

症例報告

抗てんかん薬との薬物相互作用を検討したエファビレンツ およびドルテグラビル服用症例

尾崎 淳子¹⁾, 矢野 育子¹⁾, 山本 崇¹⁾, 小林 正行²⁾, 高折 晃史²⁾, 松原 和夫¹⁾¹⁾ 京都大学医学部附属病院薬剤部, ²⁾ 同 大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

目的: 抗てんかん薬フェニトイン, フェノバルビタール, レベチラセタムを服用中にエファビレンツ (EFV), つづいてドルテグラビル (DTG) に変更した症例を経験したので, 相互作用による血中濃度推移について報告する。

症例: フェニトイン, フェノバルビタール, レベチラセタム併用投与の 60 代男性。1 日 1 回投与を希望したため, EFV+テノホビル/エムトリシタビンを開始した。EFV は通常量の 2 倍の 1,200 mg で目標濃度に達したが, その後抗てんかん薬との相互作用により血中濃度のコントロールが難しいと判断されたため, 1 日 1 回投与が可能な DTG に変更した。DTG 投与量は, 抗てんかん薬による酵素誘導を想定し通常量の 2 倍量 (1 日 1 回 100 mg) で開始した。内服開始 8 週間における DTG 血中濃度は, 内服 15 時間後で 1.17 µg/mL であり, ウイルス量は検出感度以下 (<20 copies/mL) を維持していた。フェニトインの血中濃度は, DTG 併用時に比べ EFV 併用時において有意な血中濃度上昇を認めた。フェノバルビタールとレベチラセタムの血中濃度は相互作用の影響を受けなかった。

結論: 酵素誘導を引き起こす抗てんかん薬を併用する際は, 抗 HIV 薬, 抗てんかん薬双方の血中濃度をモニタリングすることが相互作用を評価する上で有用であることが示唆された。

キーワード: エファビレンツ, ドルテグラビル, 抗てんかん薬, 相互作用, 血中濃度

日本エイズ学会誌 18: 163-167, 2016

序 文

抗 HIV 薬は, 肝薬物代謝酵素を阻害あるいは誘導するものが多く, これらの経路にて代謝される薬剤を併用する場合, 抗 HIV 薬と併用薬との薬物間相互作用に注意が必要である。非核酸系逆転写酵素阻害剤エファビレンツ (EFV) は, 現在の抗 HIV 治療ガイドラインにおける初回治療時の推奨レベルは B であるが¹⁾, 1999 年の発売以降最も長期にわたり使用されているキードラッグであり, 食事と関係なく 1 日 1 回の内服が可能で, 副作用も投与開始時に注意すれば比較的軽度であることから汎用されている。EFV はチトクローム P450 (CYP) 3A4 および 2B6 で代謝されるとともに酵素誘導作用を有するため, これらの経路で代謝される薬剤を併用する場合, 併用薬の血中濃度を低下させる場合がある²⁾。また EFV は, 臨床用量において CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 に対して阻害作用を有することが報告されている³⁾。そのため, 併用薬の血中濃度を上昇させることから, いくつかの薬剤との間で併用禁忌や併用注意となっているが, フェニトイン, フェノバルビタール, あるいは CYP で代謝される他の抗けいれん薬の相互

作用については情報が少なく, 各薬剤の定期的な血中濃度のモニタリングが推奨されているにすぎない²⁾。

HIV インテグラーゼ阻害剤ドルテグラビル (DTG) は, プースターの併用を必要とせず 1 日 1 回 1 錠 (50 mg) の投与が行われ, かつ, 副作用が軽度で錠剤のサイズが小さく服用が容易であること, 食事の有無にかかわらず服用できることから, 2014 年の発売とほぼ同時に推奨レベル A となり汎用が期待されているキードラッグである¹⁾。DTG は主に UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT; uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 1A1 の基質であり, CYP3A4 でもわずかに代謝される。また有機カチオントランスポーター 2 (OCT 2) および multidrug and toxin extrusion 1 (MATE 1) を阻害することが報告されている⁴⁾。フェニトイン, フェノバルビタール, カルバマゼピンおよびセイヨウトギリソウは CYP3A4 および UGT1A1 を誘導し DTG の血中濃度を下げる可能性があることから併用注意となっている⁴⁾。

抗 HIV 薬は, 抗てんかん薬との相互作用が多く報告されているが⁵⁾, 実際に投与された症例での相互作用等に関する情報は限られている。今回われわれは, フェニトイン, フェノバルビタールおよびレベチラセタムを服用中の症例に対し EFV を投与, その後 DTG に薬剤変更した際, 抗てんかん薬および抗 HIV 薬の血中濃度を測定し, それらの薬物相互作用における有益な情報を得たので報告する。

著者連絡先: 尾崎淳子 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部附属病院薬剤部)

2015 年 9 月 4 日受付; 2015 年 12 月 4 日受理

症 例

症例：60歳代，男性。

既往歴・合併症：胃潰瘍，表在性食道がん，アルコール性てんかん，深部静脈血栓症，慢性硬膜下血腫。

2012年10月人間ドッグのPET検査にて全身のリンパ節腫脹を指摘され，キャスルマン病/悪性リンパ腫疑いにて京都大学医学部附属病院（京大病院）免疫膠原病内科を受診した。初診時のスクリーニングにおいてHIV陽性が判明したため，京大病院血液・腫瘍内科に紹介受診となった。初診時のHIV-RNA量は 5.1×10^4 copies/mL，CD4数は213/ μ Lであった。血液腫瘍内科受診時に表在リンパ節は触知されず，HIV関連良性リンパ節腫脹の可能性を考えて，抗HIV薬治療が開始となった。なお，リンパ節生検は，表在リンパ節が触知されず，悪性所見に乏しいと判断されたため行われていない。合併症治療に伴う多くの薬剤を服用しており，てんかんに対してフェニトイン375mg，フェノバルビタール30mgおよびレベチラセタム2,250mgを定期的に内服していた。また，抗凝固薬ダビガトランおよびプロトンポンプ阻害薬ラベプラゾールも服用していた。これら併用薬との相互作用を懸念し，ラルテグラビルでの治療を検討したが，患者が1日1回服用の薬剤を強く希望した。家族にHIV感染を未告知であり，抗HIV薬の管理は患者自身で行わなければならないという背景があった。また，抗ウイルス療法開始前のヒアリングにおいて，抗てんかん薬の朝，昼の飲み忘れが多く，アドヒアランスが良好とはいえない状況であったことを聴取した。これらをふまえ，EFVとテノホビル/エムトリシタビンを眠前に服用にて治療開始となった。EFVを選択した理由は，1日1回服用が可能であり併用禁忌となる薬剤を服用していなかったためである。

治療開始後のEFV投与量と服用12時間後のEFV血中濃度推移をFigure 1に示す。EFVは通常量の1日600mgから開始した。食道カンジダの治療にて，開始2週目より16週目までフルコナゾール200mgを併用した。EFV血中濃度は，投与1週目に968nM，2週目に1,869nM，6週目に1,362nMであった。血中濃度が目標濃度である3,170nMに達していなかったため，服用7週後にEFVの投与量を900mg（600mg錠を1.5錠，薬剤師が半割調剤）に増量した。増量後のEFV血中濃度は，フルコナゾールを併用中に，いったん4,975nMまで上昇したが，フルコナゾールを中止後に2,794nMに低下した。そのためEFV投与量を1,200mg（2錠）へ増量し，3,407nMの血中濃度が得られたことから，1,200mgで継続した。一方，抗てんかん薬については，フルコナゾール併用により一時的にフェニトインの濃度の上昇を認めたが，投与量の調整およびアドヒアラン

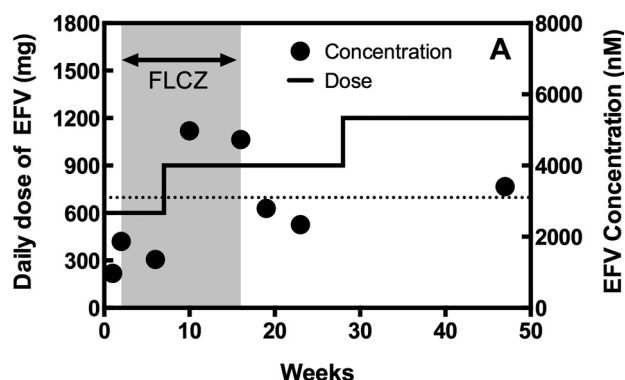


Figure 1 Daily dose (solid line) and plasma concentration (closed circle) of EFV 12-h after the administration in the patient using phenytoin, phenobarbital and levetiracetam.

A dark shaded area shows the co-administration period with fluconazole (FLCZ) and a dotted line shows the target concentration of EFV.

スの指導を行い，フェニトイン250mg，フェノバルビタール30mg，レベチラセタム2,250mgで投与継続となった。

ウイルス量は治療開始8週後で210 copies/mLと低下し，16週で検出感度以下（ <20 copies/mL）となり，以後上昇することなく現在まで治療効果を維持している。CD4数の回復は遅延していたがゆっくりと上昇傾向を示し，治療開始後約2年を経過し300/ μ L台後半まで回復している。

抗HIV治療は副作用もなく経過していたが，EFVを1,200mgに増量後6カ月を経過した時点でてんかん発作を認めた。てんかん発作出現時の抗てんかん薬の濃度は，フェニトイン11.3 μ g/mL，フェノバルビタール6.2 μ g/mL，レベチラセタム15.3 μ g/mLで有効な濃度域を維持しており，てんかん発作はストレスおよび睡眠不足が誘発したものと判断された。一方，てんかん発作時に測定したEFV血中濃度は2,293 nMであり，有効血中濃度を下回っていた。服薬アドヒアランスの低下も考えられたが，フェニトインおよびフェノバルビタール併用におけるEFV血中濃度のコントロールは困難と考慮して，キードラッグを1日1回投与が可能なEFVからDTGへ変更した。インテグラーゼナインブの患者におけるDTG投与量は1日1回50mgであるが，フェニトインおよびフェノバルビタールがDTGの代謝酵素であるCYP3A4およびUGT1A1の誘導作用を有し，DTG血中濃度が低下することが懸念されたため，1日1回100mgで内服を開始した。DTG内服開始8週後におけるDTG血中濃度は，内服15時間後で1.17 μ g/mLであり，ウイルス量は検出感度以下（ <20 copies/mL）を維持していた。一方，抗てんかん薬は，DTGへ変更後も同一

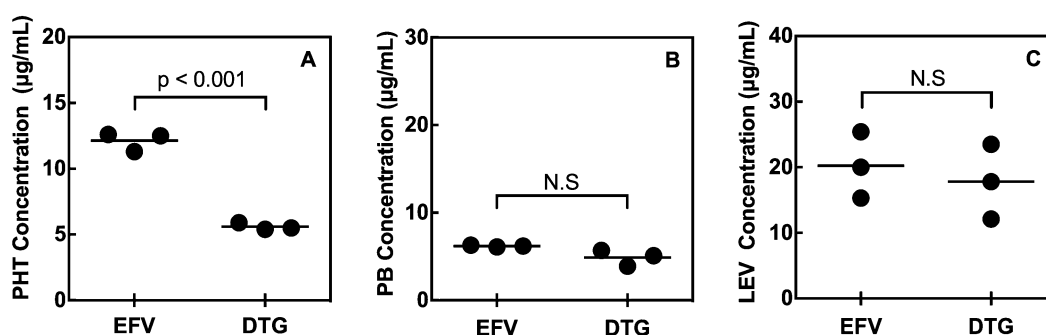


Figure 2 Comparison of serum concentrations of phenytoin (A), phenobarbital (B) and levetiracetam (C) with EFV or DTG.

Doses of phenytoin, phenobarbital and levetiracetam were 250, 30 and 2,250 mg daily, respectively. Each horizontal bar shows the mean value.

の投与量で継続された。Figure 2に、各抗てんかん薬血中濃度に対するEFVおよびDTG併用の影響を示す。同一投与量におけるフェニトインの血中濃度は、DTG併用時に比べEFVの併用により有意に上昇していたが ($p < 0.001$, unpaired *t*-test)、フェノバルビタールとレベチラセタム血中濃度は変動を認めなかった。

考 察

抗てんかん薬であるフェニトインやフェノバルビタールは、部分発作に対して有効であり、てんかん治療において汎用される。また、種々の薬剤の代謝や消失に関連する薬物代謝酵素や薬物トランスポーターを誘導することにより、薬物間相互作用を起こすことが知られている^{6,7)}。フェニトインとEFVの併用に関する2つの症例報告^{8,9)}では、EFVの血中濃度の低下を認めたため、EFVの増量(800から1,200 mg⁸⁾、600から800 mg⁹⁾)が行われている。本症例においてEFVを目標濃度域に到達させるには、EFVの投与量を常用量の2倍の1,200 mg (Figure 1)あるいはそれ以上にする必要があった。本症例は、フェニトインに加えフェノバルビタールも服用されており、両者の誘導作用が相加的に現れた可能性が考えられた。

抗てんかん薬フェニトイン血中濃度は、DTGに比べEFVの併用により2倍以上に有意に上昇した (Figure 2)。これは、EFVが臨床用量においてフェニトインの代謝酵素であるCYP2C9およびCYP2C19を阻害するためと考えられた³⁾。一方、フェノバルビタールおよびレベチラセタム血中濃度は、EFV、DTG併用において有意な変動を認めなかった。フェノバルビタールは酵素誘導作用を有し併用薬物の血中濃度に影響を与えるものの、フェノバルビタール自身は腎排泄に加え複数の代謝経路を有するため⁷⁾、EFVの代謝酵素阻害の影響が少ないと推察された。また、レベ

チラセタムは主に腎排泄型の薬剤で半減期も8時間程度と短いため⁷⁾、血中濃度のばらつきは服用時間および採血時間によって変動を受けるもののEFVあるいはDTG併用の影響を認めないことが示唆された。

米国におけるDTGの添付文書によると、EFV、ホスアンブレナビル/リトナビル、tipranavir/リトナビル、またはリファンピシンなどの強力なUGT1A/CYP3A誘導剤と併用する場合、50 mgを1日2回で投与するとされている¹⁰⁾。フェニトインとフェノバルビタールが併用された本症例においても、代謝酵素が強く誘導されていた可能性があるため、100 mgを開始用量とした。また、インテグラーゼナインの症例であり、15時間という半減期から血中濃度を維持できると判断し1日1回投与とした。実際のDTG血中濃度は、内服15時間後において1.17 µg/mLであった。目標血中濃度は明確ではないが、推定される90%有効濃度は0.32 µg/mL¹¹⁾であり、成人HIV感染症患者における臨床試験に基づく母集団薬物動態解析で推定された定常状態での1日1回50 mg投与でのDTGトラフ値は1.11 µg/mL (CV=46%)⁴⁾である。これらの値と比較しても、1日1回100 mg投与で血中濃度はコントロールされたと考えられた。日本では併用注意となっているが、米国においては抗HIV薬と酵素誘導をする抗てんかん薬であるフェニトイン、フェノバルビタールおよびカルバマゼピンの併用は避けるべきとされている¹⁰⁾。抗HIV薬ならびに抗てんかん薬の血中濃度測定は、相互作用の程度を評価するうえで重要な指標になることが示唆された。

以上、抗てんかん薬フェニトイン、フェノバルビタール、レベチラセタムを服用中にEFV、つづいてDTGを併用した症例において、抗HIV薬および抗てんかん薬の血中濃度を測定しながら抗HIV薬の投与量を調整することでコントロールが可能となった。したがって、代謝酵素を

誘導するフェニトインやフェノバルビタールを併用する際は、相互作用の評価において抗てんかん薬および抗 HIV 薬の血中濃度モニタリングが有用であると考えられる。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗 HIV 治療ガイドライン，2015 年 3 月。
- 2) MSD 株式会社：医薬品添付文書 ストックリン錠 200 mg/ストックリン錠 600 mg, 2015 年 7 月作成（第 12 版）。
- 3) von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Giancarlo GM, Duan SX, Daily JP, Hamatz JS, Shader RI : Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 41 : 85-91, 2001.
- 4) ヴィーブヘルスケア株式会社：医薬品添付文書 テビケイ錠 50 mg, 2014 年 3 月作成（第 1 版）。
- 5) Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, Okulicz JF, Clifford DB, Hachad H, Levy RH : Evidence-based guideline : Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS : Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the ad hoc task force of the commission on therapeutic strategies of the international league against epilepsy. *Neurology* 78 : 139-145, 2012.
- 6) Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D : Enzyme induction with antiepileptic drugs : Cause for concern ?. *Epilepsia* 54 : 11-27, 2013.
- 7) Zaccra G, Perucca E : Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 16 : 409-432, 2014.
- 8) Scpak CW, Dhanireddy S, Kosel BW : Clinical interaction between efavirenz and phenytoin. *AIDS* 22 : 164-165, 2008.
- 9) Robertson SM, Penzak SR, Lane J, Pau AK, Mican JM : A potentially significant interaction between efavirenz and phenytoin : a case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 41 : e15-e18, 2005.
- 10) ViiV Healthcare : Prescribing information. Tivicay (dolutegravir). Research Triangle Park, NC, 2013.
- 11) ヴィーブヘルスケア株式会社：医薬品インタビューフォーム テビケイ錠 50 mg, 2014 年 10 月改訂（第 3 版）。

Drug Interactions between Efavirenz/Dolutegravir and Antiepileptic Drugs in a Patient

Junko OZAKI¹⁾, Ikuko YANO¹⁾, Takashi YAMAMOTO¹⁾, Masayuki KOBAYASHI²⁾, Akifumi TAKAORI-KONDO²⁾ and Kazuo MATSUBARA¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital,

²⁾ Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Objective : We experienced a patient who was treated with efavirenz (EFV) and, thereafter, dolutegravir (DTG) in the concomitant administration with antiepileptic drugs of phenytoin, phenobarbital and levetiracetam. Herein, we report the interaction between antiretroviral and antiepileptic drugs.

Case : A 60's man under the treatment of antiepileptic drugs started receiving antiretroviral therapy with efavirenz and tenofovir/emtricitabine once a day. The EFV plasma concentration reached the target level at the double of ordinary dose 1,200 mg. We switched the key drug EFV to DTG at the double of ordinary dose 100 mg once daily, assuming the induction of enzyme by antiepileptic drugs. Fifteen hours after the administration in 8 weeks after the drug switch, the DTG concentration was 1.17 µg/mL and the viral load was kept under the detection limit. Serum concentrations of phenytoin were significantly higher in the concomitant administration of EFV compared with DTG. However, the concentrations of phenobarbital and levetiracetam were not affected by EFV or DTG.

Conclusion : When EFV or DTG is coadministered with enzyme-inducing antiepileptic drugs, monitoring of the concentrations of both antiretroviral and antiepileptic drugs is recommended to evaluate the intensity of drug interactions.

Key words : efavirenz, dolutegravir, antiepileptic drugs, interaction, drug concentration