

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 17 日現在

機関番号：83801

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860123

研究課題名(和文) 難治てんかん患者を対象とした新世代抗てんかん薬の有効血中濃度の探索と薬物動態解析

研究課題名(英文) Pharmacokinetics and clinical effectiveness of new antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy

研究代表者

山本 吉章 (Yamamoto, Yoshiaki)

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) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、新世代抗てんかん薬の薬物動態に影響を与える因子を同定するとともに、有効血中濃度範囲の探索を行った。ラモトリギン血漿中濃度と1,653サンプルとトピラマート血漿中濃度1,217サンプルを測定して解析対象とした。薬物動態の指標として血漿中濃度投与量比を用いた。ラモトリギンとトピラマートの血中濃度は薬物代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬(フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン)の併用により大きく低下し、濃度低下が有効性に影響を与えることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：This study identified factors affecting the pharmacokinetics of new antiepileptic drugs (AEDs) and evaluated the therapeutic concentration range of AEDs. We analyzed 1,653 plasma concentrations of lamotrigine and 1,217 plasma concentrations of topiramate. The concentration to dose ratio as the plasma concentration divided by the weight-adjusted dose was used as a pharmacokinetic parameter. Concomitant use of hepatic enzyme inducers (phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine) markedly reduced the plasma concentrations and can could impair decrease its antiepileptic effect.

研究分野：医療薬学

キーワード：てんかん 薬物相互作用 血中濃度モニタリング

1. 研究開始当初の背景

一般的に抗てんかん薬の反応性は良好であるが、患者の約3割は十分な量の抗てんかん薬を用いても発作が寛解しない、または再発を繰り返す薬剤抵抗性の難治てんかんで、抗てんかん薬の多剤併用が必要となる場合が多い。しかしながら、抗てんかん薬の多剤併用は、相互作用や副作用の発生頻度が増加するため安全性の確保が重要である。従来から用いられていた抗てんかん薬(旧世代抗てんかん薬)の中でフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンは cytochrome P450 (CYP) や UDP-glucuronosyltransferase (UGT) の誘導剤、バルプロ酸(VPA)は UGT の阻害剤であり、薬物相互作用を生じる要因となる。

てんかんの薬物治療は2005年までこれら旧世代抗てんかん薬が主体であった。しかし、2006年にガバペンチンが販売されて以来、2007年にトピラマート、2008年にラモトリギン、2010年にレベチラセタムと新世代抗てんかん薬が次々に販売となった。

新世代抗てんかん薬の適応は既存の抗てんかん薬で発作が寛解しない患者に対する併用療法に限定されており、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸など旧世代の抗てんかん薬と併用される頻度が高く、このため薬物相互作用が問題となることがある。また、新世代抗てんかん薬の血中濃度測定は保険適応であるものの、有効血中濃度について明確な指標はない。

2. 研究の目的

本研究は新世代抗てんかん薬の薬物動態に影響を与える患者因子および併用抗てんかん薬を探索すると同時に、難治てんかん患者における新世代抗てんかん薬の有効血中濃度領域を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) ラモトリギンの血中濃度解析

静岡てんかん・神経医療センターで2009年6月から2014年4月までにラモトリギンを服用した小児てんかん患者709名(0歳6ヶ月~16歳を対象とした。ラモトリギンの血漿中濃度測定は既報と同様の手法で行い、1653サンプルを解析対象とした。血漿中濃度投与量比(CD比($\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg})$))を算出して影響因子を探索した。なお、本研究は静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会承認を得て実施した。

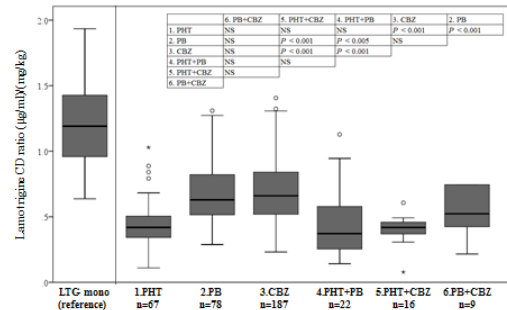
2) トピラマートの血中濃度解析

難治てんかん患者610名より1217サンプルを得て、解析対象とした。対象患者のうち、トピラマートの有効性が認められ2年以上治療を継続して患者276名を抽出し、有効血中濃度を調査した。続いて2011年1

月から2011年12月までにトピラマートの治療が開始された239名のてんかん患者を後ろ向きに調査して、血中濃度が治療継続率に与える影響を検討した。

4. 研究成果

1) ラモトリギンの血中濃度解析



PHT; フェニトイン, PB; フェノバルビタール, CBZ; カルバマゼピン

図は誘導剤の組み合わせごとにCD比を比較したものである。ラモトリギン単剤服用患者のCD比の中央値は1.19 $\mu\text{g/mL}/\text{mg/kg}$ であった。ラモトリギンにフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンを併用した際のCD比の中央値はそれぞれ0.42, 0.63, 0.66と大きく低下した。誘導剤3剤を比較するとフェニトインはフェノバルビタールやカルバマゼピンと比較して有意にラモトリギンのCD比を減少させた($P < 0.005$, $P < 0.001$)。なお、フェニトインにフェノバルビタールまたはカルバマゼピンを組み合わせた場合のCD比の中央値はそれぞれ0.60, 0.61であり、PHTに他の誘導剤を併用しても酵素誘導の相加相乗作用は認められなかった。

$$\text{CD ratio} = e^{(-0.23 + 0.08 \times (\text{female}) + 0.01 \times (\text{body weight}) + 0.26 \times (\text{infant}) + \text{VPA concentration}^* - 0.98 \times (\text{PHT or PHT+PB and/or CBZ}) - 0.53 \times (\text{PB and/or CBZ}) - 0.29 \times (\text{エトサクシミド}) - 0.10 \times (\text{topiramate}) - 0.23 \times (\text{rufinamide}))}$$

*VPA concentration; $<40 \mu\text{g/mL}=0.66$, ≥ 40 and $<80 \mu\text{g/mL}=0.84$, or $\geq 80 \mu\text{g/mL}=0.99$

なお、図に示していないが、VPA服用患者が誘導剤を併用した際もPHTはLTCのCD比を最も強く低下させた。

これまでに誘導剤を組み合わせることによって、クリアランスが上昇する母集団解析モデルが報告されている(25)。しかし、本研究結果によるとPHTに他の誘導剤を併用してもUGTの誘導能の相加効果は認められず、CLBの相互作用解析の結果と同様

であった。さらに本研究は対象患者を 1-5 歳, 6-11 歳, 12-16 歳に分けて誘導剤の影響を検討したが, CD 比の低下率は同程度で, いずれの年齢群も差は認められなかった 17) .LTG の添付文書には PHT ,PB ,CBZ が「酵素誘導作用を有する抗てんかん薬」として同列に扱われているが, これら抗てんかん薬の酵素誘導能は大きく異なることが明らかとなった。LTG は治療濃度域が広く血中濃度モニタリングの有用性について明確な結論が得られてない。しかし, 難治てんかんを対象とした場合, 10 μ g/mL 以上で発作抑制効果が得られる症例が認められるが, 15 μ g/mL を超えると副作用頻度も増加する。LTG の血中濃度は併用抗てんかん薬の影響を強く受けるため, 多剤併用を余儀なくされる難治てんかん患者に対しては, LTG の血中濃度モニタリングが有用と考える。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y: Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: Influence of concomitant antiepileptic drugs Ther Drug Monit. in press, 2017. 査読有

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Effect of CYP Inducers/Inhibitors on Topiramate Concentration: Clinical Value of Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit. 39, 55-61, 2017. 査読有

Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y, Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. Epilepsy Res. 127, 101-106, 2016. 査読有

Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi T, Umemura A, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsuji D, Itoh K. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol. 72, 555-562, 2016. 査読有

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Kagawa Y, Inoue Y. Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: expansion of new antiepileptic drugs reduces the risk of hyperammonemia. Eur J Clin Pharmacol. 71, 1517-24, 2015. 査読有

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Influence of uridine diphosphate

glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy. Drug Metab Pharmacokinet. 30, 214-220, 2015. 査読有

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, Yamaguchi T, Nasu H, Ohtani H, Shigematsu H, Kagawa Y, Inoue Y, Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. Ther Drug Monit. 37, 229-235, 2015. 査読有

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y. Interaction between sulthiame and clobazam: Sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19. Epilepsy Behav. 14, 124-126, 2014. 査読有

Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy. Eur J Clin Pharmacol. 70, 1203-1210, 2014. 査読有
山本吉章, 難治てんかん患者を対象とした抗てんかん薬の薬物相互作用解析: 酵素誘導能を有する抗てんかん薬が与える影響, 医療薬学, 42, 389-399, 2016. 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue: Inhibitory effect of stiripentol on pharmacokinetics of clobazam in patients with Dravet syndrome, 70th American Epilepsy Society Annual Meeting, 2016, Houston

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Kiyohito Terada, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue: Use of antiepileptic drugs and risk of dyslipidemia: a large-scale cross-sectional study 11th Asia Oceania Epilepsy Congress, 2016, Hong Kong

Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue: Therapeutic monitoring for topiramate in patients with refractory epilepsy, 第 50 回日本てんかん学会学術集会, 2016. 静岡.

山本吉章, 臨床で問題となる抗てんかん薬の相互作用, 医療薬学フォーラム, 2016, 大津

山本吉章, 難治てんかん患者を対象と

した抗てんかん薬の薬物相互作用解析,
日本医療薬学会 25 年会, 2015, 横浜
Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi,
Katsumi Imai, Yushi Inoue, Yoshiyuki
Kagawa, Therapeutic drug monitoring for
lamotrigine in pediatric epilepsy patients:
12th Congress of the European
Association for Clinical Pharmacology
and Therapeutics, 2015, Madrid, Spain
山本吉章, 中井正彦, 高橋昌明, 今井
克美, 高橋幸利, 賀川義之, 小児てん
かん患者を対象としたラモトリギンの
相互作用解析, 第24回日本医療薬学会
年会, 2014, 名古屋.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

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・その他の部局・その他
山本 吉章 (Yoshiaki Yamamoto)

研究者番号 : 60596245