

## ●医薬品に関する情報コーナー

治療抵抗性統合失調症治療薬「クロザリル<sup>®</sup>錠25mg/100mg」（製造販売 ノバルティスファーマ株式会社）について

平成21年4月22日に承認され、7月29日に発売された、治療抵抗性統合失調症治療薬「クロザリル<sup>®</sup>錠25mg/100mg」（一般名：クロザピン、以下、本剤）は、その投与中に耐糖能異常が発現することがあり、他の抗精神病薬と比較してその発現率が高いという報告があります。一方、本剤の適応症は他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す「治療抵抗性統合失調症」であり、代替薬がありません。このため、類薬であるオランザピンやクエチアピンは糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者には禁忌であるのに対し、本剤は原則禁忌とされており、糖尿病のある患者もしくは本剤の治療中に糖尿病を合併した場合でも、本剤による治療が行われることがあります。

本剤の承認にあたって、本剤を使用する精神科医には、安全性確保の観点から、定期的な血糖値などの検査に基づく対処と糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師との連携が必須とされています。このため会員の先生方に、処方する精神科医から連携を求められる可能性がありますので、次の点に配慮し、連携を検討ください。なお、本剤による、好中球減少症・無顆粒球症の早期発見のためにも定期的な血液検査が必須とされています。

### 1) 本剤のプロフィール

本剤は、他の抗精神病薬による治療に抵抗性を示す統合失調症患者に対して有効性があることが示されましたが、一方、重大な副作用として高血糖、無顆粒球症、などが発現するため、適切な検査を行った上での処方が義務付けられています。

- 適応症 治療抵抗性統合失調症
- 投与経路 経口（剤形：素錠 25mg、100mg）
- 有効性（国内臨床試験）  
治療抵抗性統合失調症患者の57～67%に改善が認められました。  
長期投与において、3年以上の持続的な効果が認められました。
- 安全性（国内臨床試験）  
ほぼ全ての服用患者に副作用が発現しました。（98.7%）  
重大な副作用として高血糖、無顆粒球症（好中球 $<500/mm^3$ ）  
などが報告されています。

### 2) 本剤による高血糖などについて

<国内臨床試験（副作用として）>

77例中、耐糖能障害が2例（2.6%）、高血糖が1例（1.3%）、血中ブドウ糖増加が4例（5.2%）、尿中ブドウ糖陽性が1例（1.3%）に認められました。

<海外の安全性データ（有害事象として）>

ノバルティス社が、1990年1月5日から2008年10月31日までにアメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリアで収集・分析した安全性データでは、高血糖の発現率は346,355例中、363例（0.10%）でした。また、この中で死亡例も11例報告されています。

- 3) 本剤の使用には、耐糖能異常、好中球減少症・無顆粒球症の早期発見及び早期対処を目的とし、患者毎の白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査の確実な実施を支援するため、本剤を使用する医療機関、医療従事者、保険薬局及び患者は、クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS、ノバルティスファーマ株式会社社内に設置）への登録が必須となります。以下その根拠となるものです。

【添付文書の警告（抜粋）】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）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。

【承認条件（抜粋）】

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。

- 4) 上記、医療機関の登録に際して必要条件の中に、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師との連携（クロザリルによる治療中に耐糖能異常・糖尿病を発現した患者の状態を、CPMS登録医が随時報告し、相談でき、また、同患者の耐糖能異常・糖尿病の治療を依頼）が必須とされています。連携する医師として、日本糖尿病学会専門医、もしくは、既に精神科医が、統合失調症の患者に発現した耐糖能異常・糖尿病の診断及び治療について連携している医師で、糖尿病の治療経験が5年以上ある内科医となっておりますので、一般会員にも連携が求められることが想定されます。
- 5) また、医療機関の登録に先立ち、本剤による耐糖能異常を想定し、上記の連携すべき医師を明示することが求められており、その際に協力していただくことが必要となります。
- 6) CPMSに登録され本剤を服用する患者の血糖値とHbA<sub>1c</sub>は、CPMS規定に沿って服用開始前と服用後の継続的な測定が義務付けられています。処方する精神科医には検査値や臨床症状の観察と合わせて、高血糖に対する適切な対処や糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師との連携が求められています。

クロザリルについてさらに情報が必要な場合は、ノバルティス ファーマ株式会社のホームページから入手できます。（アドレス [www.clozaril.jp](http://www.clozaril.jp) ）

ノバルティス ファーマ(株) クロザリル適正使用委員会委員  
渥美義仁（担当理事）