

## 論文審査の結果の要旨

抗てんかん薬簡易分析法の確立と多剤併用小児てんかん患者への応用

Establishment of Simple Determination Methods of Antiepileptic Drugs and Application to Therapeutic Drug Monitoring of Infant Patients with Epilepsy Undergoing Polypharmacy

論文提出者 高橋 良平 (Takahashi, Ryohei)

てんかんの薬物治療濃度域は狭く、至適薬物療法を遂行するため血中濃度測定は必要不可欠である。しかし、小児において採血自体が大きな負担となることから、より少量の試料で測定できる高感度分析法の確立する必要がある。著者は、難治性小児てんかん患者に用いられる 3 種の抗てんかん薬（トピラマート:TPM、ラモトリギン:LAM およびスチリペンツール:STP）の血中濃度を簡便かつ迅速に微量サンプルで測定できる分析法を開発すると共に、小児てんかん患者の血中濃度測定に適用し、その有用性について評価を行っている。

**【 分 析 方 法 】** TPM については新規ラベル化剤 4-chloro-7-nitrobenzofurazan を用い、簡便かつ微量で高感度分析可能な蛍光 HPLC 分析法を開発した。LAM については除タンパク法ならびに移動相を改変することにより簡便かつ容易に測定できる HPLC 測定法を開発した。STP については UV 吸収に基づき特異な蛍光を発することから、除タンパク剤、内部標準物質、移動相等を種々変更し、高感度で微量分析可能な蛍光 HPLC 分析法を開発した。

**【定量性評価】** 3種薬剤の定量性について検討した結果、いずれの薬物も検量線はほぼ原点を通る直線を示し、治療濃度範囲内での定量測定に支障のないことを認めた。日内変動および日間変動は、全ての測定濃度において変動係数 10%以下であり、再現性の優れた測定法であることを認めた。併用薬による特異性試験についても、共存薬物の影響は認められず、標的薬物を良好かつ高精度で分離定量できることを認めた。

**【患者血中濃度測定と動態特性】** 各薬剤について反復投与時の体重当たりの投与量 (D) とピーク近傍濃度 (C) との関係について比較した結果、TPM と LAM は、D と C との間に良好な直線関係を認めた。一方、STP は D と C の間に非線形性を認め、 $K_m$  3.0 mg/L,  $V_{max}$  54.5 mg/day/kg を得た。

**【薬物相互作用】** TPM は一部 CYP3A4 により代謝されることから、CYP3A4 誘導剤併用による C/D 比の変動について検討した。その結果、酵素誘導剤併用群において著明に低下し、酵素誘導効果を認めた。LAM は、グルクロン酸抱合により代謝されることから、同経路で代謝されるバルプロ酸の併用による C/D 比への影響について検討した。その結果、バルプロ酸併用群では C/D 比が高く、小児に LAM を投与する際にも、併用薬の代謝酵素に注意する必要があることを認めた。

**【臨床応用】** TPM 血中濃度が低値(0.7  $\mu\text{g/mL}$ )の患児(2歳 10ヶ月、女兒、12.0 kg)に TDM 介入。肝腎機能、臨床検査値に異常なく、体重を基づき投薬量を 1.5 mg/kg から 4.9 mg/kg に増量する必要ありと判断。しかしアシドーシス発症の危険があり、一旦 3.0 mg/kg に増量し、経過観察後、さらに投与量を 6.0 mg/kg に増量。血中濃度を 6.0  $\mu\text{g/mL}$  で維持。

LAM とバルプロ酸の併用投与患児 (14歳 10ヶ月、女兒、49.3 kg)。肝腎機、臨床検査値に異常なし。妊娠可能年齢に達したことから、バルプロ酸投与中止する目的で TDM 介入。バルプロ酸併用時の LAM 濃度は 9.1  $\mu\text{g/mL}$  であつ

た。LAMは急激な増量により致死的な皮膚障害を発症することから、血中濃度を確認しながら投与設計した。バルプロ酸中止に伴い3.4 µg/mLに低下したが、投与量を6.0 mg/kgへの増量により5.4 µg/mLに上昇した。

以上、本研究では3種の抗てんかん薬の血中濃度を微量試料で迅速かつ的確にモニタリングできる方法を確立するとともに、小児患者の投与量と血中濃度より薬物動態特性を解析し、さらに臨床応用することにより、今回開発した測定法の有用性を明らかにした。今回開発した分析方法は医療現場での日常業務に大いに資するものであり、学位授与に値するものと考えられる。

平成28年3月1日

主査 明治薬科大学 教授

吉田久博 印

副査 明治薬科大学 教授

越前宏俊 印

副査 明治薬科大学 教授

兔川忠靖 印