

精神・神経学における薬物血中濃度モニタリング(TDM): 神経精神薬理学にお
ける TDM に関するコンセンサスガイドラインの包括的サマリ 2017 年更新版;
臨床家のためのツール (日本語版)

Georgios Schoretsanitis, Michael Paulzen, Stefan Unterecker, Markus Schwarz, Andreas Conca, Gerald Zernig, Gerhard Gründer, Ekkerhard Haen, Pierre Baumann, Niels Bergemann, Hans Willi Clement, Katharina Domschke, Gabriel Eckermann, Karin Egberts, Manfred Gerlach, Christine Greiner, Ursula Havemann-Reinecke, Gudrun Hefner, Renate Helmer, Ger Janssen, Eveline Jaquenoud-Sirot, Gerd Laux, Thomas Messer, Rainald Mössner, Matthias J. Müller, Bruno Pfuhlmann, Peter Riederer, Alois Saria, Bernd Schoppek, Margarete Silva Gracia, Benedikt Stegmann, Werner Steimer, Julia C. Stingl, Manfred Uhr, Sven Ulrich, Roland Waschgler, Gabriela Zurek, Christoph Hiemke

翻訳

グナリデイス愛, 内田裕之 (慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室)

本ガイドラインを使用する際の注意点

本ガイドラインは”Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017”(Hiemke et al. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9-62)の短縮版である”TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians”(Schoretsanitis et al. World J Biol Psychiatry 2018; 19: 162-174)の和訳である。出版社および著者の許諾を得て翻訳した。

本ガイドラインの著作権は Taylor & Francis 社に属する。

詳細は原文を参照することを推奨する。

各薬物の適応や用量・用法は、本邦の添付文書を確認されたい。

ガイドラインはあくまで方向性を指し示すものであり、絶対ではない。弾力的に運用されるべきである。

よって、本ガイドラインに関して、いかなる原因で生じた障害、損失、損害に対しても、筆者および訳者は免責される。

監訳者

内田裕之

抄録

目的：薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM)は、薬物血中濃度の定量化と薬理的解釈および治療ガイドラインを結びつけるものである。個別化された治療の必要性への意識が高まっている今、TDM はプレシジョンメディシン(高精度医療)のツールを提供する。精神神経学において、TDM は小児、青年期、妊婦、高齢者、知的障害を持つ者、薬物乱用者、薬物動態的に独自性を持つ者、触法患者などのサブグループに対する薬理療法を先導することが可能である。TDM の明確な適応には、治療用量域の薬剤に対する臨床反応の欠如、服薬遵守、忍容性および薬物相互作用の評価が含まれる。

方法

既存の文献、推奨されている治療基準範囲、検査室での警戒濃度、特定の適応に拠らない用量の最適化に TDM を用いることを推奨する濃度に基づき、換算係数および用量に関連した薬物血中濃度を計算するための因子、代謝物-親化合物比が計算された。

結果

Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie の TDM タスクフォースによる、改訂されたコンセンサスガイドラインの本サマリは、日常臨床における神経精神系薬剤による薬物治療の一部として TDM に統合するために、実践的・理論的知識を提供する。

結論

現在の神経精神系薬剤における TDM 適用のための本ガイドラインは、治療の安全性と効果の向上において臨床家を援助することを目的としている。

背景

薬物血中濃度モニタリング (TDM)は、指定された間隔、特に薬理的解釈に基づいた定常状態下でのトラフ値で採取された血液や血清、血漿といった生物学的組織における薬剤の正確な定量を参照する。最初は薬剤の安全性を高めるために導入され (APA 1985; Fry and Marks 1971)、今日では個別化された神経精神薬理学治療のために個人間で極めて多様な薬物動態を考慮するため、プレシジョンメディシン (高精度医療) のツールとして確立された (Pippenger 2006)。日常治療の一部としての TDM 適用の有用性に関するエビデンスは、脳および中枢神経系内の分子構造を標的にした薬剤が増加していることで、徐々に利用可能になっている。

TDM 科学の発展の段階において、薬理学における大きな進歩は、薬物動態的・薬力学的な目的の達成に基づいた薬物作用機序のより深い理解を促進している。神経精神科薬の代謝や輸送を仲介する酵素および排出トランスポーターは近年になって同定され、分子基盤のより深い理解に寄与している。特にチトクロム P450 (CYP450)アイソザイム系は神経精神薬以外においても薬物動態的多様性の主要な要因として発見され、少なくとも 7 種の酵素グループ (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)が大多数の神経精神薬の第 1 相代謝に関わっている (Zanger et al. 2008)。遺伝子変異は CYP 酵素活性の決定因子として広く受け入れられている (Stingl et al. 2013)。ゆえに、遺伝子多型は様々な薬剤の代謝に本質的に影響し、また遺伝薬理的テストは日常臨床に徐々に組み込まれている (de Leon 2009)。

脳内で作用する薬剤の代謝および生物学的利用能に影響を与える重要な他の因子は、薬潜在的に交絡する他剤の併用である (Haen 2014; de Leon 2015; Hefner et al. 2015; Schoretsanitis et al. 2016)。薬物代謝酵素およびまたは薬物トランスポーターの機能を抑制もしくは促進する薬剤は、特定の活動を減少もしくは加速させると見込まれ、脳内での作用標的部位での薬物濃度の上昇または減少に繋がる。阻害物質および誘導物質の詳細な概要は表 1 (a)および 1 (b)に記載した (CYP450 基質の一覧は (Hiemke et al. 2018)参照)。

過去 10 年間での神経精神薬理学分野における TDM の進歩を受け、Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)の TDM タスクフォースは既存の文献をレビューし、TDM 専門家グループコンセンサスガイドラインを 2 版発行した：初版 2004 年 (Baumann et al. 2004)、改訂版 2011 年 (Hiemke et al. 2011)。この 2 編の文献は極めて影響力があり、それぞれ 300 回以上引用された (Gründer 2018)。

2017 年には、154 剤の神経精神系薬を含み、1358 報の文献による科学的な基盤を基くコンセンサスガイドラインの最新版が発行された (Hiemke et al. 2018)。このボリュームのある概要は、神経学・精神医学の臨床の実践における最先端の TDM の使用のために理論上の枠組みを与え、薬物治療の効果と安全性を強化するという目的を持っている。そこで、我々は TDM の実践的観点にのみ焦点を当てた上記論文の短縮版を提供する (Hiemke et al.

2018)。遺伝薬理学的観点、特に TDM と遺伝薬理学的テストの同時利用に関して広範囲に網羅したコンセンサスガイドラインのフルテキストは掲載ジャーナルのウェブサイトで無料公開している:

<https://www.theime-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0043-116492>.

TDM の原則

理論上、「定常状態」での薬物血中濃度は、薬物の流入と消失が平衡に達した状態を指す。実際、これは薬物の半減期 ($t_{1/2}$) の約 4-5 倍後に起こる (表 2 参照)。大多数の神経精神薬においては (90%以上)、定常状態には維持期の用量を服用開始後 1 週間以内に到達する。臨床上的理由により、毎日安定した用量を服用している場合には、採血の適切なタイミングは朝の服用直後、つまりもし毎朝 1 回だけ服用しているとすれば最後の服用から 24 時間後である。これは定常状態において、トラフ濃度 (つまり日中の最低濃度) を取得する通常の手順であり、これがトラフ値と呼ばれる。特に夜に服用する薬物においては、この方法を用いると採血の間隔は 12 時間であるが、就寝直前に投与される睡眠薬の場合、間隔は 10 時間となる。薬物血中濃度の解釈には主剤の定常状態の情報が必要であり、また薬物相互作用の可能性を正確に把握するため、誘導もしくは阻害する併用薬についても情報が必要であることに留意されたい。

デポ剤における定常状態

抗精神病薬のデポ剤では、経口薬とは異なる薬物動態を辿る。持効性注射剤 (LAI) を受けている患者では、採血は次の注射の直前に行われるべきである。第一世代の抗精神病薬デポ剤における血中濃度は、パリペリドンパルミチン酸エステルと同様に注射後 1~14 日以内に最高値に到達し、明らかな消失半減期は約 2~3 週間である (Taylor 2009; Spanarello and La Ferla 2014)。パリペリドンパルミチン酸エステルの 3 ヶ月持続する新しいデポ剤は異なる薬物動態を示すことが予想されるが、十分なデータはなく、まだ結論付けることはできない。リスペリドン LAI においては血中濃度がピーク値に至るまでの平均時間は 4 週間であり、半減期は 4~6 日間である (Taylor 2009)。アリピプラゾール LAI の薬物血中濃度は注射後 5~7 日で最高値に達し、毎月 400mg もしくは 300mg のアリピプラゾールを注射している患者では、最終的な明らかな消失半減期の平均はそれぞれ 47 日と 30 日である (Mallikaarjun et al. 2013; Fleischhacker et al. 2014)。

日常臨床における TDM の適応

TDM は治療参照域が明確であるか極めて狭い神経精神薬を用いた治療を効果的にガイ

ドすることが出来る。2017年に更新されたコンセンサスガイドラインでは、4段階の推奨レベルに基づいたTDMの導入が示されている。TDMが最も高いレベルで推奨される薬物グループは（レベル1）下記の項目で構成されている。

- ・気分安定剤リチウム（TDMは必須）、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
- ・大部分の三環系抗うつ薬およびその代謝物：アミトリプチリン（および活性代謝物であるノルトリプチリン）、クロミプラミン（および活性代謝物であるN-デスメチル-クロミプラミン）、イミプラミン（および代謝物であるデシプラミン）
- ・抗精神病薬アミスルピリド、クロザピン、オランザピン、フルフェナジン、ハロペリドール、ペラジン、ペルフェナジン、チオリダジン
- ・抗けいれん薬フェノバルビタール、フェニトイン
- ・最近レベル1の推奨薬に‘アップグレード’された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）シタロプラム

コンセンサスではレベル2において42の薬物が推奨薬物とされ、レベル3とレベル4ではそれぞれ42、55の薬物に対してTDMが効果的もしくは効果的な可能性があると考えられている。示唆された推奨レベルに関わらず、TDMは一連の適応にとって有用なツールであり、表3に詳述する。

治療参照域

TDMにおいては、薬物血中濃度は最大効果と臨床実践における安全性の許容範囲の組み合わせによって特徴づけられると考えられており、これは「治療参照域」と呼ばれる（詳細な定義はBox 2に記述）。リスペリドンやベンラファキシンのような一部の向精神薬では、主代謝物も薬理的活性を有し、それゆえに临床上重要である。これらの薬物の場合、治療参照域は活性部分、すなわち親化合物とその活性代謝物の総体を表す（Hendset et al. 2006）。薬物の治療参照域の下限値は、治療効果がプラセボと有意差がない値を超える最小の血中閾値である。その一方、すべての薬物において有効なデータがあるわけではないが、治療参照域の最大値は最大効果および薬物の体内での濃度に関連すると推測されている（Jaquenoud Sirot et al. 2006）。

一般的に、治療参照域は主適応にのみ適用できることを強調しておかなければならない。しかし、カルバマゼピン、ラモトリギン、バルプロ酸（結果的に表2に記載が二か所ある）以外で、他の疾患の治療のために適応を拡大した薬剤の診断特異的TDMの適用に関するエビデンスは十分ではない。これらの治療参照域の重大な欠点は、小児/青年および高齢者の治療において未だ評価がなされていないことである。

検査室からの報告は測定次元によって異なる（モル濃度 対 質量単位）。各薬物の換算係数（CFs）は表2に記されている。質量単位で得られた値は、 $CF \text{ nmol/l} = \text{ng/ml} \times CF$

の乗法でモル単位に換算が可能である。

臨床的観点

図1では、TDMの過程を日常臨床の一部として概略的に要約している。表2では、治療参照域、半減期の値、いわゆる検査室警戒濃度、推奨濃度、CFs、用量に関連した薬物血中濃度(DRCs)、代謝物-親化合物比について示した。検査室警戒濃度は、ある濃度を超過した薬物血中濃度、つまり血中濃度に関連した薬物有害反応の予測されるリスクが有意に上昇する時点を表している。検査室警戒濃度を超える血中濃度はただちに臨床医に報告されるべきである。これらの濃度は警報シグナルとして用いられるものであり、ADRsの臨床兆候が見られるもしくは疑われる場合には、処方医はただちに減薬の必要性について知らされる必要がある。高い血中濃度への忍容性が良好な場合においては、用量の調整に関する決定は主に症状の増悪もしくは再発の危険について考察に基づく。言い換えると、臨床医は副作用のような疑わしい臨床兆候を認識するべきである。鎮静や運動症状、過流涎のような副作用を示さず、治療への反応が良い場合、用量の変更は十分に考察した方がよい。目立たない臨床状態における治療戦略の変更は、必ずしも用量の変更を必要とはしない。

前述したように、他剤の併用は、潜在的な薬物動態相互作用をチェックすることを目的に、TDMデータの解釈のために考慮すべきである。年齢や性別といった人口動態的データ、現在TDMで要求される診断および明瞭な適応、薬物のガレヌス製剤、前回の用量変更からの時間経過、採血の時点(「トラフ最小血中濃度、トラフ値」参照)などの追加情報についても考慮する必要がある。臨床的状态に関する薬物動態データの評価は特に興味深い。臨床全般印象度(Guy 1976)のような単純な臨床評価尺度は繊細さにかける可能性もあるが、少なくとも臨床的な変化の重要な観点についてはとらえることができる(Paulzen et al. 2017)。さらに、我々は単一測定は問題解決のためには不十分と考えており、複数測定が個別の薬物動態プロファイルをより包括的に理解することができるかもしれない。血液検体の採取に関する更なる情報を得たい読者は、原著論文を読むことを勧める(Hiemke et al. 2018)。

薬物に関連した血中濃度(DRCs)を計算するための因子については表2に平均±標準偏差としてまとめてあり、DRCsは定常状態下の任意の薬物において予測されるトラフ血中濃度の用量特異的範囲を表す。詳しく言うと、DRC平均±標準偏差によって示される範囲は、18~65歳、体重70kg、薬物動態的に関連のある併存疾患、他剤併用、薬物代謝における遺伝的異常、臨床的に関連のある肝・腎機能障害がない平均的な患者人口の68%で予測される薬物血中濃度域を含む。用量に関連した参照域を得るために、DRC因子と毎日の服用量を掛け合わせる必要がある。

最後に、表2に多くの神経精神薬における代謝物-親化合物比(MPRs)を記載している。これらの比率は、データが存在する場合に主代謝物の血中濃度を親化合物の血中濃度で割

ることによって計算される。MPRs は特定の薬物の代謝に含まれる酵素活性を反映する。ゆえに、MPRs からは代謝群の状態（例：超速代謝群もしくは低代謝群）、服薬アドヒアランス、薬物動態レベルでの薬物間相互作用に関する貴重な情報を得ることができる。ゆえに、いくつかの薬物においては、薬理学的な観点から臨床的に関連のある役割を演じるものではなくても、代謝についても観察することは有利である。

TDM の適用：日常臨床からの症例

我々の主な目的は、神経精神薬理学において、日々の臨床実践の一部として TDM を適用することにおいて臨床医を支援することである。原著論文では、治療の個別化を可能にする TDM の適用によって薬物治療がガイドされた症例について報告している（Hiemke et al. 2018）。

結論

個別化された薬物治療の必要性への意識が高まっている今、個別化された治療への拡大していく需要を満たし、神経精神医学における薬物治療の安全性と効果を高める有効な方法を提供するために、TDM は必要不可欠である（Gründer 2018）。TDM を日常臨床の中にうまく組み込むためには、適切な利用が必須である。すなわち、薬理学的、薬物動態的、薬力学的な観点と効果と安全性に関する臨床情報を患者ごとに考慮し、TDM の結果を注意深く解釈することが必要である。これは臨床薬理学における TDM の報告でも最も良いと表現されている（Haen 2012）。この文脈において、解析方法の質は確かめられるべきである。AGNP の TDM タスクフォースによって出版された神経精神薬理学における TDM のコンセンサスガイドラインの最新版および旧版は、最新のエビデンスに基づき、臨床実践への TDM 導入の複雑な過程に対して、理論的・実践的な背景を提供することを目的としている（Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2011, 2018）。この短い要約は、TDM の実践的な観点に主に焦点を当てており、臨床医の日常臨床の一部である神経精神薬の処方の際に臨床意思決定アルゴリズムを提供することを目的としている。原著論文では、治療の個別化を可能にする TDM 導入により薬物治療がガイドされた症例も報告している（原著論文参照: Hiemke et al. 2018）。更なる興味がある場合は、現在のガイドラインに関する原著論文を参考にし、神経精神薬物治療の適正化について考察することを推奨する（Hiemke et al. 2018）。

謝辭

The authors wish to express their gratitude to Professor Jose de Leon, Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA, and Psychiatry and Neurosciences Research Group (CTS-549), Institute of Neurosciences, University of Granada, Granada, Spain, and Biomedical Research Centre in Mental Health Net (CIBERSAM), Santiago Apostol Hospital, University of the Basque Country, Vitoria, Spain, for his valuable feedback.

利益相反

Christoph Hiemke has received speaker's and consultancy fees from Janssen, Stada, and Servier. Pierre Baumann has received speaker's or consultancy fees from almost all pharmaceutical companies selling psychotropic drugs in Switzerland. Niels Bergemann received speaker's or consultancy fees and/or educational grants from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, Otsuka, Pfizer, Servier. Andreas Conca has served as a consultant for Lilly, Bristol-Myers Squibb, and Pfizer. He has served on the speakers' bureau of Lilly, BMS, Astra Zeneca, Lundbeck, Italfarma and Janssen. Gabriel Eckermann has received speaker's fees from almost all pharmaceutical companies selling psychotropic drugs in Germany. He is shareholder of the psiac GmbH (www.psiac.de), which provides an internet based drug-drug interaction program. Karin Egberts participated in performing clinical trials for AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly and Shire, and has received research grants pertaining to pharmacovigilance in children and adolescents from the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Ursula Havemann-Reinecke has received speaker's and consultancy fees and unrestricted educational grants from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough and Wyeth. Ekkehard Haen is chairman and managing director of the AGATE (www.amuepagate.de), which supports reasonable and economic drug therapy. He is shareholder of the psiac GmbH (www.psiac.de), which provides an internet based drug-drug interaction program. Manfred Gerlach has received research grants pertaining to pharmacovigilance in children and adolescents from the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. He has also received royalties from Springer Vienna for editing a German and English textbook on child and adolescent psychiatry. Gerhard Gr€under has served as a consultant for Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson and Otsuka. He has served on the speakers' bureau of Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Otsuka, Pfizer, Servier and Wyeth. He has received grant support

from Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, and Johnson & Johnson. He is co-founder of Pharma-Image–Molecular Imaging Technologies GmbH. Eveline Jaquenoud is a member of mediQ (www.mediq.ch), which provides an internet based drug–drug interaction program for psychiatry. Gerd Laux has received speaker’s or consultancy fees or unrestricted educational grants from AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier and Wyeth. Eveline Jaquenoud is a member of mediQ (www.mediq.ch), which provides an internet based drug–drug interaction program for psychiatry. Thomas Messer has received speaker’s or consultancy fees or unrestricted educational grants from Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer, Lundbeck and Bayer Vital Health Care. Matthias J. M€uller has received speaker’s or consultancy fees from Janssen, Lundbeck and Servier. Bruno Pfuhlmann has received speaker’s or consultancy fees from AstraZeneca, Janssen and Pfizer. Sven Ulrich is an employee of Ariston Pharma GmbH, Berlin, Germany. Gerald Zernig has received speaker’s or consultancy fees or educational grants from AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer and Wyeth. All other authors were not supported by pharmaceutical industry.

文献

- APA. 1985. Tricyclic antidepressants–blood level measurements and clinical outcome: an APA Task Force report. Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 142:155–162.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, M€uller-Oerlinghausen B, Rao ML, et al. 2004. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 37:243–265.
- de Leon J. 2009. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacol Res*. 59:81–89.
- de Leon J. 2015. Phenoconversion and therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 80:777–778.
- Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, Baker RA, Eramo A, McQuade RD, Carson WH, et al. 2014. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry*. 205:135–144.
- Fry DE, Marks V. 1971. Value of plasma-lithium monitoring. *Lancet*. 1:886–888.
- Gründer G. 2018. Editorial to consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*. 51:5–6.

- Guy W. 1976. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. DHEW Publ No ADM 76-338 National Institute of Mental Health, Rockville.
- Haen E. 2012. Der TDM-Befund. *Psychopharmakotherapie*. 19:129–134.
- Haen E. 2014. [Drug–drug interactions: interactions between xenobiotics]. *Der Nervenarzt*. 85:417–426.
- Hefner G, Unterecker S, Shams ME, Wolf M, Falter T, Haen E, Hiemke C. 2015. Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: evidence from a therapeutic drug monitoring survey. *J Neural Transm (Vienna)*. 122:1609–1617.
- Hendset M, Haslemo T, Rudberg I, Refsum H, Molden E. 2006. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 39:121–127.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Grunder G, et al. 2011. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 44:195–235.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, et al. 2018. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 51:9–62.
- Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. 2006. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 29:735–768.
- Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P, McQuade R, Carson W, Sanchez R, Forbes RA, Fleischhacker WW. 2013. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res*. 150:281–288.
- Paulzen M, Haen E, Stegmann B, Unterecker S, Hiemke C, Grunder G, Schoretsanitis G. 2017. Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 267:325–333.
- Pippenger CE. 2006. Therapeutic drug monitoring assay development to improve efficacy and safety. *Epilepsy Res*. 68:60–63.
- Schoretsanitis G, Haen E, Grunder G, Stegmann B, Schruers KR, Hiemke C, Lammertz SE, Paulzen M. 2016. Pharmacokinetic drug-drug interactions of mood stabilizers and risperidone in patients under combined treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 36:554–561.
- Spanarello S, La Ferla T. 2014. The pharmacokinetics of longacting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol*. 9:310–317.
- Stingl JC, Brockmøller J, Viviani R. 2013. Genetic variability of drug-metabolizing

- enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*. 18:273–287.
- Taylor D. 2009. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl*. 52:S13–S19.
- Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. 2008. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 392:1093–1108.

表 1 (a). CYP450アイソザイム阻害剤 (原著論文より改訂: Hiemke et al. 2018)

太字で示された酵素阻害物質は競合薬の血中濃度を著しく上昇させる。

阻害剤	阻害される酵素
Amiodarone	CYP2C9 , CYP2D6, CYP3A4
Amprenavir	CYP3A4
Aprepitant	CYP3A4
Atazanavir	CYP3A4
Boceprevir	CYP3A4
Bupropion	CYP2D6
Cimetidin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
Ciprofloxacin	CYP1A2, CYP3A4
Clarithromycin	CYP3A4
Clomethiazole	CYP2E1
Clopidogrel	CYP2B6
Crizotinib	CYP3A4
Diltiazem	CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1
Duloxetine	CYP2D6
Enoxacin	CYP1A2
Erythromycin	CYP3A4
Esomeprazole	CYP2C19
Felbamate	CYP2C19
Fluconazole	CYP2C9, CYP3A4
Fluoxetine and norfluoxetine	CYP2D6, CYP2C19 , CYP3A4
Fluvoxamine	CYP1A2 , CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Fosamprenavir	CYP3A4
Gemfibrocil	CYP2C8
Indinavir	CYP3A4
Isoniazid	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, N
Itraconazol	CYP3A4
Ketoconazol	CYP3A4
Levomepromazine	CYP2D6
Melperone	CYP2D6
Metoclopramide	CYP2D6
Miconazol	CYP2C9 , CYP3A
Moclobemide	CYP2C19, CYP2D6, MAO-A
Nelfinavir	CYP3A4
Norfloxacin	CYP1A2
Omeprazole	CYP2C19
Paroxetine	CYP2D6
Perazine	CYP1A2
Phenylpropanolamin	CYP1A2
Posaconazole	CYP3A4
Propafenon	CYP1A2, CYP2D6
Quinidine	CYP2D6
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4
Saquinavir	CYP3A4
Telaprevir	CYP3A4
Telithromycine	CYP3A4
Ticlopidine	CYP2B6, CYP2C19
Tranlycypromine	CYP2A6, MAO
Valproate	CYP2C9
Verapamil	CYP3A4
Voriconazol	CYP2B6 , CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Zileuton	CYP1A2

CYP: cytochrome P450; MAO: monoamine oxidase.

表 1 (b). CYP450アイソザイム阻害剤 (原著論文より改訂: Hiemke et al. 2018)

太字で示された酵素誘導剤は競合薬の血中濃度を50%以上減少させる。

誘導剤 誘導される酵素またはABC輸送体

Bosentan **CYP3A4**

Carbamazep **CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, P-gp, UGT**

Efavirenz **CYP2B6, CYP3A4**

Ethanol **CYP2E1**

Isoniazide **CYP2E1**

Lamotrigine **UGT**

Modafinil **CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4**

Oxybutynin **CYP3A4**

Phenobarbital **CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1**

Phenytoin **CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT**

Primidone **CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4**

Rifabutin **CYP3A4**

Rifampicin **CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4**

Ritonavir **CYP2C9, CYP3A4 (high dose), UGT**

Smoking **CYP1A2**

St. John's wort **CYP3A4, CYP2C9, P-gp**

ABC: ATP-binding Transporter; CYP: cytochrome P450; P-gp: P-glycoprotein;

UGT: UDP-glucuronosyltransferase.

表 2. 推奨される治療参照域、消失半減期 (t_{1/2})、検査室での警戒濃度、特殊な適応を伴わない用量の適正化のための治療薬物モニタリング (TDM) の推奨レベル、換算指数 (CFs)、用量に関連する血中濃度 (DRCs) 計算のための指数、代謝物-親化合物比 (MPRs) (原著論文より改変: Hiemke et al. 2018)。特別な指示がない限り、参照域および警戒濃度はトラフ値を表す。

薬物・活性代謝物	血中治療参照域	t _{1/2}	検査室での警戒濃度	推奨レベル	CF	DRC	MPR
抗うつ薬							
Agomelatine	7-300 ng/ml (1-2h after 50mg)	1-2h	600 ng/ml	4	4.11	2.78±1.26	
Amitriptyline plus nortriptyline	80-200 ng/ml	10-28h 18-44h	300 ng/ml	1	3.60 3.80	0.65±0.19 0.48±0.20	0.2-1.8
Amitriptyline oxide	80-200 mg/ml	1.1-2.5h	300 ng/ml	1	3.41	0.20±0.06	
Amitriptyline plus nortriptyline		5-17h 18-44h			3.60 3.80	0.37±0.11	
Bupropion plus hydroxybupropion	10-100 ng/ml 850-1500 ng/ml	1-15h 17-47h	2000 ng/ml	2	4.17 3.91	0.19±0.07 3.46±2.14	11.2-21.0
Citalopram	50-110 ng/ml	38-48h	220 ng/ml	1	3.08	1.52±0.44	0.31-0.6
Clomipramine plus N-desmethyl-clomipramine	230-450 ng/ml	16-60h 37-43h	450 ng/ml	1	3.18 3.32	0.60±0.36 1.11±0.68	0.8-2.6
Desipramine	100-300 ng/ml	15-18h	300 ng/ml	2	3.75	0.39±0.28	
Desvenlafaxine	100-400 ng/ml	10-17h	600 ng/ml	3	3.80	1.15±0.30	
Dosulepin = Dothiepin	45-100 ng/ml	18-21h	200 ng/ml	2	3.39	0.18±0.14	0-1.4
Doxepin plus nordoxepin	50-150 ng/ml	15-20h	300 ng/ml	2	3.58 3.77	0.79±0.63	0.6-1.6
Duloxetine	30-120 ng/ml	9-19h	240 ng/ml	2	3.36	0.43±0.15	
Escitalopram	15-80 ng/ml	27-32h	160 ng/ml	2	3.08	1.05±0.46	0.3-1.0
Fluoxetine plus norfluoxetine	120-500 ng/ml	4-6 days 4-16 days	1000 ng/ml	3	3.23 3.39	11.18±7.71	0.7-1.9
Fluvoxamine	60-230 ng/ml	21-43h	500 ng/ml	2	3.14	0.23±0.06	0-1.2
Imipramine plus desipramine	175-300 ng/ml	11-25h 15-18h	300 ng/ml	1	3.57 3.75	1.1±0.34	0.6-3.2
Levomilnacipran	80-120 ng/ml	6-9h	200 ng/ml	3	2.24	1.71±0.59	
Maprotiline	75-130 ng/ml	20-58h	220 ng/ml	2	3.60	0.93±0.51	1.1-3.7
Mianserine	15-70 ng/ml	14-33h	140 ng/ml	3	3.78	1.03±0.4	0.5-0.8
Milnacipran	100-150 ng/ml	5-8h	300 ng/ml	2	2.24	0.99±0.16	
Mirtazapine	30-80 ng/ml	20-40h	160 ng/ml	2	3.77	2.63±0.81	0.2-1.2
Moclobemide	300-1000 ng/ml	2-7h	2000 ng/ml	3	3.72	0.8±0.31	0.8-2.5
Nortriptyline	70-170 ng/ml	18-44h	300 ng/ml	1	3.80	0.71±0.18	
Paroxetine	20-65 ng/ml	12-44h	120 ng/ml	3	3.04	0.6±0.23	
Reboxetine	60-350 ng/ml	13-30h	700 ng/ml	3	3.19	10.81±4.9	<0.1
Sertraline	10-150 ng/ml	22-36h	300 ng/ml	2	3.27	0.42±0.16	1.7-3.4
Tianeptin	30-80 ng/ml	2.5-3h	160 ng/ml	3	2.89	1.09±0.29	
Tranylcypromin	50 ng/ml ≤	1-3h	100 ng/ml	4	7.51	0.21±0.11	
Trazodone	700-1000 ng/ml	4-11h	1200 ng/ml	2	2.69	4.82±1.47	0.04-0.22
Trimipramine	150-300 ng/ml	23-24h	600 ng/ml	2	3.40	0.64±0.20	0.26-0.56
Venlafaxine plus <i>O</i> -desmethylvenlafaxine	100-400 ng/ml	14-18h	800 ng/ml	2	3.61	1.28±0.38	2.7-7.7

		10-17h				3.80		
Vilazodone	30-70 ng/ml	18-32h	140 ng/ml	3		2.26	1.28 ± 0.40	
Vortioxetine	15-60 ng/ml	57-66h	120 ng/ml	2		3.35	1.11 ± 0.17	
抗精神病藥								
Amisulpride	100-320 ng/ml	12-20h	640 ng/ml	1		2.71	0.67 ± 0.20	
Aripiprazole	100-350 ng/ml	60-80h	1000 ng/ml	2		2.23	11.7 ± 5.6	0.3-0.5
Aripiprazole plus dehydroariprazole	150-500 ng/ml						16.5 ± 5.4	
Asenapine	1-5 ng/ml	13-39h	10 ng/ml	4		3.50	0.25 ± 0.16	
Benperidol	1-10 ng/ml	4-6h	20 ng/ml	3		2.62	0.45 ± 0.18	
Brexipiprazole	40-140 ng/ml	91h	280 ng/ml	3			27.4 ± 15.8	
Bromperidol	12-15 ng/ml	20-36h	30 ng/ml	2	4.38		0.42 ± 0.16	0.11-0.51
Cariprazine	10-20 ng/ml	48-120h	40 ng/ml	3	2.34		2.05 ± 0.49	3-6
Chlorpromazine	30-300 ng/ml	15-30h	600 ng/ml	2	3.14		0.83 ± 0.27	
Chlorprothixene	20-300 ng/ml	8-12h	400 ng/ml	3	3.17		0.25 ± 0.05	
Clozapine	350-600 ng/ml	12-16h	1000 ng/ml	1	3.06		1.01 ± 0.58	0.5-0.6
Flupenthixol	0.5-5 ng/ml (<i>cis</i> -Isomer)	20-40h ¹	15 ng/ml	2	2.30		0.57 ± 0.22	
Fluphenazine	1-10 ng/ml	16h ²	15 ng/ml	1	2.29		0.11 ± 0.03	
Fluspirilen	0.1-2.2 ng/ml	7-14 days	4.4 ng/m	2	2.10			
Haloperidol	1-10 ng/ml	12-36h	15 ng/ml	1	2.66		0.81 ± 0.20	0.14-0.42
Iloperidone	5-10 ng/ml	18-33h	20 ng/ml	3	2.34		0.53 ± 0.18	
Levomepromazine	30-160 ng/ml	16-78h	320 ng/ml	3	3.04		0.26 ± 0.16	
Loxapine	5-10 ng/ml	6-8h	20 ng/ml	3	3.05		1.51 ± 0.26	
							0.21 ± 0.04	
Lurasidone	15-40 ng/ml	20-40h	120 ng/ml	3	2.03		0.11 ± 0.02	
Melperone	30-100 ng/ml	4-6h	200 ng/ml	3	3.80		0.18 ± 0.03	
Olanzapine	20-80 ng/ml	30-60h ³	100 ng/ml	1	3.20		1.85 ± 0.74	0.1-0.3
Paliperidone	20-60 ng/ml	17-23h ⁴	120 ng/ml	2	2.35		3.97 ± 1.92	
Perazine	100-230 ng/ml	8-16h	460 ng/ml	1	2.95		0.17 ± 0.10	1.1-3.3
Perphenazine	0.6-2.4 ng/ml	8-12h ⁵	5 ng/ml	1	2.48		0.05 ± 0.03	0.6-2.8
Pimozide	15-20 ng/ml	23-43h	20 ng/ml	3	2.17		0.49 ± 0.16	
Pipamperone	100-400 ng/ml	17-22h	500 ng/ml	3	2.66		1.05 ± 0.34	
Prothipendyl	5-10 ng/ml	2-3h	20 ng/ml	4	3.35			
Quetiapine	100-500 ng/ml	6-11h	1000 ng/ml	2	2.61		0.52 ± 0.22	0.54-3.1
<i>N</i> -Desalkyquetiapine	100-250 ng/ml	10-13h			3.39		0.52 ± 0.37	
Risperidone plus	20-60 ng/ml	2-4h ⁷	120 ng/ml	2	2.44		5.39 ± 1.85	3.6-22.77
9-Hydroxyrisperidone		17-23h			2.35			
Sertindole	50-100 ng/ml	55-90h	200 ng/ml	2	2.27		1.95 ± 1.30	1.1-2.7
Sulpride	200-1000 ng/ml	8-14h	1000 ng/ml	2	2.93		0.49 ± 0.10	
Thioridazine	100-200 ng/ml	30h	400 ng/ml	1	2.70		0.99 ± 0.41	
Ziprasidone	50-200 ng/ml	4-8h	400 ng/ml	2	2.55		1.58 ± 0.44	
Zotepine	10-150 ng/ml	13-16h	300 ng/ml	3	3.01		0.12 ± 0.11	
Zuclopentixol	4-50 ng/ml	15-25h ⁸	100 ng/ml	3	2.49		0.42 ± 0.19	

氣分安定藥

Carbamazepine	4-10 µg/ml	10-20h	20 µg/ml	2	4.23	11.3 ± 5.0	0.07-0.25
Carbamazepine-10, 11-epoxide							
Lamotrigine	1-6 µg/ml	14-104h	30 µg/ml	2	3.90	10.3 ± 3.8	
Lithium	0.5-1.2 mmol/l ⁹ (4-8 µg/ml)	14-30h	1.2 mmol/l (8 µg/ml)	1	125.8	27.2 ± 10.4	
Valproic acid	50-100 µg/ml	11-17h	120 µg/ml	2	6.93	98.5 ± 36.3	
抗けいれん薬							
Carbamazepine	4-12 µg/ml	10-20h	20 µg/ml	2	4.23	11.3 ± 5.0	0.07-0.25
Carbamazepine-10, 11-epoxide							
Clobazam plus	30-300 ng/ml	36-42h	500 ng/ml	3	3.33	16.6 ± 9.8	2-10
N-Desmethyloclobazam	300-3000 ng/ml	71-82h	5000 ng/ml		3.49	53.6 ± 25.2	
Clonazepam	20-70 ng/ml	30-40h	80 ng/ml	3	3.17	9.42 ± 1.66	
Ethosuximide	40-100 µg/ml	33-55h	120 µg/ml	3	7.08	n.p.	
Felbamate	30-80 µg/ml	15-23h	100 µg/ml	3	4.20	12.4 ± 3.3	
Gabapentin	2-20 µg/ml	5-7h	25 µg/ml	3	5.84	n.p.	
Lacosamide	1-10 µg/ml	10-15h	20 µg/ml	3	2.66	n.p.	
Lamotrigine	3-15 µg/ml	14-104h	20 µg/ml	2	4.00	10.3 ± 3.8	
Levetiracetam	10-40 µg/ml	6-8h	30 µg/ml	4	5.88	8.94 ± 3.84	
Methsuximide	10-40 µg/ml	1-3h	45 µg/ml	2	4.92	n.p.	
<i>N</i> -Desmethylnmethsuximide		36-45h			5.29		
Oxcarbazepine	10-35 µg/ml	5h	40 µg/ml	2	3.96	0.03 ± 0.01	
10-Hydroxycarbazepine		10-20h			3.73	15.1 ± 3.0	
Perampanel	180-980 ng/ml	48-105h	1000 ng/ml	3	2.86	n.p.	
Pehnobarbital	10-40 µg/ml	80-120h	50 µg/ml	1	4.31	n.p.	
Phenytoin	10-20 µg/ml	20-60h	25 µg/ml	1	3.96	n.p.	
Pregabalin	2-5 µg/ml	6h	10 µg/ml	3	6.28	8.6 ± 1.6	
Primidone	5-10 µg/ml	14-15h	25 µg/ml	2	4.58	17.5 ± 3.9	
Retigabine	0.45-0.90 µg/ml	8-10h	1.8 µg/ml	3	3.29	n.p.	
Rufinamid	5-30 µg/ml	6-10h	40 µg/ml	2	4.20	86.0 ± 56.8	
Stiripentol	1-10 µg/ml	4-13h	15 µg/ml	2	4.27	n.p.	
Sulthiame	2-8 µg/ml	3-30h	12 µg/ml	2	3.46	n.p.	
Tiagabine	20-200 ng/ml	7-9h	300 ng/ml	2	2.66	n.p.	
Topiramate	2-10 µg/ml	19-23h	16 µg/ml	3	2.95	22.4 ± 4.3	
Valproic acid	50-100 µg/ml	14-30h	120 µg/ml	2	6.93	98.5 ± 36.3	
Vigabatrin	2-10 µg/ml	5-8h	20 µg/ml	4	7.74	n.p.	
Zonisamide	10-40 µg/ml	49-77h	40 µg/ml	2	4.71	n.p.	
抗不安薬・睡眠薬							
Alprazolam	5-50 ng/ml	12-15h	100 ng/ml	3	3.22	11.2 ± 2.5	
	20-40 ng/ml (panic disorder)			3			
Bromazepam	50-200 ng/ml ¹⁰	15-35h	300 ng/ml	4	3.16	12.5 ± 2.7	
Brotizolam	4-10 ng/ml (at 1h) ¹¹	3-6h	20 ng/ml	4	2.53	2.19 ± 0.58	
Buspirone plus metabolites	1-4 ng/ml	1-5h 4-7h	30 ng/ml	3	2.59 2.49	0.01 ± 0.01	25-53

Chlordiazepoxide	400-3000 ng/ml	5-30h	3500 ng/ml	4	3.48	44.9 ± 8.7	
Clonazepam	4-80 ng/ml ¹⁰	19-30h	100 ng/ml	4	3.17	9.42 ± 1.66	
Diazepam plus N-desmethyldiazepam, temazepam	100-2500 ng/ml ¹⁰	24-48h		4	3.51	28.5 ± 18.4	0.94-1.92
Oxazepam		80-103h	3000 ng/ml			32.1 ± 13.1	
Active moiety		5-13h					
Diphenhydramine	10-30 ng/ml ¹¹	4-15h					
Doxylamine	50-100 ng/ml	7-12h	60 ng/ml	4	3.92	0.44 ± 0.18	
	(at 2h) ¹¹	9-17h	320 ng/ml	4	2.57	3.07 ± 1.05	
	50-160 ng/ml						
	(at 12h)						
Flunitrazepam	6-12 ng/ml (sedation) ¹⁰	10-30h	50 ng/ml	4	3.20	2.94 ± 0.67	
	12-15 ng/ml (sleep induction) ¹⁰						
Flurazepam	0-4 ng/ml (at 1-3h) ¹¹	2-3h		4	2.58	0.01 ± 0.0	
<i>N</i> -1-Desalkylflurazepam	10-22 ng/ml (at 1-3h) ¹⁰	47-100h	330 ng/ml			8.31 ± 3.52	
Hydroxyethylflurazepam	75-165 ng/ml (steady state) ¹⁰	2-3h				0.04 ± 0.01	
	5-10 ng/ml (at 1-3h)						
Gammahydroxybutyric acid (GHB, sodium oxabate)	0.5-1.0 µg/ml	0.4-0.8h	200 µ/ml	4	9.60	n.p.	
	50-100 µg/ml ¹¹						
	100-200 µg/ml						
Lorazepam	30-100 ng/ml ¹⁰	12-16h	300 ng/ml	4	3.20	10.9 ± 5.55	
Lormetazepam	2-10 ng/ml (at 1.5h) ¹¹	8-14h	100 ng/ml	4	2.98	3.74 ± 0.62	
Medazepam	200-2500 ng/ml	24-48h	3000 ng/ml	4	3.69	0.0 ± 0.0	
desmethyldiazepam, temazepam plus oxazepam					3.19	32.8 ± 13.3	
					3.49		
Midazolam	6-15 ng/ml	1-3h	1000 ng/ml	4	3.07	7.60 ± 1.22	
	60-80 ng/ml (at 1h)						
Nitrazepam	30-100 ng/ml (at 0.5-2h) ^{10, 11}	18-30h	200 ng/ml	4	3.56	8.77 ± 3.64	
Nordazepam	20-800 ng/ml ¹⁰	50-90h	1500 ng/ml	4	3.69	n.p.	
Opi Pramol	50-500 ng/ml	11h	1000 ng/ml	3	2.87	0.17 ± 0.09	
Oxazepam	200-1500 ng/ml ¹⁰	4-15h	2000 ng/ml	4	3.49	7.38 ± 3.16	
Pregabalin	2-5 µg/ml	5-7h	10 µg/ml	3	6.28	8.6 ± 1.6	
Promethazine	2-18 ng/ml (at 1.5-3h) ¹¹	10-14h	100 ng/ml	4	3.47	0.63 ± 0.23	
Temazepam	600-1100 ng/ml (at 1h) ¹¹	5-13h	2000 ng/ml	4	3.19	0.90 ± 0.37	
Triazolam	2-20 ng/ml (at 0.7-2h) ¹¹	1-5h	40 ng/ml	4	2.91	0.87 ± 0.12	
Zaleplone	20-40 ng/ml (at 1-2h) ¹¹	1-2h	200 ng/ml	4	3.28	2.63 ± 0.55	
Zolpidem	80-160 ng/ml (at 1-3h) ¹¹	1-4h	320 ng/ml	4	3.25	0.57 ± 0.09	
		1-3h in children					
Zopiclone	55-85 ng/ml (at 1.5-2h) ¹¹	2-6h	300 ng/ml	4	2.57	0.91 ± 0.51	
抗認知症薬							
Donepezil	50-75 ng/ml	70-80h	75 ng/ml	2	2.64	5.40 ± 0.98	

Galantamine	10-40 ng/ml	8-10h	90 ng/ml	3	3.48	1.81 ± 0.36	
Memantine	90-150 ng/ml	60-100h	300 ng/ml	3	5.58	4.86 ± 1.31	
Rivastigmine	oral 8-20 ng/ml (1-2h after oral dose) 5-13 ng/ml (1h before application of a new patch)	1-2h	40 ng/ml	3	4.00	0.08 ± 0.10 0.69 ± 0.33	
物質関連障害治療薬							
Acamprosate	250-700 ng/ml	3-33h	1000 ng/ml	3	8.68	0.22 ± 0.09	
Buprenorphine	1-3 ng/ml	2-5h	10 ng/ml (C _{max})	2	2.38	0.16 ± 0.18	1.58-2.36
Bupropion	550-1500 ng/ml	10-12h	2000 ng/ml	2	4.17	0.19 ± 0.07	11.2-21.0
Hydroxybupropion		17-26h			3.91	3.03 ± 1.87	
Clomethiazol	100-5000 ng/ml at 4 to 8h	2-5h		4	6.19	1.18 ± 0.51	
Diacetylmorphine (heroin)	Not detectable	8 min		4	2.71	0	
Morphine	70-350 ng/ml (at 1h) 5-30 ng/ml (at 24h)	2-5h	—		3.50		
Disulfiram	50-400 ng/ml	6-9h	500 ng/ml	3	3.37	0.20 ± 0.04	
Diethylthiomethylcarbamate	270-310 ng/ml					0.79 ± 0.13	
Levomethadone	250-400 ng/ml	14-55h	400 ng/ml	2	3.23	3.37 ± 1.42	
			100 ng/ml				
Methadone	400-600 ng/ml ¹⁰	24-48h	600 ng/ml	2	3.23	2.96 ± 0.70	
			300 ng/ml				
Morphine	10-100 ng/ml (pain) 50-200 ng/ml (subs)	11-21h	100 ng/ml	4	6.17		
Nalmefene	10-20 ng/ml (at 2h)	5-11h	200 ng/ml	4	3.26	0.79 ± 0.15	
Naltrexone plus 6β-naltrexol	25-100 ng/ml	2-5h	200 ng/ml	2	3.06	0.02 ± 0.00	
		7-13h			3.04	0.27 ± 0.04	
Nicotine	5-20 ng/ml	2h	400 ng/ml	4	6.16	1.53 ± 0.52	
Varenicline	4-5 ng/ml	23-39h	10 ng/ml	3	4.73	8.13 ± 1.45	
抗パーキンソン病薬							
Amantadine	0.3-0.6 µg/ml	10-14h	1.2 µg/ml	3	5.98	n.p.	
Biperidon	1-6.5 ng/ml (0.5-2h after 4mg)	18-24h	13 ng/ml	3	3.21	n.p.	
Bornaprine	0.7-7.2 ng/ml (1-2h after 4mg)	30h	14 ng/ml	3	3.04	n.p.	
Bromocriptine	Low dose (2.5mg): 0.1-0.3 ng/ml Max. dose (25mg): 1-4 ng/ml	38h	8 ng/ml	3	1.53	n.p.	
Cabergoline	58-144 pg/ml (at 0.5-4h after drug intake for 4 weeks)	63-68h	390 pg/ml	3	2.21	n.p.	
Carbidopa	20-200 ng/ml (at 2h)	2h	400 ng/ml	3	4.42	n.p.	
Levodopa	0.9-2.0 µg/ml	1-3h	5 µg/ml	3	5.07	n.p.	
3- <i>O</i> -Methyldopa	0.7-10.9 µg/ml at 1h after 250mg and combined with 25mg carbidopa	2h	20 µg/ml		3.28		
Entacapone	0.4-1.0 µg/ml (1h)	0.5h	2 µg/ml	3	3.28	n.p.	
Pramipexole	0.4-7.2 ng/ml	8-12h	15 ng/ml	3	4.73	1.44 ± 0.19	

Ropinirole	0.4-6.0 ng/ml	3-10h	12 ng/ml	3	3.84	0.68 ± 0.29
Rotigotine	0.1-0.7 ng/ml	5-7h	2 ng/ml	3	3.17	0.66 ± 0.11
Tolcapone	3-6 µg/ml (at 2h)	2h	12 µg/ml	3	3.66	n.p.
その他						
Atomoxetine	200-1000 ng/ml 60-90 min after intake of 1.2mg/kg/day	2-5h ¹²	2000 ng/ml	3	3.91	3.54 ± 1.2
Dexmethylphenidate	13-23 ng/ml 4h after 20mg	2	44	3	4.29	0.27 ± 0.08
Methylphenidate	For children and adolescents: 6-26 ng/ml 2h after 20mg immediate release formulation or 4-6h after 40mg extended release For adults: 12-79 ng/ml 2h after 20mg immediate release formulation or 4-6h after 40mg extended release	2h	50 ng/ml	3	4.29	0.31 ± 0.07 0.23 ± 0.07
Modafinil	1000-1700 ng/ml after 200 mg/day	10-12h	3400 ng/ml	3	4.21	7.1 ± 1.5
Tiapride	1-2 µg/ml (at 1h)	3-4h	4 µg/ml	4	3.05	n.p.

CF: conversion factor. For bupropion, carbamazepine, lamotrigine and valproic acid recommended reference ranges are listed twice in accordance with the two different indications. DRC: dosage-related drug concentration factors provided as mean ± SD. n.p.: not provided. SD: standard deviation.

¹For oral form. For flupentixol decanolate $t_{1/2}$ = 17 days.

²For oral form. For fluphenazine decanoate $t_{1/2}$ = 14 days.

³For oral form. For olanzapine pamoate $t_{1/2}$ = 30 days.

⁴For oral form. For paliperidone palmitate $t_{1/2}$ = 25-49 days.

⁵For oral form. For perphenazine enanthate $t_{1/2}$ = 4-6 days.

⁶For intake of the extended release (ER) formulation in the evening and blood withdrawal in the morning, expected concentrations are 2-fold higher than trough levels.

⁷For oral form. For risperidone LAI $t_{1/2}$ = 26 days and metabolite-to-parent ratio 1.2-4.3.

⁸For oral form. For zuclopenthixol decanoate $t_{1/2}$ = 19 days and for zuclopenthixol acetate $t_{1/2}$ = 1-2 days.

⁹Levels up to 1.2 mmol/l for acute treatment and 0.5-0.8 mmol/l for maintenance treatment.

¹⁰In chronic users drug concentrations can be markedly higher than in non-users.

¹¹Drug concentration usually required for sleep induction.

¹²Elimination half-life is 21h in CYP2D6 poor metabolizers.

表 3. 精神神経科患者における薬物血中濃度測定の典型的な適応
(原著論文より改変：Hiemke et al. 2018)

高い推奨レベルの薬物に対する必須 TDM

- 最初の処方もしくは用量変更後の用量の適正化
- 安全上の理由により TDM が必須である薬物 (例：リチウム、カルバマゼピン)

推奨レベルに拠らない TDM の特別な適応

- 不確かな服薬アドヒアランス
- 推奨用量以下での臨床的改善の欠如
- 維持治療下での再発
- 不確かな服薬アドヒアランスによる再発の予防
- 十分な用量での症状の再燃
- 推奨用量での有害事象および臨床的改善
- 相互作用の可能性もしくは薬物相互作用の疑わしさによって知られている薬物を用いた併用治療
- 薬物代謝に関する遺伝的特徴の存在 (遺伝的欠損、遺伝子増殖)
- 異なる民族性を有する患者
- 異常に体重が多い、もしくは少ない患者
- 妊娠中もしくは授乳中の患者
- 小児もしくは青年期の患者
- 高齢の患者 (65 歳超)
- 知的障害のある患者
- 触法精神疾患患者
- 神経精神薬に関する裁判事件
- 薬物動態的に関連のある併存疾患のある患者 (肝不全、腎不全、循環器疾患)
- 急性もしくは慢性の炎症・感染症のある患者
- 限定的な胃の切除もしくは肥満外科手術を受けた患者
- 先行薬からジェネリック製剤に変更した後に起こる問題(逆も然り)
- 市販後医薬品安全性監視プログラム

TDM：therapeutic drug monitoring (治療薬物モニタリング)

Box 1. 推奨レベル（原著論文より改変： Hiemke et al. 2018）

レベル 1：強く推奨

エビデンス：治療参照域についての報告が確立され、また定量化されている。比較臨床試験においても TDM の有効な効果、耐薬性・中毒の減少が示されている。

推奨：用量設定および、リチウムやカルバマゼピンのような特殊な適応に対する TDM の適用が強く推奨され、TDM が治療の基準となる。

臨床結果：治療参照域内での血中濃度において、治療反応もしくは寛解の可能性が最も高い。治療量以下の血中濃度では、反応率は急性期治療におけるプラセボへの反応と同様の可能性がある。更に、慢性期治療においては再発のリスクを伴う。過用量での血中濃度では、不耐もしくは副作用、明確な中毒性などのリスクを伴う。

レベル 2：推奨

エビデンス：治療上効果的な用量での血中濃度から治療参照域および臨床効果との関連性が報告されている。また、過用量での血中濃度における忍容性の低下もしくは有害事象の報告がある。

推奨：用量設定および特殊な適応、または問題の解決のために TDM の適用が推奨される。

臨床結果：TDM は治療抵抗性の患者における治療への反応および寛解の可能性を、治療有効量以下では反応が悪くなるリスクを、過用量では不耐性もしくは中毒性のリスクを高める。

レベル 3：有用である

エビデンス：治療参照域は有効薬量における血中濃度から計算されている。薬物効果に関連する血中濃度はまだ適用が不可能であるか、TDM データの遡及的分析、単独の症例報告もしくは非系統的臨床経験に基づいている。

推奨：TDM は特殊な適応もしくは問題の解決に有用である。

臨床結果：TDM の適用によって、血中濃度が用量関連の参照域に従うのか、血中濃度が低

い患者において用量を上げることで臨床的な改善を得られるのかということを管理することができる。

レベル4：有用な可能性がある

エビデンス：その薬物独自の薬理学によって薬物血中濃度が臨床効果と関連しない（例：酵素の不可逆的遮断）、もしくは服用量が臨床症状によって容易に導かれる（例：睡眠薬による睡眠導入）。

推奨：TDMは用量設定には推奨されないが、特殊な適応もしくは問題の解決に有用である可能性がある。

臨床結果：特殊な適応については、TDMは制限が必要である。

Box 2 参照治療域（原著論文より改変：Hiemke et al. 2018）

「治療参照域」とは薬物血中濃度の幅によって定義され、薬物によって誘発された治療反応が相対的に起こりそうにない値を下限值、それ以上になると忍容性の低下もしくは治療上の改善が起こりそうにない値を上限值とする。この定義はエビデンスに基づき、また上記に示した構造化レビューによる論文に由来している。無作為化臨床試験に基づく治療参照域は、17 の神経精神薬でのみ見つかった。多くの薬物において、参照域は治療上の有効用量についての研究から得られている。しかしながら、治療参照域は定位的であり、必ずしもすべての患者に適用できないかもしれない母集団を基にした域であることを了解しておかなければならない。個々の患者では、治療参照域とは異なる薬物血中濃度において、最良の治療反応を示すかもしれない。究極的には、精神薬理療法は個々の患者の治療濃度の適応によって導かれるのが最善である。

TDM導入前: - TDMの適応を決定 (表3)
- 検査室の利用可能性の証明および薬理学的アドバイス

TDMのリクエスト ←

↓ 人口統計データ、診断、薬、臨床情報 (改善、副作用) の提供

日常のモニタリング

特殊な問題 (表3)

↓ 用量調整
再発予防のための維持期治療

↓ 不十分な反応、改善
治療量内での副作用、潜在的な薬物相互反応

血液検体の収集、保管および送付

↓ 最小薬物血中濃度 (トラフ値) における定常状態

検査室での測定

↓ 妥当な方法の使用 (直線性、正確さ、精密さ、感度、特異度) - 内的・外的精度

結果の解釈および伝達

↓ 薬物濃度 (および代謝物)、単位、用量依存性の域、参照域、解釈 (表2)

臨床上の意思決定

↓ 用量の訂正、薬の継続もしくは変更

更なる薬物治療の管理

図1. 日常臨床における薬物療法のガイドとしての治療薬物モニタリング (TDM) の過程の外観図