

第19回国際神経精神薬理学会 (19th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress) シンポジウムでの発表

出張先 ワシントン D.C., アメリカ合衆国
 Washington, D.C., U.S.A.

期 間 平成6年6月27日～7月1日
 June 27～July 1, 1994

研究者 弘前大学医学部神経精神医学教室 近藤 毅
 Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of
 Medicine
 Tsuyoshi Kondo

演題

バルプロ酸の催奇性：薬物動態学的側面

Teratogenicity of Valproate : Pharmacokinetic Aspects

平成6年6月27日～7月1日に開催された第19回国際神経精神薬理学会 (19th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress) において、シンポジウム「抗てんかん薬の催奇性：分子のメカニズムと予防 (Teratogenicity of Antiepileptic Drugs : Molecular Mechanisms and Prevention)」が開かれ、シンポジストとして演題「バルプロ酸の催奇性：薬物動態学的側面 (Teratogenicity of Valproate : Pharmacokinetic Aspects)」を発表した。その概要は下記の通りである。

ヒトにおけるバルプロ酸 (VPA) の催奇性についてその機序を薬物動態学および代謝動態学的側面より検討、考察した。

77例のVPA単剤治療妊婦において、奇形発現頻度とVPAの投与量および血中濃度との関連を検討したところ、奇形発現頻度は薬物の投与量あるいは濃度に依存して増加することが

示され、特に、VPAの投与量が1,000 mg/day以上あるいは血中VPA濃度が70 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例では高率な奇形発現をみた。また、これまでのわれわれの報告より、VPA単剤治療群よりもVPAと他の抗てんかん薬の併用群で有意に奇形発現頻度が高いことが示された。よって、VPAの高投与量または高血中濃度、およびVPAと他の抗てんかん薬との併用療法はVPAに関連した奇形発現を促進する危険因子であると考えられる。

VPAの代謝産物の中で催奇性を有すとされる2-propyl-4-pentenoic acid (4-en) について、本代謝産物への代謝移行が上述の危険因子下において促進されることをすでにわれわれは報告している。しかしながら、106例のVPA服用患者において、4-enの血中濃度はVPA自身の血中濃度よりもはるかに低濃度であり (VPA血中濃度の0.04～0.66%)、4-enがVPAの催奇性全体に関わる重要な因子であるとは血中動態学的には考えにくいと推察された。ただし、4-en自身の催奇性に関するヒト胎児の感受性については不明であり、少なくともVPAの催奇性の一部に関与する可能性は否定できないものと考えられる。

近年頻用されるようになったVPAの徐放剤は、従来剤との血中薬物動態学的な比較において、単回投与時の最高血中濃度到達時間の遅延および最高血中濃度の低下が特徴であり、bio-availabilityは従来剤とほぼ同等である。また、われわれが検討したところでは、VPAの徐放剤は従来剤と比較して有意に血中濃度日内変動が少ないことが判明している。さらに、本剤使用により、4-enへの代謝移行が従来剤よりも抑制されることも示されており、VPA徐放剤の使用は薬物動態学的あるいは代謝動態学的側面からもVPA奇形発現を減少させ得る可能性があると考えられる。

以上の諸知見を包括的に検討したところ、VPAによる奇形発現を予防するためには、①投与量は1,000 mg/dayを越えない量に設定する、②70 $\mu\text{g/ml}$ を越えない血中濃度で維持する、③VPAと他の抗てんかん薬との併用をできるだけ避ける、④VPAの投与は1日3~4回に分割するか、VPAの徐放剤を使用することにより、1回投与時の血中濃度の上昇を抑えるようにする、などの具体策が挙げられることを、本シンポジウムで提言した。

最後に本学会へのシンポジストとしての発表に際し、ご援助をいただきました財団法人てんかん治療研究振興財団に感謝の意を表します。

Teratogenicity of Valproate : Pharmacokinetic Aspects

The teratogenicity of valproate has been investigated from pharmacokinetic and metabolic aspects in humans.

In 77 subjects treated with valproate-monotherapy, the incidence of malformation increases dose- or concentration-

dependent manner. Also, our previous reports showed that combinations of valproate and other antiepileptic drugs resulted in high malformation rate compared with valproate monotherapy. Therefore, high serum concentration (high doses) of valproate and VPA polytherapy are regarded as risk factors for increased valproate teratogenicity.

The production of the teratogenic metabolite of valproate, 2-propyl-4-pentenoic acid (4-en), is also increased by these risk factors. However, it is doubtful whether 4-en is an important factor in the total teratogenic activity of valproate since the serum concentration of 4-en is much lower than that of valproate (0.04-0.66% of valproate concentration).

The pharmacokinetics of a slow-release form of valproate (valproate-SR) is characterized by a delayed peak time and a reduced peak concentration without a significant change in bioavailability. The use of valproate-SR also results in a reduced formation of 4-en. Thus, these pharmacokinetic and metabolic alterations may be helpful in reducing the teratogenicity of valproate.

We therefore recommend that high valproate doses ($\geq 1,000$ mg/day), high valproate concentrations (≥ 70 $\mu\text{g/ml}$) and valproate polytherapy should be avoided if at all possible. Dividing the total daily dose into three or four, or the use of valproate-SR is also recommended.