(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
22(1) 81 — 88 (1996)

Carbamazepine の薬物動態に関する検討 —単独投与と Phenobarbital, Phenytoin, Sodium Valproate との併用の比較—

井尻好雄*†¹, 大井一英 †¹, 鈴木 薫 †¹, 小林豊英 †¹, 福岡栄介 †¹,
古家頼弘 †¹, 玉井 浩 †², 若宮英司 †², 美濃 真 †², 吉成昌郎 †³

大阪医科大学附属病院薬剤部 †¹, 同小児科 †²
神戸薬科大学薬学部 †³

Pharmacokinetics of Carbamazepine and its Metabolites in Combination Therapy —Carbamazepine Compared Monotherapy with its Combination Therapy of Phenobarbital, Phenytoin, Sodium Valproate—

YOSHIO LJIRI*†¹, KAZUhide OHI †¹, KAORU SUZUKI †¹, TOYOHIDE KOBAYASHI †¹,
EISUKE FUKUOKA †¹, TOMOHIRO FURUYA †¹, HIROSHI TAMAI †², ELI WAKAMIYA †²,
MAKOTO MINO †², SHORO YOSHINARI †³

Department of Pharmacy †¹, Department of Pediatrics †², Osaka Medical College Hospital
Kobe Pharmaceutical University †³

(Received August 16, 1995)
(Accepted November 7, 1995)

The plasma concentrations of carbamazepine (CBZ) and its metabolites, CBZ-10, 11-epoxide (CBZ-E) and 10, 11-dihydro-CBZ-trans-diol (CBZ-T) were measured by HPLC in 81 epileptic patients treated with CBZ alone and with other anticonvulsants, such as phenytoin (PHT), phenobarbital (PB) and sodium valproate (VPA). The following results were obtained. First, the plasma concentration of CBZ decreased, while those of CBZ-E and CBZ-T inversely tended to increase, when it was given together with other anticonvulsants such as PHT and/or PB that induced liver microsomal enzymes. The dose of CBZ in combination therapy with PHT and/or PB was required to be higher than in CBZ monotherapy to maintain the same plasma concentration. Second, when CBZ was given with VPA, the plasma of CBZ-E/CBZ ratio increased, while that of CBZ-T/CBZ-E ratio decreased. This suggests that VPA decreases CBZ-E clearance. Third, this study suggests that the dose of CBZ could be increased to maintain the optimal plasma concentration when it was given with PHT and/or PB. On the other hand, an abnormal elevation of CBZ-E should be noted when CBZ was given with VPA, as there is a possibility that VPA decreases CBZ-E clearance.

Key words — carbamazepine (CBZ), CBZ-10,11-epoxide (CBZ-E), 10,11-dihydro-CBZ-trans-diol (CBZ-T), phenytoin (PHT), phenobarbital (PB), sodium valproate (VPA), metabolites, plasma concentration

はじめに

Carbamazepine (以下CBZ)は、向精神作用を有する抗てんかん剤¹⁾で精神運動発作やてんかん性性格変化に有効であり、一方では、三叉神経痛²⁾、尿崩症^{3,4)}や躁状態に対する治療効果⁵⁾も有しており、臨床の場において幅広く使用されている。しかし、CBZはauto-induction⁶⁻⁸⁾や他の抗てんかん剤との薬物相互作用^{9,10)}の影響を受け、その血漿中濃度が変動することも临床上よく知られている。生体内ではCBZは複雑な代謝を示し、特に、carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-E)から10,11-dihydro-CBZ-trans-diol (CBZ-T)に代謝されるepoxide代謝経路(epoxide pathway)が主な代謝系^{11,12)}であることが明らかにされている(図1)。CBZ-Eについては、ふらつきなどの副作用¹³⁾や毒性¹⁴⁻¹⁶⁾の面から研究されている。

Bourgeois¹⁷⁾やRiadら¹⁸⁾はCBZ, CBZ-Eに加え、CBZ-Tを血漿中から分離・定量しており、さらに酵素誘導された患者において、本系が亢進すると報告^{12,19)}されている。このようにCBZの代謝についての研究は数多く行われているが、临床上常用される他の抗てんかん剤との併用時に、epoxide pathwayにおいてCBZ-Tが血漿中でどのように変動するかを検討した研究は少ない。そこで我々は、CBZのみを服用している患者とphenobarbital (PB), phenytoin (PHT)およびsodium valproate (VPA)を併用している患者とではepoxide pathwayがどのように変動するのかを、CBZ, CBZ-EおよびCBZ-Tの血漿中濃度を測定

することにより検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

実験材料と方法

1. 試薬

CBZ, CBZ-E, CBZ-cis-diol およびCBZ-Tの原末は、日本チバガイギーおよびCiba-Geigy, Co. Ltd. (Basel), zonisamideは大日本製薬より提供を受けた。他の試薬および溶媒は和光純薬社製の特級および高速液体クロマトグラフ用を用いた。

2. 対象

対象は、1993年1月から5月の期間中に本院小児科(25名)、脳神経外科(4名)、精神神経科(52名)に通院中もしくは入院中の患者で、血漿中濃度が定常状態に達していると考えられた患者81名である。対象患者の年齢幅は15~65歳であった。なお、採血は午前の服薬後2~4時間で行った。

3. 検体の処理方法

検体の処理方法は、我々が既に報告^{10,20)}した方法を用いた。すなわち、血漿0.5mlに蒸留水を0.5ml添加し、さらにクロロホルム:エタノール(10:1)混液を10ml添加し1分間振とうした後、10分間遠心する。有機溶媒層5mlを分取し、これを50℃にて蒸発乾固する。これをメタノール200μlで再溶解し、この溶液20μlをHPLCの検体とした。

4. CBZとその代謝物の定量

1) 測定機器

測定機器は逆相系HPLCを使用した。ポンプ本体、検出器およびデータ処理装置は、655A-11, 655AおよびD-2000(日立製作所製)を使用し、カラムはMERCK社製LiChrosorb RP-18(7μm, 25cm)を使用した。

2) 測定条件

^{†1,2} 大阪府高槻市大学町2-7; 2-7, Daigaku-machi, Takatsuki-shi, Osaka, 569, Japan

^{†3} 神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada-ku, Kobe, 658, Japan

CBZ : Carbamazepine

CBZ-E : CBZ-10, 11-epoxide

CBZ-T : 10, 11-Dihydro-10, 11-trans-dihydroxy-CBZ

図1. Carbamazepine の代謝マップ

測定条件は、我々が既に報告¹⁰⁾したものを一部改良した。すなわち、移動相は20%アセトニトリル水溶液とし、カラム温度は65℃で維持した。移動相の流速は1.3ml/min、検出波長は210nmに設定した。

3) 検量線の作成

検量線用試料の作成は、各成分の原末をエタノールに溶解後、各濃度の溶液を調製し、風乾後ヒト血漿0.5mlに溶解し10分間放置した。以後の操作は検体からの処理方法に準じた。

5. 測定項目

これらの方法を用いて併用薬によるCBZの代謝過程への影響を検討するために、CBZ単独投与群、PB・PHTどちらか一方あるいは両剤を併用した群(PB・PHT併用群)、およびVPA併用群の3群に分け、それぞれの群間でCBZの投与量およびその血漿中濃度を比較した。また各群ごとのCBZ-E/CBZ比、CBZ-T/CBZ-E比、CBZ-T/CBZ比についても比較検討した。

6. 統計解析

結果は、平均値±標準偏差として示した。統計解析は、一元配置分散分析により行った。

結 果

1. HPLC法による保持時間、再現性、定量感度

図2に本測定法により各種のケミカルプロダクトのクロマトグラムを示した。また、図3に実際にCBZ, PHT, PB, ZNSを服薬している患者のクロマトグラムを示した。本法により臨床サンプルからこれらの薬剤を分離定量することが可能であった。次に、各物質の回帰直線、相関係数および測定範囲を表1に示したが、測定限界は0.5μg/ml (CBZは1.0μg/ml)であり、良好な直線関係が得られた。本法における各物質の1~10μg/mlの範囲の回収率は90%以上となり、CV値は7%以下であった。また、日内変動および日差変動を5例で検討したが、各CV値は5%以下と良好な結果であった。

2. CBZの投与量の検討

CBZ単独投与群、PB・PHT併用群およびVPA併用群における被験者のCBZの体重当りの投与量(mg/kg/day)を図4に示した。体重当りの投与量は、CBZ単独投与群は7.81±3.62mg/kg/day、PB・PHT併用群は10.07±4.19mg/kg/day、VPA併用群は6.22±3.29mg/kg/dayであった。PB・PHT併用群はCBZ単独投与群よりも投与量が有意に多く、VPA併用群では低かったものの有意差を

CBZ : Carbamazepine ZNS : Zonisamide PHT : Phenytoin
 CBZ-T : 10, 11-Dihydro-10, 11-trans-dihydroxy-CBZ
 CBZ-C : 10, 11-Dihydro-10, 11-cis-dihydroxy-CBZ CBZ-E : CBZ-10, 11-epoxide
 PB : Phenobarbital p-HPPH : p-Hydroxyphenyl phenylhydantoin

図2. 本測定法によるクロマトグラム

CBZ : Carbamazepine ZNS : Zonisamide PHT : Phenytoin
 CBZ-T : 10, 11-Dihydro-10, 11-trans-dihydroxy-CBZ
 CBZ-E : CBZ-10, 11-epoxide PB : Phenobarbital

図3. 本測定法による患者の血漿からのクロマトグラム

表1. Carbamazepine とその代謝物の回帰式, 相関係数および測定範囲

	回帰式	相関係数 (測定範囲)
CBZ	$Y=3.1470 \times 10^{-5}x + 0.1242$	$r=0.998$ (1.0~20 $\mu\text{g/ml}$)
CBZ-E	$Y=3.1032 \times 10^{-5}x + 0.1477$	$r=0.998$ (0.5~10 $\mu\text{g/ml}$)
CBZ-T	$Y=3.5934 \times 10^{-5}x + 0.2854$	$r=0.995$ (0.5~10 $\mu\text{g/ml}$)

CBZ : Carbamazepine

CBZ-E : CBZ-10,11-epoxide

CBZ-T : 10,11-Dihydro-10,11-trans-dihydroxy-CBZ

図4. 各群間での carbamazepine の体重当たりの投与量 (mg/kg/day) の比較

認められなかった。

3. CBZ の血漿中濃度

CBZ 単独投与群, PB・PHT 併用群, VPA 併用群の3群から測定した血漿中CBZ濃度の平均値は, 各々 $6.89 \pm 3.91 \mu\text{g/ml}$, $5.87 \pm 2.43 \mu\text{g/ml}$, および $5.54 \pm 3.36 \mu\text{g/ml}$ であり, 各群ともに有意差を認めなかった。しかし, 図5に示したように, 1日の体重当たりの投与量 (mg/kg/day) に対する血漿中濃度比で比較すると, CBZ 単独投与群が $0.98 \pm 0.44 (\mu\text{g/ml}) / (\text{mg/kg/day})$, PB・PHT 併用群が 0.66 ± 0.42 および VPA 併用群が 0.98 ± 0.48 であり, CBZ 単独投与群と比較すると, PB・PHT 併用群は有意に少なく, VPA 併用群とは有意差がなかった。

4. 併用薬剤による CBZ の代謝過程への影響

各群ごとの CBZ-E/CBZ 比, CBZ-T/CBZ 比, CBZ-T/CBZ-E 比を表2に示した。CBZ-E/CBZ 比は, CBZ 単独投与群と比較すると PB・PHT 併用群, VPA 併用群ともに有意に大きくなった。CBZ-T/CBZ 比については, CBZ 単独投与群と比較すると PB・PHT 併用群が有意に大きくなったが, VPA 併用群では有意差は認められなかった。一方, CBZ-T/CBZ-E 比は, CBZ 単独投与群と比較すると PB・PHT 併用群において有意差が認められなかったが, VPA 併用群では小さくなり有意差が認められた。

考 察

今回の実験結果から, 次のことが推察された。

1) CBZ の投与量について

図5. 各群間での carbamazepine の血漿中濃度を投与量で除した場合の比較

表2. 各群間での CBZ-E/CBZ, CBZ-T/CBZ-E および CBZ-T/CBZ 比 (%) の比較

	CBZ -E / CBZ	CBZ-T / CBZ-E	CBZ-T / CBZ
CBZ only (n=32)	12.4 $\pm$ 4.4	192.6 $\pm$ 66.9	24.9 $\pm$ 13.2
CBZ with PHT or PB (n=34)	17.5 $\pm$ 7.3 **	193.4 $\pm$ 80.1	36.3 $\pm$ 21.2*
CBZ with VPA (n=15)	16.9 $\pm$ 7.2*	143.4 $\pm$ 62.3*	21.4 $\pm$ 5.9

Data present percentage.

Values are Mean $\pm$ S.D.

* $P < 0.05$ or ** $P < 0.01$ compared with CBZ only group.

CBZ : Carbamazepine

CBZ-E : CBZ-10,11-epoxide

CBZ-T : 10,11-Dihydro-10,11-trans-dihydroxy-CBZ

CBZ の投与量は、PB・PHT の併用群が CBZ 単独投与群あるいは VPA 併用群に比べて有意に多かったが、CBZ の血漿中濃度はどの群とも有意差が認められなかった。さらに、併用薬剤による血漿中 CBZ 濃度の変動を観察するため、Battino ら²¹⁾ と同様の方法を用いて CBZ の血漿中濃度を体重当りの投与量で除した。この結果、

PB や PHT を併用すると血漿中濃度/投与量比は低下することが確認された。すなわち、PB・PHT 併用する場合、CBZ 単独投与時の血漿中濃度を維持するためには、単独投与時と比べて大量が必要であった。この結果から、併用開始当初は CBZ 濃度が低下したが、増量し現在の投与量および血漿中濃度になったと考えられた。このことは、Johannessen ら²²⁾ が述べているように、血漿中 CBZ 濃度は単独・併用療法にかかわらず CBZ

濃度は単独・併用療法にかかわらず CBZ の至適血漿中濃度域 (4 ~ 12 μ g/ml)²³⁾ を維持しようとした結果の現れと推察される。

2) CBZ と PB・PHT の併用について

CBZ-E/CBZ 比および CBZ-T/CBZ 比については、CBZ 単独投与群に比べて有意に大きくなった。この結果は、Rambeck ら²⁴⁾ や Bourgeois¹⁷⁾ の報告と一致した。一方、CBZ-T/CBZ-E 比は単独投与群と比較して有意差が認められなかった。すなわち、PB や PHT などを併用すると、CBZ から CBZ-E への反応のみが促進され (CBZ-E から CBZ-T への反応には影響を及ぼさない)、その結果、CBZ-T 濃度が上昇するものと推察された。

今回の実験および CBZ-E が副作用や毒性の一因であると報告¹³⁻¹⁶⁾ されていることから、CBZ と PB・PHT を併用する場合、単独投与時に維持さ

れていたCBZ濃度は低下するが、このとき、CBZ-E濃度はCBZ-E/CBZ比が大きくなるもののCBZ濃度が低下するため、ある程度相殺されるものと考えられた。したがって、CBZおよびCBZ-E濃度をモニターしながら増量し、単独投与時に維持されていたCBZ濃度にまで増量することが可能であったと推察された。

3) CBZとVPAの併用について

今回の実験により、CBZはVPAを併用するとCBZ単独投与に比しCBZ-E/CBZ比は大きくなり、CBZ-T/CBZ-E比は小さくなった。これは、VPA併用によりCBZ-Eのクリアランスが低下し、CBZ-E濃度が上昇すると報告しているPisaniら²⁵⁾を支持するものと考えられた。すなわち、VPA併用時のCBZ濃度は、PB・PHTの併用時のCBZ濃度のように低下しないため、CBZ-E濃度はCBZ単独投与時よりも上昇する。CBZ-Eは副作用や毒性の一因であるとの報告¹³⁻¹⁶⁾から、CBZ-Eのクリアランスを低下させる可能性が高いVPAを併用する場合、CBZ及びCBZ-Eの濃度をモニターしながら、極めて慎重に治療を行う必要があると思われた。

引用文献

- 1) W. Theobald and H. A. Kunz, *Arzneim.-Forsch.*, 13, 122-125 (1963).
- 2) R. H. Peon, *Med. Pharmacol. Exp.*, 12, 73-80 (1965).
- 3) F. Bonnici, *Clin. Endocrinology*, 2, 265-275 (1973).
- 4) T. Kimura, K. Matsui, T. Sato and K. Yoshinaga, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 356-362 (1974).
- 5) 竹崎治彦, 花岡正憲, *精神医学*, 13(2), 173-183 (1971).
- 6) M. Eichelbaum, K. Ekblom, L. Bertilsson, V. A. Ringberger and A. Rane, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 337-341 (1975).
- 7) A. P. Gerardin, F. V. Abadie, J. A. Campestrini and W. Theobald, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 4(6), 521-535 (1976).
- 8) P. J. McNamara, W. A. Colburn and M. Gibaldi, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 7(1), 63-68 (1979).
- 9) R. Riva, M. Contin, F. Albani, E. Perucca, G. Ambrosetto, G. Procaccianti, M. Santucci and A. Baruzzi, *Therapeutic Drug Monitoring*, 7, 277-282 (1985).
- 10) 若宮英司, 荻原 亨, 鈴木周平, 玉井 浩, 安藤ルリ子, 岩越美恵, 三牧孝至, 美濃 真, 井尻好雄, 鈴木 薫, 福岡栄介, *TDM 研究*, 9(1), 12-17 (1992).
- 11) K. Lertratanangkoon and M. G. Horning, *Drug Metab. Dispos.*, 10(1), 1-10 (1982).
- 12) M. Eichelbaum, T. Tomson, G. Tybring and L. Bertilsson, *Clin. Pharmacokin.*, 10, 80-90 (1985).
- 13) P. N. Patsalos, T. J. Stephenson, S. Krishna, A. A. Elyas, P. T. Lascelles and C. M. Wiles, *The Lancet* (August), 31, 496 (1985).
- 14) D. Lindhout, Rene J. E. A. Hoppener and H. Meinardi, *Epilepsia*, 25(1), 77-83 (1984).
- 15) A. Al-Qudah, P. A. Hwang, S. Soldin, and E. Giesbrecht, *Epilepsia*, 29(5), 653 (1988).
- 16) W. E. Rosenfeld, G. B. Holmes, N. Graves, and A. L. Peterson, *Epilepsia*, 28(5), 580 (1987).
- 17) B. F. D. Bourgeois and N. Wad, *Therapeutic Drug Monitoring*, 6, 259-265 (1984).
- 18) L. E. Riad, and R. J. Sawchuk, *Clin. Chem.*, 34(9), 1863-1866 (1988).
- 19) J. W. Faigle and K. F. Feldmann, *Carbamazepine Biotransformation: in "Antiepileptic Drugs"*, edited by D. M. Woodbury, J. K. Penry and C. E. Pippenger, Raven Press, New York, 1982, p. 483-495.
- 20) 井尻好雄, 大井一英, 鈴木 薫, 福岡栄介, 古家頼弘, 吉成昌郎, 玉井 浩, *病院薬学*, 20, 207-212 (1994).
- 21) D. Battino, L. Bossi, D. Croci, S. Franceschetti, C. Gomeni, A. Moise and A. Vitali, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2, 315-322 (1980).

-
- 22) S. I. Johannessen and R. E. Strandjord, The influence of phenobarbitone and phenytoin on carbamazepine serum levels : in "Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs", Edited by H. Schneider, D. Janz, C. Gardner-Thorpe, H. Meinardi, A. L. Sherwin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1975, p. 201-205.
- 23) R. E. Strandjord and S. I. Johannessen, *Epilepsia*, 21, 655-662 (1980).
- 24) B. Rambeck, T. May and U. Jürgens, *Therapeutic Drug Monitoring*, 9, 298-303 (1987).
- 25) F. Pisani, M. Caputo, A. Fazio, G. Oteri, M. Russo, E. Spina, E. Perucca and L. Bertilsson, *Epilepsia*, 31(3), 339-342 (1990).