

薬物相互作用 (42—新規抗てんかん薬の薬物相互作用)

建部 泰尚, 江角 悟, 北村 佳久, 千堂 年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (42. Drug interaction of new-generation antiepileptic drugs)

Yasuhisa Tatebe, Satoshi Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

てんかん発作とは「通常は生じない過剰,あるいは同時に脳の神経活動が生じた結果起きる一過性の徴候/症候」であり,てんかんは「てんかん発作を繰り返し起こす状態と,それに基づく神経生物学的,認知的,心理的,社会的な結果により特徴付けられる脳の疾患」と定義される¹⁾.また,臨床的にはてんかん発作が24時間以上の間隔で2回以上反復性に生じるものとされる²⁾.一般的に100人あたり0.5~1人程度の罹患率であり,岡山県における小児対象の調査でもてんかん罹患率は1,000人あたり5.3~8.8人であった³⁾.治療方針や予後を決する上で,てんかん発作の診断・分類は重要であり⁴⁾,診断に基づいた適切な薬物療法や手術療法が選択される.てんかん治療の主体は薬物療法で発作の消失を治療目標とするが,一方で,適切な薬物療法を行ったとしても発作消失率は60~70%であるという報告もある^{5,6)}.そのような2,3剤,あるいは多剤併用を2年以上行っても発作消失しな

い,いわゆる難治性てんかんへの新たな治療方法の開発は今なお重要な課題である.わが国では諸外国で処方可能な薬剤が長年使用できなかったが,近年,レベチラセタム,ラモトリギンといった新規抗てんかん薬が次々と認可された.加えて,2016年にはラコサミド,ペランパネルという新たな薬剤も承認され,国内のてんかん治療の選択肢はここ10年間で急増したと言える.

古くより用いられてきたフェニトイン,カルバマゼピン,フェノバルビタールは現在も臨床で頻用される抗てんかん薬であるが,薬物代謝酵素であるチトクロム P450 (CYP) を誘導するという薬剤特性から,幅広い薬剤と薬物相互作用を引き起こすことが知られている⁷⁾.また,バルプロ酸とカルバペネム系抗菌薬を併用することでバルプロ酸濃度が急激に低下することが知られる他,ラモトリギンの半減期を2倍に延長させ,薬疹のリスクを高めることが報告されている.本邦でも治療選択肢が増えたことで今後新たな抗てんかん同士,あるいは他の薬物療法に影響を及ぼす相互作用は十分に起こりうる.新規抗てんかん薬に対する治療薬物モニタリングの必要性や有用性は明らかではないが,多くは保険診療で血中濃度が測定可能である.新規抗てんかん薬と薬物間相互作用

が起こりうる医薬品を把握しておけば,必要に応じて血中濃度測定を行うことで副作用や薬効減弱を予め回避できる可能性がある.そのため本稿では近年本邦に導入された新規抗てんかん薬であるガバペンチン,ラモトリギン,トピラマート,レベチラセタム,ラコサミド,ペランパネルの薬物動態情報,ならびに報告のある薬物間相互作用について概説する.

ガバペンチン (GBP)

GBPは部分発作に有効性を有する抗てんかん薬であり,国内での保険適応は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作に対する抗てんかん薬との併用療法」となっている.GBPは γ -アミノ酪酸 (GABA) 誘導体であるがGABA受容体への親和性はなく, Ca^{2+} チャネルの $\alpha\delta$ サブユニットに作用し,カルシウム流入を抑制することで抗てんかん作用を示す.加えて,GABAトランスポーターを活性化することで脳内GABA量を増加させる作用も有する.単剤使用での保険適応はないが,薬剤抵抗性を示す部分発作に対してGBPを追加することの有効性が報告されており,難治性部分発作の治療選択肢の一つである⁸⁾.代謝をうけるのは1%未満であり,GBPのクリアラン

平成30年5月9日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7640

FAX: 086-235-7794

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

スはほとんど全て腎臓に依存している⁹⁾。そのため薬物間相互作用は少なく、抗てんかん薬間の相互作用で報告があるのは国内では認可されていない felbamate のみである。一方で、抗てんかん薬以外の薬剤では、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムなどの制酸剤と GBP を同時服用した場合に薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) が約20% 低下するという報告がある¹⁰⁾。これらの相互作用は各薬剤を2時間あけて服用した場合に消失することから、同時服用を避けることで回避可能である。また、モルヒネと併用することで GBP の AUC が44% 上昇したという報告もあり、保険適応外ではあるが、本剤が鎮痛補助剤として併用されることもあるため注意が必要である。

ラモトリギン (LTG)

LTG は部分発作のみならず、欠神発作などの全般発作にも有効である

抗てんかん薬である。忍容性も高く、英国の NICE のガイドラインでもいくつか発作型に対して第一選択薬として推奨されている。一方で、重篤な薬疹による死亡例が報告されており、薬疹は急速な増量により出現しやすいことから、添付文書通り緩徐に増量していく必要がある。代謝・排泄経路としては肝臓が主であり、未変化体の尿中排泄は10%に満たない¹¹⁾。ラモトリギンの主たる代謝酵素は UDP-グルクロン酸転位酵素 (UGT) が担っており、特に UGT1A4, UGT2B7 が重要であると言われている。LTG は抗てんかん薬間での相互作用が知られており、併用薬剤により開始・増量スケジュールが異なることから注意が必要である。酵素誘導性の抗てんかん薬により血中濃度が低下するため、開始量は多く設定されている。一方で、バルプロ酸と併用すると上述のように半減期が2倍に延長することから、少量より

開始し慎重に増量する必要がある。抗てんかん薬の組み合わせによる血中濃度変化を表にまとめた(表1)¹²⁾。抗てんかん薬以外で重要な相互作用を示す薬剤の一つとして経口避妊薬があり、LTG 内服中に経口避妊薬を使用した場合、LTG の血中濃度が49% 低下したという報告もある¹³⁾。LTG は催奇形性リスクが低いことから、妊娠可能年齢の女性にてんかんに処方されることが多い。つまり、相互作用は臨床的に起きうると考えられる。その他に LTG の薬物動態に影響を与える薬剤として、アセトアミノフェン、オランザピン、炭酸リチウム、アリピプラゾールなどが検討されているが、その影響は AUC を10~20% 変化させる程度であり、臨床上大きな問題にならないと考えられる。一方で、抗ウイルス薬であるアタザナビル/リトナビル配合剤、ロピナビル/リトナビル配合剤はグルクロン酸抱合を誘導する

表1 抗てんかん薬間の薬物相互作用

追加 AED	内服中の AED												
	CBZ	CLB	GBP	LCM	LTG	LEV	PMP	PB	PHT	PRM	TPM	VPA	ZNS
CBZ	-				LTG ↓ ↓	LEV ↓	PMP ↓ ↓				TPM ↓ ↓	VPA ↓ ↓	ZNS ↓ ↓
CLB		-											
GBP			-										
LCM				-									
LTG					-	LEV ↓						VPA ↓	
LEV						-							
PMP	CBZ ↓	CLB ↓			LTG ↓		-					VPA ↓	
PB				LCM ↓	LTG ↓ ↓	LEV ↓		-			TPM ↓ ↓		ZNS ↓ ↓
PHT				PHT ↓	LTG ↓ ↓	LEV ↓	PMP ↓ ↓		-		TPM ↓ ↓		ZNS ↓ ↓
PRM					LTG ↓ ↓					-	TPM ↓ ↓		ZNS ↓ ↓
TPM							PMP ↓ ↓		PHT ↑		-	VPA ↓	
VPA					LTG ↑ ↑						TPM ↓	-	
ZNS	CBZE ↑												-

AED, 抗てんかん薬; CBZ, カルバマゼピン; CLB, クロバザム; GBP, ガバペンチン; LCM, ラコサミド; LTG, ラモトリギン; LEV, レベチラセタム; PMP, ペランパネル; PB, フェノバルビタール; PHT, フェニトイン; PRM, プリミドン; TPM, トピラマート; VPA, バルプロ酸ナトリウム; ZNS, ゾニサミド; CBZE, カルバマゼピン-10, 11-エポキシド。↑, ↓: 軽度の血中濃度変化, ↑↑, ↓↓: 臨床的に有意な血中濃度変化。文献12より改変。

ことで、LTG の AUC を 30～40% 低下させるため注意が必要である。また、LTG を併用することにより、アトルバスタチンの活性化代謝物の濃度が約 20% 増加することやクエチアピンの血中濃度が低下することが報告されており、LTG は相互作用が比較的多い薬剤であると認識しておくことが重要である。

トピラマート (TPM)

TPM は他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作への適応を有している抗てんかん薬である。その他にも強直間代発作やミオクロニー発作、あるいは West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、Dravet 症候群などの難治性てんかんにも有効性が報告されている。有効性は高い薬剤ではあるが、副作用として体重減少、食欲低下、代謝性アシドーシス、発汗減少、認知障害などが報告されており、忍容性の面で前述の LTG に劣るとされる¹⁴⁾。主たる代謝経路は腎排泄であり、未変化体のまま 40～60% が尿中排泄される。しかし、一部は肝臓で主に CYP3A4 による代謝を受けることから、CYP3A4 の誘導能があるフェニトインやカルバマゼピンの併用により TPM のクリアランスが 2 倍に高まることが知られている^{15, 16)}。その他の抗てんかん薬間での相互作用は表 1 を参考にさせていただきたい。抗てんかん薬以外の薬剤ではアミトリプチリン、ジルチアゼム、ヒドロクロロチアジド、炭酸リチウム、リスペリドン、メトホルミンやピオグリタゾンといった糖尿病治療薬などいくつかの薬剤が TPM との相互作用を有する^{10, 17)}。しかし、各薬剤 AUC が 10～30% 変動する程度で臨床的に重要な影響を与えるというエビデンスは十分でないが、相互作用があることを念頭に置き、必要に応

じて TDM を行うなどの注意が必要である。また、添付文書には記載はないが、慢性骨髄性白血病治療薬であるイマチニブの血中濃度を約 50% 減少させた報告もあり、イマチニブ使用中の患者への使用は避けるべきである¹⁸⁾。

レベチラセタム (LEV)

LEV はシナプス小胞に存在し、神経伝達物質の開口分泌に関わる synaptic vesicle glycoprotein 2A を阻害することで抗てんかん作用を示す薬剤である。高い有効性が報告されており、NICE のガイドラインでは部分発作、ミオクロニー発作(適応外)に対する第一選択薬の一つとして推奨されている。注射剤型があることも特徴である。また、LTG と並んで妊婦へ比較的安全に使用可能な抗てんかん薬であるとされており、妊娠可能年齢の女性にも使用しやすい。LEV の主たる消失経路は糸球体ろ過であり、66% が未変化体で尿中に排泄される¹⁹⁾。一部は肝臓で不活化されるが、CYP 非依存的であり、セリンプロテアーゼの関与が推察されている。このことは薬物相互作用が少ないことを示唆しており、多剤服用患者に対して非常に選択しやすい薬剤である。しかし、酵素誘導能を有する抗てんかん薬は LEV のクリアランスを増加させ、AUC を約 20% 低下させることが報告されており²⁰⁾、相互作用が決してないわけではないことには注意が必要である(表 1)。

ペランパネル (PMP)

PMP は後シナプスに発現するグルタミン酸受容体のサブタイプである AMPA 受容体を選択的に非競合阻害する新規作用機序を有する抗てんかん薬であり、他のてんかん薬で十分な効果が認められない部分発

作、ならびに強直間代発作に対して適応を有する。作用機序が既存の抗てんかん薬と異なるため、他剤無効な症例への効果が期待されるのに加え、半減期が 105 時間と長く、1 日 1 回内服で良いという利点がある。主たる排泄経路は肝代謝であり、CYP3A4/5 が主な代謝酵素とされている。未変化体の尿中排泄は 1% 以下あり、代謝物の活性も高くないことから、腎排泄の寄与はほとんどないと考えられる。副作用として、浮動性めまい、傾眠、易刺激性などが報告されており、他の抗てんかん薬同様緩徐に増量することで有害事象の発現率を抑えられることが報告されている²¹⁾。薬物間相互作用としては、酵素誘導能を有する抗てんかん薬の併用により PMP のクリアランスが増大することが知られ、維持量は高めに設定されている。一方で、PMP が抗てんかん薬の薬物動態に与える影響は強くないという報告がある²²⁾。また、抗真菌薬であるアゾール系薬剤などの CYP 阻害剤との相互作用が懸念されるが、強力な CYP 阻害剤であるケトコナゾールと併用した場合も AUC は 20%、半減期は 15% 増加したのみであり、CYP 阻害作用を有する薬剤との相互作用も臨床的には問題にならない可能性もある。しかし、まだ臨床データが不足しており、未知の相互作用が存在する可能性もあることから今後のデータの集積が望まれる。

ラコサミド (LCM)

LCM は Na チャネル阻害剤であるが、従来の薬剤と異なり Na チャネルの緩徐な不活化を促進する抗てんかん薬であり、用量依存的な発作抑制効果を有することが知られている²³⁾。新規に診断されたてんかん患者に対してカルバマゼピンと同等の有効性が報告されており²⁴⁾、薬疹の

副作用も少ないとされていることから、今後使用頻度が徐々に増加することが予想される。加えて、海外では注射剤も存在し、てんかん重積に対する効果も報告されている²⁵⁾。約40%が未変化体として尿中に排泄され、一部は肝臓で主にCYP2C19、その他にCYP2C9、CYP3A4あるいはCYP非依存的に代謝を受ける。LCMは治療濃度域では多くのCYP分子種の阻害・誘導作用を示さないとされている。一方で、これまでに酵素誘導能を有する抗てんかん薬との併用により、程度は低いがLCMのクリアランスが上昇することが報告されている¹²⁾。また、LCM開始後にバルプロ酸の毒性が発現したという症例報告もあり、薬力学的な相互作用にも注意が必要である²⁶⁾。現時点では抗てんかん薬以外の薬物間相互作用の報告はない。

おわりに

本稿では新規抗てんかん薬で起こりうる相互作用に関して概説した。新規抗てんかん薬の薬物動態、ならびに薬物間相互作用の起こりやすさを表にまとめており、こちらも参考にさせていただきたい(表2)。従来

の抗てんかん薬と比較すると新規抗てんかん薬は薬物間相互作用が少なく、多剤併用患者に対しても使用しやすいといえる。しかし、決して有意な相互作用がない訳ではない。上述した抗てんかん薬を新規導入する場合に、本稿が薬物間相互作用の確認に役立てば幸いである。

文 献

- 1) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, et al : Epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* (2005) 46, 470-472.
- 2) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, et al : ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* (2014) 55, 475-482.
- 3) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, et al : Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes : a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* (2006) 47, 626-630.
- 4) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International

League Against Epilepsy. *Epilepsia* (1989) 30, 389-399.

- 5) Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC : Adult epilepsy. *Lancet* (2006) 367, 1087-1100.
- 6) Kwan P, Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* (2000) 342, 314-319.
- 7) Patsalos PN, Perucca E : Clinically important drug interactions in epilepsy : interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* (2003) 2, 473-481.
- 8) Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG : Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* (2013) 7, CD001415.
- 9) Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, et al : A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* (2010) 49, 661-669.
- 10) Patsalos PN : Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--Part 2 : pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* (2013) 52, 1045-1061.
- 11) Milosheska D, Lorber B, Vovk T, Kastelic M, Dolžan V, et al : Pharmacokinetics of lamotrigine and

表2 新規抗てんかん薬の薬物動態・相互作用

AED	代謝の寄与 (肝臓)	相互作用の起こしやすさ (AED vs AED)		相互作用に寄与する数 (AED vs AED)	
		他 AED への 影響	他 AED から 受ける影響	薬物動態的 相互作用	薬力学的 相互作用
GBP	代謝を受けない	なし	なし	2	0
LCM	中等度 (60%)	なし	軽度	4	5
LTG	高度 (90%)	軽度	中等度	17	5
LEV	軽度 (30% 肝外代謝)	なし	軽度	8	3
PMP	高度 (>98%)	軽度	中等度	10	0
TPM	中等度 (50%)	軽度	軽度	10	4

AED, 抗てんかん薬; GBP, ガバペンチン; LCM, ラコサミド; LTG, ラモトリギン; LEV, レベチラセタム; PMP, ペランパネール; TPM, トピラマート。文献12より改変。

- its metabolite N-2-glucuronide : Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol* (2016) 82, 399-411.
- 12) Patsalos PN : Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--part 1 : pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* (2013) 52, 927-966.
 - 13) Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL : Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* (2001) 47, 151-154.
 - 14) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, et al. : The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy : an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* (2007) 369, 1016-1026.
 - 15) Sachdeo RC, Sachdeo SK, Levy RH, Streeter AJ, Bishop FE, et al. : Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. *Epilepsia* (2002) 43, 691-696.
 - 16) Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, Kramer LD, Nayak RK, et al. : Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* (1996) 37, 774-780.
 - 17) Bialer M, Dose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, et al. : Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* (2004) 43, 763-780.
 - 18) Pursche S, Schleyer E, von Bonin M, Ehninger G, Said SM, et al. : Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Curr Clin Pharmacol* (2008) 3, 198-203.
 - 19) Wright C, Downing J, Mungall D, Khan O, Williams A, et al. : Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol* (2013) 4, 192.
 - 20) Freitas-Lima P, Alexandre V Jr, Pereira LR, Feletti F, Perucca E, et al. : Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* (2011) 94, 117-120.
 - 21) Shah E, Reuber M, Goulding P, Flynn C, Delanty N, et al. : Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy : A UK and Ireland multicentre study. *Seizure* (2016) 34, 1-5.
 - 22) Majid O, Laurenza A, Ferry J, Hussein Z : Impact of perampanel on pharmacokinetics of concomitant antiepileptics in patients with partial-onset seizures : pooled analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* (2016) 82, 422-430.
 - 23) Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, et al. : Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann N Y Acad Sci* (2013) 1291, 56-68.
 - 24) Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, et al. : Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy : a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* (2017) 16, 43-54.
 - 25) Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, et al. : Lacosamide in status epilepticus : Systematic review of current evidence. *Epilepsia* (2017) 58, 933-950.
 - 26) Jones GL, Popli GS, Silvia MT : Lacosamide-induced valproic acid toxicity. *Pediatr Neurol* (2013) 48, 308-310.