

CQ 12-1

抗てんかん薬の血中濃度測定はどのようなときに行うか

要約

抗てんかん薬の血中濃度測定が有用なのは、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 (breakthrough seizure) 時の服薬状況 (アドヒアランス) の評価、④薬物動態が変化する状態 (小児、高齢者、他疾患の併存、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 (特にフェニトイン) の用量調節、である。

解説

抗てんかん薬の血中濃度の測定は、明確な目的をもって測定し、全体的な臨床的意味合いを念頭においてきちんと解釈する場合は、患者の治療方針に有用な役割をはたす。抗てんかん薬の血中濃度測定は無目的にルーチンに行うのではなく、臨床上の必要性に応じて行う (表 1)¹⁾。

参考域の血中濃度 (reference range) と治療域の血中濃度 (therapeutic range) は同じではない。参考域の血中濃度は、下限は治療効果が得られにくい値の下に、上限は副作用が起こりやすい値の上に設定されている。すなわち、抗てんかん薬の参考域の血中濃度 (いわゆる有効血中濃度) は、なるべく有効で副作用が少ない範囲を示している¹⁾。

表 1 | 抗てんかん薬の血中濃度モニターを行う一般的な適応

1. 抗てんかん薬を開始または量を変更した場合、医師がその患者に対する目標濃度を決めたい場合
2. 望ましい発作抑制状態が得られた場合に、その個人に対する治療域の血中濃度の確定
3. 用量増量幅を決定するため、特に用量依存性の薬理動態を示す抗てんかん薬の場合 (フェニトインが最も顕著)
4. その薬剤に関連する副作用を示唆する症状や徴候の診断が不確実なとき、あるいは副作用の評価が臨床的に困難な場合 (小児、知的障害者)
5. 適切な量にもかかわらず発作が持続する場合
6. 年齢、妊娠、併存症、薬物相互作用などにより薬理動態の変化 (したがって必要量も変化) が疑われる場合
7. 剤型の変更や後発薬品への変更により定常状態の血中濃度の変化したかを評価する場合
8. 臨床上前予せぬ変化が起こった場合
9. アドヒアランス不良が疑われるときの服薬状況の確認

[Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring : a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008 ; 49(7) : 1239-1276. より作成]

治療域の血中濃度とは、ある個人にとって最もよい発作抑制効果が得られる範囲であり、多くの場合、参考域に入るかその近傍にある。しかし、個人差があるので、参考域の範囲外でも治療効果がみられることが多く、参考域の血中濃度より低くても有効な場合や、それより高くないと効かない場合がある。したがって、その個人にとっての治療域の血中濃度が重要なのであり、効いていれば血中濃度が低くても増やす必要はなく、副作用がなければ参考域の上限を超えて増やすこともある。年齢、てんかん症候群、発作型によっても参考域の血中濃度は異なる^{1,2)}。

また、参考域の血中濃度は底値（trough level；すなわち、最も低くなる朝の薬をのむ前）をもとに決められているが、外来診療では底値を測定することは困難であり、通常はそれより高くなる時間に測定しているので、測定値が治療域の上限を超えても怖れなくてよい。血中濃度は、採血時間、内服時間と各薬のピークになる時間（124頁 **CQ12-2** の表1）を合わせて解釈することが重要である。

抗てんかん薬は、血液中では蛋白結合同型および遊離型として存在し、低蛋白血症、妊娠、肝障害、腎障害のときは血中濃度が同じでも遊離型が増加し、効果や副作用が変化する。遊離型が抗てんかん作用を有するが、遊離型の測定は保険適用ではないので、一般的には血中濃度は蛋白結合同型と遊離型を合わせた総濃度を測定し、表示している。

文献

- 1) Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring : a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 ; 49(7) : 1239-1276.
- 2) Johannessen SI, Patsalos PN. Individual approach to laboratory monitoring of antiepileptic drugs. In : Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. *Willie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice*, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.568-573.

血中濃度測定が有用な薬剤はどれか

要約

抗てんかん薬の参考域濃度は、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸、エトスクシミドでは一致した見解が示され、血中濃度測定は有用である。しかし、参考域の血中濃度が確定しておらず、血中濃度測定があまり有用でない薬剤や、注意すべき変動を示す薬剤がある（表 1, 2）¹⁻⁵。

解説

抗てんかん薬に対する反応性、てんかん原性には個人差があるので一般的な治療域血中濃度を示すことは困難である。しかしながら、多くの患者で発作抑制効果があり、用量依存的副作用がみられることが少ない濃度範囲は知られており、「参考域の血中濃度」（いわゆる有効血中濃度）とよばれている。

一般的な参考域濃度が確立されていない薬剤でも、その個人のなかで比較する点では濃度測定の意義はある。ベンゾジアゼピン系薬剤は脳のベンゾジアゼピン受容体に結合することで抗けいれん作用を発揮するが、ベンゾジアゼピン受容体の数は人により異なるので参考域の血中濃度を決定することは困難であり、クロバザム、ニトラゼパム、ジアゼパムの参考域の血中濃度は示されていない。しかし、眠気などの個人における副作用のモニターには有用である。

注意すべき血中濃度の変動を示す薬剤として、フェニトインは投与量と血中濃度が非線形関係にあり、治療域が狭いので、至適投与量の設定に血中濃度測定が重要であり、特に高用量では急激な血中濃度の上昇が生じる¹⁾。ラモトリギンの血中濃度は酵素誘導薬剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン）併用では大幅に低下し、バルプロ酸併用では大幅に上昇、妊娠時には大幅に低下する。カルバマゼピンは、酵素自己誘導のため投与後1～3か月間は血中濃度が低下するので、濃度測定は投与開始後しばらくしてから行う。

文献

- 1) Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015, p.376-700.
- 2) Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015, p.593-768.
- 3) Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010.
- 4) 日本医薬品集フォーラム(監修). 日本医薬品集 医療薬 2016年版. 東京, じほう. 2015.

表 1 | 主な抗てんかん薬の治療域血中濃度と薬物動態

一般名(略号)	維持量 ^a		増量幅		参考域の 血中濃度 ^b ($\mu\text{g/mL}$)	T1/2：消失半減期 ^c (時)			Tmax： ピーク時間 ^c (時)	
	成人 (mg)	小児 (mg/kg)	成人 (mg)	小児 (mg/kg)		成人		小児	成人	小児
						単剤	酵素誘導薬 ^d 併用			
フェノバルビタール PB	30~200	2~10	30	1~2	15~40	70~130	ほぼ不変	30~75	0.5~4	0.5~2
プリミドン PRM	750~2,000	10~25	250	3~5	5~12	10~20	3~10	4.5~11	2~4	4~6
カルバマゼピン CBZ	400~1,200	5~25	100~200	3~5	4~12	10~26 ^e	5~12	8~20	4~8	3~6
フェニトイン ^f PHT	200~300	3~12	25~50	1~3	7~20	L: 7~42 H: 20~70	ほぼ不変 ほぼ不変	L: 2~16 H: 8~30	4~8	2~6
ゾニサミド ZNS	200~600	4~12	100	1~3	10~40	50~70	25~40	16~36	2~5	1~3
バルプロ酸 VPA	400~1,200	15~50	100~200	5~10	50~100	11~20	6~12	6~15	2~4	1~3
徐放剤 VPA-R	400~1,200	15~40				12~26		6~12	7.5~16 ^g	
エトスクシמיד ESM	450~1,000	15~40	150~200	5~7	40~100	40~60	20~40	30~40	1~7	1~4
クロナゼパム CZP	2~6	0.025~0.2	0.5~1	0.015~0.03	0.02~(0.07)	17~56	12~46	22~33	1~4	1~3
ニトラゼパム NZP	5~15	0.2~0.5	2~5	0.1~0.2	0.02~0.1	21~40			1.3~2.5	
クロバザム CLB	10~40	0.2~1.0	5~10	0.1~0.2	0.03~0.3	17~49	<30	~16	0.5~2	
N-デスメチル CLB ^h						36~46				
アセタゾラミド AZM	250~750	10~20	125~250	3~5	10~14	10~15			2~4	
臭化カリウム KBr	1,500~3,000	40~70	200~400	5~10	750~1,250	10~13日		5~8日	2	
ガバペンチン GBP	600~2,400	5~45	200~400	5~10	2~20	5~9	5~9		2~3	1~3
トピラマート TPM	200~600	4~10	25~50	1~2.5	5~20	20~30	12~15	13~20	1~4	1~3
ラモトリギン ^j LTG	150~400	1~5	50~100	≤ 0.3	2.5~15	15~35		13~27	1~3.5	4~5
①VPA併用時	100~200	1~3	25~50	≤ 0.3		30~90		30~70	4.8	3~4.5
②酵素誘導薬 ^d 併用時	200~400	5~15	50~100	≤ 1.2		8~23		4~11	1~2	1.5~3
③①、②併用時	150~400	1~5	25~50	≤ 0.3		11~50		7~31	3.8	3.3
レベチラセタム ^j LEV	1,000~3,000	20~60	250~500	5~10	12~46	6~8	5~8	5~6	0.5~2	
ルフィナミド RFN ^k	体重別	体重別	200~400		30~40	8~12	4~7		4~6	4
スチリパントール STP	1,000~2,500	20~50	500	10	4~22	4~13			1~2	
ビガバトリン VGB		50~150		≤ 50	2~36	5~8	4~6		0.5~2	
ペランパネル PER ^l	8~12	8~12 ^l	2	2	0.05~0.4	53~136	25		0.25~2	
ラコサミド ^m LCM	200~400	200~400 ^m	≤ 100		10~20	12~16			0.5~4	

- a: 小児では年齢が若いほど、ある血中濃度を得るのに必要な体重1kgあたりの投与量は多く、維持量は大きく、半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降はほぼ成人と同様になる。
- b: 有効なら血中濃度は低くてもよく、副作用がなければ治療域を超えて高くしてもよい。
- c: 濃度がピークから半分に減る時間であり、投与後血中濃度が半減するまでの時間は、ピーク時間+半減期。半減期、ピーク時間は原則として単剤で、食後に服用時のもの。半減期は、多剤併用時は、相互作用で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、血中濃度が上昇する組み合わせでは延長(相互作用の項128頁CQ12-4を参照)。ピーク時間は空腹時の服用では大幅に短縮するが、VPA徐放剤のみ約1.1~1.3倍遅くなる。
- d: 酵素誘導薬剤: PB, PRM, CBZ, PHT。肝における薬物代謝を促進し、併用により元の薬の半減期が短縮。
- e: CBZの自己誘導が完了した時点(開始後3~4週間後)のもの。
- f: PHTは血中濃度が高いほど半減期が延びる。L: 少量(血中濃度5 $\mu\text{g/mL}$ 前後)、H: 多量(血中濃度10 $\mu\text{g/mL}$ 以上)。
- g: VPA徐放剤のピーク時間は剤型で異なり、セレニカ[®]R細粒5~10時間、デパケン[®]R錠7.5~10時間、セレニカ[®]R錠13~16時間。
- h: CLBの代謝物(N-DMCLB)、N-DMCLBもCLBの約1/4の抗けいれん作用がある。CLB: NDMCLB濃度比は約1:2~3(被験者の1割)、1:10前後(8割)、1:50~100前後(1割)の3群に分かれ、CLB: NDMCLB濃度比が大きいと眠気が出やすい。
- i: わが国では単剤使用は16歳以上の部分発作(二次性全般化発作を含む)および強直間代発作に対してのみ承認。薬疹(特にStevens-Johnson症候群)を防ぐため、LTGの初期量、増量幅、最大量は添付文書の指示に従う。
- j: 単剤使用は4歳以上の部分発作のみ。
- k: 4歳以上保険適用。開始量-最大量は体重15~<30kg: 200~1,000mg, 30~<50kg: 400~1,800mg, 50~<70kg: 400~2,400, ≥ 70 kg: 400~3,200mg。増量幅は体重15~<30kg: ≤ 200 mg, ≥ 30 kg: ≤ 400 mg。公式の略号は未定で、RUFもよく使われる。
- l: 12歳以上保険適用。公式の略号は未定で、PRPもよく使われる。
- m: 16歳以上保険適用。

[Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester: Wiley Blackwell, 2015, p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds.: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015, p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD: The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge: Cambridge University Press, 2010./日本医薬品集フォーラム(監修)。日本医薬品集 医療薬2016年版。東京、じほう。2015。より作成]

表 2 | 血中濃度測定の有用性

有用性	抗てんかん薬
非常に有用	フェニトイン, ラモトリギン
有用	カルバマゼピン, フェノバルビタール, バルプロ酸, ルフィナミド, ペランパネル
ある程度有用	プリミドン, エトスクシミド, ゾニサミド, トピラマート
限定的または未確定	クロナゼパム, クロバザム, ジアゼパム, ニトラゼパム, アセタゾラミド, ガバペンチン, レベチラセタム, 臭化カリウム, スチリベントール, ビガバトリン, ラコサミド

[Johannessen SI, Johannessen-Landmark C, Perucca E. Pharmacokinetic optimization of therapy. In : Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th ed. Chichester : Wiley Blackwell, 2015, p.124-138. より作成]

- 5) Johannessen SI, Johannessen-Landmark C, Perucca E. Pharmacokinetic optimization of therapy. In : Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015, p.124-138.

肝機能障害，腎機能障害の患者の治療において血中濃度モニターは必要か

要約

肝機能障害，腎機能障害の患者では抗てんかん薬の薬物動態に変化が生じることがあるので，血中濃度を参考に治療する。腎透析では薬剤の血中濃度は低下する。

解説

抗てんかん薬は主に肝と腎で代謝・排泄されるが，薬剤によって異なる。肝障害，腎障害の場合は，個々の代謝・排泄経路とその割合を念頭において血中濃度の上昇に注意し，減量を考慮する。肝で代謝される薬剤では，急性肝炎では代謝酵素は減らないので血中濃度はあまり変

表 1 | 主な抗てんかん薬の代謝・排泄経路，肝腎障害時の抗てんかん薬用量調整

	肝代謝 (%)	腎排泄 (%)	肝障害時の調節	腎障害時の調節
フェニトイン	90	<2	減量	不要
カルバマゼピン	90	<1	減量	不要
バルプロ酸	85	<5	減量	不要
フェノバルビタール	55	25	少し減量～不要	少し減量
プリミドン	45～60	20～25	少し減量～不要	少し減量
クロバザム	>90	<1	減量	不要
クロナゼパム	>90	<1	減量	不要
ゾニサミド	70	<30	減量	少し減量
エトスクシミド	70	20	減量	不要
臭化カリウム	0	100	不要	減量
ガバペンチン	0	100	不要	減量
トピラマート	<25	75	不要	減量
ラモトリギン	90	10	減量	不要
レベチラセタム	<3	70	不要	減量
ルフィナミド	85	2	減量	不要
スチリベントール	75	25	減量	不要
ピガバトリン	10	90	不要	減量
ペランパネル	70	30	減量	不要
ラコサミド	30	40	減量	少し減量

[Spina E, Italiano D. Drug interactions. In : Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr. eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2016. p.344-359./Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr. eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768. より作成]

わらないが、肝硬変では代謝酵素と肝血流が低下し、血中濃度は上昇する。腎透析の場合は、一部の薬剤の血中濃度は低下するので増量を考慮する¹⁾(表 1)²⁻⁴⁾。

文献

- 1) Singh G. Management of medical comorbidity associated with epilepsy. In : Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015, p.245-258.
- 2) Spina E, Italiano D. Drug interactions. In : Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2016. p.344-359.
- 3) Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700.
- 4) Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768.

抗てんかん薬と相互作用のある薬剤はどのようなものがあるか

要約¹⁻⁵⁾

ある薬剤を追加または除いたときに発作の増加や副作用が出現した場合は、使用中の抗てんかん薬との相互作用を疑い、抗てんかん薬の血中濃度測定を考慮する。逆に、抗てんかん薬を追加または除いたときに他の薬の効果が変動し、併存症状が変化する可能性に注意する。

解説

薬物相互作用には、抗てんかん薬同士の相互作用（表 1）だけでなく、抗てんかん薬と向精神薬との相互作用（表 2, 3）、抗てんかん薬と向精神薬以外の一般薬との相互作用（表 4, 5）がある。特に精神疾患や発達障害が併存する場合、あるいは高齢者では併存症のため種々の薬を服用しているので注意する。

抗生物質では、クラリスロマイシン、エリスロマイシンはカルバマゼピンの代謝を阻害し、カルバマゼピンの血中濃度が大幅に上昇して、めまい、ふらつき、強い眠気を生じる。カルバペネム系抗生物質（パニペネム・ベタミプロン、メロペネム、イミペネム・シラスタチン、ドリペネム、ピアペネム、テビペネム）はバルプロ酸の血中濃度を大幅に下げるので、バルプロ酸服用時は禁忌である。

抗血栓薬では、ワルファリンはフェニトインによりお互いに血中濃度を上げ、リバーロキサバンはカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールにより血中濃度が下がる（36頁、CQ3-8 参照）。

文献

- 1) Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700.
- 2) Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768.
- 3) Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010.
- 4) 日本医薬品集フォーラム(監修). 日本医薬品集 医療薬 2016年版. 東京, じほう. 2015.
- 5) 須貝研司. 抗てんかん薬と他の薬剤, 食事との相互作用. 小児内科. 2014 ; 46(9) : 1242-1247.

表 1 | 抗てんかん薬同士の相互作用

追加薬	元の抗てんかん薬の血中濃度																	
	VPA	PB	CBZ	PHT	ZNS	CZP	CLB	ESM	AZM	GBP	TPM	LTG	LEV	RFN	STP	VGB	PER	LCM
VPA		↑↑	↓ ^a	↓ ^b	↓		↓	↑		→	↓	↑↑	→	↑↑				
PB	↓		↓	→↓	↓	↓	↓	↓		→	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓			↓
CBZ	↓↓	↑↓→		↑	↓	↓	↓	↓↓		→	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓	→	↓↓	↓
PHT	↓↓	↑↓	↓		↓↓	↓	↓	↓↓		→	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓	→	↓↓	↓
ZNS		→	→ ^c	→						→		↑						
CZP		→	↓	→						→		→						
CLB	↑↑	↑	↑ ^d	↑↑						→		→			↑			
ESM	↓	→	→	↑						→		→						
AZM			↑	↑														
GBP	→	→	→	→	→	→	→	→		→	→	→						
TPM	↓	→	→	↑						→		→		→				
LTG	↓	→	→	→	→	↓	→			→	→		→	→				
LEV	→	→	→	→		→	→			→		→						
RFN	→	↑	↓	↑							→	↓						
STP	↑	↑	↑↑	↑↑			↑↑											
VGB	→	→	→	↓														
PER	→	↓	→	→	→	→	→				→	→	→					
LCM	→		→	→	→					→	→	→	→					

血中濃度：↑上昇，↑↑著増，↓減少，↓↓著減，→不変。
 著増，著減の場合はもとの抗てんかん薬の減量，増量を考慮。
 a：総濃度は減少するが，CBZ-epoxideは増加し，効果が強まるので増量は不要。
 b：総濃度は減少するが，非結合型は上昇し，効果が強まるので増量は不要。
 c：CBZ-epoxideは増加。
 d：CBZ，CBZ-epoxideともに増加。
 PRMは代謝されてPBとなるので，PBと同様であり，省略。
 [Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010 より作成]

表 2 | 向精神薬の抗てんかん薬 (AED) に対する影響

AED	AED の血中濃度	AED に影響する向精神薬 (五十音順)
PB	↑	三環系抗うつ薬, ソテピン, メチルフェニデート, 四環系抗うつ薬
PRM	↑	三環系抗うつ薬, ソテピン, フェノチアジン系薬剤, メチルフェニデート
CBZ	↑	クエチアピン, クロルプロマジン, パロキセチン, ハロペリドール, フルボキサミン, リスベリドン
PHT	↑	三環系抗うつ薬, トラゾドン, フルボキサミン, メチルフェニデート, 四環系抗うつ薬
VPA	↑	クロルプロマジン, 三環系抗うつ薬, セルトラリン
CLB	↑	ハロペリドール, フェノチアジン系薬剤, フルボキサミン
NZP	↑	フェノチアジン系薬剤
ZNS	↑	三環系抗うつ薬により副作用発現増強
	↓	リスベリドン
KBr	↑	フェノチアジン系薬剤 (眠気, 注意力, 集中力, 反射運動能力の低下増強)
LTG	↑	セルトラリン
	↓	オランザピン, リスベリドン (傾眠増強)
TPM	↑	アミトリプチリン, リチウム

* : 三環系抗うつ薬 : イミプラミン, アミトリプチリン, ノルトリプチリン, アモキサピン, 四環系抗うつ薬 : マプロチリン, ミアンセリン, フェノチアジン系薬剤 : クロルプロマジン, レボメプロマジン, フルフェナジン, プロベリシアジン.

** : CZP, AZM, ESM, GBP, LEV, RFN, STP, VGB, LCM : 記載なし
 [須貝研司. 抗てんかん薬と他の薬剤, 食事との相互作用. 小児内科. 2014 ; 46(9) : 1242-1247. に Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010 から追加改変]

表 3 | 抗てんかん薬 (AED) の向精神薬に対する影響

AED	向精神薬血中濃度	AED が影響する向精神薬 (五十音順)
PB	↑	三環系抗うつ薬, ソテピン, フェノチアジン系薬剤, 四環系抗うつ薬
	↓	オランザピン, クロルプロマジン, 三環系抗うつ薬, パロキセチン, ハロペリドール, 四環系抗うつ薬, リスベリドン
PRM	↑	三環系抗うつ薬, ソテピン, フェノチアジン系薬剤
	↑	リチウム
CBZ	↓	アリピプラゾール, アルプラゾラム, 三環系抗うつ薬, セルトラリン, トラゾドン, パリペリドン, パロキセチン, ハロペリドール, フェノチアジン系薬剤, 四環系抗うつ薬, リスベリドン
	↑	三環系抗うつ薬, トラゾドン, フルボキサミン, 四環系抗うつ薬
PHT	↑	三環系抗うつ薬, トラゾドン, フルボキサミン, 四環系抗うつ薬
	↓	クエチアピン, 三環系抗うつ薬, トラゾドン, パロキセチン, 四環系抗うつ薬
VPA	↑	アリピプラゾール, クロルプロマジン, 三環系抗うつ薬, パロキセチン
CZP	↑	フェノチアジン系薬剤の効果増強
CLB	↑	ハロペリドール, フェノチアジン系薬剤
NZP	↑	フェノチアジン系薬剤
ZNS	↑	三環系抗うつ薬の副作用発現増強
KBr	↑	フェノチアジン系薬剤 (眠気, 注意力, 集中力, 反射運動能力の低下↑)
TPM	↑	アミトリプチリン, ハロペリドール, リチウム
	↓	リスベリドン
RFN	↓	トリアゾラム

* : 三環系抗うつ薬 : イミプラミン, アミトリプチリン, ノルトリプチリン, アモキサピン, 四環系抗うつ薬 : マプロチリン, ミアンセリン, フェノチアジン系薬剤 : クロルプロマジン, レボメプロマジン, フルフェナジン, プロベリシアジン.

** : AZM, ESM, GBP, LTG, LEV, STP, VGB, LCM : 記載なし
 [須貝研司. 抗てんかん薬と他の薬剤, 食事との相互作用. 小児内科. 2014 ; 46(9) : 1242-1247. に Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010 から追加改変]

表 4 | 向精神薬以外の一般薬の抗てんかん薬(AED)に対する影響

AED	AEDの血中濃度	AEDに影響する向精神薬以外の一般薬(五十音順)
PB	↑	クロラムフェニコール, 抗ヒスタミン薬(ヒドロキシジン, ジフェニルヒドラミン), セレギリン
	↓	制酸剤
	禁	PB エリキシルの場合: シアナミド, ジスルフィラム(アルコール反応増強)
PRM	↑	セレギリン, 抗ヒスタミン薬
CBZ	↑	アゾール系抗真菌薬(ミコナゾール, フルコナゾール, イトラコナゾールなど), イソニアジド, オメブラゾール, Caチャンネル阻害薬(ベラパミル, アムロジピン, ニフェジピン, ベニジピンなど), キヌプリスチン・ダルホプリスチン, クロラムフェニコール, サリチル酸, シプロフロキサシン, シメチジン, ジルチアゼム, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, セレギリン, ダナゾール, ダルナビル, テラプレビル, ピカルタミド, ベラパミル, マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ジョサマイシンなど), リトナビル
	↓	アミノフィリン, エファビレンツ, 制酸剤, テオフィリン, リファンピシン
PHT	↑	アゾール系抗真菌薬(ミコナゾール, フルコナゾール, イトラコナゾール, ポリコナゾールなど), アミオダロン, アミノフィリン, アロプリノール, イソニアジド, オメブラゾール, クロラムフェニコール, シクロスポリン, ジスルフィラム, シメチジン, ジルチアゼム, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, タクロリムス, チクロピジン, テオフィリン, ネルフィナビル, パラアミノサリチル酸, フルオウラシル系薬剤(テガフル製剤, ドキシフルリジンなど), ホスフルコナゾール, ウルファリン
	↓	アミノフィリン, サリチル酸, ジアゾキンド, シスプラチン, テオフィリン, ネルフィナビル, ピリドキシン, ピンカアルカロイド(ピンクリスチンなど), リファンピシン
VPA	↑	イソニアジド, サリチル酸系薬剤(アスピリンなど), シメチジン, マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ジョサマイシンなど)
	↓	カルバペネム系抗生物質(パニペネム・ベタミプロン, メロベネム, イミベネム・シラスタチン, ドリベネム, ピアベネム, テビベネム), コレスチラミン, シスプラチン, ナプロキセン, メトトレキサート, リファンピシン
ESM	↑	イソニアジド
	↓	リファンピシン
CZP	↑	セレギリン
CLB	↑	シメチジン, CYP3A4により代謝される薬剤(リファンピシンなど), CYP3A4阻害薬(リトナビル, 副腎皮質ホルモン製剤, マクロライド系抗生物質など), セレギリン
NZP	↑	シメチジン, セレギリン
AZM	↑	アスピリン大量投与
	↓	塩化アンモニウム
GBP	↑	シメチジン, ナプロキセン, モルヒネ
	↓	制酸剤(水酸化アルミニウム, 水酸化マグネシウム)
TPM	↑	ヒドロクロロチアジド
LTG	↓	アセトアミノフェン, アタザナビル, 経口避妊薬(エチニルエストラジオール, ノルエチステロンなど), リトナビル, リファンピシン, ロピナビル・リトナビル配合剤
PER	↑	ケトコナゾール

* : ZNS, KBr, LEV, RFN, STP, VGB, LCM : 記載なし。

** : 下線は併用禁忌。

[須貝研司, 抗てんかん薬と他の薬剤, 食事との相互作用. 小児内科. 2014; 46(9) : 1242-1247 に Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010 から追加改変]

表 5 | 抗てんかん薬(AED)の向精神薬以外の一般薬に対する影響

AED	一般薬の血中濃度	AED が影響する向精神薬以外の一般薬
PB	↑	サイアザイド系降圧利尿薬など(起立性低血圧↑)、セレギリン、抗ヒスタミン薬(ヒドロキシジン、ジフェニルヒドラミン)
	↓	アゼルニジピン、アミノフィリン、イマチニブ、イリノテカン、HIV プロテアーゼ阻害薬(インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ロピナビルなど)、クロラムフェニコール、シクロスポリン、タクロリムス、テオフィリン、ドキシサイクリン、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル)、フェロジピン、副腎皮質ホルモン剤(デキサメタゾンなど)、フレカイニド、ベラパミル、ポリコナゾール、モンテルカストなど、卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤(ノルゲストレル・エチニルエストラジオールなど)、リバーロキサパン、ワルファリン
PRM	↑	抗ヒスタミン薬、サイアザイド系降圧利尿薬(トリクロルメチアジドなど)(起立性低血圧↑)、セレギリン
	↓	ドキシサイクリン
CBZ	↑	イソニアジドの肝毒性増強、シクロホスファミド、セレギリン
	↓	アセトアミノフェン、アプレピタント、アミノフィリン、アルペンダゾール、アルプラゾラム、イトラコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬(サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ロピナビルなど)、エトラビルン、エファビレンツ、エプレレノン、エルトリプタン、オンダンセトロン、カスポファンギン、抗悪性腫瘍剤(アキシチニブ、イリノテカン、イマチニブ、ゲフィチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、タミパロテン、テムシロリムス、トレミフェン、ニロチニブ、ラパチニブ)、ジエノゲスト、ジゴキシン、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ニフェジピン、フェロジピン、ニルバジピンなど)、シルデナフィル、ソリフェナシン、タダラフィル、タビガトランエテキシラート、テオフィリン、テラプレビル、ドキシサイクリン、ドネベジル、トラマドール、非脱分極性筋弛緩薬(ベクロニウムなど)、副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾロン、デキサメタゾンなど)、プレニロフィン、プラジカンテル、フレカイニド、ホスアプレピタント、ポリコナゾール、マラピロク、ミラベグロン、メグルミン、免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス、エベロリムス)、卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤、リバーロキサパン、 <u>リルビリン</u> 、ワルファリン
PHT	↑	ワルファリン
	↓	アゼルニジピン、アミノフィリン、イトラコナゾール、イマチニブ、イリノテカン、インジナビル、オンダンセトロン、キニジン、血糖降下薬(インスリン、経口血糖降下薬)、甲状腺ホルモン剤(レボチロキシンなど)、サキナビル、シクロスポリン、ジソピラミド、タクロリムス、タダラフィル、テオフィリン、デフェラシロクス、ドキシサイクリン、ニソルジピン、ニフェジピン、ネルフィナビル、非脱分極性筋弛緩薬(ベクロニウム、バンクロニウムなど)、PDE5 阻害薬(タダラフィル、シルデナフィル、バルデナフィル)、フェロジピン、副腎皮質ホルモン剤(デキサメタゾンなど)、プラジカンテル、フレカイニド、ベラパミル、ポリコナゾール、メキシレチン、卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤(ノルゲストレル・エチニルエストラジオールなど)、リバーロキサパン、ワルファリン
VPA	↑	ワルファリン
CZP	↑	セレギリン
CLB	↑	CYP3A4 により代謝される薬剤(リファンピシンなど)、セレギリン
NZP	↑	セレギリン
AZM	↑	ACTH、降圧薬、ジギタリス製剤(ジゴキシン)
TPM	↑	メトホルミン
	↓	経口避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロンなど)、ジゴキシン、ピオグリタゾン
LTG	↑	経口避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロンなど)
	↓	経口避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロンなど)
RFN	↓	経口避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロンなど)
PER	↓	経口避妊薬(エチニルエストラジオール、ノルエチステロンなど)

* : ZNS, ESM, KBr, LEV, STP, VGB, LCM : 記載なし。ただし、STP は肝の薬剤代謝酵素の強力な阻害作用があるので、種々の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある。

** : 下線は併用禁忌。

[須貝研司. 抗てんかん薬と他の薬剤, 食事との相互作用. 小児内科. 2014 ; 46(9) : 1242-1247. に Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester : Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge : Cambridge University Press, 2010 から追加改変]