[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
21(3) 185-190 (1995)

血漿中ゾニサミド濃度に及ぼす併用薬の影響

篠田正彦*†³, 秋田昌宏†², 長谷川雅哉†², 長谷川高明†^{1,2}, 鍋島俊隆†^{1,2}
名古屋大学医学部医療薬学†¹, 同附属病院薬剤部†², 同附属病院分院薬剤部†³

Effect of Co-medications on Plasma Concentrations of Zonisamide

MASAHIKO SHINODA*†³, MASAHIRO AKITA†², MASAYA HASEGAWA†²,

TAKAAKI HASEGAWA†² and TOSHITAKA NABESHIMA†^{1,2}

Department of Neuropsychopharmacology†¹ and Hospital Pharmacy†³,
Nagoya University School of Medicine, and Department of Hospital Pharmacy,
Nagoya University Branch Hospital†²

(Received January 9, 1995)
(Accepted April 17, 1995)

Zonisamide (ZNS), a new antiepileptic drug which features a wide antiepileptic spectrum, is commonly prescribed concomitantly with other drugs. However, there appears to be little data on the drug interaction of ZNS with other coadministered drugs. Concentrations of ZNS and co-medications in plasma were measured simultaneously by HPLC. The ratio of plasma concentration to the administered dose of ZNS in the monotherapy was significantly higher than that in the polytherapy ($P>0.05$). When co-medications numbered more than two, the ratio was significantly decreased compared with ZNS alone, indicating the possibility that co-medications induce decreases in plasma concentration of ZNS. The present findings provide useful information that the monitoring of plasma concentration of ZNS is needed to adjust dosage regimens of ZNS in the polytherapy.

Keywords—zonisamide, HPLC, drug interaction, plasma concentration/dose ratio

緒 言

ゾニサミド (ZNS) はわが国で開発された新しい抗てんかん薬で、発作型からみて広い発作抑制効果スペクトルを有し、従来の薬物によっても十分にコントロールできない難治性てんかん発作にも有効であることが報告されている¹⁻³⁾。ZNSは、その歴史が浅いため他の抗てんかん薬と比較し

て、単独で使用されることが少なく、多剤併用されていることが多い。当院においても単独投与よりも他の抗てんかん薬と併用される場合が多い。しかし、ZNSの血漿中濃度に及ぼす併用薬剤の中止および投与量の増減の影響についてはほとんど報告されていない。そこで、われわれはZNS服用患者の血漿中ZNS濃度を測定し、ZNSの血漿中濃度と投与量の関係(C/D比)より血漿中ZNS濃度に及ぼす併用薬剤の中止や投与量の増減の影響について検討し、新たな知見を得たので報告する。

†^{1,2} 名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 Japan

†³ 名古屋市東区大幸南1-1-20; 1-1-20, Daiko-minami, Higashi-ku, Nagoya, 461 Japan

実験方法

1. 患者および検体

当院で受診している ZNS 服用患者 105 名の TDM 業務で用いた血漿サンプル 140 検体を対象とした。年齢は 3～24 歳、ZNS の投与量は 1.37～16.67mg/kg/day であった。すべての患者の腎機能および肝機能は正常であった。また、採血は投与 2 時間後に行った⁴⁾。血液サンプルは遠心分離後、その血漿を -40℃ で凍結保存した。なお、対象の患者は 3 カ月以上 ZNS を服用しており、症状が安定していることから、ZNS 濃度がすでに定常状態に達していると考えられる。

2. HPLC 法による ZNS の測定

ZNS と使用頻度が高い他の抗てんかん薬を短時間に同時定量することが可能な篠田ら⁵⁾の HPLC 法を改変し、再現性および信頼性について検討した。HPLC は LC-4A システム(島津, 京都), カラムは逆相カラム Cosmosil 5 C₈ (島津, 京都) を用いた。また、クロマトグラフィーの条件は移動相がアセトニトリルと 0.005M KH₂PO₄ の混液 (31:69), 検出器の UV 波長は 210nm, 流速は 1ml/min, サンプル注入量は 10μl とした。前処理法は、血漿 100μl に内部標準物質 (p-ヒドロキシアニソキシ酸メチル 3μg/ml) を含むアセトニトリル 500μl を加え、1 分間混合後、遠心分離することにより除蛋白し、その上清を HPLC に注入した。薬物濃度は内部標準物質とのピーク高さ比により算出した。測定の対象薬物とその代謝物のうち ZNS, プリミドン, フェニトインは大日本製薬, エトサクシミド, フェノバルビタールは三共, カルバマゼピン, カルバマゼピン-10, 11- エポキシドは日本チバガイギー, スルチアムはバイエル

薬品より提供を受けた。メフェバルビタールは東京化成, フェニルエチルマロンアミドは Aldrich Chemical Company, Inc. より購入した。さらに、16 名の患者血漿について測定原理を異にする Markit 法⁶⁾を用いて ZNS の血漿中濃度を測定し、両者の測定値の比較検討を行った。

3. ZNS の血漿中濃度に及ぼす併用薬剤の影響

ZNS の C/D 比と併用薬剤数との関係を検討した。また、1 剤併用時において比較的併用例の多いフェニトインとの併用群について、その投与量と ZNS の C/D 比との関係についても検討した。有意差検定には one-way ANOVA および Scheffe F-test を用い、 $P < 0.05$ を有意差とした。

結 果

1. HPLC 法による ZNS の血漿中濃度の測定

HPLC 法の精度を検討するため、ZNS および併用頻度の高い抗てんかん薬とその代謝物について、3 種類の既知濃度のスパイクサンプルを各 5 回測定した。Table 1 に示すように、ZNS の同時再現性は変動係数 (C.V.) が 3% 以下で、回収率は 99.0～103.9% と、本法の再現性および信頼性が高いことが明らかになった。Markit 法による測定値 (x) と HPLC 法による測定値 (y) の回帰直線は $y = 1.095x - 0.883$ で、相関係数 $r = 0.984$, $P < 0.01$ と有意な相関を示した (Fig. 1)。

また、Fig. 2 に示すように ZNS およびその併用薬剤のピークの分離は良好であり、併用薬剤による ZNS の定量に対する妨害は認められなかった。

2. ZNS の血漿中濃度に及ぼす併用薬剤の影響 併用薬剤の種類とその症例数を Table 2 に示

Table 1. Accuracy for HPLC Method

Drug	Spiked Conc. (μg/ml)	Observed Conc. (μg/ml)	C.V. (%)	Recovery (%)
Zonisamide	10	10.39	0.87	103.9
	20	19.81	2.65	99.0
	40	39.70	1.02	99.3

Each value was the mean of five determinations.

Fig. 1. Relationship between Markit Method and HPLC Method in Plasma Concentration of Zonisamide

Table 2. Drug Name of Co-mediations with Zonisamide (ZNS)

Co-medication	Number of samples
None	6
Valproic acid	67
Phenytoin	58
Carbamazepine	50
Clonazepam	40
Phenobarbital	32
Primidone	6
Diazepam	6
Mephobarbital	3
Other Drugs	18

した。また、すべての患者についての ZNS の投与量 (x) と血漿中濃度 (y) の関係を Fig. 3 に示した。回帰直線は $y=2.716x+1.824$ で、相関係数 $r=0.718$, $P<0.01$ と有意な直線関係が認

1. Phenylethylmalonamide	7. Phenobarbital
2. Primidone	8. I.S. (Methyl p-hydroxybenzoate)
3. Ethosuximide	9. Carbamazepine
4. Sultiam	10. Phenytoin
5. Zonisamide	11. Mephobarbital
6. Carbamazepine-10,11-epoxide	

Fig. 2. HPLC Chromatogram for Antiepileptic Drugs in Human Plasma

Fig. 3. Correlation between Dose and Plasma Concentration of Zonisamide (ZNS)

められた。

ZNSの投与量に対する血漿中濃度の比(C/D比)に及ぼす併用薬剤数の影響を Fig. 4 に示した。ZNS の C/D 比は併用薬剤によって有意に減少し、また、併用薬剤数の増加に伴い減少した。単独投与群(4.36 ± 0.34)と1剤併用群(3.31 ± 0.28)との間には有意な差が認められなかったが、2剤以上の併用群では有意な低下が認められた。

さらに、1剤併用の症例の中で、比較的併用例の多かったフェニトインの投与量とZNSのC/D比との関係をZNS単独投与群も含めて検討し

Fig. 4. Effect of Number of Co-medication on the Ratio of Concentration/Dose of ZNS

Each value represents the mean $\pm$ S.E.
a: $P < 0.05$ vs ZNS alone (Scheffe F-test).

た。Fig. 5 に示したように、回帰直線は $y = -0.231x + 4.750$ で、相関係数 $r = -0.701$, $P < 0.05$ とフェニトインの投与量の増加に伴い、ZNSのC/D比は減少した。

考 察

先に、我々は複数の抗てんかん薬の簡便で精度の高いHPLC法による同時分離測定法を開発した⁵⁾。今回、この方法を用いて日常のTDM業務におけるサンプル中の抗てんかん薬ZNSと他の抗てんかん薬を同時分離測定し、ZNSの投与量と血漿濃度の関係(C/D比)に及ぼす併用薬の影響について検討した。

ZNSはその有効血漿中濃度範囲が $10 \sim 30 \mu\text{g/ml}$ ⁷⁾ または $20 \sim 30 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁾ と狭く、また、定常状態における血漿中濃度と投与量の関係が非線形性であるといわれている^{4,8)}。ZNSは肝臓で薬物代謝酵素チトクロムP-450により代謝を受け、イソキサゾール環が開裂した後、グルクロン酸抱合され排泄される⁹⁻¹²⁾。したがって、非線形性を示す理由の一つとして代謝過程における飽和が考えられている⁸⁾。逆に、ZNSの血漿中濃度と投与量の関係が線形であるという報告もある。福島ら²⁾は同一患者を用いて、異なった投与量のZNSを投与した場合の血漿中濃度データについて検討したところ、ZNSの血漿中濃度が投与量に比例して上昇することを報告している。小野ら¹³⁾は多施設で

Fig. 5. Correlation between Concentration/Dose-Ratio of Zonisamide (ZNS) and Dose of Phenytoin (PHT)

得られた 456 例について検討したところ, ZNS の投与量が 15mg/kg/day までは線形性が認められたと報告している. 本研究で対象とした 1.37~16.67mg/kg/day の投与量範囲では, Fig. 3 に示したように ZNS の投与量と血漿中濃度の関係は福島ら, 小野らの報告にほぼ一致した結果が得られた.

ZNS は歴史が浅いために, 単独で投与されるケースが少なく, 他の抗てんかん薬と併用される場合が多い. 抗てんかん薬の中には薬物代謝酵素を誘導するものがあることから, 併用時には ZNS の血漿中濃度が変化する可能性がある^{9,13-16)}. 緒方ら¹⁴⁾は ZNS の単剤投与群における C/D 比が多剤併用投与群よりも大きくなること, 多剤併用時においても線形性は認められるが, 単剤併用時よりも相関が弱くなることから, 多剤併用時における ZNS の血漿中濃度を予測することが難しいことを示唆している. 併用された抗てんかん薬個々については, フェニトイン¹⁴⁾, カルバマゼピン¹³⁾やバルプロ酸²⁾の併用により, ZNS の C/D 比が低下すると報告されている. 本研究においても, 多剤併用群において ZNS の C/D 比は低下していた. このことは, 併用されていた抗てんかん薬が主にバルプロ酸, フェニトイン, カルバマゼピンで

あったことに起因すると考えられる. 本研究で検討したフェニトイン 1 剤併用群ではフェニトイン錠剤の末を全例に投与したが, フェニトインの投与量に比例して ZNS の C/D 比が有意に低下する成績を得た. フェニトイン, カルバマゼピンはいずれも肝薬物代謝酵素を誘導することから ZNS の代謝が促進されたものと考えられる¹³⁻¹⁶⁾. バルプロ酸は肝薬物代謝酵素には影響を与えないが, フェニトインと同様に蛋白結合率が高い薬剤である. バルプロ酸が ZNS の蛋白結合率を低下させる可能性が示唆されているが^{17,18)}, ZNS の蛋白結合率はほぼ 40% と低いことから蛋白結合率の変化では説明できない他の要因が考えられる. この点についてはさらに詳細な検討が必要であると思われる.

以上, ZNS に併用されている他の抗てんかん薬を中止や減量する場合には, 血漿中 ZNS 濃度が上昇する可能性があることから, TDM による慎重な投与設計が望まれる.

引用文献

- 1) 武田明夫, 稲熊順子, 清水章子, 薬理と治療, 15, 397-405 (1987).
- 2) 福島克之, 八木和一, 清野昌一, 藤原健樹, 渡辺

- 雅子, 村中秀樹, 工藤達也, 岡部稔, 大谷和正, 寺内 昇, 沼田陽一, 小児科臨床, 40, 221-228 (1987).
- 3) 香坂雅子, 角哲夫, 千葉達雄, 田中 哲, 福島順子, 山下 格, 山内俊雄, 臨床医薬, 3, 1343-1352 (1987).
- 4) Y. Hashimoto, A. Odani, Y. Tanigawara, M. Yasuhara, T. Okuno, and R. Hori, *Bio. Pharm. Bull.*, 17, 323-326 (1994).
- 5) 篠田正彦, 秋田昌宏, 上能伊公雄, 北澤式文, 日本薬学会第104年会講演要旨集, 752 (1984).
- 6) 竹内恒夫, 春日井一正, 岡田成彦, 竹内勝彦, 塩野年昭, 戸田敏夫, 医薬ジャーナル, 28, 327-331 (1992).
- 7) 濱田耕一, 清野昌一, 臨床医, 17, 624-641 (1991).
- 8) 西原カズヨ, 澤田康文, 伊賀立二, TDM研究, 10, 47-50 (1993).
- 9) T. Ito, T. Yamaguchi, H. Miyazaki, Y. Sekine, M. Shimizu, S. Ishida, K. Yagi, N. Kakegawa, M. Seino, and T. Wada, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 32, 1581-1586 (1982).
- 10) 小宮守善, 大森 栄, 仲佐啓祥, 力久忠昭, 金久保好男, 北田光一, 第7回薬物動態学会年会講演要旨集, 118 (1992).
- 11) 仲佐啓祥, 小宮守善, 大森 栄, 力久忠昭, 金久保好男, 北田光一, 第7回薬物動態学会年会講演要旨集, 119 (1992).
- 12) D.D. Stiff, J.T. Robichean, and M.A. Zemaitis, *Xenobiotica*, 22, 1-11 (1992).
- 13) 小野常夫, 八木和一, 清野昌一, 精神医学, 30, 471-482 (1988).
- 14) 緒方 明, 沼田陽一, 宮本憲司朗, 宮川太平, 精神治療学, 2, 433-439 (1987).
- 15) L.M. Ojemann, R.A. Shastri, A.J. Wilensky, P.N. Friel, R.H. Levy, J.R. Mclean, and R.A. Buchanan, *Ther. Drug Monitor.*, 8, 293-296 (1986).
- 16) 井尻好雄, 大井一英, 鈴木 薫, 福岡栄介, 吉成昌郎, TDM研究, 10, 51-56 (1993).
- 17) M. Kimura, N. Tanaka, Y. Kimura, K. Miyake, T. Kitaura, H. Fukuchi, and Y. Harada, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 193-195 (1992).
- 18) 井尻好雄, 大井一英, 鈴木 薫, 福岡栄介, 古家頼弘, 吉成昌郎, 玉井 浩, 病院薬学, 20, 207-212 (1994).