

NEUROLOGY LECTURE SERIES

抗てんかん発作薬 クロバザムの 臨床薬理と実践活用

1,4-BZDとの構造的差異・活性代謝物の動態・TDM血中濃度基準

脳神経内科医向け解説

エビデンス・薬物動態・TDM完全整理

講義の3大エッセンス

01 構造と受容体選択性

クロナゼパム・ジアゼパムとの違い

02 活性代謝物の動態

なぜ効果判定に2～3週間かかるのか

03 臨床エビデンスとTDM

血中濃度基準域と臨床エビデンス

なぜクロバザムを再考するのか？

日常臨床での素朴な疑問

「**BZD**＝頓用・急性期」の常識に反し、
なぜ難治性てんかんの日常維持療法に定着しているのか？

① 作用の完全分離（**1,5-BZD**）

古典的1,4-BZDと異なり、**抗けいれん作用**を保持したまま**過鎮静・筋弛緩**を大幅低減。

本質的な違い：

古典的BZDと異なり、
難治性てんかんの併用療法に定着。

② 代謝物の動態と個人差

真の主役は**長半減期代謝物N-CLB**。
日本人CYP2C19の遺伝子多型への配慮が不可欠です。

臨床上の重要課題：

主役である代謝物の動態と、日本人に多い遺伝子多型への配慮を
徹底解説。

本日のアジェンダ

01

1,5-BZDの独自性とクロナゼパム・ジアゼパムとの違い

化学構造の差異／GABA_A受容体 $\alpha 1$ vs $\alpha 2$ 選択性／3薬剤の臨床比較

02

真の主役N-デスメチルクロバザムと日本人CYP2C19・薬物相互作用

活性代謝物の薬物動態／日本人PM 15～20%の蓄積／CBD・スチリペントール

03

TDM血中濃度測定と臨床エビデンス・実践的処方設計

TDM基準域／CONTAIN試験エビデンス／月経間欠投与・高齢者漸増

CHAPTER 01

1,5-BZDの独自性と クロナゼパム・ジアゼパムとの違い

窒素原子の位置が生み出す受容体選択性と臨床効果の分離

1,4-BZD vs 1,5-BZD : 化学構造の決定的差異

ベンゾジアゼピン骨格の化学構造比較

ジアゼパムやクロナゼパムの1,4位骨格に対し、クロバザムは1,5位に窒素を配置

古典的BZD (ジアゼパム・クロナゼパム)

1,4-ベンゾジアゼピン

1位 & 4位 に窒素原子

薬理プロファイル :

強力な抗けいれん作用の反面、過鎮静・催眠・筋弛緩・耐性形成が不可避に出現。

臨床上の限界 :

耐性形成が早く、長期の日常維持投与には適さない。

革新的骨格 (クロバザム / マイスタン)

1,5-ベンゾジアゼピン

1位 & 5位 に窒素原子

薬理プロファイル :

抗けいれん作用を維持しつつ、過鎮静や筋弛緩作用を大幅に軽減 (作用の分離)。

臨床上の強み :

耐性形成が緩やかで、難治性てんかんの日常併用療法に最適。

GABA_A受容体サブタイプ選択性 ($\alpha 1$ vs $\alpha 2$)

受容体結合サブユニットの違いが臨床プロファイルを決定

(Jensen et al., PLoS One 2014)

鎮静・催眠サブユニット

$\alpha 1$ サブユニット

媒介作用：鎮静・催眠・健忘・身体依存

受容体結合親和性：

クロバザムは結合親和性が極めて低い！

(クロナゼパム等の強い眠気の主因を回避)

臨床的意義：

日中の傾眠や認知機能低下、筋弛緩によるふらつき転倒を防止。

抗けいれんサブユニット

$\alpha 2$ サブユニット

媒介作用：抗けいれん作用・抗不安作用

受容体結合親和性：

クロバザム & N-CLBが選択的結合！

(過鎮静を伴わずに発作を強力抑制する基盤)

臨床的意義：

大脳皮質・辺縁系の過剰興奮を鎮め、高い抗てんかん作用を発揮。

【結論】 $\alpha 1$ を避けて $\alpha 2$ に選択結合することで、日中の眠気や筋弛緩を起こさず抗けいれん作用を発揮。

ジアゼパム・クロナゼパム・クロバザムの比較

薬剤名	骨格	主な臨床適応	耐性形成	臨床上の注意点
クロバザム マイスタン	1,5-BZD	難治性てんかん維持併用 Lennox-Gastaut症候群	比較的緩徐 長期維持が可能	CYP2C19 PMで蓄積 過鎮静・筋弛緩は軽度
クロナゼパム リボトリール等	1,4-BZD	ミオクローヌス発作 睡眠時随伴症（RBD）	形成されやすい 効果減弱が多い	唾液・気道分泌過多 筋弛緩・ふらつき転倒
ジアゼパム セルシン等	1,4-BZD	てんかん重積の急性期 発作群発時の頓用	極めて急速 日常維持投与は不可	急性呼吸抑制リスク 反復常用で効果減弱

処方選択の判断指針

急性期重積にはジアゼパム、ミオクローヌス発作等にはクロナゼパム、耐性を避けて長期維持を図る難治性てんかんにはクロバザムを選択。

CHAPTER 02

真の主役N-デスメチルクロバザムと 日本人CYP2C19・薬物相互作用

半減期70～80時間超の活性代謝物と遺伝子多型の落とし穴

クロバザムの肝代謝マップと消失半減期

肝代謝カスケードと排泄経路の全体像

未変化体（**CYP3A4**）から超長半減期の主活性代謝物（**CYP2C19**）への逐次代謝

未変化体

クロバザム（**CLB**）

約**36**時間

代謝酵素：主に**CYP3A4**（一部CYP2C19）
速やかに主活性代謝物へN-脱メチル化。

動態の特徴：

未変化体自体も抗いれん活性を持つが、体内滞留時間は代謝物の半分以下。

主活性代謝物

N-デスメチルクロバザム

70～80時間以上

代謝酵素：主に**CYP2C19**で不活化
未変化体の2倍以上の超長半減期で蓄積。

動態の特徴：

消失が極めて遅いため、連用によって体内に大量に蓄積して定常状態を形成。

代謝の要点： 排泄のボトルネックはCYP2C19。代謝物の消失が極めて遅いため、効果判定には時間がかかります。

なぜN-デスメチルクロバザムが「主役」なのか？

力価と濃度の関係式

「受容体結合力は1/5だが、定常血中濃度は5倍（3～8倍）蓄積する」

① 発作抑制と副作用の主座

力価 × 濃度から、定常状態での**抗てんかん作用および副作用の大部分（約7～8割）**は代謝物N-CLBが担う。

臨床での意味：

有効性も過鎮静などの有害事象も、代謝物N-CLBの血中濃度に直結して出現。

② 効果判定に2～3週間

半減期70～80時間のため、定常状態到達には**投与開始・増量から2～3週間の観察**が不可欠。

処方設計の鉄則：

定常状態に達する前に焦って増量すると、時間差で強い過鎮静が顕在化。

【結論】 消失が遅く血中濃度が未変化体の5倍蓄積するため、定常状態での発作抑制と副作用の大部分を担う。

日本人に多い CYP2C19 Poor Metabolizer

日本人における薬理遺伝学的特徴

主代謝酵素CYP2C19の遺伝子多型により、N-CLBの蓄積量に極めて大きな個人差が生じる

遺伝子多型の頻度

人種間でのPM頻度の違い

欧米白人 PM

日本人 PM

2～5% **15～20%**

中間代謝群（IM）も含めると、日本人の過半数に代謝低下が存在します。

臨床での重要性：

日本人では「5人に1人がPM、過半数が代謝低下群」という日常的頻度。

安全管理上のリスク

PMで起こる蓄積リスク

クリアランス激減 → N-CLBが通常の約5倍蓄積

常用量でも著明な過鎮静・ふらつき・運動失調・構音障害・急性せん妄のリスクが急増。

安全管理の対策：

低用量（2.5～5mg）から開始し、
2～3週間の間隔を空けて慎重に漸増。

【安全管理の要点】「標準投与量だから安全」とは限らない。日本人では予想外の血中濃度上昇を常に想定する。

見逃せない重要な薬物相互作用

CYP2C19強力阻害

カンナビジオール

N-CLB 3～5倍上昇

難治性併用時、事前にクロバザムを**大幅減量**して過鎮静を防止。

併用処方鉄則：

クロバザムを事前に25～50%減量

2C19 / 3A4阻害

スチリペントール

血中濃度著増

Dravet症候群では**通常量の半量以下から開始**が鉄則。

併用処方鉄則：

クロバザムを通常量の半量以下から開始

日常併用薬の罨

オメプラゾール等

胃薬追加で過鎮静

PPIやアゾール系抗真菌薬でも上昇。
胃薬処方時も相互作用を意識。

日常診療の落とし穴：

PPI追加後のふらつき・傾眠に警戒

CHAPTER 03

TDM血中濃度測定と 臨床エビデンス・実践的処方設計

治療基準域の指標とエビデンスに基づく安全な臨床適用

クロバザムTDMの治療基準域 (Target Range)

未変化体 (CLB) 基準域

30 ~ 300 ng/mL

(0.03 ~ 0.30 µg/mL)

単独測定では定常状態を正しく評価できない

測定上の注意：

未変化体濃度のみでは実際の薬効・中毒リスクを反映しません。

主代謝物 (N-CLB) 基準域

300 ~ 3,000 ng/mL

(0.30 ~ 3.00 µg/mL)

必ず未変化体・主代謝物の両方を分離測定！

オーダーの鉄則：

外注検査で「CLBとN-CLBの個別定量」を明確に指定。

採血タイミングの鉄則： 定常状態到達後（開始・増量2～3週間後）の次回服用直前（トラフ値）に測定。

中毒域の指標と過鎮静症状の鑑別

中毒域の目安血中濃度（ILAE基準）

CLB > 500 ng/mL または N-CLB > 3,000～5,000 ng/mL

注意すべき中毒症状

- 著明な日中傾眠・過鎮静
- 歩行時のふらつき・運動失調・転倒
- 構音障害（ろれつ不良）
- 脱抑制・急性せん妄

身体診察のポイント：

「何となく元気がない・ふらつく」時は血中濃度蓄積を疑う。

N-CLB / CLB 比の解釈

3～8倍

15～20倍以上に跳ね上がる場合：
CYP2C19 PM や 相互作用を強く疑う

臨床判断のアクション：

比率が異常高値ならPMや併用薬を点検し、速やかに減量を検討します。

CONTAIN試験：LGSに対する確固たるエビデンス

Lennox-Gastaut症候群 238例の第III相RCT

二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 (Ng et al., Neurology 2011)

週間ドロップ発作の減少率

68.3% 減少

高用量群（1.0 mg/kg）でプラセボ群（12.1%）に対し有意に減少（ $p < 0.0001$ ）。

臨床的意義：

転倒・頭部外傷に直結する危険な脱力発作を劇的に抑制。

50%以上レスポンス率

77.6%

プラセボ群（31.6%）の2倍以上。転倒リスクに直結するドロップ発作を劇的抑制。

臨床的意義：

極めて難治性の高い症例群において、約8割で発作半減以上の効果を実証。

実践的処方設計：月経てんかんと高齢者

エビデンスに基づく実践的処方戦略

耐性形成を防ぐ間欠投与プロトコルと、高齢者での安全な微量漸増法

耐性回避プロトコル

月経てんかんの間欠投与

月経前後の約1週間に限定して 5～10mg 追加

耐性防止の機序：

常用を避けることで、BZD特有の耐性形成（Honeymoon effect）を確実に防止。

実践のポイント：

発作頻発時期の約2日前から開始し、月経終了後に速やかに中止。

高齢者安全プロトコル

高齢者への処方設計

細粒を用い 2.5～5mg/日（就寝前）から開始

漸増と離脱警戒：

2～3週間あけて慎重に漸増。
急激な中断による離脱発作に厳重警戒。

実践のポイント：

クリアランス低下や併用薬多剤のため、細粒や半割錠で微調整。

【処方設計の原則】 病態に応じたメリハリのある投与設計により、長期の有効性と安全性を高水準で両立。

まとめ：明日からの臨床に活かす5大ポイント

1. 1,5-BZDの α 2選択性：

過鎮静・筋弛緩を抑え、抗けいれん作用を抽出

2. 真の主役はN-CLB：

半減期70～80時間、効果判定は定常状態到達後（2～3週間後）

3. 日本人CYP2C19 PM：

15～20%が高蓄積リスク。CBD・スチリペントール併用は大幅減量

4. TDM基準域：

CLB 30～300 / N-CLB 300～3,000 ng/mLの両者分離測定が必須

5. 実践処方：

月経てんかんの間欠投与と、高齢者2.5～5mgからの慎重漸増