

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	(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)

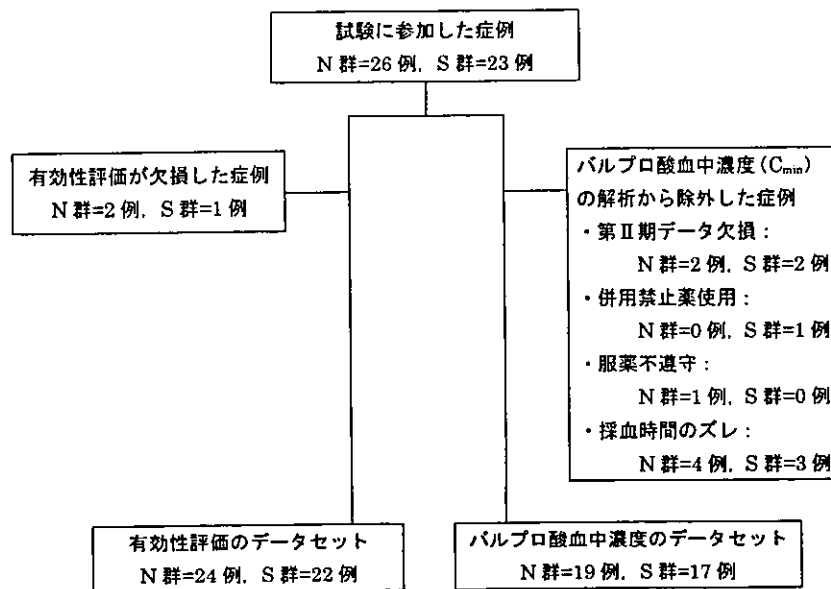


図2 症例の取り扱い

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

薬剤	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%	—
セレニカ® 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	セレニカ®R顆粒		合計	性格行動障害	セレニカ®R顆粒		合計	脳波所見 (てんかん発射)	セレニカ®R顆粒		合計			
	不変	悪化			改/不	悪化			改/不	悪化				
NIK-317錠	不変	43例	1例	44例	NIK-317錠	改/不	46例	0例	46例	NIK-317錠	改/不	40例	2例	42例
	悪化	0例	2例	2例		悪化	0例	0例	0例		悪化	2例	2例	4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
セレニカ®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, v = 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錠およびセレニカ®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(セレニカ®R顆粒投与期2日目・NIK-317錠投与期13日目・セレニカ®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、セレニカ®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

薬剤	服薬率	100%	90%以上	90%未満	データ欠損	合計
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

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

「錠剤の方が服用し易い」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 \pm 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)に認めたが、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¹¹⁻⁵⁾。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¹⁵⁾⁻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。

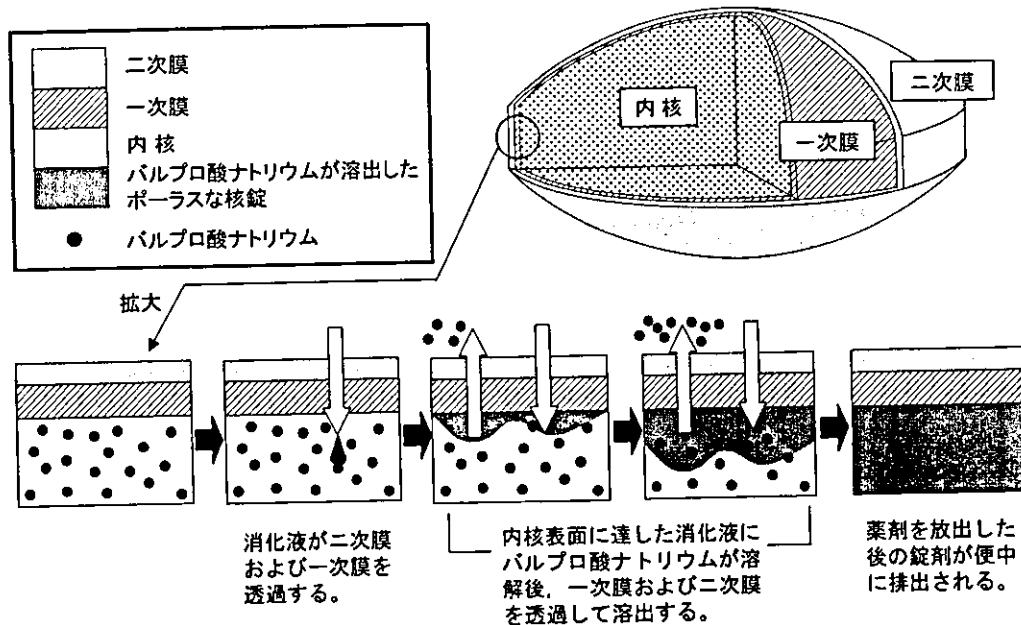


図3 NIK-317錠の放出機構 (模式図)

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 5.0mm) 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¹⁵⁾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¹⁶⁾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、両薬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 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

- 3) Dean J C, Penry J K : Valproate monotherapy in 30 patients with partial seizures. *Epilepsia* 29 : 140~144, 1988
- 4) Bourgeois B F D : Valproic acid : clinical efficacy and use in epilepsy. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.808~817, 2002
- 5) Eadie M J, Tyrer J H : Anticonvulsant therapy : pharmacological basis and practice, 3rd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 265~290, 1989
- 6) Bruni J, Wilder B J : Valproic acid : review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol* 36 : 393~398, 1979
- 7) Gugler R, von Unruh G E : Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 5 : 67~83, 1980
- 8) Levy R H, Shen D D, Abbott F S, Riggs K W, Hachad H : Valproic acid : chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.780~800, 2002
- 9) 三牧孝至, 福山幸夫, 大塚親哉他 : バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 NIK-240の小児てんかん患者での血中濃度の検討. *小児科臨床* 43 : 2970~2976, 1990
- 10) 三牧孝至, 福山幸夫, 阿部敏明他 : てんかん患者におけるバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 NIK-240の交差比較臨床試験—Depakene細粒との比較—. *小児科臨床* 44 : 183~201, 1991
- 11) 日研化学株式会社社内資料 : 治験総括報告書 : NIK-317薬物動態比較試験—セレニカ®R顆粒とのクロスオーバー単回投与比較—. 2000.6.14
- 12) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30 : 389~399, 1989
- 13) Fleiss J L : *Statistical methods for rates and proportions*, 2nd ed, John Wiley & Sons, New York, p.216~236, 1981
- 14) 医薬審第487号 : 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 1997.12.22
- 15) Genton P, Gelisse P : Valproic acid : adverse effects. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.837~851, 2002
- 16) Vining E P G : Cognitive dysfunction associated with antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 28(Suppl 2) : S 18~22, 1987
- 17) Swann A C : Valproic acid : clinical efficacy and use in psychiatric disorders. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.828~836, 2002
- 18) Minagawa K, Miura H : Phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prophylaxis of febrile convulsions. *Brain Dev* 3 : 385~393, 1981
- 19) Löscher W : Valproic acid : mechanisms of action. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.767~779, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆



Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: clinical effects and pharmacokinetic studies

Hisao Miura*

Saganihara Ryouikuen, Institute for Severe Disabled, 1-21-9 Wakamatsu Sagamihara, Kanagawa 229-0014, Japan

KEYWORDS

Zonisamide;
Carbamazepine;
Carbamazepine-10,
11-epoxide;
Monotherapy;
Drug interaction

Summary Clinical effects and pharmacokinetics of once-a-day pediatric zonisamide (ZNS) monotherapy were investigated in 72 children (range, 3 months to 15 years; mean age, 8 years and 3 months) with cryptogenic localization-related epilepsies with simple, complex, or secondarily generalized partial seizures; none had prior epilepsy treatment. ZNS was initiated at 2 mg/kg; daily dosage was doubled at weekly intervals to achieve maintenance dosage (8.0 mg/kg; mean, 7.97 ± 0.55 mg/kg). Blood samples determined trough and peak plasma levels; levels were 27.0 ± 9.4 μ g/ml and 33.8 ± 10.8 μ g/ml, respectively, with ratios as small as 1.28 ± 0.15 . Plasma level to dose ratios increased with age; peak-to-trough ratios were not age variable. Seizures were not controlled in 23 of 72 patients; low trough plasma levels (approximately 15 μ g/ml) were observed. Drowsiness/short attention span in five patients instigated a dosage decrease (peak plasma levels >40 μ g/ml). During treatment (6–43 months; mean, 27.2 months), seizure control occurred in 57 of 72 patients (79.2%), including eight refractory patients. In 12 patients with uncontrolled seizures and high ZNS levels, carbamazepine (CBZ) was added (BID; mean total dose, 15.1 ± 3.0 mg/kg) to ZNS (QD; mean dose, 11.1 ± 2.5 mg/kg); drug interactions were examined.
© 2004 Published by Elsevier Ltd on behalf of BEA Trading Ltd.

Introduction

Zonisamide, an antiepilepsy drug (AED) developed in Japan, was shown to have strong inhibitory effects on convulsions of cortical origin in animal studies by suppressing both focal spiking and the spread of secondarily generalized seizures induced by electric or chemical stimuli.^{1,2} Clinical studies have re-

vealed that zonisamide is effective in most types of epileptic seizures, especially for the control of partial seizures.^{3–6}

Zonisamide is absorbed slowly from the gastrointestinal tract, and its biological half-life is long compared to other prevalent AEDs. Pilot studies indicate that peak plasma concentrations of zonisamide occur approximately 4 to 6 h after dosing, and that its half-life is long—up to 60 h in adult volunteers.^{4,7}

Based on these pharmacokinetic characteristics, we investigated the clinical effects and plasma

*Tel.: +81 42 749 6316; fax: +81 42 749 6356.
E-mail address: s-ryouikuen@tbd.t-com.ne.jp (H. Miura).

levels of zonisamide in a prospective randomized study where zonisamide was administered once a day as monotherapy to children with cryptogenic localization-related epilepsies.

Materials and methods

Patients comprised 72 children, ages 3 months to 15 years (mean, 8 years and 3 months) with partial seizures, who had not previously received treatment for epilepsy, and were newly referred to our pediatric seizure clinic. All patients were classified as having cryptogenic localization-related epilepsies, and all had experienced two or more seizures before starting zonisamide monotherapy. Four patients had simple partial seizures, 23 had complex partial seizures, and 45 had partial seizures evolving to secondarily generalized seizures (Table 1). No patients showed evidence of mental retardation or other associated neuropsychiatric handicaps.

Patients received zonisamide at a starting daily dose of 2 mg/kg, in order to avoid initial side effects of drowsiness and ataxic gait. The dosage was then doubled at weekly intervals until an initial maintenance daily dose of 8 mg/kg (mean, 7.97 ± 0.55 mg/kg per day) was reached. Zonisamide was prescribed once a day, in the morning.

Pharmacokinetic data were obtained 4 weeks after starting the maintenance dosage. To determine trough plasma levels of zonisamide in a day, blood samples were taken prior to the morning dose; to determine peak levels, blood samples were taken 4 h after the morning dose. Subsequently, plasma levels were determined every 6 months,

and more often as necessary. Determination of plasma levels of zonisamide was performed using high-performance liquid chromatography (HPLC).

Among patients whose seizures could not be controlled by zonisamide monotherapy, even by adjusting dosage and maintaining high plasma levels, carbamazepine was added and drug interactions between zonisamide and CBZ were investigated. The effects of CBZ on seizure control were also observed.

These 12 patients, who were 5 to 16 years old (mean age, 12 years and 1 month), received zonisamide once daily in the morning (mean daily dose, 11.1 ± 2.5 mg/kg), and CBZ twice daily: once in the morning and once in the evening (mean daily dose, 15.1 ± 3.0 mg/kg) (Table 2). After combination therapy with zonisamide and CBZ for 6 to 12 months, 9 of the 12 patients discontinued zonisamide, switching to CBZ monotherapy (Table 3). Blood samples for determination of plasma concentrations of zonisamide, CBZ, and its main metabolite, carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-E), were taken before, and 4 h after the morning dose; each represented trough and peak levels of zonisamide and CBZ in a day, respectively. Plasma concentrations of CBZ and CBZ-E were determined by HPLC.

Results

Phase I: clinical effects and plasma levels of zonisamide monotherapy

Initial maintenance daily doses of zonisamide (mean, 7.97 ± 0.55 mg/kg) yielded trough plasma

Table 1 Patient characteristics.

	Age	
	Mean: 8 years and 3 months	Range: 3 months to 14 years and 11 months
Seizure classification	Simple partial ($n = 4$), complex partial ($n = 23$), simple/complex evolving to secondarily generalized ($n = 45$)	
Initial maintenance dosage	Mean \pm S.D.: 7.97 ± 0.55 mg/kg per day	Range: 5.82–10.19 mg/kg per day
Duration of follow-up ^a	Mean: 27.2 months	Range: 6–43 months

^a Excluding 15 cases in whom zonisamide monotherapy was discontinued because of seizure recurrences.

Table 2 Characteristics of patients receiving zonisamide monotherapy, and then zonisamide combined with carbamazepine ($n = 12$).

	Age	
	Mean: 12 years and 1 month	Range: 5–16 years
Dosage (mean \pm S.D.)	ZNS: 11.1 ± 2.5 mg/kg per day	CBZ: 15.1 ± 3.0 mg/kg per day

Table 3 Characteristics of patients receiving zonisamide combined with carbamazepine, and then carbamazepine monotherapy ($n = 9$).

	Age	
	Mean: 11 years and 6 months	Range: 5–16 years
Dosage (mean \pm S.D.)	ZNS: 11.1 \pm 2.8 mg/kg per day	CBZ: 15.8 \pm 2.9 mg/kg per day

levels of $27.0 \pm 9.4 \mu\text{g/ml}$ and peak plasma levels of $33.8 \pm 10.8 \mu\text{g/ml}$. Peak-to-trough plasma level ratios were as small as 1.28 ± 0.15 (Table 4). Ratios of plasma level ($\mu\text{g/ml}$) to dose (mg/kg per day), estimated by trough and peak plasma levels, increased for both with increasing age (Fig. 1); however, peak-to-trough plasma level ratios were maintained almost uniformly throughout the pediatric age period (Fig. 2).

Clinical effects were then investigated with reference to plasma levels of zonisamide. Of the 72 total patients, seizures were not controlled with the initial maintenance dosage in 23 patients, and recurred within 6 months after administration of zonisamide. Many of the patients who showed low trough plasma levels of zonisamide (approximately $15 \mu\text{g/ml}$) had seizure recurrences. In five patients whose peak plasma levels of zonisamide exceeded $40 \mu\text{g/ml}$, daily doses were decreased to tolerable levels because of continuous complaints of drowsiness in four patients and short attention span in one patient.

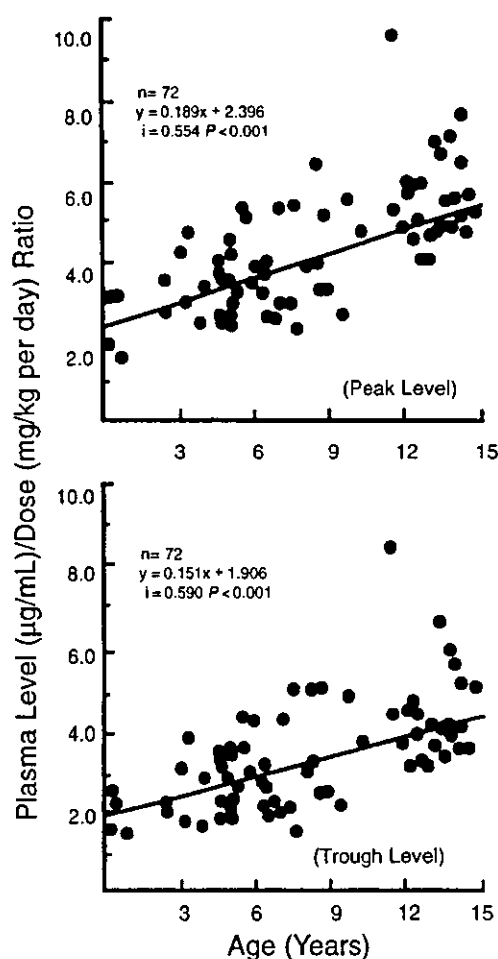
Zonisamide monotherapy was discontinued early in two patients because of frequent seizure recurrences. Dosage increment was difficult in one patient because of the behavioral side effect of short attention span. In one patient whose seizures were not controlled despite high peak plasma levels of zonisamide, CBZ was combined with zonisamide immediately after seizure recurrences. In another patient whose seizures recurred only with fever, rectal diazepam suppositories were given intermittently at the time of febrile illness to control these seizures.

Table 4 Daily fluctuations in plasma zonisamide level in patients receiving zonisamide monotherapy ($n = 72$).

	Plasma level	
	Mean \pm S.D.	Range
Trough level ($\mu\text{g/ml}$)	27.0 ± 9.4	10.2–49.1
Peak level ($\mu\text{g/ml}$)	33.8 ± 10.8	12.7–65.5
Peak/trough ratio	1.28 ± 0.15	0.98–1.66

In 10 patients whose seizures recurred with the initial maintenance dosage, seizures were not controlled even after increasing the dosage. In eight patients, however, seizure control could be attained by increasing the daily dose of zonisamide, as shown in Fig. 3. This brought the total number of patients whose seizures were controlled on zonisamide monotherapy to 57 of 72 patients (79.2%) over a period of treatment ranging from 6 to 43 months (mean, 27.2 months).

Fig. 4 shows relationships between trough and peak plasma levels of zonisamide at the initial main-

**Figure 1** Relationship between age and ratios of plasma level to dose in patients receiving zonisamide monotherapy.

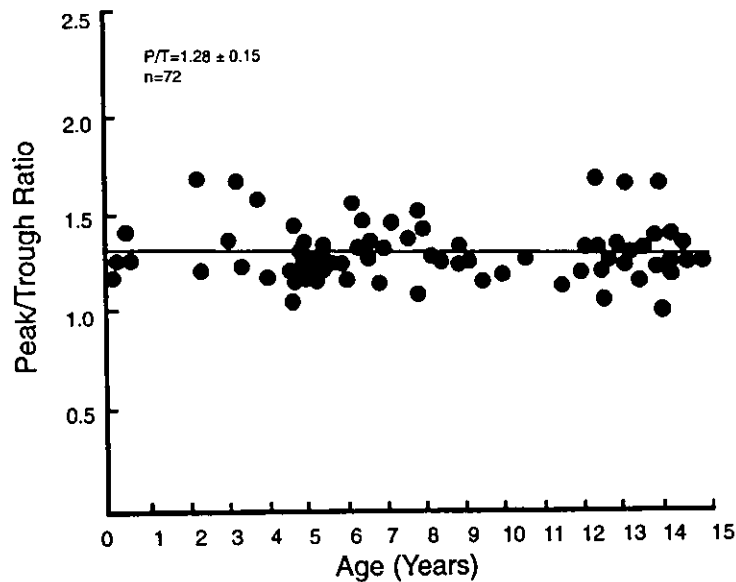


Figure 2 Relationship between age and ratios of peak-to-trough plasma levels in patients receiving zonisamide monotherapy.

tenance dosage, and clinical effects for patients in three age groups (3 months to 6 years, 6 to 12 years, and 12 to 15 years). Generally, plasma levels increased with age, but there was no clear relationship between plasma levels and seizure control in each age group.

Side effects observed with zonisamide treatment included drowsiness (13 patients) and short attention span (2 patients). Most of the adverse effects were transient, but daily doses were decreased to more tolerable levels due to persistent problems with drowsiness in four patients and short attention span in one patient. Loss of appetite

appeared transiently in two patients after starting the therapy. In addition, one patient had a rash and agranulocytosis at an early stage of the therapy, and another patient had to be returned to his initial maintenance daily dosage of 4 mg/kg because of continuous complaints of drowsiness; both were excluded from this study. A 6-year-old female patient showed decreased high cerebrocortical activity and mental slowing soon after starting the zonisamide therapy; these complaints disappeared after the therapy was discontinued. This patient was also excluded from the study group.

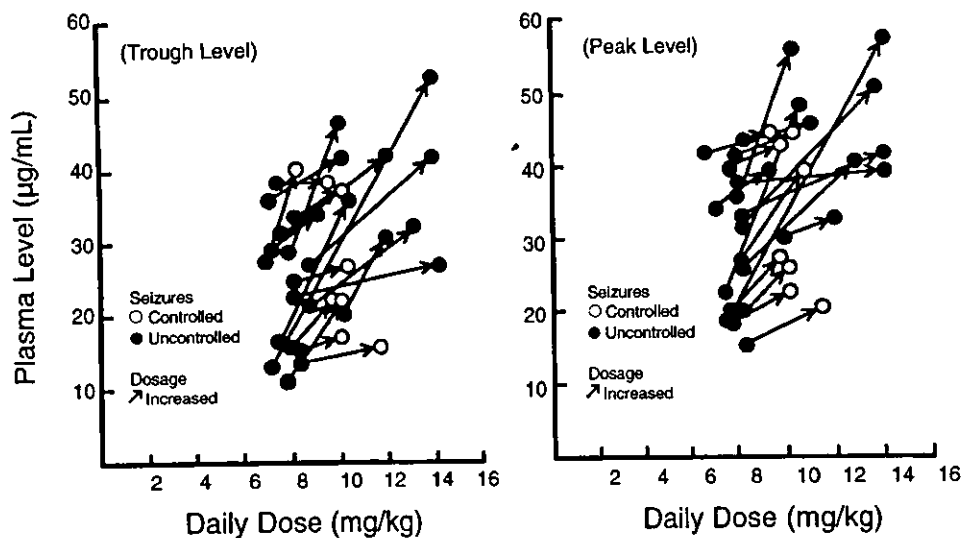


Figure 3 Plasma levels of zonisamide in relation to dosage increases and clinical effects in 18 patients whose seizures were not controlled on initial maintenance dosage.

Table 5 Effect of concurrent administration of carbamazepine on plasma concentrations of zonisamide (n = 12).

	Medication	
	ZNS monotherapy	ZNS + CBZ
ZNS trough level (µg/ml)	35.4 ± 10.0	22.2 ± 9.8*
ZNS peak level (µg/ml)	43.0 ± 11.3	28.1 ± 12.5*
Peak/trough ratio	1.23 ± 0.12	1.29 ± 0.22

*P < 0.05 (Wilcoxon T).

Phase II: interactions between zonisamide and CBZ

With the addition of CBZ in 12 patients, trough and peak plasma levels of zonisamide decreased from 35.4 ± 10.0 µg/ml to 22.2 ± 9.8 µg/ml, and from 43.0 ± 11.3 µg/ml to 28.1 ± 12.5 µg/ml, respectively (Table 5). Plasma levels of CBZ and CBZ-E

before the morning dose were 6.05 ± 1.98 µg/ml and 1.32 ± 0.23 µg/ml, and those 4h after the morning dose were 9.06 ± 2.83 µg/ml and 1.61 ± 0.35 µg/ml, respectively. Fig. 5 shows the effect of concurrent administration of CBZ on the plasma concentrations of zonisamide in individual patients.

After combination therapy with zonisamide and CBZ, drug therapy was changed to CBZ monother-

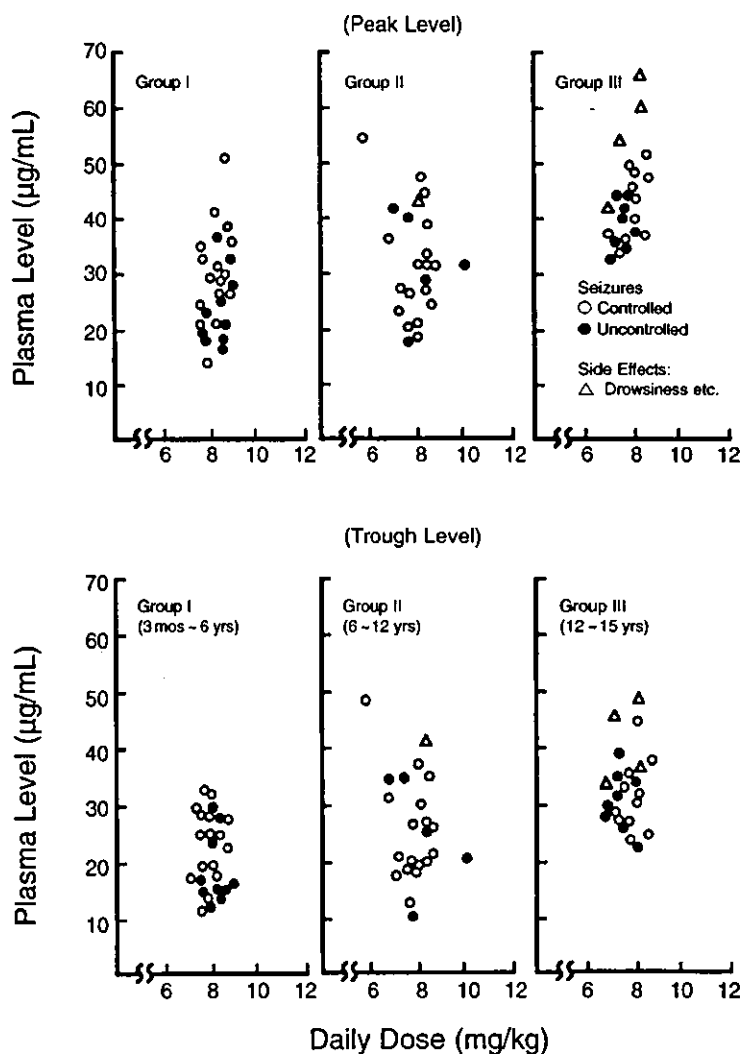


Figure 4 Plasma levels of zonisamide in relation to age and clinical effects on initial maintenance dosage.

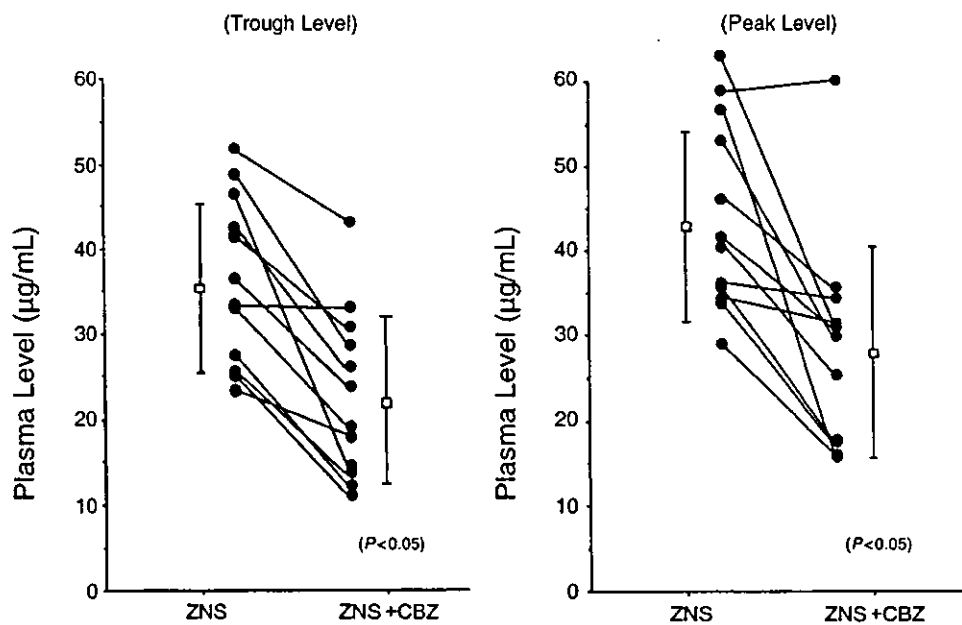


Figure 5 Effect of concurrent administration of carbamazepine on plasma concentrations of zonisamide.

Table 6 Effects of concurrent administration of zonisamide on plasma concentrations of carbamazepine (CBZ) and its epoxide metabolite (CBZ-E) ($n = 9$).

	Medication	
	ZNS + CBZ	CBZ monotherapy
CBZ		
Trough level ($\mu\text{g/ml}$) ^a	6.05 ± 1.98	6.52 ± 2.06
Peak level ($\mu\text{g/ml}$) ^b	9.06 ± 2.83	9.24 ± 1.91
Peak/trough ratio	1.52 ± 0.24	1.46 ± 0.23
CBZ-E		
Trough level ($\mu\text{g/ml}$) ^a	1.32 ± 0.23	1.15 ± 0.19
Peak level ($\mu\text{g/ml}$) ^b	1.61 ± 0.35	1.50 ± 0.27

^a Levels before morning dose.

^b Levels 4 h after morning dose.

apy in 9 of the 12 patients. Comparison of plasma levels of CBZ and CBZ-E in these patients before and after discontinuation of zonisamide revealed no significant differences when CBZ was used alone or in combination with zonisamide (Table 6).

In 6 of the 12 patients whose seizures were not controlled with zonisamide monotherapy, complete seizure control was obtained after addition of CBZ for a period ranging from 7 to 33 months (mean, 24 months). In three of the remaining six patients whose seizures were not controlled with both zonisamide and CBZ, seizures were finally controlled after administration of sodium valproate in two patients, and clonazepam in one patient.

Discussion

Zonisamide is absorbed slowly from the gastrointestinal tract, and its biological half-life is long compared to other common AEDs. Studies^{4,7,8} in adult volunteers indicate that the plasma concentration of zonisamide peaks 4 to 6 h after dosing, and that its half-life is as long as 60 h. We investigated the clinical effects and pharmacokinetics of zonisamide given once a day as monotherapy in children with cryptogenic localization-related epilepsies.

In this study, peak-to-trough plasma level ratios during the day were as small as 1.28 ± 0.15 in children taking an initial maintenance daily dose of 8.0 ± 0.6 mg/kg once a day as monother-

●特集／小児の臨床薬理

2. 抗てんかん薬の発達薬理

重症心身障害児施設相模原療育園*
北里大学名誉教授

三浦 寿 男

1. はじめに

周知のように、米国では40年ほど前から臨床薬理学 (clinical pharmacology) といわれる分野が起こり、薬物の生体内での動態 (pharmacokinetics) を明らかにし、またその臨床効果や副作用の機序を解明する薬力学 (pharmacodynamics) など薬理学の原理をふまえて、臨床における薬物の理論と実際について研究する学問が発展している。さらに、成人を中心とした臨床薬理学に対し、発育成長期の個体を対象とする同様の学問をとくに発達薬理学 (developmental pharmacology) とよび、この分野が小児医学のなかで重要な地位を占めつつある。

とくに、各種抗てんかん薬ならびにその代謝物の体液中濃度測定方法の進歩に伴う、抗てんかん薬の臨床薬理学的事項の解明は、抗てんかん薬物療法に一大進歩をもたらした。現在では臨床の実際において、服用量そのものよりも血中濃度を指標とするほうが、抗てんかん薬物療法をより「合理的」に行うことが明らかになった。

しかし、すべての抗てんかん薬について臨床薬理学的事項が十分に知られているわけではなく、とくに発達薬理学的データはまだまだ乏しい。現在知られている範囲内で、小児を対象に抗てんかん薬物療法を的確に行ううえで必要な、主要抗てんかん薬の血漿蛋白との結合比率、体内分布容量、血中半減期、有効血中濃度 (治療濃度域 therapeutic range) および中毒血中濃度を Table に要約する¹⁻¹³⁾。

2. 血中濃度の評価と採血時間

長期にわたり継続投与を行う抗てんかん薬の効果判定および血中濃度の評価は、急性の中毒症状が疑われ

る場合を除き、通常定常状態 (steady state) で行う。定常状態とは、反復投与により薬物の吸収、体内分布、代謝、排泄が平衡に達した状態をいい、投与開始後この定常状態に達するのに要する時間は、投与間隔をそれぞれの薬物の血中半減期 (生物学的半減期 biological half-life) 以下とした場合、半減期の約5倍といわれる。Fig. 1は、血中からの消失が一次速度動態 (first order kinetics) をとり、したがって血中半減期が常に一定である薬物の血中濃度が定常状態に至る推移、すなわち“5 half-lives rule”を模式的に示す。

また、定常状態に至った後も薬物の血中濃度は日内で変動し、投与間隔を等しくするかぎりには、主として半減期が短いものほど血中濃度の日内的変動が大きい。したがって、このような薬物では、有効血中濃度 (治療濃度域) を評価する際に、投与時間、投与間隔と採血時間との関係を明確に規定する必要がある。

理論上、長期にわたり抗てんかん薬を継続投与し、その効果を血中濃度面より評価する場合には、朝服薬直前に採血した日内の最低血中濃度 (trough or minimum level) を基準とするのが原則である。この時間には単位時間当たりの血中濃度の変化が最も少ない。主として外来患者を対象とする場合には、診療の便宜上、一般に日内で最高血中濃度 (peak or maximum level) に近い朝服薬後2~4時間に採血することが多いが、厳密に言えば、この時間帯では血中濃度の変動が大きく、最高血中濃度にあるのか、血中濃度がいまだ上昇過程にあるのか、すでに下降過程にあるのかを明確に規定し得ない。いずれにせよ、定常状態では日内の平均血中濃度、ならびにその周辺の血中濃度の変動幅はほぼ一定となる。

Key words : antiepileptic drugs, clinical pharmacology, developmental pharmacology, epilepsy

*〒229-0014 相模原市若松 1-21-9

Table 小児を中心とした主要抗てんかん薬の蛋白結合比率, 分布容量, 血中半減期, 有効血中濃度および中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合比率 (%)	分布容量 (L/kg)	血中半減期 (時間)	有効血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	中毒血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Phenytoin	85~90	0.5~0.8	10~20 ^{*1}	5~20	>20~25
Phenobarbital	40~60	0.7~1	40~70	15~25(40)	>40~50
Primidone	(0)~30	0.6	9	5~12 ^{*2}	>15
Carbamazepine	70~80	0.8~1.4	8~20	(4)6~10	>15
Ethosuximide	none	0.7	30	40~100	>150
Sodium valproate	85~95	0.15~0.4	8~12(15)	40~110	—
Nitrazepam	55; 85~90	2.4	20~30	—	—
Clonazepam	85~90	2.5	24~48	0.02~0.07	>0.08
Clobazam	85~90	0.9	10~30	0.05~0.3 ^{*3}	—
Zonisamide	50	0.94	60	15~40	>40
Acetazolamide	90	0.2	10~15	8~14	—

*¹ 投与量, 血中濃度により異なる. *² primidone 由来の phenobarbital 血中濃度も考慮のこと.

*³ 活性代謝物 N-desmethyloclobazam の効果と血中濃度に留意のこと.

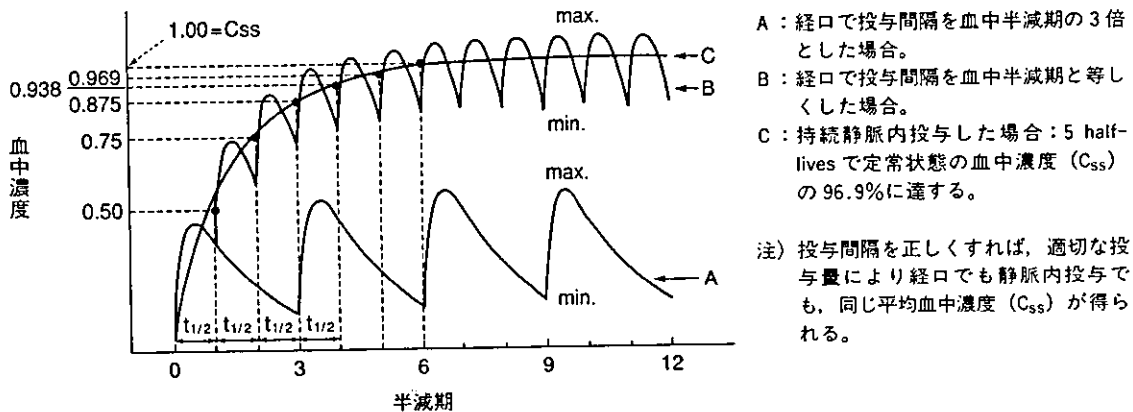


Fig. 1 反復投与により薬物血中濃度が定常状態に至る推移

(Behrman RE, et al (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 13th ed. WB Saunders, 1987: 233.)

3. 血中濃度に影響を及ぼす動態因子

抗てんかん薬物療法の究極の目的は, てんかん病態に対する脳内作用部位の薬物濃度を一定に保つことにある。脳組織内濃度は血中濃度と平衡関係にあることを前提に血中濃度を評価するが, 反復投与により定常状態に至れば, 薬物の体内からの消失は一次速度動態を示すために, 同じ量を一定の間隔で投与すると, 生体内での薬物濃度がある一定の振幅で動揺する状態になる。

この場合, 血中濃度の振幅の最高点と最低点の平均血中濃度(C_{ss})は投与量(D), 分布容量(volume of distribution: V_d), 薬物の生体からの消失速度定数(elimination rate constant: K_{e1}), 投与間隔(τ), 吸収率(生物学的利用率 bioavailability: F)に

規定され, 次式が成り立つ。

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{K_{e1} \cdot V_d \cdot \tau}$$

したがって, 有効血中濃度(C_{eff})をうるための投与量は $D = C_{eff} \cdot K_{e1} \cdot V_d \cdot \tau / F$ で表されるが, K_{e1} ならびに V_d により反映される薬物動態には個人差があり, とくに生体ならびに生理機能の発達段階に応じての個人差, 年齢差が大きい。分布容量とは, 投与薬物が血中濃度と同一濃度で均一に分布するみかけ上の生体液の容積であるが, 小児期を通じての細胞外液比の変化に伴って薬物の分布容量が変化する。肝機能, とくに薬物代謝酵素の活性(誘導性)は代謝過程を介して薬物の生体からの消失速度の年齢差に関わりをもつ。しかし, 現在わが国で発売されている抗てんかん

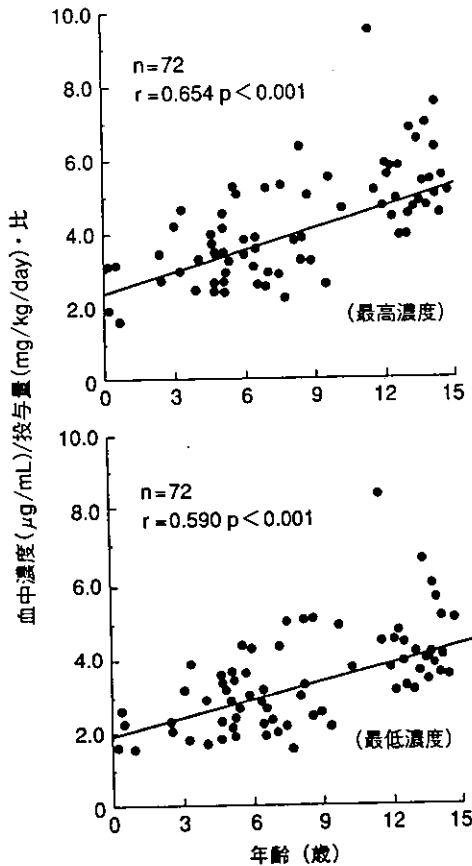


Fig. 2 年齢と zonisamide の血中濃度 / 投与量・比との関係

薬は大部分が肝で代謝され、直接腎から排泄される割合は少ないので、新生児期を除けば、腎機能の成熟度が薬物の消失速度に及ぼす影響は少ない。さらに、薬物の腸管からの吸収に関しては、乳児期以降年齢差は明らかではないといわれている。

4. 抗てんかん薬の体内動態

前述のように、抗てんかん薬は大部分が肝で代謝されるが、小児においては各年齢によって薬物の代謝速度が異なり、薬物の血中半減期は、新生児期の初期を除き、小児では成人に比較して短い。したがって、新生児期の初期を除けば、同じ血中濃度をうるために、年少なものほど単位体重当たりの投与量が多く必要である。

Zonisamide (ZNS) は腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長いいため、1日1回の投与でも、日内の血中濃度は比較的一定に保たれるが、本剤を単剤で1日1回服用時の血中濃度の年齢的变化を Fig. 2 に示す。ZNS は1日量 2 mg/kg から導入、1週ごとに倍増して、8 mg/kg/day を初回維持量とした。血中濃度の

測定は定常状態で行い、採血は日内で最低および最高濃度となる朝服薬直前と服薬後4時間に行ったが、最低血中濃度および最高血中濃度で求めた血中濃度 (μg/mL) / 投与量 (mg/kg/day) · 比は、いずれも年少なものほど低値を示す。

一般に用いられる抗てんかん薬の多くでは、ふつう投与量と血中濃度の間に直線関係が得られるが、phenytoin (PHT) は特異な体内動態 (Michaelis-Menten kinetics) を示す。すなわち、治療域の範囲内で、個々に一定の投与量、一定の血中濃度を超えると血中半減期が延長し、以後は少量の投与量の増加に伴い急激に血中濃度が上昇して、容易に中毒濃度に至る危険がある。

さらに、sodium valproate (VPA: 血中では valproic acid として存在する) は高血中濃度にあるときは蛋白結合比率が減じ、遊離型の薬物濃度の比率が増加し、これに伴いクリアランスが増して、投与量と血中濃度の関係が直線的でなくなる。

抗てんかん薬の血中濃度とは、通常は蛋白結合型と非結合型 (遊離型) 薬物濃度を合わせた総血中濃度をいうが、実際には蛋白と非結合型で存在する薬物のみが細胞膜を通過して薬理作用を発揮する。この蛋白結合比率に関しては、血漿蛋白との結合比率が低い新生児期の問題を除けば、年齢的差異はないと思われる。

5. 有効血中濃度の基礎的概念

有効血中濃度 (至適血中濃度 optimum range あるいは治療濃度域 therapeutic range) とは、本来個々の薬物によりてんかん発作を抑制できる薬物血中濃度の下限から、中毒症状発現以前までの濃度を意味する。そして、Table に示したように、一般に PHT の有効血中濃度は 5~20 μg/mL, phenobarbital (PB) の有効血中濃度は 15~25 (40) μg/mL という場合には、これは大多数の症例において、中毒症状を認めることなく、発作の抑制または発作頻度の著明な改善が可能である、いわば平均的なおよその範囲を指す。

したがって、個々の症例についてみれば、当然有効血中濃度はそれぞれに異なり、Table に示したおのおの薬物の有効血中濃度の下限よりはるかに低濃度で発作が完全に抑制されるのがみられ、これらではそれ以上に投与量を増し、血中濃度を上げる必要はない。

一方、有効血中濃度の上限以上、すなわち中毒症状を呈するに至っても、なお発作が抑制されないものも

みられるが、この際には対象発作型に対し適応を有する薬物が選択されているか否かを再検討する必要がある。適剤が選ばれていなければ、血中濃度がどれほど上昇しても、当然発作は抑制されない。しかし、適応薬物が選択されていても、多くの薬物治療に抵抗する例があり、これらの難治な症例では、血中濃度モニタリングにより薬物濃度を「有効血中濃度」に保った場合、どれほど発作が抑制されるかは個々の症例により異なる。

また、わが国では最も新しく、2000年5月に市販された clobazam (CLB) の臨床効果は投与量ならびに血中濃度と相関せず、低用量すなわち導入量で効果を示す例が多い。一方、耐性が出現し、一時的に発作が減少しても、その後短時間で発作が増強することがある¹¹⁾。

6. 抗てんかん薬間の相互作用と遊離型薬物血中濃度の測定

2種以上の抗てんかん薬を併用する場合には、両者間の相互作用 (interaction) が問題になる。抗てんかん薬間の相互作用はほとんどすべてが肝での代謝過程に関わるもので、肝の microsome 分画における酵素系 cytochrome P450 を誘導し、併用他剤の代謝を促進して血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する¹⁴⁾。

たとえば、最近広く使用されている carbamazepine (CBZ), VPA, clonazepam (CZP), さらには ZNS ならびに前述の CLB に、かつての主要抗てんかん薬である PHT, PB あるいは primidone を併用すると、相互作用により肝での代謝が促進されて CBZ, VPA, CZP ならびに ZNS, CLB の血中濃度はいずれも、それぞれの単剤投与時に比べ、明らかに低値を示す。また、CBZ にも肝での酵素誘導作用があり、併用他剤の血中濃度を低下させる。

CLB には肝酵素誘導作用はなく、CLB が併用他剤の血中濃度に影響を及ぼすことはないと思われるが、CLB との併用により PHT, PB, CBZ, VPA の血中濃度が上昇したとの報告もある。

一方、CBZ には主要代謝経路の第一次代謝物として epoxy 化合物、すなわち carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-epoxide) が知られているが、CBZ に VPA を併用すると、CBZ の血中濃度は変化しないが、この CBZ-epoxide の血中濃度が上昇する。これは、VPA が CBZ-epoxide から第二次代謝物 10,

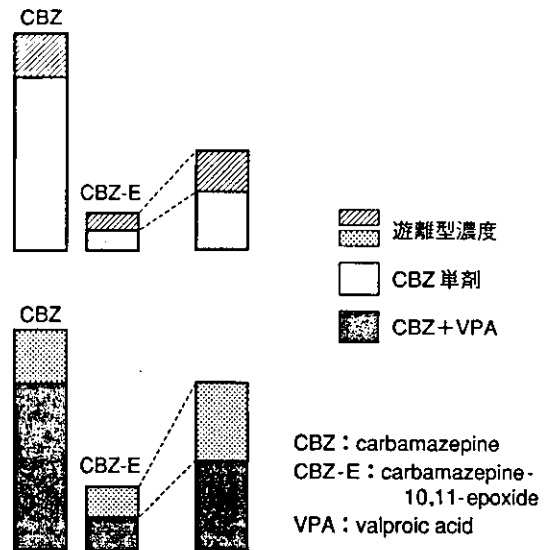


Fig. 3 Sodium valproate の併用が carbamazepine の体内動態に及ぼす影響

11-dihydroxycarbamazepine への代謝を抑制するためと考えられる。CBZ-epoxide は薬理的に活性で、抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの中毒症状の発現に関与する。

VPA と CBZ 間の相互作用はさらに複雑で、VPA は CBZ ならびに CBZ-epoxide と蛋白結合に関して拮抗し、CBZ に VPA を併用すると、総血中濃度に対する遊離型の CBZ ならびに CBZ-epoxide 血中濃度の比率が増す。また、VPA は PHT とも蛋白結合に関して拮抗し、両者を併用すると遊離型 PHT 血中濃度の比率が増す。同じく、VPA との併用により CLB の血漿蛋白結合比率が低下し、クリアランスが増して CLB の血中濃度が低下することがある。

先にも述べたが、抗てんかん薬の血中濃度とは、ふつうは蛋白結合型と非結合型 (遊離型) 薬物濃度を合わせた総血中濃度をいい、血中濃度のモニタリングも、通常は蛋白結合比率がそれぞれの薬物でほぼ一定であることを前提に、総血中濃度について行われる。しかし、薬物の治療効果をモニターするうえで、総血中濃度を測定するよりも、薬理作用を有する、蛋白と結合しない遊離型薬物濃度を測定するほうがより理想的である。

CBZ に VPA を併用すると、CBZ の遊離型血中濃度の比率が増加し、さらに CBZ-epoxide の総血中濃度が上昇するのに加え、その総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率も増加する (Fig. 3)。このため、両剤の併用時には、とくに CBZ-epoxide に由来する眠気、ふらつきなどの副作用が出現する可能性があ

り、遊離型 CBZ-epoxide 血中濃度が 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると、これらの中毒症状が出現する³⁾。

7. 代謝物の血中濃度測定

CBZ-epoxide など、臨床の実際において、代謝物の血中濃度を測定することはほとんどない。

前述のごとく、CLB の臨床効果は血中濃度と相関しないが、CLB の血中濃度は通常の投与量の範囲内では 50~300 ng/mL、第一次代謝物 N-desmethyl-clobazam (N-desmethyl-CLB) 濃度は CLB 濃度の 10 倍以上を示す。N-desmethyl-CLB には CLB の 1/5~1/4 の生物学的力価があると考えられ、CLB の効果を血中濃度から評価するならば、CLB のみならず N-desmethyl-CLB 濃度も考慮する必要があるが、実際には CLB の効果を両者の血中濃度と併せて判断することはきわめて困難である。さらに、CLB の生物学的半減期は 10~30 時間であるが、N-desmethyl-CLB の半減期は 40~120 時間と長く、CLB の体内動態が定常状態に達するには長時間を要する¹¹⁾。

また、CZP の主たる代謝過程は、7-aminoclonazepam (7-amino-CZP) から 7-acetamidoclonazepam (7-acetamido-CZP) へ移行する経路であるが、この 7-amino-CZP の血中濃度が、単剤治療例に比べ、VPA 併用例では高く、CBZ 併用例では低く、VPA と CBZ の両者併用例では等しい。このことは、VPA は CZP から 7-amino-CZP への代謝には影響しないが、7-amino-CZP から 7-acetamido-CZP への代謝を抑制し、CBZ は CZP から 7-amino-CZP への代謝を促進し、さらに 7-amino-CZP から 7-acetamido-CZP への代謝も著しく促進すると考察される¹⁵⁾。

CZP の長期投与に伴う問題点として、断薬後に反跳発作 withdrawal seizure あるいは反跳症候群 withdrawal symptom が出現しやすいことが挙げられ、これらを認めた症例は、断薬前に測定した 7-amino-CZP 濃度が著しく高値であったとの報告がある。今後、血中 7-amino-CZP 濃度測定の臨床的意義を確認する必要がある。

8. おわりに

抗てんかん薬の発達薬理あるいは臨床薬理学的事項と血中濃度モニタリングについて述べた。

すべての抗てんかん薬の吸収、体内分布、代謝およ

び排泄には年齢差、個人差があり、ここに血中モニタリングの意義があるが、一方では発作の抑制に有効な薬物の反応濃度も個々に、あるいは同一個人でも治療経過によって異なる。したがって、抗てんかん薬物療法に際しては、併用薬物間の相互作用の問題も含めて、投与量を血中濃度面から規定する必要もあるが、血中濃度のみを根拠に薬物療法を行うべきではなく、個々の臨床経過と合わせて投与量を決定することが重要である。軽症例では、一般に提唱されている有効血中濃度（治療濃度域）以下で発作が抑制される場合も少なくない。

文 献

- 1) Eadie MJ, Tyrer JH. *Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice, 3rd ed.* Edinburgh · London · Melbourne · New York: Churchill Livingstone, 1989.
- 2) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. *小児医学* 1989; 22: 92-128.
- 3) 三浦寿男. てんかんの薬物療法. 日本小児神経学会卒後教育委員会 (編). *小児神経学の進歩第 19 集*. 診断と治療社, 1990: 100-12.
- 4) 三浦寿男. 抗けいれん剤の薬理. *小児内科* 1993; 25: 1243-8.
- 5) 三浦寿男. 抗てんかん薬の治療的薬物モニタリングとコンプライアンス. *小児内科* 1995; 27: 1125-30.
- 6) 三浦寿男. 抗てんかん薬の薬理と臨床. 秋元波留夫, 山内俊雄 (編). *てんかん学の進歩 No. 3-1996*. 岩崎学術出版, 1996: 205-17.
- 7) 三浦寿男, 細田のぞみ. 小児の部分発作に対するゾニサミド単剤 1 日 1 回投与方法の効果と血中濃度. 八木和一, 関亨 (編). *ゾニサミドの世界—単剤療法と薬理作用の新知見—*. ライフサイエンス出版, 1996: 43-7.
- 8) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理と TDM. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 1999; 12: 17-23.
- 9) Miura H. Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 9): 2-6.
- 10) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E (Eds). *Antiepileptic Drugs, 5th ed.* Philadelphia · Baltimore · New York · London · Buenos Aires · Hong Kong · Sydney · Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 11) 武井研二, 三浦寿男, 砂押涉, 片山文彦, 岩崎俊之. 難治てんかんに対する clobazam の効果と clobazam ならびに活性代謝物 N-desmethylclobazam の血中濃度. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2002; 15: 138-41.
- 12) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. *小児内科* 2002; 34: 743-7.
- 13) 三浦寿男. 抗てんかん薬の薬理作用と臨床薬理. *神経内科* 2003; 58: 133-8.
- 14) 砂押涉, 三浦寿男. 抗てんかん薬の相互作用と副作用. *小児内科* 1999; 31: 474-9.
- 15) 武井研二, 三浦寿男, 砂押涉, 岩崎俊之. 抗てんかん薬 clonazepam の体内動態モニタリング: 主代謝物 7-amino-clonazepam の血中濃度測定. *てんかん治療研究振興財団研究年報* 2004; 16: 123-7.

けいれん重積に対するミダゾラムの使用法〔適応外〕

皆川公夫*
Kimio Minagawa

Most Valuable Points

- 1) 小児のけいれん重積、群発に対するミダゾラム静注治療は保険適応外ではあるが、薬物動態学的および臨床的にきわめて優れた治療法であり、今後一次治療として選択されるべき治療法である。
- 2) ミダゾラムは呼吸循環に対する影響が少なく、基準量の範囲では持続静注の際に人工呼吸管理や昇圧薬は不要であり、安全性が高い。
- 3) ミダゾラムは静注以外にも、筋注、注腸、点鼻、頬粘膜投与も有効で、静脈確保に時間がかかる場合や病院に到着する前の治療としても利用でき、有用である。

1. けいれん重積治療薬としてのミダゾラムの薬理学的特性

ミダゾラムは、1) 静注ではきわめて速効性であり、筋注、注腸、経鼻、頬粘膜投与でも速効性である、2) けいれん抑制作用がジアゼパム(DZP)より強力である、3) 静注の際の血管刺激性が少なく、希釈性が良好である、4) 持続静注投与が可能である、5) 呼吸・循環に対する影響が少なく基準投与量の範囲内では持続静注治療中でも人工呼吸管理や昇圧剤の投与を必要としない

Key words: けいれん重積, けいれん群発, けいれん頻発, 持続静注治療, 薬理学的特性

* 北海道立小児総合保健センター小児科
〔〒047-0261 小樽市銭函1-10-1〕
TEL 0134-62-5511 FAX 0134-62-5517
E-mail: kimio.minagawa@pref.hokkaido.jp

ため、安全性が高い、6) 通常量の持続静注期間中でも日常生活動作が可能である、7) 半減期が短く主要代謝産物に生物学的活性がほとんどないため中止後の覚醒が速いなど薬理学的に多くの利点を有するため、ミダゾラム静注治療は外国ではすでにけいれん重積の治療法として確立されている¹⁻³⁾。わが国においても保険適応外使用ではあるが、最近多くの施設でけいれん重積および群発の一次治療および二次治療としてミダゾラム静注治療が行われるようになった⁴⁻⁹⁾。

II. けいれん重積および群発時の治療

てんかんおよび種々の基礎疾患(急性脳炎、髄膜炎、急性脳症、脳血管障害、低酸素性虚血性脳症、代謝障害、熱性けいれんなど)に関連する急性症候性けいれんの重積、群発に対するミダゾラム治療について、当センターにおける使用方法^{4-6,9,10)}を中心に紹介する。

1. ミダゾラム静注治療

けいれん重積および群発時のミダゾラム静注治療方式を図1に示す。

1) 1回量静注治療

ミダゾラム注射液(10 mg/2 ml)を生食水か5%糖液で希釈し(1 mg/1 mlが便利)、1回量0.15 mg/kg(0.1~0.3 mg/kg)を基準に1 mg/minの速度で静注する。ミダゾラム1回量静注治療はDZPに比べ前述の多くの利点を有するため最近ではDZPに代わって一次治療として用いられることが多くなっている。ミダゾラム1回量静注により速やかに重積から脱した場合でも、再発予防と脳の安静を保つ目的で、その後12~24時間程度