

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：83801

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16068

研究課題名(和文) 小児難治性てんかんに対する薬物治療の最適化

研究課題名(英文) Establishment of pharmacotherapy in pediatric patients with refractory epilepsy

研究代表者

山本 吉章 (Yoshiaki, Yamamoto)

独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：60596245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ルフィナミドとレベチラセタムの薬物動態解析を行い、治療濃度域を明らかにした。ルフィナミドの血中濃度はフェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールの併用により43.4%、13.2%、30.3%減少した。一方、バルプロ酸の併用によってルフィナミド濃度は有意に上昇した。本剤の有効血中濃度範囲は13-27 μ /mLで濃度が20 μ /mLを超えると有害事象の発生率が8.6倍上昇した。一方、幼児のレベチラセタムクリアランスは最も高く、成長に伴い低下した。さらに慢性腎臓病を合併した小児と青年のレベチラセタム濃度はそれぞれ6.9%、39.3%上昇した。本剤の濃度範囲は11-32 μ g/mLであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん患者の約60%は15歳以前に発病し、0～1歳の発病率が最も高い。小児期発症のてんかんの中には、レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群など乳幼児期にてんかん性脳症を生じて重度の脳機能障害を来す稀少難治てんかんも含まれる。本研究は、大規模な症例集積によりルフィナミドおよびレベチラセタムの薬物動態を解明し、最適血中濃度域を同定した。今後ペランパネル、ラコサミドに関してもエビデンス蓄積し、国内外の小児てんかん患者の予後改善、QOL向上に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated the pharmacokinetics, safety and therapeutic concentration ranges of rufinamide and levetiracetam. Rufinamide exhibited linear pharmacokinetics. Use of phenytoin, carbamazepine, and phenobarbital reduced rufinamide concentrations by 43.4%, 13.2%, and 30.3%, respectively. By contrast, concomitant use of valproate significantly elevated rufinamide concentrations. The therapeutic concentration range was 13 to 27 μ g/mL. When patients had a concentration greater than 20 μ g/mL, the incidence risk of adverse events increased by 8.6-fold. In contrast, levetiracetam pharmacokinetics are significantly different between infant and preschool children. Preschool children had the highest levetiracetam clearance and tended to show a decrease in the ratio from age 2 to 5 years. The mean concentration was 26.9%, and 39.3% higher in primary school children and adolescents with chronic kidney disease. The therapeutic concentration range was 11 to 32 μ g/mL.

研究分野：医療薬学

キーワード：てんかん 薬物動態 有害事象 血中濃度モニタリング

1. 研究開始当初の背景

てんかんは脳の慢性疾患と定義されており、我が国のてんかん患者数は推定 100 万人とされている。てんかん患者の約 60% は 15 歳以前に発病し、0~1 歳の発病率が最も高い。小児期発症のてんかんの中には、ウエスト症候群に加え、レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群など乳幼児期にてんかん性脳症を生じて重度の脳機能障害を来す稀少難治てんかんも含まれる。しかしながら、大半の抗てんかん発作薬は、これら稀少てんかんおよび 4 歳未満の小児に対する使用経験が乏しく、安全性と有効性は確立されていないのが現状である。一般的に小児患者は、生体機能が年齢とともに大きく変化するため、各年齢における薬物動態の特徴に基づいた投与設計が必要となる。特に抗てんかん発作薬を代謝する薬物代謝酵素の発現は成長によって変化することが知られている。

従来用いられてきた抗てんかん発作薬(旧世代抗てんかん発作薬)は、治療域と毒性発現域が近いため定期的な血中濃度モニタリング(TDM)が必要である。一方、2006 年以降に登場した新世代抗てんかん発作薬の薬効は、中毒域がなく TDM の有効性は確立されていない(図 1)。しかしながら、小児領域における新世代抗てんかん発作薬の TDM のニーズは年々高まっており、測定件数は旧世代抗てんかん発作薬に並ぶほど増加している(図 2)。また、この中で 4 歳未満の TDM の実施件数は全体の 20~35% を占める。しかしながら、これらの年齢層、稀少てんかんを対象とした薬物動態に関する研究は少なく、治療濃度や副作用を発現する濃度は明らかでない。

本研究は、大規模な症例集積により臨床情報の質を高めより効果的な血中濃度モニタリング法を構築する。稀少てんかんを含め、小児の薬物治療に関するエビデンスを発信することにより、国内外の小児てんかん患者の予後改善、QOL 向上に貢献できると考える。

| | |
|--|--|
| 1916年: フェノバルビタール 1940年: フェニトイン 1966年: カルバマゼピン 1975年: バルプロ酸 1989年: ソニサミド 2000年: クロバザム | 旧世代抗てんかん発作薬 一定の濃度を超えると中毒 症状を呈するためTDMを行 う必要がある |
| 2006年: ガバペンチン 2007年: トピラマート 2008年: ラモトリギン 2010年: レベチラセタム 2012年: スチリベントール 2013年: ルフィナミド 2016年: ペランパネル、ラコサミド | 新世代抗てんかん発作薬 中毒域がないため、TDMの 有用性は確立されていない |

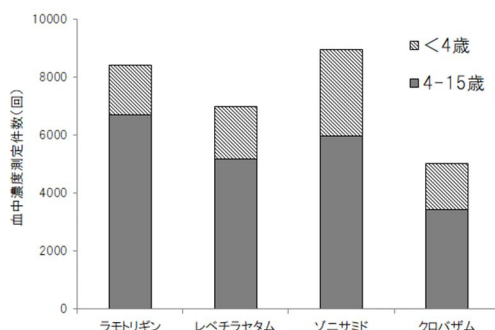


図 1 日本で使用可能な抗てんかん発作薬

図 2 主な抗てんかん発作薬の血中濃度測定件数 (2018年1月~2019年9月)

2. 研究の目的

小児てんかん患者を対象とし、血中濃度モニタリングを基盤とした抗てんかん発作薬の薬物動態・薬効解析を行った。特に、使用経験が少なく臨床情報が不十分な稀少てんかん、4 歳未満の小児てんかんに着目し、薬物治療法の最適化を目的とした。新世代抗てんかん発作薬のレベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド、稀少抗てんかん発作薬であるルフィナミドを研究対象薬とした。

3. 研究の方法

2013 年から 2020 年までに静岡てんかん・神経医療センターでルフィナミドを服用したレノックス・ガストー症候群を主とする難治てんかん患者 178 名から 1,531 ポイントの血清中濃度を測定した。続いて血中濃度投与量比(血中濃度を体重当たりの投与量で除した指標: CD 比)を算出してルフィナミドの体内動態に与える影響を検討した。さらに投与開始後の有効性と安全性をカルテ診療録から調査し(平均観察日数: 1073 ± 846 日)、有効性および有害事象と血中濃度の関連を調査した。なお、研究は静岡てんかん神経医療センター倫理委員会承認の上実施した。

2011 年から 2020 年までにレベチラセタムを服用した小児患者 1,398 名(0 歳~15 歳)から 2,413 ポイントの血清中濃度を測定して解析対象とした。対象患者を乳児(<1 歳)、幼児(1-5 歳)、小児(6-11 歳)および青年(12-15 歳)の 4 群に分け、血清中レベチラセタム CD 比を算出して体内動態に与える因子を抽出した。

さらに 2016 年から 2022 年までにペランパネル服用中の小児患者 359 名およびラコサミド服用中の患者 293 名からそれぞれ 2104、1060 ポイントの血中濃度を測定した。これら患者の発

作改善率と有害事象の発現状況を調査した。

4. 研究成果

レベチラセタムの平均 CD 比は青年群で最も高かった (ANOVA, $p < 0.001$)。さらに青年群は、幼児群および小児群と比較し CD 比は、それぞれ 22.5%、15.7% 高値を示した (Scheffé test, $p < 0.001$)。一方、幼児の CD 比は最も低値で、うち 2 歳が最も低く年齢が増加するにつれて CD 比は上昇した。酵素誘導作用を有する抗てんかん発作薬 (フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール) の併用により、乳児、幼児、小児、青年の CD 比はそれぞれ 6.1%、12.2%、5.9%、9.4% 低下した。さらに小児慢性腎臓病 (CKD) を合併した幼児、小児、青年は、CKD 非合併群と比較し平均 CD 比が 2.7%、26.9%、39.3% 上昇した。また、レベチラセタム長期治療中の患者の治療濃度範囲は 11-32 $\mu\text{g/mL}$ であった。レベチラセタムの薬物動態は、乳児から 5 歳まで成長に伴い大きく変動するため、血中濃度モニタリングが有用である。一方、CKD を合併した小児患者は、糸球体濾過率およびレベチラセタムの血中濃度を定期的に測定する必要がある。

ルフィナミドは、投与量 50-3200mg/日の範囲で線形の薬物動態を示した。フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールの併用によりルフィナミドの血清中濃度はそれぞれ 43.4%、13.2%、30.3% 減少した。一方、バルプロ酸の併用によってルフィナミド濃度は有意に上昇した。発作頻度が 50% 以上減少した患者は 41 名 (23.0%) で、これら患者群の有効血中濃度の中央値 (四分位範囲) は、20.6 $\mu\text{g/mL}$ (13.3-27.0 $\mu\text{g/mL}$) であった。発作の種類別に有効血中濃度を比較したが有意差は認められなかった。しかし、強直/脱力発作を有する患者群のルフィナミド有効血中濃度は、ミオクロニー発作、焦点発作、スパズム、欠神発作と比較し高値を示した。主な有害事象は、傾眠、胃腸障害、めまい、易刺激性で 64 名の患者 (35.8%) に認められた。条件付きロジスティック回帰分析によりルフィナミドの血清中濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ を超えると発生率が 8.6 倍上昇することが明らかとなった。ルフィナミドの血中濃度モニタリングは、併用抗てんかん発作薬の薬物相互作用を推定する上で有用である。強直/脱力発作をコントロールするためには目標濃度をより高く設定する必要がある。しかし、血中濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ を超えると有害事象の発生率が上昇するため、血中濃度を慎重にモニタリングする必要がある。

今後、ペランパネルおよびラコサミドの血中濃度測定データに関しては、薬物動態解析と薬効解析が終了後、論文化する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|--------------------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Inoue Yushi, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 Publish Ahead of Print |
| 2. 論文標題 Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000977 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Fukushima Yutaro, Yamamoto Yoshiaki, Yamazaki Etsuko, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 88 |
| 2. 論文標題 Change in the pharmacokinetics of lacosamide before, during, and after pregnancy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Seizure | 6. 最初と最後の頁 12 ~ 14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2021.03.011 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Shiratani Yuka, Asai Shoko, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 124 |
| 2. 論文標題 Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Epilepsy Behavior | 6. 最初と最後の頁 108356 ~ 108356 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2021.108356 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 山本吉章, | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 新世代抗てんかん薬の相互作用解析と最適血中濃度の探索 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 薬学研究の進歩 | 6. 最初と最後の頁 113-120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Takahashi Yukitoshi, Ikeda Hiroko, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Inoue Yushi | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Impact of CYP2C19 Phenotypes on Clinical Efficacy of Stiripentol in Japanese Patients With Dravet Syndrome | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring | 6. 最初と最後の頁 302 ~ 308 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000676 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Murugesu Sumitha, Okayama Kiminobu, Yamamoto Yoshiaki, Terada Kiyohito, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Changes in serum perampanel concentration profile after discontinuation of carbamazepine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Epileptic Disorders | 6. 最初と最後の頁 455 ~ 461 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/epd.2020.1182 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Terada Kiyohito, Araki Yasukiyo, Fukushima Yutaro, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients With Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring | 6. 最初と最後の頁 754 ~ 759 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000764 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Shiratani Yuka, Asai Shoko, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Seizure | 6. 最初と最後の頁 181 ~ 186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2020.10.017 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 山本吉章 | 4. 巻 72 |
| 2. 論文標題 Evidence Update 2021 エキスパートが注目する最新エビデンスをアップデート！抗てんかん薬 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 薬局 | 6. 最初と最後の頁 105～107 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 山本吉章 | 4. 巻 71 |
| 2. 論文標題 肝障害を合併する患者の薬物療法マネジメント てんかん | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 薬局 | 6. 最初と最後の頁 85～89 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Yoshiaki, Ohta Akiko, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Brain and Development | 6. 最初と最後の頁 285～292 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2023.01.007 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本吉章、今井克美、高橋幸利 |
| 2. 発表標題 CYP2C9およびCYP2C19の遺伝子多型測定を基盤としたてんかん個別化薬物療法の取り組み |
| 3. 学会等名 第9回全国てんかんセンター協議会学総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 福島 悠太郎, 山本 吉章, 賀川 義之. |
| 2. 発表標題 難治てんかん患者とポリファーマシー -抗てんかん薬の酵素誘導が抗精神病薬に与える影響 |
| 3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |