

琉球大学学術リポジトリ

[総説] パルプロ酸の薬物,代謝動態 :
催奇怪予防の観点から

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): valproate, teratogenicity, polypharmacy, pharmacokinetics, metabolism 作成者: 近藤, 毅, Kondo, Tsuyoshi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016189

バルプロ酸の薬物・代謝動態 — 催奇性予防の観点から —

近藤 毅

琉球大学医学部精神病態医学分野

Pharmacokinetics and metabolism of valproate — In relation to prevention of valproate teratogenicity —

Tsuyoshi Kondo

Department of Neuropsychiatry
University of the Ryukyus Faculty of Medicine, Okinawa, Japan

ABSTRACT

Pharmacokinetics and metabolism of valproate (VPA) has been discussed in relation to the risk and prevention of VPA teratogenicity. Prospective epidemiological studies have shown that high VPA dosages (≥ 1000 mg/day) and high VPA concentrations ($\geq 70 \mu\text{g/ml}$) together with VPA polypharmacy (especially coadministration with enzyme-inducing antiepileptic drugs) are regarded as clinical risk factors for increased VPA teratogenicity. An animal experiment has also shown that high peak concentration after single dosing of VPA during the early stage of pregnancy correlates well with the incidence of neural tube defects. All of these risk factors enhance metabolic conversion from VPA to its toxic metabolite, 2-propyl-4-pentenoic acid (4-en). On the other hand, the use of slow-release formulation of valproate (VPA-SR) results in reduced formation of 4-en as well as decreased diurnal fluctuations in VPA concentrations. These pharmacokinetic and metabolic alterations by using VPA-SR may be helpful in reducing VPA teratogenicity. We therefore recommend that high VPA dosages, high VPA concentrations and VPA polypharmacy should be avoided in epileptic women of childbearing age. Conventional VPA, when used in these subjects, should be replaced with VPA-SR before pregnancy to diminish the risk of VPA teratogenicity. *Ryukyu Med. J.*, 23(3) 71~77, 2004

Key words: valproate, teratogenicity, polypharmacy, pharmacokinetics, metabolism

はじめに

挙児可能な年齢に達した女性のてんかん患者の治療において、最も危惧される問題として出生児の奇形発現の問題がある。その有力な危険因子として、遺伝負因も含めた母体側の背景因子、妊娠中の発作発来および抗てんかん薬治療に由来する薬剤関連因子などが挙げられてきた。

確かに、これまでの前方視的研究を総合すると、奇形発現頻度はてんかん妊婦より出生した児において10.5%、非てんかん妊婦より出生した児においては4.8%と、てんかん妊婦においては奇形発現のリスクが高いことが示されている¹⁾。ただし、てんかん妊婦の中でも、抗てんかん薬を服用しなかった妊婦より出生した児における奇

形発現は5.7%と、一般の妊婦における場合に近似した頻度を示しており、てんかん妊婦における奇形発現には薬剤因子の関与が極めて大きいことが示唆されている¹⁾。このような結果に基づき、実際に妊娠中の抗てんかん薬の種類や投与量の減少を図った追跡調査によると、奇形発現率は13.5%から6.2%にまで減少をみており²⁾、こうした事実も抗てんかん薬自体の催奇性が主要な問題点であることを如実に物語っている。

バルプロ酸 (VPA) は各種てんかんの治療において有用な薬剤であり、近年においては気分障害における情動安定剤としての適応も拡大されたことから、精神科領域の薬物療法において頻用されており、一般的には安全に使用されることが多い。しかしながら、妊娠中の投与

において、奇形発現頻度が他の抗てんかん薬と比較すると相対的に高いことが指摘されており、VPAが単剤投与された場合においては11.1%とプリミドンに引き続いて高い奇形発現率をみている³⁾。このため、妊婦への投与は原則禁忌とされ、治療上の有益性が危険性を上回る場合においてのみ投与すべきであるとされている。

しかしながら、実際の臨床場面においては、原疾患の増悪を避けるためにも、妊娠中も本剤の投与が継続されることが多いのが現状であり、特に投与中断により全身性のけいれん発作が発来する可能性がある場合においては、胎児仮死または流産を招来する危険性の方をむしろ考慮せざるを得ない。したがって、催奇性のリスクを減少させる工夫を図りながら、妊娠中の継続投与を行うことが最も現実的な選択であるといえよう。

本稿では、てんかん治療の中で最も汎用されるVPAを取り上げ、本剤の薬物・代謝動態に関連した形でVPAの催奇性のリスクについての概説を述べるとともに、VPAの催奇性低減に向けた予防的対策についても若干の考察を加えたい。

VPAの催奇性

DiLibertiらはVPAに被曝した児にみられた特有の顔面奇形、四肢末端の異常に対し、fetal valproate syndromeという概念を提唱した⁴⁾。Jager-RomanらはVPAに関連する大奇形が骨格系、中枢神経系、心血管系および泌尿器～生殖器にまたがって起こりうることを指摘し、さらには、頭部・顔面には短頭、前頭突出、浅い眼窩、両眼隔離、低い扁平な鼻橋、低位耳介などの複数の形態異常が生じることを報告した⁵⁾。しかしながら、これらの頭部・顔面の奇形は報告により一様なものではなく、頻度は決して少なくないもののVPAに特有の奇形と確定するには未だ議論の余地を残している。

一方、BjerkedalらはVPAを服用した母親から出生した児に高率に神経管欠損（二分脊椎、無脳症）が発生し、その発現頻度は神経管欠損の児を出生した既往を持つ母親での危険率にほぼ匹敵することを示し、VPAと神経管欠損の発現には強い関連があることを警告した⁶⁾。その発現頻度は一般の妊婦に比較して5-10倍の増加をみるとされており⁷⁾、妊娠第I期にVPAを服用した場合に1.5%の頻度で神経管欠損の奇形が発生するとされている⁸⁾。これらは動物実験によっても証明されており、NauらはVPAを投与したマウスにおいて、投与量依存的に神経管欠損の発生が増加することを示している⁹⁾。

以上より、妊娠中のVPA投与は他の抗てんかん薬と同様に非特異的な形態異常を発生させる可能性があるとともに、特異的かつ重篤な奇形として神経管欠損を発現させる危険性があり、挙児可能な女性に対する投与に関しては常に一定の注意が払われる必要がある薬剤であると考えられる。

催奇性増強の危険因子

1. 高投与量および高血中濃度

VPA単剤を服用中のてんかん妊婦を前方視的に追跡した疫学的研究によると、VPAによる奇形発現はVPA投与量の影響を強く受けることが指摘されている。1日投与量が1000 mg未満の服用においては奇形発現率が3.6%（56例中2例）にとどまるのに対し、1000 mg以上を服用した妊婦においては47.6%（21例中10例）と高頻度に奇形が発生することから、VPAの場合1000 mg/日の投与量を奇形発現リスクの臨界点と考えてよいであろう³⁾。

同様にVPAの血中濃度も奇形発現頻度に大きな影響を与えることが示されている。血中濃度が70 μ g/ml未満の症例においては奇形発現率が6.3%（48例中3例）であるのに対して、70 μ g/ml以上では41.7%（12例中5例）と頻度が増加しており、血中濃度においては70 μ g/mlがVPAによる奇形発生の臨界点であると考えられる³⁾。

したがって、VPAによる奇形発現は投与量や血中濃度などの薬物動態学的なパラメーターに依存して増加し、高投与量（1000mg/日以上）および高血中濃度（70 μ g/ml以上）はVPAの催奇性を増強する重要な危険因子であることを認識する必要がある。

2. 他種抗てんかん薬との併用

前方視的な疫学的研究によるとVPAに他種抗てんかん薬が併用された場合は、VPA単剤治療例と比較して奇形発現頻度が増加することが指摘されている^{10, 11)}。VPA単剤投与例では奇形発現率が11.1%（81例中9例）であるのに対し、他種抗てんかん薬を組み合わせたVPA多剤併用例では27.3%（44例中12例）と2倍以上に奇形発現頻度が増加する³⁾。よって、VPAと他種抗てんかん薬との併用はVPAの催奇性を増強する危険因子であると考えられる。

その中でも、特に、VPAにカルバマゼピンやフェニトインを組み合わせると多剤併用療法が行われた場合において、奇形発現率の増加が著しい³⁾。一般的に、VPAにカルバマゼピンやフェニトインなどの酵素誘導作用を有す抗てんかん薬が併用された場合、VPA自体の血中濃度は低下する¹²⁾。それにもかかわらず、これらの抗てんかん薬の併用によりVPAの催奇性が増強する点については、血中VPA濃度依存性の催奇性増強の観点からはむしろ矛盾する現象であり、VPA自体の薬物動態上の変化からは説明ができない。したがって、VPAとこれらの抗てんかん薬との間で起こる薬物相互作用、特に、VPAの代謝過程における変動が、VPA多剤併用時の催奇性増強の機序に関与する可能性がもっとも考えられよう。その詳細については、VPA代謝と催奇性との関連の章で後述する。

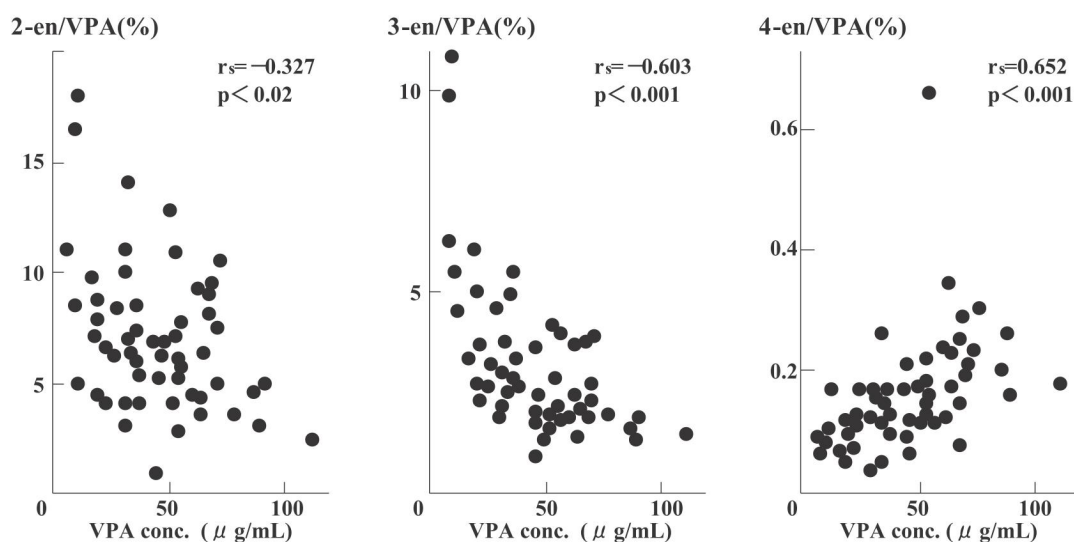


Fig. 1 Relationship between valproate concentrations and metabolites/valproate concentration rates (文献 19) より引用)

3. 急峻な血中VPA濃度の上昇

Nauはマウスを用いた動物実験において、器官形成期に相当する妊娠8日前後に、3種類のVPA投与方法(一定持続投与、反復投与、単回大量投与)を行った¹³⁾。一定持続投与および反復投与においては最高血中濃度が約200 μg/mlになるようにコントロールされ、総投与量を反映するAUCはそれぞれ5972および1369 μg・h/mlであった。一方、単回大量投与では血中濃度ピークが500 μg/ml近くまで達したが、AUCは652 μg・h/mlに過ぎなかった。しかし、このように総投与量および最高血中濃度の全く異なる3種類のVPA投与方法を行ったにもかかわらず、神経管欠損の発現はいずれにおいても同様に10%の頻度を示すという結果となった。

以上の事実より、単回であっても一時的に著しい高血中濃度に暴露を受けることにより、VPAの催奇性は増強するものと考えられ、臨床では急峻に血中VPA濃度の上昇するような投与方法(1回投与量の大きい場合など)もVPAの催奇性増強の危険因子として考慮に入れておくべきであろう。

VPA代謝と催奇性との関連

1. VPA代謝

VPAは比較的単純な化学構造から成る脂肪酸であるが、その代謝経路は複雑で多岐にわたる。主要な代謝経路としてはグルクロン酸抱合と他の脂肪酸の場合と同様にβ酸化を受ける過程がある。体内で生じる多くの代謝産物のほとんどは薬理学的活性を持たないものが多いが、初期の脱水素反応の過程で生じる2-propyl-2-pentenoic acid (2-en)、2-propyl-3-pentenoic acid (3-en)、2-propyl-4-

pentenoic acid (4-en)などの側鎖に二重結合を有す不飽和代謝産物には無視できない薬理学的活性がある¹⁴⁾。

不飽和代謝産物の中でも2-enはミトコンドリアにおけるβ酸化経路の初期代謝産物であり、3-enはisomerizationにより2-enに相互移行する過程が想定されているため¹⁵⁾、これらはβ酸化関連の代謝産物として同様の体内挙動を有すものと考えてよいかもしれない。一方、4-enは肝ミクロゾームにおいてcytochrome P 450 (CYP)により代謝され¹⁶⁾、主なisozymeはCYP 2C9であることが有力視されている^{17,18)}。

2. 毒性代謝産物

不飽和代謝産物の中で、4-enは強い催奇性を有することが知られている¹⁴⁾。動物実験によると4-enの催奇性の強さは親薬剤であるVPAの催奇効果に匹敵し、一方、他の不飽和代謝産物である2-enおよび3-enにはほとんど催奇性が認められないことが報告されている¹⁴⁾。このため、4-enはVPAの催奇性に部分的に関与する可能性を有す毒性代謝産物として捉えられてきた。

明らかな副作用のないVPA服用者において代謝産物の定量を行った報告によると¹⁹⁾、血中VPA濃度が7.8-116.2 μg/mlの範囲において、4-enの血中濃度は3.8-424.3 ng/mlであり、4-enの血中濃度はVPAのそれと比較すると0.04-0.66%を占めるに過ぎず、VPA全体の催奇効果への4-enの関与度は低いことが予想される。しかしながら、これまでのVPA代謝産物の催奇性を扱った報告はすべて動物実験に基づくものであり、妊娠第I期におけるヒト胎児が4-enに対してどの程度の感受性を有すかについては未知数であるといわざるを得ない。このため、少なくともVPAの催奇性に関わる諸因子が、毒性代謝産物である

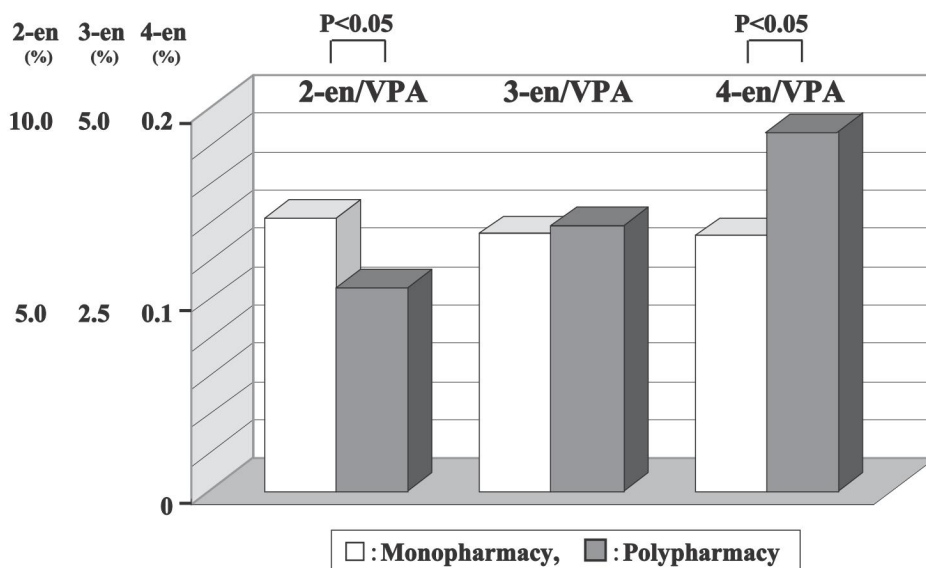


Fig. 2 Metabolites/valproate concentration rates under valproate monopharmacy and polypharmacy (文献 19) より引用)

4-enへの移行も含めたVPAの代謝変動にどのような影響を及ぼすかについて、包括的に検討する必要があるものと考えられる。

3. 催奇性関連因子がVPA代謝に及ぼす影響

1) 血中VPA濃度

VPAの高投与量および高血中濃度は催奇性増強の危険因子の一つであるが³⁾、血中VPA濃度が毒性代謝産物への移行も含めたVPAの代謝にどのような影響を及ぼすかを明らかにする必要がある。

56例のVPA単剤治療例において、血中VPA濃度と不飽和代謝産物への代謝移行比との関連を検討した報告によると、4-en/VPAは血中VPA濃度と強い正の相関を示し、対照的に2-en/VPAおよび3-en/VPAは血中VPA濃度の上昇に伴い減少を示すことが明らかにされた (Fig. 1)¹⁹⁾。すなわち、VPAが高血中濃度域に達すると、2-enおよび3-enなどのβ酸化関連代謝産物への代謝移行が減少し、相対的に毒性代謝産物である4-enへの代謝移行が促進されるという現象が起こることを示している。

上記の結果は、VPAが高血中濃度になるとミトコンドリアにおけるVPAのβ酸化が飽和状態となり、さらにはVPAそのものが自身のβ酸化を抑制してしまう現象を報告したin vitroの研究結果²⁰⁾ともよく一致している。

2) VPA多剤療法

VPAに他種抗てんかん薬が併用された場合、奇形発現頻度が上昇することが知られているが³⁾、多剤併用においては薬物相互作用によりVPAの血中濃度はむしろ低下することが多い¹²⁾。特に、カルバマゼピンやフェニトインとの併用はVPAの催奇性を著明に増強させ³⁾、

これらの酵素誘導作用を有す抗てんかん薬とVPAの間には著明な薬物相互作用が起こることが知られている¹²⁾。このため、他種抗てんかん薬併用時のVPAの催奇性増強に関しては、VPA自体よりも多剤併用によるVPAの代謝変動が関与する可能性が示唆される。

34例のVPA単剤治療例と酵素誘導作用を有す他種抗てんかん薬が併用された34例のVPA多剤併用者との間で、不飽和代謝産物への代謝移行比の差異を検討した報告によると、VPA多剤併用群では4-en/VPAが増加し、2-en/VPAが減少するという結果が得られている (Fig. 2)¹⁹⁾。すなわち、多剤併用によりβ酸化関連代謝産物への代謝移行が減少し、毒性代謝産物である4-enへの代謝移行が促進される点に関しては、前述した高血中濃度時のVPAの代謝変動パターンと酷似したものであるといえよう。

VPAから4-enに至る代謝にはチトクロームP 450代謝酵素が関与するとされているため¹⁶⁻¹⁸⁾、多くの酵素誘導作用を有す抗てんかん薬の併用により、VPAから4-enに至る代謝が促進され、毒性代謝産物の生成が増加するという機序が考えられよう。

3) 従来剤と徐放剤の差異

VPA製剤の徐放化により、現在では従来剤のVPAよりも徐放剤が使用されることが多くなってきた。VPA徐放剤の薬物動態学的特徴は、従来剤と比較して吸収が緩徐に行われるために、最高血中濃度に達する時間が大幅に延長し、かつ、ピーク時の血中濃度が抑制されることにある²¹⁾。しかしながら、生物学的利用率は従来剤とほぼ同等であり、同一投与量においても血中濃度の日内変動が少なく、従来剤よりも薬物動態学的に安定した製剤であるといえよう。

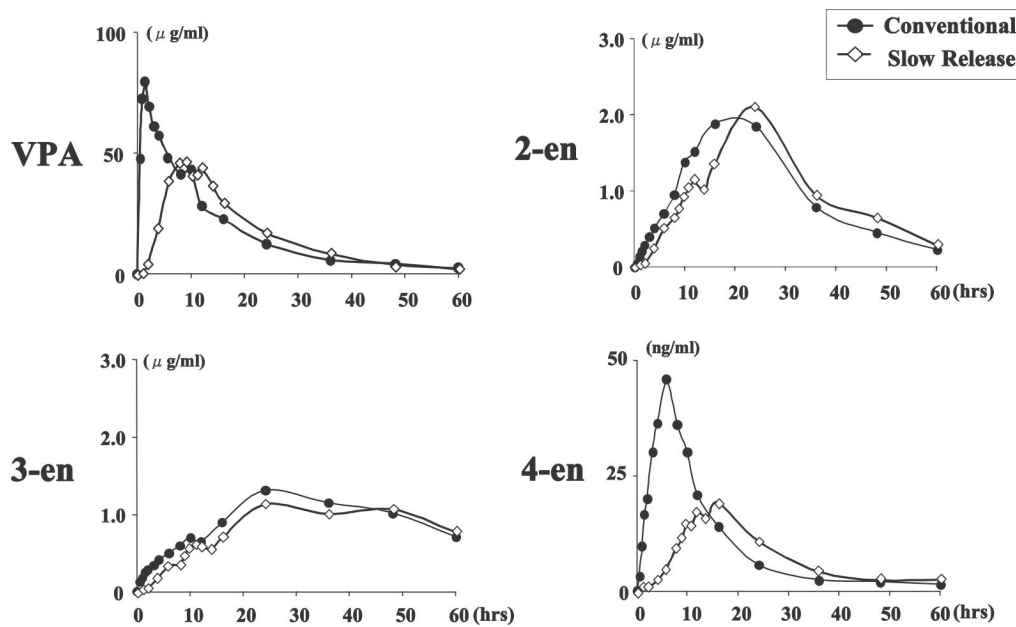


Fig. 3 Concentration-time curves of valproate and its metabolites after single oral dose (800 mg) of valproate

動物実験学的には、急峻な血中VPA濃度の上昇がVPAの奇形発現頻度を上昇させることが指摘されているため¹³⁾、単回投与時のピーク血中濃度が抑制される徐放剤の使用はVPAの催奇性低減の観点からも理に適ったものであるといえよう。また、徐放化による最高血中濃度の低下や到達時間の遅延は、VPA自体の代謝動態にも影響を及ぼす可能性が考えられる。

われわれは、健常成人7名を対象として、VPAの従来剤および徐放剤800mgの単回投与を行い、VPAの薬物動態および不飽和代謝産物の代謝動態を両剤型間で比較検討した。VPA自体の血中濃度曲線は、従来剤では急峻な立ち上がり後に1時間前後で最高血中濃度に達したのに対し、徐放剤においては10時間前後にピークに達し、最高血中濃度も大幅に減少したが、AUCにおいては両群間で有意な差はなかった (Fig. 3)。

一方、不飽和代謝産物の血中濃度曲線のパターンに関しては、2-enおよび3-enといったβ酸化関連代謝産物と4-enとの間で明瞭なコントラストがみられた。2-enおよび3-enの血中濃度曲線は、最高血中濃度到達時間を20-30hとしながら、両剤型ともほぼ同一の軌跡をたどっており、AUCにおいても差は認められず、血中VPA動態の両剤型での差異には全く影響を受けていないのが明らかである。一方、従来剤投与時の4-enの血中濃度曲線は、親薬剤であるVPAの血中動態によく呼応した形で急峻な立ち上がりを見せ、徐放剤投与時よりもはるかに早い6h前後で最高血中濃度に達しており、AUCも徐放剤のそれと比較すると明らかに大きいものであった (Fig. 3)。

これらのことから、VPAのβ酸化による代謝過程の進行はきわめて緩徐に進行するものであり、急激かつ高

用量のVPAが負荷された場合には容易にその代謝処理の許容量を超えてしまうものと考えられる。したがって、このような際には、VPAの代謝はミトコンドリアにおけるβ酸化から一時的にミクロゾームにおける酸化過程へのシフトが起こることが想定される。これまで、VPAの慢性投与においては高血中VPA濃度時のVPAの代謝変動が起こることが報告されてきたが¹⁹⁾、前述した結果より、単回投与時における一過性の高血中VPA濃度においても、β酸化経路の代謝の飽和が起こり、4-enへの代謝移行が促進されやすくなることが示唆されよう。なお、このような従来剤と徐放剤の薬物・代謝動態上の差異は、慢性投与時のVPAおよび代謝産物の定常状態血漿濃度にも同様な形で反映されており²²⁾、再現性を有す結果であるとみてよいであろう。

以上の結果を総合すると、VPAの徐放剤への置換は、VPA自体の急峻な血中濃度の上昇を抑制することにより日内変動の安定化に寄与するとともに、毒性代謝産物である4-enの生成も抑制するといった、薬物・代謝動態学的な変動をもたらすものと考えられる。

催奇性低減に向けた予防対策

これまでのVPAの催奇性に関する疫学的研究および薬物・代謝動態学的研究を総合すると、胎児の器官形成にとって重要な妊娠第1期のバルプロ酸投与においては、高用量及び高血中濃度を避け、可能な限り単剤化を図る必要がある。また、催奇性のリスク回避を考慮するうえで、急峻なVPAの高血中濃度を避け、毒性代謝産物生成を低下させる徐放剤の使用が、薬物・代謝動態上も

望ましいであろうと考えられる³⁾。

一方、これらの薬剤調整は実際に妊娠が発覚してからでは遅く、妊娠前において挙児可能な年齢に達した全ての女性患者が対象となるという認識が必要であろう。その際には、原疾患のコントロールの重要性と薬剤の催奇性に関連する現実的リスクの両面について個別の検討を行い、患者および家族が適切な判断を行うための十分な情報の提供がなされるべきである。薬剤調整が困難で前述した薬剤関連の危険因子を避け得ない場合には、妊娠準備期間中に神経管欠損の奇形発現を予防するための低葉酸濃度の補正を行い、妊娠中はそのような奇形のリスクを考慮した産科的モニタリング（超音波スキャンおよび羊水 α -フェトプロテイン測定による出生前診断）を並行する必要があると考えられる¹⁾。

現時点において、催奇性の予防の観点から、可能な限り前述した臨床上の危険因子を避けることが賢明であると考えられるが、実際の臨床現場では治療上このようなリスクを回避できない症例も少なくないのが現実である。このような症例におけるVPAの薬物・代謝動態上の特徴が奇形発現などの将来的な重篤な副作用の予測にどの程度の有用性を発揮するか否かについては、今後検討されていくべき課題であろう。

文 献

- 1) Kaneko S. and Kondo T.: Antiepileptic agents and birth defects. Incidence, mechanisms and prevention. *CNS Drugs* 3: 41-55, 1995.
- 2) Kaneko S., Otani K., Kondo T., Fukushima Y., Nakamura Y., Ogawa Y., Kan R., Takeda A., Nakane Y. and Teranishi T.: Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 42 (Suppl. 5): 68-74, 1992.
- 3) Kondo T. and Kaneko S.: Teratogenicity of valproate: pharmacokinetic aspects. *Eur. J. Neurol.* 2 (Suppl. 4): 41-45, 1995.
- 4) DiLiberti J.M., Farndon P.A. and Dennis N.R.: The fetal valproate syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 19: 473-481, 1984.
- 5) Jager-Roman E., Deichi A., Jacob S., Hartmann AM., Koch S., Rating D., Steldinger R., Nau H. and Helge H.: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J. Pediatr.* 108: 997-1004, 1986.
- 6) Bjerkedal T., Czeizel A., Goujard J., Kallen B., Mastroiacova P., Nevin N., Oakley G. Jr. and Robert E.: Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 2: 1096, 1982.
- 7) Robert E. and Rosa F.: Valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 2: 937, 1982.
- 8) Lindhout D. and Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1: 1392-1393, 1986.
- 9) Nau H., Zierer R., Spielmann H., Neubert D. and Gansau C.: A new model for embryotoxicity testing: teratogenicity and pharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in the mouse using human therapeutic drug and metabolite concentrations. *Life Sci.* 29: 2803-2814, 1981.
- 10) Kaneko S., Otani K., Fukushima Y., Ogawa Y., Nomura Y., Ono T., Nakane Y., Teranishi T. and Goto M.: Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 29: 459-467, 1988.
- 11) 兼子 直, Battino D., Andermann E., 福島 裕, 管るみ子, 武田明夫, 中根允文, 小川克弘, 大谷浩一, 寺西孝志, 後藤昌司, Avanzini G., Fumarola C., Granata T., Molteni F., Pardi G., Canger R., Dansky L., Oguni M., Lopes-Cendas I., Sherwin A., Andermann F. and, Seni M.-H.: 抗てんかん薬による奇形発現の機序に関する研究（予報）—国際共同研究—。てんかん治療研究振興財団研究年報 5: 191-199, 1993.
- 12) 兼子 直, 近藤 毅: 抗てんかん薬の薬物動態と相互作用。精神科治療学 10: 757-764, 1995.
- 13) Nau H.: Teratogenic valproic acid concentrations: infusion by implanted minipumps vs conventional injection regimen in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80: 243-250, 1985.
- 14) Nau H., Loscher W.: Valproic acid and metabolites: pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 25 (Suppl. 1): S 14-S 22, 1984.
- 15) Rettenmeier A.W., Gordon W.P., Barnest H. and Baillie T.A.: Studies on the metabolic fate of valproic acid in the rat using stable isotope techniques. *Xenobiotica* 17: 1147-1157, 1987.
- 16) Rettie A.E., Rettenmeier A.W., Howald W.N. and Baillie T.A.: Cytochrome P-450-catalyzed formation of delta-4-valproate, a toxic metabolite of valproic acid. *Science* 235: 890-893, 1987.
- 17) Sadeque A.J., Fisher M.B., Korzekwa K.R., Gonzalez F.J. and Rettie A.E.: Human CYP 2 C 9 and CYP 2 A 6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283: 698-703, 1997.
- 18) Ho P.C., Abbott F.S., Zanger U.M. and Chang T.K.: Influence of CYP 2 C 9 genotypes on the forma-

- tion of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes. *Pharmacogenomics J.* 3: 335-42, 2003.
- 19) Kondo T., Kaneko S., Otani K., Ishida M., Hirano T., Fukushima Y., Muranaka H., Koide N. and Yokoyama M.: Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia* 33: 172-177, 1992.
- 20) B Jorge S.M., Baillie T.A.: Inhibition of medium-chain fatty acid beta-oxidation in vitro by valproic acid and its unsaturated metabolite, 2-n-propyl-4-pentenoic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 132: 245-52, 1985.
- 21) 龍原 徹, 室秀 輝, 松田吉弘, 森田俊博, 網崎孝志, 竹下研三: Sodium Valproate徐放性製剤 (KW-6066 N) の単回投与時のバルプロ酸および代謝物の体内動態. *臨床薬理* 19: 759-757, 1988.
- 22) Kondo T., Tokinaga N., Suzuki A., Ono S., Yabe H., Kaneko S. and Hirano T.: Altered pharmacokinetics and metabolism of valproate after replacement of conventional valproate with the slow-release formulation in epileptic patients. *Pharmacol. Toxicol.* 90: 135-138, 2002.