

## 再審査報告書

令和元年 11 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	クロザリル錠 25 mg クロザリル錠 100 mg
有効成分名	クロザピン
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認の 効能・効果	治療抵抗性統合失調症
承認の 用法・用量	通常、成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg (25 mg 錠の半分)、2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。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 日以上の間隔をあげ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。
承認年月日	平成 21 年 4 月 22 日
再審査期間	8 年間
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>3. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</li> </ol>
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件 1. 及び 2. については、製造販売後における本剤の安全性の確保及び適正使用に係る措置が適切に実施されたと判断した。また、承認条件 3. については、安全性及び有効性に関する検討が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。なお、承認条件 1. 及び 2. については、本剤の安全性の確保、適正使用の観点より、引き続き実施する必要があると考える。

[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。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

クロザリル錠 25 mg、同錠 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2～表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査	
目的	承認条件に基づき、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・白血球減少症、好中球減少症（無顆粒球症を含む）</li> <li>・血糖値上昇、糖尿病悪化</li> <li>・心疾患（心筋炎、心筋症を含む）</li> <li>・性腺機能低下症（月経異常、乳汁漏出症等を含む）</li> <li>・自殺関連事象（自殺企図、自殺念慮等）</li> <li>・痙攣発作</li> </ul>
調査方法	全例調査方式
対象患者	治療抵抗性の統合失調症患者
実施期間	平成 21 年 7 月～平成 27 年 12 月
観察期間	本剤投与開始から 2 年間
実施施設数	204 施設
収集症例数	1,913 例
安全性解析対象症例数	1,902 例
有効性解析対象症例数	1,898 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験（1202 試験）の概要

製造販売後臨床試験（1202 試験）	
目的	長期投与時の安全性、有効性及びクロザリル患者モニタリングシステム（CPMS-J）の妥当性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内後期第 II 相試験（国内 1201 試験）で有効性が認められた治療抵抗性統合失調症患者
実施期間	平成 21 年 4 月（本剤の承認日）～平成 21 年 12 月
用法・用量	国内 1201 試験完了時の本剤の用法・用量にて投与を開始し、投与中は臨床効果及び耐容性を考慮して、治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜増減する。
観察期間	最後の被験者の最終投与日まで
予定症例数	25 例（先行試験の被験者 25 名すべてが本試験に移行すると想定）
評価項目	安全性：副作用、臨床検査値等 有効性：精神症状（BPRS <sup>1)</sup> ）等
投与症例数	11 例（製造販売後臨床試験移行例）
安全性解析対象症例数	10 例
有効性解析対象症例数	2 例
備考	<sup>1)</sup> Brief Psychiatric Rating Scale（簡易精神症状評価尺度）  本試験は国内 1201 試験からの継続試験であり、承認日から本剤が市販薬に切り替わるまでの間、製造販売後臨床試験として継続した。

表 3 製造販売後臨床試験（1203 試験）の概要

製造販売後臨床試験（1203 試験）	
目的	長期投与時の安全性、有効性及び CPMS-J の妥当性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	国内前期第Ⅱ相試験（国内 01 試験）後に継続提供又は治験外提供を受けていた治療抵抗性統合失調症患者
実施期間	平成 21 年 4 月（本剤の承認日）～平成 21 年 11 月
用法・用量	治験薬の継続提供終了時又は治験外提供終了時の本剤の用法・用量にて投与を開始し、投与中は臨床効果及び耐容性を考慮して、治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜増減する。
観察期間	最後の被験者の最終投与日まで
予定症例数	4 例
評価項目	安全性：副作用、臨床検査値等 有効性：精神症状（BPRS）等
投与症例数	2 例（製造販売後臨床試験移行例）
安全性解析対象症例数	2 例
有効性解析対象症例数	2 例
備考	本試験は国内 01 試験終了後に継続提供を受けていた患者、又は治験外提供を受けていた患者に対する継続試験であり、承認日から本剤が市販薬に切り替わるまでの間、製造販売後臨床試験として継続した。

表 4 製造販売後臨床試験（1301 試験）の概要

製造販売後臨床試験（1301 試験）	
目的	継続投与期（長期投与時）における安全性、有効性及び CPMS-J の妥当性を検討する。 治療期：本剤投与開始から 24 週まで 継続投与期：24 週以降 192 週まで
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象患者	国内第Ⅲ相試験（国内 1301 試験）に参加した治療抵抗性統合失調症患者
実施期間	平成 21 年 4 月（本剤の承認日）～平成 21 年 12 月
用法・用量	治療期：初回投与日には 12.5 mg を 1 日 1 回朝投与。原則として、3 週間かけて 200 mg/日まで増量することとし、有害事象発現により規定の漸増が困難であると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には、より緩徐な増量を行うことを可とする。漸増終了後は、臨床効果と耐容性を観察しながら、治験責任医師又は治験分担医師の判断により適宜増減する。最大効果が得られた後は、漸減して可能な限り低用量で維持することとする。 継続投与期：治療期と同一用法・用量にて投与を開始し、投与量の増減は治験責任医師又は治験分担医師の効果と安全性の評価に基づく判断により行う。
観察期間	最後の被験者の最終投与日（平成 21 年 12 月）まで
予定症例数	最大 40 例
評価項目	安全性：副作用、臨床検査値等 有効性：精神症状（BPRS）等
投与症例数	26 例（製造販売後臨床試験移行例）
安全性解析対象症例数	26 例
有効性解析対象症例数	26 例
備考	本試験は国内 1301 試験からの継続試験であり、承認日から本剤が市販薬に切り替わるまでの間、製造販売後臨床試験として継続した。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

#### 4.1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 85.2% (1,621/1,902 例) で、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (国内 1301 試験) の発現割合 97.7% (42/43 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、流涎過多が 731 件と最も多く、次いで便秘が 443 件、傾眠が 299 件であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。

安全性解析対象症例のうち、新規投与開始症例 1,860 例における発現時期別の副作用発現状況を表 5 に示すが、投与開始後 0-4 週の副作用発現割合が最も高く、この期間に発現した副作用は、流涎過多が 17.6% (328/1,860 例) と最も高く、次いで便秘 8.4% (156/1,860 例)、発熱 7.2% (134/1,860 例) であった。一方、52 週以降で発現割合が高かった副作用は、便秘 2.9% (43/1,497 例)、傾眠及び血中ブドウ糖増加各 2.3% (35/1,497 例) であった。

表 5 発現時期別の副作用発現状況 (新規投与開始症例)

	発現時期 (週)									全体
	0-4	4-8	8-12	12-16	16-20	20-24	24-52	>52	不明	
症例数	1,860	1,860	1,790	1,722	1,689	1,649	1,623	1,497	1,860	1,860
副作用例数	846	554	346	333	218	173	509	429	123	1,600
発現割合 (%)	45.5	29.8	19.3	19.3	12.9	10.5	31.36	28.7	6.6	86.0

#### 4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象症例 1,902 例のうち新規投与開始症例 1,860 例における、重点調査項目の副作用発現状況を表 6 に示す。

表 6 重点調査項目の副作用発現状況 (新規投与開始症例)

重点調査項目	発現症例数、発現割合 (%)
白血球減少症、好中球減少症 (無顆粒球症を含む)	363 (19.5)
血糖値上昇、糖尿病増悪	242 (13.0)
心疾患 (心筋炎、心筋症を含む)	177 (9.5)
性腺機能低下症 (月経異常、乳汁漏出症等を含む)	6 (0.3)
自殺関連事象 (自殺企図、自殺念慮等)	5 (0.3)
痙攣発作	120 (6.5)

MedDRA/J version (19.1)

白血球減少症、好中球減少症 (無顆粒球症を含む) の副作用発現割合は 19.5% (363/1,860 例) であった。主な副作用は、白血球数減少 (169 件)、白血球減少症及び好中球減少症 (各 100 件)、好中球数減少 (90 件) 及び無顆粒球症 (21 件) で、転帰が後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。

血糖値上昇、糖尿病悪化の副作用発現割合は 13.0% (242/1,860 例) であった。主な副作用は、血中ブドウ糖増加 (124 件)、高血糖 (49 件)、耐糖能障害 (35 件)、グリコヘモグロビン増加 (33 件) 及び糖尿病 (28 件) で、死亡に至った症例は 1 例であった。当該死亡症例の死因は心筋梗塞であり、心筋梗塞と本剤との因果関係は否定されている。

心疾患（心筋炎、心筋症を含む）の副作用発現割合は9.5%（177/1,860例）であった。主な副作用は、頻脈（119件）及び洞性不整脈（33件）で、死亡に至った症例は3例であった。死因は、心筋虚血、心筋梗塞及び急性心不全であり、心筋虚血及び心筋梗塞と本剤との因果関係は不明、急性心筋梗塞との因果関係はありと判断されている。

性腺機能低下症（月経異常、乳汁漏出症等を含む）の副作用発現割合は0.3%（6/1,860例）であった。発現した副作用は、不規則月経（3件）、無月経、乳腺炎及び乳汁分泌障害（各1件）で、転帰が後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。

自殺関連事象（自殺企図、自殺念慮等を含む）の副作用発現割合は0.3%（5/1,860例）であった。発現した副作用は、自殺企図及び自殺念慮（各2件）、故意の自傷行為及び自殺既遂（各1件）で、死亡に至った症例は自殺既遂の1例であったが、本剤との因果関係は不明とされている。

痙攣発作の副作用発現割合は6.5%（120/1,860例）で、転帰が後遺症ありとなった症例及び死亡に至った症例はなかった。

以上、重点調査項目に関して、承認時に想定されたリスクと比べ新たなリスクを示唆するような結果は得られなかったこと、症例数が少ないこと等から、現時点で新たな安全対策上の対応は不要と判断した。

#### 4.2 製造販売後臨床試験（1202試験）

1202試験に移行した11例のうち安全性解析対象症例は10例で、当該10例において本試験中に発現した副作用は、白血球数減少（1例4件、いずれも非重篤）であった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験（1203試験）

1203試験に移行した2例において本試験中に副作用は認められなかった。

#### 4.4 製造販売後臨床試験（1301試験）

1301試験から製造販売後臨床試験に移行した26例において本試験中に発現した副作用は13例18件であった。複数件認められた副作用は白血球数減少（2件）で、いずれの副作用も重篤ではなかった。

#### 4.5 クロザリル患者モニタリングシステム（CPMS-J）の遵守状況

いずれの試験でも、本剤の安全確保策であるCPMS-Jの妥当性を検討した。

投与中止基準（白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満、又は好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満）の逸脱は、いずれの試験でも認められなかった。しかし、「検査期間が許容範囲を超える」等の重大な違反が4件認められ、これらの違反は、患者の来院スケジュールと検査頻度の管理が徹底されていないことが要因と考えられたため、当該施設に設置されていなかった治験コーディネーターを配置する等の再発防止策が講じられ、その後、同様の違反は発生していない。その他の違反は報告データの誤記や報告の失念等であったが、医療機関に対する注意喚起やCPMS-Jセンターからの警告により再発は防止された（CPMS-Jの規定については表7参照）。

表 7 CPMS-J の規定

	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	好中球数 (/mm <sup>3</sup> )	処 置
①	4,000 以上かつ 2,000 以上		投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の 26 週間は血液検査を週 1 回行うこと。なお、26 週間以降は、条件を満たした場合には 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 2,000 未満 又は	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。

本邦では本剤を使用するすべての患者を対象に、CPMS-J で規定された頻度にて血液検査を実施し CPMS-J センターに報告することが義務づけられている。CPMS-J 違反数の推移を表 8 に示す。

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

表 8 CPMS-J 違反数の推移

年	登録医療機関数	登録患者数	処理件数	検査未実施件数	報告遅延件数	その他	血糖警告数*
2009	29	50	333	0	1	1	1
2010	106	252	6,216	2	36	0	9
2011	162	612	15,190	6	139	2	5
2012	201	1,298	30,506	10	198	1	2
2013	258	2,088	47,610	12	248	1	3
2014	313	2,975	64,917	18	213	2	2
2015	334	4,005	82,609	22	248	3	1
2016	381	5,057	98,397	27	225	0	12
計	381	5057	345,778	97	1,308	10	35

\*血糖、ヘモグロビン A1c 検査未実施に対して注意喚起した件数

#### 4.6 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 497 例 799 件、既知・重篤 1,011 例 1,491 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,423 例 2,958 件であり、主な副作用（基本語で 10 件以上）は表 9 のとおりであった。胸膜炎については、企業中核データシート (CCDS) への追記、副作用報告の集積等を踏まえ、再審査期間終了後の平成 29 年 11 月に「重大な副作用」の項に追記した。その他の副作用については、いずれも本剤投与との因果関係が疑われる症例が少ないこと等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,423	2,958	500	805	1,098	2,153
感染症および寄生虫症	255	302	125	152	137	150
虫垂炎	35	35	35	35	0	0
気管支炎	11	11	6	6	5	5
感染	38	39	10	10	28	29
インフルエンザ	18	18	3	3	15	15
鼻咽頭炎	53	58	1	1	52	57
腎盂腎炎	10	10	9	9	1	1
敗血症	12	12	12	12	0	0
尿路感染	14	14	11	11	3	3
血液およびリンパ系障害	33	47	7	9	26	38
好塩基球増加症	6	10	0	0	6	10
リンパ球減少症	10	12	0	0	10	12
代謝および栄養障害	161	178	24	25	138	153
食欲亢進	14	14	0	0	14	14
多飲症	36	36	7	7	29	29
食欲減退	53	58	2	2	51	56
精神障害	209	267	85	99	136	168
攻撃性	10	10	2	2	8	8
妄想	16	16	8	8	8	8
幻覚	12	12	9	9	3	3
幻聴	22	22	15	15	7	7
不眠症	45	47	1	1	44	46
異常行動	12	12	1	1	11	11
精神症状	18	18	5	5	13	13
神経系障害	265	303	80	97	190	206
意識変容状態	14	14	10	10	4	4
運動緩慢	78	78	1	1	77	77
意識レベルの低下	10	10	6	6	4	4
錐体外路障害	42	42	11	11	31	31
意識消失	15	15	13	13	2	2
パーキンソニズム	26	26	13	13	13	13
心臓障害	47	56	41	50	6	6
心不全	12	12	12	12	0	0
心肺停止	11	11	11	11	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	103	124	49	58	56	66
胸水	15	15	9	9	6	6
胸膜炎	11	11	5	5	6	6
口腔咽頭痛	13	15	0	0	13	15
胃腸障害	145	160	36	40	110	120
腹部不快感	22	22	0	0	22	22
腹部膨満	11	11	1	1	10	10
腸炎	14	14	9	9	5	5
胃炎	23	24	0	0	23	24
腎および尿路障害	94	106	34	36	60	70
排尿困難	12	12	0	0	12	12
頻尿	24	24	0	0	24	24
多尿	16	16	0	0	16	16
腎機能障害	14	14	8	8	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	165	176	38	39	128	137
無力症	26	27	2	2	24	25
胸痛	10	10	1	1	9	9
異常感	10	10	0	0	10	10
歩行障害	32	33	1	1	31	32

全身健康状態低下	12	12	2	2	10	10
炎症	11	11	1	1	10	10
臨床検査	455	946	38	43	428	903
好塩基球数増加	15	17	1	1	14	16
C-反応性蛋白増加	54	55	7	7	47	48
好酸球数減少	24	27	0	0	24	27
リンパ球数減少	78	93	7	7	71	86
単球数増加	27	34	3	3	24	31
好中球数増加	59	81	1	1	58	80
赤血球数増加	19	23	0	0	19	23
好塩基球百分率増加	14	18	0	0	14	18
好酸球百分率減少	15	17	0	0	15	17
好中球百分率増加	99	211	1	1	98	210
単球百分率減少	7	11	0	0	7	11
単球百分率増加	20	26	0	0	20	26
リンパ球百分率減少	65	101	5	6	60	95
リンパ球百分率増加	28	32	1	1	27	31
傷害、中毒および処置合併症	80	100	54	68	29	32
転倒	42	42	26	26	16	16

MedDRA/J version (19.1)

## 5. 有効性

### 5.1 特定使用成績調査

有効性解析対象症例のうち新規投与開始症例 1,856 例について、担当医師により最終評価時点における患者の変化の臨床全般印象度 (CGI-C) 評価で「著明改善」及び「中等度改善」を有効例として改善率を算出した結果、本調査における改善率は 57.9% (1,074/1,856 例) であった。

また、簡易精神症状評価尺度 (BPRS) のスコアの評価では、「陽性症状」、「陰性症状」及び「神経症様症状」の本剤投与開始時 (又は開始前) と最終時点のスコアの変化量は、それぞれ  $-14.0 \pm 11.5$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様)、 $-3.4 \pm 4.1$  及び  $-2.9 \pm 3.9$  であり、いずれの症状も投与開始時 (又は開始前) と比較して減少 (改善傾向) が認められ、BPRS 合計スコアの変化量は  $-20.2 \pm 16.7$  であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (国内 1301 試験) における BPRS 合計スコアの変化量は  $-17.2 \pm 13.8$  であり、本調査の成績は承認時までの試験成績と同程度であった。

### 5.2 製造販売後臨床試験 (1202 試験)

本試験の有効性解析対象症例は 2 例であった。当該 2 例の最終評価時 (投与後 418 週) における BPRS 合計スコアの平均値は 55.0 であり、当該 2 例の臨床試験での最終評価時 (投与後 386 週) の平均値 49.0 と比較して若干上昇していた。これは 2 例のうちの 1 例の悪化 (BPRS 合計スコア: 55.0  $\rightarrow$  66.0) に起因しているが、当該症例の悪化の理由は不明であった。

### 5.3 製造販売後臨床試験 (1203 試験)

本試験の有効性解析対象症例は 2 例であった。当該 2 例の最終評価時 (投与後 432 週、416 週) における BPRS 合計スコアの平均値は 37.5 であり、当該 2 例の臨床試験での最終評価時 (投与後 400 週、399 週) の平均値 37.0 と同程度であった。

### 5.4 製造販売後臨床試験 (1301 試験)

本試験の有効性解析対象症例は 26 例であった。本剤投与前と 1301 試験期間を含めた最終評価時の BPRS 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は-17.8±14.8 であり、治験期間での BPRS 合計スコアの変化量-17.2±13.8 と同程度であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、安全性に関する外国措置報告は 29 件、安全性に関する研究報告は 6 件であった。それらの概要を表 10 に示す。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行った。胸膜炎については、CCDS への追記、副作用報告の集積等を踏まえ、再審査期間終了後の平成 29 年 11 月に「重大な副作用」の項に追記した。なお、現時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① CCDS の改訂情報（8 件）：Special warning and precautions for use の項に認知症に関連した精神障害を有する高齢者に関する注意喚起等が追記されたとの情報（平成 21 年 5 月）等</li> <li>② 米国添付文書（USPI）の改訂情報（6 件）：本剤を含む抗精神病薬の USPI において、新生児離脱症状等に関する注意喚起が追記されるとの情報（平成 23 年 3 月）等</li> <li>③ 欧州医薬品庁（EMA）の見解情報（3 件）：EMA の医薬品安全性監視作業部会（PhVWP）により妊娠第三期に抗精神病薬に曝露した新生児において離脱症状や錐体外路への影響が示されたと結論付けられ、欧州の添付文書が改訂されるとの情報（平成 23 年 8 月）等</li> <li>④ ニュージーランド規制当局による注意喚起（3 件）：QT 延長リスクに関する注意喚起を行ったとの情報（平成 22 年 2 月）等</li> <li>⑤ カナダ規制当局による注意喚起（4 件）：生命を脅かす胃腸運動低下に関する注意喚起を行ったとの情報（平成 23 年 2 月）等</li> <li>⑥ オーストラリア規制当局による注意喚起（2 件）：重篤な便秘に関する注意喚起を行ったとの情報（平成 23 年 2 月）等</li> <li>⑦ イギリス規制当局による注意喚起：抗精神病薬と静脈血栓塞栓症のリスク増加に関する勧告を発出したとの情報（平成 21 年 12 月）</li> <li>⑧ 台湾規制当局による注意喚起：Other precautions の項に虚血性腸疾患に関する記載が追記されたとの情報（平成 28 年 3 月）</li> <li>⑨ 米国食品医薬品局（FDA）におけるクロザピン製剤のリスク評価・緩和戦略（REMS）の情報（平成 25 年 12 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 定型及び本剤を含む非定型抗精神病薬、SSRIs の投与と突然死リスクの増加との関連が示唆されたとの報告（平成 21 年 11 月）</li> <li>② 一部の薬剤（本剤を含む）と拡張型心筋症との関連性が示されたとの報告（平成 22 年 5 月）</li> <li>③ 高齢者における定型及び非定型抗精神病薬、ならびに抗うつ薬の投与が、股関節部骨折リスク増加と関連があるとの報告（平成 24 年 11 月）</li> <li>④ 肥満患者、投与期間が長い患者、クレアチンキナーゼ高値の患者において、心筋炎による死亡リスクが高くなる可能性があるとの報告（平成 25 年 10 月）</li> <li>⑤ 55 歳以上で本剤及びリスペリドンの投与を開始した統合失調症患者において、心血管疾患にて死亡するリスクが高くなる可能性があるとの報告（平成 25 年 10 月）</li> <li>⑥ 抗精神病薬非使用者と比較して本剤使用者において、心突然死及び突然の予期せぬ死亡のリスクが上昇したとの報告（平成 28 年 4 月）</li> </ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件 1. 及び 2. については、製造販売後における本剤の安全性の確保及び適正使用に係る措置が適切に実施されたと判断した。また、承認条件 3. については、安全性及び有効性に関する検討が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。なお、承認条件 1. 及び 2. については、本剤の安全性の確保、適正使用の観点より、引き続き実施する必要があると考える。

以上