(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
— 一般論文 —
(24(6) 661 — 664 (1998))

血漿中フェノバルビタール濃度に及ぼすゾニサミドの影響

篠田正彦*, 長谷川雅哉, 秋田昌宏, 長谷川高明, 鍋島俊隆

名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部†

Effect of Zonisamide on Plasma Concentrations of Phenobarbital

MASAHICO SHINODA*, MASAYA HASEGAWA, MASAHIRO AKITA,

TAKAAKI HASEGAWA and TOSHITAKA NABESHIMA

Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University School of Medicine†

(Received February 25, 1998)
(Accepted July 10, 1998)

An antiepileptic drug, zonisamide, which has a wide antiepileptic spectrum, is commonly prescribed concomitantly with other antiepileptic drugs. However, there appear to be a little data on the drug interaction between zonisamide and other antiepileptic drugs. Especially, the effect of zonisamide on the plasma concentration of phenobarbital in epileptic patients has not yet been reported. The effect of zonisamide on the plasma concentration of phenobarbital was therefore investigated in epileptic patients. The ratio of plasma phenobarbital concentration to the administered dose of phenobarbital when coadministered with zonisamide was found to be significantly higher than that of phenobarbital alone ($P < 0.05$). The plasma concentration of phenobarbital was increased by zonisamide in a dose-dependent fashion. The present findings provide useful information that the monitoring of the plasma concentration of phenobarbital is needed to adjust the dosage regimens of phenobarbital in combination with zonisamide.

Key words — zonisamide, phenobarbital, drug interaction, plasma concentration/dose ratio

緒 言

ゾニサミドは発作型からみて広い発作抑制効果スペクトルを有する抗てんかん薬で、十分にコントロールできない難治性てんかん発作に有効であることが報告されている¹⁻³⁾。ゾニサミドは、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 사용되는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、ゾニサミドが他の抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼす影響についての報告は少ない。フェニトイン⁴⁻⁶⁾、カルバマゼピン^{4,5,7)}、バルプロ酸^{4,8)}については若干の報告が見られるが、フェノバルビタールについての報告はない。そこで、我々はフェノバルビタール服用患者の血漿中フェノバルビタール濃度を測定し、血漿中濃度と投与量の関係(C/D比)よりゾニサミドが血漿中フェノバルビタール濃度に及ぼす影響について新たな知見を得たので報告する。

† 名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8560 Japan

実験方法

1. 患者および検体

当院で受診しているフェノバルビタール服用患者132名から得られた血液サンプル144検体を対象とした。年齢は1—29歳、フェノバルビタールの投与量は0.97—8.23mg/kg/day、ゾニサミドの投与量は5.37—14.29mg/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時間後に行い⁹⁾、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、患者は3カ月以上フェノバルビタール、ゾニサミド、カルバマゼピンを服用しており、症状が安定していることから、フェノバルビタール、ゾニサミド、カルバマゼピン濃度がすでに定常状態に達していると考えられる。各群の患者データはTable 1に示した。

2. 血漿中フェノバルビタール濃度の測定

血漿中フェノバルビタール濃度はHPLC法¹⁰⁾により測定した。フェノバルビタールは三共(株)より提供を受け、内部標準物質として用いたp-ヒドロキシ安息香酸メチルは和光純薬(株)より購入した。

3. フェノバルビタールの血漿中濃度に及ぼすゾニサミドの影響

フェノバルビタールは定常状態における血漿中濃度とその投与量の関係が線形性であるといわれている⁹⁾ので、フェノバルビタールのC/D比についてフェノバルビタール単独投与群、フェノバ

ルビタール+ゾニサミド群およびフェノバルビタール+カルバマゼピン群で比較検討した。また、フェノバルビタール+ゾニサミド群ではゾニサミドの投与量とフェノバルビタールの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、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. フェノバルビタールのC/Dに及ぼす併用薬剤の影響

フェノバルビタールの投与量に対する血漿中濃度の比(C/D比)に及ぼす併用薬剤の影響をTable 1に示した。症例数は少ないが、ゾニサミド併用群におけるフェノバルビタールのC/D比はフェノバルビタール単独群およびカルバマゼピン併用群と比較して有意に増加した。カルバマゼピン併用群ではフェノバルビタール単独群に対して有意な差が認められなかった。

また、フェノバルビタールの投与量と血漿中濃度の関係をフェノバルビタール単独群、およびゾニサミド併用群について比較検討した(Fig. 1)。回帰直線はそれぞれ $y = 4.34x$ ($P < 0.05$) および $y = 5.83x$ ($P < 0.05$) といずれにおいても有意な相関関係が認められた。その傾きはゾニサミド併用群の方がフェノバルビタール単独群よりも大きかった。また、両群とも投与量と血漿中濃度との関係は線形性がみられた。

Table 1. Daily Doses of Phenobarbital (PB) and Concentration/Dose (C/D) Ratio of PB in Monotherapy and Combination with Comedications

Comedication	Number of patients	Age (year)	Dose of PB (mg/kg/day)	C/D of PB	Number of samples
None	94	10.19±0.70	3.02±0.12	4.25±0.16	102
Zonisamide	11	13.57±1.34	3.67±0.42	6.22±0.29 ^{a,b}	14
Carbamazepine	27	12.03±1.26	3.53±0.36	4.92±0.25	28

Values are expressed as means ± S.E.

a ; significant vs monotherapy of PB ($P < 0.05$)

b ; significant vs combination with CBZ ($P < 0.05$)

Fig. 1. Relationship between Plasma Concentration of Phenobarbital (PB) and Dose of PB in Monotherapy and Combination with Zonisamide (ZNS)

Fig. 2. Relationship between Ratio of Plasma Concentration to Dose (C/D) of Phenobarbital (PB) and Dose of Zonisamide (ZNS)

2. フェノバルビタールの血漿中濃度に及ぼすゾニサミド投与量の影響

ゾニサミドの投与量とフェノバルビタールのC/D比の関係をFig. 2に示した。回帰直線は $y = 0.15x + 4.83$ で、相関係数 $r = 0.41$, $P < 0.05$ と有意な相関関係が認められた。フェノバルビタールのC/D比はゾニサミドの投与量の増加に

伴い有意に増加した。

考 察

先に、我々は日常のTDM業務におけるサンプル中の抗てんかん薬ゾニサミドと他の抗てんかん薬を同時に分離測定し、ゾニサミドの投与量と血漿中濃度の関係 (C/D比) に及ぼす併用薬の影

響について報告した¹⁰⁾。しかし、ゾニサミドの薬物相互作用、すなわち、ゾニサミドが併用薬に及ぼす影響については明らかにしていない。今回、我々はフェノバルビタールの血漿中濃度に及ぼすゾニサミド投与量の影響について検討を加えた。

フェノバルビタールは肝臓で代謝を受け、水酸化されてp-ヒドロキシフェノバルビタールに変化した後、グルクロン酸抱合され尿中に排泄される¹¹⁾。また、代謝に関与しているチトクロームP450の分子種はCYP2C9およびCYP3A4といわれているが、まだ明らかでない点もある¹²⁾。

フェノバルビタールはその一部がカルバマゼピンと共通したチトクロームP450の分子種で代謝される。しかし、カルバマゼピンはフェノバルビタールの血漿中濃度に影響を及ぼさないと報告されており¹³⁾、我々の成績もこれらを支持するものであった。

ゾニサミドの代謝に関与するチトクロームP450の分子種は一部がフェノバルビタールと共通しているが、ゾニサミドはスルホンアミド基を有し、CYP2C9を阻害するサルファ剤と化学構造が類似しており、同様の阻害作用を有する可能性がある¹²⁾。さらに、小西ら¹⁴⁾はゾニサミドがマウスの肝ミクロソームにおける一部のテストステロン水酸化酵素に対してシメチジンと同程度の阻害作用を有することを報告している。

一方、ゾニサミド併用によりフェノバルビタールの蛋白結合には変化が見られず¹⁵⁾、また、イヌやラットにおいて、ゾニサミドは腎血流量および糸球体ろ過量を変化させないことが報告されている¹⁶⁾。

これらの報告はゾニサミドがフェノバルビタールの代謝を阻害し、その血漿中濃度を上昇させる可能性を示すものである。本研究の結果より、ゾニサミドの投与量の増加に伴い、フェノバルビタールの血漿中濃度が増加することが明らかになった。

以上の結果より、フェノバルビタールとゾニサ

ミドの併用時においてゾニサミドの中止時や投与量の変更時にはTDMによる適正なフェノバルビタールの投与量の調節が望まれる。

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) 中嶋幹郎, 上島泰二, 平井正己, 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**, 59-60 (1996).
- 5) 兼子直, 林本章, 庭山英俊, 福島裕, てんかん研究, **11**, 31-35 (1993).
- 6) 森嶋祥之, 村上陽子, 内藤昭智, 秋山利行, 大場康寛, 上山勝雄, 中村雄作, 辻村謙二, 田中一彦, TDM研究, **10**, 297-298 (1993).
- 7) T. Minami, I. Ieiri, T. Iida, K. Ohtsubo, Y. Hirakawa, K. Ueda, S. Higuchi, and T. Aoyama, *Epilepsia*, **35**, 1023-1025 (1994).
- 8) 井尻好雄, 大井一英, 鈴木薫, 福岡栄介, 古家鞆弘, 吉成昌郎, 玉井浩, 病院薬学, **20**, 207-212 (1994).
- 9) 湯川栄二, 樋口駿, 家入一郎, 手嶋大輔, 中尾泰史, 青山敏信, 病院薬学, **14**, 172-177 (1988).
- 10) 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).
- 11) 関学, 山脇英範, 小児科診断, **45**, 1539-1547 (1982).
- 12) 石崎高志, 臨床精神医学, **26**, 137-152 (1997).
- 13) 海野勝男, 須藤一郎, 富野昭子, 福井了三, 宮田良子, 医薬品相互作用研究, **4**, 75-81 (1979).
- 14) 小西廣己, 森田邦彦, 小野彪, 島川治巳, 薬剤学, **50**, 323-328 (1990).
- 15) M. Kimura, N. Tanaka, Y. Kimura, K. Miyake, T. Kitaura, and H. Fukuchi, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 722-725 (1993).
- 16) K. Nakatsuji, Y. Matsuno, N. Nakamura, B. Fujitani, T. Itoh, and T. Kadokawa, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **37**, 1131-1136 (1987).