

抗てんかん薬血中濃度が有効性と安全性におよぼす影響

関本裕美[†] 中澤 誉* 星田 徹**

IRYO Vol. 75 No. 3 (213-221) 2021

要旨

現在、わが国のてんかん薬物治療では、単剤療法で最大耐用量まで十分使用して効果を確かめ、効果が不十分であった場合に多剤併用療法の適応となる。本研究では、バルプロ酸ナトリウム (Sodium valproate : VPA) およびカルバマゼピン (Carbamazepine : CBZ) の臨床使用の現状、単剤療法と多剤併用療法の差異、多剤併用時におけるチトクロム P450 (Cytochrome P450 : CYP) の影響および血中薬物濃度が有効性と安全性におよぼす影響について検討した。VPAおよびCBZは単剤療法、併用療法ともに多く使用されており、VPAは全般てんかん治療、CBZは部分てんかん治療の第一選択薬である現状が確認できた。また、VPA、CBZともに単剤療法群での寛解率が高く、治療有効血中濃度以下であっても寛解する可能性が示された。しかし併用療法における血中CBZ濃度は用量依存的に増加せず、有効性と安全性の確認のためには血中濃度測定が必要と考えた。VPA、CBZの安全性については、単剤療法よりも併用療法の方が副作用症状の出現頻度が高かった。さらに、抗てんかん薬の効果や副作用の発現には個人差が大きいものと考えられることより、日常臨床では血中濃度を指標とした治療効果の判定や副作用の予防・早期発見に留意が必要と考える。

キーワード バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、併用療法、血中薬物濃度、チトクロムP450

緒言

現在、わが国のてんかん薬物治療では、単剤療法で最大耐用量まで十分使用して効果を確かめ、効果が不十分であった場合に多剤併用療法の適応とな

ることが多い。とくに難治性てんかんに対しては数種類の抗てんかん薬の併用が行われることが多いが、添付文書やインタビューフォームにおいて、てんかん治療に対する薬物療法の多剤併用時の情報は、単剤投与における情報よりもきわめて少なく不

国立病院機構神戸医療センター 薬剤部 (現所属:同志社女子大学 薬学部) *国立病院機構舞鶴医療センター 薬剤部, **国立病院機構奈良医療センター 脳神経外科 †薬剤師

著者連絡先: 関本裕美 同志社女子大学 薬学部 医療薬学科 臨床薬学教育研究センター
〒610-0395 京都府京田辺市興戸南針立97-1

e-mail : hsekimot@dwc.doshisha.ac.jp

(2020年3月3日受付, 2021年2月19日受理)

Effects of Blood Concentration of Antiepileptic Drugs on Efficacy and Safety

Hiromi Sekimoto, Takashi Nakazawa* and Toru Hoshida**, NHO Kobe Medical Center, * NHO Miuzuru Medical Center, ** NHO Nara Medical Center

(Received Mar. 3, 2020, Accepted Feb. 19, 2021)

Key Words : Sodium valproate : VPA, Carbamazepine : CBZ, combination therapy, blood drug concentration, Cytochrome P450 : CYP

十分である。また、多剤併用時の各血中薬物濃度がおよぼす効果と副作用については明らかではない。てんかん診療ガイドライン2018¹⁾によれば、抗てんかん薬の血中濃度測定は、①望ましい発作抑制状態が得られたときの個々の治療域の血中濃度の確立、②臨床的な副作用の診断、③コントロール不良または発作再発時の服薬状況の評価、④薬物動態が変化する状態（小児、高齢者、他疾患併存、剤型の変化など）での投与量の調節、⑤薬物動態の変化が予測される場合（妊娠、相互作用がある薬物の追加または除去）、⑥用量依存性の薬物動態を示す薬剤（とくにフェニトイン）の用量調節時に有用であるとされている。しかし、抗てんかん薬の使用経験では効果と副作用の出現には個人差が大きく、さらに、治療有効血中濃度域以下でも著効することや、治療有効血中濃度以上で副作用も出現せずに初めて効果が出現することもある。

バルプロ酸ナトリウム（Sodium valproate：VPA）は、1882年にアメリカにて合成され、臨床的にも各種てんかん（とくに全般てんかん）に高い有効性が認められた薬剤である²⁾。一方、カルバマゼピン（Carbamazepine：CBZ）は、1957年にスイスのSchindlerらによって合成、1962年には三叉神経痛の発作抑制効果も発表³⁾され、国内では1966年以来、てんかんの部分発作や三叉神経痛の第一選択薬となっている⁴⁾。

本研究では、VPAおよびCBZの臨床使用の現状、単剤療法と多剤併用療法の差異、多剤併用時におけるチトクロムP450（Cytochrome P450：CYP）の影響および血中薬物濃度が有効性と安全性におよぼす影響について検討した。

対象および方法

1. 対象患者

2015年1月から2016年12月の24カ月間に、国立病院機構奈良医療センターにおいて、外来にてVPAおよびCBZを処方されたてんかん患者のうち血中濃度測定がなされていた患者を対象とした。

2. 調査項目

電子カルテより、性別、年齢、体重、投与量、血中濃度、併用薬、頭部MRIでの異常の有無、てんかん手術の既往の有無、てんかん診断の分類、発作頻度、副作用について調査した。次に対象患者の中で

VPA服用例とCBZ服用例において、それぞれ単剤療法群と併用療法群の2群に分け、てんかん診断別（全般てんかん、部分てんかん、その他）の使用割合を算出した。さらに、2群間における調査項目を比較した。有効性については、てんかん発作消失または年単位での消失を寛解と判断し、寛解率はその割合とした。

3. 抗てんかん薬の血中濃度

単剤療法群を0歳から16歳未満（若年群）、16歳以上65歳未満（成年群）、65歳以上（老年群）の3つの年齢階層に分けて血中VPA濃度および血中CBZ濃度を比較した。また、単剤療法群および併用療法群のうち2剤の併用療法を実施した群（CYP阻害抗てんかん薬併用群、CYP誘導抗てんかん薬併用群、CYPに影響しない抗てんかん薬併用群で分類）に分けて比較した。

次にVPA服用例を血中VPA有効濃度域下：VPA-A群（ $<50 \mu\text{g/ml}$ ）、血中VPA有効濃度域：VPA-B群（ $50 \mu\text{g/ml} \leq B \leq 100 \mu\text{g/ml}$ ）、血中VPA有効濃度域上：VPA-C群（ $100 \mu\text{g/ml} <$ ）に分け、同様にCBZ服用例を血中CBZ有効濃度域下：CBZ-A群（ $<4 \mu\text{g/ml}$ ）、血中CBZ有効濃度域：CBZ-B群（ $4 \mu\text{g/ml} \leq B \leq 12 \mu\text{g/ml}$ ）、血中CBZ有効濃度域上：CBZ-C群（ $12 \mu\text{g/ml} <$ ）に分けて、寛解率と副作用発現率を比較した。

4. 副作用

副作用については、症状毎に訴えがあった初回のみを1回とし、異なる症状の訴えを積算グラフで作成し、副作用の出現頻度を算出した。

5. 統計解析

性別についてはカイ二乗検定、年齢についてはunpaired t-test、体重当たりの投与量と血中濃度についてはウェルチのt検定、有効性についてはフィッシャーの正確確率検定、多群間の比較は、クラスカル・ウォリス検定を用いた（p値0.05未満）。

統計解析ソフトとしてエクセル統計を用いた。

6. 医療倫理

本研究は、国立病院機構奈良医療センター（承認番号：倫2015-3）の倫理委員会による承認を受けて実施し、診療録の調査による後ろ向き観察研究であることから、個別での同意取得は行わず、院内等

で研究の実施を広報し、研究対象となることを望まない対象者に対しては参加拒否ができるようにした。

結 果

1. 単剤療法群と併用療法群における患者背景の比較

本研究における調査対象患者は計650名（VPA：346例，CBZ：304例）であった。VPA単剤療法群は138名（39.9%），併用療法群は208名（60.1%）で，CBZ単剤療法群は130名（42.8%），併用療法群は174名（57.2%）であった。てんかん診断の分類では，てんかん診療ガイドライン2018のとおり，VPAは全般てんかん，CBZは部分てんかんに多く使用されていた（表1）。VPA併用療法群の内訳は2剤併用が106名，3剤併用が59名，4剤併用が32名，5剤併用が10名，6剤併用が1名で，CBZ併用療法群の内訳は2剤併用が89名，3剤併用が49名，4剤併用が23名，5剤併用が10名，6剤併用が2名，7剤併用が1名であった。

VPA投与群とCBZ投与群の患者背景を示す（表1）。CBZ単剤療法群においては有意に若年層に使用されていた（ $p<0.01$ ）。体重当たりの投与量については，VPAでは単剤療法群が 10.6 ± 4.5 mg/kg，併用療法群が 15.1 ± 7.9 mg/kgであり，CBZでは単剤療法群が 5.2 ± 3.0 mg/kg，併用療法群が 8.7 ± 5.0 mg/kgであり，いずれも併用療法群において高用量で使用されていた。血中VPA濃度は，単剤療法群で 41.4 ± 21.2 μ g/ml，併用療法群で 55.6 ± 25.0 μ g/mlであり（ $p<0.01$ ），併用療法群において有意に高値であったのに対し，血中CBZ濃度は，単剤療法群 5.1 ± 4.4 μ g/mlと併用療法群 6.4 ± 2.8 μ g/mlの間に差がなかった。発作頻度についてはVPA群およびCBZ群ともに単剤療法群と併用療法群の間に差が認められ，寛解率はVPA単剤療法群92.0%，VPA併用療法群44.2%，CBZ単剤療法群79.3%，CBZ併用療法群44.8%で，単剤療法群の方が高く，治療有効血中濃度以下であっても寛解する可能性が示された。一方，頭部MRIの異常およびてんかん手術の既往もまた両薬剤共に併用療法群に多く，これらは単剤療法群に軽症例が多く含まれていたことを示していた。

2. VPA単剤療法群の年齢別比較，CBZ単剤療法群の年齢別比較

各薬剤の単剤療法群を0歳から16歳未満（若年群），16歳以上65歳未満（成年群），65歳以上（老年群）の3つの年齢階層に分けて血中VPA濃度および血中CBZ濃度を比較した結果を示す（図1）。VPAでは老年群の傾きが大きく，血中濃度が上昇しやすいことがわかった。

3. 単剤療法群と併用療法群のうち2剤の併用療法を実施した群のCYPによる影響

VPA単剤療法群138例，VPA-CYP誘導抗てんかん薬2剤併用療法群30例（CBZ 26例，フェニトイン<phenytoin：PHT 3例>，フェノバルバルビタール<phenobarbital：PB 1例>），VPA-CYPに影響しない抗てんかん薬2剤併用群76例（エトサクシミド<etosakusimido：ESM> 1例，クロナゼパム<clonazepam：CZP> 7例，ゾニサミド<zonisamide：ZNS> 7例，トピラマート<topiramate：TPM> 9例，ラモトリギン<lamotrigine：LTG> 19例，レベチラセタム<levetiracetam：LEV> 33例）に分けた患者背景とCBZ単剤療法群130例，CBZ-CYP阻害抗てんかん薬（VPA）2剤併用療法群25例，CBZ-CYPに影響しない抗てんかん薬2剤併用群58例（ガバペンチン<gabapentin：GAB 1例>，CZP 4例，ZNS 4例，TPM 3例，LTG 16例，LEV 30例）に分けた患者背景を示す（表2）。また，各群の体重当たりの用量と血中VPA濃度および血中CBZ濃度を示す（図2）。CYPによる影響については，VPAでは，単剤療法群，CYP誘導抗てんかん薬併用群，CYPに影響しない抗てんかん薬併用群において，体重当たり投与量，血中VPA濃度に差があり（ $p<0.001$ ），有効性にも差が認められたが（ $p<0.001$ ），CBZでは単剤療法群，CYP抑制抗てんかん薬併用群，CYPに影響しない抗てんかん薬併用群において，体重当たり投与量に差があっても（ $p<0.001$ ），血中CBZ濃度に差がなく，有効性にも差がなかった。

4. 副作用の比較

VPAとCBZの各薬剤における単剤療法群，多剤併用療法群（2剤併用療法群から7剤併用療法群まで含む）の副作用症状毎の出現率を比較した（図3）。副作用症状の出現回数は，VPA単剤療法群138例中38例で80件，VPA併用療法群208例中131例で300件，

表 1 治療法別の患者背景

VPA

		全症例	n	単剤療法群	n	併用療法群	n	p値 vs. 単剤療法群
性別	男性	202 (58.4%)	346	84 (60.9%)	138	118 (56.7%)	208	
	女性	144 (44.6%)		54 (39.1%)		90 (43.3%)		
年齢 (歳, 平均値 ± SD)		30.4 ± 15.4	346	28.4 ± 15.4	138	31.7 ± 15.3	208	
投与量 (mg, 平均値 ± SD)		705.5 ± 359.3	346	596.7 ± 272.1	138	777.6 ± 391.2	208	
投与量/体重 (mg/kg, 平均値 ± SD)		13.3 ± 7.1	340	10.6 ± 4.5	138	15.1 ± 7.9	202	<0.001
血中VPA濃度 (μg/ml, 平均値 ± SD)		51.1 ± 32.4	346	41.4 ± 21.2	138	55.6 ± 25.0	202	<0.01
頭部MRIでの異常あり		118 (34.1%)	341	22 (15.9%)	137	96 (46.2%)	204	<0.001
てんかん診断	全般てんかん	195 (56.4%)	346	107 (77.5%)	138	88 (42.3%)	208	
	部分てんかん	129 (37.3%)		22 (15.9%)		107 (51.4%)		
	その他	22 (6.4%)		9 (6.5%)		13 (6.3%)		
てんかん手術の既往あり		34 (9.8%)	343	1 (0.7%)	138	33 (15.9%)	205	<0.001
てんかん発作状況 (有効性)	消失	138 (39.9%)	346	97 (70.3%)	138	41 (19.7%)	208	<0.001
	年単位	81 (23.4%)		30 (21.7%)		51 (24.5%)		
	月単位	49 (14.2%)		5 (3.6%)		44 (21.2%)		
	週単位	45 (13.0%)		4 (2.9%)		41 (19.7%)		
	日単位	30 (8.7%)		2 (1.4%)		28 (13.5%)		
	不明	3 (0.9%)		0 (0.0%)		3 (1.4%)		

CBZ

		全症例	n	単剤療法群	n	併用療法群	n	p値 vs. 単剤療法群
性別	男性	176 (57.9%)	304	77 (59.2%)	130	99 (56.9%)	174	
	女性	128 (42.1%)		53 (40.8%)		75 (43.1%)		
年齢 (歳, 平均値 ± SD)		34.7 ± 18.7	304	30.7 ± 20.7	130	37.6 ± 16.6	174	<0.01
投与量 (mg, 平均値 ± SD)		394.9 ± 271.3	304	269.7 ± 163.6	130	488.7 ± 296.9	174	<0.001
投与量/体重 (mg/kg, 平均値 ± SD)		7.1 ± 4.5	283	5.2 ± 3.0	128	8.7 ± 5.0	155	<0.001
血中CBZ濃度 (μg/ml, 平均値 ± SD)		6.3 ± 9.4	304	5.1 ± 4.4	130	6.4 ± 2.8	174	
頭部MRIでの異常あり		145 (44.7%)	304	49 (37.7%)	130	96 (55.2%)	174	<0.001
てんかん診断	全般てんかん	33 (10.9%)	304	7 (5.4%)	130	26 (14.9%)	174	
	部分てんかん	259 (85.2%)		114 (87.7%)		145 (83.3%)		
	その他	12 (3.9%)		9 (6.9%)		3 (1.7%)		
てんかん手術の既往あり		42 (13.8%)	304	11 (8.5%)	130	31 (17.8%)	174	<0.01
てんかん発作状況 (有効性)	消失	119 (39.1%)	304	79 (60.8%)	130	40 (23.0%)	174	<0.05
	年単位	62 (20.4%)		24 (18.5%)		38 (21.8%)		
	月単位	68 (22.4%)		24 (18.5%)		44 (25.3%)		
	週単位	34 (11.2%)		2 (1.5%)		32 (18.4%)		
	日単位	21 (6.9%)		1 (0.8%)		20 (11.5%)		

VPAおよびCBZにおける治療法別の患者背景を表した。

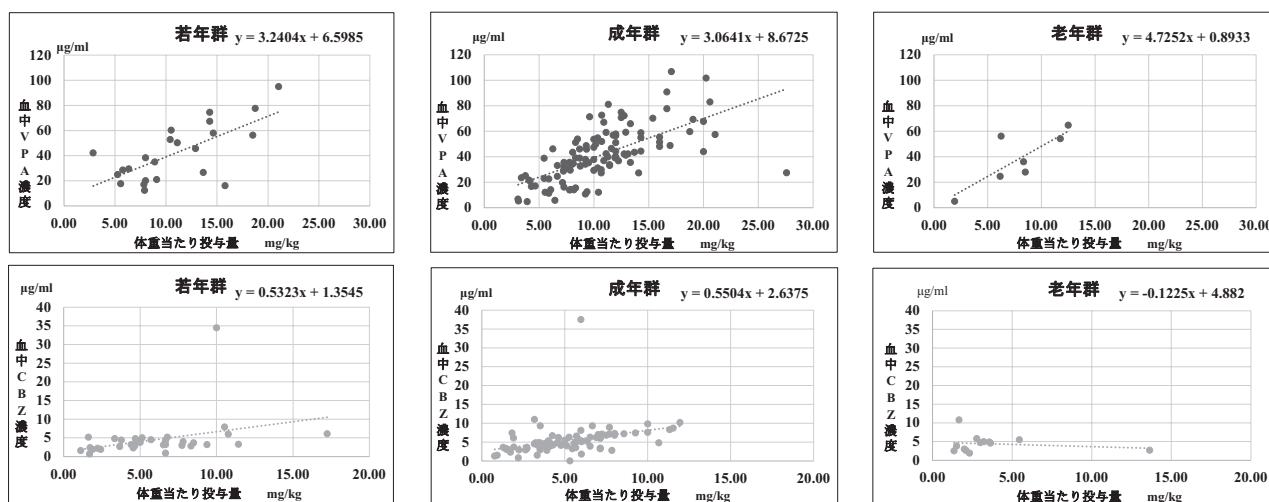


図1 年齢階層別体重当たりの投与量と血中VPA濃度および血中CBZとの関係

VPA単剤療法群を若年群，成年群，老年群の3年齢階層に分け，年齢階層別の体重当たりの投与量と血中VPA濃度（上）およびCBZ濃度（下）との関係を示した。

CBZ単剤療法群130例43例で91件，CBZ併用療法群174例87例で241件であり，いずれも併用療法群の方が多かった。とくにふらつき，疲労感，手の震え，眠気，物忘れは併用療法群に多くみられた。また，副作用症状の出現率は，副作用症状が1つでも出現した場合を副作用症例として，副作用症例の総和を全症例数で除して算出した。VPA単剤療法群27.5%，VPA併用療法群63.0%，CBZ単剤療法群中33.1%，CBZ併用療法群50.0%であった。

5. 血中濃度による影響

VPA-A群，VPA-B群，VPA-C群の比較では，寛解率に差があったが ($p < 0.05$)，副作用頻度に差がなかったのに対し，CBZ-A群，CBZ-B群，CBZ-C群の比較では，寛解率，副作用頻度ともに差がなかった (表3)。

考 察

本研究の対象患者において，VPAは全般てんかん治療，CBZは部分てんかん治療の第一選択薬である現状が確認できた。また，VPA，CBZともに単剤療法群での寛解率が高く，治療有効血中濃度以下であっても寛解する可能性が示された。これは単剤療法群では，頭部MRI異常やてんかん手術既往が少なく，軽症例が多かったためと考えられた。しかし併用療法における血中CBZ濃度は用量依存的に増加せず，有効性と安全性の確認のためには血中濃度測

定が必要と考えられた。治療有効血中濃度は，その下限は治療効果が得られにくい値の上に，上限は副作用がおりやすい値の下に設定されている¹⁾。さらに，単剤療法における年齢階層別の体重当たりの投与量と血中濃度との関係については，VPAでは成年群<若年群<老年群の順に血中VPA濃度が上昇しやすく，65歳以上の高齢者および16歳未満の小児への投与に対して安全性への留意が必要であると考えられた。しかしCBZでは体重当たり投与量と血中CBZ濃度との間に関係がみられず，乳幼児期のCBZ日内変動の大きさや小児期のCBZ代謝速度の増加の報告⁵⁾もあるため，有効性を確認した投与量設定が必要と考えられた。

VPAはCYP阻害作用^{6) 7)}，CBZはCYP誘導作用^{7) 8)}の報告があるが，直接的に臨床における血中濃度を比較した研究は少ない。また，CYPには個体差や人種差があり，日本人にpoor metabolizerが多く存在する分子種があることが知られているため，CYPへの影響を検討する意義は高いと考える。本研究においては，CYP誘導抗てんかん薬の併用は，血中VPA濃度を低下させ，効果減弱の可能性が示された。一方で，CBZのCYPによる影響については個体差も大きいと考えられた。また，本研究が抗てんかん薬以外のCYPに影響する薬剤⁹⁾を除外していないことから，これらの薬剤の影響も否定できないものとする。

VPA，CBZの安全性については，併用療法の方が副作用症状の出現頻度が高く，併用薬剤による影

表2 CYP影響薬剤併用別患者背景

VPA2剤併用		全症例 (n=244)	単剤療法群 (n=138)	CYP誘導薬 併用療法群 (n=30)	CYP影響ない薬剤 併用療法群 (n=76)	p値 vs. 単剤療法群
性別	男性	142 (58.2%)	84 (60.9%)	17 (56.7%)	41 (53.9%)	
	女性	102 (41.8%)	54 (39.1%)	13 (43.3%)	35 (46.1%)	
年齢 (歳, 平均値 ± SD)		28.9 ± 15.2	28.4 ± 15.4	30.6 ± 16.1	29.4 ± 15.2	<0.001
投与量 (mg, 平均値 ± SD)		640.1 ± 314.7	596.7 ± 272.1	713.3 ± 373.0	689.9 ± 351.7	
投与量/体重 (mg/kg, 平均値 ± SD)		11.9 ± 6.0	10.6 ± 4.5	13.5 ± 5.7	13.8 ± 7.7	<0.001
血中VPA濃度 (μ g/ml, 平均値 ± SD)		47.9 ± 34.7	41.4 ± 21.2	44.9 ± 22.2	55.8 ± 25.9	<0.001
てんかん発作状況 (有効性)						<0.001
	消失	123 (50.4%)	97 (70.3%)	6 (20.0%)	20 (26.3%)	
	年単位	63 (25.8%)	30 (21.7%)	8 (26.7%)	25 (32.9%)	
	月単位	32 (13.1%)	5 (3.6%)	8 (26.7%)	19 (25.0%)	
	週単位	16 (6.6%)	4 (2.9%)	4 (13.3%)	8 (10.5%)	
	日単位	8 (3.3%)	2 (1.4%)	4 (13.3%)	2 (2.6%)	
	不明	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	
CBZ2剤併用		全症例 (n=213)	単剤療法群 (n=130)	CYP抑制薬 併用療法群 (n=25)	CYP影響ない薬剤 併用療法群 (n=58)	p値 vs. 単剤療法群
性別	男性	125 (58.7%)	77 (59.2%)	16 (64.0%)	32 (55.2%)	
	女性	88 (41.3%)	53 (40.8%)	9 (36.0%)	26 (44.8%)	
年齢 (歳, 平均値 ± SD)		33.1 ± 19.8	30.7 ± 20.7	30.0 ± 16.3	39.7 ± 18.0	<0.001
投与量 (mg, 平均値 ± SD)		326.8 ± 235.9	269.7 ± 163.6	363.6 ± 241.9	439.1 ± 317.6	<0.001
投与量/体重 (mg/kg, 平均値 ± SD)		5.9 ± 3.6	5.2 ± 3.0	6.7 ± 3.3	7.4 ± 4.6	<0.001
血中CBZ濃度 (μ g/ml, 平均値 ± SD)		5.5 ± 3.9	5.1 ± 4.4	5.8 ± 2.0	6.4 ± 2.9	
てんかん発作状況 (有効性)						
	消失	105 (49.3%)	79 (60.8%)	6 (24.0%)	20 (34.5%)	
	年単位	51 (23.9%)	24 (18.5%)	7 (28.0%)	20 (34.5%)	
	月単位	42 (19.7%)	24 (18.5%)	7 (28.0%)	11 (19.0%)	
	週単位	10 (4.7%)	2 (1.5%)	3 (12.0%)	5 (8.6%)	
	日単位	5 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (8.0%)	2 (3.4%)	

VPA2剤併用療法およびCBZ2剤併用療法におけるCYP影響薬剤併用別患者背景を表した。

響も考えられた。とくに、ふらつきや眠気の副作用症状は居宅におけるQOLの低下を招くため、抗てんかん薬使用においては注意が必要である。

また、血中VPA濃度の違いによる寛解率には差があったが、血中CBZ濃度の違いによる寛解率には差がなく、CBZ投与時は体重当たり投与量の影響を

考慮しなければならない。VPAおよびCBZともに血中濃度の違いによる副作用頻度について差がなく、本研究が比較的軽症例の投与量が少ない外来患者を対象としているためと考えられたが、日常臨床では血中濃度を指標とした治療効果の判定や副作用の予防・早期発見に留意が必要と考える。

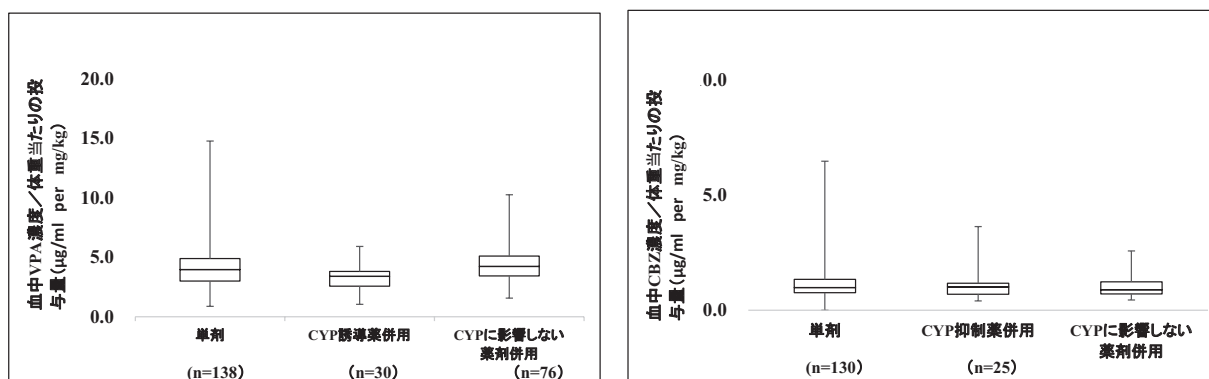


図2 CYPに影響する抗てんかん薬の血中濃度

VPA単剤療法群、VPA-CYP誘導薬2剤併用療法群、VPA-CYPに影響しない薬剤2剤併用群における血中VPA濃度/体重当たり投与量比（左）、CBZ単剤療法群、CBZ-CYP抑制薬2剤併用療法群、CBZ-CYPに影響しない薬剤2剤併用群における血中CBZ濃度/体重当たり投与量比（右）を示した。

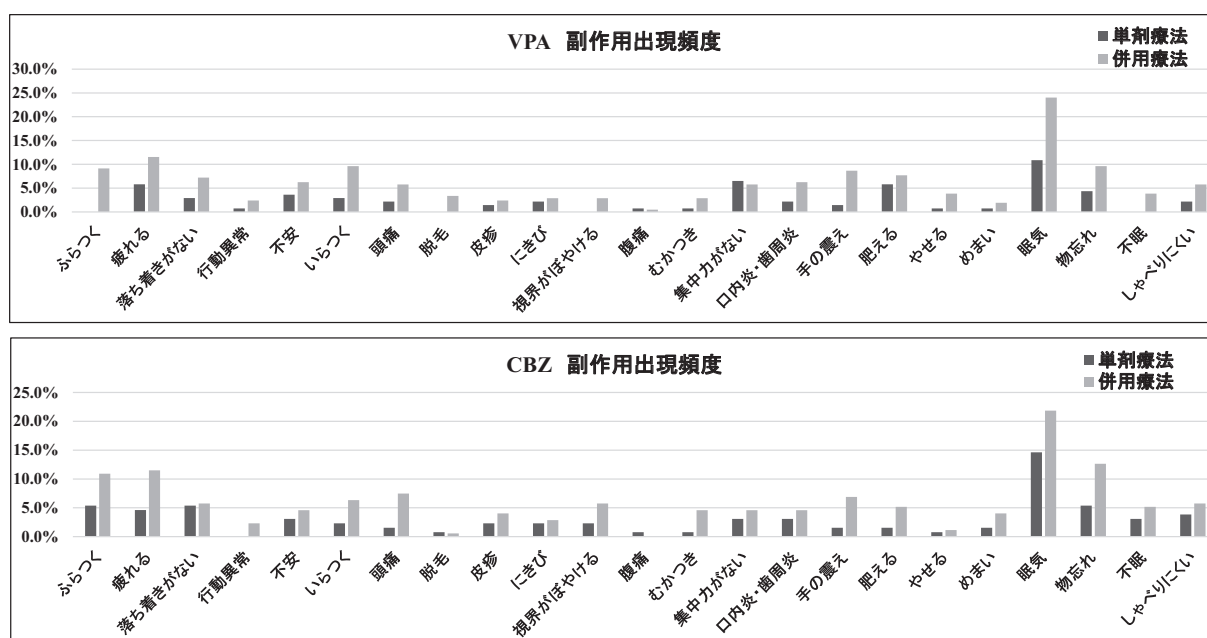


図3 VPA, CBZにおける単剤療法, 併用療法別の副作用症状の出現頻度

単剤療法群・併用療法群ごとのVPA副作用症状の出現頻度（上）、CBZ副作用症状の出現頻度（下）を示した。

表3 血中有効濃度域下群, 血中有効濃度域群, 血中VPA有効濃度域上群における寛解率と副作用頻度

	VPA			p値	CBZ			p値
	VPA-A群 0-50	VPA-B群 50-100	VPA-C群 100-		CBZ-A群 0-4	CBZ-B群 4-12	CBZ-C群 12-	
血中濃度 (µg/ml平均値±SD)	31.1 ± 12.2	68.9 ± 13.2	107.9 ± 5.4		31.1 ± 12.2	6.5 ± 1.7	23.4 ± 10.8	
寛解率 (%)	71.7	53.9	50.0	*p<0.05	67.1	57.1	50.0	n.s.
副作用頻度 (%)	61.4	53.3	70.0	n.s.	41.8	42.0	83.3	n.s.

VPAとCBZをそれぞれ血中有効濃度域下群, 血中有効濃度域群, 血中VPA有効濃度域上群に分けて, 寛解率と副作用頻度を表した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編, 日本神経学会. てんかん診療ガイドライン2018. 東京: 医学書院; 2018.
- 2) デパケン錠100mg, 200mg, デパケンR錠100mg, 200mg, 細粒20%, 40%, デパケンシロップ5%, 医薬品インタビューフォーム, 2020年2月改訂.
- 3) Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet* 1962; **1**: 839-40.
- 4) テグレトール錠100mg, 200mg, 細粒50% 医薬品インタビューフォーム, 2016年11月改訂.
- 5) 鈴木喜八郎, 兼子 直, 佐藤時治郎. Carbamazepine血清内濃度の服薬期間依存性について. *脳と神経* 1978; **30**: 1293-302.
- 6) Kiang TK, Ho PC, Anari MR et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype. *Toxicol Sci* 2006; **94**: 261-71.
- 7) Turnheim K. Drug interactions with antiepileptic agents. *Wien Klin Wochenschr* 2004; **116**: 112-8.
- 8) Liu A, Wang C, Hehir M et al. In vivo induction of CYP in mice by carbamazepine is independent on PXR. *Pharmacol Rep* 2015; **67**: 299-304.
- 9) 浅原稔生, 江藤精二, 松下 真和ほか. 異常に低いバルプロ酸血中濃度をもたらす要因について. *九州薬会報* 2001; **55**: 9-13.

Effects of Bloods Concentration of Antiepileptic Drugs on Efficacy and Safety

Hiromi Sekimoto, Takashi Nakazawa and Toru Hoshida

Abstract

In Japan, the current recommendations for epilepsy include combination therapy in patients with insufficient response to monotherapy even at the maximum tolerated drug dose. In this study, the current status of clinical use of sodium valproate (VPA) and carbamazepine (CBZ) and the effect on the efficacy and safety was investigated.

VPA and CBZ are frequently used in both monotherapy and combination therapy, confirming that VPA is the first-line drug for general epilepsy and CBZ is the first-line treatment for partial epilepsy. In addition, the remission rate of both VPA and CBZ in the monotherapy group was high, indicating that there is a possibility of remission even at a therapeutically effective blood drug concentration or lower. However, in CBZ, blood concentration did not increase with increasing dose in combination therapy compared to monotherapy, and blood concentration measurement in combination therapy was considered necessary. Regarding the safety of VPA and CBZ, adverse effects occurred more frequently with combination therapy than with monotherapy. Furthermore, since the effects and adverse effects of antiepileptic drugs are considered to vary greatly among individuals, it is necessary in daily clinical practice to determine the therapeutic effect based on blood concentration as an index and monitor early detection of adverse effects.