▼クロザリル錠　［内］

【重要度】　【一般製剤名】クロザピン（U）　Clozapine　【分類】非定型抗精神病薬［MARTA］
【単位】▼25mg・▼100mg/錠
【常用量】初日 12.5mg，2 日目 25mg，3 日目以降は 25mg ずつ増量可能で 3 週間かけて 200mg/日まで増量，通常 200～400mg/日で使用し，最大 600mg/日
【用法】分 1～3，1 日量が 50mg を超える場合は分 2～3［入院して開始する］
【透析患者への投与方法】残腎機能がなければ減量の必要はないと思われる（5）【その他の報告】体内動態が変化する可能性があるので慎重投与（U）HD，PD，CRRT ともデータがなく提示できないためできれば他の薬剤を選択するが，使用するなら低用量から開始して注意してモニター（17）
【保存期 CKD 患者への投与方法】腎障害があれば慎重投与，重度の腎機能障害患者には腎機能が悪化するおそれがあるので禁忌（1）【その他の報告】体内動態が変化する可能性があるので慎重投与（U）減量の必要なし（17）
【特徴】D2 受容体との親和性は弱い 5-HT2A，D4，M1，α1，H1 受容体に対する親和性が高い．血球系の毒性が強い．
【主な副作用・毒性】無顆粒球症，心筋症，高血糖，悪性症候群，てんかん，ジストニア，血管浮腫，低血圧，肺塞栓，肝障害，イレウス，消化器症状など．中止時にはコリン作動性の離脱症状に注意．
【安全性に関する情報】無顆粒球症の発現には遺伝的因子が関与（Jann MW, et al: Clin Pharmacokinet 24: 161-76, 1993）下剤の併用が必要な例は半数にのぼる（Nakamura M, et al: Int Clin Psychopharmacol 2021 PMID: 33724255）抗コリン作用により認知機能低下が発現する可能性があり，burden を軽減させると改善（Pjevac M, et al: Front Psychiatry 2023 PMID: 37583839）分割投与の方が抗コリン作用による認知障害を軽減できるかもしれない（Ceppi MG, et al: J Am Med Dir Assoc 2023 PMID: 37573886）
【吸収】90～95%が吸収され，50%が初回通過効果を受ける（11）食事の影響を受けない（11）
【F】肝で 50%が初回通過効果を受け BA は 27±21%（1）ほぼ完全に吸収されるが，初回通過効果を受けるため 50～60%（U）27%（Cheng YF, et al: Eur J Clin Pharmacol 34: 445-9, 1988）
【tmax】3hr（1, Cheng YF, et al: Eur J Clin Pharmacol 34: 445-9, 1988）
【代謝】CYP3A4 と 1A2 で代謝（1）喫煙の影響［1A2］を受ける（1）代謝物は N-脱メチル体及び N-オキシド体で AUC0-24 はそれぞれ未変化体の 32%及び 9%（1）D2 および 5HT-2A 受容体親和性は，N-脱メチル体は未変化体と同程度，N-オキシド体は低い（1）主に CYP1A2 で代謝され，不活性体に変換され，2D6 の関与は低い（U）
【排泄】尿中回収率 49%［経口，144hr まで］，尿中未変化体排泄率は 0.5%（1）尿中に 50%が回収されるが未変化体はわずか（U）代謝物として尿中に回収（11）糞便中未変化体排泄率 2.2%（1）
【CL/F】53.3±29.3L/hr（1）250mL/min，肝抽出率 0.2（Cheng YF, et al: Eur J Clin Pharmacol 34: 445-9, 1988）8.7～53.3L/hr と個人差が大きい（Jann MW, et al: Clin Pharmacokinet 24: 161-76, 1993）
【t1/2】16hr（1）単回 8［4～12］hr，反復 12［4～66］hr（U）2 相性に消失し，β相 12hr（11）15.8 hr［5.8～33 hr］（Choc MG, et al: Pharm Res 4: 402-5, 1987）
【蛋白結合率】90.9%，アルブミンには 83.4%（1）95%（U,11）
【Vd】1.6±1.1L/kg（1）BBB を通過する（U）1.6L/kg（11）1.6～7.3L/kg（Jann MW, et al: Clin Pharmacokinet 24: 161-76, 1993）
【MW】326.82
【透析性】資料なし（1）除去されにくいと思われる（5）
【薬物動態】線形動態で，初回通過効果と全身クリアランスの相違が個人差の原因と考えられる（Choc MG, et al: Pharm Res 4: 402-5, 1987）ミカエリス・メンテン型（Choc MG, et al: Pharm Res 7: 347-51, 1990）喫煙者の血中濃度は，非喫煙者の 81.8%に低下［主に男性の影響］（Haring C, et al: Psychopharmacology (Berl) 99: S38-40, 1989）治療域の目安は 100～800ng/mL で治療抵抗性の場合の最小治療濃度は 350ng/mL と提案（Jann MW, et al: Clin Pharmacokinet 24: 161-76, 1993）治療抵抗性統合失調症では 350～420ng/mL を上回る濃度と効果が関連（Miller DD: Ann Clin Psychiatry 8: 99-109, 1996）
【O/W 係数】LogP＝0.86［1-オクタノール/buffer，pH7.0］（1）
【相互作用】CYP3A4，1A2 の阻害剤および誘導剤との相互作用あり（1）フルボキサミンによる CYP1A2 阻害，カルバマゼピンによる CYP3A4 誘導の影響を受ける（1）カフェインによる代謝阻害作用を受けるため併用注意（1）持効性抗精神病剤との併用禁忌（1）持効性抗精神病薬使用中の患者には投与禁忌（1）
【主な臨床報告】抗うつ薬追加時は，CYP 相互作用を考慮すれば有用（Verdoux H, et al: Schizophr Res 2023 PMID: 37852856）
【備考】使用に際してはクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS Clozaril Patient Monitoring Service）への登録が必要（1）
【更新日】20231023

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。
※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。