

添付文書改訂のお知らせ

2021年6月

治療抵抗性統合失調症治療薬
クロザピン錠製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1**クロザリル[®] 25mg**
クロザリル[®] 100mg
CLOZARIL[®] Tablets

このたび、標記製品の「添付文書」の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。
今後のご使用に際しましてご参照くださいますようお願い申し上げます。

◇改訂の概要

日本精神神経学会、日本臨床精神神経薬理学会、日本神経精神薬理学会及び日本統合失調症学会より、血液検査間隔の延長および血球減少によるクロザリル中止後の再投与に関する要望^{注1)}が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出され、本剤は治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であり、より多くの治療抵抗性統合失調症患者が治療を受けることができるよう、血液検査間隔や中止後の再投与の基準の緩和を求める内容でした。この学会要望をもとに令和3年度 第7回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、安全対策調査会）^{注2)}にて以下改訂項目（1.～3.）が検討され、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（以下、薬生安通知）により改訂指示が発出されました。薬生安通知に基づき、添付文書の以下項目の記載を改訂いたしました。また、薬生安通知に基づき、クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）運用手順^{注3)}の記載も併せて改訂いたしました。

注1) 日本精神神経学会：<https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20210320.pdf>日本臨床精神神経薬理学会：http://www.jscnp.org/news/news_20210323_02.pdf日本神経精神薬理学会：https://www.jsnp-org.jp/img/csinfo/info_20210322.pdf注2) 安全対策調査会：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_18697.html注3) CPMS 運用手順：<http://www.clozaril-tekisei.jp/tejun.html>

改訂項目：

- 1.本剤投与開始52週以降の血液検査間隔：重要な基本的注意 8.2.4、8.2.5、8.2.7、8.3、8.4項
- 2.白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与：禁忌 2.4項、重要な基本的注意 8.2.5項、特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3項、主要文献 23項1)、CPMS 運用手順 11.2項
- 3.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に対する本剤の投与：禁忌 2.5項、特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.4項

◇改訂内容 (改訂部分抜粋)

添付文書

改訂後 (2021年6月改訂)	改訂前
2. 禁忌 2.1～2.3 (略) 2.4 CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止し、CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕〔8.2.5、9.1.3参照〕 削除→ 2.5～2.15 (略)	2. 禁忌 2.1～2.3 (略) 2.4 CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止した<u>ことのある</u>患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕〔8.2.5参照〕 2.5 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<u>おそれがある。</u>〕 2.6～2.16 (略)
8. 重要な基本的注意 8.1 (略) 8.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこと。〔9.1.4、9.1.5、11.1.1参照〕 8.2.1 投与前 (10日以内) に血液検査を行い、白血球数が4,000/mm³以上かつ好中球数が2,000/mm³以上 (下表①の範囲) であることを確認すること。 8.2.2 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。 8.2.3 白血球数が3,000/mm³以上4,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³以上2,000/mm³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/mm³以上減少した場合) を示した場合は、再検査を行うなど減少傾向の確認を考慮すること。	8. 重要な基本的注意 8.1 (略) 8.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこと。〔9.1.3、11.1.1参照〕 8.2.1 投与前 (10日以内) に血液検査を行い、白血球数が4,000/mm³以上かつ好中球数が2,000/mm³以上 (下表①の範囲) であることを確認すること。 8.2.2 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。 8.2.3 白血球数が3,000/mm³以上4,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³以上2,000/mm³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/mm³以上減少した場合) を示した場合は、再検査を行うなど減少傾向の確認を考慮すること。

〔下線部()改訂、()削除〕

改訂後(2021年6月改訂)	改訂前
8.2.4 白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³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、<u>CPMSで定められた血液内科医等に連絡し、下表①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。</u> 8.2.5 白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復しても<u>CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない限り本剤を再投与してはならない。再投与の可否についてはCPMSで定められた血液内科医等に相談すること。</u>なお、再投与を行う場合、再投与開始から26週間は週1回の血液検査を行うこと。また、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、再投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。[2.4、9.1.3参照] 8.2.6 下表③の基準以外により本剤の投与を中止又は終了した場合には、投与終了後4週間はそれまでと同じ頻度で血液検査を行うこと。 8.2.7 最初の26週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が1週間未満の場合には、その後の血液検査は<u>中断前の頻度で行うことができる。</u>ただし、1週間以上の投与中断があった場合には、投与再開より26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。 ・ 下表①の範囲を維持 ・ 白血球数が4,000/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	8.2.4 白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³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①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うとともに感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状等）を注意深く観察し、感染予防をするなど適切な処置を行うこと。 8.2.5 白血球数及び好中球数が下表③の範囲に減少することにより本剤の投与を中止した場合には、投与中止後に回復しても本剤を再投与してはならない。本剤の再投与後、短期間で白血球減少症、好中球減少症が再発したとの報告がある。[2.4参照] 8.2.6 下表③の基準以外により本剤の投与を中止又は終了した場合には、投与終了後4週間はそれまでと同じ頻度で血液検査を行うこと。 8.2.7 最初の26週間の白血球数及び好中球数が下記のいずれかであり、かつ血液障害以外の理由による中断が1週間未満の場合には、その後の血液検査は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

〔下線部()改訂〕

改訂後(2021年6月改訂)	改訂前
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 ①白血球数4,000/mm³以上かつ好中球数2,000/mm³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、<u>条件を満たした場合</u>には、<u>26週以降は2週に1回</u>、<u>投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることが</u>できる。ただし、<u>2週に1回又は4週に1回の血液検査に移行した後</u>、<u>4週間以上の投与中断があった場合には</u>、<u>投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと</u>。なお、<u>条件を満たした場合</u>には、<u>26週以降は2週に1回</u>、<u>投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることが</u>できる。 ②白血球数3,000/mm³以上4,000/mm³未満又は好中球数1,500/mm³以上2,000/mm³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白血球数3,000/mm³未満又は好中球数1,500/mm³未満 直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うこと。 8.3 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が3,000/mm³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、<u>CPMSで定められた血液内科医等</u>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/mm³未満に回復した場合にのみ行うこと。 8.4 血小板減少症の報告があるので、血小板数が50,000/mm³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、<u>CPMSで定められた血液内科医等</u>に相談するなど、適切な処置を行うこと。 8.5～8.11 (略)	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 ①白血球数4,000/mm³以上かつ好中球数2,000/mm³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、<u>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</u>できる。ただし、<u>2週に1回の血液検査に移行した後</u>、<u>4週間以上の投与中断があった場合には</u>、<u>再投与開始から26週間は週1回の血液検査を行うこと</u>。 ②白血球数3,000/mm³以上4,000/mm³未満又は好中球数1,500/mm³以上2,000/mm³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白血球数3,000/mm³未満又は好中球数1,500/mm³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。<u>回復後も再投与は行わない</u>。なお、<u>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</u>。 8.3 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が3,000/mm³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/mm³未満に回復した場合にのみ行うこと。 8.4 血小板減少症の報告があるので、血小板数が50,000/mm³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。 8.5～8.11 (略)

[下線部()改訂]

改訂後(2021年6月改訂)	改訂前
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往症等のある患者 9.1.1～9.1.2 (略) 9.1.3 CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことのある患者(CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者を除く) 無顆粒球症が発現するおそれがあるため、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。CPMSで定められた血液検査の中止基準により中止した後に再投与した患者では、無顆粒球症を含む血球減少関連の事象が初回投与時と比較し早期に再発し、重症例が多かったとの報告がある¹⁾。[2.4、8.2.5参照] 9.1.4 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者 CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。無顆粒球症が発現するおそれがある。[8.2、11.1.1参照] 9.1.5 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者 血液障害が発現するおそれがある。[8.2、11.1.1参照] 9.1.6～9.1.11 (略) 23. 主要文献 1) Louisa R. Dunk, et al. : Br J Psychiatry. 2006; 188: 255-263 [20210042] 2) ～ 10) (略)	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往症等のある患者 9.1.1～9.1.2 (略) ←追記 ←追記 9.1.3 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者 血液障害が発現するおそれがある。[8.2、11.1.1参照] 9.1.4～9.1.9 (略) 23. 主要文献 ←追記 1) ～ 9) (略)

[下線部()改訂]

注) 今回の改訂に伴い相互参照の項目番号のみを変更した項については、改訂内容に記載していない。

CPMS 運用手順

改訂後(2021年6月改訂)	改訂前
11.2 血液検査結果による投与中止後の再投与の検討 本剤服用中に、血液検査の投与を中止する基準に合致したことにより投与を中止した患者は、<u>クロザリル適正使用委員会</u>において再投与が可能と判断されていない限り本剤の再投与は不可となります。<u>クロザリル適正使用委員会</u>に再投与の検討を依頼する際の基準を下記に示します。(再投与、再登録要請の手順は12.1を参照してください)	11.2 血液検査結果による投与中止後の再投与の検討 本剤服用中に、血液検査の投与を中止する基準に合致したことにより投与を中止した患者は、本剤の再投与は不可となります。<u>しかしながら、以下の基準をすべて満たした場合、クロザリル適正使用委員会</u>において再投与の妥当性を検討し、<u>再投与の可否が審査されます。</u>

[下線部()改訂、()削除]

改訂後(2021年6月改訂)	改訂前
〈再投与検討基準〉 削除→ 削除→ - CPMS登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連がないと考えられること - 患者または代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること	- 白血球数3,000/mm³未満または好中球数1,500/mm³未満で本剤を中止するまで、本剤の投与開始から18週以上が経過していること - 無顆粒球症（好中球数500/mm³未満）まで至っていないこと - CPMS登録医により本剤と発現した白血球数・好中球数減少の関連が否定されていること - 患者または代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること

〔下線部()改訂、()削除〕

◇改訂理由及び解説（薬生安通知 令和3年6月3日付）

1.本剤投与開始52週以降の血液検査間隔

改訂箇所	重要な基本的注意 8.2.4、8.2.5、8.2.7、8.3、8.4項
改訂内容	条件^{注4)} を満たした場合には、本剤投与開始から52週以降の血液検査間隔を2週に1回から4週に1回に変更可能とする。 注4) 2週に1回の血液検査期間中（26週以降52週まで）の検査結果が、「8.2.7①白血球数4,000/mm³以上かつ好中球数2,000/mm³以上」、もしくは「白血球数3,500/mm³以上4,000/mm³未満かつ好中球数2,000/mm³以上で週2回以上の血液検査実施後に8.2.7①の範囲に回復した場合」
改訂理由	学会要望の内容は以下の通りであった（調査結果報告書^{注5)} からの抜粋）。 - 投与開始26週以降の通常の血液検査間隔は隔週1回であるが、うち投与開始52週以降の血液検査間隔について、本邦における白血球数減少、好中球数減少及び無顆粒球症の発現状況等を踏まえ、4週に1回とすべきである。 この学会要望をもとに安全対策調査会において血液検査間隔の緩和が検討され、以下の主な理由により52週以降の血液検査間隔を変更することは可能と考えられた。 - 本邦における白血球数減少、好中球数減少及び無顆粒球症の発現割合は海外よりも高いとはいえない。 - 本剤の安全性について、無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況も含め、国内外で明らかな民族差が認められたという報告はない。 - 海外の複数の国では、2週に1回の血液検査間隔で本剤を使用した実績を踏まえて投与開始52週以降の血液検査間隔を4週に1回と変更し、臨床上明らかな問題は報告されていない。
医療関係者の皆様へ	血液検査間隔の緩和により白血球数、好中球数の減少（無顆粒球症を含む）を早期に検出できない可能性があることから、慎重に血液検査間隔の変更を検討いただき、患者様の臨床症状等についてより慎重にモニタリングを行ってください。

2.白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与

改訂箇所	禁忌 2.4項、重要な基本的注意 8.2.5項、特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3項、主要文献 23項1)、CPMS 運用手順 11.2項
改訂内容	CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止した場合であっても、投与中止後に回復し、CPMSで定められた再投与検討基準に該当する場合には本剤の再投与を検討することができる。その際、再投与の可否についてCPMSで定められた血液内科医等に相談する必要がある。

改訂理由	学会要望の内容は以下の通りであった（調査結果報告書^{注5)}からの抜粋）。 ・投与中止基準に該当して投与を中止した後に再投与を行う場合、CPMS登録医により本剤と発現した白血球数又は好中球数減少との関連が否定されている必要があるが、関連がないと考えられても完全に否定することは難しい。そのため、関連がないと考えられる場合には再投与できるようにする必要がある。 この学会要望をもとに安全対策調査会において中止後の再投与検討基準が検討され、以下の主な理由により再投与検討基準を変更することは可能と考えられた。 ・本剤の投与対象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である。治療抵抗性の統合失調症患者に対する有効性が検証された治療法は他にないことから、本剤以外の薬物治療の選択ができない患者が存在する。 ・本剤の安全性について、無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況も含め、国内外で明らかな民族差が認められたという報告はない。 ・海外では血液内科医との相談等を踏まえて再投与を可能とする運用がされているが、臨床上明らかな問題は報告されていない。
医療関係者の皆様へ	本剤の再投与によるリスクとベネフィットを考慮して、再投与の可否についてCPMSで定められた血液内科医等に相談し、慎重に検討いただくと共に、適切なモニタリングを行ってください。再投与に際してはクロザリル適正使用委員会の承認が必要となります。再投与検討基準及び申請手順につきましては、CPMS 運用手順 11.2及び12.1項に記載されておりますので参照ください。

3.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に対する本剤の投与

改訂箇所	禁忌 2.5項、特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.4項
改訂内容	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を禁忌から除外し、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与可能とする。
改訂理由	学会要望の内容は以下の通りであった（調査結果報告書^{注5)}からの抜粋）。 ・禁忌の項に「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」が設定されており、無顆粒球症が発現する恐れがあることが理由とされているが、無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴がクロザピン誘発性の無顆粒球症のリスクであるという報告はないため、禁忌にする必要はないと考える。 この学会要望をもとに安全対策調査会において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への投与が検討され、以下の主な理由によりCPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで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への投与が可能と考えられた。 ・本剤以外の要因によると考えられる無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴を有することが、クロザピン誘発性の無顆粒球症のリスクであるという報告はない。 ・本剤の安全性について、無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況も含め、国内外で明らかな民族差が認められたという報告はない。 ・海外の複数の国では、本剤以外の要因によると考えられる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は禁忌に設定されておらず、臨床上明らかな問題は報告されていない。 ・重度の好中球数減少（好中球数$1,000/\text{mm}^3$未満）に至っていた患者に再投与され、投与が継続できた患者の報告もある。

医療関係者の皆様へ	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様に対しては、本剤の投与によるリスクとベネフィットを考慮し、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与してください。
-----------	--

注5) 調査結果報告書：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_18697.html

☆改訂添付文書も併せてご参照ください。

最新の添付文書情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にてご確認ください。

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.300(2021年7月)に掲載される予定です。

《お問い合わせ先》

◆添付文書の改訂内容について：ノバルティスダイレクト

電話番号：0120-003-293（通話料無料）

受付時間：月～金 9：00-17：30（祝日及び当社休日を除く）

インターネットから：https://secure.novartis.co.jp/direct/m_inquiry.html

◆血液検査の4週間隔への変更運用について：CPMSセンター

電話番号：0120-977-327（通話料無料）

受付時間：月～金 9：00～17：45（祝日及び当社休日を除く）

E-mail：cpms.japan@novartis.com

◆再投与について：クロザリル適正使用委員会Web siteの【お問い合わせ】

お問い合わせフォーム：<https://secure.novartis.co.jp/clozaril-tekisei/index.html>

◆クロザリル全般について：クロザリル リモート コミュニケーター

電話番号：0800-222-8814（通話料無料）

受付時間：月～金 9：00～17：30（祝日及び当社休日を除く）

E-mail：clozaril.remote@novartis.com

《資材要望先》

◆追加資材の要望先：ノバルティスフィールドサポートデスク

電話番号：0120-965-101（通話料無料）

受付時間：月～金 9：00～17：45（祝日及び当社休日を除く）

◆資材の直接発注：ノバルティスファーマの医療関係者向けサイト DR's Net「患者さま向け提供情報・資料」

DR's Net URL：<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/>