

カルニチンのバルプロ酸体内動態への影響

片山博和、水上皓喜、安田愛美、波多江智美

J. Pharm. Sci., **105**(10), 3199-3204, 2016

Effects of Carnitine on Valproic Acid Pharmacokinetics in Rats.

Katayama H, Mizukami K, Yasuda M, and Hatae T.

ABSTRACT: The long-term administration of valproic acid (VPA) may decrease the plasma concentrations of l-carnitine in epileptic patients. l-Carnitine is essential for the β -oxidation of fatty acids. The aim of this study is to determine whether endogenous l-carnitine affects the pharmacokinetics of VPA in l-carnitine-deficient (CD) rats. An l-carnitine deficiency was induced in rats using sodium pivalate. The pharmacokinetics of VPA were examined following its intravenous or oral administration to rats. The plasma and urine concentrations of VPA and its metabolites were determined using gas chromatography-mass spectrometry methods. Plasma VPA concentrations were slightly higher in CD rats than in control rats, whereas no significant differences were observed in the area under the curve or mean residence times of VPA between the 2 groups. After i.v. administration, the slope of the elimination phase (k) was significantly higher in CD rats than in control rats ($p < 0.01$). Some of the β -oxidation metabolites of VPA in plasma and urine decreased, while the glucuronide metabolites of VPA in urine increased complementarily in CD rats. Based on these results, it was concluded that hypocarnitinemia could affect the pharmacokinetics of VPA.

抄録 バルプロ酸の長期投与によって血漿中カルニチン濃度が低下することが知られている。カルニチンは脂肪酸の β 酸化に必須である。この研究の目的は、内因物質のカルニチンがバルプロ酸の体内動態に影響するかどうかカルニチン欠乏モデルラット(CDラット)を用いて検討することである。CDラットの作成はピバル酸Na投与により行った。バルプロ酸を静注、または経口投与後の体内動態を検討した。血漿中及び尿中のバルプロ酸及びその代謝物の定量は、ガスクロマトグラフィー質量分析法により行った。その結果、血漿中バルプロ酸濃度は、CDラットで少し上昇したが、AUCやMRTには有意差はなかった。静注後の消失速度定数は、CDラットの方が有意に大きかった($p < 0.01$)。CDラットでは、血漿及び尿中の β 酸化代謝物のうちいくつかで減少し、尿中のグルクロン酸抱合代謝物が相補的に増加した。以上より、低カルニチン血症は、ラットではバルプロ酸の体内動態に影響すると結論づけた。