[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
15(3) 188-193 (1989)

健常成人におけるバルプロ酸反復投与時の体内動態

児玉庸夫*¹, 木本裕郎*¹, 安長文隆*¹, 倉成正恵*¹, 都甲雄平*¹,
武山正治*¹, 小池勇一*², 海老原昭夫*², 寺岡 巖*³, 藤井 薫*³
大分医科大学医学部附属病院薬剤部*¹
大分医科大学医学部臨床薬理学*²
大分医科大学医学部精神神経医学*³

Repeated Dose Kinetics of Valproic Acid in Healthy Adults

YASUO KODAMA*¹, HIROO KIMOTO*¹, FUMITAKA YASUNAGA*¹,
MASAE KURANARI*¹, YUHEI TOGO*¹, MASAHARU TAKEYAMA*¹,
YUICHI KOIKE*², AKIO EBIHARA*², IWAO TERAOKA*³, ISAO FUJII*³

Department of Pharmacy, Oita Medical College Hospital*¹

Department of Clinical Pharmacology, Medical College of Oita*²

Department of Neuropsychiatry, Medical College of Oita*³

(Received December 20, 1988)

200mg of valproic acid (VPA) was orally administered to 7 healthy adults at 9 a.m. and 9 p.m. for 5 days. On the 6th day, blood samples were collected at 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 180 and 360 min and the obtained 63 sera were prepared for analysis. There was a significant relationship between VPA dose and total VPA concentration in the serum, the regression curve was $y=0.330x^2+22.051$ ($r=0.469$, $p<0.001$). After the last dose, maximum change of total VPA concentration reached at 60 min and the value was $84.0\pm29.9\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$). Maximum change of unbound VPA fraction reached at 90 min and the value was $26.6\pm33.2\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$). At 360 min, the coefficient of variation of total VPA concentration change was 30.7% and that of unbound VPA fraction change was 191.5%. Protein binding of VPA showed a tendency to depend on its total concentration in the serum.

Keywords—sodium valproate; normal adult; multiple dose; dose-concentration relationship; diurnal fluctuation; unbound fraction

緒 言

バルプロ酸 (VPA) は重要な抗てんかん薬の一つであり、治療域とされている血漿中濃度は、一般に 50~100 $\mu\text{g/ml}$ といわれている¹⁾。しかし、Schobben らは VPA の治療血漿中濃度域の評価について、薬理学的・薬物動態学的な見地からいくつかの問題点を指摘している²⁾。このことは VPA の治療血漿中濃度域の臨床評価がまだ

完全でないことを示しており、その理由の一つとして VPA の投与量と血漿中濃度との間にみられる大きな個体間変動をはじめとして^{1,3-6)}、体内動態に大きな個体差が存在することが挙げられ¹⁾、また、その血漿中濃度には大きな日内変動があることも知られている⁶⁾。

VPA の血漿中濃度の測定においては早朝服用前の採血が最も適しているといわれているが^{7,8)}、Schobben らはこの時期でさえも同一患者における血漿中濃度の日間変動は 20% 以上になると報告している⁹⁾。

我々は健常成人に VPA を 5 日間反復投与し、6 日目の 9 a.m. の投与直前と投与後における経時的な採血に

*1-3 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1506; 1-1506, Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita, 879-56 Japan

より、VPA の投与量と血清中総濃度および非結合形濃度との関係について検討した。また服用後の血清中総濃度および血清中非結合率の、服用前の値に対する変化率と、総濃度の上昇に対する非結合率の上昇の程度についても、あわせて検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

7名の健康成人(男5名,女2名,年齢24~28才)にVPA錠(Depakene® 200mg錠,協和発酵)400mg(200mg×2錠)を,9 a.m.と9 p.m.の1日2回,5日間と6日目9 a.m.に反復投与した。採血は6日目9 a.m.の投与前と,投与後10, 20, 30, 45, 60, 90, 180, 360分の合計9点で行った。サンプル採取後はただちに2500 rpm, 5分間にて遠心分離し,得られた血清63検体を測定試料とした。血清は測定まで-20℃にて凍結保存した。

2. 測定方法

測定は螢光偏光免疫測定法によるAbbott-TDXを用いて行った。また,血清中非結合形薬物濃度測定には遠心型蛋白結合試験器MPS-3(アミコン社製)を用い,血清から限外ろ過液を分離し測定試料とした。

3. 測定値の解析

測定値の解析は非線形最小二乗法に基づくプログラムMULTIを用い,計算は修正Marquardt法を用いて行った。

結 果

1. VPA 投与量と血清中総濃度との関係

VPA の投与量と血清中総濃度との間には非線形性が認められた (Fig. 1 A). VPA の投与量は 7.1 ± 1.1 mg/kg/day (mean $\pm$ S.D. $n=7$) であり, その範囲は 5.8~8.7mg/kg/day であった (Table 1). 総濃度は 15.0~59.7μg/ml の範囲であり, mean $\pm$ S.D. は 39.1 ± 11.2 μg/ml ($n=63$) を示した。回帰式は $y = 0.330x^2 + 22.051$ ($r = 0.469$, $p < 0.001$) の2次曲線を示し有意な相関が認められた。

2. VPA 投与量と血清中非結合形濃度との関係

VPA 投与量と血清中非結合形濃度との間にもまた, 非線形性が認められた (Fig. 1 B). 非結合形濃度は 0.9~5.9μg/ml の範囲であり, mean $\pm$ S.D. は 3.0 ± 1.3 μg/ml ($n=63$) を示した。回帰式は $y = 0.037x^2 + 1.151$ ($r = 0.456$, $p < 0.001$) の2次曲線を示し有意な相関が認められた。

3. 最終投与後の血清中総濃度の変化率

6日目の9 a.m.における投与前の血清中総濃度に対する, 投与後360分までの総濃度変化率の経時的变化を示した (Fig. 2)。最も高い変化率を示したのは投与後60分で, $84.0 \pm 29.9\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$) であり, その範囲は 55.4~134.8%と2倍以上の個体差を示した。投与後360分においても変化率は $37.4 \pm 11.5\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$) で, その範囲は 22.5~54.9%と2倍以上の個体差が観察された。投与10分後の変化率も $23.2 \pm 33.1\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$) で, その範囲は 1.8~101.4%を示し, VPA は absorption lag time がほとんど見られないことが示唆された (Table 1)。各採血時点における変化率の変動係数 (C.V.) は投与後10分で最大値

Fig. 1. Total (A) and Unbound (B) Serum Concentrations on VPA Dose

Fig. 2. The Mean Percentage Change in Post-dose Total VPA Concentration ($\pm$ S.D.) Following a Single Administration of the Usual Dose of VPA

Table 1. The Minutely Percentage Change in Total Serum Concentration Following the Administration of the Usual VPA Dose is Listed for Each Subject

The sex, weight, age, daily dose and the pre-dose total serum concentration is also shown.

Subject number	Sex	Weight (kg)	Age (years)	Daily dose (mg/kg)	Pre-dose total serum concentration (μ g/ml)	Change in total serum VPA concentration(%)									
						Pre-dose	10m	20m	30m	45m	60m	90m	180m	360m	
1	M	61	25	6.6	34.4	0	1.8	39.3	45.3	58.8	57.8	72.4	37.0	29.1	
2	F	46	24	8.7	32.2	0	3.4	13.3	33.2	52.5	69.4	65.6	45.5	39.7	
3	M	61	28	6.6	15.0	0	101.4	161.9	162.3	134.7	134.8	109.9	98.3	54.9	
4	M	64	28	6.3	20.0	0	3.7	16.3	83.1	62.3	80.5	71.9	61.6	39.0	
5	M	69	26	5.8	26.8	0	5.8	48.7	68.8	75.0	66.0	61.7	38.8	22.5	
6	F	46	25	8.7	38.4	0	27.3	42.0	53.5	44.9	55.4	49.9	30.1	25.6	
7	M	57	28	7.0	16.7	0	19.1	160.0	136.2	118.0	124.2	101.9	83.0	50.9	
Mean		58	26	7.1	26.2	0	23.2	68.8	83.2	78.0	84.0	76.2	56.3	37.4	
S.D.		8	2	1.1	8.5	0	33.1	59.5	44.9	32.0	29.9	20.2	23.9	11.5	

(142.7%), 90分で最小値 (26.5%) を示した。投与前の総濃度値が低い被験者3および7は、投与後の変化率が極めて大きな値を示し、投与後360分においても同様の傾向を示した。

4. 最終投与後の血清中非結合率の変化率

投与前の血清中非結合率に対する、投与後360分までの非結合率変化率の経時的变化を示した (Fig. 3)。最も高い変化率を示したのは投与後90分で、 $26.6 \pm 33.2\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$) であり、その範囲は $-4.9 \sim 94.6\%$ と20倍もの個体差を示した。投与後360分においても

変化率は $9.4 \pm 18.0\%$ (mean $\pm$ S.D. $n=7$) で、その範囲は $-18.3 \sim 34.5\%$ と3倍の個体差を示した (Table 2)。各採血時点における変化率のC.V.は投与後10分で最大値 (430.6%)、45分で最小値 (100.4%) を示した。また、総濃度の変化に伴って非結合率も変化しており、VPAと血清蛋白との結合における平衡は、迅速に達成されるものと思われる。

一方、血清中総濃度の変化率は7名ともすべての採血時点で正の値を示したが、非結合率の変化率では、血清中総蛋白、血清中アルブミン、血清中総ビリルビン、血

Fig. 3. The Mean Percentage Change in Post-dose Unbound VPA Fraction ($\pm$ S.D.) Following a Single Administration of the Usual Dose of VPA

Table 2. The Minutely Percentage Change in Unbound Serum Fraction Following the Administration of the Usual VPA Dose is Listed for Each Subject

Subject number	Change in unbound serum VPA fraction (%)								
	Pre-dose	10m	20m	30m	45m	60m	90m	180m	360m
1	0	2.6	13.2	28.9	17.1	17.1	− 3.9	22.4	− 5.3
2	0	19.6	7.1	23.2	33.9	35.7	94.6	44.6	32.1
3	0	− 7.3	− 6.1	−22.0	−13.4	−14.6	− 4.9	−32.9	−18.3
4	0	−16.4	5.5	14.5	67.3	18.2	32.7	10.9	34.5
5	0	−23.4	3.9	14.3	10.4	− 1.3	− 3.9	−24.7	0
6	0	15.6	26.0	1.3	16.9	24.7	32.5	26.0	6.5
7	0	−16.1	23.2	32.1	26.8	28.6	39.3	30.4	16.1
Mean	0	− 3.6	10.4	13.2	22.7	15.5	26.6	11.0	9.4
S.D.	0	15.5	10.5	17.3	22.8	16.3	33.2	26.9	18.0

清中遊離脂肪酸のいずれの濃度も正常範囲にあるにもかかわらず、被験者3がすべての採血点で負の値を示し、総濃度が上昇しても非結合率は必ずしも上昇しないことを示している。

5. 血清中総濃度と血清中非結合率との関係

これまでに VPA の血清中非結合率は、総濃度が上昇するにつれて徐々に増加する傾向を示すとの報告があるが⁹⁻¹²⁾、その関係が線形か非線形かについては明らかでなく、総濃度から非結合形濃度を予測する場合の問題点として挙げられる。我々の結果は非線形性が認められた (Fig. 4)。今回得られた総濃度範囲 (15.0~59.7 μ g/ml) における非結合率は $7.5 \pm 1.3\%$ (mean $\pm$ S.D. n=63)

であり、その範囲は 4.6~10.9% であった。回帰式は $y = 1.063 \times 10^{-3}x^2 + 5.732$ ($r = 0.701$, $p < 0.001$) の 2 次曲線を示し、有意な相関が認められた。

考 察

個体間において VPA の投与量と血漿中濃度との間に弱い相関が存在することが、多くの研究で報告されている^{9,13-16)}。しかし、この関係が線形か非線形かについては、まだ結論がでていない。今回の我々の結果では、総濃度・非結合形濃度のいずれにおいても 2 次曲線で示される非線形性が認められた。VPA 投与量と血漿中総濃度との関係について、Vadja らは線形・非線形いずれの

Fig. 4. Relationship between Total VPA Concentration and % Unbound VPA

関係も報告している^{4,17)}。しかしながら非線形を示すという報告では、曲線が凸状を示し⁴⁾、我々の結果とは異なっている。一方、Klotz らは良好な線形性を報告しているが¹⁸⁾、Minns ら、Bruni らは線形性は弱いことを^{15,16)}、May らは線形性はみられなかったことを報告している¹⁹⁾。これらの異なる結果の理由としては、対象となった被験者、採血時刻、採取試料数がその要因となり、これらに加えて検討した血中濃度範囲にも差が認められていることが考えられる。また Gram らは VPA の高用量投与では、血清中濃度の上昇率は緩徐となり、投与量-血清中濃度曲線は凸状を示すと報告しており²⁰⁾、今回得られた2次曲線が低用量投与による結果であることを考えると、VPA は投与量により体内動態が変化することが示唆される。

最終投与後、各採血時点における総濃度変化率の C.V. は、吸収相においてより大となり、堀らの報告にあるように²¹⁾、VPA の吸収速度の個体差がその主たる原因と思われる。また、総濃度の変化に伴い速やかに非結合率も変化し、結合の平衡は迅速に成立することが示唆された。投与後 360 分においても、総濃度と非結合率の変化率はいずれもかなりの個体間変動を示したが(総濃度: C.V. 30.7%, 非結合率: C.V. 191.5%), 総濃度の変動は時間経過とともに低下する傾向を示した。

VPA の血清中非結合率は総濃度の上昇に伴い非線形的に上昇する傾向を示し、総濃度から非結合率を推定することを難しくしている。また、総濃度の上昇に伴い非結合率が低下する例がみられたことは興味深い。

我々の研究において、総濃度と非結合率のいずれの変化率にも大きな個体間変動がみられた理由としては、第一に吸収率の差異が考えられる、VPA は経口投与後は迅速にしかも完全に吸収されるとみなされているが²²⁾、

十分に検討された報告は現在までのところはみられない²⁰⁾。第二に吸収相における総濃度変化率の個体間変動は消失相に比べ大きな値を示し、吸収速度の差異もその原因と考えられる。一方、VPA ではカルバマゼピンで報告されているような²³⁾ autoinduction は報告されていない²⁴⁾。最後に可能性の最も高い理由としては、総濃度の変化に伴う非結合率の変化によるものが考えられる。VPA の体内からの消失は unbound fraction 依存性を示し^{25,26)}、このため非結合率の変化に伴って VPA の分布および代謝が経時的に変化し、消失速度に大きな個体差が生ずるのではないかと推測される。なおこれに関連して、VPA のクリアランスに diurnal variation がみられるとの Levy ら、Bauer らの報告があり^{27,28)}、個体間変動の理由については、これを含めて検討する必要があると思われる。

引用文献

- 1) P. Loiseau, A. Brachet, P. Henry, *Epilepsia*, **16**, 609 (1975).
- 2) F. Schobben, E. van der Kleijn, T. B. Vree, *Ther. Drug Monitoring*, **2**, 61 (1980).
- 3) P. Loiseau, B. Cenraud, R. H. Levy, R. Akbaraly, A. Brachet-Liermain, M. Guyot, P. L. Morselli, *Clin. Pharmacokinetics*, **7**, 544 (1982).
- 4) F. J. E. Vajda, O. H. Drummer, P. M. Morris, J. J. McNeil, P. F. Bladin, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **5**, 67 (1978).
- 5) K. Wulff, H. Flachs, A. Würtz-Jørgensen, L. Gram, *Epilepsia*, **18**, 149 (1977).
- 6) J. J. Marty, C. J. Kilpatrick, R. F. W. Moulds, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 399 (1982).
- 7) R. Gugler, G. E. von Unruh, *Clin. Pharmacokinetics*, **5**, 67 (1980).

- 8) D. W. Chadwick, *Clin. Pharmacokinetics*, 10, 155 (1985).
- 9) B. J. Wilder, B. J. Karas, "Antiepileptic Drugs", 2nd ed. by D. M. Woodbury, J. K. Penry, C. E. Pippenger, Raven Press, New York, 1982, pp. 591-599.
- 10) R. H. Levy, A. A. Lai, "Antiepileptic Drugs", 2nd ed. by D. M. Woodbury, J. K. Penry, C. E. Pippenger, Raven Press, New York, 1982, pp. 555-565.
- 11) R. Gugler, G. Mueller, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 5, 441 (1978).
- 12) I. H. Patel, R. H. Levy, *Epilepsia*, 20, 85 (1979).
- 13) E. Mesdjian, C. Dravet, J. Roger, "Metabolism of Antiepileptic Drugs", ed. by R. H. Levy, W. H. Pitlick, M. Eichelbaum, J. Meijer, Raven Press, New York, 1984, pp. 115-125.
- 14) D. M. Turnbull, M. D. Rawlins, D. Weightman, D. W. Chadwick, *Ann. Neurol.*, 14, 38 (1983).
- 15) R. A. Minns, J. K. Brown, D. H. R. Blackwood, J. K. McQueen, *Lancet*, 1, 677 (1982).
- 16) J. Bruni, B. J. Wilder, L. J. Willmore, R. J. Perchalski, H. J. Villarreal, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24, 324 (1978).
- 17) F. Vajda, P. Morris, O. Drummer, P. Bladin, "Clinical and Pharmacological Aspects of Sodium Valproate (Epilex) in the Treatment of Epilepsy", ed. by N. J. Legg, MCS Consultants, Turnbridge Wells, 1976, pp. 92-100.
- 18) U. Klotz, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27, 1085 (1977).
- 19) T. May, B. Rambeck, *Ther. Drug Monitoring*, 7, 387 (1985).
- 20) L. Gram, H. Flachs, A. Würtz-Jørgensen, J. Parnas, B. Andersen, *Epilepsia*, 20, 303 (1979).
- 21) 堀了平, 奥村勝彦, 斎藤一文字, 安原真人, 越川富雄, 橋田亨, 奥野武彦, 中川照真, 山岡清, *臨床薬理*, 15, 535 (1984).
- 22) U. Klotz, K. H. Antonin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 21, 736 (1977).
- 23) M. Eichelbaum, K. Ekbom, L. Bertilsson, V. A. Ringberger, A. Rane, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 337 (1975).
- 24) R. Gugler, A. Schell, M. Eichelbaum, W. Fröscher, H.-U.-Schulz, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 12, 125 (1977).
- 25) R. H. Levy, K. M. Koch, *Drugs*, 24, 543 (1982).
- 26) R. H. Levy, *Ther. Drug Monitoring*, 2, 199 (1980).
- 27) R. H. Levy, J. S. Lockard, I. H. Patel, W. C. Congdon, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1154 (1977).
- 28) L. A. Bauer, R. Davis, A. Wilensky, V. Raisys, R. H. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37, 697 (1985).