

薬物解析ソフト Easy-TDM アドバイス編

『三叉神経痛に対するカルバマゼピン (CBZ) の頓服を解析してみよう』

～カルバマゼピンをモニタリングしていくポイントは？～

カルバマゼピン (CBZ) のモニタリングポイント

◆薬物動態

・代謝：CBZ の代謝は主に肝臓の CYP3A4 で行われるため、CYP3A4 が関与する種々の条件下で大きな個体差を生じる。また、CBZ は肝臓での代謝酵素を誘導する代表的な薬物であり、CBZ 自身が CYP3A4 を誘導し代謝の自己誘導*を起こす。このため、CBZ の反復投与により CBZ 自身の半減期が短くなり（単回投与・投与初期：30～35 時間、反復投与：約 15 時間）、投与初期に設定した CBZ の投与量では十分な薬効が期待できなくなると考えられる。しかし、CBZ の半減期が短くなることを予測して投与初期に投与量を多く設定することは過量投与につながる可能性があるため、徐々に増量していくなど十分に注意する必要がある。さらに、CBZ 単独長期投与に比べて他の抗てんかん薬併用時にはさらに半減期が短くなる（約 10 時間）ことが報告されており、フェノバルビタールやフェニトイン、プリミドンなどといった酵素誘導を引き起こす薬剤との併用では注意が必要である。

*自己誘導：薬物あるいは異物の体内取り込みにより、薬物代謝酵素の増加、活性化などにより自己の作用を抑制すること。

◆採血ポイント

・トラフ（投与直前値が最も低い谷値になる）時間で採血することが望ましい。TDM 解析において、採血時間は注意する必要がある。原則的にはなるべく、定常状態（半減期の 3～4 倍以上の時間）になってからの服用直前で採血する。

◆相互作用

・CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 で代謝される薬物との併用によって CBZ の代謝が阻害され血中濃度が上昇するおそれがある。

・代謝酵素誘導薬との併用により CBZ の代謝が亢進されると血中濃度が低下するおそれがある。

◆有効治療域、中毒発現濃度と症状

・4～12 μ g/mL 有効治療域（文献により多少値が異なる場合がある）

・8 μ g/mL 以上 頭痛、嘔気・嘔吐、眼振、眠気、複視、運動失調、意識障害

・20 μ g/mL 以上 痙攣発作の増加、水中毒

*CBZ には Stevens-Johnson 症候群、再生不良性貧血、無顆粒球症など重篤な副作用が知られている。また、皮膚症状は特に投与初期（3 ヶ月以内）に多いため注意が必要である。

患者背景：61歳 男性、身長 178cm、体重 60kg

数年間、三叉神経痛の鎮痛目的でカルバマゼピン（CBZ）錠 400mg/分 2（7:00、19:00）服用し、痛みが出そうな時間帯（14時頃）に 200mg 屯用している。600mg 分 3 は副作用の点から避けている。この服用方法で痛みは良好にコントロールできている。この一週間程度は、400mg/分 2 服用で疼痛コントロールできており屯用していなかった。

外来受診時（6月14日 12:00）の採血の結果、CBZの血中濃度は $5.3 \mu\text{g/mL}$ であった。

400mg/分 2 での CBZ の血中濃度推移をシミュレーションする。さらに、得られた個人パラメータをもとに、14:00 に 200mg 屯用した場合の血中濃度推移をシミュレーションする。

【story①】 400mg/分 2 における血中濃度推移

①患者情報の入力

氏名；香川 太郎

性別；男性

年齢；61歳

身長；178cm

体重；60kg

→入力後、**確定**をクリック

The screenshot shows the 'Easy TDM Ver. 3.1.1.0' software interface. The '患者情報' (Patient Information) tab is active. The form contains the following fields: Patient ID (12345), Name (香川 太郎), Sex (Male), Birth Date (2012年5月15日), Age (61), Height (178.0 cm), and Weight (60 kg). There are buttons for '患者検索', '症例検索', '新規患者', 'クリア', and '確定'. A small cartoon character is on the right side of the form.

②薬剤情報の入力

薬剤区分；抗てんかん剤

一般名；カルバマゼピン

商品名；テグレトール錠

フェノバルビタール/フェニトイン；併用なし

→入力後、**確定**をクリック

The screenshot shows the 'Easy TDM Ver. 3.1.1.0' software interface. The '薬剤情報' (Drug Information) tab is active. The form contains the following fields: Drug Division (抗てんかん剤), General Name (カルバマゼピン), Product Name (テグレトール錠), Route (錠剤), and Model (錠ロ-1コンパートメント). There are buttons for '? 薬剤情報', '? 母集団情報', and '確定'. A table of pharmacokinetic parameters is visible at the bottom.

動態係数	平均値	個体間変動
Vd(L/kg)	1.6100	35.0000
Ka(1/hr)	1.2300	86.0000
Ke(1/hr)	0.0248	30.0000
F	1.0000	0.0000
	0.0000	0.0000
	0.0000	0.0000

③投与スケジュールの入力

1) 「①投与開始日*」; 6月4日

2) 「④投与スケジュール」

- ・投与時刻 ; 7:00
- ・投与量 ; 200mg

→入力後、**処方入力**をクリック

3) 19:00 についても同様に入力

4) 「⑤採血情報」

- ・採血日時 ; 6月14日 12:00
- ・測定値 ; 5.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$

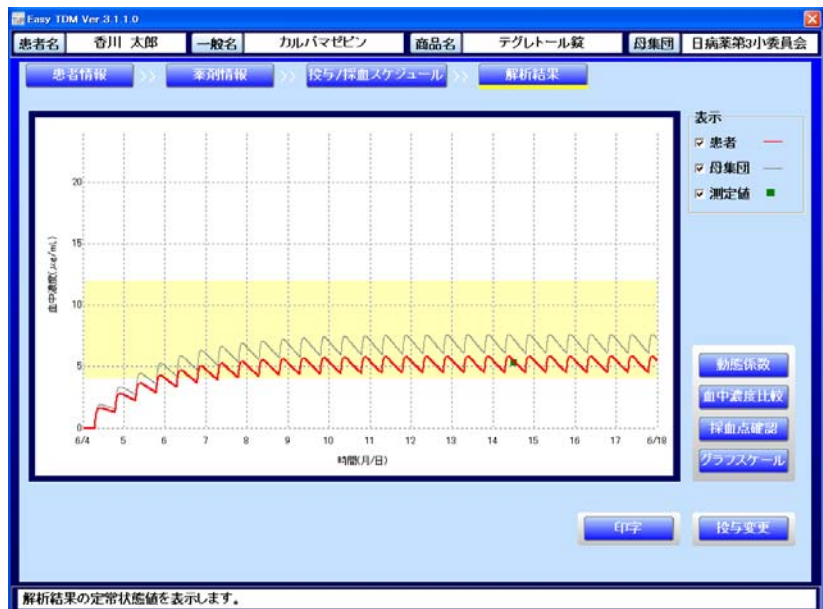
→入力後、**採血追加**をクリック

→その後、**解析**をクリック

*今回、定常状態を認識させるために10日前の6月4日を投与開始日としている。

④血中濃度推移の確認

1) 投与開始後10日程度で定常状態に到達していることがわかる。



屯用しない時の血中濃度推移を確認できた。ここで推定された個人パラメータをもとに、屯用時の血中濃度推移をシミュレーションする。

(story②に続く)

【story②】 14:00 200mg 屯用時における血中濃度推移

14:00 に 200mg 屯用することで、血中濃度がどのように推移するのかシミュレーションする。

①屯用処方追加

- 1) 解析結果画面「投与変更」をクリック
- 2) 「①投与開始日」; 6月15日
- 3) 「②投与期間」; 設定日のみ
- 4) 「④処方投与スケジュール」
 - ・投与時間; 14:00
 - ・投与量; 200mg

→入力後、「処方入力」をクリック
→その後、「解析」をクリック

②血中濃度推移の確認

- 1) 屯用時; 青線

200mg 屯用することで、服用後から約1日間、血中濃度が 6~8 μg/mL の間を推移することがわかる。

↓

屯用後、血中濃度が元の定常状態まで戻るにはグラフより 3 日以上必要なことがうかがえる。

↓

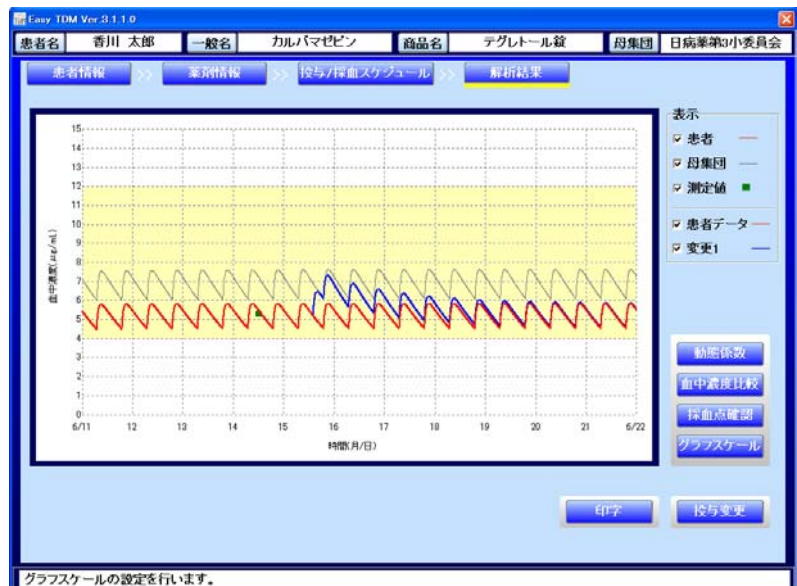
したがって、3 日以内に再び屯用を繰り返すならば、血中濃度はさらに高いレベルを推移する。

↓

本症例において最高血中濃度の推移は 600mg/分3 を超えることはないので、この濃度推移を示すことで、副作用との関係が検討できる。

↓

600mg/分3 のシミュレーションを行う。(story③に続く)



【story③】 600mg/分3 における血中濃度推移

600mg/分3 で内服した場合の血中濃度推移をシミュレーションし、副作用との関連を調べる。

①処方投与スケジュールの変更

- 1) 解析結果画面「投与変更」をクリック
- 2) 「①投与開始日」; 6月15日
- 3) 「②投与期間」; 無限
- 4) 「④処方投与スケジュール」
 - ・投与時間 ; 14:00
 - ・投与量 ; 200mg

→入力後、「処方入力」をクリック
→その後、「解析」をクリック

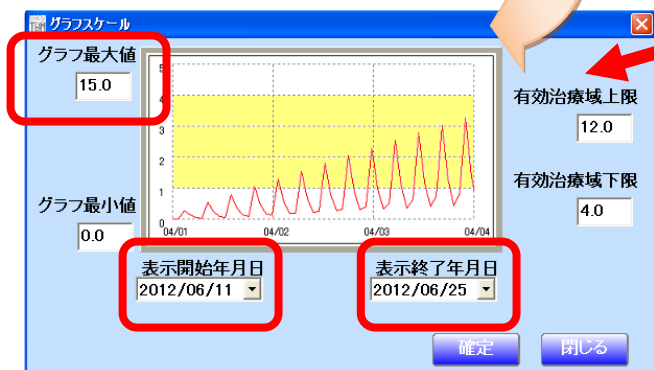
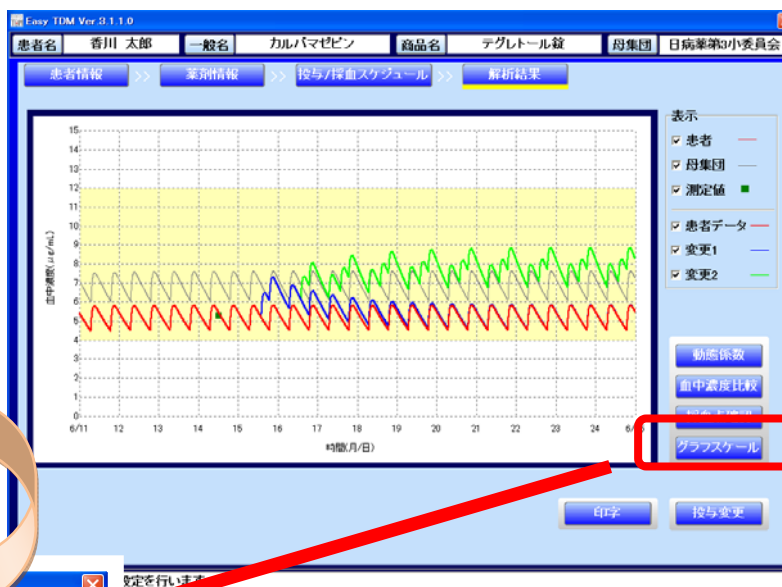


②血中濃度推移の確認

- 1) 600mg/分3 ; みどり線

《グラフを見やすくする》

- 「グラフスケール」をクリック
- ・グラフ最大値 ; 15.0
 - ・表示開始年月日 ; 2012/06/11
 - ・表示終了年月日 ; 2012/06/25
- 設定後、「確定」をクリック



2) 600mg/分3の定常状態における、Cmax、Cminを確認。

→**血中濃度比較**をクリック

→「日時」; 2012/6/23 6:59

→Cmin ; 6.8 μ g/mL と推定される。(変更2のデータ)

	母集団	患者データ	変更1	変更2	変更3
血中濃度(μ g/mL)	6.0984	4.5250	4.5353	6.8087	-----

→「日時」; 2012/6/23 21:00

→Cmax ; 8.8 μ g/mL と推定される。(変更2のデータ)

	母集団	患者データ	変更1	変更2	変更3
血中濃度(μ g/mL)	7.6311	5.8362	5.8431	8.8617	-----

【 考 察 】

600mg/分3の定常状態では、Cmin ; 6.8 μ g/mL、Cmax ; 8.8 μ g/mL と推定される。連日 600mg/分3服用しなければ血中濃度はここまで上昇することはない。600mg/分3で患者が副作用らしき症状を訴えるのは夕方服用後の血中濃度の高さにあるものと推測できる。

シミュレーションの結果から、現在の投与方法である 400mg/分2+200mg 屯用は疼痛時のみ有効濃度域が得られることが示される。したがって、この服用方法で長期間良好にコントロールできている訳を血中濃度推移の点から医師に納得してもらうことができた。