

【タイトル】

より安全な成人用クロザピン投与国際ガイドライン 日本語版
-祖先別の6通りの滴定プラン、CRP、クロザピン血中濃度を利用して-

著者 Jose de Leon¹⁾²⁾³⁾⁴⁾他 50 の国・地域に属する 104 名

日本人共著者 大塚祐司⁵⁾ (翻訳者)、竹内啓善⁶⁾、塚原優⁷⁾

1)イースタン州立病院メンタルヘルスリサーチセンター、米国、2)ケンタッキー大学精神科、米国、3)グラナダ大学神経科学研究所、スペイン、4)バスク大学サンディアゴ・アポストル病院、スペイン、5)地方独立行政法人 総合病院国保旭中央病院神経精神科、6)慶應義塾大学精神・神経科学教室、7)地方独立行政法人 岡山県精神科医療センター

【原典】

An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using 6 Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP and Clozapine Levels

Jose de Leon et al. *Pharmacopsychiatry*. 2022 Mar;55(2):73-86.

doi: 10.1055/a-1625-6388. Epub 2021 Dec 15.

【抄録】

この国際ガイドラインは祖先別の 1) 投与量および 2) 滴定を設定することにより、世界各国でクロザピンの添付文書が改訂されることを提唱している。薬物有害反応 (ADRs) データベースでは、クロザピンが 1) 米国で 3 番目に毒性の強い薬物であり、2) 世界各国において肺炎による死亡率が無顆粒球症または心筋炎の 4 倍であることが示唆されている。クロザピン血清濃度が定常状態のトラフ値 (1 日の最低濃度) を指標とした治療基準範囲は 350-600ng/mL と狭く、濃度が高くなると毒性および ADRs 発生の可能性が増す。クロザピンは主に CYP1A2 によって代謝される (女性の非喫煙者は最低用量、男性の喫煙者は最高用量となる)。CYP 遺伝子型の違いによる低代謝型は、クロザピン代謝阻害薬 (経口避妊薬とバルプロ酸を含む) の併

用、肥満、C反応性タンパク（CRP）の上昇を伴う炎症とも関連している。アジア人（パキスタンから日本）または南北アメリカ先住民を祖先に持つ人々（アジア系、アメリカ先住民系）は CYP1A2 活性が低く、350ng/ml の濃度に達するにはクロザピンの投与量を少なくする必要がある。米国では 300-600mg/日が推奨されている。個別化された緩徐な滴定により初期の ADRs（失神、心筋炎、肺炎など）を防ぐことができる。このガイドラインの核となるのは、次に挙げる入院患者向けの 6 通りの滴定スケジュールである：1) 低代謝（肥満またはバルプロ酸服用等）のアジア/アメリカ先住民系は治療用量が最小で 75-150mg/日、2) 平均的代謝のアジア/アメリカ先住民系は 175-300mg/日、3) 低代謝（肥満またはバルプロ酸服用等）のヨーロッパ/西アジアを祖先とする人々（ヨーロッパ/西アジア系）は 100-200mg/日、4) 平均的代謝のヨーロッパ/西アジア系は 250-400mg/日、5) 低代謝（肥満またはバルプロ酸服用等）のアジア/アメリカ先住民系を除く米国人は 150-300mg/日、6) 平均的代謝の米国人は 300-600mg/日、を必要とする。クロザピンの急速滴定に続発する炎症を含む炎症を特定するには投与前および投与後少なくとも 4 週間に渡る毎週の CRP モニタリングが必要である。

【本文】

1. クロザピンの歴史

クロザピンは1970年代初頭にいくつかのヨーロッパ諸国で使用されたが、1975年にフィンランドでクロザピン誘発性無顆粒球症の症例が報告された。致命的なADRsとなりうる無顆粒球症との関連によりクロザピンの評価は著しく低下した。さらにクロザピンはいくつかのヨーロッパ大陸諸国にて使用されなくなり、北米での研究は中止された[1]。しかしKaneらが[2]、治療抵抗性統合失調症（TRS）に対してクロザピンがクロルプロマジンよりも有意に有効であることを示したランダム化比較試験（RCT）を発表した1988年に状況が大きく変わった。このRCTの翌年、米国食品医薬品局（FDA）は米国でクロザピン患者管理システム（CPMS）と呼ばれる集中監視システムを利用したTRSに対するクロザピン使用を承認した。CPMSにより、無顆粒球症を防ぐため毎週の白血球（WBC）数測定が定められた。FDAによる承認に続いてヨーロッパ大陸でクロザピンが再使用されるようになり、英国（1989年）、カナダ（1991年）、オーストラリア（1994年）、日本（2009年）など他国でも承認が続いた。

1989年時点においてはFDAはクロザピンの薬物動態研究をほとんど求めなかった。1996年に抗ヒスタミン薬であるテルフェナジン（トリルダン®）と他薬との薬物間相互作用（DDI）により、米国において複数の死者が出た。これによりFDAはDDIの研究を要求した。薬物動態学が発展するにつれて、薬物動態研究はFDAの新薬承認の基礎となったが、クロザピンはすでに普及しており、必要な薬物動態研究をサポートする製薬会社はなかった。FDAは世界中の

製薬会社に影響を与えているため、クロザピンの薬物動態に関する知識の高まりに対する FDA の認識不足により、クロザピンの添付文書は世界中で不十分なものになっている。これらの添付文書には大きな変更が必要である。特に 1) 祖先に応じた投薬量、および 2) 増量速度[3]、について文書中にて説明する必要がある。Nielsen らは[4]、国際的なクロザピン添付文書の優れた包括的な比較を報告した。この報告は FDA のクロザピンの添付文書に続いて主に無顆粒球症に焦点を当てたが、祖先または増量速度の問題については言及していない。

2. クロザピンの安全性

2.1. クロザピンは TRS の死亡率低下と関連している可能性がある

TRS は統合失調症の約 3 分の 1 を占めている [5]。TRS の定義は研究ごとに異なるが、複数の RCT ならびに自然主義的コホートにおいて、クロザピンが TRS に対して最も効果的な抗精神病薬とされている。RCT のほとんどのメタアナリシスは、TRS に対して最も有効な抗精神病薬としてクロザピンを支持している [6]。ある研究者グループは TRS にクロザピンが優位性を見いださなかったネットワークメタアナリシスを発表した [7]、同時にクロザピンが一般的な再燃を繰り返す統合失調症の急性期治療に最も有効であったことを示すメタアナリシスも発表した [8]。自然主義的コホート研究の 2 つの系統的レビューは [9,10]、クロザピンは服薬中断と入院率低下について他の抗精神病薬よりも効果が高いことを示した。クロザピンは身体的・精神的・社会的に良好な幸福 (well-being) 実現に特に効力がある可能性があり、一部の TRS

患者は何年もの間クロザピン治療を継続することをいとわない。補足 Box S1 は[1,11-16]、クロザピンを年余にわたり服薬する TRS 患者はそうではない患者に比較して死亡率が低下し、平均余命が延びるという可能性に関する込み入った問題について総括している。

2.2. クロザピンの薬物動態により ADRs が説明できるかもしれない

多くの医師が制度的障壁また一部にはその毒性のために TRS の人々にクロザピンを使用することを躊躇し、クロザピンが十分に活用されていない国は多数ある[17]。このことは統合失調症あるいは統合失調感情障害の人たちにとって良いことではない。なぜならクロザピンは 1) 自殺を減らすために FDA の承認を受けた唯一の抗精神病薬であり[18]、2) 他の症状への効果とは無関係に敵意と攻撃的行動を減らす可能性がある[19]、からである。

クロザピンの ADRs を減らすために、専門家によるコンセンサスガイドラインは[20]、薬物血中濃度モニタリング (TDM) と呼ばれる血清/血漿濃度の利用を強く推奨している。コンセンサスガイドラインでは定常状態のトラフ値のクロザピン参考治療域が、350-600ng/mL の範囲に収まることが提案されている。この値はクロザピン濃度の値であり、主要代謝物であるノルクロザピンは含まれておらず、クロザピンとノルクロザピンの合計濃度でもない。この上限参考値を下限参考値で割ることにより 1.7 ($600/350=1.7$) という“治療指数”が得られる。補足表 S1 はクロザピンが第 2 世代の抗精神病薬の中で最も狭い“治療指数”を持っていることを示し

ている[20-22]。したがってクロザピンはこの中で最も毒性を持ちやすく、各患者において実際には濃度依存性 ADRs である用量依存性 ADRs を引き起こす可能性がある[23]。

2.3. クロザピンの毒性

残念ながら 1998 年から 2005 年までの FDA のデータは[24]、クロザピンが毒性と関連している可能性があることも示唆している。クロザピンは米国において 3,277 人の死亡または重症症状と関連しており、オキシコドン（半合成オピオイド）およびフェンタニル（合成オピオイド）に次いで 3 番目に毒性の強い治療薬である[24]。この潜在的な毒性に対処するために、FDA は心筋炎と重度の好中球減少症に対する注意喚起によってクロザピンの死亡率を減らすことに焦点を当ててきた。2002 年に米国のクロザピンの添付文書には心筋炎に関する警告が含まれ、2015 年に FDA は重度の好中球減少症に焦点を当てたリスク評価・リスク緩和戦略 (REMS) と呼ばれる新しいプログラムを要求した。

FDA がクロザピンによる死亡の主因としてクロザピン誘発性無顆粒球症に焦点を当てていることは、方向性が誤っている可能性がある。世界保健機関 (WHO) の医薬安全監視データベースである VigiBase は、1968 年より 134 の製薬会社から ADRs に関するレポートを受け取っている。2019 年 7 月 15 日時点では[25]、1975 年の初症例を含むクロザピン誘発性無顆粒球症による死亡が 550 人（多い方から 3 番目）であり、相対致死率が 2%と低いことを示した。この VigiBase の調査（補足表 S2）によるとクロザピン服用患者の 8 つの主な死因は降順で、

1) 肺炎[26-29] (死者数 (以下同) 2,077 人)、2) 心停止[30,31] (1,449 人)、3) 無顆粒球症[32,33] (550 人)、4) 心筋炎[34-36] (539 人)、5) 便秘[37-39] (326 人)、6) 不整脈[40,41] (319 人)、7) けいれん発作[40,42-44] (308 人)、8) 失神[45-47] (299 人) であった。これらのクロザピン服用患者の死亡は、おそらくは TRS とクロザピンの影響の組み合わせによって説明できる。補足表 S2 には各クロザピン ADRs について、TRS とクロザピン双方が関与する事項が記載されている。

3. 米国の添付文書に含まれていないクロザピン薬物動態の進歩

クロザピン添付文書[48]発行後の 1996 年に Bertilsson らは[49]、クロザピンは主としてシトクロム P450 1A2 (CYP1A2) によって代謝されることを報告した。タバコ (および大麻) は CYP1A2 誘導物質であり、エストロゲンは阻害薬である。カフェイン[50]および他の CYP1A2 基質と同様に、クロザピン投与量は性別および喫煙による層別化に基づいて 4 つのグループに分けられる。女性非喫煙者は最低のクロザピン用量を必要とし、男性喫煙者は最高の用量を必要とする[51]。補足 Box S2 にクロザピン代謝の詳細な総括を記載した[49-62]。

3.1. クロザピン投与に影響を与える可能性のある臨床的に関連する変数

補足 Box S3 に薬物相互作用、肥満、炎症、高齢、妊娠など、クロザピン代謝に影響を与える可能性のある薬物動態の詳細についてまとめた[1,21,29,40,56,63-79]。

クロザピン代謝阻害薬にはフルボキサミン、シプロフロキサシン、経口避妊薬などがある。

カフェインの大量摂取も阻害薬として作用しうるが、カフェイン摂取についてコントロールが容易な入院患者よりも外来患者の方が問題になりやすい（補足 Box S3 脚注）。クロザピン代謝誘導薬にはカルバマゼピンとフェニトインが含まれる。バルプロ酸は阻害薬と誘導薬の両方である可能性がある。ただし、より安全にクロザピン滴定を最適化するために、バルプロ酸は潜在的な阻害薬と見なされる場合がある。クロザピンは親油性であり脂肪組織に沈着する。これは他の CYP1A2 基質と同様に[78]、肥満がクロザピン代謝の低下と関連している理由を説明している[75]。感染症を含む全身性炎症は CYP1A2 を阻害するサイトカインを放出し、感染症の 40 例においてクロザピン血中濃度の上昇が報告されている[79]。あるクロザピンのコホート研究では[65]、炎症/感染症の 18 エピソードが報告され、白血球および CRP 上昇がなく用量変更の必要がない軽度の TDM の変化が見られた一方で、血清濃度が 3 倍に上昇したためクロザピン投与量を 1/3 に減らした症例もあった。さらに急速な増量中に炎症を誘発することにより、クロザピン自身の代謝が低下して正のフィードバックメカニズムが作り出されうる。

補足 Box S4 に[50、62、68、80-87]、クロザピン代謝および CYP1A2 活性に対する遺伝子および祖先の影響に関する入手可能な限られたデータを詳細にまとめた。世界には次のような 5 つの主要な DNA 祖先グループがある[80]。つまりアフリカ系、ヨーロッパ系（および西アジア系）、アジア系（FDA によって地理的に祖先がパキスタンから日本までの人々として定義さ

れている)、オセアニア系、アメリカ大陸先住民系である。アジア系とその子孫である南北アメリカ先住民系は[83]、未知の理由で CYP1A2 活性が低く (補足 Box S4 の 3)、350ng/ml に達するにはヨーロッパ系よりも少ないクロザピン投与量で足りる。オセアニア系は東アジア系より先にアジア系から分離した。限られた研究[84]と臨床経験に基づいて、そしてより多くの研究成果が明らかになるまで、オセアニア系はヨーロッパ系患者と同様の投与量と滴定であると推測するのは合理的である (補足 Box S4 の 4)。アフリカ系の患者を対象とした優れたクロザピン TDM 研究はまだない[62]。米国において臨床医はアフリカ系米国人のクロザピン用量の違いに気づいていないが、オランザピンは CYP1A2 基質であり、ある母集団薬物動態研究はアフリカ系米国人はより多いオランザピン用量が求められる可能性を示唆した (補足 Box S4 の 5)。

補足 Box S5 は[48,88-90]、CYP1A2、CYP2D6、またはその他の遺伝子に関して現在行われているジェノタイプピング (遺伝子型決定) がクロザピン投与量設定に役立たないことを示している。

3.2. 最小治療用量の確立

TDM は標準状態で測定する必要がある、補足 Box S6[1,20,48,91]で詳細に定義されている定常状態 (半減期の 5 倍の時間を要する) とトラフ値の両方が必要である。多くの患者においてクロザピンが有効となる最低血清レベル 350ng/ml が必要であると仮定した場合、定常状態に

おけるトラフ値はクロザピン個別投与の合理的な基礎となる[1]。クロザピンは次の2つの条件が満たされた場合に線形速度論に従う（用量と濃度の関係は線形である）：1) 治療用量内、および2) 誘導薬/阻害薬が存在しない。個人または環境変数が変わらない限り、血中濃度/投与用量比（C/D比）は各個人で比較的安定している。クロザピンのC/D比が高いほど代謝が低く、それは女性、非喫煙者、アジア/南北アメリカ先住民系、阻害薬、肥満、炎症と関連している。低いクロザピンC/D比はアドヒアランスの欠如か、あるいは男性、喫煙者、ヨーロッパ/西アジア系、非アジア/非アメリカ先住民系米国人、クロザピン誘導薬に関連する高代謝を示唆する[40]。350ng/mlの血中濃度に達するために必要なクロザピン投与量は、薬物動態特性に従って個別化し、祖先、性別、喫煙状態による層別化後のサブグループの平均投与量に従って設定できる。

補足表 S3 は[40,68,83,92]、祖先に焦点を当てた TDM 研究をまとめたものである。アジア/アメリカ先住民系の平均的な人々において、女性非喫煙者は 175mg/日、男性喫煙者は 300mg/日の最小治療用量を必要とする[68,83]。2021 年のヨーロッパ系の平均的な人々の 6 つのサンプルでは[92]、最小治療用量は女性非喫煙者の 275mg/日から男性喫煙者の 400mg/日までの幅があった。一方、英国の自然主義的 TDM 研究のノモグラムは[93]、女性非喫煙者 265mg/日から男性喫煙者 525mg/日の範囲の用量を推奨している。したがって、いくつかのヨーロッパの教科書はその勧告に従っている[94-96]。

薬理学者は薬物を普通に代謝する患者が平均的代謝の対照群と比較した際に低代謝型となる場合に、フェノコンバージョンという用語を使用する[88]。クロザピンの場合、フェノコンバージョンは阻害薬（たとえば経口避妊薬または時にバルプロ酸）の服用、炎症、肥満によって一時的に起こる可能性がある。阻害薬、炎症、肥満に起因するクロザピン低代謝においては、同一の祖先・性別・喫煙習慣者に必要なクロザピン用量の約半分量で足りる。フルボキサミンは予測できない効果がある非常に強力なクロザピン代謝阻害薬であり（一部の患者ではクロザピンの用量を1/5または1/10に減らす必要がある）[23,63]、このガイドラインはフルボキサミン服用患者には対応していない。

3.3. 米国の添付文書は個別化された用量または祖先についてコメントしていない

米国のクロザピンの添付文書には[48]、性別、喫煙、祖先に応じた日々の用量調整に関する推奨事項が記載されていない。さらに米国の添付文書の推奨投与量は、クロザピン代謝の知識が普及する前に、十分に管理された投与量の研究を踏むことなく作成された。現在の添付文書は300-450mg/日の用量を目標とし、週に1回または週に2回最大100mgずつ増量し、900mg/日まで増やすことができる[48]。

補足 Box S7 には次に記す米国のクロザピン投与に関するすべての公開情報がまとめられている。つまり 1) 教科書および総説からの推奨用量[97-102]、2) チャートレビュー研究によるノモグラム[51]、3) 先行研究にておけるクロザピン C/D 比により得られた推奨用量[103]、

4) 米国とヨーロッパの患者を比較する系統的レビュー[62]の再分析[92]、5) 米国における3つの用量群に基づいたRCT[104]、である。ヨーロッパの患者を対象とした6つのTDM研究では、男性喫煙者に対しては最大400mg/日までの投与量が示唆されているが[92]、入手可能な限られた米国のクロザピンデータによると米国男性喫煙者に対しては600mg/日までの推奨用量が示唆されている。

4. クロザピン滴定

4.1. 心筋炎と急速滴定

多くの大陸ヨーロッパ諸国においてはクロザピンの増量速度は遅く、心筋炎の発生率は非常に低い[105]。最良の例は統合失調症患者の最大10%がクロザピンを服用しており、外来患者の滴定を非常に遅くすることを奨励するガイドラインを作成したオランダである[95]。一方、オーストラリアではクロザピン誘発性心筋炎の発生率をはるかに高いことが長年にわたって知られている[105]。補足表S2は世界中の製薬会社から報告された3,048件のクロザピン誘発性心筋炎症例であるが、半数以上の報告が人口が2600万人しかないオーストラリアから出されている[25]。2020年のクロザピン誘発性心筋炎のメタアナリシスによると[106]、発生率はオーストラリアにおける9つの報告で2%、非オーストラリアの15の報告で0.3%となっており、7倍の差があった。

いくつかの国々におけるクロザピン誘発性心筋炎の高い発生率の原因は速い滴定かもしれない。急速滴定に関連する過敏反応と考えられているラモトリギン誘発性スティーブンス・ジョンソン症候群の発生は、滴定を遅くすることにより大幅に減った。これは製薬会社が平均的患者において推奨されるラモトリギン滴定を遅らせ、阻害薬であるバルプロ酸を服用している患者ではさらに滴定および維持量を平均的患者の半分に制限した結果であった[107]。クロザピン誘発性心筋炎は、急速滴定に関連する同様の過敏反応である可能性がある[108,109]。補足表 S4 に[36,68,110-119]、クロザピン誘発性心筋炎における急速滴定の関与を裏付ける論文を総説した。

補足 Box S8 では 3 段階に分けてクロザピン誘発性心筋炎における過敏症の仮説モデルを概説した[1]。このモデルにおける最初の症状は CRP 上昇であり、頻回の発熱が続き、最終的には炎症の局所的な兆候が明らかになる。最も多い炎症は心筋炎であるが、漿膜炎、非感染性肺炎、肝炎、膵炎、腎炎、大腸炎を含む他の局所炎症も生じうる。これらの炎症はクロザピンの滴定が速すぎると、投与開始後 2 か月以内に発生する可能性がある[120]。

4.2. 肺炎は滴定中にも増加する可能性がある

クロザピン滴定中の肺炎に焦点を当てた研究は発表されていないが、デンマークの心筋炎[121]およびルーマニアの急速滴定[113]に関する 2 つの論文において、クロザピン滴定中に肺炎が増加する可能性があることが示唆されている。積極的な滴定は鎮静、唾液分泌過多、嚥下

障害を引き起こし、誤嚥性肺炎のリスクを高めるかもしれない[29]。デンマークではクロザピ
ン誘発性心筋炎は極めてまれである。デンマークで登録されたクロザピンの3,262人の外来患
者において、Rohdeらは投与開始後2か月間における心筋炎発症者はわずか0.03%であったこ
とを報告した[121]。また同期間内において心筋炎による死亡はなかった。驚いたことに、投与
開始後2か月以内に死亡した26人のうち7人は肺炎によるものであった。デンマークにおけ
る別の分析では、クロザピン患者の年間肺炎発生率が2.1%であることが立証された[28]。急速
滴定を促進するルーマニアの研究では[113]、最初のわずか2週間における肺炎の発生率が
2.3% ($1/44=0.023$) であった。

4.3. 入院患者のための6つの個別化されたクロザピン滴定の提案

DNAの祖先を考慮した緩やかな個別化された滴定は、クロザピンの安全性にとって重要であ
ると思われるため、本ガイドラインにおいては入院患者に対する6つの滴定スケジュールを次
の通りに提案する：1) 低代謝のアジア/アメリカ先住民系（補足 Box S9）、2) 平均的代謝の
アジア/アメリカ先住民系（補足 Box S10）、3) 低代謝のヨーロッパ/西アジア系（補足 Box
S11）、4) 平均的代謝のヨーロッパ/西アジア系（補足 Box S12）、5) 低代謝のアジア/アメリ
カ先住民系を除く米国人（補足 Box S13）、6) 平均的代謝のアジア/アメリカ先住民系を除く
米国人（補足 Box S14）。

4.4. 6つの滴定すべてのベースラインに関する検討事項

補足 Box S15 に 6 通りの入院患者すべての滴定に共通する投与前における次の検討事項を記載した：1) より遅い滴定の適応（経口避妊薬の使用、バルプロ酸の使用、または肥満）、2) 強力な誘導薬（リファンピシン、フェニトイン、またはフェノバルビタール）を避ける、3) フルボキサミンを避ける、3) 可能であればベンゾジアゼピンを中止する[47]、4) 投与開始前の炎症除外、5) 滴定中の禁煙を避ける。ほとんどの国ではクロザピンは入院患者で開始されるため、本ガイドラインでは入院患者の滴定に焦点を当てている。オランダのガイドラインでは[95]、入院患者の滴定よりもさらに遅い外来患者の滴定に関する推奨事項も記載されている。

4.5. 滴定中の CRP の役割

補足 Box S16 に[65,118-120]、最初の 4 週間の間、WBC 数[108]と同時に CRP を測定する理論的根拠を示した。トロポニンは心筋障害に対して鋭敏かつ特異的なマーカーである。したがって検査可能な国においては、投与初期の数週間に毎週トロポニン検査を追加することは、より適切な方法を示す研究結果が出るまでは合理的である。入手可能な限られたデータは、CRP の上昇がトロポニンの上昇より数日先行することを示唆している。

滴定中に CRP が異常値を示した場合、同時発生する炎症、特に上気道感染症を除外し、特定の患者に対して速すぎる滴定により生じるクロザピン誘発性炎症を考慮する必要がある。クロザピン滴定中に CRP が異常になった場合は、1) 用量を増やさず滴定を一時中止しなければな

らない、2) 可能であれば CRP とトロポニンを毎日測定することを検討する。CRP とトロポニンが正常化しない場合、クロザピンを減量、さらには中止する必要がある。

4.6. 滴定中のクロザピン TDM の役割

4.6.1. 利用可能な場合の TDM の活用

世界中の多くの臨床医は TDM を利用できない。滴定中に TDM を測定したい臨床医のために、補足 Box S9 から S14 には、非定常状態の TDM の第 2、3、および 4 週における初日の推定トラフ値を記載している。多くの場合にクロザピン TDM の結果が出るまで数日間かかり、症状と CRP に基づく速やかな対応に役立たないかもしれないが、複雑な症例を遡及的に解釈するのには役立つ可能性がある。

4.6.2. クロザピン維持量の予測における単一 TDM の利用

患者が 4 週目に目標用量に達したら、少なくとも 5 日間同じ用量を維持し TDM を測定することが重要である。治療濃度（あるいは治療濃度に近い濃度）においてクロザピンは線形動態に従い、炎症または関連する環境因（喫煙を含む阻害薬または誘導薬）の変化によって影響されない限りクロザピンの C/D 比は比較的安定している[40]。したがって線形動態に従う可能性が高い第 4 週の単一の TDM を使用して最小治療用量を推定し、少なくとも 350ng/ml の血清濃度に到達することができる。補足表 S5 は異なるクロザピン用量での TDM 例を示し、最小治療用量を推定する方法を説明している。

4.6.3. TDM 平均値はクロザピン維持量のより良い予測因子となる

個人内でのクロザピン代謝は大幅に変動し、交絡因子（併用薬、炎症の非存在、喫煙習慣、カフェイン摂取等）が安定している条件においてのみ、単回測定による定常状態 TDM のトラフ値からクロザピン C/D 比の概算ができる。一方、少なくとも 5 つの定常状態 TDM のトラフ値から平均クロザピン C/D 比を計算すると、交絡因子が変化しない限り、患者のクロザピン C/D 比をより正確に決定できる。

補足図 S1[62]および S2[122]は、補足 Box S17[62,122]で説明されている極端な代謝を伴う 2 つの症例におけるクロザピンおよび総 C/D 比の変動を示している。補足図 S1[62]は 17 の TDM に基づく推定平均最小治療用量が 90mg/日のクロザピン低代謝型を示しているが、個々の TDM を使用すると最小治療用量は 66mg/日から 121mg/日の範囲であった。補足図 S2[122]は肥満の米国白人喫煙者男性の例で、17 の TDM に基づく推定平均最小治療用量は 443mg/日であるが、個々の TDM を使用した場合、最小治療用量は 353mg/日から 565mg/日の範囲であった。

4.7. 未解決の問題

これらのガイドラインはクロザピン治療のあらゆる側面を網羅しようとはしていないが、世界中で滴定をより安全にすることに焦点を当てており、願わくばすべての製薬会社が祖先に基づく滴定を検討することを奨励している。次に簡単に議論する問題は、1) 平均的患者の平均用

量に焦点を合わせた現在の取り組みに関する問題、2) 発展が求められている滴定に関連した領域、3) 維持療法を個別化するためのガイドラインの必要性、である。

4.7.1. 個別化された治療の必要性

クロザピンの最も適切な平均用量に焦点を当てた治療に関心のある研究者は[123]、薬物動態の原則に基づいたクロザピンの個別投与の必要性を無視している。現在の薬物量調整はクロザピンでは機能しないため、このガイドラインでは少なくとも6通りの最適に個別化された投与量を提唱し、これらを更に個別化して分類することは考慮していない。今後の研究ではこれらの6つの滴定スケジュールがクロザピンの毒性を減らすのに役立つかどうかを検証する必要がある。現在のFDA[24]またはVigiBase[25]のクロザピン毒性に関するデータは重要である。より緩徐な滴定とより少ない用量の維持により、クロザピンの毒性が低下する可能性がある（補足 Box S18）。

4.7.2. 発展が必要なクロザピン滴定の領域

補足 Box S19 には次に挙げる今後の進展が必要なクロザピン滴定の領域をあげている。

- 1) 児童思春期患者に対する祖先を考慮したクロザピнгаイドライン作成、2) CYP1A2 変異と遺伝的クロザピン低代謝型の特定に役立つ可能性のあるエピジェネティック（DNA 配列変化によらない遺伝子発現を制御・伝達するシステム）なメカニズムの研究[62,68,88,118,124-127]、
- 3) 非常にまれな遺伝的クロザピン超高速代謝型の存在または非存在の明確化[88,122,128]、

4) 他の祖先グループ（例えばオセアニアまたはアフリカを祖先とする人々）の個別滴定を検討して混血の人々が最低用量ですむ祖先の選択を試みる、5) 最小治療用量を確立する目的での性別、喫煙歴および祖先に基づいた層別化を伴う米国の TDM 研究、6) 350ng/ml より低いまたは高い濃度が一部の患者に適切である可能性[129,130]、7) TRS 以外の適応症の最小治療用量と濃度に関する研究、8) 低用量製剤も含めたより幅広いクロザピン製剤の設計[81]。

4.7.3. 維持療法中の個別投与に関する将来のガイドライン

これらのガイドラインは、心筋炎、起立性低血圧、鎮静、および早期肺炎のリスクを防ぐために、クロザピン滴定にのみ焦点を当てている。補足 Box S18 は維持段階における個別投与に焦点を当てた 3 つのテーマを含む将来のガイドラインの必要性を説明している。つまり濃度関連 ADRs の予防[23]、フルボキサミンなどの補助治療の利用、および WBC と TDM を迅速測定するための新たなポイントオブケア（医療現場での臨床検査）機器の利用[1]、である。

5. 結論

祖先、性別、喫煙、併用薬、肥満、炎症、および遺伝的低下代謝型の存在の可能性に基づいたこれら 6 通りの個別滴定スケジュールは、クロザピン滴定をより安全にすることを目的としている。世界中の製薬会社がクロザピンの添付文書[3]にクロザピン投与における祖先の役割を記載し、クロザピンの安全性を世界中で高めるための安価で簡単な方法として、緩徐な個別滴定を検討し始めることを願っている。今後の研究ではこれらの祖先に基づく滴定が役立つかどうか

かを検証する必要がある。読者にはこれらの滴定を改善するためのフィードバックを提供することを推奨する。

補足表 S1. 第二世代抗精神病薬の治療指数^a

| | 治療指数 | 範囲(ng/ml) | | 狭い (<2) ^b |
|--|-------------------|-----------|-----|-------------------------|
| | | 下限 | 上限 | |
| クロザピン | 1.7 (600/350=1.7) | 350 | 600 | はい |
| セルティンドール | 2 (100/50=2) | 50 | 100 | いいえ |
| リスペリドン ^c (パリペリドン) ^d | 3 (60/20=3) | 20 | 60 | いいえ |
| アミスルピリド | 3.2 (320/100=3.2) | 100 | 320 | いいえ |
| アリピプラゾール | 3.5 (350/100=3.3) | 100 | 350 | いいえ |
| オランザピン | 4 (80/20=4) | 20 | 80 | いいえ |
| ジプラシドン | 4 (200/50=4) | 50 | 200 | いいえ |
| クエチアピン | 5 (500/100=5) | 100 | 500 | いいえ |

AGNP, 神経精神薬理学および薬物精神医学のためのワーキンググループ; FDA, 食品医薬局; TDM, 薬物血中濃度モニタリング。

^aAGNP[20]による専門家コンセンサスガイドラインの最新版[21]を用いた。将来このガイドラインが改訂された時にも治療指数が変わらないと見込まれるため、TDMはレベル1（強く推奨）またはレベル2（推奨）の第二世代抗精神病薬のみ含まれる。

^b正式な定義ではないがFDAは2未満の治療指数が狭いとしている[22]。

^cリスペリドンおよび9-ヒドロキシリスペリドン（パリペリドン）を含む。

^dパリペリドンの治療域は主としてリスペリドンの研究に基づいている。

補足表 S2. VigBase におけるクロザピン ADRs の致命的転帰の 8 つの主因[23]

| 順序 | 死者数 ^a | ADRs ^b | 相対死亡率 | TRS (クロザピンを除く危険因子) | クロザピン |
|------|------------------|--|----------------------|--|--|
| 1 番目 | 2,077 | 広義の肺炎(肺炎 ^c [26]、下気道感染および誤嚥) | 30% (2,077/6,983) | デンマークの登録簿で発症リスクに 70%関与 (0.45/0.64)[27,28] 喫煙、肥満、合併症、同時投薬、アドヒアランス欠如 [29] | デンマークの登録簿で発症リスクに 30%関与 (0.19/0.64)[27,28] 市中肺炎、誤嚥性肺炎に関連 ^c [29]肺炎はクロザピン毒性に関与 ^d |
| 2 番目 | 1,449 | 心停止と突然死 | 90% (1,449/1,614) | 心臓突然死 ^e (一般人口の 4 倍多い突然死)[30] | 不明[31](抗精神病薬との関連は弱い ^f ;統合失調症の約 10%の突然死は不整脈 ^g [30]) |
| 3 番目 | 550 | 広義の無顆粒球症(無顆粒球症、WBC 減少、好中球減少症、白血球減少症、好中球数減少、顆粒球減少症) | 2% (550/34,931) | 軽度の好中球減少症は合併症(ウイルス感染症)によって説明されうる[32] | 無顆粒球症は特異体質的 ADR である。おそらくは免疫と関連し、いくつかの HLA が関与している[33]。 |
| 4 番目 | 539 | 広義の心筋炎(心不全、心筋炎 ^g 、心筋症) | 12% (539/4,586) | オーストラリア ^h (>世界の半数):過剰診断の可能性 [34,35]とバルプロ酸(阻害薬) | オーストラリアではクロザピンの急速滴定が非常に重要である[36] |
| 5 番目 | 326 | 広義の便秘(便秘、中毒性巨大結腸症、麻痺性イレウス) | 12% (326/2,814) | 入院患者[37]、および抗コリン薬の併用[38,39] | 他の第二世代抗精神病薬の 3 倍[37]。おそらく濃度依存 ⁱ [40] |

| | | | | | |
|------|-----|-------------------------|-------------------|--|---|
| 6 番目 | 319 | 広義の不整脈(頻脈と不整脈) | 5% (319/6,927) | TdP のリスク ⁱ : 65 歳以上の女性、心疾患の既往、併用薬、電解質異常[41] | おそらく濃度依存[40] |
| 7 番目 | 308 | 広義のけいれん(けいれんと全般性強直間代発作) | 5% (308/6,231) | てんかんの病歴 ^k [42](おそらく統合失調症でリスク↑)[43] | 第二世代抗精神病薬の中でけいれんが最多[44] おそらく濃度依存[40] |
| 8 番目 | 299 | 広義の失神(低血圧、失神、起立性低血圧) | 7% (299/4,058) | 老年[45] | おそらく急速滴定 ^m [46,47] |

ADRs, 薬物有害反応; HLA, ヒト白血球抗原; TdP, トルサード・ド・ポワント; TRS, 治療抵抗性統合失調症。

^a同一人物が異なった ADRs で死亡した場合(肺炎と誤嚥など)一人の死亡と数える。

^bADRs は主要な重複カテゴリーに分類される。例えば広義の肺炎は次を含む: 肺炎、下気道感染、誤嚥。重複診断がなされた場合(肺炎と誤嚥など)一つの ADRs と数えられる。

^cVigiBase では肺炎死者は 1,654 人、相対死亡率は 33% (1,654/4,951) で、他のよく使われる抗精神病薬より高い[26]。

^dクロザピンと市中肺炎の関連は免疫グロブリン↓とインターロイキン 1 受容体拮抗作用↑で説明できるかもしれない。クロザピンと誤嚥性肺炎の関連は嚥下機能↓、鎮静↑および唾液過多で説明できるかもしれない。肺炎はクロザピン血清濃度を上げるサイトカインの放出と関連し、正のフィードバックにより ADRs を増やし、不整脈すら起こしうる[29]。

^eVohra の最近の総説によると[30]、心血管疾患の突然の発症は 50%の死亡と寿命短縮に関与しており、心臓突然死率は一般人口の 4 倍である。突然死の多くは虚血性心疾患とその危険因子によるものであるが、10%の突然死の原因は不明で不整脈が関与していると思われる。

^fPapola らのメタアナリシスによれば[31]、抗精神病薬と心臓発作、心臓突然死および心筋梗塞との関連性は薄かった。

^gVigiBase において心筋炎の死者は 170 人、相対死亡率は 3% (170/3,048) であった[25]。

^h世界全体で心筋炎と診断された患者の半数以上はオーストラリアからの報告である。Winckle らによると[34]、オーストラリアにおける多くの心筋炎症例のうち 65% (13/20) は診断基準を満たしておらず[35]、25% (5/20) は心筋炎と診断された可能性のある上気道炎であった。

ⁱこれらの ADRs は通常、用量依存性と表現されるが、おそらくは濃度依存性と呼んだ方がより正確であろう。なぜならこれらの ADRs はクロザピンとノルクロザピンを足して得られる血清濃度により説明できるからである[40]。

^j抗精神病薬を服薬している患者の TdP は通常、複数の危険因子の組み合わせにより説明される。クロザピン服用者の TdP 症例は、おそらくいくつかの他の危険因子を持つ患者に生じていると思われる[41]。

^k一元化されたクロザピンデータベースの 5,629 名の米国人患者において、Pacia と Devinsky は 1.3% (71/5,629) に全般性強直間代発作が認められたことを見出した[42]。これらは次の二種類に分類される：1) 滴定段階に生じた発作: 低用量 (<300mg/日) (けいれん発作またはてんかんの既往あり)、2) 維持期: 高用量 (≥600mg/日)。

^lてんかんは精神病患者でより多く見られる。てんかんのいくつかの発作型 (特に側頭葉てんかん) は精神病と関連している。統合失調症患者 (少なくとも一部) は、てんかんのリスクが高いかもしれないが、この点については議論の余地がある[43]。

^m失神あるいは起立性低血圧を避ける最善の方法は、滴定中に起立性血圧変化をモニターすることである[46,47]。

補足表 S3. 祖先グループにおける最小治療用量の推定

| | アジア/アメリカ先住民系 ^a [68,83] | | | ヨーロッパ系[92] | | |
|-------|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | クロザピン C/D 比 (ng/ml÷ mg/day) | 濃度 350ng/ml の用量 計算値 | 投与近似値 ^b (mg/day) | クロザピン C/D 比 (ng/ml÷ mg/day) | 濃度 350ng/ml の用量 計算値 | 投与近似値 ^b (mg/day) |
| ♀非喫煙者 | 2.12 | 166 (350/2.12) | 175 | 1.48 | 236 (350/1.48) | 250 |
| ♂非喫煙者 | 1.67 | 210 (350/1.67) | 225 | 1.18 | 256 (350/1.18) | 275 |
| ♀喫煙者 | 1.30 | 270 (350/1.30) | 300 | 0.99 | 357 (350/0.99) | 375 |
| ♂喫煙者 | 1.30 | 270 (350/1.30) | 300 | 0.95 | 368 (350/0.95) | 400^c |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比。4つのグループの最小値と最大値を赤字で記した。

^aアジア系の5サンプルの586人で[38,68]、4人のクロザピン低代謝型(586人の0.7%)のボディマス指数が29kg/m²以上であった(従来の肥満のカット値≥30kg/m²に非常に近い)。これらのクロザピン低代謝型は肥満によって説明され、性別、喫煙歴が同一の他者に比してはるかに少ないクロザピン用量(67から121mg/日)で足りる。性別、喫煙歴が同一の平均的患者に比べて肥満患者は最小治療用量が半分以下で十分と思われる。要約すると、これらの患者の肥満はクロザピン代謝が約半分に減少することに十分な影響がある[68]。

^bクロザピンの増量を25mg未満で行うことは容易ではないため、計算された用量は容易に投与できる若干高用量の近似値に置き換えた。

^c喫煙者は非喫煙者に比べて濃度の変動が大きい傾向にあるため、最小治療用量は375mg/日より400mg/日の方が安全かもしれない。さらに400mg/日は臨床医が覚えやすい。

補足表 S4. クロザピンの急速滴定の問題に関連する論文

| 著者 | 場所 | 滴定 | 患者 | ADRs |
|----------------------------------|---------|---|------------------------------|---------------------------------|
| Bandelow et al., 1995 [110] | ドイツ | 25mg から開始 8 日目で 500mg/日 | 統合失調症 1 例 | 意図的な過量服薬に起因しない心筋炎の英語による初の報告 |
| Pui-yin Chung et al., 2008 [111] | 香港 | OR=18.9 滴定速度>50mg/週 OR=3.6 バルプロ酸 OR=3.2 身体疾患の存在 | クロザピンによる発熱 31 例 ^a | 他の原因を除外した後の発熱 |
| Ronaldson et al., 2012 [36] | オーストラリア | OR=1.26 最初の 9 日間で計 250mg 多く投与される OR=2.59 バルプロ酸 | 心筋炎 105 例 ^b | 心筋炎を抽出 |
| Ifteni et al., 2014 [112] | ルーマニア | 1 日目に 25mg から開始、6 時間毎に 25-100mg (最大 100mg)。続いて 25-100mg/日 ↑ | 急速滴定の統合失調症 38 例 | けいれん 0 症候性低血圧 0 悪性症候群 0 |
| Ifteni et al., 2014 [113] | ルーマニア | 1 日目に 25mg から開始、6 時間毎に 25-50mg (最大 100mg)。続いて 25-100mg/日 ↑ | 躁または躁うつ混合状態の治療抵抗性双極性障害 44 例 | 肺炎で中止 1 低血圧で中止 1 鎮静で中止 1 |
| Aksoy Poyraz et al., 2015 [114] | トルコ | 患者ごとに異なる | 躁状態の双極性障害 4 例 | 過鎮静 1(鎮静は治療的と見なされる) 唾液分泌過多 1 |
| Lockhead et al., 2016 [115] | 米国 | 25mg から開始 8 日目 175mg/日 & バルプロ酸追加 10 日目 300mg/日 | 統合失調症 (アフリカ系米国人) 1 例 | 10 日目に悪性症候群 一般病院に搬送され回復 |

| | | | | |
|--------------------------------|-----|--|-------------------------------------|--|
| Chopra and de Leon, 2016 [116] | 米国 | バルプロ酸服用中。1日目 25mg/日 , 2日目 50 mg/日 , 5日目 100mg/日 , 8日目 150 mg/日 , 11日目 250mg/日 , 12日目 300 mg/日 | 統合失調症(アフリカ系米国人)1例 | 15日目に死亡 剖検で心筋炎が確定 |
| Poyraz et al., 2016 [117] | トルコ | 1日目 25-50mg で開始、 6時間毎に 50-100mg 増量 (最大 150mg/日)。以後 50-100mg/日 ずつ増量。 | 急速滴定の統合失調症 25例 | 低血圧 9 過鎮静 3 |
| de Leon et al., 2020 [118] | 米国 | A: 7日目 175mg/日 , 14日目 300mg/日 B: 25mg/日 で低耐性(4日間継続) C: 7日目 175mg/日 , 14日中止 D: 7日目 175mg/日 , 14日目 200mg/日 E: 7日目 100mg/日 , 14日目 250mg/日 | 統合失調症 5例(アフリカ系米国人) | ニューヨークの病院での心筋炎 5患者 B と D は C/D 比高値 [°] 。 患者 B と D は低代謝型と思われる(併用薬と肥満の記載なし)。 |
| Danilewitz et al., 2021 [119] | カナダ | 開始時 CRP 異常 1日目 25mg , 7日目 50mg/日 , 9日目 75mg/日 , 11日目 100mg/日 16日中止 | 統合失調症 1例(アジア系)比較的低下代謝型 ^d | クロザピン初回投与で心筋炎。 極めて緩徐な滴定で再投与時の心筋炎なし(1日目 6.25mg)、CRP なし↑、極低用量で維持(81.25mg/日)。 |

ADRs, 薬物有害反応; C/D 比, 血中濃度/投与用量比; OR, オッズ比; VPA, バルプロ酸。クロザピン投与量情報は赤字。

^a発熱しなかった 196 名が対照群。

^b45 日以上クロザピンを服用し心筋炎を発症しなかった 296 名が対照群。

^c患者 B: 34 歳アフリカ系米国人男性(喫煙歴不明)クロザピン C/D 比 3.20 (833/260=3.20)。患者 D: 29 歳白人男性(喫煙歴不明)クロザピン C/D 比 3.68 (735/200=3.68)。

^dこの患者はヨーロッパ系カナダ人と比べてクロザピン低代謝型であった: 男性、非喫煙者、アジア系でクロザピン開始前 CRP ↑。二度目の滴定終了後のクロザピン用量は 81.25mg/日、クロザピンとノルクロザピンの濃度は 138.6ng/ml と 67.6ng/ml であった。クロザピン C/D 比は 1.71 (138.6/81.25=1.71) で、ここから治療用量 205mg/日が導き出せる。これはアジア系男性非喫煙者と同等である(209 人のアジア系の平均 C/D 比は 1.67ng/ml であり、これは最小治療用量 210mg/日に相当する[68]。補足表 S3 参照)。

補足表 S5. 最終用量を推定するための定常状態トラフ値におけるクロザピン濃度の利用

| 用量 | 定常状態 ^a | | 推計最終用量 | |
|---------|-------------------|-------|-------------|-------------------|
| | 濃度 | C/D 比 | 350 ÷ C/D 比 | 臨床用量 ^b |
| 100mg/日 | 50ng/ml | 0.50 | 700 | 700mg/日 |
| | 100ng/ml | 1.00 | 350 | 350mg/日 |
| | 200ng/ml | 2.00 | 175 | 175mg/日 |
| | 300ng/ml | 3.00 | 117 | 125mg/日 |
| | 400ng/ml | 4.00 | 87.5 | 100mg/日 |
| 150mg/日 | 100ng/ml | 0.67 | 522 | 525mg/日 |
| | 200ng/ml | 1.33 | 263 | 275mg/日 |
| | 300ng/ml | 2.00 | 175 | 175mg/日 |
| | 400ng/ml | 2.67 | 131 | 150mg/日 |
| | 500ng/ml | 3.33 | 105 | 125mg/日 |
| 200mg/日 | 100ng/ml | 0.50 | 700 | 700mg/日 |
| | 200ng/ml | 1.00 | 350 | 350mg/日 |
| | 300ng/ml | 1.50 | 233 | 250mg/日 |
| | 400ng/ml | 2.00 | 175 | 175mg/日 |
| | 500ng/ml | 2.50 | 140 | 150mg/日 |
| | 600ng/ml | 3.00 | 117 | 125mg/日 |
| | 700ng/ml | 3.50 | 100 | 100mg/日 |
| | 800ng/ml | 4.00 | 87.5 | 100mg/日 |
| 300mg/日 | 200ng/ml | 0.67 | 522 | 525mg/日 |
| | 300ng/ml | 1.00 | 350 | 350mg/日 |
| | 400ng/ml | 1.33 | 263 | 275mg/日 |
| | 500ng/ml | 1.67 | 210 | 225mg/日 |
| | 600ng/ml | 2.00 | 175 | 175mg/日 |
| | 700ng/ml | 2.33 | 150 | 150mg/日 |
| | 800ng/ml | 2.67 | 131 | 150mg/日 |
| | 900ng/ml | 3.00 | 117 | 125mg/日 |
| | 1,000ng/ml | 3.33 | 105 | 125mg/日 |
| | 1,100ng/ml | 3.66 | 96 | 100mg/日 |
| | 1,200ng/ml | 4.00 | 87.5 | 100mg/日 |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比。

^a定常状態は通常クロザピン用量を少なくとも 5 日間維持した状態と定義される。

^bクロザピンの増量を 25mg 未満ですることは容易ではないため、計算された用量 ($350 \div C/D$ 比) はたやすく投与できる若干高用量の近似値に置き換えた。

補足 Box S1. 死亡率: 治療抵抗性統合失調症とクロザピン

| |
|--|
| 1. 死亡率と統合失調症 |
| <ul style="list-style-type: none"> 統合失調症は加重平均で14.5年の寿命短縮と関連している[11]。 |
| 2. 死亡率と治療抵抗性統合失調症 |
| <ul style="list-style-type: none"> これまでの文献では治療抵抗性統合失調症による寿命短縮の可能性について調査されていない[1]。 |
| 3. 死亡率と治療抵抗性統合失調症患者服用のクロザピン |
| <ul style="list-style-type: none"> 長期間追跡治療の24のメタアナリシス研究にてVermeulenらは[12]、継続的にクロザピンで治療を受けた患者が他の抗精神病薬で治療を受けた患者に比して、長期の粗死亡率比が有意に低いことを見出した(死亡率比=0.56, 95%信頼区間=0.36–0.85, p値=0.007)。 このメタアナリシスの後の英国の治療抵抗性統合失調症に関するコホート研究でも[13]、クロザピン服用者の死亡率低下が支持された。 入院14日以後の死亡を除外したデンマークの登録簿の最近のデータから[14]、1年以内の使用に限ると、他の抗精神病薬はクロザピンに比して全原因による死亡率と自殺リスクが低いことがわかった(全原因: 調整ハザード比=0.73; 95%信頼区間, 0.63–0.85, 自殺調整ハザード比=0.65; 95%信頼区間, 0.46–0.91)。この調査ではクロザピンは心血管疾患死亡率の上昇と関連していなかったが、自殺率を低下させることが明らかとなった。さらにクロザピン中止は、自殺の増加と関連している可能性があった。 フィンランドの登録簿の再分析では(FIN20)[15]、最初の分析のように(FIN11)[16]他の全ての範疇の抗精神病薬に比べてクロザピンが死亡率を下げたということはもはや見出されなかった。 |

補足 Box S2. クロザピン代謝の薬物動態: 酵素と代謝物

| |
|--|
| 1. CYP1A2 は主要な代謝酵素である。 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● CYP1A2はクロザピンの最も重要な代謝酵素であり(>70%)[49]、ノルクロザピン(N-デスメチルクロザピン)へのN-脱メチル化を引き起こす。 ● すぐにこれが性別、喫煙による薬の代謝の違いに寄与することが明らかとなった[51]。臨床環境ではクロザピンはCYP1A2薬として作用し、CYP1A2は非喫煙女性で最も活性が低く(エストロゲンはCYP1A2阻害薬)、男性喫煙者で最も高い活性を示す(タバコの煙のPAHsはCYP1A2誘導物質)。 ● 喫煙の誘導効果は複雑であり、人によって異なるかもしれない。平均的には[52-54]、喫煙量が増加するに従いクロザピン代謝はより促進されるが、ある時点で最大の誘導に達する可能性がある^a。 |
| 2. 他のマイナーな代謝経路 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● N-脱メチル化を引き起こしうる他のマイナーな代謝酵素[55]: <ul style="list-style-type: none"> ○ CYP2C19 ○ CYP2D6 ○ CYP3A4 ● 二番目に重要な経路はクロザピン-N-オキシドへの酸化である[56]。N-酸化は可逆性かも知れず、主に次により生成されると考えられている[57]: <ul style="list-style-type: none"> ○ 主に CYP3A4 による ○ 次に FMO3(肝臓の主要な FMO)。 ● クロザピン代謝物は、尿排泄を促進するUGTにより抱合されうる[58]。 |
| 3. ノルクロザピン |
| <ul style="list-style-type: none"> ● ノルクロザピンには抗精神病薬としての活性はないが、いくつかのADRsに寄与している可能性がある[56]。 ● ノルクロザピンが血液脳関門をどれだけよく透過するかはわかっていない[56]。しかし唾液分泌過多、便秘、心臓系ADRsに重要な多くの受容体は末梢にある。 ● ノルクロザピンは血清中の最も重要な代謝物である。19の研究における2,317人の成人患者の複合解析では、加重平均血清クロザピン/ノルクロザピン比は1.73であったが、各研究によりこの数値は大きく異なっていた[56]。この平均値を用いると、クロザピン-N-オキシドのわずかな影響を無視した場合、血清ノルクロザピンは平均的患者的総血清濃度の37%^c(1/2.73=0.37)と推定される。 ● ノルクロザピン^dは主として(5/6)[59]、腎臓から排出される[60]。未知の腎トランスポーター(ゲムフィブロジルに遮断されうる)がその排泄に関与している可能性がある[56]。 |

4. クロザピン-N-オキシド

- クロザピン-N-オキシドはドパミンあるいはセロトニン受容体に関連する活性がないと思われる[61]。
- クロザピン-N-オキシドは血清中に2番目に多い代謝物で、ほとんどの場合、濃度は低い。23のTDM研究を含む系統的レビューにおいて[62]、3つのみがクロザピン-N-オキシド濃度について記載していた。3つの濃度(クロザピン、ノルクロザピン、クロザピン-N-オキシド)を加えると、クロザピン-N-オキシドの範囲は8-10%であった。
- クロザピン-N-オキシドは[60]、最も重要な尿中代謝物である^e(そしておそらく腎トランスポーターによって排出される)^f。

ADRs, 薬物有害反応; CYP, シトクロム P450; FMO, フラビン含有モノオキシゲナーゼ; PAHs, 多環芳香族炭化水素; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; UGT, UDP-グルクロン酸転移酵素。

^aHaslemo らは[52]、クロザピン代謝を最大にするには7-12本/日のタバコで十分であろうと述べた。Dobrina らは[53]、平均的にはCYP1A2誘導能は煙草の本数によると推定した。この誘導能は10-19本/日で1.44、20-29本/日で1.67、30-39本/日で1.54、40-70本/日で2.12であった。メタアナリシスにおいてWagner らは[54]、個人差が大きいものの、禁煙後に平均30%の服用量減少が見られたことを報告した。

^bUGT1A4はグルクロニドを抱合してクロザピン-5-N-グルクロニドとノルクロザピン-5-N-グルクロニドを生成し、UGT1A3はグルクロニドを抱合してクロザピン-5-N-グルクロニドを生成する。これらのグルクロニドはクロザピンの尿中排泄の1-3%を占める[58]。

^c相対パーセンテージをより正確に推定するためには、民間研究所や精神科論文で通常使用されるng/mlの代わりに $\mu\text{mol/L}$ を使用して濃度を比較すべきある。

^d長期のクロザピン治療中の15人の患者の研究においてSchaber らは[60]、クロザピンは主として代謝されるが、ノルクロザピンの腎排泄は糸球体濾過の指標であるクレアチニンクリアランスの3倍であり、これはノルクロザピンが正味尿細管分泌により排泄されることを意味する、と主張した。実際に著者らは遊離ノルクロザピンの71%が尿細管分泌により排泄されたと推定している。

^e腎クリアランスを研究するために同位体を使用してSchaber らは[60]、クロザピン:ノルクロザピン:クロザピン-N-オキシドの尿中の平均比は、薬が均一に分布する患者で1:43:85であることを見出した。

^f長期のクロザピン治療中の15人の患者の研究においてSchaber らは[60]、クロザピン-N-オキシドの腎排泄は糸球体濾過の指標であるクレアチニンクリアランスの6倍であり、これはクロザピン-N-オキシドが正味尿細管分泌により排泄されることを意味する、と主張した。実際に著者らは遊離クロザピン-N-オキシドの86%が尿細管分泌により排泄されたと推定している。

補足 Box S3. クロザピン代謝に臨床的に関連する要因^a

1. 薬物相互作用

- CYP1A2活性は阻害薬により↓。阻害薬は影響力に基づき分類できる：
 - 強い[1,63,64]: アミオダロン^b、フルボキサミン^c、およびシプロフロキサシン^d(クロザピン開始不可)
 - 中等度(用量の 1/2 まで↓): 経口避妊薬^e。滴定を緩徐に行う。
 - 多分中等度: 高用量のカフェイン^f。使用を避けるか緩徐な滴定を考慮する。
 - 多分軽度/中等度: フルペンチキソール、TCA、および高用量のセルトラリンまたはペルフェナジン[1,65]。対応は患者により異なり、高用量の時のみ阻害薬となりえる。
 - 臨床的に無関係: パロキセチンとフルオキセチンはほとんどの患者で無視できる。
- 禁煙または誘導薬の除去によりCYP1A2活性↓[66,67]^g。
- CYP1A2活性は誘導薬により↑。誘導薬は影響力に基づき分類できる：
 - 強い: リファンピシン(クロザピン開始不可)[64]
 - 中等度(容量の 1.5-2 倍まで↑)[21]: カルバマゼピン^h、フェノバルビタール、フェニトイン。
クロザピン開始前にこれらを止め 2 週間待つことを検討(本ガイドラインでは滴定に非常に時間がかかる場合がある)。
 - 軽度: 非喫煙者においてのみ明らか[1]: オメプラゾールⁱ。
 - 軽度の誘導物質と思われるが研究不十分: モダフィニル、レボメプロマジン^j、南アジアでのコーヒー大量摂取[68]^k、オクスカルバゼピン(≥1200mg/日)とトピラマート(≥400mg/日)[21]。
- バルプロ酸(オランザピンも同様)は複雑な特徴があり、阻害薬/誘導薬双方になる可能性があり、時間の経過あるいは個人ごとに変化する[69]:
 - 誘導: 数週間後に優勢となり、ノルクロザピンに対してより明らかである。
 - 阻害: クロザピンで見られ、最初の 1-2 週間優勢である;したがって、滴定中はバルプロ酸を潜在的な阻害薬とみなす方が安全である[70-74]^l。

2. 肥満

- クロザピンは親油性で脂肪組織に沈着する。縦断的研究において同一患者では脂肪組織増加はクロザピン代謝低下と関連していた[75]。私たちが知る限り、BMI≥29ではクロザピン代謝が約半分に落ち、5つの調査から得られた586名のアジア人のうち、4名(0.7%)の低代謝型がこれに相当する[40,68]。

- 横断的TDM研究では[68,77]、体重増加はクロザピン濃度の上昇と関連し、肥満は他のCYP1A2薬の代謝を低下させることが示唆された[78]。

3. 炎症

- 炎症はCYP1A2および他のCYPを抑制するサイトカインを放出する。米国におけるテオフィリン(CYP1A2薬)の添付文書は、発熱時に血中濃度が上昇することを警告している[1]。
- CRP上昇は血清クロザピン濃度上昇と関連している[78]^m。
- 感染時の血清クロザピン濃度上昇の報告は40例ある[79]。
- 131人の中国人患者の大規模なクロザピンコホートでは[65]、炎症/感染は16人の患者の18の異なるエピソードにて2%の日(482/24,789)に見られた。これらのエピソードは以下と関連した:
 - 11%の感染エピソードでは臨床的に関連した影響はなかった(白血球またはCRP 上昇なし)
 - 感染エピソードの 61%にてクロザピン用量を 1/2 に減らすことが推奨された
 - 感染エピソードの 28%にてクロザピン用量を 1/3 に減らすことが推奨された [65]
- クロザピンは高速滴定中に炎症を誘発することにより、それ自体の代謝を低下させる可能性がある[1]。

4. 老年期

- 老年になると尿中クロザピン代謝物の排出が低下する[56]。

5. 妊娠

- 妊娠4か月以降のエストロゲン上昇はCYP1A2活性を低下させ、血清クロザピン濃度を上昇させる。

CRP, C 反応性タンパク; CYP, シトクロム P450; BMI, ボディマス指数; TCA, 三環系抗うつ薬; TDM, 薬物血中濃度モニタリング。

^a これらの推奨は新しい情報が入ったときに更新される必要がある。

^b アミオダロンは強力な CYP3A4 阻害薬であり、その代謝物は CYP1A2、CYP2B6、そして CYP2D6 を阻害し、クロザピン血中濃度を上昇させうる。これは再発性心室頻脈などの重篤な不整脈を予防するために使用される毒性の高い薬であり、クロザピンと同時服用すべきではない。

^c フルボキサミンは強力な阻害薬であり、いくつかのランダム化臨床試験では、特に代謝性 ADRs の補助療法に試用された。1994 年の研究に基づく [63]、クロザピン代謝の非常に強力

な阻害薬であり、同じ濃度を維持するために用量を 1/5 から 1/10 に減らさなければならないかもしれない[23]。各個人における効果を予測することは容易ではないため、TDM の高度な理解なしで、フルボキサミン服用中の患者にクロザピンを加えようとしたり、維持量にフルボキサミンを加えようとしたりすることは、安全ではないと思われる[23]。

^dシプロフロキサンは強力な CYP1A2 阻害薬かつ中等度の CYP3A4 阻害薬で、心臓のカリウムチャンネルを阻害することにより QTc を延長させる。クロザピンとシプロフロキサンの併用による数例の死亡例があるため、シプロフロキサンの服用中にクロザピンを開始すべきではない[64]。エノキサシンとノルフロキサシンも関連する CYP1A2 阻害薬で、心臓のカリウムチャンネルを阻害することにより QTc を延長させる。それゆえエノキサシンとノルフロキサシン服用中の患者がクロザピンを開始することは非常に危険である。レボフロキサシンは CYP1A2 阻害薬と考えられていないが[65]、できる限り服用は避け、レボフロキサシン服用終了後にクロザピンを開始することを推奨する。

^e経口避妊薬のエストロゲンは中等度の CYP1A2 阻害薬である。

^fカフェインはコーヒー、茶、カフェイン飲料に含まれている。米国の飲料に含まれる推定カフェイン含有量の詳細なリストはウェブに記載している。
<https://www.caffeineinformer.com/the-caffeine-database>

どの程度のカフェイン量に臨床的影響があるのかを医師に明示した研究はない。前向き研究のデータが揃うまで、1日のカフェイン摂取量の増減は、非喫煙者においてはコーヒー1杯（またはカフェインソーダ2缶）、喫煙者においてはコーヒー3杯（またはカフェインソーダ6缶）にとどめることを推奨する。たとえばクロザピンを服用している喫煙者がコーヒー摂取量を3杯増やす場合（1日2杯から5杯など）、臨床医はクロザピン濃度の上昇による副作用に注意しなければならない。

^g喫煙者が禁煙するとクロザピン濃度が上昇する可能性がある。いくつかの研究では血清クロザピン濃度が最大に達するまで、禁煙後 2-4 週間かかることが示唆されている[66]。禁煙に関する研究では[67]、CYP1A2 の半減期は 38.6 時間（27.4 から 54.4 時間）であった。日数にするるとこの数値は 1.6 日（1.1 から 2.3 日）となる。喫煙の誘導下で合成された余分な CYP1A2 のほとんど（95%）が消失するまでに 5 半減期を要すると仮定すると、平均 8 日（ $5 \times 1.6 \text{ 日} = 8$ ）、下限 5.5 日（ $5 \times 1.1 \text{ 日} = 5.5$ ）、上限 11.5 日（ $5 \times 2.3 \text{ 日} = 11.5$ ）かかる。一旦 CYP1A2 誘導が完全に消失すると、最大クロザピン濃度の 95% に達するまで 5 半減期を要する。つまりクロザピン半減期を 1 日と仮定すると 5 日かかる。これらの 2 つの数値を足すと（CYP1A2 半減期とクロザピン半減期）平均 13 日（ $8 + 5 = 13$ ）になるが、範囲は 10.5 日（ $5.5 + 5 = 10.5$ ）から 16.5 日（ $11.5 + 5 = 16.5$ ）になる。5 半減期の代わりにより厳しい制限の 7 半減期（定常状態濃度の 99%）を用いる場合、最大血清クロザピン濃度に達するまで 18 日（15 日から 23 日の範囲）かかる。

- ^hカルバマゼピンは無顆粒球症を引き起こす可能性があり、多くの国ではクロザピンとの併用は禁忌である。
- ⁱオメプラゾール、エソメプラゾール、ラソソプラゾールは軽度の CYP1A2 誘導薬である。パントプラゾールはクロザピンの誘導薬ではないようだ。
- ^j高用量のレボメプロマジン (>100mg/日) によるクロザピン誘導の可能性のある 2 例が報告されている。
- ^kインドとスリランカのコーヒー中の焙煎コーヒー豆は大量の多環芳香炭化水素 (タバコの煙に含まれるものに類似) を含み、大量に摂取するとクロザピン代謝を誘発する可能性がある [68]。
- ^lクロザピンに対するバルプロ酸の影響に関する全ての研究は横断的で、縦断的研究はない。誘導作用が優勢とする研究もあるが、抑制が優勢とする研究もある。1999 年に Facciola らは 6 人のイタリア人患者を対象としたクロザピンとバルプロ酸の併用、非併用を比較した研究において、様々な抑制効果を報告した [70]。2006 年に Wong は 51 人の中国人患者において、平均的には抑制効果が 0.85 の用量補正係数に相当することを見いだした [71]。2008 年に Diaz らはバルプロ酸服用の 37 人 (45 回の濃度測定) とバルプロ酸を服用していない 255 人の患者 (415 回の濃度測定) を調査し、統計モデルにおいてクロザピンは非喫煙者で抑制効果を示し、16% の有意なクロザピン濃度の上昇をもたらしたことを報告した。この効果は総濃度ではわずか 6% の増加で遥かに小さく、もはや有意ではなかった。これは非喫煙者においてバルプロ酸は競合的抑制効果があることと矛盾せず、おそらくはクロザピンに対して限られた効果で、ノルクロザピンへの影響はない [72]。2013 年に Rajkumar らは 101 人の連続したインド人患者 (33% は喫煙者) のクロザピン濃度の単回測定を利用した研究をし、9 人の患者がバルプロ酸を併用されていた。バルプロ酸はクロザピンの代謝阻害薬として作用した (ノルクロザピンは測定されていなかった) [73]。オランザピンもまたクロザピンと同様に主として CYP1A2 により代謝され、18 人の患者の縦断的研究では、バルプロ酸が加えられた時の阻害および誘導効果はバルプロ酸濃度と時間に依存することがわかった。バルプロ酸が低濃度の非喫煙者では、第 2 週に阻害効果が優位であったが、第 4 週では阻害効果は優勢となった誘導効果に打ち消された [74]。
- ^m感染中に比較的低濃度 (クロザピン <1000ng/ml) で中毒症状を発症する患者がいる一方で、非常に高い濃度 (>1000ng/ml) でも発症しない患者がいる。個人的、環境的ならびに遺伝的影響が薬力学的反応の違いを説明できるかもしれないと考える人もいる [65]。感染中は血清クロザピン濃度の上昇が見られるが、遊離クロザピン濃度を下げるオルソムコイド/ α 1-酸性糖タンパク質もまた増えるとの見解もある [78]。ノルクロザピンが一部の患者のクロザピン中毒症状に関与する可能性がある [56]。

補足 Box S4. CYP1A2 遺伝子と DNA の祖先

| |
|--|
| 1. DNA の祖先 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 人類の進化モデルでは[80]、5つの祖先グループがあることが示唆されている（各グループは進化とともに枝分かれし、源のアフリカ人類から分離した： <ul style="list-style-type: none"> ○ アフリカ系 ○ ヨーロッパ系(および西アジア系^{a)}) ○ アジア系(FDA の定義[81]: パキスタンから日本までの範囲の祖先) ○ オセアニア系 ○ アメリカ先住民(東アジア人から分離したアメリカ先住民の子孫^{b)}) |
| 2. CYP1A2活性とアジア人の祖先 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 性別、喫煙、CYP1A2対立遺伝子にて層別化した後に、カフェインをCYP1A2酵素活性のプローブとして用いた非常によくコントロールされた研究では、スウェーデン人は韓国人よりも常に高いCYP1A2活性を有していた[50]。 ● 1997年以降の諸研究にて[68,81,82]、アジア系は西洋諸国で処方されている半分量のクロザピンで同じ血清クロザピン濃度に達することが報告されている。300mg/日を超える用量はアジア諸国ではまれである[81]。系統的レビューによれば[62]、アジア系は欧米の患者よりもクロザピン代謝が低い。 ● アメリカ先住民はアジア系の子孫であり、クロザピン代謝はアジア系と同様である[83]。 |
| 3. アメリカ先住民系とアジア系のCYP1A2活性が低い理由 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● ヨーロッパ系(および西アジア系^{a)})と比較してCYP1A2活性が低い二大仮説[62]: <ul style="list-style-type: none"> ○ 活性を低下させる CYP1A2 遺伝子変異、あるいは ○ CYP1A2 活性を制御する可能性のある他の遺伝子の変異 |
| 4. オセアニア系 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 反復投与されたTDMの情報不足しているため、本ガイドラインではオセアニア系に対する推奨事項はない。民間企業から資金提供を受けた研究によれば[84]、マオリ族(ニュージーランドの先住民)は白人祖先と同様のクロザピン代謝を有している可能性がある。しかしこの研究は、ニュージーランドにおいて12人のマオリ族(喫煙者8人)と16人のヨーロッパ系(喫煙者6人)に対する単回投与を比較した複雑な薬物動態群を利用したもので、性別、喫煙、併用薬による補正がなされていない。この研究と著者のうちの一人の臨床経験に基づいて、より多くの研究結果が出るまで、オセアニア系はヨーロッパ系と同様の用量を要する群とみなすことが合理的であろう。 |
| 5. アフリカ系とオランザピンに関するデータ |

- アフリカ系に関して優れたTDM研究はなく[62]、米国の医師はアフリカ系米国人のクロザピン用量の違いについて知らない。
- オランザピンが主としてCYP1A2により代謝され、クロザピンと同様に代謝は、バルプロ酸により阻害/誘導され、炎症により抑制されうることはあまり注目されていない[85]。この動態はクロザピンに類似している。さらにクロザピンを販売している企業により行われた男性を対象とした単回投与の研究では[86]、アジア人は約20%少ないオランザピンの用量で足りることが示唆された。同社はオランザピンRCTを用いた母集団薬物動態研究を行った。性別、喫煙を統制した結果、オランザピン代謝は白人と比較するとアジア人で低く、アフリカ系米国人で高かった[87]。この研究に基づくとアフリカ系米国人の平均オランザピン用量は1.25倍多いと推定できる[85]。
- もしオランザピンからの類推が正しいものであれば、アフリカ系米国人はヨーロッパ系よりもクロザピン投与量が多くなる。

CYP, シトクロム P450; TDM, 薬物血中濃度モニタリング。

^a 西アジア人は[80]、先祖が西パキスタンの人々である。この定義は遺伝子研究が進むにつれより明確に分類される必要がある。

^b 東アジア人は遺伝的観点から密接に関連している中国、韓国、日本、モンゴルの人々が含まれる。

補足 Box S5. クロザピンとジェノタイピング

| |
|--|
| 1. CYP1A2ジェノタイピングはまだ臨床応用できない |
| <ul style="list-style-type: none"> • CYP1A2には複数の対立遺伝子がある。 • 米国とヨーロッパの商業試験ではいくつかの高頻度のCYP1A2変異体(特にCYP1A2*1FとCYP1A2*1K)は臨床的関連のないことが報告されている[88]。 |
| 2. CYP2D6ジェノタイピングはクロザピン代謝と無関係である |
| <ul style="list-style-type: none"> • 米国の添付文書では[48]、FDAはCYP2D6の低代謝型は用量を減らすことを推奨しているが、これは正しくないとの通説が文献に記載されている[88]。 • オランダ薬理遺伝学ワーキンググループは、クロザピン投与のためのCYP2D6ジェノタイピングは不要としている[89]。 |
| 3. 核内受容体のジェノタイピングはまだ臨床応用できない |
| <ul style="list-style-type: none"> • CYP1A2誘導薬はアрил炭化水素受容体や核内受容体を介して作用すると思われる。それゆえ核内受容体受容体遺伝子変異は[90]、CYP1A2活性変動の原因のようだが臨床応用の段階ではない。 |
| 4. 祖先を分類するためのジェノタイピング |
| <ul style="list-style-type: none"> • 複数の民間企業がDNAマーカーに基づいた祖先分類を実用化している。現時点においては、祖先に応じて患者を分類するためにこれらの検査をどのように利用するのが明らかではなく、それゆえクロザピン滴定への応用も確立されていない。CYP1A2ジェノタイピングまたはエピジェネティクスの知識が向上すると(補足Box S19、セクション2参照)、祖先別の分類は不要となるかもしれず、より正確な滴定はCYP1A2または他の遺伝子のジェノタイピング、CYP1A2または他の遺伝子のエピジェネティックマーカーの同定に基づいてなされるであろう。 |

CYP, シトクロム P450; FDA, 食品医薬品局。

補足 Box S6. 血清/血漿クロザピン濃度の測定

| |
|--|
| 1. 消失半減期 |
| <ul style="list-style-type: none"> 添付文書には[48]、75mgの単回投与後の平均消失半減期は8時間(範囲: 4時間~12時間)と記載されているが、100mgを1日2回投与して定常状態に達した後の平均消失半減期は12時間(範囲: 4時間~12時間)である。この半減期がどのように計算されたかの記述はない。 単回の投与試験では半減期が短く、1日2回投与が推奨されている。クロザピンは親油性であるため反復投与により脂肪組織に沈着し、半減期が長くなる(例をあげると3人の米国人患者で17~34時間)。これによりクロザピンが1日1回投与ですむ理由が説明できるかもしれない。アメリカ先住民系とアジア系は代謝・排泄が遅く半減期が長いので、1日1回投与が適切と思われる。 |
| 2. 定常状態 |
| <ul style="list-style-type: none"> 定常状態は通常5半減期以上が必要と説明される[1]。定常状態とは投薬量を変更したのちに血清/血漿濃度において吸収と排泄が均衡する状態を指す。 平均的患者では、クロザピンが定常状態に達するまで5日間を要する(反復投与下でのクロザピン半減期が24時間と仮定すると、24時間を5回で5日となる)。 |
| 3. トラフ状態 |
| <ul style="list-style-type: none"> トラフは1日のうちで血清濃度が最低の点を指す。 2回服用している患者(1回は日中、1回は夜間)では、トラフは日中服用する前に示される[20]。 実用的見地から、夜間にのみ服用している患者の場合、最終服薬12時間後の血中濃度測定を推奨する研究者もいる[91]。注意深いTDM研究では[91]、最終服薬の10から14時間後に集めた試料に若干の数値の変動があることが示唆された。個々人のTDM比較の質を上げるために、最終服薬後の採血のタイミングを標準化することは重要である。 |
| 4. 測定したTDMを用いて投与量を予測する |
| <ul style="list-style-type: none"> 本文にもあるように、クロザピンは次の二つの条件が満たされた時に線形動態に従う(用量と濃度が線形となる): 1)一定範囲の治療用量、2)誘導薬/阻害薬がないこと。系統的な研究はされていないが、血清濃度が非常に低い時(<150ng/ml)と非常に高い時(>1000ng/ml)にクロザピンは線形動態から外れるであろう。さらに、低血清濃度(≤150ng/ml)においては、同用量を服薬している同一の患者においてもクロザピンTDMの変動は大きく、線形動態に従わない。 |
| 5. 分析技術 |
| <ul style="list-style-type: none"> TDMの総説では[20]、この分野の進歩について簡単に触れている。 |

TDM, 薬物血中濃度モニタリング。

補足 Box S7. より多いクロザピン 1 日量の必要性を示唆する米国の限られた情報

| |
|--|
| 1. 米国の教科書および総説で推奨されているクロザピンの用量 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lieberman et al., 1989 [97]: 450-600mg/日 • Baldessarini and Frankenburg, 1991 [98]: 250-450mg/日(最大900mg/日) • Citrome, 2009 [99]: 300-450mg/日 • Meltzer, 2012 [100]: 300-600mg/日(最大900mg/日) • Marder and Yang, 2017 [101]: 通常量300-400mg/日(TDM 200-400ng/mlに相当) • Meyer and Stahl, 2020 [102]: 用量を設定するためにTDMを推奨 |
| 2. 米国の病院に入院した 71 人 ^a の患者の後向き観察研究から得られたノモグラム[51] |
| <ul style="list-style-type: none"> • ノモグラム^bが示す最低治療用量: <ul style="list-style-type: none"> ○ 男性喫煙者: 約 450mg/日 ○ 女性喫煙者: 300mg/日 ○ 男性非喫煙者: 200mg/日 |
| 3. 先行研究によるクロザピンC/D比を用いて計算した最低治療用量[103] |
| <ul style="list-style-type: none"> • 2005年に米国でクロザピンのC/D比は0.6から1.2ng/ml/mg/日であると提唱された: <ul style="list-style-type: none"> ○ 男性喫煙者: おそらく 600mg/日必要(C/D 比= 0.6ng/ml/mg/日) ○ 女性非喫煙者: おそらく 300mg/日必要(C/D 比= 1.2ng/ml/mg/日) |
| 4. TDM研究の系統的レビュー: ^c 米国の患者はヨーロッパ人に比してクロザピン用量が多い ^a |
| <ul style="list-style-type: none"> • 加重平均したクロザピンC/D比で最小クロザピン用量を計算した[92]: <ul style="list-style-type: none"> ○ 6件の研究(おそらく全てがヨーロッパ系)による 790名のヨーロッパ人患者で 312mg/日 ○ 6件の研究による 357人の米国人患者(3%(9/357)がアフリカ系米国人)で 368mg/日 • これらの事例は性別と喫煙で層別化されておらず、この二つの交絡因子による調整ができていない。さらにほとんどの研究は併用薬を考慮しなかった[62]。 |
| 5. 三通りのクロザピン用量で行った米国 RCT[104] |
| <ul style="list-style-type: none"> • 50人の患者による未発表のRCT^dでは[104]、男性喫煙者(平均喫煙量 1-2箱/日)における平均治療用量は約 515mg/日(35%(6/17)が最低用量>600mg/日)であり、アフリカ系およびヨーロッパ系と明確な差がないことが示唆された。 |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CYP, シトクロム P450; RCT, ランダム化比較試験; TDM, 薬物血中濃度モニタリング。

^a本研究の患者数は 71 名で、96% (68/71) がヨーロッパ系、4% (3/71) がアフリカ系、73% (52/71) が喫煙者、27% (19/71) が非喫煙者、62% (44/77) が男性、38% (27/71) が女性であった[51]。

^bノモグラムは論文の図に示されていた[51]。Y軸の血清クロザピン濃度 350ng/ml は X軸のクロザピン用量の推定に使われた。女性非喫煙者の線は 350ng/ml より上から始まるため、最低治療用量は算出できなかった。

^c元々のメタアナリシスでは[62]、ヨーロッパ系と米国系が一緒に分析されていた。13の報告に重みづけを加えた再分析では[92]、7つのヨーロッパ系の報告のうち6つが最も高いクロザピン C/D 比を示した。この重みづけによる差は独立サンプルの Mann-Whitney U 検定で有意であった ($p=0.035$)。

^d筆頭著者は 50 人の患者（治療に反応したのはわずか 10%）を、二重盲検で 3 通りの用量に振り分けて比較した米国国立精神衛生研究所の資金で行った RCT を主導した。100mg/日が有効であった患者はおらず、300mg/日と 600mg/日は何名かの患者では有効であった。しかしこの研究は他のことを統計的に立証するには不十分であった[104]。

補足 Box S8. クロザピン誘発性心筋炎における過敏症の仮設モデル

| |
|--|
| 1. 第一段階 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 特定の患者に対する滴定が速すぎる理由: <ul style="list-style-type: none"> ○ 精神科医の過度に積極的な処方、あるいは ○ 患者のクロザピン低代謝 ● これがクロザピン誘発性炎症を誘発し、サイトカインが放出され、CRP↑。 ● 発熱あるいは好酸球増多も見られうる。 |
| 2. 第二段階 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● ポジティブフィードバックループが生じ、CYP1A2と他のCYPを阻害する。その結果、さらに血清クロザピン濃度が上昇する。 |
| 3. 第三段階 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 滴定が続くと、炎症は過敏反応(おそらく自己抗体を伴う)の発症に付随して複雑化し、以下につながる: <ul style="list-style-type: none"> ○ 心筋炎、あるいは ○ 漿膜炎、肺炎、肝炎、膵炎、腎炎あるいは腸炎を含む他の局所炎症。これらは急速滴定の最初の2か月で生じる可能性がある[141]。 |

CRP, C 反応性タンパク; CYP, シトクロム P450。

補足 Box S9. アジア/アメリカ先住民系入院患者:低代謝の滴定^a

| 投与前(一般的手順を確認) |
|---|
| <p>-予想治療用量: 75-150mg/日(予想クロザピン C/D 比: 4.7 から 2.3)</p> <p>-これは経口避妊薬またはバルプロ酸を服用しているか肥満の患者に適用される。</p> <p>-次回のクロザピン投与量を決定する際に、忍容性は鎮静と起立性低血圧で判断する。さらに、滴定の際に以下の2項目があれば増量を止めて同量を維持する:</p> <p>1) CRP が上昇した場合^b、CRP が正常化するまで増量を保留し、トロポニン測定を追加する。</p> <p>2) クロザピン濃度が当該週で規定された濃度を上回った場合。</p> |
| 第一週 |
| <p>-鎮静と起立性低血圧を避けるため、夜間に 6.25mg の初回投与を行う^c。</p> <p>-忍容できたら^c、1日 6.25mg ずつ増量、全量^dまたは約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第一週の終わりに 25mg/日を目標とする。</p> |
| 第二週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は <118ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^c、1日 12.5mg の増量を 2 回、全量^dまたは約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第二週の終わりに 50mg/日を目標とする。</p> |
| 第三週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は <235ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^c、1日 12.5mg の増量を 2 回、全量^dまたは約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第三週の終わりに 75mg/日を目標とする。</p> |
| 第四週以降 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は <353ng/ml。</p> <p>-推奨目標有効量は女性非喫煙者の 75mg/日と男性喫煙者の 150mg/日の間である。</p> <p>-女性非喫煙患者の濃度が測定できるのなら、目標用量を決定するために 75mg/日に達した一週間後に測定する。</p> <p>-その他の者の増量: 1日 25mg の増量、1週間で >50mg の増量はしない。目標用量は 150mg/日を超えない。目標用量に達したら、その 1週間後に最終用量を決定するために濃度を測定する。</p> |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。覚えておくべき用量と C/D 比は赤字表記。

- ^a これらの推奨事項は新たな知見が得られた際に更新される必要がある。
- ^b 投与開始前に正常であった CRP が上昇した場合、臨床医は感染症またはクロザピン誘発性炎症の可能性を考慮すべきである。両者ともクロザピン代謝減少と関連しているため、CRP が正常化するまでクロザピン増量を見合わせるのが良い。
- ^c 滴定中に可能であれば血圧と脈拍の起立性変化を測定する必要がある（付録の「看護師のためのクロザピン副作用スケール」を参照）。起立性異常または他の ADRs は滴定速度を低減すべき兆候である。発熱があった場合、滴定を止め、CRP を（可能ならトロポニンも）測定すべきである。
- ^d 朝か昼に全量の 1/3 を投与すると日中の ADRs の観察が可能になるが、夜間に全量を投与すると ADRs に気づきにくくなる。しかしながら、夜間に起立性変化が生じたとしても、患者が夜中に起き出さない限り、臨床的影響はほとんどない。アジア系の患者はクロザピンの代謝が遅く、クロザピンの半減期が長い。そのため夜間の 1 日 1 回投与はとても合理的な方法である。
- ^e 週末や看護師の人数が少ない時間帯には、大幅な増量を避ける。

補足 Box S10. アジア/アメリカ先住民系入院患者:平均的代謝の滴定^a

| |
|---|
| 投与前(一般的手順を確認) |
| <p>-予想治療用量: 175-300mg/日(予想クロザピン C/D 比: 2.1 から 1.3)</p> <p>-次回のクロザピン投与量を決定する際に、忍容性は鎮静と起立性低血圧で判断する。さらに、滴定の際に以下の2項目があれば増量を止めて同量を維持する:</p> <p>1) CRP が上昇した場合^b、CRP が正常化するまで増量を保留し、トロポニン測定を追加する。</p> <p>2) クロザピン濃度が当該週で規定された濃度を上回った場合。</p> |
| 第一週 |
| <p>-鎮静と起立性低血圧を避けるため、夜間に 12.5mg の初回投与を行う^c。</p> <p>-忍容できたら^c、1日 12.5mg ずつ増量、全量^dまたは約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第一週の終わりに 50mg/日 を目標とする。</p> |
| 第二週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は <105ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^c、1日 12.5mg ずつ増量、全量^dまたは約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第二週の終わりに 100mg/日 を目標とする。</p> |
| 第三週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は <210ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^c、1日 25mg の増量を 2 回、全量^dまたは約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第三週の終わりに 150mg/日 を目標とする。</p> |
| 第四週以降 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は <315ng/ml。</p> <p>-推奨目標有効量は女性非喫煙者の 175mg/日 と男性喫煙者の 300mg/日 の間である。</p> <p>-女性非喫煙患者の濃度が測定できるのなら、目標用量を決定するために 175mg/日に達した一週間後に測定する。</p> <p>-その他の者の増量: 毎回 1日 25/50mg の増量、1週間で >50mg の増量はしない。目標用量は 300mg/日 を超えない。目標用量に達したら、その 1週間後に最終用量を決定するために濃度を測定する。</p> |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。覚えておくべき用量と C/D 比は赤字表記。

^a これらの推奨事項は新たな知見が得られた際に更新される必要がある。

^b 投与開始前に正常であった CRP が上昇した場合、臨床医は感染症またはクロザピン誘発性炎症の可能性を考慮すべきである。両者ともクロザピン代謝減少と関連しているため、CRP が正常化するまでクロザピン増量を見合わせるのが良い。

^c 滴定中に可能であれば血圧と脈拍の起立性変化を測定する必要がある（付録の「看護師のためのクロザピン副作用スケール」を参照）。起立性異常または他の ADRs は滴定速度を低減すべき兆候である。発熱があった場合、滴定を止め、CRP を（可能ならトロポニンも）測定すべきである。

^d 朝か昼に全量の 1/3 を投与すると日中の ADRs の観察が可能になるが、夜間に全量を投与すると ADRs に気づきにくくなる。しかしながら、夜間に起立性変化が生じたとしても、患者が夜中に起き出さない限り、臨床的影響はほとんどない。アジア系の患者はクロザピンの代謝が遅く、クロザピンの半減期が長い。そのため夜間の 1 日 1 回投与はとても合理的な方法である。

^e 週末や看護師の人数が少ない時間帯には、大幅な増量を避ける。

補足 Box S11. ヨーロッパ/西アジア系入院患者^a:低代謝の滴定^b

| 投与前(一般的手順を確認) |
|---|
| <p>-予想治療用量: 100-200mg/日(予想クロザピン C/D 比: 3.5 から 1.75)</p> <p>-これは経口避妊薬またはバルプロ酸を服用しているか肥満の患者に適用される。</p> <p>-次回のクロザピン投与量を決定する際に、忍容性は鎮静と起立性低血圧で判断する。さらに、滴定の際に以下の 2 項目があれば増量を止めて同量を維持する:</p> <p>1) CRP が上昇した場合^c、CRP が正常化するまで増量を保留し、トロポニン測定を追加する。</p> <p>2) クロザピン濃度が当該週で規定された濃度を上回った場合。</p> |
| 第一週 |
| <p>-鎮静と起立性低血圧を避けるため、夜間に 12.5mg の初回投与を行う^c。</p> <p>-忍容できたら^d、1 日 12.5mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第一週の終わりに 50mg/日を目標とする。</p> |
| 第二週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<175ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^d、1 日 12.5mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第二週の終わりに 75mg/日を目標とする。</p> |
| 第三週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<263ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^d、1 日 25mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第三週の終わりに女性非喫煙者は 100mg/日、他者は 125mg/日を目標とする。</p> |
| 第四週以降 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<350ng/ml。</p> <p>-推奨目標有効量は女性非喫煙者の 100mg/日と男性喫煙者の 200mg/日の間である。</p> <p>-女性非喫煙患者の濃度が測定できるのなら、目標用量を決定するために 100mg/日に達した一週間後に測定する。</p> <p>-その他の者の増量: 1 日 25/50mg の増量、1 週間で>50mg の増量はしない。目標用量は 200mg/日を超えない。目標用量に達したら、その 1 週間後に最終用量を決定するために濃度を測定する。</p> |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。覚えておくべき用量と C/D 比は赤字表記。

- ª 西アジア系はパキスタンから西のアジア諸国を祖先とする人々である。この定義は遺伝子研究が進むにつれより明確に分類される必要がある。
- º これらの推奨事項は新たな知見が得られた際に更新される必要がある。
- º 投与開始前に正常であった CRP が上昇した場合、臨床医は感染症またはクロザピン誘発性炎症の可能性を考慮すべきである。両者ともクロザピン代謝減少と関連しているため、CRP が正常化するまでクロザピン増量を見合わせるのが良い。
- º 滴定中に可能であれば血圧と脈拍の起立性変化を測定する必要がある（付録の「看護師のためのクロザピン副作用スケール」を参照）。早朝に全量の 1/3 を投与すると午前中の ADRs の観察が可能になるが、夜間に全量を投与すると ADRs に気づきにくくなる。しかしながら、夜間に起立性変化が生じたとしても、患者が夜中に起き出さない限り、臨床的影響はほとんどない。起立性異常または他の ADRs は滴定速度を低減すべき兆候である。発熱があった場合、滴定を止め、CRP を（可能ならトロポニンも）測定すべきである。
- º 週末や看護師の人数が少ない時間帯には、大幅な増量を避ける。

補足 Box S12. ヨーロッパ/西アジア系入院患者^a:平均的代謝の滴定^b

| 投与前(一般的手順を確認) |
|---|
| <p>-予想治療用量: 250-400mg/日(予想クロザピン C/D 比: 1.4 から 0.88)</p> <p>-次回のクロザピン投与量を決定する際に、忍容性は鎮静と起立性低血圧で判断する。さらに、滴定の際に以下の2項目があれば増量を止めて同量を維持する:</p> <p>1) CRP が上昇した場合^c、CRP が正常化するまで増量を保留し、トロポニン測定を追加する。</p> <p>2) クロザピン濃度が当該週で規定された濃度を上回った場合。</p> |
| 第一週 |
| <p>-鎮静と起立性低血圧を避けるため、夜間に 25mg の初回投与を行う^d。</p> <p>-忍容できたら、1日 25mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第一週の終わりに 100mg/日を目標とする。</p> |
| 第二週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<140ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^d、1日 25mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第二週の終わりに 200mg/日を目標とする。</p> |
| 第三週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<280ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^d、1日 25/50mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^e。</p> <p>-第三週の終わりに女性非喫煙者は 250mg/日、他者は 300mg/日を目標とする。</p> |
| 第四週以降 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<350ng/ml。</p> <p>-推奨目標有効量は女性非喫煙者の 250mg/日と男性喫煙者の 400mg/日の間である。</p> <p>-女性非喫煙患者の濃度が測定できるのなら、目標用量を決定するために 250mg/日に達した一週間後に測定する。</p> <p>-その他の者の増量: 1日 25/50mg の増量、1週間で>50mg の増量はしない。目標用量は 400mg/日を超えない。目標用量に達したら、その 1週間後に最終用量を決定するために濃度を測定する。</p> |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。覚えておくべき用量と C/D 比は赤字表記。

^a 西アジア系はパキスタンから西のアジア諸国を祖先とする人々である。この定義は遺伝子研究が進むにつれより明確に分類される必要がある。

^b これらの推奨事項は新たな知見が得られた際に更新される必要がある。

◦投与開始前に正常であった CRP が上昇した場合、臨床医は感染症またはクロザピン誘発性炎症の可能性を考慮すべきである。両者ともクロザピン代謝減少と関連しているため、CRP が正常化するまでクロザピン増量を見合わせるのが良い。

◦滴定中に可能であれば血圧と脈拍の起立性変化を測定する必要がある（付録の「看護師のためのクロザピン副作用スケール」を参照）。早朝に全量の 1/3 を投与すると午前中の ADRs の観察が可能になるが、夜間に全量を投与すると ADRs に気づきにくくなる。しかしながら、夜間に起立性変化が生じたとしても、患者が夜中に起き出さない限り、臨床的影響はほとんどない。起立性異常または他の ADRs は滴定速度を低減すべき兆候である。発熱があった場合、滴定を止め、CRP を（可能ならトロポニンも）測定すべきである。

◦週末や看護師の人数が少ない時間帯には、大幅な増量を避ける。

補足 Box S13. 非アジア/非アメリカ先住民系米国人入院患者(さらなるデータが入手できるまで黒人患者にも適用):低代謝の滴定^a

| 投与前(一般的手順を確認) |
|--|
| <p>-アジア/アメリカ先住民系の入院患者は補足 Box S9 に従って治療する。この滴定はヨーロッパ系あるいはアフリカ系米国人入院患者用である。</p> <p>-予想治療用量: 150-300mg/日(予想クロザピン C/D 比: 2.33 から 1.17)</p> <p>-これは経口避妊薬またはバルプロ酸を服用しているか肥満の患者に適用される。</p> <p>-次回のクロザピン投与量を決定する際に、忍容性は鎮静と起立性低血圧で判断する。さらに、滴定の際に以下の 2 項目があれば増量を止めて同量を維持する:</p> <p>1) CRP が上昇した場合、CRP が正常化するまで増量を保留し、トロポニン測定を追加する。</p> <p>2) クロザピン濃度が当該週で規定された濃度を上回った場合。</p> |
| 第一週 |
| <p>-鎮静と起立性低血圧を避けるため、夜間に 12.5mg の初回投与を行う。</p> <p>-忍容できたら、1 日 12.5mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^d。</p> <p>-第一週の終わりに 50mg/日为目标とする。</p> |
| 第二週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<117ng/ml。</p> <p>-忍容できたら、1 日 25mg の増量を 2 回、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^d。</p> <p>-第二週の終わりに 100mg/日为目标とする。</p> |
| 第三週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<233ng/ml。</p> <p>-忍容できたら、1 日 25mg の増量を 2 回、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^d。</p> <p>-第三週の終わりに 150mg/日为目标とする。</p> |
| 第四週以降 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<291ng/ml。</p> <p>-推奨目標有効量は女性非喫煙者の 150mg/日と男性喫煙者の 300mg/日の間である。</p> <p>-女性非喫煙患者の濃度が測定できるのなら、目標用量を決定するために 150mg/日に達した一週間後に測定する。</p> <p>-その他の者の増量: 1 日 25/50mg の増量、1 週間で>50mg の増量はしない。目標用量は 300mg/日を超えない。目標用量に達したら、その 1 週間後に最終用量を決定するために濃度を測定する。</p> |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング;
WBC, 白血球。覚えておくべき用量と C/D 比は赤字表記。

^a これらの推奨事項は新たな知見が得られた際に更新される必要がある。

^b 投与開始前に正常であった CRP が上昇した場合、臨床医は感染症またはクロザピン誘発性炎症の可能性を考慮すべきである。両者ともクロザピン代謝減少と関連しているため、CRP が正常化するまでクロザピン増量を見合わせるのが良い。

^c 滴定中に可能であれば血圧と脈拍の起立性変化を測定する必要がある（付録の「看護師のためのクロザピン副作用スケール」を参照）。早朝に全量の 1/3 を投与すると午前中の ADRs の観察が可能になるが、夜間に全量を投与すると ADRs に気づきにくくなる。しかしながら、夜間に起立性変化が生じたとしても、患者が夜中に起き出さない限り、臨床的影響はほとんどない。起立性異常または他の ADRs は滴定速度を低減すべき兆候である。発熱があった場合、滴定を止め、CRP を（可能ならトロポニンも）測定すべきである。

^d 週末や看護師の人数が少ない時間帯には、大幅な増量を避ける。

補足 Box S14. 非アジア系/非アメリカ先住民系米国人入院患者(さらなるデータが入手できるまで黒人患者にも適用):平均的代謝の滴定^a

| 投与前(一般的手順を確認) |
|--|
| <p>-アジア/アメリカ先住民系の入院患者は補足 Box S10 に従って治療する。この滴定はヨーロッパ系あるいはアフリカ系米国人入院患者用である。</p> <p>-予想治療用量: 300-600mg/日(予想クロザピン C/D 比: 1.17 から 0.58)</p> <p>-次回のクロザピン投与量を決定する際に、忍容性は鎮静と起立性低血圧で判断する。さらに、滴定の際に以下の 2 項目があれば増量を止めて同量を維持する:</p> <p>1) CRP が上昇した場合^b、CRP が正常化するまで増量を保留し、トロポニン測定を追加する。</p> <p>2) クロザピン濃度が当該週で規定された濃度を上回った場合。</p> |
| 第一週 |
| <p>-鎮静と起立性低血圧を避けるため、夜間に 25mg の初回投与を行う^c。</p> <p>-忍容できたら、1 日 25mg ずつ増量、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^d。</p> <p>-第一週の終わりに 100mg/日を目標とする。</p> |
| 第二週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<117ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^e、1 日 50mg の増量を 2 回、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^d。</p> <p>-第二週の終わりに 200mg/日を目標とする。</p> |
| 第三週 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<234ng/ml。</p> <p>-忍容できたら^e、1 日 50mg の増量を 2 回、約 2/3 は夜間の投与を維持(週末の増量は避ける)^d。</p> <p>-第三週の終わりに 300mg/日を目標とする。</p> |
| 第四週以降 |
| <p>-WBC の他、可能なら CRP を測定。クロザピン濃度は<351ng/ml。</p> <p>-推奨目標有効量は女性非喫煙者の 300mg/日と男性喫煙者の 600mg/日の間である。</p> <p>-女性非喫煙患者の濃度が測定できるのなら、目標用量を決定するために 300mg/日に達した一週間後に測定する。</p> <p>-その他の者の増量: 1 日 25/100mg の増量。目標用量は 600mg/日を超えない。目標用量に達したら、その 1 週間後に最終用量を決定するために濃度を測定する。</p> |

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。覚えておくべき用量と C/D 比は赤字表記。

^a これらの推奨事項は新たな知見が得られた際に更新される必要がある。

^b 投与開始前に正常であった CRP が上昇した場合、臨床医は感染症またはクロザピン誘発性炎症の可能性を考慮すべきである。両者ともクロザピン代謝減少と関連しているため、CRP が正常化するまでクロザピン増量を見合わせるのが良い。

^c 滴定中に可能であれば血圧と脈拍の起立性変化を測定する必要がある（付録の「看護師のためのクロザピン副作用スケール」を参照）。早朝に全量の 1/3 を投与すると午前中の ADRs の観察が可能になるが、夜間に全量を投与すると ADRs に気づきにくくなる。しかしながら、夜間に起立性変化が生じたとしても、患者が夜中に起き出さない限り、臨床的影響はほとんどない。起立性異常または他の ADRs は滴定速度を低減すべき兆候である。発熱があった場合、滴定を止め、CRP を（可能ならトロポニンも）測定すべきである。

^d 週末や看護師の人数が少ない時間帯には、大幅な増量を避ける。

補足 Box S15. 6 通りの入院患者滴定前の一般的注意事項^a

| |
|--|
| 1. 各祖先グループにおけるより遅い滴定の適応 |
| -3つの各祖先グループにおいて経口避妊薬あるいはバルプロ酸を服用しているか、肥満患者はより遅い滴定を選択する。 |
| 2. 強力な誘導薬を避ける |
| -強力な CYP 誘導薬を服用している患者にクロザピンを推奨しない:リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール。安全ではあるものの、治療域に達するまで長い時間がかかる。今後の滴定ガイドラインでは強力な誘導薬を服用中の滴定を考慮する必要がある。 |
| 3. フルボキサミンを避ける |
| -フルボキサミン(強力な CYP 阻害薬)服用中の患者でクロザピンを開始しない。今後の滴定ガイドラインではフルボキサミン服用中のクロザピン滴定を考慮する必要がある。 |
| 4. ベンゾジアゼピン(可能なら中止) |
| -可能ならベンゾジアゼピンは中止する。虚脱あるいは呼吸停止がまれな事象として見られるため、使用を継続する場合は最初の2日間は注意する[47]。 |
| 5. 投与前の炎症を除外する |
| -投与前と投与後毎週 CRP と WBC を測定する。CRP が上昇していたらクロザピンを開始してはならない。CRP が繰り返し異常値を示したら、クロザピンを開始する前に診断されていない炎症を検索する。さらなる情報は補足 Box S16 参照のこと。 |
| 6. 滴定中の禁煙は避ける |
| -滴定中の禁煙を避けることを推奨する。禁煙により 350ng/ml に達するのに必要なクロザピンの量が変わるからである。 -入院時に病院の規定で禁煙となった場合、それ自体は問題ではないが、安全を期すためより低い用量で足りる非喫煙者用の滴定を利用する。入院中に滴定が終了してクロザピン用量が少なくとも 350ng/ml に必要な量を超えた場合において、退院後患者が喫煙を再開すると、2-4 週間後により高用量が必要となる(補足 Box S3 脚注 g 参照)。したがって可能であれば外来患者の TDM が必要となる。 |

CRP, C 反応性タンパク; TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。

^a オランダのガイドライン中の外来患者に対する推奨事項によれば(<https://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2021/04/clozapine-titration-scheme-for-inand-outpatients.docx>)、滴定速度を半分に減じるのが合理的である。同様に老年期あるいは薬力学的相互作用によりクロザピンのリスクを高める薬を服薬している患者では、より遅い滴定が必要である。

補足 Box S16. 滴定中の CRP モニタリング

| |
|--|
| 1. 理論的根拠 |
| <ul style="list-style-type: none"> • CRP モニタリングは世界中で利用できる安価な検査法である。 • CRP は特異性を欠いており炎症の存在を示す指標に過ぎないが、クロザピン滴定中に上昇したなら以下を除外する必要がある： <ul style="list-style-type: none"> ○ 患者のクロザピン代謝に対して速すぎる滴定に起因するクロザピン誘発性炎症 ○ 感染症、最多は上気道感染、の存在 • CRP異常は全身性炎症がサイトカイン放出を通じてクロザピン代謝を阻害する可能性を示唆する。 • 入手できる限られたデータによると、通常はCRP上昇がクロザピン誘発性炎症の最初の兆候であり、初期段階では唯一の異常ともなりうるため、CRPとWBCを毎週測定することを推奨する[120]。さらに、遺伝的クロザピン低代謝型は最小治療用量が低い傾向にあり(<100mg/日)、最初の一週間でさえ通常の滴定を忍容できないことが判明することがある。このような患者は初期からCRPが上昇しうる[118,119]。 |
| 2. 測定 |
| <ul style="list-style-type: none"> • CRPの測定技術と基準値は各検査室で異なる。それゆえ、臨床家は自分たちが通常使用している方法で利用することを推奨する。 |
| 3. クロザピン開始前のCRP上昇 |
| <ul style="list-style-type: none"> • クロザピン開始前の CRP 測定は、クロザピン代謝を阻害して比較的急速な滴定により二次的に加わる炎症を引き起こす可能性がある未診断の全身性炎症を有する患者で、クロザピンを始めることを回避するのに有用である。 • クロザピン開始前の CRP が異常であったなら[65]、投与開始前に炎症の原因を特定して対応すべきである。 • 関節リウマチやクローン病のような慢性炎症を有する患者に対してクロザピンを処方することには慎重さが求められる。それゆえ併用される薬(好中球減少と関連するものもある)とクロザピン用量低減のバランスを考慮して、繰り返し TDM を行う必要がある。 |

CRP, C 反応性タンパク; CYP, シトクロム P450; TDM, 薬物血中濃度モニタリング。

補足 Box S17. 補足図 S1 と S2 に記載されている症例の解釈

1. 潜在的クロザピン低代謝型(補足図 S1)

- 女性非喫煙者:中国漢民族遺伝的低代謝型[62](補足Box S19の2にある低代謝アジア系のCYP1A2対立遺伝子参照)。
- 補足図S1は300日を超える入院中に測定した17回のTDMが描かれている。これら17の値の平均クロザピンC/D比は3.91ng/ml/mg/日であり、90mg/日の最小クロザピン用量に対応する。
- 17の値にはC/D比で2.88から5.33ng/ml/mg/日まで、最小治療用量では66から121mg/日までの変動があった。これらの全ての用量は本患者がクロザピン低代謝型である可能性と矛盾しない。
- 本患者の治療維持量は100から175mg/日であった。
- 低代謝型のクロザピン半減期は通常の患者よりも遥かに長いと思われ、概算で約2倍(1日の代わりに2日)と見積った。つまり本患者では定常状態に達するまで10日を要した。実際に5日ルールでは定常状態に分類されたが10日ルールでは定常状態とみなされなかった2つの最小TDM値は、定常状態にはないことが示唆されたため除外された(補足図 S1脚注c)。

2. 肥満にも関わらず高用量が必要な患者(補足図S2)

- ヨーロッパ系米国人男性喫煙者[122]。本患者はバルプロ酸を服用しており、誘導薬の効果が非常に出やすかった(補足図 S2 脚注 b)。
- 本患者は肥満であったため、肥満そのものはクロザピン C/D 比の大幅な増加に寄与した可能性がある。
- 補足図 S2 は 50 週間の入院中に測定された 15 個の TDM が描かれている。これら 15 個の平均クロザピン C/D 比は 0.79ng/ml/mg/日であり、最小治療用量 443mg/日に対応する。
- 15 個の値から見積もると C/D 比で 0.62 から 0.99ng/ml/mg/日まで、最小治療用量では 373 から 565mg/日までの変動があった。
- 本患者は維持量として 400 から 800mg/日が処方され、700mg/日で退院時した。平均クロザピン C/D 比が 0.79ng/ml/mg/日の患者においては、700mg/日の用量で定常状態クロザピントラフ値は約 886ng/ml($700/0.79=886$)である。本患者は入院中に 1 日 10 本しかタバコを吸っていなかったが、退院後に喫煙本数は大幅に増加して 20 本以上に達することが予想された。非常に激しい暴力の既往があったため、血清クロザピン濃度の大幅な低下が懸念された。目標濃度は 350ng/ml ではなく、350ng/ml より上に余裕を持たせて 400 台から 500 台であった。400 台から 500 台を維持できれば、喫

煙量が増えたり、少々のお煙草があつたりしても濃度を 350ng/ml に維持できると思われた。

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CYP, シトクロム P450。

補足 Box S18. 国際クロザピン維持ガイドラインの将来的な必要性

| |
|---|
| 1. クロザピン濃度に関連するADRsの予防と治療 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 濃度に関連したADRsには唾液分泌過多、胃腸運動低下、不整脈、けいれんがある[21]。 • ADRsに対して多くの補助療法の研究が発表されたが、系統的研究は少なく、国によって施行のしやすさが大きく異なる。 • 特定のクロザピンADRsへの対処について国際的な専門家間で合意に達することは手間のかかる作業となるであろう。公表された研究、臨床経験、国際的な実現可能性のバランスが要求される。 |
| 2. 補助療法 |
| <ul style="list-style-type: none"> • クロザピンを増強するために多くの補助療法が研究されてきた： <ul style="list-style-type: none"> ○ 有効性 ○ 安全性 • 補助療法への対処について国際的な専門家間で合意に達することは手間のかかる作業となるであろう。公表された研究、臨床経験、国際的な実現可能性のバランスが要求される。 • たとえばフルボキサミンをクロザピンの減量や代謝性ADRsの治療に勧める専門家がいる。その一方で、フルボキサミンがクロザピン代謝を変化させる程度が予測できないため、その使用は滴定中よりも維持中の方が安全だと思われる。非常に限られたデータしかない中で、フルボキサミンを祖先グループに横断的に勧めることの複雑性については、これまで発表された論文では検討されていない。 |
| 3. ポイントオブケアデバイス |
| <ul style="list-style-type: none"> • 新規のポイントオブケアデバイスはTDMおよびWBCのモニタリングを促進する可能性がある[1]。 • 国によって異なる様々な機器が販売されているが[1]、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性はまだ十分に確立されていない。 • 国際ガイドラインでは世界的に見た費用と可用性について慎重にバランスをとる必要がある。 |

TDM, 薬物血中濃度モニタリング; WBC, 白血球。

補足 Box S19. 発展が望まれるクロザピン滴定の領域

| |
|--|
| 1. 児童思春期向けにこれら6通りの滴定を調整する ^a |
| 2. CYP1A2変異とエピジェネティックなメカニズムの研究はクロザピン低代謝型の同定に役立つ可能性がある。 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● クロザピン低代謝型は祖先、性別、喫煙状況を考慮して定義づけられる[88]。 ● 一部の低代謝型は(<10-15%)、フェノコンバージョンでは説明できず、遺伝的低代謝である[62,68]。通常用量に対する忍容性の欠如あるいは滴定中の原因不明のCRP上昇は低代謝型を示唆する所見かもしれない[118]。 ● エピジェネティックな変化はCYP1A2低代謝型と祖先による違いの一因かもしれない。 ● <u>ヨーロッパ系</u>:機能しないか非常に活性の低い2個のCYP1A2対立遺伝子が報告されている[124]: <ul style="list-style-type: none"> ○ CYP1A2*7(ヨーロッパ系の<0.1%。異種発現(2本の染色体のうち1本))を有するフランス人低代謝型は[125]、最小治療用量が81mg/日であった[88]。 ○ CYP1A2*6(ヨーロッパ系の0.9%)。公表されたクロザピン研究での記載はない。 ● <u>東アジア系</u>:機能しないあるいは活性が低い対立遺伝子(CYP1A2*8、CYP1A2*11、CYP1A2*15、CYP1A2*16)が日本人の1%未満で報告されたが[126,127]、クロザピン患者に関する研究はない。 |
| 3. 極めてまれな遺伝的クロザピン超高速代謝型の存在の解明 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 1998年にごくまれなクロザピン超高速代謝型[128]が報告されたが、遺伝子変異は同定されなかった。彼のクロザピンC/D比は0.17(最低治療用量2058mg/日に相当)であった[88]。 ● いくつかのクロザピン超高速代謝型の症例が報告されているが、著者らは怠薬あるいは強力阻害薬の同時服用の可能性を考慮していなかった^a[88]。 ● 核内受容体の遺伝的変異がクロザピン超高速代謝型の一因かもしれない[122]。 |
| 4. 他の祖先グループの滴定プランが必要となる可能性 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● <u>アフリカ系</u>:補足Box S4(セクション5)において、アフリカ系ではより多いクロザピン用量が必要なが示唆されている。今後の研究でこの仮説が支持されたら、新たに2組の滴定プランが必要となるかもしれない。 ● <u>オセアニア系</u>:現時点においてはヨーロッパ系の滴定プラン使用を推奨する。これが正しいか否か、今後の研究で確立する必要がある。現在の仮説が正しくなく、オセアニア系がアジア/アメリカ先住民系と同様の用量が求められている場合に備えて、CRPを非常に注意深く監視することがとても重要である。 |

- ヨーロッパ/西アジア系およびアジア/アメリカ先住民系が混合された祖先。最低用量であるアジア/アメリカ先住民系の滴定プランを利用するのがより安全である。

5. 最小治療用量に関する米国での研究の必要性(性別、喫煙、祖先による層別化後)

6. 一部患者では350ng/mlより高いか低い濃度がより適しているかもしれない

- より低濃度 二つの文献がより低いクロザピン濃度が有効である可能性を示唆している:
 - 米国の入院患者の二重盲検 RCT[129](1日2~3回で分割投与)、3つの範囲の濃度を比較(単回服薬の外来患者の濃度を推定するのは容易ではない)。中等度の濃度(200-300ng/ml)では高濃度(350-450ng/ml)と同等の効果があり、鎮静はより少なかった。
 - TRS の TDM 研究のレビューで Schulte は[130]、血中濃度が 350ng/ml 未満のうち 30%が治療に反応し、同濃度を超える 73%が治療に反応したと述べた^b。
- より高濃度 怠薬あるいは喫煙量増加が疑われる外来患者では、血中濃度の目標を400から500台にすれば、多少の減少の余地ができる。

7. TRSを除いた他の適応疾患のための最低治療用量および濃度に関する研究の必要性

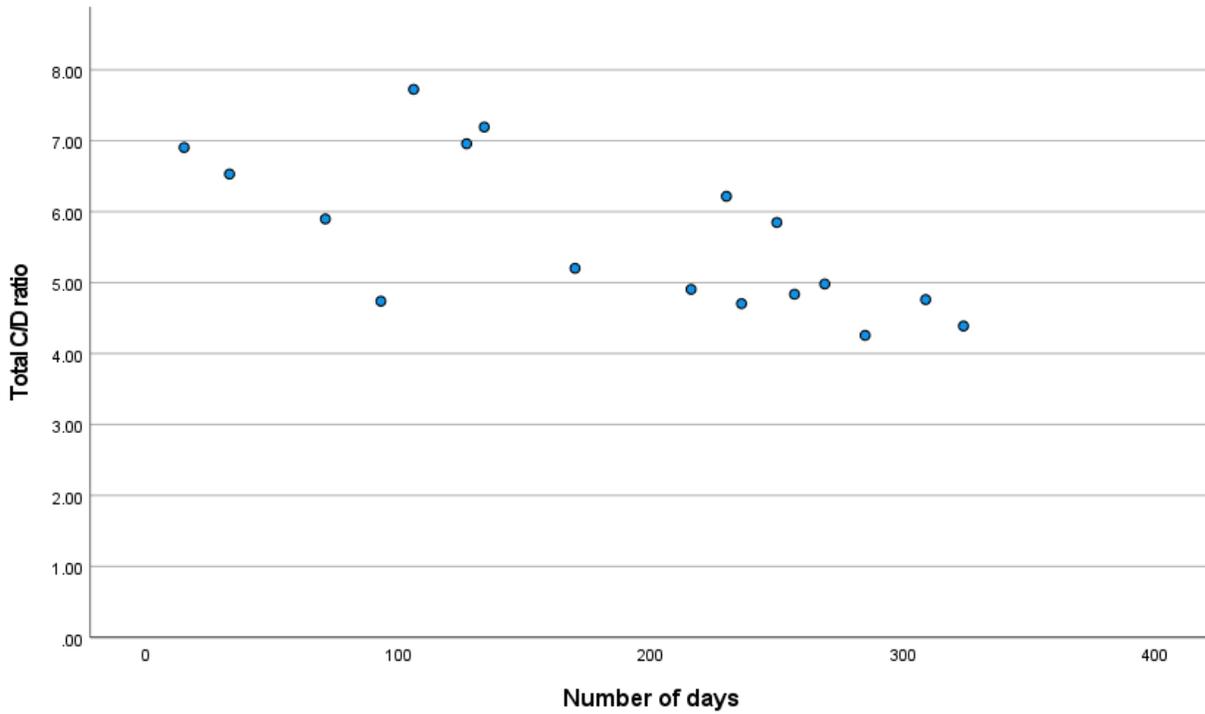
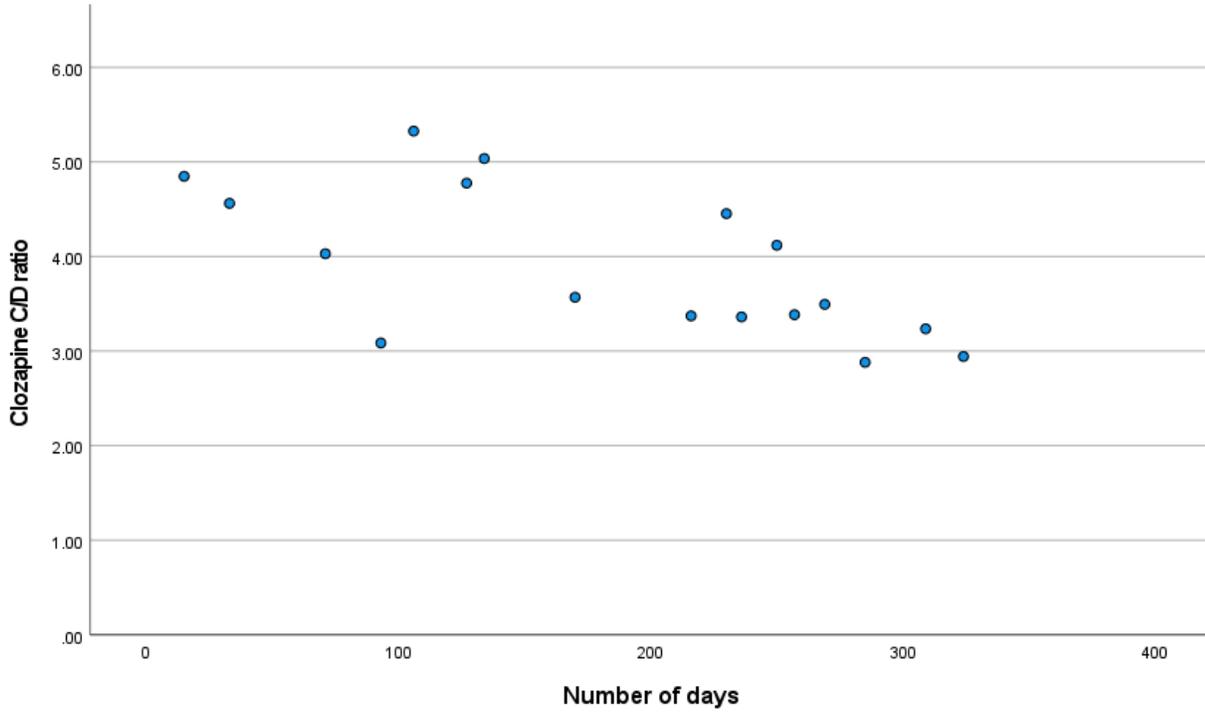
8. より幅広いクロザピン製剤の必要性

- 最小用量投与 ほとんどの国では最低用量の錠剤は25mgであり、通常は二つに分割して12.5mgからの投薬開始が可能となっている。薬剤師が6.25mgから提供できる国もある。アジア諸国では[81]、より少ない用量(6.25mg、5mg、10mg)が必要である。
- 信頼性に欠けるジェネリックの処方 いくつかの国では可用性の低いジェネリックが処方されている。しかしTDMなしでこれらについて知見を得るのは簡単ではない。

C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CYP, シトクロム P450; TRS, 治療抵抗性統合失調症。

^a 児童思春期におけるクロザピン研究には限界があり数が少ない。

^b Schulte[130]はまた、やや至らない点がある研究をまとめた。それらによると閾値 (350あるいは 400ng/ml) より低いと 8-38%が反応して、高いと 54-73%が反応した。

補足図 S1. TDM:アジア系クロザピン低代謝型^a(最低治療用量 90^bmg/日)^c

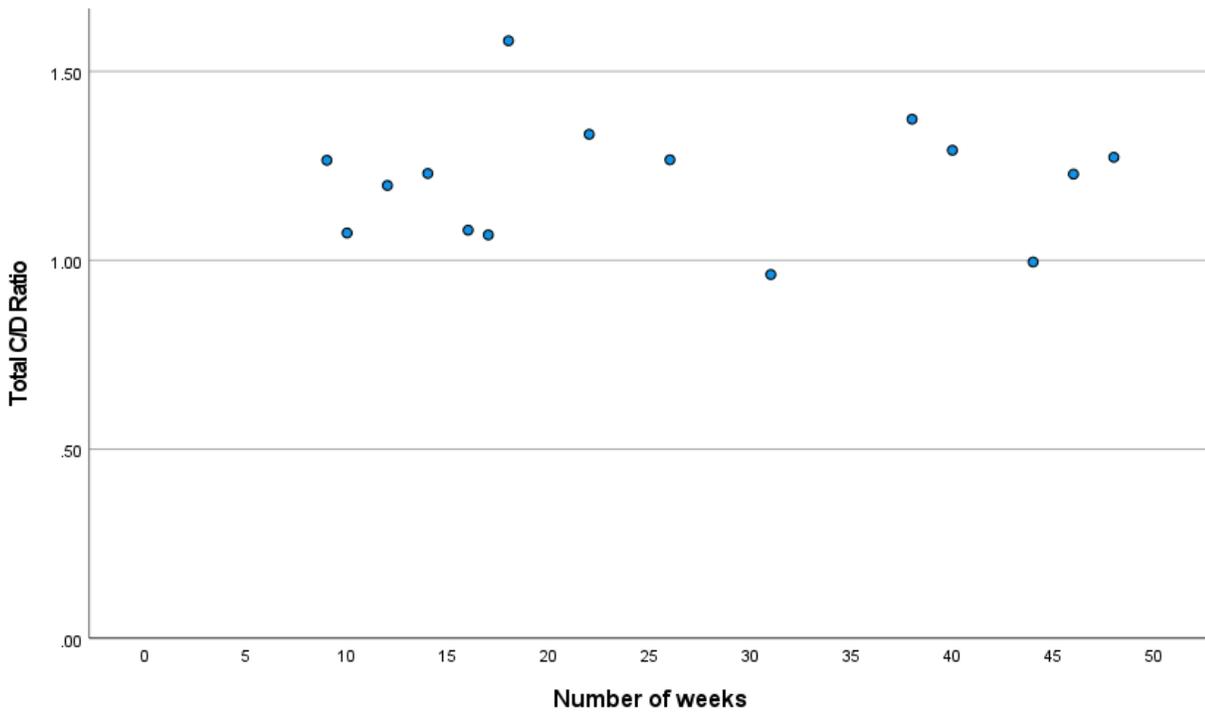
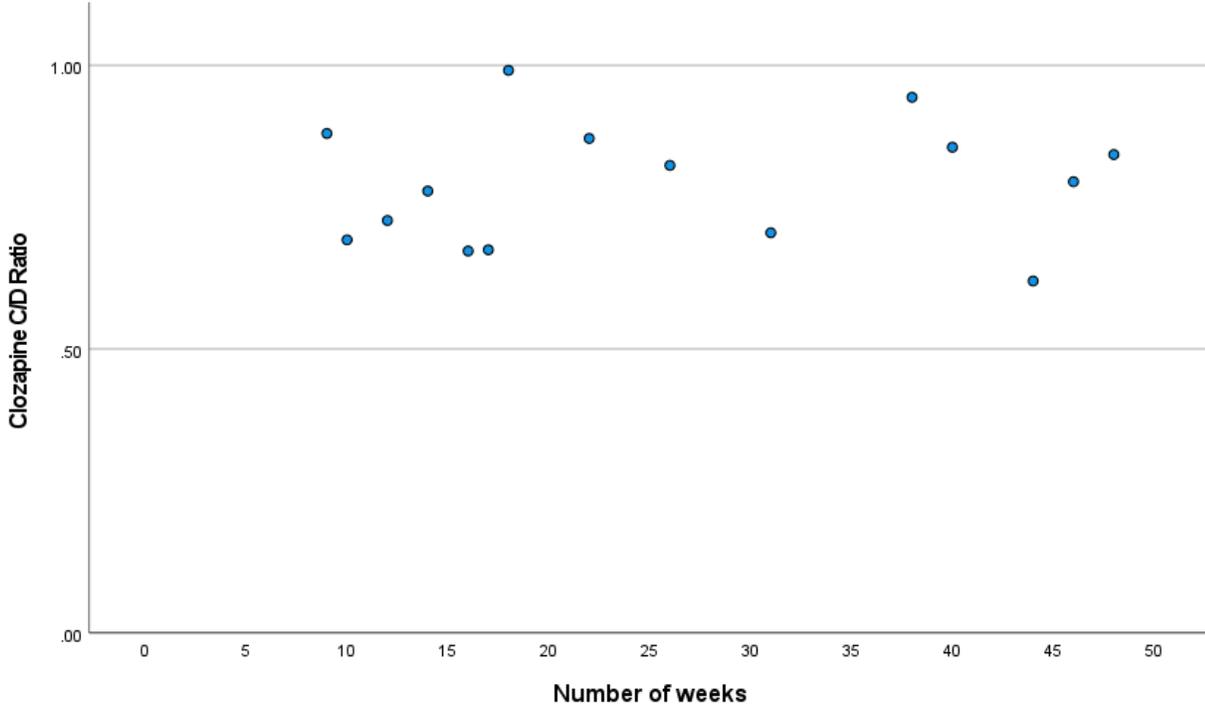
BMI, ボディマス指数; C/D 比, 血中濃度/投与用量比; CYP, シトクロム P450。

^a北京安定医院に入院した非喫煙中国人女性。年齢 53 歳、BMI 25.2、炎症なし、他の処方薬なし、カフェイン摂取なし。非常に低いクロザピン代謝と関連した未知の CYP1A2 遺伝子変異を疑う [62]。

^b350ng/ml の推定最低治療用量は 90mg/日であった。実際に 100-175mg/日が処方された。10 日間用量に変化がない時に測定したこれら 17 個の値から算出した C/D 比平均は 3.91、範囲は 2.88 から 5.33ng/ml/mg/day であった。この 3.91 という値から計算した最低治療用量は 90mg/日 ($350/3.91=90$) となり、最低治療用量は 66mg/日 ($350/5.33=66$) から 121mg/日 ($350/2.88=121$) となった。クロザピン濃度とノルクロザピン濃度を足した平均総 C/D 比は 5.65 で、4.26 から 7.73ng/ml/mg/day の範囲であった。

^c本患者にはこの図に記されていない二つの外れ値があった。188 日目のクロザピン C/D 比 2.28 (総クロザピン C/D 比 2.69) と 209 日目のクロザピン C/D 比 3.38 (総クロザピン C/D 比 4.00) である。これらは用量増加の数日後に測定されたため除去された。この外れ値は定常状態に達するまでの日数を 5 日として測定され、低代謝型にふさわしい日数 10 日ではなかった。クロザピン低代謝型には 10 日ルールの適用を推奨する。

補足図 S2. TDM:米国白人肥満男性^a(最低治療用量 443^bmg/日)^c



C/D 比, 血中濃度/投与用量比。

^a米国精神科病院に入院したヨーロッパ系の男性喫煙者。継続的にバルプロ酸と他の薬を服用していた。クロザピン治療中の年齢は 34 歳であった。喫煙は看護師により管理され 1 日 10 本、体重 102 キロ、BMI 32.2 であった。30 歳で入院した時の体重は 85 キロで、BMI 26.8 であった[116]。

^b350ng/ml の推定最低治療用量は 443mg/日であった。実際に 400-800mg/日が処方された。この図には 15 個の TDM が描かれている。一つあった感染時の値は図から省かれた。この 15 個の値から算出したクロザピン C/D 比は平均 0.79 で、0.62 から 0.99ng/ml/mg/day の範囲であった。この 0.79 という値から計算した最低治療用量は 443mg/日 ($350/0.79=443$) であったが、実際の最低治療用量は 353mg/日 ($350/0.99=353$) から 565mg/日 ($350/0.62=565$) とばらつきがあった。クロザピン濃度とノルクロザピン濃度を足した平均総 C/D 比は 1.21 で、0.96 から 1.58ng/ml/mg/day の範囲であった。特筆すべきは肥満であるにも関わらずクロザピン及び総 C/D 比が低かったことである。本患者はクロザピン開始時点で既に肥満であったが、肥満自体はクロザピン代謝を半減させたと推測している。肥満がなければこの患者の C/D 比は 0.40 と推計され、濃度 350ng/ml における推定用量は 875mg/日となる。本患者は誘導薬の効果が非常に出やすく、理論的用量よりも実際の量は少なかった[116]。

^cこの患者は激しい暴力の既往があり、クロザピン用量は、400 台から 500 台の濃度（クロザピン濃度の平均±標準偏差は 596 ± 146 ng/ml であった）から算出された。このことから退院時には、本患者が喫煙本数を増やしたり、少々怠薬したりしても、血清濃度は 350ng/ml を超えると思われた。退院時の用量は 700mg/日であった。

付録. 看護師のためのクロザピン副作用スケール

患者: _____

日時: _____

記載者: _____

部署: _____

A. 観察し、可能であれば患者に症状の有無を聞く（なし/ありをチェック）

| | なし | あり（あればコメント） |
|--|-------|-------------|
| 1. 感染症状/徴候（例：喉の痛み、咳、口内潰瘍、寒気、直腸の痛み/かゆみ、膣の痛み/かゆみ、頻尿/排尿痛） | | |
| 2. 唾液分泌過多 | | |
| 3. 眠気/鎮静 | | |
| 4. 落下 | | |
| 5. 膝の脱力 | | |
| 6. めまい | | |
| 7. 便秘 | | |
| 8. 尿失禁 | | |
| 9. その他（具体的に）： | | |
| B. 体温を記録: | 1 度目: | 再検: |

バイタルサインが異常を示したら、15分以内に再検し、Dの項目に記入。

| C. 脈拍と血圧を記録する: | 初回血圧 | 再検血圧 | 初回脈拍 | 再検脈拍 |
|----------------|------|------|------|------|
| 3分間座った後: | | | | |
| 2分間立った後: | | | | |

D. 再検後の異常: 1)なし/ありをチェック. 2)あれば医師に報告。

| | なし | あり（異常値を記載） |
|---------------------------------|----|------------|
| 1. 37.5度を超える体温 | | |
| 2. 収縮期血圧が90未満か150超 | | |
| 3. 拡張期血圧が60未満か100超 | | |
| 4. 座位から立位で収縮期血圧20か拡張期血圧10を超える低下 | | |
| 5. 脈拍が120超または60未満 | | |

APs, 抗精神病薬; C/D 比, 血中濃度/投与用量比; FLU, フルペンチキソール; OLA, オランザピン; PER, ペルフェナジン; QUE, クエチアピン。

^a 前述の 6 通りの滴定スケジュールのサマリーを 1 ページの表にまとめた。ここには訂正も含まれている。さらに重要なことは各祖先グループにおいて、より遅い滴定が必要で潜在的なクロザピン低代謝型となりうる 4 つの抗精神病薬 (OLA、QUE、PER、FLU) を追加したことである。

^b 黒人患者の滴定スケジュールは米国系から推定している。

^c 「他の低代謝型」は維持療法の中に低代謝を来たす要因 (肥満、バルプロ酸あるいは経口避妊薬の同時処方) が持続する患者を含む。

^d 第 4 週より前の濃度は定常状態ではない。毎回定常状態で濃度を測定すると滴定が遅くなる。これらの濃度は滴定が速すぎることを示す警告サインである。濃度は各グループのクロザピン C/D 比から推計した。

^e 他の性別・喫煙下位グループ (喫煙女性、非喫煙男性、喫煙男性) である。

^f 第四週目にクロザピンが目標量に達したら同時処方されていた他の抗精神病薬 (OLA、QUE、PER、FLU、その他) は中止できる。精神病症状の再発が危険である患者に対するより保守的な選択肢は、クロザピンが最低用量に達するまで待つことである。

^g これらの患者の第 4 週の最初の目標は 300mg/日で、定常状態のトラフ値を取得して、その特定の患者の最終用量を予測することである。定常状態の濃度が得られた後に、用量は耐性、濃度が判明するまでの時間、治療用量を得る緊急性、退院の必要性、に応じて 25、50、100mg の幅で増量できる。非常な高用量 (600mg/日) が必要な場合、週に 100mg を超えない範囲で増量するのが良いかも知れず、600mg に達するまで 6 週間かかる。しかし常に臨床的判断によりすべての側面のバランスを取ること重要である。さらに、患者が喫煙者であり禁煙の病院に入院している場合、患者が退院後に喫煙を開始したら 100-200mg/日の追加を検討する必要があるかもしれない。

^h トラフ値は1日のうちで最も濃度が低い値であり、通常はクロザピン服用前の早朝に測定される。定常状態とは薬剤の投与量を変更した後の血漿濃度における、吸収と排泄の平衡を指す。定常状態に達するまでは少なくとも5半減期を要する。平均的な患者ではクロザピンの定常状態を達成するために少なくとも5日が必要である (反復投与下でのクロザピンの半減期は約24時間であると仮定すると、24時間の5回は5日となる)。この表は定常状態に達するまで1週間としている。1週間というのは5日間よりも覚えやすく実用的である (多くの病院では週末に濃度を測定できない)。クロザピン低代謝型の中には、半減期が48時間で定常状態に達するまで2週間を要する者もいる。したがって定常状態まで1週間とするのは実用的な妥協の結果である。クロザピン低

代謝型においては、維持量に達して2週間後にさらに濃度測定をすることが賢明かもしれない。定常状態のトラフ値は、350 ng/mlに達するために必要な最小治療用量を推定するために使用される。本ガイドラインの補足表S5は、様々な濃度において最小治療用量を推定するのに有用である。

【文献】

1. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, et al. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 2020; 89: 200-204
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796
3. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, et al. Dose and safety concerns of clozapine: Worldwide package inserts need revisions. *Schizophr Res.* 2020; 216: 2-4
4. Nielsen J, Young C, Ifteni P, et al. D. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs* 2016; 30: 149-161
5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 216-229
6. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 385-392
7. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 199-210
8. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-951
9. Land R, Siskind D, McArdle P, et al. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 296-309
10. Masuda T, Misawa F, Takase M, et al. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 1052-1062
11. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 295-301

12. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull* 2019; 45: 315-329
13. Cho J, Hayes RD, Jewell A, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139: 237-247
14. van der Zalm Y, Foldager L, Termorshuizen F, et al. Clozapine and mortality: A comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 143: 216-226
15. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19: 61-68
16. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-627
17. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 136: 37-51
18. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91
19. Citrome L, Volavka J. Specific Anti-hostility effects of atypical antipsychotics in persons with schizophrenia: from clozapine to cariprazine. *Harv Rev Psychiatry* 2021; 29: 20-34
20. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9-62
21. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry*. 2020; 81:19cs13169
22. Williams RL. FDA position on product selection for "narrow therapeutic index" drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1630-1632.
23. Spina E, Hiemke C, de Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 407-422

24. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-1759
25. de Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Schizophr Bull* 2020; 46: 1-3
26. de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020; 19: 120-121
27. Rohde C, Siskind D, de Leon J, et al. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142: 78-86
28. Villasante-Tezanos AG, Rohde C, Nielsen J, et al. Pneumonia risk: approximately one-third is due to clozapine and two-thirds is due to treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142: 66-67
29. Schoretsanitis G, Ruan CJ, Rohde C, et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 24: 1-5
30. Vohra J. Sudden cardiac death in schizophrenia: a review. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 1427-1432
31. Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C, et al. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 140: 227-243
32. Myles N, Myles H, Xia S, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; 53: 403-412
33. Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol* 2018; 25: 22-28
34. Winckel K, Siskind D, Hollingworth S, et al. Clozapine-induced myocarditis: separating the wheat from the chaff. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 188
35. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust NZ J Psychiatry* 2011; 45: 458-465
36. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 2012; 141: 173

37. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, et al. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 863
38. West S, Rowbotham D, Xiong G, et al. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: a potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 46: 32-37
39. Cohen D. Clozapine and gastrointestinal hypomotility. *CNS Drugs* 2017; 31: 1083-1091
40. de Leon J, Schoretsanitis G, Kane JM, et al. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asians. *Asia Pac Psychiatry* 2020; 12: e12384
41. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 721-746
42. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44: 2247-2249
43. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 75
44. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD006633
45. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 611-620
46. Nielsen J, Correll CU, Manu P, et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 603-613
47. Sabaawi M, Singh NN, de Leon J. Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2006; 27: 309-336
48. Sandoz, Inc. CLOZAPINE tablet [Package insert]. Sandoz Inc. Princeton, NJ. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e503b3cd-574e-ed6a-c7ed-3368115f7f72> [accessed March 22 2021]
49. Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML, et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 471-473

50. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, et al. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 537-546
51. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, et al. Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 733-738
52. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, et al. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 1049-1053
53. Dobrinas M, Cornuz J, Oneda B, et al. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 117-125
54. Wagner E, McMahan L, Falkai P, et al. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142: 456-466
55. Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 823-832
56. Schoretsanitis G, Kane JM, Ruan CJ, et al. Comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12: 603-621
57. Chang WH, Lin SK, Lane HY, et al. Reversible metabolism of clozapine and clozapine N-oxide in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 723-739
58. de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 57-72
59. Loi CM, Smith DA, Dalvie D. Which metabolites circulate? *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 933-951
60. Schaber G, Stevens I, Gaertner HJ, et al. Pharmacokinetics of clozapine and its metabolites in psychiatric patients: Plasma protein binding and renal clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 453-459
61. Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J. Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT_{1C} receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1993; 245: 179-182
62. Ruan CJ, Zang YN, Wang CY, et al. Clozapine metabolism in East Asians and Caucasians: a pilot exploration of the prevalence of poor metabolizers and a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39: 135-144

63. Jerling M, Lindström L, Bondesson U, et al. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 368-374
64. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, et al. Clinically relevant interactions between atypical antipsychotics and anti-infective agents. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13: 439
65. Ruan CJ, Zang YN, Cheng YH, et al. Around 3% of 1,300 levels were elevated during infections in a retrospective review of 131 Beijing hospital in-patients with more than 24,000 days of clozapine treatment. *Psychother Psychosom* 2020; 89: 255
66. de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 491-493
67. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76: 178-184
68. Ruan CJ, Wang CY, Tang YL, et al. Exploring the prevalence of clozapine phenotypic poor metabolizers in 4 Asian samples: they ranged between 2% and 13. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39: 644-648
69. de Leon J. Future studies on the interaction between clozapine and valproic acid should aspire to include longitudinal designs and free valproate concentrations, and should consider that inducer and/or inhibitory effects may vary with time, the individual, and the auto-induction of valproic acid. *Ther Drug Monit* 2020; 42: 159-161
70. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999; 21:341-345
71. Wong JO, Leung SP, Mak T, et al. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 251-264
72. Diaz FJ, Santoro V, Spina E, et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 81-91
73. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, et al. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 50-56
74. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 758-763

75. Diaz FJ, Josiassen RC, de Leon J. The effect of body weight changes on total plasma clozapine concentrations determined by applying a statistical model to the data from a double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 442-446
76. Kuzin M, Haen E, Hiemke C, et al. Body mass index as a determinant of clozapine plasma concentrations: A pharmacokinetic-based hypothesis. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 273-278
77. Zarezadeh M, Saedisomeolia A, Shekarabi M, et al. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *Eur J Nutr* 2021; 60 :2905-2921
78. Moschny N, Hefner G, Grohmann R, et al. Therapeutic drug monitoring of second- and third-generation antipsychotic drugs-influence of smoking behavior and inflammation on pharmacokinetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14: 514
79. Clark SR, Warren NS, Kim G, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophr Res* 2018; 192: 50-56
80. Nielsen R, Akey JM, Jakobsson M, et al. Tracing the peopling of the world through genomics. *Nature* 2017; 541: 302-310
81. de Leon J, Rajkumar AP, Kaithi AR, et al. Do Asian patients require only half of the clozapine dose prescribed for Caucasians? A critical overview. *Indian J Psychol Med* 2020; 42: 4-10
82. Suhas S, Kumar V, Damodharan D, et al. Do Indian patients with schizophrenia need half the recommended clozapine dose to achieve therapeutic serum level? An exploratory study. *Schizophr Res* 2020; 222: 195-201
83. González-Esquivel DF, Jung-Cook H, Baptista T, et al. Amerindians may need clozapine dosing similar to that of Asians. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2021; 14:177-179
84. Menkes DB, Glue P, Gale C, et al. Steady-state clozapine and norclozapine pharmacokinetics in Maori and European patients. *EBioMedicine* 2018; 27: 134-137
85. Zang YN, Dong F, Li AN, et al. The impact of smoking, sex, infection, and comedication administration on oral olanzapine: a population pharmacokinetic model in Chinese psychiatric patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2021; 46: 353-37
86. Sathirakul K, Chan C, Teng L, et al. Olanzapine pharmacokinetics are similar in Chinese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 184-187
87. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 157-165

88. Ruan CJ, de Leon J. Is there a future for CYP1A2 pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? *Pharmacogenomics* 2020; 21: 369-373
89. The Dutch Pharmacogenomic Working Group. Pharmacogenomic recommendations, farmacogenetica-update, 2020. Available at: www.knmp.nl/ [accessed February 19 2021]
90. Dobrinas M, Cornuz J, Eap CB. Pharmacogenetics of CYP1A2 activity and inducibility in smokers and exsmokers. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23: 286-292
91. Jakobsen MI, Larsen JR, Svensson CK, et al. The significance of sampling time in therapeutic drug monitoring of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 159-169
92. Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, et al. European Caucasians may need lower minimum therapeutic clozapine doses than those customarily proposed. *J Clin Psychopharmacol* 2021; 41: 140-147
93. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, et al. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 70-78
94. Quiles C, Verdoux H. La clozapine. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Paris: Elsevier Masson SAS, 2020
95. Netherlands clozapine collaboration group [Internet]. Guideline for the use of clozapine. <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2013/07/Guideline-for-the-use-of-Clozapine-2013.pdf> [accessed March 14 2021]
96. Taylor DM, Barnes TRE, AH Young. *Maudsley prescribing guidelines in psychiatry* 13th edition. Hosboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2018
97. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 329-338
98. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324: 746-754
99. Citrome L. Schizophrenia life-threatening and life-saving treatment? *Curr Psychiatry* 2009; 8: 57-63
100. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6: 134-144

101. Marder SR, Yang YS. Chapter 25. Clozapine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, ed. *The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychopharmacology*. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2017: 623-648
102. Meyer JM, Stahl SM. *The clozapine handbook: Stahl's handbooks (Stahl's essential psychopharmacology handbooks)*. Cambridge: Cambridge University Press, 2020
103. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005; 46: 262-273
104. Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK, et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1744-1750
105. Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, et al. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1307-1312
106. Siskind D, Sidhu A, Cross J, et al. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry* 2020; 54: 467-481
107. Wang XQ, Lv B, Wang HF, et al. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999-2014. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 1005-1011
108. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 240-241
109. de Leon J, Tang YL, Baptista T, et al. Titrating clozapine amidst recommendations proposing high myocarditis risk and rapid titrations. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 242-243
110. Bandelow B, Degner D, Kreusch U, et al. Myocarditis under therapy with clozapine. *Schizophr Res* 1995; 17: 293-294
111. Pui-yin Chung J, Shiu-yin Chong C, Chung KF, et al. The incidence and characteristics of clozapine-induced fever in a local psychiatric unit in Hong Kong. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 857-862
112. Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, et al. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 25-29
113. Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, et al. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014; 166: 168-172

114. Aksoy Poyraz C, Turan Ş, Demirel ÖF, et al. Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 237-242
115. Lochhead JD, Nelson MA, Schneider AL. Risks and benefits of rapid clozapine titration. *Ment Illn* 2016; 8: 6457
116. Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med* 2016; 51: 104-115
117. Poyraz CA, Özdemir A, Sağlam NG, et al. Rapid clozapine titration in patients with treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2016; 87: 315-322
118. de Leon J, Rhee DW, Kondracke A, et al. Rapid titration and decreased clozapine clearance may help explain five cases of clozapine-induced myocarditis in a New York Hospital. *Psychosomatics* 2020; 61: 102-103
119. Danilewitz M, Rafizadeh R, Bousman CA. Successful clozapine rechallenge after suspected clozapine-associated myocarditis: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2021; 41: 218-220
120. Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: A narrative review. *Schizophr Res* 2019; 211: 1-9
121. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K, et al. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137: 47-53
122. Chopra N, Ruan CJ, McCollum B, et al. High doses of drugs extensively metabolized by CYP3A4 were needed to reach therapeutic concentrations in two patients taking inducers. *Rev Colomb Psiquiatr* 2020; 49: 84-95
123. Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD009555
124. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of Cytochrome P450 Alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 688-700
125. Allorge D, Chevalier D, Lo-Guidice JM, et al. Identification of a novel splice-site mutation in the CYP1A2 gene. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 341-344
126. Ito M, Katono Y, Oda A, et al. Functional characterization of 20 allelic variants of CYP1A2. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 30: 247-252

127. Soyama A, Saito Y, Hanioka N, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 24-33
128. Bender S, Eap CB. Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1048-1050
129. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1579-1584
130. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 607-618