

医研第338号


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Formulations of Valproate Alter Valproate Metabolism:  
A Single Oral Dose Kinetic Study

(バルプロ酸の代謝は剤型により変化する: 単回経口投与時の薬物動態学的研究)

氏名 永井五洋 








これらの AUC も有意に低下した ( $P < 0.05$ )。
これに対して、ミトコンドリアの $\beta$ 酸化関
連代謝産物である 2-en, 3-en, 3-OH の濃度
曲線は両剤型でほぼ同一の軌跡を描き、AUC
は剤型の差異による影響を受けなかった。
【考察】
今回の結果より、従来剤投与時の急激な
VPA 濃度上昇の際には、代謝速度の遅い $\beta$ 酸
化による代謝が飽和して、ミクロゾーム代謝
が代償することから、結果的に毒性代謝産物
である 4-en の生成が増加してしまうことが
考えられた。
したがって、VPA 徐放剤は従来剤と比較し
て、VPA 自体の急峻な血中濃度上昇を回避す
ることにより、親薬剤自体の血中動態の安定
化に寄与するとともに、本剤の代謝面におい
ても、毒性代謝産物 4-en の生成を抑制する
ため、薬物・代謝動態学的観点からもより安
全性が高いことが示唆された。

平成21年12月16日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* <b>課程博</b> 論文博	第 338 号	氏名	永井 五洋
論文審査委員	審査日	平成 21 年 12 月 16 日		
	主査教授	石内 勝吾 		
	副査教授	筒井 正人 		
	副査教授	大屋 弘輔 		
(論文題目) Formulations of Valproate Alter Valproate Metabolism: A Single Oral Dose Kinetic Study (バルプロ酸の代謝は剤型により変化する： 単回経口投与時の薬物動態学的研究)				
(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。				
研究の背景と目的 バルプロ酸 (VPA) はてんかんや気分障害の治療に多用される。本剤は一般的に安全に使用されることが多いが、挙児可能年齢の女性においては、稀ながらも重篤な副作用である催奇性の問題が無視できない。VPA の奇形発現は用量依存性に増加し、一過性の血中濃度上昇も催奇性を増強するとされる。また、代謝産物である 2-propyl-pentenoic acid (4-en) は毒性を有し、VPA の催奇性への関与が示唆されている。 近年頻用される VPA 徐放剤は、従来剤とほぼ同等の生物学的利用率を有しながら、最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) の延長および最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) の減少といった薬物動態学的特徴を有する。このような両剤型の差異は、毒性代謝産物である 4-en への移行も含め、VPA の代謝動態に影響する可能性がある。 そこで本研究は、薬物動態の異なる剤型が、単回投与時の VPA 代謝動態に及ぼす影響について検討することを目的とした。				

## 研究内容

健康成人男性 7 名を対象に、VPA 800 mg を、従来剤と徐放剤にて単回投与した。VPA および不飽和代謝産物 (2-en, 3-en, 4-en)、水酸化代謝産物 (3-OH, 4-OH, 5-OH) を GC-MS 法にて投与後 60 時間にわたり濃度測定した。統計解析には Wilcoxon signed-rank test を用いた。

親薬剤である VPA については、徐放剤投与時に  $C_{max}$  は減少し、 $T_{max}$  は延長したが、AUC に差はなかった。

ミクロゾーム酸化過程で生じる代謝産物である 4-en, 4-OH, 5-OH においては、親薬剤の薬物動態に呼応し、徐放剤投与時に  $C_{max}$  の減少および  $T_{max}$  の延長が認められ、これらの AUC も有意に低下した。

対照的に、ミトコンドリアの  $\beta$  酸化関連代謝産物である 2-en, 3-en, 3-OH の濃度曲線は両剤型でほぼ同一の軌跡を描き、AUC は剤型の差異による影響を受けなかった。

## 研究成果の意義と学術的水準

本研究により、VPA 徐放剤は従来剤と比較して、VPA 自体の急峻な血中濃度上昇を回避して血中動態が安定するとともに、毒性代謝産物である 4-en の生成を抑制するため、より安全性が高いことが示唆された。この知見は、一層の安全性が求められる今後の医療に有用な基盤的情報となりうると考えられる。

これまで、VPA の慢性投与においては、高血中濃度時に起こる代謝変動により 4-en の生成が相対的に増加することが報告されていた。本研究は、単回投与時の一過性の高血中濃度であっても、 $\beta$  酸化経路での代謝が飽和して毒性代謝産物 4-en の生成が増加することを初めて明らかにしたものであり、国際的に認められる水準にあると判断された。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。