クロザリル 国内臨床試験及び海外で認められた重大な副作用

無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症

通常、投与中止により回復しますが、致死的な転帰をたどることもあります。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（個室管理や血液内科医による早期対処等）を行う必要があります。

本剤の投与量と発現頻度に正の相関は示されていません。1),2)

好中球減少症又は無顆粒球症の約70~90%が本剤投与開始18週後までに発現しているとの報告があります。3),4),5),6),7)

参考資料
1) J.M.J. Alvir, J.A. Lieberman, A.Z. Safferman, J.L. Schwimmer, J.A. Schaaf: Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med, 329, 162-167, 1993.
2) J. Munro, D. O’Sullivan, C. Andrews, A. Arana, A. Mortimer, R. Kerwin: Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Br J Psychiatry, 175, 576-580, 1999.
3) P. Krupp, P. Barnes. Clozapine-associated agranulocytosis risk and aetiology. Br J Psychiatry, 160, Suppl17, 38-40, 1992.
4) J. Munro, D. O’Sullivan, C. Andrews, A. Arana, A. Mortimer, R.Kerwin. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Br J Psychiatry, 175, 576-580, 1999.
5) GL. Deliliers. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. Haematologica; 85, 233-237, 2000.
6) DL. Copolov, WR. Bell, WJ. Benson, NA. Keks, DC. Strazzeri, GF. Johnson. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. Med J Aust; 168, 495-497, 1998.
7) HS. Cho, CH. Kim, HS. Lee. Agranulocytosis and neuropenia in clozapine-treated patients with schizophrenia in Korea. Schizophr Res; 36, 274-275, 1999.

国内臨床試験で認められた無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現状況

国内臨床試験での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例数及び発現率を以下に示します。

国内臨床試験における無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現率

	投与患者数[a]	発現例数	発現率（%）
無顆粒球症	77	2	2.60
好中球減少症	77	6	7.79
白血球減少症	77	2	2.60

a)国内1301︑1201︑1202及び1203試験で本剤が投与された患者数

国内臨床試験で認められた無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の症例一覧

国内臨床試験で認められた無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症の発現症例一覧について下記に示します。

無顆粒球症・好中球減少症・白血球減少症発現例一覧（国内臨床試験）

性別/年齢	副作用（MedDRA PT）	発現時治験薬投与量 (mg/日)	発現時期(日目)	持続期間(日間)	重篤性	重症度	処置
女/36	好中球減少症	450	57	4	No	中等度	1
男/37	好中球減少症	300	63	4	No	重度	1
男/41	無顆粒球症	300	91	25	Yes	重度	1,2
女/43	好中球減少症	200	29	4	No	重度	1
女/31	好中球減少症	225	105	15	No	重度	1
女/37	好中球減少症	200	71	3	No	重度	1
男/46	無顆粒球症	400	57	10	Yes	重度	1,2
女/51	白血球減少症	0a)	113	2	No	重度	1
女/28	白血球減少症	450	1467	29	No	重度	1
女/29	好中球減少症	300	706	22	No	重度	1

処置: 1＝有害事象のために治験薬の投与中止、2＝薬物治療あり
a) 休薬時に発現しており、休薬前の投与量は100mg/日

海外における発現頻度（有害事象）

海外における発現頻度（有害事象）

アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリアにおいて、無顆粒球症は1,600例に認められ、発現率は0.46%でした。好中球減少症は4,261例に認められ、発現率は1.23%、白血球減少症（白血球数減少を含む）は2,490例に認められ、発現率は0.72%でした。（ノバルティス社が収集・分析した1990年1月5日～2008年10月31日までの安全性データに基づく）

海外における無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現頻度

	投与患者数a)	発現件数b)	発現率 (%)
無顆粒球症			
アメリカ	249,378	829	0.33
イギリス	50,866	358	0.70
カナダ	28,079	311	1.11
オーストラリア	18,032	102	0.57
合計	346,355	1,600	0.46
好中球減少症			
アメリカ	249,378	1,652	0.66

イギリス	50,866	1,214	2.39
カナダ	28,079	798	2.84
オーストラリア	18,032	597	3.31
合計	346,355	4,261	1.23
白血球減少症c)			
アメリカ	249,378	1,791	0.72
イギリス	50,866	315	0.62
カナダ	28,079	153	0.54
オーストラリア	18,032	231	1.28
合計	346,355	2,490	0.72

a) 1990年1月5日~2008年10月31日までに少なくとも1回クロザリルが投与された患者数
b) クロザリルとの関連性の有無にかかわらず発現した症例数
c) 集計には「白血球数減少」を含む

海外での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例（有害事象）における本剤との関連性及び重篤度

海外での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例における本剤との関連性内訳

	発現例数	関連あり n (%)a)	関連なし n (%)a)	不明 n (%)a)
無顆粒球症	1,600	570 (35.6)	48 (3.0)	982 (61.4)
好中球減少症	4,261	1,205 (28.3)	471 (11.0)	2,585 (60.7)
白血球減少症b)	2,490	405 (16.3)	130 (5.2)	1,955 (78.5)

a) 各事象の合計に対する割合を示す
b) 集計には「白血球数減少」を含む

海外での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例における重篤度内訳

	発現例数	重篤 n (%)a)	非重篤 n (%)a)
無顆粒球症	1,600	1,547 (96.7)	53 (3.3)
好中球減少症	4,261	1,844 (43.3)	2,417 (46.7)
白血球減少症b)	2,490	932 (37.4)	1,558 (62.6)

海外での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例（有害事象）における転帰

海外での無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症の発現例における転帰

	発現例数	回復 n (%)a)	増悪 n (%)a)	軽快 n (%)a)	不変 n (%)a)	障害を伴う回復 n (%)a)	未報告 n (%)a)	不明 n (%)a)	死亡 n (%)a)
無顆粒球症	1,600	785（49.1）	30（1.9）	169（10.6）	87（5.4）	2（0.1）	95（5.9）	372（23.2）	60（3.8）
好中球減少症	4,261	1,974（46.3）	43（1.0）	413（9.7）	214（5.0）	7（0.1）	199（4.7）	1,386（32.5）	25（0.6）
白血球減少症b)	2,490	945（38.0）	45（1.8）	298（12.0）	198（8.0）	2（<0.1）	100（4.0）	848（34.1）	54（2.2）

a) 各事象の合計に対する割合を示す b) 集計には「白血球数減少」を含む

クロザリルのお問い合わせ

デジタルコミュニケーターもしくはノバルティスダイレクトへお問い合わせください。

デジタルコミュニケーター

mailto:clozaril.remote@novartis.com

電話番号 0800-222-8814（通話料無料）

業務時間 月~金 9：00~17：30（祝日及び当社休日を除く）

ノバルティスダイレクト

電話番号 0120-003-293（通話料無料）

受付時間 月~金 9：00~17：30（祝日及び当社休日を除く）

お問い合わせ

Source URL: *https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/clozaril/clinical/10*