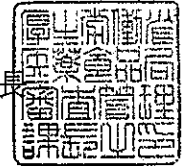




薬食審査発第 0422001 号
平成 21 年 4 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



クロザピン製剤の使用にあたっての留意事項について

クロザピン製剤（販売名：クロザリル錠 25mg、同錠 100mg）については、本日、「治療抵抗性統合失調症」を効能・効果として、承認したところであるが、本剤については、無顆粒球症等の重篤な有害事象が発現するリスクがあること等から、その使用にあたっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関、薬局等に対して周知をお願いする。

なお、卸売一般販売業者等の販売業者に対しても適切に対応するよう指導されたい。

記

1. クロザピン製剤の適正使用について

- (1) 本剤の効能・効果は、「治療抵抗性統合失調症」であること。治療抵抗性統合失調症の詳細については、別添の添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」を参照すること。
- (2) 本剤については、承認に際し製造販売業者による流通管理の実施等をその条件として付すとともに、白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査の実施等を使用上の注意の警告として規定したこと。

【承認条件】

1. 本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、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。

2. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(3) 本剤の流通管理の基本は以下のとおりであること。なお、製造販売業者であるノバルティス ファーマ株式会社によって、「クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順」として流通管理及び安全管理の手順が定められており、CPMSについては同社のホームページ (<http://www.novartis.co.jp/product/top.html>) に掲載予定である。

- ① 有識者 (医師、薬剤師、倫理又は法律の専門家等) からなる第三者委員会を設置。
 - ② 製造販売業者内で、本剤の適正使用に係る情報管理・連絡等を行う管理者を設置。
 - ③ 医療機関及び薬局並びに医師、薬剤師、その他の医療従事者 (調剤の可否の確認及びその連絡を行う者に限る。) ごとに、適正使用の実施、無顆粒球症等の重篤な有害事象への対応等について、同委員会で検討し、管理者はリストを作成。
 - ④ 販売は、リストに掲載された医療機関・薬局に限定。
- (4) 本剤の使用上の警告は以下のとおりであり、上記手順であるCPMSとともに特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたい。

【警告】

1. 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) ^{註)} 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。また、基準を満たしていない場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を講じること。 (【禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照)
2. 本剤の投与に際しては、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に検討し、投与の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。

3. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は CPMS に準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、臨床症状の観察を十分に行い、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応を行うこと。特に、糖尿病又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すること。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（【原則禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
4. 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。（【原則禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）
5. 無顆粒球症等の血液障害は投与初期に発現する例が多いので、原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行い、無顆粒球症等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
注）定期的な血液モニタリング等を実施し、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 本剤については、上記 1（3）のとおり流通管理がなされること。
なお、上記 1（3）③のリストへの掲載を希望する医療機関及び医師、薬剤師等については、CPMS 運用手順にそって、第三者委員会における検討等に必要な手続をお願いしたいこと。
- (2) 本剤の使用にあたっては、その効能・効果、用法・用量、添付文書の使用上の注意等を踏まえ、治療抵抗性統合失調症の適切な診断等を行った上で、定期的に血液検査を実施し、その結果を評価した上で適正に処方等を行うこと。特に、上記警告のとおり無顆粒球症、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の発現等に十分な注意を払うこと。
- (3) 製造販売業者が実施する全例調査を含む製造販売後調査について、協力をお願いしたいこと。
- (4) 治療中止等に伴う残薬等について、回収する等適切な措置を講じること。

3. 薬局における調剤に関する周知事項について

(1) 本剤については、上記1(3)の流通管理がなされること。

なお、上記1(3)③のリストへの掲載を希望する薬局及び薬剤師については、CPMS運用手順にそって、第三者委員会における検討等に必要な手続をお願いしたいこと。

(2) 上記1(3)③のリストに掲載された薬局及び薬剤師によって、調剤前に、CPMS運用手順にそって検査が適正に行われたことを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。

(3) 上記1(3)③のリストに掲載された薬剤師でないこと又は上記(2)に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法(昭和35年法律第146号)第21条(調剤の求めに応じる義務)の「正当な理由」に当たるものと解されること。

なお、上記1(3)③のリストに掲載されていない薬局については、流通が制限されているため調剤できず、結果的に調剤を拒むこととなるが、これについても同様と解されること。

(4) 本剤を薬局間で譲渡・譲受しないようにすること。また、治療中止等に伴う残薬等について、回収する等適切な措置を講じること。

貯法:

室温保存 (【取扱い上の注意】の項参照)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

治療抵抗性統合失調症治療薬

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

クロザリル錠 25mg
クロザリル錠 100mg
CLOZARIL® Tablets
クロザピン錠

承認番号	25mg : 22100AMX00660000 100mg : 22100AMX00661000
業価収載	業価基準未収載
販売開始	
国際誕生	1969年10月

 **NOVARTIS**

【警告】

1. 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)^注に登録された医師・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。また、基準を満たしていない場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を講じること。 (【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
2. 本剤の投与に際しては、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に検討し、投与の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中はCPMSに準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、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応を行うこと。特に、糖尿病又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すること。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 (【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
4. 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。 (【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
5. 無顆粒球症等の血液障害は投与初期に発現する例が多いので、原則として投与開始後18週間は入院管理下で投与を行い、無顆粒球症等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。 (【2. 重要な基本的注意】の項参照)







注) 定期的な血液モニタリング等を実施し、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順

【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/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満の患者
3. CPMSの規定を遵守できない患者 (【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
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。] (【2. 重要な基本的注意】の項参照)
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。]
6. 骨髓機能障害のある患者 [骨髓機能が悪化し、無顆粒球症が発現するおそれがある。]
7. 骨髓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、化学療法等の骨髓抑制を起こす可能性のある治療を行っている患者 (【3. 相互作用】の項参照)
8. 持効性抗精神病剤を投与中の患者 (【3. 相互作用】の項参照)
9. 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。]
10. 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。]
11. 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。]
12. 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。]
13. 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。]
14. 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。]
15. 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。]
16. アドレナリン作動薬を投与中の患者 (【3. 相互作用】の項参照)

【原則禁忌 (次の患者には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)】
糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者 [血糖値が上昇するおそれがある。] (【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

【組成・性状】

クロザリル錠 25mg	成分・含量	1錠中クロザピン25mg		
	添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク		
	性状	黄色の片面割線入りの素錠		
	外形			
	識別コード	CLOZ 25		
大きさ(約)	直径：6.3mm 厚さ：2.35mm 質量：0.095g			
クロザリル錠 100mg	成分・含量	1錠中クロザピン100mg		
	添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク		
	性状	黄色の素錠		
	外形			
	識別コード	CLOZARIL 100		
大きさ(約)	直径：10.0mm 厚さ：3.85mm 質量：0.380g			

【効能又は効果】

治療抵抗性統合失調症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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⁹⁾（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⁹⁾患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

- 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。
- 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。
- 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⁹⁾、遅発性ジストニア⁹⁾、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⁹⁾、アカシジア⁹⁾、あるいは急性ジストニア⁹⁾の出現
- 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。

- 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。

【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使用上の注意〉

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 2日以上以上の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。
- 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、精神症状の再燃等に注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
- 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔心・血管疾患の悪化及び一過性の血圧低下があらわれるおそれがある。〕
- 軽度から中等度の腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- 前立腺肥大又は閉塞隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。〕
- 糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕（【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- アルコール又は薬物の依存・乱用又はその既往歴のある患者〔これらの状態が悪化させるおそれがある。〕
- 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与にあたっては、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が発現するおそれがあることから、CPMSに登録された医療機関・薬局において、登録医師・薬剤師によって、登録患者に対しCPMSの規定を遵守し、本剤の投与の可否を判断した後に投与すること。〔警告〕の項参照
- (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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。〕〔禁忌〕の項参照
 - 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。
 - 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

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

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処 置
①	4,000以上かつ	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、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。
②	3,000以上 4,000未満	又は1,500以上 2,000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	3,000未満	又は1,500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。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。

- (3) 感染症又は感染の徴候（発熱、咽頭痛等の感冒様症状）が発現した場合には、速やかに医師に連絡するよう、患者又は代諾者に注意を促すこと。また、感染症の症状又は徴候を認めた場合には、直ちに血液検査を行うこと。
- (4) 心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状又は徴候（原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸等）がみられた場合には循環器内科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔警告〕、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照
- (5) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるため、本剤投与中はCPMSに準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、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応を行うこと。特に、糖尿病又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すること。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。〔警告〕、〔原則禁忌〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照
- (6) 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。〔警告〕、〔原則禁忌〕、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照
- (7) 体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合には、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- (8) 肝機能障害のある患者に投与する場合には、定期的に肝機能検査を行うこと。治療中に悪心、嘔吐、食欲不振等の肝機能障害を疑わせる症状があらわれた場合には、直ちに肝機能検査を行い、臨床重要な検査値の上昇や黄疸が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査値が正常に回復するまで投与を再開しないこと。投与再開後は肝機能検査値の変動に十分注意すること。
- (9) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (10) 本剤は、原則として投与開始後18週間は入院管理下で投与を行うが、本剤の有効性及び安全性が十分に確認され、以下の基準をすべて満たした場合には必要に応じて外来での治療に移行することができる。〔警告〕の項参照
 - ・ 投与後3週間を経過し、かつ至適用量設定後1週間以上経過した場合。
 - ・ 患者と同居して患者の症状を確認し、規定量の服薬及びCPMSの規定とおりの通院を支援できる者がいる場合。ただし、感染症の徴候等血液障害に関連すると思われる症状がみられた場合には、直ちに主治医に相談するよう、退院の際に患者又は代諾者に十分説明すること。
- (11) 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。
- (12) 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。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450(CYP1A2、3A4)で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤と併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤 放射線療法 化学療法	無顆粒球症の発現が増加するおそれがある。	血液障害の副作用が相互に増強される可能性がある。
持続性抗精神病剤	副作用発現に対し速やかに対応できないため、血中から薬剤が消失するまで本剤を投与しないこと。	血中から消失するまでに時間を要する。
アドレナリン作用薬 アドレナリン ノアドレナリン	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすおそれがある。	本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧上昇作用が減弱し、アドレナリンの昇圧作用が反転するおそれがある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール MAO阻害剤 中枢神経抑制剤 抗ヒスタミン剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 麻薬系鎮痛剤等	鎮静、傾眠等の中枢神経抑制作用が強くなりおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用が増強される可能性が考えられる。
ベンゾジアゼピン系薬剤	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強するおそれがある。	共に抗コリン作用を有する。
降圧剤	血圧低下、起立性低血圧があらわれるおそれがある。	本剤のα受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性が考えられる。
呼吸抑制作用を有する薬剤	呼吸抑制作用を増強するおそれがある。	共に呼吸抑制作用を有する。
リチウム製剤	悪性症候群発現の危険性が増加するとの報告がある。	機序は不明である。
バルプロ酸	てんかん発作、せん妄があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱されるおそれがある。 なお、喫煙については、喫煙の中止により本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することから本剤の代謝が促進されると考えられる。 なお、喫煙については、喫煙の中止によりCYP1A2活性が低下し、本剤の代謝が低下する可能性がある。
CYP1A2を誘導する薬剤 オメプラゾール ニコチン (喫煙) 等	本剤の血中濃度が増加する可能性がある。	これらの薬剤はCYP1A2を誘導することから本剤の代謝が促進されると考えられる。 なお、喫煙については、喫煙の中止によりCYP1A2活性が低下し、本剤の代謝が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2を阻害する薬剤 フルボキサミン シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤はCYP1A2を阻害することから本剤の代謝が阻害されると考えられる。
カフェイン	カフェインの摂取により本剤の血中濃度が上昇し、5日間カフェインの摂取を中止すると、本剤の血中濃度が50%減少したとの報告がある。	
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン シメチジン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール等 HIVプロテアーゼ阻害剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合は用量に注意すること。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害することから本剤の代謝が阻害されると考えられる。
セルトラリン		CYP3A4の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
パロキセチン	併用中の患者において、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった77例中、臨床検査値異常を含む副作用が76例(98.7%)に認められた。主な自他覚症状は、傾眠49例(63.6%)、悪心・嘔吐37例(48.1%)、流涎過多36例(46.8%)、便秘26例(33.8%)、頻脈(洞性頻脈を含む)20例(26.0%)、振戦15例(19.5%)及び体重増加14例(18.2%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、白血球数増加26例(33.8%)、ALT(GPT)増加26例(33.8%)、白血球数減少12例(15.6%)、AST(GOT)増加12例(15.6%)、γ-GTP増加12例(15.6%)、トリグリセリド増加11例(14.3%)及びALP増加11例(14.3%)等であった。なお、特に注意すべき重大な副作用である血球障害は、好中球減少症6例(7.8%)、無顆粒球症2例(2.6%)、白血球減少症2例(2.6%)であった。(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 1) 無顆粒球症、白血球減少症 (いずれも5%未満)、好中球減少症 (5%以上) : 無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症があらわれることがある。通常、投与中止により回復するが、致死的な転帰をたどる可能性もあるため、本剤の投与開始前より定期的な血液検査(白血球数、好中球数等)を行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。【警告】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照
- 2) 心筋炎、心筋症 (いずれも頻度不明)、心膜炎 (5%未満)、心嚢液貯留 (5%以上) : 心筋炎、心筋症、心膜炎、心嚢液貯留があらわれることがあり、死亡例も報告されている。安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状又は徴候(原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸等)が認められた場合には循環器内科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、投与初期により多く報告されているので、投与初期及び増量時には患者の状態を注意深く観察すること。【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照

- 3) **高血糖（5%以上）、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）**：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与中はCPMSに準拠して定期的に血糖値等を測定するとともに、臨床症状の観察を十分に行い、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には速やか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応を行うこと。また、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。【警告】、【原則禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照
- 4) **悪性症候群（5%未満）**：無動緘黙、強度の筋強剛、嚔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 5) **てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作（いずれも5%未満）**：てんかん発作、痙攣、ミオクローヌス発作等があらわれることがある。本剤は用量依存的に痙攣閾値低下をもたらす、脳波変化を生じ、痙攣発作を引き起こすおそれがある。特にてんかんの既往歴のある患者では注意深く観察を行い、本剤の急激な増量を行わないこと。このような場合には減量又は中止し、抗痙攣剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **起立性低血圧（5%以上）、失神、循環虚脱（いずれも頻度不明）**：起立性低血圧、失神があらわれることがあり、循環虚脱から心停止、呼吸停止に至ることもある。投与初期の漸増を行う時期に急激に増量した場合により多くみられるため、注意深く観察すること。
- 7) **肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）**：肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明）**：劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸が報告されているので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **腸閉塞、麻痺性イレウス（いずれも頻度不明）**：本剤の抗コリン作用により腸閉塞、麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	-	白血球増加、好酸球増加	血小板減少、血小板増加、貧血
代謝及び栄養障害	-	口渴、体重増加、体重減少、高トリグリセリド血症	高コレステロール血症
精神神経系障害	錯乱、せん妄、落ち着きのなさ、不安・焦燥・興奮、霧視	傾眠、めまい、頭痛	鎮静

	頻度不明	5%以上	5%未満
錐体外路症状	-	流涎過多、振戦、アカシジア、構語障害、遷延性ジスキネジア	筋固縮
心障害	不整脈	頻脈、心電図変化	-
血管障害	-	血圧低下	高血圧
呼吸器系障害	誤嚥、嚔下性肺炎、呼吸抑制、呼吸停止	-	-
消化器系障害	口内乾燥	便秘、悪心、嘔吐、消化不良	嚔下障害、耳下腺腫大
肝臓・胆管系障害	肺炎	肝機能検査値上昇（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加等）	-
皮膚・皮下組織障害	-	-	発疹
腎臓・泌尿器系障害	間質性腎炎	尿失禁	尿閉
生殖器障害	持続勃起症	-	-
全身障害	-	疲労・けん怠感、発熱、発汗・体温調節障害	-
臨床検査	-	CK（CPK）増加、ALP増加、LDH増加、プロラクチン増加、TSH低下	-

注）承認時までの国内臨床試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では、抗コリン作用による尿閉・便秘等があらわれやすく、また特に循環器機能が低下している高齢者では起立性低血圧や頻脈があらわれやすいとの報告があるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物を用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。プロラクチン濃度の増加に伴う二次的な影響と考えられる性周期の乱れ、交配所要日数の延長、着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少（ラット、20あるいは40mg/kg/日、経口）が、母動物の体重減少に伴う二次的な影響と考えられる胎児の発育遅延（ラット及びウサギ、40mg/kg/日、経口）及び流産（ウサギ、40mg/kg/日、経口）が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験はない）。

8. 過量投与

徴候、症状：

中枢神経系：傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、痙攣

自律神経系：流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常
循環器系：低血圧、虚脱、頻脈、不整脈



呼吸器系：嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全

処置：服用後短時間であれば嘔吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。心機能、呼吸器機能、電解質・酸塩基バランスを継続的に観察し、少なくとも5日間は選発性作用に対応するために注意深い観察が必要である。なお、低血圧の治療にはアドレナリンの投与は避けるべきである。〔アドレナリン反転によって悪化する可能性がある。〕

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

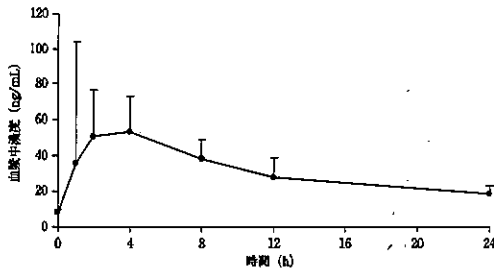
10. その他の注意

- (1) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1,2)}

日本人治療抵抗性統合失調症患者10名に、クロザピン25mgを単回経口投与したときの血漿中クロザピン濃度推移及びその際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



クロザピン25mg単回投与後の血漿中未変化体濃度推移

クロザピン25mg単回投与後の血漿中未変化体薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
62±24	3.1±2.1	761±349	16±7.2

(平均値±標準偏差、n=10)

また、日本人治療抵抗性統合失調症患者8名に、クロザピン50mgを単回経口投与後、漸増法により50、100及び150mgをそれぞれ1日2回8日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

クロザピンの単回及び反復投与後の血漿中未変化体薬物動態パラメータ

投与方法・投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
単回投与 50mg (n=8)	168±56	1.8±1.4	908±166	1,260±224	16±4.5
反復投与 50mg (n=8)	453±167	1.8±1.0	3,540±1,590	-	15±5.1
反復投与 100mg (n=7)	728±277	4.7±8.5	5,440±2,610	-	16±9.0 [※]
反復投与 150mg (n=3)	1,140±363	1.3±0.6	7,820±3,780	-	14±4.4

(平均値±標準偏差、※n=6)

2. 代謝¹⁻⁵⁾

クロザピンは、主に代謝酵素チトクロームP450 (CYP1A2, 3A4) で代謝される。クロザピン25mgを単回投与後の血漿中濃度は、未変化体が最も高く、代謝物としてはN-脱メチル体及びN-オキシド体が認められた。N-脱メチル体及びN-オキシド体のAUC₀₋₂₄は、それぞれ未変化体の32%及び9%であった。N-脱メチル体のドパミンD₂及び5-HT_{2A}受容体親和性は未変化体と同程度であり、N-オキシド体は極めて低かった。

3. 排泄⁶⁾

¹⁴Cクロザピン50mgを単回経口投与した場合の投与後144時間までの放射能は、尿中に49.0%、糞中に29.6%が排泄された。また、未変化体として尿中及び糞中にそれぞれ投与量の0.5%及び2.2%が排泄された。(外国人のデータ)

4. 薬物相互作用^{7,8)}

外国人統合失調症患者を対象として薬物相互作用を検出した結果、クロザピン単回投与時と比較して、CYP1A2阻害作用を有するフルボキサミンと併用投与時の血漿中クロザピンのCmax及びAUCはそれぞれ1.5倍及び2.8倍に上昇した。消失半減期はフルボキサミンの併用により15.5時間から28.7時間に延長した。また、CYP3A4誘導能を有するカルバマゼピンとの併用により、クロザピンの血漿中濃度は32~64%減少した。

【臨床成績】

1. 後期第Ⅱ相試験¹⁾

治療抵抗性統合失調症(他の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良)患者30例を対象に、本剤の26週間投与、非対照、非盲検試験を実施した。その結果、BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 合計スコアは、反応性不良例(22例)では投与前62.6±8.73(平均値±標準偏差、以下同様)、最終評価時52.0±10.40(変化量は-10.6±9.43)、耐容性不良例(8例)では投与前61.0±7.60、最終評価時37.0±11.34(変化量は-24.0±7.95)であった。また、改善率(BPRS合計スコアが20%以上減少した例を改善例と定義)は反応性不良例で40.9%(9/22)、耐容性不良例で100%(8/8)であった。

2. 第Ⅲ相試験²⁾

治療抵抗性統合失調症(他の非定型抗精神病薬に反応性不良)患者43例を対象に、本剤の24週間投与、非対照、非盲検試験を実施した。その結果、BPRS合計スコアは、投与前64.4±10.90(平均値±標準偏差、以下同様)、最終評価時47.2±15.47(変化量は-17.2±13.78)であった。また、改善率(BPRS合計スコアが20%以上減少した例を改善例と定義)は67.4%(29/43)であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性¹⁰⁾

In vitro試験でのクロザピンのドパミンD₂、D₄、セロトニン5-HT_{2A}、ムスカリンM₁、アドレナリンα₁、ヒスタミンH₁受容体親和性(Ki値:nM、平均値±標準誤差)は、それぞれ125±20、9±1及び21±2、12±3、1.9±0.4、7±4、6±2であり、ドパミンD₂受容体親和性は他の受容体と比較すると極めて弱い。

(2) 行動薬理¹¹⁾

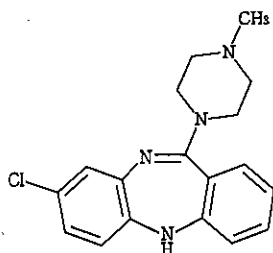
ハロペリドール、リスベリドン、クロルプロマジン及びオランザピンでは、行動薬理的な治療活性及び副作用症候(カタレプシー誘発、プロラクチン上昇等)の作用強度は、D₂受容体親和性と相関する。これに対しクロザピンは、治療活性が示される一方で副作用症候は検出されないことが多く、D₂受容体親和性とは相関しない。クロザピンは、D₂受容体親和性が極めて弱い抗精神病薬と考えられた。

2. 作用機序¹¹⁾

クロザピンの詳細な作用機序は不明であるが、D₂受容体遮断作用に依存しない中脳辺縁系ドパミン神経系に対する選択的抑制が考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：クロザピン (Clozapine)

化学名：8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine

分子式：C₁₈H₁₉ClN₄

分子量：326.82

性状：黄色の結晶性の粉末である。

酢酸 (100) に溶けやすく、メタノール及びエタノール (95) にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：約185℃

分配係数：log P=0.86 (1-オクタノール/pH7.0緩衝液)

【取扱い上の注意】

PTP包装から取り出した錠剤はなるべく速やかに使用すること。PTP包装から取り出し無包装状態で放置すると光により退色することがある。退色の認められたものは使用しないこと。

【承認条件】

1. 本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、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。
2. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 国内での治験症例に限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

クロザリル錠25mg 100錠 (PTP)

クロザリル錠100mg 100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内後期第Ⅱ相臨床試験 [CLOU00006]
- 2) 社内資料：国内前期第Ⅱ相臨床試験 [CLOU00005]
- 3) 社内資料：¹⁴Cクロザピン投与時の血中代謝物 [CLOU00008]
- 4) Schaber, G. et al. : Drug Metab. Dispos. 29(6), 923, 2001 [CLOM06150]
- 5) 社内資料：クロザピン代謝物の受容体親和性 [CLOU00010]
- 6) 社内資料：¹⁴Cクロザピン投与時の薬物動態 [CLOU00009]

- 7) Chang, W. H. et al. : Psychopharmacology 145(1), 91, 1999 [CLOM05211]
- 8) Jerling, M. et al. : Ther. Drug Monit. 16(4), 368, 1994 [CLOM02638]
- 9) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 [CLOU00007]
- 10) Bymaster, F. P. et al. : Neuropsychopharmacol. 14(2), 87, 1996 [CLOM03353]
- 11) 出村信隆：臨床精神薬理 10(11), 2091, 2007 [CLOJ00107]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.clozaril.jp

(01)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

7413750-D00000