

인종에 기반한 용량 조절, C-Reactive Protein, 클로자핀 혈중 농도를 이용한 클로자핀의 안전한 적정을 위한 국제 성인용 지침서: 한국어 번역 및 임상 활용 사례

¹서울대학교병원 정신건강의학과, ²서울대학교 의과대학 정신건강의학교실, ³을지대학교병원 정신건강의학과
박정수^{1,2} · 강누리^{1,2} · 안용민^{1,2} · 김용식³ · 김세현^{1,2}

An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, C-Reactive Protein and Serum Clozapine Levels: Korean Translation and Its Clinical Application Cases

Jung Su Park, MD^{1,2}, Nuree Kang, MD^{1,2}, Yong Min Ahn, MD, PhD^{1,2},
Yong Sik Kim, MD, PhD³, and Se Hyun Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul,

²Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

³Department of Psychiatry, Eulji University Hospital, Seoul, Korea

Objectives: During the initial clozapine titration, it is crucial to monitor for inflammatory reactions to ensure safe and effective administration. Clozapine metabolism varies by ancestry, particularly among Asians, warranting lower dosage. Recently, Dr. De Leon introduced guidelines based on ancestral differences. We aimed to provide a Korean translation, focusing on illustrating the necessity through clinical cases.

Methods: The Korean translation of the guidelines, approved by Dr. De Leon, involved two psychiatrists who reviewed and revised each other's work. An additional board-certified psychiatrist conducted an independent review. We examined two clinical cases from our institution's database, where clozapine titration faced challenges due to fever and pneumonia, assessing guideline applicability.

Results: The guidelines recommend a target clozapine dose of 175–300 mg/day for Asians with average metabolism and a slower titration rate compared to other ancestries. In both cases, CRP elevation was detected either before or simultaneously with the onset of fever, with a concentration-to-dose ratio ranging from 3.06 to 6.97.

Conclusion: The initial clozapine titration process should consider metabolic differences by ancestry and monitor for inflammation. Further research is needed to optimize the titration process for Koreans, considering metabolic rates, usage patterns, and side effects. (Korean J Schizophr Res 2023;26:52-60)

Keywords: Ancestry; Clozapine; C-reactive protein; Metabolism; Titration.

서론

조현병 환자 중 약 1/3은 치료저항성이며¹⁾ 클로자핀은 치료

저항성 조현병 환자에게 가장 효과적인 항정신병약물이다.²⁾ 클로자핀은 항정신병약물 중 유일하게 자살행동을 줄여주는 효과가 있음을 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에게 승인 받았으며³⁾ 적대성과 공격성을 감소시키는 것으로도 입증되어 있어⁴⁾ 활용 범위가 매우 넓다. 하지만 많은 임상가들이 투약의 관리가 어렵고 위험하다는 이유로 클로자핀의 사용을 아직 어려워하고 있다.⁵⁾

1970년대 초 유럽에 처음 도입되었던 클로자핀은 무과립구 증으로 인한 사망 사례들이 잇따라 보고되면서 판매 중지되었다. 그러나 1988년 Kane 등⁶⁾이 임상시험을 통해 치료저항성 조현병 환자들에게 클로자핀이 월등한 치료 효과를 보인

Received: June 2, 2023 / Revised: August 31, 2023

Accepted: September 1, 2023

Address for correspondence: Se Hyun Kim, Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Deahak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: 02-2072-2302, Fax: 02-744-7241
E-mail: sh3491@snu.ac.kr

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료 기술 연구 개발 사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HI22C0108). 본 논문은 수록된 지침서의 번역은 원저의 교신 저자인 de Leon과 원저의 저작권을 가진 Thieme의 허가에 의하여 이루어진 것임.

다는 점을 입증하게 되면서 FDA는 클로자핀 환자 관리 시스템(Clozaril Patient Management System, CPMS) 하에 클로자핀의 사용을 다시 허가했고 이후 유럽 대륙, 영국, 캐나다, 호주, 일본 등에서도 클로자핀을 다시 사용하기 시작했다.

무과립구증에 대해서는 관리 시스템이 마련되었지만, 클로자핀을 안전하게 사용하려면 다른 약물유해반응들에도 여전히 주의를 기울여야 한다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의약품감시 데이터베이스인 VigiBase에 의하면 클로자핀을 사용한 환자들의 사망 원인에는 발생 빈도가 높은 순서대로 폐렴,⁷⁻¹⁰⁾ 심정지,^{11,12)} 무과립구증,^{13,14)} 심근염,¹⁵⁻¹⁷⁾ 변비,¹⁸⁻²⁰⁾ 부정맥,^{21,22)} 경련,^{21,23-25)} 실신²⁶⁻²⁸⁾ 등이 있다 (Supplementary Table 1 in the online-only Data Supplement). 이 데이터베이스에 따르면 1975년 이후 클로자핀 사용과 관련하여 무과립구증으로 인해 환자가 사망한 경우는 550 건뿐(사망원인 순서 상 3번째)이며, 상대사망률 또한 2%로 비교적 낮다. 따라서 무과립구증은 더 이상 클로자핀 사용과 연관된 사망의 주된 원인이라고 할 수 없다.

클로자핀의 부작용을 최소화하기 위해서는 적정(titration) 속도 및 용량을 개개인에 맞게 적용하는 것이 매우 중요하다. 클로자핀의 사용설명서(package insert)에는 약동학에 대한 고려가 반영되어 있지 않은데 1989년 미국에서 클로자핀이 승인될 당시에는 FDA가 약물의 사용을 승인할 때 약동학 연구 결과를 전혀 요구하지 않았기 때문이다.²⁹⁾ 약학이 발전함에 따라 FDA는 약동학 연구를 필수적으로 요구하기 시작했지만 이미 일반약품(generic drug)까지 출시되어 있었던 클로자핀에 대해서는 어느 제약회사도 약동학 연구 결과를 제시하지 않았다. 클로자핀을 안전하게 사용하려면 클로자핀의 사용설명서는 약동학에 대한 고려를 반영하도록 개정되어야 한다.

클로자핀의 혈중 농도에는 다양한 인자들이 영향을 미친다. 클로자핀은 사이토크롬 P450 1A2 (CYP1A2)에 의해 대사되기 때문에³⁰⁾ CYP1A2에 영향을 주는 인자는 클로자핀의 혈중 농도에도 영향을 줄 수 있다. 대표적으로 담배는 CYP1A2의 유도 인자이고 에스트로젠은 저해제이므로 클로자핀의 용량은 복용자의 성별과 흡연 여부에 따라 다르게 조절해야 한다.³¹⁾ 발프로산은 경우에 따라 CYP1A2의 유도 인자도 될 수 있고 저해제도 될 수 있지만 클로자핀을 안전하게 적정하기 위해서는 잠재적인 저해제로 간주하는 것이 좋다.³²⁾ 감염 등 전신에 염증이 발생했을 때 방출되는 사이토카인들은 CYP1A2의 저해제로서 작용하여 클로자핀의 혈중 농도를 높일 수 있다.³³⁾ 클로자핀은 지질 친화성이므로 지방 조직에 잘 축적되고 비만인 사람들에게서 클로자핀의 대사는 감소

하게 된다.³⁴⁾ 클로자핀의 대사 및 CYP1A2의 활성도는 인종에 따라 다른데 특히 아시아 인종과 미국 원주민들은 CYP1A2의 활성도가 낮기 때문에 다른 인종에 비해 클로자핀의 최소치료용량이 낮다.³⁵⁾

클로자핀의 용량을 각 개인에 맞게 설정하기 위해 최소 농도(trough conditions) 항정상태(steady-state) 치료약물농도 감시(therapeutic drug monitoring, TDM)를 활용할 수 있다. 클로자핀의 용량이 치료용량(therapeutic dosage)이면서 저해제/유도인자의 작용이 없을 때에 한해서 클로자핀의 용량과 혈중 농도 사이에 선형적인 관계가 형성된다. 클로자핀의 농도-용량 비(concentration-to-dose ratio, C/D비)는 각 개인에게서 비교적 일정하게 나타나는데 높은 C/D비는 대사 능력이 낮음을 의미하고 낮은 C/D비는 대사 능력이 높음을 의미한다. 대부분의 환자에서 클로자핀의 효과가 나타나기 위해 필요한 최소 혈중 농도가 일정하다고 가정할 수 있다면³⁶⁾ 인종, 성별, 흡연 여부 등 각 개인의 약동학적 특성에 따라 클로자핀의 용량과 적정속도를 조절할 수 있을 것이다.

본 논문에서는 클로자핀의 개인 맞춤형 적정법에 대하여 de Leon 등³⁷⁾이 2022년에 Pharmacopsychiatry 저널에 발표한 국제 성인용 지침서를 한국어로 번역하여 제시하였다. 아울러, 해당 지침서의 권고 사항과 실제 임상에서의 현황을 비교하기 위해 저자들이 재직 중인 병원에서 클로자핀의 혈중 농도 및 C-Reactive Protein (CRP)을 활용한 클로자핀의 적정법의 필요성을 보여주는 사례들을 함께 제시하였다.

방 법

클로자핀 적정법 지침서의 한글 번역

클로자핀의 개인 맞춤형 적정법에 대한 국제 성인용 지침서에는 인종에 기반한 6가지 개인 맞춤형 적정 속도와 용량 결정 방법이 기술되었다. 저자들은 지침서를 통해 클로자핀의 적정 과정에서 TDM을 이용하여 용량과 적정 속도를 결정하는 것과 CRP를 추적 관찰하는 것의 중요성을 강조했다. 지침서의 원저에는 클로자핀의 용량 및 적정 속도를 결정할 때 고려해야 할 요인들에 대한 고찰이 포함되어 있다. 본 논문의 서론에서는 지침서의 내용을 설명하기 위해 필요한 부분을 선별하여 번역하였고, 지침서의 내용은 원저를 번역하여 기술하였다. 지침서의 한국어 번역 작업은 Pharmacopsychiatry 저널과 원저 논문의 교신 저자인 de Leon의 승인을 받은 후, 정신건강의학과 전문의 1명과 전공의 1명이 각각 번역을 수행하고 상호 검토하여서 수정하였다. 이후 추가적으로 정신건강의학과 전문의 1명이 독립적으로 검토를 수행한 후 완료하였다.

본 번역에 참여한 정신건강의학과 전문의들은 클로자핀 임상 처방 관련 전문가들이며, 최종 검토를 수행한 본 논문의 책임 저자는 de Leon (2022)의 영문 지침서 개발 과정 및 논문 발표에 참여하였다. 이와 같이 클로자핀 처방 임상 전문성에 기반하여 지침서의 한국어 번역을 수행하였다.

클로자핀 적정 사례

저자들은 저자 소속 병원 정신건강의학과에 입원하여 클로자핀 투약을 시작한 조현병 및 조현정동장애 환자 중에서 적정 기간 중 동반된 발열, 폐렴으로 인해 클로자핀 증량에 어려움이 있었던 2개의 사례를 선별하였다. 서울대학교병원 임상시험심사위원회에 증례 보고에 대한 승인을 받았다(IRB No. 2308-149-1459).

결 과

지침서의 한국어 번역

입원환자를 위한 6가지 개인 맞춤형 클로자핀 적정법

클로자핀을 안전하게 사용하기 위해서는 인종적 차이를 고려하여 적절한 속도의 개인 맞춤형 적정법을 적용하는 것이 중요하다. 본 지침서에는 각 인종별로 대사 능력의 정도에 따라 구분한 6가지 개인 맞춤형 적정 스케줄을 제안한다: 1) 아시아 인종 혹은 미국 원주민 중 클로자핀 저대사자(Supplementary Table 2 in the online-only Data Supplement), 2) 아시아 인종 혹은 미국 원주민 중 클로자핀 평균대사자(Supplementary Table 3 in the online-only Data Supplement), 3) 유럽/서부 아시아 인종 중 클로자핀 저대사자(Supplementary Table 4 in the online-only Data Supplement), 4) 유럽/서부 아시아 인종 중 클로자핀 평균대사자(Supplementary Table 5 in the online-only Data Supplement), 5) 아시아 인종이나 미국 원주민을 제외한 다른 인종의 미국인 중 클로자핀 저대사자(Supplementary Table 6 in the online-only Data Supplement), 6) 아시아 인종이나 미국 원주민을 제외한 다른 인종의 미국인 중 클로자핀 평균대사자(Supplementary Table 7 in the online-only Data Supplement).

6가지 적정 스케줄의 공통적인 고려사항

클로자핀을 적정할 때 인종에 상관없이 공통적으로 고려해야 할 기본적인 사항들이 있다(Supplementary Table 8 in the online-only Data Supplement). Supplementary Table 8에는 적정의 속도를 늦춰야 하는 경우(저대사자의 스케줄을 적용

해야 하는 경우: 경구피임제나 발프로산을 복용하고 있거나 비만인 환자)와 사용을 삼가야 하는 강한 유도인자(리팜핀, 페니토인, 페노바비탈), 벤조다이아제핀 중단의 권고²⁸⁾ 등이 포함되어 있다. 클로자핀은 주로 환자가 입원했을 때 처음으로 투약이 이루어지므로 본 지침서는 입원환자의 경우에 초점을 두었다.

적정 중 CRP의 측정

첫 4주간 백혈구(white blood cell, WBC) 수를 측정할 때 CRP를 함께 측정해야 하며(Supplementary Table 9 in the online-only Data Supplement),^{35,38-40)} 가능하다면 troponin도 함께 측정하는 게 좋다. 적정 과정 중 CRP의 상승이 처음으로 확인되는 경우, 염증, 특히 상기도 감염이 동반되었는지 확인하고 적정 속도가 너무 빠른 것은 아닌지 검토해야 한다. 추적 검사에서도 CRP와 troponin이 정상화되지 않을 경우에는 클로자핀을 감량하거나 중단하기를 고려해야 한다.

적정 중 클로자핀 TDM

Supplementary Table 2-7 (in the online-only Data Supplement)의 스케줄에는 적정 2주차, 3주차, 4주차의 첫날 아침에 비항정상태(non-steady-state)에서 측정한 TDM 결과의 대략적인 예측치가 제시되어 있다. 클로자핀 TDM은 결과가 보고되는 데에 수 일이 소요되기 때문에 즉각적인 처치를 위해 활용하기는 어려우나 복잡한 사례들을 후향적으로 해석할 때 도움이 될 수 있다.

적정 4주차에 목표 용량에 도달했다면 5일 이상 같은 용량을 유지하여 항정상태에 도달했을 때에 최소 농도의 TDM을 측정하는 것이 중요하다. 치료용량에서 클로자핀의 용량과 혈중 농도 사이에는 선형적인 관계가 형성되고, 염증 혹은 연관된 환경적 요인의 방해만 없다면 클로자핀의 C/D비도 비교적 일정하다. TDM을 여러 번 시행하는 것이 제한적인 상황이라면 적정 4주차에 1회의 TDM을 시행하여 그 결과를 최소 치료용량을 예측하는 데 사용할 수 있다. Supplementary Table 10 (in the online-only Data Supplement)에는 서로 다른 용량의 클로자핀을 사용했을 때 TDM 결과의 예시와 최소 치료용량을 예측하는 방법이 제시되어 있다.

클로자핀의 대사는 교란 요인의 영향을 받아 크게 변할 수 있다. 모든 교란 요인이 안정적인 상태를 가정하더라도 1회의 최소 농도 항정상태 TDM으로는 클로자핀 C/D비의 대략적인 예측치만을 알 수 있다. 반면에, 교란 요인이 안정적인 상태에서 적어도 5회 이상 반복하여 최소 농도 항정상태 TDM을 측정하고 클로자핀 C/D비를 계산할 수 있다면 더욱 정확

하게 치료용량을 예측할 수 있다.

클로자핀 적정의 실제 사례

사례 1: 조현정동장애, 여자/20세

환자는 17세에 환청과 피해망상이 시작됐고, 우울감, 무가치감, 자살사고를 경험하여 정신건강의학과를 방문해 약물 치료를 시작하였다. 치료 시작 후 3년간 퀘티아핀, 올란자핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 아리피프라졸 등 다양한 항정신병 약물을 복용하였지만 환청, 피해망상 및 기분불안이 지속되어, 클로자핀 투약을 시작하기 위해 입원하였다. 입원 2일차부터 일일용량 12.5 mg으로 클로자핀 복용을 시작하였으며, 이후 매일 12.5 mg씩 증량되어 입원 6일차 62.5 mg/day에 도달하였다. 해당일 WBC 수와 함께 CRP 검사를 시행하였고 0.87 mg/dL로 경한 상승 소견이 확인되었다.

입원 7일차 38.2°C의 발열과 기침이 발생하였으며, CRP는 3.93 mg/dL로 상승 소견이 있었으며 흉부 X선 검사 상 이상은 없었다. 해열제 투약 후 체온은 정상화되었다. 이후 클로자핀을 50 mg/day로 감량하여 유지하다가, 다시 하루에 12.5 mg씩 증량하여 입원 14일차 클로자핀 일일 용량은 100 mg이 되었다.

입원 15일차, 38.1°C의 발열과 호흡곤란이 발생했으며, 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT) 검사 상 양측 폐의 다발성 결절과 흉막 삼출이 동반된 폐렴 소견이 발견되었다. 당시 CRP의 상승(8.42 mg/dL)이 있었다. 항생제(레보

플록사신) 투여를 시작하였으며, 클로자핀은 50 mg/day로 감량하였다. 당시 클로자핀 혈중 농도는 348.4 ng/mL (C/D비=6.97)로 확인되었다. 입원 17일차부터 클로자핀 일일용량을 25 mg으로 감량하여 이후 유지하였다. 입원 24일차 이후 체온이 정상화되었으며, 당시 클로자핀의 혈중 농도는 146.2 ng/mL (C/D비=5.85)로 확인되었다. 신체징후 안정화 후 클로자핀을 50 mg/day로 증량한 뒤 유지하였다. 입원 32일차에 퇴원하였으며, 당시에 CRP의 상승(7.82 mg/dL)이 지속되었다. 퇴원 1주후 외래에서 확인한 CRP는 1.28 mg/dL로 감소되었다. 그림 1에는 사례 1 환자의 클로자핀 용량, CRP, 발열 여부를 표기해 두었다.

사례 2: 조현병, 여자/21세

환자는 18세에 환청이 시작됐고 공격적인 행동을 보여 정신건강의학과에 방문해 약물 치료를 시작하였다. 치료 시작 후 3년간 아리피프라졸, 아미선프라이드, 팔리페리돈, 지프라시돈 등의 항정신병약물을 사용해보았지만 환청, 피해망상, 와해된 행동, 공격성이 지속되어 클로자핀 투약을 시작하기 위해 입원했다. 초기 검사 상 CRP는 정상 범위(0.50 mg/dL)임이 확인되었다. 입원 2일차부터 일일용량 12.5 mg으로 클로자핀 복용을 시작하였으며, 이후 주말을 제외하고 매일 12.5 mg씩 증량하여 입원 19일차에 클로자핀 일일용량은 200 mg이 되었고 활력징후는 안정적이었다. 175 mg/day로 3일간 복용한 뒤 입원 18일차에 측정한 클로자핀 혈중 농도는 535.2 ng/mL (C/D비=3.06)였다.

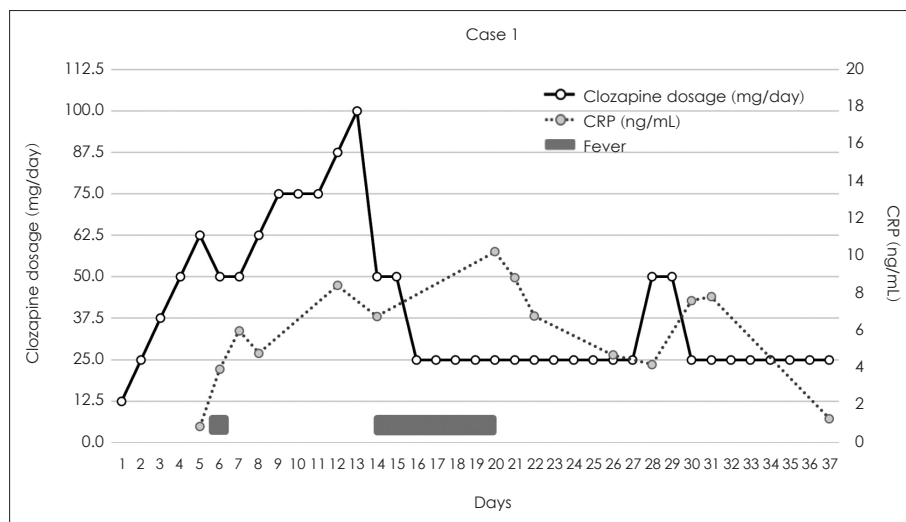


Fig. 1. Changes in Clozapine Dosage, C-reactive Protein (CRP) Levels, and Fever in Case 1 Patient. This graph represents the dosage of clozapine administered to the patient and the corresponding levels of C-reactive protein (CRP) from the initial day of hospitalization to the first outpatient visit following discharge. The solid line represents the dosage of clozapine, while the dotted line represents the CRP levels. The gray rectangles indicate the days on which fever with a temperature of 37.5°C or higher was observed at least once.

입원 20일차 38.0°C의 발열이 발생했고 CRP는 3.81 mg/dL로 상승했다. 입원 24일차까지 매일 발열이 반복되었고 구토와 설사가 한 번씩 동반되었다. 입원 25일차 체온은 정상화되었고 다른 이상 신체징후는 없었지만 CRP가 4.24 mg/dL로 상승 소견이 지속되어 클로자핀을 150 mg/day로 감량하였다. 입원 29일차까지 CRP는 2.49 mg/dL로 감소되었고 입원 32일차에 퇴원하였다.

환자는 퇴원 후 미열과 복통을 지속적으로 호소했다. 퇴원 23일 후 CRP가 14.4 mg/dL, 퇴원 30일 후 CRP가 19.87 mg/dL로 크게 증가했고 이에 클로자핀을 빠르게 감량하여 완전히 중단한 뒤 재입원하였다.

입원 1일차 38.4°C의 발열이 발생했고 CRP 상승 소견(15.7 mg/dL)이 지속되었다. 요로감염 발생을 의심하여 경험적 항생제(시프로플록사신)를 투여하기 시작했지만 입원 2일차에 시행한 소변배양검사와 혈액배양검사에서 세균은 동정되지 않았다. 입원 3일차 클로자핀을 25 mg/day로 다시 투약하기 시작했고 다음 날 37.5 mg/day까지 증량하였다. 감염내과 진료 결과 감염의 증거가 뚜렷하지 않아 항생제의 투여를 중단했고, 클로자핀-유발 염증의 가능성이 높다고 판단되어 클로자핀이 체내에서 충분히 제거될 때까지 투약을 완전히 중단할 것을 계획하였다. 입원 10일차까지 매일 38.0°C 이상의 발열이 발생했고, 입원 11일차 이후 체온은 정상 범위로 회복되었다. 입원 13일차 CRP는 3.73 mg/dL까지 안정되었고 클로자핀을 12.5 mg/day로 다시 투약하기 시작했다. 입원 16일차 클로자핀을 25 mg/day로 증량하자 입원 17일차에 미열이 다시 나타났다. 입원 18일차 클로자핀을 12.5 mg/day로 다시 감량하여 체온은 정상으로 회복되었고 입원 22일차에 퇴원했다. 그림 2에는 사례 2 환자의 클로자핀 용량, CRP, 발열 여부를 표기해 두었다.

고 찰

본 논문에서는 de Leon 등(2022)이 클로자핀을 안전하게 사용하기 위해 입원환자를 대상으로 제안한 6가지 개인 맞춤형 적정 스케줄과 추적 관찰 방법에 대한 국제 성인용 지침서를 한국어로 번역하여 제시했다. 6가지 개인 맞춤형 적정 스케줄은 인종, 성별, 흡연, 병용 약물, 비만 등의 요인이 클로자핀 대사에 미치는 영향을 고려하여 작성되었다. 지침서에서는 클로자핀을 적정하는 첫 4주간 WBC 수와 함께 CRP를 측정할 것을 권고하며, CRP가 상승할 경우 동반된 감염의 가능성을 배제하고 적정 속도를 늦출 것을 강조한다. 충분한 자원이 있는 국가에서는 troponin도 함께 측정하는 것이 좋고 추적

결과 CRP와 troponin이 정상화되지 않는다면 클로자핀을 감량하거나 중단하기를 고려해야 한다. 클로자핀은 치료용량으로 사용 시 용량과 혈중 농도 사이에 선형적인 관계가 형성된다. 만약 TDM을 여러 차례 시행하는 것이 제한적인 경우라면, 목표 용량에 도달하는 적정 4주차에 TDM을 1회 시행하고 그 결과를 이용해 최소치료용량을 예측할 수 있다. TDM을 여러 차례 시행할 수 있는 여건이 된다면, 교란 요인이 안정적인 상태에서 최소 농도 항정상태 TDM을 5회 이상 반복하여 클로자핀의 C/D비를 계산하고 이를 이용해 더욱 정확하게 치료용량을 예측할 수 있다.

클로자핀의 좁은 치료용량범위(therapeutic window)

전문가들은 클로자핀의 혈중 농도를 측정하고 치료참고범위(therapeutic reference range)와 치료지수(therapeutic index)를 고려하여 클로자핀의 용량을 조절할 것을 권고한다.³⁶⁾ 항정상태의 최저 혈중 농도를 기준으로 할 때 클로자핀의 치료적 유효 혈중 농도는 350–600 ng/mL이고, 치료지수는 1.7 (600/350=1.7)이다. 클로자핀의 치료지수는 항정신병 약물 중 가장 낮으며^{36,41,42)} 용량 의존성 약물유해반응을 유발할 가능성이 가장 높을 수 있다 (Supplementary Table 11 in the online-only Data Supplement).⁴³⁾

클로자핀 적정 속도의 중요성

클로자핀의 복용을 시작했을 때 적정의 속도는 초기 클로자핀에 의한 부작용 발현에 큰 영향을 준다. 클로자핀을 느린 속도로 적정하는 유럽의 많은 국가들에서는 심근염 발생률이 현저히 낮은 것으로 보고되었다.⁴⁴⁾ 반면 클로자핀을 빠른 속도로 적정하는 호주의 경우, 전세계의 클로자핀-유발 심근염 중 절반 이상이 호주에서 발생한 것으로 나타날 정도로⁴⁵⁾ 발생률이 높다. 또한 클로자핀을 빠르게 적정할 경우 진정, 침의 과도한 분비, 삼킴 곤란 등이 발생해 흡인성 폐렴의 위험이 높아질 수 있다. 덴마크에서는 클로자핀을 처방 받은 환자 중 일부가 첫 2개월 안에 폐렴으로 사망한 사례들이 보고되었고⁴⁶⁾ 클로자핀 투약 환자의 연간 폐렴 발생률은 2.1%로 높았다.⁹⁾ 로마니아에서도 클로자핀을 빠른 속도로 적정했을 때 첫 2주 만에 폐렴의 발생률이 2.3%로 높았다.⁴⁷⁾

임상 현황과 지침서 간 비교의 필요성

많은 연구 결과, 치료 저항성 조현병 환자에서 클로자핀이 효과를 나타내기 위해서는 최소 350 ng/mL 이상의 혈중 농도가 필요하다는 사실이 입증되었다.³⁶⁾ 그러나 실제 임상에서는 클로자핀의 혈중 농도를 측정하는 것이 어려운 경우가 많

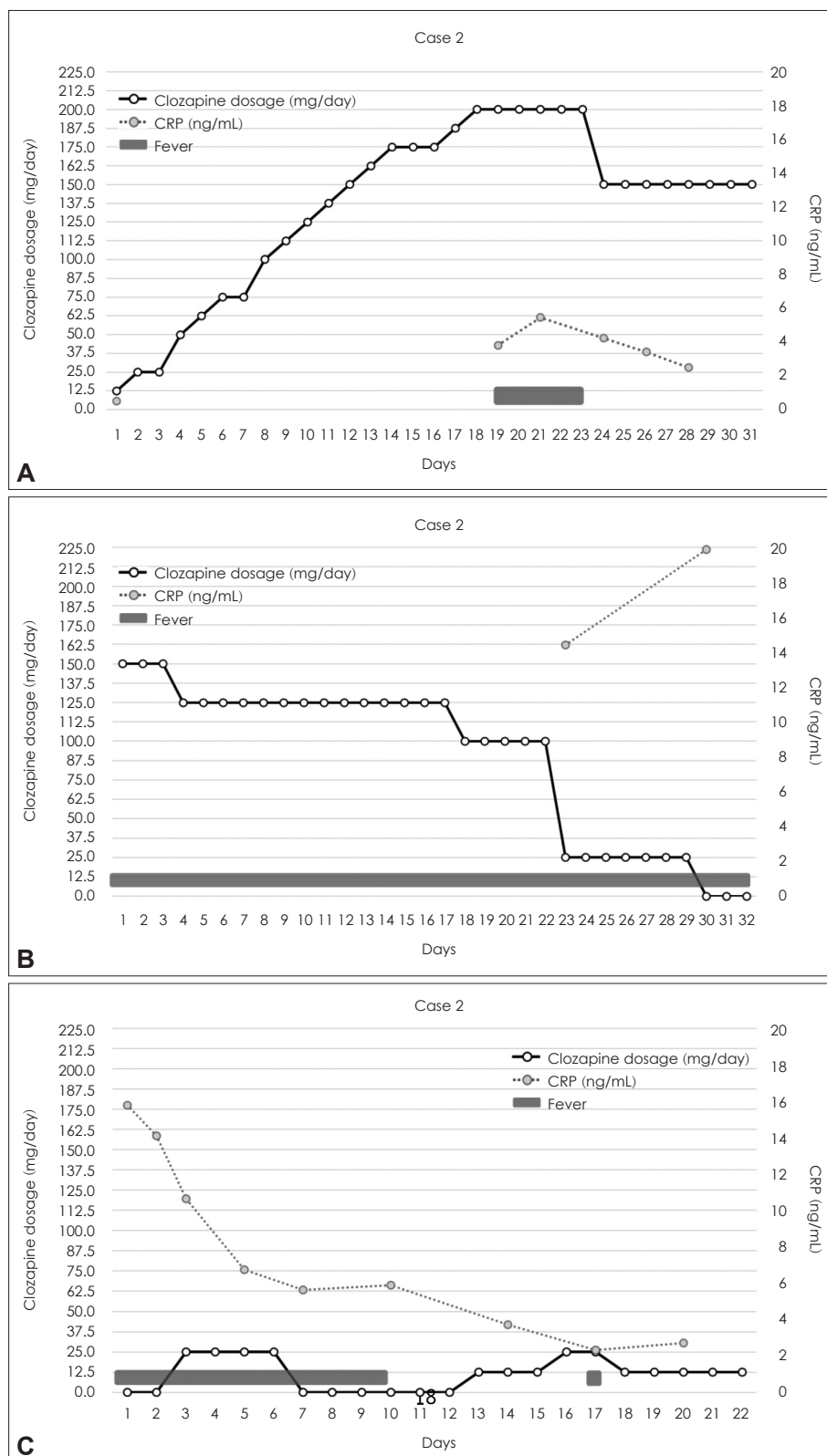


Fig. 2. Changes in Clozapine Dosage, C-reactive Protein (CRP) Levels, and Fever in Case 2 Patient. This graph represents the dosage of clozapine administered to the patient and the corresponding levels of C-reactive protein (CRP). The solid line represents the dosage of clozapine, while the dotted line represents the CRP levels. The gray rectangles indicate the days on which the patient experienced fever with a temperature of 37.5°C or higher on one or more occasions. The timeline is divided into three periods: the first hospitalization (A), the period between discharge and the second hospitalization (B), and the second hospitalization (C).

다. 조현병 치료 반응 연구 그룹인 Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP)는 혈중 농도 측정이 어려운 경우 클로자핀 일일 용량 500 mg 이상을 사용하여 치료 효과를 확인하길 권장하는데, 이는 클로자핀 일일 용량 400 mg 이상인 경우에 효능의 우월성이 확인되었다는 보고를 근거로 한다.^{1,48)} 하지만 실제 임상에서 우리나라 환자에게는 이보다 훨씬 낮은 용량이 사용되고 있다.⁴⁹⁾ 기존 우리나라 연구에 따르면 치료적 유효 혈중농도 유지에 필요한 클로자핀 용량은 300-400 mg/day이었다.^{50,51)} de Leon 등은 지침서를 통해 평균적인 대사 능력을 가진 아시아인의 목표 치료용량을 일일 용량 기준 175-300 mg으로 제시했는데, 이는 실제 임상에서 환자들에게 적용되는 클로자핀 용량과 다소 차이가 있다. 이에 본 논문에서는 실제 임상에서 클로자핀을 적정한 사례를 지침서에서 권고하는 바와 비교하여 제시하였다.

사례에 대한 고찰

본 논문에서 제시한 사례에 등장하는 두 환자는 모두 아시아 인종의 비흡연자 여성이고 클로자핀을 적정하는 과정에서 전신 염증을 경험했다. 사례 1의 환자는 클로자핀을 일일용량 12.5 mg으로 복용하기 시작해서 매일 12.5 mg씩 증량하였다. 62.5 mg을 복용한 다음 날 환자는 처음으로 발열을 겪었고 흉부 CT 등의 검사를 통해 폐렴이 동반되었음을 확인했다. 발열이 발생하기 하루 전 CRP는 경미하게 상승했고, 항생제를 투여하고 클로자핀을 감량하면서 전신 염증은 호전 추세를 보였다. 적정 기간 중 총 2회의 클로자핀 TDM을 시행했는데 두번째 TDM 측정 당시 클로자핀은 7일 동안 일일용량 25 mg으로 동일하게 투여되어 항정상태에 도달했으며, 이 때 클로자핀 혈중 농도는 146.2 ng/mL, C/D비는 5.85였다. 두번째 TDM을 시행하기 2일 전의 CRP가 8.84 mg/dL로 다소 높았기 때문에 염증이 동반된 상태에서 시행되었을 가능성이 있고 C/D비가 안정 시에 비해 다소 상승했을 수 있다. 사례 2의 환자도 마찬가지로 클로자핀을 일일용량 12.5 mg으로 시작해서 매일 12.5 mg씩 증량했고 200 mg을 복용한 다음 날 처음으로 발열이 발생하였다. 동반된 감염의 증거는 확인되지 않았고 발열은 클로자핀-유발 염증에 의해 발생한 것으로 의심되었다. 환자는 외래에서 클로자핀을 중단한 뒤 안전한 적정을 위해 재입원했고 발열 및 CRP가 안정되기 위해 클로자핀을 일일용량 12.5 mg의 소량만 사용할 수 있었다. 적정 기간 중 TDM은 총 1회 이루어졌는데, 첫번째 입원 시 일일용량 175 mg으로 3일간 복용한 뒤에 측정한 클로자핀의 혈중 농도는 535.2 ng/mL, C/D비는 3.06이었다. TDM을 시행한 당시에 발열이나 CRP 상승 등 전신 염증의 증거는 없었다. 두 사

례는 모두 저대사자 아시아 인종에서 통상적인 클로자핀의 적정 스케줄을 적용했을 때 전신 염증이 동반될 수 있음을 시사하였다.

염증이 클로자핀 대사에 미치는 영향

클로자핀을 복용하는 많은 환자들은 복용 초기에 발열과 함께 피로감과 근육통, 몸살을 호소한다. 이는 클로자핀이 사이토카인 네트워크에 변화를 초래하여⁵²⁾ 바이러스나 세균 감염 시와 유사하게 다양한 생리학적 현상을 유발하기 때문이다. 감염 등 전신 염증 상황에서 방출되는 사이토카인들은 CYP1A2의 저해제로서 작용하여 클로자핀의 혈중 농도를 높일 수 있다.³³⁾ 염증이 클로자핀의 농도에 미치는 영향은 다양해서, 경우에 따라 혈중 농도의 변화가 미미해 용량을 변경할 필요가 없을 수도 있고 혈중 농도가 3배나 올라서 용량을 1/3까지 줄여야 할 수도 있다.³⁵⁾ 클로자핀을 빠른 속도로 적정하면 전신 염증이 유발되어 클로자핀의 대사가 저해되고 이 때문에 클로자핀의 농도가 더욱 증가하게 되는 양성 피드백(positive feedback)이 이루어질 수도 있다.

다양한 요인을 고려한 유연한 적용의 필요성

국제 성인용 지침서에서는 인종, 성별, 흡연, 병용 약물 등의 고려 사항에 대해서 상세히 잘 제시해 주었으나, 제시한 사례에서 살펴본 바와 같이 실제 환자에서는 임상 상황에 맞추어 적절한 가변적 적용이 필요하다. 지침서에는 클로자핀의 대사에 영향을 줄 수 있는 인자들에 대한 고려가 반영되었지만, 보다 안전하면서도 효과적인 클로자핀 개인 맞춤형 적정을 위해서는 개별 환자의 유전적 소인, 신체 활동 수준, 부작용에 대한 주관적 고통의 수준 등 클로자핀의 대사 및 복용에 영향을 줄 수 있는 다른 다양한 요소에 대해서도 고려하여 유연한 적용이 필요할 것이다.

제한점

한국어로 번역된 지침서에 대한 원저자의 역번역 과정을 수행하지 못한 제한점을 지닌다. 그러나 전술한 바와 같이 영문 원저 지침서 개발 과정부터 참여한 클로자핀 처방 관련 임상 전문가들이 직접 번역 과정을 수행하였으며, 정확한 지침서 확립을 위해 상호 검토를 철저히 수행하였다.

본 논문에서 지침서의 임상 적용 필요성을 보여주는 증례 2례를 제시하였지만, 클로자핀을 복용하는 한국 환자들의 적정 과정에서의 부작용 발현에 대한 체계적인 분석과 보고는 아직 없다. 향후 우리 나라 환자에서의 근거 확충을 통해 우리 임상 현실에 더욱 잘 적용이 가능한 지침서로의 보완이 필

요할 것이다.

결론

본 논문에서는 클로자핀 사용의 안전성을 높이기 위해, 인종, 성별, 흡연, 비만, 병용약물 등의 요인이 클로자핀 대사에 미치는 영향을 고려하여 6가지 개인 맞춤형 적정 스케줄과 추적 관찰 방법을 담은 국제 성인용 지침서를 한국어로 번역하여 제시하였다. 지침서에서는 클로자핀을 안전하게 적정하기 위해 CRP, troponin 등을 측정해야 하며 용량 예측을 위한 TDM을 1회 이상 시행하는 것이 좋다는 결론을 내리고 있다. 클로자핀의 적정 속도는 초기 클로자핀에 의한 부작용 발현에 큰 영향을 줄 수 있기 때문에 대사 정도에 따라 달리 해야 한다. 국제 성인용 지침서와 실제 클로자핀 사용 사례를 비교한 결과, 인종, 성별, 흡연 등 다양한 요인이 클로자핀의 용량 및 적정 속도 결정에 중요한 역할을 하는 것으로 확인됐다. 더 안전하고 효과적인 클로자핀 개인 맞춤형 적정 방법을 개발하기 위해 각 환자의 개별적인 요소가 클로자핀의 대사에 어떤 영향을 미치는지 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 대사; 인종; 적정; 클로자핀; C반응 단백질(CRP).

Supplementary Materials

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://doi.org/10.16946/kjsr.2023.26.2.52>.

ORCID iDs

Jung Su Park <https://orcid.org/0009-0009-2930-3818>
Nuree Kang <https://orcid.org/0000-0001-7630-4033>
Yong Min Ahn <https://orcid.org/0000-0002-4458-797X>
Yong Sik Kim <https://orcid.org/0000-0002-8845-5186>
Se Hyun Kim <https://orcid.org/0000-0001-7078-2835>

REFERENCES

- Howes OD, McCutcheon R, Agid O. 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.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016; 209:385-392.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
- 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.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136: 37-51.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
- de Leon J, Sanz EJ, Norén GN. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020;19:120-121.
- Rohde C, Siskind D, de Leon J. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2020;142:78-86.
- Villasante-Tezanos AG, Rohde C, Nielsen J. 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.
- Schoretsanitis G, Ruan CJ, Rohde C. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;24:1-5.
- Vohra J. Sudden cardiac death in schizophrenia: a review. *Heart Lung Circ* 2020;29:1427-1432.
- Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:227-243.
- Myles N, Myles H, Xia S. 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.
- Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol* 2018;25:22-28.
- Winckel K, Siskind D, Hollingworth S. Clozapine-induced myocarditis: separating the wheat from the chaff. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:188.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ. 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.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 2012; 141:173-178.
- Shirazi A, Stubbs B, Gomez L. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2016;17:863.
- West S, Rowbotham D, Xiong G. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: a potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;46:32-37.
- Cohen D. Clozapine and gastrointestinal hypomotility. *CNS Drugs* 2017;31:1083-1091.
- de Leon J, Schoretsanitis G, Kane JM. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asians. *Asia Pac Psychiatry* 2020;12:e12384.
- Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:721-746.
- Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994;44:2247-2249.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ. The prevalence of psychosis in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006633.
- 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.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P. 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.
- 28) 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.
- 29) de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 2020;89:200-204.
- 30) Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:471-473.
- 31) Perry PJ, Bever KA, Arndt S. Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 1998;44:733-738.
- 32) 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.
- 33) Clark SR, Warren NS, Kim G. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018;192:50-56.
- 34) 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.
- 35) Ruan CJ, Zang YN, Cheng YH. 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;89:255-257.
- 36) Hiemke C, Bergemann N, Clement HW. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
- 37) de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, *et al*. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry* 2022; 55:73-86.
- 38) de Leon J, Rhee DW, Kondracke A. 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.
- 39) Danilewitz M, Rafizadeh R, Bousman CA. Successful clozapine rechallenge after suspected clozapine-associated myocarditis: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2021;41:218-220.
- 40) 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.
- 41) Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU. 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.
- 42) Williams RL. FDA position on product selection for “narrow therapeutic index” drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1630-1632.
- 43) 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.
- 44) Cohen D, Bogers JP, van Dijk D. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1307-1312.
- 45) 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.
- 46) Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:47-53.
- 47) Ifteni P, Correll CU, Nielsen J. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;166:168-172.
- 48) Sherwood M, Thornton AE, Honer WG. A quantitative review of the profile and time course of symptom change in schizophrenia treated with clozapine. *Journal of Psychopharmacology* 2012;26: 1175-1184.
- 49) Kim SH. Current status of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Korean Journal of Schizophrenia Research* 2021;24:1-7.
- 50) Kim CE, Lee YH, Lee KH, Kang MH. Clozapine dosage and blood concentrations of Korean adult schizophrenic patients. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association* 2001;109-117.
- 51) Lee ST, Ryu S, Nam HJ, Lee SY, Hong KS. Determination of pharmacokinetic properties of clozapine and norclozapine in Korean schizophrenia patients. *International clinical psychopharmacology* 2009;24:139-144.
- 52) Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of psychiatric research* 2000;34:369-382.

Supplementary Table 1. VigiBase⁴³⁾에 근거한 클로자핀 약물유해반응과 관련된 주요 사망 원인 8 가지

순위	사망자수*	약물유해반응*	상대사망률	치료저항성 조현병 자체의 영향 (혹은 클로자핀 이외의 위험요인)	클로자핀과의 연관성
1 위	2,077	광의의 폐렴 (폐렴 ⁷⁾ *, 하기도감염, 흡인)	30% (2,077/6,983)	덴마크 레지스트리에서 위험도 70% (0.45/0.64) ^{8,9)} : 흡연, 비만, 동반질환, 병용 약물, 순응도 저하 ¹⁰⁾	덴마크 레지스트리에서 위험도 30% (0.19/0.64) ^{8,9)} : 지역사회획득폐렴 및 흡인폐렴과의 연관성 ¹⁰⁾ *, 폐렴은 클로자핀 독성을 유발함 ⁵⁾
2 위	1,449	심정지 및 급사	90% (1,449/1,614)	조현병 환자 [†] 에서 심혈관계 질환으로 인한 사망 ↑ (급사의 수가 일반인구의 4 배) ¹¹⁾	불명확 ¹²⁾ (항정신병약물과의 연관성 미약함 ^{**}); 조현병 환자의 급사 사례 중 약 10%가 부정맥과 관련되어 있을 수 있음 ¹¹⁾ †
3 위	550	광의의 무과립구증 (무과립구증, 백혈구 감소, 호중구감소증, 호중구 감소, 과립구감소증)	2% (550/34,931)	일부 경도의 호중구감소증 사례들은 동시발생 질환(바이러스 감염)으로 설명될 수 있음 ¹³⁾	무과립구증은 특이약물반응임. 면역 관련성, 특정 HLA 와 연관될 수 있음 ¹⁴⁾
4 위	539	광의의 심근염 (심부전, 심근염 [‡] , 심근증)	12% (539/4,586)	호주 [‡] (> 전세계의 사례의 1/2): 과잉진단의 가능성 ^{15,16)} , 발프로산(저해제)	빠른 속도의 클로자핀 적정이 호주에서는 매우 중요함 ¹⁷⁾
5 위	326	광의의 변비 (변비, 독성거대결장, 마비성 장폐색증)	12% (326/2,814)	입원 환경 ¹⁸⁾ , 병용하는 항콜린성 약물 ^{19,20)}	다른 심각한 약물유해반응의 3 배 가량으로 흔함 ¹⁸⁾ . 용량 ^{§§} -의존성일 가능성 있음 ²¹⁾
6 위	319	광의의 부정맥 (빈맥, 부정맥)	5% (319/6,927)	TdP 위험요인 ^{††} : 여성>65 세, 기저 심질환, 일부 병용 약물, 전해질 이상 ²²⁾	용량 ^{§§} -의존성일 가능성 있음 ²¹⁾
7 위	308	광의의 발작 (발작, 전신강직간대발작)	5% (308/6,231)	뇌전증의 병력 ^{***} 23)(조현병 환자 ^{†††} 에서 위험도 증가 가능성 있음) ²⁴⁾	발작 환자에게 가장 심각한 약물유해반응 ²⁵⁾ 용량 ^{†††} -의존성일 가능성 있음 ²¹⁾
8 위	299	광의의 실신 (저혈압, 실신, 기립성저혈압)	7% (299/4,058)	노인 연령 ²⁶⁾	빠른 적정의 가능성 ^{†††} 27,28)

HLA, human leukocyte antigen; TdP, Torsades de Pointes

* 한 환자에게서 두가지 이상의 약물유해반응이 보고된 경우(e.g., 폐렴, 흡인), 사망자수는 1 로 계산되었다.

† 약물유해반응은 주요하게 중복되는 양상을 기준으로 분류되었다. 예를 들면, 광의의 폐렴은 다음 중 어느 것이라도 진단받은 환자라면 모두 포함되었다: 폐렴, 하기도 감염, 흡인. 한 환자가 중복되는 진단(e.g., 폐렴, 흡인)을 가진 경우 1 명으로 계산되었다.

‡ VigiBase 에 따르면 폐렴으로 인한 사망자수는 1,654 이며, 상대사망률은 33% (1,654/4,951)로, 흔히 사용되는 다른 항정신병약물에서보다 높은 것으로 나타났다⁷⁾.

§ 클로자핀과 지역사회획득폐렴 간의 연관성은 면역글로불린의 감소와 인터루킨-1 수용체 길항작용의 증가로 설명할 수 있다. 클로자핀과 흡인폐렴 간의 연관성은 연하능력의 감소와 진정 효과, 침 분비 증가로 설명할 수 있다. 폐렴은 클로자핀의 혈중 농도 상승과 양성 피드백을 유발하는 사이토카인의 분비와 관련이 있는데, 이는 약물유해반응을 증가시키며 부정맥의 발생에도 기여할 수 있다.

¶ Vohra¹¹⁾는 조현병 환자들의 사망과 기대수명의 감소 중 약 50%가 심혈관질환에 의한 것이며 급성 심장사의 발생률이 일반적인 인구 대비 약 4 배 높다고 보고했다. 대다수의 돌연사는 허혈성 심장 질환과 관련된 위험 요인들로 인해 발생하지만, 약 10%의 돌연사는 원인을 밝히기 어렵지만 심장 부정맥과 관련이 있다고 추정된다.

** Papola 등의 메타 분석¹²⁾에 따르면, 항정신병약물과 뇌졸중, 급성 심부전 및 심근 경색 사이의 연관성은 약하다.

†† VigiBase 에 따르면, 3,048 건의 사망 사례 중 170 명이 심근염으로 인해 사망했으며, 심근염의 상대 치사율은 3% (170/3,048)이다⁴⁵⁾

‡† 전세계 클로자핀 유발 심근염 사례의 절반 이상이 호주에서 발생한 것으로 나타났다. Winckle 등¹⁵⁾은 호주의 한 표본에서 20 건의 심근염 케이스 중 65%(13/20)가 실제 심근염 진단 기준을 충족하지 못했고¹⁶⁾, 25%(5/20)에서는 심근염 발생을 설명할 수 있는 상기도감염의 병력이 있었음을 발견했다.

§§ 이러한 부작용은 일반적으로 용량-의존성이 있는 것으로 설명되지만, 사실 클로자핀과 노르클로자핀을 합산한 총 혈중 농도에 의해 설명될 수 있기 때문에²¹⁾ 정확히는 농도-의존성으로 표기하는 것이 더 좋을 수 있다.

¶¶ 항정신병약물 복용 환자에서의 TdP 사례는 일반적으로 다수의 위험 요인이 함께 작용하여 발생한 것으로 설명된다. 클로자핀 TdP 사례 또한 여러 서로 다른 위험 요인을 가진 환자에서 발생하는 것으로 추정된다²²⁾.

*** Pacia 와 Devinsky²³⁾가 중앙화된 클로자핀 데이터베이스에서 미국의 5,629 명의 환자를 대상으로 조사한 결과, 전신강직간대발작의 유병률은 1.3% (5,629 명 중 71 명)였으며, 이러한 발작은 시기와 용량에 따라 두 가지 유형으로 나타났다: 1) 적정 기간에는 저용량(<300mg/day)에서 발작이나 간질 병력이 있는 환자에게 발생하며, 2) 유지 기간에는 고용량(≥600mg/day)에서 발생한다.

††† 정신증이 있는 환자에게는 간질이 더 흔히 나타난다. 일부 형태의 간질(특히 측두엽 간질)은 정신증과 관련이 있다. 조현병 환자들(적어도 일부의 환자들)의 간질 발병 위험은 일반인구에 비해 높을 수 있지만, 이는 논란의 여지가 있다²⁴⁾

‡‡† 실신과 기립성 저혈압을 피하는 가장 좋은 방법은 적정 기간 중에 기립성 변화를 모니터링하는 것이다^{27,28)}

Supplementary Table 2. 아시아/미국 원주민 인종 입원환자: 저대사자의 적정

공통 지침
<p>-예상 치료용량: 75-150mg/day (예상 클로자핀 C/D비: 4.7 ~ 2.3)</p> <p>-이 지침은 경구피임제나 발프로산을 복용하고 있거나 비만인 환자들을 대상으로 한다.</p> <p>-다음 용량을 투여해도 될지 판단하기 위해 주간 졸림과 기립성 저혈압의 정도를 평가한다.</p> <p>-적정 과정 중 다음 2가지 상황이 나타나면 증량을 멈춘다.</p> <p>1) CRP가 비정상이라면*, CRP가 정상화될 때까지 증량을 멈추고 troponin 검사를 추가한다.</p> <p>2) 클로자핀 혈중 농도가 해당 주의 기준치보다 높을 때 증량을 멈춘다.</p>
첫째 주
<p>-주간 졸림과 기립성 저혈압을 피하기 위해 첫 용량으로 6.25mg을 자기 전에 투여한다.[†]</p> <p>-만약 괜찮다면, 하루에 6.25mg씩 증량하고, 전체 용량[‡] 혹은 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).[§]</p> <p>-첫째 주의 끝에 25mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
둘째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 118ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, 한 번에 12.5mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량[‡] 혹은 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).[§]</p> <p>-둘째 주의 끝에 50mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
셋째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 235ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, 한 번에 12.5mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량[‡] 혹은 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).[§]</p> <p>-셋째 주의 끝에 75mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
넷째 주 이후
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 353ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-목표 치료용량: 75mg/day(비흡연자 여성)~150mg/day(흡연자 남성)</p> <p>-비흡연자 여성의 경우, 클로자핀 농도 측정이 가능하다면 75mg/day에 도달하고 1주일 뒤 클로자핀 농도를 측정하여 목표 용량을 결정한다.</p> <p>-기타 환자의 경우, 목표 용량까지 한 번에 25mg/day씩 증량하되 한 주간 50mg을 넘지 않게 증량한다. 목표 용량이 150mg/day 이하이면 목표 용량 달성 일주일 뒤에 클로자핀 농도를 측정해서 최종 용량을 결정한다.</p>

C/D, concentration-to-dose; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells.

* 초기 CRP는 정상이었는데 추적관찰 시 CRP 이상이 발견될 경우, 감염 혹은 클로자핀-유발 염증이 있을 가능성을 고려해야 한다. 두 경우 모두 낮은 클로자핀의 대사 능력과 연관성이 있다; CRP가 정상 범위로 돌아올 때까지 클로자핀을 증량하지 않는 것이 좋다.

† 적정 기간 동안 혈압과 맥박의 기립성 변화를 측정해야 한다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

‡ 주간(아침 혹은 오후)에 전체 용량의 1/3을 투여하면 주간에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 하지만, 밤 동안에 일어나는 기립성 변화는 환자가 잠에서 깨어나 일어나지 않는 이상 임상적으로 크게 중요하지 않다. 아시아인 환자들에서 클로자핀의 청소율은 낮고 반감기는 길기 때문에 하루 1회, 자기 전에 투약하는 것이 합리적이다.

§ 주말이나 간호 감독이 어려운 때에는 크게 증량하지 않는다.

Supplementary Table 3. 아시아/미국 원주민 인종 입원환자: 평균대사자의 적정

공통 지침
<p>-예상 치료용량: 175-300mg/day (예상 클로자핀 C/D비: 2.1 ~ 1.3)</p> <p>-다음 용량을 투여해도 될지 판단하기 위해 주간 졸림과 기립성 저혈압의 정도를 평가한다.</p> <p>-적정 과정 중 다음 2가지 상황이 나타나면 증량을 멈춘다.</p> <p>1) CRP가 비정상이라면*, CRP가 정상화될 때까지 증량을 멈추고 Troponin 검사를 추가한다.</p> <p>2) 클로자핀 혈중 농도가 해당 주의 기준치보다 높을 때 증량을 멈춘다.</p>
첫째 주
<p>-주간 졸림과 기립성 저혈압을 피하기 위해 첫 용량으로 12.5mg을 자기 전에 투여한다.†</p> <p>-만약 괜찮다면, 하루에 12.5mg씩 증량하고, 전체 용량‡ 혹은 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).§</p> <p>-첫째 주의 끝에 50mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
둘째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 105ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, 한 번에 12.5mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량‡ 혹은 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).§</p> <p>-둘째 주의 끝에 100mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
셋째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 210ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, 한 번에 25mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량‡ 혹은 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).§</p> <p>-셋째 주의 끝에 150mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
넷째 주 이후
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 315ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-목표 치료용량: 175mg/day(비흡연자 여성)~300mg/day(흡연자 남성)</p> <p>-비흡연자 여성의 경우, 클로자핀 농도 측정이 가능하다면 175mg/day에 도달하고 1주일 뒤 클로자핀 농도를 측정하여 목표 용량을 결정한다.</p> <p>-기타 환자의 경우, 목표 용량까지 한 번에 25mg/day씩 증량하되 한 주간 50mg을 넘지 않게 증량한다. 목표 용량이 300mg/day 이하이면 목표 용량 달성 일주일 뒤에 클로자핀 농도를 측정해서 최종 용량을 결정한다.</p>

C/D, concentration-to-dose; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells.

* 초기 CRP는 정상이었는 데 추적관찰 시 CRP 이상이 발견될 경우, 감염 혹은 클로자핀-유발 염증이 있을 가능성을 고려해야 한다. 두 경우 모두 낮은 클로자핀의 대사 능력과 연관성이 있다; CRP가 정상 범위로 돌아올 때까지 클로자핀을 증량하지 않는 것이 좋다.

† 적정 기간 동안 혈압과 맥박의 기립성 변화를 측정해야 한다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

‡ 주간(아침 혹은 오후)에 전체 용량의 1/3을 투여하면 주간에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 하지만, 밤 동안에 일어나는 기립성 변화는 환자가 잠에서 깨어나 일어나지 않는 이상 임상적으로 크게 중요하지 않다. 아시아인 환자들에서 클로자핀의 청소율은 낮고 반감기는 길기 때문에 하루 1회, 자기 전에 투약하는 것이 합리적이다.

§ 주말이나 간호 감독이 어려운 때에는 크게 증량하지 않는다.

Supplementary Table 4. 유럽/서부 아시아 인종* 입원환자: 저대사자의 적정

공통 지침
<p>-예상 치료용량: 100-200mg/day (예상 클로자핀 C/D비: 3.5 ~ 1.75)</p> <p>-이 지침은 경구피임제나 발프로산을 복용하고 있거나 비만인 환자들을 대상으로 한다.</p> <p>-다음 용량을 투여해도 될지 판단하기 위해 주간 졸림과 기립성 저혈압의 정도를 평가한다.</p> <p>-적정 과정 중 다음 2가지 상황이 나타나면 증량을 멈춘다.</p> <p>1) CRP가 비정상이라면[†], CRP가 정상화될 때까지 증량을 멈추고 Troponin 검사를 추가한다.</p> <p>2) 클로자핀 혈중 농도가 해당 주의 기준치보다 높을 때 증량을 멈춘다.</p>
첫째 주
<p>-주간 졸림과 기립성 저혈압을 피하기 위해 첫 용량으로 12.5mg을 자기 전에 투여한다.[‡]</p> <p>-만약 괜찮다면, [‡] 하루에 12.5mg씩 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).[§]</p> <p>-첫째 주의 끝에 50mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
둘째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 175ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, [‡] 한 번에 12.5mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).[§]</p> <p>-둘째 주의 끝에 75mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
셋째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 263ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, [‡] 한 번에 25mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).[§]</p> <p>-셋째 주의 끝에 100mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
넷째 주 이후
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 350ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-목표 치료용량: 100mg/day(비흡연자 여성)~200mg/day(흡연자 남성)</p> <p>-비흡연자 여성의 경우, 클로자핀 농도 측정이 가능하다면 100mg/day에 도달하고 1주일 뒤 클로자핀 농도를 측정하여 목표 용량을 결정한다.</p> <p>-기타 환자의 경우, 목표 용량까지 한 번에 25mg/day씩 증량하되 한 주간 50mg을 넘지 않게 증량한다. 목표 용량이 200mg/day 이하이면 목표 용량 달성 일주일 뒤에 클로자핀 농도를 측정해서 최종 용량을 결정한다.</p>

C/D, concentration-to-dose; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells.

* 서부 아시아 인종은 파키스탄의 서쪽에 있는 아시아 국가들의 인종을 가리킨다. 유전학 연구가 더 발전된다면 이 인종에 대해 더 명확히 정의할 필요가 있다.

† 초기 CRP는 정상이었는 데 추적관찰 시 CRP 이상이 발견될 경우, 감염 혹은 클로자핀-유발 염증이 있을 가능성을 고려해야 한다. 두 경우 모두 낮은 클로자핀의 대사 능력과 연관성이 있다; CRP가 정상 범위로 돌아올 때까지 클로자핀을 증량하지 않는 것이 좋다.

‡ 이른 아침에 전체 용량의 1/3을 투여하면 오전에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약 물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

§ 주말이나 간호 감독이 어려운 때에는 크게 증량하지 않는다.

Supplementary Table 5. 유럽/서부 아시아 인종* 입원환자: 평균대사자의 적정

공통 지침
<p>-예상 치료용량: 250-400mg/day (예상 클로자핀 C/D비: 1.4 ~ 0.88)</p> <p>-다음 용량을 투여해도 될지 판단하기 위해 주간 졸림과 기립성 저혈압의 정도를 평가한다.</p> <p>-적정 과정 중 다음 2가지 상황이 나타나면 증량을 멈춘다.</p> <p>1) CRP가 비정상이라면†, CRP가 정상화될 때까지 증량을 멈추고 Troponin 검사를 추가한다.</p> <p>2) 클로자핀 혈중 농도가 해당 주의 기준치보다 높을 때 증량을 멈춘다.</p>
첫째 주
<p>-주간 졸림과 기립성 저혈압을 피하기 위해 첫 용량으로 25mg을 자기 전에 투여한다.*</p> <p>-만약 괜찮다면, † 하루에 25mg씩 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).‡</p> <p>-첫째 주의 끝에 100mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
둘째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 140ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, † 한 번에 50mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).‡</p> <p>-둘째 주의 끝에 200mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
셋째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 280ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, † 한 번에 25/50mg/day씩 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).‡</p> <p>-셋째 주의 끝에 250mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
넷째 주 이후
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 350ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-목표 치료용량: 250mg/day(비흡연자 여성)~400mg/day(흡연자 남성)</p> <p>-비흡연자 여성의 경우, 클로자핀 농도 측정이 가능하다면 250mg/day에 도달하고 1주일 뒤 클로자핀 농도를 측정하여 목표 용량을 결정한다.</p> <p>-기타 환자의 경우, 목표 용량까지 한 번에 25mg/day씩 증량하되 한 주간 50mg을 넘지 않게 증량한다. 목표 용량이 400mg/day 이하이면 목표 용량 달성 일주일 뒤에 클로자핀 농도를 측정해서 최종 용량을 결정한다.</p>

C/D, concentration-to-dose; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells.

* 서부 아시아 인종은 파키스탄의 서쪽에 있는 아시아 국가들의 인종을 가리킨다. 유전학 연구가 더 발전된다면 이 인종에 대해 더 명확히 정의할 필요가 있다.

† 초기 CRP는 정상이었는 데 추적관찰 시 CRP 이상이 발견될 경우, 감염 혹은 클로자핀-유발 염증이 있을 가능성을 고려해야 한다. 두 경우 모두 낮은 클로자핀의 대사 능력과 연관성이 있다; CRP가 정상 범위로 돌아올 때까지 클로자핀을 증량하지 않는 것이 좋다.

‡ 이른 아침에 전체 용량의 1/3을 투여하면 오전에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

§ 주말이나 간호 감독이 어려운 때에는 크게 증량하지 않는다.

Supplementary Table 6. 아시아인/미국 원주민을 제외한 다른 인종의 미국인 입원환자(유럽 혹은 흑인 인종): 저 대사자의 걱정

공통 지침
<p>-예상 치료용량: 150-300mg/day (예상 클로자핀 C/D비: 2.33 ~ 1.17)</p> <p>-이 지침은 경구피임제나 발프로산을 복용하고 있거나 비만인 환자들을 대상으로 한다.</p> <p>-다음 용량을 투여해도 될지 판단하기 위해 주간 졸림과 기립성 저혈압의 정도를 평가한다.</p> <p>-적정 과정 중 다음 2가지 상황이 나타나면 증량을 멈춘다.</p> <p>1) CRP가 비정상이라면*, CRP가 정상화될 때까지 증량을 멈추고 Troponin 검사를 추가한다.</p> <p>2) 클로자핀 혈중 농도가 해당 주의 기준치보다 높을 때 증량을 멈춘다.</p>
첫째 주
<p>-주간 졸림과 기립성 저혈압을 피하기 위해 첫 용량으로 12.5mg을 자기 전에 투여한다. †</p> <p>-만약 괜찮다면, † 하루에 12.5mg씩 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다). §</p> <p>-첫째 주의 끝에 50mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
둘째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 117ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, † 한 번에 25mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다). §</p> <p>-둘째 주의 끝에 100mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
셋째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 233ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, † 한 번에 25mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다). §</p> <p>-셋째 주의 끝에 150mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
넷째 주 이후
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 291ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-목표 치료용량: 150mg/day(비흡연자 여성)~300mg/day(흡연자 남성)</p> <p>-비흡연자 여성의 경우, 클로자핀 농도 측정이 가능하다면 150mg/day에 도달하고 1주일 뒤 클로자핀 농도를 측정하여 목표 용량을 결정한다.</p> <p>-기타 환자의 경우, 목표 용량까지 한 번에 25mg/day씩 증량하되 한 주간 50mg을 넘지 않게 증량한다. 목표 용량이 300mg/day 이하이면 목표 용량 달성 일주일 뒤에 클로자핀 농도를 측정해서 최종 용량을 결정한다.</p>

C/D, concentration-to-dose; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells.

* 초기 CRP는 정상이었는데 추적관찰 시 CRP 이상이 발견될 경우, 감염 혹은 클로자핀-유발 염증이 있을 가능성을 고려해야 한다. 두 경우 모두 낮은 클로자핀의 대사 능력과 연관성이 있다; CRP가 정상 범위로 돌아올 때까지 클로자핀을 증량하지 않는 것이 좋다.

† 적정 기간 동안 혈압과 맥박의 기립성 변화를 측정해야 한다. 이른 아침에 전체 용량의 1/3을 투여하면 아침에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

‡ 이른 아침에 전체 용량의 1/3을 투여하면 오전에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

§ 주말이나 간호 감독이 어려운 때에는 크게 증량하지 않는다.

Supplementary Table 7. 아시아인/미국 원주민을 제외한 다른 인종의 미국인 입원환자(유럽 혹은 흑인 인종): 평균대사자의 적정

공통 지침
<p>-예상 치료용량: 300-600mg/day (예상 클로자핀 C/D비: 1.17 ~ 0.58)</p> <p>-다음 용량을 투여해도 될지 판단하기 위해 주간 졸림과 기립성 저혈압의 정도를 평가한다.</p> <p>-적정 과정 중 다음 2가지 상황이 나타나면 증량을 멈춘다.</p> <p>1) CRP가 비정상이라면*, CRP가 정상화될 때까지 증량을 멈추고 Troponin 검사를 추가한다.</p> <p>2) 클로자핀 혈중 농도가 해당 주의 기준치보다 높을 때 증량을 멈춘다.</p>
첫째 주
<p>-주간 졸림과 기립성 저혈압을 피하기 위해 첫 용량으로 25mg을 자기 전에 투여한다.*</p> <p>-만약 괜찮다면, † 하루에 25mg씩 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).‡</p> <p>-첫째 주의 끝에 100mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
둘째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 117ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, † 한 번에 50mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).‡</p> <p>-둘째 주의 끝에 200mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
셋째 주
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 234ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-만약 괜찮다면, † 한 번에 25mg/day씩, 2회 증량하고, 전체 용량의 약 2/3를 자기 전에 투약한다(주말에는 증량하지 않는다).‡</p> <p>-셋째 주의 끝에 300mg/day에 도달하는 것을 목표로 한다.</p>
넷째 주 이후
<p>-WBC 수를 검사할 때 CRP도 함께 검사하고, 가능하면 클로자핀 농도를 함께 측정한다. (농도는 < 351ng/mL 이어야 한다)</p> <p>-목표 치료용량: 300mg/day(비흡연자 여성)~600mg/day(흡연자 남성)</p> <p>-비흡연자 여성의 경우, 클로자핀 농도 측정이 가능하다면 300mg/day에 도달하고 1주일 뒤 클로자핀 농도를 측정하여 목표 용량을 결정한다.</p> <p>-기타 환자의 경우, 목표 용량까지 한 번에 25mg/day씩 증량하되 한 주간 50mg을 넘지 않게 증량한다. 목표 용량이 600mg/day 이하이면 목표 용량 달성 일주일 뒤에 클로자핀 농도를 측정해서 최종 용량을 결정한다.</p>

C/D, concentration-to-dose; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cells.

* 초기 CRP는 정상이었는데 추적관찰 시 CRP 이상이 발견될 경우, 감염 혹은 클로자핀-유발 염증이 있을 가능성을 고려해야 한다. 두 경우 모두 낮은 클로자핀의 대사 능력과 연관성이 있다; CRP가 정상 범위로 돌아올 때까지 클로자핀을 증량하지 않는 것이 좋다.

† 적정 기간 동안 혈압과 맥박의 기립성 변화를 측정해야 한다. 이른 아침에 전체 용량의 1/3을 투여하면 아침에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

‡ 이른 아침에 전체 용량의 1/3을 투여하면 오전에 관찰하기가 용이한 반면, 전체 용량을 자기 전에 투여하면 약물유해반응을 놓칠 가능성이 높아진다. 기립성 이상 혹은 다른 약물유해반응은 적정 속도를 늦추어야 하는 이유가 될 수 있다. 발열이 발생하면 적정을 멈추고 CRP를(가능하다면 troponin도 함께) 측정하는 것이 좋다.

§ 주말이나 간호 감독이 어려운 때에는 크게 증량하지 않는다.

Supplementary Table 8. 6가지 적정 스케줄에 공통적으로 적용되는 기본 사항

1. 적정 속도를 늦추어야 하는 경우 (저대사자의 스케줄을 선택해야 하는 경우)
-경구피임제 혹은 발프로산을 복용하는 환자, 비만인 환자에서 더 느리게 적정한다.
2. CYP1A2의 강한 유도 인자의 사용을 피한다.
-리팜피신, 페니토인, 페노바비탈을 복용하는 환자에게는 클로자핀의 개시를 권하지 않는다. -안전하긴 하지만, 치료 농도에 도달하기 위해 훨씬 많은 시간이 소요될 것이다.
3. 플루복사민의 사용을 피한다.
-플루복사민(CYP1A2의 강한 저해제)을 사용하는 환자에게는 클로자핀의 개시를 권하지 않는다.
4. 벤조다이아제핀을 가능하면 중단한다.
-가능하면 벤조다이아제핀의 투여를 중단한다. -중단할 수 없다면, 드물게 허탈/호흡부전이 발생하는 경우가 있으므로 ²⁸⁾ 2일 간은 유의하여 관찰한다.
5. 기저의 염증을 배제한다.
-초기 검사 시에 CRP를 함께 측정한다. -초기 CRP 값이 비정상이라면 클로자핀을 개시하지 않는다. CRP 값이 반복 측정해도 비정상이라면, 클로자핀을 개시하기 전에 진단되지 않은 염증의 가능성을 탐색한다.
6. 적정 기간 중에는 금연을 하지 않는다.
-금연을 하게 되면 350ng/mL에 도달하기 위해 필요한 클로자핀 용량이 달라질 수 있어 적정 기간 중에는 금연을 하지 않기를 권한다. -만약 환자가 병원의 규칙 때문에 입원하면서 흡연을 하지 못하게 되었다면 비흡연자에 준해서 더 낮은 용량으로 안전하게 적정하도록 한다. 만약 걱정이 완료되고 클로자핀 농도가 350ng/mL 이상에 도달한 뒤 퇴원했을 때 환자가 흡연을 다시 시작한다면 2-4주 뒤에는 더 높은 용량을 필요로 할 것이다; 따라서 가능하면 외래에서도 TDM을 시행하는 것을 권고한다.

CRP, C-reactive protein; TDM, therapeutic drug monitoring; WBC, white blood cells.

Supplementary Table 9. 적정 기간 중 매주 CRP의 측정

1. 당위성
<ul style="list-style-type: none"> • CRP의 측정은 전세계 대부분의 의료기관에서 적은 비용으로 시행 가능한 검사이다. • 검사 결과를 통해 알 수 있는 것은 염증의 여부 뿐이지만, 클로자핀의 적정 과정에서 이를 아는 것은 중요하다. 초기 검사에서는 정상이었던 CRP가 비정상인 된다면 다음의 상황을 배제해야 한다: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 클로자핀 청소율에 비해 적정 속도가 너무 빨라서 발생한 클로자핀-유발 염증 ◦ 감염의 병발, 특히 상부 호흡기 감염이 병발하는 경우가 가장 흔함 • CRP가 비정상적으로 상승해 있다면 전신의 염증 상황에서 분비된 사이토카인의 작용으로 인해 클로자핀의 대사가 억제될 가능성이 있다. • 매주 WBC 수를 측정할 때 CRP를 함께 측정하는 것이 좋다. CRP의 상승은 클로자핀-유발 염증을 나타내는 첫번째 징후이며 염증 초기에 확인할 수 있는 유일한 징후가 될 수 있기 때문이다⁴⁰⁾. 클로자핀 저대사자들은 대개 최소치료용량이 낮은데(<100mg/day), 통상적인 적정 스케줄을 적용하면 1주차부터 CRP가 조기에 상승될 수 있다^{38,39)}
2. 측정
<ul style="list-style-type: none"> • CRP의 측정 기술과 정상 범위는 실험실마다 다양하다; 주어진 환경에서 제시되는 정상범위를 참조할 것을 권고한다.
3. 초기 CRP가 비정상일 때
<ul style="list-style-type: none"> • 초기 검사에서 CRP를 확인하면 진단되지 않은 전신 염증이 있는 사람을 찾아낼 수 있다. 전신 염증이 있는 상태에서는 클로자핀의 대사가 저해되고, 상대적으로 빠른 적정 속도 때문에 염증이 악화될 위험이 있으므로 클로자핀을 개시하지 않는 게 좋다. • 초기 검사 상 CRP가 비정상이라면³⁵⁾, 염증의 원인을 찾아 클로자핀 개시 전에 해결해야 한다. • 류마티스 관절염, 크론병 등 만성 염증질환이 있는 환자에게 클로자핀을 처방할 때는 (호중구감소증과 관련이 있는) 병용 약물들을 신중히 고려해야 한다. 또한 이들에게는 클로자핀을 저용량으로 사용하고 TDM을 여러 차례 반복해서 시행하는 것을 고려해야 한다.

CRP, C-reactive protein; TDM, therapeutic drug monitoring.

Supplementary Table 10. 클로자핀의 항정상태 최저농도를 이용해 최종 용량을 추정하는 방법

용량	항정상태*		추정 최종 용량	
	C	C/D 비	350 을 C/D 비로 나눈 값	적용 용량†
100mg/day	50ng/mL	0.50	700	700mg/day
	100ng/mL	1.00	350	350mg/day
	200ng/mL	2.00	175	175mg/day
	300ng/mL	3.00	117	125mg/day
	400ng/mL	4.00	87.5	100mg/day
150mg/day	100ng/mL	0.67	522	525mg/day
	200ng/mL	1.33	263	275mg/day
	300ng/mL	2.00	175	175mg/day
	400ng/mL	2.67	131	150mg/day
	500ng/mL	3.33	105	125mg/day
200mg/day	100ng/mL	0.50	700	700mg/day
	200ng/mL	1.00	350	350mg/day
	300ng/mL	1.50	233	250mg/day
	400ng/mL	2.00	175	175mg/day
	500ng/mL	2.50	140	150mg/day
	600ng/mL	3.00	117	125mg/day
	700ng/mL	3.50	100	100mg/day
	800ng/mL	4.00	87.5	100mg/day
300mg/day	200ng/mL	0.67	522	525mg/day
	300ng/mL	1.00	350	350mg/day
	400ng/mL	1.33	263	275mg/day
	500ng/mL	1.67	210	225mg/day
	600ng/mL	2.00	175	175mg/day
	700ng/mL	2.33	150	150mg/day
	800ng/mL	2.67	131	150mg/day
	900ng/mL	3.00	117	125mg/day
	1,000ng/mL	3.33	105	125mg/day
	1,100ng/mL	3.66	96	100mg/day
	1,200ng/mL	4.00	87.5	100mg/day

C, concentration, 농도; C/D, concentration-to-dose, 농도/용량; D, dose, 용량

* 클로자핀을 5 일 이상 일정한 용량으로 투여한 경우 항정상태라고 가정한다.

† 클로자핀 용량의 단위를 25mg 보다 작게 조정하기 어렵다. 따라서 실제로 적용될 용량은 계산된 용량(350 을 C/D 비로 나눈 값)을 올림하여 설정하였다.

Supplementary Table 11. 2세대 항정신병약물의 치료 지수*

	치료 지수	범위 (ng/mL)		좁은 치료용량범위 (<2) [†]
		하한선	상한선	
클로자핀	1.7 (600/350=1.7)	350	600	Yes
세르틴돌	2 (100/50=2)	50	100	No
리스페리돈 [‡]	3 (60/20=3)	20	60	No
(팔리페리돈) [§]				
아미선프라이드	3.2 (320/100=3.2)	100	320	No
아리피프라졸	3.5 (350/100=3.3)	100	350	No
울란자핀	4 (80/20=4)	20	80	No
지프라시돈	4 (200/50=4)	50	200	No
퀘티아핀	5 (500/100=5)	100	500	No

AGNP, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie;

FDA, Food and Drug Administration; TDM, therapeutic drug monitoring.

* AGNP³⁶⁾에서 발행한 최신 전문가 협의 가이드라인⁴¹⁾을 참조했다. 본 지침서가 개정되더라도 치료지수가 안정적일 것으로 기대되는 약물만 포함하기 위해 TDM의 권고 수준이 level 1(강력히 권고됨) 혹은 level 2(권고됨) 인 2세대 항정신병약물만 포함했다.

† 공식적인 정의는 아니지만 FDA는 치료지수가 2 미만인 경우를 좁은 치료용량범위로 간주한다⁴²⁾.

‡ 리스페리돈과 9-수산화리스페리돈을 포함한다.

§ 팔리페리돈의 유효 농도 범위는 주로 리스페리돈 연구데이터를 기반으로 한 것이다.