

Durnal o s c illation in serum levels of carbamazepine - A pharmacokinetic application add correlations with serum levels of carbamazepine-10,11-epoxide-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/3788

原著

Carbamazepine 血中濃度の日内変動

—その薬物速度論的検討と Carbamazepine-10,11-epoxide 血中濃度との関連—

Diurnal Oscillation in Serum Levels of Carbamazepine

—A Pharmacokinetic Application and Correlations

with Serum Levels of Carbamazepine-10,11-epoxide—

木戸 日出喜* 倉田 孝一 田端 修 岸谷 和之
山口 成良 横川 弘一** 市村 藤雄

要旨 : carbamazepine (CBZ) 血清内濃度 (Cp) の日内変動を入院例 9 名につき薬物速度論的に検討し, CBZ と carbamazepine-10,11-epoxide (Epo) および CBZ の Cp と副作用の関連につき検討した。CBZ の Cp は日内で変動率 (日内 Cp 最大差と Cp 平均値の商) $64 \pm 27\%$ と大幅に変動し, 薬物速度論的指標は, $K_a: 0.80 \pm 0.25 \text{ hr}^{-1}$, $K_e: 0.07 \pm 0.03 \text{ hr}^{-1}$, $V_d/F: 1.65 \pm 0.57 \text{ liter/kg}$, $\text{clearance}: 0.12 \pm 0.07 \text{ liter/hr/kg}$ であった。Vd/F と clearance には個人差が大きく, 朝服薬時に 1 時間程度の吸収遅延を認めた例もあった。Epo と CBZ の Cp 比は 10.6~46.9% とばらつき, Epo 産生にも個人差を認めた。また, 複視などの副作用は CBZ の Cp が $8.0 \mu\text{g/ml}$ 以上に出現した。このような結果から, CBZ 投与設計にあたっては, pharmacokinetic application が有用と結論された。

てんかん研究 1985 ; 3 : 151-157

Key Words: carbamazepine, carbamazepine-10,11-epoxide, side effects, diurnal oscillation, pharmacokinetic application.

carbamazepine (以下 CBZ と略す) は, 1960 年代初めより抗てんかん薬として用いられるようになり強直間代発作のみならず, 精神運動発作にも有効とされている^{4,29,30}。また, 最近では躁うつ病に対する治療薬としても注目され, limbic system に対する効果も検討されつつある^{2,23,25}。しかしながら, CBZ の血中動態は複雑で, 投与初期に高濃度を示す¹⁵こともあり, 有効血中濃度

範囲についても種々の報告^{6,16,27,29}があって, 一定していない。今回われわれは CBZ を長期に服

Ka: 吸収速度定数
Ke: 排泄速度定数
Vd/F: 見掛けの分布容積
Clearance: クリアランス ($K_e \times V_d/F$)
Lag Time: 吸収時間のずれ

* 金沢大学医学部神経精神医学教室

** 金沢大学医学部附属病院薬剤部
〒920 金沢市宝町 13-1]

Hideki Kido*, Kouichi Kurata, Osamu Tabata, Kazuyuki Kishitani, Nariyoshi Yamaguchi, Koichi Yokogawa**, Fujio Ichimura

* Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University, School of Medicine

** Hospital Pharmacy, Kanazawa University

1985年8月5日受理

Table 1 The profiles and pharmacokinetic data of subjects investigated in this paper

Patients	Age years	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Dose (mg/day)	Ka (hr ⁻¹)	Ke (hr ⁻¹)	Vd/F (l/kg)	Clearance (l/hr/kg)	Lag Time (hr)	Added Drugs
Y. I.	11	F	27.0	Ep	600	1.04 ±0.012	0.107 ±0.13	2.38 ±0.03	0.255	0	PHT, VPA
T. T.	28	M	73.0	Ep	500	0.94 ±0.46	0.059 ±0.006	2.07 ±0.20	0.122	0	PTH, PB, VPA
H. D. (1)	25	F	58.0	Ep	1500	0.73 ±0.05	0.1 ±0.003	1.68 ±0.05	0.168	0	PTH, PB
H. D. (2)	25	F	58.0	Ep	1500	0.667 ±0.76	0.097 ±0.079	2.03 ±0.08	0.197	0	PHT, PB
H. Y.	21	F	75.0	Aff·Dis	1000	0.275 ±0.18	0.081 ±0.035	0.75 ±0.35	0.06	0	PHT, PB
S. H. (1)	26	F	58.0	Ep	800	1.35 ±1.1	0.085 ±0.015	1.18 ±0.26	0.1	0	LPZ, Li
S. H. (2)	26	F	53.0	Ep	800	0.52 ±0.27	0.06 ±0.015	1.19 ±0.32	0.072	0.822 ±0.35	HPD, BP, ZT
K. M.	37	M	72.5	Aff·Dis	600	0.55 ±0.57	0.033 ±0.013	1.55 ±0.65	0.051	1.06 ±0.84	HPD, PB, BP, ES
T. S.	21	M	55.0	Ep	600	1.47 ±2.35	0.045 ±0.008	1.29 ±0.26	0.058	1.07 ±0.71	ZT
S. Y.	25	F	56.0	Ep	1000	0.67 ±0.4	0.048 ±0.01	2.67 ±0.59	0.128	0.67 ±0.35	
Y. H.	30	M	61.0	Ep	600	0.59 ±0.19	0.055 ±0.007	1.60 ±0.23	0.088	0	VPA, PRM

Abbreviations; PHT: pheytoin, PB: phnobarbital, VPA: sodium valproate, LPZ: levomepromazine, Li: lithium carbonate, HPD: haloperidol, BP: biperiden, ZT: zotepine, ES: estazolam, PRM: primidon, Ep: epilepsy, Aff·Dis: affective disorder

用している入院患者について、その血清内濃度 (Cp と略す) の日内変動を薬物速度論的に検討し、併せて CBZ とその代謝産物である CBZ-10, 11-epoxide (以下 Epo と略す) の関係と CBZ の Cp と副作用との関連を調べたので報告する。

I. 対象と方法

1. 測定対象と採血方法

金沢大学医学部附属病院神経科精神科へ入院中のてんかん7名、躁うつ病2名の計9名について検討した。全例とも肝・腎障害を認めず、1ヵ月以上 CBZ を定期的に服用していた。対象者の平均年齢は 25.0 ± 6.4 歳 (mean ± S.D.), CBZ の平均投与量は 15.45 ± 6.75 mg/kg/day であった。単剤服用者は2名のみで、他の7名は多剤服用者であったが、処方本は本研究前少なくとも1ヵ月は変更しなかった。対象の概略は Table 1 に示した。なお、服薬は Case H.D. (2) を除き、すべて毎食後30分の3分服とし、Case H.D. (2) は

毎食後30分および就眠前の4分服であった。

これらの患者に同意を得たうえで、原則として、朝服薬直前、朝服薬1時間および1時間30分後、昼服薬直前、昼服薬1時30分後、夕服薬直前、夕服薬2~3時間後、午前0~1時、翌朝服薬直前の計9回の採血を行った。しかし、Case Y.I. は朝服薬後の採血ができず計7回、Case Y.H., Case H.D. (1) は朝服薬2時間目のみの採血で計8回、Case H.D. (2) は就眠前服用直前の採血を加え計10回の結果を通して検討した。

2. CBZ 製剤および試薬

CBZ 製剤は Tegretol® 細粒 (Ciba-Geigy 社製) を用いた。chromatogram 上の同定に用いた CBZ と Epo の原末も Ciba-Geigy 社から提供をうけた。その他の試薬類は市販の特級品を用いた。

3. 測定方法

CBZ, Epo の Cp は高速液体クロマトグラフィ法 (HPLC) にて測定した。方法の詳細は別に報告した¹⁷⁾が、今回は溶媒の組成を 0.01M リン酸

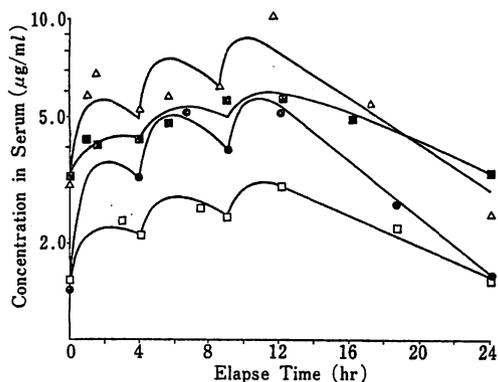


Fig. 1 The patterns of the diurnal oscillations of the CBZ serum levels without lag time

The solid lines represent the simulation curves by using one compartment open model.

The measured levels of Case S.H. (1), T.T., Y.I. and Y.H. are represented by Δ , \blacksquare , \bullet and \square

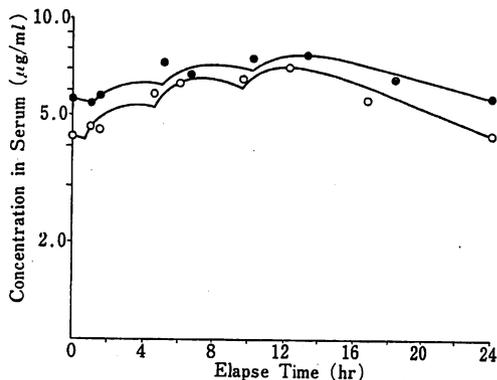


Fig. 2 The patterns of the diurnal oscillations of the CBZ serum levels with lag time
The measured levels of Case K.M. and S.Y. are represented by \bullet and \circ

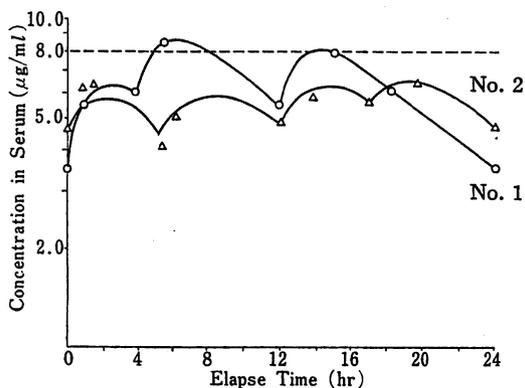


Fig. 3 The patterns of the diurnal oscillations of the CBZ serum levels in Case H.D.

The pattern of No. 1 represents the time course by three times per day dosing schedule and No. 2 by four times per day.

The dash line represents the level of 8.0 $\mu\text{g/ml}$. The side effects were appeared intermittently above the level of 8.0 $\mu\text{g/ml}$.

1 ナトリウム緩衝液 (pH 5.0), メタノール, アセトニトリルを 3.0 : 1.8 : 1.0 とした。CBZ および Epo は 0.1~30 $\mu\text{g/ml}$ まで直線性を示し、回収率は CBZ 98.5 \pm 3.2%, Epo 96.0 \pm 3.5% であった。

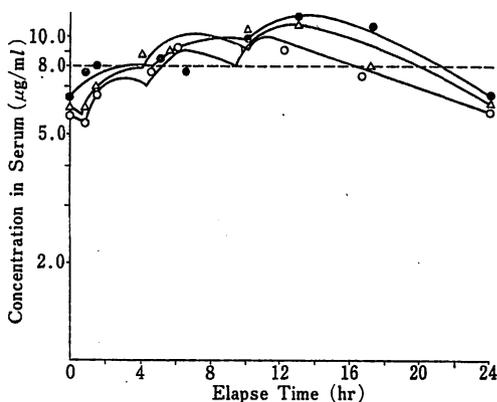


Fig. 4 The patterns of the diurnal oscillations of the CBZ serum levels in the cases with side effects

The measured levels of Case H.Y., T.S. and S.H. (2) are represented by \bullet , Δ and \circ

4. 測定結果の解析

測定結果の非線型最小2乗法による解析には、金沢大学計算機センターの FACOM-M-170 型デジタルコンピューターを、投与設計などの Cp 日内変動の simulation にはパーソナルコンピューター SEIKO 9500 型を使用した。プログラムとしては NONLIN²⁰⁾ と link して用いる DFUNC プ

プログラムに一部変更を加えて使用したが、その詳細は別稿にて報告した¹⁴⁾。

II. 結果

CBZ の Cp 日内変動の解析結果を Fig. 1~4 に示した。その詳細について順次述べる。

1. CBZ の Cp 日内変動

Fig. 1 に典型的な日内変動のパターンを示した。Cp の日内最高値と最低値の差を平均値で除いた変動率は31% (Case H.D. (2)) から116% (Case Y.I.) の間に分布し、平均は $64 \pm 27\%$ であった。前述のごとく Case H.D. (2) は4分服例であるので、3分服例の計11回の測定では、平均変動率は $67 \pm 26\%$ であった。吸収の状態をみると、4例では朝服薬後1時間程度の吸収遅延を認め、その lag time を Table 1 に示した。その4例の変動パターンは Fig. 2 と Fig. 4 の一部に示したが、全例において朝服薬直前の Cp の再現性は良好であり、その変動率は平均 $2.9 \pm 2.9\%$ であった。

CBZ の Cp 日内変動は Fig. 1~4 に示したように one compartment open model によってよく近似しえた。computer simulation に用いた parameters は Table 1 に示すごとくであった。また、Cp と投与量の間には、個人差が大きく認められたため、どの採血時間をとっても危険率5% (t検定) にても有意な相関は得られなかった。

2. CBZ の Cp と副作用との関連

Fig. 3 に Case H.D. の約4週間の間隔をおいた3回投与時 (No. 1) と4回投与時 (No. 2) の Cp 変動を示した。3回投与時には昼服薬1時間後より約2時間と夕服薬1時間後より約1時間の時間帯に、ふらつき、霧視、失調様歩行を認めたため、4回投与に変更したところ上記副作用は消失した。その間 phenytoin 290 mg/day, phenobarbital 160 mg/day がいずれも3分服にて投与されていたが、各々の Cp は $12.7 \sim 14.5 \mu\text{g/ml}$, $19.0 \sim 21.8 \mu\text{g/ml}$ とほとんど変動を示さず安定していた。したがって、上記副作用は CBZ によると推定され、その発現濃度は $8.0 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。同様の副作用を認めた症例とその症状を Table 2 に、また Cp の変動パターンを Fig. 4 に

Table 2 Side effects with CBZ in four cases

Case	Side Effects
H. D. (1)	Ataxia, Diplopia, Drowsiness, Blurred Vision
H. Y.	Ataxia, Diplopia, Dizziness, Dysarthria
S. H. (2)	Drowsiness, Blurred Vision
T. S.	Drowsiness, Blurred Vision, Headache

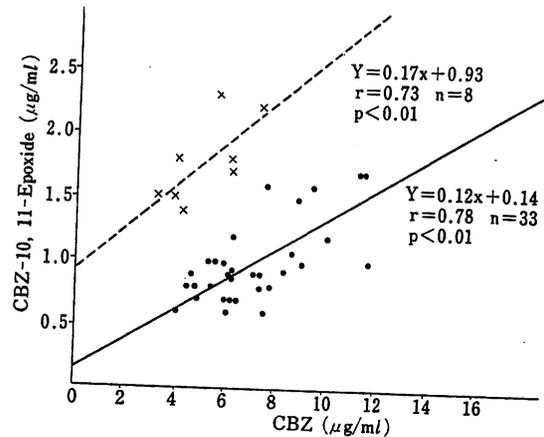


Fig. 5 The correlation of the serum levels of CBZ-10, 11-epoxyde and CBZ. The measured levels of Case Y.H. are presented by x and other cases by .

示した。副作用は、昼服薬1~2時間後から1~2時間と夕服薬1時間後から2~3時間の2つの時間帯に増強する傾向があり、副作用発現濃度は $8.0 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

3. Epo と CBZ の Cp との関連

今回対象とした試料中、5名計41の検体については、Epo の Cp も定量しえた。その結果を Fig. 5 に示した。Case Y.H. にて定量しえた8検体を除く33検体では、Epo と CBZ の Cp の間には $Y=0.12X+0.14$ で有意な直線的相関があり、その平均比は $14.4 \pm 3.3\%$ であった。しかし、Case Y.H. では両者の比は $36.5 \pm 7.0\%$ と高く、両者の Cp には $Y=0.17X+0.93$ の有意な直線的相関を得た。そのため、Epo の CBZ に対する Cp 比は $10.5 \sim 46.9\%$ とばらつきを認めた。

III. 考 察

CBZ は溶出速度が遅く吸収は不規則であ

る^{22,31)}とされており、生物学的半減期についても、正常人では平均35~40時間^{5,12)}であるのに対し、長期服用者では有意に短縮し、1/2近くになる³⁰⁾。また、多くの報告では、CBZのCpと投与量の相関は乏しいとされている^{3,18,21)}。この理由の一つとしてCBZ代謝過程でおこる自己誘導(autoinduction)があげられてきた^{8,19)}。この点について、鈴木²⁸⁾は22日以上長期服用が、autoinductionの形成に重要であると述べている。今回検討した症例は全例長期服用者に該当するため、半減期が短縮し、平均64%にも及ぶ日内変動を惹起したものと思われた。各症例のpharmacokinetic parametersは、Vd/Fが0.75~2.67 liter/kg, clearanceが0.051~0.255 liter/hr/kgと個人差が大きくDiehlら⁵⁾の指摘のごとくCBZの投与設計はあくまでも個別に行われるべきであると痛感された。一方、吸収に関しては、CBZのKaの平均は $0.80 \pm 0.35 \text{ hr}^{-1}$ であり、後述のごとく同様な日内変動を示すsodium valproate (VPA)のKa値に比し小さかった。また、症例によっては、KaのS.D.が大きいのもあった。これはCBZの吸収が比較的緩徐で不規則なものであることを示すと考えられ、特に朝服薬後に1時間程度の吸収遅延を認めたものもあった。しかしながら、朝服薬直前のCpの再現性は良好であり、臨床的指標として重要と考えられた。

CBZのCp日内変動幅については、Höppener¹³⁾は $68.5 \pm 21.2\%$ 、小野²⁴⁾は62%と報告しており、今回のわれわれの結果も従来の報告とほぼ同一であった。

CBZの動態をより複雑にするものとして、active metaboliteの可能性を有するEpoの存在^{1,11)}があげられる。Eichelbaum⁹⁾は抗てんかん薬投与中の患者血清では、CBZとEpoのCpは相関はするが、その比は15~55%とばらつくとしている。その他、6.6~21.2%の比を示すとの報告^{7,32)}もあり、他剤併用時や継続投与でもその比が増大するとの報告もある^{7,10)}。これはEpoの産生に個人差のあることを示唆している。事実、今回の結果でも、CBZとEpoの比について、大多数は14%内外であったが、1例のみ30%

を超える高値を示した。現在、Epoについては、さらに詳しく検討しており別に報告する予定である。

前述したようにCBZの治療有効範囲については種々の報告があるが、その下限はほぼ $6.0 \mu\text{g/ml}$ ⁶⁾とされている。今回検討した結果では、CBZのCpが $8.0 \mu\text{g/ml}$ 以上に副作用の発現をみ、特にCase H.D.においては $8.0 \mu\text{g/ml}$ 以上のCpを示す時間帯に副作用の間欠的出現を認めた。同様な現象はすでにHöppener¹³⁾、Roberto²⁵⁾らが報告しており、副作用発現閾値を $8.0 \mu\text{g/ml}$ としている。したがって、CBZの治療有効域は $6.0 \sim 8.0 \mu\text{g/ml}$ の非常に狭い範囲に限局されることになり、この点については十分な注意が必要である。

以上、CBZのCp日内変動について種々考察してきたが、同様に著しい日内変動を示す薬物にVPAがある。VPAのCp日内変動については以前に報告したが、その際1日を通して採血せずとも夕服薬直前、夕服薬後および翌朝服薬直前までに得られたCpの値より投与設計に必要なparametersが得られると結論した¹⁴⁾。これは、VPAではKaが平均 2.5 hr^{-1} と大きく、吸収が速やかで安定していたために可能であったが、CBZではその吸収の特性からいって夕服薬直前からの3~4点のCp値からKeおよびVd/Fを予測することはほとんどの場合困難と思われた。したがって、CBZ投与設計に必要なparametersの算出には1日を通した継続的採血が必要である。

しかし、CBZの狭小な治療有効範囲と直接副作用に連動する高Cp値を考慮すると、CBZのCp日内変動の解析は症例によっては是非とも必要な検索であると考えられる。

本論文の一部は、昭和59年10月6日、第18回日本てんかん学会にて発表した。また、原末の提供をうけたCiba-Geigy社に深謝致します。

文 献

- 1) Albright PS, Bruni J. Effects of carbamazepine and its epoxide metabolite on maygdala-kindled seizures in rats. *Neurology* 1984; 34:

- cology of the limbic system. Oxford, New York, Toronto: Oxford University Press, 1984; 134-145.
- 26) Roberto R, Albani F, Ambrosetto G, et al. Diurnal fluctuations in free and total steady-state plasma levels of carbamazepine and correlation with intermittent side effects. *Epilepsia* 1984; 25: 476-481.
- 27) Strandford RE, Johannessen SI. Single-drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: Serum levels and clinical effects. *Epilepsia* 1980; 21: 655-662.
- 28) 鈴木喜八郎, 兼子 直, 佐藤時次郎. Carbamazepine 血清内濃度の服薬期間依存性について. *脳神経* 1978; 30: 1293-1302.
- 29) Troupine AS, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine: A double blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977; 27: 511-519.
- 30) Troupine AS, Green JR, Levy RH. Carbamazepine as an anticonvulsant: A pilot study. *Neurology* 1974; 24: 863-869.
- 31) 海野勝男. カルバマゼピン. 田村善藏, 堀岡正義編. 薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際. 東京: 薬業時報社, 1984; 145-153.
- 32) Westenberg HGM, Kleijn E, Oei TT. Kinetics of carbamazepine and carbamazepine-epoxide: Determined by use of plasma and saliva. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 320-328.

Summary

Diurnal Oscillation in Serum Levels of Carbamazepine

—A Pharmacokinetic Application and Correlations

with Serum Levels of Carbamazepine-10, 11-epoxide—

Hideki Kido, Kouichi Kurata, Osamu Tabata, Kazuyuki Kishitani,
Nariyoshi Yamaguchi, Koichi Yokogawa, Fujio Ichimura

The diurnal oscillation of carbamazepine (CBZ) and the relationships between serum levels (C_p) of CBZ and the appearance of side effects were investigated in nine patients receiving chronic therapy with CBZ. Furthermore, in some cases, the C_p of CBZ-10, 11-epoxide (Epo) were also investigated. C_p of CBZ were measured 7~10 points throughout a day and analyzed pharmacokinetically by using the nonlinear least square regression program.

It was revealed that the mean diurnal oscillation of CBZ was $64 \pm 26\%$ and the time courses of the CBZ C_p were simulated very well by one compartment open model. The minimal C_p were found in an early morning doses, while the maximum were observed between three and four hours later the last doses. The values in early morning doses were good reproducible in steady state conditions. However, in four patients, the absorption of CBZ after morning doses was delayed about one hour compared with other patients.

In all the cases, the mean absorption and elimination rate constants was $0.80 \pm 0.35 \text{ hr}^{-1}$ and $0.07 \pm 0.03 \text{ hr}^{-1}$, the values of clearance ranged from 0.051 to 0.255 liter/hr/kg and V_d/F ranged from 0.75 to 2.67 liter/kg.

The rate of the C_p of Epo to CBZ showed the interindividual variation from 10.5 to 46.9%.

In four patients, the side effects (diplopia, drowsiness, ataxia, dizziness, dysarthria, headache, blurred vision) were found especially for two or three hours after lunch and evening doses. Side effects mentioned above were invariably appeared at levels $\geq 8.0 \mu\text{g/ml}$ of CBZ.

These data underline the limitation of relying on a single drug determination of CBZ and emphasize the necessity of pharmacokinetic applications for the optimal dosing schedule of CBZ.

- 1383-1386.
- 2) Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-790.
 - 3) Cerebino JJ. Carbamazepine: Relation of plasma concentration to seizure control. In: Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CL, ed. *Antiepileptic drugs*; 2nd ed. New York: Raven Press, 1980; 507-519.
 - 4) Dalby MA. Antiepileptic and psychotropic effects of carbamazepine (Tegretol®) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971; 12: 325-334.
 - 5) Diehl LW, Oerlinghausen BM, Riedel E. The importance of individual pharmacokinetic data for treatment of epilepsy with carbamazepine. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 14: 144-148.
 - 6) Eadie MJ, Tyrer JH. *Anticonvulsant therapy: Pharmacological basis and practice*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1974.
(清野昌一, 宮本侃治監訳. 抗てんかん薬の血中濃度: 新しい治療理論. 東京: 東京医学社, 1977; 124.)
 - 7) Eichelbaum M, Ekblom K, Bertilsson L. Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. *Europ J Clin Pharmacol* 1975; 8: 337-341.
 - 8) Eichelbaum M, Bertilsson L, Rane A, et al. Autoinduction of carbamazepine metabolism in man. In: Richens A, Woodford FP, ed. *Anticonvulsant drugs and enzyme induction*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976; 147-158.
 - 9) Eichelbaum M, Mertilsson, Lund L, et al. Plasma levels of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide during treatment of epilepsy. *Europ J Clin Pharmacol* 1976; 9: 417-421.
 - 10) Eichelbaum M, Köthe KW, Hoffmann F. Kinetics and metabolism of carbamazepine during combined antiepileptic drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 366-371.
 - 11) Frigerio A, Morselli PL. Carbamazepine: Bio-transformation. In: Penry JK, Daly, ed. *Advances in neurology*; Vol 11. New York: Raven Press, 1975; 295-308.
 - 12) Hooper WD, Dubetz, DK, Eadie MJ, et al. Preliminary observations on the clinical pharmacology of carbamazepine ("Tegretol"). *Proc Aust Ass Neurol* 1974; 11: 189-198.
 - 13) Höppener RJ, Kuyer A, Meijer JW. Correlation between daily fluctuation of carbamazepine serum levels and intermittent side effect. *Epilepsia* 1980; 21: 341-350.
 - 14) 市村藤雄, 横川弘一, 山名月中, ら. てんかん患者における血漿中バルプロ酸濃度の薬物速度論. *薬剤学* 1984; 44: 16-23.
 - 15) 兼子 直, 鈴木喜八郎, 佐藤時次郎. Carbamazepine 血清内濃度の問題点—とくに単独投与初期について—. *精神医学* 1978; 20: 1011-1014.
 - 16) 兼子 直, 鈴木喜八郎, 福島 裕, ら. Carbamazepine 単独投与による血清内濃度の検討—治療効果と副作用—. *精神経誌* 1978; 80: 537-560.
 - 17) 木戸日出喜, 田端 修, 岸谷和之, ら. 蛍光偏光イムノアッセイ法による血中抗てんかん薬濃度の測定. *てんかん研究* 1985; 3: 18-23.
 - 18) 倉田孝一. 抗てんかん薬の血清内濃度測定についての検討—Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Carbamazepine を中心にして—. *精神経誌* 1979; 81: 504-522.
 - 19) Levy RH, Pitlich WH, Troupine AS, et al. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 657-668.
 - 20) Metzeler CM. "NONLIN": A computer program for parameter estimation in nonlinear situations. Technical Report 7292/69/7292/005. 1969; Upjohn Co, Kalamazoo, Mich.
 - 21) 宮本侃治. 抗てんかん薬の血中濃度—その後. *小臨* 1976; 29: 514-524.
 - 22) Morselli PL, Bossi L. Carbamazepine: Absorption, distribution, and excretion. In: Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CE, ed. *Antiepileptic drugs*; 2nd ed. New York: Raven Press, 1983; 465-482.
 - 23) Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: A double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211-217.
 - 24) 小野常夫. 抗てんかん剤 Carbamazepine の長期投与を受けているてんかん患者の血清内 Carbamazepine 濃度について—一日内変動および服用量について—. *福島医学雑誌* 1980; 30: 1-11.
 - 25) Post RM, Uhde TW. Carbamazepine in the treatment of mood and anxiety disorders: Implications for limbic system mechanisms. In: Michael RT, Zarifian E. ed. *Psychopharma-*