

調査結果報告書

令和3年4月23日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] クロザピン
[販売名] クロザリル錠 25 mg、同錠 100 mg
[承認取得者] ノバルティス ファーマ株式会社
[効能・効果] 治療抵抗性統合失調症
[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。
[調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)は、クロザリル錠 25 mg、同錠 100 mg (以下、「本剤」)の投与時における無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の管理に係る調査を行い、本剤の添付文書改訂について検討した。調査に至った経緯は以下のとおりである。

1. 本剤の起源及び開発の経緯

本剤の有効成分であるクロザピン(以下、「本薬」)は、スイス・ワンダー社(現スイス・ノバルティス ファーマ社)で開発されたジベンゾジアゼピン系化合物である。

海外では、本剤は1969年10月にオーストリアで初めて承認されたが、1975年1月に承認されたフィンランドにおいて発売後6カ月間(投与患者数約3,000例)で死亡8例を含む16例の無顆粒球症の発現が報告されたことから、本剤の一時販売停止又は開発中止の措置が行われた。その後、既存の抗精神病薬で治療困難な統合失調症患者に対する本剤の有効性が着目され、本剤投与による無顆粒球症の発現予防、早期発見及び治療を目的とした患者モニタリングを導入することにより、無顆粒球症による死亡率を減少させることが示されたとして、対象を他剤に反応性不良又は耐容性不良の統合失調症患者に限定して臨床開発が行われた。

本邦では、当初他社により臨床試験が開始され、承認申請がなされたが、フィンランドで無顆粒球症が報告されたことから、当該申請については取り下げられるとともに、開発が中断された。その後、スイス・ワンダー社を吸収合併したスイス・サンド社（現スイス・ノバルティス ファーマ社）の日本法人であるサンド薬品株式会社（現ノバルティス ファーマ株式会社、以下「承認取得者」）が、新たに本剤の治療抵抗性統合失調症患者を対象とした臨床試験を実施し、承認申請が行われた。しかしながら、安全性確保の方策である本剤の患者モニタリングシステムを、より多くの医療機関で適切に実施できることを確認する必要があると判断されたことから、当該申請については取り下げられた。追加臨床試験を実施し、本剤の治療抵抗性統合失調症に対する有効性及びクロザリル患者モニタリングサービス（以下、「CPMS」）による患者モニタリングを主とした安全対策の実施が本邦でも可能であることが確認されたとして新たに製造販売承認申請を行い、効能・効果を「治療抵抗性統合失調症」として¹2009年4月に本剤が製造販売承認された。

2. 本剤の製造販売承認時及び製造販売承認後における臨床的位置付け

製造販売承認時点まで、治療抵抗性統合失調症患者に対する薬物治療は、クロルプロマジン及びハロペリドール等の定型抗精神病薬の大量投与、リチウム、抗てんかん薬、抗不安薬等の併用投与等のさまざまな医薬品が試みられてきたものの、いずれも有効性は検証されていない。本剤は海外臨床試験において、治療抵抗性統合失調症に対し有効性が検証されている。海外のガイドライン（NICE Technology Appraisal Guidance No. 43, 2002 Jun 等）において、本剤は治療抵抗性統合失調症の治療薬として推奨されており、本剤は製造販売承認時点における既存の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良である治療抵抗性統合失調症に対する治療選択薬のひとつとして位置付けられた（平成21年2月10日付け クロザリル錠審査報告書）。

本剤の製造販売承認後、本邦において統合失調症を効能・効果とする非定型抗精神病薬としてパリペリドン、パリペリドンパルミチン酸エステル、アリピプラゾール水和物、アセナピンマレイン酸塩、ブレクスピプラゾール及びリラシドン塩酸塩が製造販売承認されているものの、治療抵抗性統合失調症に対して有効性が検証された薬剤はないことから、現在でも本剤は治療抵抗性統合失調症に対する治療選択薬として位置付けられている（統合失調症薬物治療ガイドライン、日本神経精神薬理学会2017、The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia 3rd ed 2019）。

¹ 「5. 効能又は効果に関連する注意」において、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が規定されている。

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（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、又は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患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

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、又は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、遅発性ジストニア、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、又は悪化
- ・コントロール不良のパーキンソン症状、アカシジア、あるいは急性ジストニアの出現

3. 無顆粒球症に対する添付文書における注意喚起の概要及び CPMS による血液モニタリング

本剤の添付文書の「1.警告」「2.禁忌」「8.重要な基本的注意」の項等では、本剤の投与は統合失調症の診断、治療に精通し、無顆粒球症等の重篤な副作用に十分に対応でき、かつ 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旨の注意喚起が行われている。

さらに、CPMS では血液モニタリングに関する以下に示す手順に従い本剤の投与が行われる。

本剤を使用するすべての医療機関、医療従事者（CPMS 登録医、クロザリル管理薬剤師及び CPMS コーディネート業務担当者²）及び本剤の投与を受けるすべての患者が CPMS に登録される。患者登録に際して、登録前（4 週間以内）の血液検査で、白血球数 4,000/mm³ 以上、かつ、好中球数 2,000/mm³ 以上であることを満たす必要がある。CPMS 登録医は、白血球数及び好中球数が投与可能な基準（投与開始 10 日以内の血液検査で白血球数 4,000/mm³ 以上、かつ、好中球数 2,000/mm³ 以上であること）を満たしていることを確認した後、本剤を処方する。

さらに、本剤の投与開始後には、CPMS 登録医は好中球減少症、無顆粒球症等の早期発見及び早期対応を目的として CPMS に設定された表 1 に示す血液検査を定期的実施する（CPMS 運用手順 http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/cpms_4-3.pdf）。

血液検査の実施ごとに、検査結果及び CPMS 登録医の判定が CPMS コーディネート業務担当者によって血液検査の実施当日中に³確認され、クロザリル管理薬剤師によって投与量・投与日数が適切であることが確認された後に本剤が調剤される。

表 1 本邦の CPMS における血液検査の基準

血液検査の間隔	
通常検査間隔	投与開始後 26 週間まで：週 1 回 26 週以降 ^{a)} ：2 週に 1 回
週 1 回検査	白血球数 4,000 /mm ³ かつ好中球数 2,000 /mm ³
週 2 回検査	白血球数 < 4,000 /mm ³ 又は好中球数 < 2,000 /mm ³
投与中止基準	
投与中止	白血球数 < 3,000 /mm ³ 又は好中球数 < 1,500 /mm ³
投与中止後の血液検査の間隔	
血液検査基準による中止	白血球数 4,000 /mm ³ かつ好中球数 2,000 /mm ³ まで毎日実施。 回復後も少なくとも中止後 4 週間は週 1 回以上実施。
血液検査基準以外の中止	中止後 4 週間（投与中止前と同じ頻度）
投与中止後に再投与を可能とする基準	
1. 白血球数 3,000 /mm ³ 未満又は好中球数 1,500 /mm ³ 未満で本剤を中止するまで、本剤の投与開始から 18 週間以上が経過していること 2. 無顆粒球症（好中球数 500 /mm ³ 未満）まで至っていないこと 3. 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 4. 患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること	

a) 白血球数 3,500 /mm³ かつ好中球数 2,000 /mm³ が 26 週間以上継続すれば間隔変更可能

² CPMS の規定に従った血液検査実施の管理等を行う医療従事者

³ 初回投与時は投与開始前 10 日以内の検査結果で代用可能

4. 血液モニタリングに関する学会からの要望

2016年10月25日、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会及び日本統合失調症学会より、CPMSによる血液モニタリングシステムの見直しを求める要望書「クロザピンに関する要望」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下、「安全対策課」）に提出された。

要望内容の詳細を明確にした上で、2021年3月20日、日本精神神経学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会及び日本統合失調症学会（以下、「要望学会」）より、「検査間隔の延長および血球減少による中止後の再投与に関する要望」（http://www.jscnp.org/news/news_20210323_02.pdf）が安全対策課に提出された。要望は以下のとおりである。

- 投与開始第26週以降の通常の血液検査間隔は隔週1回であるが、うち投与開始第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。
- 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。
- 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。

以上の状況を踏まえ、安全対策課は、2021年3月25日付けで、機構に対して、以下について調査を依頼した。

- クロザピン投与中の血液検査間隔の延長に係る安全性
- 白血球数又は好中球数減少による中止後のクロザピン再投与に係る安全性
- 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おけるクロザピン投与に係る安全性

機構は当該依頼を受け、調査を行い、本剤の添付文書改訂について検討した。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

III. 要望学会より提出された資料等の概要

要望学会より提出された主な資料は以下のとおりである。

1. 血液検査間隔を4週に変更した場合における無顆粒球症発現のシミュレーション

本邦における投与開始第26週以降の血液検査結果を用いて、血液検査間隔を2週間から4週間に変更した場合における重度の好中球数減少及び無顆粒球症の発現状況を推定した結果が要望学会より提出された。本邦において無顆粒球症（好中球数 $500 /\text{mm}^3$ 未満）を発症した10例のうち、8例は血液検査間隔が2週間でも無顆粒球症を未然に検出できない患者であった。残りの2例のうち、血液検査間隔を4週間とした場合には2例が検出できなくなることが推定された（要望書「検査間隔の延長および血球減少による中止後の再投与に関する要望」参照）。

2. 新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴う検査間隔の緊急対応

本邦における新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴い、緊急対応として42日まで血液検査間隔を延長することが可能となった（2020年4月27日～2020年5月25日）。要望学会より、血液検査間隔が14日を超えていた患者における投与状況について説明された。血液検査間隔を延長された期間に好中球減少症及び無顆粒球症を発症した患者は認められなかった（要望書「検査間隔の延長および血球減少による中止後の再投与に関する要望」参照）。

3. 英国において検査間隔を4週に1回に変更した前後における白血球数減少及び無顆粒球症の発現状況

英国において1995年に投与開始第52週以降の血液検査間隔を隔週1回から4週に1回と変更した際の白血球数減少及び無顆粒球症減少の発現状況が要望学会より提出された。検査間隔の変更前後で中等度の白血球減少症（白血球数 $3,000 /\text{mm}^3$ 以下又は好中球数 $2,000 /\text{mm}^3$ 未満）、重度の白血球減少症（白血球数 $2,000 /\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $1,000 /\text{mm}^3$ 未満）及び無顆粒球症（白血球数 $1,000 /\text{mm}^3$ 以下又は好中球数 $500 /\text{mm}^3$ 未満）の1,000人年あたりの発現例数が増加する傾向は認められなかった（要望書「検査間隔の延長および血球減少による中止後の再投与に関する要望」参照）。

IV. 機構における調査の概略

機構は、1. 投与開始第52週以降の血液検査間隔、2. 白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与、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の3点について、以下のように調査を行った。

1. 投与開始第52週以降の血液検査間隔について

1.1 本邦における検査間隔の設定根拠

本剤の製造販売承認時において、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に通常の血液検査の間隔は投与開始後第26週まで週1回、第26週以降は隔週1回である旨が設定されている（II.3項参照）。本項の設定理由は以下のとおりである。

- 本邦における臨床試験を実施した際に、通常の血液検査間隔を投与開始から最初の 26 週間は週 1 回、第 26 週以降は隔週 1 回と設定した。これは、海外の複数の国・地域において初めて血液モニタリングが導入された時点の規定と同様であった。本邦での臨床試験実施時、海外では実績に基づいて既に検査頻度の規定が緩和されており、海外の CPMS においては、複数の国・地域で投与開始第 18 週又は第 52 週以降における通常の検査間隔は 4 週間であったが (IV.1.2 項参照) 本邦においては本剤の安全かつ適正な使用を定着させる必要があるとされ、相応の使用経験が得られるまでは厳しい規定を適用することとした。
- 本剤の国内臨床 4 試験 (1301 試験、1201 試験、1202 試験及び 1203 試験) において本剤が投与された 77 例及び海外 (米国、カナダ、英国及びオーストラリア) の市販後データにおいて、無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況は表 2 のとおりであった。発現時期の中央値 (最小値、最大値) は投与開始後 98 (16、1493) 日で、そのうち無顆粒球症 (2 例) の発現時期はそれぞれ 91 及び 57 日であり、有害事象の収集方法が異なるため限定的ではあるが、海外よりも国内で発現割合が高い傾向が認められた。

表 2 国内臨床試験及び海外市販後における有害事象発現割合

	海外市販後	国内臨床試験
	推定患者数 346,355 例 ^{a)}	77 例
無顆粒球症 ^{c)}	1,600 (0.46)	2 (2.60)
好中球減少症 ^{d)}	4,261 (1.23)	8 (10.39)
白血球減少症 ^{d)}	2,490 (0.72) ^{b)}	3 (3.90)

発現例数 (%)

a) 患者数=米国、英国、カナダ及びオーストラリアの CPMS に登録された患者

b) 白血球数減少を含む

c) 好中球数 500 /mm³ 未満

d) 検査値が、以下の 1) 又は 2) のいずれかの場合に、医師の判断により有害事象として報告される。

1) 施設基準値を下回った場合

2) 1) を満たさない場合でも個々の患者の生理的変動を超えるような血球低下があった場合

- 海外 (米国、カナダ、英国及びオーストラリア) の市販後データに基づく推定発現率は、1990 年 1 月 5 日～2003 年 6 月 30 日では、無顆粒球症で 2.31 件/1,000 人年、好中球減少症で 6.54 件/1,000 人年、白血球減少症で 4.93 件/1,000 人年、また 2004 年 1 月 1 日～2007 年 5 月 31 日では、それぞれ 0.70 件/1,000 人年、0.24 件/1,000 人年及び 2.19 件/1,000 人年であった⁴。また、米国、英国及びオーストラリアの市販後データによる投与期間別の白血球数減少又は好中球数減少の発現率は表 3～表 5 のとおりであり、いずれの国・地域においても本剤による無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現率は投与開始初期に高い傾向が認められた。

⁴ 1990 年 1 月 5 日～2003 年 6 月 30 日までの発現率と 2004 年 1 月 1 日～2007 年 5 月 31 日までの発現率の差異は、後期での集計は本薬の後発品上市後以降であり、総投与患者数に後発品の販売数が含まれており算出方法が異なること、1998 年以降には無顆粒球症の発現時期に関する公表論文が公表されたことにより、本剤による無顆粒球症の特徴が医療従事者に認識されたことなどによるものと考えられている。

表3 米国における投与期間別の白血球数減少又は好中球数減少の発現率（1990年2月5日～2001年9月1日）

基準	白血球数 3,000/mm ³			白血球数<2,000/mm ³			白血球数 1,000/mm ³ 又は好中球数 500/mm ³		
	0-18週	18-52週	>52週	0-18週	18-52週	>52週	0-18週	18-52週	>52週
発現例数/1,000人年	34.82	13.30	8.26	7.88	0.97	0.44	7.76	0.83	0.37
発現例数	1,815	1,020	2,257	412	75	122	406	64	103
投与された患者数	178,104	134,025	104,246	178,104	134,781	105,309	178,104	134,806	105,316
患者数/年	52,124	76,699	273,380	52,296	77,305	279,290	52,301	77,312	279,348

表4 英国における投与期間別の白血球数減少又は好中球数減少の発現率（1990年1月5日～2002年4月1日）

基準	白血球数 3,000/mm ³ 又は好中球数<2000/mm ³			白血球数<2,000/mm ³ 又は好中球数<1000/mm ³			白血球数 1,000/mm ³ 又は好中球数<500/mm ³		
	0-18週	18-52週	>52週	0-18週	18-52週	>52週	0-18週	18-52週	>52週
発現例数/1,000人年	87.61	22.96	7.42	32.19	4.04	1.96	21.37	1.44	0.70
発現例数	664	256	421	244	45	111	162	16	40
患者数/年	7,579.46	11,147.43	56,757.91	7,579.46	11,147.43	56,757.91	7,579.46	11,147.43	56,757.91

表5 オーストラリアにおける投与期間別の白血球数減少又は好中球数減少の発現率（1992年12月29日～2003年4月28日）

基準	白血球数 3,000/mm ³			白血球数<2,000/mm ³			白血球数 1,000/mm ³ 又は好中球数 500/mm ³		
	0-18週	18-52週	>52週	0-18週	18-52週	>52週	0-18週	18-52週	>52週
発現例数/1,000人年	52.54	11.85	6.13	12.72	1.58	0.70	8.27	2.17	0.52
発現例数	165	60	165	40	8	19	26	11	14
投与された患者数	9,646	8,462	7,159	9,646	8,481	7,177	9,646	8,484	7,177
患者数/年	3,140	5,064	26,907	3,145	5,076	27,052	3,145	5,076	27,061

- 米国市販後データ（CPMS データ: 1990年2月5日～2001年9月1日）において「白血球数が 3,000 /mm³ 以下」となった患者の割合は、アジア人で 2.70%（59/2,185 例）、白人 で 2.90%（3,495/120,486 例）で、英国市販後データ（CPMS データ: 1990年1月5日～2002年4月1日）において「白血球数 3,000 /mm³ 以下又は好中球数 2,000 /mm³ 未満」となった患者の割合は、東アジア人（中国人、日本人等）で 1.74%（2/115 例）、白人 で 4.53%（1,108/24,444 例）であり、米国及び英国の市販後データからは白血球数減少又は好中球数減少の発現割合はアジア人で低い傾向が認められた。一方で、英国及びアイルランドの CPMS（1990年1月～1997年4月）に登録された 12,760 例の患者を対象に好中球減少症及び無顆粒球症関連の有害事象を検討した報告（Br J Psychiatry 1999; 175: 576-80）においては、好中球減少症（好中球数 1,500 /mm³ 未満かつ 500 /mm³ 以上）の発現リスクは欧米人とアジア人で差異は認められなかったが、無顆粒球症の発現（好中球数 500 /mm³ 未満）リスクは欧米人と比較してアジア人で 2.4 倍高かった（ハザード比 [95%信頼区間]: 2.388 [1.098-5.194]）。

1.2 海外における状況

現行の海外の添付文書について、血液検査に関する記載内容は別添 1 のとおりである。また、標準的な血液検査の間隔及びその設定経緯は以下のとおりであり、海外においてはいずれの国・地域でも第 52 週以降の血液検査間隔は 4 週間に 1 回と設定されている。

1.2.1 米国

最初の 26 週間は週 1 回、第 26 週以降第 52 週後まで隔週 1 回、第 52 週以降は 4 週に 1 回と設定されている。

1990 年から週 1 回の血液検査が設定された。その後、1998 年に最初の 26 週間は週 1 回の血液検査を行い、その後は隔週 1 回の血液検査を行うよう変更された。さらに、2005 年には第 52 週以降の血液検査を 4 週に 1 回とするよう変更された。

第 52 週以降の血液検査を 4 週間に 1 回と変更する際に、米国・ノバルティス ファーマ社により、血液検査間隔を 2 週間から 4 週間に変更した場合に想定される重度の白血球数減少及び無顆粒球症の発現状況を推定するシミュレーションが以下のとおり実施された (Briefing Book for Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Meeting (June 16, 2003))。

まず、週 1 回の血液検査が実施されていた 1990 年 2 月 5 日から 1997 年 10 月 1 日⁵までに投与を開始した患者の血液検査結果を用いて、無顆粒球症を検出できる患者の割合を算出したところ、結果は図 1 のとおりであった。

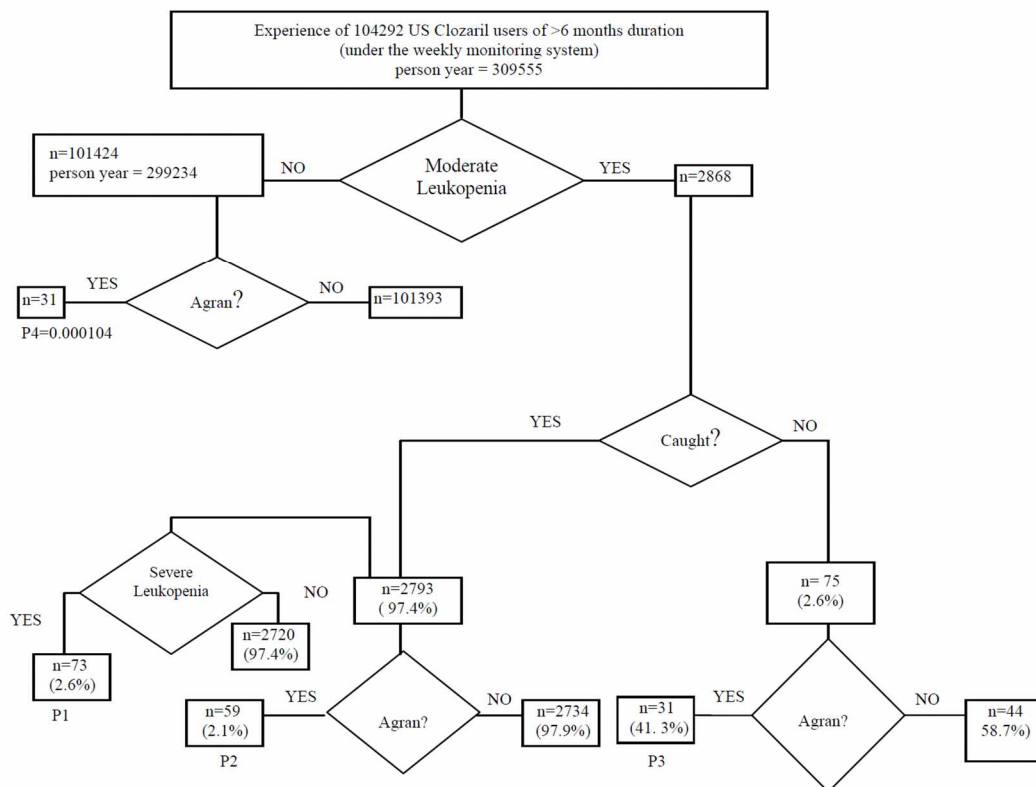


図 1 重度の白血球数減少及び無顆粒球症の発現状況のシミュレーション結果

(Briefing Book for Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Meeting (June 16, 2003), Figure 5)

Moderate Leukopenia: 白血球数 2000 /mm³ 超かつ 3000 /mm³ 以下、Severe Leukopenia: 白血球数 2000 /mm³ 以下

P1: 中等度の白血球数減少である間に検出できた患者のうち、重度の白血球数減少に至った患者の割合

P2: 中等度の白血球数減少である間に検出できた患者のうち、無顆粒球症に至った患者の割合

P3: 中等度の好中球数減少の段階では検出できなかった患者のうち、無顆粒球症に至った患者の割合

P4: 中等度以上の好中球数減少が認められなかった患者における無顆粒球症の発現率

⁵ 第 26 週以降の血液検査間隔が隔週 1 回と変更される 6 カ月前

次に、第 26 週以降には隔週 1 回の血液検査が実施されていた 1997 年 10 月 1 日以降 2001 年 9 月 1 日までの血液検査結果を用いて、投与開始 6 カ月後、1 年後又は 2 年後にモニタリングの頻度を 4 週に 1 回と変更した場合に無顆粒球症を検出できる患者の割合を推定した。各患者において白血球数減少の前駆症状が始まった時期を特定し、白血球数減少の傾きを算出した。さらに、中等度の白血球数減少が確認された時点から白血球数減少の傾きを用いて重度の白血球数減少に至る時点を推定することにより、4 週に 1 回のモニタリングによって中等度の白血球数減少の段階で検出可能であるか（図 1 の”Caught?”）を推定した。さらに、無顆粒球症及び重度の白血球数減少に至る患者数を、週 1 回の血液検査結果に基づく図 1 の P1～P4 を用いて算出し、投与開始 6 カ月後以降に隔週 1 回の血液検査を継続して実施した場合から投与開始 6 カ月後、1 年後又は 2 年後にモニタリングの頻度を 4 週に 1 回と変更した場合の無顆粒球症及び重度の白血球数減少の増加分を算出した。

4 週に 1 回の検査間隔に変更するタイミングを投与開始 6 カ月後、1 年後及び 2 年後としたとき、重度の白血球数減少及び無顆粒球症の増加分は表 6 のとおり推定された。

表 6 4 週間に 1 回の検査間隔に切り替えた際の重度の白血球数減少及び無顆粒球症の増加分

	4 週に 1 回の検査間隔へ切り替えるタイミング	現行（隔週 1 回の検査間隔を継続）における発現例数	4 週に 1 回の検査間隔への切替えによる増加分
重度の白血球数減少	6 カ月後	9	91
	1 年後	5	56
	2 年後	4	16
無顆粒球症	6 カ月後	7	38
	1 年後	2	26
	2 年後	0	9

1.2.2 英国

最初の 18 週間は週 1 回、第 18 週以降は少なくとも 4 週に 1 回と設定されている。また、白血球百分率の測定は、最初の 18 週間は少なくとも週 1 回、第 18 週以降第 52 週後まで隔週 1 回、第 52 週以降は好中球数が安定していれば 4 週に 1 回と設定されている。

1990 年から最初の 18 週間は週 1 回、その後は隔週 1 回の血液検査を行うモニタリングシステムが導入された。その後、1995 年に最初の 18 週間は週 1 回、第 18 週以降第 52 週後までは隔週 1 回、第 52 週以降は 4 週に 1 回の血液検査を行うよう変更された。

1.2.3 カナダ

最初の 26 週間は少なくとも週 1 回、第 26 週以降第 52 週後まで隔週 1 回、第 52 週以降は 4 週に 1 回と設定されている。

1.2.4 オーストラリア

承認時（1992 年）から最初の 18 週間は週 1 回、その後は少なくとも 4 週に 1 回の血液検査を行うモニタリングシステムが導入され、現在まで変更はない。

1.2.5 ニュージーランド

最初の18週間は週1回、第18週以降は少なくとも4週に1回と設定されている。

1.3 文献報告

無顆粒球症、好中球数減少及び白血球数減少に関連する民族差について、本邦における無顆粒球症、好中球数減少及び白血球数減少の発現状況（IV.1.6項参照）も踏まえて検討する目的で、本剤投与時における無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況に係る公表文献を検索した結果、主なものは以下のとおりであった⁶。なお、無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症以外も含め、本剤の安全性に関する民族差について公表文献を検索した結果、明らかな民族差を示す公表文献は認められなかった⁷。

1.3.1 Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia (Acta Psychiatr Scand 2018; 138: 101-9)

本薬を使用中の患者を対象に、好中球数減少及び好中球数減少に関連する死亡の発現割合並びに好中球数減少の経時的な発現状況を検討した文献に関するメタ解析が実施された。Medline、EMBASE 及び PsycINFO を用いて[clozapine OR clopine OR zaponex OR clozaril] AND [neutropenia OR agranulocytosis]の検索式により抽出された文献及びその引用文献のうち、本薬に関連する好中球数減少について報告されたランダム化臨床試験、症例対照研究及びコホート研究に関する文献を対象とした。

好中球数減少の発現割合、死亡の発現割合及び好中球数減少の経時的な発現状況についてそれぞれ108、82及び7報（うち本邦における文献1、0及び0報）が検討対象とされた。好中球数減少について、好中球数1,500/mm³未満、1,000/mm³未満及び500/mm³未満の発現はそれぞれ119,592例、15,728例及び452,774例（うち本邦における報告はいずれも38例）で検討され、発現割合[95%信頼区間]は3.8[2.7-5.2]%、1.3[1.0-1.7]%及び0.9[0.7-1.1]%であった。

本薬処方後の好中球数減少に関連する死亡の発現割合[95%信頼区間]は0.013[0.01-0.017]%であった。また、本薬処方後に好中球数減少が生じた症例に占める死亡の発現割合は2.1[1.6-2.8]%であった。

経時的な発現状況について、投与1、2、4.5、12、18、24、36及び48カ月後における100人年あたりの好中球数減少（500/mm³未満）の発現率は4.2、1.5、1.2、0.6、0.4、0.4、0.3及び0.3であった。また、好中球数減少（500/mm³未満）のうち89%が投与12カ月後までに

⁶ Pubmed を用いて検索式[(clozapine OR clopine OR zaponex OR clozaril OR fazaclo OR versacloz) AND (neutropenia OR agranulocytosis)]で検索(2021年3月26日)した公表文献及び医中誌を用いて検索式[(((Clozapine/TH or クロザピン/AL) or (Clozapine/TH or クロザリル/AL)) and ((好中球/TH or 好中球/AL) or (顆粒球減少症/TH or 無顆粒球症/AL))]で検索(2021年3月26日)した公表文献のうち、メタ解析及びシステマティックレビューを記載した。

⁷ Pubmed を用いて検索式[(clozapine OR clopine OR clozaril OR fazaclo OR versacloz) AND ("adverse effect*" OR "adverse reaction*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*") AND (Japan* OR ethnic* OR race)]で検索(2021年3月26日)した公表文献及び医中誌を用いて検索式[(((Clozapine/TH or クロザピン/AL) or (Clozapine/TH or クロザリル/AL)) and (有害事象/AL or 副作用/AL) and ((民族/TH or 民族/AL) or (人種/TH or 人種/AL) or (日本/TH or 日本/AL))]で検索(2021年3月26日)した公表文献のうち、本剤の安全性に関する民族差について検討された文献を確認した。

認められた。

1.3.2 The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies (Psychol Med 2020; 50: 583-94)

本薬の使用と無顆粒球症の発現状況を検討した文献に関するメタ解析が実施された。Medline、EMBASE、PsycINFO、WanFang、Chinese National Knowledge Infrastructure 及び Sinomed⁸を用いて[clozapine OR clozaril OR leponex] AND [agranulocytosis OR granulocyte deficiency OR agranulocytopenia OR aleucocytosis OR aleukocytosis OR hypoleucocytosis OR leucopenia OR leukopenia OR neutropenia OR sudden death OR unexpected death OR mortality OR death]の検索式により抽出された文献及びその引用文献のうち、本薬における無顆粒球症の発現状況に関する情報が得られる横断研究及びコホート研究に関する文献を対象とした。

36 報（うち本邦における文献なし）が検討対象とされ、無顆粒球症（好中球数 500 /mm³未満）の発現割合 [95%信頼区間] は 0.4 [0.3-0.6] %であった。

本薬処方後の無顆粒球症に関連する死亡の発現割合 [95%信頼区間] は 0.05 [0.03-0.09] %であった。また、本薬処方後に無顆粒球症が生じた症例に占める死亡の発現割合は 10.0 [6.1-15.8] %であった。

1.4 ガイドライン

1.4.1 The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia 3rd ed (米国精神医学会、2019)

重篤な好中球減少症は、本薬の治療導入後 6 カ月以内に発現するリスクが高いために、好中球数測定は投与初期に頻回に行われ、その後はより間隔を空けて行うことが必要である旨が記載されている。

1.5 国内外の標準的教科書

本剤投与時の血液検査間隔について、国内の標準的な教科書において関連する記載は認められなかった。海外の標準的な教科書における記載は以下のとおりである。

1.5.1 New Oxford Textbook of Psychiatry, 2nd edition (Oxford University Press, 2012)

本薬による無顆粒球症発現は投与後 4～18 週の間にも最も多く、その後の発現は急速に低下する。多くの国・地域で白血球数及び好中球数の毎週の測定が投与後 26 週間必要とされ、その後は 2 週又は 1 カ月おきの測定で、必要な際に追加で測定を行う場合もある。米国では投与後 1 年以内に血液学的異常が認められなかった場合には、その後は 1 カ月おきの測定を行うことが求められている。

⁸ WanFang、Chinese National Knowledge Infrastructure 及び Sinomed は中国の文献データベースである。

1.6 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

1.6.1 特定使用成績調査

本剤の特定使用成績調査（2009年7月～2015年12月）で新規に本剤の投与を開始した1,860例について、投与期間別の白血球数減少、好中球数減少及び無顆粒球症の発現状況は表7のとおりであり、投与開始第52週以降に白血球数減少は2例、好中球数減少は21例に認められた。投与開始第52週以降に無顆粒球症の発現は認められなかった。

表7 特定使用成績調査における投与期間別の白血球数減少、好中球数減少及び無顆粒球症の発現状況

基準	白血球数減少 白血球数 < 3,000 /mm ³			好中球数減少 好中球数 < 1,500 /mm ³			無顆粒球症 好中球数 < 500 /mm ³		
	第 0-18 週	第 18-52 週	>第 52 週	第 0-18 週	第 18-52 週	>第 52 週	第 0-18 週	第 18-52 週	>第 52 週
発現例数/1,000人年	24.27	15.70	1.28	124.89	32.33	13.48	30.79	4.90	0.00
発現例数（重症化例数 ^{a)} ）	15	16	2	77	33	21	19 (13)	5 (3)	0
投与された患者数	1,860	1,669	1,497	1,860	1,669	1,497	1,860	1,669	1,497
患者数/年	617.98	1018.93	1558.86	616.53	1020.59	1558.34	617.02	1019.90	1558.94

a) 感染症（発熱のみの発現例も含む）を併発している症例

1.6.2 国内副作用報告

本剤の承認取得者から機構に報告された国内副作用報告症例のうち、MedDRA(ver. 24.0) の Standardised MedDRA Query (SMQ) 「無顆粒球症」に含まれる基本語 (PT) 又は PT 「好中球数減少」、「好中球減少症」、「顆粒球数減少」、「顆粒球減少症」或いは「無顆粒球症」に該当した症例は342例であった。また、PT「無顆粒球症」に該当した症例は110例であり、うち投与開始52週以内に好中球数が500/mm³未満となった症例は93例、投与開始52週以降に好中球数が500/mm³未満となった症例は7例であった（検索対象期間：2009年4月22日～2021年3月26日）。

1.6.3 CPMS における発現状況

本邦のCPMSに2009年7月29日から2021年1月29日までに登録されたデータ⁹⁾（計11,549例）において、投与開始52週以降に白血球数減少（白血球数3,000/mm³未満）又は好中球数減少（好中球数1,500/mm³未満）に該当した症例（無顆粒球症を除く）は1.0%（121/11,549例）であり、無顆粒球症（好中球数500/mm³未満）に該当した症例は0.04%（6/11,549例）であった。

1.7 研究報告及び措置報告

本剤の承認取得者から機構に報告された研究報告及び措置報告のうち、本薬投与時の血液検査間隔に関する報告はなかった（検索対象期間：2009年4月22日～2021年3月26日）。

⁹⁾ 他院に転院した場合、4週間以上の休薬がある場合又は中止後に再投与する場合はCPMSに再登録され、別の症例として取り扱われる。

1.8 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、国内外における無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況、並びに海外における血液検査の実施状況を踏まえ、以下の点から、本剤投与時における投与開始第52週以降の血液検査間隔を2週間から4週間に変更することは許容可能と考える。

- 以下を踏まえると、本邦における好中球数減少及び無顆粒球症の発現割合は海外における発現割合よりも高いと結論付けることはできないと考えること。
 - 本剤の製造販売承認時における国内臨床試験及び海外市販後における無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現割合を比較した結果、海外と比較して本邦で無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現割合が高い傾向が認められたが、有害事象の収集方法が異なるため解釈は限定的であること（表2）。
 - 2021年までに本邦において投与開始第52週までに認められた無顆粒球症の発現割合は0.8%（93/11,549例）であり（IV.1.6.2項及びIV.1.6.3項参照）海外において認められた無顆粒球症の発現割合は0.9% [0.7-1.1]。うち投与開始第52週までに89%が認められたこと（IV.1.3.1項参照）を踏まえると、投与開始第52週までの無顆粒球症の発現割合は国内外で明らかに異なる可能性は低いと考えられること。
- 本剤の安全性について、国内外に明らかな民族差が認められたという報告はないこと。
- 海外の複数の国・地域では、隔週1回の検査のもと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、明らかな問題は報告されていないこと。
- 新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴い、緊急対応として42日まで血液検査間隔を延長した結果について、新たな安全性の懸念を示すものではなかったこと。

なお、本邦で血液検査間隔を4週間とした場合における重度の好中球数減少及び無顆粒球症の発現状況を推定したシミュレーションの結果（III.1項参照）は、検討例数が少ないことから一般化することはできないと考えるが、検査間隔の延長により無顆粒球症を未然に検出できない症例が存在する可能性があることから、血液検査間隔を4週間に変更した後には無顆粒球症の発現状況を慎重にモニタリングするとともに、一定数の症例に係るデータが集積された際には、添付文書の改訂に係る安全対策措置後の安全性について確認が必要と考える。

2. 白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与について

2.1 本邦における再投与検討条件の設定根拠

本剤の製造販売承認時において、下記の理由から、白血球数又は好中球数減少により本剤の投与を中止した症例では、本剤を再投与しないよう注意喚起する必要があると判断され、添付文書の「2. 禁忌」の項に「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患者」が設定され、当該患者において再投与してはならないとされている。

- 英国及びアイルランドの CPMS において 1998 年から 2003 年までに収集されたデータのうち、本剤による治療中に白血球数減少（白血球数 3,000 /mm³ 未満）又は好中球数減少（好中球数 1,500 /mm³ 未満）を発現した 53 例に再投与が行われた。53 例中 20 例（38%）に血球減少関連の事象の再発が認められた。再発例 20 例中 17 例（85%）がより重篤の血球減少関連の事象を発現し、17 例（85%）では初発時と比較して再発時で、投与を開始してから事象が発現するまでの期間が早くなっていた。また、20 例中 9 例（45%）に無顆粒球症（好中球数 500 /mm³ 未満）が発現していた（Br J Psychiatry 2006; 188: 255-63）。
- 米国の Clozaril National Registry において、白血球数減少又は無顆粒球症のために本剤を中止した後、9 例に本剤の再投与が行われた。白血球数減少（白血球数 3,000/mm³ 未満）又は無顆粒球症が再発するまでの平均期間は 14.6 週であり、初発時の 24.4 週と比較すると短期間で白血球数減少又は無顆粒球症が再発していた（J Clin Psychiatry 1998; 59: Suppl 3 3-7）。

一方で、本邦の CPMS においては、以下 4 つの条件を満たした場合にクロザリル適正使用委員会における審議を行った上で、本剤の再投与を許容する場合があることが規定されており、実運用されている（IV.2.2 項参照）。

- 条件 1:白血球数 3,000 /mm³ 未満又は好中球数 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 週間以上が経過していること
- 条件 2：無顆粒球症（好中球数 500 /mm³ 未満）まで至っていないこと
- 条件 3：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
- 条件 4：患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ていること

2.2 製造販売承認後における本剤の再投与状況

2021 年 1 月 29 日までにクロザリル適正使用委員会により 23 例の再投与が承認され、20 例に再投与が行われた。当該症例の投与中止基準に達した際の白血球数は 2,520～4,570/mm³、好中球数は 820～1,937 /mm³ であった。20 例のうち 19 例は投与を継続中であり、再投与開始後の継続日数は 184～3,118 日であった。1 例は再投与 55 日後に再度白血球数が中止基準まで低下したため中止となった。

2.3 海外における状況

現行の海外の添付文書について、投与を中止する基準及び中止後の再投与に関する記載内容は別添 2 のとおりである。また、CPMS においても中止後の再投与について各国・地域で規定されている（臨床精神薬理 2020; 23: 1041-9）。

2.3.1 添付文書の記載状況

各国・地域の添付文書における白血球数又は好中球数減少により投与を中止する基準、中

止後の再投与に関する基準及びその経緯は以下のとおりである。

2.3.1.1 米国

2015年9月より前において、投与を中止する基準は、白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合であり、投与を中止する基準に該当した場合は再投与不可であった。その後、2015年9月に、投与を中止する基準は、好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合(Benign Ethnic Neutropenia¹⁰(以下、「BEN」)の場合は好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合)と変更された。また、本薬による重度の好中球数減少(好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満)が認められた患者でも、本薬を中止することによる精神状態の悪化のリスクが再投与によるリスクを上回る患者が存在すること及び再投与の要否の決定には血液内科医と相談することが有用であることが記載された。しかしながら、全般的には本薬により重度の好中球数減少が認められた患者には再投与しないことが記載された。

2.3.1.2 英国

投与を中止する基準は、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合(BENの場合は白血球数が $2,500/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合)である。また、投与を中止する基準に該当した場合は再投与できない。

2.3.1.3 カナダ

投与を中止する基準は、白血球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合である。また、投与を中止する基準に該当した場合は再投与できない。

2.3.1.4 オーストラリア

投与を中止する基準は、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合である。また、投与を中止する基準に該当した場合は再投与できない。

2.3.1.5 ニューージーランド

2020年8月より前において、投与を中止する基準は、投与開始18週後までは白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合、投与開始18週以降は白血球数が $2,500/\text{mm}^3$ 未満または好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合であった。その後、2020年8月に、投与を中止する基準は、投与期間にかかわらず白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合と変更された。また、投与を中止する基準に該当した場合は再投与できない。

¹⁰ 先天的に、感染症の発現等には関連がなく好中球数が減少している状態。

2.3.2 CPMS の運用状況

以下の国・地域では、添付文書において投与を中止する基準に該当した場合は再投与できない旨が規定されているものの、CPMS において再投与に関する運用が行われている（臨床精神薬理 2020; 23: 1041-9）。

- 英国においては、慎重なベネフィット・リスク比の検討に基づき、対策を講じた上で適応外使用として本剤の再投与が実施される場合がある。
- オーストラリアにおいては、白血球減少の原因が本薬以外に明らかとなった場合は、慎重なベネフィット・リスク比の検討に基づき、再投与が可能とされている。

2.4 文献報告

本剤を再投与した際の無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症の発現状況に係る公表文献のうち、主なものは以下のとおりであった¹¹。

2.4.1 When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature (Schizophr Res 2012; 134:180-6)

1972年から2011年7月までの症例報告¹²がまとめられた。好中球数減少が認められた後、再投与された112例（うち日本人0例）のうち、再発率は30%（34/112例）であった。また、無顆粒球症が認められた後、再投与された15例（うち日本人0例）のうち、再発率は80%（12/15例）であった。再発時期、重症度、死亡例、再発リスク要因については報告されていない。

2.4.2 Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy (Br J Psychiatry. 2006; 188: 255-63)

1998年から2003年の間に英国及びアイルランドで再投与が行われた53例の追跡調査が行われた。多くの症例は再発せず、再発率は38%（20/53例）であった。再発例20例の再投与から再発までの期間の中央値は5.5週であり、これらの20例の初発の血液疾患発現までの期間の中央値81.5週と比較して早期の発現であった。発症した際の顆粒球・白血球数は初発時よりも低く、より重症であったが、死亡例はなかった。再発した患者としなかった患者の臨床的な特徴の差異は認められなかった。

2.4.3 Clozapine rechallenge after neutropenia or leucopenia (J Clin Psychopharmacol. 2016; 36: 377-80)

1996年から2014年までにアルゼンチンにおいて、白血球数減少（白血球数 3,000 /mm³

¹¹ Pubmed を用いて検索式[(clozapine OR clopine OR zaponex OR clozaril OR fazaclo OR versacloz) AND (neutropenia OR agranulocytosis) AND (reinitiation OR rechallenge OR restart OR readministration)]で検索（2021年3月26日）した公表文献及び医中誌を用いて検索式[(Clozapine/TH or クロザピン/AL) or (Clozapine/TH or クロザリル/AL)) and ((好中球/TH or 好中球/AL) or (顆粒球減少症/TH or 無顆粒球症/AL)) and (再投与/AL or (再治療/TH or 投与再開/AL))]で検索（2021年3月26日）した公表文献のうち、症例報告及び叙述的レビューを除いた文献を記載した。

¹² Medline を用いて、[clozapine] AND [rechallenge]の条件で検索され、抽出された。

未満)又は好中球数減少(好中球数 1,500/mm³未満)の発現後に本剤が再投与された 19 例についての報告がなされた。再発率は 32% (6/19 例)であった。再投与前に重度の好中球数減少(好中球数 1,000 /mm³未満)が認められた症例は 2 例あり、1 例に再発が認められた。再投与前に無顆粒球症に至った症例はなかった。再発例は、より早期に発症したが、発症した際の顆粒球・白血球数は初発時よりも高くより軽症であり、死亡例はなかった。再発した患者としなかった患者の臨床的な特徴の差異は認められなかった。

2.4.4 Clozapine rechallenge after major adverse effects: Clinical guidelines based on 259 cases (Am J Ther. 2018; 25: e218-23)

1972 年 1 月から 2017 年 6 月までの症例報告¹³がまとめられた。好中球数減少が認められた後、再投与された 203 例(うち日本人 1 例)のうち、再発率は 37% (75/203 例)であった。また、無顆粒球症が認められた後、再投与された 17 例(うち日本人 0 例)のうち、再発率は 82.3% (14/17 例)であった。再発時期、重症度、死亡例、再発リスク要因については報告されていない。

2.4.5 There is life after the UK clozapine central non-rechallenge database (Schizophr Bull. 2021; Epub ahead of print)

2002 年から 2019 年 10 月までに英国において central non-rechallenge database (以下、「CNRD」)に登録され、再投与された症例の転帰がまとめられた。CNRD に登録された 115 例のうち、62 例で再投与され、21% (13/62 例)が投与中止に至った。投与中止となった理由は血液学的な理由 3 例及び患者都合等その他の理由 10 例であった。また、62 例のうち、3 例が 1 度 CNRD に登録された後、再投与され、再度 CNRD に登録された症例であったが、2 例は投与中止に至り、1 例は再投与 3 年後の最終観察時まで投与を継続した。

2.5 研究報告及び措置報告

本剤の承認取得者から機構に報告された研究報告及び措置報告のうち、血液検査結果に基づく投与中止及び再投与に関する報告は、米国における Clozapine REMS Program¹⁴の改訂に関する報告(2015 年)1 件であり、概要は IV.2.3.1.1 項のとおりであった(検索対象期間: 2009 年 4 月 22 日~2021 年 3 月 26 日)。

2.6 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、以下を踏まえると、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ないと考えられており、患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ているならば、クロザリル適正使用委員会における審議を行った上で再投与を行うことは許容可能と考える。

¹³ Medline を用いて、[clozapine] AND [rechallenge OR retreat]の条件で検索され、抽出された。

¹⁴ 米国における本薬の患者モニタリングプログラムであり、本剤及びその後発医薬品に適用されている。

- 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こと。
- 本剤の投与を受けるすべての患者は CPMS に登録され、CPMS に基づいた血液検査によってモニタリングがなされている。本邦の CPMS においては本剤の再投与を許容する場合があることが規定され実運用されており、実際に再投与が行われた 20 例に明らかな問題は報告されていないこと。
- 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、国内外に明らかな民族差が認められたという報告はない（IV.1.8 項参照）。また、海外において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国・地域があり、当該国・地域において明らかな問題は報告されていないこと。

以上から、慎重な再投与可否の検討と経過観察を前提に、現行の添付文書の禁忌の項に設定されている「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」の記載を、「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、再投与検討基準に該当しない患者」とすることが適切と考える。

さらに機構は、再投与の可否については CPMS で定められた血液内科医等¹⁵と相談し検討するとともに、本剤の再投与を可能とする場合には、本剤の投与開始時と同様の血液検査モニタリングを実施する、すなわち投与再開後 26 週間は血液検査を週 1 回、その後 26 週間は血液検査を隔週 1 回行う必要があると考えるため、その旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。

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について

3.1 本邦における禁忌の設定根拠

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では、本剤の投与によって無顆粒球症発現の危険性が増すことが考えられるため、安全性の観点から、添付文書の「2. 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」が設定されている。

3.2 製造販売承認後における本剤の投与状況

本剤の投与開始前に無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のあった患者において、本剤の投与が行われた症例に関する報告はない。一方で、本剤を中止基準（白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満）により中止した患者について、CPMS の再投

¹⁵ CPMS で以下のとおり定められている。

- 血液内科医：日本血液学会の会員で、かつ、無顆粒球症の治療に十分な経験があり、本剤の治療中に好中球減少症・無顆粒球症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、同患者の無顆粒球症の治療を依頼可能な医師
- 血液内科医等：血液内科医、または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員、日本臨床腫瘍学会員あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師のいずれか

与検討条件 2 により、無顆粒球症（好中球数 500/mm³ 未満）まで至っていなければ、他の再投与検討条件も満たしクロザリル適正使用委員会による審議で許容された場合に再投与が行われている（IV.2.1 項参照）。

2021 年 1 月 29 日までにクロザリル適正使用委員会により再投与が承認され、再投与が行われた 20 例のうち、再投与前に重度の好中球数減少（好中球数 1,000/mm³ 未満）に至っていた患者は 2 例であり、いずれも投与を継続中である。

3.3 海外における状況

海外の添付文書について、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に関する記載内容は以下のとおりである（別添 3）。

3.3.1 米国

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と設定されていない。

3.3.2 英国

本薬による無顆粒球症の既往歴のある患者は禁忌と設定されている。一方で、重度の好中球減少症の既往歴のある患者及び本薬以外の要因による無顆粒球症の既往歴のある患者は禁忌と設定されていない。

3.3.3 カナダ

中毒性又は特異体質性の無顆粒球症又は重度の顆粒球減少症の既往歴のある患者は、化学療法によるものである場合を除き禁忌と設定されている。

3.3.4 オーストラリア

薬剤性の無顆粒球症又は顆粒球減少症の既往歴のある患者は本薬による治療を行うべきではないとされている。

3.3.5 ニュージーランド

中毒性又は特異体質性の無顆粒球症又は重度の顆粒球減少症の既往歴のある患者は、化学療法によるものである場合を除き禁忌と設定されている。

3.4 文献報告

本剤投与時に無顆粒球症又は重度の好中球減少症が認められ、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おいて本剤を再投与した場合における無顆粒球症又は好中球減少症の再発状況が報告された。無顆粒球症が認められた後、再投与された患者における再発率は約 80%であった（IV.2.4.1 項及び IV.2.4.4 項参照）。再投与前に重度の好中球数減少が認められた 2 例では 1 例に再発が認められ、1 例は投与継続が可能であった（IV.2.4.3

項参照)。

なお、本剤以外の要因によ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に対する本剤の投与に関して、公表文献は認められなかった¹⁶。

3.5 研究報告及び措置報告

本剤の承認取得者から機構に報告された研究報告及び措置報告のうち、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に関する報告はなかった(検索対象期間: 2009年4月22日~2021年3月26日)。

3.6 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、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について、以下の点等を踏まえると、「2. 禁忌」から除外し、CPMS で定められた血液内科医等¹⁷との連携のもとで投与を行うことは許容可能と考える。

- 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こと。
- 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、国内外に明らかな民族差が認められたという報告はないこと(IV.1.8 項参照)。また、海外の複数の国・地域において、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こと。
- 重度の好中球数減少(好中球数 1,000/mm³未満)に至っていた患者に再投与され、投与が継続されている患者が存在すること。

V. 専門協議

1. 投与開始第 52 週以降の血液検査間隔について

本剤投与開始第 52 週以降の血液検査間隔を 2 週間から 4 週間に変更することは許容可能とする機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは以下の意見が示された。

¹⁶ Pubmed を用いて検索式[(clozapine OR clopine OR zaponex OR clozaril OR fazaclo OR versacloz) AND (severe neutropenia OR agranulocytosis) AND (medical history)]で検索(2021年3月26日)した公表文献、及び医中誌を用いて検索式[(((Clozapine/TH or クロザピン/AL) or (Clozapine/TH or クロザリル/AL)) and ((好中球/TH or 好中球/AL) or (顆粒球減少症/TH or 無顆粒球症/AL)) and (既往/AL)]で検索(2021年3月26日)した公表文献のうち、症例報告及び叙述的レビューを除いた文献について検討した。

¹⁷ CPMS で以下のとおり定められている。

- 血液内科医: 日本血液学会の会員で、かつ、無顆粒球症の治療に十分な経験があり、本剤の治療中に好中球減少症・無顆粒球症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、同患者の無顆粒球症の治療を依頼可能な医師
- 血液内科医等: 血液内科医、または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員、日本臨床腫瘍学会員あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師のいずれか

- 検査間隔を 2 週間から 4 週間に延長することで未然に無顆粒球症を検出できない症例が少数ながら生じることを踏まえ、より慎重にモニタリングを行う必要がある。
- 本邦において投与開始 52 週以降に好中球数が 500 /mm³ 未満となった 7 例 (IV.1.6.2 項参照)のうち数例は、投与開始から長期間が経過した後に無顆粒球症を発症したことから、投与開始 52 週以降も長期間にわたって 4 週間に 1 回の血液検査が必要であることを周知徹底すべきである。
- 併用薬がある場合は特に無顆粒球症の発現に注意が必要であること、また抗悪性腫瘍薬との併用は禁忌であること¹⁸について注意喚起を行うべきである。

機構は、上記専門委員からの指摘の点について適正使用資材において情報提供を行うよう承認取得者に伝達し、承認取得者は適切に対応する旨を回答した。

2. 白血球数又は好中球数減少による中止後の再投与について

CPMS 登録医により本剤と発現した白血球数及び好中球数減少の関連がないと判断され、患者又は代諾者が本剤の再投与を希望し、同意を得ているならば、クロザリル適正使用委員会における審議を行い本剤の再投与が可能と判断された場合には、白血球数又は好中球数減少により本剤の投与が中止された患者に対する本剤の再投与は許容可能とする機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、添付文書の「1. 警告」において本剤の投与開始後 18 週間は原則として入院管理下で投与を行うことが規定されていることを踏まえ、再投与時における入院の要否について以下の意見が示された。

- 再投与開始後 18 週間は週 1 回の血液モニタリングが実施されれば、外来でも安全性は担保できると考える。海外でも入院の規定はないことを踏まえ、再投与における入院規定は不要と考える。
- 入院は患者へのデメリットも大きいので、外来で投与する場合は、クロザリル適正使用委員会で審議を行った上で許容することが適切と考える。
- 併用注意に設定されている薬剤の投与時には入院の要否をクロザリル適正使用委員会において慎重に検討することが望ましいと考える。

以上を踏まえ機構は、再投与時の入院について添付文書において規定する必要性は低いものの、入院の必要性については患者の状態及び併用薬等を踏まえ慎重に検討を行う必要があることから、クロザリル適正使用委員会で再投与の可否について検討を行う際には入院の必要性についても慎重に検討を行うよう承認取得者に伝達し、承認取得者は適切に対応する旨を回答した。

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について

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に対する本剤の投与について、

¹⁸ 添付文書の「2. 禁忌」において「骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中の患者または放射線療法、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」が設定されている。

「2. 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を行うことは許容可能とする機構の判断は、専門委員により支持された。

なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- 統合失調症悪化に対する治療のベネフィットが、本剤の投与により生じる可能性のある無顆粒球症又は好中球減少症のリスクを上回る場合には投与可能と考える。

VI. 総合評価

機構は、別添 4 のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは差し支えないと判断した。

海外添付文書の記載状況（通常の血液検査実施間隔）

米国添付文書(2021年2月版)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Severe Neutropenia</p> <p><u>CLOZARIL Treatment and Monitoring in the General Patient Population (see Table 2)</u></p> <p>Obtain a CBC, including the ANC value, prior to initiating treatment with CLOZARIL to ensure the presence of a normal baseline neutrophil count (equal to or greater than 1500/μL) and to permit later comparisons. Patients in the general population with an ANC equal to or greater than (\geq)1500/μL are considered within normal range (Table 2) and are eligible to initiate treatment. Weekly ANC monitoring is required for all patients during the first 6 months of treatment. If a patient's ANC remains equal to or greater than 1500/μL for the first 6 months of treatment, monitoring frequency may be reduced to every 2 weeks for the next 6 months. If the ANC remains equal to or greater than 1500/μL for the second 6 months of continuous therapy, ANC monitoring frequency may be reduced to once every 4 weeks thereafter.</p>
英国添付文書(2020年5月版)	<p>1. Name of the medicinal product</p> <p>(中略)</p> <p>In the UK, a white cell count with a differential count must be monitored:</p> <ul style="list-style-type: none"> •At least weekly for the first 18 weeks of treatment •At least at 2 week intervals between weeks 18 and 52 •After 1 year of treatment with stable neutrophil counts, patients may be monitored at least at 4 week intervals •Monitoring must continue throughout treatment and for at least 4 weeks after discontinuation <p>Clozaril can cause agranulocytosis. Its use should be limited to patients:</p> <p>(中略)</p> <p>- in whom regular white blood cell (WBC) counts and absolute neutrophil counts (ANC) can be performed as follows:</p>

	<p>weekly during the first 18 weeks of treatment, and at least every 4 weeks thereafter throughout treatment. Monitoring must continue throughout treatment and for 4 weeks after complete discontinuation of Clozaril (see section 4.4.).</p> <p>4. Clinical particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Agranulocytosis</u></p> <p>(中略)</p> <p>Because of the risks associated with Clozaril, its use is limited to patients in whom therapy is indicated as set out in section 4.1 and:</p> <ul style="list-style-type: none"> • who have initially normal leukocyte findings (WBC count $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{l}$) and ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{l}$), <p>and</p> <ul style="list-style-type: none"> • in whom regular WBC counts and ANC can be performed weekly for the first 18 weeks and at least 4-week intervals thereafter. Monitoring must continue throughout treatment and for 4 weeks after complete discontinuation of Clozaril. <p><u>White Blood Cell (WBC) counts and Absolute Neutrophil Count (ANC) monitoring</u></p> <p>WBC and differential blood counts must be performed within 10 days prior to initiating Clozaril treatment to ensure that only patients with normal WBC counts and ANC (WBC count $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{l}$) and ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{l}$)) will receive Clozaril. After the start of Clozaril treatment regular WBC count and ANC must be performed and monitored weekly for the first 18 weeks, and at least at four-week intervals thereafter.</p>
カナダ添付文書 (2020 年 1 月版)	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>AGRANULOCYTOSIS</p>

	<p>(中略)</p> <p>PATIENTS MUST HAVE A NORMAL WHITE BLOOD CELL (WBC) COUNT AND DIFFERENTIAL COUNT PRIOR TO STARTING CLOZAPINE THERAPY. SUBSEQUENTLY, A WBC COUNT AND DIFFERENTIAL COUNT MUST BE CARRIED OUT AT LEAST WEEKLY FOR THE FIRST 26 WEEKS OF TREATMENT WITH CLOZAPINE. THEREAFTER, IF ACCEPTABLE WBC COUNTS AND ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNTS (ANC) (WBC $\geq 3500/\text{MM}^3$ AND ANC $\geq 2000/\text{MM}^3$) HAVE BEEN MAINTAINED DURING THE FIRST 26 WEEKS OF CONTINUOUS THERAPY, THE WBC COUNT AND DIFFERENTIAL COUNT CAN BE PERFORMED AT LEAST AT TWO-WEEK INTERVALS FOR THE NEXT 26 WEEKS. THEREAFTER, IF ACCEPTABLE WBC COUNTS AND ANCS (WBC $\geq 3500/\text{MM}^3$ AND ANC $\geq 2000/\text{MM}^3$) HAVE BEEN MAINTAINED DURING THE SECOND 26 WEEKS OF CONTINUOUS THERAPY, THE WBC COUNT AND DIFFERENTIAL COUNT CAN BE PERFORMED AT LEAST EVERY FOUR WEEKS THROUGHOUT TREATMENT.</p> <p>THE CHANGE FROM A WEEKLY TO A "ONCE EVERY TWO WEEKS", OR FROM A "ONCE EVERY TWO WEEKS" TO A "ONCE EVERY FOUR WEEKS" SCHEDULE SHOULD BE EVALUATED ON AN INDIVIDUAL PATIENT BASIS AFTER 26 AND 52 WEEKS OF TREATMENT, RESPECTIVELY. THIS DECISION SHOULD BE MADE BASED UPON THE HEMATOLOGICAL PROFILE OF THE PATIENT DURING THE FIRST 26 OR 52 WEEKS OF TREATMENT (AS APPROPRIATE), AS WELL AS ON THE CLINICAL JUDGEMENT OF THE TREATING PHYSICIAN, AND IF HE/SHE DEEMS IT APPROPRIATE, A CONSULTING HEMATOLOGIST, AND ON THE PATIENT'S WILLINGNESS TO PURSUE A GIVEN FREQUENCY OF BLOOD MONITORING. IN TURN, THE CLINICAL EVALUATION SHOULD TAKE INTO CONSIDERATION POSSIBLE FACTORS THAT WOULD PLACE THE PATIENT IN A HIGHER RISK GROUP.</p>
<p>オーストラリア添付文書 (2019年12月版)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE</p>

	<p>Special Precautionary Measures</p> <p>Agranulocytosis</p> <p>Clozaril can cause agranulocytosis. Its use should be limited to schizophrenic patients who are non-responsive to, or intolerant of other antipsychotic drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • who have initially normal leucocyte findings (white blood cell count $> 3.5 \times 10^9/L$, normal differential blood count) and • in whom regular white blood cell (WBC) counts and absolute neutrophil counts (ANC) (weekly during the first 18 weeks, at least monthly thereafter throughout treatment, and for 1 month after complete discontinuation of Clozaril) can be performed. <p>(中略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Before starting Clozaril treatment, a WBC and differential count (DC) must be performed within 10 days prior to starting Clozaril treatment to ensure that only patients with normal WBC counts and normal absolute neutrophil counts (ANC) will receive the drug. After the start of Clozaril treatment, the WBC and ANC must be performed and monitored weekly for 18 weeks. Thereafter, the WBC and ANC must be performed at least monthly throughout treatment, and for 1 month after complete discontinuation of Clozaril. At each consultation a patient receiving Clozaril should be reminded to contact the treating physician immediately if any kind of infection begins to develop. Particular attention should be paid to flu-like complaints such as fever or sore throat and to other evidence of infection, which may be indicative of neutropenia (see “4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS)”). An immediate differential blood count must be performed if any symptoms or signs of infection occur.
<p>ニュージーランド添付文書 (2020年8月版)</p>	<p>Clozaril® can cause agranulocytosis. Its use should be limited to patients:</p> <p>(中略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • and in whom regular white blood cell counts and absolute neutrophil counts can be performed as follows: weekly during the first 18 weeks of therapy, and at least every 4 weeks thereafter throughout treatment. Monitoring must continue throughout treatment and for 4 weeks after complete discontinuation of Clozaril® (see section 4.4)

4. Clinical Particulars

4.4 Special warnings and precautions for use

White Blood Cell (WBC) counts and Absolute Neutrophil Count (ANC) monitoring

White blood cell (WBC) and differential blood counts must be performed within 10 days prior to starting Clozaril® treatment to ensure that only patients with normal leukocyte and absolute neutrophil counts ($WBC \geq 3500/mm^3$ ($3.5 \times 10^9/L$) and $ANC \geq 2000/mm^3$ ($2.0 \times 10^9/L$)) will receive Clozaril®. After the start of Clozaril® treatment, regular WBC count and ANC must be performed and monitored weekly for 18 weeks, and thereafter at least every four weeks throughout treatment, and for 4 weeks after complete discontinuation of Clozaril®.

海外添付文書の記載状況（投与中止基準及び再投与）

米国添付文書(2021年2月版)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Severe Neutropenia</p> <p><u>Rechallenge after an ANC less than 500/μL(severe neutropenia)</u></p> <p>For some patients who experience severe CLOZARIL-related neutropenia, the risk of serious psychiatric illness from discontinuing CLOZARIL treatment may be greater than the risk of rechallenge (e.g., patients with severe schizophrenic illness who have no treatment options other than CLOZARIL). A hematology consultation may be useful in deciding to rechallenge a patient. In general, however, do not rechallenge patients who develop severe neutropenia with CLOZARIL or a clozapine product.</p>
英国添付文書(2020年5月版)	<p>4. Clinical Particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Agranulocytosis</u></p> <p>(中略)</p> <p>Immediate discontinuation of Clozaril is mandatory if either the WBC count is less than 3000/mm^3 ($3.0 \times 10^9/l$) or the ANC is less than 1500/mm^3 ($1.5 \times 10^9/l$) at any time during Clozaril treatment. Patients in whom Clozaril has been discontinued as a result of either WBC or ANC deficiencies must not be re-exposed to Clozaril.</p> <p>(中略)</p> <p><u>Low WBC count/ANC</u></p> <p>(中略)</p> <p>Immediate discontinuation of Clozaril treatment is mandatory if either the WBC count is less than 3000/mm^3 ($3.0 \times 10^9/l$) or the ANC is less than 1500/mm^3 ($1.5 \times 10^9/l$) during Clozaril treatment. WBC counts and differential blood counts should then be performed daily and patients should be carefully monitored for flu-like symptoms or other symptoms suggestive</p>

	<p>of infection. Confirmation of the haematological values is recommended by performing two blood counts on two consecutive days; however, Clozaril should be discontinued after the first blood count.</p> <p>Following discontinuation of Clozaril, haematological evaluation is required until haematological recovery has occurred.</p> <p>If Clozaril has been withdrawn and either a further drop in the WBC count below 2000/mm³ (2.0x10⁹/l) occurs or the ANC falls below 1000/mm³ (1.0x10⁹/l), the management of this condition must be guided by an experienced haematologist.</p> <p><u>Discontinuation of therapy for haematological reasons</u></p> <p>Patients in whom Clozaril has been discontinued as a result of either WBC or ANC deficiencies (see above) must not be re-exposed to Clozaril.</p> <p>Prescribers are encouraged to keep a record of all patients' blood results and to take any steps necessary to prevent the patient being accidentally rechallenged in the future.</p>
カナダ添付文書 (2020 年 1 月版)	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>AGRANULOCYTOSIS</p> <p>(中略)</p> <p>In the event of a fall in total WBC to below 2.0 x 10⁹/L or in ANC to below 1.5 x 10⁹/L, CLOZARIL therapy must be immediately withheld and the patient closely monitored. THE PATIENT IS TO BE ASSIGNED “NON-RECHALLENGEABLE” STATUS UPON CONFIRMATION OF FALL IN WBC AND NEUTROPHIL COUNTS. CLOZARIL THERAPY MUST NOT BE RESUMED. Particular attention should be paid to any flu-like complaints or other symptoms which might suggest infection. If the patient should develop a further fall in the WBC count to below 1.0 x 10⁹/L, or a decrease in ANC to below 0.5 x 10⁹/L, it is recommended that patients be placed in protective isolation with</p>

	close observation and be watched for signs of infection by their physician. Should evidence of infection develop, the appropriate cultures should be performed, and an appropriate antibiotic regimen instituted.
オーストラリア添付文書 (2019年12月版)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE</p> <p>Special Precautionary Measures</p> <p>Agranulocytosis</p> <p>(中略)</p> <p>If the WBC falls below $3.0 \times 10^9/L$ and/or the absolute neutrophil granulocyte count drops below $1.5 \times 10^9/L$, Clozaril must be withdrawn at once and the patients should be closely monitored. WBC counts and differential blood counts should then be performed daily and patients should be carefully monitored for flu-like symptoms or other symptoms suggestive of infection. Following discontinuation of Clozaril, haematological evaluation must be continued until haematological recovery has occurred.</p> <p>• If Clozaril has been withdrawn and a further fall of WBC below $2.0 \times 10^9/L$ occurs and/or the neutrophil granulocytes decrease below $1.0 \times 10^9/L$, the management of this condition must be guided by an experienced haematologist. If possible, the patient should be referred to a specialised haematological unit, where protective isolation may be indicated.</p> <p>Patients in whom Clozaril has been discontinued as a result of white blood cell deficiencies (WBC count $< 3.0 \times 10^9/L$ and/or absolute neutrophil count $< 1.5 \times 10^9/L$), must not be re-exposed to Clozaril.</p>
ニュージーランド添付文書 (2020年8月版)	<p>4. Clinical Particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Low WBC count and/or ANC</p> <p>(中略)</p> <p>Immediate discontinuation of Clozaril® is mandatory if the WBC count is less than $3000/mm^3$ ($3.0 \times 10^9/L$) or the ANC is</p>

less than $1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) . WBC counts and differential blood counts should then be performed daily and patients should be carefully monitored for flu-like symptoms or other symptoms suggestive of infection. Following discontinuation of Clozaril®, haematological evaluation is required until haematological recovery has occurred.

If Clozaril® has been withdrawn and WBC count falls further to below $2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{L}$) and/or the ANC falls below $1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$), the management of this condition must be guided by an experienced haematologist. If possible, the patient should be referred to a specialised haematological unit, where protective isolation and the administration of GM-CSF (granulocytemacrophage colony stimulating factor) or G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) may be indicated. It is recommended that the colony stimulating factor therapy be discontinued when the neutrophil count has returned to a level above $1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$).

Patients in whom Clozaril® has been discontinued as a result of white blood cell deficiencies (see above) must not be re-exposed to Clozaril®.

It is recommended that the haematological values be confirmed by performing two blood counts on two consecutive days; however, Clozaril® should be discontinued after the first blood count.

海外添付文書の記載状況（重度の好中球減少症）

米国添付文書(2021年2月版)	(関連記載なし)
英国添付文書(2020年5月版)	4. Clinical Particulars 4.3 Contraindications History of Clozaril-induced agranulocytosis.
カナダ添付文書(2020年1月版)	CONTRAINDICATIONS Patients with myeloproliferative disorders, a history of toxic or idiosyncratic agranulocytosis or severe granulocytopenia (with the exception of granulocytopenia/ agranulocytosis from previous chemotherapy). [Clozapine should not be used simultaneously with other agents known to suppress bone marrow function.]
オーストラリア添付文書(2019年12月版)	4. CLINICAL PARTICULARS 4.3 CONTRAINDICATIONS Patients with a history of drug-induced granulocytopenia/agranulocytosis, or with bone marrow disorders, should not be treated with Clozaril®.
ニュージーランド添付文書(2020年8月版)	4. Clinical Particulars 4.3 Contraindications History of toxic or idiosyncratic granulocytopenia/agranulocytosis (with the exception of granulocytopenia/agranulocytosis from previous chemotherapy). Drug induced agranulocytosis.

【改訂案】クロザピン

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌</p> <p>2.1～2.3 (略)</p> <p>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ことがある患者〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕[8.2.5 参照]</p> <p><u>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おそれがある。〕</u></p> <p>2.6～2.16 (略)</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 (略)</p> <p>8.2 (略)</p> <p>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(下表の範囲)であることを確認すること。</p>	<p>2. 禁忌</p> <p>2.1～2.3 (略)</p> <p>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、<u>CPMS で定められた再投与検討基準に該当しない患者</u>〔無顆粒球症が発現するおそれがある。〕[8.2.5、<u>9.1.3</u>参照]</p> <p><u>(削除)</u></p> <p>2.5～2.15 (略)</p> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 (略)</p> <p>8.2 (略)</p> <p>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(下表の範囲)であることを確認すること。</p>

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 の範囲)は、下表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。

8.2.4 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 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 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 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]

8.2.2 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 の範囲)は、下表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。

8.2.4 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 の範囲)は、直ちに本剤の投与を中止した上で、CPMS で定められた血液内科医等に連絡し、下表 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 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 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。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

<p>8.2.6 下表 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。</p> <p>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>2 週間に 1 回</u>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 下表 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 の範囲に回復 <p>白血球数 4,000 以上かつ好中球数 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、<u>26 週間以降は、条件を満たした場合に 2 週に 1 回</u>の血液検査とすること</p>	<p><u>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。</u>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]</p> <p>8.2.6 下表 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。</p> <p>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</u>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。なお、条件を満たした場合には、26 週以降は <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 下表 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 の範囲に回復 <p>白血球数 4,000 以上かつ好中球数 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、<u>条件を満たした場合には、26 週以降は 2 週に 1 回、投与開始から 52 週</u></p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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。

白血球数 3,000 以上 4,000 未満又は好中球数 1,500 以上 2,000 未満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。

白血球数 3,000 未満又は好中球数 1,500 未満
直ちに投与を中止し、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。

8.3 好酸球増多症の報告があるので、好酸球数が $3,000 /\text{mm}^3$ 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 $1,000 /\text{mm}^3$ 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 $50,000 /\text{mm}^3$ 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

以降は4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回又は4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、投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと。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。

白血球数 3,000 以上 4,000 未満又は好中球数 1,500 以上 2,000 未満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。

白血球数 3,000 未満又は好中球数 1,500 未満
直ちに投与を中止し、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 $3,000 /\text{mm}^3$ 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、CPMS で定められた血液内科医等に相談するなど、適切な処置を行うこと。なお、投与再開は好酸球数が $1,000 /\text{mm}^3$ 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 $50,000 /\text{mm}^3$ 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

<p>は、血液内科医に相談するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>8.5～8.11（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往症等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.2（略）</p> <p><u>（新設）</u></p> <p><u>（新設）</u></p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>8.5～8.11（略）</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往症等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.2（略）</p> <p><u>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がある患者（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）</u> <u>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。[2.4、8.2.5 参照]</u></p> <p><u>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</u> <u>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。</u> <u>無顆粒球症が発現するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]</u></p> <p>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</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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)	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)
-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------