

く、筋緊張性頭痛などに好んで用いられる。

1. 作用機序と代謝

基本的にはDzと同じと考えられ、半減期は6時間前後、蛋白結合率93%である。短時間作用型の睡眠薬と分類される。代謝産物は水酸化体(8および1位)であり、おのおのCYP2C9とCYP3A4により代謝される。

2. 適応と用法

1) 抗不安作用・鎮静・睡眠作用(保険適用)

成人量は1回量1mgであるが、0.5mg錠があるので、中学生などには使用しやすい。小児での使用は報告がなく、細粒製剤があるが幼児には一般的には用いられない。

2) 筋緊張緩和作用(保険適用)

成人量としては1回0.5mgであり、肩こりや筋緊張性頭痛を呈する年長児に用いられる。

3. 副作用

DzおよびNzの副作用記載に加えて、悪性症候群、横紋筋融解症、間質性肺炎が添付書類に記載されている。向精神薬との併用が多いためかもしれない。

4. 相互作用

Dz, Nzと同様に中枢神経抑制薬との併用は作用を増強する可能性がある。また、肝代謝酵素CYP2C9とCYP3A4で本剤が代謝されるため、同酵素での代謝を受ける薬剤との併用には注意が必要である。

5. 妊婦・授乳婦への投与

ジアゼパムと同様の注意が必要である。

ゾルピデム(Zp)(図3)

構造上は非Bz系薬剤であるが、薬剤効果はBz系薬剤に似る新規の睡眠導入薬である。

1. 作用機序と代謝

GABA_Aレセプターに作用するのはBz系薬剤と同様であるが、レセプターを構成するサブタイプ($\omega 1$)への結合特異性がBz系薬剤より大きく、臨床上の薬効と関連が考えられている。

しかし、厳密な証明にはさらに研究が必要と思われる。また、中枢神経系の発達に伴いGABAレセプター発現に変化があることを考えると、成人と同様の作用機序が必ずしも年少児において期待できるとは限らない。半減期は2時間と短く、連日投与にても蓄積はない。代謝産物はおもに薬理活性がないメチル基の酸化されたカルボン酸であり、CYP3A4, 2C9, 1A2により代謝される。

2. 適応と用法

Bz系薬剤と違い、不眠症にのみ適応がある。抗けいれん作用などは弱い。小児での使用経験は少なく、剤形が錠剤のみであることもあり、思春期では使用可能であろう。成人では5mgを就寝前服用から開始し、10mgまでを上限とする。

3. 副作用

Bz系薬剤と同じく、依存性や離脱症状を生じることがある。また、中途覚醒時等に一過性前向き健忘が時にある。肝機能に異常がある患者では半減期が延長し、効果が増強する可能性がある。

4. 相互作用

リファンピシンの併用でCYP3A4誘導により代謝が促進されることが知られている。また、アルコールやBr系薬剤などの中枢神経抑制薬により効果が増大する可能性がある。

5. 妊婦・授乳婦への投与

ジアゼパムと同様の注意が必要である。

抱水クロロアル(Ch)(図4)

1. 作用機序と代謝

Chはそれ自体も鎮静効果を示すが、ヒトの体内では速やかにアルコール脱水素酵素にてトリクロロエチル(TCEt)に代謝され、薬効を示すといわれている。TCEtはGABA_Aレセプター β サブユニット、Glycineレセプター α サブユニットに結合し、抑制性神経の働きを亢進

させる。半減期は8時間で、代謝産物はグルクロン酸抱合を受け尿中に排泄される。

2. 適応と用法

1) 不眠症（保険適用）

一般的には睡眠薬としてはBz系薬剤に取って変えられるが、鎮静が同時に必要な場合（たとえば重複障害児）には好んで使用される。

2) 検査時の鎮静・睡眠（保険適用）

経口投与（トリクロホスナトリウム）が困難な場合に坐剤として投与する。

3) けいれん重積（保険適用）

坐剤あるいは注腸で用いられる。

経口薬は刺激性のにおいがあり、苦く、粘膜刺激性があるため経口投与では嘔吐することもある。注腸や坐剤として好んで用いられる。投与量は成人では500~1,000 mgで上限1.5 gである。小児では30~50 mg/kgで1 gを超えない。

3. 副作用

アナフィラキシー症状がみられることがある。トリクロホスナトリウムと共通の活性代謝物（TCEt）であることから、トリクロホスナトリウムにアレルギーがある患者では禁忌である。肝障害、腎障害も報告がある。

4. 相互作用

抗凝固薬を服用中の患者ではTCEtが抗凝固薬の蛋白結合と競合し、遊離型を増強し、抗凝固薬の薬効を増加する可能性がある。ほかの中樞神経抑制薬との併用でお互いの薬効を増強する可能性があり、慎重に投与することが必要である。

5. 妊婦・授乳婦への投与

とくにデータはないが、慎重に投与が必要である。

屯用では薬物動態から考えれば、使用後に1日ほど授乳を控えれば使用は可能であろう。

トリクロホスナトリウム（TfF）（図4）

1. 作用機序と代謝

Chと同様、生体内で代謝されTCEtとなり活性を示す。投与後1時間でTCEtがpeakとなり、半減期は8時間である。

2. 適応と用法

Chと比較すると、同量のTCEtに代謝される投与量は1.5倍となる。不眠症、検査時の鎮静・催眠（保険適用）では、20~80 mg/kgを屯用として内服する。Chのような服用での苦みはない。上限投与量は2 gである。けいれん重積（保険適用外）でもCh同様用いられる。

副作用、相互作用、妊婦・授乳婦への投与は、抱水クロラールと同様である。

おわりに

ほかにも小児で鎮静・催眠作用を期待して用いられるものに抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジンなど）、うつ状態での不眠に塩酸ミアンセリンやレボメプロマジン、自閉性障害での睡眠障害に各種 major tranquilizer を使用することがあるが、精神安定薬の稿で述べられる。

また、近年メラトニンが入眠困難のある症例での使用の報告があるが、米国からの並行輸入で入手するしか方法がない。

謝辞：この研究は厚生労働省科学研究費「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」（H14-小児-004）によった。

著者連絡先

〒860-8556 熊本県熊本市本荘1-1-1
熊本大学大学院医学薬学部
小児発達学分野
松倉 誠

熱性けいれんの治療・管理

み うら ひさ お
三 浦 寿 男

要言

熱性けいれんは、基本的には、良性な疾患であること、けいれん発現時にも冷静に対処することを、両親・保護者に十分説明することが重要で、diazepam (DZP) 坐剤の乱用は避けるべきである。しかし、DZP 坐剤の発熱時間欠投与は、発熱初期に投与するタイミングさえ失しなれば、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法で、軽度の鎮静、催眠ならびにふらつきなどを認めるが、重大な副作用はない。したがって、熱性けいれんの再発予防には、第一に DZP 坐剤の発熱時間欠投与法を選択すべきであるが、解熱薬坐剤を併用する場合には、DZP 坐剤投与後少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい。

一方、今後の課題として、熱性けいれん発現時に直腸内に投与して、急速なけいれん抑制効果が期待できる、DZPの注腸用溶液の導入、開発を積極的に進めるべきであろう。

(小児科臨床 57:31, 2004)

KEY WORDS ▶ 熱性けいれん, てんかん, diazepam, 解熱薬, 直腸内投与

はじめに

熱性けいれんは、乳幼児が中枢神経系感染症に起因しない、また他の明らかな頭蓋内の異常を伴わない発熱に際して、通常短時間、全身性のけいれんをきたすものと広く定義され、日常よく遭遇する。熱性けいれんは1~2歳代に好発し、その多くは良性の経過をとり、予後良好であるが、約1/3の症例が2回以上熱性けいれんを反復し、さらに一部はてんかんへ移行、また種々の神経学的異常を伴う。したがって、その予後をめぐり、

熱性けいれんの定義、分類、さらにはこれらと関連し、各種抗けいれん薬を投与して熱性けいれんの再発を予防することの意義、ならびにその再発予防効果について、現在まで多くの議論がある。

これらの諸問題を検討するために、わが国でも、1978年に全国的規模で熱性けいれん懇話会が結成され、1988年に同懇話会より熱性けいれんの治療指針¹⁾が提案された。この治療指針では、熱性けいれん患児のうち、他に比べ将来てんかんへ移行する可能性が比較的高い、精神遅滞などの危険因子を有するもの

北里大学 名誉教授, 社会福祉法人慈恵療育会 重症心身障害児施設 相模原療育園 (〒229-0014 神奈川県相模原市若松1-21-9)

小児科臨床 Vol.57 No.1 2004 31(31)

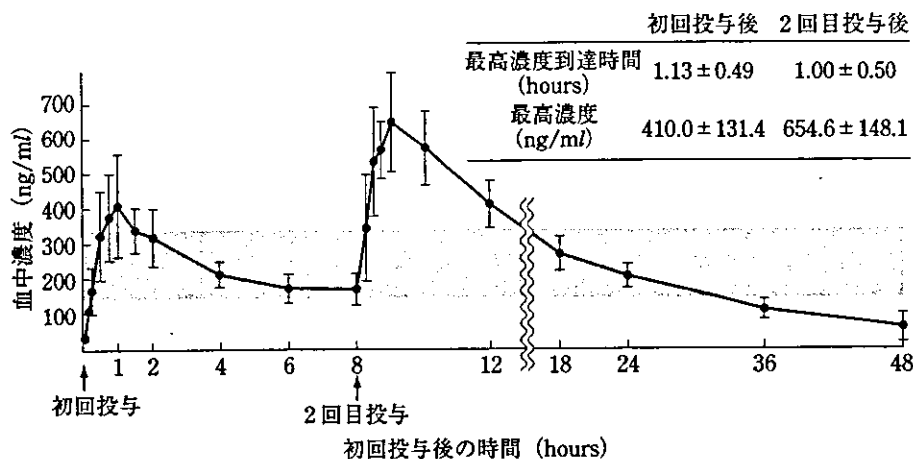


図1 Diazepam 坐剤 (1回量0.5mg/kg) 反復投与時の diazepam 血中濃度の推移

は抗けいれん薬継続投与の対象になる。しかし、その後わが国でも diazepam (以下 DZP と略す) 坐剤が商品化され、1996年に改訂された熱性けいれんの指導ガイドライン²⁾では、熱性けいれんに対する薬物療法は、DZP 坐剤の発熱時間欠投与が主体になっている。

1. 抗けいれん薬の持続投与と間欠投与

われわれ³⁾のこれまでの経験でも、熱性けいれん患児に対し phenobarbital (4~5 mg/kg/day) あるいは sodium valproate (20~30mg/kg/day) を継続投与すれば、多くの場合熱性けいれんの再発予防は可能である。しかし、これらの抗けいれん薬を継続投与して、一定期間熱性けいれんの再発を予防しても、本来一部の症例にみられるてんかんへの移行を防ぐことは困難で⁴⁾⁵⁾、またその副作用も無視できない。

一方、DZP 坐剤の発熱時間欠投与は、発熱初期の投与のタイミングさえ失しなければ、熱性けいれんの再発予防にきわめて有効で⁶⁾⁷⁾、この方法により、抗けいれん薬の継続投与に劣らない熱性けいれんの再発予防効果がえられる。

II. Diazepam 坐剤発熱時間欠投与法の薬物動態学的背景

DZP 坐剤の直腸からの吸収は速やかで、2歳未満の乳幼児を対象に、1回量0.5mg/kgの DZP 坐剤を直腸内に投与すると、DZP 血中濃度は投与後15~30分で熱性けいれんの再発予防が可能な有効濃度域 (>150ng/ml) に達し、約8時間有効域を維持する⁸⁾⁹⁾。さらに、これを8時間間隔で2回投与すると、DZP 血中濃度は2回目投与後再度速やかに上昇し、初回投与後24時間以上有効濃度域を維持する (図1)¹⁰⁾。

また、DZP の主要代謝経路の第一次代謝物 N-desmethyldiazepam (以下 N-desmethyl-DZP と略す) は薬理的活性を有するが、肝での DZP から N-desmethyl-DZP への demethylation は緩徐に進行するため、単回投与の場合、DZP 投与後初期の N-desmethyl-DZP 血中濃度は DZP 濃度と比べてきわめて低値である⁸⁾⁹⁾。しかしながら、1回量0.5mg/kgの DZP 坐剤を8時間間隔で2回投与すると、N-desmethyl-DZP 血中濃度は初回投与後48時間以降までゆるやかに上昇し、投与後24時間で DZP 濃度より高値となる (図2)¹⁰⁾。

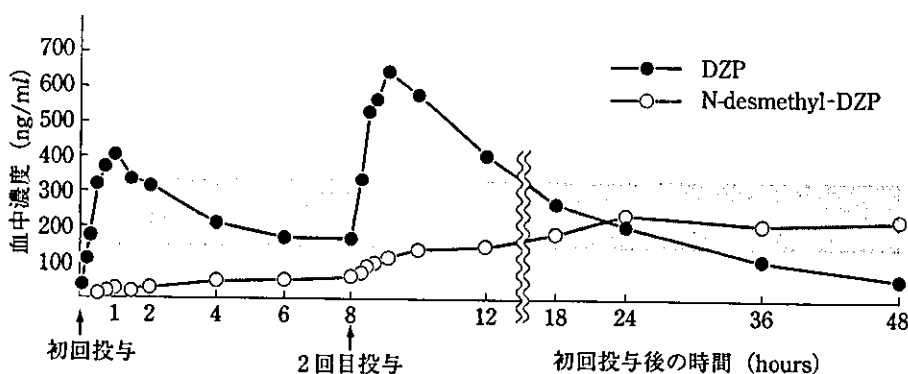


図2 Diazepam 坐剤（1回量0.5mg/kg）反復投与時のdiazepamならびにN-desmethyl-diazepam 血中濃度の推移

この薬物動態学的背景，ならびに熱性けいれんは一般に発熱初期に発現しやすいことを考慮すると，発熱が24時間以上持続する場合でも，1回量0.5mg/kgのDZP坐剤を8時間間隔で2回投与すれば，以後は反復投与しなくても，十分熱性けいれんの再発予防が可能である^{5)~7)}。

Ⅲ. Diazepam 坐剤発熱時間欠投与法の実際

前述の知見に基づいて，最初に述べたように，1996年に改訂された熱性けいれんの指導ガイドライン²⁾では，熱性けいれんに対する薬物療法は，DZP坐剤の発熱時間欠投与が主体になっている。わが国では，1992年9月に，DZP坐剤が薬価基準に収載，商品化された。

われわれは，現時点での方針として，2回以上熱性けいれんを反復した小児に対しては，熱性けいれんの型，危険因子（要注意因子）の有無にかかわらず，原則としてすべてDZP坐剤の発熱時間欠投与法を指示している（表）。DZP坐剤投与後に，副作用として，多くの対象で軽度の鎮静，催眠，一部では一過性に軽度のふらつきあるいは興奮を認めるが，DZPの静注時とは異なり，呼吸抑制などの重大な副作用は認められない^{5)~7)}。

熱性けいれんの再発予防は，通常2年間，

表 Diazepam 坐剤の発熱時間欠投与法

1回投与量：0.5mg/kgに相当するdiazepamを含有する坐剤
投与時間
初回：37.5°Cを目やすに「発熱の前兆」に気づいた時点
2回目：初回投与後発熱が持続し，8時間後にも38°C以上の発熱を認める場合
・原則として，初回投与後24時間以降も発熱が持続していても3回目の投与は行わない。
・解熱薬は積極的に使用しない。

注) diazepamシロップを用いる場合にも投与量，投与方法は同じ。

もしくは4～5歳までを目標に行うが，もしこの間あるいは再発予防期間後に無熱性けいれんを反復し，てんかんへ移行したならば，その時点で発作型に適した薬物を選択し，抗てんかん薬物療法を開始しても遅くはないし，むしろそれが妥当と考えている。

なお，熱性けいれん患児の脳波上にみられる発作性異常波（突発性発射）は，必ずしも熱性けいれんからてんかんへの移行を予測する指標にはならないし，これが抗けいれん薬継続投与の必要性を規定するものでもない⁴⁾⁵⁾¹¹⁾。熱性けいれん患児の発作間欠時脳波には，遺伝的素因が関与すると考えられるいくつかの異なった波型がみられる。これらは，3～4Hz全般性棘徐波群と良性焦点性

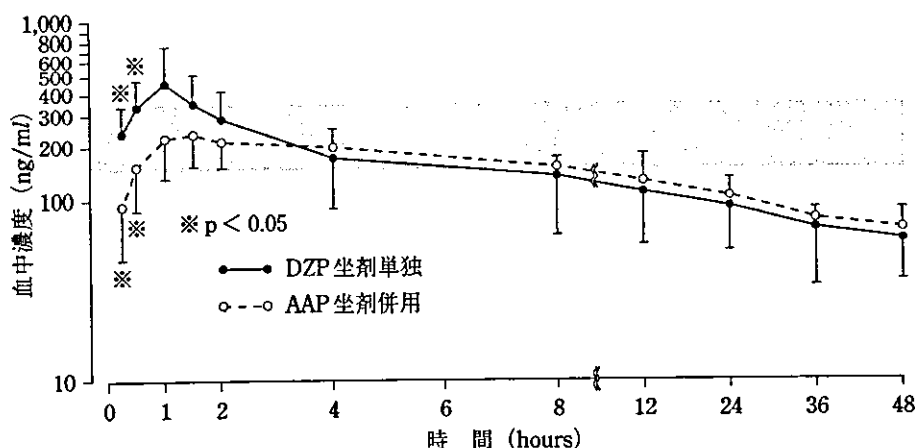


図3 Diazepam 坐剤 (1回量0.5mg/kg) 直腸内投与後の diazepam 血中濃度の推移

解熱薬 acetaminophen (AAP) 坐剤 (1回量100mg) と併用投与した場合の血中濃度の推移と比較して示す。

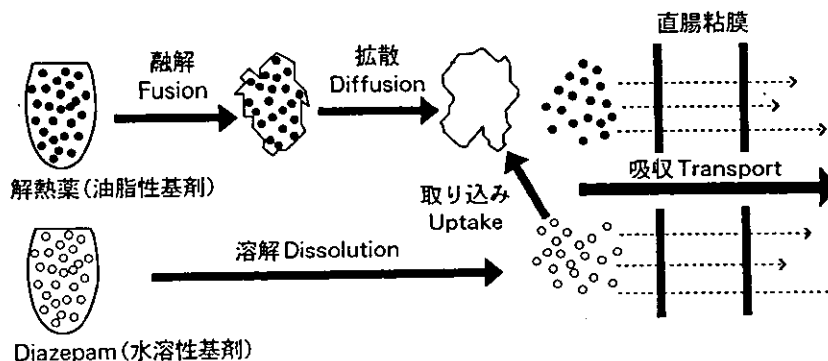


図4 解熱薬坐剤の併用が diazepam 坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響 (模式図)

発射 (中心～中側頭部棘波すなわちローランド棘波, 後頭領域の棘波または棘徐波複合など) である。

これらの波型は, 幼児期以降学童期まで, すなわち3～10歳に脳波記録を反復すれば, 熱性けいれん患児の40%以上に認められる。しかし, これらはある年代に限って出現し, 学童期を過ぎれば, 治療のいかんにかかわらず自然に消失する。

IV. 解熱薬坐剤と diazepam 坐剤併用の問題

解熱薬は, 高熱による苦痛を和らげるため

に, 投与が必要な場合もあろう。しかし, 乱用は慎むべきで, 解熱薬の使用は必要最小限にとどめるべきであるが, DZP 坐剤に解熱薬を併用するときは, 解熱薬を経口剤にするか, 坐剤を用いる場合には DZP 坐剤投与後少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい²⁾。DZP 坐剤に解熱薬坐剤を併用すると, DZP の初期の吸収が阻害される可能性がある (図3)。これは, DZP 坐剤は水溶性基剤 (polyethyleneglycol) を用い, 現在小児科領域で用いられる解熱薬坐剤はほとんどすべてが油脂性基剤 (witepsol) を使用しているが, DZP 坐剤を単独で投与した場合に

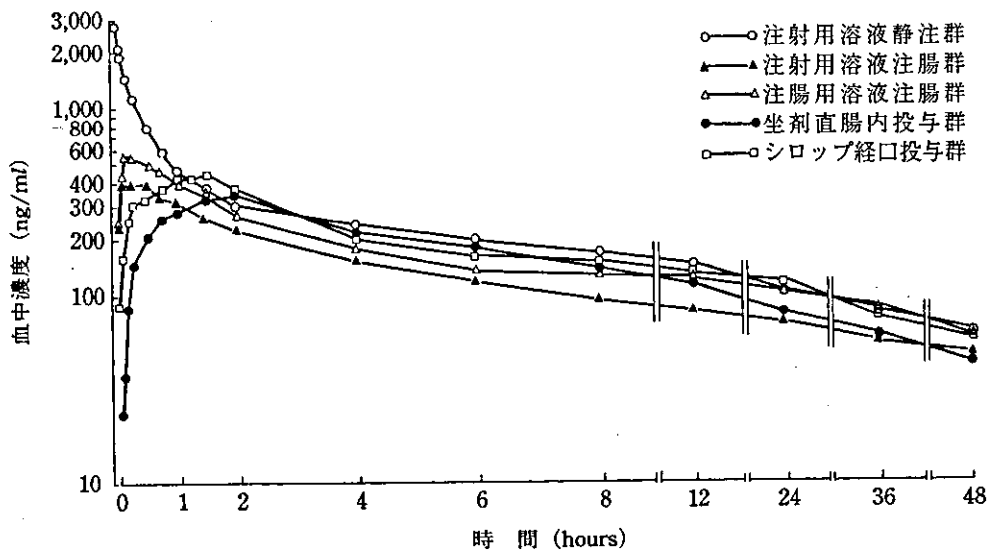


図5 投与経路あるいは剤型の違いによる diazepam (1回量0.5mg/kg) 投与後の diazepam 血中濃度の推移

は、基剤および主薬が直腸内腔液に溶解後そのまま吸収されるのに対し、解熱薬坐剤を併用すると、図4に示すように、一度溶解した脂溶性のDZPが直腸内腔に溶融している油脂性基剤に一部取り込まれるためと推察される¹²⁾¹³⁾。

V. Diazepam シロップならびに抱水 chloral 坐剤の使用

DZP シロップの発熱時間欠的経口投与方法も、発熱初期の投与のタイミングさえ失しなければ、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法で¹⁴⁾¹⁵⁾、1回量0.5mg/kgのDZPシロップを投与すると、血中濃度は投与後5分前後で有効濃度域に達し¹⁶⁾、これを8時間間隔で2回投与すると、DZP血中濃度は初回投与後24時間以上、約36時間有効濃度域を維持する¹⁷⁾。

また、重症筋無力症、緑内障、DZPアレルギーなどまれなケースで、DZPの使用が困難な場合には、抱水 chloral 坐剤を代用してもよい²⁾。抱水 chloral は体内で活性代謝物 trichloroethanol に変化し、これが抗けいれん作用を示すが、抱水 chloral そのもの

にも中枢抑制作用があり、投与直後の作用は抱水 chloral によるもので、その後の作用は trichloroethanol によるものと考えられている。しかしながら、熱性けいれんの再発予防に関する抱水 chloral 坐剤の薬物動態学的背景の詳細は不明である。また、欧米諸国では、熱性けいれんの再発予防に抱水 chloral 坐剤が使用されることはないが、1回の投与量は、わが国で市販されている規格から、3歳未満は250mg、3歳以上は500mgであろう¹⁾²⁾¹⁸⁾。

VI. 熱性けいれんの治療・管理に関する今後の課題

熱性けいれんは、基本的には、良性な疾患であること、けいれん発現時にも冷静に対処することを、両親・保護者に十分説明することが重要で、DZP坐剤の乱用は避けるべきであるが、DZP坐剤の発熱時間欠投与による熱性けいれんの再発予防法は、簡便な方法であるため、両親にも容易に受け入れられると思われる。

しかしながら、本法の欠点として、重篤なものはきわめてまれであるが、軽度の副作用

が少なくないことと、コンプライアンスの問題、すなわち発熱時に DZP 坐剤が必ずしも適切に使用されえないことが挙げられる^{5)~7)}。

この点をも考慮して、ヨーロッパ諸国では、熱性けいれんに対しては、再発予防を行うよりも、DZP 溶液を家庭に常備させ、熱性けいれん発現時に、けいれんが重積するのを防ぐ目的で、ただちにこれを直腸内に投与する方法を奨めている¹⁹⁾。

DZP の注腸用溶液は、わが国では製品化されていないが、DZP 溶液の直腸からの吸収は、坐剤を用いる場合よりも速やかで、注腸後 DZP 血中濃度は急速に上昇し、DZP 溶液の注腸投与により、静注時にはほぼ匹敵する急速なけいれん抑制効果が期待できる²⁰⁾。図 5 に投与経路あるいは剤型の違いによる、DZP 1 回量 0.5mg/kg 投与後の DZP 血中濃度の推移を、2 歳未満の乳幼児各群 6 例の平均値で示す²¹⁾。わが国でも、今後 DZP の注腸用溶液の導入、開発を積極的に進めるべきか否かは、一つの検討課題であろう²²⁾。

さらに、最近では、乳幼児のけいれんの抑制に関して、midazolam の経鼻投与の有用性が示唆されている^{23)~26)}。その至適投与量、効果と安全性が十分に検討されれば、将来熱性けいれんの治療・管理に midazolam の経鼻投与が応用されるかもしれない²⁷⁾。

本論文の要旨は、2003年4月、第106回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム「熱性けいれん, up to date」で講演した。

文 献

- 1) 関 亨, 三浦寿男, 原美智子: 熱性けいれんの治療指針—治療法の展望と今後の課題—。小児科臨床 41: 16~35, 1988
- 2) 関 亨, 大塚親哉, 三浦寿男他: 熱性けいれんの指導ガイドライン。小児科臨床 49: 207~215, 1996
- 3) Minagawa K, Miura H: Phenobarbital, primidone and sodium valproate in the pro-

- phylaxis of febrile convulsions. Brain Dev 3: 385~393, 1981
- 4) 皆川公夫, 水野 諭, 三浦寿男: 抗けいれん剤継続投与による熱性けいれん再発予防後の予後。小児科臨床 37: 2304~2310, 1984
- 5) 三浦寿男: 熱性けいれんの予防。二瓶健次編, New Mook 小児科 2 熱性けいれん, 金原出版, 東京, p.88~104, 1992
- 6) 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押 渉: Diazepam 坐剤の発熱時間投与法による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(統報)。てんかん研究 6: 1~10, 1988
- 7) 白井宏幸, 三浦寿男, 高梨 栄他: Diazepam 坐剤発熱時間投与法による熱性けいれんの再発予防効果の集計と同法施行の実際。小児科臨床 44: 38~46, 1991
- 8) 皆川公夫, 三浦寿男, 金子次雄他: 熱性けいれん患児に対する diazepam 坐剤ならびに溶液の直腸内投与の有用性に関する臨床薬理学的検討(予報)。脳と発達 14: 11~19, 1982
- 9) 皆川公夫, 三浦寿男: 乳幼児の diazepam 直腸内投与法に関する臨床薬物動態学的検討。日児誌 88: 1469~1476, 1984
- 10) Minagawa K, Miura H, Mizuno S et al: Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. Brain Dev 8: 53~59, 1986
- 11) 三浦寿男, 武井研二: 熱性けいれんと脳波。小児科診療 62: 833~838, 1999
- 12) 武井研二, 三浦寿男, 高梨 栄他: 解熱薬坐剤の併用が diazepam 坐剤の直腸からの吸収に及ぼす影響—両坐剤併用時の diazepam 血中濃度の推移について—。小児科臨床 49: 245~252, 1996
- 13) 武井研二, 三浦寿男, 白井宏幸他: アセトアミノフェン坐剤の併用がジアゼパム坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響—両坐剤併用時の薬物動態学的検討—。日児誌 100: 1347~1355, 1996
- 14) 北條みどり, 三浦寿男, 皆川公夫他: Diazepam シロップ発熱時間投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(予報)。脳と発達 18: 234~235, 1986
- 15) 三浦寿男, 石館武夫, 白井宏幸他: Diazepam シロップ発熱時間投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(予報)。小児科臨床 40: 15~20, 1987
- 16) 皆川公夫, 水野 諭, 白井宏幸他: ジアゼパムシロップ発熱時間投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する薬物動態学的検討(予報)。脳と発達 17: 162~167, 1985
- 17) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭他: 熱性けいれんの再発予防を目的としたジアゼパムシロップの至適経口投与法—反復投与時の薬物動態—。

- 脳と発達 17:374~375, 1985
- 18) 立花泰夫, 関 亨, 山脇英範他:抱水クロラール坐剤間欠投与による熱性けいれんの再発予防効果(第2報). 小児科臨床 40:21~26, 1987
 - 19) Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association: Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ 303:634~636, 1991
 - 20) 水野 諭, 三浦寿男, 皆川公夫他:乳幼児に対する diazepam 溶液注腸投与法の臨床的有用性に関する薬物動態学的検討—静注時との比較—. 日児誌 91:1182~1194, 1987
 - 21) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭他:乳幼児期のけいれん性疾患に対するジアゼパムの至適投与設計—静脈内, 直腸内(坐剤, 溶液)および経口投与時の pharmacokinetics—. 小児科臨床 38:2277~2282, 1985
 - 22) 三浦寿男:熱性痙攣の治療・管理. 日本医事新報 No 3785:89, 1996
 - 23) O' Regan ME, Brown JK, Clarke M: Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? Dev Med Child Neurol 38:1037~1045, 1996
 - 24) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G et al: Intranasal midazolam for childhood seizures. Lancet 352:620, 1998
 - 25) Jeannot PY, Roulet E, Maeder-Ingvar M et al: Home and hospital treatment of acute seizures in children with nasal midazolam. Eur J Paediatr Neurol 3:73~77, 1999
 - 26) Kutlu NO, Yakinci C, Dogrul M et al: Intranasal midazolam for prolonged convulsive seizures. Brain Dev 22:359~361, 2000
 - 27) 三浦寿男:熱性けいれんの治療・管理. 小児科臨床 55:53~58, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

けいれん重積に対する midazolam の血中濃度測定 に関する検討 (予報) -測定法を中心に-

Blood Level Monitoring of Midazolam in the Cases of Status Epilepticus :
A Preliminary Report Mainly for Assay Procedure

岩崎俊之*¹ 三浦寿男*^{1,2} 砂押 渉*¹ 武井研二*^{1,2} 小館慎哉*³

I 目 的

小児のけいれん重積症の治療のために、最近では midazolam (MZL) が頻用されるが、MZL はけいれん重積症に保険適応が認められておらず、また血中半減期が短いため、その血中濃度測定の意義は未だ明らかではない。しかし、けいれんの原因、推移、さらにはこれらに関連して長期投与例などでは血中濃度の測定が必要と考えられる。われわれは、HPLC による簡便で感度、精度の高い MZL の血中濃度測定法の開発を行い、満足すべき測定系を確立した。この測定方法について、実際の測定例の結果も含めて報告する。

II 方 法

分析法として、HPLC を使用した。シアノカラム、C18 系カラムを使用して最適分離条件を設定し、試料からの抽出条件および機器測定条件の設定を行った。そして、標準血清により測定法の評価を行った。また、実際に MZL を投与した7か月～3歳のけいれん重積症の患児3名を対象に、MZL の血中濃度を測定した。

III 結 果

カラムは Mightysil RP-18GP (3 × 250mm)

表1 HPLC operating conditions

Flow rate ; 0.8ml/min
Column ; MightysilRP-18GP (3×250mm)
Injection volume ; 100 μl
Mobile phase ; CH₃OH : Acetonitril : Propanol : Phosphate
buffer pH 4.5=22 : 20 : 3 : 55
Detection UV ; 220nm
Column temperature ; 45°C

および LiCros-pher 100CN (4 × 250mm) を用い、移動相を変化させて分離を試みた。両者とも分離は可能であったが、より高感度の分離が得られる Mightysil を選択した。移動相はメタノール：アセトニトリル：プロパノール：リン酸緩衝 pH4.5 = 22 : 20 : 3 : 55、流速 0.8ml/min、測定波長 220nm で良好な分離が得られた (表1)。

前処理は検体、コントロール検体および標準血清 0.1ml をシリル化試験管にとり、内部標準液としてフルラゼパム (1000ng/ml) 0.1ml を加える。次いで、0.5M 炭酸ナトリウム 0.2ml を加えて混合し、抽出溶媒としてシクロヘキサン 4 ml を加えて 10 分間振とう後、2500rpm (5°C) で 5 分間遠心を行い、ここで得た上層有機相を他のシリル化試験管に分取して、40°C 空気流下で蒸発乾固する。残渣を移動相 150 μl で溶解した後、溶解液 100 μl を HPLC に注入し、波長 220nm にて測定を行った (図1)。

MZL の最適波長は 235nm 付近であったが、

- * 1 Toshiyuki IWASAKI, Hisao MIURA, Wataru SUNAOSHI, Kenji TAKEI
北里大学医学部小児科 (〒228-8555 相模原市北里1-15-1)
- * 2 Hisao MIURA, Kenji TAKEI
相模原療育園 (〒229-0014 相模原市若松1-21-9)
- * 3 Shinya KODATE
(株) SBS研究開発課 (〒229-1125 相模原市田名塩田1-3-14)

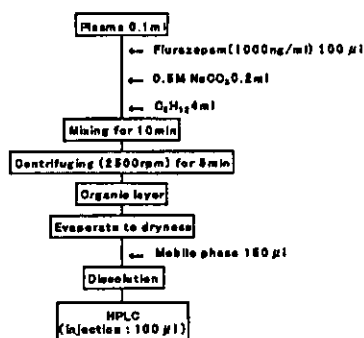


図1 Protocol for the extraction of midazolam

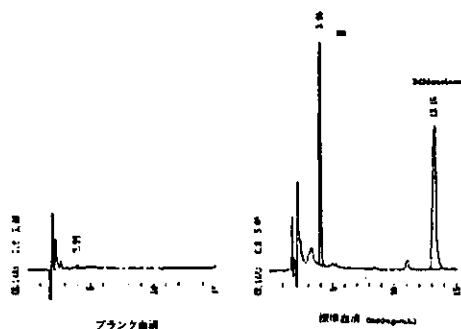


図2 HPLC

内部標準として用いたフルラゼパムとの関係で 220nm を測定波長として選択した。この際、問題になる感度低下は認めなかった。また、抽出溶媒としてシクロヘキサン、ジクロルメタン、ベンゼン、クロロフォルムの 4 種類を試みたが、この中ではシクロヘキサン抽出で、きわめて妨害の少ないクロマトグラムが得られた (図2)。

本法による再現性は 3 濃度 (20, 50, 100ng/ml) の標準血清について、変動係数 (CV) は 3.6 ~ 5.7% と良好であった。定量限界は、真度と精度をほぼ満足する濃度 (± 15%) を考えて、10ng/ml とした (表2)。

さらに、7 濃度 (10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000ng/ml) の標準血清を用いて検量線を作成したが、検量線は 1000ng/ml まで直線性を示し、直線式は $Y = 1.354 \times 10^{-3} X - 1.499 \times 10^{-3}$ [Y : MZL/IS, X : MZL (ng/ml)], 相関係数 $r = 0.9999$ で良好な直線性を示した。上記検量線を作成した標準血清より得られた回収率は平均 96.1%, CV は 0.9 ~ 8.3% 以内であった。

実際の症例では、それぞれ MZL 0.05 ~

表2 Sensitivity lower limit

Lower limit (ng/ml)	S	MZL	MZL/IS	Rec.ca	Accuracy (%)
10	13249	89	0.0067	10	0
	16999	100	0.0059	9	-13
	18534	105	0.0057	9	-15
15	17960	169	0.0094	13	-13.3
	17547	167	0.0095	13	-13.3
	17960	224	0.0127	17	-15
20	18498	251	0.0136	18	-10
	17740	247	0.0139	18	-10

表3 Peak levels of midazolam in three patients

Dosage and plasma level	Loadig dosage (mg/kg)	Maintenance dosage (mg/kg/h)	Peak level (ng/ml)
1 (7mos)	0.05	0.9	4510
2 (2yrs)	0.1	0.9	8610
3 (3yrs)	0.1	1.2	14500

0.1mg/kg を導入量として静脈内に投与し、0.9 ~ 1.2mg/kg/h を維持量として持続点滴静注を行い、ほぼ定常状態と考えられる投与開始 1 ~ 2 時間後に採血したが、血中濃度は 4510 ~ 14500ng/ml であった (表3)。

IV 考 察

ベンゾジアゼピン系薬物の抽出は、一般的には塩基性下での有機溶媒抽出で、今回はシクロヘキサンを用いたが、効果的な抽出が可能で、他剤との選択的分離にも効果があると思われた。カラムは、シアノ系カラムでも測定は可能であったが、カラム寿命がきわめて短い。今後、この測定法を小児のけいれん重積への臨床応用につなげたい。

参 考 文 献

- 1) van Brandit N, Hantson P, Mahieu P, Verbeeck RK. A rapid high-performance chromatographic method for the measurement of midazolam plasma concentrations during long-term infusion in ICU patients. Ther Drug Monit 1997; 19: 352-357.
- 2) Portier EJG, de Block K, Butter JJ, van Bortel CJ. Simultaneous determination of fentanyl and midazolam using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B: Biomed Sci Appl 1999; 723: 313-318.
- 3) Koul R, Chacko A, Javed H, Riyami KA. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. J Child Neurol 2002; 17: 908-910.

本論文は平成 14~15 年度において厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) を受け実施した研究成果である。

薬効報告

てんかん患者を対象とした新規バルプロ酸ナトリウム徐放錠の多施設共同臨床試験成績

さ さ き のぞむ	おおさわ ま き こ	み う ら	ひ さ お	い い ん ま	か ず い え
佐々木 望 ^{*3}	大澤真木子 ^{*4}	三浦 寿男 ^{*1, a}	飯沼 一字 ^{*2}	い い ん ま	か ず い え
やま の つねかず	かわわき ひさし	い わ も と	ひ ろ こ	ひ ら た	よ し あ き
山野 恒一 ^{*7}	川脇 寿 ^{*8}	お か	え い じ	み つ ど め	あ き ひ き
まついしとよ じろう	い ず み	お か	え い じ	み つ ど め	あ き ひ き
松石豊次郎 ^{*11}	た つ ろ う	ま つ く ら	ま こ と	ま こ と	ま こ と
	泉 達郎 ^{*12}	松 倉	誠 ^{*13}	福 山	幸 夫 ^{*14, b}

要 旨

新しい徐放構造をもつバルプロ酸ナトリウムの200mg徐放錠 NIK-317の効果を検討する目的で、てんかん患者を対象に、既承認の徐放性製剤セレニカ®R顆粒を対照薬として、無作為化、非盲検クロスオーバー法による臨床試験を実施した。てんかん患者49例に対して、NIK-317錠、セレニカ®R顆粒ともに12週ずつ計24週間、バルプロ酸ナトリウムとして1日量400～1,200mgを1日1回投与した。その結果、NIK-317錠は臨床発作の抑制効果、性格行動障害の有無および脳波所見（てんかん発射）の改善度に関し、セレニカ®R顆粒との間に有意差を認めず、日内の最低血中濃度（C_{min}）にも、両剤使用期間で有意差を認めなかった。また、試験期間中に臨床発作の増悪が認められた症例中3例（試験薬投与時1例、対照薬投与時2例）で途中試験中止になったが、副作用の発現による試験中止例はなく、安全性にもとくに問題はなかった。本試験の結果から、NIK-317錠はてんかんの治療において、セレニカ®R顆粒と同等の有用性を有すると考えられた。

（小児科臨床 57：1729, 2004）

KEY WORDS ▶ 徐放性製剤, てんかん, バルプロ酸, 薬物血中濃度, 薬物体内動態

はじめに

バルプロ酸ナトリウム sodium valproate（以下 VPA と略す：血中では valproic acid として存在する）は、直鎖型低級脂肪酸構造を有する抗てんかん薬で、欠神発作な

らびに非定型欠神、ミオクロニー発作、強直間代発作に最大の効果、適応を有するが¹⁾、これらの全般発作以外に、単純、複雑ならびに二次性全般化部分発作に対する有効性も強調されている^{2)~5)}。また、その吸収、代謝、排泄などの体内動態に関しても多くの知見が

*1：北里大学医学部 小児科（〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1）、現 重症心身障害児施設 相模原療育園（〒229-0014 神奈川県相模原市若松1-21-9）、*2：東北大学医学部 小児科、*3：埼玉医科大学 小児科、*4：東京女子医科大学 小児科、*5：神奈川県立こども医療センター 神経内科、*6：県西部浜松医療センター 小児科、*7：大阪市立大学医学部 小児科、*8：大阪市立総合医療センター 小児神経内科、*9：岡山大学医学部 小児神経科、*10：福岡大学医学部 小児科、*11：久留米大学医学部 小児科、*12：大分大学医学部 小児科、*13：熊本大学医学部 発達小児科、*14：小児神経学研究所、a：調整医師、b：医学専門家

表 1 臨床試験実施体制

	施設	診療科	職名	氏名
医学専門家	小児神経学研究所	—	所長	福山 幸夫
調整医師	北里大学医学部	小児科	教授	三浦 寿男
責任医師 ならびに 分担医師	東北大学医学部附属病院	小児科	教授	飯沼 一字
			講師	萩野谷 和裕
			助手	横山 浩之
	埼玉医科大学附属病院	小児科	教授	佐々木 望
			講師	平澤 恭子
	東京女子医科大学病院	小児科	教授	大澤 真木子
			助手	柳垣 繁
			助手	舟塚 真
	北里大学病院	小児科	教授	三浦 寿男
			講師	砂押 涉
			助手	武井 研二
	神奈川県立こども医療センター	神経内科	部長	岩本 弘子
			医長	山下 純正
	県西部浜松医療センター	小児科	副院長	平田 善章
	大阪市立大学医学部附属病院	小児科	教授	山野 恒一
			講師	松岡 収
			講師	服部 英司
	大阪市立総合医療センター	小児神経内科	部長	富和 清隆
			副部長	川脇 奔
	岡山大学医学部附属病院	小児神経科	教授	岡 綾次
			助手	村上 暢子
	福岡大学病院	小児科	教授	満留 昭久
			講師	大府 正治
併任講師			小川 厚	
助手			安元 佐和	
久留米大学病院	小児科	教授	松石 豊次郎	
		講師	山下 裕史朗	
		助手	飯盛 健生	
大分大学医学部附属病院	小児科	教授	泉 達郎	
		助教授	古城 昌展	
		助手	大塚 幹	
		助手	前田 知己	
熊本大学医学部附属病院	発達小児科	助教授	大谷 宜伸	
		助手	松倉 誠	
		助手	木村 重英	
		医員	松井 美華	

得られ^{1)5)~8)}、現在わが国で広く用いられている。

しかし、VPA は腸管からの吸収が速く、また血中半減期が短いため、日内の血中濃度の変動を少なくするためには、従来の製剤では1日2~3回の分服投与が必要とされてきた^{1)5)~8)}。

この臨床上の問題を解決するために、すでに2社より2種の徐放性VPA製剤が発売されている。一つは協和発酵工業^(株)が開発した

デパケン[®]R錠(100mgと200mg錠)であり、もう一つは日研化学^(株)が開発したセレニカ[®]R顆粒である。セレニカ[®]R顆粒は1日1回の投与を目標に開発され、本剤を用いれば、1日1回の投与でも、血中濃度を日内で比較的一定に維持できる⁹⁾¹⁰⁾。

しかるに、このたび日研化学^(株)より、新たに徐放性VPA製剤(NIK-317)の200mg錠が開発された。健康成人を対象に、クロスオーバー法によりNIK-317錠とセレニカ[®]R顆

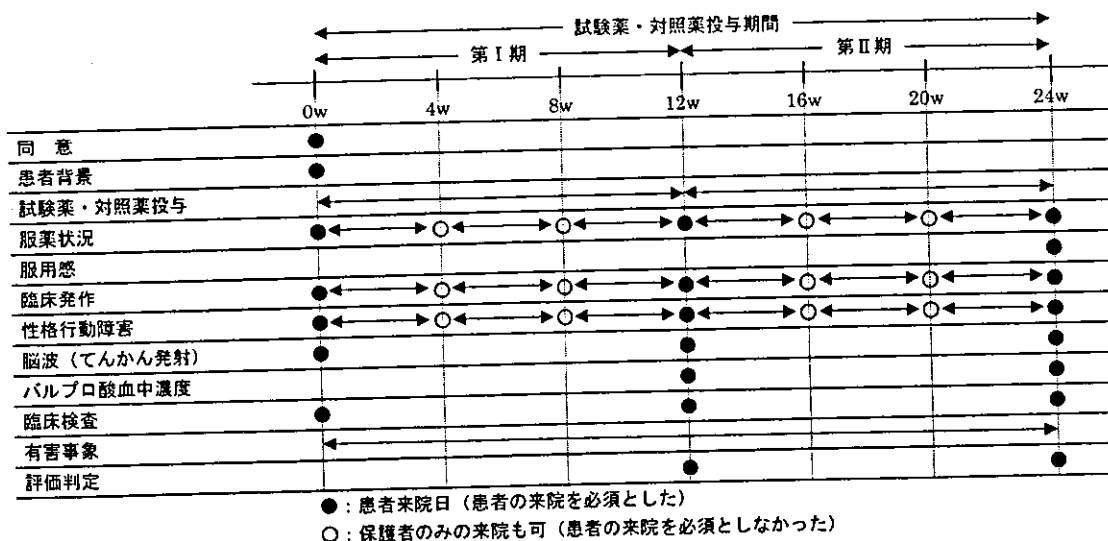


図1 試験スケジュール

粒それぞれ400mgを単回投与した試験で、吸収の遅延時間 (lag time) のズレを補正すると、両剤投与後の薬物動態値に差がないことが確認されている¹¹⁾。

今回、この新しい徐放性 VPA 製剤 NIK-317錠の有用性を検討するために、てんかん患者を対象に、セレニカ®R顆粒を対照薬として、多施設共同の臨床試験を行ったので、その成績を報告する。本試験の実施体制を表1に示す。

対象ならびに方法

対象は、平成12年10月4日から平成14年9月2日の試験期間内に表1に示す13施設に入院し、VPA製剤を単剤で継続服薬中のてんかん患者のうち、下記の条件に該当する者とした。すなわち、1) VPA単剤治療により12週以上臨床発作が抑制されている者。2) VPAによる治療開始前に臨床発作が2回以上あり、その最終2回の発作間隔が12週以内であった者。3) 発作抑制期間が2年以内の者、もしくは2年以内に脳波上でてんかん発射(突発性発射)が認められる者。4) 同意取得時の年齢が6歳以上である者。

対象の選定に際しては、年長者では本人お

よび保護者、年少者では保護者に対してNIK-317錠の特性ならびに試験の目的、方法を十分説明し、試験への参加について、すべて文書でそれぞれの同意を得た。

同意取得後、登録センターに連絡して、対象者をN群(NIK-317錠先行投与群)またはS群(セレニカ®R顆粒先行投与群)に割り付け、試験薬NIK-317錠ならびに対照薬セレニカ®R顆粒は、既に投与されていたVPA製剤の1日量を一定時刻に1日1回投与した。試験期間は計24週とし、試験薬NIK-317錠は1錠中にVPA200mgを含有、対照薬セレニカ®R顆粒(0.5g包)は1包中にVPA200mgを含有し、両者をクロスオーバー法により12週ずつ投与した。この試験スケジュールを図1に示す。

また、試験に参加した対象49例のてんかん分類¹²⁾を含む患者背景および背景各項目のN、S両群の偏りの検定結果を表2に示す。表中の既往歴ならびに合併症は多岐にわたるが、多いものはいずれもアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息等のアレルギー関連疾患で、VPAの薬物治療に影響すると考えられるものはない。偏りの検定では、すべての項目において両群間に有意差を認め

表2 患者背景

項目	分類	例数	投与群		Fisher直接確率 (p値)
			N群	S群	
全症例	—	49	26	23	—
性別	男性	19	12	7	0.3792
	女性	30	14	16	
年齢	6歳以上10歳未満	13	7	6	0.4061
	10歳以上15歳未満	16	11	5	
	15歳以上20歳未満	12	5	7	
	20歳以上	8	3	5	
てんかん以外の 既往歴の有無	なし	34	19	15	0.7569
	あり	15	7	8	
	不明	0	0	0	
知的障害の有無	なし	41	21	20	0.7065
	あり	8	5	3	
知的障害以外の 合併症の有無	なし	39	22	17	0.4826
	あり	10	4	6	
てんかん分類	局在関連性てんかん	14	7	7	1.0000
	全般てんかん	34	18	16	
	未決定てんかん	1	1	0	
発作抑制期間	2年以内	34	21	13	0.1192
	2年を超える	15	5	10	
脳波所見(てんかん 発射)の有無	なし	10	7	3	0.2989
	あり	39	19	20	
バルプロ酸製剤に よる治療期間	2年以内	24	14	10	0.5709
	2年を超える	25	12	13	
既存のバルプロ酸 製剤の投与量	400 mg	16	9	7	0.7962
	600 mg	16	9	7	
	800 mg	13	7	6	
	1000 mg	2	0	2	
	1200 mg	2	1	1	

項目	例数	mean±SD	中央値	最小値-最大値	t検定(p値)
年齢(歳)	全症例 49例	13.8 ± 6.5	12.0	6 - 44	0.1672
	N群 26例	12.6 ± 4.8	11.0	6 - 25	
	S群 23例	15.2 ± 8.0	15.0	7 - 44	
発作抑制期間(年)	全症例 49例	2.3 ± 3.0	1.4	0.2 - 14.8	0.8500
	N群 26例	2.2 ± 3.5	1.4	0.2 - 14.8	
	S群 23例	2.4 ± 2.4	1.2	0.3 - 8.6	
バルプロ酸製剤に よる治療期間(年)	全症例 49例	4.3 ± 5.1	2.4	0.2 - 23.5	0.9496
	N群 26例	4.4 ± 5.6	1.9	0.2 - 23.5	
	S群 23例	4.3 ± 4.5	2.9	0.2 - 15.9	
既存のバルプロ酸 製剤の投与量(mg)	全症例 49例	628.6 ± 212.1	600	400 - 1200	0.4697
	N群 26例	607.7 ± 199.9	600	400 - 1200	
	S群 23例	652.2 ± 227.4	600	400 - 1200	

なかった。



調査項目および評価判定方法

1. 臨床発作

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期の臨床発作症状を、それぞれ試験開始前12週と比べて「不変」および「悪化」の2段階で

評価した。

2. 性格行動障害

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期の性格行動障害を、それぞれ試験開始前12週と比べて「改善または不変」および「悪化」の2段階で評価した。

3. 脳波所見(てんかん発射)

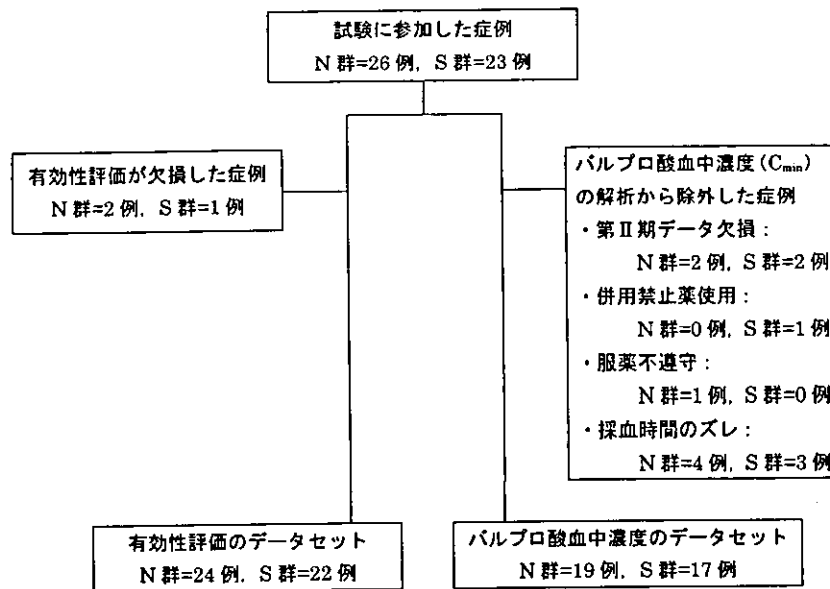


図2 症例の取り扱い

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期の脳波所見(てんかん発射)を、それぞれ試験開始前12週と比べて「改善または不変」および「悪化」の2段階で評価した。

4. VPA血中濃度(C_{min})

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期のそれぞれ両薬剤服用直前に採血した日内の最低VPA血中濃度(C_{min})を評価した。VPA血中濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーで行った。

5. 臨床検査値

試験開始日ならびにNIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期最終日に末梢血液像検査(赤血球数,白血球数,白血球分画,血小板数,血色素量,ヘマトクリット値,フィブリノーゲン),肝・腎機能などの血液生化学的検査(総蛋白,アルブミン,A/G比,総ビリルビン,AST,ALT,Al-p,γ-GTP,LDH,アンモニア,アミラーゼ,BUN,クレアチニン,尿酸,グルコースおよびNa,K,Clの血清電解質),尿一般検査(蛋白,糖,ウロビリノーゲン,潜血)を行い,これら検査値の異常変動の有無を検討

した。

統計解析方法

1. 臨床発作

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期ともに評価が可能であった症例について,両期における「不変」,「悪化」の度数を集計し,McNemar検定により両者を比較した。また,NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期の評価の一致度をκ係数¹³⁾を用いて評価した。

2. 性格行動障害および脳波所見(てんかん発射)

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期ともに評価が可能であった症例について,両期における「改善または不変」,「悪化」の度数をMcNemar検定により比較した。

3. VPA血中濃度

NIK-317錠およびセレニカ®R顆粒投与期ともに血中濃度の測定が可能で,しかも両剤の服用から採血までの時間差が3時間以内であった症例の測定値を用いて,平均値の90%および95%信頼区間を算出した。また,後発

表3 有効性評価項目の集計結果

項目	臨床発作			性格行動障害			脳波所見 (てんかん発射)		
	不変	悪化	欠損	改善/不変	悪化	欠損	改善/不変	悪化	欠損
NIK-317錠	44例	4例	1例	48例	0例	1例	44例	4例	1例
	91.7%	8.3%	—	100.0%	0.0%	—	91.7%	8.3%	—
セレンিকা® R顆粒	43例	4例	2例	47例	0例	2例	43例	4例	2例
	91.5%	8.5%	—	100.0%	0.0%	—	91.5%	8.5%	—

欠損：評価のためのデータ欠損

表4 有効性評価項目の McNemar 検定結果

臨床発作	セレンিকা®R顆粒		合計	性格行動障害	セレンিকা®R顆粒		合計	脳波所見 (てんかん発射)	セレンিকা®R顆粒		合計
	不変	悪化			改/不	悪化			改/不	悪化	
NIK-317錠	43例	1例	44例	NIK-317錠	46例	0例	46例	NIK-317錠	40例	2例	42例
	0例	2例			0例	0例			2例	2例	
合計	43例	3例	46例	合計	46例	0例	46例	合計	42例	4例	46例
McNemar検定	p = 0.3173			McNemar検定	—			McNemar検定	—		

改/不：改善または不変

表5 バルプロ酸血中濃度 (C_{min}) の比較

血中濃度と検定	平均値±SD	平均値の90%信頼区間		平均値の95%信頼区間	
		下限	上限	下限	上限
NIK-317錠	44.02±18.06 µg/mL	38.94 µg/mL	49.11 µg/mL	37.91 µg/mL	50.14 µg/mL
セレンিকা®R顆粒	43.11±21.95 µg/mL	36.93 µg/mL	49.29 µg/mL	35.68 µg/mL	50.54 µg/mL
平均値の差	検出力 (α = 0.1, Δ = 0.2, ν = 34)	差の90%信頼区間		同等性の判定基準	
2.12%	0.876	-9.72 ≤ δ ≤ 13.95%		-20% ~ 20%	

医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン¹⁴⁾に準拠して、それぞれの平均値の差の90%信頼区間を算出した。

4. 有害事象の発現状況

NIK-317錠およびセレンিকা®R顆粒投与期の臨床検査値の異常変動を含む有害事象の出現状況を比較検討した。

結果

今回の試験には49例が参加したが、試験薬あるいは対照薬投与期間中に臨床発作が悪化した症例のうち3例で中途試験中止になった(セレンিকা®R顆粒投与期2日目・NIK-317錠投与期13日目・セレンিকা®R顆粒投与期85日目)。臨床発作、性格行動障害および脳波

所見(てんかん発射)についての有効性評価ならびにVPA血中濃度(C_{min})の評価に関して、これら3例を含む症例の取り扱いを図2に示す。安全性評価については、本試験に組み入れられた症例49例(NIK-317錠を服用した患者48例、セレンিকা®R顆粒を服用した患者48例)すべてを評価の対象とした。

1. 有効性評価

臨床発作、性格行動障害および脳波所見(てんかん発射)について、試験薬ならびに対照薬投与期ごとに集計した評価結果を表3に示す。両薬剤の評価が完備した症例のみを対象としてMcNemar検定を行った結果は、両薬剤の有効性に有意差を認めなかった(表4)。

表 6 服薬状況

服薬率	100%	90%以上	90%未満	データ欠損	合計
錠剤					
NIK-317錠	30例 (62.5%)	17例 (35.4%)	1例 (2.1%)	1例	49例
セレニカ®R顆粒	27例 (57.4%)	18例 (38.3%)	2例 (4.3%)	2例	49例

表 7 服用感

錠剤の方が服用しやすい	余り変わらない	顆粒剤の方が服用しやすい	符号検定 (p値)
37例 (80.4%)	4例 (8.7%)	5例 (10.9%)	<0.0001

「錠剤の方が服用しやすい」とそれ以外で符号検定を実施

なお、両薬剤の有効性評価の一致度を検定するために、臨床発作評価の2水準、すなわち「不変」および「悪化」の出現頻度について χ 係数を算出すると、 χ 係数は0.6334となり、両者は「良好な一致」であった。

2. VPA血中濃度 (C_{min})

日内の最低VPA血中濃度 (C_{min}) は、NIK-317錠投与期の値をセレニカ®R顆粒投与期の値と比べると、両者の平均値の差は2.12%であり、平均値の90%および95%信頼区間でも100%の重なりを示した(表5)。

また、平均値の差の90%信頼区間を算出すると-9.72~13.95%となり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに規定された、血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) および最高血中濃度 (C_{max}) において許容できる差±20%を準用すると、両薬剤服用時の最低VPA血中濃度 (C_{min}) は同等とみなしうる。

3. 副作用

両薬剤服用時に発現した、薬剤投与との因果関係を否定できない有害事象を含む副作用は、VPAの副作用として既知の血中アンモニア値の上昇を5例6件(NIK-317錠投与期に1件、セレニカ®R顆粒投与期に5件)に認めたと、このアンモニア値の上昇はいずれも軽度で、これに伴う臨床症状はなく、他には臨床上有意な臨床検査値の異常をも含め、安全性にかかわる異常を認めなかった。

4. 服薬状況および服用感

両薬剤の服薬状況は共に良好であった(表6)。また、服用感については、錠剤(NIK-317錠)の方が顆粒剤(セレニカ®R顆粒)より優れているとの結果が得られた(表7)。

考 察

VPAは、他の抗てんかん薬とは異なり、直鎖型低級脂肪酸構造を有する抗てんかん薬で、各種全般発作ならびに部分発作に対する有効性が広く知られている^{1)~5)}。また、その副作用ならびに吸収、代謝、排泄などの体内動態に関しても多くの知見が集積され^{1)5)~8)15)}、一般に眠気、静穏などの副作用が少ないことと相まって、現在わが国で広く用いられている。VPAは、他の抗てんかん薬に比べ、認知面への悪影響(cognitive dysfunction)も少なく¹⁶⁾、最近では、躁病および躁うつ病の躁状態に対する効果・効能も認められている¹⁷⁾。

しかし、VPAは消化管からの吸収が速く、さらに血中半減期が短いため、従来の製剤を用いれば、継続投与による定常状態のもとでも、著明な血中濃度の日内変動を示す¹⁸⁾。したがって、日内で血中濃度を比較的一定に維持するために、VPAは1日3回以上の分服投与が望ましいが、実際には頻回に服用する煩雑さを避けて、1日朝夕2回の投与が広く行われていると思われる。

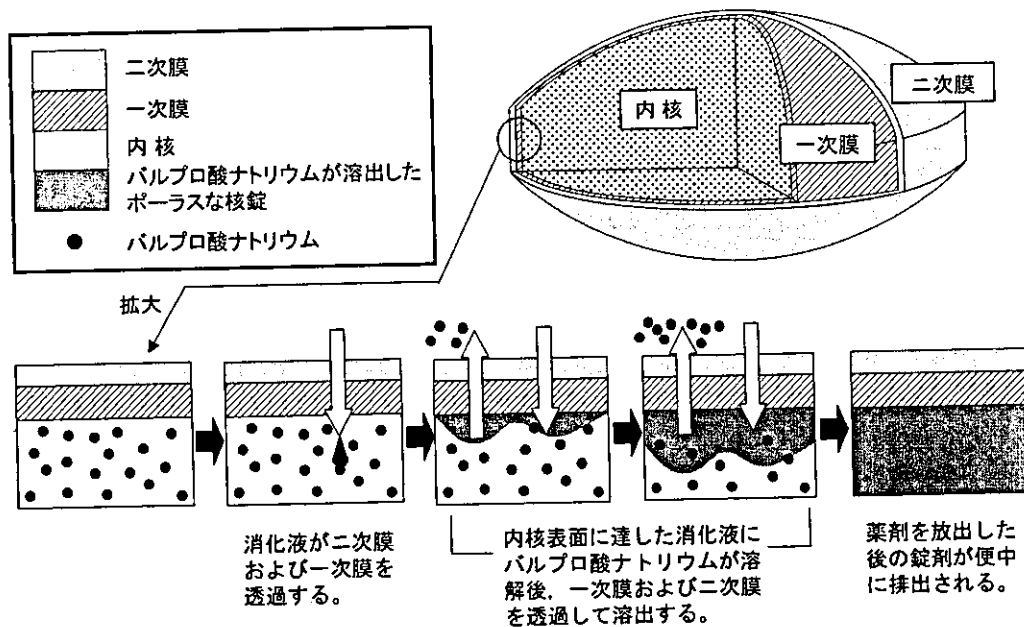


図3 NIK-317錠の放出機構（模式図）

この臨床上的の問題を解決するためには、徐放性製剤が必要で、すでに徐放性 VPA 製剤として、協和発酵工業^(株)よりデパケン[®]R 錠（100mg と 200mg 錠）、日研化学^(株)よりセレニカ[®]R 顆粒（40% 顆粒）が発売されている。今回新たに日研化学^(株)で開発された徐放性 VPA 製剤 NIK-317 錠（200mg 錠）は、デパケン[®]R 錠（200mg 錠）より小型化（直径 9.2 mm、厚さ 5.0 mm）され、重量はデパケン[®]R 錠の約半分で、形状はデパケン[®]R 錠（速放性 200mg 錠）とほぼ同じである。その徐放性機構は、性質の異なる一次膜（腸溶性基剤を含む水不溶性高分子膜）と二次膜（水不溶性高分子膜）で二重コーティングした膜制御型で、さらに内核に水不溶性高分子を配合し、崩壊しにくい核錠としたことで、安定した薬物放出が可能である（図 3）。このため、1 日 1 回の投与で有効血中濃度（治療濃度域）が維持でき、VPA の溶出に際しての食事の影響が少ない。

健康成人男子 10 名を対象に、NIK-317 錠とセレニカ[®]R 顆粒それぞれ 400mg をクロスオーバー法で単回投与した、両製剤の薬物動

態比較試験⁽¹⁾で、NIK-317 錠には吸収の遅延時間（lag time）があり、セレニカ[®]R 顆粒に比べ、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）が延長した。しかし、この吸収の遅延時間のズレを補正すると、両製剤投与後の血中濃度の推移はほぼ同様で、血中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）、最高血中濃度（ C_{max} ）、生物学的半減期（ $t_{1/2}$ ）などの薬物動態パラメーターに、両製剤間で差がないことが確かめられている。

また、前述の薬物動態比較試験では、採血間隔を初め 2 時間としたために、NIK-317 錠の吸収の遅延時間が全例 2 時間であるが、血中濃度-時間曲線からみて、反復投与時の服薬直前の血中濃度値は日内の最低血中濃度の近似値とみなしうる。また、最高血中濃度到達時間は 15.8 ± 3.5 時間、生物学的半減期は 16.8 ± 3.1 時間であった。ちなみに、セレニカ[®]R 顆粒服用時には全例吸収の遅延時間はなかった。

今回著者らは多施設共同で、VPA 単剤治療により臨床発作が抑制されているてんかん患者を対象に、新たな徐放機構をもつ VPA

製剤 NIK-317錠を試験薬、セレニカ®R顆粒を対照薬として2剤2期のクロスオーバー法により、それぞれを12週ずつ計24週1日1回投与し、その際の治療効果と血中濃度、ならびに副作用および臨床検査値の異常の有無を検討した。

治療効果は、両薬剤使用期間中の臨床発作、性格行動障害、脳波所見（てんかん発射）について、それぞれの出現の有無をMcNemar検定により比較したが、いずれも両期間で有意差を認めなかった。また、両薬剤服用時の日内の最低 VPA 血中濃度 (C_{min}) を、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン¹⁴⁾に準拠して比較したが両者同等であった。

両薬剤使用期間中に発現した、臨床検査値の異常を含む副作用（有害事象）は、VPAの副作用として既知の血中アンモニア値の軽度の上昇のみで、他には臨床上有意な所見を認めなかった。

また、試験期間中の両薬剤の服薬状況は共に良好であったが、服用感については「錠剤の方が服用し易い」との答えが有意に多かった。

以上より、新規に開発された小型の VPA 徐放性製剤 NIK-317錠は、コンプライアンスの維持に有用で、服用感も優れ、セレニカ®R顆粒と同等の臨床効果をもつ製剤であると考えられた。

ちなみに、今回の臨床試験により、NIK-317錠の製造承認が得られれば、日研化学^株では引き続き400mg錠の市販を目指しており、400mg錠は放出試験により200mg錠と同等の結果が得られ次第、比較的早期に製造承認が得られる見通しという。

てんかんの VPA 治療において、日内の血中濃度を比較的一定に保つことと、脳内の焦点部位の Na^+ チャネルを抑制すると考えられている VPA の作用機序¹⁹⁾が、どのように結びつくかは未知の問題であり、この点に関

して今後臨床効果との関連を広く検討する必要がある。

結 語

VPA 単剤治療により、12週以上発作が抑制されているてんかん患者を対象として、新たに開発された徐放性バルプロ酸製剤 NIK-317錠 (200mg錠) と既存の徐放性製剤セレニカ®R顆粒をクロスオーバー法により、各12週投与し、両製剤の効果を検討した。その結果、両薬剤の有効性および安全性に有意差はなく、NIK-317錠はセレニカ®R顆粒と同等の有用性をもつと考えられた。すなわち、

(1) 臨床発作の抑制効果、性格行動障害の有無および脳波所見（てんかん発射）の改善度について、NIK-317錠とセレニカ®R顆粒投与期で統計学的に有意差を認めなかった。

(2) 両薬剤服用時の日内の最低 VPA 血中濃度 (C_{min}) は同等であった。

(3) 臨床検査値の異常を含む有害事象の発現は、いずれにおいても血中アンモニア値の軽度の上昇のみで、臨床上とくに問題になる副作用は認められなかった。

(4) 服薬状況は両薬剤とも良好で、服用感には錠剤 (NIK-317錠) が顆粒剤 (セレニカ®R顆粒) より有意に優れていた。

最後に、本臨床試験の統計解析に関し、多々ご教授頂いた愛媛大学名誉教授小川暢也先生に深謝致します。

追 記：NIK-317錠は平成16年2月27日付で製造承認を取得し、今後薬価収載を経て、7月頃発売予定であるという。

文 献

- 1) Browne T R: Valproic acid. In: Koch-Weser J, ed, Drug therapy. N Eng J Med 302: 661~666, 1980
- 2) Chadwick D W: Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. Epilepsia 28(Suppl 2): S12~17, 1987