

International Veterinary Epilepsy Task Force によるコンセンサス提案：

ヨーロッパにおける犬のてんかんの薬物療法

[International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal:

medical treatment of canine epilepsy in Europe]

Sofie F.M. Bhatti^{1*}, Luisa De Risio², Karen Muñana³, Jacques Penderis⁴, Veronika M. Stein⁵, Andrea Tipold⁵, Mette Berendt⁶, Robyn G. Farquhar⁷, Andrea Fischer⁸, Sam Long⁹, Wolfgang Löscher¹⁰, Paul J.J. Mandigers¹¹, Kaspar Matiasek¹², Akos Pakozdy¹³, Edward E. Patterson¹⁴, Simon Platt¹⁵, Michael Podell¹⁶, Heidrun Potschka¹⁷, Clare Rusbridge^{18,19} and Holger A. Volk²⁰

(訳：湯 祥彦, 監訳：齋藤弥代子・長谷川大輔)

Abstract

ヨーロッパでは、犬で認可された抗てんかん薬 (AEDs) の数はここ数年でかなり多くなってきている。それでもなお、同じ疑問は残ったままで、それらは、1) 治療をいつ開始するか、2) どの薬を最初に用いるのが最良なのか、3) 最初の薬が不十分な効果であった場合、どの薬の追加が勧められるのか、そして 4) いつ治療の変更を考慮すべきなのか、である。このコンセンサス提案にて、AED 療法の目的、てんかんの犬における長期治療をいつ開始するのか、そして現在どの AED が犬に使用可能であるのかに関する概要を提供する。この薬物療法プロトコルのコンセンサスの提案は、1) 現在出版されているエビデンス・ベースドな文献に基づき、2) ヨーロッパにおける動物薬の処方における現在の法律的枠組みを考慮し、また 3) 著者らの経験を反映している。我々の目的は本論文にて犬の特発性てんかんの管理に関するコンセンサスを提供することである。さらに、構造的てんかんの管理において、根本原因を治療することが可能ならばその治療を行うが、それに加え AEDs も必要不可欠である。

Keywords : 犬, てんかん発作, てんかん, 治療

Background

ヨーロッパでは、犬に認可された抗てんかん薬 antiepileptic drugs (AEDs) の数は、ここ数年でかなり多くなってきている。それでも、同じ疑問は残ったままで、それらは、1) 治療をいつ開始するか、2) どの薬を最初に用いるのが最良なのか、3) 最初の薬が不十分な効果であった場合、どの薬を追加するのが勧められるのか、そして 4) いつ治療の変更を考慮すべきなのか、である。このコンセンサス提案に

て、AED 療法の目的、てんかんの犬における長期治療をいつ開始するのか、そして現在の獣医領域においてどの AED が犬に使用可能であるのかに関する概要を提供する。この薬物療法プロトコルのコンセンサスの提案は、1) 現在出版されているエビデンス・ベースドな文献に基づき [17]、2) ヨーロッパにおける動物薬の処方における現在の法律的枠組みを考慮し、かつ 3) 著者らの経験を反映している。本論文は犬の特発性てんかんの管理に関するコンセンサスを提供することが目的である。さらに、構造的て

んかんの管理においては、根本原因を治療することが可能ならばその治療を行うが、それに加え AEDs も必要不可欠であることを唱う。

現在のところ、AEDs の投与がてんかん治療の主軸であることに疑いの余地はない。実際、ほとんどの AEDs の作用様式がてんかん原性あるいはてんかんの病態生理学的機序を標的としているわけではなく、てんかん発作そのものを抑制しているため、AED という用語はむしろ不適切である。ヒトのてんかんにてますます使用されている、抗てんかん発作薬 anti-seizure drugs という用語がおそらく将来的に、獣医神経病学においてより適切となるだろう。さらに、未治療の特発性てんかんの犬の部分母集団において、てんかん発作の頻度が時間の経過とともに増加することが知られているが、それは、それら患者での AED 療法の必要性を反映している[63]。

分類と用語法における我々のコンセンサス提案では、我々は特発性てんかんを、それ自体で病气そのものを表す言葉と定義した。特発性てんかんが遺伝に起因することは、遺伝子検査（利用可能な時）により支持され、遺伝的影響は、高い品種内罹患率 (>2%)、系統学的解析かつ/あるいはてんかん個体の家系的集積により支持される。しかし、臨床の現場では、反応性発作と構造的てんかんの原因の診断的調査後の除外診断により、特発性てんかと診断されることが未だ最も一般的である。

Aims of AED treatment AED 療法の目的

AED 療法の理想的ゴールは、てんかん発作を消失させる力と患者の生活の質（QOL）とがバランスの取れた状態となることである。発作の根治は犬ではしばしば達成できない。より現実的なゴールは、犬とオーナーの QOL を最大限にするため、AED 副作用が皆無か、あるいは限定的でかつ許容される状態での、発作頻度、持続時間、重症度、短期間において発生するてんかん発作の総数の減少である。臨床医は以下のパラダイムを用いて治療を行うべきである [23,76,91,92,120]：

- **AED 療法をいつ開始するかを決定する**
- **最も適切な AED と投与量を選択する**
- **血清 AED 濃度のモニターと、それに応じた治療の調整を行うべきか、行うならいつ行うのかを知る**
- **いつ別の AED を追加または変更するのかを知る**
- **オーナーのコンプライアンスを高める**

When to recommend maintenance AED treatment? AED の維持療法をいつ勧めるか？

犬における AED 療法をいつ開始するかに関して、発作頻度と発作型に基づいた明確な根拠に基づくデータが欠如している。そのため、ヒト医学からの外挿によって治療ガイドラインを提供することが可能かもしれない。臨床医は患者の一般的健康状態と同様に、オーナーのライフスタイル、経済的な制限、そして提案される投薬計画を受け入れられるのかを考慮すべきである。治療プランの決定において個別化された療法が最重要である。原則として、著者らは以下の基準のいずれかに当てはまる場合に、特発性てんかんの犬における長期治療の開始を推奨する：

- **発作間欠期が 6 ヶ月以下（すなわち 6 ヶ月間のうちに 2 回以上のてんかん発作）**
- **てんかん重積状態あるいは群発発作**
- **発作後徴候が特に重度とみなされる（例えば、攻撃性、視覚消失）または 24 時間以上持続する**
- **てんかん発作の頻度および/または持続期間が増加し/または発作重症度が 3 つの発作間欠期間中に悪化する**

ヒトでは、AED 療法をいつ推奨するかに関する決定は危険因子（例えば、再発のリスク、発作型、認容性、副作用）の数に基づく [42, 115]。ヒトでは、単回の非誘発性発作の後に AED 療法を開始する有益性は存在しないという明確な証拠が存在するが [42]、二度目の発作後の治療開始を支持する根拠が存在する [43,108]。犬では、特に高い発作密度を呈する犬や重度な様式のてんかんを罹患することが知られている犬種において、適切な AED 療法を疾患経過の早期から開始することにより長期の発作管理が最も成功すると考えられている [12-14]。疾患の最初の 6 ヶ月間に合計 10 回以上の発作を起こすことは、特発性てんかんのオーストラリアン・シェパードにて不良な予後と相関するようである [132]。さらに、最近では、群発発作を経験するといった発作密度が重要な危険因子であり、またオスであることが AED の反応不良と相関するというエビデンスがある [84]。

ヒトのてんかんにおいて、AED 療法前の高い発作頻度と不良な AED 反応性との間に強い相関性が存在する [16,34,59]。歴史的に、これは、発作活動がその後の発作を強めるというキンドリリング kindling（燃え上がり）によるものとされている [117]。しかし、反復性発作を呈する犬 [54] またはヒト [111] のいずれにおいても、キンドリリングが役割を担っているという臨床的根拠はほとんどない。ヒトでは、多因子的病原性 multifactorial pathogenesis が考慮されている [14,52]。

最近の疫学的データによって、個人間におけるてんかんの内因性の重症度には相違が存在し、それらの相違が患者の薬剤および長期予後への反応性に影響をもたらすということが示唆された。さらに、発作に関連した変化が AEDs の薬力学と薬物動態学に影響を及ぼし得るという証拠が示された[99]。品種に関連しててんかんの重症度に差があることが報告されている。中等度から重度の臨床経過をとる犬種として、オーストラリアン・シェパード[132]、ボーダー・コリー[49,84]、イタリアン・スピノー[24]、ジャーマン・シェパードとスタッフードシャー・ブル・テリア[84]が、それよりも重度でないタイプとして、別集団のコリー（主にラフコリー）[77]、ラブラドル・レトリバー[7]、そしてベルジアン・シェパード[45]が報告されている。したがって、遺伝学が治療の成功に影響を及ぼすかもしれないし、遺伝学によって特定の犬種が薬物抵抗性てんかんに罹患しやすい理由が説明されるかもしれない[3,77]。

Choice of AED therapy AED 療法の選択

犬における AEDs の選択に関するエビデンスに基づいたガイドラインは存在しない。犬のてんかんの管理における AED の選択時に、いくらかの因子が考慮されるべきである（AED に関連する因子（例えば、規制面、安全性、認容性、副作用、薬物相互作用、投薬の頻度）、犬に関連する因子（例えば、発作型、頻度および病因、腎臓／肝臓／消化器における問題といった根底に存在する病態）およびオーナーに関連する因子（例えば、ライフスタイル、経済的状況））[23]。しかし、最終的に、AED 選択はしばしばケース・バイ・ケースを基本として決定される。

最近まで、てんかんを呈する犬への第一治療選択は、長い歴史、広く利用可能なこと、そして安価であることから、主にフェノバルビタール phenobarbital (PB) と臭化カリウム potassium bromide (KBr) に集中してきた。どちらの AEDs ともに、未だ獣医臨床にて広く用いられている一方で、ヒトの承認薬である幾つかの新規 AEDs が、主に追加療法 add-on treatment として犬の特発性てんかんの管理に用いられつつある。さらに、2013 年の初めより、イメピトイン imepitoin が特発性てんかんの犬における反復する単発性の全般てんかん発作（監訳者補足：群発発作やてんかん重積状態ではないということ）の管理のために、ほとんどのヨーロッパ諸国にて導入された。

ヒトに認可された古い世代の幾つかの AEDs, そこにはフェニトイン phenytoin, カルバマゼピン carbamazepine, バルプロ酸 valproic acid, そしてエトスクシミド ethosuximide が含まれるが、その多くは、半減期が短すぎてオーナーの投薬の都合に適さないため、犬における利用は不適切であることが示されてきた[119]。ラモトリギン lamotrigine（代謝産物が心毒性を示す）[26,136]やビガバトリン vigabatrin（神

経毒性や溶血性貧血に関連する）[113, 131, 138]のように犬においては毒性さえ認める薬も存在する。

1990 年代より、忍容性の向上、より少ない副作用、そして薬物相互作用の可能性を軽減した新たな AEDs が、ヒトにおけるてんかん治療薬として認可されている。レベチラセタム levetiracetam, ゾニサミド zonisamide, フェルバメート felbamate, トピラマート topiramate, ガバペンチン gabapentin, そしてプレガバリン pregabalin を含む、これらの新規薬の多くは犬において比較的安全のように思われる。ラコサミド lacosamide[68]とルフィナミド rufinamide[137]における薬物動態研究では、犬におけるこれらの薬物の使用の可能性を支持する結果が示されたが、それらは臨床段階ではまだ評価されていない。これらの新規薬は、犬のてんかん管理においてある程度の人気を得たが、それらの安全性および有効性に関する科学的データはかなり限定的であり、値段もまたしばしば使用が制限されるほど高価である。

Phenobarbital フェノバルビタール

有効性

PB は、獣医学における全ての AED の中で連用使用での最も長い歴史を有する。数十年の使用の後、犬の全般てんかんに対するてんかん発作の予防のための薬として 2009 年に認可された。PB は望ましい薬物動態プロファイルを有し、比較的安全である[2, 87, 97]。PB は血漿濃度が 25–35 mg/l（訳者注：日本では $\mu\text{g/ml}$ の表記が一般的）の治療範囲内に維持されている場合、特発性てんかんを有する犬のおおよそ 60–93%において発作頻度を減少させる効果があると思われる[10,31,74,105]。Charalambous et al. (2014) [17]によると、特発性てんかんの犬において、単剤療法 monotherapy の AED として PB の使用を推奨するのに、概して良好な根拠が存在する。さらに、PB の優れた有効性は、PB と臭化物 (Br) を犬の第一選択 AED として比較した無作為臨床試験において示されており、PB を投与された犬の 85%が 6 ヶ月間 seizure-free となったのに対し、Br を投与された犬では 52%であった[10]。この研究は、単剤療法として、Br に比べ、PB のより高い有効性、より良い発作コントロール、そしてより少ない副作用を示した。

薬物動態

犬において、PB は経口投与後に急速（2 時間以内）に吸収され、生物学的利用能はおおよそ 90%であると報告されている[2, 87]。犬では経口投与後、おおよそ 4–8 時間で最高血清濃度に達する[2,97]。正常犬での反復経口投与後の最初の消失半減期は、37–73 時間と報告されている[96]。犬での血漿蛋白結合能はおおよそ 45%である[36]。PB は胎盤関門を通過し、催奇形性であり得る。

PB は肝臓のミクロソーム酵素によって最初に代

謝を受け、おおよそ 25%が尿に未変化の状態で排泄される。PB 吸収能、排泄能および消失半減期には個体差が存在する[2,87,97]。犬において、PB は肝臓でのチトクローム P450 酵素活性の強力な誘導物質であり[48]、これは有意に活性酸素種の肝臓産生を増加させ、そのため肝障害のリスクを増加させる[107]。したがって、PB は肝機能不全を呈する犬では禁忌である。肝臓でのチトクローム P450 活性の誘導は、(甲状腺ホルモンといった) 内因性化合物と同様、代謝耐性 *metabolic tolerance* と呼ばれる、経時的な自己誘導 *autoinduction* あるいは自身のクリアランスの増加を引き起こす[40, 48]。結果として、犬における慢性的な PB 投与では、その全身クリアランスが増加し、消失半減期は進行性に短くなり、それは治療開始後 30-45 日で安定する [97]。これは PB 血清濃度の減少をもたらす、治療の失敗の原因となる。このことから経時的な投与量調整のため、血清 PB のモニタリングは非常に重要である。

PB の非経口投与剤型として筋肉内 (IM) または静脈内 (IV) 投与用の薬剤が利用可能である。異なる PB 製剤が様々な国々において利用可能であるが、しかしながら、IM 製剤は IV にて用いることができず、逆も然りということを強調しておくべきである。PB の非経口投与剤は、経口投与を受けることができない入院患者にて維持療法を行うために有用である。犬での PB の IM 投与における薬物動態は調査されていないが、ヒトでは、PB の IM 後の吸収は、経口投与に近似であることが示されている[135]。犬の単回 IV 投与後の消失半減期はおおよそ 93 時間である[87]。

薬物動態学的相互作用

犬では、慢性的な PB 投与によって、チトクローム P450 サブファミリーによって代謝される、および/あるいは血漿蛋白に結合する併用薬が影響を受ける場合がある[48]。PB は薬物動態を変化させ、結果として、コルチコステロイド、シクロスポリン、メトロニダゾール、ポリコナゾール、ジゴキシン、ジギトキシン、フェニルブタゾン、そしていくつかの麻酔薬 (例えばチオペンタール) のみならず、他の AEDs (レベチラセタム、ゾニサミド、そしてベンゾジアゼピン) の治療効果を減弱させる場合がある[23,33,72,82,130]。臨床ではジアゼパムが緊急使用 (例えばてんかん重積状態) の第一選択薬として用いられているので、PB の連用を受けている犬ではジアゼパムの静注または経腸投与時には、投与量を 2 倍することは強調されるべきである[130]。PB の投与とシメチジン、オメプラゾール、ランソプラゾール、クロラムフェニコール、トリメトプリム、フルオロキノロン、テトラサイクリン、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、フルオキセチン、フェルバメート、そしてトピラマートといった肝ミクロソームのチトクローム P450 酵素を阻害する薬剤の併用は PB 代謝を阻害し、血清濃度を増加させる場

合があり、毒性をもたらす得る[10]。

一般的な副作用

PB による副作用の大半は用量依存性であり、治療開始または投与量増加後早期に起こり、薬物動態的あるいは薬物力学的耐性の向上のため、大概はその後の数週間のうちに消失または減衰する[35,121] (Table 1)。副作用には、鎮静、運動失調、多食、多飲多尿が含まれる。PB の副作用についてのより深い学習のため、読者はより包括的な成書を参照されたい[23,32,91]。

特異体質的な副作用

犬におけるこのタイプの副作用の発現は一般的ではないが、これらには肝毒性 [13,22,39,75]、血液学的異常 (貧血、そして/または血小板減少症、そして/または好中球減少症) [51,56]、表在性壊死溶解皮膚炎 [66]、膵炎の潜在的リスク [38,46]、ジスキネジア [58]、不安症 [58]、そして低アルブミン血症 [41] (Table 1) が含まれる。これら特異体質的な副作用の大部分は、PB の中止によって回復する可能性がある。特異体質的な副作用の詳細なレビューは、包括的な成書の該当する章を参照されたい[23,32,91]。

血液化学的变化

犬における慢性 PB 投与に関連する血液化学的变化には、血清肝酵素活性 [39,41,75]、コレステロールおよびトリグリセリド濃度 [41]の上昇が含まれる。内分泌機能検査における変化 (甲状腺および副腎機能、下垂体-副腎軸) が生じる場合がある [21,41,128]。これら血液化学的变化のさらなる確認のため、読者は包括的な成書の該当する章を参照されたい[23,32,91]。

投与量とモニタリング (Fig. 1)

犬で推奨される PB の経口開始投与量は 2.5-3 mg/kg BID である。その後、発作コントロール、副作用そして血清濃度モニタリングに基づいて個々の患者ごとに経口投与量は調整される。

PB の薬物動態は、患者ごとに相当な多様性があるため、血清濃度を治療開始 (将来の調整のための基準濃度として) あるいは投与量変更から 14 日後に測定すべきである。代謝耐性の影響を評価するため、治療開始 6 週間後に 2 度目の PB 血清濃度を測定する。犬の血清 PB 濃度モニタリングのための採血の適切なタイミングの推奨は研究間で異なっている [23]。一般に、一度、定常状態 *steady-state* に達すれば、毎日の投与間隔内における PB 濃度の変化に治療的な関連性はないため、投与サイクルにおいて、いつでも血清濃度を測定することが可能である [62,70]。しかしながら、5 mg/kg BID あるいはそれ以上の投与を受けている犬では、トラフ濃度 *trough concentration*

が非トラフ濃度よりも有意に低値を示すため、それらの犬での結果の正確な比較を可能にするためには投薬後の同じ時間での血清 PB 濃度モニタリングが推奨される [70]。別の研究では、個々の犬におけるピークとトラフ PB 濃度間の有意差が認められたため、トラフサンプルでの血清 PB 濃度測定を推奨している [10]。血清中の PB 治療域 therapeutic range は犬では 15 mg/l から 40 mg/l である。しかし、犬の大多数において、25–30 mg/l の血清 PB 濃度が適切な発作コントロールには必要であるというのが著者らの見解である。35 mg/l よりも高値の血清濃度は肝毒性のリスクの増加と関連し、避けられるべきである [22,75]。不適切な発作コントロールの症例では、薬物を増量する際に、血清 PB 濃度を指標として用いなければならない。投与量調節は以下の公式に従って算出することが可能である（公式 A）：

新たな PB の日量の総投与量 (mg) = (望まれる血清 PB 濃度 / 実際の血清 PB 濃度) × 実際の日量の PB 総投与量 (mg)

血清薬物濃度が、報告されている治療域よりも下回っているものの、適切な発作コントロールができている犬では、その血清濃度がその患者にとって十分であるため、薬物投与量の変更を必要としない。一般的に、個々の患者で望まれる血清 AED 濃度は、>50%の発作頻度減少あるいは発作寛解、そして容認できない副作用の欠如を満たす、適切な最低濃度であるべきである [23]。

群発発作、てんかん重積または高い発作頻度を呈する動物において、早急に治療的脳内濃度を得て、その濃度を維持するために、PB の負荷投与量 loading dose である 15–20 mg/kg を 24–48 時間かけて投与する。負荷投与量は、1 回 3–5 mg/kg で、複数の投与に分割して、IV、IM または PO にて投薬することができる [10]。血清 PB 濃度を負荷投与の 1–3 日後に測定する。可能な限り早急に（40–60 分かけて）負荷するために、10–12 mg/kg IV 後、20 分離して、4–6 mg/kg を 2 回ボーラス投与行う著者もいる。

完全血球計算、生化学プロファイル（コレステロールとトリグリセリドを含む）、そして胆汁酸刺激試験を PB 療法の開始前および 3 ヶ月ごとに定期的に、その後は治療している限り 6 ヶ月ごとに行うべきである。適切な発作コントロールを行えている症例では、血清 PB 濃度を 6 ヶ月毎にモニターするべきである。もし犬が寛解または発作を呈さない状態になったならば、12 ヶ月毎の定期的コントロールが勧められる。

Imepitoin イメピトイン

有効性

イメピトインは、当初ヒトの新規 AED として開発されたが、ヒトよりも犬においてイメピトインの薬物

動態プロファイルがより好ましかったため、犬の特発性てんかん治療のためにイメピトインを開発する方向に変わった [102]。てんかんの犬における抗てんかん作用の有効性、高い認容性、そして安全性を示す無作為化比較試験に基づき、本薬はヨーロッパにおいて、その適応症のため 2013 年に認可された [64,98,122]。反復性の単発全般てんかん発作を罹患する特発性てんかんの犬におけるイメピトインの使用が推奨されているが、群発発作またはてんかん重積を呈する犬においてその有効性は示されていない [30]。最近の無作為化比較試験 [122]において、イメピトインの有効性が 226 匹のクライアントが所有する犬で PB と比較された。10、20 または 30 mg/kg の 1 日 2 回のイメピトインの投与によって、特発性てんかんの犬の大多数で PB の有効性との有意差を伴わずに、イメピトインでの発作コントロールに成功した。副作用（例えば、鎮静、多飲、多食）の頻度は PB 集団において有意に高かった [122]。Rieck et al. (2006) による研究では [98]、PB あるいはプリミドン primidone に反応しない慢性てんかんの犬に、追加 AED としてイメピトイン（開発段階の剤形で）または KBr を投与し、発作頻度は両グループで同程度に改善した。Charalambous et al. (2014) [17]によると、反復性単発全般てんかん発作を呈する犬における単剤療法としてのイメピトインの使用を推奨する良好なエビデンスは存在するが、追加 AED としての使用を推奨するエビデンスは不十分である。現在のところ、どの AED がイメピトインと組み合わせられると最良であるのかを記載した科学的データおよびエビデンスに基づくガイドラインは存在せず、さらなる研究が要求される。それにも関わらず、現在、著者らはイメピトインが最大量で処方されているものの発作コントロールが不良な犬に対しては、追加 AED として PB を推奨する。イメピトインと PB の併用療法 combined therapy の症例において、発作コントロールが PB にて成功しているようならば、イメピトインをゆっくりと数ヶ月かけて漸減中止する、あるいは副作用（例えば、鎮静）が生じたならば、イメピトインの投与量を減らすことを、著者らは勧める (Fig. 2)。

薬物動態

健常ビーグル犬においてイメピトイン 30 mg/kg を経口投与したところ、投与後 30 分以内に高い血漿レベルが確認されたが、最大血漿レベルは延長した吸収時間に続き 2–3h 後にのみ到達した [101]。消失半減期は短く、おおよそ 1.5–2h であった。しかし、ビーグル犬を用いた別の研究では、イメピトイン投与量をさらに多くしたところ、半減期は延長（～6h）し、BID 連用期間中には血漿レベルの蓄積を認めた [64]。ビーグル犬は他の犬種よりも、より急速に AEDs が排泄されることも考慮されなければならない [122]。健常ビーグル犬における短い半減期にも関わらず、

この薬物動態プロファイルは犬において治療活性濃度を維持するには 1 日 2 回の投与が適切であると報告された [64,122]。イメピトインは排泄前に肝臓においてほとんどが代謝される。犬では、イメピトインは尿排泄経路よりもむしろ便排泄経路によって主に排出される。腎機能の低下あるいは肝機能障害のいずれもイメピトインの薬物動態に強く影響しないようである。

薬物動態的相互作用と副作用

イメピトインと他の薬剤間での薬物動態的相互作用に関する情報は存在しない。イメピトインは、GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位への低親和性部分的アゴニストであるが、临床上は（例えば、てんかん重積の犬において）ジアゼパムのようなベンゾジアゼピン完全アゴニストの薬理学的活性の阻害は認められていない[122]。結果として、GABA_A 受容体へのジアゼパムの親和性は、イメピトインよりもはるかに高いため、救急時には注意が払われるべきである [122]。したがって、イメピトインにて治療を受け、てんかん重積で来院した特発性てんかんの犬は、ジアゼパムに加え、更なる非経口的 AED（例えば、PB, レベチラセタム）を必要とするかもしれない。

軽度で、通常は一時的な副作用（Table1）として、治療初期の多食、活動亢進、多尿、多飲、傾眠、流涎過多、嘔吐、運動失調、嗜眠、下痢、瞬膜突出、視覚および音に対する感受性低下が、イメピトインの初期製剤を 10–30 mg/kg BID で投与された犬において認められている [64,98]。

犬のてんかん治療薬としてのイメピトインの開発の一環として、犬における対象動物安全試験が実施された [96]。実験環境下にて、健常ビーグル犬が 6 ヶ月間イメピトインの高用量投与（150 mg/kg q12h まで）を受けた。毒性の臨床徴候は軽度かつ頻度は少なく、それらはいわゆる CNS（抑うつ、一時的な運動失調）または胃腸系（嘔吐、体重減少、流涎）に関連するものであった。これらの臨床徴候は生命を脅かすものではなく、対症療法が行われた場合、概して 24h 以内に消失した。これらのデータによって、イメピトインは安全な AED であり、1 日 2 回の投薬を受けた犬にて、高用量でも良い耐用性を有することが示唆された [96]。しかし、イメピトインの安全性は 5 kg 未満の体重の犬、あるいは腎臓、肝臓、心臓、胃腸または他の疾患といった安全性への懸念を伴う犬では評価されていない。現在のところ、特異体質的反応は示されていない。常法にて測定された肝酵素活性はイメピトインでは誘導されないようである [96]。GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン部位の完全アゴニストとして作動するジアゼパムといったような伝統的ベンゾジアゼピンと比較して、イメピトインのような部分アゴニストは鎮静的な副作用をそれほど示さず、動物モデルにて長期投与中の耐性 tolerance および依存性 dependence には関連しない

[122]。てんかんの犬においても、耐性は発現せず、治療中断後の退薬徴候 withdrawal signs は観察されなかった [64]。

投与量とモニタリング (Fig. 2)

イメピトインの経口投与量は 10–30 mg/kg BID である。イメピトインで推奨される経口開始投与量は 10–20 mg/kg BID である。この投与量での治療開始から少なくとも 1 週間後に発作コントロールが十分でない場合、薬剤は良好な耐用性を有するので、投与量を 30 mg/kg BID の最大量まで増加することができる。血漿または血清イメピトイン濃度の参照値は未知であり、製造業者からのイメピトインにおける治療モニタリングの推奨は存在しない。血漿イメピトイン濃度は、個体間およびサンプリング時間で変動することが、犬における薬物動態研究によって示唆されている。しかし、血漿イメピトイン濃度と発作頻度減少との間の相関性は確認されておらず [64]、また治療指数 therapeutic index は広いため、イメピトインの血清モニタリングは必要とされない。

著者らはイメピトイン療法の開始前および治療中の 6 ヶ月毎の定期的な完全血球算定と血液化学プロファイルの実施を推奨する。もし犬が寛解または発作を呈さなくなったなら、12 ヶ月毎の定期的なコントロールが勧められる。

Bromide 臭素

有効性

Br はたいていカリウム塩 (KBr) として投薬される。ナトリウム塩型 (NaBr) はグラム単位でより多くの Br を含むため、投与量は KBr で算出されたものよりもおよそ 15% 少なくするべきである [124]。ほとんどの EU 諸国にて、KBr は第一選択 AED 療法に対して薬物抵抗性てんかんの犬における追加療法としてのみ認可されている。PB と KBr は相乗効果 synergistic effect を呈し、てんかんの犬にて KBr の追加療法により PB 単独で発作コントロールが不良であった犬において発作コントロールの改善が認められる [46,93,126]。最近の研究によって、KBr は第一選択薬として PB よりも有効ではなく、低い認容性を呈したことが示された [10]。Charalambous et al. (2014) によると [17]、単剤療法としての KBr の使用を推奨する妥当なレベルのエビデンスが存在するが、追加 AED としてのエビデンスレベルよりも低い。

薬物動態

健常犬での経口投与後における Br の生物学的利用能はおおよそ 46% である。消失半減期は犬では長く、25–46 日の範囲であり、そのため、治療開始後に維持投与量で定常状態に達するまでには数ヶ月（おおよそ 3 ヶ月）を要する [46,67,90,125]。KBr は血漿蛋白に非結合性で、細胞膜を自由に拡散することができ

る。KBr は肝臓での代謝を受けず、そのため肝機能障害を呈する犬には良い代替薬である。KBr は尿中に未変換の状態で排泄され、塩素と競合して尿細管再吸収を受ける。したがって、塩素レベルに影響を与える食事因子は血清 KBr 濃度を变化させる [123]。高い（低い）食事の塩素濃度は KBr の排泄を増加（減少）させ、その半減期を短縮（延長）させる。KBr を投与された犬は、治療の破綻または毒性につながる血清 KBr 濃度の変動を防止するため一定の食事（および塩素摂取）が維持されるべきである。もし食事の変更が必要であるのなら、それらは徐々に（少なくとも 5 日間かけて）行われるべきであり、特に犬が鎮静または予期しない発作を呈したなら、食事変更が続いて血清 KBr 濃度をモニターするべきである。血液化学プロファイルにて、塩素イオンと臭素イオンとを検査機が区別できないため、血清塩素濃度はしばしば誤った高値を示す（“偽高塩素血症 pseudohyperchloraemia”）[123]。

薬物動態的相互作用と副作用

KBr の薬物動態的相互作用は、KBr が代謝されない、または蛋白結合性ではないため、限定的である。主な相互作用は KBr の腎排泄における変化と関連している。既に言及したように、KBr の消失率は塩素摂取に比例し、また反比例して変動する。フロセミドといったようなループ系利尿薬によって、腎尿細管塩素イオンチャネルを通じた KBr 再吸収が防止されることで KBr 排泄は増強されるだろう。低下した腎排泄能に続発する毒性を防止するために、KBr は腎機能不全を呈する犬では避けられるべきである [80]。

犬における KBr の一般的な用量依存性副作用には、鎮静、運動失調および後肢虚弱、多飲/多尿、そして体重増加を伴う多食が含まれる [4,25,46,124] (Table 1)。これらの作用は治療初期の数週間に起こり、併用している PB 服用によって増強される可能性がある。KBr 濃度が定常状態に達すると、これら副作用は（部分的に、または完全に）治まる[125]。Br を食事とともに投与したり、1 日の投与を 2 回以上に分割したりすることによって、胃腸への刺激およびそれに伴う臨床徴候を防止または最小限にすることができる [4]。

犬における KBr の一般的でない特異体質的反応には、性格の変化（攻撃的行動、興奮性、活動亢進）、持続性の発咳、肺炎および巨大食道症のリスク増加が含まれる [4,46,67,106] (Table 1)。KBr はヒトでは皮膚疾患（ブロム疹 bromoderma）を引き起こす場合があるが [106]、犬では現在のところ、その報告は存在しない。Br の副作用のさらなる確認のため、読者は包括的な成書の該当する章を参照されたい [23,32,91]。

投与量とモニタリング (Fig. 3)

追加薬として用いる場合の KBr の推奨される経口

投与開始量は 15 mg/kg BID である。単剤療法として用いる場合の経口投与量は 20 mg/kg BID が勧められている。長い消失半減期のため、KBr は 1 日 1 回の投与（夕方が好ましい）が可能ではあるが、食事とともに投与するのと同様に 1 日 2 回の投与によって胃腸粘膜の刺激性を防止する助けとなる [123]。1 日 2 回の投与は過度の鎮静が認められる場合においても推奨される。治療域は PB と併用している場合、およそ 1000 mg/l から 2000 mg/l（訳者注：1.0-2.0 mg/ml）で、単独で投与している場合 2000 mg/l から 3000 mg/l であると報告されている [126]。Br は長い半減期を有し、そのため、定常状態の血清濃度に達するには数ヶ月を要する（およそ 3 ヶ月）。この長い半減期のため、経口投与に関連する血液サンプル採取のタイミングは重要ではない [123]。

基準となる完全血球算定、血液化学プロファイル（コレステロールとトリグリセリドを含む）を、KBr 療法を開始前および治療中 6 ヶ月毎に定期的に行うべきである。血清 KBr 濃度を治療開始（または投与量変更）3 ヶ月後にモニターするべきである。長期的に、適切な発作コントロールができていない犬では、血清 KBr 濃度を 6 ヶ月毎にモニターするべきである。もし犬が寛解または発作を呈していないのなら、12 ヶ月毎の定期的コントロールが勧められる。

治療濃度をより早急に定常状態へ到達させるため、負荷投与が推奨される場合がある（例えば、頻繁な、または重度な発作を伴う犬、あるいは生命を脅かす副作用のために急速に PB を中断しなければならない場合）。負荷投与について異なるプロトコルが報告されている。KBr の経口負荷投与は、625 mg/kg の投与量を 48h かけて、8 回以上の分割投与にて投与することで実施することができる。より緩徐な負荷投与方法としては、5 日間連続で 125 mg/kg/day を 1 日 3-4 回に分割して投与を行う。オーナーとの毎日の電話連絡が勧められる。負荷投与方法では副作用（例えば、吐き気、嘔吐、下痢、鎮静、運動失調および後肢虚弱、多飲、多尿、そして多食）が起こる場合があり、負荷に 48h 以上かかる場合は、犬を入院させるべきである [7,85]。重大な副作用が生じた場合は負荷投与を中止することが勧められる。KBr が PB の追加 AED として用いられている犬では、副作用が発生しやすい場合があることを考慮すべきである。それらの症例では、PB 投与量を 25%減少させることが必要となることもある。血清 KBr レベルを負荷投与の 1 ヶ月後に測定すべきである。

増加量は以下の公式にて算出される

公式 B：

PB と KBr の併用療法において、新たな維持投与量は以下のように算出され得る：

$$(2000 \text{ mg/l} - \text{実際の血清 KBr 定常状態濃度 mg/l}) \times 0.02 = \text{mg/kg/day 現在の投与量への追加量}$$

監訳者注：単位に注意すること

公式 C :

KBr 単剤療法の症例では、新たな維持投与量は以下のように算出され得る :

$(2500 \text{ mg/l} - \text{実際の血清 KBr 定常状態濃度 mg/l}) \times 0.02 = \text{mg/kg/day}$ (現在の投与量への追加量)

監訳者注 : 単位に注意すること

EU では犬のてんかんの第一選択の治療として、PB とイメピトインのみが認可されている。ほとんどの EU 諸国では、KBr は第一選択薬の治療に抵抗性を呈する犬に対する追加治療としてのみ認可されている。以下のセクションにて考察されているいずれの薬剤も犬のてんかん治療薬として承認されているものではなく、そのため、EU 薬事法によって、これらの薬は、認可されている薬剤を用いた単剤療法あるいは多剤療法が失敗した場合に、追加治療薬としてのみ用いることが可能である。さらに、レベチラセタムを除いて、以下のセクションにて考察される AEDs のいずれも、てんかんの犬における無作為比較試験にて評価されていないため、それらの有効性のエビデンスは非常に限定的である [17]。

Levetiracetam レベチラセタム

現在までで 3 つの研究によって、他の AEDs の追加薬としてのレベチラセタムの有効性が評価されている [79,114,127]。それらの研究の全てにおいて、大多数の犬が追加薬としてのレベチラセタムの経口投与によって治療に成功した。経口型レベチラセタムの使用は非盲検研究により評価され、薬剤抵抗性てんかん drug resistant epilepsy の犬において 57% の反応率 response rate が報告された [127]。Muñana et al. (2012) による最近の無作為化プラセボ対照試験において [79]、薬剤抵抗性てんかんの犬におけるレベチラセタムの有効性が評価された。ベースラインと比較した場合、発作頻度の有意な減少を認めたが、レベチラセタムをプラセボと比較したときの発作頻度においては有意差が認められなかった。しかし、集団サイズの相違と少数のサンプルサイズ (高い離脱率による) がこの結果に寄与した可能性がある。とはいうものの、この研究では、プラセボと比較してレベチラセタム投与期間中の発作頻度の減少傾向と反応率の増加傾向が認められたため、より大規模な研究にてさらなる評価を行う価値が示された。Charalambous et al. (2014) [17]によると、追加 AED としてのレベチラセタムの使用を推奨する正当なエビデンスは存在する。最近、回顧的研究によって、追加 AED としてのレベチラセタム投与は十分な認容性を有し、特発性てんかんの犬において有意にてんかん発作を抑制するというさらなる根拠がもたらされた [83]。また著者らは、もし発作頻度が増加し、他の AED の追加が有益である場合、群発発作に対するパルス療法

pulse treatment としてのレベチラセタム投与の可能性を確認している。

追加 AED としての観点から、レベチラセタムは犬において都合の良い薬物動態プロファイルを有している。経口投与後の急速かつ完全な吸収性、最小の蛋白結合能、最小の肝臓代謝、そして腎臓により多くは未変化のまま排泄される。ヒトと犬において、レベチラセタムの腎クリアランスは重度な腎機能不全を呈する患者にて進行性に減少しすることから [85]、腎機能障害がある患者においては投与量の減少が考慮されるべきである。レベチラセタムは最小の肝臓代謝しか受けないため [85]、肝機能障害が既知または疑われる動物において本薬剤は有効な治療オプションである。しかし、その 3-6 h という短い消失半減期のため、頻回の投与が必要とされる。犬におけるレベチラセタムの推奨される経口維持投与量は 20 mg/kg TID-QID である。経口投与が不可能な場合、犬において同用量による非経口投与 (SC, IM, IV) が可能である [86]。以前の研究において [127]、慢性使用した場合、犬がレベチラセタムへの耐性を発現することが示された。‘ハネムーン効果 honeymoon effect’ と呼ばれるこの現象は、てんかんの犬において他の AED、例えばゾニサミドやレベチラセタムにて記載されてきた [127,129]。したがって、レベチラセタムを治療域濃度まで急速に到達させる必要がある群発発作の症例において、パルス療法プロトコル (発作が生じた、またはオーナーにより発作前徴候が認められた時から、経口あるいは非経口で 60 mg/kg を初回投与し、48 h の間、発作が起こらなくなるまで 20 mg/kg TID で投与を継続する) の導入が実施された。Packer et al. (2015) [83] による最近の研究結果は、この臨床アプローチを支持している。しかし、パルス療法はレベチラセタム維持療法と比較してより多くの副作用と関連した [83]。犬においてレベチラセタムは一般的に十分な耐用性と安全性を有する。犬において、軽度の鎮静、運動失調、食欲減衰、そして嘔吐以外に記載されている副作用は非常に希である [79,127] (Table 2)。またレベチラセタムは他の AED と比較し異なる作用機序を有するため、多剤療法 polytherapy が開始された場合、有用であるだろう。レベチラセタムはシナプス前蛋白 (SVA2) に選択的に結合し、それによって神経伝達物質の放出を調整しているようである [86]。犬の治療域に関する利用可能な情報が存在しないため [79]、ヒトの目標濃度 (12-46 µg/l) が治療域のガイダンスとして用いられることがある。

ヒトにおける研究によって、PB のようなチトクローム P450 代謝を誘導する AEDs の併用投与がレベチラセタムの性質を変化させ得ることが示されている [19]。最近、PB 投与が正常犬におけるレベチラセタムの薬物動態を有意に変化させることが示された [73]。そのため、PB と併用する場合、レベチラセタムの経口投与量を増加する、あるいは投与間隔を短

くする必要があるかもしれない [73]. てんかんの犬においても、PB のみ、または KBr と組み合わせた PB の併用投与は、KBr のみの併用投与と比較した場合、レベチラセタムのクリアランスを増加させる [78]. そのため、犬においてレベチラセタムを PB と併用する場合、投与量の増加が必要な場合があり [78], 望ましくはレベチラセタムの血清濃度測定によって方針決定がなされるべきである.

Zonisamide ゾニサミド

犬のてんかん治療において認可が下りている日本を除いて、犬におけるゾニサミドの使用に関する報告はほとんどない. 単剤療法としての経口ゾニサミド投与の有効性が評価されている [18]. 2 つの研究により、薬剤抵抗性てんかんの犬における追加療法としてのゾニサミドが評価されている [28, 129]. それらの研究に基づき、Charalambous et al. (2014) [17] により、犬における単剤療法または追加 AED のいずれとしてもゾニサミドの使用を推奨するエビデンスは、現在のところ不十分であると結論づけられた. 犬における単剤療法または追加 AED としてのゾニサミドを評価するより大規模な研究が求められる. 犬における副作用には、鎮静、嘔吐、運動失調、そして食欲減衰が含まれる [18,28,129] (Table 2). さらに最近、ゾニサミドの単剤療法を受けている 2 頭の犬において、薬剤への特異体質的反応であると考えられる肝毒性が認められている [69,104] (Table 2). ゾニサミド単剤療法を受けている 1 頭の犬における尿細管アシドーシスも報告されている [20] (Table 2). そのため、腎または肝機能不全を呈する犬において、ゾニサミドは注意して用いるべきである. 同様にゾニサミドを服用しているヒトにおいても肝および腎機能不全は記載されている. 現在のところ、ゾニサミドはいずれの国でも利用可能ではなく、利用可能となっても、それは非常に高価であるだろう.

ゾニサミドはヒトでの使用が認可されているスルフォンアミド型の抗けいれん薬である. 明確な作用機序は不明であるが、カルシウムチャネル阻害、GABA 放出の増強、グルタミン酸放出の抑制、および電位依存性ナトリウムチャネルの抑制がその抗けいれん作用に貢献しているのだろう [61]. 犬において、ゾニサミドは経口投与にて十分に吸収され、比較的長い消失半減期 (おおよそ 15h) を有し、低い蛋白結合能を有するため、薬物相互作用は最小限である. 薬剤の大部分は、腎臓での排泄前にチトクローム P450 系により肝臓代謝を受ける [11].

犬におけるゾニサミドの推奨される経口開始投与量は 3–7 mg/kg BID, および PB といったような肝ミクロソーム酵素誘導薬を併用している犬では 7–10 mg/kg BID である [11,28]. 定常状態到達まで、治療開始または投与量調整から最短で 1 週間後に、ゾニサミドの血清濃度を測定する. 赤血球の溶血により血清ゾニサミド濃度が誤って高値を示す場合がある

ため、溶血を避ける注意が払われるべきである. 有効濃度に関して、ヒトの治療範囲である 10–40 mg/l ($\mu\text{g/ml}$) がガイドランスとして用いられ得る [28]. ゾニサミド療法の開始前にベースラインとなる完全血球算定および血液化学プロファイルを測定し、その後、治療中は 6 ヶ月毎に定期的な測定を実施する.

Felbamate フェルバメート

1 つの獣医学研究によって、焦点性特発性てんかんを呈する 6 頭の犬における、PB の追加薬としてのフェルバメートの有効性が評価されている [100]. Charalambous et al. (2014) [17] は、この研究のバイアスのリスクを概して中程度～高度であると評価した. このことから、追加 AED としてのフェルバメートの使用を推奨するエビデンスは、現在のところ不十分である. 犬におけるフェルバメートの使用は、より徹底的に調査され、かつより安全な他の AEDs に対して難治性を呈する犬のために保留しておくべきで、そのため本薬は第 4 または第 5 選択薬である. Ruehlmann et al. (2001) [100] による臨床研究では、乾性角結膜炎および軽度の血液異常が副作用として認められている (Table 2).

フェルバメートは、焦点性発作のコントロールのために、ヒトの AEDs として 1993 年に発売されたジカルバメート系の AED である. その作用機序は、グリシン増強性 NMDA 誘因性細胞内カルシウム電流の抑制 [134], 電位依存性ナトリウムチャネルの阻害、そして電位依存性カルシウムチャネルの抑制と多岐にわたる [133].

1993 年に、フェルバメートは実証可能な毒性のない安全な AED として市場に出され、モニタリング検査は必要ないとされていた. しかし、発売から 1 年以内に、フェルバメートは食欲不振、体重減少、嘔吐、頭痛、いらつきといった生命を脅かす許容しがたい副作用の発生率に関連していることが明白となった [12]. さらに、再生不良性貧血や致命的な肝毒性も報告された [55,134].

フェルバメートと他の AEDs との薬物動態的相互作用は十分に記載されてきた. 例えば、フェルバメートは併用している PB 血清濃度を用量依存性に上昇させ [12], フェルバメートの消失は、ガバペンチンとの併用時に顕著に減少することが記された [50]. フェルバメートは主に肝臓で代謝されるため [88], 肝疾患が既存する犬にて用いられるべきではない. フェルバメートの消失半減期は 5–7h である.

犬で推奨される経口開始投与量は 20 mg/kg TID で、1–2 週間毎に 400–600 mg/day まで増加させる [1]. 血液学的評価および血液化学パネル (特に肝酵素濃度) を、フェルバメート療法の開始前および治療中に実施すべきである. これは PB 併用中の動物では特に重要である. ヒトでは、治療開始後たいてい 6–12 ヶ月の間に再生不良性貧血や肝不全の徴候が認められる. 犬においてもこの期間は最低でも毎月血液検査

を行い、その後は6-12ヶ月毎に実施するべきである。現在のところ、フェルバメートはいずれの国においても使用可能ではない。

Topiramate トピラマート

2013年に、10頭の犬におけるPB, KBrおよびレベチラセタムに追加する形でトピラマートの有効性評価が行われた [57]。投与量は2-10 mg/kg、毎日2-3回に設定された。鎮静、運動失調および体重減少が犬で認められた最も一般的な副作用であった (Table 2)。Charalambous et al. (2014) [17]は、この研究のバイアスのリスクを概して中程度～高度であると評価した。そのため、追加AEDとしてのトピラマートの使用を推奨するエビデンスは現在のところ不十分である [17]。

ヒトでは、トピラマートは焦点性および全般性発作を治療するため単剤療法および追加療法のどちらでも用いられている [29,71]。トピラマートは、GABA作動性活性の増強、電位感受性ナトリウムおよびカルシウムチャンネル、カイニン酸誘発電流および炭酸脱水素アイソザイムの抑制といった様々なシグナル機序に作用するスルファミン酸置換単糖類である [118,139]。

利用可能なヒトのデータによると、トピラマートは一度吸収されると広汎には代謝されず、投与量の70-80%は尿中に未変化の状態排泄される [65]。トピラマートは2-4hの消失半減期を有する。トピラマートのクリアランスは腎機能不全の患者では減少し、投与量の調節が必要となる [37]。犬でもまたトピラマートは広汎には代謝されず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。しかしながら、犬におけるトピラマート投与後に胆汁排泄が認められている [15]。本薬剤と他の薬剤との臨床的重要性のある相互作用の可能性は比較的低い [8,53]。ヒトで認められる最も一般的な副作用は、傾眠、浮動性めまい、運動失調、回転性めまい、および会話障害である [110]。10-150 mg/kgを15日間にわたって毎日経口投与された健康ビーグル犬において、副作用は報告されていない [116]。

Gabapentin ガバペンチン

2つの前向き研究を組み合わせ、サンプルサイズとして28頭の犬を用い、他のAEDsへの追加薬としての経口ガバペンチンの有効性評価が行われた [44,89]。Charalambous et al. (2014) [17]は、1つの研究は概して中～高度なバイアスのリスクを有し、もう一方は高度なバイアスのリスクを有すると評価した。ガバペンチンの経口投与により大多数の犬の治療が成功したという見込みの増加は、いずれの研究においても示されなかった。したがって、追加AEDとしてガバペンチンの使用を推奨するエビデンスは現在のところ不十分である [17]。もし使用するのなら、犬でのガバペンチンの推奨される経口投与量は10-20

mg/kg TIDであるが、腎機能の低下した患者では投与量の減少が必要になるかもしれない [9]。鎮静と運動失調が、犬で報告のある最も一般的な副作用である [44,89] (Table 2)。

ガバペンチンは、ヒトの二次性全般化を伴う、あるいは伴わない焦点性発作の追加治療薬およびヘルペス後神経痛の治療薬として1993年よりヨーロッパおよびUS食品医薬品局 (FDA) にて認可されている [9]。その正確な作用機序は不明であるが、その抗けいれん作用の多くは、電位依存性カルシウムチャンネルの特異的調節蛋白への結合により、興奮性神経伝達物質の放出減少をもたらすものと考えられている [112]。ヒトでは、ガバペンチンは腎臓にて完全に排泄される。犬では部分的肝代謝の後に腎排泄が生じる。消失半減期は3-4hである。

Pregalin プレガバリン

犬におけるプレガバリンの使用に関するデータは限られている。Dewey et al. (2009)の研究では、9頭の犬でPBおよびKBrへの追加薬として経口プレガバリンの有効性が評価された [27]。Charalambous et al. (2014) [17]は、この研究のバイアスのリスクを概して中程度～高度であると評価した。したがって、追加AEDとしてのプレガバリンの使用を推奨する十分なエビデンスは現在のところ存在しない [17]。もし用いる場合、犬での推奨される経口投与量は3-4 mg/kg BID-TIDである。Dewey et al. (2009)の研究にて最も一般的であった副作用 (Table 2) には、鎮静、運動失調および虚弱が含まれ、これらを最小限にするため、治療は2 mg/kgを1日2-3回から開始し、最終投与量に到達するまで毎週1 mg/kgごと増やして投与する [27]。プレガバリンのクリアランスは腎機能と高く相関するため、腎機能が低下した患者には投与量の低減が必要とされる [5, 9]。

プレガバリンはガバペンチンと構造的に類似するGABA類縁体である。プレガバリンは2004年に成人の末梢神経性疼痛の治療薬及び成人の二次性全般化を伴う、あるいは伴わない焦点性発作の追加治療薬として承認された。プレガバリンはその受容体へのより強力な親和性のため、ガバペンチンよりも有効性が高い [112]。薬物動態研究が犬にて実施され、およそ7hの消失半減期を有すると報告された [103]。ヒトにおいて、プレガバリンは血漿蛋白に結合せず、ほぼ未変化の状態腎臓から排泄される [9]。プレガバリンは肝臓代謝を受けずに、チトクロームP450系といった肝酵素を誘導または抑制しない [5]。ヒトにおいて臨床的に意義のある薬物動態的相互作用は現在のところ認められていない。ヒトで報告されている最も一般的な副作用は用量依存性であり、めまい、傾眠および運動失調が含まれる [9]。

Discontinuation of AEDs AEDsの断薬

AED断薬の2つの主な理由は、発作の寛解あるいは

生命を脅かす副作用である。一般的に、特発性てんかんの治療には生涯にわたる AED の服用が含まれる。しかし、寛解も犬で報告されている。寛解率は、病院の患者集団の 15–30% であると記載されている [6,7,47,49]。Packer et al. (2014) の研究では、14% の犬が PB にて寛解した [84]。≥50% 以上の発作頻度減少を評価項目として用いた場合、成功率は顕著に上昇し、64.5% の犬がこの発作減少レベルに達成した。いくつかの因子が寛解達成率の上昇に関連していた：メス、避妊／去勢、群発発作の経験がないこと、そして発作発症年齢が高い。この 4 つの因子は ≥50% の発作頻度の減少達成率の上昇にも関連していた [84]。寛解あるいは ≥50% の発作頻度減少に至らなそうな犬種は、ボーダー・コリー（それぞれ、0% と 40%）、ジャーマン・シェパード（それぞれ、11% と 35%）、そしてスタッフォードシャー・ブル・テリア（それぞれ、0% と 57%）である [84]。Hülsmeier et al. (2010) の研究では、疾患の重症度に関係なく、ボーダー・コリーの寛解率は 18% であった [49]。AED の投与量の段階的漸減の決定はケース・バイ・ケースに行われるべきではあるが、少なくとも 1–2 年間の seizure free（発作なし）が勧められる。長期の発作寛解（一般的には 2 年以上）を呈するヒトでは、AED 療法終結の決定は、リスクと有益性を相対的に考慮して個人ごとに行われる。Seizure free のままでいられる見込みの高い患者は、構造的脳病変を持たず、てんかんの罹患期間が短く、薬物療法開始前の発作が少なく、そして AED 単剤療法を受けている者である [81,109]。しかしながら、犬では発作の再燃の危険因子に関する情報がほとんどなく、そのためペット・オーナーは AED 漸減中や休薬後、いつでも発作が再発する可能性があるということを認識しなければならない。離脱発作 withdrawal seizures またはてんかん重積状態を避けるために、1 ヶ月ごとに 20% 以下の投与量の減少が勧められる。

生命を脅かす副作用を呈した症例では、24h 監視下で AED 投与を即座に中止することが必要である。これらの症例では、代替となる AED の負荷投与を迅速に開始し、血清 PB 濃度が減少する前に代替の AED を目標とする血清濃度に到達させるべきである。KBr（KBr の節を参照）あるいはレベチラセタム（レベチラセタムの節を参照）の負荷投与が可能である。もし肝機能が正常であるなら、推奨される経口開始投与量でのイメピトインまたはゾニサミドの開始が別の代替法となり得る。

Pet owner education オーナー教育

てんかんのペットの管理を成功へと導くためには、オーナーに以下のことを徹底的に教育する必要がある [23,32,91]：

— 彼らのペットの疾患と彼らの日々の生活への影響（例えば、犬を 1 人にさせておくことについて、

旅行で犬をペットホテルに残す場合にすべきこと、および行動学的併存症 behavioral comorbidities の恐れ、などについての検討)

— AED 療法の必要性和、それはしばしば生涯続くことへの理解

— AED 療法の目的

— AEDs を規則正しく投与することの重要性

— 投与量調整は獣医師に相談した後にのみ行うべきだという事実

— AED 療法の潜在的副作用

— 詳細な発作日記をつけることの重要性

— 適切なタイミングでの血液学/血清血液化学検査の実施と AED 血中濃度のモニターのための定期健診を行うことの重要性

— 適切な発作コントロールを達成するための治療調整の必要性

— てんかん重積状態と群発発作が発生する可能性と、自宅での AED の追加投与について

— 係る費用

— 他の AEDs や非 AEDs を併用した場合に薬物相互作用が発生するかもしれないという事実

— 突然の服用中断が有害となり得ることの理解

— 食事（例えば、塩分含有）、下痢や嘔吐が AEDs の吸収に影響するという事実。食事を一定のものに維持するか、あるいは徐々に変更する、胃腸徴候が出現した場合は獣医師の助言を求めることが勧められる。

略語

AED：抗てんかん薬；PB：フェノバルビタール；KBr：臭化カリウム；Br：臭化物；IM：筋肉内投与；IV：静脈内投与；PO：経口投与；SC：皮下投与；SID：1 日 1 回；BID：1 日 2 回；TID：1 日 3 回；QID：1 日 4 回

利益相反

省略

著者の役割

SFMB を部会長、LDR を副部会長とした治療に関する作業部会（LDR, SFMB, KM, JP, SVM, AT）が校正され、LDR, KM, JP, SVM, AT および HAV の援助の下、SFMB がコンセンサス論文の初稿を執筆した。全ての著者が査読し、最終原稿を承諾した。

著者情報

犬てんかんの薬物療法作業部会の副部会長：Luisa De Risio

IVETF 会長：Holger A. Volk

謝辞

著者らは全てのてんかんペットのオーナーとコンセンサス・ステイメントを作成するグループに共感してくれた獣医仲間感謝する。著者らはまたRoyal Veterinary College の good research practice (Authorisation Number – CCS_ 01027)に従って論文評価を行ってくれたresearch officeにも感謝の意を表す。本研究はいかなる組織や交付金からも資金援助を受けていない。

著者所属

省略

投稿：2015年6月4日，受理：2015年6月29日

Online上の公開：2015年8月28日

参考文献

1. Adusumalli VE, Gilchrist JR, Wichmann JK, Kucharczyk N, Sofia RD. Pharmacokinetics of felbamate in pediatric and adult beagle dogs. *Epilepsia*. 1992;33:955–60.
2. Al-Tahan F, Frey HH. Absorption kinetics and bioavailability of phenobarbital after oral administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 1985;8:205–7.
3. Alves L, Hülsmeier V, Jaggy A, Fischer A, Leeb T, Drögemüller M. Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. *J Vet Intern Med*. 2011;25:484–9.
4. Baird-Heinz HE, Van Schoick AL, Pelsor FR, Ranivand L, Hungerford LL. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240:705–15.
5. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45.
6. Berendt M, Gredal H, Ersbøll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2007;21:754–9.
7. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med*. 2002;16:262–8.
8. Bialer M, Dose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:763–80. Review.
9. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. *Clin Pharmacokinet*. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. 2010;49:661–9.
10. Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240:1073–83.
11. Boothe DM, Perkins J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31:544–53.
12. Bourgeois BF. Felbamate. *Semin Pediatr Neurol*. 1997;4:3–8.
13. Bunch SE, Castleman WL, Hornbuckle WE, Tennant BC. Hepatic cirrhosis associated with long-term anticonvulsant drug therapy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1982;181:357–62.
14. Cahan LD, Engel Jr J. Surgery for epilepsy: a review. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:551–60.
15. Caldwell GW, Wu WN, Masucci JA, McKown LA, Gauthier D, Jones WJ, et al. Metabolism and excretion of the antiepileptic/antimigraine drug, Topiramate in animals and humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2005;30:151–64.
16. Chadwick DW. The treatment of the first seizure: the benefits. *Epilepsia*. 2008;49:26–8.
17. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BMC Vet Res*. 2014;10:257.
18. Chung JY, Hwang CY, Chae JS, Ahn JO, Kim TH, Seo KW, et al. Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *N Z Vet J*. 2012;60:357–9.
19. Contin M1, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 2004;26:375–9.
20. Cook AK, Allen AK, Espinosa D, Barr J. Renal tubular acidosis associated with zonisamide therapy in a dog. *J Vet Intern Med*. 2011;25:1454–7.
21. Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med*. 2003;17:463–72.
22. Dayrell-Hart B, Steinberg SA, VanWinkle TJ, Farnbach GC. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985–1989). *J Am Vet Med Assoc*. 1991;199:1060–6.
23. De Risio L. Chapter 12–20. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy. Diagnosis and Management*. 2014. p. 347–475.
24. De Risio L, Freeman J, Shea A. Proceedings of the 27th Symposium of the European College of Veterinary Neurology, Madrid, 18–20 September 2014, and Journal of Veterinary Internal Medicine 2015; Prevalence and clinical characteristics of idiopathic epilepsy in the Italian Spinone in the UK.
25. Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2006;36:1107–27.

26. Dewey CW, Barone G, Smith K, Kortz GD. Alternative anticonvulsant drugs for dogs with seizure disorders. *Vet Med*. 2004;99:786–93.
27. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, Badgley BL, Ducoté JM, Silver GM, et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. 2009;235:1442–9.
28. Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, et al. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40:285–91.
29. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999;52:1338–44.
30. European Medicines agency
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002543/vet_med_000268.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002543/WC500140840.pdf
31. Farnbach GC. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. 1984;184:1117–20.
32. Fischer A, Jurina K, Potschka H, Rentmeister K, Tipold A, Volk HA, et al. Hoofdstuk 4: Therapie. In: Enke Verlag, Stuttgart, editor. *Idiopathische epilepsie bij de hond*. 2013. p. 69–115.
33. Forrester SD, Wilcke JR, Jacobson JD, Dyer KR. Effects of a 44-day administration of phenobarbital on disposition of clorazepate in dogs. *Am J Vet Res*. 1993;54:1136–8.
34. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*. 2005;46:561–7.
35. Frey HH. Use of anticonvulsants in small animals. *Vet Rec*. 1986;118:484–6.
36. Frey HH, Göbel W, Löscher W. Pharmacokinetics of primidone and its active metabolites in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1979;242:14–30.
37. Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia*. 2000;41:61–5.
38. Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J*. 2000;41:555–8.
39. Gaskill CL, Miller LM, Mattoon JS, Hoffmann WE, Burton SA, Gelens HC, et al. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol*. 2005;42:147–60.
40. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer KJ, Mueller PB. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med*. 2000;14:277–81.
41. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer KJ, Mueller PB. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med*. 2000;14:277–81.
42. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094–120.
43. Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy. *Epilepsy*. 2013;19:568.
44. Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J*. 2005;83:602–8.
45. Gulløv CH, Toft N, Berendt M. A Longitudinal Study of Survival in Belgian Shepherds with Genetic Epilepsy. *J Vet Int Med*. 2012;26:1115–20.
46. Hess RS, Kass PH, Shofer FS, Van Winkle TJ, Washabau RJ. Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999;214:46–51.
47. Heynold Y, Faissler D, Steffen F, Jaggy A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract*. 1997;38:7–14.
48. Hojo T, Ohno R, Shimoda M, Kokue E. Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2002;25:121–7.
49. Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*. 2010;24:171–8.
50. Hussein G, Troupin AS, Montouris G. Gabapentin interaction with felbamate. *Neurology*. 1996;47:1106.
51. Jacobs G, Calvert C, Kaufman A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212:681–4.
52. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 2005;128:395–404.
53. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1997;38:18–23.
54. Jull P, Risio LD, Horton C, Volk HA. Effect of prolonged status epilepticus as a result of

- intoxication on epileptogenesis in a UK canine population. *Vet Rec.* 2011;169:361.
55. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia.* 1997;38:1265–9.
 56. Khoutorsky A, Bruchim Y. Transient leucopenia, thrombocytopenia and anaemia associated with severe acute phenobarbital intoxication in a dog. *J Small Anim Pract.* 2008;49:367–9.
 57. Kiviranta AM, Laitinen-Vapaavuori O, Hielm-Björkman A, Jokinen T. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy. *J Small Anim Pract.* 2013;54:512–20.
 58. Kube SA, Vernau KM, LeCouteur RA. Dyskinesia associated with oral phenobarbital administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1238–40.
 59. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314–9.
 60. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA.* 2004;291:605–14.
 61. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure.* 2004;13:5–9.
 62. Levitski RE, Trepanier öA. . Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentrations in dogs with epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 2000;15(217):200–4.
 63. Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia.* 2004;45:1228–39.
 64. Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia.* 2004;45:1228–39.
 65. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs.* 2007;67:2231–56.
 66. March PA, Hillier A, Weisbrode SE, Mattoon JS, Johnson SE, DiBartola SP, et al. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995-2002). *J Vet Intern Med.* 2004;18:65–74.
 67. March PA, Podell M, Sams RA. Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25:425–32.
 68. Martinez SE, Bowen KA, Remsberg CM, Takemoto JK, Wright HM, Chen-Allen AV, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of lacosamide in canine serum using ultraviolet detection: application to pre-clinical pharmacokinetics in dogs. *Biomed Chromatogr.* 2012;26:606–9.
 69. Miller ML, Center SA, Randolph JF, Lepherd ML, Cautela MA, Dewey CW. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2011;25:1156–60.
 70. Monteiro R, Anderson TJ, Innocent G, Evans NP, Penderis J. Variations in serum concentration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. *Vet Rec.* 2009;165:556–8.
 71. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Topiramate YTC/ YTCE Study Group. *Epilepsia.* 2000;41:77–81.
 72. Moore SA, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34:31–4.
 73. Moore SA, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34:31–4.
 74. Morton DJ, Honhold N. Effectiveness of a therapeutic drug monitoring service as an aid to the control of canine seizures. *Vet Rec.* 1988;9(122):346–9.
 75. Müller PB, Taboada J, Hosgood G, Partington BP, VanSteenhouse JL, Taylor HW, et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med.* 2000;14:165–71.
 76. Muñana KR. Update: seizure management in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43:1127–47.
 77. Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Bergman Jr RL, Mealey KL. Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in Collies with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1358–64.
 78. Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Effect of chronic administration of phenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2015. In press.
 79. Muñana KR, Thomas WB, Inzana KD, Nettifee-Osborne JA, McLucas KJ, Olby NJ, et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Intern Med.* 2012;26:341–8.
 80. Nichols ES, Trepanier LA, Linn K. Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208:231–3.
 81. O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin.* 2001;19:289–311.
 82. Orito K, Saito M, Fukunaga K, Matsuo E, Takikawa S, Muto M, et al. Pharmacokinetics of zonisamide and

- drug interaction with phenobarbital in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:259–64.
83. Packer RMA, Nye G, Porter SE, Vok HA. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Vet Res.* 2015. In press.
84. Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One.* 2014;25:9.
85. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707–24.
86. Patterson EE, Goel V, Cloyd JC, O'Brien TD, Fisher JE, Dunn AW, et al. Intramuscular, intravenous and oral levetiracetam in dogs: safety and pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:253–8.
87. Pedersoli WM, Wike JS, Ravis WR. Pharmacokinetics of single doses of phenobarbital given intravenously and orally to dogs. *Am J Vet Res.* 1987;48:679–83.
88. Pellock JM, Faught E, Leppik IE, Shinnar S, Zupanc ML. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res.* 2006;71:89–101.
89. Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A, et al. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2006;59:881–4.
90. Podell M. Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13:185–92.
91. Podell M. Chapter 7. In: Platt S, Olby N, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology.* 3rd ed. 2010. p. 97–112.
92. Podell M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Top Companion Anim Med.* 2013;28:59–66.
93. Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 1993;7:318–27.
94. Potschka H, Fischer A, Löscher W, Patterson EE, Bhatti SFM, Berendt M, De Risio L, Farquhar RG, Long S, Mandigers PJJ, Matiassek K, Muñana K, Pakozdy A, Penderis J, Platt S, Podell M, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA21. International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Proposal: Outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res;* 2015.
95. Radulovic LL, Türrck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:441–8.
96. Ravis WR, Nachreiner RF, Pedersoli WM, Houghton NS. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administration. *Am J Vet Res.* 1984;45:1283–6.
97. Ravis WR, Pedersoli WM, Wike JS. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. *Am J Vet Res.* 1989;50:1343–7.
98. Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J.* 2006;172:86–95.
99. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr.* 2008;8:127–30.
100. Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract.* 2001;42:403–8.
101. Rundfeldt C, Gasparic A, Wlaź P. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2014;37:421–34.
102. Rundfeldt C, Löscher W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2014;28:29–43.
103. Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2009;36:574–80.
104. Schwartz M, Muñana KR, Olby NJ. Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci.* 2011;73:1505–8.
105. Schwartz-Porsche D, Löscher W, Frey HH. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther.* 1985;8:113–9.
106. Scola N, Kaczmarczyk J, Möllenhoff K. Infantile bromoderma due to antiepileptic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:131–2.
107. Shaik IH, Mehvar R. Cytochrome P450 induction by phenobarbital exacerbates warm hepatic ischemia-reperfusion injury in rat livers. *Free Radic Res.* 2010;44:441–53.
108. Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist.* 2009;15:122–31.
109. Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist.* 2009;15:122–31.
110. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia.* 1996;37:18–S22.
111. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:208–12.
112. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:108–13.
113. Speciale J, Dayrell-Hart B, Steinberg SA. Clinical evaluation of c-vinyl-c-aminobutyric acid for control

- of epilepsy in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1991;198:995–1000.
114. Steinberg MFD. Levetiracetam therapy for long-term idiopathic epileptic dogs. J Vet Intern Med. 2004;18:410.
 115. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. Neurologic Clinics. 2009;27:967–92.
 116. Streeter AJ, Stahle PL, Holland ML, Pritchard JF, Takacs AR. Pharmacokinetics and bioavailability of topiramate in the beagle dog. Drug Metab Dispos. 1995;23:90–3.
 117. Sutula TP, Hagen J, Pitkänen A. Do epileptic seizures damage the brain? Curr Opin Neurol. 2003;16:189–95.
 118. Taverna M, Nguyet TT, Valentin C, Level O, Merry T, Kolbe HV, et al. A multi-mode chromatographic method for the comparison of the N-glycosylation of a recombinant HIV envelope glycoprotein (gp160s-MN/LAI) purified by two different processes. J Biotechnol. 1999;68:37–48.
 119. Thomas WB. Seizures and narcolepsy. In: Dewey CW, editor. A practical guide to canine and feline neurology. Ames (IA): Iowa State Press (Blackwell Publishing); 2003. p. 193–212.
 120. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010;40:161–79.
 121. Thurman GD, McFadyen ML, Miller R. The pharmacokinetics of phenobarbitone in fasting and non-fasting dogs. J S Afr Vet Assoc. 1990;61:86–9.
 122. Tipold A, Keefe TJ, Löscher W, Rundfeldt C, de Vries F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2015;38:160–8.
 123. Trepanier LA. Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. J Am Vet Med Assoc. 1995;207:163–6.
 124. Trepanier LA, Babish JG. Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs. Res Vet Sci. 1995;58:252–5.
 125. Trepanier LA, Babish JG. Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. Res Vet Sci. 1995;58:248–51.
 126. Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). J Am Vet Med Assoc. 1998;213:1449–53.
 127. Volk HA, Matiassek LA, Luján Feliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. Vet J. 2008;176:310–9.
 128. von Klopmann T, Boettcher IC, Rotermund A, Rohn K, Tipold A. Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs. J Vet Intern Med. 2006;20:516–22.
 129. von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. J Small Anim Pract. 2007;48:134–8.
 130. Wagner SO, Sams RA, Podell M. Chronic phenobarbital therapy reduces plasma benzodiazepine concentrations after intravenous and rectal administration of diazepam in the dog. J Vet Pharmacol Ther. 1998;21:335–41.
 131. Weiss KL, Schroeder CE, Kastin SJ, Gibson JP, Yarrington JT, Heydorn WE, et al. MRI monitoring of vigabatrin-induced intramyelinic edema in dogs. Neurology. 1994;44:1944–9.
 132. Weissl J, Hülsmeier V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyöstiä K, et al. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. J Vet Intern Med. 2012;26:116–25.
 133. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. Epilepsia. 1999;40.
 134. White HS, Harmsworth WL, Sofia RD, Wolf HH. Felbamate modulates the strychnine-insensitive glycine receptor. Epilepsy Res. 1995;20:41–8.
 135. Wilensky AJ, Friel PN, Levy RH, Comfort CP, Kaluzny SP. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol. 1982;23:87–92.
 136. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. Drug Saf. 2000;23:35–56.
 137. Wright HM, Chen AV, Martinez SE, Davies NM. Pharmacokinetics of oral rufinamide in dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2012;35:529–33.
 138. Yarrington JT, Gibson JP, Dillberger JE, Hurst G, Lippert B, Sussman NM, et al. Sequential neuropathology of dogs treated with vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. Toxicol Pathol. 1993;21:480–9.
 139. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. Epilepsia. 2000;41.

この翻訳論文は IVETF およびその委員長である Dr. Holger Volk と BMC Veterinary Research の Senior Executive Editor である Dr. Hayley Henderson の許可の元に行われている。本論文の無断転用・転載・複製を禁ずる。本論文を引用する場合は英語の原著（題名も含む）を用いること。
またてんかん用語の日本語訳は可能な限り日本てんかん学会（ILAE 日本支部）が公表する用語に従っている。
IVETF 長谷川 大輔・齋藤 弥代子

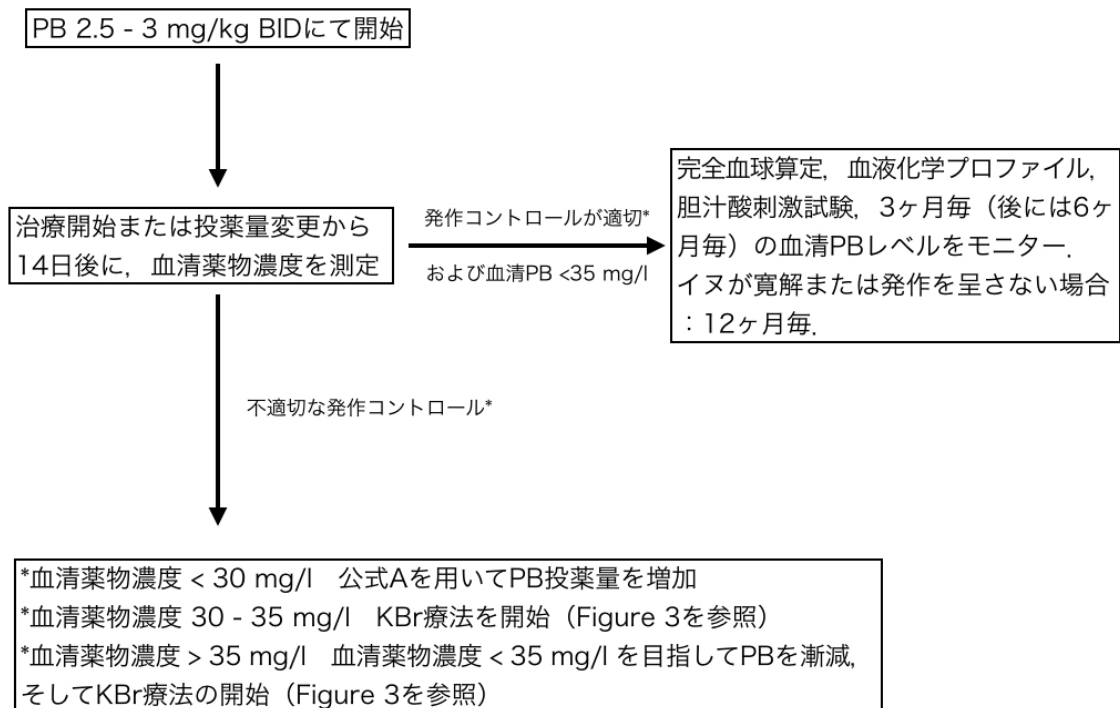


Fig. 1 てんかん発作以外は健常な犬の発作管理における治療方針の決定に関する PB 療法のフロー・ダイアグラム. 著者らは以下に挙げる犬において、PB にて開始することを勧める (PB の適切な使用の後、発作コントロールが不適切であるならば KBr を追加する (Fig. 3)) : 反復性の単発全般てんかん発作を罹患する特発性てんかんの犬; 群発発作あるいはてんかん重積状態を経験している特発性てんかんの犬; 他てんかんのタイプを有する犬. *有効性と認容性に関する適切な (不適切な) 発作コントロールの基準 (コンセンサス提案 : 犬と猫のてんかんにおける治療的介入の予後[94]を参照). 1. 治療の有効性 : a : 完全な治療成功 (すなわち、発作寛解または治療前の最も長い発作間欠期の 3 倍の発作間欠期に延長すること; この発作間欠期は最低でも 3 ヶ月 (理想的には 1 年以上)) ; b : 部分的な治療成功 (すなわち、発作発生に関する情報を含む発作頻度の減少 (たいてい少なくとも 50%以上の減少を薬剤反応性と定義づける)、発作重症度の減弱、または群発発作および/またはてんかん重積状態の頻度減少). 2. 認容できない治療、すなわち AED 中断を必要とする重度な副作用の出現.

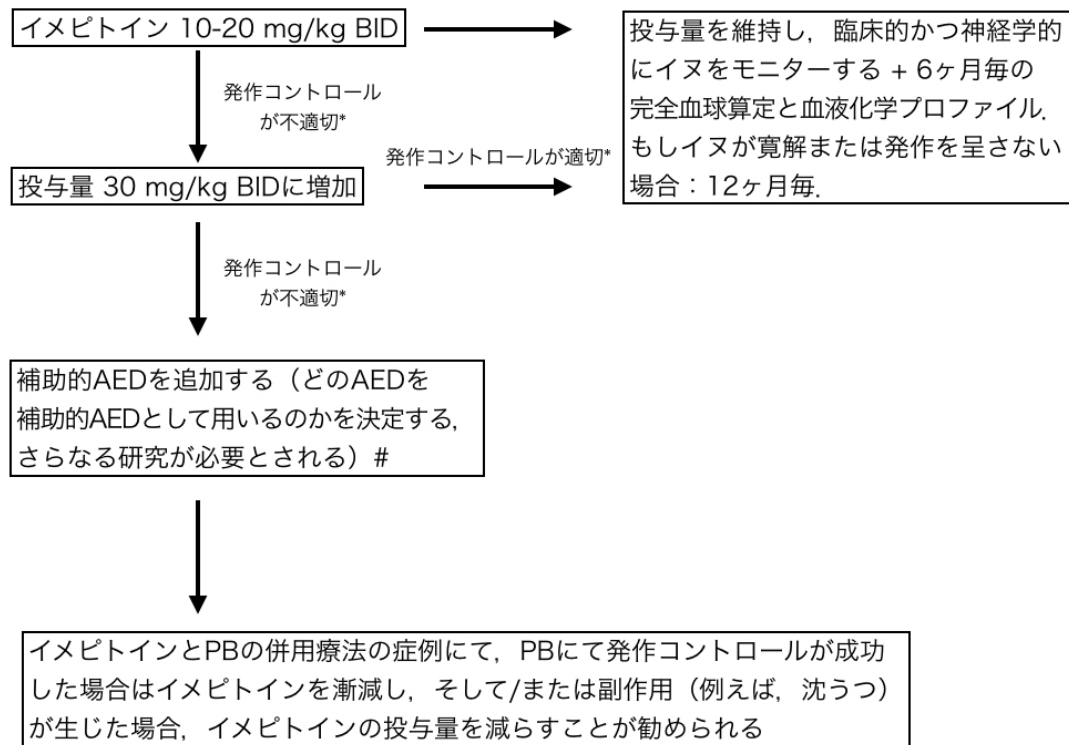


Fig. 2 てんかん発作以外は健常な犬の発作管理における治療方針の決定に関するイメピトイン療法のフロー・ダイアグラム. 著者らは反復性の単発全般てんかん発作に罹患する特発性てんかんの犬において，イメピトインにて開始することを勧める. *有効性と認容性に関する適切な（不適切な）発作コントロールの基準（コンセンサス提案：犬と猫のてんかんにおける治療的介入の予後を参照 [94]）. 1. 治療の有効性：a：完全な治療成功（すなわち，発作寛解または治療前の最も長い発作間欠期の3倍の発作間欠期に延長すること；この発作間欠期は最低でも3ヶ月（理想的には1年以上））；b：部分的な治療成功（すなわち，発作発生に関する情報を含む発作頻度の減少（たいてい少なくとも50%以上の減少を薬剤反応性と定義づける），発作重症度の低下，または群発発作および/またはてんかん重積状態の頻度減少）. 2. 認容できない治療，すなわちAED中断を必要とする重度な副作用の出現. #現在のところ，発作管理が不適切な症例において，どのAEDをイメピトインに追加するべきかに関する利用可能なデータは存在しない. 今現在，現在，著者らはイメピトインが最大量で処方されているものの発作コントロールが不良な犬に対しては，追加AEDとしてPBを推奨する。

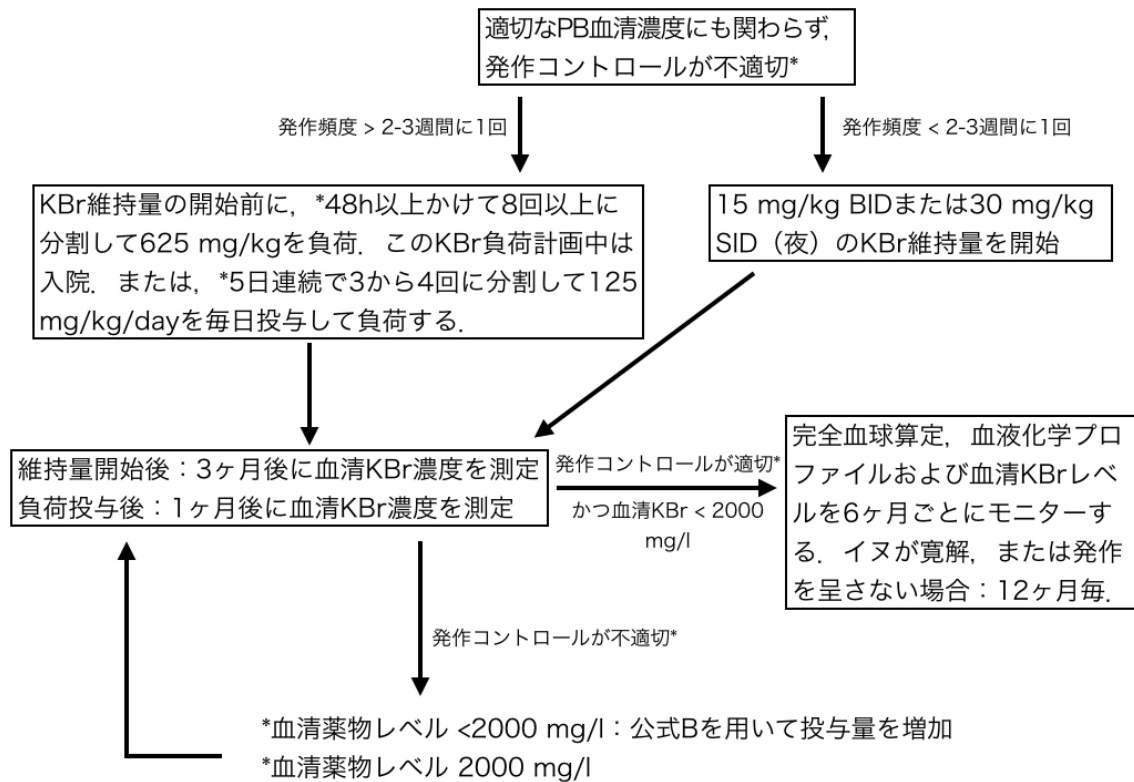


Fig. 3 てんかん発作以外は健常な犬の発作管理における治療方針の決定に関する KBr 療法のフロー・ダイアグラム。*有効性と認容性に関する適切な（不適切な）発作コントロールの基準（コンセンサス・プロポーザル：犬と猫のてんかんにおける治療的介入の予後を参照 [94])。1. 治療の有効性：a：完全な治療成功（すなわち、発作寛解または治療前の最も長い発作間欠期の 3 倍の発作間欠期に延長すること；この発作間欠期は最低でも 3 ヶ月（理想的には 1 年以上））；b：部分的な治療成功（すなわち、発作発生に関する情報を含む発作頻度の減少（たいてい少なくとも 50%以上の減少を薬剤反応性と定義づける）、発作重症度の低下、または群発発作および/またはてんかん重積状態の頻度減少）。2. 認容できない治療、すなわち AED 中断を必要とする重度な副作用の出現。

Table 1 PB, イメピトインおよび KBr にて治療されている犬で認められる最も一般的に報告されている副作用. (灰色で記されるものは稀に報告される, および/または特異体質的な副作用)

AED	犬における副作用
PB	鎮静 運動失調 多食 多飲多尿 肝毒性 血液学的異常 表在性壊死性皮膚炎 膝炎の潜在的リスク ジスキネジアおよび不安症 低アルブミン血症
イメピトイン	多食（しばしば一過性） 運動過多，無関心，多尿，多飲，流涎，傾眠，嘔吐，運動失調，下痢，瞬膜突出，視覚および音への反応性の低下
KBr	鎮静 運動失調および後肢虚弱 多飲/多尿 多食 吐き気，嘔吐，および/または下痢 性格の変化（攻撃性，興奮性，運動過多） 巨大食道 持続的発咳 膝炎のリスクの増加

Table 2 レベチラセタム, ゾニサミド, フェルバメート, トピラマート, ガバペンチン, およびプレガバリンにて治療されている犬で最も一般的に報告されている副作用(灰色で記されるものは, 稀に報告される, および/または特異体質的な副作用)

AED	犬における副作用
レベチラセタム	鎮静
	運動失調
	食欲減退または食欲不振
	嘔吐
	行動の変化
ゾニサミド	鎮静
	運動失調
	嘔吐
	食欲不振
	急性の肝障害/肝腫大 腎尿細管性アシドーシス
フェルバメート	乾性角結膜炎
	血小板減少症
	リンパ球減少症および白血球減少症
トピラマート	鎮静
	運動失調
	体重減少
ガバペンチン	鎮静
	運動失調
プレガバリン	鎮静
	運動失調
	虚弱