抗精神病薬に反応性不良）患者 43 例を対象とした第Ⅲ相試験（非対照、非盲検試験、24 週間投与）での BPRS 合計スコア及び改善率は下表のとおりであった。

試験	対象	BPRS*			改善率**
		投与前	最終評価時	変化量	
後期第Ⅱ相	反応性不良例	62.6±8.73	52.0±10.40	-10.6%±9.43	40.9% (9/22)
	耐容性不良例	61.0±7.60	37.0±11.34	-24.0%±7.95	100% (8/8)
第Ⅲ相	反応性不良例	64.4±10.90	47.2±15.47	-17.2%±13.78	67.4% (29/43)

*BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale 平均値±標準偏差

BPRS は精神症状全般に関する簡便かつ包括的な精神症状の尺度として汎用されており、18 の評価項目を 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。

**改善例 : BPRS 合計スコアが 20%以上減少した例

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

<参考：海外データ>

1) 健康成人における初期忍容性試験 (29 試験)

外国健康成人被験者 6 例に ^{14}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 (28 試験)

外国統合失調症患者 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・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。

(4) 探索的試験：用量反応
探索試験

該当資料なし

<参考>

1. 前期第Ⅱ相試験 (01 試験)²⁾

- ・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 12.5mg 1 日 1 回。単回投与期（12.5mg, 25mg, 50mg）、第 1～3 連続投与期（50mg 1 日 2 回, 100mg 1 日 2 回, 150mg 1 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：BPRS¹⁾
 - ・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*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 例（100%）であり、以下、浮動性めまい、鎮静、流涎過多、頻脈各 5 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

[ノバルティスファーマ社内資料]

注) 本剤の承認用法・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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

<参考>

1. 後期第Ⅱ相試験 (1201 試験)³⁾

- ・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（反応性不良、耐容性不良）統合失調症患者 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・錐体外路系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 12.5mg 1 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：BPRS¹⁾、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：有効性は V-3(2)臨床効果の項参照。副作用は 30 例（289 件）に発現し、特に発現率が高かった副作用は流涎過多 16 例（53.3%）であり、以下、ALT(GPT)増加、傾眠各 13 例（43.3%）、白血球数増加 11 例（36.7%）、起立性低血圧 9 例（30.0%）の順であった。
〔ノバルティスファーマ社内資料〕

2. 第Ⅲ相試験 (1301 試験)⁶⁾

- ・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 12.5mg 1 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：BPRS¹⁾、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：有効性は V-3(2)臨床効果の項参照。副作用は 42 例（97.7%）に発現し、特に発現率が高かった副作用は傾眠 32 例（74.4%）、流涎過多 18 例（41.9%）、便秘 15 例（34.9%）、ALT(GPT)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%）であった。CPMS は問題なく稼働し、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。
〔ノバルティスファーマ社内資料〕

注) 本剤の承認用法・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。

2) 比較試験

該当資料なし

<参考：海外データ>

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（16 試験）

- ・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)	52% (39/75)
CPZ群	-14.64	60.3% (38/63)	50% (38/76)
	p<0.001 ^{a)}	P=0.063 ^{b)}	

a) ANCOVA、b) χ^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（30 試験）

- ・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)	44% (55/126)
CPZ/BZP群	-5.25	19.7% (28/142)	48% (68/142)
	p<0.001 ^{a)}	p<0.001 ^{b)}	

a) ANCOVA、b) χ^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）⁴⁾

治療抵抗性統合失調症患者 273 例〔クロザピン (CLZ) 群 138 例、リスベリドン (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)
RIS群	-17.7±13.6	-1.4±1.3	82.8% (111/134)
	P=0.006 ^{a)}	P=0.008 ^{a)}	

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）⁵⁾

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)
OLZ 群	-25.6±25.5	-15.2±15.3	38.2% (34/89)

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）

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。

CLZ 12.5mg/日、OLZ 5mg/日で投与開始し、CLZ 200～900mg/日、OLZ 5～20mg/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・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) 安全性試験

1) 長期投与試験 (1202 試験)

- ・主要目的：後期第 II 相試験 (1201 試験) で有効性を認めた被験者を対象に、本剤を継続投与し、本剤の長期投与时における有効性、安全性を検討する (1201 試験は V-3 臨床成績 (5) 1) 無作為化並行用量反応試験の項参照)。
- ・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±10.33 及び 70.6% (12/17 例)、投与 210 週後でそれぞれ-22.0±10.41 及び 84.6% (11/13 例) であり、投与約 4 年後まで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]

2) 長期投与試験 (1203 試験)

- ・主要目的：前期第 II 相試験 (01 試験) 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、本剤の長期投与时における有効性、安全性を検討する (01 試験は V-3 臨床成績 (4) 探索的試験：用量反応探索試験の項参照)。
- ・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]

注) 本剤の承認用法・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) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

全症例を対象とした特定使用成績調査を実施中。

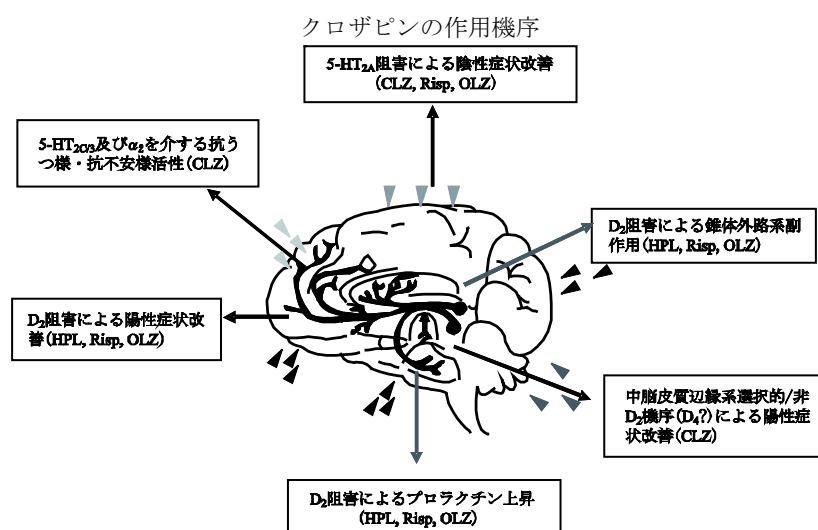
VI. 薬効薬理に関する項目

- 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、フマル酸クエチアピン、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

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。³⁶⁾



*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_{2A} 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 D₂ 機序を介し陽性症状を改善し、大脳皮質 5-HT_{2C}、5-HT₃、 α_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 D₂ 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、D₂ 受容体親和性とは相関しない。クロザピンは、D₂ 受容体親和性が極めて弱い抗精神病薬と考えられた³⁶⁾。

(1) 受容体親和性 (in vitro)⁷⁾⁸⁾

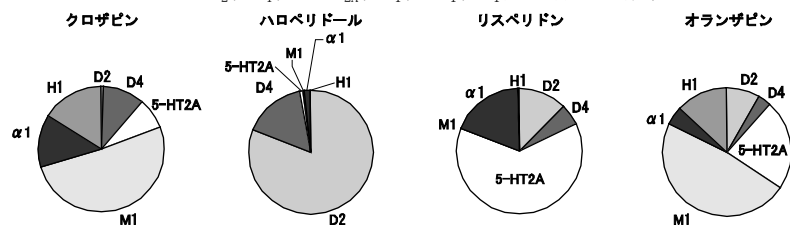
クロザピンは 5-HT_{2A} 受容体、ドパミン D₄ 受容体に高い親和性を示し、また、ムスカリン M₁、アドレナリン α₁、ヒスタミン H₁ 受容体に対しても高い親和性を示したが、D₂ 受容体に対する親和性は極めて低かった。

クロザピンの D₂、D₄、5-HT_{2A}、M₁、α₁ 並びに H₁ 受容体 Ki 値 (nM)

	D ₂	D ₄	5-HT _{2A}	M ₁	α ₁	H ₁
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

クロザピンの D₂、D₄、5-HT_{2A}、M₁、α₁、H₁ 受容体の逆数化 Ki 率^{*}



※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) および運動活性 (LMA : locomotor activity) 亢進、自発運動活性 (SMA : spontaneous locomotor activity) なら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 ₅₀ /ED ₅₀	用量	投与経路	動物種
Climbing ⁹⁾	アポモルフィン	ID ₅₀	22.5mg/kg	p. o.	マウス
Circling ⁹⁾	アポモルフィン	ID ₅₀	12.2mg/kg	p. o.	ラット
LMA亢進 ⁹⁾	d-アンフェタミン	ID ₅₀	21.5mg/kg	p. o.	ラット
LMA亢進 ¹⁰⁾	メタンフェタミン	ID ₅₀	2.5mg/kg	p. o.	マウス
SMA ¹⁰⁾	—	ED ₅₀	6.7mg/kg	p. o.	マウス
CAR反応 ¹¹⁾	—	ED ₅₀	21.3mg/kg	p. o.	ラット
CAR反応 ¹²⁾	—	ED ₅₀	19.6mg/kg	p. o.	サル

(ID₅₀ : 拮抗、ED₅₀ : 抑制)

(3) 錐体外路系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系症状と血中プロラクチン上昇の発現用量

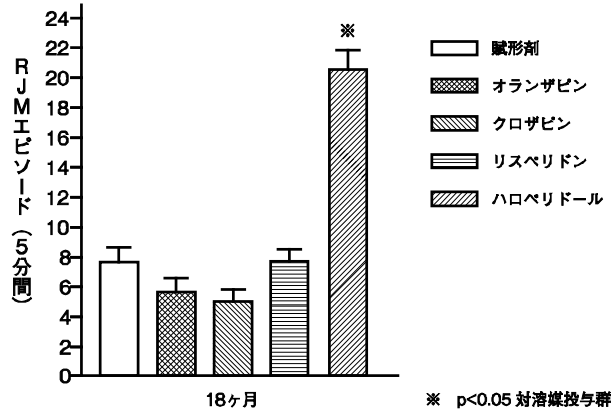
	行動指標	アゴニスト	ID ₅₀ /ED ₅₀	用量	投与経路	動物種
錐体外路系症状	常同行動 ⁹⁾	アポモルフィン	ID ₅₀	78.8mg/kg	p. o.	マウス
	常同行動 ⁹⁾	アポモルフィン	ID ₅₀	>100mg/kg	p. o.	ラット
	常同行動 ¹³⁾	d-アンフェタミン	ID ₅₀	>30mg/kg	s. c. / i. p.	ラット
	常同行動 ¹⁰⁾	メタンフェタミン	ID ₅₀	>100mg/kg	p. o.	マウス
	カタレプシー ⁹⁾	—	ED ₅₀	161.2mg/kg	p. o.	マウス
	ジストニア ¹⁴⁾	—	閾値	>25mg/kg	i. m.	サル
血中プロラクチン ¹⁵⁾	—	—	—	30mg/kg	i. p.	ラット

(ID₅₀ : 拮抗、ED₅₀ : 抑制)

(4) 遅発性ジスキネジア惹起作用 (ラット) ¹⁶⁾

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 D₂ 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 D₂ 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 D₂ 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

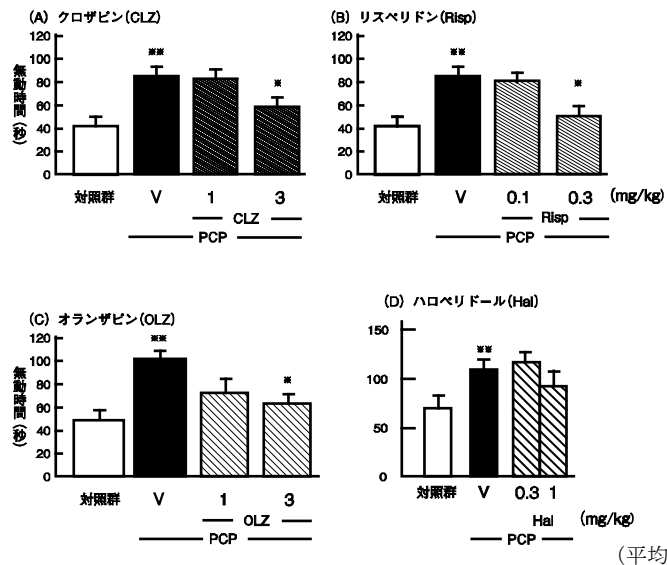


平均値±標準誤差、ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定 (n=6)

(5) 陰性症状の治療活性 (マウス) ¹⁷⁾¹⁸⁾

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



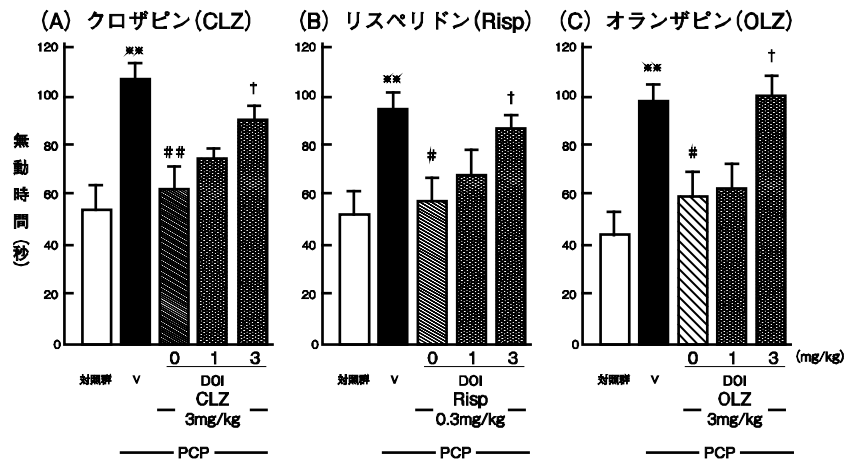
ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定。 (各群 n=10)

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_{2A/2C} 受容体作動薬 DOI^{*}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_{2A/2C} 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)

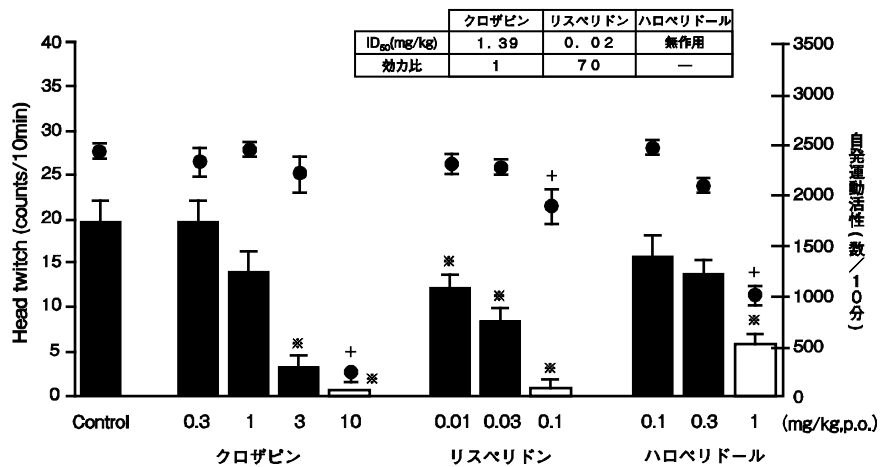
ANOVA 後の Dunnett's 多重比較検定 (各群 n=10~15) V: PCP+溶媒処置群

#, ##: 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_{2A} 受容体阻害作用 (マウス)¹⁹⁾

5-HT_{2A} 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 ID₅₀は 1.39mg/kg であった。クロザピンは特異的な 5-HT_{2A} 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



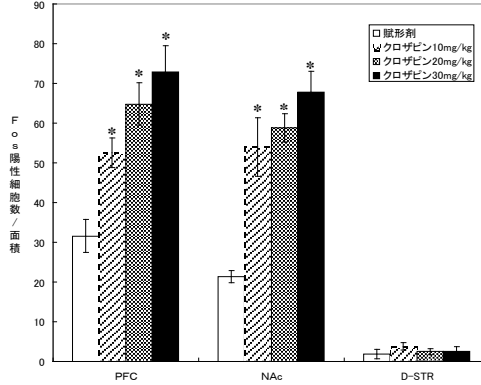
(平均値±標準誤差)

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) ^{20) 21)}

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、錐体外路系症状に関連する 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)

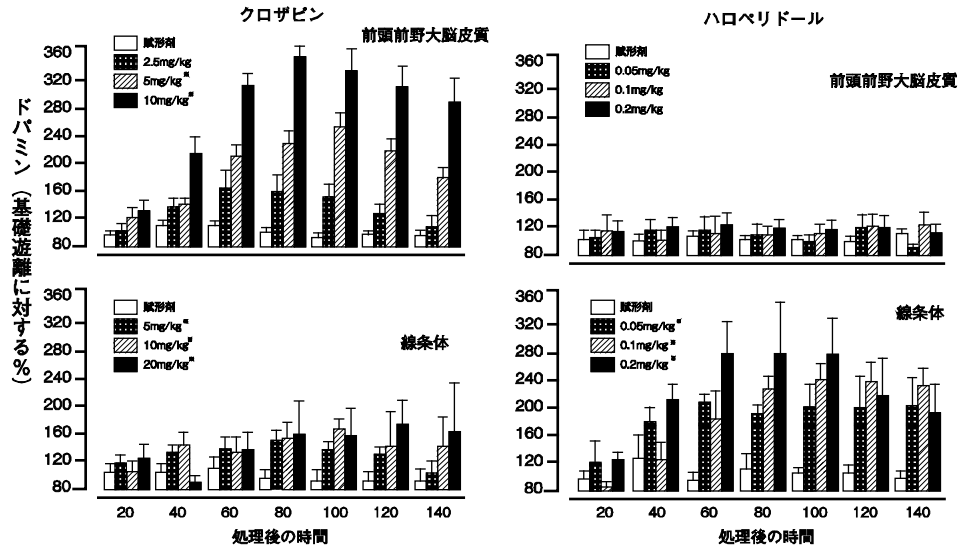
* : p<0.05 ; 賦形剤群

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) ²²⁾

ラットに本剤 (2.5, 5, 10mg/kg または 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* マイクロダイアリ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_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃及びα₂受容体) に対する Ki 値は、5-HT_{2C}受容体とα₂受容体に高い親和性を示した。⁷⁾

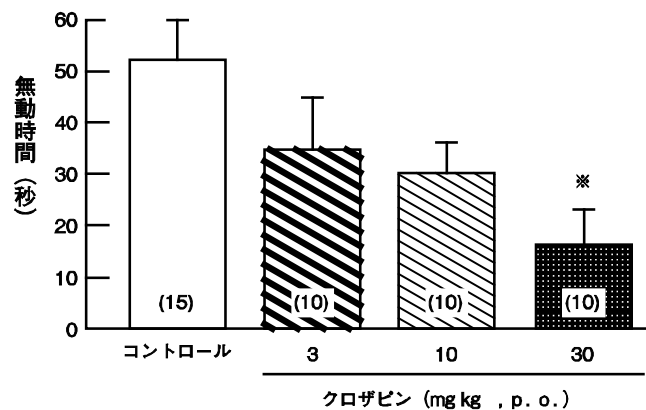
クロザピンの5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ならびにα₂受容体のKi値

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	α 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)¹⁸⁾

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)¹²⁾

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・測定法

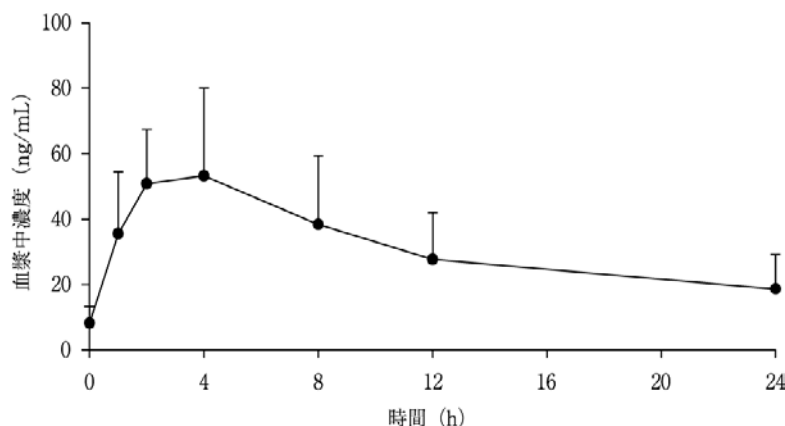
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

VII-1. (3)の項参照

1. 単回投与試験[国内 1201 試験³⁾]

1) 日本人治療抵抗性統合失調症患者 10 名に、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)

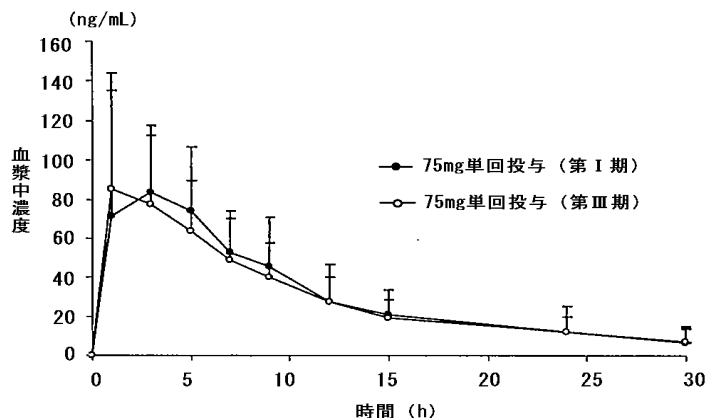
日本人治療抵抗性統合失調症患者にクロザピン錠25mg単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

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 ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
62±24	3.1±2.1	761±49	16±7.2

(平均値±標準偏差、n=10)

2) 外国人統合失調症男性患者 16 名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 AUC₀₋₄₈ 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 ₀₋₄₈ (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)

[ノバルティスファーマ社内資料：海外31試験]

2. 反復投与試験 [国内01試験²⁾]

1) 日本人治療抵抗性統合失調症患者8名を対象に、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化体薬物動態パラメータ

投与法・投与量 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (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) 外国人統合失調症男性患者12名にクロザピン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 ₀₋₁₂ (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：海外28試験]

3. 高齢者における薬物動態²⁵⁾

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名(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名)の患者の血漿中濃度は、18~26歳(60名)及び27~35歳(50名)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名(男94名、女54名、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²⁵⁾。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名では、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²⁶⁾。
(測定法：HPLC/UV法)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1. 食事の影響²⁴⁾

外国人統合失調症患者7名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C_{max}及びAUC₀₋₄₈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。
[ノバルティスファーマ社内資料：海外31試験]

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)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	t _{1/2} (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

「VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目7. 相互作用」の項を参照のこと。

- 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C_{max}及びAUCはそれぞれ1.5倍及び2.8倍に上昇した³⁵⁾。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³⁷⁾。
- 外国人統合失調症患者168名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]

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

1. 性別

日本人統合失調症患者17名（男性11名、女性6名）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名で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名では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

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を比較され他結果、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、黒人およびその他の人種では3.39～4.90[ng/mL]/mgとなるなど、白人、黒人およ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-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

外国人統合失調症男性患者10名に、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²⁷⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

外国人統合失調症患者 12 名にクロザピン 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²³⁾。

(6) 分布容積

外国人統合失調症患者 10 名にクロザピン 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²⁷⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

³H 標識クロザピン 0.1 μ g/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)。

VII-3. 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 ¹⁴C 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) >

¹⁴C 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能量の 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。

VII-4. 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 D₁ 及び D₂ 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²⁸⁾。

※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 週間よりクロザピン 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²⁹⁾。

<参考：動物データ (ラット) >

妊娠 6 日目のラットに、¹⁴C 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。

¹⁴C 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	2時間	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²⁹⁾。

<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¹⁴C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。

¹⁴C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	C _{max} (μg-eq/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (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）>

³H又は¹⁴C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]

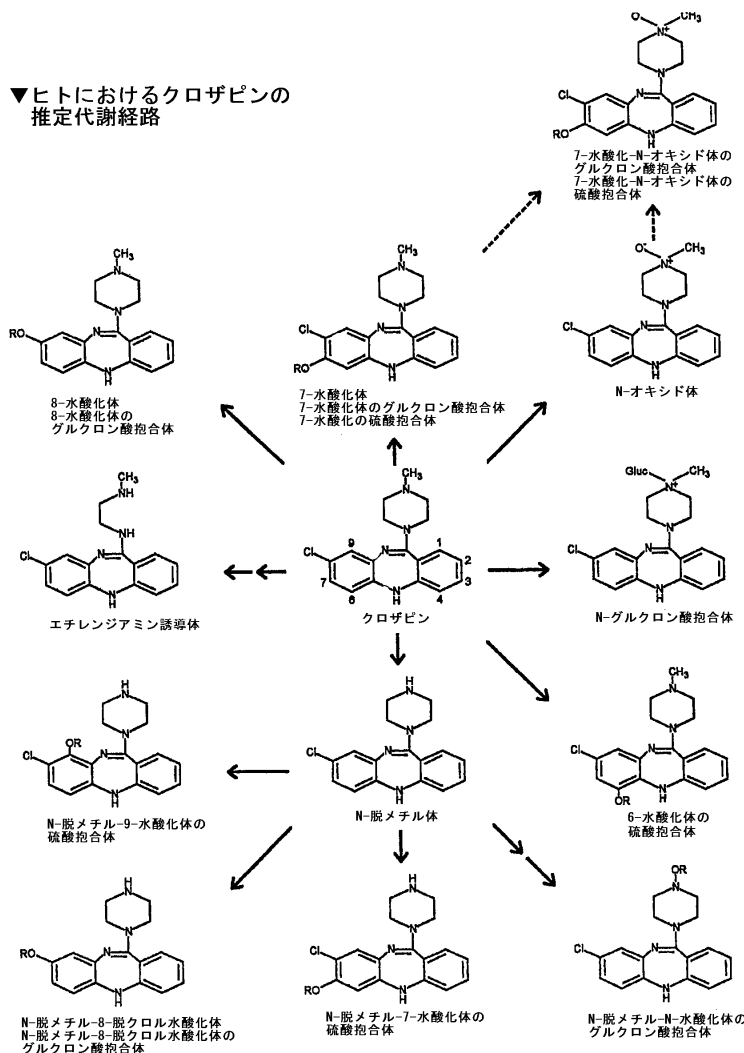
VII-5. 代謝

(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³⁰⁾。

外国人健康成人男性に ¹⁴C 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³⁸⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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、N-脱メチル体、N-オキシド体等となる³²⁾。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³¹⁾。

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 ¹⁾				
		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**

1) 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³³⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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 D₁, D₂, 5-HT₂, M 及び α₁ 各受容体に対する IC₅₀ 値の結果から、D₂, 5-HT₂ 受容体に対する N-脱メチル体の IC₅₀ 値はクロザピンとほぼ同程度であり、D₁, M 及び α₁ 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*)¹⁾。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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

VII-6. 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 ¹⁴C 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%、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³⁴⁾。

¹⁴C-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

VII-6. (1) 排泄部位及び経路の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

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. 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)^{注)} 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。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
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。
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。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
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。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
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。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

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. 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のみ投与される。
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可否を確認する。
3. 記載どおり。
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。
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 (原則禁忌を含む)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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
3. CPMS の規定を遵守できない患者（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
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ことがある患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕（「VIII-6. 重要な基本的注意と

その理由及び処置方法」の項参照)

5. 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〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕
6. 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。〕
7. 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（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
8. 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、リスベ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（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
9. 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。〕
10. 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。〕
11. 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。〕
12. 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。〕
13. 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。〕
14. 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。〕
15. 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。〕
16. 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に使用する場合を除く）（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

(解説)

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. 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。
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。
4. 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。
5. 6. 7. 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。
8. 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。
9. 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。
10. 11. 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。
12. 13. 14. 記載どおり。
15. 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。
16. 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。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(解説)

本剤は、統合失調症の薬物治療において最終選択薬として位置付けられることから、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により、本剤を慎重に投与することとし原則禁忌とした。

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 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。〕（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) QT 延長の家族歴のある患者、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を投与中の患者〔QT 延長が起こるおそれがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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〔血糖値が上昇するおそれがある。〕（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (9) 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。〕
- (10) 高齢者（「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照）

(解説)

- (1) 記載どおり。
- (2) 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。
- (3) (4) (5) (6) 記載どおり。
- (7) 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。
- (8) 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) 本剤の中樞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。
- (10) 一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が起こりやすいと考えられる。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）
- (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。
 - 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/mm³以上（下表①の範囲）であることを確認すること。
- 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。
 - 3) 白血球数が 3,000/mm³以上 4,000/mm³未滿又は好中球数が 1,500/mm³以上 2,000/mm³未滿を示した場合（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/mm³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。
 - 4) 白血球数が 3,000/mm³未滿又は好中球数が 1,500/mm³未滿を示した場合（下表③の範囲）は、直ちに本剤の投与を中止した上で血液内科医に連絡し、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。
 - 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本剤を再投与してはならない。
〔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。〕（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）
 - 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。
 - 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 週間未滿の場合には、その後の血液検査は 2 週間に 1 回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。
 - ・ 下表の①の範囲を維持
 - ・ 白血球数が 4,000/mm³未滿 3,500/mm³以上かつ好中球数が 2,000/mm³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 ³)	好中球数 (/mm ³)	処置
①	4,000 以上	かつ 2,000 以上	投与開始可能。投与継続可能。 投与開始から最初の 26 週間は血液検査を週 1 回行うこと。なお、26 週間以降は、条件を満たした場合に 2 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、再投与開始から 26 週間は週 1 回の血液検査を行うこと。
②	3,000 以上 4,000 未滿	又は 1,500 以上 2,000 未滿	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 未滿	又は 1,500 未滿	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。回復後も再投与は行わない。なお、少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うこと。

- (3) 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。
- (4) 心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、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）がみ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。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (5) 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。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- (6) 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、直ちに医師の診療を受けるよう指導すること。（VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、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に投与する場合には注意すること。
- (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。
- (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。
- (10) 眠気、注意力・集中力・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に注意すること。
- (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。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項参照）
 - ・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。
- (12) 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が $3,000/\text{mm}^3$ 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、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に回復した場合にのみ行うこと。
- (13) 血小板減少症の報告があるので、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 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、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

- (1) 記載どおり。
- (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。
- (3) 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ため、早い段階で対応をとることが重要である。
- (4) (5) (6) 記載どおり。
- (7) 抗精神病薬投与との因果関係が否定できない血栓塞栓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. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項及び「VIII-8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項に血栓塞栓症を記載した。
- (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。
- (9) (12) (13) 記載どおり。
- (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。
- (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-7. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 (CYP1A2、3A4) 系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。

(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

(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	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 ハリペリドールデカン酸エステル注射液 (ハロマンズ、ネオペリドール) フルフェナジンデカン酸エステル注射液 (フルデカシン) 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)	副作用発現に対し速やかに対応できないため、血中から薬剤が消失するまで本剤を投与しないこと。	血中から消失するまでに時間を要する。
アドレナリン作動薬 アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (ボスミン) ノルアドレナリン (ノルアドリナリン)	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

(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 α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性が考えられる。
呼吸抑制作用を有する薬剤	呼吸抑制作用を増強するおそれがある。	共に呼吸抑制作用を有する。
リチウム製剤	悪性症候群発現の危険性が増加するとの報告がある。	機序は不明である。
バルプロ酸	てんかん発作、せん妄があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
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	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱されるおそれがある。なお、喫煙については、喫煙の中止により本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導することから本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP1A2 を誘導する薬剤 オメプラゾール ニコチン (喫煙) 等		これらの薬剤は CYP1A2 を誘導することから本剤の代謝が促進されると考えられる。なお、喫煙については、喫煙の中止により CYP1A2 活性が低下し、本剤の代謝が低下する可能性がある。
CYP1A2 を阻害する薬剤 フルボキサミン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、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。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

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%)、 γ -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)

(解説)

国内臨床試験 (国内 1201、1202、1203、1301 試験) において安全性解析の対象となった 77 例に認められた副作用を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **無顆粒球症、白血球減少症** (いずれも 5%未満)、**好中球減少症** (5%以上) : 無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症があらわれることがある。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ため、本剤の投与開始前より定期的な血液検査 (白血球数、好中球数等) を行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(VIII-1. 【警告】、VIII-5. 慎重投与、VIII-6. 重要な基本的注意の項参照)
- 2) **心筋炎、心筋症** (いずれも頻度不明)、**心膜炎** (5%未満)、**心嚢液貯留** (5%以上) : 心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあり、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。(VIII-1. 【警告】、VIII-6. 重要な基本的注意の項参照)
- 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。
- 4) **高血糖** (5%以上)、**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ので、本剤の投与中は CPMS に準拠して定期的に血糖値等を測定するとともに、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。(VIII-1. 【警告】、VIII-2. 【原則禁忌】、VIII-5. 慎重投与、VIII-6. 重要な基本的注意の項参照)
- 5) **悪性症候群** (5%未満) : 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 (CPK) 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。
- 6) **てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作** (いずれも 5%未満) : てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作等があらわれることがある。本剤は用量依存的に痙攣閾値低下をもたらし、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。
- 7) **起立性低血圧** (5%以上)、**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。
- 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) 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸が報告されているので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 腸閉塞（5%以上）、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。

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また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、または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 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(5)、Ⅷ-6. 重要な基本的注意(2)の項参照）

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。（Ⅷ-6. 重要な基本的注意(4)の項参照）

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。

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・休薬または減量が必要となる症例は認められなかった。（Ⅷ-1. 警告(3)、Ⅷ-6. 重要な基本的注意(5)(6)の項参照）

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。

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。

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、いずれも軽度または中等度であった。

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。

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。

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。

(3) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	白血球増加、好酸球増加	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、体重減少、高トリグリセライド血症	高コレステロール血症
精神神経系障害	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	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
錐体外路症状	ジストニア（側反弓）	振戦、アカシジア、構語障害、遅発性ジスキネジア	筋固縮
眼障害	霧視	—	—
心障害	不整脈、動悸、心房細動	頻脈、心電図変化	QT延長
血管障害	—	血圧低下	高血圧
呼吸器系障害	誤嚥、嚥下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止、下気道感染	—	肺炎
消化器系障害	口内乾燥	流涎過多、便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大、下痢
肝臓・胆管系障害	膵炎	肝機能検査値上昇（ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加等）	—
皮膚・皮下組織障害	血管性浮腫	—	発疹
腎臓・泌尿器系障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉
生殖器障害	持続勃起症、逆行性射精	—	—
全身障害	筋力低下、筋肉痛	疲労・けん怠感、発熱、発汗・体温調節障害	—
臨床検査	—	CK(CPK)増加、ALP増加、LDH増加、プロラクチン増加、TSH低下	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。

(4) 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 (%)
感染症および寄生虫症	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)
血液およびリンパ系障害	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)
代謝および栄養障害	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)
精神障害	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)
神経系障害	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)
パーキンソンニズム	1 (1.3)
顔面神経障害	1 (1.3)
眼障害	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)
耳および迷路障害	1 (1.3)
聴力低下	1 (1.3)
心臓障害	24 (31.2)
頻脈	15 (19.5)

副作用名	発現件数 (%)
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)
血管障害	13 (16.9)
起立性低血圧	12 (15.6)
ほてり	1 (1.3)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	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)
胃腸障害	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)
齲齒	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)
皮膚および皮下組織障害	8 (10.4)
多汗症	4 (5.2)
ざ瘡	1 (1.3)
薬疹	1 (1.3)
湿疹	1 (1.3)
寝汗	1 (1.3)
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	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)
肝機能異常	4 (5.2)

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

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-2. 禁忌の1の項参照

VIII-9. 高齢者への投与

高齢者では、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(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。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を避けさせること。〔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)

- (1) 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。本剤は統合失調症の最終選択薬として位置付けられることから、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、産婦、授乳婦等への投与」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。
- (2) 記載どおり。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験はない）。

(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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

VIII-13. 過量投与

徴候・症状：

中枢神経系：傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、痙攣

自律神経系：流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常

循環器系：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

処置：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。〕

(解説)

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（2500～4000 mg 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-14. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

記載どおり

VIII-15. その他の注意

- (1) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 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。
- (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）

- (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）。
- (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。

VIII-16. その他

特になし

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) 副次的薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) 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)
ペントバルビタール睡眠に対する作用	マウス (10)	2、6、20、60mg/kg 経口	睡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 ⁻⁸ ~10 ⁻⁶ 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁷ 10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁸ 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵	作用あり (10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁶ M) 作用あり (10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁷ M) 作用あり (10 ⁻⁸ M) 作用あり (10 ⁻⁵ 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>)			
水および電解質代謝、尿量、尿中電解質排泄	ラット (8~10)	2、6、20、60mg/kg 経口	尿中Na ⁺ 及びCl ⁻ 濃度の低下作用あり (60mg/kg)。尿中Na ⁺ /K ⁺ 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〕

(4) 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

LD₅₀ (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)

全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、流涎及び結膜充血(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/日投与群の雌雄で痙攣、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) 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 [Hanlbm: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。全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
の投与群で自発運動の減少、流産及び体重増加の抑制が、40mg/kg/日以上
の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
の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
の投与群で筋弛緩、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〕

(4) 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〕

3. がん原性試験

マウス (CD-1 系 18 ヶ月間 6、21、61mg/kg/日 混餌)、ラット (SD 系 24 ヶ月間 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〕

4. 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〕

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.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-3.	貯法・保存条件	室温保存
X-4.	薬剤取扱い上の注意点	
	(1) 薬局での取り扱いについて	特になし
	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	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.	承認条件等	<ol style="list-style-type: none"> 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、これらの検査が適正に行われたことを確認して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。 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。 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。
X-6.	包装	クロザリル錠 25mg：100錠（PTP） クロザリル錠 100mg：100錠（PTP）
X-7.	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
X-8.	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、クエチアピンプマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩等
X-9.	国際誕生年月日	1969年10月24日（オーストリア）
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	クロザリル錠 25mg、錠 100mg 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
X-11.	薬価基準収載年月日	2009年6月19日
X-12.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-14. 再審査期間

8年（2009年4月22日～2017年4月21日）

X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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14日分を限度とされる。

X-16. 各種コード

	厚生労働省薬価収載 医薬品コード	レセプト電算処 理コード	HOT 番号
クロザリル錠 25mg	1179049F1021	621926401	1192643010101
クロザリル錠 100mg	1179049F2028	621926501	1192650010101

X-17. 保険給付上の注意

該当しない

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 | [20091898] |
| 2) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験（国内 01 試験） | [20091893] |
| 3) 社内資料：国内後期第Ⅱ相臨床試験（国内 1201 試験） | [20091894] |
| 4) Azorin, J-M. et al : Am. J. Psychiatry 158(8), 1305, 2001 | [20083041] |
| 5) Tollefson, G.D. et al : Biol. Psychiatry 49(1), 52, 2001 | [20083038] |
| 6) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（国内 1301 試験） | [20091895] |
| 7) Bymaster, F.P. et al : Neuropsychopharmacology 14(2), 87, 1996 | [20091353] |
| 8) Arnt, J. et al : Neuropsychopharmacology 18(2), 63, 1998 | [20091354] |
| 9) Rigdon, G.C. et al : Neuropsychopharmacology 15(3), 231, 1996 | [20091355] |
| 10) Okuyama, S. et al : Life Sciences 65(20), 2109, 1999 | [20091356] |
| 11) Moore, N.A. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther. 262(2), 545, 1992 | [20091357] |
| 12) Corbin, A.E. et al : Neuropharmacology 39(7), 1211, 2000 | [20091358] |
| 13) Tang, A.H. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther. 281(1), 440, 1997 | [20091359] |
| 14) Casey D.E. : Psychopharmacology 112(S), S55, 1993 | [20091360] |
| 15) Liégeois, J-F. et al : Neuroscience Letters 319(1), 49, 2002 | [20091361] |
| 16) Rosengarten, H. et al : Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 26(6), 1047, 2002 | [20091362] |
| 17) Noda, Y. et al : Neuro-psychopharmacology 23(4), 375, 2000 | [20091364] |
| 18) Noda, Y. et al : Brit. J. Pharmacol. 116(5), 2531, 1995 | [20091363] |
| 19) 出村信隆ほか：アニテックス 15(4), 189, 2003 | [20091365] |
| 20) Robertson, G.S. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther. 271(2), 1058, 1994 | [20091366] |
| 21) Robertson, G.S. et al : Neuropsychopharmacology 14(2), 105, 1996 | [20091367] |
| 22) Volonté, M. et al : J. Neurochem. 69(1), 182, 1997 | [20091368] |
| 23) Choc, M.G. et al : Pharm. Res. 4(5), 402, 1987 | [20091930] |
| 24) Choc, M.G. et al : Pharm. Res. 7(4), 347, 1990 | [20048841] |
| 25) Haring, C. et al : Psychopharmacology 99(S1), S38, 1989 | [20041637] |
| 26) Meyer, J.M. : J. Clin. Psychopharmacol. 21(6), 569, 2001 | [20041638] |
| 27) Cheng, Y.F. et al : Eur. J. Clin. Pharmacol. 34(5), 445, 1988 | [20041632] |
| 28) Farde, L. et al : Brit. J. Psychiatry 160(S17), 30, 1992 | [20091931] |
| 29) Barnas, C. et al : Amer. J. Psychiatry 151(6), 945, 1994 | [20041662] |
| 30) Schaber, G. et al : Drug Metab. Disp. 29(6), 923, 2001 | [20083040] |
| 31) Pirmohamed, M. et al : J. Pharmacol. Exper. Ther. 272(3), 984, 1995 | [20091933] |
| 32) Fang, J. et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 358(5), 592, 1998 | [20091929] |
| 33) Ereshefsky, L. et al : Clin. Pharma. 8(10), 691, 1989 | [20091934] |
| 34) 社内資料： ¹⁴ C クロザピン投与時の薬物動態 | [20091897] |
| 35) Chang, W.H. et al : Psychopharmacology 145(1), 91, 1999 | [20091543] |
| 36) 出村信隆：臨床精神薬理 10(11), 2091, 2007 | [20080240] |
| 37) Jerling, M. et al : Ther. Drug Monit. 16(4), 368, 1994 | [19941728] |
| 38) 社内資料： ¹⁴ C クロザピン投与時の血中代謝物 | [20091896] |

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。2019年3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。

XII-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報
本邦における本剤の使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書やオーストラリア分類とは異なる。

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を避けさせること。〔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
米国添付文書 (2017年2月改訂)	<p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category B <u>Risk Summary</u> There are no adequate or well-controlled studies of clozapine in pregnant women. Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 0.4 and 0.9 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 900 mg/day on a mg/m² body surface area basis. The studies revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to clozapine. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, CLOZARIL should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> Consider the risk of exacerbation of psychosis when discontinuing or changing treatment with antipsychotic medications during pregnancy and postpartum. Consider early screening for gestational diabetes for patients treated with antipsychotic medications [see Warnings and Precautions (5.10)]. Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. Monitor neonates for symptoms of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding difficulties. The severity of complications can vary from self-limited symptoms to some neonates requiring intensive care unit support and prolonged hospitalization.</p> <p><u>Animal Data</u> In embryofetal developmental studies, clozapine had no effects on maternal parameters, litter sizes, or fetal parameters when administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of</p>

	<p>organogenesis at doses up to 0.4 and 0.9 times, respectively, the MRHD of 900 mg/day on a mg/m² body surface area basis.</p> <p>In peri/postnatal developmental studies, pregnant female rats were administered clozapine over the last third of pregnancy and until day 21 postpartum. Observations were made on fetuses at birth and during the postnatal period; the offspring were allowed to reach sexual maturity and mated. Clozapine caused a decrease in maternal body weight but had no effects on litter size or body weights of either F1 or F2 generations at doses up to 0.4 times the MRHD of 900 mg/day on a mg/m² body surface area basis.</p> <p>8.3 Nursing Mothers</p> <p>CLOZARIL is present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from CLOZARIL, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>
--	--

FDA の分類 : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

出典	記載内容
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) (2019年3月時点)</p>	<p>分類 C</p>

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use 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 その他の関連資料

特になし

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