

がるような情報は抽出しなかった。

C. 結果

1) 抗精神病薬の処方実態

抗精神病薬は、国府台病院で 30 名、肥前精神医療センターで 263 名の合計 293 名に処方されていた。性別は男性が 185 名、女性が 108 名、年齢は 12 歳以下が 75 名、13～15 歳が 96 名、16～18 歳が 98 名、19 歳が 24 名で、平均年齢（標準偏差）は 14.5 (2.9) 歳であった（表 1）。

薬剤別に見てゆくと、新規抗精神病薬では aripiprazole (183 名) の処方頻度が最も高く、以下、risperidone (137 名)、quetiapine (78 名)、olanzapine (14 名)、paliperidone (3 名)、perospirone (2 名)、blonanserin (1 名)、clozapine (1 名) の順に多かった。従来型抗精神病薬は 113 名 (38.6%) で使用されていた（表 2）。

抗精神病薬同士の併用状況に関しては、単剤投与が 226 名 (77.1%)、2 剤併用が 61 名 (20.8%)、3 剤併用以上が 16 名 (5.5%) で行われていた（表 3）。CPZ 換算の平均投与量（標準偏差）は 234 (235) mg/日、中央値は 150mg/日であった（図 1）。

2) 抗うつ薬の処方実態

抗うつ薬は国府台病院で 9 名、肥前精神医療センターで 71 名の合計 80 名に処方されていた。性別は男性が 41 名、女性が 39 名、年齢は 12 歳以下が 9 名、13～15 歳が 18 名、16～18 歳が 41 名、19 歳が 12 名で、平均年齢（標準偏差）は 16.0 (2.4) 歳であった（表 4）。

薬剤別に見てゆくと、新規抗精神病薬では fluvoxamine (35 名) の処方頻度が最も高く、以下、sertraline (21 名)、escitalopram (3 名)、mirtazapine (3 名)、paroxetine (2 名)、duloxetine (1 名) の順に多かった。この他に 18 名で従来型抗うつ薬が使用されていた（表 5）。

抗うつ薬同士の併用状況に関しては、単剤投与が 76 名 (95.0%)、2 剤併用が 4 名 (5.0%) で行われており、3 剤以上の併用は行われていなかった（表 6）。2 剤併用の内訳は SSRI 同士の併用、SSRI と mirtazapine の併用、SSRI と従来型抗うつ薬の併用、従来型抗うつ薬同士の併用がそれぞれ 1 名ずつで行われていた。

抗うつ薬と他のカテゴリーの向精神薬の併用投与については、抗精神病薬、抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬との併用がそれぞれ 48 名 (60.0%)、30 名 (37.5%)、19 名 (23.8%) で行われており、抗精神病薬に関しては、新規抗精神病薬との併用が 47 名、従来型抗精神病薬との併用が 8 名で行われていた（表 7）。

3) ADHD 治療薬の処方実態

ADHD 治療薬は国府台病院で 13 名、肥前精神医療センターで 100 名の合計 113 名に処方されていた。性別は男性が 87 名、女性が 26 名、年齢は 12 歳以下が 51 名、13～15 歳が 38 名、16～18 歳が 16 名、19 歳が 1 名で、平均年齢（標準偏差）は 12.4 (2.8) 歳であった（表 8）。

延長放出型の methylphenidate（以下、単に methylphenidate と記載）は 87 名、atmoxetine が 43 名で使用されており、1 種類の ADHD 治療薬で治療されていた者が 96 名、2 種類の ADHD 治療薬の併用が行われていた者が 17 名存在した（表 9）。

ADHD 治療薬と他のカテゴリーの向精神薬の併用に関しては、ADHD 治療薬のみで治療されていた者が 51 名で、この他に抗精神病薬と併用されていた者が 51 名、抗うつ薬と併用されていた者が 8 名、気分安定薬と併用されていた者が 31 名、抗不安薬・睡眠薬と併用されていた者が 23 名存在した（表 10）。

4) 抗不安薬・睡眠薬の処方実態

抗不安薬・睡眠薬は国府台病院で 28 名、肥前精神医療センターで 99 名の合計 127 名に処

方されていた。性別は男性が 67 名、女性が 60 名、年齢は 12 歳以下が 22 名、13～15 歳が 41 名、16～18 歳が 56 名、19 歳が 8 名で、平均年齢（標準偏差）は 15.0 (2.82) 歳であった（表 11）。

ベンゾジアゼピン（いわゆる Z-drug 含む）、あるいはバルビツレートが 88 名で、ramelteon が 47 名で使用されており（表 12）、ramelteon、および tandospirone を除く抗不安薬・睡眠薬の DZP 換算平均投与量（標準偏差）は 9.3 (11.3) mg/日、中央値は 5mg/日であった（図 2）。

D. 考察

昨年度、われわれが実施した調査³⁾⁴⁾は 2013 年 10 月に全国 34 ヶ所の精神科診療所を受診した未成年患者を対象とする、診療録に基づく処方実態調査であった。一方、今回の調査は国立病院機構肥前精神医療センター、および国際医療研究センター国府台病院の薬剤部に保存されている電子媒体の薬歴データに基づいた、2013 年 12 月 1 日時点における処方実態調査であった。すなわち、昨年度の調査では児童精神科を専門としていない診療所が数多く含まれていたのに対して、今年度の調査は児童に関する専門性の高い施設が対象となっているので、昨年度調査と今年度調査の比較を行う際にはこれらの相違点を念頭におく必要がある。

1) 抗精神病薬処方について

今年度調査と昨年度調査の結果を比較すると、精神科病院では aripiprazole, quetiapine, 従来型抗精神病薬の処方率が比較的高いのに対して、診療所では相対的に olanzapine, blonanserin の処方率が高いという相違があるものの、抗精神病薬同士の併用状況に関しては臨床的に問題となるような大きな相違はないように思われた。また、CPZ に換算した投与量に関しては、精神科病院では平均投与量が 234mg/

日、中央値が 150mg/日であったのに対して、診療所ではそれぞれ 177mg, 100mg/日と臨床的に意味のある差はなく、かつ、いずれも大量に投与されているとは言い難いようであった。近年、向精神薬の多剤大量投与が社会問題となっており、児童精神科領域でも同様の状況が見られるのではないかと危惧する見解が存在するが、昨年度、および今年度の結果からは未成年患者に抗精神病薬の大量投与が広く行われているとは言い難いように思われた（表 2, 表 3, 図 1）。

2) 抗うつ薬処方について

今年度調査と昨年度調査の結果を比較すると、精神科病院、診療所とも fluvoxamine, sertraline の処方率はそれぞれ約 4 割、約 2 割程度と比較的高く、paroxetine, milnacipran, mirtazapine の処方率はいずれも 6%未満と低い点は共通していたが、duloxetine については診療所において 10%以上の患者に使用されていたのに対して、精神科病院では 1.3%しか使用されていなかった。Paroxetine の処方率が低いことについては現在のわが国の添付文書における警告が影響しているため、milnacipran の処方率が低いのは未だ上市されている国が少なく、未成年者に対するエビデンスの蓄積が少ないため、mirtazapine の処方率が低いのはテキサス薬物療法アルゴリズム⁸⁾において、子どものうつ病薬物療法において 3 番手治療とされていることなども影響しているものと推測できるが、精神科病院、診療所間の duloxetine の処方頻度の差をはじめとした相違の原因については今後のデータの蓄積を待ちたい。

なお、昨年度と今年度の調査では抗うつ薬同士の併用が行われる率はそれぞれ 8.8%, 5.0% に留まっていた。したがって、一部で危惧されているように、児童精神科領域において抗うつ薬同士の併用投与が乱用されているとは言い難いように思われた。

また、抗うつ薬と他のカテゴリの向精神薬との併用については、診療所では気分安定薬との併用が 11.4%、抗精神病薬との併用が 43.6%にとどまったのに対して、精神科病院ではそれぞれ 23.8%、60.0%と明らかに併用率が高いようであったが、これは今年度の調査施設が肥前精神医療センター、および国府台病院という児童精神科の専門医療を提供している国立病院で、双極性障害や精神病像を伴う重症例が多く含まれることに起因するものと推測された(表 5, 表 6, 表 7)。

3) ADHD 治療薬処方について

診療所における methylphenidate の処方率が 73.3%、atmoxetine の処方率が 41.8%であったのに対して、精神科病院における処方率はそれぞれ 77.0%、38.1%と概ね等しい値であった。また、2008 年に公表された『atmoxetine 承認後の ADHD 薬物療法アルゴリズム (案)』⁹⁾によると、methylphenidate と atmoxetine の単剤投与がともに有用ではなかった場合の 3 番手の治療選択肢としては、1 つには methylphenidate と atmoxetine の併用投与が、もう 1 つには第三選択薬である気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬の併用/切り替えが提案されているが、ADHD 治療薬同士の併用は精神科病院受診者の 15.0%、診療所受診者の 15.1%と互いに等しい割合で行われていたのに対して、気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬の併用に関しては、精神科診療所では 337 名中それぞれ 20 名 (5.9%)、80 名 (23.7%)、19 名 (5.6%)で行われていたのに対して、精神科病院では 113 名中 31 名 (27.4%)、51 名 (45.1%)、8 名 (7.1%)で行われており、精神科病院受診者の方が気分安定薬、抗精神病薬の併用実施率が明らかに高いように思われたが、これも今年度調査が肥前精神医療センターと国府台病院といった児童精神科の専門医療を提供している国立病院で実施され、重症、あるいは治療抵抗性の ADHD 患者が

多く含まれることに起因するものと推測された(表 8, 表 9, 表 10)。

4) 抗不安薬・睡眠薬処方について

今年度調査と昨年度調査の結果を比較すると、精神科病院ではベンゾジアゼピンやバルビツレートといった依存性を有する抗不安薬・睡眠薬が 69.3%、ramelteon が 37.0%で使用されていたのに対して、診療所ではこれらがそれぞれ 90.1%、12.2%となっていた。今回の調査の施行前に、依存性の有無の問題から精神科病院よりも診療所の方が ramelteon の処方頻度は高くなるものと予想していたが、実際には当初の予測に反する結果が得られたことになる。このような結果が得られた理由に関しては、さらなる検討を要する。

なお、DZP に換算した抗不安薬・睡眠薬投与量に関しては、精神科病院では平均投与量が 9.3mg/日、中央値が 5mg/日であったのに対して、診療所ではそれぞれ 8.0mg、5mg/日で、臨床的に意味のある差はなく、かつ、いずれにおいても大量に投与されているとは言い難いように思われた。つまり、抗不安薬・睡眠薬についても児童精神科領域で大量投与が広く行われて考える根拠は乏しいように思われた(表 12, 図 2)。

E. 文献

- 1) 稲垣 中: 抗精神病薬の多剤大量投与の妥当性. *Schizophrenia Frontier* 6: 134-138, 2005.
- 2) 稲垣 中: うつ病治療における抗うつ薬多剤併用療法. *臨床精神薬理* 12 (2): 195-206, 2009.
- 3) 稲垣 中, 西村由紀, 大塚寛之, 平川博之, 羽藤邦利, 窪田幸久, 渡辺洋一郎, 三木和平, 遠藤 洋, 山田 康, 大高一則, 大瀧和男, 佐藤順恒, 佐々木一, 渡部芳徳, 新居昭紀, 山登敬之, 稲田泰之, 橋本和幸,

藤原修一郎, 不破野誠一, 中井良和, 功刀弘, 横山尚洋, 金 廣一, 岩田長人, 早馬俊, 高木洲一郎, 小田健一, 中野和広, 大見山浩一, 小林美也子, 紫藤昌彦, 塚田純子, 浅川雅晴, 神定 守: 病院コホート調査(その1): 20歳未満の精神科診療所受診者処方実態調査. 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)分担研究報告書 向精神薬の処方実態に関する研究(主任研究者: 中込和幸)平成25年度総合研究報告書, 25-35, 2014.

- 4) Inagaki A, Nishimura Y, Otsuka H, Hirakawa H, Hatou K, Kubota Y, Watanabe Y, Miki K, Endoh Y: Outpatients Treatment of Adolescents With Antidepressants in Japan. ISPOR 6th Asia-Pacific Conference, Beijing, China, September 6-9, 2014.
- 5) Inagaki A, Nishimura Y, Otsuka H, Hirakawa H, Hatou K, Kubota Y, Watanabe Y, Miki K, Endoh Y: Outpatients Treatment of Adolescents in Japan with drugs for attention deficit disorders. ISPOR 17th Annual European Congress, Amsterdam, The Netherlands, November 8-12, 2014.
- 6) 稲垣 中, 稲田俊也: 新規抗精神病薬の等価換算(その6) Paliperidone 徐放錠. 臨床精神薬理 15: 397-404, 2012.
- 7) 稲垣 中, 稲田俊也: 抗不安薬・睡眠薬の等価換算(その3) Eszopiclone. 臨床精神薬理 15: 1403-1406, 2012.
- 8) 齊藤卓弥: (大) うつ病の薬物療法. 齊藤万比古(総編集), 松本英夫, 傳田健三(責任編集): 子どもの不安障害と抑うつ. 中山書店, 東京, 155-166, 2010.
- 9) 齊藤万比古, 渡部京太: 注意欠如・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン 第3版. 東京, じほう, 2008.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・ 稲垣 中: わが国における抗不安薬・睡眠薬処方の現状. シンポジウム 9 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の功罪, 適切な使い方・整理の仕方再検討(司会: 渡邊 衡一郎, 加藤正樹), 第110回日本精神神経学会総会, 東京, 2014年6月26~28日.
- ・ Inagaki A, Nishimura Y, Otsuka H, Hirakawa H, Hatou K, Kubota Y, Watanabe Y, Miki K, Endoh Y: Outpatients Treatment of Adolescents With Antidepressants in Japan. ISPOR 6th Asia-Pacific Conference, Beijing, China, September 6-9, 2014.
- ・ Inagaki A, Nishimura Y, Otsuka H, Hirakawa H, Hatou K, Kubota Y, Watanabe Y, Miki K, Endoh Y: Outpatients Treatment of Adolescents in Japan with drugs for attention deficit disorders. ISPOR 17th Annual European Congress, Amsterdam, The Netherlands, November 8-12, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 背景因子：抗精神病薬服用者

施設	
国府台病院	30 (11.4%)
肥前精神医療センター	263 (88.6%)
性別	
男性	185 (63.1%)
女性	108 (36.9%)
平均年齢（歳，標準偏差）	
～12歳	75 (25.6%)
13～15歳	96 (32.8%)
16～18歳	98 (33.4%)
19歳	24 (8.2%)

表2 抗精神病薬処方内訳

	本調査 (n=293)	診療所 (n=443)
新規抗精神病薬		
aripiprazole	183 (62.5%)	139 (31.4%)
risperidone	137 (47.8%)	173 (39.0%)
quetiapine	78 (26.6%)	29 (6.5%)
olanzapine	14 (4.8%)	56 (12.6%)
paliperidone	3 (1.0%)	12 (2.7%)
perospirone	2 (0.7%)	8 (1.8%)
blonanserin	1 (0.3%)	20 (4.5%)
clozapine	1 (0.3%)	— (—)
従来型抗精神病薬	113 (38.6%)	83 (18.7%)

表 3 抗精神病薬多剤併用

	本調査 (n=293)	診療所 (n=443)
単剤投与	226 (77.1%)	371 (83.7%)
新規抗精神病薬	216 (73.7%)	315 (71.1%)
従来型抗精神病薬	10 (3.4%)	56 (12.6%)
2 剤併用	61 (20.8%)	64 (14.4%)
新規抗精神病薬 2 剤	42 (14.3%)	43 (9.7%)
新規抗精神病薬 + 従来型抗精神病薬	18 (6.1%)	20 (4.5%)
従来型抗精神病薬 2 剤	1 (0.3%)	1 (0.2%)
3 剤以上併用	16 (5.5%)	8 (1.8%)

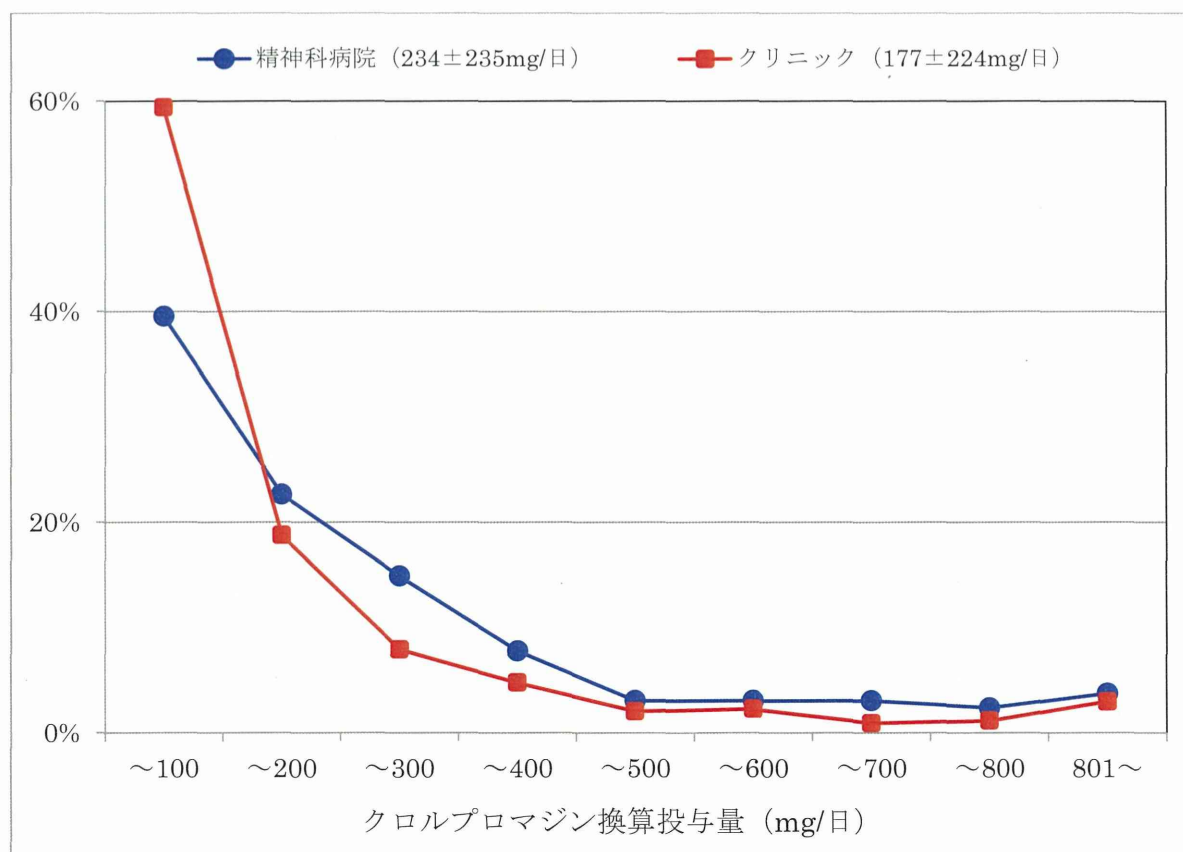


図 1 抗精神病薬投与量

表4 背景因子：抗うつ薬服用者

施設	
国府台病院	9 (11.3%)
肥前精神医療センター	71 (88.8%)
性別	
男性	41 (51.3%)
女性	39 (48.8%)
平均年齢（歳，標準偏差）	
～12歳	9 (11.3%)
13～15歳	18 (22.5%)
16～18歳	41 (51.3%)
19歳	21 (15.0%)

表5 新規抗うつ薬処方内訳

	本調査 (n=80)	診療所 (n=307)
SSRI		
fluvoxamine	35 (43.8%)	130 (42.3%)
sertraline	21 (26.3%)	54 (17.6%)
escitalopram	3 (3.8%)	30 (9.8%)
paroxetine	2 (2.5%)	17 (5.5%)
SNRI		
duloxetine	1 (1.3%)	32 (10.4%)
milnacipran	— (—)	6 (2.0%)
NaSSA		
mirtazapine	3 (3.8%)	11 (3.6%)

SSRI: 選択的セロトニン再取り込阻害薬

SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬

NaSSA: ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬

表6 抗うつ病薬多剤併用：抗うつ薬同士

	本調査 (n=80)	診療所 (n=307)
単剤投与	76 (95.0%)	280 (91.2%)
SSRI	57 (71.3%)	210 (68.4%)
SNRI	1 (1.3%)	27 (8.8%)
mirtazapine	2 (2.5%)	5 (1.6%)
従来型抗うつ薬	16 (12.4%)	38 (12.4%)
2剤併用	4 (5.0%)	26 (8.5%)
SSRI+SSRI	1 (1.3%)	3 (1.0%)
SSRI+SNRI	0 (0.0%)	5 (1.6%)
SSRI+ mirtazapine	1 (1.3%)	2 (0.7%)
SNRI+ mirtazapine	— (—)	1 (0.3%)
SSRI+従来型抗うつ薬	1 (1.3%)	7 (2.3%)
SNRI+従来型抗うつ薬	— (—)	5 (1.6%)
mirtazapine +従来型抗うつ薬	— (—)	3 (1.0%)
従来型抗うつ薬+従来型抗うつ薬	1 (1.3%)	— (—)
3剤併用	— (—)	1 (0.3%)
SSRI+従来型抗うつ薬2種類	— (—)	1 (0.3%)

SSRI: 選択的セロトニン再取り込阻害薬

SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬

表7 抗うつ薬多剤併用：抗うつ薬と他の向精神薬

	本調査 (n=80)	診療所 (n=307)
抗不安薬・睡眠薬	30 (37.5%)	126 (41.0%)
気分安定薬	19 (23.8%)	35 (11.4%)
valproate	8 (10.0%)	23 (7.5%)
lamotrigine	3 (3.8%)	7 (2.3%)
carbamazepine	8 (10.0%)	4 (1.3%)
lithium	2 (2.5%)	1 (0.3%)
抗精神病薬	48 (60.0%)	134 (43.6%)
従来型抗精神病薬	8 (10.0%)	28 (9.1%)
新規抗精神病薬	47 (58.7%)	114 (37.1%)
aripiprazole	22 (27.5%)	53 (17.3%)
risperidone	22 (27.5%)	37 (12.1%)
olanzapine	3 (3.8%)	24 (7.8%)
quetiapine	21 (26.5%)	7 (2.3%)
blonanserin	0 (0.0%)	6 (2.0%)
perospirone	1 (1.3%)	4 (1.3%)
paliperidone	— (—)	1 (0.3%)

表 8 背景因子：ADHD 治療薬服用者

施設		
国府台病院	13	(11.5%)
肥前精神医療センター	100	(88.5%)
性別		
男性	87	(77.0%)
女性	26	(23.0%)
平均年齢 (歳, 標準偏差)	12.4	(2.8%)
～12 歳	58	(51.3%)
13～15 歳	38	(33.6%)
16～18 歳	16	(14.2%)
19 歳	1	(0.9%)

表 9 ADHD 治療薬処方内訳

	本調査 (n=113)	診療所 (n=337)
methylphenidate (延長放出型)	87 (77.0%)	247 (73.3%)
atmoxetine	43 (38.1%)	141 (41.8%)

表 10 ADHD 治療薬多剤併用

	本調査 (n=113)	診療所 (n=337)
ADHD 治療薬単剤投与	96 (85.0%)	286 (84.9%)
methylphenidate (延長放出型)	70 (61.9%)	196 (58.2%)
methylphenidate (延長放出型) のみ	37 (32.7%)	156 (46.3%)
+ 抗精神病薬	28 (24.8%)	36 (10.7%)
+ 抗うつ薬	2 (1.8%)	5 (1.5%)
+ 気分安定薬	16 (14.2%)	7 (2.1%)
+ 抗不安薬・睡眠薬	9 (8.0%)	5 (1.5%)
atmoxetine	26 (23.0%)	90 (26.7%)
atmoxetine のみ	8 (7.1%)	59 (17.5%)
+ 抗精神病薬	13 (11.5%)	26 (7.7%)
+ 抗うつ薬	6 (5.3%)	6 (1.8%)
+ 気分安定薬	9 (8.0%)	7 (2.1%)
+ 抗不安薬・睡眠薬	9 (8.0%)	4 (1.2%)
ADHD 治療薬 2 剤併用投与	17 (15.0%)	51 (15.1%)
ADHD 治療薬 2 剤のみ	6 (5.3%)	28 (8.3%)
+ 抗精神病薬	10 (8.8%)	18 (5.3%)
+ 抗うつ薬	— (—)	8 (2.4%)
+ 気分安定薬	6 (5.3%)	6 (1.8%)
+ 抗不安薬・睡眠薬	5 (4.4%)	4 (1.2%)

表 11 背景因子：抗不安薬・睡眠薬服用者

施設	
国府台病院	28 (22.0%)
肥前精神医療センター	99 (78.0%)
性別	
男性	67 (52.8%)
女性	60 (47.2%)
平均年齢 (歳, 標準偏差)	15.0 (2.8)
～12 歳	22 (17.3%)
13～15 歳	41 (32.3%)
16～18 歳	56 (44.1%)
19 歳	8 (6.3%)

表 12 抗不安薬・睡眠薬処方内訳

	本調査 (n=127)	診療所 (n=303)
ベンゾジアゼピン/バルビツレート	88 (69.3%)	273 (90.1%)
ramelteon	47 (37.0%)	37 (12.2%)
tandospirone	0 (0.0%)	4 (1.3%)

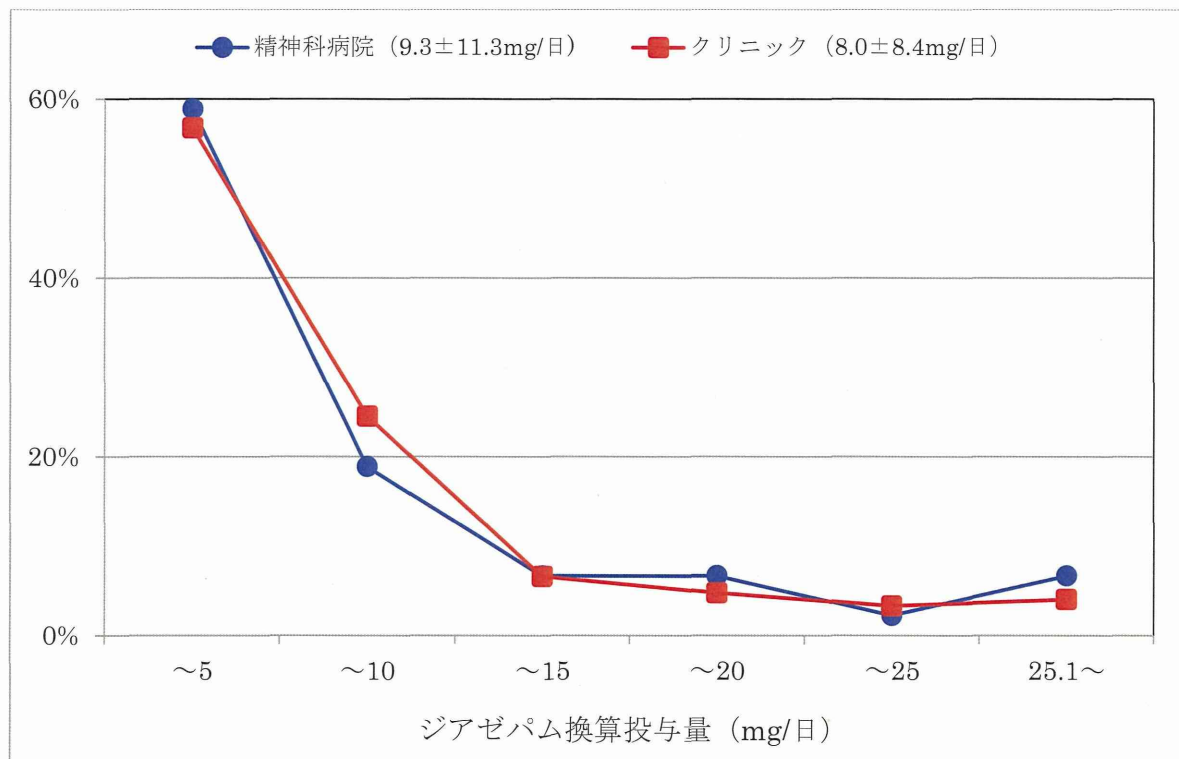


図2 抗不安薬・睡眠薬投与量

抗精神病薬と QTc 延長

— 複数の薬剤の組み合わせとシトクロム P450 アイソフォーム —

研究分担者 伊藤弘人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所
社会精神保健研究部 部長

研究要旨：抗精神病薬は QTc 間隔延長と関連することが知られている。本研究では、統合失調症患者の抗精神病薬治療を調査した大規模なデータベースを使用して、同じシトクロム P450 (CYP) アイソフォームで代謝される複数の抗精神病薬の処方に関連する QTc 間隔延長を確認することを目的とした。**研究方法：**2004 年 4 月～2005 年 3 月の間で、わが国の 526 精神病院から入院治療を受けて退院した統合失調症患者の 4176 名のデータベースのうち次の包含基準と除外基準を満たした 1437 人を分析対象とした。包含基準は (1) 年齢、(2) 性別、(3) 入院中の QTc 間隔値、および (4) 入院中の抗精神病薬処方の情報が入力されている患者で、除外基準は (1) 20 歳未満または 99 歳以上、(2) 心筋梗塞や狭心症の既往歴のある患者、(3) 入院時に QTc 間隔延長のモニターを行っていない患者、(4) QTc 値が 360 ミリ秒以下または 600 ミリ秒以上、(5) 抗精神病薬が単剤処方されている場合、および (6) CYP の情報がない抗精神病薬の投与を受けた患者である。抗精神病薬の投与量は、CPZ 等価換算値を用いて 3 つのグループに分類した (低用量, 1-299 mg; 中用量, 300-999 mg; 高用量, $\geq 1,000$ mg)。また、医薬品医療機器総合機構のホームページから本研究で使用された抗精神病薬の添付文書から CYP への影響を確認した。本研究では、分布から 440 ミリ秒以上を操作的に QTc 延長と定義した。**結果：**総患者群の平均 QTc 間隔は 410.4 ± 23.3 ミリ秒であった。女性 (n = 670) は、男性 (n = 767) よりも有意に高い QTc 値を有していた (P < 0.05、それぞれ 414.5 ± 24.0 , 406.8 ± 22.2 ミリ秒)。ロジスティック回帰分析の結果、女性 (オッズ比 [OR] = 1.83, 95%CI: 1.28-2.56)、CYP3A4-代謝薬の組み合わせがある場合 (OR 1.56, 95%CI: 1.05-2.30)、および CYP1A2-代謝薬の組み合わせがない場合 (OR 0.65, 95%CI: 0.44-0.97) が QTc 延長のリスクと関連していた。**まとめ：**本研究結果は、CYP3A4 で代謝される抗精神病薬を複数処方する際は、QTc 延長の潜在的なリスクがあることを示唆している。UMIN 臨床試験登録：UMIN000010473

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
池野 敬	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 社会精神保健研究部
久木山清貴	山梨大学大学院医学工学総合研究部 内科学講座第二

A. 研究目的

心臓への安全性に関する懸念は、市販薬撤退のための主要な原因のひとつである。ヒト用医薬品の登録のための技術要件の調和に関する国際会議（ICH）は、QTc 延長にかかわる不整脈またはトルサード・ド・ポアントにつながる可能性を評価するためのガイドライン（E14）を示している[1]。QTc 間隔は、重篤な有害事象、失神、またはトルサード・ド・ポアントによる死亡の予測マーカーとして使用されている[2]。

QTc 延長を引き起こす薬物は、広く研究されており[3-13]、抗不整脈薬や抗生物質とともに、一部の抗精神病薬も QTc を延長させることが知られている[6, 9]。チオリダジン（定型抗精神病薬）およびジプラシドン（非定型抗精神病薬）は、QTc 延長による突然死のリスクの増加が原因で市場から撤退した[14, 15]。抗精神病薬は、一般的に高齢者や子どもを含む集団で、せん妄や自閉症スペクトラム障害の患者にオフラベルで使用される場合がある[16]。また、高齢患者の死亡リスクの増加は、定型および非定型抗精神病薬の両方について報告されている[17]。

臨床においては、複数の薬物が同時に処方されたり、複数の抗精神病薬を併用する場合がある[18-20]。複数の薬剤の相互作用は、薬物動態学および薬力学的相互作用による副作用のリスクを高める可能性がある。複数の薬剤では薬力学的相互作用である相乗的作用または拮抗的作用により、薬剤の吸収、分布、代謝および排泄に影響する可能性があるためである[21]。

臨床における薬物相互作用を予測するには、シトクロム P450（CYP）が重要である。一般に、既存の CYP のうち 6 つの酵素（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）が 90% 以上の薬物

を代謝することが知られている[22]。同一の代謝経路を共有する二つの薬物は、共通の薬物代謝酵素の受容体部位について競合する場合、酵素阻害が発生し、競合する薬剤の代謝を低下させ、未代謝の薬物の血漿レベルが高まる可能性がある[23]。

薬物相互作用による心血管系への影響は大きな懸念であるが、複数の薬物を併用した際の QTc 延長の効果は明らかにされていない。本研究の目的は、日本における統合失調症患者の抗精神病治療の大規模なデータベースを使用して、同じシトクロム P450（CYP）アイソフォームで代謝される複数の抗精神病薬の処方に関連する QTc 間隔延長を確認することである。

B. 研究方法

1. データソース

本研究では、2007 年に日本精神病院協会（JPHA）が実施した全国調査からのデータベースを使用した。JPHA の 1215 会員病院のうち、526 病院（43.3%）から 2004 年 4 月と 2005 年 3 月の間で退院した統合失調症患者の診療記録を収集した[24, 25]。系統的抽出法によって、医療記録から対象患者を抽出した（ $n = 4,176$ ）。QTc 間隔は、調査期間内に退院した患者の入院中に測定した。データベースには診断、処方薬、QTc 値等の情報が含まれている。

2. 研究対象者

本研究の包含基準は、（1）年齢、（2）性別、（3）入院中の QTc 間隔値、（4）使用される抗精神病薬の処方情報が明らかな患者である。除外基準は、（1）20 歳未満または 99 歳以上、（2）心筋梗塞や狭心症の既往歴、（3）入院時のみ

QTc 間隔をモニターした患者、(4) QTc 値が 360 ミリ秒以下ならびに 600 ミリ秒以上、(5) 抗精神病薬の単剤処方患者、および(6) CYP の情報が明らかでない抗精神病薬の処方歴の患者である。

QTc 間隔の測定は、各参加病院の測定値の分布から、先行研究[26, 27]を参照して、QTc 間隔 440 ミリ秒以上を延長と定義した。すべての抗精神病薬の用量は、クロルプロマジン等価換算量 (CPZ) に換算した[28]。一般的に、抗精神病薬の投与量は CPZ 値として 300-999 mg が推奨用量として知られている[19, 29]。本研究では、処方されていた抗精神病薬の投与量に応じて 3 つのグループに分類した：低用量群として 1-299 mg (n = 119)、中用量群として 300-999 mg (n = 789)、および高用量群として (n = 529) 1000 mg 以上とした。QTc 間隔は、薬剤の組合せパターン (定型抗精神病薬+定型抗精神病薬、定型抗精神病薬+非定型抗精神病薬、および非定型抗精神病薬+非定型抗精神病薬) に分類した。

表 1 抗精神病薬の CYP アイソフォームと QTc 延長の関係

Drug Name	Antipsychotic Class	CYP* Isoform
Known to prolong the QTc interval		
Bromperidol [56]	Typical	3A4 [48]
Chlorpromazine [55, 57]	Typical	2D6 [38]
Fluphenazine decanoate [58, 59]	Typical	2D6 [51]
Haloperidol [60, 61]	Typical	2D6 [51]
Haloperidol decanoate [55, 62]	Typical	2D6 [34, 49]
Levomopromazine [55, 63]	Typical	2D6 [50]
Nemonapride [64]	Typical	2D6 [30]
Olanzapine [65, 66]	Atypical	1A2, 2D6 [46]
Perphenazine [8, 40]	Typical	2D6 [46]
Pimozide [41, 67]	Typical	1A2, 2D6, 3A4 [33]
Quetiapine [42, 65]	Atypical	3A4 [4, 35]
Risperidone [65, 68]	Atypical	2D6 [32]
Trifluoperazine [69]	Typical	1A2 [44]
No available information on QTc interval		
Perospirone	Atypical	1A2, 2C8, 2D6, 3A4 [5]
Zotepine	Atypical	1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A

* CYP: cytochrome P450

次に、同じ CYP によって代謝された抗精神病薬の組み合わせによる心臓への影響を調べた。その際、CYP アイソフォームおよび抗精神病薬の QTc 間隔の情報を、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページ、抗精神病薬の添付文書、および科学雑誌の関連記事をレビューして整理した (表 1) [3, 15, 22, 26, 30-51]。

3. 統計解析

平均値および標準偏差 (SD) は、連続変数の分布を表すために使用した。QTc 延長グループ (QTc 値が 440 ミリ秒以上) と対照群 (QTc 値が 440 ミリ秒未満) を比較するために、Student's t 検定と一元配置分散分析 (ANOVA) を使用した。多重ロジスティック回帰分析によって、QTc 間隔の延長に寄与し得る要因を評価した。年齢、性別、および CYP グループ (1A2, 2D6 および 3A4) は強制投入して分析した。全ての統計分析は、SPSS バージョン 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) を用いて行った。統計値として、P 値<0.05 を有意とした。

(倫理面への配慮)

研究は、日本精神科病院協会 (JPHA) における倫理性に関する組織的審査手続きを経て実施された。収集されたデータを 2 次的に分析することについては、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) の倫理委員会での承認を得た。なお本研究に関しては、臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録した (UMIN000010473)。

C. 研究結果 (資料参照)

対象患者の平均 QTc 値は 410.4 ± 23.3 ミリ秒であった (表 2)。女性 (n = 670) の QTc 値は男性 (n = 767) と比較して有意に延長していた

(それぞれ 414.5 ± 24.0 ミリ秒, 406.8 ± 22.2 ミリ秒, $p < 0.05$)。3 郡に分類した抗精神病薬の投与量ならびに抗精神病薬の組合せパターンは、QTc 値に有意な差は認められなかった。

表 2 患者特性と平均 QTc 値

	n (%)	Mean QTc±SD (msec)
Overall	1,437 (100)	410.4±23.3
Gender		
Male	767 (53.4)	406.8±22.2
Female	670 (46.6)	414.5±24.0*
Age (years)		
< 65	1,290 (89.8)	409.9±23.1
≥ 65	147 (10.2)	414.7±25.3
CPZeq		
1mg-299mg	119 (8.3)	406.2±24.0
300mg-999mg	789 (54.9)	411.2±22.1
≥ 1000mg	529 (36.8)	410.1±24.9
Combination pattern		
typical + typical	451 (31.4)	408.4±23.2
typical + atypical	880 (61.2)	411.3±23.5
atypical + atypical	106 (7.4)	411.3±21.6

CPZeq: chlorpromazine equivalent

* $p < 0.05$

QTc 間隔延長の危険因子を検討するロジスティック回帰分析の結果を表 3 に示す。

表 3 ロジスティック回帰分析による QTc 延長のリスク要因

	n (%)	QTc prolongation (%)*	Odds Ratio (95% CI)
Gender			
Female	670 (46.6)	89 (13.3)	1.83 (1.28-2.5)
Male	767 (53.4)	59 (7.7)	1.00
Age			
< 65	1,290 (89.8)	131 (10.2)	1.06 (0.61-1.8)
≥ 65	147 (10.2)	17 (11.6)	1.00
CYP 1A2			
CYP 1A2-mediated drugs	637 (44.3)	58 (9.1)	0.65 (0.44-0.9)
Non CYP 1A2-mediated drugs	800 (55.7)	90 (11.3)	1.00
CYP 2D6			
CYP 2D6-mediated drugs	1,414 (98.4)	145 (10.3)	0.94 (0.27-3.3)
Non CYP 2D6-mediated drugs	23 (1.6)	3 (13.0)	1.00
CYP 3A4			
CYP 3A4-mediated drugs	574 (39.9)	68 (11.8)	1.56 (1.05-2.3)
Non CYP 3A4-mediated drugs	863 (60.1)	80 (9.3)	1.00

* QTc ≥ 440 ミリ秒である患者数

女性は、男性よりも QTc 延長により延長していた (odds ratio [OR] = 1.83, 95% CI: 1.28-2.56)。CYP3A4 の代謝が関与する抗精神

病薬は、CYP3A4 の代謝が非関与な抗精神病薬と比較して、QTc 間隔を延長する可能性が高かった (OR 1.56, 95% CI: 1.05-2.30)。一方で、CYP1A2 の代謝が関与する抗精神病薬は、CYP1A2 の代謝が非関与な抗精神病薬と比較して、QTc 間隔を延長する可能性が低かった (OR 0.65, 95% CI: 0.44-0.97)。

D. 考察

本研究では、CYP3A4 で代謝される抗精神病薬を複数組み合わせる処方された患者は、異なる CYP によって代謝される抗精神病薬よりも長い QTc 値を有することが示唆された。女性患者は男性より QTc が有意に延長していた。抗精神病薬の投与量と定型抗精神病薬/非定型抗精神病薬の組み合わせパターンは QTc 延長と関連していなかった。

最近の研究で、抗精神病薬の併用は心臓突然死または心室性不整脈のリスクを増加させなかったことが報告されたが [12]、本分析では CYP3A4 の代謝が関与する抗精神病薬は、QTc 延長の危険因子であり得ることを示唆した。

Ray らは、マクロライド系抗菌剤および突然死の間の潜在的な関係を研究し、彼らはエリスロマイシンおよび CYP3A4 の強力な阻害剤の同時使用は避けるべきであると結論付けている [43]。

いくつかの研究では、女性患者は QTc 延長のリスクが高いことが報告されており、本研究の結果を支持するものである [7, 12]。QTc 延長における男女差は、性ホルモンに関連する可能性がある [52, 53]。QTc 間隔は、15 歳より若い思春期前の歳の小児では性差に違いはないが、思春期後には男性では QTc 間隔延長は低下して、結果として女性において QTc 間隔が延長することが

指摘されているためである[54][36]。

また、抗精神病薬の投与量、定型抗精神病薬／非定型抗精神病薬の組み合わせは、本研究における QTc 延長と関連していなかった。抗精神病薬の投与量に関しては、先行研究の結果は一致していない。ある研究では、抗精神病薬を高用量で投与した QTc 延長のリスクと関連していることを報告している一方で[7]、関連がないことも報告されている[12]。尾関らは、第一世代抗精神病薬の一部は QTc 延長に寄与し、第二世代抗精神病薬は致命的な不整脈の比較的低いことを報告している[55]。

本研究で QTc 延長が確認できたが、臨床的には重大な心血管系への影響とする割合は低いと考えられる[31]。臨床では、抗精神病薬の便益と QTc 延長に直接起因する心血管系の副作用に関するリスクを勘案した上で処方選択がなされていると考えられるからである。実際、QTc 間隔が 500 ミリ秒を超える場合はほとんど存在しなかった[14]。本研究結果は、許容される QTc 間隔の範囲における、薬剤の影響があることを確認したといえることができる。

薬物の併用により、薬物の代謝阻害作用で QTc 間隔を延長することが知られているときには注意が必要である。臨床では、CYP3A4 で代謝される抗精神病薬の併用処方には特に注意が必要であることを示唆している。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 にデータベースは先天性の QTc 症候群および併存疾患、糖尿病の存在と糖尿病治療薬の処方情報は含まれてない。第 2 に他の交絡因子の影響を排除することはできない。抗精神病薬の代謝経路はすべてが明らかにされておらず、本研究の結果を一般化するには更なる研究が必要である。

第 3 に QTc 間隔は抗精神病薬の血中濃度によって影響される可能性がある。本研究では、多施設研究から得られたデータを二次使用したため、薬物の投与時間や QTc の測定時間は不明であった。今後より洗練された研究が必要である。第 4 に抗精神病薬の処方時期および QTc 間隔の測定時間との関連は不明である。QTc 間隔延長は、抗精神病薬の血液濃度が関与している可能性があるため、さらなる研究が求められる。

本研究では大規模なデータベースを使用して抗精神病薬の組み合わせと CYP に関する薬物間相互作用に着眼してその関連性を確認した。以上の限界はあるものの、研究結果は薬物誘発性 QTc 延長のリスク管理に寄与する可能性がある。

E. 結論

本研究結果は、CYP3A4 で代謝される抗精神病薬を複数処方する際は、QTc 延長の潜在的なリスクがあることを示唆している。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takashi Ikeno, Kiyotaka Kugiyama, Hiroto Ito., Antipsychotic medication and risk of QTc prolongation: focus on multiple medication and role of cytochrome p450 isoforms., Open Journal of Psychiatry 4: 381-389, 2014.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・ページ・発行年等も記入)
報告すべき学会発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

現段階では知的財産権の出願等はない。

引用文献

1. ICH Harmonized Tripartite Guideline E14 (2005): E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and

- proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>.
2. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004, 350(10):1013-1022.
 3. Brown CS, Farmer RG, Soberman JE, Eichner SF: Pharmacokinetic factors in the adverse cardiovascular effects of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004, 43(1):33-56.
 4. Glassman AH, Bigger JT, Jr.: Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001, 158(11):1774-1782.
 5. Mackin P, Young AH: QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2005, 66(11):1386-1391.
 6. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH: Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2004, 164(9):943-948.
 7. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH: QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000, 355(9209):1048-1052.
 8. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J: Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005, 20(5):243-251.
 9. Taylor DM: Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003, 107(2):85-95.
 10. van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Wittteman JC, Stricker BH: Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009, 29(1):9-15.
 11. Warner JP, Barnes TR, Henry JA: Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996, 93(4):311-313.
 12. Yang FD, Wang XQ, Liu XP, Zhao KX, Fu WH, Hao XR, Zhang XL, Huang GS, Qu SC, Bai JS *et al*: Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)* 2011, 216(1):9-16.
 13. Zemrak WR, Kenna GA: Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm* 2008, 65(11):1029-1038.
 14. Haddad PM, Anderson IM: Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002, 62(11):1649-1671.
 15. Khan MM, Logan KR, McComb JM, Adgey AA: Management of recurrent ventricular tachyarrhythmias associated with Q-T prolongation. *Am J Cardiol* 1981, 47(6):1301-1308.
 16. Leslie DL, Rosenheck R: Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *Am J Manag Care* 2012, 18(3):e109-117.
 17. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005, 353(22):2335-2341.
 18. Ito H, Okumura Y, Higuchi T, Tan CH, Shinfuku N: International variation in antipsychotic prescribing for schizophrenia: Pooled results from the research on East Asia psychotropic prescription (reap) studies. *Open Journal of Psychiatry* 2012, 2:340-346.
 19. Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C: The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin* 2002, 26(11):411-414.
 20. Sim K, Su HC, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari G, Si T, He YL, Chung EK, Chan YH *et al*: High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br J Clin Pharmacol* 2009, 67(1):110-117.
 21. Scott RP: Drug Interactions. NIH 2010. Available at: http://www.cc.nih.gov/training/training/principles/slides/DrugInteractions2010-2011_text.pdf.
 22. Rendic S: Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev* 2002,

- 34(1-2):83-448.
23. Ogu CC, Maxa JL: Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2000, 13(4):421-423.
 24. Kobayashi M, Ito H, Okumura Y, Mayahara K, Matsumoto Y, Hirakawa J: Hospital readmission in first-time admitted patients with schizophrenia: smoking patients had higher hospital readmission rate than non-smoking patients. *Int J Psychiatry Med* 2010, 40(3):247-257.
 25. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M, Mayahara K, Matsumoto Y, Hirakawa J: Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010, 119(1-3):145-152.
 26. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH: QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000, 60(4):323-332.
 27. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A: QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990, 34(4):276-281.
 28. Inagaki A, Inada T: Dose equivalence of psychotropic drugs. Part 18: dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Jpn J Clin Psychopharmacol (in Japanese)* 2006, 9:1443-1447.
 29. Bazett HC: The time relations of the blood-pressure changes after excision of the adrenal glands, with some observations on blood volume changes. *J Physiol* 1920, 53(5):320-339.
 30. Caccia S: Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38(5):393-414.
 31. Crouch MA, Limon L, Cassano AT: Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy* 2003, 23(7):881-908.
 32. de Leon J, Sandson NB, Cozza KL: A preliminary attempt to personalize risperidone dosing using drug-drug interactions and genetics: part II. *Psychosomatics* 2008, 49(4):347-361.
 33. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA: Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimoziide. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285(2):428-437.
 34. Fang J, Baker GB, Silverstone PH, Coutts RT: Involvement of CYP3A4 and CYP2D6 in the metabolism of haloperidol. *Cell Mol Neurobiol* 1997, 17(2):227-233.
 35. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB: Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 61(1):58-69.
 36. Lazarus GM: Gender-specific medicine in pediatrics. *J Genet Specif Med* 2001, 4(1):50-53.
 37. Mizuno Y, Tani N, Komuro S, Kanamaru H, Nakatsuka I: In vitro metabolism of perospirone in rat, monkey and human liver microsomes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2003, 28(1):59-65.
 38. Muralidharan G, Cooper JK, Hawes EM, Korchinski ED, Midha KK: Quinidine inhibits the 7-hydroxylation of chlorpromazine in extensive metabolisers of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996, 50(1-2):121-128.
 39. Olesen OV, Linnet K: Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 50(6):563-571.
 40. Perphenazine package insert: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1172006F1030_1_07/. Accessed Sept. 5 2013.
 41. Pimoziide package insert: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179022C1034_1_07/. Accessed Sept. 5 2013.
 42. Quetiapine package insert: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1179042C1023_2_14/. Accessed Sept. 5 2013.
 43. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004, 351(11):1089-1096.
 44. Semla T. P., Beizer J. L., D. HM: *Geriatric Dosage Handbook, 10th ed Lexi Comp Inc, Hudson* 2005:1286-1290.
 45. Semla TP, Beizer JL, MD H: *Geriatric Dosage Handbook, 10th ed Lexi Comp Inc, Hudson*. 2005:1286-1290.
 46. Sharif ZA: Pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interactions