

B-9 バルプロ酸徐放剤の薬物動態に関する検討

岡山大学小児神経科¹⁾、同薬剤部²⁾、岡山県立大学³⁾○山磨康子^{1) 3)}、吉永治美¹⁾、岡鎮次¹⁾、大田原俊輔¹⁾
山下章一²⁾、古野勝志²⁾、五味田裕²⁾

バルプロ酸の半減期が短い欠点を補う目的で、徐放製剤が開発され、錠剤、顆粒剤が既に市販され、開発中の錠剤もある。それらの使用にあたっては各徐放剤間の臨床効果、薬理学的同等性(互換性)が問題となる。そこで、各種バルプロ酸製剤服薬中で同意のえられた3才4ヵ月～28才のてんかん患者48人で、服薬直前から8～9時間後までの継続的血中濃度変化に基づいた薬物動態を検討した。服用剤型別分類は、バルプロ酸速放剤2回/日服用群(D2)延16人、徐放剤のうち市販錠剤の2回/日服用群(DR2)31人、1回/日服用(DR1)24人、市販顆粒剤の2回/日服用(SR2)12人、1回/日服用(SR1)5人、およびNIK240(400mg錠)1回/日服用(NIK)13人であった。

結果：(1) 最高血中濃度(C_{max})の濃度・用量比(L/D比)はD2(平均5.16μg/ml/mg/kg)に比し、DR2(4.22)、SR2(4.47)は低く、DR1(5.06)、SR1(4.53)、NIK(6.03)では一定の傾向を示さなかった。

(2) 最低血中濃度(C_{min})のL/D比はD2(2.96)に比し、DR2(3.36)では高く、SR2(2.86)はで同程度であったが、DR1(2.32)、SR1(2.56)、NIK(2.27)では低かった。

(3) C_{max}/C_{min}はD2(1.91)に比し、DR2(1.42)、SR2(1.57)では小さく、DR1(2.41)、NIK(3.09)は大きかった。

(4) 最高血中濃度到達時間(T_{max})の分布はD2では1時間、DR1で8時間、DR2で6時間にピークがあったが、SR2、SR1、NIKでは3～5時間にT_{max}に達し、徐放効果の乏しいものが多かった。

(5) 30℃、湿度90%に包装を外した薬剤を12～24時間放置すると、NIK、SRでは溶出率が著明に変化したが、DRでは有意の変化がなかった。

以上、速放剤2回/日投与に比し徐放剤2回/日投与ではC_{max}は低下するがC_{min}は上昇し、血中濃度の変動は小さく安定する。1回/日投与ではC_{min}が低下するがC_{max}はほぼ同じである。しかし徐放剤間でかなりの変動がみられ、吸湿性の影響が大きく保管に注意を要すると考えられた。

B-10 バルプロ酸(VPA)の髄液、脳内移行の検討

国立長崎中央病院脳神経外科⁽¹⁾金沢医科大学人類遺伝学研究部門生化学⁽²⁾○白川 靖、馬場啓至、米倉正大、岩永充人、
寺本成美⁽¹⁾
新家敏弘、松本 勇⁽²⁾

(目的) VPAは投与後急速に血中濃度が上昇するため脳外科領域において広く使用されている薬剤であるが、その脳内移行動態については十分に検討されていない。抗けいれん剤の薬理作用は脳内での薬物濃度に依存していると考えられ、血中濃度がその指標として用いられてきた。今回、VPA投与後の血中および髄液中のVPA濃度を経時的に測定するほか脳切除例において脳内濃度についても検討した。(対象) Hunt & Kosnik grade1-3、Fisher group2、3の破裂脳動脈瘤に対し意図的待機手術を行った症例で、いずれも術前管理の目的で持続髄液drainageを必要とした6例を対象とした。患者家族の同意の上、VPAは800mg2X/日の投与量で、12時間間隔で術前まで投与した。髄液および血液の採取はVPA投与前、投与後30分、1、2、4、6、8、12時間目に行ない、その後も7日間服薬前に定期的に採取した。また、術前よりVPAを服薬していた難治性側頭葉てんかん2例において前頭葉切除を行ない、その切除標本より海馬、扁桃核、側頭葉皮質でのVPA脳内濃度についても測定を行なった。(結果および考察) VPA血中濃度は投与後30分から2時間で最大となり28.4-56.6 μg/mlであった。この時点での髄液濃度は血中濃度の2-15%であり、血中濃度の上昇よりやや遅れるが、比較的速やかに髄液内に移行し、7日後には血中、髄液濃度ともに安定した傾向が認められた。2例では血中遊離型VPA濃度についても測定したが、血中濃度の10-15%が遊離型であり、投与後4-6時間後には血中遊離型VPAの濃度と髄液内濃度がほぼ等しい値を示した。脳内VPA濃度は2-5 μg/gであり、比較的均一に脳内に分布していた。今回の結果からはVPAは速やかにかつ均一に脳内に移行しており、VPAの作用期序を見るうえで興味あるものと思われた。