

精神疾患患者へのオーダーメイド医療への挑戦（第11回基礎・臨床融合の学内共同研究発表会）

その他の言語のタイトル	The challenge to the personalized medicine for psychiatric patients
著者	森田 幸代, 高橋 正洋, 大久保 雅則, 赤羽 理也, 上西 幸治, 野田 哲史, 寺田 智祐, 山田 尚登
雑誌名	滋賀医科大学雑誌
巻	27
号	1
ページ	a02-a08
発行年	2014-03-14
URL	http://hdl.handle.net/10422/5712

精神疾患患者へのオーダーメイド医療への挑戦

森田幸代¹⁾, 高橋正洋²⁾, 大久保雅則²⁾, 赤羽理也³⁾,

上西幸治³⁾, 野田哲史³⁾, 寺田智祐³⁾, 山田尚登²⁾

1) 滋賀医科大学 腫瘍センター

2) 滋賀医科大学 精神医学講座

3) 滋賀医科大学 薬剤部

The challenge to the personalized medicine for psychiatric patients

Sachiyo MORITA¹⁾, Masahiro TAKAHASHI²⁾, Masanori OKUBO²⁾, Michiya AKABANE³⁾,

Koji UENISHI³⁾, Satoshi NODA³⁾, Tomohiro TERADA³⁾, Naoto YAMADA²⁾

1) Cancer center, Shiga-University of Medical Science

2) Dept. of Psychiatry, Shiga-University of Medical Science

3) Dept. of Pharmacy, Shiga-University of Medical Science

Abstract: We found the plasma concentrations of two psychotropics measured by high performance liquid chromatography (HPLC), which might predict the clinical and/or adverse effects in psychiatric patients, in the small preliminary study. The following results were obtained; 1) The higher ratio of clozapine/N-desmethylclozapine concentration might show better clinical response, but the sum of clozapine and N-desmethylclozapine concentration over 1500ng/mL might cause the cognitive impairment in Japanese schizophrenic patients. 2) More than 8 μ g/mL of plasma concentration of lamotrigine might be needed to treat in Japanese bipolar disorders. Using simple HPLC methods in daily clinical situation can help psychiatrists in performing the personalized medicine for psychiatric patients.

Keyword plasma concentration, clozapine, lamotrigine, clinical effect, adverse effect

はじめに

統合失調症や双極性障害をはじめとする精神疾患のファーストライン治療は薬物療法であるが、薬剤の効果は症例によって違い、どの薬剤が効果的か、どの程度の薬剤量が必要かといったことは、明確にされていないことがほとんどである。精神疾患の薬物療法についてのガイドラインやアルゴリズムが日本でも発表され、それに基づいた治療を行う精神科医も増えてきたとはいえ、多くの向精神薬のうちの選択についての

厳密な基準はなく、ほとんどが精神科医の裁量に任されているといっても過言ではない。副作用についても、重篤なものはモニタリングされるようになってきているが、認知の障害などの比較的軽微なものは、実際の診療場面において正確に評価されているとは言い難い。

そこで、当院精神科では比較的簡便な手技で行える高速液体クロマトグラフィー法を用いて、向精神薬の薬物血漿中濃度測定を日常臨床で行うことを実践し、これらの薬物血漿中濃度と臨床効果、副作用に関する

検討を行っていくことで、薬剤投与計画や副作用回避、ひいては患者の QOL 改善につながる成果をめざしている。今回は、抗精神病薬であるクロザピン(クロザリル[®])、双極性障害に適応があるラモトリギン(ラミクタール[®])に関して、血漿中濃度と臨床効果などの関連について検討した予備的研究の結果を報告する。

統合失調症患者におけるクロザピンの血漿中濃度と臨床効果、認知機能の関係

クロザピンは 1969 年以降、多くの国で統合失調症治療薬として承認されていたが、無顆粒球症などの致死性の副作用の出現により、「治療抵抗性統合失調症」に適応を限定し、定期的な血液モニタリングの運用が義務付けられている薬剤である。クロザピンの血漿中濃度と臨床効果に関する報告としては、最近のレビューによると有効域下限濃度は 250-400ng/mL とされているが、安全に投与できる上限濃度についてははっきりとしたエビデンスが得られていない^[1]。

ヒトにおけるクロザピンの主な代謝経路は、N-脱メチル化反応、N-酸化反応とこれに続く抱合反応であるが、N-脱メチル代謝物である N-脱メチルクロザピン(ノルクロザピン)については、ドパミン D2 受容体とセロトニン 5-HT1A 受容体の partial agonist としての作用が示されている^[2]。このノルクロザピンへの代謝には肝臓の Cytochrome P450(CYP)1A2、CYP3A4 や CYP2D6 などが関与している可能性が知られている^[3,4]。そこで今回我々はクロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度を測定し、現在、実験室で簡便に検査できる CYP1A2、CYP2D6 に関連する遺伝子多型、臨床効果と認知機能との関係を検討したので報告する。なお、本研究は滋賀医大倫理委員会(遺伝子解析研究審査)の承認を受け、研究対象者の同意を得て行った。

1. 対象 ;

統合失調症に罹患し、クロザピン内服中で同一用量のクロザピンを 1 週間以上内服した入院患者 10 名(男性 3 名、女性 7 名)を対象とした。年齢は 14-49(平均 ±S.D. = 30.4±9.9)歳、体重は 39.7-91.33(58.2±14.3)kg であり、クロザピン 1 日当たり投与量は 200-600(407.9±131.2)mg/日、クロザピン体重あたり 1 日投与量は 219.0-14.0(7.4±3.0)mg/日/kg であった。血漿中濃度測定のための採血時期は、クロザピン 1 日投与量の変更 1 週間後の早朝空腹時とし、クロザピンの最終内服後の 9.0-11.0(10.0±1.3)時間であった。

2. 方法 ;

① クロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度測定

クロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー・フォトダイオードアレイ(HPLC-PDA)を用いて行った。EDTA-Na Venoject[®] 真空採血管(Terumo Japan, Tokyo, Japan)を用いて採血した対象サンプルを、3,000rpm で遠心分離し、血漿成分を -80℃ で分析まで冷凍保存した。クロザピンとノルクロザピンは Oasis[®] MCX, 3ml /60 mg (Waters Corporation, Massachusetts, Ireland)を用いて固相抽出(solid-phase extraction ; SPE)を行った。HPLC は Waters 600E. Multisolvant Delivery System (Waters)と Waters 2998 photodiode array detector を使用し、吸収波長は 200 から 400nm とし、カラムは C18 reversed-phase column COSMOSIL 3C18-MS-2 (100 mm × 4.6mm ID) と C18 cartridge precolumn COSMOSIL 5C18-MS-2 (10mm×4.6mm ID)を用いた。移動相には 10mM アセトニトリル：酢酸アンモニウムバッファー(40:60, v/v, pH 5.0)を用い、流量は 1ml/min とした。クロザピンとノルクロザピン、内部標準物質として用いたハロペリドールは、各々 Santa Cruz Biotechnology Inc(Santa Cruz, CA) 、Sigma-Aldrich Japan(Tokyo, JAPAN)、LKT Laboratories, Inc(MN,USA)製を用いた。

② CYP1A2、CYP2D6 の遺伝子多型解析

Applied Biosystem Step One Plus(TM) Real-Time PCR System を用い、CYP1A2*1F(-163C>A, rs762551)、CYP2D6*10(-188c>T, rs1065852)の遺伝子多型の解析を行った。

③ 症状評価と認知機能評価

クロザピン投与前と 10 週間経過後に症状評価と認知機能評価を行った。統合失調症の症状評価は PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)と BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale)を用い、認知機能評価は PC を用いた Continuous Performance Test (CPT : 持続的注意を測定)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST : 遂行機能を測定)、N-Back Task (作動記憶を測定)を行った。いずれの検査も各々の方法に習熟した同一の試験者が全患者に対して評価を行った。

3. 結果 ;

① クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度

クロザピンとその代謝物であるノルクロザピンの血漿中濃度を表1に示した。各々の濃度には約5.8倍、約6.9倍の個体差が認められ、体重あたり投与量で補正した後も、約4.5倍、約5.8倍の個体差が認められた。クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度比(C/NC比)にも約4倍近くの個体差が認められた。

表1 クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度

	平均	標準偏差	範囲
クロザピン濃度 (ng/mL)	709.9	229.9	201.9-1182.5
ノルクロザピン濃度 (ng/mL)	871.7	273.6	220.0-1523.7
クロザピン濃度/体重あたり投与量 (ng/mL/(mg/kg))	105.6	39.9	46.2-211.0
ノルクロザピン濃度/体重あたり投与量 (ng/mL/(mg/kg))	129.8	50.8	50.4-299.6
クロザピン/ノルクロザピン比	0.8	0.2	0.4-1.5

② CYP1A2、CYP2D6 遺伝子多型とクロザピン、ノルクロザピン濃度との関係

CYP1A2*1F(-163C>A, rs762551)、CYP2D6*10(-188C>T, rs1065852)の遺伝子頻度は各々、71%、50%であった。採血時点のC/NC比は、CYP2D6*10の変異遺伝子数により有意な差を示した(One-way ANOVA)。CYP1A2の変異遺伝子数とC/NC比には有意な差は認められなかった(図1)。

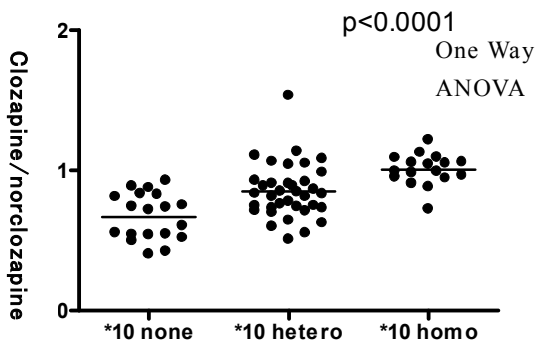


図1. CYP2D6*10の変異遺伝子数とクロザピン(clozapine)血漿中濃度/ノルクロザピン(norclozapine)血漿中濃度比(C/NC比) : Bonferroniの多重比較により各群間に $p < 0.01$ で有意差が認められた。

③ クロザピンとノルクロザピンの血漿中濃度と臨床評価・認知機能の関係

臨床評価との関係

ベースラインと比較して、クロザピン投与10週間後のPANSS総得点(投与前 92.6 ± 8.5 点、投与後 82.6 ± 11.1 点、 $P=0.016$ wilcoxon t-test)、BPRS総得点(投与前 56.3 ± 4.0 点、投与後 47.5 ± 8.3 点、 $P=0.005$ wilcoxon t-test)は有意に低下した。PANSS総得点、BPRS総得点の投与前後の変化(クロザピン投与10週間後の得点-ベースラインの得点)はC/NC比と有意な負の相関を示した(PANSS: $P=0.0087$, BPRS: $P=0.01$, spearman's correlation, 図2)。一方で、PANSS総得点、BPRS総得点の投与前後の変化(クロザピン投与10週間後の得点-ベースラインの得点)はクロザピン血漿中濃度、ノルクロザピン血漿中濃度、クロザピン用量、クロザピンとノルクロザピン血漿中濃度の和(C+NC)と有意な相関は得られなかった。これはC/NC比が高いほど、PANSSスコア(臨床症状)の改善が認められたことを示している。

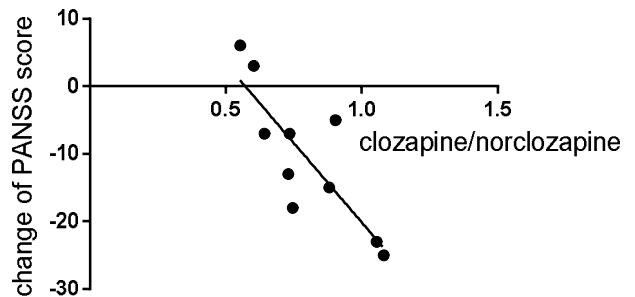


図2. クロザピン投与前後のPANSS総得点の変化(10週間後の得点-ベースラインの得点)とクロザピン/ノルクロザピン血漿中濃度比(C/NC比)の関係: 両者の間に有意な負の関係が得られた($p=0.0087$, spearman's correlation)。

認知機能との関係

CPTの成績の指標となるd-primeの変化(クロザピン投与後のd-prime-ベースラインのd-prime)とノルクロザピン血漿中濃度、C+NCが有意な負の相関を示していた(図3)。一方でd-primeの変化とクロザピン血漿中濃度とは有意な相関はなかった。またC+NCが1500ng/mlを超えた被験者でCPTの成績が低下していた(図3)。すなわち、ノルクロザピン血漿中濃度とC+NCが高くなると、持続的な注意力は低下し、特にC+NCが1500ng/mlを超

えてしまうと持続的注意の低下は著明になることが示された。

他の認知課題の結果をみていると、C+NC が 1500ng/ml を超えると投与前後の WCST の課題の成績 (CA: カテゴリー達成度) が 66% の患者 (4/6 名) で低下し、また N-back Task(1-back) の成績 (正答率) も 33% の患者 (2/6 名) で低下していた。

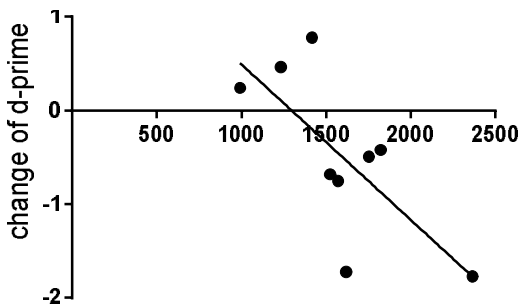


図 3. クロザピン投与前後の CPT の成績の変化 (投与 10 週間後の CPT の成績—ベースラインの成績) とクロザピンとノルクロザピン血漿中濃度の和 (C+NC) との関係: 両者の間に有意な負の関係を認めた ($p < 0.05$, spearman's correlation)。

4. 考察;

わずか 10 例の予備的調査であるが、クロザピンとその代謝物の血漿中濃度には大きな個体差があり、C/NC 比と CYP2D6*10 変異遺伝子数の間には関連がある可能性が示唆された。Melkersson らは C/NC 比と CYP2D6 変異遺伝子数の間には関連がないとしている^[5]が、今回調べた変異遺伝子は CYP2D6*10 というアジア人種に特有の酵素活性低下遺伝子であったことがその要因である可能性が考えられる。このことから欧米人の報告をそのまま日本人の治療計画にあてはめるのではなく、日本人独自の詳細な研究報告が必要であると言える。今後は症例数を増やし、より正確な結果を得ていく予定である。

次に、臨床効果に関してはクロザピン投与前後で PANSS、BPRS が有意に低下したことにより、長期間、十分量の非定型抗精神病薬 (2 剤以上) を投与しても改善しなかった治療抵抗性統合失調症患者がクロザピン投与により何らかの良好な臨床反応を示したと言える。また、統合失調症の臨床評価尺度 BPRS 総得点と PANSS 総得点の変化は C/NC 比と相関しており、C/NC 比が高いほど臨床症状は改善することがわかった。いくつかの報告では C/NC 比はクロザピン、ノルクロザピン血漿中濃度単独の値よりも臨床効果をより予測できるかもしれないと報告されている^[6]。また、今回の結果は 10 週間という比較的短期間での反応を評価しており、C/NC 比は早期反応性の予測に役立つ

つと思われる。

最近、CYP1A2 阻害作用のあるフルボキサミンを加えることによって、その比を意図的に上げ、副作用を少なく、かつ臨床効果を上げる試みも報告されている^[6]。C/NC 比の値は個体間の代謝能の違いによって変化するが、効果がない場合に用量を増量するという従来の単純な処方パターンでは、副作用も増加して忍容性が低下することが推測されるが、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤やカフェインとの併用によって、C/NC 比が調整できることが期待できる。日本人において、今後クロザピン代謝に対する CYP2D6 の影響を調査し、クロザピン血漿中濃度を予測できるようになることで、今後はより副作用の少ない効果的な処方計画と治療期間の短縮が期待でき、いわゆる難治性統合失調症患者におけるオーダーメイド治療実現の可能性が示唆される。

認知機能に関しては、一般的に統合失調症においては持続的注意、遂行機能や作動記憶といった特定の認知機能が低下しており、クロザピンなどの抗精神病薬投与により認知機能は改善されるとされている。本研究においてはクロザピン投与前後で PANSS や BPRS の成績が改善しているが、C+NC が 1500ng/ml を超えた症例は認知機能低下が示唆される検査結果であった。繰り返し検査をすることで通常は学習効果により認知課題の検査成績は上昇する傾向がある事実を考慮しても、認知機能低下症例ではクロザピンにより影響を受けていた可能性が示唆される。認知機能低下の原因としてはクロザピンとノルクロザピンの抗ムスカリン(M1)作用によるものと思われる。これまでの研究でクロザピンは抗ムスカリン作用、ノルクロザピンはムスカリンレセプターの partial agonist 作用を示すと報告がされている^[7]。しかし実際のヒトの脳を用いた研究でノルクロザピンは抗ムスカリン作用を呈したとの報告もあり、ノルクロザピンの役割は不明な点が多い^[8]。

またクロザピンには治療反応閾値があるといわれ、一定の血漿中濃度を超えるとけいれん発作、脳波異常などの中枢神経系の副作用が出現するといわれている^[11]。しかし、その閾値としてはクロザピン血漿中濃度を示している報告が多く、特に特定の認知機能との関連についての報告は少ない。今後クロザピンによる中枢性の副作用の予測するためにはクロザピン血漿中濃度だけでなく、ノルクロザピン血漿中濃度や、クロザピンとノルクロザピン血漿中濃度の和を考慮することが必要である。

気分障害患者におけるラモトリギンの血漿中濃度と臨床効果との関係

ラモトリギン(ラミクタール®)は2008年12月に本邦で抗てんかん薬として発売開始となったが、2011年7月に「双極性障害の気分エピソードの再発・再燃抑制」の適応が追加された。日本うつ病学会の双極性障害治療ガイドラインでは、双極性障害の大うつ病エピソードにおいてラモトリギンは、クエチアピン、リチウム、オランザピンと並んで単独治療が推奨されている薬剤であり、双極性障害の維持療法においてもリチウムに次いで使用が推奨されている。てんかん患者に対するラモトリギン有効血漿中濃度は3~14mg/Lであると報告されているが^[9]、双極性障害に関する報告は存在しない。そこで、我々は双極性障害患者におけるラモトリギン有効血漿中濃度が存在するかどうかを検討するために、日常臨床で用いられるTDMデータを用いてラモトリギンの血漿中濃度と効果・副作用の関連について、カルテ調査を行った。

1. 対象；

滋賀医科大学精神科に入院あるいは通院中の双極性障害患者で、治療のためにラモトリギンを投与されており、2012年1月1日から9月30日までの間にラモトリギンの血漿中濃度を測定した症例を対象とした。

2. 方法；

対象患者について、その血漿中濃度と、臨床効果・副作用について、後ろ向きにカルテ調査を行った。

調査項目は、投与時診断・年齢・体重・性別・ラモトリギン1日用量(mg/日)・ラモトリギン血漿中濃度($\mu\text{g/mL}$)・投与後経過日数・併用薬・効果・肝、腎障害の有無、副作用であった。

ラモトリギン血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC・MS/MS法；(株)三菱化学メディエンス、滋賀)で行われ、臨床効果判定基準は主治医のカルテ記載から

「明らかに効果があつたもの」；有効群

「効果が認められなかったのもの」；無効群

「それ以外のもの」；効果不十分群

とした。

3. 結果；

対象患者数は24名(男性16名、女性8名)であり、そのうち入院患者数は7名であった。診断は296.4~7 双極I型障害5名、296.89 双極II型障害9名、

296.80 特定不能の双極性障害10名であった。ラモトリギンの投与が開始された時期の病相は抑うつ状態19名、躁状態3名、混合状態2名であり、年齢は25-85(平均 \pm S.D.=47.3 \pm 18.3)歳、体重は40.1-89.4(59.4 \pm 13.1)kgであり(3名は体重不明)、ラモトリギン1日当たり投与量は25-400(168.8 \pm 97.2)mg/日であった。

19名の患者でクエチアピンやリチウム、バルプロ酸、アリピプラゾール、ジプレキサやベンゾジアゼピン系薬物などの薬剤が併用されていた。同一量のラモトリギンが開始されてから血漿中濃度測定までの時期は、3-155(43.1 \pm 44.7)日であった。ラモトリギン血漿中濃度は表2に示した。

表2 ラモトリギン血漿中濃度

	平均	標準偏差	範囲
ラモトリギン濃度($\mu\text{g/mL}$)	5.0	3.4	0.6-13.1
ラモトリギン濃度/投与量($\mu\text{g/mL/mg}$)	0.034	0.014	0.006-0.656

①ラモトリギンの血漿中濃度と1日投与量との関係

ラモトリギンの血漿中濃度と1日投与量との間には $R=0.78$ と有意な正の相関($r<0.0001$)が認められた(図4)。

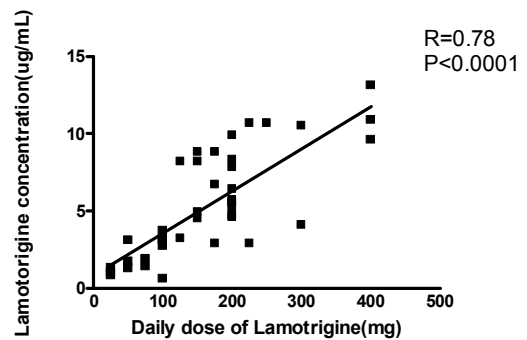


図4. ラモトリギン血漿中濃度と1日当たり投与量との関係

②バルプロ酸の併用の有無と

ラモトリギン血漿中濃度との関係

バルプロ酸併用症例(4例)は、バルプロ酸非併用症例(20例)と比較して、1日用量で補正したラモトリギン平均血漿中濃度が約1.8倍高い値を示し、両群には有意差が認められた(Two tailed t-test, $t=4.226$, $df=38$,

p<0.005、図 5)。

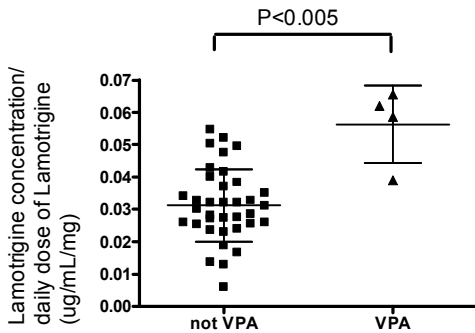


図 5. ラモトリギン血漿中濃度/1日当たり
ラモトリギン投与量と
バルプロ酸の併用の有無の関係：
VPA；バルプロ酸併用群，
not VPA;バルプロ酸非併用群

③臨床効果とラモトリギン血漿中濃度との関係

ラモトリギン有効群では、ラモトリギン平均血漿中濃度が $8.0 \pm 3.3 (\mu\text{g/mL})$ 、効果不十分群、無効群で各々、 4.8 ± 2.5 、 4.2 ± 3.1 であり、有効群と無効群 ($p < 0.01$)、有効群と効果不十分群 ($p < 0.05$) との間で有意差が認められた (One-way ANOVA, $p < 0.005$, $F = 6.332$ 、図.6)。

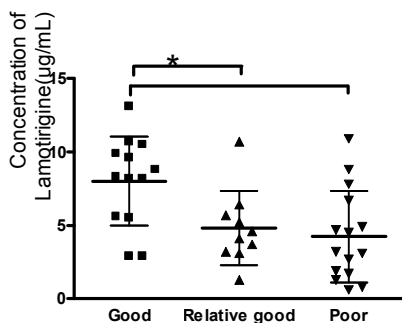


図 6. 臨床効果とラモトリギン血漿中濃度の関係：
Good;有効群 Relative good;効果不十分群
Poor；無効群

Bonferroni の多重比較により有効群と無効群、有効群と効果不十分群の間に $p < 0.01$ で有意差が認められた。

④ ラモトリギン血漿中濃度と副作用との関連

今回の調査では、重篤な副作用は認められなかった。軽微な副作用は 5 症例出現し、そのうちラモトリギン血漿中濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上のものは 2 例であった (表 3)。濃度と副作用

の関連は症例数が少ないため不明であった。

表 3. 副作用発現とラモトリギン血漿中濃度

副作用	ラモトリギン濃度
全身倦怠、歩きにくさ	10.9 ($\mu\text{g/mL}$)
全身倦怠 (減量で悪化し増量で改善)	8.8 (増量時 9.9)
かゆみ	0.8
嘔気(併用薬中止で改善)	4.1
不眠・嘔気・頭痛 (減量で改善)	10.5

4. 考察；

今回の調査では、対象患者の多くが併用薬を処方されていた。日本人におけるバルプロ酸併用例におけるラモトリギン血漿中濃度は、非併用例と比較して約 70% のラモトリギン濃度上昇がみられることが報告されており^[10]、今回も同様の結果であった。Hirsch らはラモトリギン血漿中濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ 未満であると用量変更が必要になるような副作用はまれだったと報告している^[11]が、今回の調査ではラモトリギン血漿中濃度の範囲は $0.6 \sim 13.1 \mu\text{g/mL}$ であったが重篤な副作用は認められなかった。

今回の予備的調査では、併用薬の影響や臨床効果の評価法が一定でないなどの限界があるが、ラモトリギンの双極性障害に対する治療には $8 \mu\text{g/mL}$ 程度の血漿中濃度が必要なのではないかと予測できる。今後は症状評価基準を用いて、血漿中濃度との関連を調べていく必要があると考える。

結語

精神症状と認知機能の低下などの副作用は、精神疾患患者自身だけでなく精神科医にとっても判別が困難であることが多い。たとえば、集中力低下などの精神症状を“薬物による不快な症状”として患者がまちがって訴えても、客観的な根拠がない現状では、主治医の裁量、いわゆる“さじかげん”で薬剤の投与の可否を決定するしか方法がない。向精神薬には数週間から数か月単位に必要な十分量を投与することで臨床効果が得られる薬剤が多く、根拠なく薬剤投与中止や減量を急ぐことが、患者に対する十分量、十分な期間の薬物治療の妨げとなり、良好な治療反応が得られる機会を逃しているといえる。逆に、精神疾患患者は症状悪化時には自らの症状を十分に訴えられないこともあり、認知機能の低下などを自覚的に主治医に訴えられない場合は、それこそ、主治医の経験や観察力の差によって副作用が見過ごされる確率が変わってくる。このよ

うなことから、薬剤の効果と副作用の評価のための客観的指標が今まで示されてこなかったことが、精神疾患の薬物療法におけるアドヒアランス低下の一因となっていることは容易に推測される。薬物血漿中濃度測定などの客観的指標を日々の臨床現場で精神科医が積極的に利用することにより効果や副作用予測が可能となれば、患者のQOL向上のみならず、効率的な治療戦略を立てることが可能となる。

今回、精神科臨床で比較的簡便に測定できる薬物血漿中濃度と効果、副作用の関連について、抗精神病薬であるクロザピンと気分安定薬として使用しているラモトリギンについての予備的調査の結果を示したが、両薬剤ともに効果あるいは副作用とその血漿中濃度の間に関連がある可能性が示唆された。今後は症例数を増やし、さらに臨床現場で得られるさまざまな検査結果を組み合わせることで、精神疾患患者の薬物療法の個別化、すなわちオーダーメイド医療を実現していきたい。

文献

- [1] Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)*, 225(3):505-18, 2013.
- [2] Heusler P, Bruins Slot L, Tourette A, Tardif S, Cussac D. The clozapine metabolite N-desmethylozapine displays variable activity in diverse functional assays at human dopamine D(2) and serotonin 5-HT(1)A receptors. *European journal of pharmacology*, 669(1-3):51-8, 2011.
- [3] Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol*, 44(5):439-46, 1997.
- [4] Linnet K, Olesen OV. Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 25(12):1379-82, 1997.
- [5] Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry*, 68(5):697-704, 2007.
- [6] Legare N, Gregoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: noreclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical hypotheses*, 80(6):689-91, 2013.
- [7] Davies MA, Compton-Toth BA, Hufeisen SJ, Meltzer HY, Roth BL. The highly efficacious actions of N-desmethylozapine at muscarinic receptors are unique and not a common property of either typical or atypical antipsychotic drugs: is M1 agonism a pre-requisite for mimicking clozapine's actions? *Psychopharmacology (Berl)*, 178(4):451-60, 2005.
- [8] Thomas DR, Dada A, Jones GA, Deisz RA, Gigout S, Langmead CJ, et al. N-desmethylozapine (NDMC) is an antagonist at the human native muscarinic M(1) receptor. *Neuropharmacology*, 58(8):1206-14, 2010.
- [9] Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol*, 46(6):547-51, 1998.
- [10] Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 35(4):487-93, 2012.
- [11] Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, Buchsbaum R, Spencer HT, Hager M, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology*, 63(6):1022-6, 2004.