(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
二 般 論 文
23(4) 312 — 318 (1997)

血清中ゾニサミド濃度に対する併用抗てんかん薬の影響 —非線型モデルにもとづく解析と予測—^{†1}

福岡憲泰*, 塚本豊久, 森田修之
香川医科大学医学部附属病院薬剤部^{†2}

Effect of Coadministrated Antiepileptics on the Serum Zonisamide Concentration —Analysis and Prediction Based on a Non-linear Model—^{†1}

NORIYASU FUKUOKA*, TOYOHISA TSUKAMOTO and SHUSHI MORITA
Department of Hospital Pharmacy, Kagawa Medical University^{†2}

(Received November 11, 1996)
(Accepted April 8, 1997)

The effects of coadministrated antiepileptics; carbamazepine (CBZ), phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), valproic acid (VA), primidone (PD), on the serum zonisamide (ZNS) concentration were investigated. Routine therapeutic drug monitoring data, obtained from 98 epileptic patients who were treated by an oral administration of ZNS, and consisting of 287 serum concentration data at steady-state, were collected. Each ratio (L/D) of the serum level (L) to the daily dose per body weight (D) was used for the analysis.

First, the mean values of the L/D ratio of ZNS alone and each coadministrated antiepileptic were calculated. As the values of the ratio obtained from dividing each mean value by that of ZNS alone indicated the degrees of effect on the L/D ratio of ZNS alone, these values are thus considered to be the variation ratios of each coadministrated antiepileptic. Next, all the data were analyzed by the non-linear model under the assumptions that the effect of each coadministrated antiepileptic on the L/D ratio of ZNS alone is independent and multiplicative. $(L/D)_{ZNS(0)}$ is 3.89, and the variation ratios of CBZ, PB, PHT, VA, PD, are estimated as 0.98, 0.90, 0.83, 0.71, 0.77, respectively. The $(L/D)_{ZNS(0)}$ means have no effects on the coadministrated antiepileptics to the L/D ratio of ZNS. $(L/D)_{ZNS(0)}$ was nearly equal to the mean of the L/D ratio of ZNS alone and each variation ratio was also nearly the same as that calculated in the manner described above. These findings thus support the above assumptions that the effect of each coadministrated antiepileptic on the serum ZNS concentration is independent and multiplicative.

These variation ratios thus calculated by the non-linear model seemed to be useful indicators for predicting serum ZNS concentration changed in the case of the addition or discontinuance of coadministrated antiepileptics for the treatment of ZNS in epileptic patients.

Key words — zonisamide, antiepileptics, coadministration, non-linear model, ratio of the serum level to the daily dose per body weight (L/D), variation ratio

緒 言

てんかんの薬物療法は、副作用、相互作用の防止、また個々の薬剤についての効果判定が明確になるなどの理由から1剤で発作をコントロールする単剤療法に移行しつつある。しかしながらゾニサミド(1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide: ZNS)については、比較的新しい薬剤であること、また難治性てんかんに用いられること^{1,2)}の理由から、従来の抗てんかん薬に付加投与されるため³⁾、複数の抗てんかん薬との併用療法が多く見られる。

したがって併用による相互作用が予想され、ZNSの効果や血中濃度についての併用抗てんかん薬による影響を調べた報告⁴⁻⁹⁾は多い。しかし結果については相反するものもあり、未だ統一の見解を見るに至っていない。この原因の一つとしてZNSの臨床データの蓄積が不十分なことがあげられる。特定の併用薬による影響を調べる時、ZNSとその併用薬1剤服用の症例について検討されるのが妥当であるが、対象症例が限定されデータ不足になることは避けられない。また1剤併用症例から得られた影響が多剤併用症例にも適応できるかどうかは明らかではない。

我々は、以上の問題を解決するために、血清中ZNS濃度L($\mu\text{g/ml}$)と体重換算投与量D(mg/kg/day)の比L/Dに与える併用薬の影響が独立かつ各々の積で表されとした非線型モデルを用いて解析した。その結果、ZNSと他の抗てんかん薬の併用療法における組合せ変更時の血清中ZNS濃度の変化についての新しい知見が得られたので

報告する。

方 法

1. 患者および測定検体

解析には、本院において1990年3月から1996年5月の間にゾニサミド(ZNS)(エクセグラン錠、散:大日本製薬)服用患者のうち、本院薬剤部試験室でその血清中濃度を測定した患者98人分、287検体のデータを用いた。患者の年齢は1~78歳で平均32.3歳、体重は12.5~94.0kg、ZNSの体重換算投与量は1.06~19.4(mg/kg/day)であった。

採血は、外来においては朝9時から12時の間に、入院においては朝9時に行われた。すべての患者の血清中ZNSレベルは定常状態に達しているものと考え、投与間隔に比べZNSの半減期は十分に長いと定常状態にあるZNSの血清中濃度の採血時間の違いによる変動は無視できるもの^{4,6)}とした。すべての患者血液は遠心分離(4℃, 1,600×g, 10分間)し、得られた血清は-20℃で保存した。

2. 血清中ZNS濃度の測定方法

ZNS原末を少量のメタノール(和光純薬、試薬特級)に溶解後、水を加えその濃度が5, 10, 20, 30 $\mu\text{g/ml}$ となる標準液を作成し、これらを検量線作成に用いた。各標準液100 μl にメタノール500 μl を加えvolutex mixerにより30秒間攪拌後、その10 μl をHPLCに注入した。また患者血清100 μl に上記と同様の処理を行い除蛋白した後、上清の10 μl をHPLCに注入した。HPLCはWaters社製(ポンプ(Model 510), 490型超高感度多機能検出器, 710B型全自動サンプルプロセッサ)から構成)、ZNSの定量はWaters社製データ解析ソフト(ミレニアム2010Jクロマトグラフィーマネージャー)を用いピーク面積比を求めて行った。分析条件は、固定相:Waters社製Nova pack C₁₈(3.9mm:I.D.×150mm:L)、移動

†¹ 本報の内容は、第6回日本病院薬学会年会(仙台、1996年9月)で発表。

†² 香川県木田郡三木町池戸1750-1; 1750-1, Ikenobe Miki-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-07 Japan

相:メタノール/水=1/3 (v/v), 流量:1.2ml/min, 検出波長:238nm とした。

3. 血清中 ZNS 濃度に対する併用薬の影響

血清中 ZNS 濃度に対する併用薬の影響は、血清中 ZNS 濃度 L ($\mu\text{g/ml}$) と体重換算投与量 D (mg/kg/day) の比 L/D にもとづいて比較検討した。なお同一患者で服用薬剤の組合せが同じ場合は、得られた複数個の L/D を平均し 1 患者 1 データとした。2 群の比較には等分散検定 (F 検定) を行った後 Student-t 検定を用いた。

4. データ解析

データ解析は医学統計解析ソフト NAP¹⁰⁾ および MULTI¹¹⁾ を用いて行った。

結 果

1. 併用薬数および患者内訳

ZNS と併用されていた抗てんかん薬はカルバマゼピン (CBZ), フェノバルビタール (PB), フェニトイン (PHT), バルプロ酸 (VA) およびプリミドン (PD) でその数は最多で 4 剤であった。併用薬数に従って分類すると、データはのべ 127 名分であった。患者数の内訳を表 1 に示す。ZNS 単独投与患者は全体の 24.4% を占めているが、その他の患者は ZNS と他の抗てんかん薬を併用しており、本院においても ZNS は併用療法が中心になっていることが示された。

表 1. 併用薬数で分類した患者数

併用薬数	患者数	全体に占める割合 (%)
0	31	24.4
1	36	28.3
2	40	31.6
3	17	13.4
4	3	2.3
計	127	100.0

2. ZNS 単独投与症例における ZNS 投与量と血清中濃度の関係

血清中 ZNS 濃度に対する併用抗てんかん薬の

影響を検討する前に、他の抗てんかん薬の影響がない状態、即ち ZNS 単独投与における ZNS 投与量とその血清中濃度の関係を求める必要がある。図 1 に ZNS 体重換算投与量と血清中 ZNS 濃度の関係を示した。両者の間には有意な直線関係 ($p < 0.01$) が得られた。

図 1. ZNS 単独投与群における投与量と血清中濃度の関係

3. 併用薬数と L/D の関係

血清中 ZNS 濃度は併用薬の種類によらず併用薬数の増加に伴って低下することが報告⁵⁾されている。我々の結果からも ZNS の L/D は他剤が併用されることで有意に低下し、さらに併用薬数の増加に伴い低下することも示された (図 2)。

4. 1 剤併用症例における併用薬の種類と L/D の関係

併用された抗てんかん薬の L/D への影響について、各抗てんかん薬 1 剤併用時の ZNS の L/D の平均値を ZNS 単独投与例の平均値で除した値を併用薬による変化率 R として求めた (表 2)。この結果、PHT および VA は ZNS の L/D を有意に低下させる ($p < 0.05$) が示された。

5. 血清中 ZNS 濃度の変化を表わす非線型モデルによる解析

ZNS の投与量と血清中濃度の間には他剤併用投与時においても直線性が示されること¹²⁾から各併用抗てんかん薬による変化率について、さらに

図2. 併用薬数とL/Dの関係

カラムは平均値、バーは標準誤差を示す。

表2. 1剤併用症例におけるL/D

併用薬	患者数	L/D (mean±S.D.)	R
なし(ゾニサミド単独)	31	4.00±0.25	1.00
カルバマゼピン	7	3.53±0.62	0.88
フェノバルビタール	4	3.22±1.56	0.81
フェニトイン	8	2.68±0.29	0.67*
バルプロ酸	17	3.07±0.34	0.77*

(*: p<0.05)

多くの症例で検討できるように、ZNSのL/Dに与える各併用薬の影響が独立かつその積で表れるとした非線型モデル(式1)を用いて解析した。解析に用いたデータは、ZNS単独投与31例および1～4剤併用96例の計127例である。

$$(L/D)_{ZNS(obs)} = (L/D)_{ZNS(0)} \cdot \prod_{i=1}^5 R_i^{x_i} + \epsilon \quad (\text{式1})$$

式中、 $(L/D)_{ZNS(obs)}$ はL/Dの実測値である。パラメーター $(L/D)_{ZNS(0)}$ は併用抗てんかん薬の影響がない時のL/D値、 R_i は併用薬による変化率を示す。ここで、添字の*i*は1:CBZ, 2:PB, 3:PHT, 4:VA, 5:PDを示す。また ϵ は誤差を示す。なお、このモデルにおいては、抗てんかん薬*i*が併用されている場合は、 $x_i=1$ 、併用され

ていない場合は $x_i=0$ の値をとるものとし、これら併用薬の投与量については考慮していない。

それぞれの抗てんかん薬が投与されていた患者数および解析により得られたパラメーターの推定値を表3に示した。本モデルを使用することにより、各抗てんかん薬によるRの推定には1剤併用患者のデータ数(表2)に比べてより多くの患者データを用いることができる。 $(L/D)_{ZNS(0)}$ は3.89と推定され、ZNS単独投与群から得られた値4.00(表2)との一致は良好であり、また R_i についても、1剤併用例のみから得られた表2のRとかなり良く一致している。

6. 併用薬変更時におけるL/Dの実測値と予測値の比較

今回得られた R_i を用いて、同一患者において併用抗てんかん薬が変更された場合の $(L/D)_{ZNS(obs)}$ と予測値 $((L/D)_{ZNS(est)})$ とを比較した。併用薬が変更となった患者は23人であったが、一人で併用薬の組合せの異なる場合もあるので、比較できた件数は37であった。予測値は、併用薬が加えられた時には変更される前のL/D値に非線型モデルで得られた R_i を乗じ、併用薬が中止された時には R_i を除して求め、これを変更後に実測されたL/D値と比較した。結果を図3に示す。図3において、実測値と予測値の関係を示す点は勾配1の直線付近に位置している。

次式により予測による誤差平均を求める、26.0%であった。

誤差平均(%)

$$= \{ \sum (| \text{実測値} - \text{予測値} | / \text{実測値}) / 37 \} \times 100$$

考 察

ZNSと他の抗てんかん薬を併用した場合、どの抗てんかん薬によってどの程度血清中ZNS濃度に変化するかを知らなくては重要である。

特定の抗てんかん薬による影響は、 $(L/D)_{ZNS(0)}$ および対象とする抗てんかん薬1剤との併用例におけるZNSのL/Dとを比較して求めることができる。このことは、ZNSの投与量と血清中濃

表3. パラメーターの推定値

パラメーター	併用薬	投与患者数	推定値(mean±S.D.)
(L/D) _{ZNS(0)}	: なし(ゾニサミド単独)	127	3.89±0.23 ($\mu\text{g/ml}$)(mg/kg/day)
R ₁	: カルバマゼピン	50	0.98±0.09
R ₂	: フェノバルビタール	26	0.90±0.11
R ₃	: フェニトイン	44	0.83±0.08
R ₄	: バルプロ酸	56	0.71±0.07
R ₅	: プリミドン	3	0.77±0.28

図3. 併用薬変更時におけるL/Dの実測値と予測値の比較

度の関係がZNS単独投与群^{4,5)}および他剤併用投与群^{12,13)}の両方において直線性を示すことにもとづいている。両者の関係は我々の結果においてもZNS単独投与群で有意な直線性が示され(図1), また比較的症例数の多かったVA1剤との併用(表2)においても $L=2.89D+0.22$, $r=0.67$ の有意な直線性($p<0.01$)が示された。一方, 両者の関係が非線型性を示すとの報告^{6, 14)}があるが, 今回得られた血清中ZNS濃度域内では両者の関係が直線性を示し(図1), しかも他の抗てんかん薬と併用された場合には勾配値のみが変化することが示されたことから, ZNSのL/D

を用いて併用抗てんかん薬の影響を検討した。

篠田らは(L/D)_{ZNS(0)}が 4.36 ± 0.34 (mean±S.E.), 1剤併用時のZNSのL/Dが 3.31 ± 0.28 であったことを報告⁵⁾しており, 我々の結果(図2)とほぼ同じ値が示されている。しかしこの1剤併用時のZNSのL/Dは併用抗てんかん薬が特定されたものではなく, 特定された抗てんかん薬併用時のZNSのL/Dについて調べた報告はない。一方, ZNSのL/Dには年齢の影響が見られることが報告⁴⁾されているが, 今回得られた症例数が十分ではなかったため, 解析において年齢差は考慮しなかった。

最初に我々の得たZNS単独と他1剤の併用症例からは, ZNS単独投与時に比べPHT, VAの併用時にはZNSのL/Dが有意に低下することが示された。しかし変化の程度については症例数が少ないため誤差も大きく, また1剤併用症例から得られた結果が多剤併用時のL/Dの変化にどのように反映するかということには疑問が持たれた。これを解決するためRを設定し, また血清中ZNS濃度が併用抗てんかん薬数の増加とともに低下する事実を考慮して, ZNSのL/Dが各Rの積で表される非線型モデルで説明されると仮定して併用薬の影響を検討した。解析による結果(表3)とZNS単独および1剤併用症例から得られた結果(表2)とを比較すると(L/D)_{ZNS(0)}は前者(3.89 ± 0.23)と後者(4.00 ± 0.25)でよく一致した。また, RはVAを除き前者が後者より高い値を示したが, いずれの抗てんかん薬についても両

者の結果はほぼ同じ値であった。これらのことから、血清中 ZNS 濃度に対する併用抗てんかん薬の影響は独立かつその積で表わされると推察された。また本モデルはすべての例を包括して解析できることから、得られたパラメーターの信頼性は高いと考えられる。

解析の結果、R の平均値はいずれも 1 未満であることが示された。このことは CBZ, PB, PHT には肝ミクロソームの薬物代謝酵素誘導作用^{4, 15)}, PD は代謝産物の PB による同様の作用により説明することができるのではないかと考えている。VA にはこの作用はなく、原因は不明であるが VA の併用により ZNS の L/D 低下を示す報告は多く^{16, 17)}, 今回の結果はこれらを支持するものであった。

R による ZNS の臨床効果を検討する時、ZNS の血清中遊離型濃度が指標にされるべきである。R は ZNS の血清中総濃度をもとに算出されているが、ZNS の両濃度間には良好な比例関係が見られること、臨床用量では ZNS の蛋白結合は飽和を示さず他の抗てんかん薬との間に相互作用を示さないことが報告⁴⁾されている。したがって、今回得られた R は、ZNS の遊離型濃度の変化に対応し、さらに臨床効果をも十分反映するものと考えて、R を用いることで、次の 2 つの例に示すように併用抗てんかん薬を変更させた場合の血清中 ZNS 濃度の予測が可能になる。

例)

①ZNS 単独投与患者に対し ZNS 投与量を変えずに PB と PHT を追加投与させる場合

$$\begin{aligned} (L/D)_{ZNS(est)} &= (L/D)_{ZNS(0)} \times 0.90 \times 0.83 \\ &= (L/D)_{ZNS(0)} \times 0.747 \end{aligned}$$

となり、血清中 ZNS 濃度が約 75% 低下すると予測される。

②ZNS と VA 併用患者に対し ZNS 投与量を変えずに VA 投与を中止し ZNS 単独にする場合

$$\begin{aligned} (L/D)_{ZNS(est)} &= (L/D)_{ZNS(0)} \times (1/0.71) \\ &\approx (L/D)_{ZNS(0)} \times 1.4 \end{aligned}$$

となり、血清中 ZNS 濃度が約 1.4 倍に上昇すると

予測される。

以上の予測に対する誤差平均は 26.0% と幾分か大きいものであった。表 3 に示した結果が retrospective な調査によるデータから得られたもので、個々の症例の詳細が不明なものもあり、そのため推定誤差が大きくなったものと思われる。綿密なプロトコールの下で prospective に多くのデータを集積することにより、より正確なパラメータ値を予測できると考えている。

ZNS 付加投与後に十分な発作抑制効果が得られた症例では、以前から投与されていた併用薬の減量や中止の試み³⁾あるいは ZNS 単剤における有効性の報告¹³⁾がなされている。また併用抗てんかん薬数の増加に伴い副作用の発現率が高くなること¹⁸⁾を回避するためにも、今後は ZNS 単剤療法に移行する症例が増加すると思われる。そのような症例においてこれらの R を用い血清中 ZNS 濃度の変化を予測し、投与量の変更を助言することができることは临床上非常に有意義なことと考えている。

謝辞 ZNS 原末を提供していただいた大日本製薬株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) 香坂雅子, 角哲雄, 千葉達雄, 田中哲, 森直樹, 福島順子, 山下格, 山内俊雄, 臨床医薬, **3**, 1343-1352 (1987).
- 2) 志水彰, 山本順治, 山田悦秀, 田中迪生, 河崎建人, 臨床精神医学, **16**, 123-132 (1987).
- 3) 武田明夫, 稲熊順子, 清水章子, 薬理と治療, **15**, 4225-4233 (1987).
- 4) M. Kimura, N. Tanaka, Y. Kimura, K. Miyake, T. Kitaura, H. Fukuchi and Y. Harada, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 193-195 (1992).
- 5) 篠田正彦, 秋田昌宏, 長谷川雅哉, 長谷川高明, 鍋島俊隆, 病院薬学, **21**, 185-190 (1995).
- 6) Y. Hashimoto, A. Odani, Y. Tanigawara, M. Yasuhara, T. Okuno and R. Hori, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 323-326 (1994).
- 7) 八木和一, 清野昌一, 三原忠紘, 鳥取孝安, 沼田陽市, 辻正保, 井上有史, 工藤達也, 渡辺裕

- 貴, 村中秀樹, 精神医学, **29**, 111-119 (1987).
- 8) 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).
- 9) 上杉秀二, 宮坂松衛, 松浦雅人, 大高忠, 高橋良, 臨床精神医学, **15**, 2021-2028 (1986).
- 10) 青木繁伸, “医学統計解析リファレンスマニュアル”, 医学書院, 東京, 1989.
- 11) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa and T. Uno, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 879-885 (1981).
- 12) 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).
- 13) 緒方明, 沼田陽市, 宮本憲司朗, 宮川太平, 精神科治療学, **2**, 433-439 (1987).
- 14) 西原カズヨ, 澤田康文, 伊賀立二, TDM 研究, **10**, 47-50 (1993).
- 15) 中嶋幹郎, 上島泰二, 平井正巳, 中嶋弥穂子, 龍尾恵美, 中坊由起子, 神村直久, 松坂哲應, 辻芳郎, 市川正孝, TDM 研究, **13**, 56-60 (1996).
- 16) 柴田隆司, 山下知子, 森田修之, 病院薬学, **18**, 230-235 (1992).
- 17) 福島克之, 八木和一, 清野昌一, 藤原建樹, 渡辺雅子, 村中秀樹, 工藤達也, 岡部稔, 大谷和正, 寺内昇, 沼田陽市, 小児科臨床, **40**, 3389-3397 (1987).
- 18) 小野常夫, 八木和一, 清野昌一, 精神医学, **30**, 471-482 (1988).