
クロザリルの説明文書

| | |
|---|----|
| I. クロザリルの効果 | 1 |
| II. クロザリルの副作用と対策 | 2 |
| II-I. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症 | 2 |
| II-II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 | 3 |
| II-III. 心臓への副作用 | 4 |
| II-IV. てんかん発作 | 4 |
| II-V. その他 | 5 |
| III. クロザリルを処方できる医師と医療機関 | 6 |
| IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと | 7 |
| IV-I. 入退院についての規則 | 7 |
| IV-II. クロザリルによる治療中の規則 | 8 |
| IV-III. クロザリルを中止した場合の規則 | 9 |
| V. クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) への登録と個人情報管理 | 10 |
| VI. その他、知っておいていただきたいこと | 11 |

I. クロザリルの効果

「治療抵抗性」とは

統合失調症の方に対しては、近年多くの有効な薬がわが国にも導入され、その病状を改善できるようになりました。しかし、さまざまな薬をきちんと服用していても、幻覚妄想などの精神症状などが良くなることなく、これを「反応性不良」といいます。また副作用が生じやすいために、必要な量の薬を投与できず、そのために病状が良くなることもありません。これを「耐容性不良」といいます。そしてこの「反応性不良」と「耐容性不良」をまとめて「治療抵抗性」といいます。

「治療抵抗性」に対するクロザリルの効果

クロザリルはこのような「治療抵抗性」の状態にある統合失調症の方にも有効な場合があることが証明された唯一の薬です。

日本で行われた臨床試験では、治療抵抗性とされる方のうち約57～67%で精神症状の改善が認められました。

クロザリルはすでに世界の100カ国以上(2016年8月現在)で使われており、日本には2009年に導入され、すでにのべ5,000人以上の方に用いられました。

統合失調症の方で、他の薬で治療していても、次のような症状などがみられる場合は、クロザリルの投与を検討します。

- 陽性症状(幻覚、妄想、興奮など)が改善しない場合
- 陰性症状(無気力、無関心など)が改善しない場合
- その他、統合失調症による症状・行動(多量に水を飲んだり、自分を傷つけたり、暴力をふるうなど)が問題となっている場合
- 錐体外路症状(手足のこわばり、ふるえ、じっと座ってられないなど)のため、精神症状の改善に必要な量の薬が服用できない場合
- 再発・再入院が繰り返される場合
- これまでの薬による治療の継続が難しい場合

クロザリルの効果について説明を受け、理解しました チェック

II. クロザリルの副作用と対策

II-I. 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

白血球の働きと種類

クロザリル投与中にもっとも注意しなければならない副作用は無顆粒球症です。

血液は白血球、赤血球、血小板で構成されていますが、そのうち白血球は病原菌と戦い、体を守る働きをしています。白血球は顆粒球、リンパ球、単球からなっています。さらに顆粒球には、好中球、好酸球、好塩基球の3つの種類があり、この中で好中球の数をもっとも多いのです。

無顆粒球症とは

クロザリルは、白血球のうち、体内に入った細菌を殺す重要な働きをする好中球の数を著しく減らすことがあり、白血球全体の数が著しく減ることを『白血球減少症』、好中球の数が著しく減ることを『好中球減少症』といいます。さらに、好中球を主とした顆粒球がほとんどなくなった状態のことを『無顆粒球症』といいます。

無顆粒球症が起こると細菌の感染から体を守る働きがほとんど失われてしまうため、軽い感染症にかかったときでも重症になる可能性があり、死亡する危険性があるため、適切に対処する必要があります。

無顆粒球症の出現頻度

無顆粒球症は、日本の発売後に行われた調査（2015年10月31日時点の集計）では、クロザリルを投与した1,651人中の19人（1.15%）の方に出現していました。このあとに説明する対処によって、この19人の全ての方が無顆粒球症から回復しており、2015年10月31日時点で無顆粒球症によって死亡した方はいません。

無顆粒球症への対策

この無顆粒球症を早期に発見してその危険性を最小限にとどめるために、日本ではクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）という制度を導入しています。この制度によって、クロザリルの投与前および投与中には定期的な血液検査を必ず行って白血球数や好中球数を測定することが義務づけられ、血液検査が行われていないと処方できない仕組みになっています。

無顆粒球症の多くはクロザリル投与開始後の早い時期に起こることがわかっています。このため、クロザリルは入院して投与を開始すること、クロザリル開始後26週間（6カ月間）は毎週の採血による白血球数や好中球数の確認が義務づけられています。これらについては、後に詳しく説明しています。

このような定期的な血液検査で、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ よりも少なくなった場合にはすぐにクロザリルの使用を中止することになっています。そしてその後に適切な治療をすることで、ほとんどの場合は無顆粒球症から回復することが知られています。

なおクロザリル服薬中に突然の高熱、さむけ、のどの痛みが認められたときは、無顆粒球症がその原因であることも考えられるため、担当医師に相談してください。

II. クロザリルの副作用と対策

II-II. 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

クロザリルと糖尿病

クロザリルは、服薬中に血糖（血液中に含まれる糖）が増えて、新たに糖尿病になったり、元々ある糖尿病を悪化させたりする可能性が他の薬に比べて高いといわれています。クロザリル服薬中に、激しいのどの渇き（そのため水や清涼飲料水をたくさん飲む）、急激な体重の減少、何回もトイレに行きたくなる（尿の量が多くなる）ことが認められたときは、糖尿病がその原因であることも考えられるため、担当医師に相談してください。糖尿病が急激に悪化した場合には、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡といった深刻な状態になり、死に至ることもあるため、適切に対処する必要があります。

高血糖の出現頻度

日本の発売後調査（2015年10月31日時点の集計）では、クロザリルを投与した1,651人中の210人（12.72%）の方に高血糖などが出現しました。

糖尿病への対策

この危険を防ぐため、まず、糖尿病あるいは過去に糖尿病と診断されたことのある方は、担当医師に相談してください。また、血糖値の異常を早期に発見して、適切な対処をするため、糖尿病の程度をみる検査を定期的に行います。

糖尿病の方に対するクロザリルの取り扱い

統合失調症の治療薬によっては、糖尿病の患者には禁忌となる（投与できない）薬剤がありますが、クロザリルは治療抵抗性の場合の治療薬であることから、糖尿病や糖尿病の既往歴がある患者に対しては原則禁忌（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）という取り扱いになっています。糖尿病また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し、定期的に血糖値等の測定や臨床症状の観察を十分にを行い、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処を行うことになっています。

II. クロザリルの副作用と対策

II-III. 心臓への副作用

まれですが、クロザリルは心臓に対して強い副作用（心筋炎、心筋症、心膜炎、心のう液貯留）が起こることがあります。この中で心筋炎はクロザリル投与開始数週間後までに出現することが多いとされているので、後述するようにこの時期は必ず入院して慎重に経過をみることになっています。

対策

心臓の副作用を防ぐため、心臓に異常のある方は、クロザリルを服薬することができない場合がありますので、担当医師に相談してください。また、必要に応じて血圧測定や心臓の検査をすることがあります。

服薬中の注意点

安静時の頻脈（脈が速くなる）が治まらない、胸がドキドキする・痛む、原因不明の疲れ、呼吸困難が認められたときは、心臓の副作用が出ている可能性があるので、担当医師に相談してください。

II-IV. てんかん発作

クロザリルによっててんかん発作（全身または部分的な筋肉のけいれん、意識障害、発作前の記憶がない、突然筋肉の緊張がなくなるなど）が起こりやすくなる可能性があります。

対策

てんかん発作がこれまでにあった方は、クロザリルを服薬することができない場合がありますので、担当医師に相談してください。また、必要に応じて脳波検査などをすることがあります。

II. クロザリルの副作用と対策

II-V. その他

これまで述べた以外に、クロザリルでよく出現する副作用には、流涎過多（よだれが多く出る）、便秘、傾眠（眠け）、発熱、倦怠感（だるい）、体重増加などがあります。

そしてクロザリルによって生じる可能性があるその他の重大な副作用には、次のようなものがあります。腸閉塞、起立性低血圧を除き、これらの頻度は高くありませんが十分な注意が必要で、これらの症状が出現したら早めに担当医師に相談してください。

- **腸閉塞、麻痺性イレウス**
便秘、腹が痛む、腹が張っている感じがする、食欲がない、悪心
- **悪性症候群**
動かず発語がなくなる、強度の筋強剛（筋肉のこわばり）、食べ物が飲み込みにくい、頻脈（脈が速い）、血圧の変動、ひどく汗をかく、発熱
- **起立性低血圧、失神、循環虚脱**
立ちくらみ、めまい、全身の倦怠感、気を失う、顔が青白くなる、冷汗をかく
- **肺塞栓症、深部静脈血栓症**
息切れ、胸が痛む、手足が痛む、むくみが出る
- **劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸**
食欲がない、全身の倦怠感、悪心（吐き気）、皮膚や白目が黄色くなる
- **胸膜炎**
呼吸困難、発熱、胸が痛む

クロザリルの副作用と対策について説明を受け、理解しました …………… チェック

Ⅲ. クロザリルを処方できる医師と医療機関

クロザリルを処方できる医師

クロザリルは、この薬の講習を受講・履修して、クロザリルの情報や緊急時の対処を含めて十分な知識を習得し、審査を通過した登録医師（CPMS登録医）だけが処方できます。また講習を受講し、適正に使用するように知識を習得したCPMSコーディネイト業務担当者、クロザリル管理薬剤師もクロザリルを安全に使用するための仕組みに協力します。

クロザリルによる治療を行える医療機関

そして、クロザリルによる治療を行う医療機関は登録が必要であり、採血当日に血液検査等の結果を得ること、無顆粒球症や糖尿病への対処が可能なこと、CPMS登録医、CPMSコーディネイト業務担当者、クロザリル管理薬剤師が規定の人数（各2名）以上勤務していることが登録要件になっています。

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV-I. 入退院についての規則

クロザリルは入院して開始する

クロザリルの開始は必ず入院中に行うことになっています。クロザリルを開始して3週間は、どの方も必ず入院していることが必要です。この期間中は外泊もできません。これは無顆粒球症などに加えて、心筋炎のリスクが投与開始早期に高いことを考えて決められています。この時期は、副作用に十分注意しながら、徐々にクロザリルの投与量を増やして至適用量(もっとも適切な投与量)を見いだす期間です。

そして、クロザリル開始後18週間までは、原則として入院が必要になります。これは無顆粒球症の多くが18週以内に出現するので、入院中であればこの副作用に迅速に対処できるからです。

外来治療に移行する条件

しかし、クロザリルを入院中に開始した後に、いくつかの条件が整えば、開始後4週以降は退院して外来による治療に移行することができます。その条件とは、以下の3つです。

- ①クロザリル開始後3週間以上経過していること
- ②クロザリルの適切な投与量が明らかになり、その投与量で1週間以上入院により経過をみていること
- ③その方と同居して、症状を確認してクロザリルの服薬や通院を支援する人(支援者)がいること

この場合の支援者としては、同居している親や家族が考えられますが、退院する場所が夜間スタッフが常駐している施設などの場合でも可能です。この場合、クロザリルによる副作用と思われる症状がみられた場合には、直ちに担当医師に相談するように、退院の際に患者や支援者に十分説明します。

なお、退院後が単身生活になる方はクロザリル開始後18週間までは退院できません。

クロザリルによる治療中の入退院についての規則

について説明を受け、理解しました

チェック

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV-II. クロザリルによる治療中の規則

白血球数、好中球数の検査

クロザリルの服薬を開始してから26週間(6カ月間)は必ず1週間に1回採血して、白血球数と好中球数を検査する必要があります。この検査を受け結果が得られていないと、クロザリルの処方をする事ができません。

この26週間に、白血球数あるいは好中球数が規定値よりも下回ることがなかった方については、採血による検査の頻度は2週間に1回になる場合があります。

もし、白血球数あるいは好中球数が規定値よりも下回った場合には週2回以上の検査が必要になることがあり、さらにはクロザリルが中止されることもあります。

血糖値、HbA1c値の検査

血糖値やHbA1c(ヘモグロビン・エーワンシー)値などの糖尿病の程度(重症度)をみる検査も定期的に行う必要があります。検査頻度は、血糖値やHbA1c値によって定められていますので(2週間から3カ月間に1回)、必ず担当医師の指示にしたがってください。これらの検査結果に悪化がみられる場合には、検査頻度が増え、さらに内科を定期的を受診していただくことになります。

他の病院に入院する場合

他の病院に入院する場合は、入院する医療機関の医師にクロザリルを服薬していることを必ず伝え、さらにその病院の医師からクロザリルを処方している医療機関の医師へ必ず連絡してもらってください。

クロザリルによる治療中の規則について説明を受け、理解しました ……

チェック

IV. クロザリルによる治療を受ける方が必ず守らなければならないこと

IV-Ⅲ. クロザリルを中止した場合の規則

白血球数あるいは好中球数が規定値以下になって中止した場合

白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満(これより少ない)になった場合、または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満になった場合は、クロザリルの投与を中止します。この場合、これらの検査値が回復するまで血液検査を毎日行い、少なくとも回復後4週間は血液検査を週1回以上受けていただくことになります。

このような場合は、たとえこれらの血液検査値が正常に回復しても、クロザリルによる治療を再開することはできません。この記録は後述するような方法で保存されますので、他の医療機関を受診されてクロザリルの処方希望されても、この薬による治療を再開することはできなくなります。これは同様の副作用が、再び出現する危険性が高いためです。

このような場合で、お手元にクロザリルが残っている場合は回収させていただきます。担当医師か薬剤師にお渡しください。その際には返金がないことをご了承ください。

上記の状態以外で中止した場合

前述した血液検査値の異常以外の理由でクロザリルの服薬を中止した場合も、その後4週間は血液検査を受けていただくことになります。この場合は、状況によってクロザリルの投与を再開することができます。

クロザリルを中止した場合の規則について説明を受け、理解しました …… チェック

V. クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) への登録と個人情報管理

クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) の目的

クロザリル治療中にきちんと検査が行われているかを確認するため、そしてクロザリルにより白血球数や好中球数が規定値以下に低下してクロザリルを中止した患者が、他の医療機関でクロザリルを処方されないようにするために、日本ではクロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) という制度を導入しています。これは無顆粒球症などが起こったときの危険性を最小限にとどめるためにとっても大切な制度です。海外でも米国、英国、オーストラリアなどでCPMSと同様のしくみが実施されています。

CPMSに登録する情報

CPMSはクロザリルを製造しているノバルティス ファーマ株式会社内に設置される「クロザリル患者モニタリングサービスセンター (以下、CPMSセンター: TEL 0120-977-327)」によって運営されています。クロザリルを服薬している方はすべてCPMSに登録されます。登録された方には、登録番号が割り当てられます。CPMSに登録する情報はイニシャル、性別、血液型、生年月日で、氏名や住所などの個人を特定できる情報は収集しません。

CPMSセンターへ連絡される情報

検査結果などの連絡はインターネットを介して、特定番号とパスワードを持った担当医師またはCPMSコーディネーター業務担当者 (医療関係者) により直接CPMSセンターに送信され、そのセキュリティは十分考慮して行われます。この際にCPMSセンターへ連絡される情報は、検査を行った日付、白血球数と好中球数、クロザリルの投与量、血糖値とHbA1c値などですが、血糖値とHbA1c値は、CPMSセンターではみられないようになっています。

データの取り扱い

CPMSセンターでは、クロザリルによる治療を受けている個人を特定できません。情報は、プライバシーにかかわる情報として厳重に管理し、データがCPMSセンターの外に持ち出されることは絶対にできないように、セキュリティには万全の体制と遵守規定を設けています。

クロザリルの安全性を検討するためにデータを使用する場合がありますが、その場合でも個人を特定できないよう、十分に取り扱いに注意を払います。入院 (通院) している医療機関の担当以外の医師や他の医療関係者が、副作用の調査のためにデータを閲覧することがありますが、守秘義務を十分に考慮しますのでご了承ください。

服薬規定違反疑いへの対処

一度、白血球数または好中球数が規定値以下に低下してしまった場合は、二度とクロザリルを服薬することはできません。また、同時に複数の医療機関でクロザリルによる治療を受けることはできません。この二つの項目について、服薬規定の違反の疑いが持たれる事態が発生した場合にのみ、CPMSセンターは関係する医療機関へその方の氏名などを確認するように指示する場合がありますが、生命・身体の危険にかかわる場合でありますのでご了承ください。

クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) への登録と個人情報管理

について説明を受け、理解しました

チェック

VI. その他、知っておいて いただきたいこと

服薬同意書への署名

服薬同意書に署名した場合は、あなたのイニシャル、性別、血液型、生年月日、検査を行った日付、白血球数と好中球数、クロザリルの投与量、血糖値とHbA1c値が、前述したように担当医師やCPMSコーディネイト業務担当者(医療関係者)によってCPMSセンターにインターネットを利用して連絡されること、およびそれらの情報がCPMSセンターで管理されることに同意したことになります。

厚生労働省など関係官庁への報告

クロザリルによる治療にて得られた結果(副作用が起こった頻度や重症度、治療効果など)は、厚生労働省などの関係官庁へ報告されることがありますが、氏名は表示せず、番号や記号で表示(掲示)し、個人を特定できないように十分に配慮します。氏名や住所などの個人情報については、一切公開されることはありません。

同意前の診療情報の使用

基本的に個人に関する情報は、あなたの同意が得られた後に検査あるいは調査したものを使用しますが、一部の方がクロザリルをより安全に使用できるように、同意する以前の診療情報(既往歴、治療歴および検査結果)も参考データとして使用することがありますのでご了承ください。

同意撤回後のデータ管理

服薬同意を撤回し、登録抹消を希望された場合においても、安全性などの確保のため、イニシャル、性別、血液型、生年月日の情報は継続してCPMSセンターで管理されます。また、同意を撤回される前までの検査結果や情報についても使用させていただくことがあります。もちろん、クロザリルによる治療を拒否されても、何ら不利益を被ることはありません。また、一度同意されても、その後に服薬同意を撤回することができます。

同意者について

クロザリル治療への同意については、本人の同意が原則ですが、本人の同意判断能力が十分でない場合は、治療に協力できる家族などの代諾者による同意も得ておくことが望ましいと思われま

その他、知っておいていただきたいこと

について説明を受け、理解しました

チェック