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

山本吉章^{*1}

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 治験管理室¹

Interactions between Antiepileptic Drugs in Patients with Refractory Epilepsy: Effects of Enzyme Inducing Antiepileptic Drugs

Yoshiaki Yamamoto^{*1}

Department of Clinical Research, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders¹

〔 Received January 19, 2016
Accepted February 25, 2016 〕

The purpose of this study was to evaluate interactions between antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy. Firstly, to compare the extent of enzyme induction among hepatic enzyme inducers (phenytoin (PHT), phenobarbital (PB), and carbamazepine (CBZ)), we analyzed the effects of these drugs on the pharmacokinetics of clobazam (CLB) and lamotrigine (LTG). Patients using PHT had significantly lower concentration /dose ratios of CLB and LTG than patients using PB or CBZ. However, an additive inducing effect was not observed when PHT was combined with CBZ and/or PB. Secondly, we retrospectively analyzed 2,724 adult patients and 1,826 pediatric patients treated with valproic acid (VPA) to evaluate whether drug interactions affected the incidence of hyperammonemia. We found that the plasma ammonia level increased markedly in a VPA dose-dependent manner. It was significantly elevated in patients who also used hepatic enzyme inducers, and concomitant administration of PHT was associated with the highest risk of hyperammonemia. Thus, PHT strongly induced CYPs and UGTs, and concomitant administration of PHT accelerated VPA metabolism, resulting in an increase of the ammonia level. These findings could be useful for predicting and minimizing drug interactions in patients receiving polypharmacy with antiepileptic drugs.

Key words — antiepileptic drug, hepatic enzyme inducer, drug interaction, pharmacoepidemiology, pharmacovigilance

緒 言

てんかんの発作治療の主体は薬物療法であり、全般発作にはバルプロ酸（VPA）、部分発作にはカルバマゼピン（CBZ）が第一選択薬として使用される。一般的にてんかん患者の約7割は抗てんかん薬の治療によって発作が抑制される。しかし、約3割は薬剤抵抗性の難治てんかんで、その発作治療には複数の抗てんかん薬が併用され、発作頻度に応じて薬剤の切り替え、用量変更が繰り返される。¹⁾ しかしながら、抗てんかん薬の多剤併用は、薬物相互作用のリスクが上昇して、有害事象の発生につながる可能性がある。Cytochrome

P450（CYP）やUDP-glucuronosyltransferase（UGT）などの薬物代謝酵素は抗てんかん薬の代謝に重要な役割を果たすが、フェニトイン（PHT）、フェノバルビタール（PB）、CBZはこれら代謝酵素の誘導剤であるため、薬物相互作用を誘発する要因となる。抗てんかん薬のなかでもクロバザム（CLB）、ゾニサミド（ZNS）、トピラマート（TPM）はCYP3A4、VPAとラモトリギン（LTG）はUGTで代謝されるため、誘導剤の併用によって体内動態が大きく変動する。²⁾ しかしながら、現時点で誘導剤それぞれの酵素誘導能の強さ、および複数の誘導剤を併用した場合の誘導能の変化については十分な検討が行われていない。一方、VPAは主

*〒420-8688 静岡市葵区漆山886

に UGT で代謝されるが、CYP の関与も指摘されている。VPA は代謝の過程で毒性を有する代謝物が生成されることが知られており、アンモニア値の上昇、催奇形性などの有害事象との関連性が指摘されている。³⁻⁶⁾ そこで本研究は薬物血中濃度モニタリングデータを利用して CLB と LTG の薬物相互作用解析を行い、酵素誘導能の差を明らかにするとともに、薬剤疫学的手法によって VPA 投与時にみられる高アンモニア血症の発現に酵素誘導能が関連するか検討した。

1. クロバザム (CLB) の相互作用解析⁷⁾

ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬である CLB は部分発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作など幅広い発作型に有効性を示す。さらに Dravet 症候群や Lennox-Gastaut 症候群など難治てんかんに対し、付加治療薬として用いられる。本剤は主に CYP3A4、部分的に CYP2C19 および CYP2B6 で代謝され、活性代謝物である N-desmethyl-clobazam (NCLB) に変換される。⁸⁾ 従って、CLB の血中濃度は PHT、PB、CBZ の併用により大きく低下し、NCLB の血中濃度は上昇する。⁹⁻¹¹⁾ 一方、CYP3A4 の阻害剤であるステイリペントールの併用によって CLB の血中濃度は上昇することが知られている。^{12, 13)} これまでに CLB の薬物動態について幾つかの検討がなされているが、⁹⁻¹¹⁾ 十分な症例数が得られていないため誘導剤個々の比較は行われていない。一般的に小児のクリアランスは成人と大きく異なるが、小児てんかん患者に誘導剤を投与した際のクリアランスの変動については十分な検討がなされていない。そこで当センターで 2008 年 1 月～2013 年 12 月に血清 CLB 濃度を測定したてんかん患者 1,280 名 (2,504 サンプル) を解析対象とし、血中濃度投与量比 (CD 比; ng/mL/mg/kg) を求め、誘導剤が CLB の体内動態に与える影響を検討した。

Figure 1 は誘導剤の併用レジメごとに平均 CD 比を比較したものである。成人の CLB 単剤群 ($n = 53$) の平均 CD 比 $\pm$ 標準誤差は $1,023 \pm 47$ (ng/mL)/(mg/kg) であった。一方、CLB に誘導剤を併用した群 ($n = 1,392$) の平均 CD 比は 357 ± 5 であり、誘導剤併用に伴い CLB の CD 比は半分以下に低

下した。続いて CLB に PHT、PB、CBZ を併用した際の平均 CD 比はそれぞれ 267 ± 8 , 399 ± 25 , 442 ± 9 であり、PHT は PB や CBZ と比較して有意に CLB の CD 比を減少させた ($P < 0.001$)。複数の誘導剤を併用したレジメ PHT + PB, PHT + CBZ の平均 CD 比はそれぞれ 257 ± 13 , 320 ± 13 であり、PHT に PB または CBZ を併用しても CD 比は低下しなかった。小児てんかん患者の CLB の平均 CD 比 ($n = 29$) は 645 ± 46 であった。PHT、PB、CBZ を併用した際の CD 比はそれぞれ 214 ± 20 , 260 ± 31 , 339 ± 19 であり、成人と同様に PHT は CLB の CD 比を最も強力に低下させた。

先行研究と同様に CLB の CD 比は PHT、PB、CBZ を併用することにより、大きく低下した。本研究はこれら誘導剤個々および複数の誘導剤を組み合わせた場合の CD 比を詳細に検討し、PHT が最も強く CLB の CD 比を減少させることを明らかにした。May らによると TPM に誘導剤を併用した際、PHT が最も血中濃度を低下させると報告している。¹⁴⁾ 従って、PHT の CD 比を減少させる作用は CYP3A4 の誘導能を反映しているものと考えられる。**Figure 1** より PHT を併用することによって成人、小児いずれの患者群の CD 比も約 70% 低下した。一般的に小児を対象とした薬物相互作用に関する研究は少ない。Salem らは薬物相互作用に関する 145 報の論文をレビューして、3～15 歳の小児と成人では、エファビレンツの CYP 誘導作用の影響は同等と報告しており、¹⁵⁾ 前述の結果と一致した。一方、2 歳未満の小児は成人と比較してアミオダロンによる CYP 阻害作用を強く受け、PB の CYP 誘導作用の影響が少ないことを報告している。¹⁵⁾ しかし、本研究においては 2 歳未満で CLB に誘導剤を併用しない場合の CD 比が 327 ± 14 に対し、PB または CBZ を併用した際の CD 比は 155 ± 17 と大きく低下した。従って、PHT、PB、CBZ による CYP3A4 の誘導作用は年齢に依存せず、強く作用することが明らかとなった。PHT に PB や CBZ など複数の誘導剤を組み合わせても、CLB の CD 比は低下せず、酵素誘導能の増強は認められなかった。従って、PHT を一般的な治療濃度で併用することによって CYP3A4 の誘導は最大

Fig 1 Comparison of the mean CD ratio of CLB in patients treated with mono-inducer or poly-inducer regimens⁷⁾
Significance was determined by ANOVA ($P < 0.001$). Results of Scheffe's multiple comparison test are shown in the above table.

となり、PB または CBZ を加えても、これ以上の誘導が生じないと推察される。

2. ラモトリギン (LTG) の相互作用解析^{16, 17, 18)}

LTG は 2008 年 12 月に販売された新規抗てんかん薬であり、部分発作、強直間代発作、定型欠伸発作など幅広い発作型に有効性を示す。さらに LTG は Lennox-Gastaut 症候群の強直間代発作への適応も有する。LTG は主に UGT1A1, UGT1A4, UGT2B7 など代謝される。^{19, 20)} このため LTG の血中濃度は誘導剤の併用によって大きく低下し、VPA の併用により上昇するため、²¹⁻²⁹⁾ 併用抗てんかん薬別に最大用量が設定されている。併用抗てんかん薬以外の体内動態変動の要因として、人種差を示唆する報告があるものの、^{23, 29)} 日本人を対象とした LTG の薬物動態に関して十分な検討がなされていない。さらに、複数の誘導剤の併用や VPA と誘導剤を併用した際の LTG の体内動態については明らかでない。

当センターで 2008 年 12 月～2013 年 12 月に血漿 LTG 濃度を測定したてんかん患者 1,330 名（成人 621 名、小児 709 名）を解析対象とし、CD 比 ($\mu\text{g/mL})/(\text{mg/kg})$ を算出して誘導剤の影響を比較検討した。

Figure 2A は成人てんかん患者を対象として誘導剤の組み合わせごとに CD 比を比較したものである。LTG 単剤服用患者の CD 比の中央値は $1.3 (\mu\text{g/mL})/(\text{mg/kg})$ であった。LTG に PHT, PB, CBZ を併用した際の CD 比はそれぞれ 0.51, 0.79, 0.85 と大きく低下した。誘導剤 3 剤を比較すると PHT は PB や CBZ と比較して有意に LTG の CD 比を減少させた ($P < 0.005$, $P < 0.001$)。また、PHT + PB, PHT + CBZ の CD 比の中央値はそれぞれ 0.60, 0.61 であり、PHT にほかの誘導剤を併用しても CD 比は低下しなかった。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 LTG の CD 比を最も強く低下させた。一方、小児てんかん患者の LTG の CD 比の中央値は $1.19 (\text{ng/mL})/(\text{mg/kg})$ であった。PHT, PB, CBZ を併用した際の CD 比はそれぞれ 0.42, 0.63, 0.66 であり、成人と同様に PHT は LTG の CD 比を最も強力に低下させた (**Fig 2B**)。

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。²⁶⁾ しかし、本研究結果によると PHT にほか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

Fig 2 Box plots for the CD ratio of LTG in adult patients (A) and pediatric patients (B) with different inducers^{16, 17)}

The bottom and top of the box show the 25th and 75th percentiles, respectively. The horizontal line in each box indicates the median. Open circles and asterisks show outliers and extreme values, respectively. Significance was determined by ANOVA ($P < 0.001$). Results of the Games/Howell post-hoc test are shown in the above table.

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いない。しかし、難治てんかんを対象とした場合、10 µg/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 µg/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。

3. 高アンモニア血症の危険因子^{18, 30, 31)}

VPAは欠神発作、ミオクロニー発作、強直間代発作など全般てんかんの発作に第一選択薬として使用される。さらに部分発作にも有効性を示し、小児てんかんの第一選択薬として広く用いられている。VPAの副作用の1つとして高アンモニア血症が知られており、傾眠、意識障害、異常行動、

消化器障害などに加え重篤な意識障害や脳症を引き起こす可能性があり、定期的なモニタリングが必要である。³²⁾ 高アンモニア血症の危険因子として高用量の VPA, PHT, PB などの併用、年齢などが報告されている。³³⁻³⁸⁾ 2012 年に Chicharro らはこれらの研究の文献レビューの結果を報告したが、大半の研究の対象患者は 100 例に満たず報告により結果が異なっていた。³⁹⁾ VPA の代謝物のなかで 4-en-VPA, Valpronyl-CoA, propionate はアンモニアの代謝に関与する酵素 carbamoyl phosphate synthetase I や *N*-acetylglutamate synthetase の活性を阻害してアンモニア値を上昇させることが知られている。^{4,6)} 従って、VPA に PHT, PB, CBZ を併用すると、これら有害代謝物の濃度を高め、高アンモニア血症のリスクを増加させる可能性がある。前述の結果より CYP および UGT の誘導能は PHT が最も強いことが明らかになったが、この誘導能の差が高アンモニア血症の発生率に影響するかは明らかでない。そこで 2006 年～2011 年に当センターを受診した VPA 服用中のてんかん患者（成人 2,724 名、小児 1,826 名）を対象とし、高アンモニア血症発症に寄与する影響因子の同定を行った。

血中アンモニア値の一般的な上限値は 70～80 $\mu\text{g/dL}$ である。Tseng らは VPA 服用中の患者 158 名の高アンモニア血症（93 $\mu\text{g/dL}$ ）を前向きに調査したところ、44 名（27.8%）の患者が高アンモニア血症を発症した。⁴⁰⁾ さらに自覚症状の有無を調査したところ、6 名（13.6%）の患者が副作用と考えられる症状を訴えた。一方、我々の研究

では血漿アンモニア値が 200 $\mu\text{g/dL}$ 以上で 37.0%, 150 $\mu\text{g/dL}$ 以上で 23.1% の患者が傾眠や消化器症状などを呈した。さらに、自覚症状の有無にかかわらず高アンモニア血症を発症した患者のうち約 80% は VPA の減量や L カルニチンの投与などの治療が施された。Colter らによるとアンモニア値が 100 $\mu\text{g/dL}$ を超える場合、VPA の減量を考慮すべきと提案している。⁴¹⁾ 本章はアンモニア値が 150 $\mu\text{g/dL}$ 以上を示した患者を高アンモニア血症発症と定義し、その危険因子を推定した。

Table 1 は成人てんかん患者を対象に各誘導剤およびその組み合わせ別にアンモニア値、VPA の血中濃度および CD 比を比較したものである。VPA 単剤群の平均アンモニア値は誘導剤併用群と比較し有意に低く、逆に平均 CD 比は高値を示した（Dunnett's test; $P < 0.001$ ）。先に述べた相互作用解析の結果と同様に PHT は PB と CBZ よりも VPA の CD 比を低下させた。一方、PHT 服用患者の平均アンモニア値 111.6 $\mu\text{g/dL}$ であり、PB, CBZ と比較し、アンモニア値を有意に上昇させた（ $P < 0.001$ ）。VPA に誘導剤を併用すると VPA の血中濃度が大きく低下するため、有効血中濃度を維持するためには VPA の増量が必要となる。高用量の VPA は有害な代謝物の増加だけでなく、血中カルニチン濃度を低下させ、アンモニアの代謝に悪影響を与える可能性がある。結果に示していないが、成人てんかん患者の PHT, PB, CBZ 併用による高アンモニア血症発症のオッズ比を多変量解析で算出したところ、それぞれ 7.9 倍、3.7 倍、2.7 倍であり、**Table 1** の結果と同様であった。³⁰⁾

Table 1 Relations between combinations of inducers and the blood ammonia level, VPA dose, and CD ratio³⁰⁾

Regimen	VPA mono (reference)	VPA + PHT	VPA + PB	VPA + CBZ	VPA + PHT + PB	VPA + PHT + CBZ	VPA + PHT + PB + CBZ	VPA + PB + CBZ	<i>P</i> value ^{a)}
Number of patients	922	363	242	393	186	111	40	67	
Ammonia level ($\mu\text{g/dL}$)	55.7 $\pm$ 1.0	111.6 $\pm$ 2.7	89.1 $\pm$ 3.4* [§]	78.9 $\pm$ 2.3* [§]	126.6 $\pm$ 4.9 [§]	105.2 $\pm$ 5.2	112.8 $\pm$ 13.5	111.6 $\pm$ 2.7	<0.001
Hyperammonemia (Ammonia level)									
> 150, n (%)	13 (1.4)	72 (19.8)	21 (8.7)	25 (6.4)	59 (31.7)	17 (15.3)	9 (22.5)	10 (14.9)	<0.001
> 200, n (%)	3 (0.3)	21 (5.8)	5 (2.1)	5 (1.3)	27 (14.5)	5 (4.5)	5 (12.5)	4 (6.0)	<0.001
VPA dose (mg/kg)	12.0 $\pm$ 0.2	19.6 $\pm$ 0.5	17.1 $\pm$ 0.5 [†]	15.9 $\pm$ 0.4*	18.7 $\pm$ 0.6	17.8 $\pm$ 0.8	15.6 $\pm$ 1.1	15.4 $\pm$ 0.8 [†]	<0.001
CD ratio of VPA ($\mu\text{g/mL/mg/kg}$)	5.2 $\pm$ 0.1	3.7 $\pm$ 0.1	4.2 $\pm$ 0.1 [†]	4.0 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.1 [‡]	3.4 $\pm$ 0.1 [¶]	3.7 $\pm$ 0.3	4.0 $\pm$ 0.2	<0.001

a) Significance was determined by ANOVA or the χ^2 test. Post-hoc Scheffé's multiple comparison test. * $P < 0.001$ versus VPA + PHT, [†] $P < 0.05$ versus VPA + PHT, [§] $P < 0.001$ versus VPA + PHT + PB, [‡] $P < 0.05$ versus VPA + CBZ, [¶] $P < 0.005$ versus VPA + CBZ

Table 2 Multiple logistic regression analysis of risk factors for hyperammonemia in pediatric patients³¹⁾

Risk Factor	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age (per year)	0.97 (0.93-1.00)	0.06	1.00 (0.96-1.04)	0.91
Gender (female = 1)	1.42 (1.02-1.96)	< 0.05	1.55 (1.10-2.20)	< 0.05
Symptomatic generalized epilepsy	1.38 (0.96-1.97)	0.08	1.17 (0.79-1.73)	0.44
VPA dose (per mg/kg)	1.06 (1.04-1.08)	< 0.001	1.05 (1.03-1.07)	< 0.001
Concomitant antiepileptic drugs				
Phenytoin	5.42 (3.64-8.06)	< 0.001	5.45 (3.54-8.40)	< 0.001
Phenobarbital	2.79 (1.84-4.22)	< 0.001	2.44 (1.57-3.79)	< 0.001
Zonisamide	1.48 (1.02-2.14)	< 0.05	1.42 (0.95-2.11)	0.089
Topiramate	2.10 (1.23-3.57)	< 0.01	2.13 (1.20-3.76)	< 0.05
Acetazolamide	3.97 (1.64-9.58)	< 0.01	2.51 (0.91-6.95)	0.076

OR: odds ratio, CI: confidence interval

さらに **Table 2** はロジスティック解析で小児てんかん患者の高アンモニア血症発症に寄与する危険因子を推定したものである。高アンモニア血症発生のオッズ比は VPA 投与量が増加するに伴い大きく上昇した。続いて各誘導剤を比較すると高アンモニア血症の発症の調整オッズ比は PHT 併用により 5.5 倍、PB 併用により 2.4 倍であった。しかしながら、CBZ 併用のオッズ比は PHT、PB に比べ低く、小児においては有意差が認められなかった。Blanco らによると、VPA のクリアランスを上昇させる作用は誘導剤の中で PHT が最も強力であると報告している。⁴²⁾ 本研究においても PHT は PB や CBZ と比較し、VPA の CD 比を強く低下させ、この強力な誘導能は高アンモニア血症発症に寄与する重要な因子である。一方、前述した相互作用解析において PHT に PB を追加しても、酵素誘導能は増強せず、VPA を用いた場合も同様の傾向を認めた。しかし、PHT 単独併用と PHT と PB の組み合わせ、CBZ 単独併用と CBZ と PB の組み合わせを比較すると、PB の併用によってアンモニア値は上昇した (**Table 1**)。PB は CBZ と異なり、全般てんかんの強直発作および強直間代発作の治療に用いられる。強直間代発作によって血中のアンモニア濃度は上昇することが報告されており、⁴³⁾ てんかんの発作型と薬剤選択が交絡因子として影響したのかもしれない。さらに、本研究はカルニチンの併用の有無、栄養状態、肝機能検査値などアンモニア値に影響する因子を多変量解析に組み込むことができず、後ろ向き調査の限界と考える。

一般的に TPM、ZNS、アセタゾラミドは薬物代謝酵素誘導能を有さない抗てんかん薬と定義されているが、これらの併用によって血漿アンモニア値が上昇した。これらの抗てんかん薬は炭酸脱水酵素阻害作用を有することが知られている。炭酸脱水酵素が阻害されると、重炭酸イオンの取り込みが抑制されてアシドーシス状態となり、結果的にアンモニア値が上昇する。VPA と TPM の併用による脳症のリスクを指摘する報告もあることから、両剤の併用については十分な注意が必要である。^{44, 45)}

本研究は酵素誘導能の差が高アンモニア血症発症に影響することを明らかにした。VPA に誘導剤を併用すると、VPA の血中濃度低下と共に高アンモニア血症が誘発される可能性が高くなり、特に PHT と PB の併用に関しては注意が必要である。炭酸脱水酵素阻害作用を有する抗てんかん薬のアンモニア値上昇の機序は誘導剤と異なるため、これらの併用は高アンモニア血症の発症率をさらに増大する可能性がある。

4. 高アンモニア血症の発症率の年次推移⁴⁶⁾

従来、てんかんの薬物治療は VPA、PHT、PB、CBZ など第一世代の抗てんかん薬が主体であった。近年、TPM、LTG、レベチラセタム (LEV) などの新規抗てんかん薬が続々と承認され難治てんかん患者の治療の選択肢が大きく広がった。新規抗てんかん薬は第一世代の抗てんかん薬と比較し、優れた発作抑制効果を有する訳ではないが、薬物代謝酵素に影響しないため、相互作用を与える可能性が少ない。海外の新規抗てんかん薬の処

方動向の分析結果によると、LTGとLEVの登場によってPHT、PB、CBZなど旧世代の抗てんかん薬の使用量が減少することが報告されている。⁴⁷⁻⁵¹⁾そこで本研究は2006年～2013年に6,009名のVPA服用患者から測定された血漿アンモニア値40,363ポイントを解析し、抗てんかん薬の処方動向が高アンモニア血症の発症率に影響を与えるか検討した。Figure 3はVPA服用患者の併用抗てんかん薬の処方推移を表したものであるが、2006年～2013年にかけて成人、小児ともにPHTの併用率が大きく低下した。さらにPB、CBZも同様の傾向を認め、誘導剤全体の併用率は32.6%から16.0%に減少した。一方、LTGとLEVの処方量は販売開始から急激に上昇し、2013年の併用率はそれぞれ27.8%、14.9%であった。一方、血漿アンモニア値100 $\mu\text{g/dL}$ 以上を高アンモニア血症と定義して100人年あたりの発症率を算出したところ、2006年が40.8に対し、2013年は14.2と大きく低下した (Table 3)。また、ロジスティック解析で年別に高アンモニア血症の発症のオッズ比を算出したところ、いずれの年においても炭酸脱水酵素阻害剤 (CAIs) および誘導剤の併用が有意な危険因子として同定された。さらに誘導剤の中でもPHTの併用患者の高アンモニア血症発症のオッズ比が最も高く (5.0～9.6倍)、第3章の結果と一致した。

新規抗てんかん薬は忍容性に優れ、幅広い発作型スペクトルを有する。このため、2007年以降は

PHT、PB、CBZから新規抗てんかん薬への切り替えが行われ、誘導剤の併用率が大きく低下した。さらに誘導剤、特にPHTの併用率減少に伴い、VPAとの薬物相互作用のリスクが低下し、高アンモニア血症の発症率が大きく減少した。薬物代謝酵素の誘導は高アンモニア血症の他、肝機能検査値の上昇、脂質代謝異常、性ホルモン障害、骨代謝異常、甲状腺機能障害、葉酸値の低下など様々な悪影響を及ぼす可能性が指摘されている。⁵²⁾抗てんかん薬の処方動向の変化が、これら有害事象の発症率に影響するか今後さらに検討する必要がある。

5. 高アンモニア血症の治療⁴⁶⁾

一般的にVPAによる高アンモニア血症の薬物治療はカルニチンの補充療法、ラクツロースなどが用いられる。Figure 3Bでは、2010年～2013年にかけて小児てんかん患者のカルニチン併用率が大きく上昇した。低年齢は低カルニチン血症の危険因子の1つである。^{53, 54)}近年、Lカルニチンがカルニチン欠乏症に対して適応を取得した結果、処方量が増加したと推定される。従って、カルニチンの併用率増加も高アンモニア血症の発症率の低下に影響したと考えられるが、抗てんかん薬多剤併用時の有用性については明らかでない。そこで、当センターでLカルニチン補充療法が行われ、投与前後で血漿アンモニア値を測定した患者159名を対象にLカルニチン投与前24週と投与後24週のアンモニア値の平均値を算出し、比較検討した。

Fig 3 Concomitant use of antiepileptic drugs in adult patients (A) and pediatric patients (B) from 2006 to 2013⁴⁵⁾

—○— PHT, —□— PB, —△— CBZ, —◇— ZNS, —●— GBP, —■— TPM, —▲— LTG, —◆— LEV, — Carnitine. GBP: gabapentine

Table 3 Incidence rate and risk factors for hyperammonemia from 2006 to 2013⁴⁶⁾

Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Patients analyzed (n)	1,378	1,642	1,818	1,884	2,047	2,097	2,048	2,029
Hyperammonemia (n)	393	499	460	299	308	297	211	224
Incidence rate (per 100 person years)	40.8 [37.7-43.9]	42.3 [39.5-45.1]	35.4 [32.8-38.0]	20.6 [18.5-22.7]	19.4 [17.4-21.3]	18.3 [16.4-20.2]	13.4 [11.7-15.1]	14.2 [12.5-15.9]
Mean VPA concentration ($\mu\text{g/mL}$)	67.0 [65.5-68.4]	66.1 [64.8-67.4]	65.9 [64.7-67.2]	67.7 [66.5-69.0]	70.2 [69.0-71.5]	62.3 [61.1-63.4]	61.7 [60.5-62.9]	65.3 [64.0-66.5]
Risk factors (odds ratio) *								
PHT	9.6 [6.5-14.2]	5.0 [3.5-7.0]	9.5 [6.6-13.6]	6.0 [4.1-8.8]	8.2 [5.6-12.0]	6.9 [4.6-10.3]	7.5 [4.7-12.0]	8.2 [5.1-13.2]
PB	4.1 [2.6-6.4]	2.5 [1.7-3.7]	3.3 [2.2-5.0]	3.7 [2.4-5.7]	3.0 [1.9-4.8]	4.2 [2.7-6.5]	3.3 [2.0-5.6]	4.2 [2.4-7.2]
CBZ	3.7 [2.4-5.7]	2.0 [1.4-3.0]	3.1 [2.1-4.6]	2.3 [1.5-3.6]	2.2 [1.4-3.5]	2.7 [1.7-4.2]	2.3 [1.4-3.9]	2.4 [1.4-4.1]
Poly-inducer therapy	12.2 [7.8-18.9]	6.6 [4.5-9.7]	10.3 [6.9-15.4]	7.4 [4.8-11.5]	9.5 [6.1-15.0]	9.5 [5.9-15.3]	9.3 [5.3-16.2]	12.9 [7.2-23.0]
CAIs	2.2 [1.6-2.9]	2.3 [1.8-3.1]	2.6 [2.0-3.4]	2.4 [1.8-3.1]	2.7 [2.1-3.6]	3.3 [2.5-4.4]	3.1 [2.3-4.3]	2.7 [2.0-3.8]

Data are the odds ratio and 95% CI (bottom, [upper, lower limits]). *Odds ratios were adjusted by age, gender, and VPA concentration. CAIs: carbonic anhydrase inhibitors

Fig 4 Plasma ammonia levels before and during L-carnitine treatment⁴⁶⁾

■ Before treatment, □ During treatment

Patients were classified into three groups: Group I received VPA alone or with other antiepileptic drugs (without inducers or Carbonic anhydrase inhibitors (CAIs)), Group II received VPA + CAIs, and Group III received VPA + inducers or VPA + inducers + CAIs. Patients who discontinued or added inducers and/or CAIs during carnitine therapy were excluded. Mean ammonia levels were compared by the paired *t*-test; *P < 0.001

Figure 4 は対象患者を CAIs, 誘導剤併用の有無によって 3 群に分け, 投与前後のアンモニア値を比較したものである。I 群, II 群, III 群の L カルニチンの一日あたりの平均投与量はそれぞれ 292 mg, 177 mg, 346 mg と大きく異なったが, いずれの群も投与前と比較し, 投与後の血漿アンモニアの平均値は有意に低下した。低カルニチン血症の要因として経管栄養, 年齢 10 歳未満, VPA の長期投与, 高用量の VPA が挙げられる。⁵³⁻⁵⁶⁾ 特に VPA 長期服

用患者は併用抗てんかん薬の有無にかかわらず血中カルニチン濃度が低いことが報告されている。⁵⁵⁾ 本研究は VPA の服用期間を調査していないが, L カルニチンの補充療法は VPA 長期服用患者に有用であったと推定される。アンモニア値が慢性的に高値である患者に対しては VPA の服薬歴, 投与量を確認し, 必要に応じてカルニチン補充療法を検討すべきと考える。

結 語

抗てんかん薬のなかでも PHT の CYP3A4 および UGT の誘導能は最も強力であり、代謝物に毒性を有する抗てんかん薬を併用することによって有害事象の発生頻度が大きく上昇する。抗てんかん薬に限らず、多くの医薬品の代謝に CYP3A4 が関与している。本研究は、抗てんかん薬併用時における薬物代謝誘導能の強さを薬剤別に明らかにしたものであり、薬物動態の変動や有害事象の発症を予測するうえで極めて有用な知見を提供すると考えられる。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、御指導賜りました静岡県立大学薬学部 賀川義之教授に深く感謝いたします。また、本研究にあたり、ご指導、ご協力いただきました国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 井上有史院長、高橋幸利副院長、今井克美臨床研究部長に心からお礼申し上げます。さらに病院薬剤師として臨床研究に取り組むきっかけを与えていただいた国立病院機構本部 山谷明正薬事専門職、国立病院機構名古屋医療センター 林誠副薬剤部長に厚くお礼申し上げます。なお、本研究の一部は文部科学省科研費若手研究 B の助成（26860123）を受け実施されたものです。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Kwan P, Brodie MJ, Early identification of refractory epilepsy, *N Engl J Med*, 2000, **342**, 314-319.
- 2) Patsalos PN, Drug interactions with the newer anti-epileptic drugs (AEDs)—part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs, *Clin Pharmacokinet*, 2013, **52**, 927-966.
- 3) Hauck RS, Nau H, Asymmetric synthesis and enantioselective teratogenicity of 2-n-propyl-4-pentenoic acid (4-en-VPA), an active metabolite of the anti-

convulsant drug, valproic acid, *Toxicol Lett*, 1989, **49**, 41-48.

- 4) Aires CC, van Cruchten A, Ijlst L, de Almeida IT, Duran M, Wanders RJ, Silva MF, New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA, *J Hepatol*, 2011, **55**, 426-434.
- 5) Verbiest HB, Straver JS, Colombo JP, van der Vijver JC, van Woerkom TC, Carbamyl phosphate synthetase-1 deficiency discovered after valproic acid-induced coma, *Acta Neurol Scand*, 1992, **86**, 275-279.
- 6) Kondo T, Ishida M, Kaneko S, Hirano T, Otani K, Fukushima Y, Muranaka H, Koide N, Yokoyama M, Nakata S, Kudo H, Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia? *Epilepsia*, 1992, **33**, 550-554.
- 7) 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*, 2014, **70**, 1203-1210.
- 8) Giraud C, Tran A, Rey E, Vincent J, Tréluyer JM, Pons G, In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19, *Drug Metab Dispos*, 2004, **32**, 1279-1286.
- 9) Bun H, Monjanel-Mouterde S, Noel F, Durand A, Cano JP, Effects of age and antiepileptic drugs on plasma levels and kinetics of clobazam and N-des-methylclobazam, *Pharmacol Toxicol*, 1990, **67**, 136-140.
- 10) Theis JG, Koren G, Daneman R, Sherwin AL, Menzano E, Cortez M, Hwang P, Interactions of clobazam with conventional antiepileptics in children, *J Child Neurol*, 1997, **12**, 208-213.
- 11) Sennoune S, Mesdjian E, Bonneton J, Genton P, Dravet C, Roger J, Interactions between clobazam and standard antiepileptic drugs in patients with epilepsy, *Ther Drug Monit*, 1992, **14**, 269-274.
- 12) Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G, Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group, *Lancet*, 2000, **356**, 1638-1642.
- 13) Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K,

- Nishimura S, Kasai R, Ikeda H, Takayama R, Mogami Y, Yamaguchi T, Terada K, Matsuda K, Inoue Y, Kagawa Y, Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl clobazam concentrations in patients with epilepsy, *Ther Drug Monit*, 2013, **35**, 305-312.
- 14) May TW, Rambeck B, Jürgens U, Serum concentrations of topiramate in patients with epilepsy: influence of dose, age, and comedication, *Ther Drug Monit*, 2002, **24**, 366-374.
  - 15) Salem F, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN, Do children have the same vulnerability to metabolic drug-drug interactions as adults? A critical analysis of the literature, *J Clin Pharmacol*, 2013, **53**, 559-566.
  - 16) Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y, Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients, *Biol Pharm Bull*, 2012, **35**, 487-493.
  - 17) Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ikeda H, 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*, 2015, **30**, 214-220.
  - 18) 山本吉章, 薬物血中濃度モニタリングと遺伝子解析に基づいた薬物動態学的アプローチによる抗てんかん薬の薬物相互作用解析, 静岡県立大学, 博士論文, 2013, pp33-58.
  - 19) Magdalou J, Herber R, Bidault R, Siest G, In vitro N-glucuronidation of a novel antiepileptic drug, lamotrigine, by human liver microsomes, *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, **260**, 1166-1173.
  - 20) Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Miners JO, In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction, *Drug Metab Dispos*, 2006, **34**, 1055-1062.
  - 21) Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC, Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service, *Br J Clin Pharmacol*, 1998, **46**, 547-551.
  - 22) May TW, Rambeck B, Jürgens U, Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication, *Ther Drug Monit*, 1996, **18**, 523-531.
  - 23) Grasela TH, Fiedler-Kelly J, Cox E, Womble GP, Risner ME, Chen C, Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy, *J Clin Pharmacol*, 1999, **39**, 373-384.
  - 24) Armijo JA, Bravo J, Cuadrado A, Herranz JL, Lamotrigine serum concentration-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and dosage implications, *Ther Drug Monit*, 1999, **21**, 182-190.
  - 25) Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR, Shaw R, Lanning A, Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy, *Epilepsy Res*, 2000, **42**, 23-31.
  - 26) Rivas N, Buelga DS, Elger CE, Santos-Borbujo J, Otero MJ, Domínguez-Gil A, García MJ, Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy, *Ther Drug Monit*, 2008, **30**, 483-489.
  - 27) Lalic M, Cvejic J, Popovic J, Bozic K, Golocorbin-Kon S, Al-Salami H, Mikov M, Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2009, **34**, 93-99.
  - 28) Battino D, Croci D, Granata T, Estienne M, Pisani F, Avanzini G, Lamotrigine plasma concentrations in children and adults: influence of age and associated therapy, *Ther Drug Monit*, 1997, **19**, 620-627.
  - 29) Hussein Z, Posner J, Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data, *Br J Clin Pharmacol*, 1997, **43**, 457-465.
  - 30) Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, Mishima N, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y, Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients, *Epilepsy Res*, 2012, **101**, 202-209.
  - 31) Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mishima N, Yazawa R, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y, Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy, *Epilepsia*, 2013, **54**, 983-989.
  - 32) Brusilow SW, Hyperammonemic encephalopathy, *Medicine (Baltimore)*, 2002, **81**, 240-249.
  - 33) Haidukewych D, John G, Zielinski JJ, Rodin EA, Chronic valproic acid therapy and incidence of in-

- creases in venous plasma ammonia, *Ther Drug Monit*, 1985, **7**, 290-294.
- 34) Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F, Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs, *Int J Clin Lab Res*, 1999, **29**, 36-40.
  - 35) Kugoh T, Yamamoto M, Hosokawa K, Blood ammonia level during valproic acid therapy, *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1986, **40**, 663-668.
  - 36) Ratnaike RN, Schapel GJ, Purdie G, Rischbieth RH, Hoffmann S, Hyperammonaemia and hepatotoxicity during chronic valproate therapy: enhancement by combination with other antiepileptic drugs, *Br J Clin Pharmacol*, 1986, **22**, 100-103.
  - 37) Altunbaşak S, Baytok V, Tasouji M, Hergüner O, Burgut R, Kayrin L, Asymptomatic hyperammonemia in children treated with valproic acid, *J Child Neurol*, 1997, **12**, 461-463.
  - 38) 山本吉章, 三島信行, 松田一己, 高橋幸利, バルプロ酸服用中のてんかん患者における高アンモニア血症発生リスクに関する症例対照研究, *医療薬学*, 2009, **35**, 445-452.
  - 39) Chicharro AV, Kanner AM, The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: looking for problems where they do not exist? *Epilepsy Behav*, 2007, **11**, 361-366.
  - 40) Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC, Chang CC, Chang WN, Chuang YC, Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy, *Medicine (Baltimore)*, 2014, **93**, e66.
  - 41) Coulter DL, Allen RJ, Hyperammonemia with valproic acid therapy, *J Pediatr*, 1981, **99**, 317-319.
  - 42) Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, García-Sánchez MJ, Serrano J, Domínguez-Gil A, Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data, *Biopharm Drug Dispos*, 1999, **20**, 233-240.
  - 43) Hung TY, Chen CC, Wang TL, Su CF, Wang RF, Transient hyperammonemia in seizures: a prospective study, *Epilepsia*, 2011, **52**, 2043-2049.
  - 44) Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F, Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate, *Neurology*, 2000, **54**, 230-232.
  - 45) Longin E, Teich M, Koelfen W, König S, Topiramate enhances the risk of valproate-associated side effects in three children, *Epilepsia*, 2002, **43**, 451-454.
  - 46) 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*, 2015, **71**, 1517-1524.
  - 47) Hollingworth SA, Eadie MJ, Antiepileptic drugs in Australia: 2002-2007, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2010, **19**, 82-89.
  - 48) Hsieh LP, Huang CY, Trends in the use of antiepileptic drugs in Taiwan from 2003 to 2007: a population-based national health insurance study, *Epilepsy Research*, 2011, **96**, 81-88.
  - 49) Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J, Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2007, **113**, 405-411.
  - 50) Savica R, Beghi E, Mazzaglia G, Innocenti F, Brignoli O, Cricelli C, Caputi AP, Musolino R, Spina E, Trifirò G, Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005, *European Journal of Neurology*, 2008, **14**, 1317-1321.
  - 51) Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population, *Epilepsy Research*, 2011, **95**, 51-59.
  - 52) Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D, Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*, 2013, **54**, 11-27.
  - 53) Coulter DL, Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment, *J Child Neurol*, 1995, **10 Suppl 2**, S32-S39.
  - 54) De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr, Shields WD, Stafstrom CE, Tein I, L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives, *Epilepsia*, 1998, **39**, 1216-1225.
  - 55) Fukuda M, Kawabe M, Takehara M, Iwano S, Kuwabara K, Kikuchi C, Wakamoto H, Morimoto T, Suzuki Y, Ishii E, Carnitine deficiency: Risk factors and incidence in children with epilepsy, *Brain Dev*, 2015, **37**, 790-796.
  - 56) Hamed SA, Abdella MM, The risk of asymptomatic hyperammonemia in children with idiopathic epilepsy treated with valproate: relationship to blood carnitine status, *Epilepsy Res*, 2009, **86**, 32-41.