

クロザリル[®]錠 ポケット版基準規定集

CPMS登録医用

Clozaril Patient Monitoring Service

本書は以下の冊子などをもとに作成しています。
詳しい内容については各冊子などで必ずご確認ください。

- クロザリル[®]錠25mg, 100mg 添付文書
- クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順
- クロザピン (クロザリル[®]) 適正使用ガイダンス
- クロザピン (クロザリル[®]) による
好中球減少症 / 無顆粒球症対処マニュアル

クロザリルはノバルティス ファーマ株式会社の登録商標です。
CPMSはクロザリル患者モニタリングサービスの略称です。

医療機関のCPMS登録が完了したら、クロザリルの投与対象となる患者のCPMS登録を行ってください。

クロザリルによる治療は入院にて開始し、投与中は必ず血液検査・血糖検査を行ってください。

1. 患者のCPMS登録

- step I 患者の適格性の確認 p.3
- step II 患者からの同意取得 p.8
- step III 患者のCPMS登録手続 p.10

2. 検査と処方

- step I 初回投与 p.11
- step II 2回目以降の処方 p.18

〈CPMSの流れ〉

入力・一次承認 → 二次承認者への連絡
→ 二次承認・送信 → 薬剤部への連絡
→ 確認・払い出し (太字:eCPMSを使用)

注)一次承認/二次承認・送信は、異なる役割の医療従事者が行う必要があります(例:一次承認をCPMS登録医が行い、二次承認・送信をCPMSコーディネート業務担当者が行う)。

血液検査結果が投与を中止する基準に合致した場合は、迅速に対処してください。

3. 血液検査結果による投与中止時の対応 p.27

連絡先一覧

ノバルティスファーマ株式会社

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー

〈eCPMSの操作・CPMS規定に関するお問い合わせ〉

CPMSセンター

0120-977-327 (9:00~17:45, 土、日、祝日、当社休日を除く)

FAX: 03-6257-3624 E-mail: cpms.japan@novartis.com

〈製品に関するお問い合わせ〉

ノバルティスダイレクト

0120-003-293 (9:00~17:30, 土、日、祝日、当社休日を除く)

CPMSセンター、ノバルティスダイレクトへのお問い合わせにつきましては、内容を正確に把握し、回答および対応の質の維持・向上のため通話を録音させていただいております。

担当MR

電話

1. 患者のCPMS登録

服薬するすべての患者を対象にCPMS登録をします（登録をしないと投与できません）。

step
I

患者の適格性の確認

- 治療抵抗性統合失調症であることを確認しましたか。
- 安全性に問題はありますか。
『クロザリル®錠25mg, 100mg 添付文書』の「禁忌」や「特定の背景を有する患者に関する注意」で確認してください。
- その他の適格性に問題はありますか。
 - ・本人の同意能力、または同意取得が可能な代諾者の有無
 - ・定期的な血液検査の実施が可能であるか

注)海外で服薬していたことのある患者についても、日本国内においては新規患者とみなされます。

注)適格性の確認の際、クロザリル管理薬剤師に、クロザリルの納入状況を確認してください。

添付文書の禁忌や特定の背景を有する患者に関する注意には、検査による確認を想定した事項や検査の実施が望ましい事項が含まれています。特に次のAとBについては、患者のCPMS登録の際に必要な情報なので、検査の実施をお願いします。

A) 白血球数と好中球数【血液検査】

B) 血糖値（空腹時または随時）およびHbA1c【血糖検査】

C) 心筋炎、心筋症の有無【心電図検査】

◎クロザリル[®]錠25mg,100mg 添付文書 効能又は効果に関連する注意

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) 治療に反応がみられない：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みられる状態。
- 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。

患者のCPMS登録手続きの際には、反応性不良と耐容性不良の別、および反応性不良の場合には具体的な2剤以上の抗精神病薬の投与量、耐容性不良の場合には出現した錐体外路症状などを申請する必要があります。

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〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕
3. CPMSの規定を遵守できない患者
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。〕
5. 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。〕
6. 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
7. 持効性抗精神病剤(ハロペリドールデカン酸エステル注射液、フルフェナジンデカン酸エステル注射液、リスペリドン持効性懸濁注射液、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液、アリピプラゾール水和物持続性注射剤)を投与中の患者
8. 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。〕
9. 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。〕
10. 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。〕
11. 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。〕
12. 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。〕
13. 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。〕

14. 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。〕
15. アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）

◎抗精神病薬の等価換算表（CPZ600mg 相当）

薬剤名	換算量 (mg)	薬剤名	換算量 (mg)
アリピプラゾール	24	ペロスピロン	48
アセナピン	15	ペルフェナジン	60
ブロナンセリン	24	ピモジド	24
ブロムペリドール	12	ピバンペロン	1200
クロルプロマジン(CPZ)	600	プロクロルペラジン	90
クロカプラミン	240	プロペリシアジン	120
クロザピン	300	クエチアピン	396
フルフェナジン	12	レセルピン	0.9
ハロペリドール	12	リスペリドン	6
レボメプロマジン	600	スピペロン	6
モサプラミン	198	スルピリド	1200
ネモナプリド	27	スルトプリド	1200
オランザピン	15	チアプリド	600
オキシペルチン	480	チミペロン	7.8
パリペリドン	9	ゾテピン	396

緑：非定型抗精神病薬

稲垣 中, 稲田俊也：臨床精神薬理, 20(1): 89, 2017より改変引用

step
II

患者からの同意取得

- 患者または代諾者*に対して、クロザリルによる治療上の有益性と危険性を文書で説明しましたか。
- 同意書に、患者または代諾者の署名を得ましたか。
- 署名を得た同意書の複写を患者または代諾者へわたしましたか。

* 家族など、クロザリル治療の継続に協力できる方

注)クロザリル適正使用委員会Web site (<http://www.clozaril-tekisei.jp/>)の「クロザリルの説明文書」「クロザリル服薬同意書」を利用してください。

◎同意取得の際に説明する内容

- ・クロザリルの効果
- ・クロザリルの副作用と対策
- ・クロザリルによる治療中の入退院についての規則
- ・クロザリルによる治療中の規則
- ・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を下回って中止した場合の再投与の規則
- ・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
- ・その他, 知っておいていただきたいこと

◎副作用

《添付文書》

重大な副作用

- 1) 無顆粒球症, 白血球減少症(いずれも2.6%), 好中球減少症(7.8%)
- 2) 心筋炎, 心筋症(いずれも頻度不明), 心膜炎(1.3%), 心嚢液貯留(5.2%)
- 3) 胸膜炎(頻度不明)
- 4) 高血糖(9.1%), 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡(いずれも頻度不明)
- 5) 悪性症候群(1.3%)
- 6) てんかん発作(1.3%), 痙攣(2.6%), ミオクローヌス発作(1.3%)
- 7) 起立性低血圧(15.6%), 失神, 循環虚脱(いずれも頻度不明)
- 8) 肺塞栓症, 深部静脈血栓症(いずれも頻度不明)
- 9) 劇症肝炎, 肝炎, 胆汁うっ滞性黄疸(いずれも頻度不明)
- 10) 腸閉塞(5.2%), 麻痺性イレウス, 腸潰瘍, 腸管穿孔(いずれも頻度不明)

《特定使用成績調査における副作用発現状況》

調査は, 本剤の発売開始日(2009年7月29日)より, 承認条件に基づく長期使用時の安全性, 有効性の確認を目的とした特定使用成績調査を, 2013年12月31日までに本剤が投与された全例を対象として実施している。

- 安全性解析対象症例のうち, 新規投与開始症例1,860例中1,600例に5,458件の副作用が発現し, 発現率は86.02%(1,600/1,860例)であった。

主な副作用の発現状況

- ・流涎過多 725件(38.98%)
- ・便秘 440件(23.66%)
- ・傾眠 297件(15.97%)
- ・白血球数減少 169件(9.09%)
- ・発熱 167件(8.98%)
- ・倦怠感 158件(8.49%)
- ・体重増加 140件(7.53%)
- ・鎮静 137件(7.37%)
- ・悪心 124件(6.67%)
- ・血中ブドウ糖増加 124件(6.67%)
- ・頻脈 119件(6.40%)

step
III

患者のCPMS登録手続

- ① eCPMS「患者登録」画面に必要な事項を入力し、CPMSコーディネート業務担当者へ連絡してください。入力した内容に不備がある場合は登録できません。
- ② 入力した内容をCPMSコーディネート業務担当者が確認し、CPMSセンターに送信します。CPMSコーディネート業務担当者より登録完了の報告があれば完了です。以後、患者に関する情報は、患者登録番号にて行います。

注) eCPMSのURLは、医療従事者の登録完了通知のメールに記載してあります。また、ログインのIDとパスワードは、登録完了時に郵送している登録完了通知書に記載してあります。

注) 登録が完了すると、自動的に患者一覧画面の「要請中」が消えて患者登録番号が発番され、報告書一覧画面に「記載可能」な初回報告書が表示されます。ただし、承認時にワーニングメッセージが表示された場合（転院後の患者登録、再登録、既登録患者と合致した場合など）は、いずれも自動的にには行われないので、CPMSセンターに連絡してください。

注) 仮に、血液検査の投与を中止する基準に合致したために投与を中止した患者や、既登録患者と性別、血液型、生年月日のすべてが一致した場合、ワーニングが表示されます。ワーニングが表示されたら、送信後にCPMSセンターに連絡してください。CPMSセンターは、一致した患者がいる医療機関の連絡先を伝え、要請した患者が投与中止患者や既登録患者と異なるか否かを守秘義務のある医師同士で確認するように依頼します。

◎登録時に入力する事項

- ・ 患者のイニシャル ・ 患者名等(任意) ・ 性別
- ・ 血液型 ・ 生年月日
- ・ クロザリル治療歴〔新規／継続(転院)／再登録〕
- ・ 要請日から4週間以内の白血球数および好中球数
- ・ 要請日から4週間以内の血糖値(空腹時または随時)およびHbA1c, 糖尿病内科医との相談の有無
- ・ 同意の取得(はい／いいえ)および同意日
- ・ 治療抵抗性統合失調症と判定した根拠となる抗精神病薬名など

2. 検査と処方

step I

初回投与

- ① CPMSコーディネーター業務担当者、患者または代諾者（家族など）と協議して、投与開始日と血液検査日・血糖検査日を調整してください。
クロザリルによる治療は、入院にて開始します。「入退院規定」を参照してください。
- ② 投与開始前10日以内に血液検査を実施し、投与開始可能な基準を満たしていることを確認してください。同様に、血糖検査を実施し、血糖モニタリングの区分（14～17ページ参照）から次回血糖検査日を確認し、必要に応じ連携している糖尿病内科医に相談してください。登録前の血液検査・血糖検査が、投与開始前10日以内であれば代用できます。
- ③ 次回検査日までのクロザリルを処方（最大8日分まで）するとともにeCPMSに血液検査・血糖検査結果（糖尿病内科医と相談した場合はその内容）を入力し、検査伝票をCPMSコーディネーター業務担当者に提出してください。CPMSコーディネーター業務担当者が内容を確認後、CPMSセンターに送信します。
CPMSコーディネーター業務担当者が検査結果を入力することも可能です。その場合は、CPMS登録医が入力内容を確認したうえで（初回投与時の確認事項参照）、CPMSセンターに送信してください。
- ④ クロザリル管理薬剤師から患者へクロザリルが払い出されます。

注)③で検査値の不整合や処方の可否判断などに問題があった場合は、CPMSコーディネーター業務担当者から再確認の依頼の連絡が入ります。同時にクロザリル管理薬剤師へも連絡され、クロザリルの調剤が中止されます。

注)クロザリル管理薬剤師から再確認の依頼の連絡が入ることもあります。

◎入退院規定

- ・本剤による治療は入院にて開始する
- ・原則として投与開始後18週まで入院治療とする
- ・患者が退院・外泊を希望し、担当医師が可能と判断した場合は、退院後・外泊時の患者管理・CPMS遵守(症状と服薬の確認、規定の採血頻度を守った来院)が可能であることを条件として許可される
- ・退院・外泊に先立ち、担当医師またはコーディネイト業務担当者は患者(または代諾者)およびその家族などにCPMS遵守および副作用発現時の徴候となる症状などについて説明し、症状がみられた場合には直ちに受診するよう指示するとともに、患者の緊急連絡先を必ず確認する

【18週以内に退院が許可される条件】

- ・患者が退院を希望している
 - ・投与後、3週間の入院を必須とする
- 《投与4週目以降18週以内で退院ができる条件》
- ・至適用量設定後、1週間以上経過を観察した
 - ・担当医師が臨床的有用性を認め、かつ入院期間中、安全性に特に問題がないことを確認し、通院治療が可能と判断した
 - ・患者と同居して、患者の症状を確認し、規定量の服薬およびCPMSの規定どおりの通院を支援できる者(支援者)がいる場合
例：親(家族)が同居している
- 退院する施設等に夜間もスタッフが常駐している

注)19週目以降の退院では、必須ではありません。

【外泊(1泊2日以上)が許可される条件】

- ・患者が外泊を希望している
 - ・投与後、3週間の入院を必須とする
- 《投与4週目以降に外泊が許可される条件》
- ・担当医師が外泊が可能と判断した
 - ・患者の外泊先に、患者の症状を確認し、規定量の服薬を支援できる者がいる

例：親(家族)が居住している

注)外出の条件はありません。医師によりご判断ください。

◎血液モニタリングの実施基準 投与開始可能な基準

白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上

◎初回投与時の確認事項

- ・患者登録番号にまちがいはない
- ・血液検査実施日は、投与開始日前10日以内であり、検査伝票の日付と一致している
- ・白血球数および好中球数は検査伝票と一致しており、また、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上である
- ・血糖値(空腹時または随時)およびHbA1cは検査伝票と一致しており、また、プロトコールCに該当している場合は、糖尿病内科医に相談している
- ・血液検査結果判定は「継続可」であり、クロザリル処方は「継続または投与開始」にチェックされている
- ・「今回の投与日又は投与開始日」は、「血液検査報告日」と同日または翌日である
- ・投与量(今回の処方の初日の用量)は12.5mg/日である
- ・投与日数は、次回検査予定日までの日数であり、最大8日分である
- ・「次回検査予定日」は「今回の投与日又は投与開始日」の7日後以内である

注)初回報告書は、投与開始日または投与開始前日に送信してください。

◎血糖モニタリングの実施基準の概略

空腹時血糖値
随時血糖値

HbA1c

正常型
110mg/dL未満
140mg/dL未満

6.0%未満

- **プロトコールA**に従い検査を実施する。
- 服薬継続中に「境界型」「糖尿病・糖尿病を強く疑う」と判断された場合は、各々**プロトコールB**、**プロトコールC**に移行する。
- 臨床症状*に変動があった場合や感染などを契機に急激に血糖値が変動した場合には、糖尿病内科医に相談する。

境界型

110~125mg/dL

140~179mg/dL

6.0~6.4%

- **プロトコールB**に従い検査を継続し、慎重に投与を継続する。
- 服薬継続中に「糖尿病・糖尿病を強く疑う」と診断された場合は、**プロトコールC**に移行する。
- 本人、家族への注意喚起、食事指導、運動療法を行う。
- 臨床症状*に変動があった場合や感染などを契機に急激に血糖値が変動した場合には、速やかに糖尿病内科医に相談する。

**糖尿病・
糖尿病を強く疑う**

126mg/dL以上

180mg/dL以上

6.5%以上

- あらかじめ施設で決めた糖尿病内科医に必ず相談する。
- **プロトコールC**に従い、検査を継続し、適切な頻度で服薬継続の可否を糖尿病内科医と確認しながら、慎重に投与を継続する。
- 本人、家族への注意喚起、食事指導、運動療法を行う。
- **プロトコールC**の検査間隔を**B, A**の検査間隔へ変更する場合は、糖尿病内科医の指示のもとに行う。
- 最終的に、服薬を継続するか、中止するかは、リスクとベネフィットを総合的に勘案して、精神科医と糖尿病内科医の合議のもとに決定する。

* 口渇, 多飲, 多尿, 頻尿, ソフトドリンク摂取

【プロトコールA】「正常型」でのモニタリング方法

項目	調査・測定時期(調査開始後の週数)												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値*1	○	○		○			○			○			○
HbA1c(原則)	○	○		○			○			○			○
血清脂質値*2	○						○						○
身長	○												
体重	来院毎に測定する												
臨床症状*3	来院毎に確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○												○

【プロトコールB】「境界型」でのモニタリング方法

項目	調査・測定時期(調査開始後の週数)												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c(原則)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清脂質値*2	○			○			○			○			○
身長	○												
体重	来院毎に測定する												
臨床症状*3	来院毎に確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○						○						○

【プロトコールC】「糖尿病・糖尿病を強く疑う」でのモニタリング方法

項目	調査・測定時期(調査開始後の週数)												
	投与前	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
血糖値*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c	○		○		○		○		○		○		○
血清脂質値*2	○						○						○
身長	○												
体重	来院毎に測定する												
臨床症状*3	来院毎に確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○						○						○

*1:可能な限り空腹時に測定

*2:総コレステロール, 高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール, 中性脂肪

*3:口渇, 多飲, 多尿, 頻尿, ソフトドリンク摂取

注)血糖値, HbA1c以外は, CPMSセンターに報告する必要はありません。

注)eCPMSによる検査報告は規定の検査毎であり, イレギュラーに行った検査報告は必要ではありません。

注)血糖値, HbA1cのみの報告はできません。白血球数, 好中球数とあわせてご報告ください。

注)プロトコールAの場合, 「投与開始4週間後」, 「12週間後」の検査は固定日です。いずれも7日前までが許容範囲となっており, それ以前に検査を行った場合, 「次回検査予定日」は更新されませんのでご注意ください。

step
II

2回目以降の処方

- ① CPMS規定に従った間隔で血液検査を実施し、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上であることを確認してください。

投与を中止する基準や週2回以上の検査を実施する基準に合致した場合は、それぞれの規定に従って対応してください。血糖モニタリングの区分によって、同時に血糖検査を実施する場合がありますので、検査スケジュールをよく確認してください。

- ② 次回検査日までのクロザリルを処方するとともにeCPMSで血液検査・血糖検査結果(糖尿病内科医と相談した場合はその内容)を入力し、検査伝票をCPMSコーディネート業務担当者に提出してください。CPMSコーディネート業務担当者が内容を確認後、CPMSセンターに送信します。

CPMSコーディネート業務担当者が検査結果を入力することも可能です。その場合は、CPMS登録医が入力内容を確認したうえで(2回目以降の処方時の確認事項参照)、CPMSセンターに送信してください。

- ③ クロザリル管理薬剤師から患者へクロザリルが払い出されます。

注)②で検査値の不整合や処方の可否判断などに問題があった場合は、CPMSコーディネート業務担当者から再確認の依頼の連絡が入ります。同時にクロザリル管理薬剤師へも連絡され、クロザリルの調剤が中止されます。

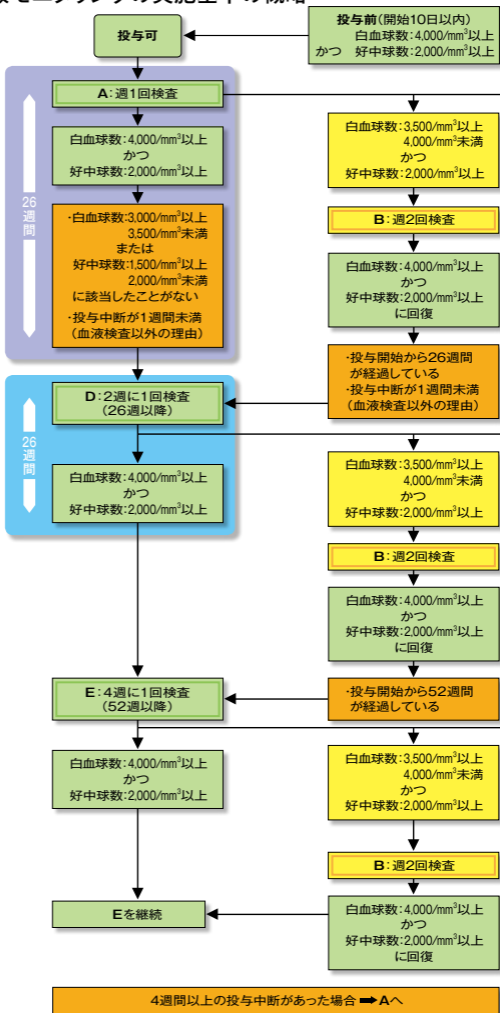
注)クロザリル管理薬剤師から再確認の依頼の連絡が入ることもあります。

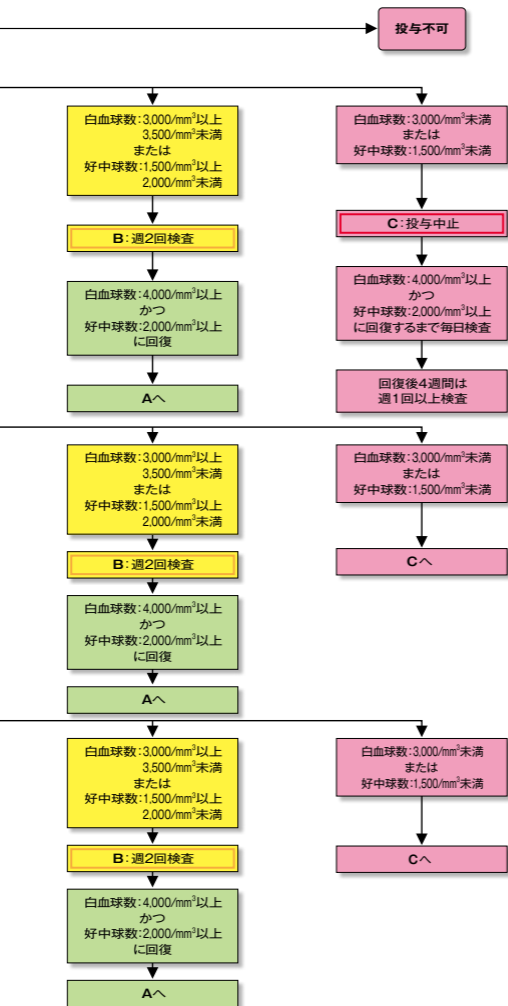
◎2回目以降の処方時の確認事項

- ・患者登録番号にまちがいはない
- ・血液検査実施日は、本日であり、検査伝票の日付と一致している
- ・白血球数および好中球数は検査伝票と一致しており、また、血液検査結果判定は、的確に判定されている
- ・クロザリル処方と血液検査結果に不整合はない
- ・血糖値(空腹時または随時)およびHbA1cが適切な時期に検査されており、数値は検査伝票と一致している。また、プロトコールCに該当している場合は、糖尿病内科医に相談している
- ・「今回の投与日又は投与開始日」は、「血液検査実施日」以降、「次回検査予定日」以内である
- ・投与量(今回の処方の初日の用量)は600mg/日を超えていない
- ・投与日数は、次回検査予定日までの日数分であり、「次回検査予定日」-「血液検査実施日」以内である
- ・「次回検査予定日」は、CPMSに規定されている検査間隔以内である

注)検査当日中に一次承認と二次承認・送信が必要です。

◎血液モニタリングの実施基準の概略





3,000/ mm^3 以上減少(著しい低下)した場合は、再検査の実施を考慮する

週2回以上(原則として4日以内に1回)の検査を実施する基準: イエロー

- ①白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上, $3,500/\text{mm}^3$ 未満の場合
- ②白血球数 $3,500/\text{mm}^3$ 以上, $4,000/\text{mm}^3$ 未満の場合
- ③好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上, $2,000/\text{mm}^3$ 未満の場合

※①②: 白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上に復するまで, 週2回以上(原則として4日以内に1回)の血液検査を実施する

※③: 好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復するまで, 週2回以上(原則として4日以内に1回)の血液検査を実施する

再検査の実施を考慮する基準

白血球数が, 直近過去3週間の検査値の中で最も高い検査値より $3,000/\text{mm}^3$ 以上減少(著しい低下)した場合は, 再検査の実施を考慮する

週1回の検査を実施する基準(継続可): グリーン

投与開始から最初の26週間は, 血液検査を少なくとも週1回行う

投与開始26週以降でも, 次の基準に合致した場合は, 週1回の血液検査を実施する

- a) 投与開始から最初の26週間に, 1週間以上の投与中断があった場合
- b) 週2回以上(原則として4日以内に1回)の検査を実施する基準①, ③に1回でも合致した場合

※a): 再投与開始日から26週間, 週1回の血液検査を実施する

※b): 血液検査の頻度が週2回以上(原則として4日以内に1回)から週1回に戻った日(白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上, かつ, 好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復した時点)から26週間, 週1回の血液検査を実施する

2週に1回の検査を実施する基準(継続可): グリーン

26週の間, 週2回以上(原則として4日以内に1回)の検査を実施する基準①, ③のいずれにも合致せず, また, 血液検査の投与を中止する基準以外の理由による投与中断が1週間未満の場合

【2週に1回へ移行した後の血液検査】

2週に1回の基準の適応後に、次の項目に合致した場合は、それぞれの規定に従う

・イエローの①または③

週2回以上(原則として4日以内に1回)の血液検査を実施し、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復したら、回復日から26週間、週1回の血液検査を実施する

・イエローの②

週2回以上(原則として4日以内に1回)の血液検査を実施し、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上に復したら、2週に1回の検査頻度に戻ることができる

・4週間以上の投与中断

再投与開始日から26週間、週1回の血液検査を実施する

4週に1回の検査を実施する基準(継続可): グリーン

2週に1回の検査を26週間実施中に、週2回以上(原則として4日以内に1回)の検査を実施する基準①、③のいずれにも合致しない場合

【4週に1回へ移行した後の血液検査】

4週に1回の基準の適応後に、次の項目に合致した場合は、それぞれの規定に従う

・イエローの①または③

週2回以上(原則として4日以内に1回)の血液検査を実施し、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復したら、回復日から26週間、週1回の血液検査を実施する

・イエローの②

週2回以上(原則として4日以内に1回)の血液検査を実施し、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上に復したら、4週に1回の検査頻度に戻ることができる

- ・ 4週間以上の投与中断
再投与開始日から26週間、週1回の血液検査を実施する

投与を中止する基準：レッド

白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満, または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満

注)投与中止後に回復(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)してもクロザリル適正使用委員会において再投与が承認されていない患者に本剤を再度投与することはできません。

投与中止後の検査頻度の基準

【血液検査の投与を中止する基準に合致して中止した場合の血液検査】→中止時の対応についてはp.27参照

- ・ 白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上, かつ, 好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復するまで毎日実施する
- ・ 少なくとも回復後4週間は, 週1回以上実施する

【血液検査の投与を中止する基準以外の理由で中止した場合の血液検査】

中止するまでと同じ頻度で, 中止後4週間は継続して実施する

注)休業中または中止後も検査は必要です。検査当日中に一次承認と二次承認・送信を終えてください。

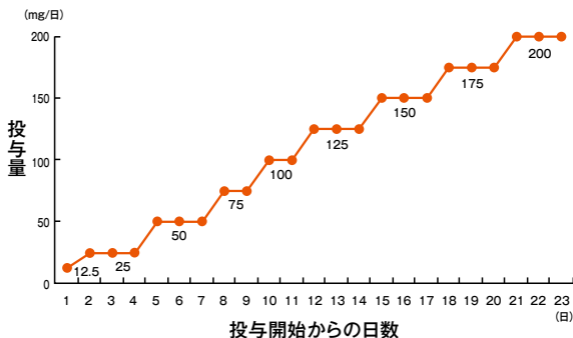
◎クロザリル[®]錠25mg, 100mg 添付文書 用法及び用量

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、精神症状の再燃や発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等のコリン作動性の離脱症状に注意すること。

◎用量の漸増例



投与日	1	2	3	4	5	6	7
朝	12.5	25	25	25	25	25	25
昼							
夜					25	25	25
投与日	8	9	10	11	12	13	14
朝	25	25	25	25	25 25	25 25	25 25
昼	25	25	25	25	25	25	25
夜	25	25	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25
投与日	15	16	17	18	19	20	21
朝	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25	100
昼	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25	25 25	
夜	25 25	25 25	25 25	25 25 25	25 25 25	25 25 25	100

注)処方の増減毎にeCPMSで報告する必要はありません。検査日の処方内容のみご報告ください。

維持量に達した後の増量

- 1回の増量は4日以上間隔をあける
- 増量幅は1日100mgを超えない
- 最高用量は1日600mgまで

3. 血液検査結果による 投与中止時の対応

CPMSコーディネーター業務担当者およびクロザリル管理薬剤師の協力体制のもとで速やかに対処してください。

- 新たな処方を行わず、患者から残薬を回収してください。
- 当該患者の投与中止について、eCPMSにてCPMSセンターに連絡してください。

- 白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復するまで毎日、血液検査を実施してください。また、その結果をCPMSセンターに連絡してください。

回復後4週間は血液検査を週1回以上行ってください。4週間のフォローアップ検査期間中にレッドまで低下した場合は、再度回復するまで毎日検査を行い、回復後4週間のフォローアップ検査を行ってください。また、イエローまで低下した場合は、検査を週2回以上(原則として4日以内に1回)行う必要はありますが、4週間のフォローアップ期間を延長する必要はありません。

注)血液検査結果によらない中止、休業の際も、それまでの検査間隔で4週間のフォローアップ検査と報告が必要です。

注)フォローアップ検査も、一次承認と二次承認・送信が必要です。

- 連携手順書に従い血液内科医等に連絡・相談してください。血液内科医等に連絡がとれない場合は、CPMSセンターで任命されているクロザリル血液アドバイザーに連絡・相談してください。

クロザリル血液アドバイザー

日本医科大学 血液内科

山口 博樹 TEL: 03(5814)5317

E-mail: y-hiroki@fd6.so-net.ne.jp

- 頻回に体温を測定するなど感染症の徴候に十分注意してください。
- 血液内科医等・クロザリル血液アドバイザーの指示に従い、好中球減少症・無顆粒球症の対処を行ってください。
- 急なクロザリルの中止に伴う精神症状の悪化に注意してください。
- 有害事象報告をノバルティス ファーマに行ってください。

3. 血液検査結果による投与中止時の対応

血液検査結果による投与中止時の病状観察方法

- 少なくとも1日3～4回以上、病状に応じ必要な間隔で体温、血圧、脈拍数を計測
- 38℃以上の発熱が認められた場合、抗菌剤の投与と同時に感染症の有無を確認する

血液検査結果による投与中止時の対処の概略

- 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満
→投与中止し、血液内科医等に連絡
- 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で、かつ38℃以上の発熱あり
→速やかに血液内科医等に連絡し、相談(原則として抗菌剤の投与が必要)
- 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満
→速やかに血液内科医等に相談し、個室管理を検討
- 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満および38℃以上の発熱あり
→原則として血液内科医等が治療、病病連携の場合は連携先の病院へ搬送し、血液内科医等が治療、または、連携元医療機関で血液内科医等の指示に従い治療(広域スペクトラムの抗菌剤の投与が行われ、G-CSF製剤^{*}、抗真菌剤の投与が検討される)

*** 保険適用外**

注)搬送された場合は、以降のeCPMSでの血液検査結果の報告は必要ありません。

『クロザピン(クロザリル[®])による好中球減少症/無顆粒球症
対処マニュアル』より引用

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、クロザリル適正使用委員会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。

<再投与検討基準>

- ・ 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

eCPMSのURL

<https://m3.perceive-edc.jp/postmanetm/>

ノバルティス ファーマ株式会社