

抗てんかん薬の適正使用と薬物動態学的相互作用に関する臨床薬学研究

井上 智喜

財団法人 永頼会 松山市民病院薬局、790-0067 松山市大手町 2-6-5

Patient-oriented pharmaceutical care for proper use and pharmacokinetic interactions of antiepileptic drugs

Tomoyoshi Inoue

Department of Hospital Pharmacy, Matsuyama Shimin Hospital
Ootemachi2-6-5, Matsuyama, Ehime, 790-0067, Japan

Abstract

Drug interactions are frequently characterized as either pharmacokinetic or pharmacodynamic. Pharmacokinetic interactions are those in which one drug alters the rate or extent absorption, distribution, metabolism, or excretion of another drug. Pharmacodynamic interactions are those in which one drug induces a change in patient's response to a drug without altering the object drug's pharmacokinetics. In Chapter 1 and Chapter 2, the present situation of therapeutic drug monitoring service for antiepileptic drugs in the Matsuyama Shimin hospital was investigated. To perform the drug therapy of the antiepileptic drug effectively and safely, it was suggested that the drug blood concentration measurement and analysis should be applied to more patients. In Chapter 3, the interaction with valproic acid (VPA) and carbamazepine (CBZ) was examined. As a result, VPA inhibited epoxide hydrolase which is a metabolizing enzyme from CBZ-epoxide to CBZ-diol, and increased CBZ-epoxide/CBZ ratio, and decreased CBZ-diol/CBZ-epoxide ratio. In Chapter 4, the interaction with phenytoin (PHT) and CBZ was examined. As a result, PHT induced metabolism from CBZ to CBZ-epoxide by CYP3A4, and increased CBZ-epoxide/CBZ ratio and CBZ-diol/CBZ ratios. In conclusion, we proposed the clinical evidences that PHT and VPA caused interaction with CBZ by different mechanism.

【緒言】

一般的に多剤併用に伴う薬物相互作用には、薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用の2つが存在する。薬物動態学的相互作用は生じる部位（吸収・分布・代謝・排泄）によってさらに細分化されるが、代謝部位における相互作用が最も多いとされる。抗てんかん薬に対する相互作用を考慮する際、薬物動態学的相互作用において、特に薬物代謝の律速段階であるチトクロームP-450 (CYP) の関与や生体内分布における蛋白結合の有無が重要となる。てんかんの特殊性を考慮するとき、治療の中核を成す薬物療法における薬物相互作用への取り組みは今後ますます必要度を増してくる。そこで本研究では、抗てんかん薬の適正使用を推進するため、薬物動態学的相互作用、特に代謝部分にフォーカスを当て、併用される機会の多い、CBZとVPA、CBZとPHTを取り上げ、VPAおよびPHTが、CBZやその代謝物に及ぼす薬物動態学的相互作用のエビデンスを得ることを目的とした。第1章では、松山市民病院（以下当院）における抗てんかん薬併用の現状、第2章では、当院での薬物血中濃度測定や解析の状況を調査した結果を示し、第3章では岡山大学医学部附属病院小児神経科及び当院小児科外来での、VPAのCBZとその代謝物血中濃度への影響や、相互作用と年齢の関係、また第4章ではPHTのCBZとその代謝物血中濃度への影響を検討した。

第1章 抗てんかん薬併用の現状

【緒言】 抗てんかん薬の投与量は個人差が大きく、薬物血中濃度のモニタリングや臨床症状を参考にしながら示適用量が決定されるが、治療の原則は単剤治療（monotherapy）である。その理由は多剤併用治療（polytherapy）により副作用が出現しやすく、複雑化しやすいこと、また薬物相互作用により薬物血中濃度の調整が困難になることが挙げられる^{1,2)}。しかし、難治例においては2～数種類の薬物が必要であり、そのため治療をより複雑化させている。そこで、本章では当院における抗てんかん薬の併用状況を調査報告する。

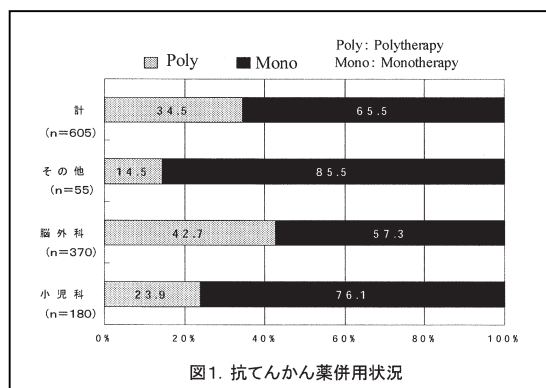
【対象及び調査方法】 対象は、2002年9月から2006年9月の期間中に当院を受診し、抗てんかん薬の血中濃度測定を受けた患者605名（性別：男性347名、女性258名、診療科別：小児科180名、脳神経外科370名、他科55名）とし、血中濃度測定データから投与薬剤の併用状況を調査した。

【結果及び考察】

(1) 調査症例605名中、209名（34.5%）が抗てんかん薬の併用療法を受けていた。脳神経外科370名中158名（42.7%）、小児科180名のうち43名（23.9%）、他科55名中8名（14.5%）であり脳神経外科でその頻度が高かった（図1）。

(2) 小児科における2剤併用の組み合わせの多くは、CBZ+VPA26%、CBZ+PTH14%であり単剤治療においてはCBZ及びVPAの処方頻度が高かった。CBZが中心に使用されていることから、部分発作を発症している場合が多く、また併用率は23.9%であり、発作コントロールの状況は比較的良好であると考えられた。

(3) 脳神経外科において、2剤併用の主な組み合わせは、VPA+ZNS30%、PHT+PB28%、PB+ZNS16%、VPA+PB14%であり、単剤治療においてはVPA及びZNSが多く選択されていた。このことより当院脳神経外科においてはVPA、ZNSを中心に併用薬剤数も



多いことから、脳腫瘍、頭部外傷、脳血管障害などから生じる症候性全般発作が多く、また、抗てんかん薬併用率が 42.7%と高いことから治療抵抗性の症例も多く見られると推察される。また頭部外傷・手術後のてんかんに対する予防投与も行われており、ZNSの使用が多いと考えられた。

- (4) 当院での抗てんかん薬併用の現状は、特に脳神経外科において、てんかん薬物治療の困難さを表すと同時に、必要のない抗てんかん薬が処方されている可能性を示唆する。そのため薬物血中濃度測定や薬物動態解析を行い、抗てんかん薬の更なる適正使用が実施されることが望まれる。

第2章 抗てんかん薬血中濃度測定の現状

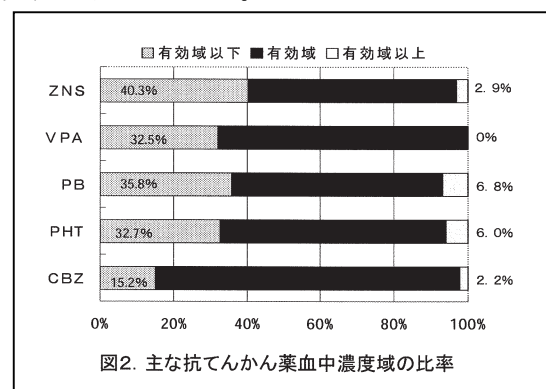
【緒言】 薬物血中濃度測定の臨床的意義は、薬物血中濃度を指標にすることで最大の効果を得、副作用を最小に抑え、患者個々の薬物療法の至適化を図ることにある。薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring ; TDM) はこの一連の流れを意味するが、てんかん患者の多くがこの TDM の恩恵にあずかる事が必要である。本章では、TDM の視点から抗てんかん薬の適正使用を評価することを目的に、当院での抗てんかん薬血中濃度測定および血中濃度解析の現状を調査し考察を加えた。

【対象及び調査方法】 対象患者は、第1章と同様とし、血中濃度測定データから血中濃度測定の現状を調査し、測定結果についても考察を加えた。

【結果及び考察】

- (1) 抗てんかん薬の血中濃度測定を受けた 605 名において、3257 件血中濃度測定が行われた。小児科 1423 件 (43.7%)、脳神経外科 1735 件 (53.3%)、その他 99 件 (3.0%) であり、1 人あたりの測定回数は、小児科において 7.9 回、脳神経外科 4.7 回、その他 1.8 回であった。小児においては、成長に伴い抗てんかん薬の薬物体内動態が変化するため、定期的に血中濃度測定が実施されていることが考えられる。
- (2) 主な血中濃度測定薬剤は、小児科において CBZ32.9%、VPA30.6%、PHT16.2%、PB6.3% であり、脳神経外科においては、VPA31.9%、ZNS26.6%、PB21.7%、PHT12.9% の順であった。これは各科における使用薬剤比率に合致するものであった。

- (3) 薬物血中濃度中毒域の比率は PB6.8%、PHT 6.0%、ZNS2.9%、CBZ2.2%、であり VPA は 0% であった。またその値は、PB : 40.6~77.6 μ g/ml、PHT : 20.1~39.9 μ g/ml、ZNS : 30.7~58.8 μ g/ml、CBZ : 12.1~18.1 μ g/ml の範囲であった。一方有効域値に達しない比率は ZNS40.3%、PB35.8%、PHT32.7%、VPA 32.5%、CBZ15.2% であり、多くの患者で有効域にないことが明らかとなった (図 2)。薬物相互作用による血中濃度上昇及び低下、また服薬コンプライアンス不良に伴った血中濃度の低下も危惧される。



- (4) 薬物血中濃度解析は小児科 5 名 (2.8%)、脳神経外科 5 名 (1.4%)、他科 1 名 (1.8%) の計 11 名 (1.8%) で 15 件しか行われなかった。抗てんかん薬の投与量の変更が、医師のエンペリック治療に基づき行われている状況が明らかになった。抗てんかん薬の薬物治療を有効かつ安全に行うため、薬物相互作用を意識した薬物血中濃度測定と薬物血中濃度解析をより多くの患者

で実施し、EBMに基づいた薬剤師による TDM の推進を計る必要がある。

第3章 カルバマゼピンとバルプロ酸による薬物動態学的相互作用

【緒言】 CBZは、主に肝薬物代謝酵素 CYP により活性代謝物CBZ-epoxideに代謝され、CBZ-epoxideはさらに大部分がエポキシドヒドロラーゼにより非活性のCBZ-diolに代謝される³⁾。CBZとVPAを併用した場合には、それぞれの薬剤の血中濃度は治療域内であるにもかかわらず、CBZ-epoxide濃度上昇に伴う副作用の発現する症例が散見されるため、代謝物の薬物相互作用を考慮したTDMの必要性が求められている。また、抗てんかん薬の体内動態は、小児の発達に伴って変化することは良く知られている。VPA併用による血中CBZ-epoxide濃度の上昇に、成長に伴うCBZ代謝能の変化が影響する可能性が考えられる。そこで、第3章では、日本人のてんかん患者でのVPA併用による血清CBZ、CBZ-epoxideやCBZ-diolへの影響を検討し、特に小児てんかん患者の成長に伴うCBZ代謝能の変化とVPA併用の影響について詳細に検討した。

【対象及び血中濃度測定方法】 対象は、岡山大学医学部附属病院小児神経科及び当院小児科外来を受診して抗てんかん薬の血中濃度測定を受けたてんかん患者のうち、次の項目を満たすものとした。①CBZ単剤またはCBZとVPAを併用していた、②4週間以上処方変更がなかった、③服薬が正しく守られていた、④採血が朝の服用後1~4時間以内に行われた。なお、小児てんかん患者の成長の影響を調べた研究では、岡山大学医学部附属病院小児神経科外来を受診して抗てんかん薬の血中濃度の測定を受けたてんかん患者の内、上記に項目に加えて、さらに⑤年齢が生後6ヶ月から20歳未満の症例を対象として解析を行った。

採血した血液は3000rpm、10分間遠心分離し、測定まで-20°Cで凍結保存した。血清中のCBZ、CBZ-epoxide、およびCBZ-diol濃度はHPLCを用いて測定した。またVPAの血中濃度はTDX (Abbott Laboratories, JAPAN) を使用し蛍光偏光免疫測定法により測定した。全ての値は平均値とその標準偏差で示し、2群間比較の有意差検定にはstudent-t testを用いて統計処理を行い、危険率が5%未満の場合を有意な差とした。

【結果】

①. 患者背景

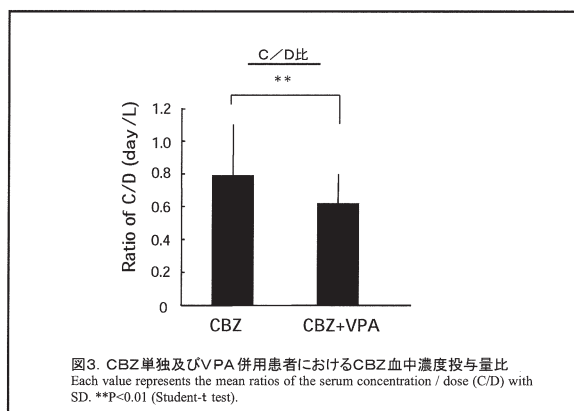
対象患者はCBZ単剤服用群47名、CBZ+VPA群45名であった。年齢、体重、血清中CBZ濃度は両群間に有意な差はなかった(表1)。

②. CBZ血中濃度投与量比に及ぼすVPA併用の影響

図3に両群のCBZの血中濃度投与量(C/D)比を示した。CBZ単剤群に比べ、CBZ+VPA群は、C/D比が有意(p<0.01)に減少した。

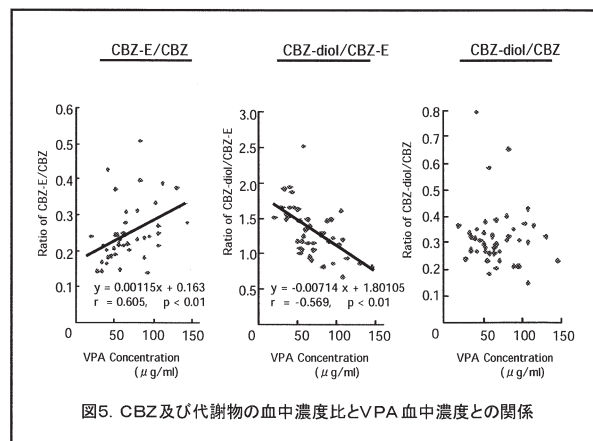
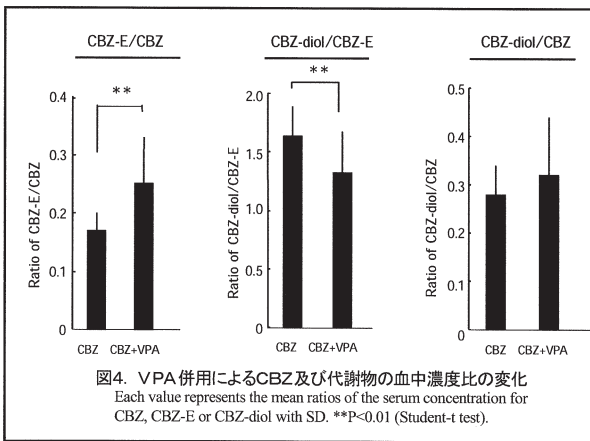
	CBZ (n = 47)	CBZ+VPA (n = 45)
Age	14.3 ± 7.9	13.4 ± 7.1
Weight (kg)	40.0 ± 16.8	39.4 ± 17.1
CBZ serum con. (μ g/ml)	7.1 ± 1.9	6.8 ± 2.2
VPA serum con. (μ g/ml)	-	67.8 ± 28.4

Each value represents the mean \pm SD.



③. CBZと代謝物の血中濃度比に及ぼすVPA併用の影響

図4に両群間におけるCBZ-epoxide/CBZ、CBZ-diol/CBZ-epoxideおよびCBZ-diol/CBZ比について示した。CBZ-epoxide/CBZ比は、CBZ単独群に比べ、CBZ+VPA群で、有意 ($p < 0.01$) に増加し、CBZ-diol/CBZ-epoxide比は、CBZ単独群に比べ、CBZ+VPA群で、有意 ($p < 0.01$) に減少した。またCBZ-diol/CBZは、CBZ単独群と、CBZ+VPA群では有意な差はなかった。さらに図5にCBZ-epoxide/CBZ、CBZ-diol/CBZ-epoxideおよびCBZ-diol/CBZ比とVPAの血清中濃度との関係について解析した結果を示す。図5で示すように、CBZ-epoxide/CBZ比はVPAの血清中濃度依存的に増加し、その一次回帰直線には有意な正の相関 ($p < 0.05$, $r = 0.392$) が認められた。一方、CBZ-diol/CBZ-epoxide比は、VPAの血清中濃度と負の相関 ($p < 0.01$, $r = 0.569$) が認められたが、CBZ-diol/CBZ比とVPAの血清中濃度には相関が認められなかった。



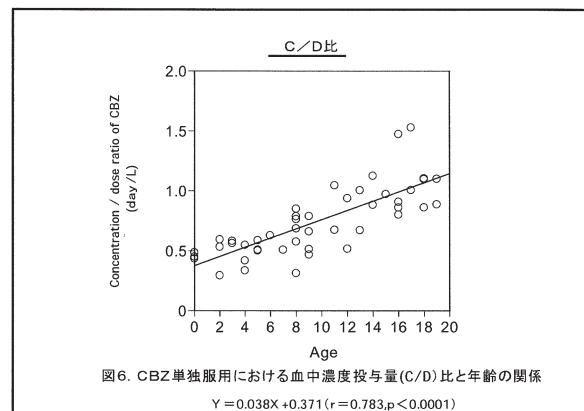
④. CBZとVPAによる薬物動態学的相互作用と年齢の関係

今回対象となったCBZ単剤服用患者46名 (7ヶ月~19歳) とVPA併用患者36名 (1歳~19歳) の年齢、服用後の採血時間およびCBZ服用量 (mg/kg/day) に有意な差はなかった (表2)。なお、VPA併用患者の平均VPA服用量は、 22.9 ± 11.6 (mg/kg/day) であった。図6に、CBZ単剤服用患者における年齢と血中濃度投与量比の相関について示す。CBZの血中濃度投与量比は成長に伴って増加し、有意な正の相関 ($p < 0.0001$, $r = 0.783$) を示した。

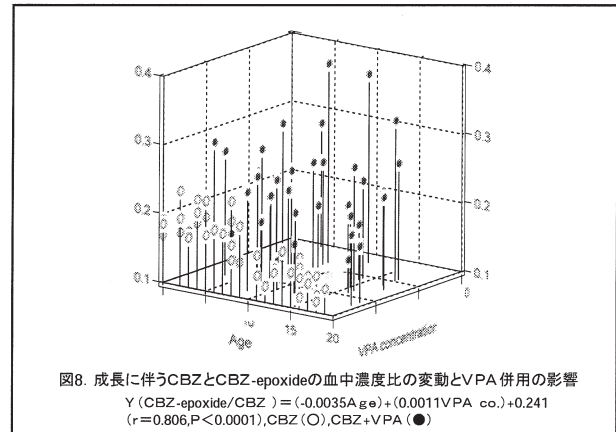
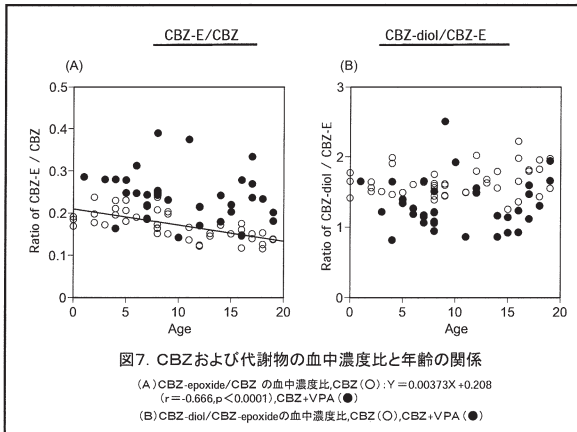
表2. 患者背景

服用薬剤	患者数	年齢 (歳)	服用後の採血時間 (hr)	CBZ投与量 (mg/kg/day)
CBZ	46	9.6 ± 5.8	2.4 ± 0.6	11.2 ± 4.8
CBZ + VPA	36	10.4 ± 5.0	2.9 ± 0.8	11.9 ± 5.1

平均値 ± 標準偏差



CBZ単剤服用ならびにCBZとVPA併用患者における年齢の要因について解析した結果を図7に示す。CBZ単剤服用患者において、CBZ-epoxide/CBZの血中濃度比は年齢との間に有意な負の相関 ($p<0.0001$, $r=-0.666$) を示した。しかし、VPA併用群では年齢との間に有意な相関はみられなかった。一方、CBZ-diol/CBZ-epoxideの血中濃度比は、CBZ単剤服用群ならびにVPA併用群とも年齢との間に有意な相関性を示さなかった。次に、CBZ-epoxide/CBZの血中濃度比と年齢ならびに血中VPA濃度との関係を図8に示す。CBZ-epoxide/CBZの血中濃度比は、低年齢で血中VPA濃度が高いほど高値を示し、この関係を示した重回帰式に有意な相関性 ($p<0.0001$, $r=0.806$) が認められた。



【考察】

CBZ-epoxideは、CBZと同等もしくはそれ以上の抗てんかん作用を有していることが報告されているが、CBZ治療の際の副作用発現にも関与している^{4,6)}。CBZ-epoxideの治療域は $0.8 - 3.2 \mu\text{g/ml}$ ⁷⁾とされるが、Schoemanら⁶⁾はCBZとVPAの併用患者27名(平均年齢9歳)の内、7名にCBZ-epoxideが関与する副作用が出現し、CBZ-epoxideの血中濃度が $2.4 \mu\text{g/mL}$ 以上で副作用が出現し始めることを報告している。また、Rambeckら⁵⁾はCBZとVPAが併用された14名(1~22歳)のCBZ-epoxideの血中濃度と副作用の関係を調べ、CBZ濃度が治療域にあるにもかかわらず、CBZ-epoxideの血中濃度が $4 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ では嘔吐などの著明な副作用が出現することを報告している。この原因として、VPAのエポキシド水解酵素阻害作用による血中CBZ-epoxide濃度の上昇が関与することが明らかになっている^{5,6,8,9)}。

本研究において、VPA併用患者におけるCBZのC/D比は、有意に低い値を示した。VPA併用に伴い、CBZの血中濃度は上昇するという報告¹⁰⁾と、不変か低下するという報告^{11,12)}があるが、VPAはCBZに対して蛋白結合では拮抗的に作用し、代謝については抑制的に作用するため、低下、上昇のいずれの方向にも働く可能性がある¹³⁾。一方、CBZ-epoxide/CBZの血中濃度比は、CBZ単剤服用患者と比較して有意に高い値を示し、その増加は血中VPA濃度に依存していた。さらに、CBZ-diol/CBZ-epoxideの血中濃度比は血中VPA濃度依存的に減少した。これらの結果より、VPAはエポキシド水解酵素を血中濃度依存的に阻害して、血中CBZ-epoxide濃度を上昇することが確認された。

薬剤の吸収率と投与間隔を一定と仮定した場合、定常状態における血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) と服用量 (mg/kg/day) の比 (血中濃度投与量比) は薬剤のクリアランスに反比例することから、この指標は成長に伴う薬物代謝能の評価としても利用されている^{9,14)}。本研究において、CBZ単剤服用患者に

におけるCBZの血中濃度投与量比は年齢との間に有意な正の相関を示し、低年齢ほどCBZのクリアランスが高いことが確認された。このような成長に伴う代謝能の低下は、発達に伴い肝臓重量の体重に対する相対比が低下し、単位体重当たりのクリアランスが減少するためと推察されている⁹⁾。

また、成人におけるCBZの消失半減期は10-25時間であるのに対し¹⁵⁾、CBZ-epoxideの消失半減期は約6時間と短いことが報告されている¹⁶⁾。白井ら¹⁷⁾は、CBZ単剤服用患者の採血を朝服用の2~4時間に行った場合、CBZ-epoxide/CBZ血中濃度比の平均値は0.152であり、男女差はなかったことを報告している。この結果は、CBZ服用の1~3時間後の血中濃度を測定した我々の結果とほぼ同様の値であった。さらに、CBZ-epoxide/CBZの血中濃度比は年齢との間に有意な負の相関 ($p<0.0001$, $r=-0.666$) を示したが、CBZ-diol/CBZ-epoxideの血中濃度比は年齢との間に相関を示さなかった。これらの結果より、CBZの主要代謝経路であるepoxide-diol経路においてCBZからCBZ-epoxideへの代謝酵素であるCYP3A4が律速酵素であり、この代謝酵素が成長に伴って活性が低下することが示唆された。

一方、CBZとVPAの相互作用に対する年齢の関係について、Svinarovら¹⁸⁾は2歳から6歳までのVPA併用患者(12名)のCBZ-epoxide/CBZ血中濃度比は、CBZ単剤服用患者(24名)と比較して低値を示したが、15歳以上のVPA併用患者(21名)とCBZ単剤服用患者(26名)を比較した場合には差がみられなかったことを報告している。この結果は、低年齢ほどVPA併用によりCBZ-epoxideの血中濃度が上昇しやすいことを示唆している。年齢を考慮した、CBZ-epoxide/CBZ血中濃度比に対する、血中VPA濃度との相関性を調べた、今回の我々の研究の結果、CBZ-epoxide/CBZ比の重回帰式に有意な相関 ($r=0.8062$, $p<0.0001$) が認められ、VPAが併用された場合には低年齢で血中VPA濃度が高いほど血中CBZ-epoxide濃度が上昇することが明らかになった。また、その重回帰式 ($Y(CBZ-epoxide/CBZ) = (-0.0035Age) + (0.0011VPAco.) + 0.241$) から、VPAの血中濃度は0~150 $\mu\text{g/mL}$ と3桁の数値の範囲であるに対して、年齢は今回の対象では20歳以下と2桁の範囲であることから、CBZ-epoxideの血中濃度の上昇には年齢よりもVPA併用の影響が大きいことが示唆された。また、PBやプリミドンとの併用においてもCBZ-epoxide濃度が上昇することが明らかとなっていることから^{8,19,20)}、てんかん患者におけるCBZやその代謝物の血清中濃度のモニタリングは、安全で、効果的な治療を行う上で重要な手段となってくる。

第4章 カルバマゼピンとフェニトインによる薬物動態学的相互作用

【緒言】 CBZとPHTの薬物相互作用に関しては、PHTが血清CBZ濃度を低下させることは良く知られている^{13,16}。さらに、CBZの活性代謝物に関してもPHTがCBZ-epoxideの血清濃度を上昇させることが報告され、両薬剤の血中濃度が治療域内で副作用が認められた場合には、CBZ-epoxide中毒の可能性を疑う必要性が指摘されている^{13,16}。しかし、日本人における両者の併用によるCBZ-epoxideに対する相互作用は明らかとなっていない。そこで第4章では、日本人のてんかん患者におけるPHT併用による血清CBZ、CBZ-epoxideやCBZ-diolへの影響について検討した。

【対象及び血中濃度測定方法】 対象は、岡山大学医学部附属病院小児神経科及び当院小児科外来を受診して抗てんかん薬の血中濃度測定を受けたてんかん患者のうち、次の項目を満たすものとした。
①CBZ単剤またはCBZとPHTを併用していた、②4週間以上処方変更がなかった、③服薬が正しく守られていた、④採血が朝の服用後1～4時間以内に行われた。

採血後の検体処理法、CBZ、CBZ-epoxide、およびCBZ-diol濃度の測定法は、第3章と同様である。

全ての値は平均値とその標準偏差で示し、2群間比較の有意差検定には student-t test を用いて統計処理を行い、危険率が5%未満の場合 ($p < 0.05$) を有意な差とした。

【結果】

①. 患者背景

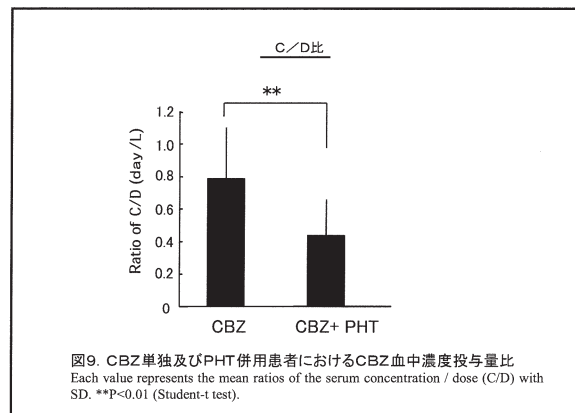
対象患者はCBZ単剤服用群47名、CBZ+PHT群29名であった。CBZ+PHT群の年齢 ($p < 0.05$) と体重 ($p < 0.01$) は、CBZ単剤群にくらべ有意に高かったが、血清中CBZ濃度は各群間に有意な差はなかった (表3)。

②. CBZ血中濃度投与量比に及ぼすPHT併用の影響

図9に両群のCBZのC/D比について示した。CBZ単剤群に比べ、CBZ+PHT群は、C/D比が有意 ($p < 0.01$) に減少した。

	CBZ (n = 47)	CBZ+PHT (n = 29)
Age	14.3 ± 7.9	21.2 ± 11.1**
Weight (kg)	40.0 ± 16.8	52.4 ± 19.8*
CBZ serum con. ($\mu\text{g/ml}$)	7.1 ± 1.9	6.2 ± 2.5
PHT serum con. ($\mu\text{g/ml}$)	—	8.8 ± 5.0

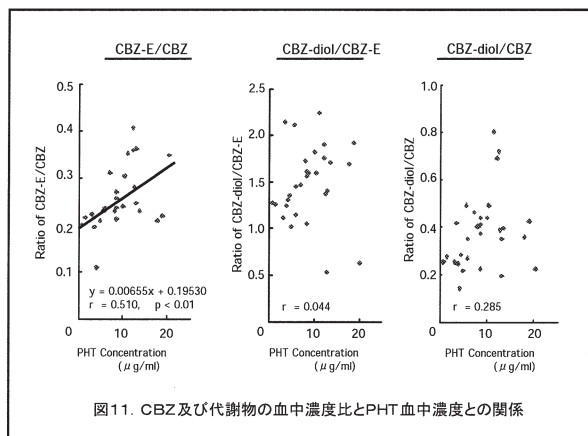
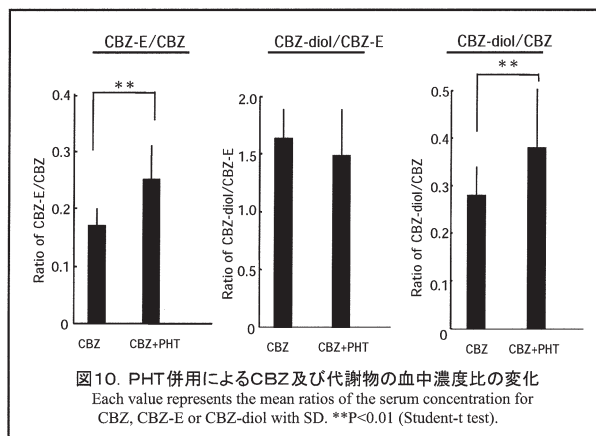
Each value represents the mean ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



③. CBZと代謝物の血中濃度比に及ぼすPHT併用の影響

次に図10に両群間におけるCBZ-epoxide/CBZ、CBZ-diol/CBZ-epoxideおよびCBZ-diol/CBZ比について示した。CBZ-epoxide/CBZ比は、CBZ単剤群に比べ、CBZ+PHT群で有意 ($p < 0.01$) に増加したが、CBZ-diol/CBZ-epoxide比においては、有意な差はなかった。またCBZ-diol/CBZは、有意 ($p < 0.01$) に増加した。さらに図11にCBZ-epoxide/CBZ、CBZ-diol/CBZ-epoxideおよびCBZ-diol/CBZ比とPHTの血清中濃度との関係について解

析した結果を示す。CBZ-epoxide/CBZ比は、PHTの血清中濃度依存的に増加し、その一次回帰直線には有意な正の相関 ($p < 0.01$, $r = 0.510$) が認められた。しかし、CBZ-diol/CBZ-epoxide およびCBZ-diol/CBZ比とPHTの血清中濃度には相関は認められなかった。



【考察】

抗てんかん薬の薬物血中濃度モニタリングは、てんかん発作のコントロールや薬物の副作用および相互作用の評価に重要な役割を果たしている。CBZの薬物体内動態における最も重要な相互作用は、その代謝酵素誘導や阻害に関するものである³⁾。CBZとPHT併用においては、CBZ単独投与群に比べ、著しくCBZのC/D比が低い値を示した。ヒトにおいてCBZの重要な代謝経路は、CBZからエポキシド化によるCBZ-epoxideへ、続いてCBZ-epoxideの水酸化によるCBZ-diolへという経路であるが、CBZ-diol濃度はCBZ濃度に比べ1日を通して一定の濃度を示すため、CBZの生物学的利用率の指標¹⁹⁾ともなっている。以上の結果からPHTはCBZをエポキシド体に代謝するCYP3A4の誘導により、CBZからCBZ-diolへの代謝能を促進させることが示唆された。

Rivaら²¹⁾は、CBZ-epoxide/CBZの比率が高年齢層より低年齢の小児で高かったことを報告している。これはCBZからCBZ-epoxideへの代謝能が低年齢において高いことを示唆する結果である。本研究において、CBZ+PHT群の年齢がCBZ単独群より有意に高かったが、CBZ-epoxide/CBZの比率は低年齢のCBZ単独群よりも高年齢のCBZ+PHT群が有意に高いという結果が得られた。したがって本研究において、年齢の差によるCBZ-epoxide/CBZ比率への影響は少ないと推察される。これらの結果によりCBZとPHTの併用はCBZ-epoxide濃度を上昇させることが明らかになったが、さらに薬物相互作用を明確にするためには年齢をマッチングしたさらなる研究が必要と考えられた。

Jiaoらは定常状態におけるCBZやCBZ-epoxideのクリアランスの母集団解析を行い、PHTはCBZ-epoxideの消失に影響を及ぼすことなくCBZ-epoxide濃度を上昇させることを報告している⁷⁾。また、CBZの消失半減期は10-25時間であるのに対し¹⁵⁾、CBZ-epoxideの消失半減期は約6時間と短いことが報告されている¹⁶⁾。我々の結果でもPHTとCBZの併用はCBZ-epoxide/CBZ比を上昇させたが、CBZ-diol/CBZ-epoxide比には影響を及ぼさなかった。加えて、CBZ-epoxide/CBZ比はPHT血清中濃度依存的に上昇した。これらの知見や結果を総合すると、PHTはCYP3A4の誘導することにより血清CBZ-epoxide濃度を上昇させるが、CBZ-epoxideのクリアランスに影響を及ぼさないことが示唆された。

【総括】

本研究では、安全域の狭い抗てんかん薬に注目し、薬物血中濃度を指標として薬物動態学的相互作用の視点を加え、抗てんかん薬の適正使用について臨床薬学ならびに薬物動態学的観点から研究を行った。

第1章では抗てんかん薬併用の現状を調査し、特に抗てんかん薬使用頻度の高い小児科及び脳神経外科における併用の問題点について考察した。

てんかん発作の約80%は単剤治療で抑制されるとされるが、今回の調査症例605名中、34.5%の患者が抗てんかん薬の併用療法を受けていた。併用におけるエビデンスレベルの低いもの、また不明のものも存在するなかで、医師による経験的薬物療法が行われていることが推察された。抗てんかん薬の併用療法には、薬物血中濃度測定や薬物動態解析を行い抗てんかん薬の更なる適正使用が実施されることが望まれる。

第2章では、TDMの視点から抗てんかん薬の適正使用を評価することを目的に、抗てんかん薬血中濃度測定および薬血中濃度解析の現状を調査した。

多くの抗てんかん薬は、併用によりその血中濃度を低下させることが示されており、薬物相互作用によるもの、また不良な服薬コンプライアンス、さらにはてんかんの改善に伴う抗てんかん薬の減量も考えられるため、血中濃度が有効域に達していない場合には、患者の臨床状況や服薬状況の確認を行なって総合的に判断することが重要となる。また、抗てんかん薬の中でCBZとVPAの中毒域の比率は他の抗てんかん薬と比較して低い値を示し、さらに、有効域に達しない比率も低く、TDMの観点から薬物投与設計が適正に行われていることが多いことが推察された。しかしながら、CBZとVPAの併用した場合に、それぞれの抗てんかん薬の血中濃度は安全域にあるにも関わらず、眠気やふらつきなどの副作用が発現する場合があります、CBZの活性代謝物が関与した薬物相互作用が推察されている。

第3章では、VPAとCBZについて代謝物を含めた薬物相互作用に注目し、活性代謝物のCBZ-epoxideと血清中最終代謝物のCBZ-diolへの影響を検討した。特に、小児てんかん患者の成長に伴うCBZ代謝能の変化とVPA併用の影響について詳細に検討した。

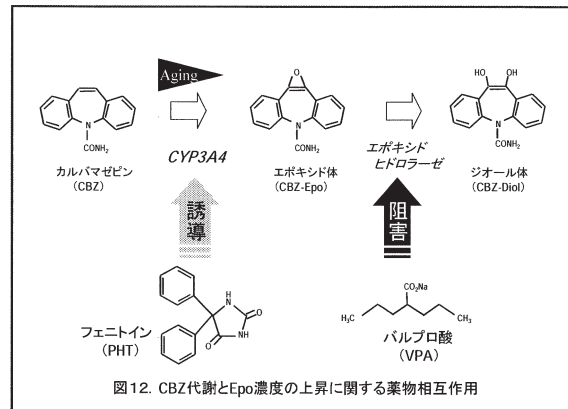
VPAはエポキシド水解酵素を血中濃度依存的に阻害して、血中CBZ-epoxide濃度を上昇することが確認された。一方、年齢と血中VPA濃度を考慮したCBZ-epoxide/CBZ比の重回帰式に有意な相関が認められ、CBZからCBZ-epoxideへの代謝能が低年齢ほど高いため、エポキシド水解酵素阻害作用を有するVPAが併用された場合には、低年齢で血中VPA濃度が高いほど血中CBZ-epoxide濃度が上昇することが明らかとなった。CBZとVPAを併用しそれぞれの薬剤の血中濃度は治療域内であるにもかかわらず副作用が発現した場合には、血中CBZ-epoxide濃度の確認が重要となることが明らかになった。

第4章では、日本人のてんかん患者におけるPHT併用による血清CBZ、CBZ-epoxideやCBZ-diolへの影響を検討した。

PHTはCYP3A4を誘導することにより血中濃度依存的に血清CBZ-epoxide濃度を上昇させるがCBZ-epoxideのクリアランスに影響を及ぼさないことが示唆された。したがってCBZとPHTが

同時に投与された場合、特に副作用発現時においてCBZ-epoxide 濃度の確認が重要となると考えられた。

第3章と第4章の研究をまとめると、PHTはCYP3A4を誘導することにより、CBZからCBZ-epoxideへの代謝を促進し、CBZ-epoxide/CBZ比およびCBZ-diol/CBZ比を増加させることが確認された。またVPAは、エポキシドヒドロラーゼ阻害作用により、CBZ-epoxideからCBZ-diolへの代謝を低下させ、CBZ-epoxide/CBZ比の増加とCBZ-diol/CBZ-epoxide比の減少を起こすことが確認された。本研究において



CBZやその代謝物の血清中濃度、濃度比、C/D比などを解析することで、CBZとPHTまたはVPA併用に伴う薬物相互作用の機序の違いが明らかとなった(図12)。

本研究ではCBZを中心にVPA又はPHTが併用された際のCBZ代謝に及ぼす影響を検討し、CBZ活性代謝物のCBZ-epoxideが小児の発達やCYP3A4の誘導によって影響を受けるエビデンスが、日本人のてんかん患者から構築することが出来た。今後、抗てんかん薬適正使用のためには、更なる種々の相互作用に関する研究が必要となると考えられる。

引用文献

- (1) Reynolds EH, Shorvon SD: Monotherapy or Polytherapy for epilepsy? *Epilepsia*, 22: 1-10, 1981
- (2) 三浦寿男, 小児難病医療の最先端: てんかんの薬物治療 小児科診療, 51, 705-712 (1998)
- (3) Bertilsson L, Tomson T: Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide, *Clin Pharmacokinet* 11: 177-198. 1986.
- (4) Spina E, Pisani F, Perucca E: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. *Clin Pharmacokinet* 31: 198-214. 1996.
- (5) Rambeck B, Salke-Treumann A, May T, Boenigk HE: Valproic acid-induced carbamazepine-10,11-epoxide toxicity in children and adolescents. *Eur Neurol* 30: 79-83. 1990.
- (6) Schoeman JF, Elyas AA, Brett EM, Lascelles PT: Correlation between plasma carbamazepine-10,11-epoxide concentration and drug side-effect in children with epilepsy. *Develop Med Child Neurol* 26: 756-764. 1984.
- (7) Jiao Z, Shi XJ, Zhao ZG, Zhong MK: Population pharmacokinetic modeling of steady state clearance of carbamazepine and its-epoxide metabolite from sparse routine clinical data. *J Clin Pharm Ther* 29: 247-256. 2004.
- (8) Liu H, Delgado MR: The influence of polytherapy on the relationships between serum carbamazepine and its metabolites in epileptic children. *Epilepsy Res* 17: 257-269. 1993.
- (9) 三浦寿男, 小児患者における薬物動態モニタリング, 月刊薬事, 34, 943-950 (1992).
- (10) Liu H, Delgado MR, Browne R: Interaction of Valproic acid with carbamazepine and its metabolites: concentrations, concentration ratios, and level/dose ratios in epileptic children. *Clin Neuropharmacol* 18: 1-12.

1995.

- (11) Potter J, Connelly A : Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 20:652-657. 1998
- (12) 鬼嶋みゆき, 矢尾和久, 安原加奈子, 末丸克矢, 古野勝志, 大石了三, 五味田裕, 太田原俊輔, 血清中カルバマゼピン濃度に及ぼすフェニトインおよびバルプロ酸併用の影響, *岡山医誌*, 106: 757-762.1994
- (13) 山内俊雄, バルプロ酸ナトリウムの副作用について: 相互作用, 協和発酵, 200-226 (2007).
- (14) 鈴木彰人, 湯川栄二, 大坪健司, 家入一郎, 手嶋大輔, 樋口駿, 青山敏信, 小児におけるカルバマゼピンおよびバルプロ酸の血中濃度-L/D 比と年齢の関係および併用薬による影響-L/D 比と年齢の関係および併用薬による影響, *病院薬学*, 17, 26-33 (1991).
- (15) 大塚頌子, TDM のトピックス: 抗てんかん薬, 月刊薬事, 42, 607-610 (2000).
- (16) F. Pisani, M. Caputo, A. Fazio, G. Oteri, M. Russo, E. Spina, E. Perucca, L. Bertilsson, Interaction of carbamazepine-10,11-epoxide, an active metabolite of carbamazepine, with valproate: a pharmacokinetic study, *Epilepsia*, 31, 339-342 (1990).
- (17) 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押渉, 片桐智也, 武井研二, 小児ならびに思春期年齢患者におけるカルバマゼピンならびにカルバマゼピン-10, 11-エポキシサイトの遊離型血中濃度に関する研究: 第2編-カルバマゼピン-10, 11-エポキシサイト/カルバマゼピンの血中濃度の比率に関する検討, *日本小児科学雑誌*井, 102, 1073-1078 (1998).
- (18) D.A. Svinarov, C.E. Pippenger, Valproic acid-carbamazepine interaction: Is valproic acid a selective inhibitor of-epoxide hydrolase?, *Ther. Drug Monit.*, 17, 217-220 (1995).
- (19) Rambeck B, May T, Juergens U : Serum concentrations of carbamazepine and its-epoxide and diol metabolites in epileptic patients. *Ther Drug Monit* 9: 298-303. 1987.
- (20) Liu H, Delgado MR : Interaction of Phenobarbital and phenytoin with carbamazepine and its metabolites: concentrations, concentration ratios, and level/dose ratios in epileptic children. *Epilepsia* 36: 249-254. 1995.
- (21) R. Rivia, M. Contin, F. Albani, E. Perucca, G. Lamontanara, A. Baruzzi, Free and total serum concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in infancy and childhood, *Epilepsia*, 26, 320-322 (1985).

謝辞

本論文の作成に際し、終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました愛媛大学大学院医学研究科 荒木博陽教授、前愛媛大学医学部 福田保教授ならびに愛媛大学大学院医学研究科末丸克矢准教授に深甚なる謝辞を表します。また本論文を査読していただき、種々有益なるご意見とご高閲を賜りました福岡大学薬学部薬学疾患管理学 片岡泰文教授、副査の実務薬剤学 二神幸次郎教授、薬学疾患管理学 首藤英樹准教授、山内淳史准教授に深謝いたします。

さらに、本研究へのご助言をいただきご指導いただきました、就実大学薬学部 五味田裕教授、岡山大学医学部歯学部附属病院小児神経科 大塚頌子教授、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 北村佳久准教授に深く感謝いたしますとともに、研究にご協力いただきました愛媛大学医学部附属病院薬剤部 田中亮裕氏に感謝いたします。

また、本研究の機会を与えていただきました、松山市民病院 宮田信熙院長に感謝いたしますと同時に、私を支えて下さいました松山市民病院薬局一同の皆様心より感謝いたします。