

CQ 12-1

抗てんかん薬の血中濃度測定はどのようなときに行うか

推奨

- 1) 抗てんかん薬の血中濃度測定は、① 血中濃度上昇による副作用出現時、② 薬剤の服用状況の確認、③ 投与量決定の際に測定が推奨される（**グレードB**）。
- 2) 多剤併用時、妊娠前、妊娠中、てんかん重積状態治療時、肝障害、腎障害等、臨床上必要性があるときに測定する（**グレードC**）。

解説・エビデンス

抗てんかん薬の血中濃度測定は、臨床上の必要性に応じて行う。

通常、薬剤血中濃度は治療効果および副作用に関連性（用量反応関係）があるので、血中濃度測定は臨床上有益な情報をもたらす。いわゆる「有効濃度」と呼ばれる濃度は、その範囲の濃度では多くの患者で副作用もなく発作抑制効果があるという濃度範囲を指しており、すべての患者に当てはまるわけではない。「有効濃度」には個人差があることを理解して検査結果を解釈する。「有効濃度」以下の濃度でも発作が抑制されていれば、投与量を増やす必要はない。副作用がなければ「有効濃度」より高い濃度で治療することもある。

血中濃度測定は無目的にルーチンに行うのではなく、臨床上の必要性があるときに行うことが推奨される。臨床上の必要性には、① 副作用がみられたとき、② 発作抑制効果がないとき、③ 服用状況確認が必要なとき、④ 他の薬剤との相互作用の可能性のあるとき、⑤ 妊娠予定、妊娠中、肝障害、腎障害合併時などが挙げられる（エビデンスレベルⅢ）^{1,2)}。

抗てんかん薬は、血液中では蛋白結合型および遊離型として存在し、低蛋白血症のときは同じ血中濃度でも遊離型が増加する。遊離型が抗てんかん作用を有するが、遊離型は商業ベースでは測定できないので、一般的な血中濃度は蛋白結合型を測定しており、結合型の値で示してある。

フェニトインは投与量と血中濃度が非線形関係（non-linear saturation-kinetics）にあり治療域が狭いので、血中濃度測定を行わないと投与量設定が困難である。特に高用量では急激な血中濃度の上昇が生じることがあるので、薬理学的特徴を理解して投与を行う（エビデンスレベルⅡ）¹⁾。

カルバマゼピンは、酵素自己誘導のため投与後 1～3 か月間は血中濃度が低下することがあるので、投与開始後しばらくしてからの濃度測定が必要である。

文献

- 1) Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(2): 222-230. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Tomson T, Johannessen SI. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 55(10): 697-705. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 24 日)

Epilepsy/drug therapy AND anticonvulsants/blood AND drug monitoring = 157 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 12-2

治療域血中濃度が確定している薬剤はどれか

推奨

抗てんかん薬の治療域濃度は、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸についてはほぼ一致した見解が示されている（**グレードC**）。

解説・エビデンス

抗てんかん薬に対する反応性、てんかん原性には個人差があるので確定した有効濃度を示すことは困難である（エビデンスレベルⅣ）¹⁻³⁾。しかしながら、多くの患者で発作抑制効果があり、用量依存的副作用がみられることが少ない濃度範囲は知られており、「治療域」、「有効濃度」といった呼び方がされている。主な抗てんかん薬の治療域血中濃度と薬物動態を表1に示す。

文献

- 1) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK, editors. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) 須貝研司. てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科 診断・治療マニュアル, 改訂第2版. 東京, 診断と治療社. 2009. p.293. (エビデンスレベルⅣ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 24 日)

Epilepsy/drug therapy AND anticonvulsants/blood AND drug monitoring = 157 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

表1 主な抗てんかん薬の治療域血中濃度と薬物動態

一般名 (略号)	維持量		増量幅		治療域の 血中濃度*1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T1/2:半減期*3 (時)		Tmax:ピーク時間(時)	
	成人 (mg)	小児 (mg/kg)	成人 (mg)	小児 (mg/kg)		成人	小児	成人	小児
フェノバルビタール (PB)	30~200	2~7	30	1~2	15~25 (~40)	79~117	25~75	5~15	2~4
カルバマゼピン (CBZ)	400~ 1,200	5~25	100~ 200	3~5	5~10	10~26	8~20	4~8	3~6
フェニトイン*2 (PHT)	200~300	3~12	25~50	1~3	7~20	L: 7~42 H: 20~70	L: 2~16 H: 8~30	4~8	2~6
ゾニサミド (ZNS)	200~600	4~12	100	1~3	10~30	50~63	16~36	2~5	1~3
バルプロ酸 (VPA)	400~ 1,200	15~50	200	5~10	50~100	10~19	6~15	1~4	1~3
徐放剤 (VPA-R)	400~ 1,200	15~40	200	5~10		12~26	6~12	7.5~ 14.7*7	
エトスクシミド (ESM)	450~ 1,000	15~40	100~ 200	5~10	50~100	40~60	24~41	1~7	1~4
クロナゼパム (CZP)	2~6	0.025~ 0.2	0.5~1	0.015~ 0.03	0.02~0.07	26~49	22~33	1~4	1~3
ニトラゼパム (NZP)	5~15	0.2~0.5	2~5	0.1~0.2	0.02~0.1	24~31		0.6~4	
ジアゼパム (DZP)		0.1~0.5		0.1~0.2	0.2~0.5	32~41	8~20	0.5~1.5	0.25~0.5
クロバザム (CLB) (N-DMCLB)	10~40	0.2~1.0	5~10	0.1~0.2	未確定	17~49 36~46*4	16 15	0.5~2 30~48*4	
クロラゼパム (CLZ)	15~45	0.5~2.0	7.5	0.2~0.3	0.5~1.9*5	40~130*5		0.5~2*5	
アセタゾラミド (AZM)	250~750	10~20	125~ 250	3~5	10~14	10~15		2~4	
臭化カリウム (KBr)	1,500~ 3,000	20~80	200~ 400	5~10	750~1,250	10~13日	5~8日		
ガバペンチン (GBP)	600~ 2,400	5~45	200~ 400	5~10		6~9		2~3	1~3
トピラマート (TPM)	200~600	4~10	50	1~2.5		20~30*6	13~20	1~4	1~3
ラモトリギン (LTG)	150~400	1~5	~100	~1.2		30~40	19~33	1~3.5	4~5
VPA 併用時	100~200	1~3	25~50	~0.3		30~48	45~66	4	3~4.5
PB, PRM, PHT, CBZ 併用時	200~400	5~15	~100	~1.2		12~15	7~8	1~2	1.5~3

年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な投与量は多く、維持量、増量幅は大きく、半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降は成人と同様になる。

*1: 有効なら血中濃度は低くてもよく、副作用がなければ治療域を超えて高くしてもよい。

*2: PHTはL:少量(血中濃度 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後), H:多量(血中濃度 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上)により半減期が異なる。

*3: 濃度がピークから半分に減る時間であり、投与後血中濃度が半減するまでの時間は、ピーク時間+半減期。半減期は、多剤併用の場合、相互作用(CQ 12-4表1:111頁)で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、血中濃度が上昇する組み合わせでは延長する。

*4: クロバザムの代謝物N-デスマチルクロバザム(N-DMCLB)の場合、N-DMCLBもクロバザムの約1/4の抗けいれん作用あり。CLB:N-DMCLB濃度比は約1:2~3, 1:10, 1:50~100の3群に分かれ、CLB:N-DMCLB濃度比が大きいと眠気が出やすい。CBZ, PHT, PBとの併用ではN-DMCLBの割合が大きくなる。N-DMCLBは徐々に上昇、成人では半年後も上昇する。

*5: クロラゼパムの薬理動態は代謝物であるN-デスマチルジアゼパムで示される。

*6: PHT, CBZとの併用時は12~15時間に短縮され、VPAとの併用でも短縮される(須貝研司. てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 改訂第2版. 東京, 診断と治療社. 2009. p.293を引用改変)。

*7: 食後服用のピーク時間。VPA徐放剤の剤型で異なり細粒5~10時間、錠剤13~16時間。空腹時服用では約1.3倍遅くなる。

CQ 12-3

肝機能障害、腎機能障害での治療においては、どのように血中濃度をモニターしながら治療すればよいか

推奨

肝機能障害、腎機能障害の患者では抗てんかん薬の薬物動態に変化が生じることがあるので、血中濃度測定が推奨される（**グレードC**）。

解説・エビデンス

肝機能障害、腎機能障害のある患者では、薬剤の代謝特性に合わせて、投与量を調節する必要がある（表1）。

検索式・参考にした二次資料

腎機能

PubMed（検索 2008 年 10 月 23 日）

Epilepsy/drug therapy AND anticonvulsants/blood AND drug monitoring AND (kidney OR renal = 19 件
肝機能

PubMed（検索 2008 年 10 月 24 日）

Epilepsy/drug therapy AND anticonvulsants/blood AND drug monitoring AND (hepatic insufficiency OR liver) = 1 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

表1 主な抗てんかん薬の代謝排泄経路、肝腎機能障害時の抗てんかん薬用量調整

	肝代謝	肝機能障害時の用量調節	腎排泄	腎機能障害時の用量調節
フェニトイン	+	減量または不要		不要
カルバマゼピン	+	?		不要
バルプロ酸	+	減量または不要		不要
フェノバルビタール	+	減量または不要		減量
プリミドン	+	?		減量
ベンゾジアゼピン	+	減量		不要
ゾニサミド		?	+	減量
ガバベンチン		不要	+	減量
トピラマート	+	減量	+	減量
ラモトリギン	+	減量	+	?
レベチラセタム		?	+	減量

CQ 12-4

抗てんかん薬と相互作用のある薬剤はどのようなものがあるか

推奨

抗てんかん薬と相互作用が推定される際には、血中濃度測定を考慮する（グレードC）。

解説・エビデンス

抗てんかん薬と相互作用のある薬剤のうち、主なものを表 1~3 に示す（エビデンスレベル IV）^{1~3)}。

文献

- 1) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. (エビデンスレベル IV)
- 2) Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK, editors. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. (エビデンスレベル IV)
- 3) 須貝研司. てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 改訂第 2 版. 東京, 診断と治療社. 2009. p.296. (エビデンスレベル IV)
- 4) 日本医薬品集フォーラム (監修). 日本医薬品集 医療薬, 2009 年版. 東京, じほう. 2008. (エビデンスレベル IV)

表 1 抗てんかん薬の相互作用—血中濃度の変化

追加薬	元の抗てんかん薬の血中濃度											
	VPA	PB	PRM	CBZ	PHT	ZNS	CZP	CLB	ESM	GBP	TPM	LTG
VPA		↑↑	↑*1	↓*3,6	↓*2	→		↓	↑	→	↓	↑↑
PB	↓			↓	→*4	↓	↓	↓	↓	→	↓	↓
PRM	↓			↓	↓					→	↓	↓
CBZ	↓	→↑	↓*5		↑	→↓	↓	↓	↓	→	↓↓	↓
PHT	↓↓	↑→	↓*5	↓↓		↓→	↓	↓	↓	→	↓↓	↓
ZNS	↑→			→*6	→							↑
CZP		→	↑	↓	→							
CLB	↑↑	↑		↑	↑↑							
ESM	↑	↑	→	↓	↑							
AZM		↑↓	↓→	↑	↑							
GBP	→	→	→	→	→						→	
TPM	↓	→	→	→	↑							→
LTG	↓	→	→	→	→						→	

血中濃度：↑上昇，↑↑著増，↓減少，↓↓著減，→不変。

*1：一過性，*2：一過性に減少するが不変，*3：総濃度は減少，非結合型は上昇，*4：少し増減，実質的には不変，*5：PRM→PB を促進，PRM 減少，PB 増加，*6：CBZ-epoxide は増加。

(須貝研司. てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 改訂第 2 版. 東京, 診断と治療社. 2009. p.296 より引用改変)

表2 他の薬が抗てんかん薬に及ぼす影響

	抗てんかん薬の血中濃度が上昇する薬剤	抗てんかん薬の血中濃度が減少する薬剤
VPA	マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、イソニアジド、シメチジン、サリチル酸系薬剤（アスピリンなど）	カルバベネム系抗菌薬（バネベネム・ベタミブロン、メロベネム、イミベネム・シラスタチン、ドリベネム）、リファンピシン、シスプラチン、メトトレキサート、制酸薬、コレステラミン、ナプロキセン、クロルプロマジン
PB, PRM	フロセמיד、メチルフェニデート、抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン）、三環系抗うつ薬（イミプラミン等）、四環系抗うつ薬（マプロチリン等）	制酸薬、葉酸、ピリドキシン、テオフィリン、イミベネム・シラスタチン、クロラムフェニコール
CBZ	アゾール系抗真菌薬（ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等）、マクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、イソニアジド、ST合剤、ジルチアゼム、クロラムフェニコール、MAO阻害薬、クロルプロマジン、ハロペリドール、チオリダジン、SSRI（フルボキサミン）、バロキセチン、セルトラリン、シメチジン、オメプラゾール、Caチャンネル阻害薬（ベラパミル、アムロジピン、ニフェジピン、ベニジピン等）、サリチル酸	リファンピシン、シスプラチン、制酸薬、テオフィリン
PHT	ワルファリン、アゾール系抗真菌薬（ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール等）、ST合剤、シメチジン、オメプラゾール、クロラムフェニコール、ジルチアゼム、アミオダロン、イソニアジド、アロプリノール、メチルフェニデート、フルボキサミン、三環系抗うつ薬（イミプラミン等）、四環系抗うつ薬（マプロチリン等）、タクロリムス、シクロスポリン、トラゾドン、イブプロフェン	サリチル酸、リファンピシン、オキサシリン、制酸薬、テオフィリン、ピリドキシン、シスプラチン
ESM	イソニアジド	リファンピシン
CLB, NZP, CZP	シメチジン	
GBP	モルヒネ	制酸薬（水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）
TPM	ヒドロクロロチアジド	
LTG		リファンピシン、リスベリドン、経口避妊薬

*1: ZNS, AZM, CLZ は他剤の影響をあまり受けない。*2: 下線は大幅に低下し、禁忌。

[Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, 日本医薬品集フォーラム（監修）, 日本医薬品集 医療薬, 2009年版, 東京, じほう. 2008より作成]

表 3 抗てんかん薬が他の薬に及ぼす影響

	血中濃度・効果が上昇する薬剤	血中濃度・効果が減少する薬剤
VPA	ワルファリン, 三環系抗うつ薬	
PB, PRM	メチルフェニデート, 中枢神経抑制薬 (フェノチアジン系, 抗ヒスタミン薬), MAO 阻害薬, 三環系抗うつ薬 (イミプラミン, アミトリプチリン, ノルトリプチリン等), 四環系抗うつ薬 (ミアンセリン)	副腎皮質ホルモン, シクロスポリン, テオフィリン, アミノフィリン, 卵胞ホルモン薬, 黄体ホルモン薬, ベラパミル, フェロジピン, クロラムフェニコール, フレカイニド, パロキセチン, 三環系抗うつ薬 (イミプラミン, アミトリプチリン, ノルトリプチリン等), 四環系抗うつ薬 (ミアンセリン), グリセオフルビン, ドキシサイクリン, タクロリムス, トロピセトロン, アゼルニジピン, ワルファリン
CBZ	MAO 阻害薬	ポリコナゾール, イトラコナゾール, ハロペリドール, クエチアピン, パロキセチン, テオフィリン, アミノフィリン, アルプラゾラム, ترامドール, ブチロフェノン系精神神経用薬 (ハロペリドール等), 三環系抗うつ薬 (イミプラミン, アミトリプチリン, ノルトリプチリン等), トラゾドン, オランザピン, アリピプラゾール, リスベリドン, プロナンセリン, ドネベジル, フレカイニド, エレトリプタン, ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 (ニフェジピン, フェロジピン, ニルバジピン等), オンダンセトロン, 副腎皮質ホルモン, 卵胞ホルモン薬, 黄体ホルモン薬, ワルファリン, 免疫抑制薬 (シクロスポリン, タクロリムス, エベロリムス), ジゴキシシン, アセトアミノフェン
PHT	ワルファリン (減弱する場合もある)	イトラコナゾール, フェロジピン, ベラパミル, ニフェジピン, ニソルジピン, ジソピラミド, キニジン, 副腎皮質ホルモン, 卵胞ホルモン薬, 黄体ホルモン薬, フレカイニド, メキシレチン, パロキセチン, クエチアピン, オンダンセトロン, シクロスポリン, 甲状腺ホルモン薬, ドキシサイクリン, アゼルニジピン, インスリン, 経口血糖降下薬
AZM	降圧薬, ジギタリス製剤 (ジゴキシシン, ジギトキシシン)	
CLB, NZP, CZP, CLZ	中枢神経抑制薬 (フェノチアジン系), MAO 阻害薬	
TPM	リチウム (低下することもある)	リスベリドン, メトホルミン, ビオグリタゾン, アミトリプチリン, ジゴキシシン, 経口避妊薬
LTG	経口避妊薬 (減弱することもある)	

*1: ESM, ZNS, GBP は他剤に影響しない。*2: 下線は大幅に低下し, 禁忌。*3: 三環系抗うつ薬, 四環系抗うつ薬は上昇する場合と減少する場合の両方がある。

[Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 日本医薬品集フォーラム (監修). 日本医薬品集 医療薬, 2009 年版. 東京, じほう. 2008 より作成]

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 24 日)

Epilepsy/drug therapy AND anticonvulsants/blood AND drug interactions = 124 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 24 日)

(てんかん/TH or てんかん/AL) AND (抗けいれん剤/TH or 抗てんかん薬/AL) AND 薬物相互作用/TH = 184 件