


論文要旨

論文題目

Effects of a dopamine receptor agonist and atropine sulfate on absorption of valproic acid in rats

( ラットにおけるバルプロ酸吸収に及ぼすドパミン受容体作動薬  
及び硫酸アトロピンの影響 )

氏名 亀谷浩昌 

【目的】バルプロ酸ナトリウム (VPA-Na) は、広範な発作抑制スペクトラムを有する抗てんかん薬である。また、抗コリン薬アトロピン (AT) は消化管運動を抑制するため、他剤の吸収を低下させる可能性がある。一方、塩酸プラミペキソール水和物 (PHH) はドパミン (D) 受容体作動薬であり、高い親和性で D<sub>2</sub> および D<sub>3</sub> 受容体に選択的に結合するパーキンソン病治療薬である。これらを併用した場合、PHH の抗ドパミン作用により消化管運動が低下し、その結果 VPA の薬物動態に影響を与える可能性がある。そこで今回我々は VPA-Na と AT、さらに PHH をラットに併用投与し、血漿中濃度を調べ、VPA 薬物動態への影響を検討した。

【方法】SD 系雄性ラットを薬物併用群、対照群各々 5 匹に分けて以下の相互作用試験を行った。実験 1. AT と VPA-Na をラットに同時経口投与を行った。実験 2. VPA-Na と PHH を同時経口投与した。実験 3. PHH を腹腔内投与後、VPA-Na は経口投与として相互作用試験を行っ

た。実験 4. VPA-Na を静注，PHH は経口投与を行った。各薬剤投与後に経時的にラット尾部から採血し，FPIA 法を用いて血漿中 VPA 濃度を測定した。




【結果及び考察】 VPA-Na の消化管吸収に及ぼす抗コリン作用の影響を確認するために行った実験 1 では，VPA の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) と 0 から 3 時間までの血中濃度曲線下・時間面積 ( $AUC_{0-3}$ ) はコントロール群に比較して各々 51% と 69% に有意に低下した。多くの薬物は小腸から吸収されるが，その場合薬物吸収量は胃内容排出速度に大きな影響を受ける。今回，最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は有意な変化を示さなかったが，VPA の血中濃度推移から AT の抗コリン作用により VPA の消化管通過が遅延し，その結果 VPA 吸収量が減少したことが示唆された。一方 PHH を用いた実験 2 でも，VPA の  $C_{max}$ ， $AUC_{0-3}$  がコントロール群に比較して各々 29%，20% に有意に低下し，実験 1 と同様な結果が得られた。また PHH を

腹腔内投与した実験 3 でも，VPA の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-3}$  は同様に各々 25% に有意に低下し，加えて VPA-Na を静注投与した実験 4 では VPA 濃度は変動せず，この現象は PHH 薬理作用に起因し，しかも VPA の吸収過程で起こったことが示唆された。以上のことから VPA-Na と PHH の併用による VPA の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-3}$  の低下は，PHH の薬理作用により消化管運動が抑制され，その結果消化管での VPA 吸収量が低下した可能性が示唆された。

今回，VPA-Na と PHH との併用において VPA の  $T_{max}$  遅延は観察されなかったが，これは投与した PHH 量が相対的に少ないため， $T_{max}$  の遅延が明確に観察されなかったことが考えられる。また VPA の消化管吸収は従来から提唱されてきた受動拡散だけではなく，VPA がモノカルボン酸トランスポーター (MCTs) の基質であることから，MCTs が関連する可能性もあり，今回の薬物相互作用メカニズム解明には，さらに詳細な研究が必要である。

## 論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 第 号 論文博	氏名	亀谷 浩昌
論文審査委員		平成 21 年 4 月 21 日	
	主査教授	植田 真一郎	 印
	副査教授	藤田 次郎	 印
	副査教授	山本 秀幸	 印
(論文題目)			
Effects of a dopamine receptor agonist and atropine sulfate on absorption of valproic acid in rats			
(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、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
バルプロ酸ナトリウムは、広範な発作抑制スペクトラムを有する抗てんかん薬である。また、硫酸アトロピンは消化管運動を抑制するため、他剤の吸収を低下させる可能性がある。一方、プラミペキソールはドパミン受容体作動薬であり、ドパミン受容体作動薬はパーキンソン病の腎機能低下および高齢患者における第一選択薬である。しかしながらプラミペキソールやアトロピンとバルプロ酸ナトリウムの併用がバルプロ酸の薬物動態に与える影響は未だ不明のままである。本研究はラット用いてバルプロ酸の薬物動態に与えるプラミペキソール及び硫酸アトロピンの影響を明らかにしようとしたものである。			
2. 研究内容			
SD系ラットにバルプロ酸ナトリウムとプラミペキソールもしくは硫酸アトロピンを同時に経口投与し、投与後15分～3時間まで経時的に採血して得られた血漿からバルプロ酸濃度を測定している。本研究では、得られた血漿中濃度と薬物動態学的パラメータを対照群のデータと比較することにより、バルプロ酸ナトリウムとプラミペキソール及び硫酸アトロピン間の薬物相互作用を検討している。			

備考

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

プラミペキソール併用群の血漿中バルプロ酸濃度は、投与後15分～2時間にわたり有意に低下し、最高血漿中濃度が対照群の約30%に、また、AUC値も約20%に有意に減少した。一方、硫酸アトロピン併用群でも血清中VPA濃度は有意に低下し、かつAUC値が有意に減少したことから、両剤間の相互作用の存在が本研究により初めて明らかとなった。

このメカニズムは不明であるが、本研究者らはプラミペキソールの影響は、バルプロ酸ナトリウムとの消化管内での物理化学的な相互作用ではなく、プラミペキソールの坑コリン作用によりバルプロ酸の吸収が減少したことによると推察している。VPAの腸管吸収はpH仮説だけに従うものではなく、輸送担体によるメカニズムも関与している。今後さらなる研究が必要と考えられた。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究者らはラットにバルプロ酸ナトリウムとプラミペキソール及び硫酸アトロピンを同時に経口投与し、血漿中バルプロ酸濃度と薬物動態学的パラメータを比較することにより、両剤間の相互作用を初めて明らかにした。ここで得られた知見は、今後臨床におけるバルプロ酸ナトリウムの応用、とくに坑コリン薬との併用に際して考慮すべき内容を含んでおり、臨床薬理学的側面から寄与するものと考えられた。また、本研究成果は国際的に認められる学術的水準にあると思われた。

以上により、この研究成果は、国際的に認められる水準にあると判断され、学位授与に十分に値するものであると判定した。