

B-7 非徐放性バルプロ酸 1 日 1 回投与の試み

滋賀医科大学 小児科

* 鳴戸敏幸、山野恒一、島田司巳

バルプロ酸 (VPA) の血中濃度は日内変動が大きく、これを小さくするための努力がなされている。しかし、我々の視覚過敏性に関する検討において、日内変動の大きさが必ずしも臨床上の不利益につながらない可能性が示唆され、その点はすでに報告した。そこで今回は、徐放性を持たない従来の VPA を用いて 1 日に 1 回の内服による治療を試みた。

脳波上の光過敏性を示すてんかん患者の他に、VPA が有効と推測され、かつ、発作頻度が高く薬剤の効果判定が比較的容易であり、しかも、いわゆる大発作が少なく治療の緊急度が低い症例を中心に、17 例を対象とした。なお、患者または保護者に対して、一般的な内服法とは異なること等を説明し、積極的同意を得たもののみを対象とした。これらの症例に対して VPA を 1 日に 1 回投与し、内服後 2 時間の血中濃度 $80 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ を目標に増量した。これで無効の場合には同量の VPA を 1 日 2 回に分割して投与し、さらに無効の場合には 2 時間後の血中濃度が同じ値となることを目標に増量した。

これらの症例のうち 15 例においては、非徐放性 VPA の 1 日 1 回内服で発作は完全に抑制された。そのうち 1 例においては、血中濃度が $130 \mu\text{g/ml}$ に達したために、同量を 2 分割して 1 日 2 回内服としたところ発作が再発した。残る 2 例においては 1 日 1 回および 2 回のいずれの内服法でも発作は抑制されなかった。発作が抑制された症例のうちの 3 例において 2～3 回の怠薬で発作が再発したが、規則正しい内服により発作は再度完全に抑制された。

今回の対象は臨床的観点から限定された症例である。しかしながら、少なくともこれらの症例においては、非徐放性製剤の 1 日 1 回内服でも発作抑制効果が劣ることはなかった。従って、頻回内服あるいは徐放性製剤を用いることによって、血中濃度の日内変動における最低値を高くした場合と比較して、VPA の 1 日あたりの総投与量を減じ得る可能性があるものと考えられる。

B-8 徐放性 sodium valproate 製剤 (NIK-240) 400mg 錠 1 日 1 回投与時の血中濃度の検討 — 徐放性顆粒剤投与時の血中濃度との比較 —

北里大学医学部小児科

○白井 宏幸、三浦 寿男、高梨 栄、砂押 渉、細田のぞみ、安保 賢一、安保 純子、片桐 智也、武井 研二

〔目的〕：小児科精神神経外来通院中のてんかん患者を対象に、最近開発された徐放性 sodium valproate (VPA) 製剤 (NIK-240) 400mg 錠を単剤で用い、1 日 1 回投与時の日内の血中濃度の変動を、同一メーカーより市販されている VPA の徐放性顆粒剤 (Selenica-R®) 投与時の血中濃度の変動と比較した。

〔対象ならびに方法〕：対象は、潜因性局在関連性てんかん 8 例、特発性全般てんかん 6 例の計 14 例で、NIK-240 投薬開始時年齢は 5 歳 3 ヶ月～14 歳 9 ヶ月 (平均 9 歳 10 ヶ月) である。NIK-240 400mg 錠 (日研化学) は、他社より市販されている従来の錠剤より高含有量でほぼ同一径 (直径 10.5mm) の徐放性 VPA 製剤であるが、1 日朝 1 回の服用で、1 日量 20mg/kg 以上を目やすに、 30mg/kg を越えない錠数を用いた。12 週の治験期間終了後は、同一量、同一投与方法を継続したまま、投与薬剤を Selenica-R に変更した。血中濃度の測定は、最初 NIK-240 投薬開始 4 週後、次いで投薬開始 12 週後に行い、さらに Selenica-R に変更後 24 週に行った。個々の採血は、血中濃度が日内で最低および最高濃度に近い、朝服薬直前と服薬後 6 時間に行った。

〔結果〕：NIK-240 の投与量は、1 日 1～3 錠、VPA として $15.6 \sim 28.4 \text{ mg/kg}$ ($23.1 \pm 4.2 \text{ mg/kg}$) で、投薬開始 4 週後の朝服薬直前の日内の最低血中濃度は $47.5 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ 、服薬後 6 時間の最高血中濃度は $91.2 \pm 24.5 \mu\text{g/ml}$ 、投薬開始 12 週ではそれぞれ $44.7 \pm 12.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $96.8 \pm 25.9 \mu\text{g/ml}$ であった。投薬開始 4 週後の最高/最低血中濃度比は $1.45 \sim 3.13$ (2.00 ± 0.52)、投薬開始 12 週後の同比は $1.59 \sim 3.46$ (2.22 ± 0.50) であった。この血中濃度の日内変動は、Selenica-R 服用時の日内の最低血中濃度 $42.9 \pm 16.3 \mu\text{g/ml}$ 、最高血中濃度 $97.7 \pm 19.4 \mu\text{g/ml}$ 、最高/最低血中濃度比 $1.58 \sim 4.72$ (2.48 ± 0.80) とほぼ同等であった。

〔結論〕：NIK-240 400mg 錠を用いれば、1 日 1 回の投与でも、血中濃度を一般に提唱されている治療濃度域 $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に維持することが可能で、この際血中濃度の日内変動は臨床上許容範囲内にある。さらに、小児で 1 回の投与数が 1～3 錠で済む利点がある。