

クロザリル錠 25mg, 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.4 特許状況

1 特許

[Redacted]

2 商標

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
略号一覧	3
1 起原又は発見の経緯	4
2 治療抵抗性統合失調症について	5
2.1 定義, 診断基準及び患者数	5
2.2 治療抵抗性統合失調症に対する治療の現状	6
2.3 本剤の治療上の位置付け	6
3 開発の経緯	8
3.1 海外における開発	8
3.2 国内での開発経緯	8
3.2.1 品質に関する開発の経緯	9
3.2.2 非臨床に関する開発の経緯	9
3.2.3 臨床に関する開発の経緯	10
4 安全性確保策について	14
4.1 血液モニタリング	14
4.2 医療機関の事前登録・限定	15
4.3 医療従事者の事前登録	16
4.4 患者の事前登録	17
4.5 適正使用推進策	17
4.5.1 講習会の実施	17
4.5.2 クロザピン適応患者選択のためのガイドライン	18
4.5.3 無顆粒球症への対処マニュアル	18
4.5.4 その他	19
4.5.5 情報提供	19
4.5.6 まとめ	19
5 特徴及び有用性	20
5.1 治療抵抗性統合失調症に対する臨床効果	20
5.2 長期入院患者の外来への移行	20
5.3 無顆粒球症の発現とその対策	20
6 まとめ	22
7 参考文献	24

略号一覧

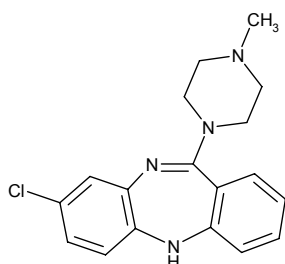
略号	省略していない語（英）	省略していない語（日）又は説明
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度。抗精神病薬の薬効評価に広く使用されている。18 の症状項目からなり、それぞれ 7 段階（1. なし、2. ごく軽度、3. 軽度、4. 中等度、5. やや重度、6. 重度、7. 最重度）で評価する。
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	統合失調症の全般的改善度の評価尺度。著明改善から著明悪化まで 7 段階で評価する。スコアが高いほど悪化。
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	統合失調症の全般的重症度の評価尺度。正常～重度の精神疾患までの 7 段階で評価する。スコアが高いほど重症。
CPMS	Clozaril Patient Monitoring Service	クロザリル患者モニタリングサービス

1 起原又は発見の経緯

クロザピンは、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である。

クロザピンの発見は、当時抗精神病薬として用いられていたクロルプロマジンまで遡る。クロルプロマジンは、フェノチアジンと呼ばれる三環構造を有し、統合失調症の薬物治療を可能とした最初の薬物である。その後、クロルプロマジンのドパミン D₂ 受容体阻害作用を強化したブチロフェノン系のハロペリドールが創出された。ハロペリドールは有効な統合失調症治療薬であったが、同時に錐体外路系副作用の頻発化・悪化も著しく、D₂ 受容体阻害による薬物療法の限界を明らかにした。一方で、クロルプロマジンの化学構造を修飾した候補薬が探索され、フェノチアジン中央環の六員環構造を七員環とし、硫黄原子を炭素に置換したイミプラミンが創出された。イミプラミンは統合失調症には無効であったが、うつ病に奏効した。イミプラミン様の三環系化合物について研究していたワンダー社は、その研究途上において、ジベンゾジアゼピン骨格を有するクロザピン（8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine, Figure 1-1）を見出した。

Figure 1-1 クロザピンの構造式



クロザピンは、うつ病には無効であったものの、統合失調症を著明に改善し、しかも錐体外路系副作用を惹起しなかった。クロザピンの臨床的有効性と副作用はクロルプロマジンやハロペリドールとは明らかに異なるため、それらを定型抗精神病薬というのに対しクロザピンは非定型抗精神病薬とされた。

2 治療抵抗性統合失調症について

2.1 定義、診断基準及び患者数

治療抵抗性統合失調症は、他の抗精神病薬による治療では十分な治療効果が得られない反応性不良の統合失調症と、錐体外路症状などの副作用の発現によって抗精神病薬を必要量使用できない耐容性不良の統合失調症を併せて示す場合が多い。治療抵抗性統合失調症の基準に関しては、これまでにさまざまな基準が示されており、統合失調症の診断が確定している患者で、さまざまな抗精神病薬を、さまざまな投与経路で、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ことを規定して反応性不良の統合失調症を定義した基準と、これに耐容性不良の統合失調症を含めて定義した基準がある¹⁾。

代表的な基準を Table 2-1 に示す。

Table2-1 治療抵抗性統合失調症の基準

基準名	使用した抗精神病薬				耐容性不良	重症度
	使用薬剤数	化学構造	投与量 ^{*a}	投与期間		
BDC ^{*b,2)}	2 種類	規定なし	600 mg	4 週間	含む	年間 GAF ^{*c} 評点 ≤ 60
Essock ³⁾	2 種類	2 系統	1000 mg	6 週間	含む	持続的入院
Kane ⁴⁾	3 種類	2 系統	1000 mg	6 週間	含まない	良好な反応を示した時期がない。 2.5 年以上精神病症状が持続。

八木ら¹⁾ の報告より改変

*a 投与量はクロルプロマジン換算 1 日投与量で表示

*b BDC : Broad defensible criteria

*c GAF 評点 : Global Assessment of Functioning 評点, 60-51 点は「中等度の症状 (例 : 感情が平板的で、会話が回りくどい、時に恐慌発作がある) 又は社会的、職業的あるいは学校の機能における中等度の障害 (例 : 友達が少ない、仲間や仕事の同僚との葛藤)」(「DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引き」より引用)

これらの中で本剤の対象患者を示す基準としては、本剤の最終選択薬としての位置付け (後述) を考慮すると、耐容性不良を含む治療抵抗性統合失調症の基準が該当すると考えられる。

本剤の対象患者数に関しては、国内において治療抵抗性統合失調症を対象とした疫学調査が実施されていないため正確なデータは存在しない。2005 年 10 月に実施された厚生労働省の患者調査結果⁵⁾ では、統合失調症での入院患者数は 198,900 人とされている。八木らの報告¹⁾ によれば、統合失調症の入院患者中、耐容性不良を含む治療抵抗性統合失調症の最も厳しい基準である

Essock³⁾の基準に該当する患者は9%と報告されている。このことから、国内における本剤の対象患者数は約18,000人と推測される。

2.2 治療抵抗性統合失調症に対する治療の現状

前述の定義及び診断基準のとおり、治療抵抗性統合失調症は既存の抗精神病薬では治療困難な状態で、これまでにクロルプロマジンやハロペリドールなどの定型抗精神病薬の大量投与、リチウム、抗てんかん薬、抗不安薬等の併用投与などさまざまな治療が試みられてきたものの、いずれも満足のいく結果は得られていない。稲垣ら⁶⁾は治療の現状について「単科精神病院には治療抵抗性統合失調症患者が溢れており、主治医や治療スタッフはその治療や管理方法に途方にくれている。患者自身は統合失調症という疾患自体、あるいは抗精神病薬の副作用にあえいでいる。在宅で家族が大きな負担を感じながらろうじて支えている治療抵抗性統合失調症患者も数多く存在する。」と報告している。

本剤が1989年に治療抵抗性統合失調症の治療薬としてアメリカ、イギリス等で承認され、以降、リスペリドン、オランザピンなどの非定型抗精神病薬として新たに登場してきた薬剤についても治療抵抗性統合失調症への臨床適応が海外で検討されたが、これらの薬剤は前述のBDC²⁾のような緩やかな診断基準に該当する患者ではある程度の臨床効果を示した^{7,8)}ものの、Essock³⁾やKane²⁾などのより厳しい診断基準に該当する患者に対する効果は不十分であった^{9,10)}。このように、治療抵抗性統合失調症の患者、特に厳しい診断基準に該当する、より重症の患者に奏効する治療薬は現在までのところ本剤以外に存在しない。

国内においては、このような患者の多くは通常の世界を送ることなく、統合失調症の症状の十分な改善をみずに長期の入院や入退院の繰り返しを余儀なくされている。また、2002年にまとめられた社会保障審議会障害者部会精神障害分会報告書「今後の精神保健医療福祉施策について」では、「入院医療主体から、地域保健・医療・福祉を中心としたあり方への転換」を基本的な考え方としてさまざまな具体的施策が提言されており、精神医療の充実が求められている。これらのことから、本剤は今後の精神医療において必要な薬剤と考えられる。

2.3 本剤の治療上の位置付け

ここ数年で新規の抗精神病薬が相次いで承認され、国内においても統合失調症の薬物治療に使用可能な薬剤は欧米とほぼ同様となってきた。しかしながら、本剤を使用できない国内の現状について、村崎¹¹⁾は「統合失調症の治療の根幹は薬物療法にあり、早期発見、早期治療に徹すれば、外来のみでの治療が可能になり、入院してもごく短期間で退院し得る時代に来ている。それでも30%前後は十分に治療に反応しない症例がありうるし、現に発症後長い年月を経過した、いわゆる治療抵抗性の症例が多い。こうした現状の中で、clozapineは優れた作用を発揮する。」と報告しており、また、石郷岡¹²⁾は「clozapineは現在でもなお、治療抵抗性分裂病に有効な唯一の抗精神病薬であり、ますますその必要性が強く認識されてきている。」と報告している。

海外においては、国際精神薬理¹³⁾、ハーバード精神薬理¹⁴⁾及びテキサス大学¹⁵⁾のアルゴリズム等の統合失調症治療アルゴリズム、アメリカ精神医学会関連の専門家合意によるガイドライン¹⁶⁾あるいはNICEの勧告¹⁷⁾など、多くの治療アルゴリズムやガイドライン等において、非定型抗精神病薬の登場後も、本剤は治療抵抗性統合失調症の治療薬としてその使用が推奨されている。国内においては、2001年に発表された伊藤ら¹⁸⁾の統合失調症アルゴリズムにおいて、「急性期エピソードのアルゴリズムはリスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロンを第一選択薬としている。治療抵抗性エピソードのアルゴリズムでは、デポ剤の使用、抗精神病薬の多剤療法、抗精神病薬の効果増強策を選択肢としているが、米国ではclozapineが第一選択薬であるものの日本では未許可であるため選択の余地がない」と述べられている。

このように、新規の非定型等精神病薬を含む既存の治療薬に反応しないか又は既存治療薬に耐容性不良の患者が存在し、国内においても有効な抗精神病薬が強く望まれていることから、全国精神障害者家族会連合会の小松¹⁹⁾は「世界のほとんどの国の医療現場に於いて、最後の選択肢となっているclozapineが、わが国の現場にないというのはどうしてもおかしい！日本の患者は大きな差別を受けていると言わざるを得ない」と訴えており、「全家連は、厚生労働大臣宛にclozapine解禁促進に関わる要望書を引き続き提出している」と報告している。

以上、統合失調症の薬物治療において、本剤は既存の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良である治療抵抗性統合失調症に対する最終選択薬として位置付けられ、早期の市場導入が望まれている^{20,21)}。

3 開発の経緯

3.1 海外における開発

本剤の臨床試験は 1965 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た。その結果、抗精神病薬として 1969 年にオーストリアで最初に承認を取得し、1975 年までにドイツ、フィンランド等の多くの国で承認された。また、アメリカ、イギリス、フランス等の主要国でも臨床試験が実施された。

しかしながら、1975 年 1 月に承認されたフィンランドにおいて、発売後 6 ヶ月間（投与患者数：約 3,000 人）で 8 名の死亡例を含む 16 名での無顆粒球症の発現が報告されたことから、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[5.3.6-12]、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、既に本剤を承認していた国では、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することや、週 1 回の血液検査の実施を規定するなど、厳しい管理下で本剤の使用が再開された。

イギリスやアメリカ等の本剤を開発中であった国でも、既存の抗精神病薬では治療困難な統合失調症に対する有効な新薬や治療法が開発されていなかったため、本剤の有効性が再び着目されるようになった。それと同時に、本剤投与によって発現する重篤な副作用で致死的な状況に至るおそれのある無顆粒球症に関し、その発現予防、早期発見及び治療を目的とした血液モニタリング（定期的な白血球数及び好中球数の測定と対応）を導入することで本剤を安全に使用方法が検討された。その結果、現在では、無顆粒球症による死亡率は、1975 年のフィンランドでの事例（約 0.27%：約 3,000 名中 8 名）に比べ、アメリカで 0.01%、イギリスでは 0.008%と低い値となった[5.3.6-15]。

以上のことから、本剤投与のリスク・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。これに基づき、アメリカ、イギリスで 1989 年に承認されるなど、現時点において本剤は世界中の多くの国で治療抵抗性統合失調症の治療薬として承認・販売されている。

3.2 国内での開発経緯

国内では、スイス・ワンダー社より本剤を導入した株式会社（現株式会社）によって 1965 年 1 月より臨床試験が開始され、500 名以上の被験者を集積^{22)~34)}した上で、1965 年に承認申請された。しかしながら、海外にて無顆粒球症が報告されたことから、株式会社は本剤の承認申請を取り下げ、開発を中断した。

その後、海外で本剤の治療抵抗性統合失調症に対する有効性が着目されるようになり、血液モニタリングなどの安全対策の導入によって本剤の使用が再開された。これにより、本剤の有用性

が再確認されたことから、医療関係者や患者・家族団体からの強い要望に応えるため、ワンダー社を吸収合併したスイス・サンド社（現 スイス・ノバルティス ファーマ社）の日本法人であるサンド薬品株式会社（現 ノバルティス ファーマ株式会社、以後、申請者）が、新たに本剤の治療抵抗性統合失調症を対象とした臨床開発を実施した。

承認申請に際しては、後述するとおり、20 年 月に承認申請した後に、審査当局との協議において第 III 相臨床試験を実施することになったため、一旦承認申請を取り下げて再度承認申請している。このため、申請資料作成に当たっては、先の承認申請において審査当局より受領した照会事項を考慮した。さらに、品質に関する資料においては特別審査結果及び新たに施行された現行薬事法等の薬事規制に従うほか、原薬の製造に関しては製造所及び製造方法が追加されたため、これらの変更を含めて資料を作成し直した。

3.2.1 品質に関する開発の経緯

本剤の品質に関する資料に関しては、これまでにスイス・ノバルティス ファーマ社が蓄積していたデータを CTD での申請資料用にまとめ直した。国内では、本邦に導入する製剤の規格及び試験方法の検討を 20 年 月より、安定性試験を 19 年 月より実施した。

3.2.2 非臨床に関する開発の経緯

海外のクロザピンの申請に使用された非臨床試験成績は、毒性試験を含めほとんどが非 GLP で実施された。このため、国内における申請資料は、薬理試験の項では公表論文を主体に、薬物動態試験の項では生データが確認可能な社内試験報告書と公表論文を主体に、毒性試験の項では GLP にて再度実施した社内試験報告書を主体にそれぞれ構築した。

薬理試験では、最新の薬理学的知見に重点を置くため、最近の公表論文を主体とし、一部に社内試験報告書を用いて申請資料を作成した。安全性薬理に関しては、19 年 月から 20 年 月までに実施した社内試験報告書を主体とし、一部に 19 年から 19 年にスイス・サンド社（現ノバルティス ファーマ社）にて実施された社内試験報告書を用いて申請資料を作成した。

薬物動態試験では、19 年 月より主にアメリカ・サンド社（現ノバルティス ファーマ社）で実施された社内試験報告書及び公表論文により申請資料を作成した。

毒性試験はスイス及びアメリカにて 19 年代より検討されたが、当時の試験のほとんどが非 GLP で実施されていたため、サンド社（スイス及びアメリカ、現ノバルティス ファーマ社）、ノバルティス ファーマ社（スイス、アメリカ及び日本）、ハンティンドン リサーチセンター（イギリス）及びイナリサーチ社（日本）で 19 年 月より GLP 下で実施された単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験、抗原性試験、及び類縁物質の反復投与毒性試験、復帰突然変異試験並びに染色体異常試験を主体として、クロザピンの安全性を 20 年 月までに評価した。

3.2.3 臨床に関する開発の経緯

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蓄積され、これらを活用できると判断したことから、国内では健康人を対象とした第Ⅰ相試験は実施しなかった。

3.2.3.1 前期第Ⅱ相試験／国内 01 試験

治療抵抗性統合失調症患者を対象に血液モニタリングを組み込んだ前期第Ⅱ相試験（国内 01 試験（参考資料）；本剤を 12 週間投与する非対照、非盲検試験。治験実施期間 19 年 月 月～同年 月 月、被験者数：11 名）[5.3.5.2-5]を実施した。その結果、本剤の安全性と有効性が示唆されたが、治療抵抗性統合失調症患者の多くが治療されている単科の精神科病院では GCP 適合による臨床試験の実施は困難である一方、無顆粒球症に対応可能な大学病院等では大規模治験に必要な被験者数が確保できないことから、本試験終了後に本剤の開発を中断した。

なお、国内 01 試験に参加した被験者のうち、症状が改善し、本剤の継続投与を強く希望した 4 名、並びに治験には参加しなかったが治療上本剤の投与が不可欠とされた 1 名の計 5 名に対し、本剤の継続提供又は治験外提供を行った。また、後述するとおり、これらの患者に対して長期投与試験を実施した。

3.2.3.2 治験相談結果

開発中断後も本剤の早期上市を求める声が医療関係者や患者・家族団体から数多く寄せられたことから、20 年 月 月に 治験相談（議事録：医機治発第 号，平成 年 月 日）³⁵⁾を行った後、本剤の開発を再開した。治験相談では、

理解できるが、無顆粒球症等による致死的な事象発現の危険性を考慮すると、上市には十分な安全性確保策が必要があるので、次相の臨床試験（ ）は安全性確保策の検討に重点をおいて実施すべきとされた。また、その結果を踏まえて本剤の市販後に実施する具体的な安全性確保策を盛り込んで、更に施設数を拡大した臨床試験を実施し、安全性確保策が国内でも実施可能であることを確認する必要があると助言された。

さらに、市販後の安全性確保案について 20 年 月に治験相談（議事録：医機治発第 号，平成 年 月 日）³⁶⁾を行ったが、安全性確保策の基本方針に異論はないものの、の結果がでていない段階では検討できないとされた。その際、単科の精神科病院での使用を含めて市販後を十分想定し、安全性確保策を実施可能にするために必要な方策を検討すべきとされ、そのためには血液モニタリングシステムの妥当性と市販後での安全性確保策の実施可能性を

さらに多施設、多数例で検討することを推奨するとともに、市販後において本剤を安全に使用できることが確信できる安全性確保策を構築できた段階で承認申請すべきであるとされた。

3.2.3.3 後期第Ⅱ相試験／国内 1201 試験

相談結果に基づき国内 1201 試験（治療抵抗性統合失調症患者を対象に本剤を 26 週間投与し、安全性と有効性を検討する非対照、非盲検試験。治験実施期間 20 年 月～20 年 月、被験者数：30 名）[5.3.5.2-2]を計画し、海外の血液モニタリングの方法を参考に、血液学的検査結果を集中管理するとともに、検査結果に応じた検査頻度変更基準及び投薬の中止基準等を設定した。さらに、各治験実施医療機関内に血液専門医を治験協力者として設置するなど、市販後に実施すべき安全性確保策の雛形を治験実施計画に盛り込んだ。

その結果、有効性に関しては、主要評価項目である Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) の合計スコアが本剤投与前に比べて最終評価時点で有意に減少し、改善例（BPRS 合計スコアが 20% 以上減少した被験者を改善例と定義）の割合は反応性不良例で 40.9% (9/22) , 耐容性不良例で 100% (8/8) であった。また、非定型抗精神病薬に対する反応性不良例でも 20 名中 7 名に改善が認められた。

安全性に関しては、血液障害として無顆粒球症が 1 名に、白血球減少症又は好中球減少症が 5 名に認められたが、血液モニタリングシステムによる早期発見により安全に対処でき、市販後における実施可能な安全性確保策を策定し得たと考えた。なお、報告された有害事象は海外で報告されている既知の有害事象であり、検討できた被験者数が少ないため、発現頻度の比較は十分ではないが、比較的良好にみられた有害事象の内容に国内外で違いはみられなかった。

3.2.3.4 承認申請及び第Ⅲ相臨床試験の実施について

国内 1201 試験の結果から、少なくとも総合病院や大学病院における血液モニタリングシステムの妥当性と市販後にも実施可能な安全性確保策を策定し得たと考えられ、また、臨床推奨用法・用量を設定し得たと考えられた。そこで、後期第Ⅱ相試験が終了した段階ではあったが、国内 1201 試験（被験者数：30 名）の完了に約 2 年を要しており、さらに多数、多施設での臨床試験の実施には数年が必要になると考えられたため、本剤の早期導入を切望し厚生労働大臣宛に繰り返し要望書を提出している患者団体や医師の要望^{19,20)}に応えるために、本剤の使用を総合病院や大学病院といった無顆粒球症発現時に対応できる医療機関に限定することを条件として承認申請することとした。この場合、単科の精神科病院での使用に課題が残ることになるが、市販後において継続的に検討することも可能と考え、患者が本剤による治療を受けられる状況を早期に構築することが優先されとの判断から、申請者は 20 年 月に承認申請した。

しかしながら、承認申請後の審査当局との協議において、本剤を早期に承認することが望ましいとされたものの、本剤の承認には安全性確保策の実施可能性等についてより多くの医療機関で検討・確認しておく必要があるとされ、対象患者の多くが治療されている単科の精神科病院でも本剤を使用できる方策を上市前に構築することが必要とされた。

このため、精神科病院でも本剤を使用可能となる方策として、血液障害発現時等において内科医から適切な対応に関する助言等の支援を受けられ、また、緊急時に患者を搬送できる総合病院（緊急時搬送先）と連携しておくことで、精神科病院でも本剤を使用可能と考えたことから、この条件を満たす精神科病院を含めて第 III 相試験（国内 1301 試験）を実施し、この成績を追加して再度承認申請することとした。これにより本剤の上市が遅延することになるが、並行して本剤の市販後の安全性確保策及び適正使用推進策に関する検討をさらに進め、本剤の市販後において患者が遅滞なく本剤を使用できるよう準備しておくことで患者や医師の要望に応えたいと考えた。

3.2.3.5 第 III 相試験／国内 1301 試験

国内 1301 試験（治療抵抗性統合失調症患者を対象に本剤を投与し、安全性と有効性を検討する非対照、非盲検試験。治験実施期間 20 年 月～20 年 月（24 週間投与）、継続投与期を継続中、被験者数：43 名）[5.3.5.2-1]を実施した。本試験では、1201 試験にて実施した血液モニタリングシステムを市販後への導入に向けて一部改変し、本システムが市販後においても適用可能であることを検討した。また、これまでの治験実施医療機関の他、総合病院と連携可能な精神科病院や、新たな総合病院も加えて、本剤の適正使用及び安全性確保策に関する更なる実績を積むこととした。さらに、試験デザインについて審査当局と協議し、関連学会によって作成された対象患者選択基準や、第三者による評価等の客観性を考慮した評価方法を含む複数の評価方法を用いて有効性を検討・確認した。

その結果、BPRS 合計スコアは投与前後で有意に減少し、看護師による Clinical Global Impression of Change（CGI-C）評価（24 週間投与）、及び第三者の精神科医によるビデオ画像での Clinical Global Impression of Severity（CGI-S）評価（14 名での 12 週間投与）でも、本剤の効果が支持された。また、国内 1201 試験の成績に基づき設定した臨床推奨用法・用量が妥当であることも確認された。

安全性に関しては、24 週間投与時点での評価において、精神科病院で無顆粒球症が 1 名に発現したが、事前の規定に基づいて当該被験者は総合病院へ緊急搬送され、総合病院との連携によって適切に管理・処置され、被験者は回復した。その他の血液障害に対しても、精神科病院で発現した場合には連携する総合病院と随時連絡して対応されており、精神科病院においても総合病院との連携によって本剤の安全性確保策に対応できることが確認された。このことから、検討した血液モニタリングシステムを中心とした安全性確保策は、市販後においても精神科病院を含む国内の医療環境に適すると考えられた。また、発現した有害事象は海外でも報告されている既知の有害事象であり、有害事象の内容に違いはみられなかった。

なお、本試験の継続投与期は本剤の承認取得まで継続し、承認取得以降も製造販売後臨床試験に読み替えて継続する。

3.2.3.6 継続投与・長期投与試験／国内 1202・1203 試験

治療抵抗性統合失調症については他に治療薬がないことから、医師や患者及び家族からの要望を受け、国内 1201 試験で有効性が認められた被験者を対象に継続投与試験（国内 1202 試験：治験実施期間 20 年 月～継続中、中間集計のためのカットオフ日 20 年 月 日、被験者数：19 名（解析対象除外例 1 名を含む））[5.3.5.2-3]を実施した。また、国内 01 試験後に本剤の継続提供又は治験外提供を受け、この時点においても本剤投与を継続中であった患者についても長期投与試験（長期投与試験／国内 1203 試験；治験実施期間 20 年 月～継続中、中間集計のためのカットオフ日 20 年 月 日、被験者数：4 名）[5.3.5.2-4]を実施した。なお、これらの試験においても血液モニタリングシステムの実施による安全管理を実施した。

その結果、カットオフ時点において、国内 1202 試験で投与継続中であった 11 名中 10 名が外来通院に移行していた。国内 1203 試験でも、投与継続中の 2 名は入院から外来通院となっていた。

なお、両試験は本剤の承認取得まで継続し、承認取得以降も製造販売後臨床試験に読み替えて継続する。

3.2.3.7 海外臨床試験

国内では、前述のとおり、治療抵抗性統合失調症患者の多くが治験実施施設となり得る大学病院等ではなく、単科の精神科病院で治療されていることから、治験での被験者確保は困難であり、大規模試験や実薬対照試験が実施できない。そこで、国内 01、1201、1202 及び 1203 試験の成績に加え、海外での承認申請において検証試験として用いられた海外 16 及び 30 試験（治療抵抗性統合失調症患者（反応性不良又は耐容性不良）を対象とした二重盲検法によるクロルプロマジンとの並行群間比較試験）[5.3.5.1-1,2]を参考資料として用いた。

また、本剤が海外において開発されていた当時には存在しなかった本剤以外の非定型抗精神病薬が、近年では広く統合失調症の治療に用いられている。そこで、治療抵抗性統合失調症に対して非定型抗精神病薬を対照とした本剤の有効性を評価するため、海外で実施された本剤と非定型抗精神病薬との比較試験の中から、海外 16 又は 30 試験と同規模（150 名以上）の試験であることを条件に公表論文の検索を行い、条件に合致したリスペリドン又はオランザピンを比較対照とした 2 試験の公表論文^{37,38)}についても参考資料として用いた。

さらに、本剤長期投与時の安全性及び自殺リスク低減効果という特長を評価するために実施された海外 ABA451 試験（統合失調症又は分裂感情障害に伴う自殺リスクの高い患者を対象とし、評価者を盲検化したオランザピンとの並行群間比較試験、投与期間 2 年間）[5.3.5.4-1]についても、安全性評価における参考資料として使用することとした。

ヒト薬物動態に関しては、国内 01、1201 試験の他、海外で実施された健康人又は統合失調症患者を対象とした海外 27、28、29、31 及び 32 試験[5.3.1.1-1～3, 5.3.3.1-1, 5.3.3.2-1]を参考資料として用いた。

4 安全性確保策について

本剤の市場導入に際しては、本剤投与による無顆粒球症の発現を防止するとともに、無顆粒球症発現時における適切な対応を支援するなど、本剤を安全に使用するための安全性確保策を作成しておく必要がある。さらに、本剤投与によるリスクを考慮して、本剤による治療が本当に必要な患者のみに本剤が使用されるよう適正使用推進策を作成し、安全性確保策と併せて、これらを確実に実施して重大な事象発現のリスクを最小限に留めることが重要である。

これまでの多くの研究・検討によっても未だ無顆粒球症の発現機序、発現要因等が不明で根本的な予防策がない状況であるため、欧米で実施され成果を挙げているクロザリル患者モニタリングサービス（以下、CPMS）による対策を参照して国内の医療環境に適した対策を検討し、海外と同様の血液モニタリングを中心とした安全性確保策を作成した。さらに、本剤の適正使用推進に対するノバルティス ファーマ社の全世界共通の基本方針である ”No Blood, No Drug”（血液検査なくしてクロザリルの投与なし）の標語に基づき、血液検査結果がなければ本剤が処方されないシステムを構築するなど、安全性確保策が国内の医療環境においても確実に実施されるために必要な対策を含めて、本剤の安全性確保及び適正使用推進策を作成する。

4.1 血液モニタリング

本剤投与に際しては、無顆粒球症の発現を早期に発見し、速やかに対処することで致死的な状況に陥ることを防止するため、血液モニタリングを実施する必要がある。

血液モニタリングとは、定期的に血液検査を実施して患者の白血球数及び好中球数を確認することであり、白血球数及び好中球数が規定の数値未満となった場合には本剤の投与を中止するなど、適切な対応が速やかに実施されるよう確認・支援するものである。具体的には、本剤の投与前に患者の血液検査を行い、白血球数及び好中球数が CPMS で規定（Table 4-1）された本剤の投与開始可能な範囲内であることを確認した上で、本剤の投与が開始される。その後の本剤投与においても、CPMS での規定に従った頻度で定期的に血液検査を実施して常に血液検査結果をモニタリングし、本剤は処方当日の血液検査結果が CPMS 規定の範囲内であると判定された後に処方される。なお、血液検査結果の判定には医師のみではなく他の医療従事者（コーディネート業務担当者）による確認を必要とすることで、複数の確認によってミスを防止するプロセスとした。さらに、本剤の調剤に際しては、薬剤師が処方量が適切（次回検査日までの処方量）であることも確認することとした。

さらに、血液検査結果、投与の可否判定などの情報は CPMS センターに送付され、CPMS センターによって医師の判定結果及び医療機関の対応が再度確認される。また、規定の頻度内に血液検査結果が送付されない場合には該当医療機関に問い合わせるなど是正勧告を行い、CPMS センターは血液検査の確実な実施について支援する。

Table 4-1 総白血球数及び好中球数に関する CPMS の規定

総白血球数 /mm ³	好中球数 /mm ³	処 置
4,000 以上	かつ 2,000 以上	投与開始可能 投与継続可能, 26 週間以降は 2 週に 1 回の血液検査で継続可能
3,000 以上 4,000 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	正常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
3,000 未満	又は 1,500 未満	直ちに投与を中止し, 正常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こと。以後再投与は行わない

この CPMS での規定は、既に 30 年近い本剤の使用実績のある海外での規定に基づいて設定した。設定に際して、本剤を投与開始可能な白血球数は世界各国では 3,500 mm³ 以上であるのに対し、国内では 4,000 mm³ 以上と厳しく設定した。また、血液検査の頻度は、投与開始から最低 6 ヶ月間は週 1 回、それ以降でも隔週とし、海外において初めて血液モニタリングが導入された時点での規定と同様とした。海外では、多くの使用実績に基づいて既に検査頻度の規定が緩和され、EU 各国等の多くの国々では投与開始から 18 週間は週 1 回、それ以降は月 1 回となっている。これより厳しいアメリカでも、投与開始から最低 6 ヶ月間は週 1 回、それ以降から 1 年までは隔週、1 年以降は月 1 回となっているが、国内では十分な使用経験が得られるまでは厳しい規定を適用することで、上市当初は本剤の安全かつ適正な使用を定着させる必要があると考えている。

4.2 医療機関の事前登録・限定

本剤が適切に使用されるためには、血液モニタリングや無顆粒球症への対処など、安全性確保策を確実に実施できる医療機関のみにおいて本剤は使用されるべきであり、これを確実にするための対策が必要がある。

そこで、本剤を使用する医療機関の事前登録を必須とし、登録に際して本剤を使用可能な医療機関（CPMS での施設要件を満たすこと）であることを事前に確認することとした。具体的には、本剤の使用を希望する医療機関からの要請を受けて、担当医薬情報担当者（以下、担当 MR と略す）が実地に確認し、その報告を受けて要請のあった医療機関を登録する。登録された情報は、ノバルティス ファーマ株式会社内に独立組織として設置する CPMS センターによって管理される。また、登録情報はノバルティス ファーマ株式会社の流通管理部門に連絡され、登録されている医療施設のみに本剤を供給する。以上より、この事前登録によって、適切な医療機関でのみ本剤が使用されるよう管理できると考えられる。

一方、本剤を使用可能な医療機関に関する要件を設定し医療機関を登録することによって、本剤を使用できる医療機関が限定され、患者への利便性が損なわれる場合が考えられる。しかしながら、本剤を安全に使用するためには、血液検査結果を随時確認でき、かつ、医療機関自身又は総合病院等との連携によって無顆粒球症への対処が可能であることが必須と考えられる。国内では、本剤の対象患者の多くが入院している精神科病院のほとんどでは無顆粒球症に対処できる血液内科医が常勤しておらず、また、総合病院でも血液検査を外注しているために検査結果を当日中に入手できない場合があり、このような国内での医療環境を考慮すると、本剤を使用する医療機関について、本剤を使用可能であることを事前に確認することは、本剤の安全な使用を推進する上で必要不可欠と考えられる。

結果として、本剤の使用は大学病院等の総合病院や一部の精神科病院に限定されてしまい、本剤の対象患者が入院している精神科病院であっても本剤を使用できない場合が想定されるが、安全性確保策及び適正使用推進策の確実な実施には、上市当初においては限られた医療機関のみで本剤は慎重に使用されるべきであり、必要でやむを得ない措置であると考えられる。このため、本剤の市販後において、国内における使用経験をさらに積みながら、精神科病院でも本剤を使用できるような施策について継続的に検討し、より多くの精神科病院でも本剤を使用できるよう対応していく考えである。

4.3 医療従事者の事前登録

本剤は、無顆粒球症発現によるリスクを考慮し、本剤による治療が必要な患者のみで使用される必要がある。このためには、本剤に関して十分理解（治療抵抗性統合失調症とその治療方法、本剤の治療上の位置付け、本剤投与による危険性、血液モニタリングの実施等）している医療従事者（医師、薬剤師、コーディネート業務担当者等）によって使用されることが重要である。

そこで、本剤を使用する医療従事者に対しては、申請者が日本臨床精神神経薬理学会、日本精神神経学会等とともに実施する本剤に関する講習会（クロザリル講習会）を受講するなど、必要な教育（安全性確保策、適正使用推進策、本剤の危険性と有益性等）を受けることを義務付け、CPMS センターでは必要な教育課程を修了した医療従事者の情報（関連学会による認定、受講証明書等）を入手して把握する。医療従事者が本剤を実地に使用するためには、本剤の適正使用を遵守する旨を誓約する内容を含む要請書を CPMS センターに送付することとし、CPMS センターは入手している情報から要請のあった医療従事者が必要な教育を修了していることを確認、つまり、本剤に関して十分に理解していることを確認した上で、本剤の使用者として登録する。これらの確認、登録により、本剤を適切に使用できる医療従事者のみが本剤を使用するよう管理できると考えられる。また、本剤を使用する医療従事者を登録することによって、最新の安全性情報等を随時提供するなど、安全性確保策及び適正使用推進策の実施を支援する。なお、CPMS の規定に従って血液モニタリングが実施されず（CPMS センターに検査結果の適切な報告がない等）、CPMS センターによる是正勧告にも応じない場合には、当該医療従事者の登録を抹消する。また、

同じ医療機関の他の医療従事者も同様である場合には、当該医療機関の登録を抹消し、その後の本剤納入を停止するとともに、本剤を速やかに回収する。

世界各国の中で、安全性確保策、適正使用推進対策等に関する医療従事者の理解確認及び誓約に基づく事前登録を行っている国はない。しかしながら、本剤の使用に際しては定期的な血液モニタリングや、血液内科等の他科（又は他の総合病院）との連携、担当医師による患者又は代諾者からの同意取得等、国内での通常の精神科医療ではあまり実施されていない対応が必要である。このため、これらの対応が必要とされている理由を含めて、本剤の使用に関して十分な理解を得ていることを確認することは、本剤の安全な使用を推進する上で重要と考えられ、さらに適正使用に関して誓約する内容の要請書によってこれを再確認することも必要であると考えている。

4.4 患者の事前登録

過去に血液障害によって本剤の投与を中止した患者へは再投与できないことから、本剤の使用に際してこれを確認するとともに、複数の医療機関から本剤を同時に入手するなど、不適切な使用を防止するために、本剤の使用患者に関する情報を把握しておく必要がある。

このため、患者が本剤による治療を受ける際には、医師からの要請に基づき、患者を事前に CPMS に登録し、CPMS センターで登録患者の情報についてデータベースを作成する。登録時においては、データベースと照合し、以前に無顆粒球症又は白血球減少症、好中球減少症を発現して本剤の投与を中止した患者ではないことを確認するとともに、患者が複数の医療機関から同時に処方を受けていないことを確認することで、不適切な使用を防止する。

このように、CPMS センターによる患者情報の一元管理によって、本剤の安全かつ適正な使用に寄与できると考えられる。なお、患者の登録に際しては、イニシャル等の必要最低限の情報を医師から入手して ID 化することで個人情報保護法に抵触しないよう十分留意するとともに、CPMS センターで患者情報を管理することに関しても医療従事者から患者又は代諾者に説明され同意を取得する。また、データベースとの照合において同一患者である可能性が生じた場合には、患者登録を要請した医師と登録済みの患者の担当医師に確認を求め、守秘義務のある医師間での情報交換によって確認されることで、個人情報保護法に抵触しないよう配慮する。

4.5 適正使用推進策

本剤の適正使用や血液モニタリングを主とした安全性確保策の確実な実施を推進するために、日本臨床精神神経薬理学会等の協力を得て、適正使用推進策を検討・作成した。

4.5.1 講習会の実施

本剤に関する医療従事者の十分な理解を得るために、日本臨床精神神経薬理学会、日本精神神経学会等とともに本剤に関する講習会（クロザリル講習会）を開催することとし、講習内容・資料案について協同で検討して作成した。本剤を使用する医師は、講習会に参加し、理解度確認テストに合格して初めて CPMS への登録を可能とした。加えて、本剤で治療中の患者の担当医師に

不測の事態が生じて交替を余儀なくされる等、至急に本剤を使用できる医師を確保する必要がある場合のために、講習会と同じ資料を用いて申請者による説明会を実施する。この受講によっても CPMS への仮登録を可能としたが、仮登録された医師は当該医療機関でのみ本剤の使用を可能とし、申請者は当該医師に対してクロザピン講習会を早期に受講するよう依頼する。また、本剤を扱う薬剤師と CPMS コーディネート業務担当者は、講習会又は説明会への参加と理解度確認テストに合格することで CPMS への登録を可能とした。

これらの受講及び理解度確認テストの実施によって必要な理解を得たことを確認し、また、医療従事者から本剤の適正使用を遵守する旨を誓約する内容を含む要請書を入手した上で CPMS に登録することで、本剤の使用を開始する前に本剤への理解を再度確認する。

4.5.2 クロザピン適応患者選択のためのガイドライン

本剤が必要な患者のみに適切に使用されるためには、本剤の最終選択薬としての位置付けについて医師の十分な理解が必要であるとともに、明解な選択基準が必要と考えられた。このため、本剤の対象患者を具体的に示すことを目的として、日本臨床精神神経薬理学会に検討を依頼し、同学会で適応患者選択のためのガイドラインが作成された。このガイドラインでは、本剤による治療を開始する前に検討すべき薬剤の種類、その治療期間等が具体的に示されており、医師による適切な患者選択を推進する上で大きく貢献すると考えられる。申請者としては、このガイドラインを上述の講習会等において説明することで、本剤の治療が本当に必要な患者のみに本剤が使用されるよう適正使用を推進したいと考える。

4.5.3 無顆粒球症への対処マニュアル

血液モニタリングの確実な実施によって無顆粒球症の発現防止に努力するが、完全に防止することは不可能であるため、無顆粒球症の兆候を早期に発見して個室管理（感染症対策）するなど、重大な事象に陥らないよう無顆粒球症発現時における適切な対応が必要である。緊急時には院内又は連携先の血液内科に支援を依頼するが、少なくとも初期段階での診断・治療は精神科において適切に実施される必要がある。そこで、現状での精神科の医療体制においても無顆粒球症の発現に適切に対処できるよう支援するために、日本医科大学第3内科／壇主任教授及び猪口教授の協力を得て、無顆粒球症への対処マニュアルを作成した。このマニュアルについて前述の講習会等で説明するとともに、本剤を使用する医療従事者に配布して、無顆粒球症発現時での適切な対処を推進する。

また、本剤の上市時には、日本血液内科学会の協力を得て、無顆粒球症が高頻度で発現する本剤の上市と、緊急時の支援について準備が必要であることなどについて、学会誌を通じて会員各位に連絡される予定である。

4.5.4 その他

本剤の使用に際しては、患者又は代諾者からの同意取得など、通常の薬剤治療では実施していない対応が必要であったり、本剤投与に当たって特に留意すべき点について配慮が必要である。このため、前述したガイダンス、マニュアルの他、患者又は代諾者からの同意取得を支援するための説明資料（医師用及び患者用）や、前治療薬からの切り替え方法に関する資料、入院規定及びその説明資料（退院、外泊時の留意事項等を含む）などの資料を申請者が作成し、本剤の使用に際して医療従事者が苦慮することが予測される対応に関して、規定の設定や対応を支援する資料を作成することで本剤の適正使用を推進したいと考えている。糖尿病に対しては、CPMS に準拠して定期的に血糖値を測定する等、厳密な血糖値の管理を行う。また、心筋炎・心筋症は、糖尿病とともに、対処方法に関する資料を作成し、クロザリル講習会や市販後の情報提供を行い継続的な注意喚起を行う。

4.5.5 情報提供

国内外の最新の使用方法、副作用情報等に関して、本剤の使用者として登録されている医療従事者に対して随時情報提供することで、本剤の安全性かつ適正な使用について推進する。また、患者家族会などを通して、本剤及び本剤使用に際して必要とされる安全性確保策に関する情報提供に努め、本剤の適正使用について幅広く理解を得る。

4.5.6 まとめ

国内での安全性確保策は世界で最も厳しい対策となっているが、これらは国内における本剤導入当初には必須の対策であり、かつ、実施可能な対策であると考えている。申請者としては、血液モニタリングを中心とした安全性確保策及び適正使用推進策によって、国内での本剤の使用においても、欧米と同様に患者の安全性を確保し得ると考えている。

5 特徴及び有用性

5.1 治療抵抗性統合失調症に対する臨床効果

近年、リスペリドン、オランザピン等の非定型抗精神病薬が開発され、治療抵抗性統合失調症に対する臨床効果が検討されてきたが、国内においてこれまで治療抵抗性統合失調症に適応が認めれた薬剤はない。本剤は、海外において各種の非定型抗精神病薬が上市された後でも、治療抵抗性の患者を含む統合失調症治療に対する最終選択薬として位置付けられており、治療抵抗性統合失調症に対する臨床効果が認められている。国内においても、これまでの多剤併用療法から、欧米と同様の非定型抗精神病薬での単剤療法へ移行が検討されており、本剤は今後の薬物治療アルゴリズムにおいて国内でも必要不可欠の薬剤であると考えられる。

本剤の国内 1301 試験[5.3.5.2-1]では、関連学会によって作成された対象患者（反応性不良）選択基準に基づく 43 名での検討において、BPRS 合計スコアは投与前後で有意に減少し、看護師による CGI-C 評価（24 週間投与）、及び第三者の精神科医によるビデオ画像での CGI-S 評価（14 名での 12 週間投与）でも、本剤の効果が支持された。

国内 1201 試験[5.3.5.2-2]では、反応性不良例（22 名）及び耐容性不良例（8 名）での検討において、BPRS 合計スコアが本剤投与前に比べて最終評価時点で有意に減少した。

5.2 長期入院患者の外来への移行

他の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良といった治療抵抗性統合失調症の患者の多くは、統合失調症の症状の十分な改善をみずに長期の入院や入退院の繰り返しを余儀なくされている。

本剤投与によって、6 ヶ月から最長約 10 年までの投与が行われた国内 1201、1202、1203 及び 1301 試験[5.3.5.2-1-4]においては、本剤投与によって長期わたり精神症状をコントロールし得ることが示された。さらに、カットオフ日（20■■年■■月■■日）時点において、国内 1202 試験で投与継続中の 11 名中 10 名が外来通院に移行していた。国内 1203 試験でも、投与継続中の 2 名は入院から外来通院となっていた。国内 1301 試験においても、43 名中 34 名が継続投与されており、24 週時点において 34 名中 7 名が既に外来通院となっていた。

これは、通常の社会生活をおくることなく長期間に渡って病院で過ごさざるを得ない患者を退院に導くことで、社会保障審議会障害者部会精神障害分会報告書において提言（「入院医療主体から、地域保健・医療・福祉を中心としたあり方への転換」）された精神医療の充実と合致していると考えられることから、本剤は今後の精神医療に寄与する薬剤であると考えられる。

5.3 無顆粒球症の発現とその対策

本剤投与により無顆粒球症が発現することが知られているが、血液モニタリングの実施によって無顆粒球症による死亡率は、1975 年のフィンランドでの事例（約 0.27%：約 3,000 名中 8 名）に比べて、現在ではアメリカで 0.01%、イギリスでは 0.008%と低い値となった[5.3.6-15]。これ

までの多くの研究・検討によっても未だ発現機序，発現要因等が不明なため根本的な予防策がない状況であるが，海外において実績のある血液モニタリングシステムを，国内の治療実態に則して構築し導入することで，重大な事象の発現を最小限に留めることができると考えられる。

6 まとめ

本剤は、海外において無顆粒球症の発現によって 1970 年代後半に販売又は開発が一時中止されたものの、既存薬にはない治療抵抗性統合失調症に対する有効性が認められ、血液モニタリングを主とした安全性確保策の実施によって 1990 年頃から世界各国で再び使用されるようになり、2007 年 12 月現在では治療抵抗性統合失調症を効能・効果として 97 カ国以上で承認されている。また、現時点においても治療抵抗性統合失調症の治療において有効な薬剤が存在しないため、本剤は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されている。

国内では、臨床試験で検討した被験者数は 77 名（参考資料とした前期第 II 相試験を除く）と多くはない。これは、治療抵抗性統合失調症患者の多くは単科の精神科病院に入院しているが、本剤の臨床試験を実施可能な医療機関、つまり GCP に対応可能で、かつ、無顆粒球症に対処できる医療機関は総合病院及び一部の精神科病院に限定されることから、大規模な臨床試験の実施が困難であったためである。しかしながら、国内試験の結果から本剤の臨床推奨用法・用量が設定され、また、総合病院及び総合病院と連携可能な精神科病院におけるモニタリングシステムの妥当性と市販後において実施可能な安全性確保策を策定し得た。一方、長期入院を強いられてきた患者が退院して社会生活を営んでいる患者も存在し、継続投与によって既に約 10 年にわたって本剤を服用している患者も存在している。

本剤の有効性及び安全性については海外において十分な使用実績があり、これらを国内での検討結果と併せて評価することで、日本人での有効性及び安全性を評価できると考えられる。また、海外と同等以上の血液モニタリングを中心とし、かつ、国内での医療環境を踏まえた安全性確保策及び適正使用推進策を実施することによって、国内においても本剤を安全に使用できると考えられることから、本剤を切望する患者団体や医師の要望に応えるためにも、本剤を早期に上市させる必要があると考えた。

本剤の上市当初においては、安全性確保策及び適正使用推進策を確実に実施できることが確認される医療機関は限られており、治療抵抗性統合失調症患者が入院している単科の精神科病院であっても本剤を使用できない場合が生じることになるが、本剤は無顆粒球症に対応可能な医療機関においてのみ使用される必要があるため止むを得ない対応であると考えた。また、一度に広範に市場導入した場合には安全性確保策及び適正使用推進策の不徹底による事故が起こりやすいと考えられるため、慎重に市場導入することによって医師等の医療従事者へ本剤の安全性確保策及び適正使用推進策を確実に啓蒙できると考えられ、申請者の支援体制も十分に充実できると考えた。

以上より、申請者としては本剤の上市当初は無顆粒球症に対応可能であることが確認できる医療機関は限られているものの、慎重に上市することで安全性確保策及び適正使用推進策の周知徹底が可能と考えた。その上で、より多くの精神科病院で本剤を安全に使用できるよう継続的に安全性確保策を検討して、本剤を安全に使用できる医療環境を整備しながら、本剤を使用可能な医療機関を徐々に増加させていく必要があると考えた。

このような状況に基づき、本剤の早期上市を切望し厚生労働大臣宛に繰り返し要望書を提出している患者団体の要望^{19,20)}に応えるため、無顆粒球症に対応可能な医療機関に本剤の使用を限定して、「治療抵抗性統合失調症」を効能・効果として承認申請を行うことにした。

7 参考文献

- 1) 八木剛平, 稲垣 中, 山田 和男, 魚住 成彦, 竹田 康彦, 藤井 康男, 他. 治療抵抗性精神分裂病の実態と至適薬物療法に関する研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究. 総括研究報告書. 1998.; 97-104. (5.4-1)
- 2) Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effect of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatry Serv.* 1995; 46: 801-6. (5.4-2)
- 3) Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophrenia Bull.* 1996; 22: 15-25. (5.4-3)
- 4) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H ;the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45: 789-96. (5.4-4)
- 5) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成 17 年 患者調査の概況（2）傷病分類別. (5.4-5)
- 6) 稲垣中. 将来の日本における clozapine の投与対象について. *臨床精神薬理.* 2003; 6: 55-64.
- 7) Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: A randomized double-blind study. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 499-504. (5.4-6)
- 8) Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ ;The Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry.* 2001; 49: 52-63. (5.4-7)
- 9) Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 914-20. (5.4-8)
- 10) Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, Mintz J, Marder SR, Wirshing WC. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1374-79. (5.4-9)
- 11) 村崎光邦. Clozapine の臨床的有効性. *臨床精神薬理.* 2003; 6: 21-30.
- 12) 石郷岡純. 海外における clozapine の副作用モニタリングシステム. *臨床精神薬理.* 2003; 6: 45-53.
- 13) Zarate CA Jr. Schizophrenia. In: Fawcett J, Stein DJ, Jobson KO, editors. *Text book of treatment algorithms in psychopharmacology.* West Sussex: John Wiley & Sons. 1999; 67-85. (5.4-10)
- 14) Osser DN, Zarate CA Jr. Consultant for the pharmacotherapy of schizophrenia. *Psychiatr. Ann.* 1999; 29: 252-69. (5.4-11)

- 15) Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas medication algorithm project (TMAP) schizophrenia algorithms. J Clin Psychiatry. 1999; 60: 649-57. (5.4-12)
- 16) Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guidelines series [editorial]. J Clin Psychiatry. 1999; 60 suppl 11: 3-80. (5.4-13)
- 17) National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. NICE Technology Appraisal Guidance No. 43. 2002; June. (5.4-14)
- 18) 伊藤 千裕, 佐藤 光源. 慢性期精神分裂病の合理的薬物選択アルゴリズム. 脳の科学. 2001; 23, 789-92. (5.4-15)
- 19) 小松正泰. 10 年前の Time 誌の思い出と clozapine への期待. 臨床精神薬理. 2003; 6: 69-71.
- 20) ぜんかれん. 1995; 11 月号及び 12 月号, 1996; 1 月号. (5.4-62)
- 21) 村崎光邦. わが国における clozapine の開発の経緯. 臨床精神薬理. 2005; 8: 104-10. (5.4-63)
- 22) 谷向 弘, 乾 正, 高橋 尚武, 他. 二重盲検法による Clozapine の精神分裂病に対する薬効検定. 精神医学. 1973; 15: 269-84. (5.4-16)
- 23) 八木 剛平, 三浦 貞則, 田代 厳, 他. 二重盲検法による clozapine と haloperidol の精神分裂病に対する薬効の比較. 臨床評価. 1974; 2: 169-206. (5.4-17)
- 24) 佐藤 時治郎, 本間 俊行, 佐久間 有寿, 他. 新向精神薬 W 801 (Clozapine)の臨床治験－精神分裂病に対する効果を中心として－新薬と臨床. 1972; 21: 743-59. (5.4-18)
- 25) 渡辺 昌祐, 藤原 二郎, 松田 清, 他. Clozapine の臨床薬理学的検討. 新薬と臨床. 1972; 21:763-75. (5.4-19)
- 26) 本田 修, 山本 明, 柳生 雋, 他. Phenothiazine 誘導体との比較による W-801 の陳旧性精神分裂病に対する臨床治験. 新薬と臨床. 1972; 21: 777-84. (5.4-20)
- 27) 桜井 図南男, 山内 万寿美, 中沢 洋一. 新しい向精神薬 W 801 (Clozapine) の使用経験. 新薬と臨床. 1972; 21: 1339-47. (5.4-21)
- 28) 新里 邦夫, 上津原 甲一, 佐保 威彦. Clozapine の使用経験－主として慢性分裂病の長期観察－新薬と臨床. 1972; 21: 1349-56. (5.4-22)
- 29) 疋田 平三郎, 向笠 宏昭, 新福 尚隆, 他. 精神科領域における W- 801 の使用経験. 新薬と臨床. 1972; 21: 1358-79. (5.4-23)
- 30) 福井 進, 高室 昌一郎. W-801 (Clozapine) の臨床的検討. 新薬と臨床. 1973; 22: 425-40. (5.4-24)
- 31) 乾 正, 北村 陽英, 田中 清一, 他. 新しい向精神薬 Clozapine の精神分裂病に対する使用経験. 新薬と臨床. 1970; 19: 1493-501. (5.4-25)

- 32) 乾 正, 谷向 弘, 田中 清一. 精神分裂病に対する Clozapine(W-801)の長期投与について. 診療と新薬. 1971; 8: 2787-95. (5.4-26)
- 33) 渡辺 昌祐, 久保 信介, 枝松 一安, 他. Clozapine による躁状態の治療. 新薬と臨床. 1972;21: 1383-91. (5.4-27)
- 34) 渡辺 昌祐, 枝松 一安, 河野 沢与, 他. 精神分裂病および躁状態に対する clozapine 散剤の臨床使用経験. 基礎と臨床. 1973; 7: 3736-42. (5.4-28)
- 35) ■■■■ 治験相談議事録. 治験相談, 医機治発第■■■号: 平成■■■年■■■月■■■日. (5.4-29)
- 36) ■■■■ 相談議事録. ■■■■, 医機治発第■■■号: 平成■■■年■■■月■■■日. (5.4-30)
- 37) Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001; 158: 1305-13. (5.4-32)
- 38) Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biological Psychiatry. 2001; 49: 52-63. (5.4-33)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表一覧	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	7

表一覧

Table 1-1	主要国での承認状況	3
Table 1-2	その他の国での承認状況	4
Table 2-1	CCDS の概略	7
Table 2-2	アメリカの添付文書の概略	17

1 外国における使用状況等

2008年10月現在、本剤はアメリカ、イギリス、スイスなど世界97ヵ国で承認されている。主要国での承認状況は、Table 1-1 のとおりである。また、その他での承認状況を Table 1-2 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
アメリカ	クロザリル	1989年9月26日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，統合失調症に伴う自殺行動抑制
イギリス	クロザリル	1989年12月22日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，パーキンソン病に伴う精神症状の改善
フランス	レポネックス	1991年6月20日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，パーキンソン病に伴う精神症状の改善
ドイツ	レポネックス	1973年12月15日	錠剤・25, 50, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，パーキンソン病に伴う精神症状の改善
スウェーデン	レポネックス	1989年3月17日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，パーキンソン病に伴う精神症状の改善
スイス	レポネックス	1972年11月2日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，パーキンソン病に伴う精神症状の改善，統合失調症に伴う自殺行動抑制
オーストラリア	クロザリル	1992年12月23日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症
カナダ	クロザリル	1991年3月15日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症
オーストリア	レポネックス	1969年10月24日	錠剤・25, 100 mg	治療抵抗性統合失調症，パーキンソン病に伴う精神症状の改善

アメリカ、スイス等で承認されている統合失調症に伴う自殺行動抑制の効能に関して、EU 各国に対しても2010年12月に効能追加の承認を申請したが、提出した臨床試験成績では不十分との審査結果を受け2011年12月に承認申請を取り下げた。EU 各国で承認されているパーキンソン病に伴う精神症状の改善の効能に関しては、アメリカを含むその他の外国では申請・承認されていない。

承認国のうち、アメリカ、カナダ、イギリス及びオーストラリアでは、医師及び患者の登録・管理、血液検査結果を集中管理する血液モニタリングのシステム（Clozaril Patient Monitoring Service：CPMS）が導入されている。

なお、香港及び韓国でも CPMS が導入され、医師及び患者の登録・管理が行われているが、厳密な血液モニタリングは実施されていない。

Table 1-2 その他の国での承認状況

国名	販売名	承認年月日*	剤型・含量
アイスランド	レボネックス	1993 年 4 月 1 日	錠剤・25 mg, 100 mg
アイルランド	レボネックス	1992 年 5 月 14 日	錠剤・25, 100 mg
アゼルバイジャン	レボネックス	2004 年 12 月 23 日	錠剤・25, 100 mg
アラブ首長国連邦	レボネックス	2008 年 6 月 16 日	錠剤・25, 100 mg
アルゼンチン	レボネックス	1974 年 3 月 27 日	錠剤・25, 100 mg
アルバ	レボネックス	2000 年 6 月 23 日	錠剤・25, 100 mg
アルバニア	レボネックス	2000 年 1 月 20 日	錠剤・25, 100 mg
イエメン	レボネックス	2004 年 4 月 5 日	錠剤・25, 100 mg
イスラエル	レボネックス	1990 年 4 月 15 日	錠剤・25, 100 mg
イタリア	レボネックス	1995 年 3 月 7 日	錠剤・25, 100 mg
イラク	レボネックス	1999 年 3 月 24 日	錠剤・25, 100 mg
インド	レボネックス	1995 年 3 月 7 日	錠剤・25, 100 mg
インドネシア	レボネックス	1973 年 10 月 15 日	錠剤・25, 100 mg
ウクライナ	レボネックス	1993 年 6 月 24 日	錠剤・25, 100 mg
ウズベキスタン	レボネックス	2007 年 11 月 27 日	錠剤・25, 100 mg
ウルグアイ	レボネックス	1994 年 5 月 5 日	錠剤・25, 100 mg
エクアドル	レボネックス	1993 年 7 月 22 日	錠剤・25, 100 mg
エジプト	レボネックス	1995 年 4 月 4 日	錠剤・25, 100 mg
エストニア	レボネックス	1993 年 4 月 26 日	錠剤・25, 100 mg
エル-サルバドル	レボネックス	1997 年 10 月 22 日	錠剤・25, 100 mg
オランダ	レボネックス	1988 年 1 月 13 日	錠剤・25, 100 mg
カザフスタン	レボネックス	2003 年 1 月 31 日	錠剤・25, 100 mg
韓国	レボネックス	1995 年 5 月 4 日	錠剤・25, 100 mg
キプロス	レボネックス	1992 年 10 月 15 日	錠剤・25, 100 mg
キュラソー	レボネックス	2000 年 3 月 21 日	錠剤・25, 100 mg
ギリシア	レボネックス	1989 年 1 月 20 日	錠剤・25, 100 mg
グアテマラ	レボネックス	1992 年 8 月 21 日	錠剤・25, 100 mg
クウェート	レボネックス	1995 年 2 月 1 日	錠剤・25, 100 mg
グルジア	レボネックス	2003 年 8 月 22 日	錠剤・25, 100 mg
クロアチア	レボネックス	1994 年 12 月 16 日	錠剤・25, 100 mg
ケニア	レボネックス	1996 年 3 月 13 日	錠剤・25, 100 mg
コスタリカ	レボネックス	1999 年 9 月 21 日	錠剤・25, 100 mg
コロンビア	レボネックス	1973 年 6 月 15 日	錠剤・25, 100 mg
サウジアラビア	レボネックス	2002 年 4 月 29 日	錠剤・25, 100 mg
ジャマイカ	レボネックス	1999 年 11 月 24 日	錠剤・25, 100 mg
シリア	レボネックス	1999 年 3 月 15 日	錠剤・25, 100 mg

国名	販売名	承認年月日*	剤型・含量
シンガポール	レボネックス	1992年11月6日	錠剤・25, 100 mg
スーダン	レボネックス	2006年8月2日	錠剤・25, 100 mg
スペイン	レボネックス	1993年7月8日	錠剤・25, 100 mg
スルブスカ共和国	レボネックス	2005年2月26日	錠剤・25, 100 mg
スロバキア共和国	レボネックス	1973年12月31日	錠剤・25, 100 mg
スロベニア	レボネックス	1993年5月7日	錠剤・25, 100 mg
セルビア	レボネックス	1992年9月11日	錠剤・25, 100 mg
タイ	クロザリル	1995年3月24日	錠剤・25, 100 mg
台湾	レボネックス	1991年4月10日	錠剤・25, 100 mg
チェコ共和国	レボネックス	1974年1月29日	錠剤・25, 100 mg
チュニジア	レボネックス	2006年4月27日	錠剤・25, 100 mg
チリ	レボネックス	1991年8月26日	錠剤・25, 100 mg
デンマーク	レボネックス	1982年12月31日	錠剤・25, 100 mg
ドミニカ共和国	レボネックス	2000年1月28日	錠剤・25, 100 mg
トリニダード-トバゴ	レボネックス	2006年8月11日	錠剤・25, 100 mg
トルコ	レボネックス	1997年7月29日	錠剤・25, 100 mg
ナイジェリア	レボネックス	1995年12月15日	錠剤・25, 100 mg
ニカラグア	レボネックス	2000年5月23日	錠剤・25, 100 mg
ニュージーランド	レボネックス	1993年2月4日	錠剤・25, 100 mg
ノルウェー	レボネックス	1990年11月9日	錠剤・25, 100 mg
バーレーン	レボネックス	2004年9月27日	錠剤・25, 100 mg
パキスタン	クロザリル	1994年11月14日	錠剤・25, 100 mg
パナマ	レボネックス	2000年7月20日	錠剤・25, 100 mg
パレスチナ	レボネックス	1995年12月11日	錠剤・25, 100 mg
ハンガリー	レボネックス	1974年1月1日	錠剤・25, 100 mg
フィリピン	レボネックス	1975年2月15日	錠剤・25, 100 mg
フィンランド	レボネックス	1990年12月12日	錠剤・25, 100 mg
ブラジル	レボネックス	1990年3月15日	錠剤・25, 100 mg
ブルガリア	レボネックス	1975年6月6日	錠剤・25, 100 mg
ベトナム	レボネックス	2000年7月13日	錠剤・25 mg
ベネズエラ	レボネックス	1975年5月5日	錠剤・25, 100 mg
ベラルーシ	レボネックス	1975年3月24日	錠剤・25, 100 mg
ペルー	レボネックス	1998年5月12日	錠剤・25, 100 mg
ベルギー	レボネックス	1994年12月9日	錠剤・25, 100 mg
ポーランド	レボネックス	1993年2月15日	錠剤・25, 100 mg
ボスニアヘルツェゴビナ	レボネックス	1999年9月29日	錠剤・25, 100 mg
ポルトガル	レボネックス	1974年8月9日	錠剤・25, 100 mg
香港	レボネックス	1973年6月15日	錠剤・25, 100 mg
ホンジュラス	レボネックス	2000年5月8日	錠剤・25, 100 mg
マケドニア	レボネックス	2001年5月25日	錠剤・25, 100 mg

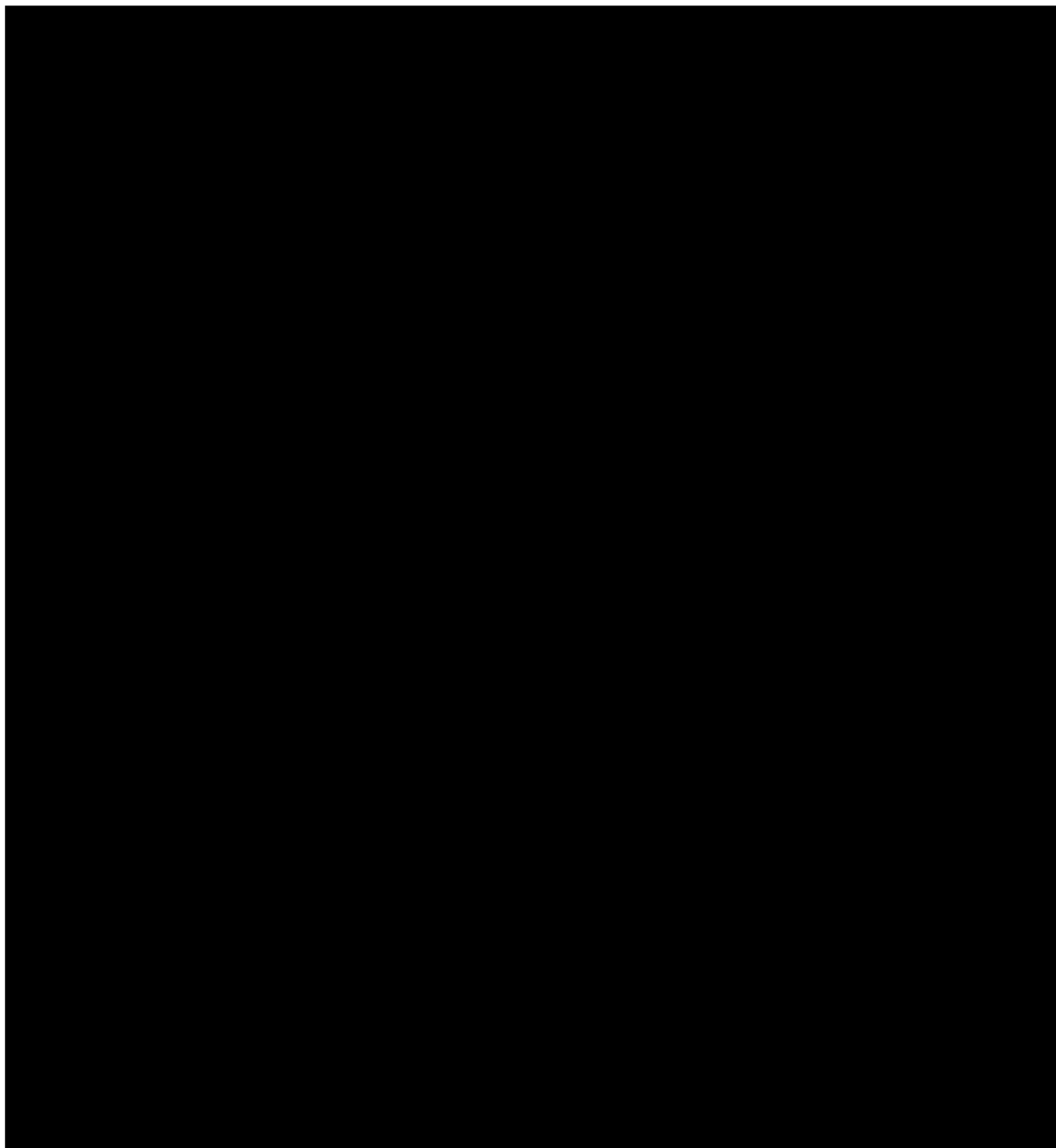
国名	販売名	承認年月日*	剤型・含量
マルタ	レボネックス	2006 年 8 月 10 日	錠剤・25, 100 mg
マレーシア	クロザリル	1993 年 12 月 27 日	錠剤・25, 100 mg
南アフリカ共和国	レボネックス	1974 年 11 月 18 日	錠剤・25, 100 mg
メキシコ	レボネックス	1994 年 1 月 26 日	錠剤・25, 100 mg
モルドバ	レボネックス	2003 年 12 月 1 日	錠剤・25, 100 mg
ヨルダン	レボネックス	1994 年 12 月 28 日	錠剤・25, 100 mg
ラトビア	レボネックス	1993 年 12 月 20 日	錠剤・25, 100 mg
リトアニア	レボネックス	1994 年 3 月 31 日	錠剤・25, 100 mg
ルーマニア	レボネックス	1994 年 9 月 2 日	錠剤・25, 100 mg
ルクセンブルグ	レボネックス	1995 年 9 月 27 日	錠剤・25, 50, 100 mg
レバノン	レボネックス	1996 年 6 月 19 日	錠剤・25, 100 mg
ロシア	レボネックス	1975 年 3 月 24 日	錠剤・25, 100 mg

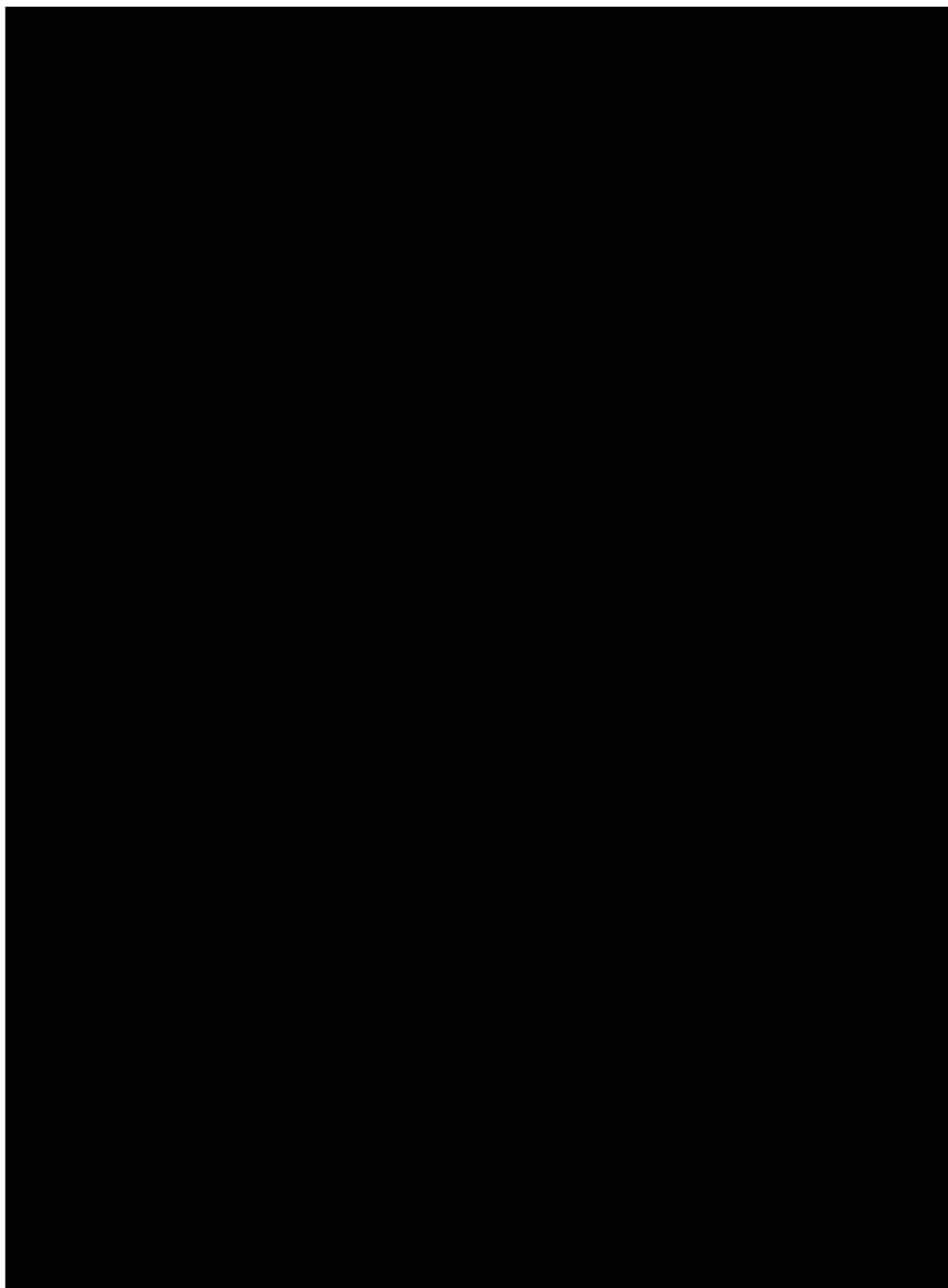
*：含量により承認年月日が異なっていた場合は、早い期日を記載した。

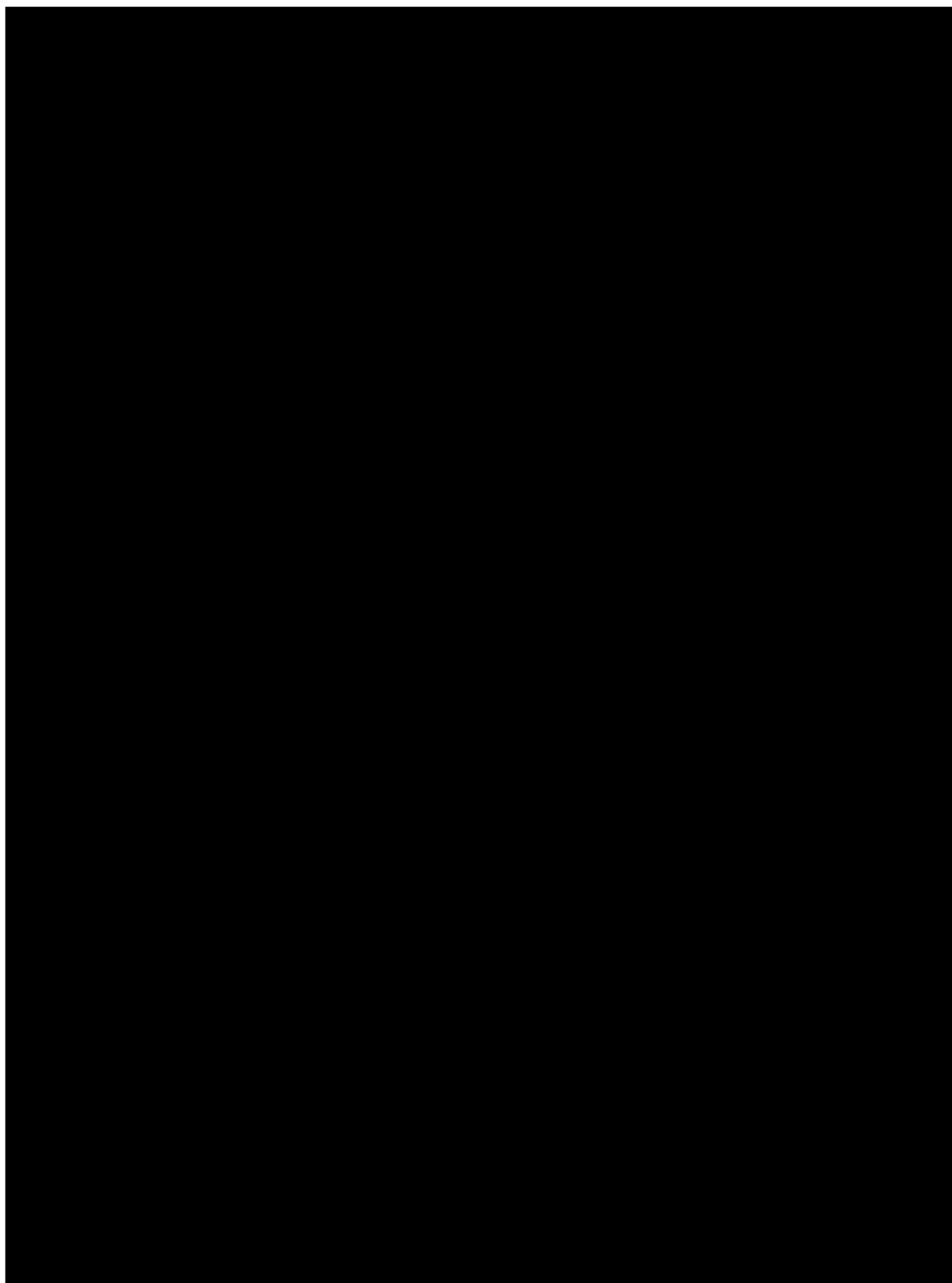
2 外国の添付文書等の概要

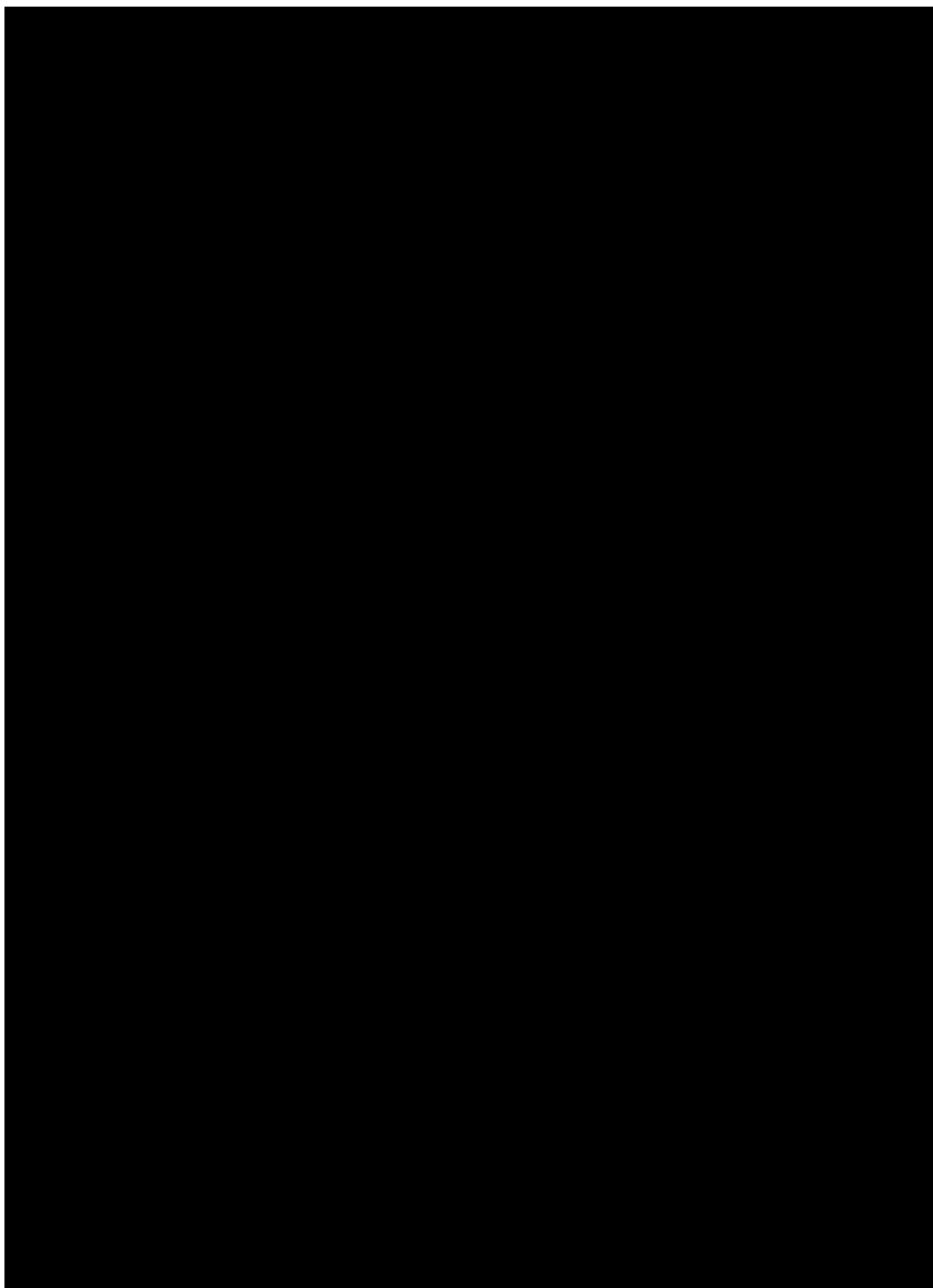
スイス・ノバルティス ファーマ社の中核データシート [Company Core Data sheet (CCDS) / Basic Prescribing Information, 20 年 月改訂] の概略は Table 2-1 に、アメリカの添付文書 (2008 年 3 月改訂) の概略は Table 2-2 に示すとおりである。

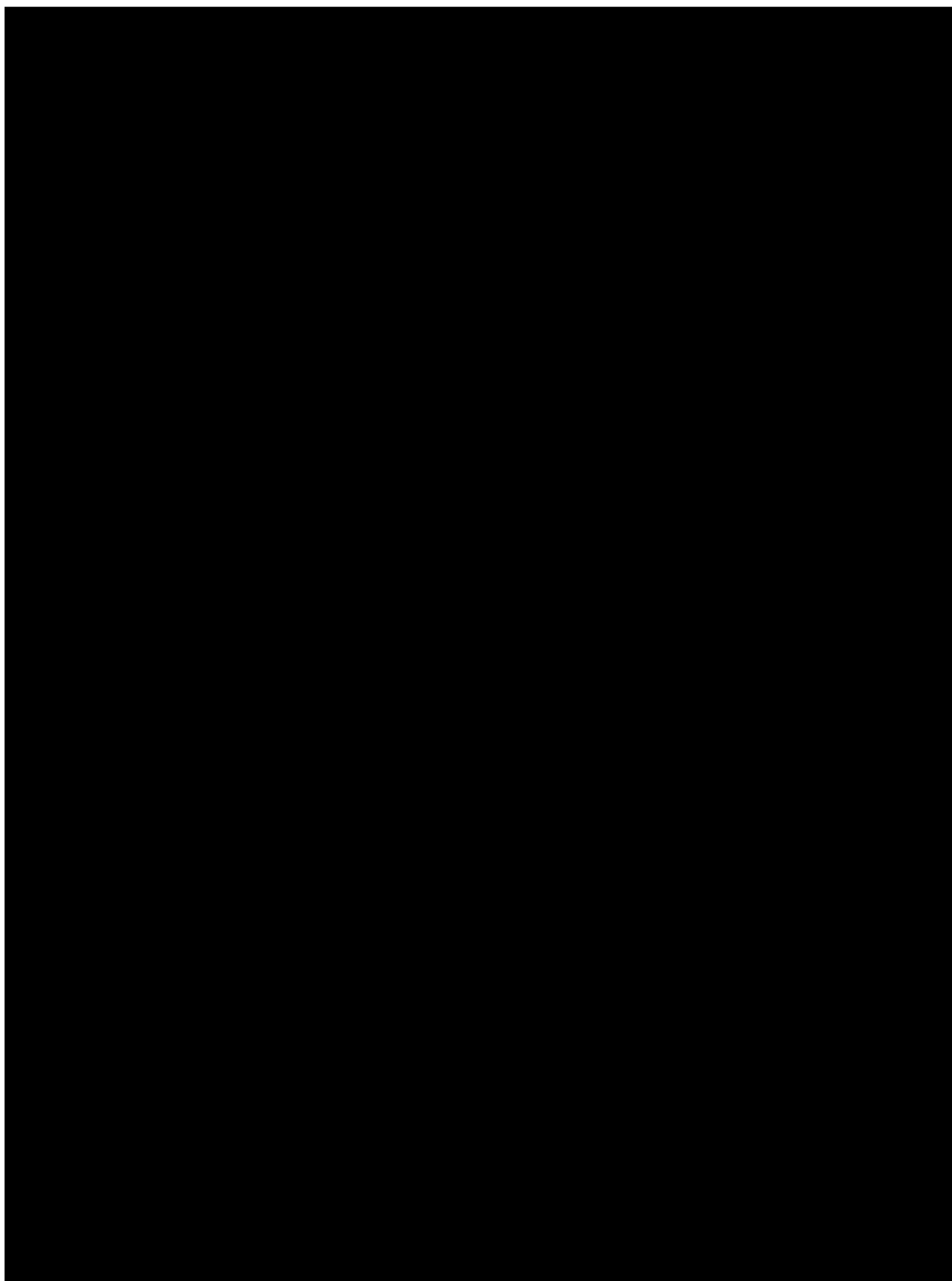
Table 2-1 CCDS の概略

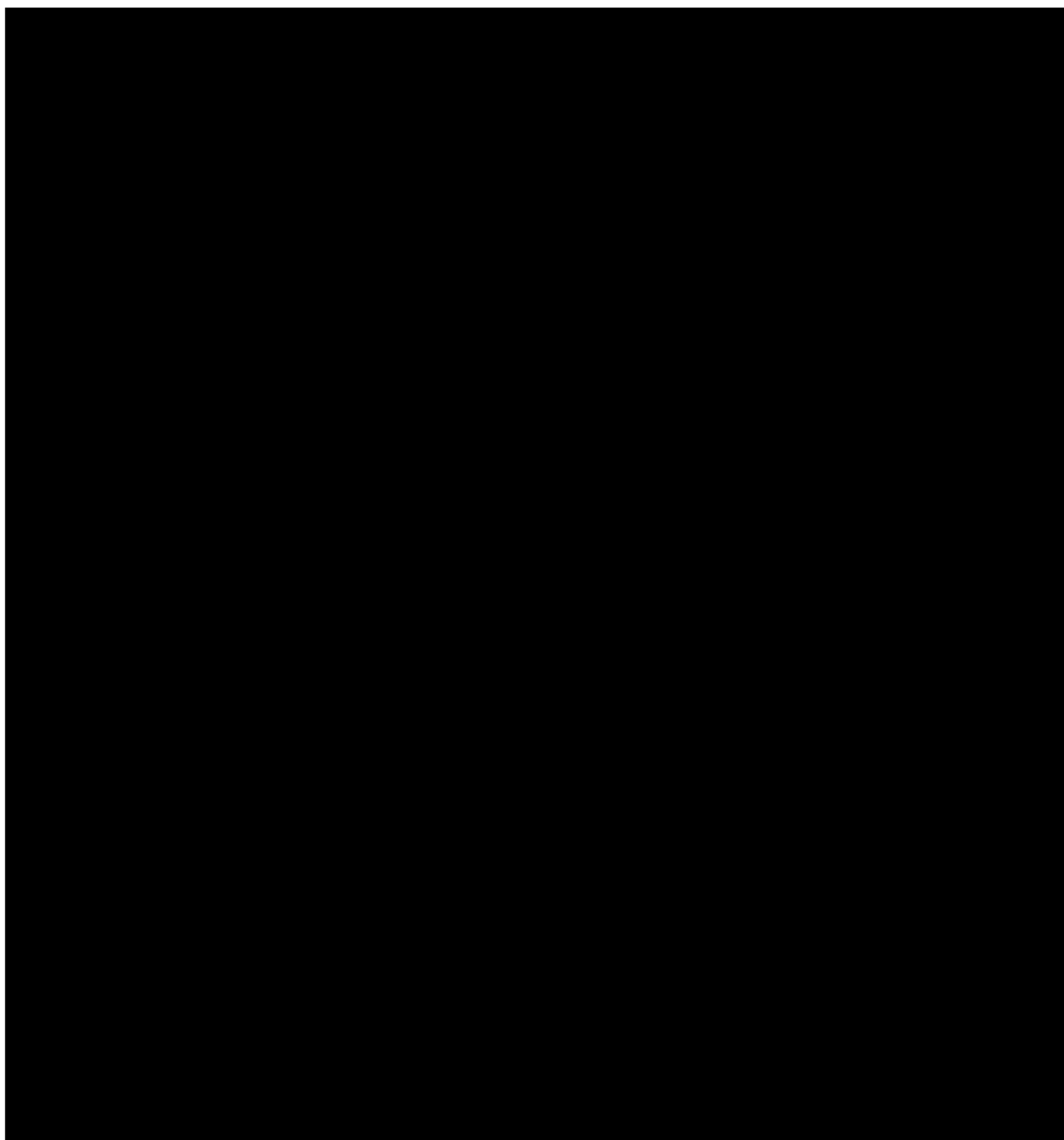


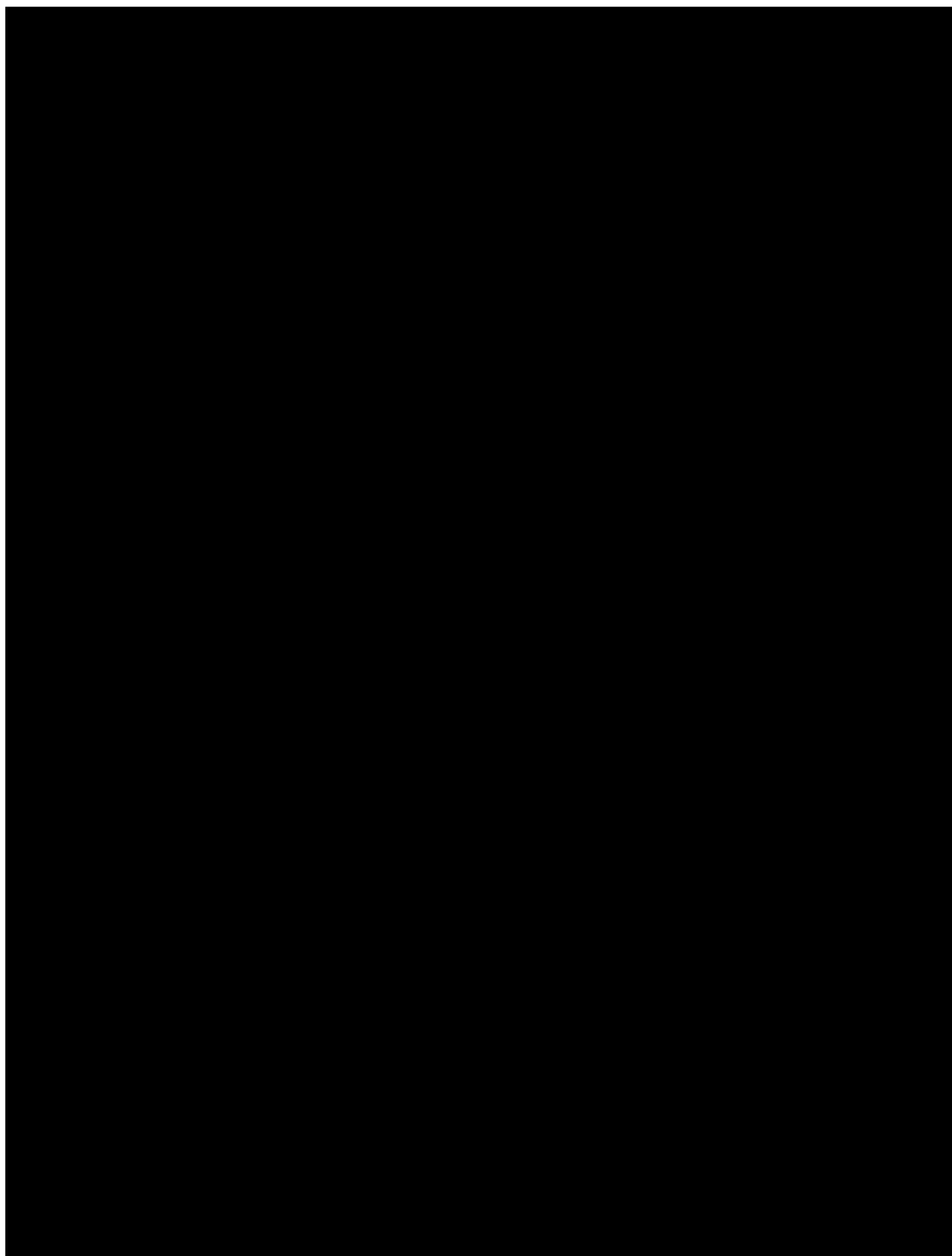


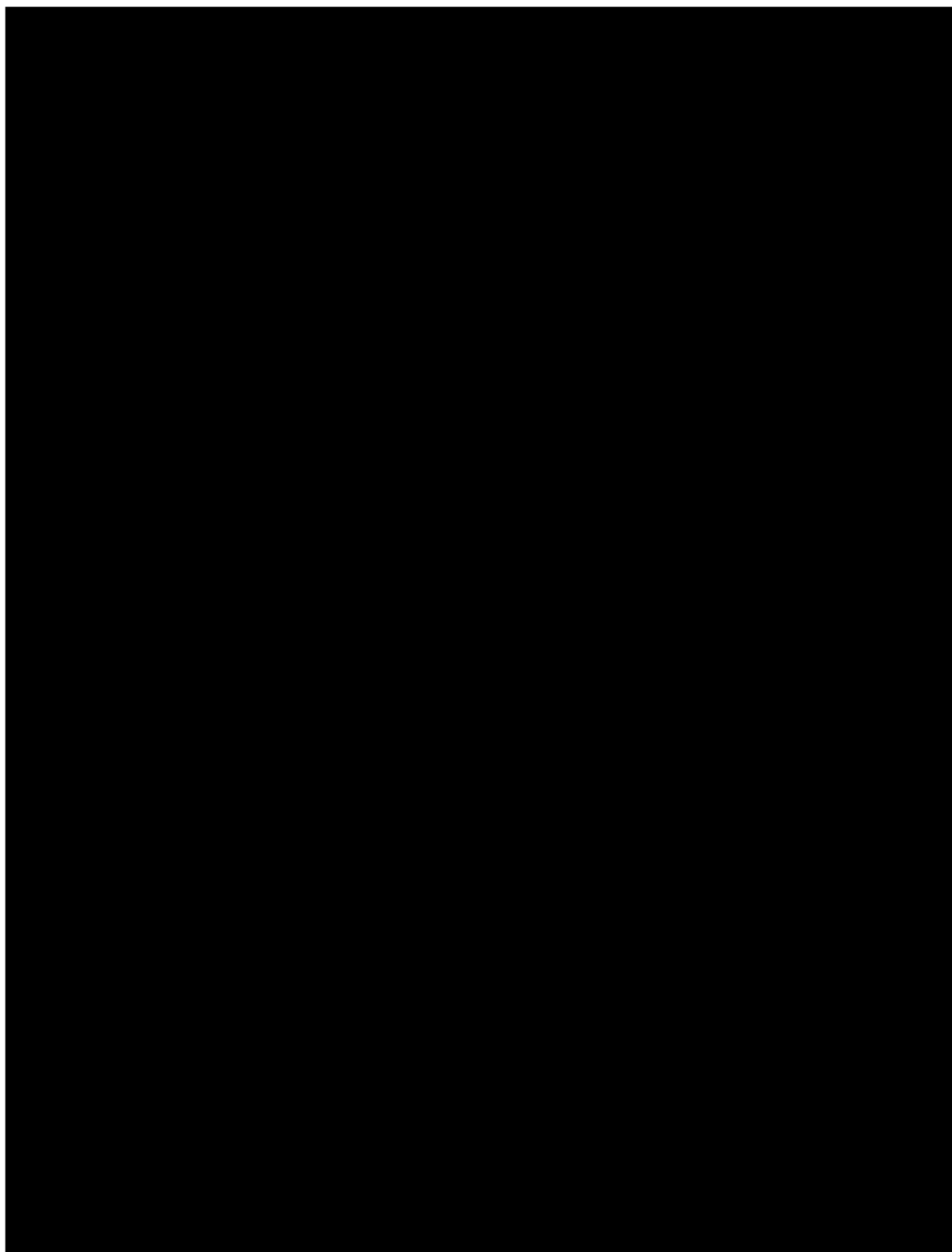


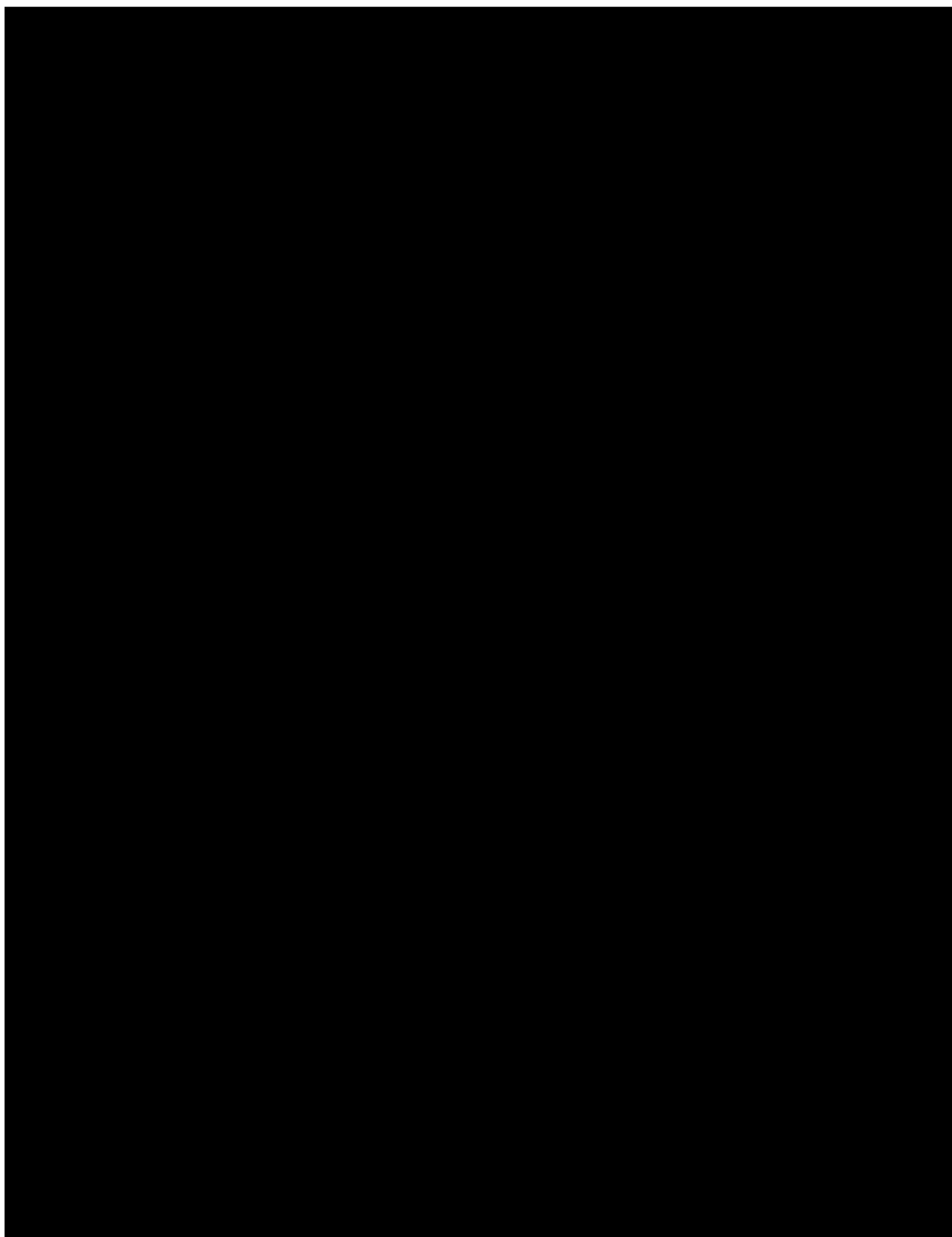












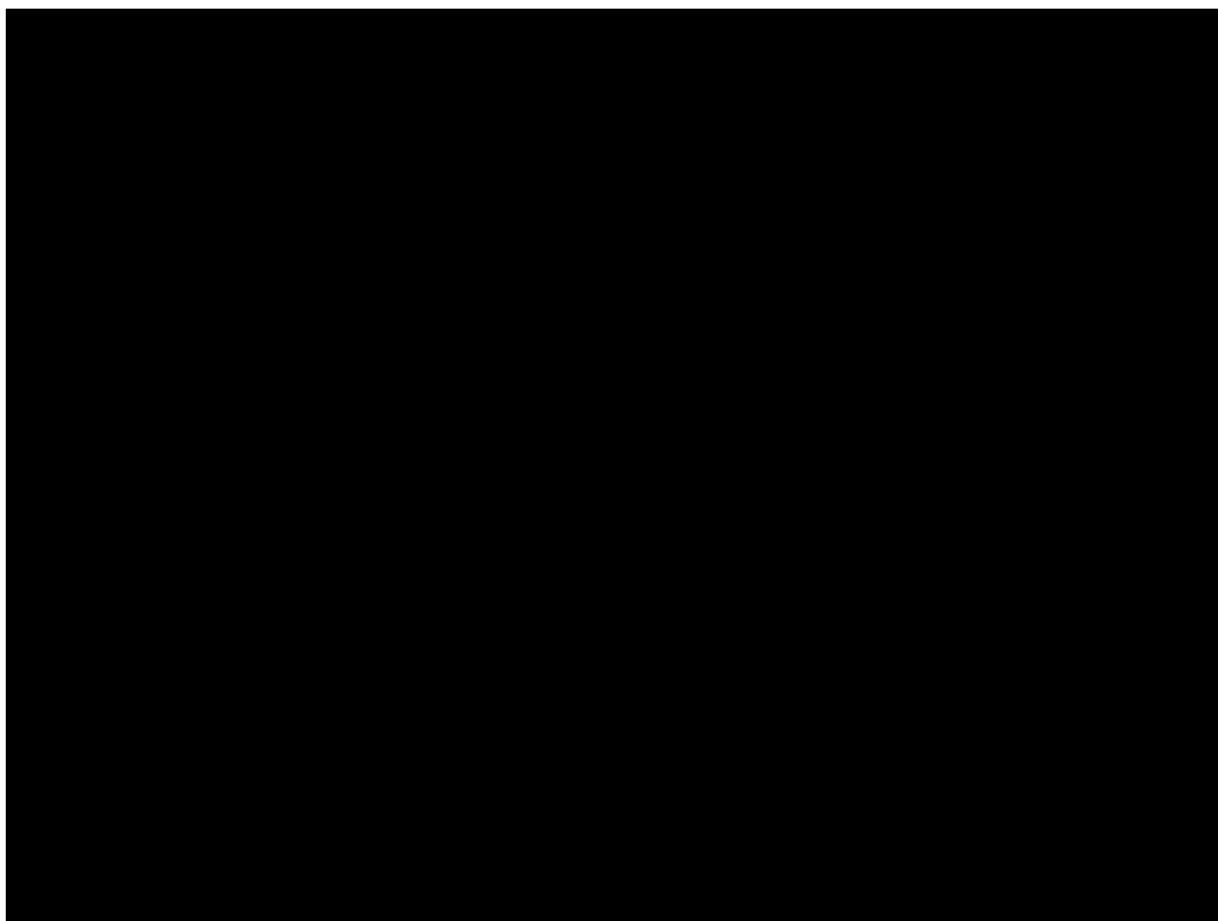


Table 2-2 アメリカの添付文書の概略

販売名	Clozaril
剤型・含量	錠剤・25 mg, 100 mg
効能・効果	治療抵抗性統合失調症 クロザリル[®]（クロザピン）は標準的な抗精神病薬に対して反応しない重症の統合失調症を適応症に持つ。本剤の使用によって、無顆粒球症や発作発現の重大な危険性がある。したがって、クロザリルは標準的な抗精神病薬を適切に投与した場合に反応が不十分であるか、あるいはこれらの薬剤による副作用のために薬効発現用量で投与できないなどの理由から、十分な治療効果が得られなかった患者に対してのみ使用すること。 投与期間中は常に無顆粒球症と発作の危険性が有意に高くなるため、臨床反応が認められない患者への継続的な投与は避けるべきである。また有用な臨床反応が認められた患者に対しては、継続投与の必要性について定期的な再評価を行うこと。 統合失調症又は統合失調感情障害患者における自殺リスクの軽減 クロザリルは既往症や現病歴に基づいて、自殺行動を繰り返す慢性的な危険性があると判断された統合失調症又は統合失調感情障害患者における自殺リスクの軽減に適応とする。自殺行動とは、患者自身による自己の生命を危機にさらす行為のことを言う。
用法・用量	治療抵抗性統合失調症 初期投与： クロザリルは25 mg 錠の半分（12.5 mg）を1日1回若しくは2回から開始し、耐容性に問題がなければ1日25～50 mgの増量幅で第2週の終わりまでに目標用量300～450 mg/日まで増量する。その後は1週間に1～2回を限度に増量し、1回の増量は100 mgを越えないこと。血圧低下、発作、鎮静の危険性を最小限にするために、注意深く用量調節や投与回数の分割を行うことが必要である。 治療用量の調節： 1日用量は分割し、有効性がみられ、かつ耐容性に問題のない用量で継続すること。多くの患者は300～600 mg/日の用量で適切に反応するが、満足できる反応を得るために600～900 mg/日までの増量が必要となることがある[注：治療抵抗性の患者に対するクロザリルの優位性を、最初に示した多施設試験における本剤の用量の平均値と中央値は共に600 mg/日であった。]。 高用量では有害事象、特に発作の発現率が高まる可能性があるため、増量を検討する前に、現行の用量で反応が現れるまでの期間を適宜設けること。クロザリルにより棘徐波及び複合波等の脳波変動が誘発される可能性がある。また、用量依存的に発作の閾値を低下させ、ミオクローヌス痙攣、全身性発作を引き起こす恐れがある。これらの症状は、急激に増量したとき及び現在てんかんに罹患している患者において好発すると考えられる。これらの症状がみられた場合、用量を減量し、必要に応じて抗痙攣薬の投与を開始する。 投与量は900 mg/日を越えないこと。 投与期間中は常に無顆粒球症と発作の危険性が有意に高くなるため、臨床反応が認められない患者への継続的な投与は避けるべきである。 維持投与： 統合失調症に対する本剤の継続的な有効性については現在検討中であるが、多くの他の抗精神病薬については維持投与の有効性は十分に確立している。本剤に反応性を示す患者には投与の継続を奨めるが、寛解状態の維持に必要な最小限の用量で投与すること。本剤の使用は明らかな危険を伴うため、投与維持の必要性を確認するため定期的な再評価を行うこと。

用法・用量	投与中止： クロザリルの投与中止を予定している場合、1～2週間かけて徐々に減量することを奨める。しかし、患者の状態（例：白血球減少症）のために直ちに投与中止が必要な場合は、精神病症状及びコリン作動薬のリバウンド現象に伴う症状（頭痛、悪心、嘔吐、下痢等）の再燃に十分注意すること。 投薬を中止した患者に投与を再開する場合 クロザリルの投与を短期間、すなわち最終投与から2日以上間隔をあけた場合、25 mg 錠の半分（12.5 mg）の1日1～2回投与から投与を再開することを奨める。この用量で耐容性に問題がなければ、初回投与時よりも速やかに治療用量に戻すことができると思われる。しかし、初回投与時に呼吸停止あるいは心停止を生じ、その後で治療用量に耐容性を示すようになった患者の場合は、投与中止の24時間後であっても再増量の際には十分に注意を払うこと。 投与を再開する場合、慎重を期してさらにいくつか注意する点がある。クロザリルが有害事象を誘発する基本的なメカニズムは不明であるが、再投与によって望ましくない事象が発現する危険性が増し、重症度が高まる可能性がある。このような現象は、たとえば免疫系が介在するメカニズムが原因となる場合に生じる。したがって、投与を再開する際にはさらに注意を払う必要がある。WBC 数が 2000/mm³ 未満、若しくは絶対好中球数が 1000/mm³ 未満になったために投与を中止した患者にはクロザリルの再投与を行わないこと。 統合失調症又は統合失調感情障害患者における自殺リスクの軽減 自殺行動を繰り返す危険性のある統合失調症又は統合失調感情障害患者に対してクロザリルを投与する場合も、上記の治療抵抗性統合失調症患者に投与する場合の用量・用法に従って投与する。 他の抗精神病薬でコントロールされていた統合失調症又は統合失調感情障害患者において、自殺行動を繰り返すリスクを軽減する目的で投与する場合： 自殺行動のリスク軽減効果を維持するためには、クロザリルを2年間以上継続して投与することが望ましい。2年間の投与を終了した時点で自殺行動のリスクを再度評価し、その結果、依然として著しい自殺行動のリスクがあると判断された場合には、さらに投与を継続する。その後は、投与中の自殺行動のリスクについて定期的に徹底した評価を行い、治療継続の必要性を検討しながら投与する。自殺行動のリスクがないと判断された場合には、クロザリルの投与を中止し、従前に効果を認めていた抗精神病薬による原疾患の治療を再開してもよい。
使用上の注意	警告 1. 無顆粒球症 生命に危険を及ぼすおそれのある有害事象、無顆粒球症を発現する重大な危険性があるため、クロザリル®（クロザピン）は、(1)標準的な抗精神病薬による治療効果が十分に得られなかった重症の統合失調症患者、又は(2)自殺行動を繰り返す危険性があると判断された統合失調症あるいは統合失調感情障害患者における自殺リスクの軽減の目的以外には使用しないこと。 クロザピン投与を開始する患者については、投与開始前に白血球（WBC）数及び絶対好中球数（ANC）のベースライン値を測定するとともに、投与期間中及び投与中止後4週間以上、定期的に WBC 数及び ANC を測定すること。 クロザピンは次の投薬を受ける前に下記スケジュールによって、確実に WBC 数及び ANC をモニターする投薬システムを介してのみ入手可能である。 2. 発作 発作はクロザピンの使用と関連があるとされてきた。用量は発作を予知する重要な因子と考えられ、高用量での使用時に発現の可能性が高まる。発作の既往のある患者、若しくは他の素因を有する患者に本剤を投与する場合には注意すること。

使用上の注意	突然の意識消失によって、自分自身若しくは第三者が大きな危険に巻き込まれるような行為を行わないよう指示すること。 3. 心筋炎 市販後の安全性データベースの解析によって、クロザピンと致死的な心筋炎の危険性の増加との関連性が示唆されている。これは投与期間中、投与の最初の月に起こりやすいが、この時期とは限らない。心筋炎が疑われる患者においては、クロザピン投与は直ちに中止すべきである。 4. 他の循環器系及び呼吸器系の有害事象 失神を伴う、あるいは伴わない起立性低血圧がクロザピンの投与によって生じる場合がある。まれに、虚脱が著しく、呼吸停止や心停止を伴うことがある。起立性低血圧は、投与初期の漸増期に急激に増量した場合に生じやすい。短期間（最終投与の2日かそれ以上）であっても休薬期間のあった患者においては、投与は12.5 mgを1日1～2回から再開すべきである。 ベンゾジアゼピンやその他の向精神薬を投与されている患者で虚脱、呼吸停止、及び心停止が投与初期に認められているので、これらの薬剤の投薬を受けている患者に本剤の投与を開始する場合は、注意が必要である。 5. 認知症関連精神病の高齢患者における死亡率増加 認知症関連精神病の高齢患者に非定型抗精神病薬を投与すると、プラセボ投与時に比べて死亡リスクが増大する。これらの患者を対象とした17のプラセボ対照試験（実施期間の最頻値10週）の解析では、非定型抗精神病薬を投与した患者の死亡リスクがプラセボ投与患者よりも1.6～1.7倍高いことが示されている。典型的な10週対照試験における死亡率は、プラセボ群が約2.6%であったのに対し、非定型抗精神病薬を投与した患者では約4.5%であった。死因はさまざまであったが、死亡のほとんどは心血管系（例：心不全、突然死）又は感染性（例：肺炎）の原因によるものであった。認知症関連精神病を有する患者への本剤の投与は承認されていない。 禁 忌 クロザリル®（クロザピン）又は本剤の他の成分に対する過敏症の既往歴を有する患者、骨髄増殖性疾患、コントロール不良なてんかん又は麻痺性イレウスを有する患者、及び本剤により誘発された無顆粒球症又は重度の顆粒球減少症の既往歴を有する患者にクロザリルを投与してはならない。定型抗精神病薬と同様に、本剤は重篤な中枢神経系のうつ病や昏睡（原因にかかわらず）には禁忌である。 クロザリルは、無顆粒球症や骨髄抑制作用を有することが知られている他の薬剤と併用してはならない。本剤が無顆粒球症を誘発する原因は不明であるが、原因となる要因が相乗的に作用し、骨髄抑制の危険性や重症度を増大させる可能性がある。 警 告 全 般 認知症関連精神病の高齢患者における死亡率増加 認知症関連精神病の高齢患者に非定型抗精神病薬を投与すると、プラセボ投与時に比べて死亡リスクが増大する。認知症関連精神病を有する患者への本剤の投与は承認されていない。 無顆粒球症 クロザリルは、生命を脅かす可能性がある有害事象として無顆粒球症を誘発する危険性があるため、以下の適応にのみ使用すること：
--------	---

使用上の注意	(1) 有効性が不十分であったか、許容できない有害作用のため有効量まで増量することができなかったために統合失調症の標準的な薬物治療が十分に奏効しなかった重症統合失調症患者における治療。このため、クロザリル®（クロザピン）の投与前に、標準的な統合失調症治療薬の投与を適切な用量及び投与期間で2種類以上実施してから開始することが強く推奨される。 (2) 自殺行動を繰り返す危険性があると判断された統合失調症又は統合失調感情障害患者における自殺リスクの軽減。 クロザリル®は、次の投薬前に以下に示すスケジュールに従って、白血球（WBC）数及び絶対好中球数（ANC）を確実にモニタリングすることができる投薬システムを介してのみ使用することができる。 表1に示した通り、クロザリルを投与する患者では、投与開始前にWBC数及びANCのベースライン値を測定するほか、投与開始後の6ヵ月間はWBC数及びANCを週1回の頻度で測定しなければならない。投与開始後の6ヵ月間にWBC数及びANCが許容範囲内の値（$WBC \geq 3500 \text{ mm}^3$ かつ $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$）に維持された場合、次の6ヵ月間はWBC数及びANCを隔週でモニタリングすればよい。この6ヵ月間もWBC数及びANCが許容範囲内の値（$WBC \geq 3500 \text{ mm}^3$ かつ $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$）に維持された場合、以降は4週ごとにWBC数及びANCをモニタリングすればよい。 クロザリル®（クロザピン）の投与を中止する場合は（中止理由に関わらず）、中止日から4週間以上、あるいは$WBC \geq 3500 \text{ mm}^3$ かつ $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$ に回復するまでの間、WBC数及びANCを週1回の頻度でモニタリングしなければならない。 無顆粒球症 背景 無顆粒球症は絶対好中球数（ANC）が$500/\text{mm}^3$未満の場合と定義される。米国における市販前の臨床試験成績ではクロザリル®（クロザピン）投与患者1,743例のうち、本剤投与による無顆粒球症が15例に発現したことから、累積発現数は1年間で約1.3%と概算された。これらの症例はすべてWBC数の頻回検査が必要と既に認識されていた時期に発現した。無顆粒球症は早期に確認して投与を中止しなければ死に至る可能性がある。1989年12月31日時点で全世界で報告されたクロザリル®（クロザピン）投与による無顆粒球症149例のうち、32%が死亡している。しかし、これらの死亡例のうち、本剤が無顆粒球症を引き起こすことが広く知られてWBC数の頻回検査が普及した1977年以降の死亡例は少数例であった。米国ではクロザリル®（クロザピン）投与時にはWBC数を毎週測定しており、1997年8月21日時点で無顆粒球症は585例あり、そのうち死亡例は19例（3%）であった。この期間に本剤が投与された患者は150,409例であった。アメリカ人患者のためのクロザリル® National Registry (CNR) より入手した情報に基づいて血液学的危険分析が行われた。1995年4月30日をカットオフ日とし、週間測定スケジュールによる無顆粒球症の発現率は、投与開始後の最初の2ヵ月間に急増し、3ヵ月目にピークに達した。クロザリル®（クロザピン）投与を3ヵ月以上継続した患者のうち、無顆粒球症の週間発現率はかなりの割合で減少し、6ヵ月後には、無顆粒球症の週間発現率はさらに低下したが、ゼロには達しなかった。WBC数の測定頻度を減らすことは、無顆粒球症の発現率の増加につながるおそれがある。 危険因子 医学文献のみならず臨床開発での投与経験からも、クロザリル投与中に無顆粒球症を発現した患者は、その後も無顆粒球症を再発する危険性が高いことが示唆されている。また、Clozaril® National Registry におけるWBC数のデータ解析から、初期に中等度の白血球減少症（$3000/\text{mm}^3 > WBC \geq 2000/\text{mm}^3$）を発現した患者は、その後に無顆粒球症を発現する危険性が高いことが示唆されている。世界規模の投与経験をみると、クロザリル療法の初期にみられる骨髄抑制を除き、本剤の使用に伴う無顆粒球症の発現に関するその他の危険因子は特定されていない。しかし、米国内におけるクロザリル®（クロザピン）の開発中には、ユダヤ系患者における無顆粒球症の発現率が本剤を投与した全患者集団に比べて高いことが認められた。米国における無顆粒球症の症例のほとんどは、投与開始後4～10週間以内に発現したもので
--------	--

使用上の注意	あったが、用量及び投与期間とも、無顆粒球症の信頼できる予測因子ではない。他の抗精神病薬では、女性、高齢者、悪液質のある患者及び重篤な原疾患を有する患者に無顆粒球症が高率に報告されていることから、本剤でもこれらの患者特性が危険因子となる可能性があるが、これを裏付ける明確な証拠は得られていない。 WBC 数及びANC のモニタリングスケジュール 治療ステージ（治療開始時など）又は WBC 数／ANC の検査結果（中等度の白血球減少症など）に基づくモニタリング頻度を表 1 にまとめる。種々の症状（重度の白血球減少症など）を発現した患者への投与の詳細については、表の後に記載する本文を参照すること。 クロザリル投与中に嗜眠、脱力、発熱、咽喉痛や他の感染徴候が生じた場合には速やかに報告するよう患者を指導すること。これらの徴候が報告された患者では、WBC 数及びANC の測定を速やかに実施すること。
--------	---

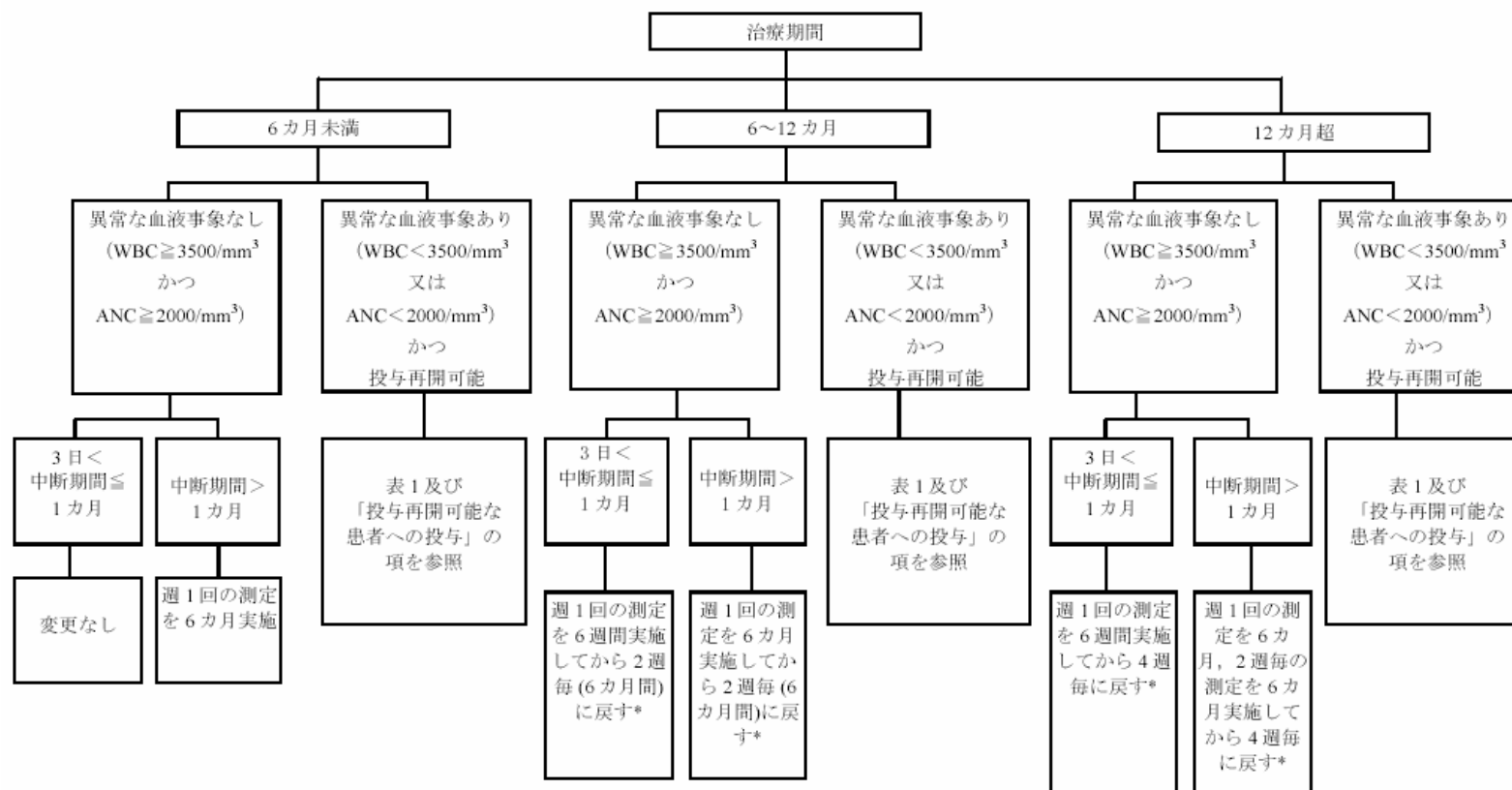
使用上の注意	表 1. 治療ステージ又は WBC 数／ANC の検査結果に基づくモニタリング頻度		
	状 況	モニタリングする血液学的検査値	WBC 及び ANC のモニタリング頻度
	治療開始時	WBC $\geq$ 3500/mm ³ ANC $\geq$ 2000/mm ³ 注：以下の患者には投与を開始しないこと： 1) 骨髄増殖性疾患の既往歴を有する患者， 2) クロザリルにより誘発された無顆粒球症 又は顆粒球減少症の既往歴を有する患者	1 週間隔で 6 ヶ月間実施
	治療開始 6 ヶ月後～12 ヶ月後	検査結果がすべて WBC $\geq$ 3500/mm ³ かつ ANC $\geq$ 2000/mm ³	2 週間隔で 6 ヶ月間実施
	治療開始 12 ヶ月後～	検査結果がすべて WBC $\geq$ 3500/mm ³ かつ ANC $\geq$ 2000/mm ³	4 週間隔で無期限に実施
	未熟型が認められる場合	N/A	WBC 及び ANC を再測定
	投与中止時	N/A	中止日から少なくとも 4 週間まで，又は WBC $\geq$ 3500 mm ³ かつ ANC $\geq$ 2000/mm ³ に回復するまで 1 週間隔で実施
	WBC 又は ANC が著しく低下 した場合	1 回の低下幅又は 3 週間以内の累積低下幅が WBC $\geq$ 3000/mm ³ 又は ANC $\geq$ 1500/mm ³	1. WBC 及び ANC を再測定 2. 再測定の結果が 3000/mm ³ $\leq$ WBC $\leq$ 3500/mm ³ かつ ANC $<$ 2000/mm ³ の場合は，週 2 回の頻度でモニタリングを実施
	軽度の白血球減少症 ----- 軽度の顆粒球減少症	3500/mm ³ $>$ WBC $\geq$ 3000/mm ³ 及び／又は 2000/mm ³ $>$ ANC $\geq$ 1500 mm ³	WBC $>$ 3500 mm ³ かつ ANC $>$ 2000/mm ³ に回復するまで週 2 回の頻 度でモニタリングを実施したのち，以前のモニタリング頻度に 戻す

使用上の注意			
	状 況	モニタリングする血液学的検査値	WBC 及び ANC のモニタリング頻度
	中等度の白血球減少症 ----- 中等度の顆粒球減少症	$3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$ 及び／又は $1500/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$	1. 投与を中断 2. $\text{WBC} > 3000/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 1500/\text{mm}^3$ に回復するまでモニタリングを連日実施 3. $\text{WBC} > 3500/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 2000/\text{mm}^3$ に回復するまで週 2 回の頻度でモニタリングを実施 4. $\text{WBC} > 3500/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 2000/\text{mm}^3$ に回復すれば投与を再開してもよい 5. 投与を再開する場合は、週 1 回のモニタリングを 1 年間実施してから、通常のモニタリングスケジュール（2 週間隔で 6 ヶ月間実施した後に 4 週間隔で無期限に実施）に戻る
	重度の白血球減少症 ----- 重度の顆粒球減少症	$\text{WBC} < 2000/\text{mm}^3$ 及び／又は $\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3$	1. 投与を中止し、再開してはならない 2. 正常値に回復するまで、かつモニタリングを以下の頻度で中止日から少なくとも 4 週間まで実施する： ・ $\text{WBC} > 3000/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 1500/\text{mm}^3$ に回復するまで連日実施 ・ $\text{WBC} > 3500/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 2000/\text{mm}^3$ に回復するまで週 2 回の頻度で実施 ・ $\text{WBC} > 3500/\text{mm}^3$ に回復した後は週 1 回の頻度で実施
	無顆粒球症	$\text{ANC} \leq 500/\text{mm}^3$	1. 投与を中止し、再開してはならない 2. 正常値に回復するまで、かつモニタリングを以下の頻度で中止日から少なくとも 4 週間まで実施する： ・ $\text{WBC} > 3000/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 1500/\text{mm}^3$ に回復するまで連日実施 ・ $\text{WBC} > 3500/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} > 2000/\text{mm}^3$ に回復するまで週 2 回の頻度で実施 ・ $\text{WBC} > 3500/\text{mm}^3$ に回復した後は週 1 回の頻度で実施
* WBC = 白血球数 ; ANC = 絶対好中球数			

使用上の注意	WBC 数及び／又は ANC の減少 投与中に WBC 数及び ANC が減少した患者のモニタリング方法については上記の表 1 を参照すること。さらに、インフルエンザ様症状や感染を示唆するその他の症状がないか患者を注意深くモニタリングすること。 投与を再開してはならない患者 総 WBC 数が $2000/\text{mm}^3$ 未満に低下するか、ANC が $1000/\text{mm}^3$ 未満に低下した場合は、顆粒球形成状態を確認するために骨髄穿刺の実施を検討し、これらの患者に本剤の投与を再開してはならない。顆粒球形成が不十分であることが確認された場合には、隔離して厳重な観察を行う必要が生じる場合がある。感染の発症を示す徴候が認められた場合は適切に培養を行い、適切な抗生物質の投与を開始すること。 著明な顆粒球形成抑制により本剤の投与を中止した患者に投与を再開すると、多くの場合は投与再開から短期間で無顆粒球症を発症することが認められている。クロザリル®（クロザピン）の投与中に著明な骨髄抑制を来したことがある患者に再投与が行われるのを防ぐため、全国共通のマスターファイル（投与を再開してはならない患者のデータベース）が極秘に維持されている。 投与再開可能な患者への投与 WBC 数が $2000/\text{mm}^3$ 未満に低下せず、かつ ANC が $1000/\text{mm}^3$ 未満に低下しなかった患者には本剤の投与を再開してもよい。しかし、Clozaril® National Registry のデータ解析によると、初期に中等度の白血球減少症 ($3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$) を発現した患者に投与を再開した場合の無顆粒球症の発症リスクは、本剤を投与した患者の全コホートよりも最大で 12 倍高いことが示唆されている。感染症状が発現しておらず、かつ WBC 数が $3500/\text{mm}^3$ 超、ANC が $2000/\text{mm}^3$ 超に回復すれば本剤の投与を再開してもよいが、投与継続によるベネフィットが無顆粒球症のリスク増大を上回っているかどうかを検討することが強く推奨される。 Clozaril® National Registry の解析では、初期の白血球減少症から回復した後の 1 年間は顆粒球形成抑制のリスクが高くなることが示されている。このため、上記の表 1 に示した通り、中等度の白血球減少症又は中等度の顆粒球減少症から回復した患者では、それらの事象の発現時期に関係なく、回復後 1 年間にわたって WBC 数及び ANC を週 1 回の頻度でモニタリングしなければならない。この 1 年間に WBC 数及び ANC が許容範囲内の値 ($\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$) に維持された場合、次の 6 ヶ月間は 2 週ごとに WBC 数をモニタリングすればよい。この 6 ヶ月間も WBC 数及び ANC が許容範囲内の値 ($\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ かつ $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$) に維持された場合、以降は 4 週ごとのモニタリングを無期限に実施すればよい。 治療中断 治療中断後の投与再開に関する指示及びその後の WBC 数及び ANC モニタリング頻度に関する指示を図 2 に示す。
--------	--

図 2. 治療中断後に投与を再開した場合のモニタリング頻度

使用上の注意



* モニタリング頻度を低下させてもよいのは、モニタリング結果がすべて WBC ≥ 3500 かつ ANC ≥ 2000 の場合のみ

使用上の注意	好酸球増加症 臨床試験では1%の患者に好酸球増加症が発現し、まれに重症に至った。WBC分画検査で総好酸球数が4000/mm³を超える場合は、3000/mm³未満に低下するまでクロザリルの投与を中止すること。 発作 クロザリルの投与による発作の発現は、市販前の臨床試験で本剤投与患者1,743例のうち1回以上の発作が認められた患者が61例であったことから（粗発現率3.5%）、年間累計では約5%と概算される。用量は発作の重要な発現予想要因で、本剤の高用量での使用時に発現の可能性が高まる。 発作の既往のある患者、若しくは他の疾病素因を有する患者に本剤を投与する場合は注意すること。本剤によって発作を起こす危険性が高いため、突然の意識消失が自分自身若しくは第三者を大きな危険に巻き込むような行為、すなわち複雑な機械の操作、車の運転、水泳、登山などを行なわないよう患者に指示すること。 心筋炎 クロザリル®（クロザピン）投与患者の血液モニタリングシステムが確立している4カ国における市販後調査のデータによって、全205,493例のアメリカ人患者のうち17例の死亡を含む心筋炎30件（2001年8月）、全15,600例のカナダ人患者のうち1例の死亡を含む心筋炎7件（2001年4月）、全24,108例のイギリス人患者のうち8例の死亡を含む心筋炎30件（2001年8月）、及び全8,000例のオーストラリア人患者のうち5例の死亡を含む心筋炎15件（1999年3月）が明らかにされた。これらの報告は100,000人年の患者において、4カ国それぞれで5.0、16.3、43.2、及び96.6例の発現率を示し、死亡者数は100,000人年の患者において、4カ国それぞれで2.8、2.3、11.5、及び32.2例の発現率を示している。 抗精神病薬の治療を受けた統合失調症患者における心筋炎の総発現率は不明である。しかし、既存薬市場における（医療）経済の報告（WHO）によると、心筋炎の発現率は100,000人年の患者で0.3であり、致死率は100,000人年の患者で0.2である。したがって、クロザピン投与患者における心筋炎の発現率は一般人よりも17～322倍高く、そのことは死に至る心筋炎の危険率が一般人よりも14～161倍高いということと関連している。 これら4カ国における心筋炎の総件数は82件で、そのうち51件（62%）はクロザピン投与を開始した月に起こり、25件（31%）は投与を開始した翌月以降に起こり、6件（7%）は不明であった。投与期間の中央値は3週間であった。クロザピン再投与例5例のうち、3例は心筋炎を再発していた。82件の報告のうち、31件（38%）は致死的で、死亡した25例の患者は、剖検で心筋炎の証拠がみられた。これらのデータは、致死的な心筋炎の発現率が投与を開始した月で最も高い可能性があることを示唆している。 したがって、説明できない疲労、呼吸困難、頻脈、発熱、胸痛、心悸亢進、心不全の他の症候、若しくはST-T波異常や不整脈のような心電図所見のみられたクロザリル服用患者においては、心筋炎の可能性を考慮すべきである。好酸球増加症が心筋炎の確実な予測因子であるかどうかは明らかでない。クロザリル投与と関連があるとされてきた頻脈も、心筋炎患者にみられる徴候として認められてきた。したがって、投与を開始した月に頻脈がみられたら、心筋炎の他の徴候についても注意深く観察すべきである。 心筋炎の疑いがあったらクロザリル投与を直ちに中止すべきである。クロザリルに関連した心筋炎のみられる患者には、クロザリルを再投与してはならない。 他の循環器系、呼吸器系の有害事象 失神を伴う、あるいは伴わない起立性低血圧がクロザリルの投与によって生じる場合があり、時に患者を継続的な危険に晒すことがある。まれに（患者3000例中約1例）、虚脱が深まり、心停止や呼吸停止を伴うことがある。起立性低血圧は、投与初期の漸増期に急激に増量した場合に生じやすく、初回投与時でさえ生じることがある。ある報告書では12.5 mgの初期投与量で虚脱と呼吸停止が生じたとの報告がある。 短期間（最終投与の2日かそれ以上）であっても間隔を開けて再投与を行う場合、25 mg 錠
--------	--

使用上の注意	の半分（12.5 mg）を1日1～2回投与から再開することを奨める。 投与初期の虚脱、呼吸停止、心停止発現例はベンゾジアゼピン投与患者にみられることがあり、同様の症状は他の抗精神病薬やクロザリル投与時にも報告されている。クロザリルとベンゾジアゼピンやその他の抗精神病薬との相互作用は確認されていないが、これらの薬剤の投薬を受けている患者に本剤の投与を開始する場合は注意すること。 時に持続する頻脈がクロザリル投与患者の約25%にみられ、脈拍数は平均10～15bpm上昇した。持続性の頻脈は単純な血圧低下に対する反応ではなく、観察したあらゆる体位で認められている。頻脈も血圧低下も循環器系の機能が低下している患者に重大な危険を引き起こすことがある。 他の抗精神病薬投与患者にみられるS-T部分の低下やT波の平坦化や反転などのECGの再分極変化がクロザリル投与患者にわずかながらみられ、投与中止によってすべて正常化した。これらの変化の臨床的意義は不明である。しかし、クロザリルの臨床試験では虚血性の変化、心筋梗塞、不整脈、突然死などの重大な心臓症状が数例の患者に認められた。さらに、市販後調査報告ではうっ血性心不全、心膜炎及び心嚢液貯留が報告されている。これらの症例の多くは原疾患に重篤な心臓病があるか又は他に可能性の高い要因があったため、因果関係の判定は困難であった。抗精神病薬投与との関連の有無にかかわらず、まれに精神病患者の突然死が報告されているが、薬剤との因果関係は不明である。 クロザリルを心疾患、呼吸器疾患のどちらか若しくは双方を有する患者に投与する場合は注意すること。また、注意深く徐々に用量の調整を行うこと。 高血糖、糖尿病 時に重篤で、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡若しくは死亡に至る高血糖が、クロザリルを含む非定型抗精神病薬による治療を受けていた患者で報告されている。非定型抗精神病薬の使用と血糖値異常との関連性については、統合失調症の患者における糖尿病リスク増加の可能性及び一般集団における糖尿病発現率が増加していることにより複雑化している。このような複雑性により、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関連性は、完全には解明されていない。しかしながら、疫学調査では非定型抗精神病薬の治療を受ける患者において、治療下で発現する高血糖に関連する有害事象のリスクが増加していることが示唆された。非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖関連有害事象のリスクについては、正確な推定値は得られていない。 糖尿病患者に非定型抗精神病薬の治療を始める場合には、血糖コントロールの増悪に関して定期的に観察すること。非定型抗精神病薬で治療し始めた、糖尿病の危険因子（肥満、糖尿病の家族歴等）を有する患者は、治療開始時及び治療中定期的に空腹時血糖検査を受けること。非定型抗精神病薬の治療を受けている患者では、多飲症、多尿、多食及び脱力等の高血糖の徴候を観察すること。非定型抗精神病薬の治療中に高血糖の徴候が進行する患者では、空腹時血糖検査を実施すること。あるケースでは、非定型抗精神病薬を中止することで高血糖の回復が認められた。また、他のケースでは、被疑薬を中止したにもかかわらず、糖尿病薬による治療の継続が必要であった。 悪性症候群（NMS） 悪性症候群（NMS）とも呼ばれる死に至る可能性のある複合症状が抗精神病薬の投与時に生じることが報告されている。NMSの臨床症状は異常高熱、筋硬直、精神状態の変化、そして自律神経不安定の所見（脈拍又は血圧の変動、頻脈、発汗及び不整脈）である。 この症候群の診断は複雑である。診断を下すには、発現した臨床症状に重篤な疾患（例：肺炎、全身感染症）や治療していない、あるいは治療が不十分な錐体外路症状（EPS）が含まれるかを見極めることが重要である。その他の疾患との識別に重要なものとしては、中枢における抗コリン性毒性、熱射病、薬物による発熱、そして原発性の中枢神経系異常などが挙げられる。 悪性症候群の管理としては1) 併発症の治療にとっては重要でない薬剤と抗精神病薬の速やかな中止、2) 集中的な対症療法とモニタリング、そして3) 特別な治療が行なえる場合は重篤な合併症の治療、などが挙げられる。合併症を有さないNMSの特別な薬物療法については一般的なものはない。
--------	--

使用上の注意	NMS 回復後に抗精神病薬の投与が必要な場合は、再投与の可能性について慎重に考慮すること。NMS の再発が報告されているので、このような患者については慎重に観察を行うこと。 クロザリル単独、あるいはリチウム製剤や他の中枢神経系に作用する薬剤を併用している患者に NMS が発現した症例が数例報告されている。 遅発性ジスキネジー 不可逆性の不随意性の運動障害が抗精神病薬投与中の患者に発現することがある。この症候群の罹患率は高齢者、特に高齢の女性に多くみられるが、投与開始時にどの患者に発現しやすいかを予測する予想有病率は信頼し難い。 遅発性ジスキネジーを誘発させる点において、クロザリルは他の抗精神病薬とは異なる特性が予想されるが、これにはいくつかの根拠があり、比較的弱いドパミン遮断作用を有するという前臨床所見があること、またある種の急性錐体外路症状（例:ジストニア）の発生率は低いという臨床所見があることなどが挙げられる。クロザリルの投与患者でも遅発性ジスキネジーの症例は何例か報告されているが、以前に他の抗精神病薬を投与されていたため、因果関係は不明である。本剤の単独投与が遅発性ジスキネジーの直接的な原因となったとの報告はない。しかし、さらに使用経験が蓄積されなければ、本剤の投与によってこの症状が誘発されることはない結論付けることはできない。 この症候群発現の危険性と不可逆の状態に陥る可能性は、抗精神病薬の投与期間と累積総投与量に依存すると考えられる。しかし、常にではないが、この症状は比較的投与期間が短く、低用量でも生じることがある。抗精神病薬の投与を中止した場合に遅発性ジスキネジーが部分的、あるいは完全に緩和することはあるが、診断が確立した症例の治療法については未解明である。しかし、抗精神病薬の投与自体によってこの症候群の徴候や症状は抑制され（あるいは部分的に抑制され）、症候群の経過がマスクされる可能性もある。症状を抑制することで、この症候群の長期的な経過にどのような作用をもたらすのかは不明である。 これらを考慮すると、クロザリルは、遅発性ジスキネジーの発現を最小限に食い止めるように処方すべきである。他の抗精神病薬と同様に、本剤の長期投与が非常に有益となると思われる患者に対して投与すること。これらの患者については最少の用量と最短の投与期間を検討すること。投与を継続する必要がある場合は、定期的に再評価を行うこと。 クロザリルを投与している患者に遅発性ジスキネジーの徴候や症状が認められた場合は、投与中止を検討すること。しかし、この症状が生じて本剤の投与を要する場合がある。 使用上の注意 全般的注意 無顆粒球症と発作発現の重大な危険性があり、この危険は継続するので、臨床効果が認められない患者に継続投与することは避けること。さらに临床上の有効性が認められる患者に投与を継続する場合は、定期的に再評価を行うこと。危険性が高まるか否かは不明ではあるが、他剤によって無顆粒球症が発現したことのある患者に対しては、本剤の投与を控えるか慎重に使用する。 心筋症 クロザリル投与患者で、心筋症の症例が報告されている。米国のクロザリル投与患者における心筋症の報告頻度（100,000 人年あたり 8.9 人）は、1999 年の National Hospital Discharge Survey による米国の一般集団における心筋症の推定発現率（100,000 人年あたり 9.7 人）と同様である。心筋症が報告されたクロザピン投与患者の約 80%が 50 歳未満であり、心筋症発症までのクロザピンの使用期間にはばらつきがみられたものの、65%の報告が 6 ヶ月を超えていた。心筋症のタイプが明記されていない報告が多いものの、拡張型心筋症の報告頻度が最も高かった。心筋症を示唆する徴候・症状、特に労作性呼吸困難、疲労、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、末梢性浮腫などが現れた場合には精査を行うこと。心筋症の診断が確立した場合には、治療上の有益性が危険性を明らかに上回る場合を除き、クロザリルの投与を中止する。
--------	--

使用上の注意	発 熱 クロザリル投与中に 100.4°F (38°C) を超える一過性の体温上昇がみられることがあり、投与開始後 3 週間以内の発現率が最も高い。この発熱は一般的に良性で自然に回復するが、投与中止が必要であることもある。時に WBC 数の上昇や減少を伴うことがある。発熱がみられた場合、原因となる感染症の進行や無顆粒球症の発現の可能性が除外できるか、注意深く検査を行うこと。高熱が生じた場合、悪性症候群 (NMS) の可能性について検討しなくてはならない。本剤の投与中に悪性症候群を発現したとの報告がなされているが、通常はリチウム製剤や他の中枢神経作動薬の併用例であった。 肺塞栓症 クロザリルの投与を受けた患者で、深部静脈血栓症、急性呼吸困難、胸痛やその他の呼吸器系の徴候や症状を呈した場合、肺塞栓症の可能性を考慮すべきである。1993 年 12 月 31 日の時点で、10-54 歳の患者において本剤投与により死亡に至った肺塞栓症発現例数は 18 例であった。クロザリル® National Registry が調査した結果によれば、肺塞栓症による死亡率は 1/3,450 人年であった。この率は同様の年齢層及び性別の一般的な母集団と比較した場合、27.5 倍以上高い (95%信頼区間: 17.1, 42.2)。クロザリルの投与による深部静脈血栓症も発現している。肺塞栓症が本剤の投与によるものか、患者の特性によるものかは明らかではないが、深部静脈血栓症発現や呼吸器系の症候によって肺塞栓症の発現が示唆される。 肝 炎 肝疾患を併発している患者にはクロザリルを慎重に投与すること。肝機能正常者及び既に肝機能障害を呈する患者に肝炎が報告されている。本剤投与期間中に悪心、嘔吐、及び/又は食欲不振を生じた場合は、速やかに肝機能検査を行うこと。臨床上意味のある測定値の上昇や黄疸症状がみられた場合は、本剤の投与を中止すること。 抗コリン性毒性 眼 : クロザリルは非常に強力な抗コリン性効果を有する。狭隅角緑内障がある患者に本剤を投与する場合は十分に注意を払うこと。 胃 腸 : クロザリルの使用により、さまざまな重症度の腸管蠕動障害 (便秘～腸閉塞、宿便、麻痺性イレウス) を生じることがある。まれに死に至ることもある。便秘については初期に適切な水分補給や膨張性下剤投与などの補助療法によって対処すること。さらに重症の症例については消化器専門医を受診することを奨める。 前立腺 : クロザリルは非常に強力な抗コリン性効果を有する。前立腺肥大がある患者に本剤を投与する場合は十分に注意を払うこと。 認知及び運動機能に及ぼす影響 クロザリルの投与初期に鎮静作用が生じるので、本剤の投与開始後数日間は精神的能力や運動能力に障害が生じることがある。増量は徐々に行ない、患者には注意深く行動するよう指示すること。 合併症を有する患者への使用 全身疾患を合併する患者に対するクロザリルの使用経験は少ない。しかし、腎疾患や心疾患を有する患者に対して本剤を使用する場合には注意する。 全身麻酔患者に対する使用 クロザリルは中枢神経系に作用するため、全身麻酔を行う患者には注意をすること。手術の予定のある患者については麻酔専門医と本剤の治療の継続について検討すること。
--------	---

使用上の注意	患者への指示 クロザリルを処方する患者と、以下の点について協議することを医師に対して奨める。 ● 本剤の投与を受ける患者には無顆粒球症発現の重大な危険性が高まることについて警告すること。嗜眠、脱力、発熱、咽喉痛、倦怠感、粘膜潰瘍又は感染の可能性を示すその他の徴候が生じた場合には速やかに報告するよう患者を指導すること。インフルエンザ様症状や感染を示唆するその他の症状に特に注意を払うこと。 ● クロザリル錠は、無顆粒球症の発症リスクを軽減するために必要な血液モニタリングが確実に行われるようにデザインされた特別なプログラムを介してのみ利用可能であることを患者に伝える。WBC 数及び ANC を以下のとおりモニタリングすることを患者に伝える： ● 最初の 6 ヶ月間は週 1 回の頻度で血液検査を実施する必要がある。 ● 最初の 6 ヶ月間に WBC 数及び ANC が許容範囲内の値（WBC$\geq$3500 mm³かつ ANC$\geq$2000/mm³）に維持された場合、次の 6 ヶ月間は WBC 数及び ANC を 2 週ごとにモニタリングすればよい。 ● この 6 ヶ月間も WBC 数及び ANC が許容範囲内の値に維持された場合、以降は 4 週ごとに WBC 数及び ANC をモニタリングすればよい。 ● 本剤投与中に発作を生じる重大な危険性があることについて患者に説明を行うこと。本剤投与中には自動車の運転やその他の危険を伴うと考えられる行為は控えるよう指示すること。 ● 特に初期の漸増期間に、起立性低血圧が生じることがあることについて説明を行うこと。 ● クロザリルの服用を 2 日以上休薬した場合は、同じ用量で再開せずに、医師の服薬指導を受けるよう指示すること。 ● 処方薬、市販薬若しくはアルコールを摂取、あるいは摂取しようとする場合には医師に知らせること。 ● 投与期間中に妊娠、若しくは妊娠しようとする場合には医師に知らせること。 ● クロザリル投与を受けている場合は授乳を行わないこと。 相互作用 クロザリルを他の薬剤と併用した場合の危険性については系統的に検討されていない。 薬力学的相互作用： 本剤が無顆粒球症を引き起こすメカニズムについては未解明である。しかし、原因因子が相乗的に作用し、骨髄抑制の危険性やその重症度を高める可能性があることについて配慮すべきである。したがって、骨髄抑制作用を有することが知られている薬剤と本剤との併用は避けること。 クロザリルは中枢神経系に対する主要な作用を有するので、中枢神経系作用薬あるいはアルコールを併用する際には注意すること。 本剤の投与を受けた患者に起立性低血圧が発現することがある。まれ（患者 3,000 例中 1 例）に重症の虚脱や呼吸停止、心停止を伴うことがある。投与開始時にこのような症状を呈した症例の中にはベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けていた患者も含まれていたが、同様の症状は他の抗精神病薬やクロザリル自体によっても誘発されることが報告されている。本剤とベンゾジアゼピン系薬剤若しくは他の抗精神病薬との相互作用は証明されていないが、これらの薬剤を投与している患者に本剤を投与する際には注意を払うこと。 クロザリルは降圧剤の作用やアトロピン様薬の抗コリン性作用を増強することがある。エピネフリンの作用が逆転する可能性があるため、薬物誘発性の血圧低下の治療にエピネフリンを投与しないこと。
--------	---

使用上の注意	薬物動態的相互作用 クロザリルは、多くの CYP450 アイソザイム、特に 1A2、2D6 及び 3A4 の基質となる。そのため各アイソフォームが影響する代謝時の相互作用リスクは最小化される。しかしながら、このような代謝酵素を阻害若しくは誘導する他の薬剤を患者に併用する際には注意を払うこと。 チトクローム P450 を誘導する薬剤の併用によりクロザピンの血漿濃度が減少することがある。フェニトイン、ニコチン及びリファンピシンによって、クロザリルの血漿濃度が減少し、それまで有効であった投与量では効果が減弱することがある。 チトクローム P450 を阻害する薬剤の併用によりクロザピンの血漿濃度が上昇することがある。シメチジン、カフェイン、シタロプラム、シプロフロキサシン及びエリスロマイシンは、クロザリルの血漿濃度を上昇させることがあり、副作用の原因となる可能性がある。本剤とカルバマゼピンとの併用は推奨されないが、カルバマゼピンの投与を中止することによって本剤の血漿濃度が上昇することがあることに留意すること。 定常状態でクロザピン投与を受けた統合失調症患者での試験において、フルボキサミン又はパロキセチンをそれぞれ 16 例及び 14 例の患者に投与した。14 日間の併用投与後、クロザピン及びその代謝物である N-脱メチルクロザピン並びにクロザピン N 酸化物の平均トラフ濃度は、フルボキサミンとともに投与前に比べて約 3 倍に上昇した。パロキセチンは、クロザピン及びその代謝物量にわずかな変化しか及ぼさなかった。しかし、他の文献報告にはクロザピンがパロキセチン、フルオキセチン、及びセルトラリンと併用された場合、クロザピン及び代謝物濃度の 2 倍に満たないわずかな上昇が記載されている。したがって、これらの併用治療は慎重に行うこと。また、上記の薬剤、特にフルボキサミンとの併用治療の場合は、クロザリル投与量の減量を考慮しながら注意深く患者をモニターすること。 投与患者の一部（3～10%）には、チトクローム P450 のアイソザイム P450 2D6 などのある種の薬物代謝酵素の活性が低下している患者群がある。このような患者はデブリソキン、デキストロメトルファン、三環系抗うつ剤、クロザピンなどの薬剤の低代謝能患者に属する。このような患者に通常の投与量を投与すると、クロザピンの血漿濃度が予測値よりも高くなる可能性がある。さらに、多くの抗うつ剤（クロザピン、セロトニンの選択的再取り込み抑制剤など）など、このアイソザイムによって代謝される薬物が、アイソザイムの活性を抑制することがある。そのため、この酵素系によって代謝される他の薬剤を併用する場合、正常な代謝能を有する患者が低代謝能を有する患者と同様な状態に陥る可能性があるため、薬物相互作用が生じると考えられる。 チトクローム P450 2D6 によって代謝される薬剤とクロザピンを併用する場合、どちらかの薬剤も通常の処方量よりも減量する必要があるが生じることがある。したがって、本剤を、抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、カルバマゼピン、Type 1C の抗不整脈剤（例：propafenone, flecainide, encainide）などこの酵素で代謝される薬剤やこの酵素を抑制する薬剤（例：キニジン）と併用する場合は注意すること。 有害事象 投与中止の理由となった症状 市販前の臨床試験において、クロザリル®（クロザピン）の投与を受けた 1,080 例の患者のうち 16%が、本剤若しくは併発症による可能性が高いものも含めた有害事象により投与を中止していた。投与中止の理由として多かった事象は、中枢神経系で主に傾眠状態／鎮静、発作、浮動性めまい／失神、循環器系で主に頻脈、血圧低下、ECG 変化、消化管系で主に悪心／嘔吐、血液系で主に白血球減少症／顆粒球減少症／無顆粒球症、そして発熱であった。これらのうち、有害事象による全中止例の 1.7%を超える事象はなかった。
--------	--

使用上の注意	錐体外路症状 ジストニア 共通作用：ジストニア症状である異常な筋収縮は、投与初期の数日間に作用を受けやすい患者において持続的にみられる可能性がある。頸部の筋痙縮はジストニア症状であり、咽喉絞扼感、嚥下困難、呼吸困難、あるいは舌突出に進行することがある。これらの症状は低用量で起こるが、第一世代抗精神病薬で力価の高い薬剤や高用量を使用することにより、より高い重症度と高い頻度で起こる。急性ジストニアは男性および若年群にリスク増加がみられる。クロザピンは非定型抗精神病薬でありジストニアの発生率は低い（「警告、遅発性ジスキネジー」参照）。 一般的にみられる有害事象 臨床試験においてクロザリルの投与によって生じた有害事象のうち発現率が5%を越えたものは、傾眠状態／鎮静、浮動性めまい／回転性めまい、頭痛、振戦などの中樞神経系の症状、流涎、発汗、口内乾燥、視覚障害などの自律神経系の症状、頻脈、血圧低下、失神などの循環器系の症状、便秘、悪心などの消化管障害、そして発熱であった。傾眠状態／鎮静は投与継続や減量によって改善した。流涎は特に就寝時に多くみられるが、減量によって軽減すると考えられる。 臨床試験時の発現率 臨床試験に参加し、クロザリルが投与された患者に1%以上みられた有害事象を以下の一覧表に示した。この発現率は投与期間による調節を行っていない。
--------	--

使用上の注意	臨床試験においてクロザリル®（クロザピン）投与によって発現した有害事象発現率（InterSePT™ Study は除く）（N=842）（報告された患者の割合）	
	器官別有害事象 ^a	割 合 (%)
	中枢神経系	
	傾眠状態・鎮静	39
	浮動性めまい・回転性めまい	19
	頭 痛	7
	振 戦	6
	失 神	6
	睡眠障害・悪夢	4
	情緒不安	4
	運動低下・無動	4
	激 越	4
	発作（痙攣）	3 ^b
	固 縮	3
	アカシジア	3
	錯 乱	3
	疲 労	2
	不 眠	2
	運動過多	1
	脱 力	1
	傾 眠	1
	運動失調	1
	発音不明瞭	1
	うつ状態	1
	てんかん様運動・ミオクローヌス性単収縮	1
	不 安	1
	心・血管系	
	頻 脈	25 ^b
	血圧低下	9
	血圧上昇	4
	胸痛・狭心症	1
	ECG 変化・心機能異常	1
	消化管系	
	便 秘	14
	悪 心	5
	腹部不快感・胸やけ	4
	悪心・嘔吐	3
	嘔 吐	3
	下 痢	2
	肝機能検査値異常	1
	食欲不振	1

使用上の注意

下記の表は、InterSePT 試験に参加し、1 回以上治験薬を服用したいずれかの投与群の患者において 10%以上の頻度で発現した有害事象をまとめたものである。InterSePT は、統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象として、突発的な自殺行動のリスク軽減におけるクロザリルの有効性をジブレキサと比較した 2 年間の臨床試験であり、Adequate and Well-Controlled study（適切な対照を用い、よく管理された試験）である。なお、記載した発現率は、使用期間による補正を行っていない。

InterSePT™ 試験のクロザリル®（クロザピン）投与群及びジブレキサ®（オランザピン）投与群で治療期間中に認められた有害事象¹の発現頻度（報告患者の割合）

	クロザリル® N=479 報告率	ジブレキサ® N=477 報告率
有害事象		
流涎過多	48%	6%
嗜眠	46%	25%
体重増加	31%	56%
浮動性めまい（回転性めまいは除く）	27%	12%
便秘	25%	10%
不眠 NEC	20%	33%
悪心	17%	10%
嘔吐 NOS	17%	9%
消化不良	14%	8%

1：有害事象はクロザリル群における発現頻度の高い順に記載した。いずれも、ジブレキサに対するクロザリルあるいはクロザリルに対するジブレキサのリスク比が 1.5 超のものである。

NEC=not elsewhere classified（他に分類されない）

NOS=not otherwise classified（他に特定されない）

クロザリル®（クロザピン）市販前評価期間にみられたその他の有害事象

この項では臨床試験時に本剤の投与を受けた患者に低い発現率で生じた有害事象について報告する。これらの臨床試験ではすべての発現事象の一部として、さまざまな有害事象が報告された。いくつかの試験では適当な対照を設けていなかったため、本剤との因果関係は確認できない。上記にはクロザリル投与患者に 1%以上の頻度で生じた有害事象を一覧表にまとめた。本剤の投与により 1%未満の発現率で発現したその他の一過性の有害事象について器官別に以下にまとめた。

中枢神経系

言語喪失、アメンチア、チック、協調不良、妄想・幻覚、不随意運動、どもり、構語障害、健忘症・記憶喪失、顔面筋運動、性欲不振若しくは昂進、妄想症、ふるえ、パーキンソニズム、神経過敏

心血管系

浮腫、心悸亢進、静脈炎・血栓性静脈炎、チアノーゼ、心室性期外収縮、徐脈、鼻出血

消化管系

腹部膨満、胃腸炎、直腸出血、腹部緊張、便の異常、吐血、胃潰瘍、苦み感、おくび

尿生殖器系

月経困難、インポテンス、乳房痛・乳房不快感、膣の搔痒・膣感染

使用上の注意	自律神経系 麻痺，多渴症，顔面紅潮，喉の渇き，散瞳 皮膚 かゆみ，蒼白，湿疹，紅斑，挫傷，皮膚炎，点状出血，じん麻疹 筋骨格系 攣縮，関節痛 呼吸器系 せき，肺炎・肺炎様症状，鼻漏，過呼吸，ぜん鳴，気管支炎，咽頭炎，くしゃみ 血液・リンパ系 貧血，白血球増加症 その他 悪寒・発熱を伴う悪寒，倦怠感，食欲増進，耳の障害，低体温，眼瞼障害，目の充血，眼振 市販後調査結果 市販後調査における有害事象発現状況は前述の結果と同様であった。クロザリル投与によって発現した一過性の有害事象に関する自発報告には，以下のように前項に示さなかった，上市後に入手した事象や本剤との因果関係がないと考えられる事象が含まれる。 中枢神経系 せん妄，EEG 異常，精神病の悪化，ミオクロヌス，過量投与，感覚異常，軽度と考えられる脱力発作，てんかん状態 心血管系 心房または心室細動，眼窩周囲の浮腫 消化管 急性脾炎，嚥下困難，宿便，腸閉塞・麻痺性イレウス，唾液腺腫脹 胆・肝系 胆汁うっ滞，肝炎，黄疸 肝臓 胆汁うっ滞 尿生殖系 急性間質性腎炎，陰茎硬直 皮膚 過敏反応，光過敏症，脈管炎，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群 代謝及び栄養障害 高コレステロール血症（非常に稀），高トリグリセリド血症（非常に稀） 筋骨格系 筋無力症候群，横紋筋融解症 呼吸器系 誤嚥，胸水 血液・リンパ系 深部静脈血栓症，ヘモグロビン上昇，ヘマトクリット上昇，ESR 亢進，肺塞栓，敗血症，血小板増加症，血小板減少症
--------	---

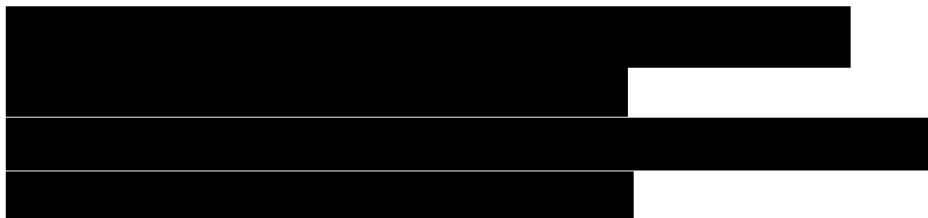
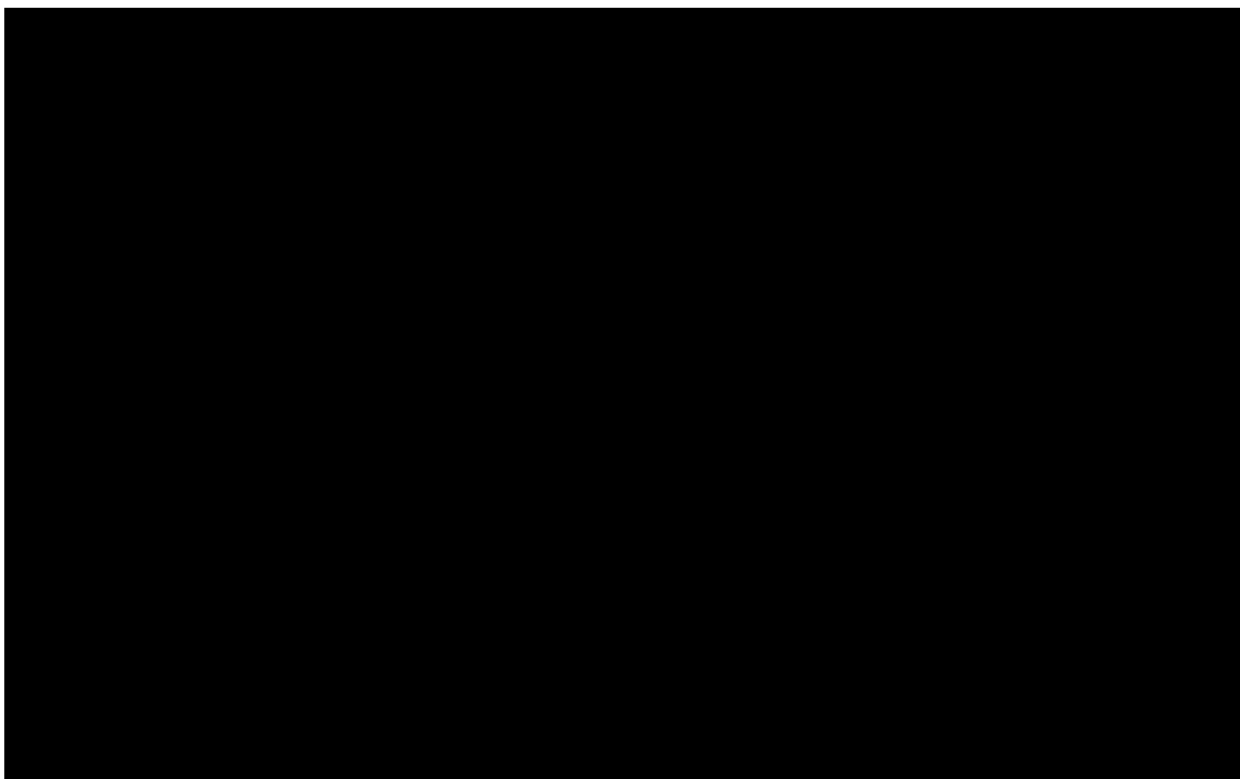
使用上の注意	視覚障害 狭隅角緑内障 そ の 他 CPK 上昇, 高血糖, 高尿酸血症, 低ナトリウム血症, 体重減少 高齢者への投与 クロザピンを用いた臨床試験には, 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者とで示す反応が異なるかどうかを検討するために十分な数の高齢者が含まれていなかった。 クロザリル投与により起立性低血圧を起こすおそれがある。また, クロザリル投与を受けている患者の約 25%において, 持続するおそれがある頻脈がみられた。特に, 循環器系機能に問題がある高齢者は上記の影響を受けやすい。 また, 高齢者は尿閉や便秘等, クロザリルの抗コリン性効果を特に受けやすいことがある。 高齢者への投与用量の選択は, 肝, 腎及び心臓機能が低下していること, 随伴疾患や他の薬物治療を考慮して慎重に行うこと。他に報告された臨床経験から, 高齢者, 特に高齢者女性において, 遅発性ジスキネジの発現が最も高いことが示唆されている。 妊 娠 カテゴリーB 生殖試験においてヒト用量の約 2~4 倍の用量でラットとウサギに投与を行った結果, クロザピンによる受胎能障害や胎児に対する有害作用は認められなかった。しかし, 妊婦に対する適切な比較対照試験は行なっていない。動物の生殖試験の結果から必ずしもヒトに対する反応を予測することはできず, また妊娠期間中はすべての薬剤の投与を最小限に留めることが望ましいことから, 明らかな必要性がある場合に限り投与を行うこと。 授 乳 婦 動物試験の結果, クロザピンは乳汁中に分泌され, 乳児に影響を及ぼす可能性がある。したがって, クロザリルの投与を受けている女性は授乳を行なわないこと。 小児への使用 小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。 過量投与 ヒトにおける経験 クロザリル® (クロザピン) の過量投与によって発現する徴候や症状のうち, 最も一般的に報告されるのは傾眠状態, せん妄, 昏睡などの意識状態の変化, 頻脈, 血圧低下, 呼吸抑制若しくは呼吸不全, 流涎過多である。吸引性肺炎と不整脈も報告されている。発作発現例は少数であった。過量投与による死亡例も報告されており, 一般的に 2500 mg 超の用量で投与した場合に発現した。4 g を超える投与の例で回復した症例も報告されている。
--------	---

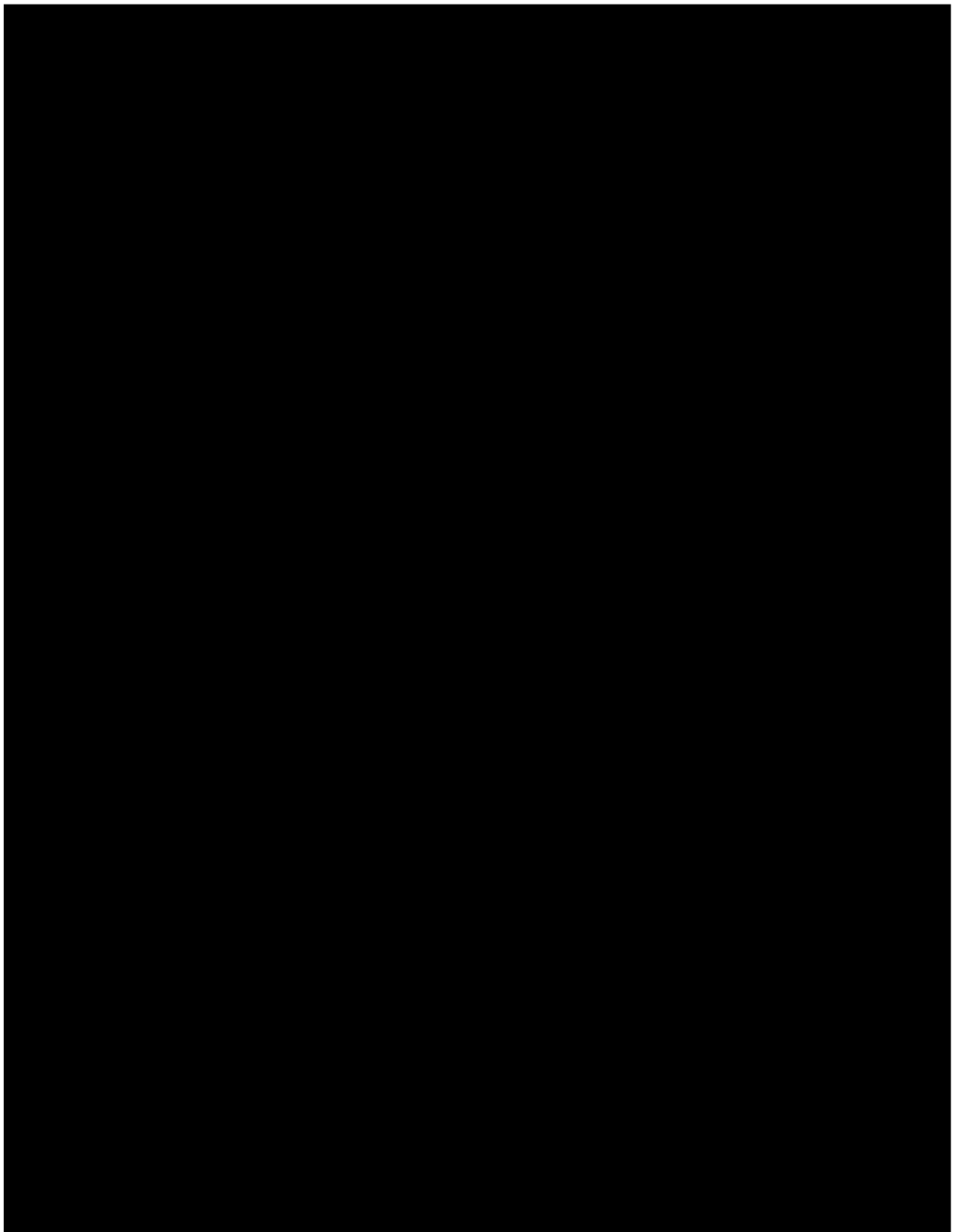
使用上の注意	過量投与症例の管理 気道の確保と維持：適切な酸素吸入と換気を実行。ソルビトールとともに使用される活性炭は嘔吐や胃洗浄と同等又はそれ以上に有効で、過量投与の治療法として検討すること。一般的な対症療法及び補助療法とともに心臓とバイタルサインのモニタリングを行うことを奨める。遅延性の作用が生じる危険性があるので、さらに数日間監視を継続すること。低血圧の治療を行なっている場合はエピネフリンとその誘導体の投与を、不整脈の治療中にはキニジンとプロカインアミドの投与を避けること。 クロザリル®（クロザピン）に対する特別な解毒剤はない。強制的な尿排泄促進、透析、血液灌流、交換輸血は効果がないと考えられる。 過量投与例を管理する場合、多剤使用の可能性について検討すること。 過量投与症例に関する最新の情報は公認の Regional Poison Control Center から入手することが可能である。このセンターの電話番号については Physicians' Desk Reference® に一覧表としてまとめられている。
改訂年月日	2008 年 3 月

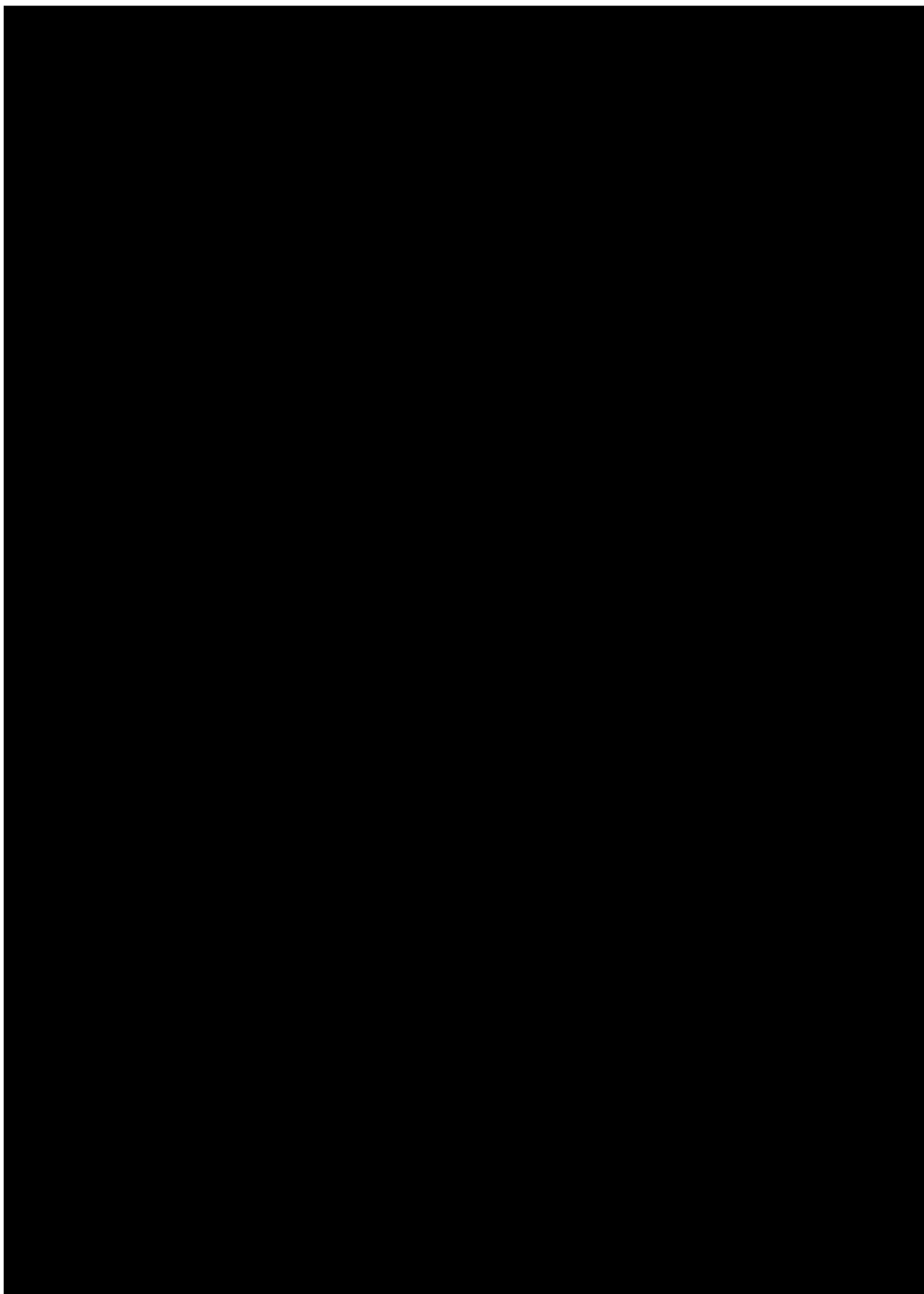
Basic Prescribing Information

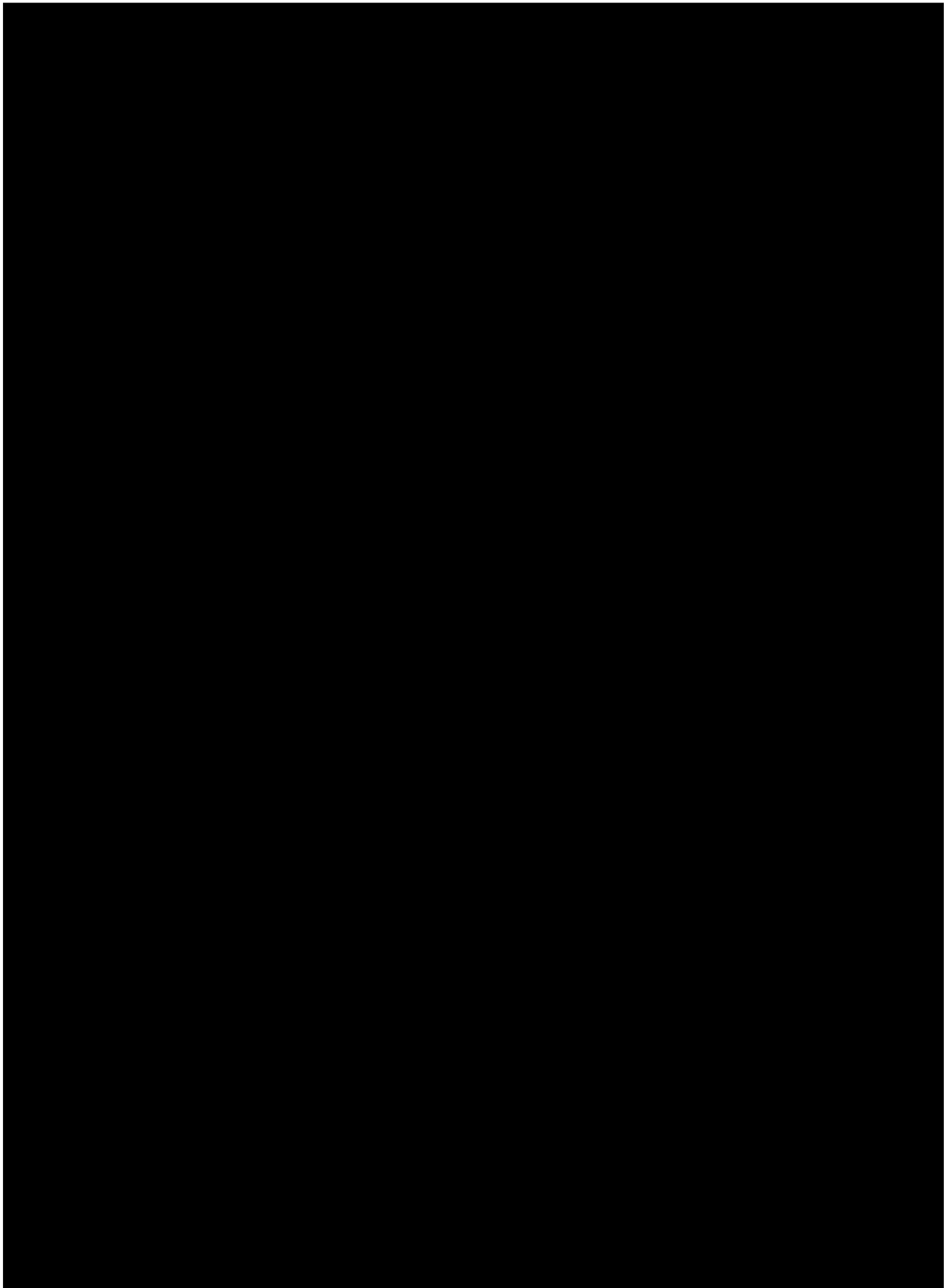
1. Trade name of the medicinal product

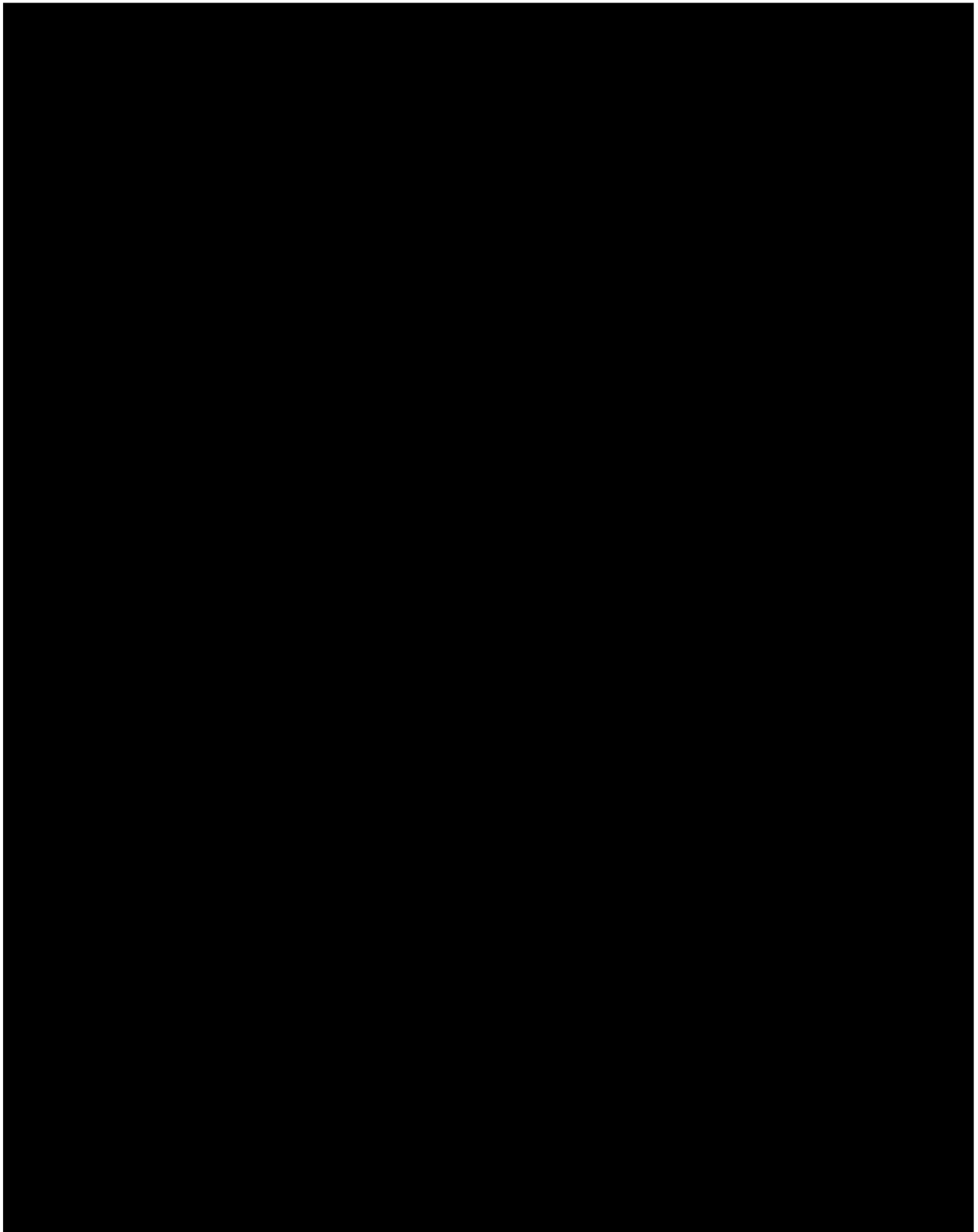
LEPONEX® / CLOZARIL®

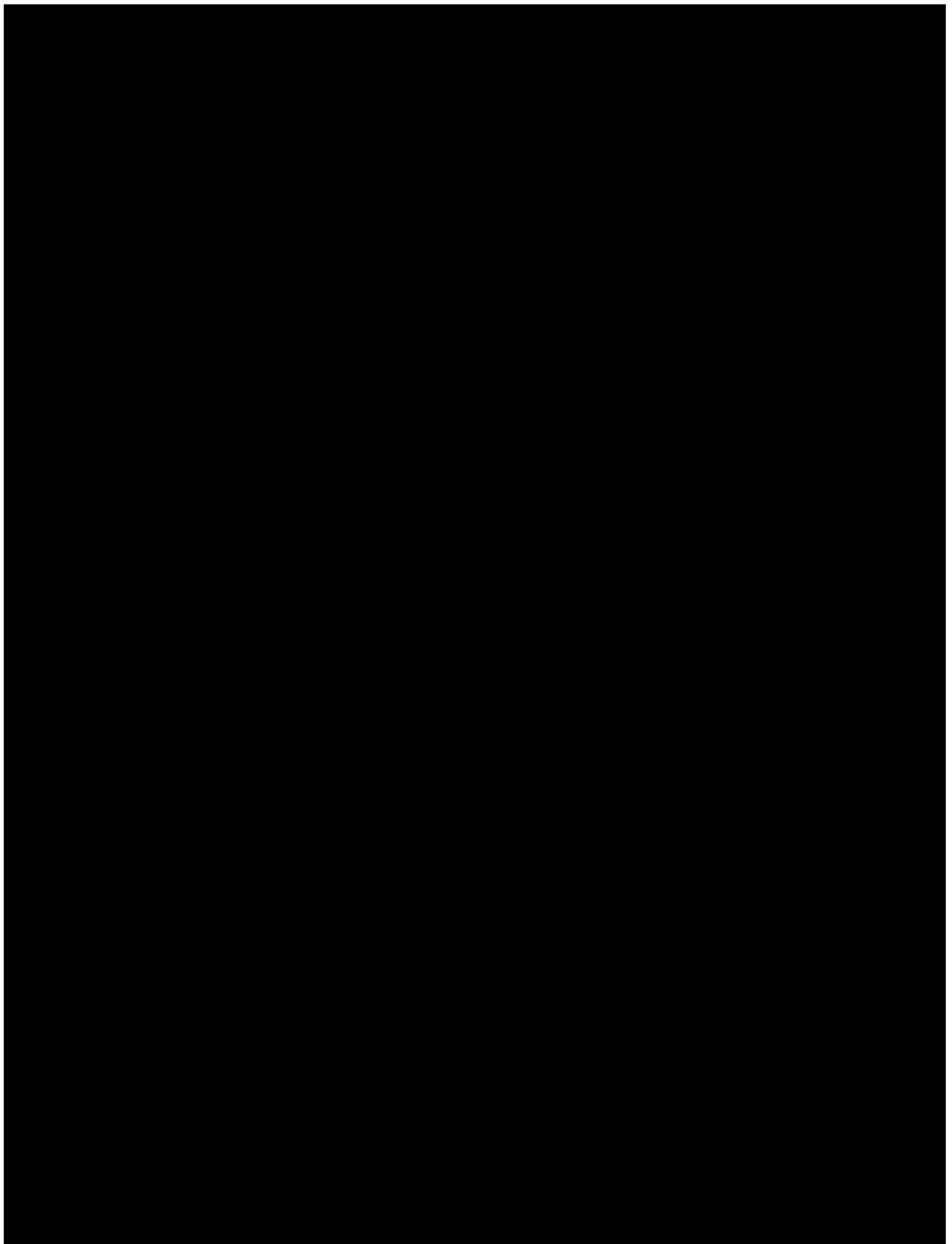


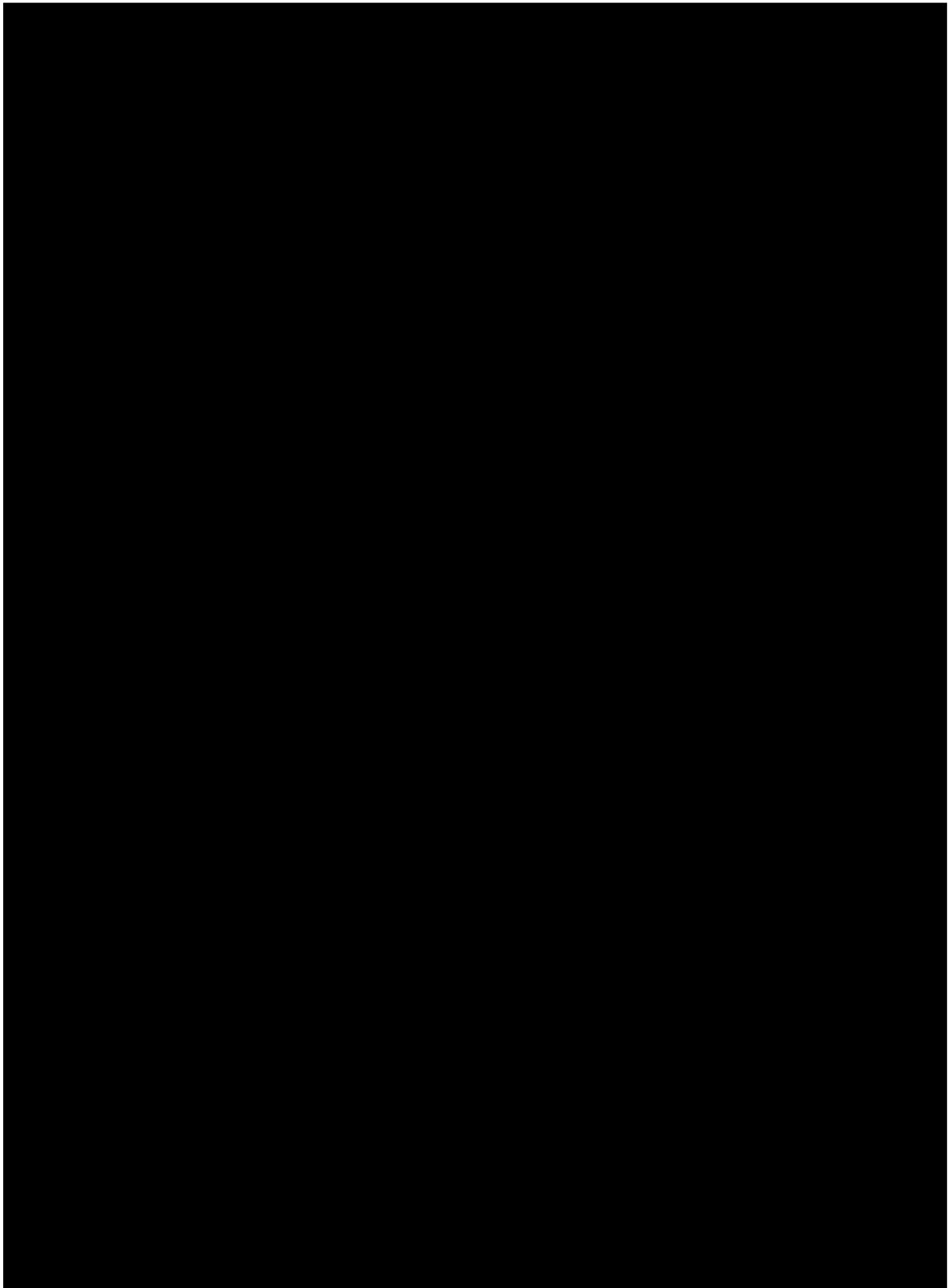


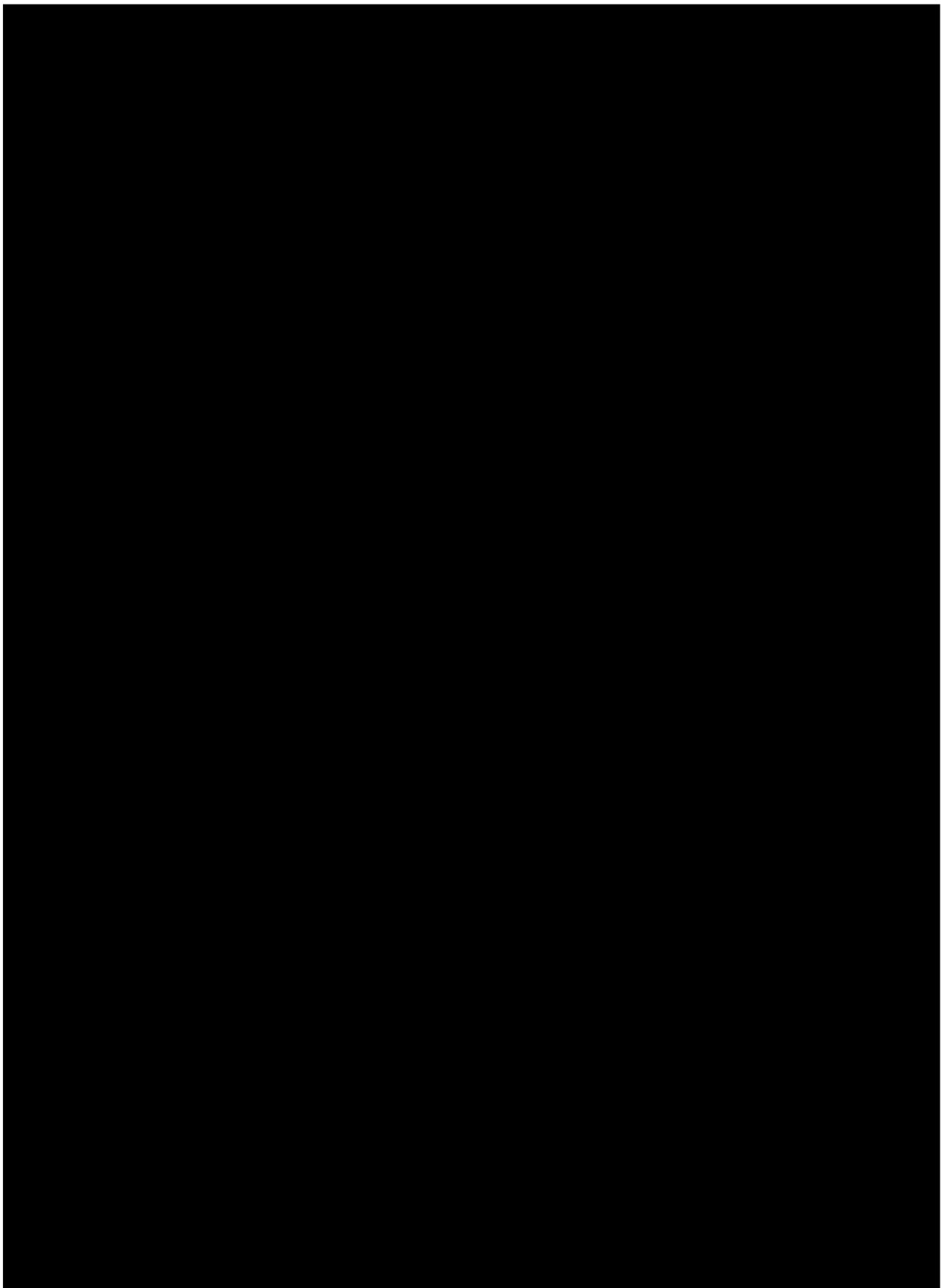


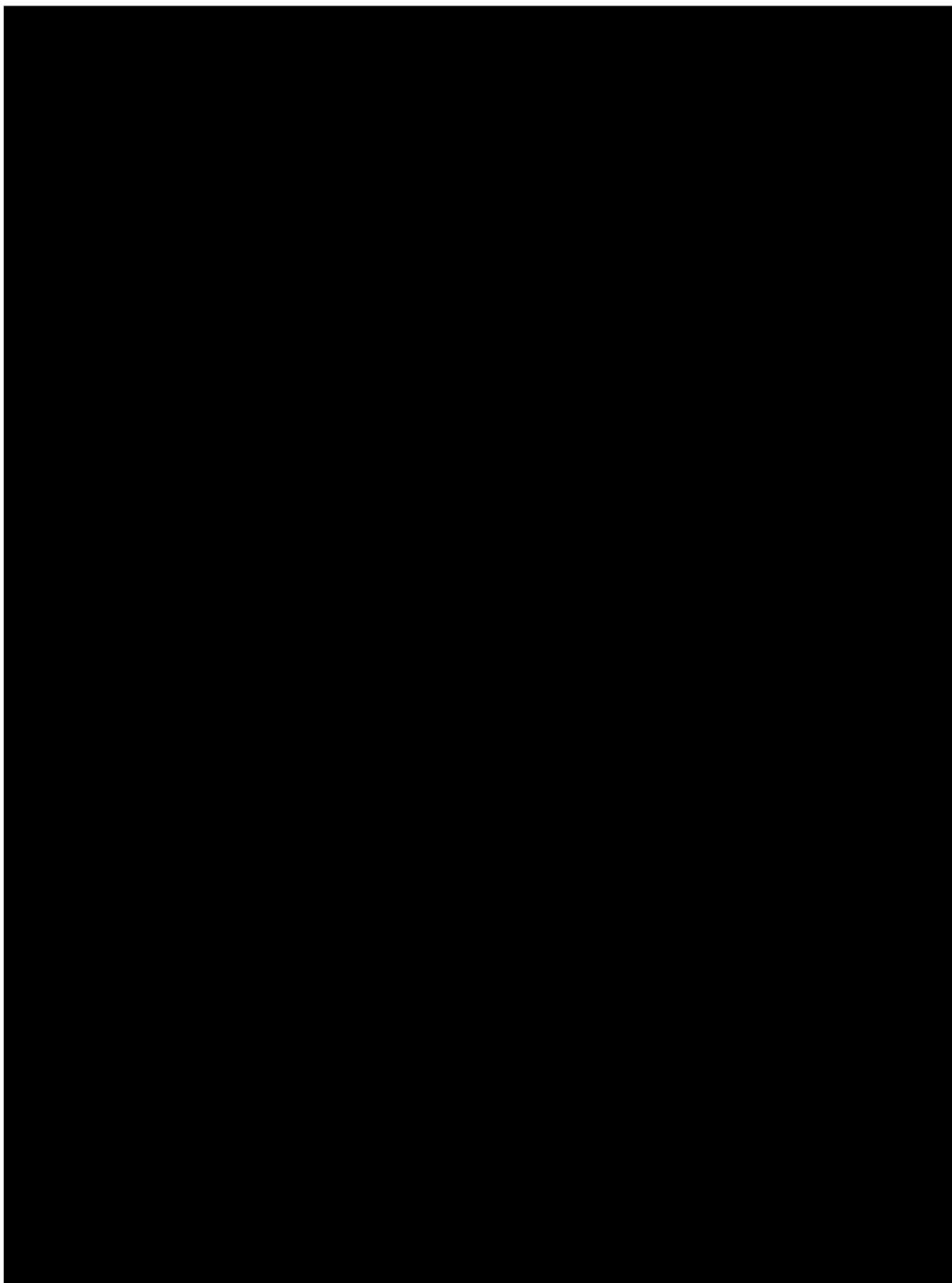


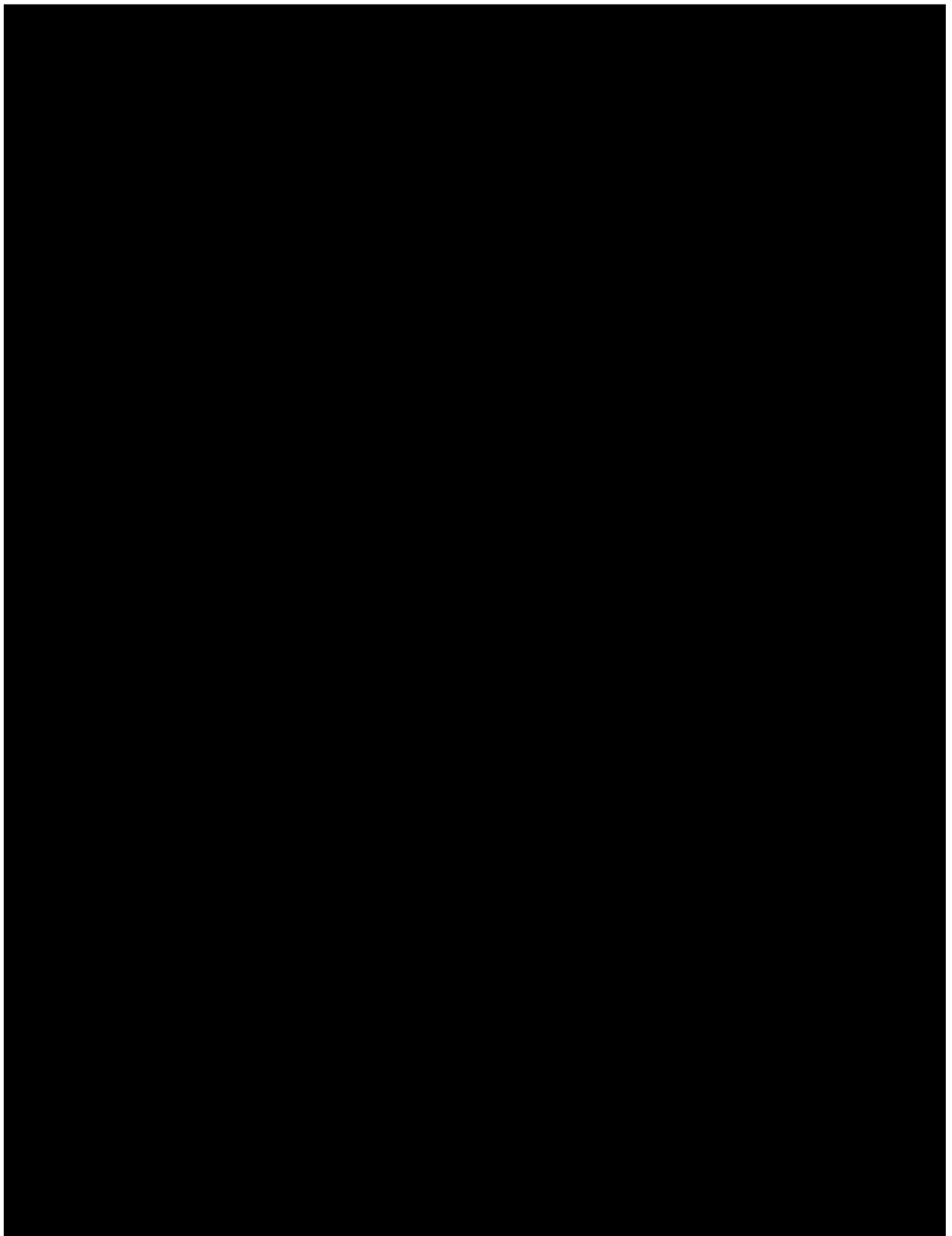


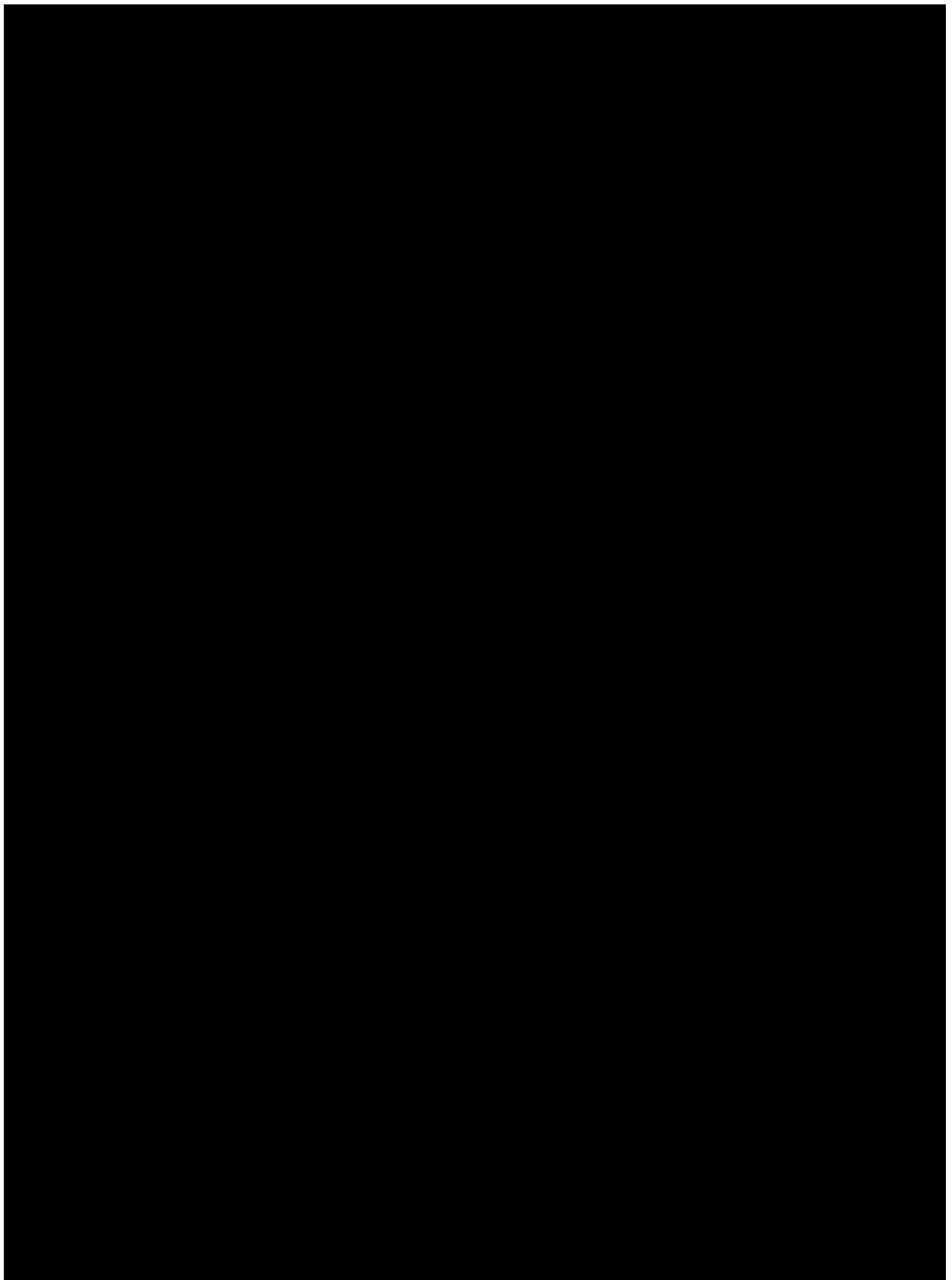


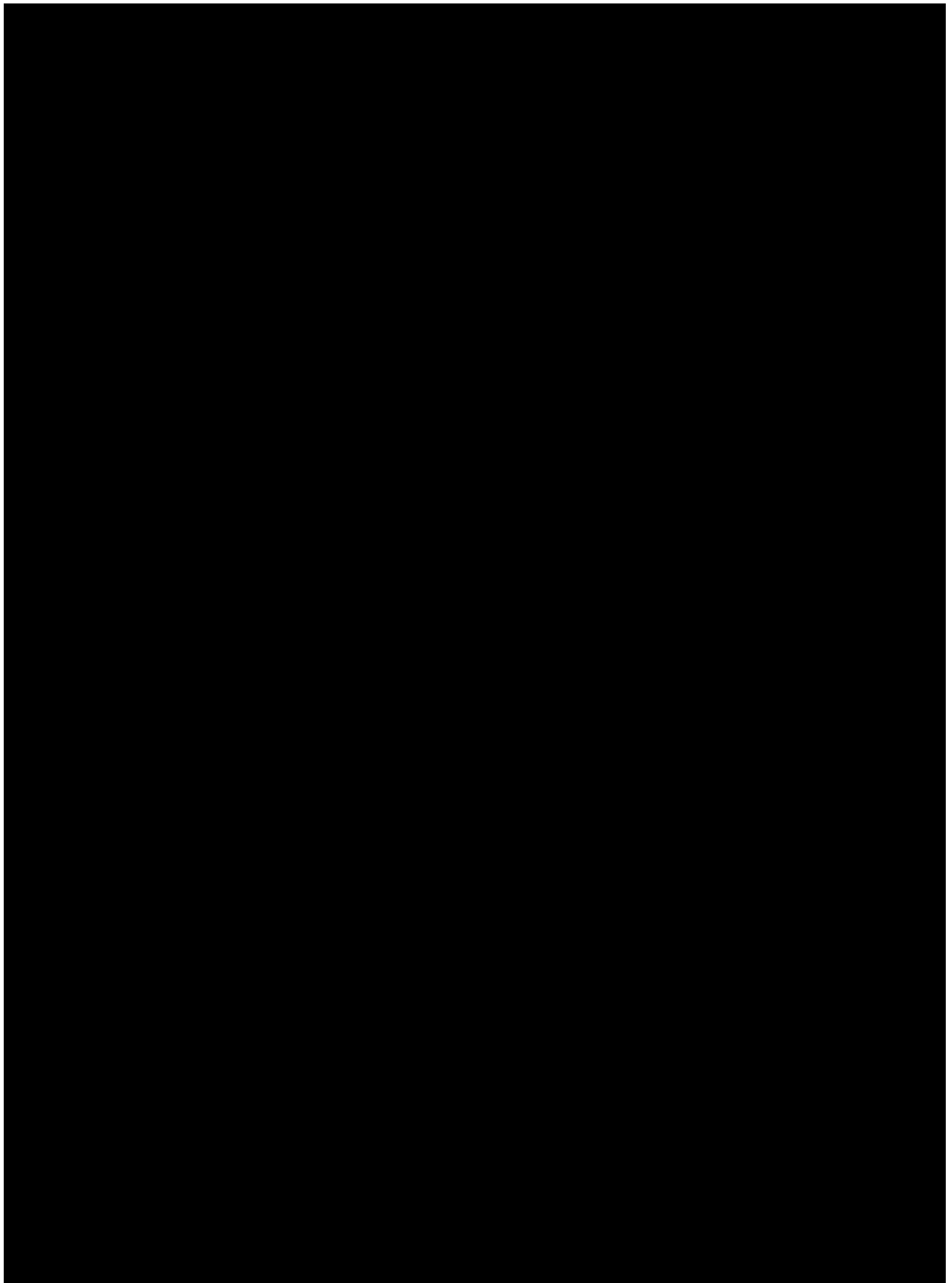


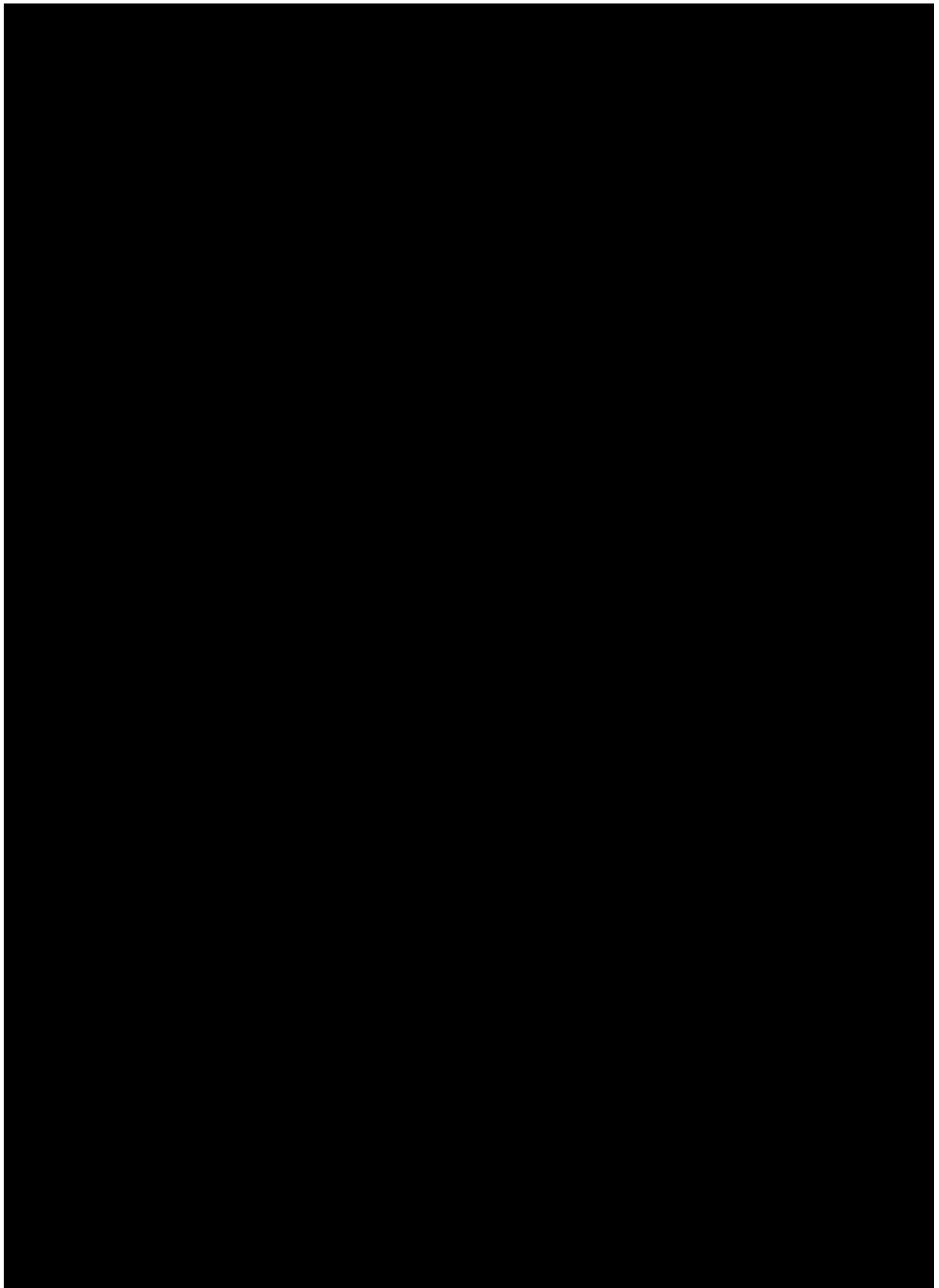


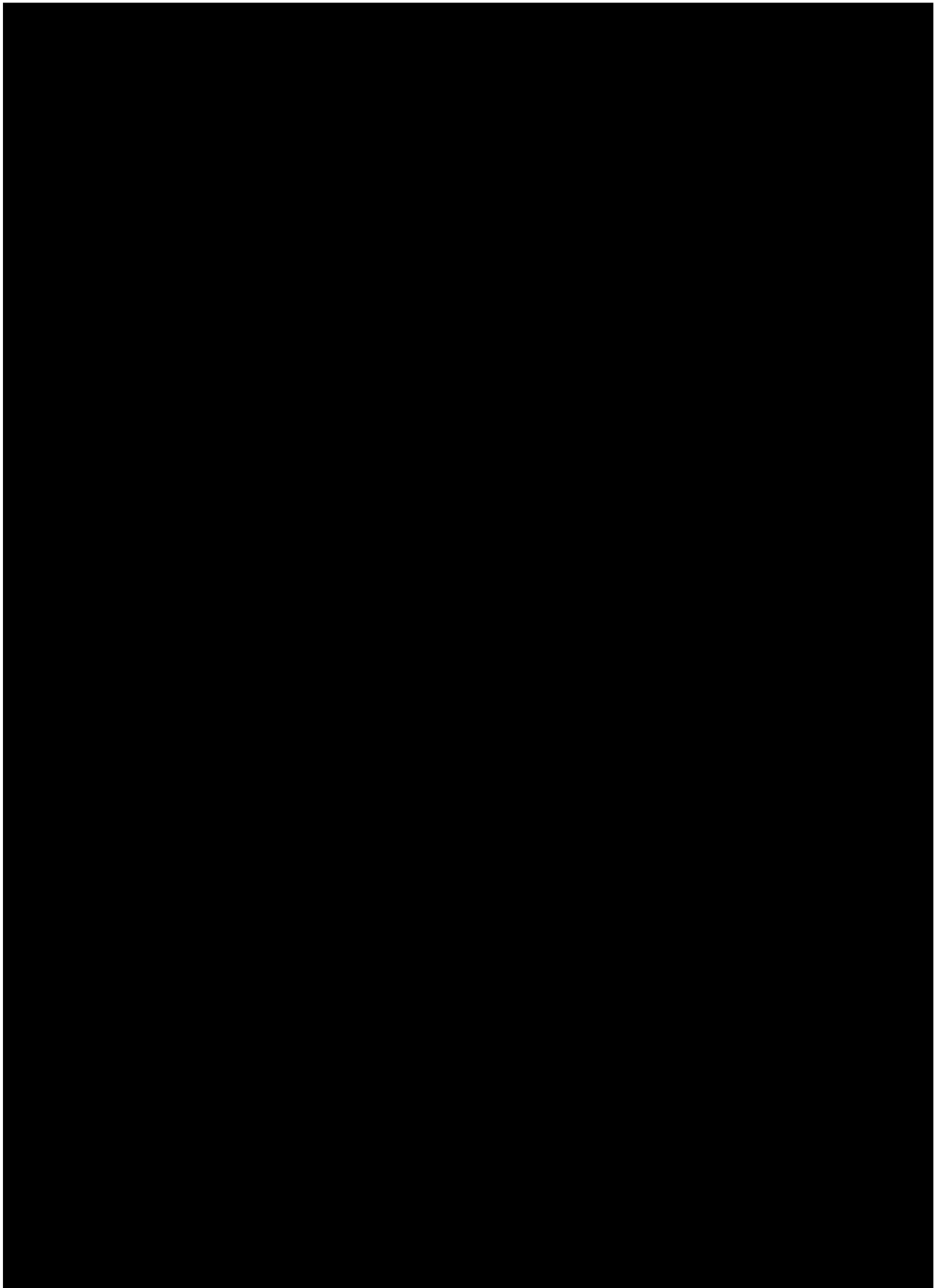


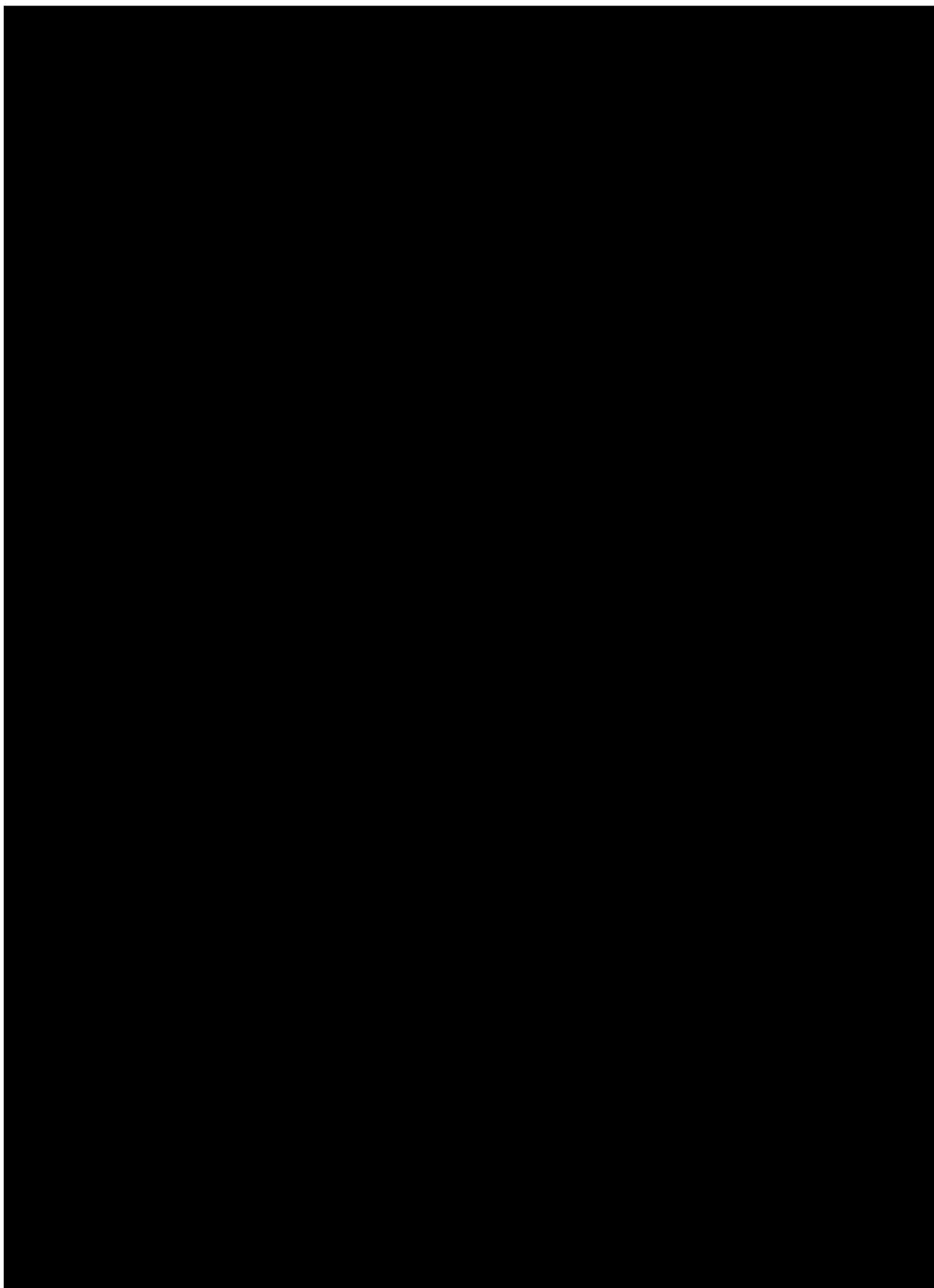


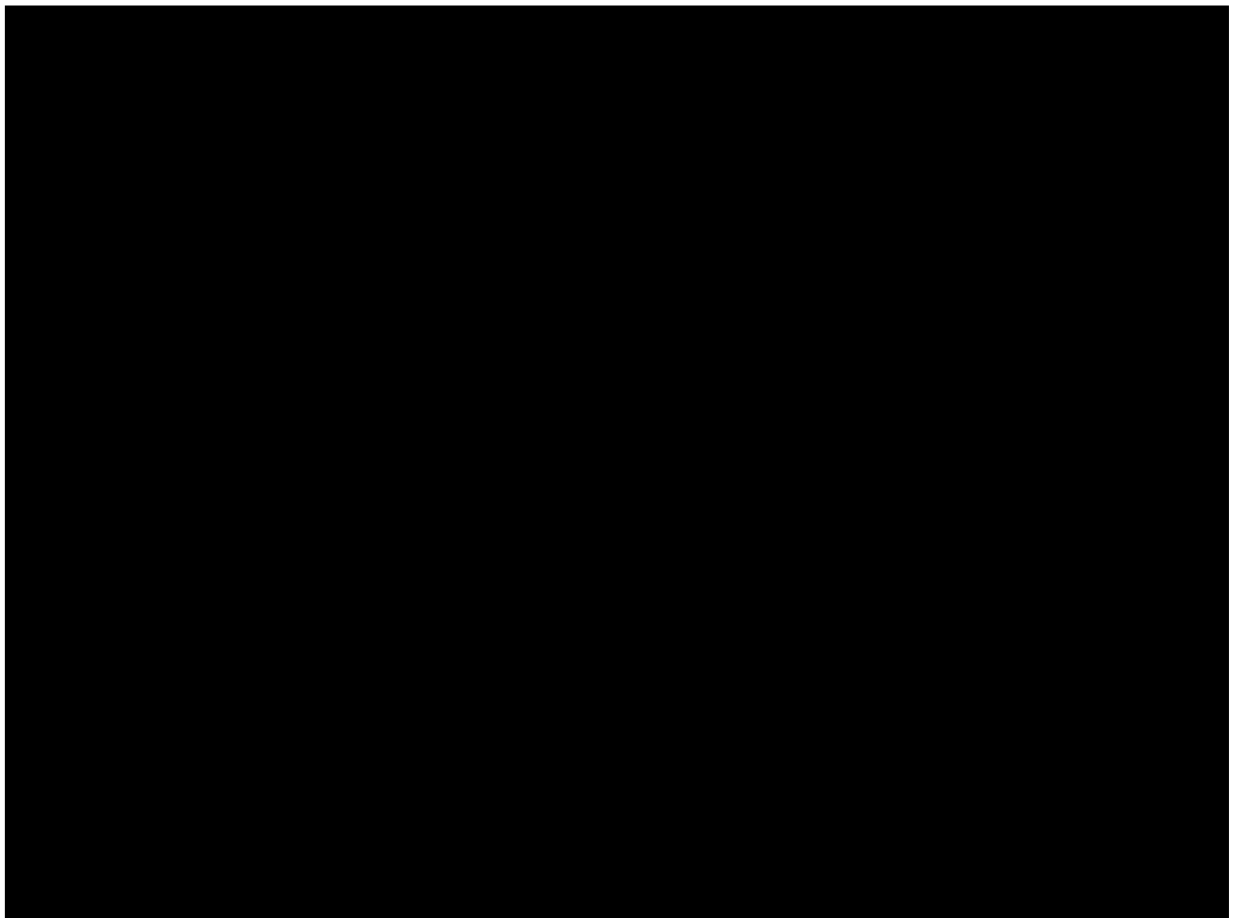


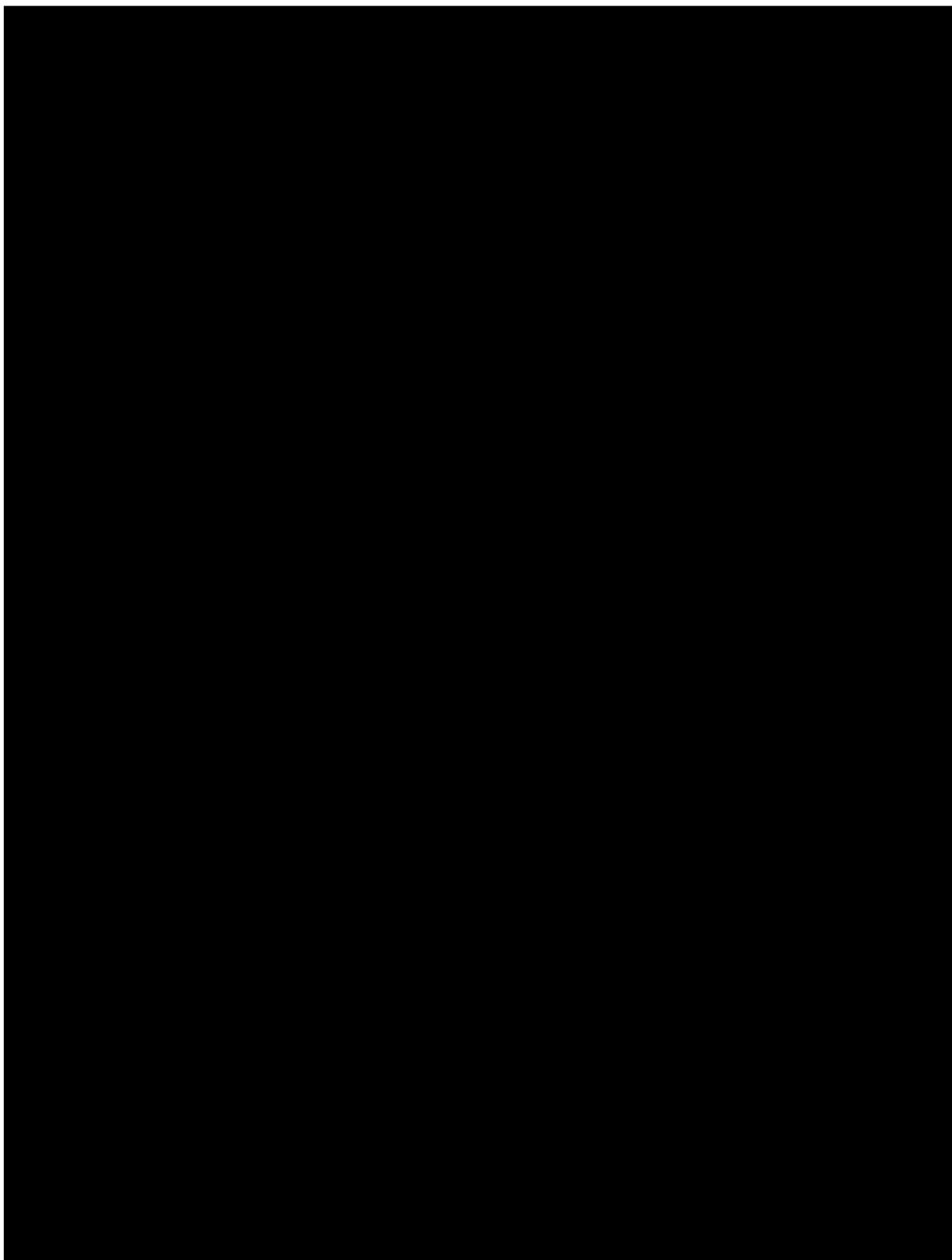


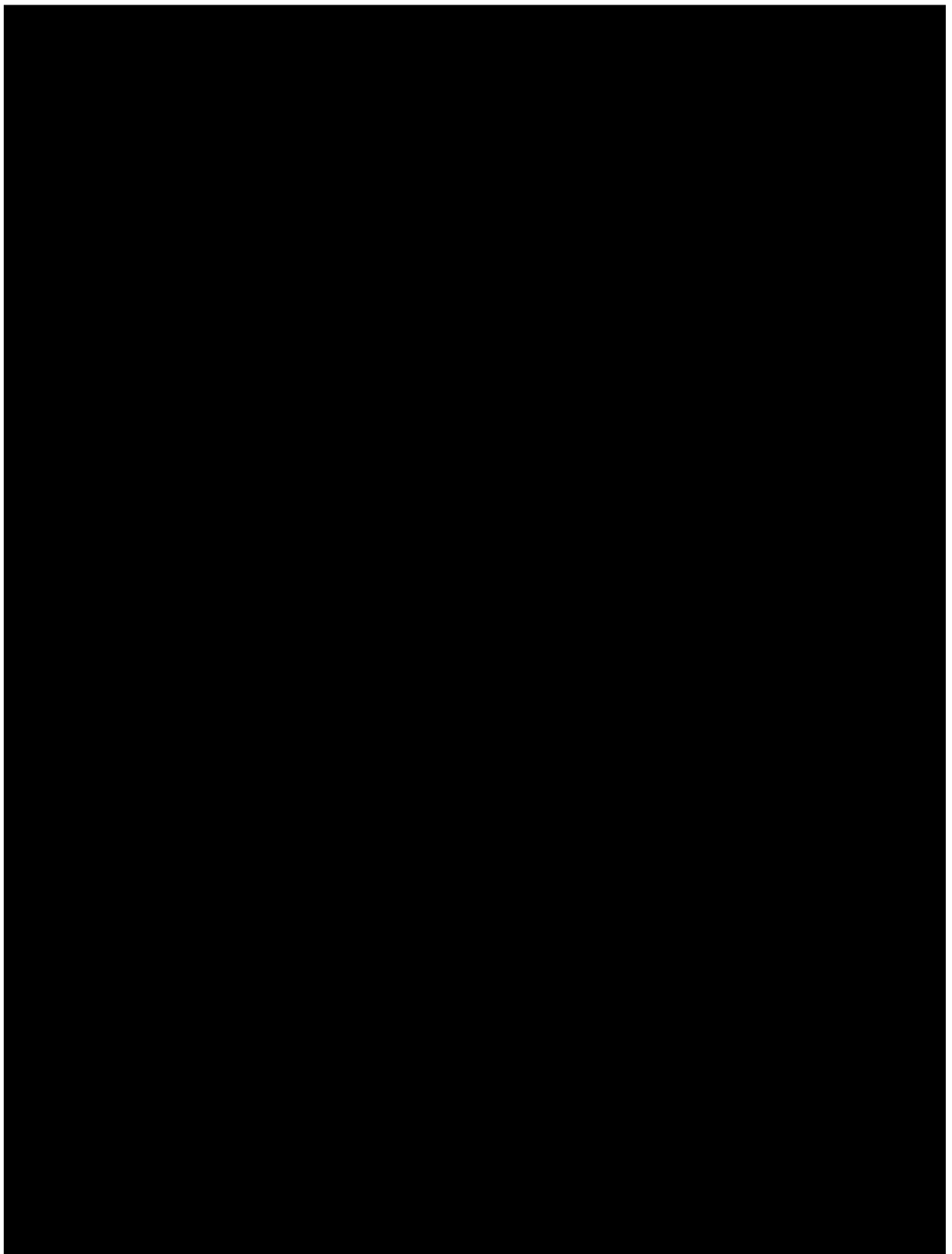


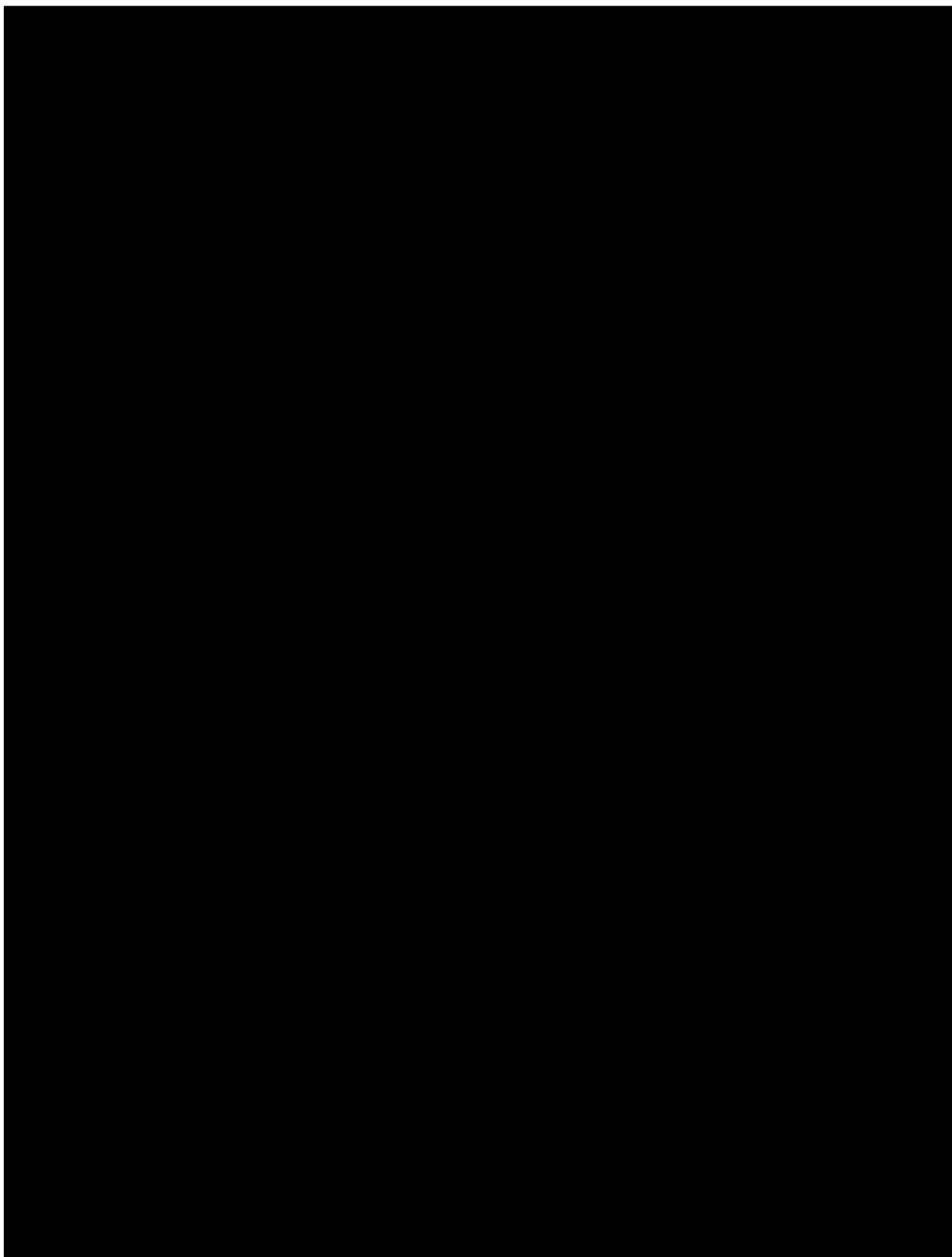


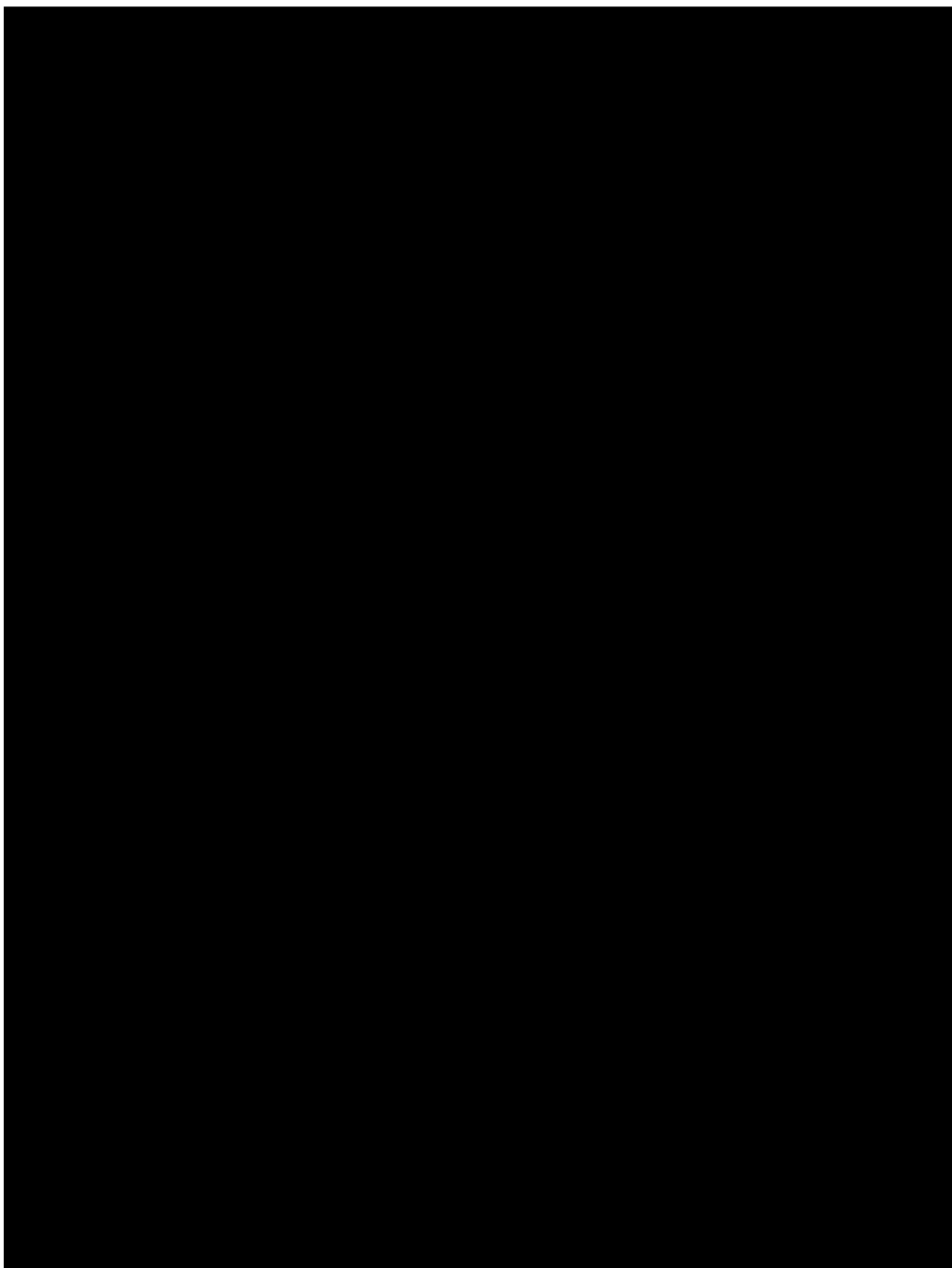


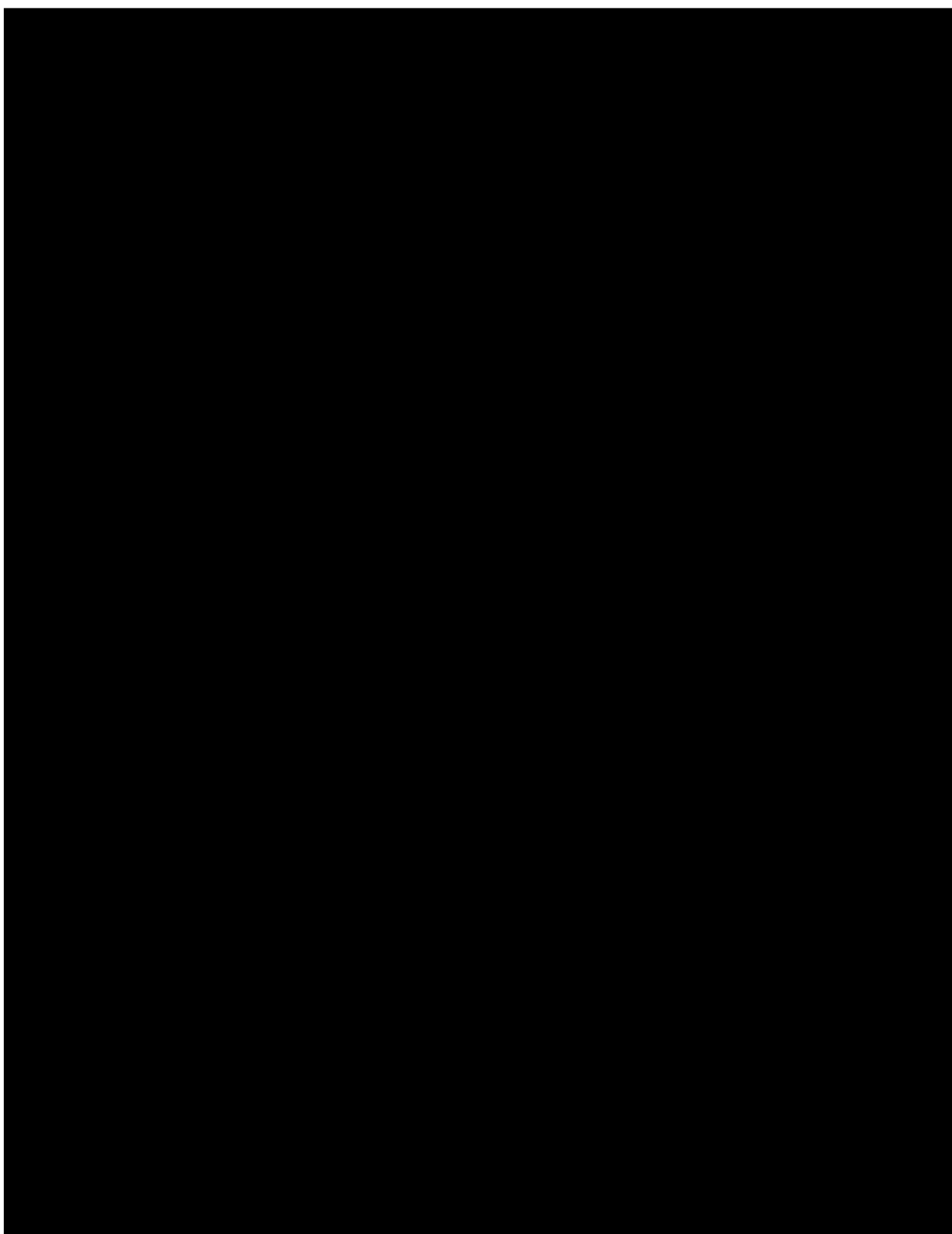


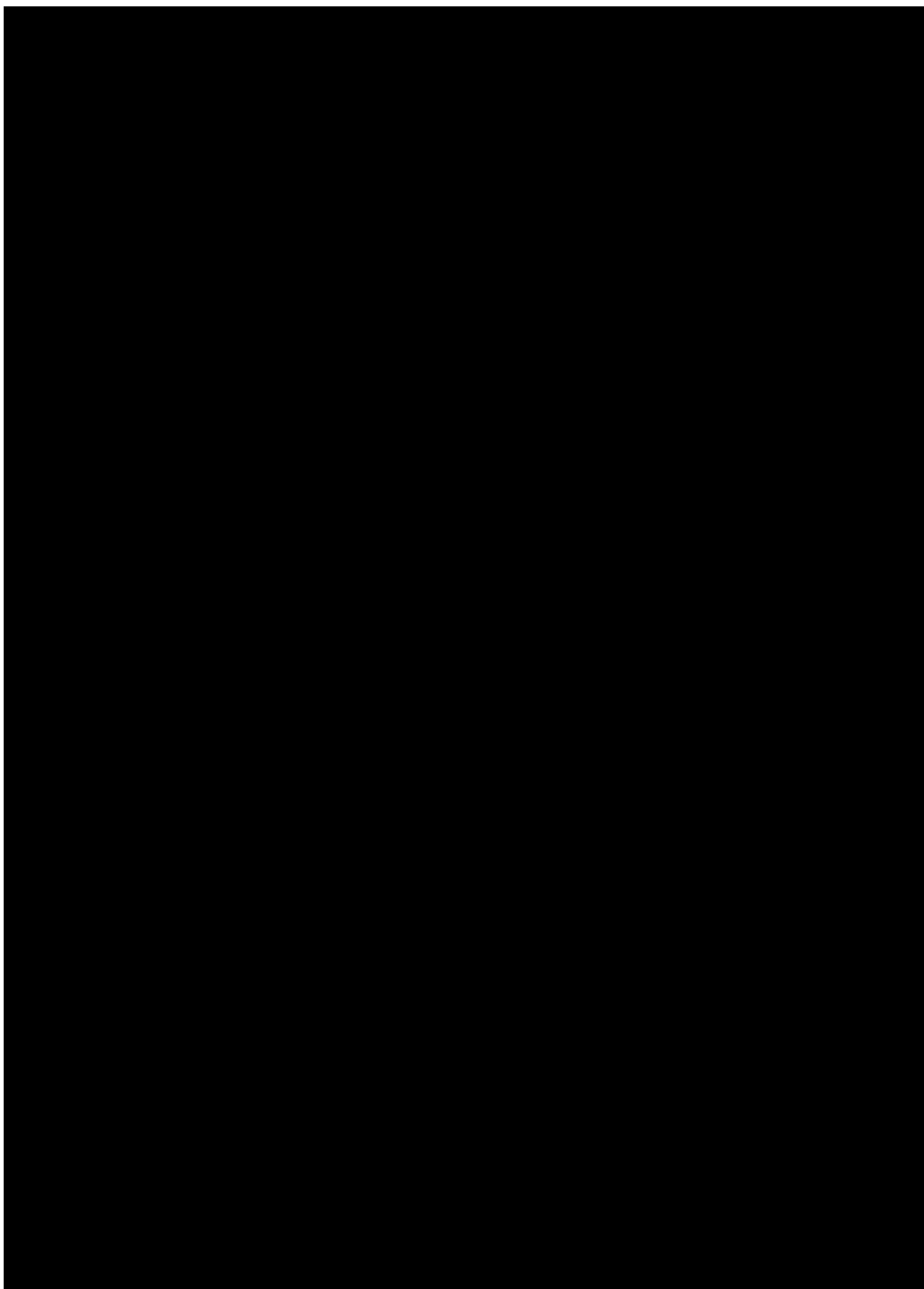


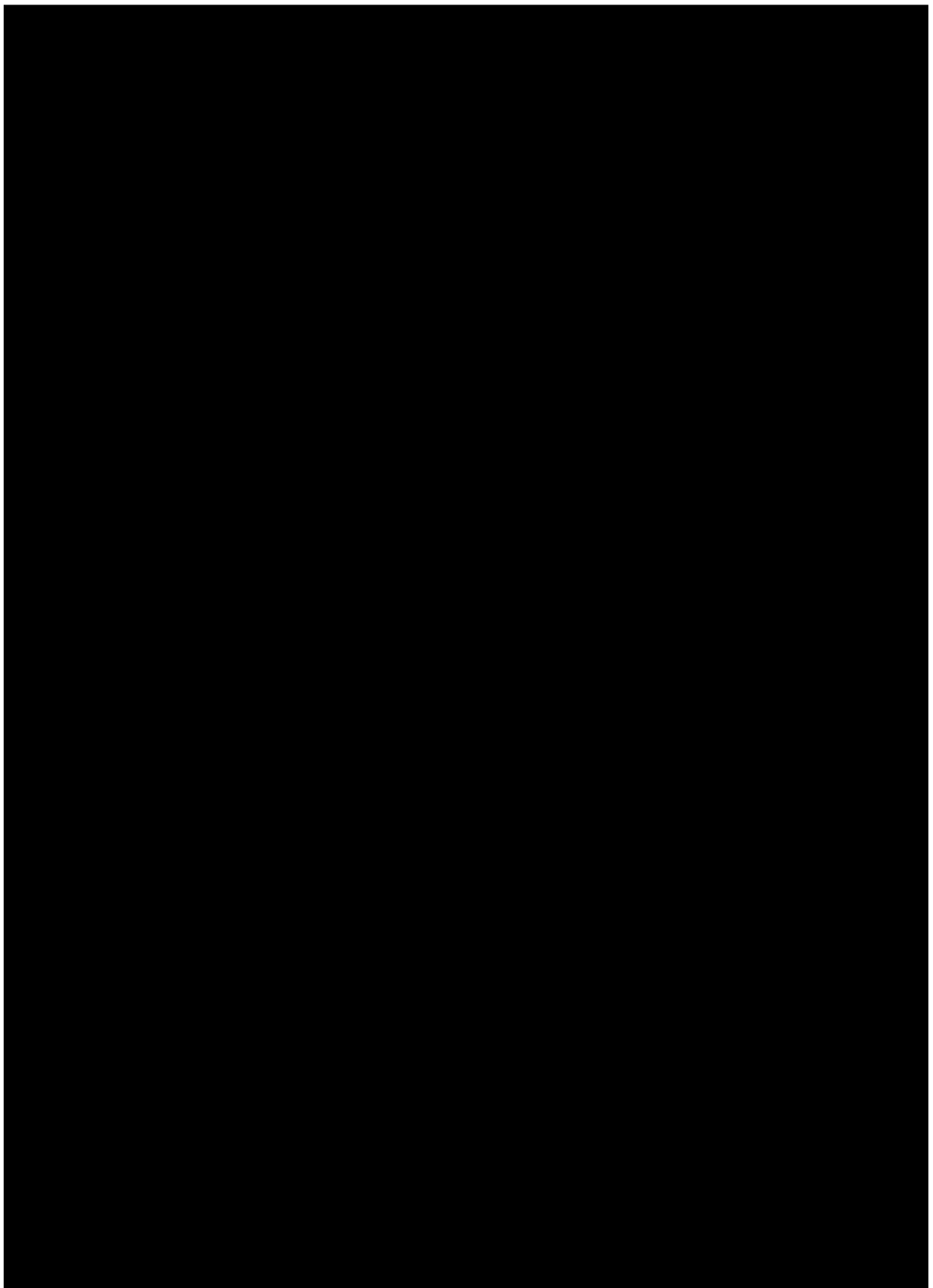


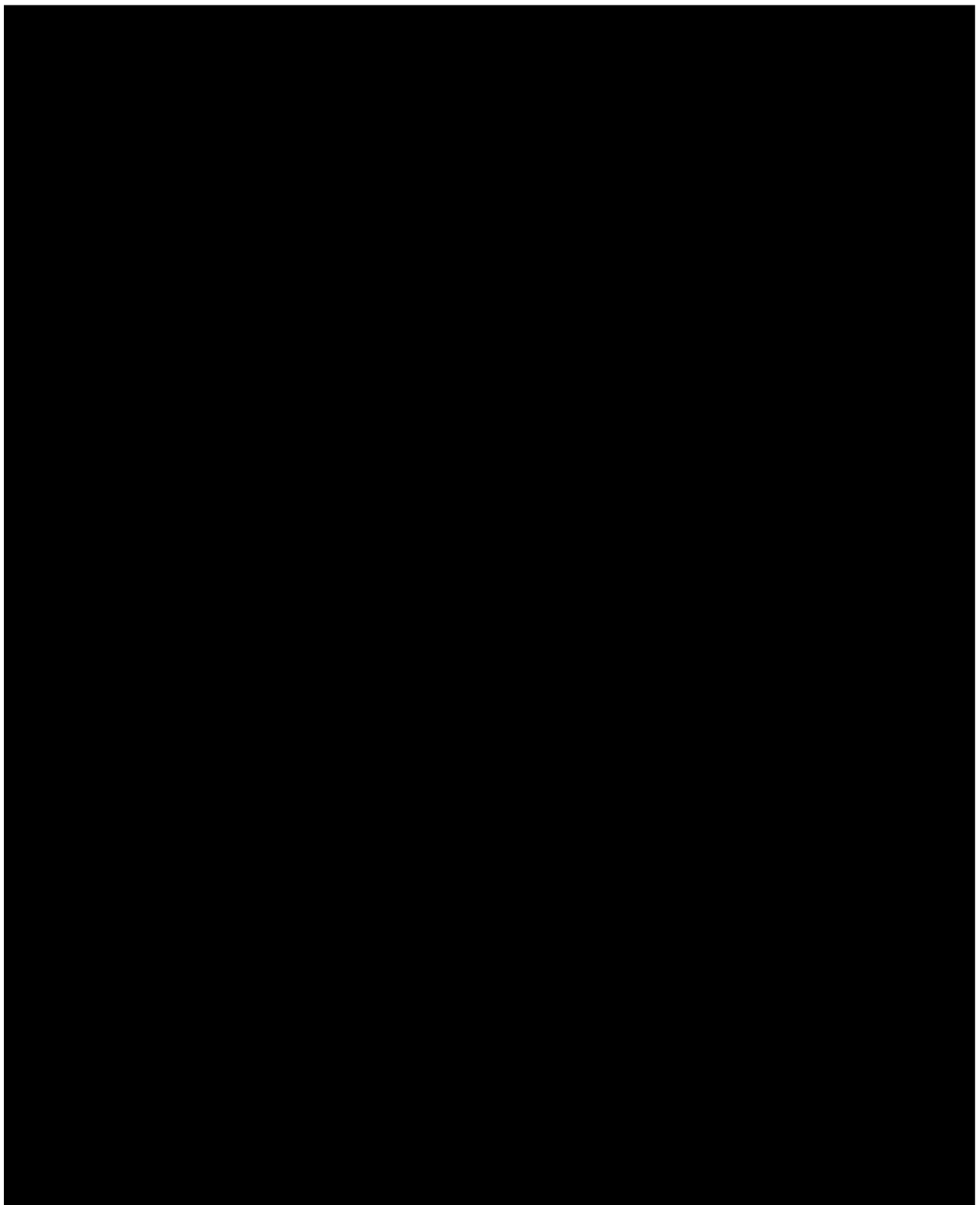


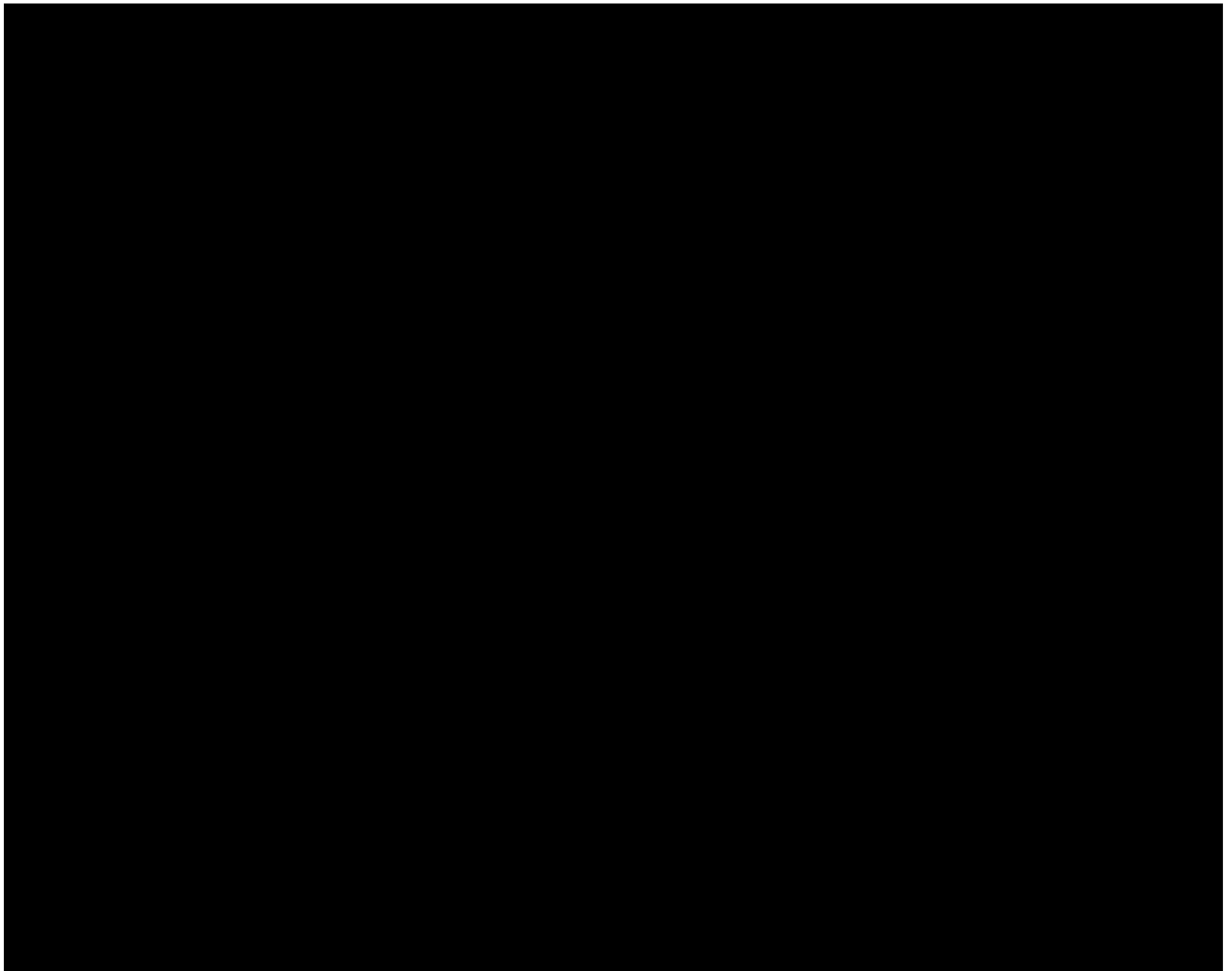














CLOZARIL[®]

(clozapine) Tablets

Rx only

Prescribing Information

Before prescribing CLOZARIL[®] (clozapine), the physician should be thoroughly familiar with the details of this prescribing information.

BOXED WARNING

1. AGRANULOCYTOSIS

BECAUSE OF A SIGNIFICANT RISK OF AGRANULOCYTOSIS, A POTENTIALLY LIFE-THREATENING ADVERSE EVENT, CLOZARIL[®] (CLOZAPINE) SHOULD BE RESERVED FOR USE IN (1) THE TREATMENT OF SEVERELY ILL PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WHO FAIL TO SHOW AN ACCEPTABLE RESPONSE TO ADEQUATE COURSES OF STANDARD ANTIPSYCHOTIC DRUG TREATMENT, OR (2) FOR REDUCING THE RISK OF RECURRENT SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER WHO ARE JUDGED TO BE AT RISK OF REEXPERIENCING SUICIDAL BEHAVIOR.

PATIENTS BEING TREATED WITH CLOZAPINE MUST HAVE A BASELINE WHITE BLOOD CELL (WBC) COUNT AND ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT (ANC) BEFORE INITIATION OF TREATMENT AS WELL AS REGULAR WBC COUNTS AND ANC'S DURING TREATMENT AND FOR AT LEAST 4 WEEKS AFTER DISCONTINUATION OF TREATMENT (SEE WARNINGS).

CLOZAPINE IS AVAILABLE ONLY THROUGH A DISTRIBUTION SYSTEM THAT ENSURES MONITORING OF WBC COUNT AND ANC ACCORDING TO THE SCHEDULE DESCRIBED BELOW PRIOR TO DELIVERY OF THE NEXT SUPPLY OF MEDICATION (SEE WARNINGS).

2. SEIZURES

SEIZURES HAVE BEEN ASSOCIATED WITH THE USE OF CLOZAPINE. DOSE APPEARS TO BE AN IMPORTANT PREDICTOR OF SEIZURE, WITH A GREATER

LIKELIHOOD AT HIGHER CLOZAPINE DOSES. CAUTION SHOULD BE USED WHEN ADMINISTERING CLOZAPINE TO PATIENTS HAVING A HISTORY OF SEIZURES OR OTHER PREDISPOSING FACTORS. PATIENTS SHOULD BE ADVISED NOT TO ENGAGE IN ANY ACTIVITY WHERE SUDDEN LOSS OF CONSCIOUSNESS COULD CAUSE SERIOUS RISK TO THEMSELVES OR OTHERS. (SEE WARNINGS.)

3. MYOCARDITIS

ANALYSES OF POSTMARKETING SAFETY DATABASES SUGGEST THAT CLOZAPINE IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF FATAL MYOCARDITIS, ESPECIALLY DURING, BUT NOT LIMITED TO, THE FIRST MONTH OF THERAPY. IN PATIENTS IN WHOM MYOCARDITIS IS SUSPECTED, CLOZAPINE TREATMENT SHOULD BE PROMPTLY DISCONTINUED. (SEE WARNINGS.)

4. OTHER ADVERSE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY EFFECTS

ORTHOSTATIC HYPOTENSION, WITH OR WITHOUT SYNCOPE, CAN OCCUR WITH CLOZAPINE TREATMENT. RARELY, COLLAPSE CAN BE PROFOUND AND BE ACCOMPANIED BY RESPIRATORY AND/OR CARDIAC ARREST. ORTHOSTATIC HYPOTENSION IS MORE LIKELY TO OCCUR DURING INITIAL TITRATION IN ASSOCIATION WITH RAPID DOSE ESCALATION. IN PATIENTS WHO HAVE HAD EVEN A BRIEF INTERVAL OFF CLOZAPINE, i.e., 2 OR MORE DAYS SINCE THE LAST DOSE, TREATMENT SHOULD BE STARTED WITH 12.5 mg ONCE OR TWICE DAILY. (SEE WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION.)

SINCE COLLAPSE, RESPIRATORY ARREST AND CARDIAC ARREST DURING INITIAL TREATMENT HAS OCCURRED IN PATIENTS WHO WERE BEING ADMINISTERED BENZODIAZEPINES OR OTHER PSYCHOTROPIC DRUGS, CAUTION IS ADVISED WHEN CLOZAPINE IS INITIATED IN PATIENTS TAKING A BENZODIAZEPINE OR ANY OTHER PSYCHOTROPIC DRUG. (SEE WARNINGS.)

5. INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

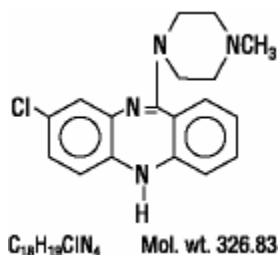
ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS TREATED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS ARE AT AN INCREASED RISK OF DEATH COMPARED TO PLACEBO. ANALYSES OF SEVENTEEN PLACEBO-CONTROLLED TRIALS (MODAL DURATION OF 10 WEEKS) IN THESE PATIENTS REVEALED A RISK OF DEATH IN THE DRUG-TREATED PATIENTS OF BETWEEN 1.6 TO 1.7 TIMES THAT SEEN IN PLACEBO-TREATED PATIENTS. OVER THE COURSE OF A TYPICAL 10-WEEK CONTROLLED TRIAL, THE RATE OF DEATH IN

DRUG-TREATED PATIENTS WAS ABOUT 4.5%, COMPARED TO A RATE OF ABOUT 2.6% IN THE PLACEBO GROUP. ALTHOUGH THE CAUSES OF DEATH WERE VARIED, MOST OF THE DEATHS APPEARED TO BE EITHER CARDIOVASCULAR (e.g., HEART FAILURE, SUDDEN DEATH) OR INFECTIOUS (e.g., PNEUMONIA) IN NATURE. CLOZARIL® (CLOZAPINE) IS NOT APPROVED FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS.

DESCRIPTION

CLOZARIL® (clozapine), an atypical antipsychotic drug, is a tricyclic dibenzodiazepine derivative, 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepine.

The structural formula is



CLOZARIL is available in pale yellow tablets of 25 mg and 100 mg for oral administration.

25 mg and 100 mg Tablets

Active Ingredient: clozapine is a yellow, crystalline powder, very slightly soluble in water.

Inactive Ingredients: colloidal silicon dioxide, lactose, magnesium stearate, povidone, starch (corn), and talc.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

CLOZARIL® (clozapine) is classified as an 'atypical' antipsychotic drug because its profile of binding to dopamine receptors and its effects on various dopamine-mediated behaviors differ from those exhibited by more typical antipsychotic drug products. In particular, although CLOZARIL does interfere with the binding of dopamine at D₁, D₂, D₃ and D₅ receptors, and has a high affinity for the D₄ receptor, it does not induce catalepsy nor inhibit apomorphine-induced stereotypy. This evidence, consistent with the view that CLOZARIL is preferentially more active at limbic than at striatal dopamine receptors, may explain the relative freedom of CLOZARIL from extrapyramidal side effects.

CLOZARIL also acts as an antagonist at adrenergic, cholinergic, histaminergic and serotonergic receptors.

Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

In man, CLOZARIL tablets (25 mg and 100 mg) are equally bioavailable relative to a clozapine solution. Following a dosage of 100 mg b.i.d., the average steady-state peak plasma concentration was 319 ng/mL (range: 102-771 ng/mL), occurring at the average of 2.5 hours (range: 1-6 hours) after dosing. The average minimum concentration at steady state was

122 ng/mL (range: 41-343 ng/mL), after 100 mg b.i.d. dosing. Food does not appear to affect the systemic bioavailability of CLOZARIL. Thus, CLOZARIL may be administered with or without food.

Clozapine is approximately 97% bound to serum proteins. The interaction between CLOZARIL and other highly protein-bound drugs has not been fully evaluated but may be important. (See PRECAUTIONS.)

Clozapine is almost completely metabolized prior to excretion and only trace amounts of unchanged drug are detected in the urine and feces. Approximately 50% of the administered dose is excreted in the urine and 30% in the feces. The demethylated, hydroxylated and N-oxide derivatives are components in both urine and feces. Pharmacological testing has shown the desmethyl metabolite to have only limited activity, while the hydroxylated and N-oxide derivatives were inactive.

The mean elimination half-life of clozapine after a single 75-mg dose was 8 hours (range: 4-12 hours), compared to a mean elimination half-life, after achieving steady state with 100 mg b.i.d. dosing, of 12 hours (range: 4-66 hours). A comparison of single-dose and multiple-dose administration of clozapine showed that the elimination half-life increased significantly after multiple dosing relative to that after single-dose administration, suggesting the possibility of concentration-dependent pharmacokinetics. However, at steady state, linearly dose-proportional changes with respect to AUC (area under the curve), peak and minimum clozapine plasma concentrations were observed after administration of 37.5 mg, 75 mg, and 150 mg b.i.d.

Human Pharmacology

In contrast to more typical antipsychotic drugs, CLOZARIL therapy produces little or no prolactin elevation.

As is true of more typical antipsychotic drugs, clinical EEG studies have shown that CLOZARIL increases delta and theta activity and slows dominant alpha frequencies. Enhanced synchronization occurs, and sharp wave activity and spike and wave complexes may also develop. Patients, on rare occasions, may report an intensification of dream activity during CLOZARIL therapy. REM sleep was found to be increased to 85% of the total sleep time. In these patients, the onset of REM sleep occurred almost immediately after falling asleep.

Clinical Trial Data (Reducing the Risk of Recurrent Suicidal Behavior in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Who are Judged to be at Risk of Reexperiencing Suicidal Behavior)

The effectiveness of CLOZARIL in reducing the risk of recurrent suicidal behavior was assessed in the International Suicide Prevention Trial (InterSePT™), which was a prospective, randomized, international, parallel-group comparison of CLOZARIL vs. Zyprexa®* (olanzapine) in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV) who were judged to be at risk for reexperiencing suicidal behavior. Only about one-fourth of these patients (27%) were considered resistant to standard antipsychotic drug treatment, and the remainder were not. Patients met one of the following criteria:

- They had attempted suicide within the 3 years prior to their baseline evaluation.
- They had been hospitalized to prevent a suicide attempt within the 3 years prior to their baseline evaluation.

- They demonstrated moderate-to-severe suicidal ideation with a depressive component within 1 week prior to their baseline evaluation.
- They demonstrated moderate-to-severe suicidal ideation accompanied by command hallucinations to do self-harm within 1 week prior to their baseline evaluation.

Dosing regimens for each treatment group were determined by individual investigators and were individualized by patient. Dosing was flexible, with a dose range of 200-900 mg/day for CLOZARIL and 5-20 mg/day for Zyprexa. For the 956 patients who received CLOZARIL or Zyprexa in this study, there was extensive use of concomitant psychotropics: 84% with antipsychotics; 65% with anxiolytics; 53% with antidepressants, and 28% with mood stabilizers. There was significantly greater use of concomitant psychotropic medications among the patients in the Zyprexa group.

The primary efficacy measure was time to (1) a significant suicide attempt, including a completed suicide, (2) hospitalization due to imminent suicide risk (including increased level of surveillance for suicidality for patients already hospitalized), or (3) worsening of suicidality severity as demonstrated by “much worsening” or “very much worsening” from baseline in the Clinical Global Impression of Severity of Suicidality as assessed by the Blinded Psychiatrist (CGI-SS-BP) scale. A determination of whether or not a reported event met criterion 1 or 2 above was made by the Suicide Monitoring Board (SMB, a group of experts blinded to patient data).

A total of 980 patients were randomized to the study and 956 received study medication. Sixty-two percent of the patients were diagnosed with schizophrenia, and the remainder (38%) were diagnosed with schizoaffective disorder. Only about one-fourth of the total patient population (27%) was identified as “treatment resistant” at baseline. There were more males than females in the study (61% of all patients were male). The mean age of patients entering the study was 37 years (range 18-69). Most patients were Caucasian (71%), 15% were Black, 1% were Oriental, and 13% were classified as being of “other” races.

Data from this study indicate that CLOZARIL had a statistically significant longer delay in the time to recurrent suicidal behavior in comparison with Zyprexa. This result should be interpreted only as evidence of the effectiveness of CLOZARIL in delaying time to recurrent suicidal behavior, and not a demonstration of the superior efficacy of CLOZARIL over Zyprexa.

The probability of experiencing (1) a significant suicide attempt, including a completed suicide, or (2) hospitalization due to imminent suicide risk (including increased level of surveillance for suicidality for patients already hospitalized) was lower for CLOZARIL patients than for Zyprexa patients at Week 104: CLOZARIL 24% vs. Zyprexa 32%; 95% C.I. of the difference: 2%, 14% (Figure 1).

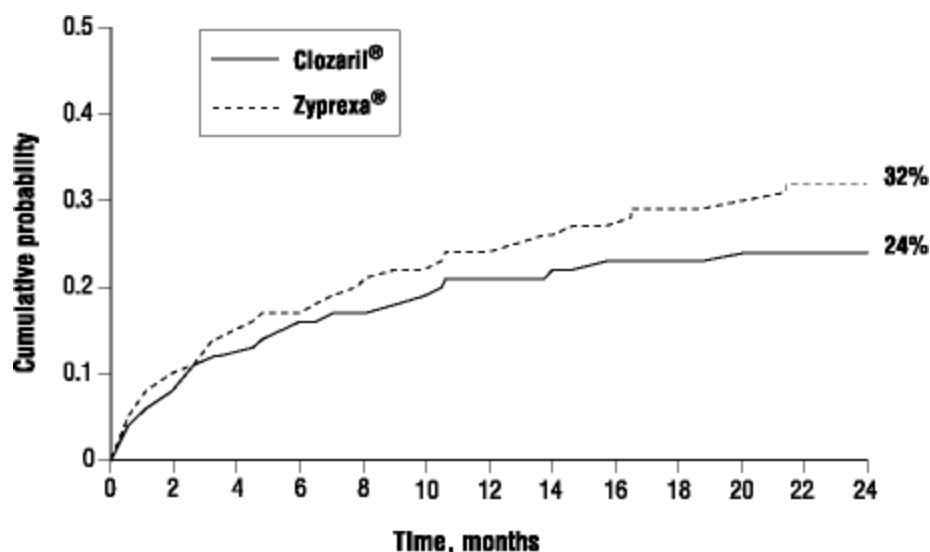


Figure 1: Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Probability of a Significant Suicide Attempt or Hospitalization to Prevent Suicide.

INDICATIONS AND USAGE

Treatment-Resistant Schizophrenia

CLOZARIL® (clozapine) is indicated for the management of severely ill schizophrenic patients who fail to respond adequately to standard drug treatment for schizophrenia. Because of the significant risk of agranulocytosis and seizure associated with its use, CLOZARIL should be used only in patients who have failed to respond adequately to treatment with appropriate courses of standard drug treatments for schizophrenia, either because of insufficient effectiveness or the inability to achieve an effective dose due to intolerable adverse effects from those drugs. (See WARNINGS.)

The effectiveness of CLOZARIL in a treatment-resistant schizophrenic population was demonstrated in a 6-week study comparing CLOZARIL and chlorpromazine. Patients meeting DSM-III criteria for schizophrenia and having a mean BPRS total score of 61 were demonstrated to be treatment resistant by history and by open, prospective treatment with haloperidol before entering into the double-blind phase of the study. The superiority of CLOZARIL to chlorpromazine was documented in statistical analyses employing both categorical and continuous measures of treatment effect.

Because of the significant risk of agranulocytosis and seizure, events which both present a continuing risk over time, the extended treatment of patients failing to show an acceptable level of clinical response should ordinarily be avoided. In addition, the need for continuing treatment in patients exhibiting beneficial clinical responses should be periodically reevaluated.

Reduction in the Risk of Recurrent Suicidal Behavior in Schizophrenia or Schizoaffective Disorders

CLOZARIL is indicated for reducing the risk of recurrent suicidal behavior in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are judged to be at chronic risk for reexperiencing suicidal behavior, based on history and recent clinical state. Suicidal behavior refers to actions by a patient that puts him/herself at risk for death.

The effectiveness of CLOZARIL in reducing the risk of recurrent suicidal behavior was demonstrated over a 2-year treatment period in the InterSePT Trial (see Clinical Trial Data under CLINICAL PHARMACOLOGY). Therefore, CLOZARIL treatment to reduce the risk of suicidal behavior should be continued for at least 2 years (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

The prescriber should be aware that a majority of patients in both treatment groups in InterSePT received other treatments as well to reduce suicide risk, such as antidepressants and other medications, hospitalization, and/or psychotherapy. The contributions of these additional measures are unknown.

CONTRAINDICATIONS

CLOZARIL[®] (clozapine) is contraindicated in patients with a previous hypersensitivity to clozapine or any other component of this drug, in patients with myeloproliferative disorders, uncontrolled epilepsy, paralytic ileus, or a history of CLOZARIL-induced agranulocytosis or severe granulocytopenia. As with more typical antipsychotic drugs, CLOZARIL is contraindicated in severe central nervous system depression or comatose states from any cause.

CLOZARIL should not be used simultaneously with other agents having a well-known potential to cause agranulocytosis or otherwise suppress bone marrow function. The mechanism of CLOZARIL-induced agranulocytosis is unknown; nonetheless, it is possible that causative factors may interact synergistically to increase the risk and/or severity of bone marrow suppression.

WARNINGS

General

INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS TREATED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS ARE AT AN INCREASED RISK OF DEATH COMPARED TO PLACEBO. CLOZARIL[®] (clozapine) IS NOT APPROVED FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS (SEE BOXED WARNING).

AGRANULOCYTOSIS

BECAUSE OF THE SIGNIFICANT RISK OF AGRANULOCYTOSIS, A POTENTIALLY LIFE-THREATENING ADVERSE EVENT (SEE FOLLOWING), CLOZARIL[®] (clozapine) SHOULD BE RESERVED FOR USE IN THE FOLLOWING INDICATIONS: 1) FOR TREATMENT OF SEVERELY ILL SCHIZOPHRENIC PATIENTS WHO FAIL TO SHOW AN ACCEPTABLE RESPONSE TO ADEQUATE COURSES OF STANDARD DRUG TREATMENT FOR SCHIZOPHRENIA, EITHER BECAUSE OF INSUFFICIENT EFFECTIVENESS OR THE INABILITY TO ACHIEVE AN EFFECTIVE DOSE DUE TO INTOLERABLE ADVERSE EFFECTS FROM THOSE DRUGS. CONSEQUENTLY, BEFORE INITIATING TREATMENT WITH CLOZARIL[®] (clozapine); IT IS STRONGLY RECOMMENDED THAT A PATIENT BE GIVEN AT LEAST 2 TRIALS, EACH WITH A DIFFERENT STANDARD DRUG PRODUCT FOR

SCHIZOPHRENIA, AT AN ADEQUATE DOSE, AND FOR AN ADEQUATE DURATION. 2) FOR REDUCING THE RISK FOR RECURRENT SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER WHO ARE JUDGED TO BE AT RISK OF REEXPERIENCING SUICIDAL BEHAVIOR.

CLOZARIL[®] (clozapine) IS AVAILABLE ONLY THROUGH A DISTRIBUTION SYSTEM THAT ENSURES MONITORING OF WHITE BLOOD CELL (WBC) COUNT AND ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT (ANC) ACCORDING TO THE SCHEDULE DESCRIBED BELOW PRIOR TO DELIVERY OF THE NEXT SUPPLY OF MEDICATION.

AS DESCRIBED IN TABLE 1, PATIENTS WHO ARE BEING TREATED WITH CLOZARIL[®] (clozapine) MUST HAVE A BASELINE WBC COUNT AND ANC BEFORE INITIATION OF TREATMENT, AND A WBC COUNT AND ANC EVERY WEEK FOR THE FIRST 6 MONTHS. THEREAFTER, IF ACCEPTABLE WBC COUNTS AND ANC ($WBC \geq 3500/mm^3$ and $ANC \geq 2000/mm^3$) HAVE BEEN MAINTAINED DURING THE FIRST 6 MONTHS OF CONTINUOUS THERAPY, WBC COUNTS AND ANC CAN BE MONITORED EVERY 2 WEEKS FOR THE NEXT 6 MONTHS. THEREAFTER, IF ACCEPTABLE WBC COUNTS AND ANC ($WBC \geq 3500/mm^3$ and $ANC \geq 2000/mm^3$) HAVE BEEN MAINTAINED DURING THE SECOND 6 MONTHS OF CONTINUOUS THERAPY, WBC COUNT AND ANC CAN BE MONITORED EVERY 4 WEEKS.

WHEN TREATMENT WITH CLOZARIL[®] (clozapine) IS DISCONTINUED (REGARDLESS OF THE REASON), WBC COUNT AND ANC MUST BE MONITORED WEEKLY FOR AT LEAST 4 WEEKS FROM THE DAY OF DISCONTINUATION OR UNTIL $WBC \geq 3500/mm^3$ AND $ANC \geq 2000/mm^3$.

Agranulocytosis

Background

Agranulocytosis, defined as an ANC of less than $500/mm^3$, has been estimated to occur in association with CLOZARIL[®] (clozapine) use at a cumulative incidence at 1 year of approximately 1.3%, based on the occurrence of 15 U.S. cases out of 1,743 patients exposed to CLOZARIL[®] (clozapine) during its clinical testing prior to domestic marketing. All of these cases occurred at a time when the need for close monitoring of WBC counts was already recognized. Agranulocytosis could prove fatal if not detected early and therapy interrupted. Of the 149 cases of agranulocytosis reported world wide in association with CLOZARIL[®] (clozapine) use as of December 31, 1989, 32% were fatal. However, few of these deaths occurred since 1977, at which time the knowledge of CLOZARIL[®] (clozapine)-induced agranulocytosis became more widespread, and close monitoring of WBC counts more widely practiced. In the U.S., under a weekly WBC count monitoring system with CLOZARIL[®] (clozapine), there have been 585 cases of agranulocytosis as of August 21, 1997; 19 were fatal (3%). During this period 150,409 patients received CLOZARIL[®] (clozapine). A hematologic risk analysis was conducted based upon the available information in the Clozaril[®] National Registry (CNR) for U.S. patients. Based upon a cut-off date of April 30, 1995, the incidence rates of agranulocytosis based upon a weekly monitoring schedule, rose steeply during the first two months of therapy, peaking in

the third month. Among CLOZARIL[®] (clozapine) patients who continued the drug beyond the third month, the weekly incidence of agranulocytosis fell to a substantial degree. After 6 months, the weekly incidence of agranulocytosis declines still further, however, it never reaches zero. It should be noted that any type of reduction in the frequency of monitoring WBC counts may result in an increased incidence of agranulocytosis.

Risk Factors

Experience from clinical development, as well as from examples in the medical literature, suggest that patients who have developed agranulocytosis during CLOZARIL[®] (clozapine) therapy are at increased risk of subsequent episodes of agranulocytosis. Analysis of WBC count data from the Clozaril[®] National Registry also suggests that patients who have an initial episode of moderate leukopenia ($3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$) are at an increased risk of subsequent episodes of agranulocytosis. Except for bone marrow suppression during initial CLOZARIL[®] (clozapine) therapy, there are no other established risk factors, based on worldwide experience, for the development of agranulocytosis in association with CLOZARIL[®] (clozapine) use. However, a disproportionate number of the U.S. cases of agranulocytosis occurred in patients of Jewish background compared to the overall proportion of such patients exposed during domestic development of CLOZARIL[®] (clozapine). Most of the U.S. cases of agranulocytosis occurred within 4-10 weeks of exposure but neither dose nor duration is a reliable predictor of this problem. Agranulocytosis associated with other antipsychotic drugs has been reported to occur with a greater frequency in women, the elderly, and in patients who are cachectic or have a serious underlying medical illness; such patients may also be at particular risk with CLOZARIL[®] (clozapine), although this has not been definitely demonstrated.

WBC Count and ANC Monitoring Schedule

Table 1 provides a summary of the frequency of monitoring that should occur based on various stages of therapy (e.g., initiation of therapy) or results from WBC count and ANC monitoring tests (e.g., moderate leukopenia). The text that follows should be consulted for additional details regarding the treatment of patients under the various conditions (e.g., severe leukopenia).

Patients should be advised to report immediately the appearance of lethargy, weakness, fever, sore throat or any other signs of infection occurring at any time during CLOZARIL[®] (clozapine) therapy. Such patients should have a WBC count and ANC performed promptly.

Table 1. Frequency of Monitoring based on Stage of Therapy or Results from WBC Count and ANC Monitoring Tests

Situation	Hematological Values for Monitoring	Frequency of WBC and ANC Monitoring
Initiation of therapy	$\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$ Note: Do not initiate in patients with 1) history of myeloproliferative disorder or 2) Clozaril [®] (clozapine) induced agranulocytosis or granulocytopenia	Weekly for 6 months
6 months – 12 months of	All results for	Every 2 weeks for 6 months

therapy	WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ and ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$	
12 months of therapy	All results for WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ and ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$	Every 4 weeks ad infinitum
Immature forms present	N/A	Repeat WBC and ANC
Discontinuation of Therapy	N/A	Weekly for at least 4 weeks from day of discontinuation or until WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ and ANC $> 2000/\text{mm}^3$
Substantial drop in WBC or ANC	Single Drop or cumulative drop within 3 weeks of WBC $\geq 3000/\text{mm}^3$ or ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$	1. Repeat WBC and ANC 2. If repeat values are $3000/\text{mm}^3 \leq \text{WBC} \leq 3500/\text{mm}^3$ and ANC $< 2000/\text{mm}^3$, then monitor twice weekly
Mild Leukopenia ----- Mild Granulocytopenia	$3500/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 3000/\text{mm}^3$ and/or $2000/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1500/\text{mm}^3$	Twice-weekly until WBC $> 3500/\text{mm}^3$ and ANC $> 2000/\text{mm}^3$ then return to previous monitoring frequency
Moderate Leukopenia ----- Moderate Granulocytopenia	$3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$ and/or $1500/\text{mm}^3 > \text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$	1. Interrupt therapy 2. Daily until WBC $> 3000/\text{mm}^3$ and ANC $> 1500/\text{mm}^3$ 3. Twice-weekly until WBC $> 3500/\text{mm}^3$ and ANC $> 2000/\text{mm}^3$ 4. May rechallenge when WBC $> 3500/\text{mm}^3$ and ANC $> 2000/\text{mm}^3$ 5. If rechallenged, monitor weekly for 1 year before returning to the usual monitoring schedule of every 2 weeks for 6 months and then every 4 weeks ad infinitum
Severe Leukopenia ----- Severe Granulocytopenia	WBC $< 2000/\text{mm}^3$ and/or ANC $< 1000/\text{mm}^3$	1. Discontinue treatment and do not rechallenge patient 2. Monitor until normal and for at least four weeks from day of discontinuation as follows: • Daily until WBC $> 3000/\text{mm}^3$ and ANC $> 1500/\text{mm}^3$ • Twice weekly until WBC $> 3500/\text{mm}^3$ and ANC $> 2000/\text{mm}^3$ • Weekly after WBC $> 3500/\text{mm}^3$
Agranulocytosis	ANC $\leq 500/\text{mm}^3$	1. Discontinue treatment and do not rechallenge patient 2. Monitor until normal and for at least four weeks from day of discontinuation as follows: • Daily until WBC $> 3000/\text{mm}^3$ and ANC $> 1500/\text{mm}^3$ • Twice weekly until WBC $> 3500/\text{mm}^3$ and ANC $> 2000/\text{mm}^3$

		• Weekly after WBC $>3500/\text{mm}^3$
*WBC=white blood cell count; ANC=absolute neutrophil count		

Decrements in WBC Count and/or ANC

Consult Table 1 above to determine how to monitor patients who experience decrements in WBC count and ANC at any point during treatment. Additionally, patients should be carefully monitored for flu-like symptoms or other symptoms suggestive of infection.

Nonrechallengeable Patients

If the total WBC count falls below $2000/\text{mm}^3$ or the ANC falls below $1000/\text{mm}^3$, bone marrow aspiration should be considered to ascertain granulopoietic status and patients should not be rechallenged with CLOZARIL[®] (clozapine). Protective isolation with close observation may be indicated if granulopoiesis is determined to be deficient. Should evidence of infection develop, the patient should have appropriate cultures performed and an appropriate antibiotic regimen instituted.

Patients discontinued from CLOZARIL[®] (clozapine) therapy due to significant granulopoietic suppression have been found to develop agranulocytosis upon rechallenge, often with a shorter latency on reexposure. To reduce the chances of rechallenge occurring in patients who have experienced significant bone marrow suppression during CLOZARIL[®] (clozapine) therapy, a single, national master file (i.e., Nonrechallengeable Database) is maintained confidentially.

Treatment of Rechallengeable Patients

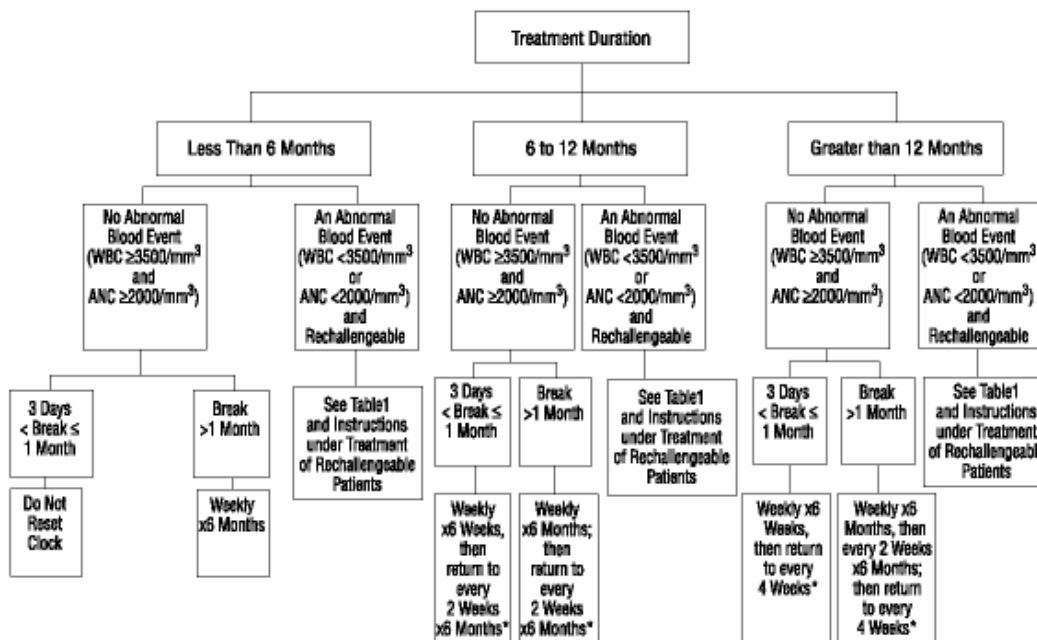
Patients may be rechallenged with CLOZARIL[®] (clozapine) if their WBC count does not fall below $2000/\text{mm}^3$ and the ANC does not fall below $1000/\text{mm}^3$. However, analysis of data from the Clozaril[®] National Registry suggests that patients who have an initial episode of moderate leukopenia ($3000/\text{mm}^3 > \text{WBC} \geq 2000/\text{mm}^3$) have up to a 12-fold increased risk of having a subsequent episode of agranulocytosis when rechallenged compared to the full cohort of patients treated with CLOZARIL[®] (clozapine). Although CLOZARIL[®] (clozapine) therapy may be resumed if no symptoms of infection develop, and when the WBC count rises above $3500/\text{mm}^3$ and the ANC rises above $2000/\text{mm}^3$, prescribers are strongly advised to consider whether the benefit of continuing CLOZARIL[®] (clozapine) treatment outweighs the increased risk of agranulocytosis.

Analyses of the Clozaril[®] National Registry have shown an increased risk of having a subsequent episode of granulopoietic suppression up to a year after recovery from the initial episode. Therefore, as noted in Table 1 above, patients must undergo weekly WBC count and ANC monitoring for one year following recovery from an episode of moderate leukopenia and/or moderate granulocytopenia regardless of when the episode develops. If acceptable WBC counts and ANC ($\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ and $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$) have been maintained during the year of weekly monitoring, WBC counts can be monitored every 2 weeks for the next 6 months. If acceptable WBC counts and ANC ($\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ and $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$) continue to be maintained during the 6 months of every 2 week monitoring, WBC counts can be monitored every 4 weeks thereafter, ad infinitum.

Interruptions in Therapy

Figure 2 provides instructions regarding reinitiating therapy and subsequently the frequency of WBC count and ANC monitoring after a period of interruption.

Figure 2. Resuming Monitoring Frequency after Interruption in Therapy.



*Transitions to reduce frequency of monitoring only permitted if all WBC ≥ 3500 and ANC ≥ 2000.

Eosinophilia

In clinical trials, 1% of patients developed eosinophilia, which, in rare cases, can be substantial. If a differential count reveals a total eosinophil count above $4000/\text{mm}^3$, CLOZARIL therapy should be interrupted until the eosinophil count falls below $3000/\text{mm}^3$.

Seizures

Seizure has been estimated to occur in association with CLOZARIL use at a cumulative incidence at one year of approximately 5%, based on the occurrence of one or more seizures in 61 of 1,743 patients exposed to CLOZARIL during its clinical testing prior to domestic marketing (i.e., a crude rate of 3.5%). Dose appears to be an important predictor of seizure, with a greater likelihood of seizure at the higher CLOZARIL doses used.

Caution should be used in administering CLOZARIL to patients having a history of seizures or other predisposing factors. Because of the substantial risk of seizure associated with CLOZARIL use, patients should be advised not to engage in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious risk to themselves or others, e.g., the operation of complex machinery, driving an automobile, swimming, climbing, etc.

Myocarditis

Postmarketing surveillance data from four countries that employ hematological monitoring of clozapine-treated patients revealed: 30 reports of myocarditis with 17 fatalities in 205,493 U.S. patients (August 2001); 7 reports of myocarditis with 1 fatality in 15,600 Canadian patients (April 2001); 30 reports of myocarditis with 8 fatalities in 24,108 U.K.

patients (August 2001); 15 reports of myocarditis with 5 fatalities in 8,000 Australian patients (March 1999). These reports represent an incidence of 5.0, 16.3, 43.2, and 96.6 cases/100,000 patient-years, respectively. The number of fatalities represent an incidence of 2.8, 2.3, 11.5, and 32.2 cases/100,000 patient-years, respectively.

The overall incidence rate of myocarditis in patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents is unknown. However, for the established market economies (WHO), the incidence of myocarditis is 0.3 cases/100,000 patient-years and the fatality rate is 0.2 cases/100,000 patient-years. Therefore, the rate of myocarditis in clozapine-treated patients appears to be 17-322 times greater than the general population and is associated with an increased risk of fatal myocarditis that is 14-161 times greater than the general population.

The total reports of myocarditis for these four countries was 82 of which 51 (62%) occurred within the first month of clozapine treatment, 25 (31%) occurred after the first month of therapy and 6 (7%) were unknown. The median duration of treatment was 3 weeks. Of 5 patients rechallenged with clozapine, 3 had a recurrence of myocarditis. Of the 82 reports, 31 (38%) were fatal and 25 patients who died had evidence of myocarditis at autopsy. These data also suggest that the incidence of fatal myocarditis may be highest during the first month of therapy.

Therefore, the possibility of myocarditis should be considered in patients receiving CLOZARIL who present with unexplained fatigue, dyspnea, tachypnea, fever, chest pain, palpitations, other signs or symptoms of heart failure, or electrocardiographic findings such as ST-T wave abnormalities or arrhythmias. It is not known whether eosinophilia is a reliable predictor of myocarditis. Tachycardia, which has been associated with CLOZARIL treatment, has also been noted as a presenting sign in patients with myocarditis. Therefore, tachycardia during the first month of therapy warrants close monitoring for other signs of myocarditis.

Prompt discontinuation of CLOZARIL treatment is warranted upon suspicion of myocarditis. Patients with clozapine-related myocarditis should not be rechallenged with CLOZARIL.

Other Adverse Cardiovascular and Respiratory Effects

Orthostatic hypotension with or without syncope can occur with CLOZARIL treatment and may represent a continuing risk in some patients. Rarely (approximately 1 case per 3,000 patients), collapse can be profound and be accompanied by respiratory and/or cardiac arrest. Orthostatic hypotension is more likely to occur during initial titration in association with rapid dose escalation and may even occur on first dose. In one report, initial doses as low as 12.5 mg were associated with collapse and respiratory arrest. When restarting patients who have had even a brief interval off CLOZARIL, i.e., 2 days or more since the last dose, it is recommended that treatment be reinitiated with one-half of a 25-mg tablet (12.5 mg) once or twice daily. (See DOSAGE AND ADMINISTRATION.)

Some of the cases of collapse/respiratory arrest/cardiac arrest during initial treatment occurred in patients who were being administered benzodiazepines; similar events have been reported in patients taking other psychotropic drugs or even CLOZARIL by itself. Although it has not been established that there is an interaction between CLOZARIL and

benzodiazepines or other psychotropics, caution is advised when clozapine is initiated in patients taking a benzodiazepine or any other psychotropic drug.

Tachycardia, which may be sustained, has also been observed in approximately 25% of patients taking CLOZARIL, with patients having an average increase in pulse rate of 10-15 bpm. The sustained tachycardia is not simply a reflex response to hypotension, and is present in all positions monitored. Either tachycardia or hypotension may pose a serious risk for an individual with compromised cardiovascular function.

A minority of CLOZARIL-treated patients experience ECG repolarization changes similar to those seen with other antipsychotic drugs, including S-T segment depression and flattening or inversion of T waves, which all normalize after discontinuation of CLOZARIL. The clinical significance of these changes is unclear. However, in clinical trials with CLOZARIL, several patients experienced significant cardiac events, including ischemic changes, myocardial infarction, arrhythmias and sudden death. In addition, there have been postmarketing reports of congestive heart failure, pericarditis, and pericardial effusions. Causality assessment was difficult in many of these cases because of serious preexisting cardiac disease and plausible alternative causes. Rare instances of sudden death have been reported in psychiatric patients, with or without associated antipsychotic drug treatment, and the relationship of these events to antipsychotic drug use is unknown.

CLOZARIL should be used with caution in patients with known cardiovascular and/or pulmonary disease, and the recommendation for gradual titration of dose should be carefully observed.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics including CLOZARIL. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse events in patients treated with the atypical antipsychotics. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse events in patients treated with atypical antipsychotics are not available.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of antidiabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with antipsychotic drugs. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmias).

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to identify cases where the clinical presentation includes both serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection, etc.) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever and primary central nervous system (CNS) pathology.

The management of NMS should include 1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy, 2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring, and 3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for uncomplicated NMS.

If a patient requires antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, the potential reintroduction of drug therapy should be carefully considered. The patient should be carefully monitored, since recurrences of NMS have been reported.

There have been several reported cases of NMS in patients receiving CLOZARIL alone or in combination with lithium or other CNS-active agents.

Tardive Dyskinesia

A syndrome consisting of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to rely upon prevalence estimates to predict, at the inception of treatment, which patients are likely to develop the syndrome.

There are several reasons for predicting that CLOZARIL may be different from other antipsychotic drugs in its potential for inducing tardive dyskinesia, including the preclinical finding that it has a relatively weak dopamine-blocking effect and the clinical finding of a low incidence of certain acute extrapyramidal symptoms, e.g., dystonia. A few cases of tardive dyskinesia have been reported in patients on CLOZARIL who had been previously treated with other antipsychotic agents, so that a causal relationship cannot be established. There have been no reports of tardive dyskinesia directly attributable to CLOZARIL alone. Nevertheless, it cannot be concluded, without more extended experience, that CLOZARIL is incapable of inducing this syndrome.

Both the risk of developing the syndrome and the likelihood that it will become irreversible are believed to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase. However, the syndrome can develop, although much less commonly, after relatively brief treatment periods at low doses. There is no known treatment for established cases of tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic drug treatment is withdrawn. Antipsychotic drug treatment, itself,

however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and thereby may possibly mask the underlying process. The effect that symptom suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, CLOZARIL should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. As with any antipsychotic drug, chronic CLOZARIL use should be reserved for patients who appear to be obtaining substantial benefit from the drug. In such patients, the smallest dose and the shortest duration of treatment should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient on CLOZARIL, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with CLOZARIL despite the presence of the syndrome.

PRECAUTIONS

General

Because of the significant risk of agranulocytosis and seizure, both of which present a continuing risk over time, the extended treatment of patients failing to show an acceptable level of clinical response should ordinarily be avoided. In addition, the need for continuing treatment in patients exhibiting beneficial clinical responses should be periodically reevaluated. Although it is not known whether the risk would be increased, it is prudent either to avoid CLOZARIL[®] (clozapine) or use it cautiously in patients with a previous history of agranulocytosis induced by other drugs.

Cardiomyopathy

Cases of cardiomyopathy have been reported in patients treated with clozapine. The reporting rate for cardiomyopathy in clozapine-treated patients in the U.S. (8.9 per 100,000 person-years) was similar to an estimate of the cardiomyopathy incidence in the U.S. general population derived from the 1999 National Hospital Discharge Survey data (9.7 per 100,000 person-years). Approximately 80% of clozapine-treated patients in whom cardiomyopathy was reported were less than 50 years of age; the duration of treatment with clozapine prior to cardiomyopathy diagnosis varied, but was >6 months in 65% of the reports. Dilated cardiomyopathy was most frequently reported, although a large percentage of reports did not specify the type of cardiomyopathy. Signs and symptoms suggestive of cardiomyopathy, particularly exertional dyspnea, fatigue, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and peripheral edema should alert the clinician to perform further investigations. If the diagnosis of cardiomyopathy is confirmed, the prescriber should discontinue clozapine unless the benefit to the patient clearly outweighs the risk.

Fever

During CLOZARIL therapy, patients may experience transient temperature elevations above 100.4°F (38°C), with the peak incidence within the first 3 weeks of treatment. While this fever is generally benign and self-limiting, it may necessitate discontinuing patients from treatment. On occasion, there may be an associated increase or decrease in WBC count. Patients with fever should be carefully evaluated to rule out the possibility of an underlying infectious process or the development of agranulocytosis. In the presence of high fever, the possibility of Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) must be considered. There have been several reports of NMS in

patients receiving CLOZARIL, usually in combination with lithium or other CNS-active drugs. (See Neuroleptic Malignant Syndrome [NMS], under WARNINGS.)

Pulmonary Embolism

The possibility of pulmonary embolism should be considered in patients receiving CLOZARIL who present with deep vein thrombosis, acute dyspnea, chest pain or with other respiratory signs and symptoms. As of December 31, 1993 there were 18 cases of fatal pulmonary embolism in association with CLOZARIL therapy in users 10-54 years of age. Based upon the extent of use observed in the Clozaril[®] National Registry, the mortality rate associated with pulmonary embolus was 1 death per 3,450 person-years of use. This rate was about 27.5 times higher than that in the general population of a similar age and gender (95% Confidence Interval; 17.1, 42.2). Deep vein thrombosis has also been observed in association with CLOZARIL therapy. Whether pulmonary embolus can be attributed to CLOZARIL or some characteristic(s) of its users is not clear, but the occurrence of deep vein thrombosis or respiratory symptomatology should suggest its presence.

Hepatitis

Caution is advised in patients using CLOZARIL who have concurrent hepatic disease. Hepatitis has been reported in both patients with normal and preexisting liver function abnormalities. In patients who develop nausea, vomiting, and/or anorexia during CLOZARIL treatment, liver function tests should be performed immediately. If the elevation of these values is clinically relevant or if symptoms of jaundice occur, treatment with CLOZARIL should be discontinued.

Anticholinergic Toxicity

Eye: CLOZARIL has potent anticholinergic effects and care should be exercised in using this drug in the presence of narrow angle glaucoma.

Gastrointestinal: CLOZARIL use has been associated with varying degrees of impairment of intestinal peristalsis, ranging from constipation to intestinal obstruction, fecal impaction and paralytic ileus (see ADVERSE REACTIONS). On rare occasions, these cases have been fatal. Constipation should be initially treated by ensuring adequate hydration, and use of ancillary therapy such as bulk laxatives. Consultation with a gastroenterologist is advisable in more serious cases.

Prostate: CLOZARIL has potent anticholinergic effects and care should be exercised in using this drug in the presence of prostatic enlargement.

Interference with Cognitive and Motor Performance

Because of initial sedation, CLOZARIL may impair mental and/or physical abilities, especially during the first few days of therapy. The recommendations for gradual dose escalation should be carefully adhered to, and patients cautioned about activities requiring alertness.

Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with CLOZARIL in patients with concomitant systemic diseases is limited. Nevertheless, caution is advisable in using CLOZARIL in patients with renal or cardiac disease.

Use in Patients Undergoing General Anesthesia

Caution is advised in patients being administered general anesthesia because of the CNS effects of CLOZARIL. Check with the anesthesiologist regarding continuation of CLOZARIL therapy in a patient scheduled for surgery.

Information for Patients

Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe CLOZARIL:

- Patients who are to receive CLOZARIL should be warned about the significant risk of developing agranulocytosis. Patients should be advised to report immediately the appearance of lethargy, weakness, fever, sore throat, malaise, mucous membrane ulceration or other possible signs of infection. Particular attention should be paid to any flu-like complaints or other symptoms that might suggest infection.
 - Patients should be informed that CLOZARIL tablets will be made available only through a special program designed to ensure the required blood monitoring in order to reduce the risk of developing agranulocytosis. Patients should be informed that their WBC count and ANC will be monitored as follows:
 - Weekly blood tests are required for the first 6 months.
 - If acceptable WBC counts and ANCs ($\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ and $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$) have been maintained during the first 6 months of continuous therapy, then WBC counts and ANCs can be monitored every 2 weeks for the next 6 months.
 - Thereafter, if acceptable WBC counts and ANCs have been maintained during the second 6 months of continuous therapy, WBC counts and ANCs can be monitored every 4 weeks.
- Patients should be informed of the significant risk of seizure during CLOZARIL treatment, and they should be advised to avoid driving and any other potentially hazardous activity while taking CLOZARIL.
- Patients should be advised of the risk of orthostatic hypotension, especially during the period of initial dose titration.
- Patients should be informed that if they miss taking CLOZARIL for more than 2 days, they should not restart their medication at the same dosage, but should contact their physician for dosing instructions.
- Patients should notify their physician if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs or alcohol.
- Patients should notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy.
- Patients should not breast-feed an infant if they are taking CLOZARIL.

Drug Interactions

The risks of using CLOZARIL in combination with other drugs have not been systematically evaluated.

Pharmacodynamic-Related Interactions

The mechanism of CLOZARIL-induced agranulocytosis is unknown; nonetheless, the possibility that causative factors may interact synergistically to increase the risk and/or severity of bone marrow suppression warrants consideration. Therefore, CLOZARIL should not be used with other agents having a well-known potential to suppress bone marrow function.

Given the primary CNS effects of CLOZARIL, caution is advised in using it concomitantly with other CNS-active drugs or alcohol.

Orthostatic hypotension in patients taking clozapine can, in rare cases (approximately 1 case per 3,000 patients), be accompanied by profound collapse and respiratory and/or cardiac arrest. Some of the cases of collapse/respiratory arrest/cardiac arrest during initial treatment occurred in patients who were being administered benzodiazepines; similar events have been reported in patients taking other psychotropic drugs or even CLOZARIL by itself. Although it has not been established that there is an interaction between CLOZARIL and benzodiazepines or other psychotropics, caution is advised when clozapine is initiated in patients taking a benzodiazepine or any other psychotropic drug.

CLOZARIL may potentiate the hypotensive effects of antihypertensive drugs and the anticholinergic effects of atropine-type drugs. The administration of epinephrine should be avoided in the treatment of drug-induced hypotension because of a possible reverse epinephrine effect.

Pharmacokinetic-Related Interactions

Clozapine is a substrate for many CYP450 isozymes, in particular 1A2, 2D6, and 3A4. The risk of metabolic interactions caused by an effect on an individual isoform is therefore minimized. Nevertheless, caution should be used in patients receiving concomitant treatment with other drugs that are either inhibitors or inducers of these enzymes.

Concomitant administration of drugs known to induce cytochrome P450 enzymes may decrease the plasma levels of clozapine. Phenytoin, nicotine, and rifampin may decrease CLOZARIL plasma levels, resulting in a decrease in effectiveness of a previously effective CLOZARIL dose.

Concomitant administration of drugs known to inhibit the activity of cytochrome P450 isozymes may increase the plasma levels of clozapine. Cimetidine, caffeine, citalopram, ciprofloxacin, and erythromycin may increase plasma levels of CLOZARIL, potentially resulting in adverse effects. Although concomitant use of CLOZARIL and carbamazepine is not recommended, it should be noted that discontinuation of concomitant carbamazepine administration may result in an increase in CLOZARIL plasma levels.

In a study of schizophrenic patients who received clozapine under steady-state conditions, fluvoxamine or paroxetine was added in 16 and 14 patients, respectively. After 14 days of coadministration, mean trough concentrations of clozapine and its metabolites, N-desmethylozapine and clozapine N-oxide, were elevated with fluvoxamine by about three-fold compared to baseline concentrations. Paroxetine produced only minor changes in the levels of clozapine and its metabolites. However, other published reports describe modest elevations (less than two-fold) of clozapine and metabolite concentrations when clozapine was taken with paroxetine, fluoxetine, and sertraline. Therefore, such combined treatment should be approached with caution and patients should be monitored closely when CLOZARIL is

combined with these drugs, particularly with fluvoxamine. A reduced CLOZARIL dose should be considered.

A subset (3%-10%) of the population has reduced activity of certain drug metabolizing enzymes such as the cytochrome P450 isozyme P450 2D6. Such individuals are referred to as “poor metabolizers” of drugs such as debrisoquin, dextromethorphan, the tricyclic antidepressants, and clozapine. These individuals may develop higher than expected plasma concentrations of clozapine when given usual doses. In addition, certain drugs that are metabolized by this isozyme, including many antidepressants (clozapine, selective serotonin reuptake inhibitors, and others), may inhibit the activity of this isozyme, and thus may make normal metabolizers resemble poor metabolizers with regard to concomitant therapy with other drugs metabolized by this enzyme system, leading to drug interaction.

Concomitant use of clozapine with other drugs metabolized by cytochrome P450 2D6 may require lower doses than usually prescribed for either clozapine or the other drug. Therefore, coadministration of clozapine with other drugs that are metabolized by this isozyme, including antidepressants, phenothiazines, carbamazepine, and Type 1C antiarrhythmics (e.g., propafenone, flecainide and encainide), or that inhibit this enzyme (e.g., quinidine), should be approached with caution.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenic potential was demonstrated in long-term studies in mice and rats at doses approximately 7 times the typical human dose on a mg/kg basis. Fertility in male and female rats was not adversely affected by clozapine. Clozapine did not produce genotoxic or mutagenic effects when assayed in appropriate bacterial and mammalian tests.

Pregnancy Category B

Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses of approximately 2-4 times the human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to clozapine. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, and in view of the desirability of keeping the administration of all drugs to a minimum during pregnancy, this drug should be used only if clearly needed.

Nursing Mothers

Animal studies suggest that clozapine may be excreted in breast milk and have an effect on the nursing infant. Therefore, women receiving CLOZARIL should not breast-feed.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Clinical studies of clozapine did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Orthostatic hypotension can occur with CLOZARIL treatment and tachycardia, which may be sustained, has been observed in about 25% of patients taking CLOZARIL (see BOXED WARNING, Other Adverse Cardiovascular and Respiratory Effects). Elderly patients,

particularly those with compromised cardiovascular functioning, may be more susceptible to these effects.

Also, elderly patients may be particularly susceptible to the anticholinergic effects of CLOZARIL, such as urinary retention and constipation. (See PRECAUTIONS, Anticholinergic Toxicity.)

Dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Other reported clinical experience does suggest that the prevalence of tardive dyskinesia appears to be highest among the elderly, especially elderly women. (See WARNINGS, Tardive Dyskinesia.)

ADVERSE REACTIONS

Associated with Discontinuation of Treatment

Sixteen percent of 1,080 patients who received CLOZARIL[®] (clozapine) in premarketing clinical trials discontinued treatment due to an adverse event, including both those that could be reasonably attributed to CLOZARIL treatment and those that might more appropriately be considered intercurrent illness. The more common events considered to be causes of discontinuation included: CNS, primarily drowsiness/sedation, seizures, dizziness/syncope; cardiovascular, primarily tachycardia, hypotension and ECG changes; gastrointestinal, primarily nausea/vomiting; hematologic, primarily leukopenia/ granulocytopenia/ agranulocytosis; and fever. None of the events enumerated accounts for more than 1.7% of all discontinuations attributed to adverse clinical events.

Extrapyramidal Symptoms

Dystonia

Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups. Clozapine, an atypical antipsychotic, is associated with a low incidence of dystonia (see WARNINGS, Tardive Dyskinesia).

Commonly Observed

Adverse events observed in association with the use of CLOZARIL in clinical trials at an incidence of greater than 5% were: central nervous system complaints, including drowsiness/sedation, dizziness/vertigo, headache and tremor; autonomic nervous system complaints, including salivation, sweating, dry mouth and visual disturbances; cardiovascular findings, including tachycardia, hypotension and syncope; and gastrointestinal complaints, including constipation and nausea; and fever. Complaints of drowsiness/sedation tend to subside with continued therapy or dose reduction. Salivation may be profuse, especially during sleep, but may be diminished with dose reduction.

Incidence in Clinical Trials

The following table enumerates adverse events that occurred at a frequency of 1% or greater among CLOZARIL patients who participated in clinical trials. These rates are not adjusted for duration of exposure.

**Treatment-Emergent Adverse Experience Incidence
Among Patients Taking CLOZARIL[®] (clozapine) in Clinical Trials
(excluding the InterSePT[™] Study)
(N = 842)
(Percentage of Patients Reporting)**

Body System	Percent
Adverse Event^a	
Central Nervous System	
Drowsiness/Sedation	39
Dizziness/Vertigo	19
Headache	7
Tremor	6
Syncope	6
Disturbed Sleep/Nightmares	4
Restlessness	4
Hypokinesia/Akinesia	4
Agitation	4
Seizures (convulsions)	3 ^b
Rigidity	3
Akathisia	3
Confusion	3
Fatigue	2
Insomnia	2
Hyperkinesia	1
Weakness	1
Lethargy	1
Ataxia	1
Slurred Speech	1
Depression	1
Epileptiform Movements/Myoclonic Jerks	1
Anxiety	1
Cardiovascular	
Tachycardia	25 ^b
Hypotension	9

Hypertension	4
Chest Pain/Angina	1
ECG Change/Cardiac Abnormality	1
Gastrointestinal	
Constipation	14
Nausea	5
Abdominal Discomfort/Heartburn	4
Nausea/Vomiting	3
Vomiting	3
Diarrhea	2
Liver test Abnormality	1
Anorexia	1
Urogenital	
Urinary Abnormalities	2
Incontinence	1
Abnormal Ejaculation	1
Urinary Urgency/Frequency	1
Urinary Retention	1
Autonomic Nervous System	
Salivation	31
Sweating	6
Dry Mouth	6
Visual Disturbances	5
Integumentary (Skin)	
Rash	2
Musculoskeletal	
Muscle Weakness	1
Pain (Back, Neck, Legs)	1
Muscle Spasm	1
Muscle Pain, Ache	1
Respiratory	
Throat Discomfort	1
Dyspnea, Shortness of Breath	1
Nasal Congestion	1
Hemic/Lymphatic	
Leukopenia/Decreased WBC/Neutropenia	3
Agranulocytosis	1 ^b

Eosinophilia	1
Miscellaneous	
Fever	5
Weight Gain	4
Tongue Numb/Sore	1
^a Events reported by at least 1% of CLOZARIL patients are included.	
^b Rate based on population of approximately 1,700 exposed during premarket clinical evaluation of CLOZARIL.	

The following table enumerates adverse events that occurred at a frequency of 10% for either treatment group in patients who took at least 1 dose of study medication during their participation in InterSePT, which was an adequate and well-controlled 2-year study evaluating the efficacy of CLOZARIL relative to Zyprexa in reducing the risk of emergent suicidal behavior in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. These rates are not adjusted for duration of exposure.

**Treatment-Emergent Adverse Experience Incidence¹
Among Patients Taking CLOZARIL[®] (clozapine) or Zyprexa[®] (olanzapine)
in the InterSePT[™] Study
(Percentage of Patients Reporting)**

	Clozaril[®] N=479 % Reporting	Zyprexa[®] N=477 % Reporting
Adverse Events		
Salivary hypersecretion	48%	6%
Somnolence	46%	25%
Weight increased	31%	56%
Dizziness (excluding vertigo)	27%	12%
Constipation	25%	10%
Insomnia NEC	20%	33%
Nausea	17%	10%
Vomiting NOS	17%	9%
Dyspepsia	14%	8%

¹AEs are listed by frequency in CLOZARIL group, and included in the table are those for which the risk ratio of CLOZARIL over Zyprexa or of Zyprexa over CLOZARIL was greater than 1.5.

NEC - not elsewhere classified

NOS - not otherwise specified

Other Events Observed During the Premarketing Evaluation of CLOZARIL[®] (clozapine)

This section reports additional, less frequent adverse events which occurred among the patients taking CLOZARIL in clinical trials. Various adverse events were reported as part of the total experience in these clinical studies; a causal relationship to CLOZARIL treatment cannot be determined in the absence of appropriate controls in some of the studies. The table above enumerates adverse events that occurred at a frequency of at least 1% of patients treated with

CLOZARIL. The list below includes all additional adverse experiences reported as being temporally associated with the use of the drug which occurred at a frequency less than 1%, enumerated by organ system.

Central Nervous System: loss of speech, amnesia, tics, poor coordination, delusions/hallucinations, involuntary movement, stuttering, dysarthria, amnesia/memory loss, histrionic movements, libido increase or decrease, paranoia, shakiness, Parkinsonism, and irritability.

Cardiovascular System: edema, palpitations, phlebitis/thrombophlebitis, cyanosis, premature ventricular contraction, bradycardia, and nosebleed.

Gastrointestinal System: abdominal distention, gastroenteritis, rectal bleeding, nervous stomach, abnormal stools, hematemesis, gastric ulcer, bitter taste, and eructation.

Urogenital System: dysmenorrhea, impotence, breast pain/discomfort, and vaginal itch/infection.

Autonomic Nervous System: numbness, polydipsia, hot flashes, dry throat, and mydriasis.

Integumentary (Skin): pruritus, pallor, eczema, erythema, bruise, dermatitis, petechiae, and urticaria.

Musculoskeletal System: twitching and joint pain.

Respiratory System: coughing, pneumonia/pneumonia-like symptoms, rhinorrhea, hyperventilation, wheezing, bronchitis, laryngitis, and sneezing.

Hemic and Lymphatic System: anemia and leukocytosis.

Miscellaneous: chills/chills with fever, malaise, appetite increase, ear disorder, hypothermia, eyelid disorder, bloodshot eyes, and nystagmus.

Postmarketing Clinical Experience

Postmarketing experience has shown an adverse experience profile similar to that presented above. Voluntary reports of adverse events temporally associated with CLOZARIL not mentioned above that have been received since market introduction and that may have no causal relationship with the drug include the following:

Central Nervous System: delirium; EEG abnormal; exacerbation of psychosis; myoclonus; overdose; paresthesia; possible mild cataplexy; and status epilepticus.

Cardiovascular System: atrial or ventricular fibrillation and periorbital edema.

Gastrointestinal System: acute pancreatitis; dysphagia; fecal impaction; intestinal obstruction/paralytic ileus; and salivary gland swelling.

Hepatobiliary System: cholestasis; hepatitis; jaundice.

Hepatic System: cholestasis.

Urogenital System: acute interstitial nephritis and priapism.

Integumentary (Skin): hypersensitivity reactions: photosensitivity, vasculitis, erythema multiforme, and Stevens-Johnson Syndrome.

Metabolic and Nutritional Disorders: hypercholesterolemia (very rare); and hypertriglyceridemia (very rare).

Musculoskeletal System: myasthenic syndrome and rhabdomyolysis.

Respiratory System: aspiration and pleural effusion.

Hemic and Lymphatic System: deep vein thrombosis; elevated hemoglobin/hematocrit; ESR increased; pulmonary embolism; sepsis; thrombocytosis; and thrombocytopenia.

Vision Disorders: narrow angle glaucoma.

Miscellaneous: CPK elevation; hyperglycemia; hyperuricemia; hyponatremia; and weight loss.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Physical and psychological dependence have not been reported or observed in patients taking CLOZARIL[®] (clozapine).

OVERDOSAGE

Human Experience

The most commonly reported signs and symptoms associated with CLOZARIL[®] (clozapine) overdose are: altered states of consciousness, including drowsiness, delirium and coma; tachycardia; hypotension; respiratory depression or failure; hypersalivation. Aspiration pneumonia and cardiac arrhythmias have also been reported. Seizures have occurred in a minority of reported cases. Fatal overdoses have been reported with CLOZARIL, generally at doses above 2500 mg. There have also been reports of patients recovering from overdoses well in excess of 4 g.

Management of Overdose

Establish and maintain an airway; ensure adequate oxygenation and ventilation. Activated charcoal, which may be used with sorbitol, may be as or more effective than emesis or lavage, and should be considered in treating overdosage. Cardiac and vital signs monitoring is recommended along with general symptomatic and supportive measures. Additional surveillance should be continued for several days because of the risk of delayed effects. Avoid epinephrine and derivatives when treating hypotension, and quinidine and procainamide when treating cardiac arrhythmia.

There are no specific antidotes for CLOZARIL. Forced diuresis, dialysis, hemoperfusion and exchange transfusion are unlikely to be of benefit.

In managing overdosage, the physician should consider the possibility of multiple drug involvement.

Up-to-date information about the treatment of overdose can often be obtained from a certified Regional Poison Control Center. Telephone numbers of certified Poison Control Centers are listed in the Physicians' Desk Reference[®].**

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Treatment-Resistant Schizophrenia

Upon initiation of CLOZARIL[®] (clozapine) therapy, up to a 1-week supply of additional CLOZARIL tablets may be provided to the patient to be held for emergencies (e.g., weather, holidays).

Initial Treatment:

It is recommended that treatment with CLOZARIL begin with one-half of a 25-mg tablet (12.5 mg) once or twice daily and then be continued with daily dosage increments of 25-50 mg/day, if well tolerated, to achieve a target dose of 300-450 mg/day by the end of 2 weeks. Subsequent dosage increments should be made no more than once or twice weekly, in increments not to exceed 100 mg. Cautious titration and a divided dosage schedule are necessary to minimize the risks of hypotension, seizure, and sedation.

In the multicenter study that provides primary support for the effectiveness of CLOZARIL in patients resistant to standard drug treatment for schizophrenia, patients were titrated during the first 2 weeks up to a maximum dose of 500 mg/day, on a t.i.d. basis, and were then dosed in a total daily dose range of 100-900 mg/day, on a t.i.d. basis thereafter, with clinical response and adverse effects as guides to correct dosing.

Therapeutic Dose Adjustment:

Daily dosing should continue on a divided basis as an effective and tolerable dose level is sought. While many patients may respond adequately at doses between 300-600 mg/day, it may be necessary to raise the dose to the 600-900 mg/day range to obtain an acceptable response. (Note: In the multicenter study providing the primary support for the superiority of CLOZARIL in treatment-resistant patients, the mean and median CLOZARIL doses were both approximately 600 mg/day.)

Because of the possibility of increased adverse reactions at higher doses, particularly seizures, patients should ordinarily be given adequate time to respond to a given dose level before escalation to a higher dose is contemplated. CLOZARIL can cause EEG changes, including the occurrence of spike and wave complexes. It lowers the seizure threshold in a dose-dependent manner and may induce myoclonic jerks or generalized seizures. These symptoms may be likely to occur with rapid dose increase and in patients with preexisting epilepsy. In this case, the dose should be reduced and, if necessary, anticonvulsant treatment initiated.

Dosing should not exceed 900 mg/day.

Because of the significant risk of agranulocytosis and seizure, events which both present a continuing risk over time, the extended treatment of patients failing to show an acceptable level of clinical response should ordinarily be avoided.

Maintenance Treatment:

While the maintenance effectiveness of CLOZARIL in schizophrenia is still under study, the effectiveness of maintenance treatment is well established for many other drugs used to treat schizophrenia. It is recommended that responding patients be continued on CLOZARIL, but at the lowest level needed to maintain remission. Because of the significant risk associated with the

use of CLOZARIL, patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

Discontinuation of Treatment:

In the event of planned termination of CLOZARIL therapy, gradual reduction in dose is recommended over a 1-2-week period. However, should a patient's medical condition require abrupt discontinuation (e.g., leukopenia), the patient should be carefully observed for the recurrence of psychotic symptoms and symptoms related to cholinergic rebound such as headache, nausea, vomiting, and diarrhea.

Reinitiation of Treatment in Patients Previously Discontinued:

When restarting patients who have had even a brief interval off CLOZARIL, i.e., 2 days or more since the last dose, it is recommended that treatment be reinitiated with one-half of a 25-mg tablet (12.5 mg) once or twice daily (see WARNINGS). If that dose is well tolerated, it may be feasible to titrate patients back to a therapeutic dose more quickly than is recommended for initial treatment. However, any patient who has previously experienced respiratory or cardiac arrest with initial dosing, but was then able to be successfully titrated to a therapeutic dose, should be retitrated with extreme caution after even 24 hours of discontinuation.

Certain additional precautions seem prudent when reinitiating treatment. The mechanisms underlying CLOZARIL-induced adverse reactions are unknown. It is conceivable, however, that reexposure of a patient might enhance the risk of an untoward event's occurrence and increase its severity. Such phenomena, for example, occur when immune-mediated mechanisms are responsible. Consequently, during the reinitiation of treatment, additional caution is advised. Patients discontinued for WBC counts below $2000/\text{mm}^3$ or an ANC below $1000/\text{mm}^3$ must not be restarted on CLOZARIL. (See WARNINGS.)

Reducing the Risk of Recurrent Suicidal Behavior in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder

The dosage and administration recommendations outlined above regarding the use of CLOZARIL in patients with treatment-resistant schizophrenia should also be followed when treating patients with schizophrenia or schizoaffective disorder at risk for recurrent suicidal behavior.

The InterSePT study demonstrated the efficacy of CLOZARIL in treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder at risk for recurrent suicidal behavior where the mean daily dose was about 300 mg (range 12.5 to 900 mg).

Patients previously treated with other antipsychotics were cross-titrated to CLOZARIL over a one-month interval; the dose of the previous antipsychotic was gradually decreased simultaneous with a gradual increase in CLOZARIL dose over the first month of the study. Patients on depot antipsychotic medication began CLOZARIL after one full dosing interval since the last injection.

Recommendations to Reduce the Risk of Recurrent Suicidal Behavior in Patients Who Otherwise Previously Responded to Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder with Another Antipsychotic Medication:

The results of the InterSePT study demonstrated that, for a 2-year treatment period, the probability of a suicide attempt or a hospitalization due to imminent suicide risk is stable at

approximately 24% after one year of treatment with CLOZARIL (Figure 1, Clinical Trial Data Section). A course of treatment with CLOZARIL of at least 2 years is therefore recommended in order to maintain the reduction of risk for suicidal behavior. After 2 years, it is recommended that the patient's risk of suicidal behavior be assessed. If the physician's assessment indicates that a significant risk for suicidal behavior is still present, treatment with CLOZARIL should be continued. Thereafter, the decision to continue treatment with CLOZARIL should be revisited at regular intervals, based on thorough assessments of the patient's risk for suicidal behavior during treatment. If the physician determines that the patient is no longer at risk for suicidal behavior, treatment with CLOZARIL may be discontinued (see recommendations above regarding discontinuation of treatment) and treatment of the underlying disorder with an antipsychotic medication to which the patient has previously responded may be resumed.

HOW SUPPLIED

CLOZARIL[®] (clozapine) is available as 25 mg and 100 mg round, pale-yellow, uncoated tablets with a facilitated score on one side.

CLOZARIL[®] (clozapine) Tablets

25 mg

Engraved with "CLOZARIL" once on the periphery of one side.

Engraved with a facilitated score and "25" once on the other side.

Bottle of 100 NDC 0078-0126-05

Bottle of 500 NDC 0078-0126-08

Unit dose packages of 100: 2 x 5 strips, 10 blisters per strip..... NDC 0078-0126-06

100 mg

Engraved with "CLOZARIL" once on the periphery of one side.

Engraved with a facilitated score and "100" once on the other side.

Bottle of 100 NDC 0078-0127-05

Bottle of 500 NDC 0078-0127-08

Unit dose packages of 100: 2 x 5 strips, 10 blisters per strip..... NDC 0078-0127-06

Store and Dispense

Storage temperature should not exceed 30°C (86°F). Drug dispensing should not ordinarily exceed a weekly supply.

If a patient is eligible for White Blood Cell (WBC) count and Absolute Neutrophil Count (ANC) testing every 2 weeks, then a two-week supply of CLOZARIL can be dispensed. If a patient is eligible for WBC count and ANC testing every 4 weeks, then a four-week supply of CLOZARIL can be dispensed. Dispensing should be contingent upon the WBC count and ANC test results.

*Zyprexa[®] (olanzapine) is a registered trademark of Eli Lilly and Company.

**Trademark of Thomson Healthcare, Inc.



Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

REV: MARCH 2008

T2008-32

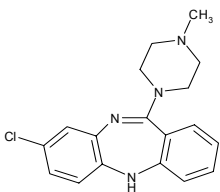
© Novartis

1.7 同種同効品一覽表

目 次

目 次	2
Table 1-1 同種同効品一覧表 1 (クロザピン)	3
Table 1-2 同種同効品一覧表 2 (アリピプラゾール)	16
Table 1-3 同種同効品一覧表 3 (オランザピン)	24
Table 1-4 同種同効品一覧表 4 (リスペリドン)	31
Table 1-5 同種同効品一覧表 5 (フマル酸クエチアピン)	37

Table 1-1 同種同効品一覧表 1（クロザピン）

一般的名称	クロザピン（Clozapine）
販売名	クロザリル錠 25 mg, 100 mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	—
再評価年月日 再審査年月日	—
規 制 区 分	—
化学構造式	
剤型・含量	錠剤：25 mg（1 錠中，クロザピンとして 25 mg を含む） 100 mg（1 錠中，クロザピンとして 100 mg を含む）
用法・用量 （案）	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 日以上の間隔をあけ，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。
効能・効果 （案）	治療抵抗性統合失調症

一般的名称	クロザピン (Clozapine)
使用上の注意 (案)	【警 告】 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。(【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」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。(【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」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。(【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照) (赤字・赤枠) 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

一般的名称	クロザピン (Clozapine)
使用上の注意 (案)	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満の患者 3. CPMSの規定を遵守できない患者（【警告】，「2. 重要な基本的注意」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のある患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」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（「3. 相互作用」の項参照） 8. 持効性抗精神病剤を投与中の患者（「3. 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を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照） (赤枠) 【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。〕（【警告】，「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照） (赤枠)

一般的名称	クロザピン (Clozapine)
使用上の注意 (案)	＜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) 治療に反応が見られない: 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」の評点が 3 点以上の状態。 b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が 3 点以上の遅発性錐体外路症状が見られる状態。 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。

一般的名称	クロザピン (Clozapine)
使用上の注意 (案)	〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 - 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。 - 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。 - 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。 - 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。 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。 - 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、精神症状の再燃等に注意すること。 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 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。〕（【警告】、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照） - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕（【警告】、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照） - 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。〕 - 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 - 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。（【警告】の項参照） - 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。 - 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。 - 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。 - 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。

一般的名称	クロザピン（Clozapine）																			
使用上の注意 (案)	4) 白血球数が 3,000/mm ³ 未満又は好中球数が 1,500/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血液内科医に連絡し、下表の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 回以上行く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度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。〕（【禁忌】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 週間未満の場合には、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/mm ³ 未満 3,500/mm ³ 以上かつ好中球数が 2,000/mm ³ 以上となったが下表①の範囲に回復																			
	<table><tr><th colspan="3">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</th></tr><tr><th></th><th>白血球数 (/mm³)</th><th>好中球数 (/mm³)</th><th>処 置</th></tr><tr><td>①</td><td>4,000 以上</td><td>かつ 2,000 以上</td><td>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 回の血液検査を実施すること。</td></tr><tr><td>②</td><td>3,000 以上 4,000 未満</td><td>1,500 以上 又は 2,000 未満</td><td>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。</td></tr><tr><td>③</td><td>3,000 未満</td><td>又は 1,500 未満</td><td>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。</td></tr></table>	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 回の血液検査を実施すること。	②	3,000 以上 4,000 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、 注意しながら投与継続可能。	③	3,000 未満	又は 1,500 未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。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。
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 回の血液検査を実施すること。																	
②	3,000 以上 4,000 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、 注意しながら投与継続可能。																	
③	3,000 未満	又は 1,500 未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。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。（【警告】、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）																			

一般的名称	クロザピン (Clozapine)
使用上の注意 (案)	(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。（【警告】，【原則禁忌】，「1. 慎重投与」，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」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、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。（【警告】，【原則禁忌】，「1. 慎重投与」，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照） (7) 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) 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、临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) 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。 (10) 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。（【警告】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。 (11) 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。 (12) 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。

一般的名称	クロザピン（Clozapine）												
使用上の注意 (案)	3. 相互作用 多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクローム P450（CYP 1A2, 3A4）で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。												
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）												
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。</td><td>血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。</td></tr><tr><td>持効性抗精神病剤</td><td>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。</td><td>血中から消失するまでに時間を要する。</td></tr><tr><td>アドレナリン作動薬 アドレナリン ノルアドレナリン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。	持効性抗精神病剤	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 ノルアドレナリン	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
	骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。										
持効性抗精神病剤	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 ノルアドレナリン	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。											

一般的名称	クロザピン (Clozapine)		
使用上の注意 (案)	(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可能性が考えられる。
	ベンゾジアゼピン系薬剤	循環虚脱を発現する危険性が高まり, 重度の循環虚脱から心停止, 呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
	抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強するおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。
	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	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	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 CYP1A2 を誘導することから本剤の代謝が促進されと考えられる。 なお, 喫煙については, 喫煙の中止により CYP1A2 活性が低下し, 本剤の代謝が低下する可能性がある。
	CYP1A2 を阻害する薬剤 フルボキサミン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため, 併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害されと考えられる。
	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。	

一般的名称	クロザピン (Clozapine)		
使用上の注意 (案)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン シメチジン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤は CYP3A4 を阻害することから本剤の代謝が阻害されると考えられる。
	セルトラリン	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。	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。
4. 副作用 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。			
(1) 重大な副作用 1) 無顆粒球症 (5%未満)、好中球減少症、白血球減少症 (いずれも5%以上) : 無顆粒球症、好中球減少症、白血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。 (【警告】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照) 2) 心筋炎、心筋症、心膜炎 (いずれも頻度不明)、 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。 (【警告】、「2.重要な基本的注意」の項参照) 3) 高血糖 (5%以上)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (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。 (【警告】、【原則禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照)			

一般的名称	クロザピン（Clozapine）																																								
使用上の注意 (案)	4) 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，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている。																																								
	5) 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。																																								
	6) 起立性低血圧 （5%以上）， 失神 （頻度不明）， 循環虚脱 （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。																																								
	7) 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。																																								
	8) 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。																																								
	9) 腸閉塞，麻痺性イレウス （いずれも頻度不明）：本剤の抗コリン作用により腸閉塞，麻痺性イレウスがあらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。																																								
	(2) その他の副作用																																								
	<table><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>－</td><td>白血球増加，好酸球増加</td><td>血小板減少，血小板増加，貧血</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>－</td><td>口渇，体重増加，体重減少，高トリグリセリド血症</td><td>高コレステロール血症</td></tr><tr><td>精神神経系障害</td><td>錯乱，せん妄，落ち着きのなさ，不安・焦燥・興奮，霧視</td><td>傾眠，めまい，頭痛</td><td>鎮静</td></tr><tr><td>錐体外路症状</td><td>－</td><td>流涎過多，振戦，アカシジア，構語障害，遅発性ジスキネジア</td><td>筋固縮</td></tr><tr><td>心障害</td><td>不整脈</td><td>頻脈，心電図変化</td><td>－</td></tr><tr><td>血管障害</td><td>－</td><td>血圧低下</td><td>高血圧</td></tr><tr><td>呼吸器系障害</td><td>誤嚥，嚥下性肺炎，呼吸抑制，呼吸停止</td><td>－</td><td>－</td></tr><tr><td>消化器系障害</td><td>口内乾燥</td><td>便秘，悪心，嘔吐，消化不良</td><td>嚥下障害，耳下腺腫大</td></tr><tr><td>肝臓・胆管系障害</td><td>膵炎</td><td>肝機能検査値上昇（ALT(GPT)増加，AST(GOT)増加，γ-GTP増加等）</td><td>－</td></tr></table>		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，高トリグリセリド血症	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，霧視	傾眠，めまい，頭痛	鎮静	錐体外路症状	－	流涎過多，振戦，アカシジア，構語障害，遅発性ジスキネジア	筋固縮	心障害	不整脈	頻脈，心電図変化	－	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	－	－	消化器系障害	口内乾燥	便秘，悪心，嘔吐，消化不良	嚥下障害，耳下腺腫大	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）	－
		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，高トリグリセリド血症	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，霧視	傾眠，めまい，頭痛	鎮静																																						
錐体外路症状	－	流涎過多，振戦，アカシジア，構語障害，遅発性ジスキネジア	筋固縮																																						
心障害	不整脈	頻脈，心電図変化	－																																						
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	－	－																																						
消化器系障害	口内乾燥	便秘，悪心，嘔吐，消化不良	嚥下障害，耳下腺腫大																																						
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）	－																																						

一般的名称

クロザピン（Clozapine）

使用上の注意
(案)

	頻度不明	5%以上	5%未満
皮膚・皮下組織障害	—	—	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	—	—
全身障害	—	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	—

5. 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。

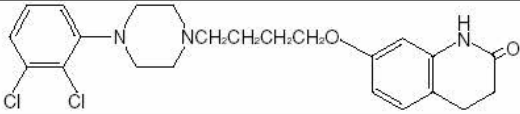
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物を用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。プロラクチン濃度の増加に伴う二次的な影響と考えられる性周期の乱れ、交配所要日数の延長，着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少（ラット，20あるいは40mg/kg/日，経口）が，母動物の体重減少に伴う二次的な影響と考えられる胎児の発育遅延（ラット及びウサギ，40mg/kg/日，経口）及び流産（ウサギ，40mg/kg/日，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

7. 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）。

8. 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：低血圧，虚脱，頻脈，不整脈
呼吸器：嚥下性肺炎，呼吸困難，呼吸抑制，呼吸不全
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。〕

一般的名称	クロザピン (Clozapine)
使用上の注意 (案)	9. 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。) 10. 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。
添付文書の 作成年月日	—
備考	—

Table 1-2 同種同効品一覧表 2 (アリピプラゾール)

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)
	

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

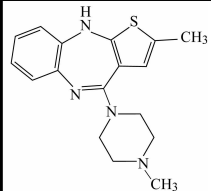
一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

一般的名称	アリピプラゾール (Aripiprazole)

Table 1-3 同種同効品一覧表 3（オランザピン）

一般的名称	
	<chem>Cc1cc2sc(cc2n1)C3=CN(C4CCN(C)CC4)C5=CC=CC=C5</chem>

一般的名称	オランザピン (Olanzapine)

一般的名称	オランザピン (Olanzapine)

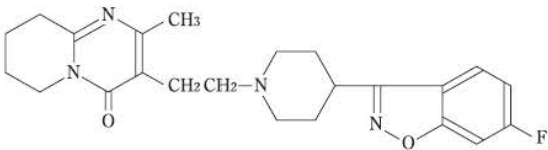
一般的名称	オランザピン (Olanzapine)

一般的名称	オランザピン (Olanzapine)

一般的名称	オランザピン (Olanzapine)

一般の名称	

Table 1-4 同種同効品一覧表 4 (リスペリドン)

一般的名称	リスペリドン (Risperidone)
 The chemical structure of Risperidone is shown. It consists of a 4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one ring system. At the 3-position of this ring, there is a 2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxol-5-ylmethyl group. The 1,3-dioxolane ring is connected to the quinolinone ring via its 5-position, and the 2-position of the dioxolane ring is connected to a 4-fluorophenyl group.	

一般的名称	リスペリドン (Risperidone)

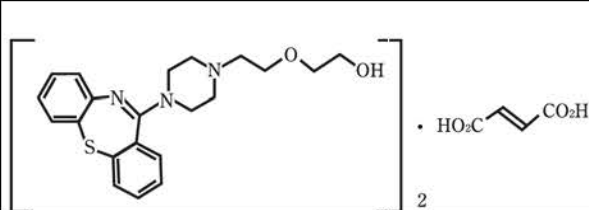
一般的名称	リスペリドン (Risperidone)
-------	----------------------

一般的名称	リスペリドン (Risperidone)

一般的名称	リスペリドン (Risperidone)
-------	----------------------

一般的名称	リスペリドン (Risperidone)

Table 1-5 同種同効品一覧表 5 (フマル酸クエチアピン)

一般的名称	フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate)
 <chem>OCCOCCN1CCN(CC1c2nc3ccccc3sc2)CC2=CC=CC=C2</chem> $\cdot \text{HO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	

一般的名称	フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate)

一般的名称	フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate)
-------	----------------------------------

一般的名称	フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate)

一般的名称	フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate)
-------	----------------------------------

一般的名称	フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate)
-------	----------------------------------

1.8 添付文書(案)

1.8.1 添付文書(案)

(注)最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号

871179

貯法：

室温保存（【取扱い上の注意】
の項参照）

治療抵抗性統合失調症治療薬

処方せん医薬品

（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること**クロザリル®錠 25mg**
クロザリル®錠 100mg**Clozaril®**

クロザピン錠

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	1969年10月

 **NOVARTIS****【警告】**

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。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」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。（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」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。（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

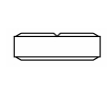
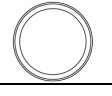
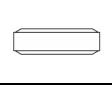
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満の患者
3. CPMSの規定を遵守できない患者（【警告】、「2. 重要な基本的注意」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。〕（「2. 重要な基本的注意」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（「3. 相互作用」の項参照）
8. 持効性抗精神病剤を投与中の患者（「3. 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を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【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。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」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

【組成・性状】

クロザリル錠 25mg	成分・含量	1錠中クロザピン25mg		
	添加物	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		
	性状	黄色の片面割線入りの素錠		
	外形			
	識別コード	CLOZ 25		
	大きさ（約）	直径：6.3mm 厚さ：2.35mm 質量：95mg		
クロザリル錠 100mg	成分・含量	1錠中クロザピン100mg		
	添加物	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		
	性状	黄色の素錠		
	外形			
	識別コード	CLOZARIL 100		
	大きさ（約）	直径：10.0mm 厚さ：3.85mm 質量：380mg		

【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) 治療に反応が見られない：GAF（Global Assessment of Functioning）評点が41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」の評点が3点以上の状態。
- b) DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状が見られる状態。
- 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。

【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。

＜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、精神症状の再燃等に注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」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) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 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。〕
（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）
- (8) 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) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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。
（【警告】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 $2,000/\text{mm}^3$ 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 $3,000/\text{mm}^3$ 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。
 - 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血液内科医に連絡し、下表の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度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。〕（【禁忌】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 週間未満の場合には、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 $4,000/\text{mm}^3$ 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 ($/\text{mm}^3$)	好中球数 ($/\text{mm}^3$)	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 週間に降は、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 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000 未満	又は 1,500 未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。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。（【警告】、「4. 副作用(1) 重大な副作用」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。（【警告】、【原則禁

忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」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、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。（【警告】、【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (7) 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) 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) 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注意すること。
- (10) 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。
（【警告】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。
- (11) 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。
- (12) 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。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450（CYP 1A2、3A4）で代謝されるので、

本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。
持効性抗精神病剤	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 ノルアドレナリン	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。

(2) 併用注意（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可能性が考えられる。
ベンゾジアゼピン系薬剤	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強するおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。
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ことが考えられる。
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ことが考えられる。 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。	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。

4. 副作用

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%）、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。

(1) 重大な副作用

- 1) **無顆粒球症（5%未満）、好中球減少症、白血球減少症**（いずれも5%以上）：無顆粒球症、好中球減少症、白血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。（【警告】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **心筋炎、心筋症、心膜炎**（いずれも頻度不明）、**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。（【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 3) **高血糖（5%以上）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**（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。（【警告】、【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 4) **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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 5) **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。
- 6) **起立性低血圧（5%以上）、失神**（頻度不明）、**循環虚脱**（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。
- 7) **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。
- 8) **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。
- 9) **腸閉塞、麻痺性イレウス**（いずれも頻度不明）：本剤の抗コリン作用により腸閉塞、麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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、高トリグリセリド血症	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、霧視	傾眠、めまい、頭痛	鎮静
錐体外路症状	—	流涎過多、振戦、アカシジア、構語障害、遅発性ジスキネジア	筋固縮
心障害	不整脈	頻脈、心電図変化	—
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	—	—
消化器系障害	口内乾燥	便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚥下障害、耳下腺腫大
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	—	—	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	—	—
全身障害	—	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	—

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠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。〕
- 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。〕

7. 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）。

8. 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：低血圧、虚脱、頻脈、不整脈

呼吸器：嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全

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。〕

9. 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。）

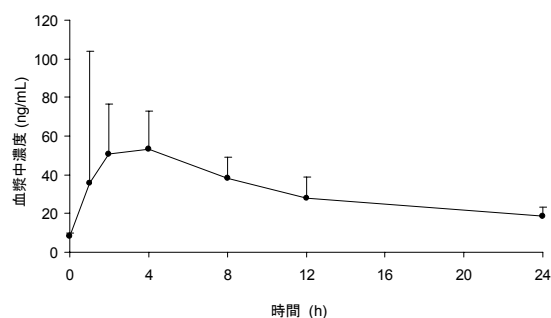
10. その他の注意

- 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。
- 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1,2)}

日本人治療抵抗性統合失調症患者10名に、クロザピン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。



クロザピン25mg単回投与後の血漿中未変化体濃度推移

クロザピン25mg単回投与後の血漿中未変化体薬物動態パラメータ

$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62 ± 24	3.1 ± 2.1	761 ± 349	16 ± 7.2

(平均値±標準偏差、n=10)

また、日本人治療抵抗性統合失調症患者8名に、クロザピン50mgを単回経口投与後、漸増法により50、100、及び150mgをそれぞれ1日2回8日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

クロザピンの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)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与 50 mg (n=8)	168 ± 56	1.8 ± 1.4	908 ± 166	1260 ± 224	16 ± 4.5
反復投与 50 mg (n=8)	453 ± 167	1.8 ± 1.0	3540 ± 1590		15 ± 5.1
100 mg (n=7)	728 ± 277	4.7 ± 8.5	5440 ± 2610		16 ± 9.0*
150 mg (n=3)	1140 ± 363	1.3 ± 0.6	7820 ± 3780		14 ± 4.4

(平均値±標準偏差)，* n=6

2. 代謝^{1)~5)}

クロザピンは、主に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、未変化体が最も高く、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た。N-脱メチル体及びN-オキシド体の AUC_{0-24} は、それぞれ未変化体の32%及び9%であった。N-脱メチル体のドパミン D_2 及び5-HT_{2A}受容体親和性は未変化体と同程度であり、N-オキシド体は極めて低かった。

3. 排泄⁶⁾

¹⁴Cクロザピン50mgを単回経口投与した場合の投与後144時間までの放射能は、尿中に49.0%、糞中に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。(外国人のデータ)

4. 薬物相互作用⁷⁻⁸⁾

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。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との併用により、クロザピンの血漿中濃度は32~64%減少した。

【臨床成績】

1. 後期第Ⅱ相試験¹⁾

治療抵抗性統合失調症(他の抗精神病薬に反応不良又は耐容不良)患者30例を対象に、本剤の26週間投与、非対照、非盲検試験を実施した。その結果、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)、耐容性不良例で100%(8/8)であった。

2. 第Ⅲ相試験⁹⁾

治療抵抗性統合失調症(他の非定型抗精神病薬に反応不良)患者43例を対象に、本剤の24週間投与、非対照、非盲検試験を実施した。その結果、BPRS合計スコアは、投与前 64.4 ± 10.90 (平均値±標準偏差、以下同様)、最終評価時 47.2 ± 15.47 (変化量は -17.2 ± 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)であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性¹⁰⁾

*In vitro*試験でのクロザピンのドパミン D_2 、 D_4 、セロトニン5-HT_{2A}、ムスカリン M_1 、アドレナリン α_1 、ヒスタミン H_1 受容体親和性(Ki値:nM、平均値±標準誤差)は、それぞれ 125 ± 20 、 9 ± 1 及び 21 ± 2 、 12 ± 3 、 1.9 ± 0.4 、 7 ± 4 、 6 ± 2 であり、ドパミン D_2 受容体親和性は他の受容体と比較すると極めて弱い。

(2) 行動薬理¹¹⁾

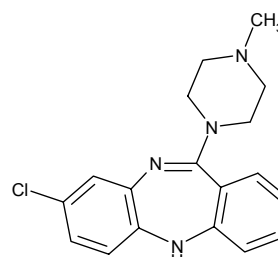
ハロペリドール、リスペリドン、クロルプロマジン及びオランザピンでは、行動薬理学的な治療活性及び副作用症候(カタレプシー誘発、プロラクチン上昇等)の作用強度は、 D_2 受容体親和性と相関する。これに対しクロザピンは、治療活性が示される一方で副作用症候は検出されることが多く、 D_2 受容体親和性とは相関しない。クロザピンは、 D_2 受容体親和性が極めて弱い抗精神病薬と考えられた。

2. 作用機序¹¹⁾

クロザピンの詳細な作用機序は不明であるが、 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：クロザピン (Clozapine)

化学名：8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b, e][1, 4]diazepine

分子式：C₁₈H₁₉ClN₄

分子量：326.82

性状：黄色の結晶性の粉末である。

酢酸（100）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。

融点：約185℃

分配係数：log P=0.86 (pH7.0、緩衝液/1-オクタノール)

【取扱い上の注意】

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。

【承認条件】

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。
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、本剤の適切使用に必要な措置を講じること。

【包装】

クロザリル錠25mg 100錠（PTP）

クロザリル錠100mg 100錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内後期第II相臨床試験
- 2) 社内資料：国内前期第II相臨床試験
- 3) 社内資料：ヒトに¹⁴Cクロザピン投与時の血漿中代謝物
- 4) G. Schaber et al：Drug Metab. Dispos.;29, 923-931, 2001
- 5) 社内資料：クロザピン代謝物の受容体親和性
- 6) 社内資料：F. Ballard et al：ヒトに¹⁴Cクロザピン投与時の薬物動態
- 7) W.H. Chang et al：Psychopharmacology;145, 91-98, 1999
- 8) M. Jerling et al：Ther. Drug Monit.;16, 368-374, 1994
- 9) 社内資料：24週間、多施設共同、オープン試験

10) F.P. Bymaster et al：Neuropsychopharmacol.;14, 87-96, 1996

11) 出村信隆：臨床精神薬理：第10巻，2091-2106，2007

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

目 次

目 次	2
図の一覧	2
1 効能・効果の案及びその設定根拠	3
1.1 効能・効果の案	3
1.2 効能・効果の案の設定根拠	3
1.2.1 有効性	3
1.2.2 安全性	5
1.2.3 設定根拠	5
2 用法及び用量の案及びその設定根拠	7
2.1 用法及び用量の案	7
2.2 用法及び用量の案の設定根拠	7

図の一覧

Figure 2-1	最頻 1 日投与量と改善例の分布（国内 1201 試験）	9
Figure 2-2	最頻 1 日投与量と改善例の分布（国内 1301 試験）	9

1 効能・効果の案及びその設定根拠

1.1 効能・効果の案

治療抵抗性統合失調症

1.2 効能・効果の案の設定根拠

本剤は、無顆粒球症発現のリスクはあるものの、他の抗精神病薬では十分な治療効果が得られない治療抵抗性統合失調症に対して有効性を示すことから、海外では多くの治療アルゴリズムなどにおいて最終選択薬として位置付けられている[\[1.5-2.3 項\]](#)。

したがって、国内においても、本剤を最終選択薬として位置付け、他の抗精神病薬では十分な効果が得られない反応性不良、又は錐体外路症状などの副作用によって抗精神病薬を必要量使用できない耐容性不良の統合失調症患者を対象とすることとし、これらの「治療抵抗性統合失調症」の患者に本剤の使用を限定すべきと考えた。

1.2.1 有効性

前期第 II 相試験（国内 01 試験；12 週間投与の非対照、非盲検試験）において、治療抵抗性統合失調症 9 名（すべて反応性不良例）を対象に本剤の有効性と安全性を検討した。反応性不良例の選択基準は「過去 2.5 年間、精神症状が持続している」、かつ「過去 5 年間に少なくとも 3 回（3 種類、うち 2 種類は異なる chemical class に属す）のクロルプロマジン換算 700 mg/日以上かつ 8 週間以上の抗精神病薬治療を受けたが、反応しなかった」とした[\[2.7.3-Table 1-4\]](#)。

その結果、BPRS 合計スコアの有意な減少が認められた[\[2.7.3-Table 3-5\]](#)。また、改善例（BPRS 合計スコアが投与前に比べ最終評価時に 20%以上減少した被験者）の割合は 66.7%（6/9）であった[\[2.7.3-Table 3-6\]](#)。

後期第 II 相試験（国内 1201 試験；26 週間投与の非対照、非盲検試験）では、反応性不良及び耐容性不良の患者を対象とした。対象患者の選択に際して、反応性不良の基準として本剤の海外での検証試験（海外 30 試験）の基準（Kane の基準）とほぼ同様の基準を用い[\[2.7.3-Table 1-4\]](#)、また、耐容性不良の基準としては本剤の海外の検証試験（海外 16 試験）での基準を用いた[\[2.7.3-Table 1-3\]](#)。

なお、反応性不良例の選択に際しては、国内では複数の抗精神病薬の同時併用が主であることから、01 試験や Kane の基準にはない、「主剤」という定義（同時併用されている抗精神病薬のクロルプロマジン換算量合計を算出し、1 剤で 50%以上を占める投与量を用いられている場合、当該抗精神病薬を主剤とした）を用いた。すなわち、複数の抗精神病薬が同時期に使用されていた場合、過去 5 年以内に、クロルプロマジン換算で 1000 mg/日以上抗精神病薬（必ず主剤が存

在する)による治療が行われ、主剤として3剤以上(少なくとも、うち2剤は異なる chemical class に属す)が各6週間以上使用されたが反応せず、かつ、過去2年6ヵ月のいかなる時期においても、抗精神病薬に対して十分に反応した時期が存在しない患者を対象とした。

1201 試験では本剤の投与を受けた30名中、クロザピン患者モニタリングシステム(血液モニタリング)の中止基準に従った中止例が6名、有害事象による中止例が2名、効果不十分による中止例が1名、投与完了例が21名であった[2.7.4-Table 1-6]。30名全例が有効性評価対象例となり、反応性不良例(22名)、耐容性不良例(8名)のいずれにおいても、BPRS 合計スコアは投与前に比し最終評価時点で有意に減少した[2.7.3-Table 3-5]。また、改善例の割合は反応性不良例では40.9%(9/22)、耐容性不良例では100%(8/8)であった[2.7.3-Table 3-6]。

また、1201 試験において、代表的な非定型抗精神病薬であるオランザピン、リスペリドンあるいはクエチアピンを「主剤」として使用したが反応性不良、あるいはこれら薬剤に耐容性不良であり、反応が得られなかった被験者に対する効果を検討した[2.7.3-Table 3-14]。その結果、反応性不良例22名のうち、非定型抗精神病薬に対する反応性不良例は20名であり、改善例の割合は35.0%(7/20)であった。このうち、主剤として非定型抗精神病薬2剤以上による治療を受けた7名における改善例の割合は、42.9%(3/7)であった。なお、被験者の内訳及び投与量は、リスペリドン(13名;6~18mg)、オランザピン(10名;20~25mg)、クエチアピン(5名;600mg)であった。

また、非定型抗精神病薬に対し、耐容性不良のため十分な効果が得られなかった4名では全例が改善例であった。

第III相試験(国内1301試験;24週間投与の非対照、非盲検試験)では、国内においても非定型抗精神病薬が一般的に使用されるようになってきたことから、既存の非定型抗精神病薬に反応性不良の患者に対する本剤の安全性及び有効性を明らかにするために、日本臨床精神神経薬理学会(JSCNP)により定められた基準を用いた[2.7.3-Table 1-4]。すなわち、6週間以上にわたり、十分な用量にて治療したにもかかわらず反応が認められなかった非定型抗精神病薬が2剤以上存在する場合、これらの患者を反応性不良例として対象とした。なお、JSCNPによる規定を受け、「十分な用量」として、リスペリドン4mg/日以上、ペロスピロン24mg/日以上、オランザピン15mg/日以上、及びクエチアピン400mg/日以上と定義した。

1301 試験では、本剤の投与を受けた43名中、有害事象による中止例が8名(CPMS-Jの中止基準に従った中止例3名を含む)、治療期(24週間)完了例が35名であった。

43名全例が有効性評価対象例となり、BPRS 合計スコアは投与前に比し、最終評価時点で有意に減少した[2.7.3-Table 3-5]。また、改善例の割合は67.4%(29/43)であった[2.7.3-Table 3-6]。

なお、01 試験からの治験薬継続提供又は治験外提供を受けていた患者を対象とした1203 試験、及び1201 試験からの継続投与試験である1202 試験を用いて、それぞれ最長約10年、約5年の長期投与時の有効性を評価した[2.7.3-5 項]。その結果、いずれの試験でもBPRS 合計スコアはほぼ一定に推移し、治療継続に伴う投与量の増加は認められなかった。

なお、被験者の入退院状況について、データのカットオフ時点（20■■年■■月■■日）で、1203 試験に移行した 4 名中 2 名が投与を継続しており、いずれの被験者も外来にて治療を行っている。また、同カットオフ時点で 1202 試験に移行した 18 名中 11 名が投与を継続しており、うち 10 名が外来にて治療を行っている[5.3.5.2-3-16.2.6 項]。

1.2.2 安全性

国内 01 試験において認められた、本剤との因果関係を否定できない有害事象（副作用）として、傾眠 100%（9/9）、流涎過多 55.6%（5/9）、頻脈 NOS 55.6%（5/9）、浮動性めまい 55.6%（5/9）、沈静 55.6%（5/9）、起立性低血圧 44.4%（4/9）などが発現したが、いずれも投与中止を要するものではなかった[2.7.4-Table 7-11]。

国内 4 試験（1301, 1201, 1202 及び 1203 試験）において、安全性評価対象となった 77 名中 76 名（98.7%）に本剤との因果関係を否定できない有害事象（副作用）が計 876 件認められた。高頻度に認められた副作用は、傾眠 63.6%（49/77）、流涎過多 46.8%（36/77）、便秘 33.8%（26/77）、白血球数増加 33.8%（26/77）、ALT 増加 33.8%（26/77）、悪心 24.7%（19/77）、嘔吐 23.4%（18/77）などであった[2.7.4-Table 7-12]。これらは、いずれも本剤の副作用として既知の事象であった。また、本剤の長期投与に伴い、発現率が上昇した副作用はなかった。

国内 4 試験における重篤な有害事象は、本剤が投与された 77 名中 18 名に計 27 件報告された[2.7.4-Table 2-18]。このうち本剤との因果関係を否定できない事象は 11 名に計 17 件みられた。その内容は、投与中止例となった「心膜疾患 NOS 及び心膜炎 NOS」、「無顆粒球症、C-反応性蛋白増加及び感染 NOS」、「強迫行為」、「腸炎、発熱、及び腎機能障害」、「無顆粒球症」の各 1 名、並びに投与が継続された「肺炎 NOS」、「痙攣 NOS」、「悪性症候群 NOS」、「麻痺性イレウス」、「子宮内膜増殖症」、「イレウス（2 件）」の各 1 名であった。いずれも本剤の投与中止後、あるいは投与継続中に回復又は軽快した。

国内 4 試験で、本剤の投与中止に至った有害事象は、20 名に計 25 件認められ[2.7.4-Table 2-21]、うち血球減少関連の事象（無顆粒球症、好中球減少症、又は白血球減少症 NOS）により中止した被験者は 12 名であった。重篤と判断された無顆粒球症 2 名は、いずれもクロザピン患者モニタリングシステムの遵守により発現初期に発見されており、本剤中止後、適切な治療により回復した。また、10 名に好中球減少症又は白血球減少症 NOS が認められたが、いずれも同システムにより発見され、本剤及び他の被疑薬を中止後、回復した。

1.2.3 設定根拠

国内 01, 1201, 1202, 1203, 及び 1301 試験の結果より、本剤は非定型抗精神病薬を含む既存の抗精神病薬が無効であった反応性不良、並びに副作用（ジスキネジア、錐体外路系症状）により十分量の抗精神病薬を投与することができない耐容性不良の治療抵抗性統合失調症に対し、優れた効果が認められた。また、安全性について、比較的よくみられた事象はいずれも既知のものであり、発現した重篤な有害事象はいずれも対処可能であった。また、無顆粒球症、好中球減少

症などは、クロザピン患者モニタリングシステムを遵守することにより早期の対処が可能であり、海外同様、安全に使用し得る薬剤であると判断されたことから、効能・効果として「治療抵抗性統合失調症」を設定した。

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

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

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

一般に抗精神病薬の 1 日用量の幅は広く、反応の個体差も大きい¹⁾。本剤の場合も、血漿中濃度は投与量に比例して増加するが[2.7.2-Table 3-3]、血漿中濃度と臨床効果や副作用の関係は明確ではない²⁾。

海外 30 試験では、各被験者で最も高用量が用いられた週における平均 1 日投与量を改善例^(注)とそれ以外の被験者（無効例）で比較した。平均 1 日投与量は改善例で 646 mg、無効例で 629 mg と差はなかった[5.3.5.1-2-Table 25]。さらに、BPRS 合計スコアの変化量とクロザピン血漿中濃度との間にも関連はみられなかった[5.3.5.1-2-Figure 10]。

注) 反応例：BPRS 合計スコアが投与前より 20%以上減少し、かつ投与後の CGI が 3（軽度）以下若しくは BPRS 合計スコアが 35 点以下となった患者

以上のように、本剤の投与量あるいは血漿中濃度と臨床効果や安全性の関係は患者ごとに大きく異なると考えられ、海外での推奨治療用量（維持用量）は 300～600 mg と幅広く設定されている。また、最高 1 日投与量は 900 mg までとなっている。

国内 1201 試験でも、本剤の最低血漿中濃度は投与量に依存して上昇する傾向がみられたが、投与量と臨床効果の間に明確な関係は認められなかった[5.3.5.2-2-図 11-1, 11-2]。

したがって、日本人における本剤の用法・用量も個々の患者ごとに、有効性と忍容性、安全性を考慮しつつ設定する必要がある。

開始用量

本剤は投与開始初期に起立性低血圧とともに循環虚脱、呼吸停止を惹起することがある^{3～5)}。起立性低血圧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⁵⁾、海外では開始用量として 12.5 mg（25 mg 錠半錠）1 日 1 回又は 2 回を推奨している。

以上を踏まえ、国内 01 試験で開始用量を 12.5 mg, 1 日 1 回としたところ、因果関係を否定できない有害事象（副作用）として傾眠、鎮静、めまい、頻脈、起立性低血圧などが報告されたが、いずれも投与継続が可能であった[5.3.5.2-5-表 12-2, 12-3]。

国内 1201 試験でも同様に開始用量を 12.5 mg, 1 日 1 回とした。その結果、12.5 mg では 10.0% (3/30) に傾眠が認められたものの、起立性低血圧や頻脈は発現せず、12.5 mg, 1 日 1 回の忍容性は良好であった[2.7.4-Table 7-16]。

国内 1301 試験においても、1201 試験の結果より妥当であると判断された、開始用量 12.5 mg, 1 日 1 回にて投与を開始した。後述する漸増期間中に投与を中止した被験者はおらず、本試験において設定した開始用量は妥当であることが確認された。

以上より、開始用量としては 12.5 mg, 1 日 1 回が適切であると判断した。

維持用量及び最高投与量

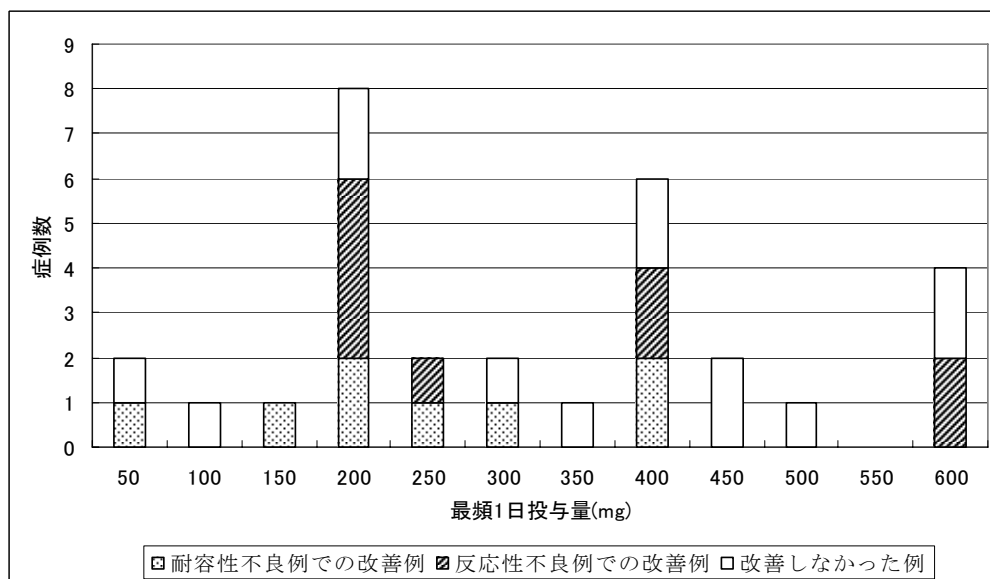
反応性不良例のみが対象となった国内 01 試験では、薬物動態検討のため、単回投与期では各投与の間に 1 日の休薬日を設けて 12.5, 25, 50 mg の単回投与を行った。また、連続投与期では 100 mg/日から投与を開始し、1 回で 100 mg を超える増量を行う時期があった。その結果、漸増期間中に規定した 300 mg まで増量可能であったのは 9 名中 4 名であり、他の被験者は有害事象のため規定の漸増ができなかった。

したがって、有効性と投与量の関係については、反応性不良例、耐容性不良例、いずれもが対象となり、かつ、通常の臨床使用を考慮した用法・用量にて実施された国内 1201 試験を用いて検討した。1201 試験における最頻 1 日投与量と「改善例」（BPRS 合計スコアが投与前に比べ最終評価時に 20%以上減少した例）の分布を Figure 2-1 に示す。

1201 試験における、耐容性不良例 8 名での改善例（8 名全例が改善例）は、最頻 1 日投与量が 50 mg から 400 mg の範囲にあり、このうち 200 mg から 400 mg の範囲に 6 名が含まれていた。反応性不良例 22 名での改善例 9 名は、200 mg から 600 mg の範囲にあり、このうち 7 名が 200 mg から 400 mg の範囲にあった。したがって、改善例 17 名中 13 名（76.5%）が 200 mg から 400 mg の範囲にあり、維持用量は 200～400 mg と考えられた。

20 名において治験担当医師による至適用量の判定がなされた。被験者ごとの至適用量は 150 mg から 600 mg に分布していた。これらのうち 70.0% (14/20) の被験者における至適用量は、200～400 mg の範囲に含まれており（至適用量「150～200 mg」と判定された被験者を含む）、前述の維持用量とほぼ一致していた。以上より、本剤の維持用量は 200～400 mg であることが推察された。

Figure 2-1 最頻 1 日投与量と改善例の分布（国内 1201 試験）



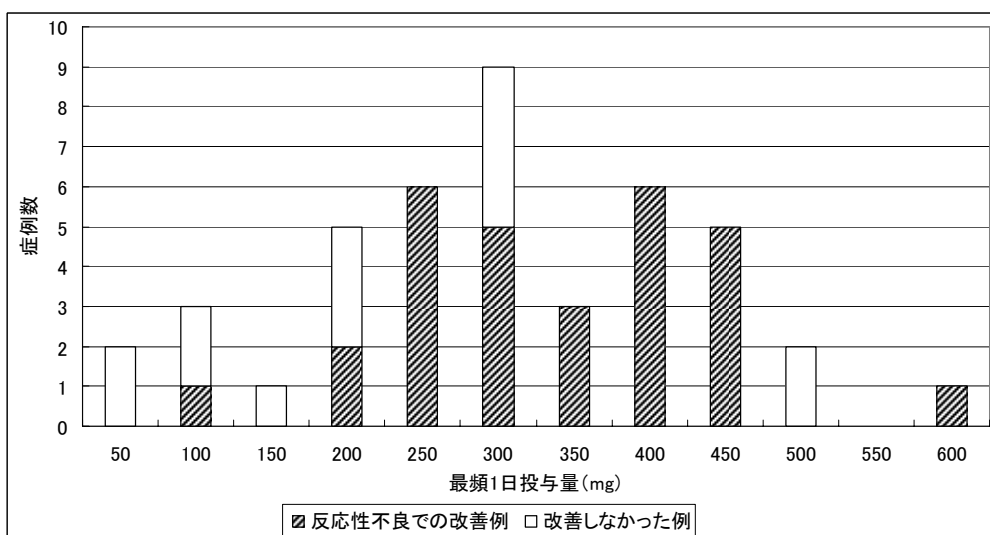
Source: [5.3.5.2-2-表 11.16], [5.3.5.2-2-付録 16.2.6]

最頻 1 日投与量 275 mg の 1 名（改善例）は図中 300 mg に分類した。

1301 試験における最頻 1 日投与量と「改善例」の分布を Figure 2-2 に示す。反応性不良例 43 名中、改善例 29 名での最頻 1 日投与量は 100 mg から 600 mg の範囲にあったが、そのうち 200 mg から 400 mg の範囲に 22 名（75.9%）が分布しており、国内 1201 試験の結果と同様であった。

以上より、国内 1201, 1301 試験成績に基づき、維持用量は 1 日 200～400 mg と判断した。

Figure 2-2 最頻 1 日投与量と改善例の分布（国内 1301 試験）



Source: [5.3.5.2-1-Table 11-12], [5.3.5.2-1-Listing 16.2.6-1.1]

最頻 1 日投与量 75 mg の 1 名（非改善例）は 50 mg に、125 mg の 2 名（非改善例）は 100 mg に、175 mg の 1 名（非改善例）は 150 mg に、225 mg の 1 名（改善例）は 250 mg に、325 mg の 2 名（改善例）は 350 mg に分類した。

最高 1 日投与量については、1201 試験で、最頻 1 日投与量が 600 mg であった 4 名中 2 名は改善例であること、また長期にわたる治療中には症状コントロールのため高用量が必要になる場合もあることから、忍容性に問題がなく、かつ効果が得られない場合には 600 mg までの増量も考慮する必要がある。

海外では投与量に依存して痙攣発作の発現頻度が上昇することが知られている⁶⁾。また、日本人での本剤の未変化体血漿中濃度は外国人と比較して高くなる傾向があること[2.7.2-Figure 3-10]より、最高 1 日投与量は海外(900 mg/日)と同一用量とはせず、より低い用量を設定すべきと考えられた。

1201 試験で特に高頻度(≥ 20%)で発現した副作用について発現時投与量を検討した[2.7.4-Table 7-16]。ALT 増加、白血球数増加、TSH 減少、体重増加、流涎過多、嘔気、嘔吐 NOS、傾眠、起立性低血圧については、当該副作用を発現した被験者の 50%以上において、投与量 200 mg 以下で発現していた。これら以外の高頻度(≥ 20%)で発現した副作用(AST 増加、γ-GTP 増加、Al-p 増加)の発現時投与量は、100~600 mg の範囲で分散していた。その他の副作用も含め、200~600 mg の範囲で、ある投与量を境に副作用発現率が高くなるという傾向はみられず、1 日投与量 600 mg までの安全性に大きな問題は認められなかった。

1301 試験においても、最頻 1 日投与量が 600 mg であった被験者は 1 名のみであったが、当該 1 名は「改善例」であった。また、比較的良好にみられた副作用は、200 mg 以下で発現率が高く、低用量から認められ、1201 試験同様、200~600 mg 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[2.7.4-Table 7-14]。

以上より、最高 1 日投与量を 600 mg と設定した。

増量方法

前述のごとく、国内 01 試験では薬物動態検討のため、単回投与期では各投与の間に 1 日の休薬日を設けて 12.5、25、50 mg の単回投与を行い、また、連続投与期では 100 mg/日から投与を開始し、1 回で 100 mg を超える増量を行う時期があった。その結果、漸増期間中に規定した 300 mg まで増量可能であったのは 9 名中 4 名であり、他の被験者では有害事象のため規定の漸増ができなかった。

急激な増量により起立性低血圧などの循環器系有害事象や痙攣が発現する可能性があることを考慮し^{5, 6)}、国内 1201 試験では、忍容性を向上させるため、漸増期間中の 1 回の増量幅を 25 mg とし、3 週間かけて 200 mg/日まで増量することとした。また、漸増期間中に 50 mg/日以上を投与する場合には 2 又は 3 回の分割投与を行うこととした[2.7.3-Table 1-6]。

200 mg までの漸増後、効果が不十分な場合は症状に応じてさらに増量できるが、増量間隔は 4 日以上、1 回の増量幅は 100 mg 以下とした。また、漸増後の維持期では、200 mg/日以上の場合は分割投与(300 mg/日以上は 3 分割以上が望ましく、均等に分けて就寝時に多く投与してもよい。)することとした。

その結果、3週間で200 mgまで増量した被験者は66.7% (20/30) であった。これらの20例には漸増期間終了後、最高600 mgまで増量した被験者も含まれ、「改善例」は60.0% (12/20) であった。他の10名中1名は、漸増期間中に白血球数が3000/mm³未満となったため投与を中止した。残る9名中7名では、安全性に配慮し、さらに緩徐な増量が行われた。これらの7名では最終的に150 mgから600 mgまで増量し、57.1% (4/7) が「改善例」となった。その他の2名については服薬不遵守により、治験実施計画書に例示した漸増方法に従った増量はできなかったが、最終的に200 mgまで増量し、うち1名が「改善例」であった[2.7.3-Table 3-7]。以上より、1201試験で設定した増量方法は妥当であることが示唆された。

したがって、1301試験においても、1201試験と同様の増量方法を採用した。その結果、67.4% (29/43) の被験者が規定した漸増方法に従って200 mg/日まで漸増し[5.3.5.2-1-Table 12-1]、漸増期間中に投与を中止した被験者はなかった。これらの29名は漸増終了後、最高600 mg/日まで増量され、「改善例」は65.5% (19/29) であった。残る14名中13名では安全性に配慮し、規定よりもさらに緩徐な増量にて、最終的に125～550 mgまで増量し、「改善例」は76.9% (10/13) であった。

以上より、忍容性を考慮しつつ、3週間以上かけて200 mg/日まで漸増できることとし、50 mg/日以上以上の投与では2又は3回の分割投与を行うこととした。また、さらに増量が必要な場合には、増量間隔を4日間以上、増量幅を100 mg以下にすることにより、有効量までの安全な増量が可能であると判断した。

参考文献

- 1) 八木 剛平 他：三浦 貞則 監修. 精神治療薬大系 上巻. 第2部 抗精神病薬・持効性抗精神病薬, 適用上の諸問題；星和書店. 2001; p.323-450. (5.4-38)
- 2) Baldessarini RJ et al: Clozapine a novel antipsychotic agent. N Engl J Med. 1991; 324: 746-754. (5.4-39)
- 3) Sassim N et al: Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. Pharmacopsychiat. 1988; 21: 306-307. (5.4-40)
- 4) Friedman LJ et al: Clozapine - A novel antipsychotic agent [letter]. N Engl J Med. 1991; 325: 518. (5.4-41)
- 5) Lieberman JA et al: Clinical profile of clozapine: Adverse reactions and agranulocytosis. Psychiatr Q. 1992; 63: 51-70. (5.4-42)
- 6) Devinsky O et al: Clozapine-related seizures. Neurology. 1991; 41: 369-371. (5.4-43)

1.8.3 使用上の注意の案並びにその設定根拠

目 次

目 次	2
1 警告欄	4
1.1 警告の案	4
1.2 警告の案の設定根拠	5
2 禁忌欄	6
2.1 禁忌の案	6
2.2 禁忌の案の設定根拠	6
3 原則禁忌欄	8
3.1 原則禁忌の案	8
【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）】	8
3.2 原則禁忌の案の設定根拠	8
4 効能又は効果に関連する使用上の注意欄	8
4.1 効能又は効果に関連する使用上の注意の案	8
4.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠	9
5 用法及び用量に関連する使用上の注意欄	9
5.1 用法及び用量に関連する使用上の注意の案	9
5.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠	10
6 慎重投与欄	11
6.1 慎重投与の案	11
6.2 慎重投与の案の設定根拠	11
7 重要な基本的注意欄	12
7.1 重要な基本的注意の案	12
7.2 重要な基本的注意の案の設定根拠	15
8 相互作用欄	16
8.1 相互作用の案	16
(1) 併用禁忌（併用しないこと）	17
(2) 併用注意（併用に注意すること）	17
8.2 相互作用の案の設定根拠	18
9 副作用欄	19
9.1 副作用の案	19
9.2 副作用の案の設定根拠	22

10	高齢者への投与欄	22
10.1	高齢者への投与の案	22
10.2	高齢者への投与の案の設定根拠	22
11	妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	22
11.1	妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案	22
11.2	妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠	23
12	小児等への投与欄	23
12.1	小児等への投与の案	23
12.2	小児等への投与の案の設定根拠	23
13	過量投与欄	24
13.1	過量投与の案	24
13.2	過量投与の案の設定根拠	24
14	適用上の注意欄	24
14.1	適用上の注意の案	24
14.2	適用上の注意の案の設定根拠	24
15	その他の注意欄	25
15.1	その他の注意の案	25
15.2	その他の注意の案の設定根拠	25

1 警告欄

1.1 警告の案

【警 告】

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。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」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。（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）
4. 本剤の投与にあたっては、患者及び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。（【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1) 重大な副作用」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。（「2. 重要な基本的注意」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

(赤字・赤枠)

1.2 警告の案の設定根拠

1. 本剤投与にあたっては、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致死的な副作用が発現することを考慮して、血液内科医、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クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）の登録医療機関において、統合失調症の診断、治療に十分な経験を持つ CPMS 登録医師により行われるとともに、本剤の調剤前に CPMS 登録薬剤師によって必要な事項が確認され、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よう警告に設定した。
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による治療の有益性を継続的に検討して、本剤の投与の要否を確認し本剤の適正使用に配慮するよう設定した。
3. 外国での本剤投与例及び国内での同種同効薬投与例において報告のある、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の発現防止のため、本剤投与に際しては、CPMS に準拠して適切な頻度で血糖値測定を実施し、臨床症状の十分な観察を行って高血糖の徴候・症状に注意するとともに、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）と連携して適切な対応をとるよう警告に設定した。また、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対して本剤の安易な投与を避けることが重要であることから、注意を喚起するために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本剤が投与されるよう設定した。さらに、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うよう注意を喚起した。
4. 本剤投与に際しては、本剤の有効性及び危険性、定期的な血液検査の必要性等を文書によって患者又は代諾者に十分説明した上で本剤を投与するよう、文書による同意取得を必須として警告に設定した。また、患者及び代諾者に対し、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の副作用が発現する可能性があることをあらかじめ十分に説明するとともに、本剤投与中は耐糖能異常に関する何らかの異常に十分に注意し、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に指導するよう警告に設定した。
5. 無顆粒球症等の血液障害の発現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ので、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い、患者の状態を詳細に観察できるよう注意を喚起した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌の案

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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（【警告】、「2. 重要な基本的注意」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のある患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」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（「3. 相互作用」の項参照）
8. 持効性抗精神病剤を投与中の患者（「3. 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を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

（赤枠）

2.2 禁忌の案の設定根拠

- 1) アナフィラキシー等の重大な副作用の発現を回避するため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。
- 2) CPMS への登録前に白血球数及び好中球数の減少がみられている患者では、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ため、安全性の観点から禁忌に設定した。

- 3) CPMS で規定している血液検査によ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に設定した。
- 4) 白血球減少症等の血液障害により本剤の投与を中止した場合には、本剤の再投与後に短期間で白血球減少症、好中球減少症の再発が報告されているため、このような患者については、血液障害が回復しても本剤を再投与しないように禁忌に設定した。
- 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では、本剤の投与によって無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 6) 骨髄機能障害を有する患者では、本剤の投与によって無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 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では、本剤の投与によって無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 8) 持効性抗精神病剤を投与中の患者では、副作用発現に対し速やかに対応できないため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 9) 本剤の投与によって発作が誘発されることが考えられるので、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発作のある患者については、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 10) アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態の患者では、本剤の中枢神経抑制作用によってこれらの状態を悪化させることが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 11) 循環虚脱状態の患者又は中枢神経抑制状態の患者では、本剤の中枢神経抑制作用によってこれらの状態を悪化させることが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 12) 心筋炎等の重度の心疾患を有する患者では、本剤の投与によって心疾患が悪化することが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 13) 重度の腎機能障害のある患者では、本剤の投与によって腎機能が悪化することが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 14) 重度の肝機能障害のある患者では、本剤の投与によって肝機能が悪化することが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 15) 本剤は抗コリン作用を有するため、麻痺性イレウスの患者では症状が悪化することが考えられるため、安全性の観点から禁忌に設定した。
- 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ため、安全性の観点から禁忌に設定した。

3 原則禁忌欄

3.1 原則禁忌の案

【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。〕（【警告】，「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）

（赤枠）

3.2 原則禁忌の案の設定根拠

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、糖尿病又はその既往歴のある患者への投与は禁忌とせず、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等、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。

4 効能又は効果に関連する使用上の注意欄

4.1 効能又は効果に関連する使用上の注意の案

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 600 mg/日以上で、1 種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む）を十分な期間（4 週間以上）投与しても反応がみられなかった^{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) 治療に反応が見られない: 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」の評点が3点以上の状態。

b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状が見られる状態。

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。

4.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠

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、本剤は他に治療上の選択肢のない患者にのみ使用されるべきであり、本剤を使用すべき患者を実際に選択するためには、具体的に定義した選択基準を提示する必要がある。そのため、日本臨床精神神経薬理学会の「クロザピン適応患者選択のためのガイドライン」に準じて、本剤が本剤以外に治療上の選択肢のない患者にのみ投与されるよう本剤の投与対象となる患者の基準を明記した。

5 用法及び用量に関連する使用上の注意欄

5.1 用法及び用量に関連する使用上の注意の案

- (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、精神症状の再燃等に注意すること。

5.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

- (1) 投与初期の漸増を行う時期に血圧低下、痙攣発作等の副作用発現が多く報告されているので、慎重に用量漸増を行うよう注意を喚起するため設定した。
- (2) 十分な臨床効果が得られた場合には、副作用発現の危険性を考慮し、患者ごとに必要とされる本剤の最小有効量を慎重に検討し、患者ごとに投与量を設定する必要があることから、注意を喚起するために設定した。
- (3) 他の抗精神病薬でも本剤と同様の副作用が発現することが知られており、本剤との併用により副作用発現の危険性が増すことが考えられるため、本剤は原則として単剤で投与するよう注意を喚起するため設定した。
- (4) 本剤は原則として単剤で投与すべきであることから、本剤投与前に前治療薬である他の抗精神病薬を投与している患者においては、他の抗精神病薬を漸減し、投与を中止した後で本剤の投与を行うよう注意を喚起した。しかし、他の抗精神病薬を漸減中、精神症状の悪化等で本剤投与開始前に他の抗精神病薬を中止できない場合には、他の抗精神病薬の漸減と並行して本剤を漸増することになるが、そのような場合でも、副作用の発現を最小限にするため、他の抗精神病薬は4週間以内に中止するよう注意を喚起した。
- (5) 休薬後の再投与においても、漸増時と同様に副作用発現の危険性が増すと考えられるので、2日以上休薬後に再開する場合には、休薬前の投与量で再開するのではなく、治療開始時と同様に低用量から慎重に投与量を設定し直すよう注意を喚起した。
- (6) 本剤の投与を中止すると精神症状が再燃する可能性があるため、投与終了に際しては2週間以上かけて用量を漸減するよう注意を喚起した。また、副作用発現等のために急に投与を中止する場合には、患者の状態を十分観察するよう注意を喚起した。

6 慎重投与欄

6.1 慎重投与の案

- (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。〕
（【警告】，「2.重要な基本的注意」，「4.副作用(1)重大な副作用」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) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 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。〕（【警告】，「2.重要な基本的注意」，「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (8) 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) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）

6.2 慎重投与の案の設定根拠

- (1) 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者では，無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられることから，慎重投与に設定した。
- (2) 痙攣性疾患のある患者，もしくはこれらの既往歴のある患者では，本剤の投与により痙攣が誘発されることが考えられることから，慎重投与に設定した。
- (3) 本剤の投与による心・血管疾患の悪化及び一過性の血圧低下が報告されているので，心・血管疾患，低血圧又はそれらの疑いのある患者では症状が悪化するおそれがあることから，慎重投与に設定した。
- (4) 本剤の投与による腎機能障害が報告されているので，軽度から中等度の腎機能障害の患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- (5) 本剤の投与による肝機能障害が報告されているので，軽度から中等度の肝機能障害の患者では症状が悪化するおそれがあることから，慎重投与に設定した。
- (6) 前立腺肥大又は閉塞隅角緑内障のある患者では，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ことから，慎重投与に設定した。

- (7) 本剤の投与による高血糖が報告されており、糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子のある患者では、血糖値上昇のリスクが高まるおそれがあることから、慎重投与に設定した。
- (8) 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では、本剤の中枢神経抑制作用によってアルコール又は薬物の依存・乱用の状態を悪化させるおそれがあることから、慎重投与に設定した。
- (9) 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。

7 重要な基本的注意欄

7.1 重要な基本的注意の案

- (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。（【警告】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 $2,000/\text{mm}^3$ 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 $3,000/\text{mm}^3$ 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。
 - 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血液内科医に連絡し、下表の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度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。〕（【禁忌】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 週間未満の場合には、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 未満 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 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週 2 回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000 未満	又は 1,500 未満	直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。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。（【警告】，「4.副作用(1)重大な副作用」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。（【警告】，【原則禁忌】，「1. 慎重投与」「4. 副作用(1)重大な副作用」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、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。（【警告】，【原則禁忌】，「1. 慎重投与」「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (7) 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) 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) 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。
- (10) 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。（【警告】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。
- (11) 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。

- (12) 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。

7.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

- (1) 本剤の投与に際しては、投与後の重篤な副作用発現の予防及び発現時の早急な対応のために、事前に医療機関、薬局、医療従事者及び患者の CPMS への登録を必須とし、投与開始後も継続的に本剤による治療の有益性を検討し、本剤の投与の要否を確認する必要があることから、本剤の適正使用の観点で記載した。
- (2) 本剤の投与による好中球減少症等の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 に規定した白血球数及び好中球数の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) 感染症又は発熱、咽頭痛等の感冒様症状といった感染の徴候の発現は、無顆粒球症、好中球減少症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ため、患者又は代諾者に対して注意を促すとともに、血液検査を行うよう注意を喚起した。
- (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、患者の状態を注意深く観察し、早期に適切な処置を行うよう、具体的な観察項目を例示して注意を喚起した。
- (5) 外国での本剤投与例及び国内での同種同効薬投与例において報告のある、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の発現防止のため、本剤投与に際しては、CPMS に準拠して適切な頻度で血糖値測定を実施し、臨床症状の十分な観察を行って高血糖の徴候・症状に注意するとともに、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）と連携して適切な対応をとることが重要であるため、警告と同様に本項においても注意を喚起した。また、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対して本剤の安易な投与を避けることが重要であることから、注意を喚起するために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本剤が投与されるよう設定した。さらに、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うよう注意を喚起した。
- (6) 本剤投与に際しては、本剤の有効性及び危険性、定期的な血液検査の必要性等を文書によって患者又は代諾者に十分説明した上で本剤を投与するよう、文書による同意取得を必須として、警告と同様に本項においても注意を喚起した。また、患者及び代諾者に対し、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の副作用が発現する可能性があることをあらかじめ十分に説明するとともに、本剤投与中は耐糖能異常に関する何らかの異常に十分に注意し、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に指導するよう注意を喚起した。

- (7) 体重増加があらわれることがあり、このような場合、糖尿病の発症リスクが上昇するため、肥満の徴候など患者の状態に十分注意し、早期に適切な処置が行えるよう注意を喚起した。
- (8) 肝機能障害のある患者に投与する場合、肝機能が更に悪化するおそれがあるため、定期的な肝機能検査の実施、肝機能障害発現時の具体的症状を例示し、早期に適切な処置が行えるよう注意を喚起した。
- (9) 本剤の中枢神経抑制作用により、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、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意を喚起した。
- (10) 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的有用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、感染症の徴候等の血液障害に関連する症状がみられた場合には直ちに主治医に相談することなどを患者又は代諾者に十分説明するよう注意を喚起した。
- (11) 好酸球増加症があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、早期に適切な処置を行うよう、具体的な基準値を示して注意を喚起した。
- (12) 血小板減少症があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、早期に適切な処置を行うよう、具体的な基準値を示して注意を喚起した。

8 相互作用欄

8.1 相互作用の案

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 (CYP 1A2, 3A4) で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。
持効性抗精神病剤	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 ノルアドレナリン	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。

(赤枠)

(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可能性が考えられる。
ベンゾジアゼピン系薬剤	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強するおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。
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	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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 を誘導する薬剤 オメプラゾール ニコチン（喫煙）等	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	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	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。	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。

8.2 相互作用の案の設定根拠

本剤の投与による重篤な血液障害が報告されているので、骨髓機能を抑制する薬剤、放射線療法及び化学療法を併用禁忌とするとともに、副作用発現に対し速やかに対応できない持効性抗精神病剤、重篤な血圧低下を起こすおそれがあるアドレナリン作動薬についても併用禁忌に設定した。本剤は、主に代謝酵素チトクローム P450（CYP1A2, 3A4）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。さらに、本剤の薬理作用により効果が増強又は減弱される可能性のある薬剤についても例示し、同様に併用する場合には用量に留意して慎重に投与するなど注意するよう併用注意に設定した。

9 副作用欄

9.1 副作用の案

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%）、 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。

(1) 重大な副作用

- 1) **無顆粒球症（5%未満）、好中球減少症、白血球減少症**（いずれも 5%以上）：無顆粒球症、好中球減少症、白血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。（【警告】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **心筋炎、心筋症、心膜炎**（いずれも頻度不明）、**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。（【警告】、「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **高血糖（5%以上）、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**（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。（【警告】、【原則禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照）

- 4) **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，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている。
- 5) **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。
- 6) **起立性低血圧**（5%以上），**失神**（頻度不明），**循環虚脱**（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。
- 7) **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。
- 8) **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。
- 9) **腸閉塞，麻痺性イレウス**（いずれも頻度不明）：本剤の抗コリン作用により腸閉塞，麻痺性イレウスがあらわれることがあるので，このような場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) 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, 高トリグリセリド血症	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, 霧視	傾眠, めまい, 頭痛	鎮静
錐体外路症状	—	流涎過多, 振戦, アカシジア, 構語障害, 遅発性ジスキネジア	筋固縮
心障害	不整脈	頻脈, 心電図変化	—
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	—	—
消化器系障害	口内乾燥	便秘, 悪心, 嘔吐, 消化不良	嚥下障害, 耳下腺腫大
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	—	—	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	—	—
全身障害	—	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	—

9.2 副作用の案の設定根拠

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概要として本項の文頭に記載した。

「重大な副作用」については、本剤投与により特に注意が必要と考えられる副作用を列挙し、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。「重大な副作用」、「その他の副作用」の記載にあたっては、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及び外国での臨床試験、市販後の使用経験に基づいて CCDS(BPI)に記載されている副作用を記載し、同種同効薬の記載も参考に設定した。また、副作用の発現頻度は、国内臨床試験の結果に基づき 5%を区切りとし、国内臨床試験において発現が認められなかった副作用については頻度不明として記載した。なお、不安・焦燥・興奮については、CCDS(BPI)に記載されている激越をより理解しやすい用語に変換した。

10 高齢者への投与欄

10.1 高齢者への投与の案

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。

10.2 高齢者への投与の案の設定根拠

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう、本項にて注意を喚起した。

11 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄

11.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の案

- (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 40 mg/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、40 mg/kg/日、経口）及び流産（ウサギ、40 mg/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。〕

11.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠

- (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，これらは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。また，本剤の投与による催奇形性は認められていない。妊娠又は妊娠の可能性のある患者に対する本剤の投与は，安全性が確立されていないが，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，このような患者への投与は禁忌とせず，本剤の投与が必要な患者に対しては，投与できるよう本項に設定した[CTD1.6「外国における使用状況等に関する資料」，CTD2.4「非臨床試験の概括評価」]。
- (2) ラットでの乳汁移行試験において本剤が乳汁中に移行することが報告されているので，授乳中の患者に本剤を投与する場合は，授乳を避けることを患者に説明するよう設定した。

12 小児等への投与欄

12.1 小児等への投与の案

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）。

12.2 小児等への投与の案の設定根拠

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されていないことから設定した。

13 過量投与欄

13.1 過量投与の案

徴候、症状：

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

自律神経系：流涎過多，散瞳，霧視，体温調節異常

循環器：低血圧，虚脱，頻脈，不整脈

呼吸器：嚥下性肺炎，呼吸困難，呼吸抑制，呼吸不全

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。〕

13.2 過量投与の案の設定根拠

CCDS(BPI)の「4.9.過量投与」の記載に準拠して設定し，過量投与時にみられた症状を例示するとともに具体的な処置方法について説明した [CTD1.6「外国における使用状況に関する資料」]。海外で認められた故意又は過失による過量服用事例では，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 100 ng/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に注意深く観察するよう本項にて記載した。

14 適用上の注意欄

14.1 適用上の注意の案

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。）

14.2 適用上の注意の案の設定根拠

日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

15 その他の注意欄

15.1 その他の注意の案

- (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。

15.2 その他の注意の案の設定根拠

- (1) 外国の臨床試験において本剤を除く 4 つの非定型抗精神病薬に認められた傾向について、米国食品医薬品局(FDA)は、すべての非定型抗精神病薬の製造業者に対して、死亡率増加の危険性及び認知症に関連した精神症状を有する高齢患者に対する投与は適応外であることを警告(Boxed Warning)に記載するよう要求した。本剤に関するデータは得られていないが、重要な所見であることから、米国の添付文書及び同種同効薬の記載内容に準じて本項に外国臨床試験の知見について記載した[CTD1.6「外国における使用状況に関する資料」、CTD1.7「同種同効品一覧表」]。また、同様に、認知症に関連した精神症状を有する高齢患者を対象に実施された外国の疫学調査で、非定型抗精神病薬投与と死亡リスク増加との関連が示唆されていることから、同種同効薬の記載内容に準じて外国での疫学調査の知見について記載した。
- (2) 外国において本剤を投与された患者における原因不明の死亡例が報告されていることから記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

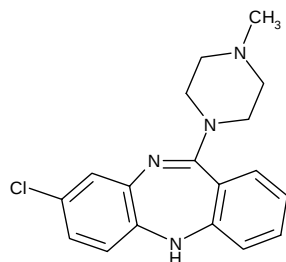
1 医薬品一般的名称 (JAN)

医薬品一般的名称については、2003 年 8 月 7 日付通知（薬食審査発第 0807001 号）により、以下のとおり公表された。

日本名： クロザピン

英 名： Clozapine

構造式：





薬食審査発第 0807001 号
平成 15 年 8 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めたので、御了知の上、別表 3 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

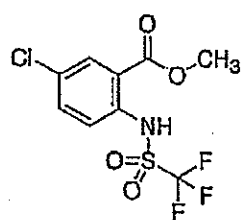
別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているもの又は I S O 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものである。

別表1

登録番号 : 14-1-A1

JAN (日本名) : アミドフルメト

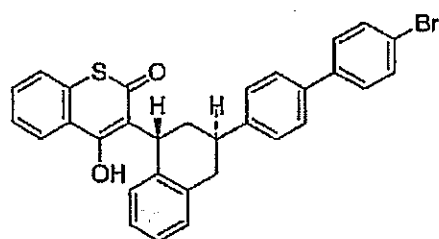
JAN (英名) : Amidoflumet



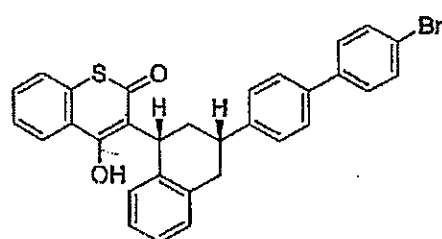
登録番号 : 14-1-A2

JAN (日本名) : ジフェチアロール

JAN (英名) : Difethiarol



及び鏡像異性体



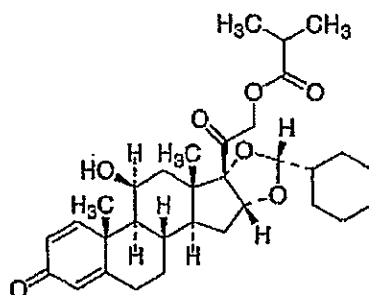
及び鏡像異性体

別表 2

登録番号 : 14-4-B1

JAN (日本名) : シクレソニド

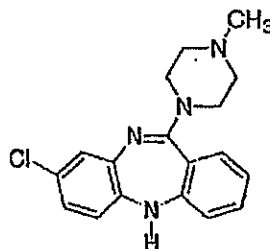
JAN (英名) : Ciclesonide



登録番号 : 14-4-B2

JAN (日本名) : クロザピン

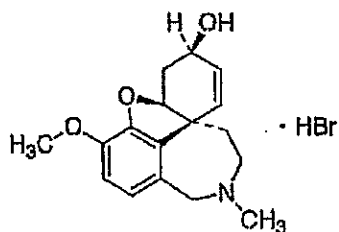
JAN (英名) : Clozapine



登録番号 : 14-4-B3

JAN (日本名) : 臭化水素酸ガランタミン

JAN (英名) : Galantamine Hydrobromide



登録番号 : 14-4-B4

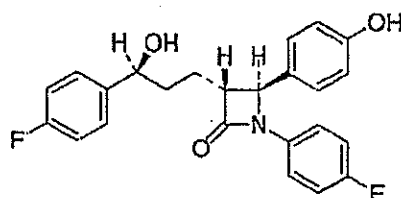
JAN (日本名) : ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)

登録番号 : 14-4-B5

JAN (日本名) : エゼチミブ

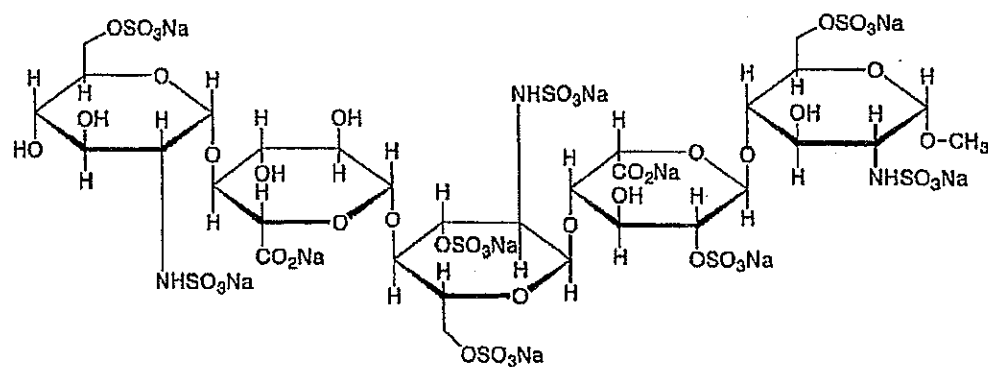
JAN (英名) : Ezetimibe



登録番号 : 14-4-B6

JAN (日本名) : フォンダパリヌクスナトリウム

JAN (英名) : Fondaparinux Sodium



登録番号 : 14-4-B7

JAN (日本名) : アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Agalsidase Alfa (Genetical Recombination)

別表 3

[変更前]

[変更後]

平成 11 年 12 月 24 日医薬審発第 1836 号

11-2-A1

セロドシン

selodosin

シロドシン

Silodosin

VOL. 24, No.1

JANUARY 1970

WHO CHRONICLE

Deafness in the world today

The biochemistry of mental disorders

Ischaemic heart disease registers

Five years of research on tuberculosis

Rheumatic heart disease: prevention and control



WORLD HEALTH ORGANIZATION

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

RECOMMENDED INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (Rec. I.N.N.): LIST 10²

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formula
acedapsonum acedapsone	4', 4'''-sulfonylbis[acetanilide] $C_{16}H_{16}N_2O_4S$
acequinolinum acequinoline	7-methoxy-2,4-dimethyl-3-quinolyl methyl ketone $C_{14}H_{15}NO_2$
acidum arsanilicum arsanilic acid	<i>p</i> -aminobenzenearsonic acid $C_6H_7AsNO_3$
acidum bensuldazicum bensuldazic acid	5-benzylidihydro-6-thioxo-2 <i>H</i> -1,3,5-thiadiazine-3(4 <i>H</i>)-acetic acid $C_{12}H_{11}N_2O_2S_2$
acidum difenoxilicum difenoxilic acid	1-(3-cyano-3,3-diphenylpropyl)-4-phenylisonipecotic acid $C_{26}H_{26}N_2O_2$
acidum etidronicum etidronic acid	(1-hydroxyethylidene)diphosphonic acid $C_2H_6O_7P_2$
acidum fenafticum fenaftic acid	1-(diethylcarbamoyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-6,6-dimethyl-8-oxo-3-phenyl-2-naphthoic acid $C_{24}H_{21}NO_4$
acidum fenclozicum fenclozic acid	2-(<i>p</i> -chlorophenyl)-4-thiazoleacetic acid $C_{11}H_8ClNO_2S$
acidum flavodicum flavodic acid	[(4-oxo-2-phenyl-4 <i>H</i> -1-benzopyran-5,7-diyl)dioxy]diacetic acid $C_{18}H_{14}O_8$
acidum gamolenicum gamolenic acid	(<i>Z,Z,Z</i>)-6,9,12-octadecatrienoic acid $C_{18}H_{30}O_2$
acidum hopantenicum hopantenic acid	D-(+)-4-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyramido)butyric acid $C_{10}H_{19}NO_5$
acidum locarmicum locarmic acid	5,5'-(adipoyldiimino)bis[2,4,6-triiodo- <i>N</i> -methylisophthalamic acid] $C_{24}H_{20}I_6N_4O_8$
acidum lotrizoicum lotrizoic acid	2,4,6-triiodo-3-[2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]-ethoxy]acetamido]benzoic acid $C_{18}H_{24}I_3NO_8$

¹ Off. Rec. Wld Hlth Org., 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 135; *WHO Chronicle* 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463; 1969, 23, 490.

**Recommended International
Non-Proprietary Name
(Latin, English)**

**Chemical Name or Description
and Molecular Formula**

carbifenum carbifene	2-ethoxy- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[2-(methylphenethylamino)ethyl]-2,2-diphenyl- acetamide $C_{22}H_{24}N_2O_2$
carbofenotionum carbofenotion	5-[[<i>p</i> -chlorophenyl]thio]methyl] <i>O,O</i> -diethyl phosphorodithioate $C_{11}H_{16}ClO_2PS_2$
carpronil chloridum carpronium chloride	(3-carboxypropyl)trimethylammonium chloride, methyl ester $C_4H_{10}ClNO_2$
cellaburatum cellaburate	cellulose acetate butyrate
chromocarbum chromocarb	4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzopyran-2-carboxylic acid $C_{15}H_8O_4$
cicliomenolum cicliomenol	2-cyclohexyl-4-iodo-3,5-xenol $C_{14}H_{18}IO$
cinoxatum cinoxate	2-ethoxyethyl <i>p</i> -methoxycinnamate $C_{14}H_{18}O_4$
ciproquinatum ciproquinat	ethyl 6,7-bis(cyclopropylmethoxy)-4-hydroxy-3-quinolinecarboxylate $C_{28}H_{23}NO_5$
clemastinum clemastine	(+)-2-[2-[(<i>p</i> -chloro- α -methyl- α -phenylbenzyl)oxy]-ethyl]-1-methyl- pyrrolidine $C_{21}H_{24}ClNO$
clofenvinfosum clofenvinfos	2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl)vinyl diethyl phosphate $C_{12}H_{14}Cl_3O_4P$
clonazepamum clonazepam	5-(<i>o</i> -chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one $C_{15}H_{10}ClN_2O_3$
clonixerilum clonixeril	2,3-dihydroxypropyl 2-(3-chloro- <i>o</i> -toluidino)nicotinate $C_{16}H_{17}ClN_2O_4$
clonixinum clonixin	2-(3-chloro- <i>o</i> -toluidino)nicotinic acid $C_{13}H_{11}ClN_2O_2$
clorgilinum clorgiline	<i>N</i> -[3-(2,4-dichlorophenoxy)propyl]- <i>N</i> -methyl-2-propynylamine $C_{12}H_{15}Cl_2NO$
clorterminum clortermine	<i>o</i> -chloro- α,α -dimethylphenethylamine $C_{10}H_{14}ClN$
closiraminum closiramine	8-chloro-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-6,11-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[5,6]- cyclohepta[1,2- <i>b</i>]pyridine $C_{18}H_{21}ClN_2$
clotestibolum clotestibol	4-chloro-17 β -hydroxyandrost-4-en-3-one $C_{19}H_{27}ClO_2$
clozapinum clozapine	8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]diazepine $C_{18}H_{18}ClN_4$
cofisatinum cofisatin	3,3-bis(<i>p</i> -hydroxyphenyl)-2-indolinone 3,7,12-trioxo-5 β -cholan-24-oic acid diester $C_{58}H_{79}NO_{11}$
colestipolum colestipol	tetraethylenepentamine polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane
delmadinonum delmadinone	6-chloro-17-hydroxypregna-1,4,6-triene-3,20-dione $C_{21}H_{23}ClO_3$
demoxepamum demoxepam	7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one 4-oxide $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$
demoxytocinum demoxytocin	1-(3-mercaptopropionic acid)-oxytocin $C_{43}H_{65}N_{11}O_{12}S_2$
dexbenzetimidum dexbenzetimide	(+)-2-(1-benzyl-4-piperidyl)-2-phenylglutarimide $C_{23}H_{28}N_2O_2$

VOL. 23, No.1

JANUARY 1969

WHO CHRONICLE

WHO's influence on the control of biologicals

The world's first international health organization

Cytogenetics of disease vectors

The teaching of the basic medical sciences

Research in occupational health



WORLD HEALTH ORGANIZATION

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

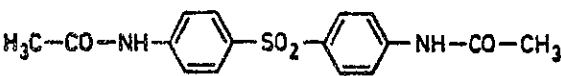
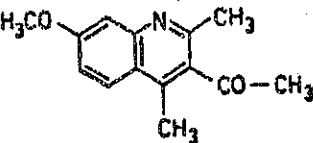
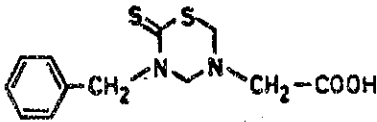
In accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following names are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Nonproprietary Names.

Comments on, or formal objections to, the

proposed names may be forwarded by any person to the Pharmaceuticals unit of the World Health Organization within four months of the date of their publication in the *WHO Chronicle*.

The inclusion of a name in the lists of proposed international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

PROPOSED INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (*Prop. I.N.N.*): LIST 22²

Proposed International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
acedapsonum acedapsone	4', 4'''-sulfonylbis[acetanilide] $C_{17}H_{15}N_2O_5S$ 
acequinolinum acequinoline	7-methoxy-2,4-dimethyl-3-quinolyl methyl ketone $C_{17}H_{15}NO_2$ 
acidum bensuldazicum bensuldazic acid	5-benzylidihydro-6-thioxo-2H-1,3,5-thiadiazine-3(4H)-acetic acid $C_{12}H_{11}N_2O_2S_2$ 

¹ See Annex, p. 447.

² Other lists of proposed international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1953, 7, 299; 1954, 8, 216, 313; 1956, 10, 28; 1957, 11, 231; 1958, 12, 102; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 105, 152; 1960, 14, 168, 244; 1961, 15, 314; 1962, 16, 385; 1963, 17, 389; 1964, 18, 433; 1965, 19, 446; 1966, 20, 216; 1967, 21, 70, 478; 1968, 22, 112, 407; 1969, 23, 183.

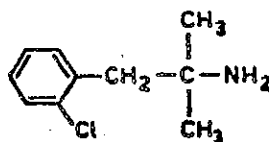
Lists of recommended international nonproprietary names were published in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463.

**Proposed International
Nonproprietary Name
(Latin, English)**

**Chemical Name or Description,
Molecular and Graphic Formulae**

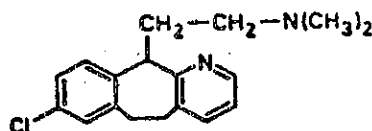
lorterminum
lortermine

α -chloro- α,α -dimethylphenethylamine
 $C_{10}H_{11}ClN$



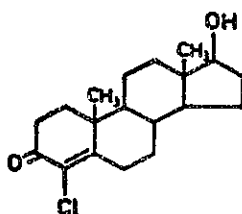
losiraminum
losiramine

8-chloro-11-[2-(dimethylamino)ethyl]-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-
cyclohepta[1,2-b]pyridine
 $C_{17}H_{21}ClN_2$



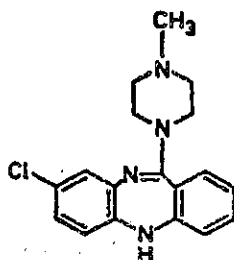
lostebolum
lostebol

4-chloro-17 β -hydroxyandrost-4-en-3-one
 $C_{19}H_{27}ClO_2$



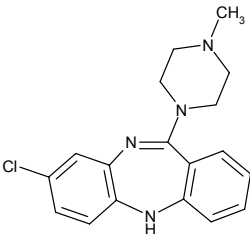
clozapinum
clozapine

8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine
 $C_{18}H_{17}ClN_4$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	【日本名】 8-クロロ-11-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ジベンゾ^a[b, e][1, 4]ジアゼピン 【英 名】 8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine
構 造 式	
効能・効果	治療抵抗性統合失調症
用法・用量	通常，成人にはクロザピンとして初日は 12.5mg（25mg 錠の半分），2 日目は 25mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 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 日以上の間隔をあけ，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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：クロザピン 製剤：クロザリル錠 25mg （1 錠中，クロザピンとして 25mg 含有） クロザリル錠 100mg （1 錠中，クロザピンとして 100mg 含有）

毒 性	急 性						
	LD ₅₀ (mg/kg)						
	投与経路		経 口		腹腔内	静脈内	
	マウス	雌	210		90 (雌+雄)	44.9	
		雄	190			47.4	
	投与経路		経 口		筋肉内	静脈内	
	ラット	雌	325		228	58	
		雄	225		198	(雌+雄)	
	モルモット	雌	510		-	-	
		雄	681		-	-	
	イヌ	雌+雄	145.2		-	-	
	慢 性						
		動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		ラット	26 週	経口	1, 10, 20, 40	1	体重増加抑制, 自発運動減少, 過敏, 流涙, 流涎, 小葉中心性肝細胞肥大
	イヌ	26 週	経口	3, 10, 20→30	3	体重増加, 自発運動減少, 運動失調, 眼瞼下垂, 流涎, 皮毛湿潤, 流涙, 結膜充血, 胆嚢及び腎臓のリポフスチン沈着	
副 作 用	副作用*発現率 98.7% (76 例／77 例)						
	副作用*の種類				発現率 例数		
	傾眠				63.6% (49 例)		
	流涎過多				46.8% (36 例)		
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加				33.8% (26 例)		
	白血球数増加				33.8% (26 例)		
	便秘				33.8% (26 例)		
*: 臨床検査値異常を含む							
会 社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：製造販売（輸入）						

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	9
3 第 5 部	20

1 第3部

表 題	巻番号	添付資料番号
3.1 第3部目次	4	3.1
3.2 データ又は報告書	4	3.2
3.2.S 原薬	4	3.2.S
3.2.S.1 一般情報	4	3.2.S.1
3.2.S.1.1 名称	4	3.2.S.1.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Nomenclature [3000452_S11_NOMC_975_1]	4	3.2.S.1.1
3.2.S.1.2 構造	4	3.2.S.1.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Structure [3000452_S12_STRU_975_1]	4	3.2.S.1.2
3.2.S.1.3 一般特性	4	3.2.S.1.3
ノバルティス ファーマ株式会社 一般特性 【添付資料 5.3.1.4-1 にも添付】	4	3.2.S.1.3
3.2.S.2 製造	4	3.2.S.2
3.2.S.2.1 製造業者	4	3.2.S.2.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Manufacturers [3000452_S21_M_392_2]	4	3.2.S.2.1
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	4	3.2.S.2.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Description of manufacturing process and process controls [3000452_S22_M_392_1]	4	3.2.S.2.2
3.2.S.2.3 原材料の管理	4	3.2.S.2.3
Novartis Pharma AG, Switzerland Control of materials [3000452_S23_M_392_1]	4	3.2.S.2.3
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	4	3.2.S.2.4
Novartis Pharma AG, Switzerland Control of critical steps and intermediates [3000452_S24_M_392_2]	4	3.2.S.2.4
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価	4	3.2.S.2.5
Novartis Pharma AG, Switzerland Process validation [3000452_S25_M_975_1]	4	3.2.S.2.5

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	4	3.2.S.2.6
Novartis Pharma AG, Switzerland Manufacturing process development [3000452_S26_M_392_1]	4	3.2.S.2.6
3.2.S.3 特性	4	3.2.S.3
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	4	3.2.S.3.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Elucidation of structure and other characteristics [3000452_S31_ELSI_540_1]	4	3.2.S.3.1
3.2.S.3.2 不純物	4	3.2.S.3.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Impurities and comparative impurity profiles [3000452_S32_M_392_2]	4	3.2.S.3.2
3.2.S.4 原薬の管理	4	3.2.S.4
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	4	3.2.S.4.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Specification [3000452_S41_M_975_2]	4	3.2.S.4.1
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	4	3.2.S.4.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Analytical procedures [3000452_S42_M_975_1]	4	3.2.S.4.2
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	4	3.2.S.4.3
Novartis Pharma AG, Switzerland Validation of analytical procedures [3000452_S43_M_975_3]	4	3.2.S.4.3
3.2.S.4.4 ロット分析	4	3.2.S.4.4
Novartis Pharma AG, Switzerland Batch analysis [3000452_S44_M_392_3]	4	3.2.S.4.4
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	4	3.2.S.4.5
Novartis Pharma AG, Switzerland Justification of specification [3000452_S45_M_392_1]	4	3.2.S.4.5
3.2.S.5 標準品又は標準物質	4	3.2.S.5
Novartis Pharma AG, Switzerland Reference standard [3000452_S50_M_392_1]	4	3.2.S.5
3.2.S.6 容器及び施栓系	4	3.2.S.6
Novartis Pharma AG, Switzerland Container closure system [3000452_S60_COIS_540_1]	4	3.2.S.6

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.S.7 安定性	4	3.2.S.7
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	4	3.2.S.7.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Stability summary and conclusion [3000452_S71_M_392_2]	4	3.2.S.7.1
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	4	3.2.S.7.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Stability commitment [3000452_S72_M_392_1]	4	3.2.S.7.2
3.2.S.7.3 安定性データ	4	3.2.S.7.3
Novartis Pharma AG, Switzerland Stability data [3000452_S73_M_392_2]	4	3.2.S.7.3
3.2.P 製剤	4	3.2.P
3.2.P.1 製剤及び処方	4	3.2.P.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Description and composition of the drug product [2600799_P1_COMP_540_1]	4	3.2.P.1-1
Novartis Pharma AG, Switzerland Description and composition of the drug product [2600781_P1_COMP_540_1]	4	3.2.P.1-2
3.2.P.2 製剤開発の経緯	4	3.2.P.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Pharmaceutical development [2600799_P2_DEVP_540_2]	4	3.2.P.2-1
ノバルティス ファーマ株式会社 25 mg 錠と 100 mg 錠の生物学的同等性評価のための溶出試験に関する資料	4	3.2.P.2-2
ノバルティス ファーマ株式会社 25 mg 錠：国内臨床試験使用製剤と申請製剤の生物学的同等性評価のための溶出試験に関する資料	4	3.2.P.2-3
ノバルティス ファーマ株式会社 100 mg 錠：国内臨床試験使用製剤と申請製剤の生物学的同等性評価のための溶出試験に関する資料	4	3.2.P.2-4
3.2.P.2.1 製剤成分	4	3.2.P.2.1
添付資料 3.2.P.2 参照	—	—
3.2.P.2.2 製剤	4	3.2.P.2.2
添付資料 3.2.P.2 参照	—	—
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	4	3.2.P.2.3
添付資料 3.2.P.2 参照	—	—
3.2.P.2.4 容器及び施栓系	4	3.2.P.2.4
添付資料 3.2.P.2 参照	—	—

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	4	3.2.P.2.5
添付資料 3.2.P.2 参照	—	—
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	4	3.2.P.2.6
添付資料 3.2.P.2 参照	—	—
3.2.P.3 製造	4	3.2.P.3
3.2.P.3.1 製造者	4	3.2.P.3.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Manufacturers [2600799_P31_M_392_1]	4	3.2.P.3.1
3.2.P.3.2 製造処方	4	3.2.P.3.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Batch formula [2600799_P32_M_392_1]	4	3.2.P.3.2
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	4	3.2.P.3.3
Novartis Pharma AG, Switzerland Description of manufacturing process and process controls [2600799_P33_M_392_3]	4	3.2.P.3.3
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	4	3.2.P.3.4
Novartis Pharma AG, Switzerland Controls of critical steps and intermediates [2600799_P34_M_392_2]	4	3.2.P.3.4
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価	4	3.2.P.3.5
Novartis Pharma AG, Switzerland Process validation and/or evaluation [2600799_P35_PVAL_540_1]	4	3.2.P.3.5-1
Novartis Pharma AG, Switzerland Process validation and/or evaluation [2600781_P35_PVAL_540_1]	4	3.2.P.3.5-2
3.2.P.4 添加剤の管理	4	3.2.P.4
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	4	3.2.P.4.1
Novartis Pharma AG, Switzerland Control of excipients [2600799_P41_EXIP_540_1]	4	3.2.P.4.1
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	4	3.2.P.4.2
Novartis Pharma AG, Switzerland (Excipient) analytical procedures [2600799_P42_M_392_1]	4	3.2.P.4.2
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	4	3.2.P.4.3
Novartis Pharma AG, Switzerland (Excipient) validation of analytical procedures [2600799_P43_M_392_1]	4	3.2.P.4.3

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性	4	3.2.P.4.4
Novartis Pharma AG, Switzerland Justification of specifications (excipients) [2600799_P44_EXJS_540_1]	4	3.2.P.4.4
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	4	3.2.P.4.5
Novartis Pharma AG, Switzerland Excipients of human and animal origin [2600799_P45_EXOR_967_1]	4	3.2.P.4.5
3.2.P.4.6 新規添加剤	4	3.2.P.4.6
添付資料 3.2.P.4.1 参照	—	—
3.2.P.5 製剤の管理	4	3.2.P.5
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	4	3.2.P.5.1
添付資料 3.2.P.5.6 参照	—	—
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	4	3.2.P.5.2
添付資料 3.2.P.5.6 参照	—	—
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	4	3.2.P.5.3
ノバルティス ファーマ株式会社 試験方法の検討及び分析法バリデーションに関する資料 【添付資料 5.3.1.4-2 にも添付】	4	3.2.P.5.3
3.2.P.5.4 ロット分析	4	3.2.P.5.4
Novartis Pharma AG, Switzerland Batch analysis [2600799_P54_M_392_1]	4	3.2.P.5.4-1
Novartis Pharma AG, Switzerland Batch analysis [2600781_P54_M_392_1]	4	3.2.P.5.4-2
3.2.P.5.5 不純物の特性	4	3.2.P.5.5
Novartis Pharma AG, Switzerland Characterization of impurities [2600799_P55_M_392_1]	4	3.2.P.5.5
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	4	3.2.P.5.6
ノバルティス ファーマ株式会社 製剤の規格及び試験方法に関する資料	4	3.2.P.5.6-1
ノバルティス ファーマ株式会社 質量偏差試験及び含量均一性試験の判定値の再計算に関する資料	4	3.2.P.5.6-2
3.2.P.6 標準品又は標準物質	4	3.2.P.6
添付資料 3.2.S.5 参照	—	—
3.2.P.7 容器及び施栓系	4	3.2.P.7
ノバルティス ファーマ株式会社 容器及び施栓系	4	3.2.P.7

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.8 安定性	4	3.2.P.8
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	4	3.2.P.8.1
ノバルティス ファーマ株式会社 安定性のまとめ及び結論	4	3.2.P.8.1
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	4	3.2.P.8.2
ノバルティス ファーマ株式会社 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	4	3.2.P.8.2
3.2.P.8.3 安定性データ	4	3.2.P.8.3
ノバルティス ファーマ株式会社 安定性データ	4	3.2.P.8.3
3.2.A その他	4	3.2.A
3.2.A.1 製造施設及び設備	4	3.2.A.1
該当資料なし	—	—
3.2.A.2 外来性感染物質の安全性評価	4	3.2.A.2
Novartis Pharma AG, Switzerland Adventitious agents safety evaluation [2600799_A2_392_1]	4	3.2.A.2
3.2.A.3 添加剤	4	3.2.A.3
該当資料なし	—	—
3.2.R 各極の要求資料	4	3.2.R
該当資料なし	—	—
3.3 参考文献	4	3.3
該当資料なし	—	—

2 第4部

表 題	巻番号	添付資料番号
4.1 第4部目次	5	4.1
4.2 試験報告書	5	4.2
4.2.1 薬理試験	5	4.2.1
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	5	4.2.1.1
[Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al (1996)] Lilly Corporate Center, USA Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharmacol; 14: 87-96	5	4.2.1.1-1 参考資料
[Bruhwyler J, Liegeois JF, Bergman J, et al (1997)] Therabel Research SA, Belgium JL13, a pyridobenzoxazepine compound with potential atypical antipsychotic activity: a review of its behavioural properties. Pharmacol Res; 36: 255-64	5	4.2.1.1-2 参考資料
[Rigdon GC, Norman MH, Cooper BR, et al (1996)] Glaxo Wellcome Inc, USA 1192U90 in animal tests that predict antipsychotic efficacy, anxiolysis, and extrapyramidal side effects. Neuropsychopharmacol; 15: 231-42	5	4.2.1.1-3 参考資料
[Moore NA, Tye NC, Axton MS, et al (1992)] Eli Lilly Co, UK The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. J Pharmacol Exp Ther; 262: 545-51	5	4.2.1.1-4 参考資料
[Corbett R, Camacho F, Woods AT, et al (1995)] Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Inc, USA Antipsychotic agents antagonize non-competitive <i>N</i> -methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. Psychopharmacol; 120: 67-74	5	4.2.1.1-5 参考資料
[Corbin AE, Meltzer LT, Ninteman FW, et al (2000)] Warner-Lambert Co, USA PD 158771, a potential antipsychotic agent with D2/D3 partial agonist and 5-HT _{1A} agonist actions. II. Preclinical behavioral effects. Neuropharmacol; 39: 1211-21	5	4.2.1.1-6 参考資料
[Arnt J (1995)] H. Lundbeck A/S, Denmark Differential effects of classical and newer antipsychotics on the hypermotility induced by two dose levels of D-amphetamine. Eur J Pharmacol; 283: 55-62	5	4.2.1.1-7 参考資料
[Okuyama S, Kawashima N, Chaki S, et al (1999)] Taisho Pharmaceutical Co, Japan A selective dopamine D ₄ receptor antagonist, NRA0160: a preclinical neuropharmacological profile. Life Sci; 65: 2109-25	5	4.2.1.1-8 参考資料
[Sanchez C, Arnt J, Dragsted N, et al (1991)] H. Lundbeck A/S, Denmark Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound. Drug Dev Res; 22: 239-50	5	4.2.1.1-9 参考資料
[Arnt J, Skarsfeldt T (1998)] H. Lundbeck A/S, Denmark Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. Neuropsychopharmacol; 18: 63-101	5	4.2.1.1-10 参考資料
[Shannon HE, Rasmussen K, Bymaster FP, et al (2000)] Eli Lilly Co, USA Xanomeline, an M ₁ /M ₄ preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice. Schizophr Res; 42: 249-59	5	4.2.1.1-11 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
[Tang AH, Franklin SR, Himes CS, et al (1997)] Pharmacia & Upjohn Inc, USA PNU-96415E, a potential antipsychotic agent with clozapine-like pharmacological properties. J Pharmacol Exp Therp; 281: 440-7	5	4.2.1.1-12 参考資料
[Casey DE (1993)] V. A. Medical Center, USA Serotonergic and dopaminergic aspects of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes in nonhuman primates. Psychopharmacol; 112: S55-9	5	4.2.1.1-13 参考資料
[Liegeois JF, Bruhwyler J, Hendrick JC, et al (2002)] University of Liège, Belgium Minimal effects of JL13, a pyridobenzoxazepine derivative with an antipsychotic potential, on circulating prolactin levels in male rats. Neurosci Lett; 319: 49-52	5	4.2.1.1-14 参考資料
[Bowden CR, Voina SJ, Woestenborghs R, et al (1992)] Janssen Research Foundation, USA Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion <i>in vivo</i> and in cultured pituitary cells <i>in vitro</i> . J Pharmacol Exp Therp; 262: 699-706	5	4.2.1.1-15 参考資料
[Rosengarten H, Quartermain D (2002)] New York University, USA The effect of chronic treatment with typical and atypical antipsychotics on working memory and jaw movements in three- and eighteen-month-old rats. Prog Neuro-Psychopharmacol Bio Psychiat; 26: 1047-54	5	4.2.1.1-16 参考資料
[Noda Y, Yamada K, Furukawa H, et al (1995)] Nagoya University, Japan Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine: a new model of schizophrenia. Br J Pharmacol; 116: 2531-7	5	4.2.1.1-17 参考資料
[Noda Y, Kamei H, Mamiya T, et al (2000)] Nagoya University, Japan Repeated phencyclidine treatment induces negative symptom-like behavior in forced swimming test in mice: imbalance of prefrontal serotonergic and dopaminergic functions. Neuropsychopharmacol; 23: 375-87	5	4.2.1.1-18 参考資料
[出村 信隆, 土山 道夫 (2003)] ノバルティス ファーマ株式会社 マウスの head twitch 反応による抗精神病薬の 5-HT ₂ 受容体拮抗作用の評価法—行動薬理学試験における留意点と自発運動活性の意義—. アニテクス; 15: 189-92	5	4.2.1.1-19 参考資料
 Clozapine およびその代謝物の head twitch 反応に対する作用 [2711]	5	4.2.1.1-20
[Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC (1994)] University of Ottawa, Canada Induction patterns of fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. J Pharmacol Exp Therp; 271: 1058-66	5	4.2.1.1-21 参考資料
[Robertson GS, Fibiger HC (1996)] University of Ottawa, Canada Effects of olanzapine on regional C-Fos expression in rat forebrain. Neuropsychopharmacol; 14: 105-10	5	4.2.1.1-22 参考資料
[Volonte M, Monferini E, Cerutti M, et al (1997)] Boehringer Ingelheim Italia SPA, Italy BIMG 80, a novel potential antipsychotic drug : evidence for multireceptor actions and preferential release of dopamine in prefrontal cortex. J Neurochem, 69: 182-90	5	4.2.1.1-23 参考資料
[Rex A. Voigt JP, Voits M, et al (1998)] Humboldt University, Germany Pharmacological evaluation of a modified open-field test sensitive to anxiolytic drugs. Pharmacol Biochem Behav; 59: 677-83	5	4.2.1.1-24 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
Urwylar S, Herrling PL, Sandoz Forschungsinstitut Bern AG, Switzerland Receptor profiles of three major metabolites of clozapine	5	4.2.1.1-25
White TG, Herrling PL, Sandoz Forschungsinstitut Bern AG, Switzerland The effects of clozapine and three of its metabolites on the behaviour of mice following intravenous administration, as measured by the primary observation test (pot) battery	5	4.2.1.1-26
4.2.1.2 副次の薬理試験	5	4.2.1.2
該当資料なし	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験	5	4.2.1.3
██████████ Sandoz Pharma Ltd, Switzerland Screening report: primary observation test/mouse	5	4.2.1.3-1
██████████ Novartis Pharma K.K., Japan Safety pharmacology study -effects on locomotor activity, anesthetic action, convulsions, analgesic action, body temperature, the isolated ileum contraction, gastrointestinal transit, and water and electrolyte metabolism- [4020]	5	4.2.1.3-2
██████████ Novartis Pharma K.K., Japan Safety pharmacology study -effects on cardiovascular and respiratory systems in anesthetized dogs- [4028]	5	4.2.1.3-3
██████████ Novartis Pharma K.K., Japan Exploratory study -effects on electrocardiogram in anesthetized dogs- [DP-1-R-██████████]	5	4.2.1.3-4
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	5	4.2.1.4
該当資料なし	—	—
4.2.2 薬物動態試験	5	4.2.2
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	5	4.2.2.1
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Pharmacology report: synthesis of 100-129 labeled with tritium in the piperazyl ring [Amendment No.1 to: Report DM1-5/24-██████████]	5	4.2.2.1-1
██████████ Sandoz, USA Synthesis of clozapine- ¹⁴ C labeled in the 11-position of the tricyclic moiety [DM-1-12/8-██████████]	5	4.2.2.1-2
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Synthesis of carbon-14 labeled clozapine [DM-1-3/24-██████████]	5	4.2.2.1-3
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Data sheet for radiolabelled compounds [PSC-DMPK Report CDH 84-34-83]	5	4.2.2.1-4
██████████ Novartis Pharma K.K., Japan A HPLC method for determination of SDZ LX 100-129 (clozapine) and its 5 metabolites in human plasma, human urine, rat plasma and dog plasma/ method validation [2] rat plasma [Final report amendment No.1 to Study No.: JCM#-██████████-005]	5	4.2.2.1-5

表 題	巻番号	添付資料番号
[Ma F, Lau CE (1998)] Rutgers University, USA Determination of clozapine and its metabolite, N-desmethylozapine, in serum microsamples by high-performance liquid chromatography and its application to pharmacokinetics in rats. J Chromatography B; 712: 193-8	5	4.2.2.1-6 参考資料
■■■■ Sandoz, USA A liquid chromatographic method for the determination of clozapine in plasma [DM-1-9/23, ■■■■] 【添付資料 5.3.1.4-3 にも添付】	5	4.2.2.1-7
■■■■ Novartis Pharma K.K., Japan A HPLC method for determination of SDZ LX 100-129 (Clozapine) and its 5 metabolites in human plasma, human urine, rat plasma and dog plasma/ method validation [3] dog plasma [Final report amendment No.1 to Study No.: JCM# ■■■■-005]	5	4.2.2.1-8
4.2.2.2 吸収	5	4.2.2.2
■■■■ Sandoz, USA 100-129- ³ H, absorption, blood level, distribution, and excretion in the mouse [DM-1-7/28, ■■■■]	5	4.2.2.2-1
■■■■ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Plasma concentrations, tissue distribution, and excretion after single and multiple oral doses of [¹⁴ C] clozapine in the rat [DM-1-12/16, ■■■■]	5	4.2.2.2-2
■■■■ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Clozapine- ¹⁴ C in the rabbit: absorption, blood levels, and excretion following single oral and intravenous doses [DM-1-4/30, ■■■■]	5	4.2.2.2-3
■■■■ Sandoz, USA 100-129- ³ H, absorption, blood level, and excretion in the rhesus monkey. Single and multiple dose administration [DM-1-8/24, ■■■■]	5	4.2.2.2-4
[Sun L, Lau CE (2000)] State University of New Jersey, USA Intravenous and oral clozapine pharmacokinetics, pharmacodynamics, and concentration-effect relations: acute tolerance. EurJ Pharmacol; 398: 225-38	5	4.2.2.2-5 参考資料
■■■■ Sandoz Pharmaceuticals Ltd., Japan Toxicokinetic data report for clozapine: a 26- week oral (gavage) toxicity study in rats with an 8-week recovery period [T-3144]	5	4.2.2.2-6
■■■■ Novartis Pharma K.K., Japan Toxicokinetic data report for clozapine: a 26-week oral (capsule) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period [■■■■-004]	5	4.2.2.2-7
■■■■ ノバルティス ファーマ株式会社 clozapine 臨床前期第Ⅱ相試験—治療抵抗性精神分裂病患者における臨床効果、安全性及び体内薬物動態— [CLO/ORI/SCH/PH2X/01] 【添付資料 5.3.5.2-5 にも添付】	5	4.2.2.2-8 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA A study to compare the single vs. multiple dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients [Study #31] 【添付資料 5.3.1.1-2 にも添付】	6	4.2.2.2-9 参考資料
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA A study to investigate the dose-bioavailability relationship of clozapine under steady-state conditions [Study #28] 【添付資料 5.3.3.2-1 にも添付】	6	4.2.2.2-10 参考資料
4.2.2.3 分布	6	4.2.2.3
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Distribution of radioactivity after an oral dose of [¹⁴C] clozapine in male and female rats studied using quantitative whole-body autoradiography [DM-1-4/24, ██████████]	6	4.2.2.3-1
[Baldessarini RJ, Centorrino F, Flood JG, et al (1993)] Harvard Medical School, USA Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat Neuropsychopharmacol; 9: 117-24	6	4.2.2.3-2 参考資料
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA <i>In vitro</i> blood distribution and plasma protein binding of [³H] LEX123 in the mouse, rat, dog, monkey and human, and two human protein binding, albumin and α₁-acid glycoprotein [ADME(US)R0300425] 【添付資料 5.3.2.1-1 にも添付】	6	4.2.2.3-3
[Procysbyn RM, Kennedy NB, Marriage S, et al (2001)] University of British Columbia, Canada Plasma protein and lipoprotein distribution of clozapine. AM J Psychiatry; 158; 949-51	6	4.2.2.3-4 参考資料
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Placental transfer of radiolabeled materials following 5 mg/kg/day multiple oral doses of [¹⁴C] clozapine in pregnant rats using quantitative whole-body autoradiography [DM-1-6/9, ██████████]	6	4.2.2.3-5
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Clozapine-¹⁴C distribution in pregnant rabbits during multiple dosing [DM-1-5/29, ██████████]	6	4.2.2.3-6
4.2.2.4 代謝	6	4.2.2.4
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Clozapine-¹⁴C: metabolism in the mouse [DM-1-5/11, ██████████]	6	4.2.2.4-1
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Clozapine-¹⁴C: metabolism in the rat [DM-1-5/28, ██████████]	6	4.2.2.4-2
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Clozapine-¹⁴C: metabolism in the rabbit [DM-1-4/16, ██████████]	6	4.2.2.4-3

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■ Sandoz, USA Quantitation of 100-129, 100-129 N-oxide, and desmethyl 100-129 in dog blood, urine, and feces by inverse isotope dilutions [DM-1-9/26/■■■■]	6	4.2.2.4-4
■■■■ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Clozapine-¹⁴C: metabolism in the rhesus monkey [DM-1-4/27/■■■■]	6	4.2.2.4-5
[Maggs JL, Williams D, Pirmohamed M, et al (1995)] University of Liverpool, UK The metabolic formation of reactive intermediates from clozapine, a drug associated with agranulocytosis in man. J Pharmacol Exp Therp; 275: 1463-75	6	4.2.2.4-6 参考資料
■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Analysis for clozapine and two of its metabolites, desmethyleclozapine and clozapine N-oxide, in the rat after a 5 mg/kg oral dose [DM-1-3/7/■■■■]	6	4.2.2.4-7
■■■■ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Retrospective analysis of clozapine and its metabolites in biological samples of mouse, rat, rabbit and monkey [ADME(US) R0300627]	6	4.2.2.4-8 参考資料
[Zhang GQ, McKay G, Hubbard JW, et al (1996)] University of Saskatchewan, Canada Application of electrospray mass spectrometry in the identification of intact glucuronide and sulphate conjugates of clozapine in rat. Xenobiotica; 26: 541-50	6	4.2.2.4-9 参考資料
■■■■ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Characterization, quantitation, and identification, of the metabolites of clozapine in man after a single oral dose of 50 mg of clozapine-¹⁴C [DM-1-8/5/■■■■ R] 【添付資料 5.3.3.1-2 にも添付】	6	4.2.2.4-10 参考資料
[Schaber G, Wiatr G, Wachsmuth H, et al (2001)] University of Tuebingen, Germany Isolation and identification of clozapine metabolites in patient urine. Drug Metab Dispos; 29: 923-31 【添付資料 5.3.3.1-3 にも添付】	6	4.2.2.4-11 参考資料
[Bun H, Disdier B, Aubert C, et al (1999)] Université de la Méditerranée, France Interspecies variability and drug interactions of clozapine metabolism by microsomes. Fundam Clin Pharmacol; 13: 577-81	6	4.2.2.4-12 参考資料
[Tugnait M, Hawes EM, McKay G, et al (1999)] University of Saskatchewan, Canada Characterization of the human hepatic cytochromes P450 involved in the in vitro oxidation of clozapine. Chem Biol Interact; 118: 171-89 【添付資料 5.3.3.2-2 にも添付】	6	4.2.2.4-13 参考資料
[Fang J, Coutts RT, McKenna KF, et al (1998)] University of Alberta, Canada Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol; 358: 592-9	6	4.2.2.4-14 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
[Pirmohamed M, Williams D, Madden S, et al (1995)] University of Liverpool, UK Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver <i>in vitro</i> . J Pharmacol Exp Therp; 272: 984-90 【添付資料 5.3.2.2-4 にも添付】	6	4.2.2.4-15 参考資料
[M Tugnait, Hawes EM, McKay G, et al (1997)] University of Saskatchewan, Canada N-Oxygenation of clozapine by flavin-containing monooxygenase. Drug Metab Dispos; 25: 524-7 【添付資料 5.3.2.2-3 にも添付】	6	4.2.2.4-16 参考資料
[Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, et al (1996)] Eli Lilly Co., USA <i>In vitro</i> interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Br J Clin Pharmacol; 41: 181-6 【添付資料 5.3.2.2-5 にも添付】	6	4.2.2.4-17 参考資料
4.2.2.5 排泄	6	4.2.2.5
██████████ Sandoz Inc, USA Pharmacokinetic characteristics of clozapine following single oral administration of 50 mg of clozapine- ¹⁴ C in healthy volunteers [DM-1-4/30] ██████████ 【添付資料 5.3.3.1-1 にも添付】	6	4.2.2.5-1 参考資料
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Enterohepatic recycling of radioactivity following a single oral dose of [¹⁴ C] clozapine in the rat [DM-1-3/19] ██████████	6	4.2.2.5-2
██████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Passage of radioactivity into rat milk following an oral dose of [¹⁴ C] clozapine [DM-2-3/7] ██████████	6	4.2.2.5-3
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用	6	4.2.2.6
[Chang WH, Augustin B, Lane HY, et al (1999)] Taipei City Psychiatric Center, Taiwan In-vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. Psychopharmacol; 145: 91-8 【添付資料 5.3.2.2-6 にも添付】	6	4.2.2.6-1 参考資料
[Olesen OV, Linnet K (2000)] Aarhus University Hospital, Denmark Fluvoxamine-clozapine drug interaction: inhibition <i>in vitro</i> of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine Metabolism. J Clin Psychopharmacol; 20: 35-42	6	4.2.2.6-2 参考資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験	6	4.2.2.7
██████████ Novartis Pharma K.K., Japan 動物の体内動態試験に関する薬物動態学的追加解析 [DMPK(J) 20██████020]	6	4.2.2.7-1 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
4.2.3 毒性試験	6	4.2.3
4.2.3.1 単回投与毒性試験	6	4.2.3.1
████████████████████ Clozapine のマウスにおける単回静脈内投与毒性試験 [NV 018]	6	4.2.3.1-1
████████████████████ Switzerland Acute toxicity in mice, rats and guinea pigs	6	4.2.3.1-2 参考資料
████████████████████ USA Acute oral toxicity of compound HF-1854 mongrel dogs [228]	6	4.2.3.1-3 参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験	6	4.2.3.2
████████████████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA A 26-week oral (gavage) toxicity study in rats with an 8-week recovery period [T-3144]	6	4.2.3.2-1
████████████████████ Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA A 26-week oral (capsule) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period [004]	7	4.2.3.2-2
4.2.3.3 遺伝毒性試験	7	4.2.3.3
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験	7	4.2.3.3.1
████████████████████ Sandoz Ltd, Switzerland Mutagenicity evaluation using salmonella typhimurium [3/84]	7	4.2.3.3.1-1
████████████████████ Novartis Pharma AG, Switzerland Mutagenicity test using salmonella typhimurium [1682]	7	4.2.3.3.1-2
████████████████████ Sandoz Ltd, Switzerland Test for the induction of DNA repair synthesis (UDS) in rat hepatocyte primary cultures [HPC/UDS/A 10/████████]	7	4.2.3.3.1-3
████████████████████ Sandoz Ltd, Switzerland Mutagenicity evaluation using V79 Chinese hamster cells [Mut V79 IL/████████]	7	4.2.3.3.1-4
██ UK Metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured in vitro	7	4.2.3.3.1-5
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験	7	4.2.3.3.2
████████████████████ Novartis Pharma AG, Switzerland Rat bone marrow micronucleus test by the oral route [1865]	7	4.2.3.3.2-1
4.2.3.4 がん原性試験	7	4.2.3.4
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	7	4.2.3.4.1
████████████████████ Sandoz, USA 18 Months feeding study of 100-129 in mice [T-1-8/20/████████]	7	4.2.3.4.1-1 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
██████████ Sandoz, USA 24 Months feeding study of 100-129 in the rat summary report [T-1-4/15] ██████████	7	4.2.3.4.1-2 参考資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験	7	4.2.3.4.2
該当資料なし	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験	7	4.2.3.4.3
該当資料なし	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験	7	4.2.3.5
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	7	4.2.3.5.1
██████████ Novartis Pkarma K.K., Japan An oral combined fertility and embryo-fetal development study in rats [R-03]	7	4.2.3.5.1-1
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	8	4.2.3.5.2
██████████ Novartis Pkarma K.K., Japan An oral embryo-fetal development study in rabbits [015]	8	4.2.3.5.2-1
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	8	4.2.3.5.3
██████████ Novartis Pkarma K.K., Japan An oral pre-and postnatal development study in rats [R-01]	8	4.2.3.5.3-1
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験	8	4.2.3.5.4
該当資料なし	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験	8	4.2.3.6
該当資料なし	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験	8	4.2.3.7
4.2.3.7.1 抗原性試験	8	4.2.3.7.1
██████████ Clozapine のモルモットにおける抗原性試験 [NV-283]	8	4.2.3.7.1-1
4.2.3.7.2 免疫毒性試験	8	4.2.3.7.2
該当資料なし	—	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	8	4.2.3.7.3
該当資料なし	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験	8	4.2.3.7.4
██████████ Clozapine のアカゲザルおよびラットにおける薬物依存性試験 [NV-014]	8	4.2.3.7.4-1
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験	8	4.2.3.7.5
██████████ Clozapine 代謝物のマウスにおける単回静脈内投与毒性試験 [NV-278]	8	4.2.3.7.5-1

表 題	巻番号	添付資料番号
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	8	4.2.3.7.6
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA 2-week oral (gavage) toxicity study in rats (including impurities) [0370077]	8	4.2.3.7.6-1
Novartis Pharma AG, Switzerland Mutagenicity test using Salmonella typhimurium (batch control) [0350243]	8	4.2.3.7.6-2
Sandoz Pharma Ltd, Switzerland Mutagenicity test using Salmonella typhimurium [MUT. BAKT. 46]	8	4.2.3.7.6-3
Novartis Pharma AG, Switzerland Chromosome aberration test with cultured human peripheral blood lymphocytes [0350242]	8	4.2.3.7.6-4
4.2.3.7.7 その他の試験	8	4.2.3.7.7
Switzerland Report on a 6-month toxicity test in rats	8	4.2.3.7.7-1 参考資料
Sandoz Ltd, Switzerland A 100-week oral toxicity study (including carcinogenicity) in rats	8	4.2.3.7.7-2 参考資料
USA Three- month subacute oral toxicity study of compound HF-1854 beagle dogs [377]	8	4.2.3.7.7-3 参考資料
USA Addendum report: three- month subacute oral toxicity study of compound HF-1854 beagle dogs [377]	8	4.2.3.7.7-4 参考資料
Switzerland One-year oral toxicity study in the dog [1265]	9	4.2.3.7.7-5 参考資料
Sandoz Ltd, Switzerland 2-year interim report on an oral toxicity study in rhesus monkeys	9	4.2.3.7.7-6 参考資料
Sandoz Ltd, Switzerland Micronucleus test for mutagenic potential in mice	9	4.2.3.7.7-7 参考資料
Switzerland Report on a fertility experiment in male rats	9	4.2.3.7.7-8 参考資料
Switzerland Fertility tests on female rats	9	4.2.3.7.7-9 参考資料
Switzerland Report on teratogenesis experiment on rats	9	4.2.3.7.7-10 参考資料
Switzerland Report on teratogenesis experiment in the rabbit	9	4.2.3.7.7-11 参考資料
Switzerland Breeding experiments in rats	9	4.2.3.7.7-12 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
4.3 参考文献	9	4.3
[Volpicelli SA, Centorrino F, Puopolo PR, et al (1993)] Massachusetts General Hospital, USA Determination of clozapine, noreclozapine, and clozapine-N-oxide in serum by liquid chromatography. Clin. Chem; 39/8: 1656-9	9	4.3-1 参考資料
[Wrighton SA, Ring BJ (1994)] Eli Lilly Co, USA Inhibition of human CYP3A catalyzed 1'-hydroxy midazolam formation by ketoconazole, nifedipine, erythromycin, cimetidine, and nizatidine. Pharm. Res; 11: 921-4	9	4.3-2 参考資料
[Kronbach T, Mathys D, Gut J, et al (1987)] Biocenter of the University, Switzerland High-performance liquid chromatographic assays for bufuralol 1'-hydroxylase, debrisoquine 4-hydroxylase, and dextromethorphan O-demethylase in microsomes and purified cytochrome P-450 isozymes of human liver. Anal. Biochem; 162: 24-32	9	4.3-3 参考資料
[Miners JO, Smith KJ, Robson RA, et al (1988)] Flinders Medical Center, Australia Tolbutamide hydroxylation by human liver microsomes / kinetic characterisation and relationship to other cytochrome P-450 dependent xenobiotic oxidations. Biochem. Pharmacol; 37: 1137-44	9	4.3-4 参考資料
[Wrighton SA, Stevens JC, Becker GW, et al (1993)] Eli Lilly Co, USA Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C 19: correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. Arch.Biochem. Biophys; 306: 240-5	9	4.3-5 参考資料
Novartis Pharma AG, Switzerland Clinical evaluation of the carcinogenicity risk	9	4.3-6 参考資料

3 第5部

表 題	巻番号	添付資料番号
5.1 第5部目次	10	5.1
5.2 臨床試験一覧表	10	5.2
5.3 試験報告書及び関連情報	10	5.3
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	10	5.3.1
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書	10	5.3.1.1
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA A study to investigate the steady-state bioavailability of clozaril® 25 mg and 150 mg non-mineral oil tablets, 75 mg mineral oil tablets and a clozapine 150 mg solution in patients; Study No. 32. [DM-2-7/24 ██████████]	10	5.3.1.1-1 参考資料
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA A study to compare the single vs. multiple dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients [Study No. 31] 【添付資料 4.2.2.2-9 にも添付】	10	5.3.1.1-2 参考資料
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	10	5.3.1.2
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA The bioavailability of clozaril® : a comparison of the 25 and 100 mg tablets proposed for marketing and the 100 mg capsules used in clinical trials to a reference solution [Study #27]	10	5.3.1.2-1 参考資料
5.3.1.3 <i>In Vitro –In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書	10	5.3.1.3
該当資料なし	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	10	5.3.1.4
██████████ ノバルティス ファーマ株式会社 一般特性 【添付資料 3.2.S.1.3 にも添付】	10	5.3.1.4-1
██████████ ノバルティス ファーマ株式会社 試験方法の検討及び分析法バリデーションに関する資料 【添付資料 3.2.P.5.3 にも添付】	10	5.3.1.4-2
██████████ Sandoz, USA A liquid chromatographic method for the determination of clozapine in plasma [DM-1-9/23 ██████████] 【添付資料 4.2.2.1-7 にも添付】	10	5.3.1.4-3

表 題	巻番号	添付資料番号
Novartis Pharma K.K., Japan A HPLC method for determination of SDZ LX100-129 (Clozapine) and its 5 metabolites in human plasma, human urine, rat plasma and dog plasma / method validation [1] human / plasma urine [Final report amendment No.1 to Study No.: JCM#-005]	10	5.3.1.4-4
Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA A reverse-phase liquid chromatographic method for the determination of clozapine in plasma using internal standardization [DM-1-9/5]	10	5.3.1.4-5
 LC/MS/MS によるヒト血漿中 Clozapine 及びその代謝物の濃度測定法 Validation Study [PRD01-021]	10	5.3.1.4-6
 LC/MS/MS によるヒト血漿中 Clozapine 及びその代謝物の濃度測定法 Validation Study (保存安定性試験) [PRD01-022]	10	5.3.1.4-7
 LC/MS/MS によるヒト血漿中 Clozapine 及びその代謝物の濃度測定法 Validation Study (マトリックス中での保存安定性試験) [PRD02-226]	10	5.3.1.4-8
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	10	5.3.2
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	10	5.3.2.1
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA <i>In vitro</i> blood distribution and plasma protein binding of [³ H] LEX123 in the mouse, rat, dog, monkey and human, and two human protein binding, albumin and α_1 -acid glycoprotein [ADME(US)R0300425] 【添付資料 4.2.2.3-3 にも添付】	10	5.3.2.1-1
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	10	5.3.2.2
[Tugnait M, Hawes EM, McKay G, et al (1999)] University of Saskatchewan, Canada Characterization of the human hepatic cytochromes P450 involved in the in vitro oxidation of clozapine. Chem Biol Interact; 118: 171-89 【添付資料 4.2.2.4-13 にも添付】	10	5.3.2.2-1 参考資料
[Fang J, Coutts RT, McKenna KF, et al (1998)] University of Alberta, Canada Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine. Naunyn- Schmiedeberg's Arch Pharmacol; 358: 592-9 【添付資料 4.2.2.4-14 にも添付】	10	5.3.2.2-2 参考資料
[M Tugnait, Hawes EM, McKay G, et al (1997)] University of Saskatchewan, Canada <i>N</i> -Oxygenation of clozapine by flavin-containing monooxygenase. Drug Metab Dispos; 25: 524-7 【添付資料 4.2.2.4-16 にも添付】	10	5.3.2.2-3 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
[Pirmohamed M, Williams D, Madden S, et al (1995)] University of Liverpool, UK Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver <i>in vitro</i> . J Pharmacol Exp Therp; 272: 984-90 【添付資料 4.2.2.4-15 にも添付】	10	5.3.2.2-4 参考資料
[Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, et al (1996)] Eli Lilly Co., USA <i>In vitro</i> interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Br J Clin Pharmacol; 41: 181-6 【添付資料 4.2.2.4-17 にも添付】	10	5.3.2.2-5 参考資料
[Chang WH, Augustin B, Lane HY, et al (1999)] Taipei City Psychiatric Center, Taiwan In-vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. Psychopharmacol; 145: 91-8 【添付資料 4.2.2.6-1 にも添付】	10	5.3.2.2-6 参考資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	10	5.3.2.3
該当資料なし	—	—
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書	10	5.3.3
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	10	5.3.3.1
██████████ Sandoz Inc, USA Pharmacokinetic characteristics of clozapine following single oral administration of 50 mg of clozapine- ¹⁴ C in healthy volunteers. [DM-1-4/30, ██████████]	10	5.3.3.1-1 参考資料
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Characterization, quantitation, and identification of the metabolites of clozapine in man after a single oral dose of 50 mg of clozapine- ¹⁴ C [DM-1-8/5, ██████████ R] 【添付資料 4.2.2.4-10 にも添付】	10	5.3.3.1-2 参考資料
[Schaber G, Wiatr G, Wachsmuth H, et al (2001)] University of Tuebingen, Germany Isolation and identification of clozapine metabolites in patient urine. Drug Metab Dispos; 29: 923-31 【添付資料 4.2.2.4-11 にも添付】	10	5.3.3.1-3 参考資料
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	10	5.3.3.2
██████████ Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA A study to investigate the dose-bioavailability relationship of clozapine under steady-state conditions [Study #28] 【添付資料 4.2.2.2-10 にも添付】	10	5.3.3.2-1 参考資料
██████████ Novartis Pharma K.K., Japan Clozapine 臨床前期第Ⅱ相試験：尿中における Clozapine 及びその代謝物（N 脱メチル体, N-oxide 体）に関する追加解析 [DMPK(J)20██████████026]	10	5.3.3.2-2 参考資料
[Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, et al (1994)] Huddinge Hospital, Sweden Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. Ther Drug Monit; 16: 368-74	10	5.3.3.2-3 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	10	5.3.3.3
該当資料なし	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	10	5.3.3.4
該当資料なし	—	—
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書	10	5.3.3.5
Novartis Pharma K.K., Japan 民族的要因に関する考察 -PK report- [JCP#04-001]	10	5.3.3.5-1 参考資料
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書	10	5.3.4
該当資料なし	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	10	5.3.5
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	10	5.3.5.1
Sandoz Pharmaceuticals Corporation, USA Double-blind comparative evaluation of efficacy and safety of oral clozapine vs. chlorpromazine in newly-admitted schizophrenic patients [Study #16]	10	5.3.5.1-1 参考資料
Sandoz Inc, USA Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: double-blind comparison versus chlorpromazine/ benztropine [Study #30]	11	5.3.5.1-2 参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書	11	5.3.5.2
ノバルティス ファーマ株式会社 治療抵抗性統合失調症患者に対する Clozapine の安全性と有効性を検討する 24 週間、多施設共同、オープン試験 [CLEX123J1301]	11(1/3-2/3) 12(3/3)	5.3.5.2-1
ノバルティス ファーマ株式会社 Clozapine (LX100-129) の治療抵抗性精神分裂病患者に対する臨床試験 [CLEX123J1201]	12(1/2) 13(2/2)	5.3.5.2-2
ノバルティス ファーマ株式会社 Clozapine (LX100-129) の治療抵抗性精神分裂病患者に対する継続投与試験 [CLEX123J1202]	13(1/3-2/3) 14(3/3)	5.3.5.2-3
ノバルティス ファーマ株式会社 Clozapine (LX100-129) の治療抵抗性精神分裂病患者に対する長期投与試験 [CLEX123J1203]	14	5.3.5.2-4
ノバルティス ファーマ株式会社 clozapine 臨床前期第 II 相試験—治療抵抗性精神分裂病患者における臨床効果、安全性及び体内薬物動態— [CLO/ORI/SCH/PH2X/01] 【添付資料 4.2.2.2-8 にも添付】	14	5.3.5.2-5 参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	15	5.3.5.3

表 題	巻番号	添付資料番号
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Integrated summary for new and pooled analyses of pivotal studies	15(1/18-3/18) 16(4/18-6/18) 17(7/18-9/18) 18(10/18-12/18) 19(13/18-15/18) 20(16/18-18/18) 21	5.3.5.3-1 参考資料
ノバルティス ファーマ株式会社 国内前期第Ⅱ相臨床試験成績の追加解析 [CLEX123JIS]	21	5.3.5.3-2 参考資料
Novartis Pharma K.K., Japan Clinical summary preparation document	21	5.3.5.3-3
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	21	5.3.5.4
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA A prospective, randomized, international, parallel-group comparison of Clozaril®/Leponex® vs. Zyprexa® in the reduction of suicidality in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are at risk for suicide [ABA 451]	21	5.3.5.4-1 参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	22	5.3.6
Novartis Pharma AG, Switzerland Periodic safety update report 15 (PSUR 15) From 01 November 2005 to 31 October 2006	22	5.3.6-1 参考資料
Novartis Pharma AG, Switzerland Summary of adverse events of interest	22	5.3.6-2 参考資料
Novartis Pharma AG, Switzerland Summary of adverse events of interest: supplemental report 2019-2020	22	5.3.6-3 参考資料
USA Mortality of people using clozapine	22	5.3.6-4 参考資料
Sandoz Ltd, Switzerland Agranulocytosis during leponex treatment: situation report 19	22	5.3.6-5 参考資料
Sandoz Ltd, Switzerland Granulocytopenia during leponex® treatment: situation report 19	22	5.3.6-6 参考資料
Sandoz Ltd, Switzerland Granulocytopenia during leponex® treatment: situation report 19	22	5.3.6-7 参考資料
Sandoz Pharma Ltd, Switzerland Granulocytopenia during leponex® treatment: situation report 19	22	5.3.6-8 参考資料
Sandoz Pharma Ltd, Switzerland Granulocytopenia during leponex® treatment: situation report 19	22	5.3.6-9 参考資料
Sandoz Pharma Ltd, Switzerland Granulocytopenia during leponex® treatment: situation report 19	22	5.3.6-10 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
██████████ Sandoz Pharma Ltd, Switzerland Granulocytopenia during leponex® treatment : situation report : ██████████ 19██████████	22	5.3.6-11 参考資料
██████████ Sandoz Ltd, Switzerland Granulocytopenias under medication with leponex	23	5.3.6-12 参考資料
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA General correspondence: advisory committee briefing book (██████████ 19██████████) [NDA No. 19-758]	23	5.3.6-13 参考資料
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Briefing book for psychopharmacological drugs advisory committee meeting (██████████ 20██████████)	23	5.3.6-14 参考資料
Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Response to PMDA request for information on leukopenia, neutropenia and agranulocytosis associated with the use of clozaril	23	5.3.6-15 参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	23	5.3.7
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 (1301 試験)	23	5.3.7-1
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 (1201 試験)	24	5.3.7-2
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 (1202 試験)	24	5.3.7-3
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 (1203 試験)	24	5.3.7-4
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 Clozapine 臨床前期第Ⅱ相試験 －治療抵抗性精神分裂病患者における臨床効果, 安全性及び体内薬物動態－ (国内試験 01)	24	5.3.7-5 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
5.4 参考文献	24	5.4
[八木 剛平, 稲垣 中, 山田 和男, 他 (1998)] 治療抵抗性精神分裂病の実態と至適薬物療法に関する研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究総括報告書; p.97-104.	24	5.4-1 参考資料
[Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, et al (1995)] Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. Psychiatr Serv; 46: 801-6.	24	5.4-2 参考資料
[Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, et al (1996)] Clozapine eligibility among state hospital patients. Schizophr Bull; 22: 15-25.	24	5.4-3 参考資料
[Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al (1988)] Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. Arch Gen Psychiatry; 45: 789-96.	24	5.4-4 参考資料
[厚生労働省大臣官房統計情報部編] 平成 17 年患者調査の概況 (2) 傷病分類別	24	5.4-5 参考資料
[Bondolfi G, Dufour H, Patris M, et al (1998)] Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. Am J Psychiatry; 155: 499-504.	24	5.4-6 参考資料
[Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al (2001)] The Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biol Psychiatry; 49: 52-63.	24	5.4-7 参考資料
[Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al (1998)] Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry; 155: 914-20.	24	5.4-8 参考資料
[Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, et al (1999)] Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. Am J Psychiatry; 156: 1374-9.	24	5.4-9 参考資料
[Zarate CA Jr. Schizophrenia. In: Fawcett J, Stein DJ, Jobson KO, editors (1999)]. Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology. West Sussex: John Wiley & Sons; p. 67-85.	24	5.4-10 参考資料
[Osser DN, Zarate CA Jr.(1999)] Consultant for the pharmacotherapy of schizophrenia. Psychiatr Ann; 29: 252-67.	24	5.4-11 参考資料
[Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, et al (1999)] The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. J Clin Psychiatry; 60: 649-57.	24	5.4-12 参考資料
[Treatment of schizophrenia (1999)]. The expert consensus guideline series [editorial]. J Clin Psychiatry; 60 Suppl 11: 3-80.	24	5.4-13 参考資料
[National Institute for Clinical Excellence (2002)]. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. NICE Technology Appraisal Guidance No. 43. 2002 Jun.	24	5.4-14 参考資料
[伊藤 千裕, 佐藤 光源 (2001)] 慢性期精神分裂病の合理的薬物選択アルゴリズム. 脳の科学; 23: 789-92.	24	5.4-15 参考資料
[谷向 弘, 乾 正, 高橋 尚武, 他 (1973)] 大阪大学 二重盲検法による Clozapine の精神分裂病に対する薬効検定. 精神医学; 15: 269-84	24	5.4-16 参考資料
[八木 剛平, 三浦 貞則, 田代 巖, 他 (1974)] 皆川病院 他, 計 9 施設 二重盲検法による clozapine と haloperidol の精神分裂病に対する薬効の比較. 臨床評価; 2: 169-206	24	5.4-17 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
[佐藤 時治郎, 本間 俊行, 佐久間 有寿, 他 (1972)] 弘前大学 他, 計 2 施設 新向精神薬 W 801 (Clozapine) の臨床治験－精神分裂病に対する効果を中心として－新薬と臨床; 21: 743-59	24	5.4-18 参考資料
[渡辺 昌祐, 藤原 二郎, 松田 清, 他 (1972)] 岡山大学 Clozapine の臨床薬理学的検討. 新薬と臨床; 21: 763-75	24	5.4-19 参考資料
[本田 修, 山本 明, 柳生 雋, 他 (1972)] 札幌医科大学 他, 計 2 施設 Phenothiazine 誘導体との比較による W-801 の陳旧性精神分裂病に対する臨床治験. 新薬と臨床; 21: 777-84	24	5.4-20 参考資料
[桜井 図南男, 山内 万寿美, 中沢 洋一 (1972)] 九州大学 他, 計 3 施設 新しい向精神薬 W 801 (Clozapine) の使用経験. 新薬と臨床; 21: 1339-47	24	5.4-21 参考資料
[新里 邦夫, 上津原 甲一, 佐保 威彦 (1972)] 鹿児島大学 他, 計 2 施設 Clozapine の使用経験－主として慢性分裂病の長期観察－新薬と臨床; 21: 1349-56	24	5.4-22 参考資料
[疋田 平三郎, 向笠 宏昭, 新福 尚隆, 他 (1972)] 九州大学 精神科領域における W- 801 の使用経験. 新薬と臨床; 21: 1358-79	24	5.4-23 参考資料
[福井 進, 高室 昌一郎 (1973)] 国立国府台病院 W-801 (Clozapine) の臨床的検討. 新薬と臨床; 22: 425-40	24	5.4-24 参考資料
[乾 正, 北村 陽英, 田中 清一, 他 (1970)] 大阪大学 新しい向精神薬 Clozapine の精神分裂病に対する使用経験. 新薬と臨床; 19: 1493-501	24	5.4-25 参考資料
[乾 正, 谷向 弘, 田中 清一 (1971)] 大阪大学 他, 計 2 施設 精神分裂病に対する Clozapine(W-801)の長期投与について. 診療と新薬; 8: 2787-95	24	5.4-26 参考資料
[渡辺 昌祐, 久保 信介, 枝松 一安, 他 (1972)] 岡山大学 他, 計 2 施設 Clozapine による躁状態の治療. 新薬と臨床; 21: 1383-91	24	5.4-27 参考資料
[渡辺 昌祐, 枝松 一安, 河野 沢与, 他 (1973)] 川崎医科大学 他, 計 2 施設 精神分裂病および躁状態に対する clozapine 散剤の臨床使用経験. 基礎と臨床; 7: 3736-42	24	5.4-28 参考資料
[■■■■ 治験相談議事録] 治験相談, 医機治発第 ■■■ 号: 平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日.	24	5.4-29 参考資料
[■■■■ 相談議事録] ■■■■■, 医機治発第 ■■■ 号: 平成 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	24	5.4-30 参考資料
[宮田 量治, 藤井 康男, 稲垣 中, 他 (1995)] Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 日本語版の信頼性の検討. Clin Eval; 23: 357-67.	24	5.4-31 参考資料
[Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al (2001)] Hospital St Marguerite, France A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am J Psychiatry; 158: 1305-13.	24	5.4-32 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
[Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al (2001)] Eli Lilly Co,USA Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biological Psychiatry; 49: 52-63	24	5.4-33 参考資料
[Cheng YF, Lundberg T, Bondesson U, et al (1988)] Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients; 34: 445-9.	24	5.4-34 参考資料
[Haring C, Meise U, Humpel C, et al (1989)] Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. Psychopharmacology; 99: S38-40.	24	5.4-35 参考資料
[Meyer JM (2001)]. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. J Clin Psychopharm; 21: 569-74.	24	5.4-36 参考資料
[Taylor D et al (2006)]: The Maudsley Prescribing Guidelines 2005-2006, 8th Edition. 2 Schizophrenia. Antipsychotics - equivalent doses: p.11.	24	5.4-37 参考資料
[八木 剛平 他 : 三浦 貞則 監修 (2001)] 精神治療薬大系 上巻. 第2部 抗精神病薬・持効性抗精神病薬, 適用上の諸問題 ; 星和書店; p.323-450	24	5.4-38 参考資料
[Baldessarini RJ, Frankenburg FR (1991)]. Clozapine: a novel antipsychotic agent. N Engl J Med; 324: 746-54.	24	5.4-39 参考資料
[Sassim N, Grohmann R (1988)] Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. Pharmacopsychiat; 21: 306-7.	24	5.4-40 参考資料
[Friedman LJ, Tabb SE, Worthington JJ (1991)] Clozapine - a novel antipsychotic agent [letter]. N Engl J Med; 325: 518.	24	5.4-41 参考資料
[Lieberman JA, Safferman AZ (1992)] Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. Psychiatr Q; 63: 51-70.	24	5.4-42 参考資料
[Devinsky O, Honigfeld G, Patin J (1991)] Clozapine-related seizures. Neurology; 41: 369-71.	24	5.4-43 参考資料
[Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL (1999)] Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. Biol Psychiatry; 46: 73-7.	24	5.4-44 参考資料
[McEvoy JP, Lieberman JA, Scott Stroup T, et al (2006)] John Umstead Hospital Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry; 163: 600-10	24	5.4-45 参考資料
[Kilian JG, Kerr K, Lawrence C et al (1999)] Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. Lancet; 354: 1841-5.	24	5.4-46 参考資料
[Murray CJL, Lopez AD (1996)]. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence, and mortality estimates for over 200 conditions. In Global Burden of Disease and Injury Series, Volume II; Boston: Harvard University Press: 1-33.	24	5.4-47 参考資料
[Cho HS, Kim CH, Lee HS (1999)] Agranulocytosis and neutropenia in clozapine-treated patients with schizophrenia in Korea [abstract]. Schizophr Res; 36: 274-5.	24	5.4-48 参考資料
[Copolov DL, Bell WR, Benson WJ et al (1998)] Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. Med J Aust; 168: 495-7.	24	5.4-49 参考資料
[Galderisi S, Bucci P (1998)] The Italian Clozapine System (ICLOS) for treatment monitoring: more than 2 years of experience [letter]. Eur Psychiatry; 13: 52.	24	5.4-50 参考資料

表 題	巻番号	添付資料番号
[Krupp P, Barnes P (1992)]. Clozapine-associated agranulocytosis: risk and aetiology. Br J Psychiatry; 160 Suppl 17: 38-40.	24	5.4-51 参考資料
[Munro J, O'sullivan D, Andrews C, et al (1999)] Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Br J Psychiatry; 175: 576-80.	24	5.4-52 参考資料
[Kang BJ, Cho MJ, Oh JT, et al (2006)] Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? Hum Psychopharmacol Clin Exp; 21: 387-91.	24	5.4-53 参考資料
[George TP, Innamorato L, Sernyak MJ, et al (1998)] Leukopenia associated with addition of paroxetine to clozapine [letter]. J Clin Psychiatry; 59: 31.	24	5.4-54 参考資料
[Haller E, Binder RL (1990)] Clozapine and seizures. Am J Psychiatry; 147: 1069-71.	24	5.4-55 参考資料
[Simpson GM, Lee JH, Shrivastava RK (1978)] Clozapine in tardive dyskinesia. Psychopharmacology; 56: 75-80.	24	5.4-56 参考資料
[Mauthe VJ, Rether H, Winter E (1980)] Forced switching from one neuroleptic drug to another / problems of clozapine treatment. Arzneim-Forsch; 30: 1209.	24	5.4-57 参考資料
[Small JG, Milstein V, Marhenke JD, et al (1987)] Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. J Clin Psychiatry; 48: 263-7.	24	5.4-58 参考資料
[de Leon J, Stanilla JK, White AO, et al (1994)] Anticholinergics to treat clozapine withdrawal [letter]. J Clin Psychiatry; 55: 119-20.	24	5.4-59 参考資料
[Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD, et al (1996)] Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. Schizophr bull; 22: 591-5.	24	5.4-60 参考資料
[Ekblom B, Eriksson K, Lindström LH (1984)]. Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. Psychopharmacology; 83: 293-4.	24	5.4-61 参考資料
[ぜんかれん]. 1995 年 11 月号及び 12 月号, 1996 年 1 月号	24	5.4-62 参考資料
[村崎 光邦 (2005)].わが国における clozapine の開発の経緯.臨床精神薬理; 8: 104-10.	24	5.4-63 参考資料