

薬物解析ソフト Easy-TDM アドバイス編

『バルプロ酸シロップの解析』  
～バルプロ酸シロップをモニタリングしていくポイントは？～

【story①】 外来患者における VPA トラフ値の推定

患者背景：3 歳、男児、体重 14kg

6 月 13 日の初診にてデパケンシロップ 300mg 分 3（8 時、16 時、21 時）で投与開始。6 月 20 日来院時 13:30 採血。医師より「早朝トラフ値が  $60 \mu\text{g/mL}$  程度必要。もし大きく異なっていれば至適投与量を提示して欲しい」との依頼があった。6 月 20 日 13:30 の測定結果は  $56.1 \mu\text{g/mL}$  であった。

①患者情報の入力

患者：香川 太郎  
生年月日：平成 21 年 4 月 1 日  
身長：95 センチ  
体重：14 キロ  
病名：てんかん

→入力後、**確定**をクリック

The screenshot shows the 'Easy TDM Ver. 3.1.1.0' software window. The '患者情報' (Patient Information) tab is active. The form contains the following fields: Patient No. (20120625), Name (香川 太郎), Gender (Male), Birth Date (21/4/1), Age (3), Height (95.0 cm), Weight (14.0 kg), Clinic (空欄), Doctor (空欄), and District (外来). A '確定' (Confirm) button is at the bottom right. A tooltip on the right says '患者情報入力' and '入力できたら、下のボタンを押して次に進んでね！'.

②薬剤情報の入力

薬剤区分：抗てんかん剤  
一般名：バルプロ酸  
商品名：デパケンシロップ  
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 window. The '薬剤情報' (Drug Information) tab is active. The form contains the following fields: Drug Category (抗てんかん剤), General Name (バルプロ酸), Product Name (デパケンシロップ), Route (液剤), Model (経口-ココンパートメント), and Use Parameters (母集団パラメータ: 日病薬師小委員会). A table of pharmacokinetic parameters is shown at the bottom left. A '確定' (Confirm) button is at the bottom right. A tooltip on the right says '薬剤情報入力' and '入力できたら、下のボタンを押して次に進んでね！'.

動態係数	平均値	個体間変動
Vd(L/kg)	0.2540	31.2000
Ka(1/hr)	1.9200	120.0000
Ke(1/hr)	0.0659	21.8000
F	1.0000	1.0000
	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13日

2) 「④投与スケジュール」

- ・投与時刻: 8時
- ・投与量: 100mg

→入力後、**処方入力**をクリック

3) 16時、21時についても同様に入力

4) 「⑤採血情報」

- ・採血日時: 6月20日 13時30分
- ・測定値: 56.1  $\mu\text{g/mL}$

→入力後、**採血追加**をクリック

→その後、**解析**をクリック



### ④トラフ値の推定

1) **血中濃度比較**をクリック

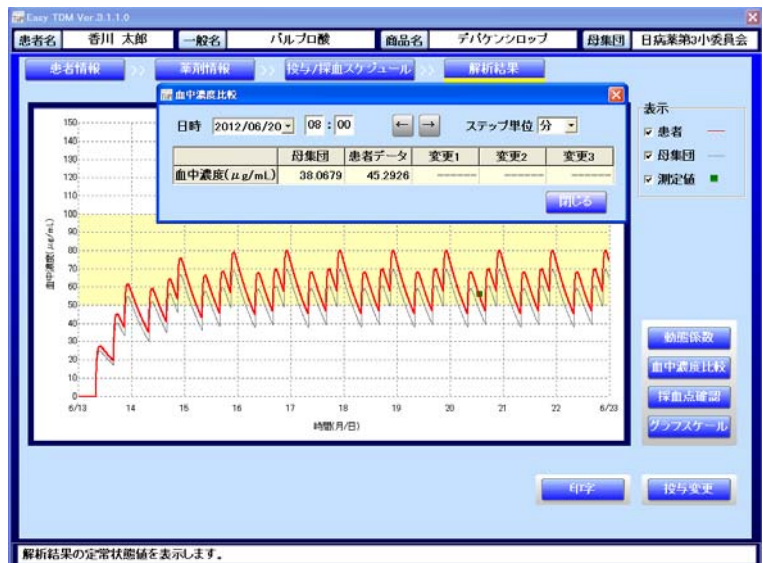
- ・日時: 6月20日 8時

↓

推定トラフ値: 45.2926  $\mu\text{g/mL}$

朝トラフ値が 60  $\mu\text{g/mL}$  程度必要とされており、増量の必要があるため増量のシミュレーションを行う。

(story②に続く)



## 【story②】投与量増量におけるシミュレーション

採血結果をもとにしたシミュレーションにより朝のトラフ値が  $45.3 \mu\text{g/mL}$  と推定された。医師からは「早朝トラフ値が  $60 \mu\text{g/mL}$  程度必要。もし大きく異なっていれば至適投与量を提示して欲しい」との依頼であったので、増量のシミュレーションを行う。

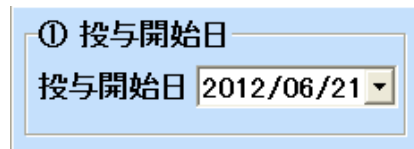
定常状態においては投与量と血中濃度はほぼ比例する（フェニトインでは例外）ので、 $60 \mu\text{g/mL}$  のトラフ値を得るためには  $60 \div 45.3 \approx 1.3$  すなわち 1.3 倍の投与量が必要と考えられる。よって、 $300 \times 1.3 = 390 \rightarrow 400\text{mg/day}$  ( $400 \div 3 \approx 133\text{mg/回}$ ) で検討する。

### ①変更前の投与量の処方削除

1) 解析結果画面右下「投与変更」をクリック

2) 「①投与開始日」

- ・投与量を変更する 6 月 21 日に



① 投与開始日  
投与開始日 2012/06/21

3) 「④処方投与スケジュール」

- ・元の処方を削除する。

→「処方削除」をクリック



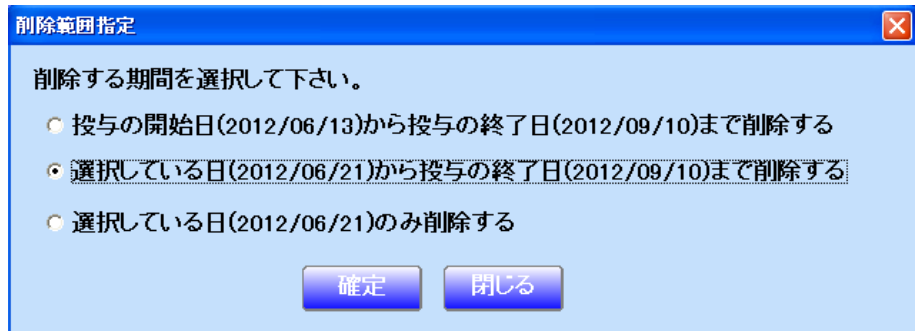
④ 処方投与スケジュール  
投与時刻 投与量  
08 : 00 100 mg  
処方入力 処方削除

投与日	投与時刻	投与量	点滴
2012/06/21	08:00	100	0.0
2012/06/21	16:00	100	0.0
2012/06/21	21:00	100	0.0

- ・選択日から投与終了日までを削除する。

→上から 2 番目を選択

→「確定」をクリック



削除範囲指定  
削除する期間を選択して下さい。

- 投与の開始日(2012/06/13)から投与の終了日(2012/09/10)まで削除する
- 選択している日(2012/06/21)から投与の終了日(2012/09/10)まで削除する
- 選択している日(2012/06/21)のみ削除する

確定 閉じる

- ・8 時、16 時、21 時 すべて削除する。

## ②変更の投与量入力

1) 「①投与開始日」：6月21日

2) 「④投与スケジュール」

- ・投与時刻：8時
- ・投与量：133mg

→入力後、**処方入力**をクリック

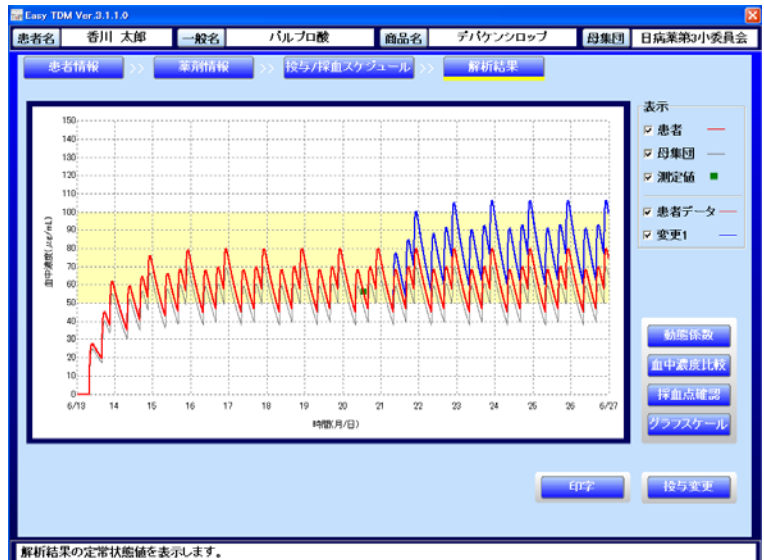
3) 16時、21時についても同様に入力

→入力後、**解析**をクリック

## ③解析結果の確認

1) 変更前：赤

変更後：青



2) **血中濃度比較**をクリック

・日時：6月24日8時

↓

推定トラフ値：60.0757  $\mu\text{g/mL}$

	母集団	患者データ	変更1	変更2	変更3
血中濃度( $\mu\text{g/mL}$ )	38.0685	45.2938	60.0757	-----	-----

## ④報告書の作成

1) **印字**をクリックしてコメントを入力。

2) **確定**をクリックすると報告書が印刷される。

## バルプロ酸（VPA）のモニタリングに関するポイント

### ◆薬物動態

- ・吸収率：投与された薬物のうち90～100%が吸収される。
- ・タンパク結合率：タンパク結合率が90%以上と高く、組織への移行が速やかである。このため遊離型のVPAは速やかに組織へと移行し、また肝臓へ移行したVPAは速やかに代謝されることからVPA血中濃度が100 $\mu$ g/mLを超えたあたりから投与量と血中濃度との関係が非線形を示すといわれている。このことは血漿中蛋白濃度が低下している患者（低アルブミン血症や腎不全の末期など）において投与量を増加してもVPA血中濃度が上昇しにくい原因の1つと考えられている。
- ・代謝経路：VPAの代謝は主に肝臓で行われ、投与されたVPAの約60%が代謝物として尿に排泄される。主な代謝経路は $\beta$ 酸化であり、一部にチトクロームP450やグルクロン酸抱合による代謝も行われる。

### ◆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

- ・VPAはカルバペネム系抗生物質の併用により血中濃度が低下することより禁忌となっている。
- ・VPAは他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなど）との併用で血中濃度が減少すること、またシメチジンやエリスロマイシン、サリチル酸系薬物（アスピリンなど）との併用で血中濃度が上昇することが知られている。

### ◆有効治療域、中毒発現濃度と症状

- ・50～100 $\mu$ g/mL 有効治療域（文献により多少値が異なる場合がある）
- ・100 $\mu$ g/mL以上 肝毒性
- ・120 $\mu$ g/mL以上 血液凝固障害
- ・130 $\mu$ g/mL以上 傾眠、振戦、鎮静、攻撃性
- ・180 $\mu$ g/mL以上 高アンモニア血症、過血糖

（薬剤師・薬学生のための実践 TDM マニュアル 編集：伊賀立二、乾賢一 株式会社じほう）

（薬物血中モニタリングのための population pharmacokinetics 入門：堀了平、薬事新報社）

（Q&A で学ぶ TDM 活用ガイド、奥村勝彦監修、平田純生、古久保拓編集）