

図1 双生児ペア内における nortriptyline 血漿中濃度の比較 (文献1より改変引用)

son らが一卵性および二卵性双生児を対象とした nortriptyline の代謝について調べた研究では、図1に示すように一卵性双生児のペア内には nortriptyline の血漿中濃度はほとんど差を認めなかったが、二卵性双生児のペア内にはかなりの差を認め遺伝要因の関与が大きいことを明らかにした¹⁾。こうした研究から、ヒトにおける薬物代謝および薬物動態に遺伝的因子が影響して、個人間で血漿中濃度が大きくばらつくことが認識された。

実際に、TCA に関しては、clomipramine とその代謝物の desmethylclomipramine 血中濃度と投与量との関係について日本人を対象に調べた研究があるが、投与量150mg では clomipramine とその代謝物の血中濃度には10倍近い個人差があることが示されている²⁵⁾。また、SSRI に関して当教室で fluvoxamine を対象に検討を行った²⁷⁾が、図2のように fluvoxamine 同一用量においても血中

濃度は大きくばらついていることが分かった。

これらの血中濃度の個人差を生む遺伝的要因として、肝臓に存在し薬剤の代謝を担う CYP の遺伝子多型が重要である。抗うつ薬の代謝と CYP 遺伝子多型に関しては、CYP 2D6 遺伝子多型とおもに CYP 2D6 で代謝される nortriptyline の代謝との関係を調べた研究があるが、代謝活性の低下する変異アレルである *10 をホモで持つ群 (*10/*10) あるいは代謝活性の消失する *5 と *10 を持つ群 (*5/*10) では、nortriptyline の濃度が80%程度の上昇が見られると報告している¹⁹⁾。また、clomipramine を対象とした研究では、CYP 2C19 の変異アレルのホモ接合体群が野生型アレルのホモ接合体群よりも75% clomipramine の血漿中濃度が高いという報告がある²⁶⁾。Amitriptyline と CYP 2C19²⁶⁾ を対象とした研究でも、変異アレルのホモ接合体群で有意に血漿中濃度が高いと報告されている。当教室では、paroxetine の

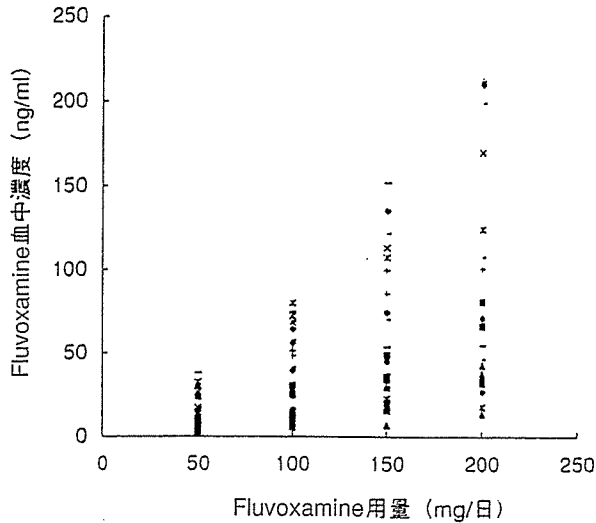


図2 Fluvoxamine用量と血中濃度

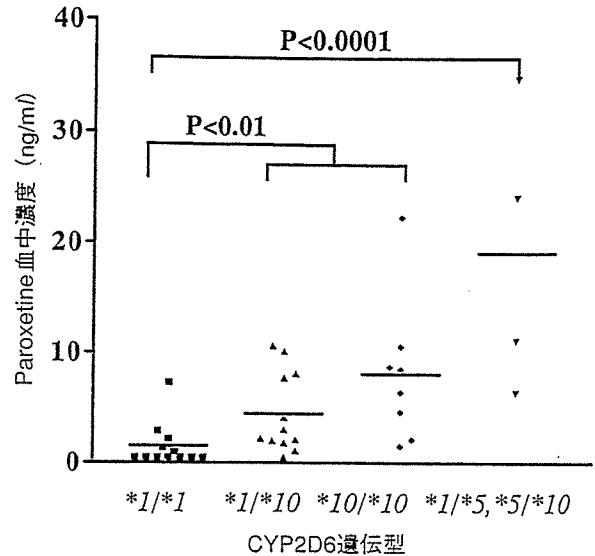


図3 Paroxetine血中濃度とCYP2D6変異アレルの関係

血漿中濃度とその代謝に関与するCYP2D6遺伝子多型との関係を検討した²⁴⁾が、paroxetine 10mg内服時には変異アレルである*10の保有群が変異アレル非保有群よりも有意に血漿中濃度が高いという結果を得た(図3)。しかし、paroxetineを20mg以上内服時にはparoxetineの血漿中濃度とCYP2D6遺伝子多型との間に関係を認めなかった²⁴⁾。

血中濃度の個人差を生む要因として、薬物間の相互作用の存在も重要である。例えば、実際の臨床現場では抗うつ薬を2剤以上併用することがあるが、fluvoxamineはCYP1A2、CYP2C19を阻害することが知られており、fluvoxamineにimipramineやclomipramineの併用を行うと、imipramineやclomipramineの血中濃度が7倍まで上昇するという報告もある²³⁾。また、paroxetineはCYP2D6を阻害するために、paroxetineにdesipramineの併用を行うと、desipramineの代謝が約5分の1に低下するという報告もある²³⁾。薬物間の相互作用としては、このようなCYPを阻害または誘導する薬剤を併用した際に生じる薬物動態学的相互作用が重要であり、使用する抗うつ薬がどのCYPで代謝されるのか、また併用薬がそのCYPを阻害または誘導しないかなどを常に考慮する必要がある。

II. 血中濃度と臨床効果

1. 三環系抗うつ薬(TCA)

TCAは、抗うつ効果を示す血中濃度のたった5倍の濃度上昇で心毒性や中枢神経毒性が引き起こされると言われており、治療域の比較的狭い薬剤である。そのため、TCAに関してはTDMの研究は以前より盛んに行われ、その有用性が報告されてきた⁶⁾。

例えば、nortriptylineについては、血中濃度と治療反応率は曲線の関係にあり、適切な治療域は50~150 μ g/Lにあるとされている。その血中濃度の範囲内では70%のうつ病患者が寛解するが、その範囲外では29%しか寛解に至らないという報告がある^{11,22)}。また、nortriptylineにおいては、治療域50~150 μ g/Lの下限近くの濃度で最も高い治療反応率を示すことから、治療域の上限近くに血中濃度がある非反応者に対してさらなる増量を行うことは推奨されないとされている⁶⁾。

Desipramineの血中濃度と治療反応率も曲線の関係にあり、適切な治療域は100~160 μ g/Lにあるとされている。その血中濃度の範囲内では59%が寛解するが、その範囲外では20%しか寛解に至らないという報告がある^{11,22)}。

表1 SSRI と TDM 研究

薬剤	研究	対象疾患	n	投与量	血中濃度と臨床効果	血中濃度と副作用
Fluoxetine	Kelly MW et al. ¹⁴⁾	(1989) MDD	13	20-60mg/day	相関なし	—
	Beasley CM et al. ³⁾	(1990) MDD	?	20 or 60mg/day	相関なし	相関なし
	Montgomery SA et al. ¹⁸⁾	(1990) depression	20	60mg/day	反応群<非反応群 (norfluoxetine 濃度)	—
	Norman TR et al. ²¹⁾	(1993) MDD	23	20mg/day	相関なし	相関なし
	Amsterdam JD et al. ²⁾	(1997) major affective disorder	615	20mg/day	相関なし	—
Citalopram	Koran LM et al. ¹⁵⁾	(1996) OCD	200	20, 40, 60mg/day	相関なし	—
	Bjerkenstedt L et al. ⁵⁾	(1985) depression	13	5, 25, 50mg/day	相関なし	—
	Dufour H et al. ⁸⁾	(1987) depression	21	20-60mg/day	相関なし	—
Fluvoxamine	Nathan RS et al. ²⁰⁾	(1990) MDD	17	200mg/day	正の相関あり	—
	Kasper S et al. ¹³⁾	(1993) MDD	18	100-300mg/day	相関なし	相関あり
	Härtter S et al. ¹²⁾	(1998) MDD	20	100mg/day	ROC 解析から85ng/ml 以上で反応者なし	相関なし
	Gerstenberg G et al. ¹⁰⁾	(2003) MDD	49	200mg/day	正の相関あり	—
	鈴木ら ²⁾	(2003) MDD	58	25-200mg/day	寛解者の95%が87ng/ml までで反応	—
Paroxetine	Laursen AL et al. ¹⁷⁾	(1985) depression	16	20-60mg/day	相関なし	—
	DUAG ⁷⁾	(1990) MDD	56	30mg/day	相関なし	—
	Kuhs H et al. ¹⁶⁾	(1992) MDD	20	30mg/day	相関なし	—

Amitriptyline の適切な治療域は75~175 μ g/Lにあるとされており、その血中濃度の範囲内では48%が寛解するが、その範囲外では29%しか寛解に至らないという報告がある^{11,22)}。一方で、この75~175 μ g/Lという範囲は治療反応性から適切とされている範囲だが、この範囲と神経または心毒性の副作用が出現する閾値濃度が比較的近いとされており、この範囲の上限は副作用を回避するための濃度という意味合いが強い。2級アミンのTCA と比べ、amitriptyline のような3級アミンのTCA は、治療域と副作用が出現する閾値濃度が比較的近いと考えられている⁹⁾。

2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

SSRI における TDM の意義は確立しておらず、服薬コンプライアンスの確認、十分量投与しても治療に反応しない群の見極め、高齢者などの特別な集団に対してなど、限られた場合に TDM の適応があると言われてきた²³⁾。現在、SSRI の TDM は実用化されていないが、研究レベルでは

多くの報告があるので、それを概説する。

Fluoxetine ; SSRI の中では最も血中濃度と臨床効果についての研究が行われている薬剤である。表1に代表的な研究を示したが、その多くの研究で血中濃度と臨床効果との関係を否定している^{2,3,14,15,21)}。しかし、Montgomery ら¹⁸⁾は、fluoxetine の代謝産物である norfluoxetine の血中濃度が、反応群で有意に低値であったと報告し、その研究で設定した60mg より低い量が、より適切な治療用量ではないかと指摘している。他にも norfluoxetine が499ng/ml を超えると反応者が存在しないという報告²³⁾もあり、これらの報告は fluoxetine に有効濃度域が存在するかもしれないことを示唆している。

Citalopram ; 表1に示した2つの研究^{5,8)}では、血中濃度と臨床効果との関係を否定している。症例報告レベルでは、重症のうつ病患者が40mg では改善しなかったが、20mg で改善したという報告があり、血中濃度が高すぎて治療効果が現れない症例が存在する可能性を示している⁴⁾。

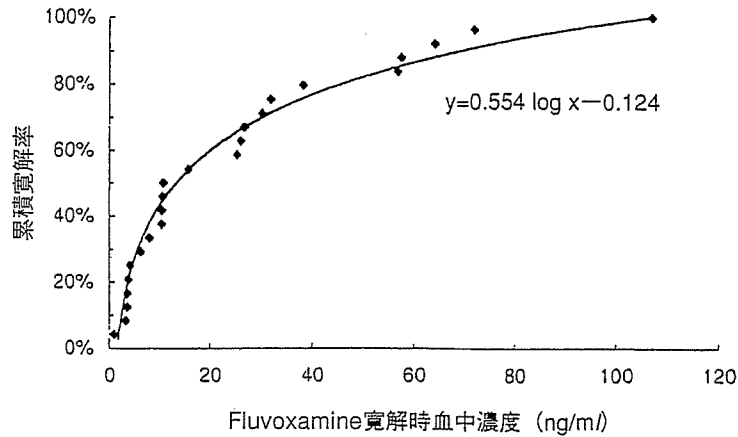


図4 Fluvoxamine 寛解時血中濃度と累積寛解率

Sertraline；血中濃度と臨床効果の関係を調べた研究はほとんどないが、Fabre ら⁹⁾は、1日用量50mgの群で100mg群、200mg群と同程度の効果があったと報告しており、sertralineは50mgの低用量で十分な効果があることが示唆されている。

Fluvoxamine；表1に示したように、血中濃度と臨床効果の間に相関を認めないもの、認めないものが存在し見解が一致していない^{10,13,20)}。その中でも、Gerstenberg ら¹⁰⁾が行った日本人うつ病患者を対象とした最近の研究では、最終のHAMDスコア値と濃度の間には負の相関を認め、responderで有意に血中濃度が高かったと報告している。また、Härtter ら¹²⁾は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線による検討から反応群には85ng/ml以上が存在しないと、それより低い血中濃度が治療域であると報告している。当教室で行った fluvoxamine 血中濃度と臨床効果の関係を調べた研究では、寛解者の95%が反応する血中濃度は86.5ng/mlという結果を得た(図4)²⁷⁾。当教室の検討では症状の改善の程度に応じて投与量を調整していく方法で、Härtter らの用量を100mgに固定した検討とは研究方法に相違はあるが、同じ現象をみていると考えられる。つまり、85ng/ml前後以上に fluvoxamine 血中濃度を上げて臨床効果を認めない群を、真の非反応群とみなすことができると考えられる。

Paroxetine；表1に示した3つの研究^{7,15,17)}では、血中濃度と臨床効果の関係を否定している。

現在われわれも paroxetine の血中濃度と臨床効果のデータを収集中である。

おわりに

用量による投与計画では、薬剤間の相互作用や酵素活性を変化させる CYP 遺伝子多型などの影響で、用量は十分であっても予想外に血中濃度が低いために用量から非反応例と判断される危険、または、用量は少量であっても予想外に血中濃度が上昇し副作用が生じる危険が常に存在すると考えられる。前者の場合はさらなる薬剤変更のために治療期間が長くなり、後者の場合はその後の薬物コンプライアンスへの悪影響や生命的な危険も考えられる。したがって、効果と副作用を臨床的に客観的に評価すると同時に TDM も利用することによって、より適切な向精神薬による治療が可能になると考えられる。

また、近年は、抗うつ薬の作用部位である各種受容体の遺伝子多型と、治療反応性または副作用の発現との関係を調べた薬理遺伝学的研究が盛んに行われている。しかし、薬剤の投与量に基づく研究では、本稿でも示したように個体間での血漿中濃度ばらつきが大きく、それが症状の変化や副作用の発現に影響を及ぼすため、遺伝子の関連を正確に検出できない可能性がある。したがって、このような薬理遺伝学的研究を進める上でも、抗うつ薬の血中濃度やその代謝に関与する CYP 遺伝子多型などの薬物動態学的因子を考慮に入れて研究を行うことが重要と考える。

文 献

- 1) Alexanderson, B., Evans, D. A., Sjoqvist, F. : Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins : influence of genetic factors and drug therapy. *Br. Med. J.*, 4(686) : 764-768, 1969.
- 2) Amsterdam, J. D., Fawcett, J., Quitkin, F. M. et al. : Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression : A multicenter study. *Am. J. Psychiatry*, 154(7) : 963-969, 1997.
- 3) Beasley, C. M. Jr, Bosomworth, J. C., Wernicke, J. F. : Fluoxetine : relationships among dose, response, adverse events, and plasma concentrations in the treatment of depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 26(1) : 18-24, 1990.
- 4) Benazzi, F. : A "therapeutic window" with citalopram in a case of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29 : 42, 1996.
- 5) Bjerkenstedt, L., Flyckt, L., Overo, K. F. et al. : Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur. L. Clin. Pharmacol.*, 28 : 553-557, 1985.
- 6) Burke, M. J., Preskorn, S. H. : Therapeutic drug monitoring of antidepressants : cost implications and relevance to clinical practice. *Clin. Pharmacokinet.*, 37 : 147-165, 1999.
- 7) Danish University Antidepressant Group. : Paroxetine : A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *Journal of Affective Disorder.*, 18 : 289-299, 1990.
- 8) Dufour, H., Bouchacourt, M., Thermo, P. et al. : Citalopram-a highly selective 5-HT uptake inhibitor-in the treatment of depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2 : 225-237, 1987.
- 9) Fabre, L. F., Abuzzahab, F. S., Amin, M. et al. : Sertraline safety and efficacy in major depression : a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol. Psychiatry*, 38(9) : 592-602, 1995.
- 10) Gerstenberg, G., Aoshima, T., Fukasawa, T. et al. : Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology*, 167 : 443-448, 2003.
- 11) Goodnick, P. J. : Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin. Pharmacokinet.*, 27(4) : 307-330, 1994.
- 12) Härtter, S., Wetzel, H., Hammes, E. et al. : Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 31(5) : 199-200, 1998.
- 13) Kasper, S., Dotsch, M., Kick, H. et al. : Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression : implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 3(1) : 13-21, 1993.
- 14) Kelly, M. W., Perry, P. J., Holstad, S. G. et al. : Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response. *Ther. Drug. Monit.*, 11(2) : 165-170, 1989.
- 15) Koran, L. M., Cain, J. W., Dominguez, R. A. et al. : Are fluoxetine plasma levels related to outcome in obsessive-compulsive disorder? *Am. J. Psychiatry*, 153(11) : 1450-1454, 1996.
- 16) Kuhs, H., Schlake, H. P., Rolf, L. H. et al. : Relationship between parameters of serotonin transport and antidepressant plasma levels or therapeutic response in depressive patients treated with paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr. Scand.*, 85(5) : 364-369, 1992.
- 17) Laursen, A. L., Mikkelsen, P. L., Rasmussen, S. et al. : Paroxetine in the treatment of depression - a randomized comparison with amitriptyline. *Acta Psychiatr. Scand.*, 71(3) : 249-255, 1985.
- 18) Montgomery, S. A., Baldwin, D., Shah, A. et al. : Plasma-level response relationships with fluoxetine and zimelidine. *Clin. Neuropharmacol.*, 13 Suppl. 1 : S71-S75, 1990.
- 19) Morita, S., Shimoda, K., Someya, T. et al. : Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients : impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20(2) : 141-149, 2000.
- 20) Nathan, R. S., Perel, J. M., Pollock, B. G. et al. : The role of neuropharmacologic selectivity in antidepressant action : fluvoxamine versus desipramine. *J. Clin. Psychiatry*, 51(9) : 367-372, 1990.
- 21) Norman, T. R., Gupta, R. K., Burrows, G. D. et al. : Relationship between antidepressant response and plasma concentrations of fluoxetine and norfluoxetine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 8

- (1) : 25-29, 1993.
- 22) Perry, P. J., Pfohl, B. M., Holstad, S. G. : The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Clin. Pharmacokinet.*, 13 : 381-392, 1987.
- 23) Rasmussen, B. B., Brosen, K. : Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther. Drug. Monit.*, 22(2) : 143-154, 2000.
- 24) Sawamura, K., Suzuki, Y., Someya, T. : Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60 : 553-557, 2004.
- 25) Shimoda, K., Minowada, T., Noguchi, T. et al : Interindividual variations of desmethylation and hydroxylation of clomipramine in an Oriental psychiatric population. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 13 : 181-188, 1993.
- 26) Shimoda, K., Someya, T., Yokono, A. et al. : The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 22(4) : 371-378, 2002.
- 27) 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 : 抗うつ薬と反応性予測—SSRIを中心に. *臨床精神薬理*, 6 : 297-305, 2003.
- 28) Yokono, A., Morita, S., Someya, T. et al. : The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21(6) : 549-555, 2001.

熊田 智* 澤村 一司** 染矢 俊幸**

*新潟大学医歯学総合病院精神科

**新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野

Q Quetiapine の初回用量とその後の増量はどのように設定すべきか？

A 非定型抗精神病薬の1つである quetiapine (QTP) は、わが国では統合失調症に対する1日あたりの推奨用量が50~750mg/day と幅広く設定されている^{1,8)}。他の非定型抗精神病薬に関しては、risperidone (RIS) は、推奨用量が1~12mg/day、至適用量の上限は4~6 mg/day であり⁷⁾、olanzapine (OLZ) では、推奨用量が5~20mg/day であるため¹³⁾、いずれの薬剤においても初回用量から抗精神病効果が期待できる。これに対して、QTP では50~100mg/day の低用量で抗精神病効果が得られたという報告はあまり多くない。実際に低用量から開始して漸増を行った場合、QTP は効果発現まで時間を要することがあり、急性期の統合失調症患者に対して使いづらいと感じられることもある。PET 研究の結果から、QTP は D₂受容体に対する親和性は低く (loose binding)^{1,9)}、D₂受容体から速やかに解離するため (fast dissociation)¹⁰⁾、QTP は他の非定型抗精神病薬と比較して、錐体外路症状や高プロラクチン血症などの副作用を来しにくいという特徴を持っているが^{1,9)}、この長所を十分に発揮するためには適切な用量設定が重要であると考えられる。

1999年版 Expert Consensus Guideline Series では、初発エピソードにおいて QTP の初回用量は50~100mg/day、至適用量は300mg/day、最高用量は663mg/day とされていたが⁶⁾、2003年版では、至適用量は350~700mg/day、最高用量は950 mg/day とかなりの高用量まで推奨されるように

なった⁴⁾。APA (American Psychiatric Association) のガイドラインでも至適用量は300~800 mg/day とされており⁵⁾、QTP の至適用量は、ここ数年で増加傾向にある。わが国でも、臨床効果を発揮するには少なくとも300mg/day 以上の投与が薦められており⁸⁾、効果不十分の場合は600 mg/day 以上を投与することが望ましいとされている³⁾。

従来、QTP の増量に関しては、50mg/day から400mg/day まで増量する場合、50mg/day→100 mg/day→200mg/day→300mg/day→400mg/day と行うのが適切であるといわれていた^{2,10)}。しかし、Smith らによると、統合失調症の患者に QTP を400mg/day まで増量する場合、標準的に5日間で行った群 (50mg/day→100mg/day→200 mg/day→300mg/day→400mg/day)、3日間で行った群 (200mg/day→300mg/day→400mg/day)、2日間で行った群 (200mg/day→400mg/day) の3群間で安全性、耐容性を比較した。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数という心血管系への影響と焦燥、頭痛、低血圧、傾眠などの副作用の出現頻度に関して、3つの群に差は認められなかった¹²⁾。また、Pajonk らは急性期の統合失調症の患者に対し、従来よりも短期間で QTP の増量を行い、敵意や焦燥といった急性期症状への臨床効果、安全性、耐容性を調べた。その結果、速やかに敵意や焦燥といった症状が改善し、重大な副作用は出現せずに血圧や脈拍の変化もなかったと報告している¹¹⁾。

以上の結果から、QTP を投与する際には従来のように初回用量50~100mg/day から漸増する方法より、200mg/day から開始し、短期間で至適用量まで増量する方法が合理的である可能性が示唆される。しかし、QTP は起立性低血圧や過鎮静などの副作用のリスクが上昇するという報告^{1,9)}があるため、高齢者や身体疾患の既往のある患者に関しては慎重な用量設定を行うべきである。

ま と め

近年の報告によると、QTP の至適用量は増加傾向にあり、従来推奨されていた用量よりも高用

量から開始し、短期間で増量を行うことが望ましいと考えられる。現時点ではQTPの用量設定に関する報告は限られており、QTPの代謝や血中濃度、副作用の発現頻度などについてはまだ不確定な部分が多いため、今後十分な検討が必要である。

文 献

- 1) 秋本多香子, 宮本聖也, 青葉安里: Quetiapine の用量: その決め方と変え方. 臨床精神薬理, 8: 1199-1207, 2005.
- 2) Cutler, A. J., Goldstein, J. M., Tumas, J. A.: Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. Clin. Ther., 24(2): 209-222, 2002.
- 3) 上島国利, 宍倉久里江: 非定型抗精神病薬 quetiapine の等価換算値および至適用量について. 臨床精神薬理, 7: 1385-1389, 2004.
- 4) Kane, J. M., Leucht, S., Carpenter, D. et al.: Expert Consensus Guideline Series, Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J. Clin. Psychiatry, 64(suppl. 12): 1-100, 2003.
- 5) Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B. et al.: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am. J. Psychiatry, 161(2 Suppl.): 1-56, 2004.
- 6) McEvoy, J. P., Scheifler, P. L. and Frances, A.: The Expert consensus guideline series: Treatment of schizophrenia 1999. J. Clin. Psychiatry, 60(suppl. 11): 3-80, 1999.
- 7) 三宅誕実, 諸川由実代: 統合失調症における risperidone の用量設定. 臨床精神薬理, 8: 1191-1198, 2005.
- 8) 宮本聖也: 新規抗精神病薬の単剤治療による臨床効果. 新規抗精神病薬のすべて(加藤進昌, 上島国利, 小山司編), pp. 150-163, 先端医学社, 東京, 2004.
- 9) 村崎光邦: Quetiapine の基礎と臨床. 臨床精神薬理, 4: 657-680, 2001.
- 10) Nemeroff, C. B., Kinkead, B., Goldstein, J.: Quetiapine: Preclinical Studies, Pharmacokinetics, Drug Interaction, and Dosing. J. Clin. Psychiatry, 63(suppl. 13): 5-11, 2002.
- 11) Pajonk, F. G., Schwertner, A. K., Seelig, M. A.: Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a casa series. J. Psychopharmacol., 20: 119-124, 2006. Epub 2005 Oct4.
- 12) Smith, M. A., McCoy, R., Hamer-Maansson, J. et al.: Rapid dose escalation with quetiapine: a pilot study. J. Clin. Psychopharmacol., 25(4): 331-335, 2005.
- 13) 武田俊彦: Olanzapine の用量設定. 臨床精神薬理, 8: 1209-1218, 2005.

統合失調症

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

染矢俊幸（教授）

新潟大学医歯学総合病院精神科

渡部雄一郎

□はじめに

統合失調症とは、主に思春期から成人前期に陽性症状や陰性症状と呼ばれる特徴的な精神症状を呈して発病する疾患で、その有病率は約1%と「よく見られる疾患」のひとつである。慢性の経過をたどることが多く、患者や家族の精神的あるいは経済的負担、社会的な損失も大きい。統合失調症には多くの偏見や否定的なイメージがつきまどっており、そのことも患者や家族を苦しめているが、現在では治療法の進歩に伴って、その一部は回復可能な疾患となってきている。

□診断と経過¹⁻⁴⁾

陽性症状は、妄想（事実と異なっているのに、それに対し強い確信を持ち、訂正できない考えや判断）や幻覚（実際にはないものが聴こえる幻聴など）といった精神病性症状と、まとまりのない会話や行動といった解体症状の二つに分けられる。陰性症状には、感情の平板化（感情表現の幅や強さの著しい低下）、思考の貧困（会話の内容や量が乏しいこと）、意欲の欠如などが含まれる。これらの特徴的な症状やその持続期間、社会的または職業的機能の低下などから、統合失調症の診断はなされる。統合失調症の診断基準として、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニ

ュアル(DSM-IV-TR)や世界保健機構による国際疾病分類(ICD-10)が現在では広く用いられている（表1）。

多くの場合、発病前には、社会的なひきこもり、学業や仕事への意欲の喪失、清潔さや身だしなみへの無頓着さなどの前駆症状が認められる。これらの前駆症状に続いて陽性症状が出現し、これがきっかけとなって医療機関を受診することがほとんどである。統合失調症の長期転帰については、研究によって必ずしも一致していないが、良好な転帰を示す者は決して少なくない。一方、経過とともに陰性症状が優位となり重度の能力低下を伴う者がいること、患者の約10%が自殺に至ることも事実である。

□薬物療法^{2,5-9)}

1. 抗精神病薬の種類

クロルプロマジンやハロペリドールなど従来の抗精神病薬（第一世代薬）は、陽性症状に対する治療効果は比較的良好に得られるが、陰性症状や認知機能（注意、記憶、学習、実行機能など）の障害に対する効果は不十分であった。ドパミンD₂受容体遮断作用が抗精神病作用の中心を成すと考えられているが、第一世代薬ではD₂受容体遮断作用によりパーキンソニズムなど錐体外路症状をはじめとする有害事象が起り易いために服薬アドヒアランス(adherence)が得られずに再発をくり返してしまうという問題点が存在した。そこで、陽性症状に加えて陰性症状や認知機能障害に対する治療効果も有し、有害事象が少ない第二世代抗精神病薬が開発され、現在日本では4種の薬物が使用可能で、2006年4月にはアリピプラゾールの上市が予定されている（表

2)。

2. 第二世代抗精神病薬の特徴

①リスペリドン (risperidone)

D₂受容体遮断作用に加え、それよりも強いセロトニン5-HT_{2A}受容体遮断作用を有することから、セロトニン・ドパミン拮抗薬 (serotonin dopamine antagonist; SDA) と呼ばれる。低用量では第一世代薬よりも錐体外路症状の発現が少ないものの、高用量では差がなくなる。そのため1日4~6 mgまで増量した時点で慎重に臨床効果や有害事象の評価を行うことが望ましい。

②ペロスピロン (perospirone)

日本で開発されたSDAで、リスペリドンに類似した受容体結合プロフィールを持つが、5-HT_{1A}受容体への親和性が比較的高いことが特徴である。

③クエチアピン (quetiapine)

高用量になっても錐体外路症状の発現が増加しない、プロラクチンの上昇がほとんど認められない、鎮静作用が比較的強いなどの臨床的特徴を有する。耐糖能異常を惹起することがあり、糖尿病患者への投与は禁忌になっている。

④オランザピン (olanzapine)

D₂や5-HT_{2A}受容体に加えて多くの受容体への親和性を有する。体重増加作用が強いこと、糖尿病患者への投与は禁忌になっていることに十分な注意が必要とされる。

⑤アリピプラゾール (aripiprazole)

日本で開発されたD₂受容体部分作動薬で、ドパミン神経伝達が亢進しているときには拮抗薬としてその固有活性のレベルまで抑制し、低下しているときには作動薬としてその固有

活性のレベルまで回復させる。体重増加、高血糖、高脂血症が出現しやすい患者への投与が推奨されている。

3. 薬物療法の実際

①急性期治療

発病から抗精神病薬による治療を開始するまでの期間が長いほど社会適応能力が下がることが明らかにされており、早期の診断と治療が重要である。原則的には第二世代薬を第一選択として単剤かつ低用量から治療を開始する。

服薬アドヒアランスや有害事象を確認しながら、第一選択薬を十分な用量まで漸増し、十分な期間(4~6週間)用いても治療効果が得られなければ、その抗精神病薬は無効と判断し、別の抗精神病薬に変更する。ただし、抗精神病薬の用量と血中濃度の間には著しい個体差が存在し、用量から血中濃度を予測することは困難であり、血中濃度が不十分なため臨床効果の得られない患者を非反応者と誤って判断しないために可能な限り血中濃度モニタリングを行うべきである。

②維持療法

維持療法なしでは再発の危険性が非常に高く、また再発をくり返すごとに社会適応能力が低下するので、再発予防のための維持療法が必要である。再発を防ぎ、有害事象を最小限とし、患者の生活の質(QOL)向上をはかるために必要な抗精神病薬の用量や投与期間に関する一定の結論は出されていないが、第二世代薬は第一世代薬よりも再発予防に効果があるとされ、第二世代薬による永続的な維持療法が最も慎重な治療選択肢である。

□心理社会的療法

1. 社会生活技能訓練 (social skills training; SST) ^{2,8-10)}

統合失調症患者は社会生活技能が乏しいために、ストレス因子に上手く対処できずに再発をくり返してしまう、社会的役割を十分に果たせずに QOL が低いといった問題を抱えており、SST が必要とされる。基本訓練モデルが SST の技術的な基礎をなしており、はじめに日常生活の自立技能、家族としての役割遂行など複数の技能領域についてアセスメントし練習課題を明確にする。毎回のセッションではロールプレイを行うが、ここでは予行演習に対して正のフィードバックを与えた後にモデル行動を示しこれを再演する。訓練の成果を実生活に生かすために宿題を設定し、次のセッションで報告してもらう。通常は集団で行われ、1回1時間、週1~3回を標準として、短期目標ならびに長期目標の段階的な達成を目指してセッションをくり返す。これまでの研究により、SST が社会的役割機能に肯定的な影響を及ぼすことが示されており、症状軽減や再発予防に対する有効性も示唆されている。

2. 心理教育 (psychoeducation) ^{2,8,9,11,12)}

家族の感情表出 (expressed emotion; EE) に関する研究は、家族の患者に対する批判、敵意、過度の情緒的な巻き込まれなど高 EE が再発と関連することを明らかにしており、治療に家族が参加することの重要性が認識されるようになった。心理教育には、統合失調症の症状や経過、治療など疾病についての理解、家族のコミュニケーション技能と問題解決技法の訓練などが含まれる。用いられる技法や実施形態の違いによる再発率の差はない

が、再発率減少のためには9ヵ月以上継続するプログラムが必要とされている。

3. 認知行動療法 (cognitive behavioral therapy; CBT) ^{9,13,14)}

CBT は、患者に根づいている信念、誤った解釈、自動思考などを検討して修正し、正常な体験に近づくように援助する。当初はうつ病や不安障害でその有効性が示されてきたが、近年では英国を中心に統合失調症にも応用されるようになった。日本でも幻聴について10項目からなるパンフレットが原田により作成され、幻聴の誘発因子、幻聴の原因の再帰属、思考中断法をはじめとする幻聴への対処法などが説明されており参考になる。CBT は症状軽減に有効で、その効果は長期間持続するが、再発や社会機能には影響しないようであり、治療拒否や脱落率が高いという限界を有している。

□おわりに

統合失調症の臨床に際しては生物-心理-社会的な観点を統合したアプローチが必要とされるが、実際に薬物療法に加え心理社会的療法を包括的に用いることにより、それぞれの治療法を単独で用いるよりも再発率を減少させることが知られている。統合失調症の治療はこの半世紀で大きな進展をみせたが、今後さらに効果的な治療法の開発が期待される。

文献

- 1) 高橋三郎ほか訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル新訂版. 医学書院, 東京, 2004.
- 2) 染矢俊幸編: 統合失調症. 新興医学出版社, 東京, 2004.

- 3) 渡部雄一郎ほか: 統合失調症の病態と行動. 月刊薬事, 47 (8): 31-34, 2005.
- 4) 渡部雄一郎ほか: 操作的診断 (DSM および ICD) のアウトカム研究に果たす役割. Schizophrenia Frontier, 6 (3): 37-40, 2005.
- 5) 染矢俊幸ほか: 統合失調症の薬物療法. 臨床精神薬理ハンドブック, pp107-123, 医学書院, 2003.
- 6) 染矢俊幸ほか: 新世代の抗精神病薬: 維持療法への有用性. 毎日ライフ 32(1): 29-32, 2001
- 7) 渡部雄一郎ほか: 治療薬開発の現状と見通し. こころの科学, 120: 36-41, 2005.
- 8) 佐藤光源ほか編: 統合失調症治療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2004.
- 9) 佐藤光源ほか監訳: 米国精神医学会治療ガイドラインコンペンディウム, pp235-409, 医学書院, 東京, 2006.
- 10) 東大生活技能訓練研究会編: わかりやすい生活技能訓練, 金剛出版, 東京, 1995.
- 11) 木戸幸聖監修: 心理教育実践マニュアル, 金剛出版, 東京, 1996.
- 12) 後藤雅博編: 家族教室のすすめ方, 金剛出版, 東京, 1998.
- 13) 原田誠一訳: 統合失調症の認知行動療法, 日本評論社, 東京, 2002.
- 14) 原田誠一: 正体不明の声-対処するための 10 のエッセンス-, アルタ出版, 東京, 2002.

表 1 統合失調症の診断基準

- A. 特徴的症状: 以下のうち2つ（またはそれ以上）、おのおのは、1ヵ月の期間（治療が成功した場合はより短い）ほとんどいつも存在:
- (1) 妄想
 - (2) 幻覚
 - (3) まとまりのない会話（例: 頻繁な脱線または滅裂）
 - (4) ひどくまとまりのないまたは緊張病性の行動
 - (5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如
- 注: (略)
- B. 社会的または職業的機能の低下: (略)
- C. 期間: 障害の持続的な徴候が少なくとも6ヵ月間存在する。(略)
- D. 失調感情障害と気分障害の除外: (略)
- E. 物質や一般身体疾患の除外: (略)
- F. 広汎性発達障害との関係: (略)
- (文献1より改変引用)

表2 第二世代抗精神病薬

一般名	商品名	剤形*	一日量 (mg)	Tmax (時間)	T1/2 (時間)
リスペリドン	リスパダール	錠、細、液	2~12	4~5	4
risperidone					
ペロスピロン	ルーラン	錠	12~48	1.4~1.7	2.3
perospirone					
クエチアピン	セロクエル	錠、細	50~750	2.6	3.5
quetiapine					
オランザピン	ジブレキサ	錠、ザ、細	5~20	4.8	28.5
olanzapine					
アリピプラゾール	エビリファイ	錠、散	6~30	4.2	64.6
aripiprazole					

*錠：錠剤、ザ：ザイデイス（口腔内崩壊）錠、細：細粒剤、散：散剤、液：液剤
 (文献2より改変引用)



アリピプラゾールの薬物相互作用

福井 直樹 染矢 俊幸

Key Words

aripiprazol, dopamine partial agonist, pharmacokinetics, drug metabolism, drug interaction

1 はじめに

アリピプラゾールは、ドパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合にはドパミン D_2 受容体に対してアンタゴニストとして作用し、一方、ドパミン作動性神経伝達が低下している場合にはドパミン D_2 受容体に対してアゴニストとして作用して、ドパミン神経伝達調整作用を持つという²⁾。また、抗精神病薬の副作用として頻度の高い錐体外路症状や高プロラクチンの発現頻度が極めて低いことも特徴である⁵⁾。このような既存の抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴を十分に生かしながら使用するためには、アリピプラゾールの薬物動態および薬物相互作用についての特徴を知ることが必要である。本稿ではアリピプラゾールの薬物動態および薬物相互作用についてこれまで知られている知見を概説する。

2 アリピプラゾールの薬物動態

アリピプラゾールの消化管からの吸収はほぼ

完全であり、吸収時における代謝や初回通過効果の影響はほとんど受けないとされている。吸収されたアリピプラゾールは主に肝臓で代謝されるが、この過程には肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究でチトクローム P450 (CYP) の CYP2D6 および CYP3A4 の関与が報告されている。図1に示すように、アリピプラゾールは CYP2D6 と CYP3A4 により代謝され、主代謝物である OPC-14857 が生成される。OPC-14857 は未変化体アリピプラゾールと同程度の薬理活性を示すとされ、血中濃度と臨床効果や副作用との関係を見る際は、未変化体アリピプラゾールと主代謝物の OPC-14857 を合わせた濃度を考える方がより正確であると考えられる (大塚製薬社内資料)。

図2は、日本の健康成人男性20例にアリピプラゾール 6 mg を空腹時単回投与した場合の血漿中濃度の変化を示したものである。未変化体アリピプラゾールの血漿中濃度は投与後3~4時間で最高濃度に達し、消失半減期は約61時間であった。主代謝物である OPC-14857 の血漿中濃度は、約70時間まで緩やかに増加し、以後も未変化体に伴い緩やかに消失した (大塚製薬社内資料)。このように、未変化体アリピプラゾール、OPC-14857 とともに消失半減期が比較的長いこと、1日1回の投与が可能と考えられ

Drug interaction of Aripiprazol

FUKUI Naoki and SOMEYA Toshiyuki 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 [〒951-8510 新潟市旭町通一番町757]

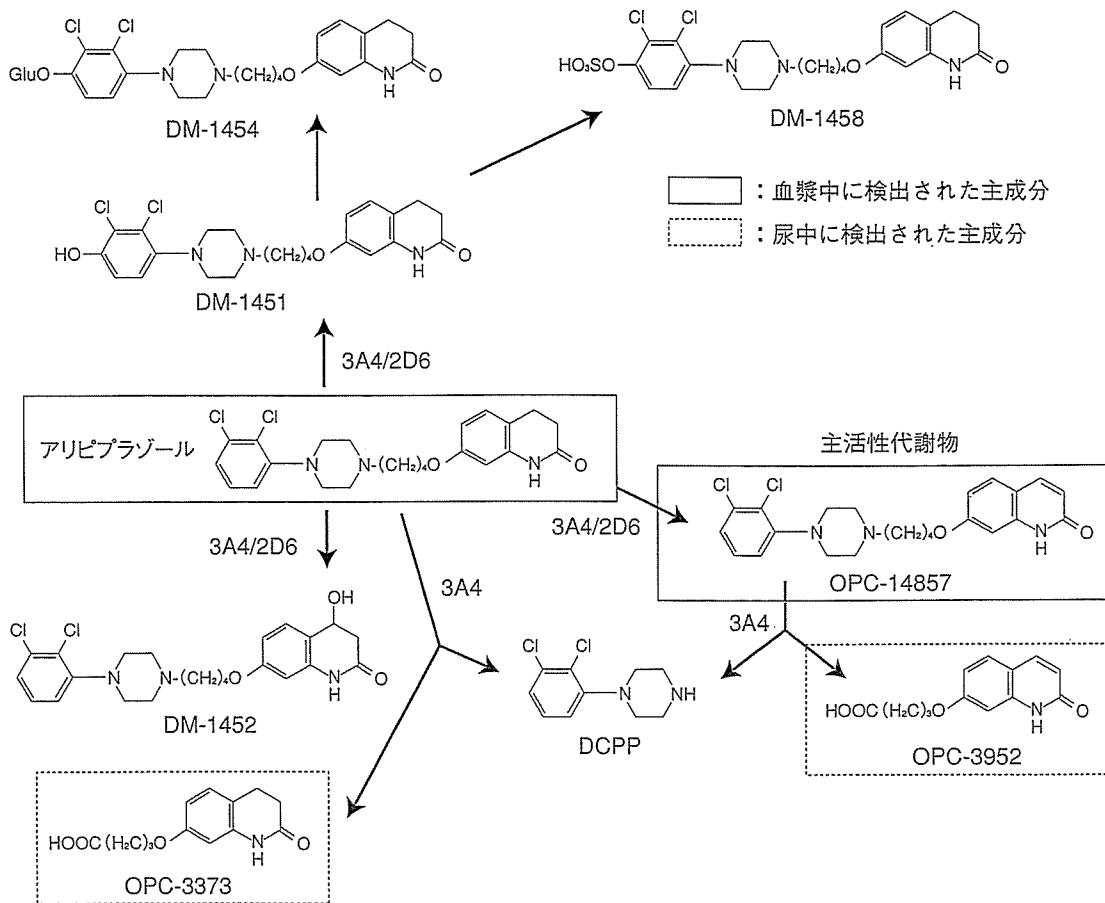


図1 アリピプラゾールの主な代謝経路 (大塚製薬社内資料)

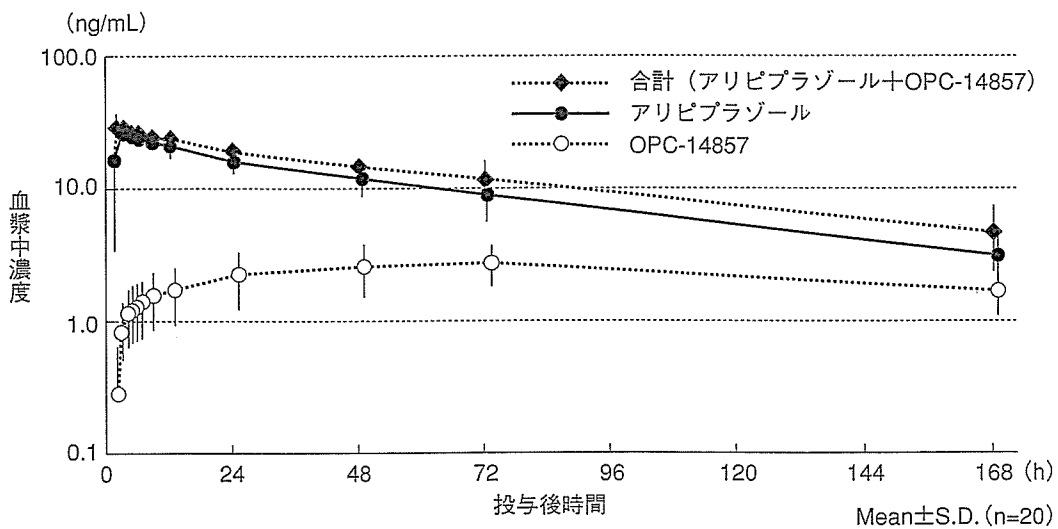


図2 健康成人におけるアリピプラゾール6mg単回投与時の薬物動態 (大塚製薬社内資料)

ている。

海外におけるものであるが、治療投与量であるアリピプラゾール5~30 mg/日 (5 mg; 6例,

10 mg; 6例, 15 mg; 6例, 20 mg; 5例, 30 mg; 5例)を健康成人男性に投与し血中濃度を検討した研究がある⁴⁾。投与開始14日目までに定常状

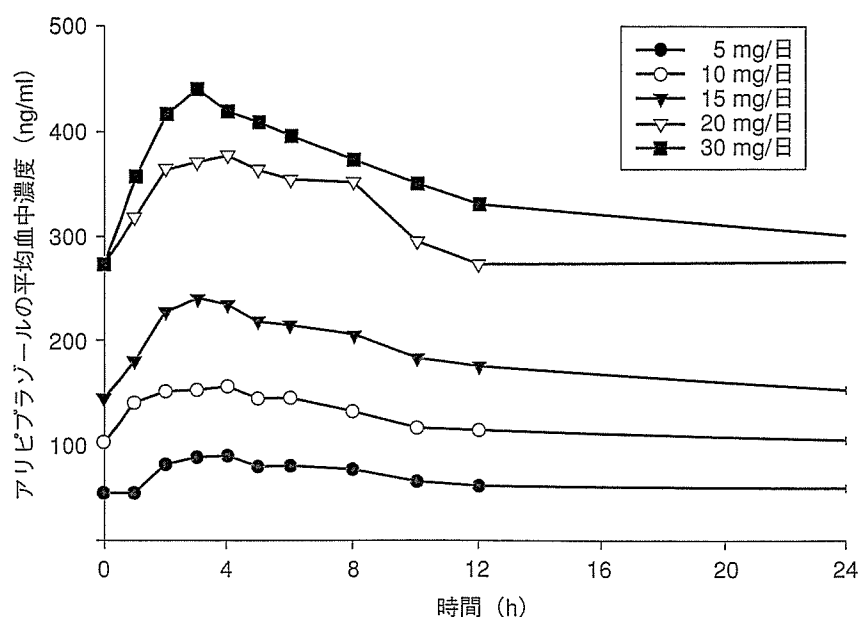


図3 投与開始14日目におけるアリピプラゾールの24時間平均血中濃度の推移 (文献4より引用)

態の90%に達し、その14日目の血中濃度の推移を投与量別に示したものが図3である。Cmaxは投与量5～30 mg/日の範囲内で直線的な上昇がみられ、この投与量において薬物動態的な線形性が示すことや、アリピプラゾール代謝の飽和または誘導が生じないことが示された。

SSRIのパロキセチンは、アリピプラゾールの主要代謝酵素の1つであるCYP2D6が主に代謝に関与するが、パロキセチンの増量に伴い非線形の血中濃度の増加を示すことが報告されている⁶⁾。これは、パロキセチンの増量に伴うCYP2D6の飽和やパロキセチン自身のCYP2D6阻害作用が影響した可能性が考えられる。一方、アリピプラゾールの代謝にはCYP2D6に加えてCYP3A4も関与するため、非線形の血中濃度の増加を示さない可能性が考えられる。

また、CYP2D6やCYP3A4の代謝活性には個人間で大きな差があることが知られており、これがアリピプラゾールの薬物動態に影響することが予想される。例えば、CYP2D6には、代謝活性が正常な*1、*2、代謝活性が低下する*10、代謝活性が消失する*5などが日本人に代表的な遺伝子多型として知られている。実際に、日

本の健康成人男性24例にアリピプラゾール3mgを空腹時単回投与した場合の血漿中濃度の変化とCYP2D6遺伝子型との関係を調べた研究がある³⁾。その研究では、Intermediate metabolizers (*10/*10; 3例)がExtensive metabolizers (*1/*1; 4例, *1/*10; 10例, *1/*5; 3例, *2/*10; 4例)よりも、全身クリアランスが有意に低かったと報告している。一方、CYP3A4の肝での発現レベルは約40倍もの個人差があるといわれているが、発現や機能に影響する遺伝子多型は明らかにされていない。

3 アリピプラゾールの薬物相互作用

1. CYP2D6の関与する薬物動態学的相互作用

CYP2D6の阻害剤はいくつか知られているが、その中の1つのキニジンとアリピプラゾールを併用した際のデータがある。健康成人において、キニジン166 mgとアリピプラゾール10 mgの併用により、アリピプラゾールのAUCが107%増加したという(大塚製薬社内資料)。これはキニジンがCYP2D6を阻害しアリピプラゾ

ールの代謝が低下したことによると考えられる。

これまでキニジン以外のCYP2D6の阻害剤に関するデータはないが、実際の臨床では抗精神病薬に抗うつ薬が併用されることもあるので、CYP2D6の阻害剤であるパロキセチンや三環系抗うつ薬をアリピプラゾールに併用する場合は薬物動態学的相互作用の発現に注意しなければならない。

2. CYP3A4の関与する薬物動態学的相互作用

CYP3A4の阻害剤であるイトラコナゾールとアリピプラゾールを併用した際のデータがあるが、対象は先に示したCYP2D6遺伝子型と血漿中濃度の変化を調べた研究と同一である³⁾。その研究ではイトラコナゾール100 mgとアリピプラゾール3 mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}およびAUCはそれぞれ19%および48%増加し、イトラコナゾールがCYP3A4を阻害しアリピプラゾールの代謝が低下したことが示された。さらにイトラコナゾールの併用により、主代謝物であるOPC-14857代謝の低下も認められたことから、OPC-14857の代謝にもCYP3A4が関与することが示唆された。また、CYP2D6の遺伝子型との関係では、アリピプラゾールの代謝に対するCYP3A4阻害の影響は、CYP2D6の Extensive metabolizers よりも Intermediate metabolizers でより大きいことも示された。これは、CYP2D6の Extensive metabolizers よりも Intermediate metabolizers の方が、アリピプラゾール代謝はCYP3A4により依存しているため、CYP3A4阻害の影響がより大きく出たと考えられる。

同じCYP3A4の阻害剤であるケトコナゾール(200 mg)を欧米人を対象としてアリピプラゾール(15 mg)と併用した場合には、アリピプラゾールのC_{max}およびAUCはそれぞれ37%および63%増加したとの報告がある(大塚製薬社内資料)。

カルバマゼピンはCYP3A4の誘導剤として知

られているが、カルバマゼピン400 mgとアリピプラゾール30 mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}およびAUCはそれぞれ68%および73%低下したというデータがある(大塚製薬社内資料)。これはカルバマゼピンがCYP3A4を誘導しアリピプラゾール代謝が亢進したためと考えられる。

3. その他の薬物相互作用

1) アリピプラゾールの薬物動態に対する他剤併用の影響

臨床の場面では抗精神病薬だけでは効果が不十分な場合に気分安定薬を併用することがある。実際に、統合失調症または統合失調感情障害患者を対象とし、アリピプラゾール30 mgにバルプロ酸500~1,500 mg(血中濃度; 50~125 mg/L, n=10)およびリチウム1,200~1,800 mg(1.0~1.4 mEq/L, n=12)をそれぞれ21日間併用しアリピプラゾールの薬物動態を調べた研究がある¹⁾。バルプロ酸併用群では、アリピプラゾールのC_{max}およびAUCはそれぞれ26%および24%低下したという。バルプロ酸はCYP2D6とCYP3A4に影響を及ぼさないとされており、アリピプラゾールの血漿蛋白への結合などに影響した可能性が考えられているが詳細は不明である。リチウム併用群では、アリピプラゾールのC_{max}およびAUCはそれぞれ19%および15%増加した。リチウムは代謝酵素や血漿蛋白結合に影響は及ぼさないと考えられており、また対象症例も少なくこれが意味のある結果かどうかは今後の検討が必要である。この研究で示された結果からは、バルプロ酸およびリチウムのアリピプラゾールの薬物動態に対する影響は小さいものであり临床上は特に問題にならない可能性が高い。

胃酸分泌抑制作用を有するファモチジン40 mgと本剤15 mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}およびAUCはそれぞれ37%および13%減少した(大塚製薬社内資料)。このことから、胃内pHの上昇がアリピプラゾールの吸収速度を低下させるが、吸収量への影響は少

ないことが示唆される。

アリピプラゾール 15 mg 投与 1 時間後に活性炭 50 g を投与することで、アリピプラゾールの C_{max} および AUC はそれぞれ 41 % および 51 % 低下した (大塚製薬社内資料)。したがって、活性炭との併用投与はアリピプラゾールの経口吸収を低下させることから、事故あるいは故意の過剰投与に対して、活性炭の投与は緊急処置として有用であると考えられる。

2) アリピプラゾールが他剤の薬物動態に及ぼす影響

発現系ヒトチトクローム P450 およびヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での試験成績から、アリピプラゾールは臨床用量での血漿中濃度において、CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 および 3A4 の各酵素活性を阻害せず、また誘導作用も示さないと考えられた。したがって、アリピプラゾールはこれらの酵素で代謝される薬剤との相互作用発現の可能性は低い。

CYP2D6, CYP3A4 の基質であるデキストロメトルファン 30 mg と本剤 30 mg の併用投与によるデキストロメトルファンの代謝比 (代謝物と未変化体の尿中排泄量の比) の変化は 10 % 未満であった。CYP2C9 の基質であるワルファリン 30 mg あるいは CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 20 mg とアリピプラゾール 10 mg の併用投与による各薬剤の C_{max} および AUC の変化は 10 % 未満であった (大塚製薬社内資料)。

3) アリピプラゾールの薬力学的相互作用

薬力学的相互作用としては、これまでの抗精神病薬と同様の注意事項となっている。アリピプラゾールもアドレナリン α 1 受容体遮断作用を有しているため、エピネフリン・ボスミンとの併用により血圧降下作用が増強される可能性があるため併用は禁忌となっている。また、中枢神経抑制剤、降圧剤、抗コリン作用を有する薬剤、ドパミン作動薬、アルコールなどは薬力学的相互作用を考慮して併用注意となっている。

4 おわりに

これまでの知見より、アリピプラゾールは治療用量 (5 ~ 30 mg) において線形性の薬物動態を示し比較的予測可能な薬物動態プロフィールを有すること、アリピプラゾールおよび薬理活性を有する主代謝物の OPC-14857 の半減期は比較的長く 1 日 1 回投与が可能であることなどが確認されている。これらの薬物動態学的特徴は、実際に使用する臨床場面ではメリットとなると思われる。また、肝臓での代謝には CYP2D6 と CYP3A4 の 2 つが主に関与するために、1 つの代謝経路に依存する薬剤と比べると、予測外の薬物動態学的相互作用が出現する危険は少ないと考えられる。しかし、これまでの研究は健常人を対象としたものがほとんどであり、今後は実際に治療下にある統合失調症患者群を対象にした薬物動態学および薬物動態学的相互作用の検討が大規模に行われることが望まれる。

アリピプラゾールはドパミン D_2 受容体に対してパーシャルアゴニスト性を有するなどこれまでの抗精神病薬とは違う特徴を有しており、この特徴を引き出すためにもまた不要な薬物相互作用を回避するためにも、アリピプラゾールの使用に際しては多剤併用とならないようにできるだけ併用薬を必要最小限にすることが望まれる。

文献

- 1) Citrome L, Josiassen R, Bark N et al : Pharmacokinetics of Aripiprazole and Concomitant Lithium and Valproate. *J Clin Pharmacol* 45 : 89-93, 2005
- 2) Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y et al : 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 274 : 329-336, 1995
- 3) Kubo M, Koue T, Inaba A et al : Influence of

- Itraconazole Co-administration and CYP2D6 Genotype on the Pharmacokinetics of the New Antipsychotic ARIPIPRAZOLE. Drug Metab Pharmacokinet 20 : 55-64, 2005
- 4) Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL : Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing in Normal Healthy Volunteers. J Clin Pharmacology 44 : 179-187, 2004
- 5) Marder SR et al : Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. Schizophrenia Res 61 : 123-136, 2003
- 6) Sawamura K, Suzuki Y, Someya T : Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. Eur J Clin Pharmacol 60 : 553-557, 2004

* * *

お知らせ

学校法人東海大学エクステンションセンター
「関係発達臨床講座 臨床編①軽度発達障碍の関係発達臨床」の開催について

日時：2006年5月20日（土）11:00～16:40（90分講義3コマ）

会場：東海大学短期大学部高輪校舎（東京都港区高輪2-3-23）

対象：保育士，教師，施設職員，医師，看護師，臨床心理士，言語聴覚士，音楽療法士，学生，家族，その他，自閉症の人々に関わっている方々どなたでも参加できます。

受講料：6,000円（講義の資料は当日配布します。）

定員：50名（先着順に受付，定員になり次第締め切ります。）

講師：小林隆児（東海大学大学院健康科学研究科教授）

申し込み方法：電話，FAX，もしくはE-mailでお申し込みください。ホームページからお申し込みができます。

申し込み先・問合せ先：

学校法人東海大学エクステンションセンター（担当：井波，上田，関根）

東京都港区高輪2-3-23 TEL 03-5793-7133 / FAX 03-5793-7132

E-mail : ext@ttc.u-tokai.ac.jp / http://ext.tokai.ac.jp/