

## 【原著・基礎】

## イヌにおける valproic acid と panipenem の相互作用

山村 直敏・井村 薫・長沼 英夫

三共株式会社分析代謝研究所\*

(平成 9 年 10 月 21 日受付・平成 9 年 12 月 9 日受理)

Panipenem (PAPM) 併用投与によりバルプロ酸 (VPA) の血漿中濃度が低下する臨床事例が報告されている。本研究は両薬剤の相互作用の原因を解明する目的で、イヌを用いて VPA の血漿蛋白結合、血漿中、尿中 VPA および VPA グルクロン酸抱合体 (VPA-Glu) について検討した。さらに肝臓および腎臓のミクロソーム (Ms) を用いてグルクロン酸抱合酵素 (UDPGT) 活性を測定した。その結果、PAPM 50 mg/kg を静脈内投与することにより、VPA 30 mg/kg を経口または静脈内投与後の血漿中濃度の生物学的半減期は、それぞれ VPA 単独投与時の約 1/4 および 1/10 にまで有意に減少し、AUC も 35 % および 40 % にまで減少した。VPA 経口投与後の  $C_{max}$  および  $T_{max}$  は PAPM 併用投与により変化せず、吸収には影響が認められなかった。VPA 血漿中非結合形分率は、総血漿中濃度に依存して 7~36 % の範囲で変化したが、PAPM 併用による影響は見られなかった。VPA を定速静注し、定常状態とした時の VPA-Glu 血漿中濃度および尿中排泄速度は、PAPM 併用投与期間において有意に増加した。この VPA-Glu の生成を担う UDPGT 活性はイヌの腎 Ms に認められなかったが、肝 Ms に認められた。PAPM 以外にメロペネムの併用によって同様に VPA 血漿中濃度消失の促進が認められたが、セフォゾプラン、フルモキシセフ、セフメタゾールおよびセファレキシンは VPA の体内動態に対し影響を及ぼさなかった。以上より、VPA と PAPM の相互作用は VPA の血漿蛋白結合率の変化によるものでなく、肝臓における VPA のグルクロン酸抱合活性の亢進に起因していることが示唆された。また、この作用はカルバペネム薬に特異的であり、セフェム薬との併用投与では起こらないものと思われる。

**Key words:** Valproic acid, Panipenem, Drug interaction, Plasma free fraction, Glucuronidation

バルプロ酸 (VPA) は、小発作てんかんを中心とするてんかん性痙攣の治療薬として日本では 20 年にわたって使用されている薬剤であり、脳神経外科の領域では手術後の不意な痙攣の予防に適用されている。VPA は使用範囲の広い薬剤であるが、最近、VPA を服用中の 3 名のてんかん患者にカルベニン® (PAPM/BP) を併用投与することによって、原疾患である痙攣の発現頻度の増大と VPA 血漿中濃度の低下を認めた臨床報告がなされた<sup>1)</sup>。これまでの検討で、VPA との薬物相互作用を有するのは薬効本体である Panipenem (PAPM) であることが明らかにされた一方<sup>2)</sup>、PAPM/BP 以外のカルバペネム系抗菌薬メロペン®およびチエナム®に関しても同様の相互作用を有していることが報告された<sup>2,3)</sup>。我々は、これらの薬物相互作用の機序解明を目的とし、今回、イヌで同様の現象を再現するとともに、血漿中非結合形分率および肝臓における VPA の代謝能など、相互作用を誘発する薬物速度論的な要因について検討した。加えて、カルバペネム系以外の抗生物質が VPA の血中動態に対して相互作用を有するか検討したので報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 動物

イヌは雄性ビーグル系 (約 1 年齢、体重 10~15 kg、日本農産工業株) を用い、実験当日朝より絶食し実験に供した。

### 2. 試薬および投与量

<sup>14</sup>C 標識 VPA (<sup>14</sup>C-VPA, 比活性 57 mCi/mmol, 0.1 mCi/ml, 放射化学的純度 99 % 以上) は室町化学工業株より購入した。VPA ナトリウム塩、 $\beta$ -Glucuronidase および Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid (UDPGA) は Sigma 社より購入した。薄層クロマトグラフィー (TLC) に使用したシリカゲルプレートは、Merck 社の 60F<sub>254</sub>, 厚さ 0.25 mm (Art. 5715) のものを使用した。PAPM および cefmetazole (CMZ) は当社において合成されたものを使用した。meropenem (MEPM, 住友製薬株), ceftazidime (CZOP, 武田薬品工業株) および flomoxef (FMOX, 塩野義製薬株) は、市販の静注用製剤を用いた。cephalexin (CEX, 生化学用) は和光純薬工業株式会社より購入した。その他の試薬は市販の特級品を使用した。

*In vivo* 実験では、VPA を 60 mg/ml の濃度で蒸留水または生理食塩水により溶解し、30 mg/kg 相当を強制

経口投与あるいは上腕伏在静脈内に投与した。抗生物質の併用投与群では、抗生物質を 100 mg/ml の濃度で生理食塩水により溶解し、50 mg/kg の投与量で上腕伏在静脈内に VPA と同時投与した。

### 3. PAPM またはその他の抗生物質併用投与時の VPA の血漿中濃度

VPA を経口投与の場合 (n=6)、投与後 15 および 30 分ならびに 1, 2, 3 および 4 時間に、静脈内投与の場合 (n=3)、投与後 5, 15, 30 および 45 分ならびに 1, 1.5, 2 および 4 時間に上腕伏在静脈より 2.5 ml 採血した (PAPM 併用)。なお、他の抗生物質併用 (VPA 静脈内投与) の場合 (n=3)、15, 30, 45 および 60 分ならびに 2, 3, 4 および 6 時間に同様に採血した。全血を EDTA 処理したプラスチックチューブ (栄研器材株) に移し、3,000 rpm, 15 分の遠心操作を施し、血漿を得た。

### 4. VPA の血漿中非結合形分率の測定

VPA 静脈内投与実験時に非結合形分率の測定を行った。血漿限外濾過装置 (MPS-3, Microcon) に新鮮な血漿約 1 ml を入れ、200  $\mu$ l 以下の濾液が得られる 1,500 rpm にて、約 5 分遠心操作を行った。濾液および血漿中の VPA 濃度は以下に記す 7 項の方法により測定した。濾液中の VPA 濃度を蛋白非結合形濃度 (fB) とし、遠心前の血漿中の VPA の濃度を全 VPA 濃度 (TB) とし、fB を TB で除して非結合形分率を算出した。

### 5. 定速静注時の VPA-Glu および VPA の血漿および尿中濃度

イヌをケタミンおよびエーテルにより軽く麻酔し、左右の大腿静脈に輸液カテーテルを挿入した。定常状態における血漿中 VPA 濃度が 40  $\mu$ g/ml となるように、一方の静脈カテーテルより 15 mg/kg 相当の VPA を投与し、直ちに 0.16 mg/min/kg の速度で点滴静注を開始した。他方の静脈カテーテルより、20 分毎に全血 2 ml を採取した。膀胱内の尿は、採血と同時に導尿カテーテルを介して採取した。VPA 点滴静注後 40 分から、VPA と同じカテーテルを介して PAPM の点滴静注を開始した (0.4 mg/min/kg, 予想血漿中濃度 80  $\mu$ g/ml, n=2)。

### 6. イヌ肝および腎ミクロソームの VPA に対する UDPGT 活性の測定

常法により 3 頭のイヌより肝および腎ホモジネートを調整し、ミクロソーム (Ms) を得た<sup>4)</sup>。Ms (最終濃度 1 mg/ml), 塩化マグネシウム (最終濃度 5 mM), UDPGA (最終濃度 10 mM) およびトリリス塩酸緩衝液 (pH7.4, 100 mM) を混合し、37  $^{\circ}$ C にて予備保温後、<sup>14</sup>C-VPA を最終濃度 5 mM となるように添加し反応を開始した。反応液量は 0.5 ml とした。30 分後に 2 倍量のメタノール添加で反応を停止した。Ms または UDPGA を添加しない対照についても同じ操作を行っ

た。遠心後の上清を TLC (展開溶媒 n-Butanol/Acetic Acid/Water (4:1:1)) に供し、2 つのスポット (VPA と VPA-Glu) の総放射能に対する割合を、バイオイメージングアナライザー (BAS 2000, 富士写真フィルム株) により算出した。反応系に存在する全放射能に <sup>14</sup>C-VPA の比活性および上記の TLC による VPA-Glu 画分の割合を乗じることにより、VPA-Glu 生成量 (nmole) を算出した。Ms 蛋白量は Lowry 法<sup>5)</sup> を簡素化した方法により測定した (DC Protein Assay, Bio-Rad)。

### 7. VPA および VPA-Glu の測定法

得られた血漿または尿中の VPA は、蛍光偏光免疫測定法 (TDX<sup>TM</sup>-バルプロ酸「アボット」および TDX アナライザー, ダイナボット株) により定量した。VPA-Glu 濃度は、血漿および尿に  $\beta$ -Glucuronidase または水酸化ナトリウムによる加水分解処理を加え、VPA-Glu を VPA とした後、同様に測定し、得られた値から加水分解処理を加えない時の測定値を減じた値とした。なお、測定限界は 0.7  $\mu$ g/ml であり、それ未満は N. D. とした。

### 8. 薬物速度論的パラメーターの算出および統計処理

血漿中 VPA 濃度は、汎用解析プログラム Win-NONLIN (Scientific Consulting, Inc., KY) のモデル非依存的解析法により解析した。生物学的半減期 ( $t_{1/2}$ ) および消失速度定数 (k) は、最終消失相を片対数回帰分析することにより求めた。無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積値 (AUC) は、血漿中 VPA 濃度の測定可能な時点まで台形法で求め、それ以後は k と最終測定時点の濃度 (Clast) を用いて推定した値の総和とした。全身クリアランス (CL<sub>tot</sub>) は投与量 (mg/kg) を AUC ( $\mu$ g·h/ml) で除して求めた (単位は ml/h/kg)。最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) およびこれに到達する時間 (T<sub>max</sub>) は実測値を使用した。

VPA 単独投与と PAPM 併用投与時の各パラメーターについて、Student's t Test により検定した。有意水準は両側 5% とした。

## II. 結 果

### 1. PAPM 併用投与時の VPA 経口または静脈内投与後の血漿中濃度

PAPM を静脈内投与直後に VPA を経口または静脈内投与した時の VPA の血漿中濃度推移を Figs. 1, および 2 に示した。この時の薬物速度論的パラメーターを Table 1 に示した。VPA を経口投与した場合、PAPM の併用により VPA の C<sub>max</sub> および T<sub>max</sub> は影響を認めなかったが、 $t_{1/2}$  は約 1/4 に減少した。また AUC は VPA 単独投与時の 65% に減少した。VPA を静脈内投与した場合、 $t_{1/2}$  に PAPM の顕著な影響が見られ単独投与時の約 1/10 に減少し、同時に AUC は 44% に減少した。

Table 1. Pharmacokinetic parameters of valproic acid in dogs

		PAPM-treated		Control	
		mean	S.E.	mean	S.E.
p.o. (n=6)	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	74.2	9.4	114.3	21.2
	$t_{1/2}$ (h)	0.47*	0.05	1.81	0.39
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	58.99	6.66	55.56	7.20
	$T_{\text{max}}$ (h)	0.42	0.05	0.63	0.13
i.v. (n=3)	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	57.4*	8.3	129.6	17.2
	$t_{1/2}$ (h)	0.28*	0.02	2.36	0.52
	CLtot ( $\text{ml}/\text{h}/\text{kg}$ )	543.3**	69.9	251.8	31.5

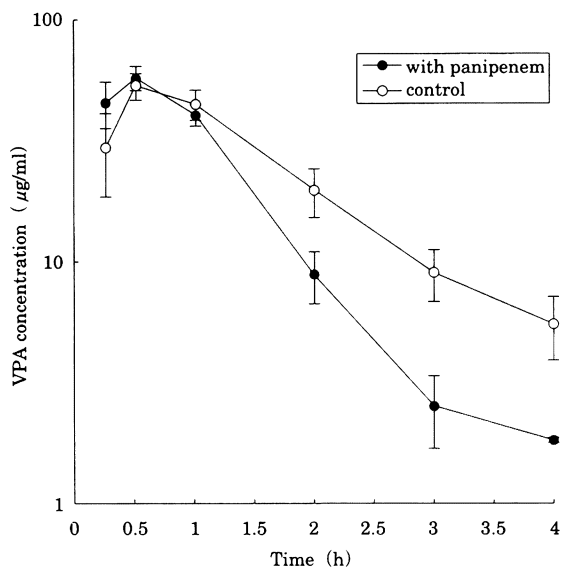
\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ 

Fig. 1. Plasma concentration-time course of valproic acid (VPA) after oral administration at 30 mg/kg with or without panipenem (50 mg/kg, i.v.) to dogs (n=6, Mean ± S.E.).

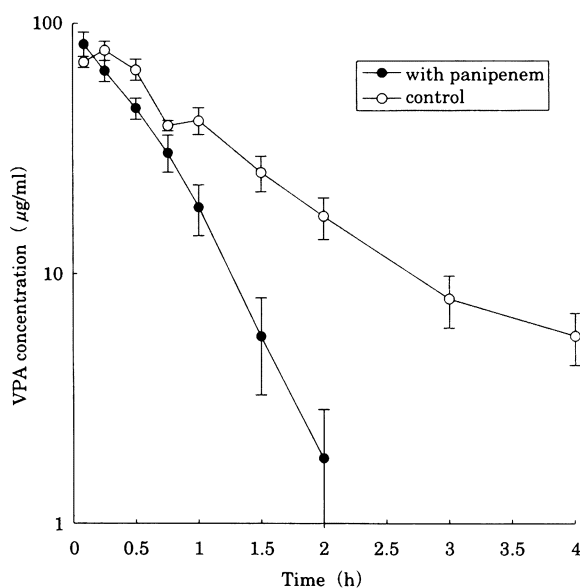


Fig. 2. Plasma concentration-time course of valproic acid (VPA) after intravenous administration at 30 mg/kg with or without panipenem (50 mg/kg, i.v.) to dogs (n=3, Mean ± S.E.).

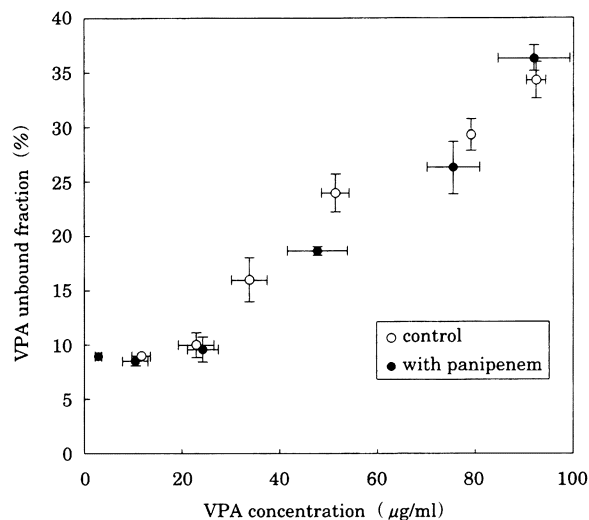


Fig. 3. Relationship between plasma total valproic acid (VPA) concentration and plasma unbound fraction after intravenous administration at 30 mg/kg with or without PAM at 50 mg/kg to dogs (n=3, Mean ± S.E.).

## 2. PAPM および VPA 静脈内投与時の VPA 血漿中非結合形分率

Fig. 3 に VPA 静脈内投与時の血漿中総 VPA 濃度と血漿中非結合形分率の関係を示した。VPA の非結合形分率は、今回測定された血漿中濃度の範囲 (3~92  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) で VPA 濃度に依存して増加することから、血漿蛋白に対して非線形な結合性を示すことが確認された。また、VPA 単独投与時と PAPM 併用投与時はほぼ同様のプロファイルを示し、PAPM が血漿蛋白結合にほとんど影響しないことが観察された。

## 3. VPA および PAPM を定速静注中の VPA および VPA-Glu の血漿中濃度

麻酔下のイヌに VPA および PAPM を定速静注した時の VPA および VPA-Glu の血漿中濃度および VPA-Glu の尿中排泄速度の経時変化の 1 例を Fig. 4 に示した。VPA 単独静注時と比べて PAPM の併用開始から 40 分間は、血漿中 VPA 濃度の明確な変化は見られなかったが、40 分以降 (実験開始後 80 分以降) から血漿中 VPA 濃度は次第に低下し、一方、VPA-Glu

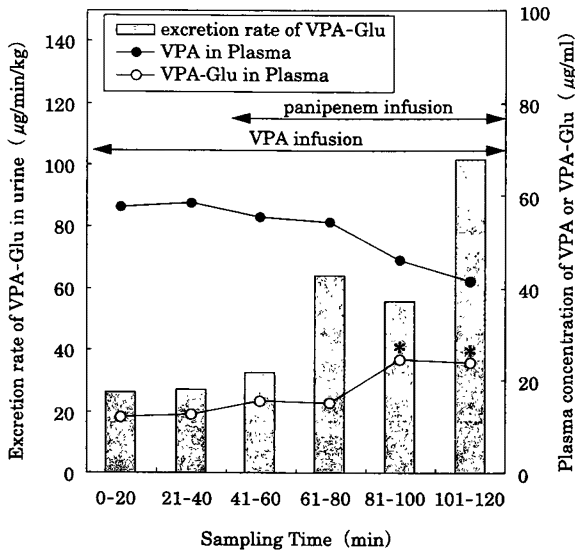


Fig. 4. Typical time profile of plasma concentration of valproic acid (VPA) and valproate glucuronide (VPA-Glu) and rate of urinary excretion of VPA-Glu in dog.

\*A significant difference was observed, when plasma VPA-Glu concentrations at 100 and 120 min were compared with those at 20 and 40 min.

濃度が増加する傾向を示した。同様に、尿中 VPA-Glu 排泄速度も PAMP の併用開始から 20 分以降、増加が観察された。すべての時点において尿中には未変化体の VPA は、ほとんど排泄されなかった。血漿中 VPA-Glu 濃度について、VPA の単独開始直後から 40 分間の値と PAMP 併用中の 80 分から 120 分間の値を比較したところ、後者の時間で有意に増加した。血漿中 VPA 濃度と VPA-Glu 尿中排泄速度に関しても同様の比較をした結果、PAMP 併用の効果は見られるものの統計的な有意差は認められなかった。なお、他の 1 例も同様の傾向を示した。

#### 4. 肝および腎の UDPGT 活性

イヌの肝および腎 Ms における VPA-Glu の生成活性を Fig. 5 に示した。イヌにおいて VPA に対するグルクロン酸抱合体の生成活性は、腎に認められず、主に肝に存在することが判明した ( $77.5 \pm 11.3$  nmole/h/mg protein)。

#### 5. 種々の抗生物質の影響

CZOP, FMOX, CMZ, CEX または MPEM を VPA と併用静注投与した時の VPA の血漿中濃度推移を Fig. 6 に、薬物速度論的パラメーターを Table 2 に示した。各セフェム系抗生剤併用投与時の VPA の薬物動態は、いずれも単独投与と有意な差は認められなかった。一方、PAMP と同様カルバペネム系抗生剤の MPEM の併用投与では、VPA 単独群に比べて、 $t_{1/2}$  の顕著な減少 ( $p < 0.01$ ) と  $CL_{tot}$  の有意な増加 ( $p < 0.05$ ) を認められた。

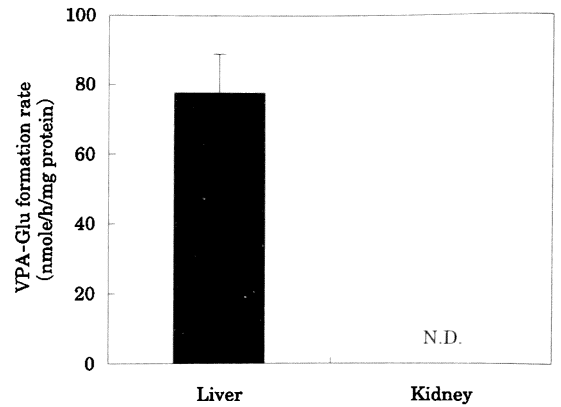
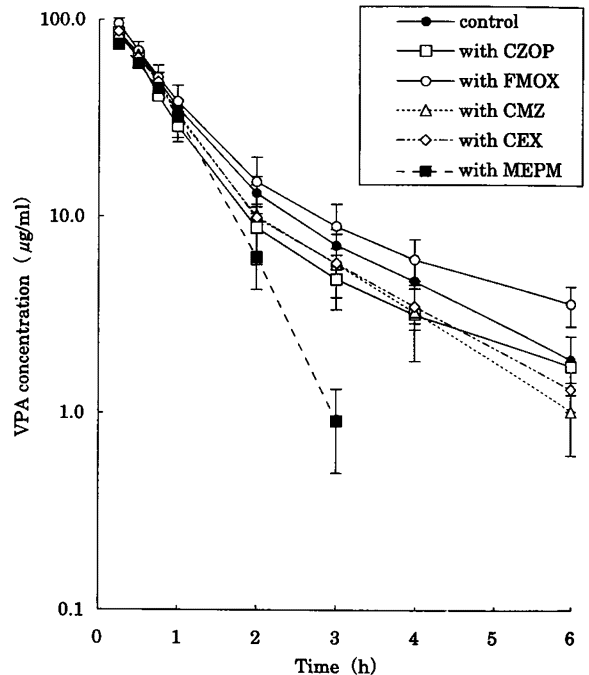


Fig. 5. Rate of formation of valproate glucuronide (VPA-Glu) in hepatic and renal microsomes *in vitro* ( $n=3$ , Mean  $\pm$  S.E.). N.D.: Not Detected



CZOP: cefozopran, FMOX: flomoxef, CMZ: cefmetazole, CEX: cephalixin, MPEM: meropenem

Fig. 6. Plasma concentration-time course of valproic acid (VPA) after intravenous administration at 30 mg/kg with or without cefozopran, flomoxef, cefmetazole, cephalixin or meropenem (50 mg/kg, i.v.) to dogs ( $n=3$ , Mean  $\pm$  S.E.).

### III. 考 察

VPA は治療有効域が比較的狭く、かつ個体間で代謝・排泄の変動が大きいことから、最適な用法用量を患者ごとに設定する目的で、治療的血漿中薬物濃度モニタリング (TDM) が施行されている薬剤である。臨床現場において、TDM は通常、投薬直前のトラフ血漿中濃度の 1 時点測定によって行われている。カルベニン<sup>®</sup>あるいはメロペン<sup>®</sup>の併用によって観察された VPA のトラフ血漿中濃度が低下した症例では<sup>2,3)</sup>、いずれも

Table 2. Pharmacokinetic parameters of valproic acid plus various antibiotics in dogs

	No. of animals	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )		$t_{1/2}$ (h)		CLtot (ml/h/kg)	
		Mean	S.E.	mean	S.E.	mean	S.E.
VPA only	7	118.3	11.7	1.34	0.22	265.7	21.0
with cefozopran	3	100.0	4.8	1.12	0.05	256.3	45.1
flomoxef	3	141.6	22.1	2.49	0.35	221.9	32.6
cefmetazole	3	104.3	17.5	1.20	0.11	302.8	44.7
cephalexin	3	108.5	10.1	1.35	0.08	281.3	25.8
meropenem	3	82.6	5.9	0.38**	0.05	367.3*	28.2

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ 

VPA 単独投与時に比べて VPA のトラフ血漿中濃度が 1/3 から 1/10 にまで低下していたことから、経時的な血漿中濃度推移は追跡されていないものの血漿中からの消失の促進、すなわち、 $t_{1/2}$  が短縮していることが予想される。今回行なったイヌおよびサルの結果（投稿中）は<sup>9)</sup>、 $C_{\max}$  および  $T_{\max}$  が不変のまま  $t_{1/2}$  が短縮していることから、臨床での予想を強く裏付けしている（Fig. 1）。また、経口投与のみならず、静脈内投与でも PAPM の影響が認められたことから（Fig. 2）、VPA の消化管からの吸収過程に起因している現象ではないことが確認された。

VPA は、ヒトを含む種々の動物の血中および尿中代謝物から、主に肝臓で代謝されると判断され<sup>7,8)</sup>、加えて肝臓における抽出率の低い薬剤（低肝抽出型薬剤）に分類される<sup>9)</sup>。よって、この薬剤の体内消失を決定する primary pharmacokinetic parameter である CLtot は、肝クリアランス（CLh）とほぼ等しくなり、以下の式で表現される<sup>10)</sup>。

$$\text{CLtot} = \text{CLh} = \text{fu} \times \text{CLint, h} \cdots \cdots \textcircled{1}$$

上式①式を AUC を含む式に換えると以下のように表現される。

$$\text{AUC} = \text{Dose}/\text{CLtot} = \text{Dose}/(\text{fu} \times \text{CLint, h}) \cdots \cdots \textcircled{2}$$

ここで、fu は血漿蛋白に結合していない遊離形薬剤の比率、CLint, h は肝における代謝・排泄能の絶対的な指標である肝固有クリアランス、Dose は投与量を表す。②式から VPA の AUC が変化するためには、PAPM が VPA の血漿中非結合形分率または肝固有クリアランスのいずれか一方または両方に影響を及ぼしていることが必要である。実際に動物実験で、VPA の fu の増加を引き起こし AUC を減少させる薬剤としてサリチル酸の例が報告されている<sup>9)</sup>。一方、薬理作用に直接関係する遊離形の薬剤濃度（AUCunbound）は、②式を変形することにより以下のように表現され、fu の変化による影響を受けないことが理解できる<sup>10)</sup>。

$$\text{AUCunbound} = \text{AUC} \times \text{fu} = \text{Dose}/\text{CLint, h} \cdots \cdots \textcircled{3}$$

今回、イヌで VPA を単独あるいは PAPM と併用投与した時の fu に変化は見られなかった。したがって、理論的にも、また実験的にも、PAPM との相互作用の

原因が VPA の血漿蛋白結合の変化によるものではないことが明白である。

CLint, h は、VPA の肝への取り込み、代謝および排泄の因子を含むものであり、この因子の増加は上記②および③式から、薬剤濃度および遊離形薬剤濃度のいずれも減少させうる。VPA とカルバペネム剤併用の既報の臨床事例<sup>2,3)</sup>では、いずれもカルバペネム剤自体に由来する中枢作用ではなく、原疾患のてんかん性痙攣発作の頻度が増加しているものと考えられ、薬理作用に直接関連する遊離形 VPA 濃度が大きく低下していたものと推察され、CLint, h の増加の可能性を示唆する。また今回行った VPA と PAPM の定速静注によって、血漿中に代謝物の一つである VPA-Glu 濃度が増加したことからも、CLint, h の増加の可能性が示唆された（Fig. 4）。

一般にグルクロン酸抱合体の生成は、主に肝臓と腎臓中の UDPGT に触媒されると考えられるが、VPA を基質とした場合、肝臓だけに活性が認められ、腎臓には認められなかった（Fig. 5）。また、VPA の肝への取り込みは単純拡散による受動輸送であることから<sup>11)</sup>、VPA が肝臓中で代謝されるのに伴って、血漿中からすみやかに取り込まれ、血漿中 VPA の減少を引き起こすと考えられる。よって PAPM 併用投与中の血漿中 VPA-Glu の増加は、肝臓におけるグルクロン酸抱合代謝が亢進し、結果的に過剰生成した VPA-Glu が血漿中に漏れ出たものと推察された。一般に、CLint, h の増加は酵素誘導による代謝酵素の活性や量が増加した時にも認められる。PAPM の場合、瞬間静注投与で約 2 時間目（Fig. 2）、また、定速静注投与で約 40～60 分と早い時間に、血漿中 VPA 濃度の減少ならびに VPA-Glu 濃度の有意な増加、および尿中 VPA-Glu 排泄速度の増加が観察されたことから（Fig. 4）、通常数日を要する酵素誘導の可能性は少ないものと思われる。現在までのところ、PAPM の作用点を含めて詳細なメカニズムは不明だが、VPA の主代謝経路の 1 つがグルクロン酸抱合であり<sup>7,8)</sup>、定速静注実験時に血漿中 VPA-Glu の増加が観察されたことから、肝におけるグルクロン酸抱合反応に関わる生化学的な要因の変動に

よるものと推察される。

PAPM 以外の抗生物質が VPA に対して同様の薬物相互作用を引き起こすか否か検討したところ、CZOP, FMOX, CMZ および CEX のようなセフェム系抗菌薬の併用投与では、VPA の体内消長に対する影響が認められなかった (Fig. 6 および Table 2)。一方、MPEM は PAPM と同様、VPA の  $t_{1/2}$  の短縮ならびに CLtot の増加を認めた。この結果は、VPA に対する相互作用がカルバペネム系抗菌薬に特異な現象であることを示すものであり、化学構造と相互作用の発現の関係に興味を持たれる。また、VPA 服用中の患者に対する化学療法にはセフェム系抗菌薬を使用することにより、抗てんかん作用の低下を回避できるものと思われる。

#### 謝 辞

本実験に際し、多大なるご支援を頂いた、(株)サイエンスインフォメーションセンター川原幸則氏に感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) Nagai K, Shimizu T, Togo A, et al.: Decrease in Serum Levels of Valproic Acid during Treatment with a New Carbapenem, Panipenem/Betamipron, J Antimicrob Chemother 39: 295~296, 1997
- 2) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報 No. 137
- 3) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報 No. 142
- 4) 大内和雄, 鶴藤 丞: 12. 2 細胞分画法。ラジオアイ

- ソトープ薬物代謝実験法 (日本アイソトープ協会編), p. 486~500, 丸善株式会社, 東京, 昭和 56 年, 1981
- 5) Lowry O H, Rosebrough N J, Farr A L, et al.: Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. J Biol Chem 193: 265~275, 1951
- 6) 山下和男, 中村浩子, 石山勝弘: サルにおける Valproic Acid の血漿中濃度に及ぼす Carbenin の影響。臨床薬理, 投稿中
- 7) Gugler R, von Unruh G E: Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid. Clin Pharmacokinet 5: 67~83, 1980
- 8) 龍原 徹, 室 秀輝, 松田吉弘, 他: Sodium Valproate 除放製剤 (KW-6066N) 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: 749~757, 1988
- 9) Yu H Y, Shen Y Z, Sugiyama Y, et al.: Drug Interaction-Effects of Salicylate on Pharmacokinetics of Valproic Acid in Rats. Drug Metab Dispos 18: 121~126, 1989
- 10) 杉山雄一: 第 8 章 生理学的モデル。最新生物薬剤学 (粟津莊司, 小泉 保編), p. 241~242, 南江堂, 東京, 1991
- 11) Booth C L, Pollack G M, Brouwer K L R: Hepatobiliary Disposition of Valproic Acid and Valproate Glucuronide: Use of a Pharmacokinetic Model to Examine the Rate-Limiting Steps and Potential Sites of Drug Interactions. Hepatology 23: 771~780, 1996

## Effect of panipenem on the pharmacokinetics of valproic acids in dogs

Naotoshi Yamamura, Kaoru Imura and Hideo Naganuma

Analytical and Metabolic Research Laboratories, Sankyo Company, Ltd, 2-58 Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan

The pharmacokinetic-based drug-drug interaction between a carbapenem antibiotic, panipenem (PAPM), and an acid antiepileptic drug valproic acid (VPA), was investigated in dogs. Elimination half-lives of VPA after oral and intravenous administration of VPA at 30 mg/kg after concomitant intravenous injection of PAPM at 50mg/kg decreased to about 25% and 10%, respectively, of those after administration of VPA without PAPM. Absorption of VPA after oral administration was not affected by concomitant PAPM as indicated by the fact that the  $C_{max}$  and  $T_{max}$  values of VPA were unchanged. The *in vivo* plasma-free fraction of VPA varied between 7 and 36% depending on the total plasma level, and were not affected by concomitantly administered PAPM. Renal clearance tests at a constant rate of infusion of VPA were performed in two anesthetized dogs. The steady state plasma concentrations and the rates of renal excretion of the glucuronide metabolite of VPA during simultaneous infusion of PAPM and VPA were significantly higher than those in the control period (VPA alone). *In vitro* UDP-glucuronosyltransferase (UDPGT) activity toward VPA was found in dog hepatic microsomes, but not in renal microsomes. Concomitant injection of meropenem also enhanced the elimination of VPA from plasma, whereas cefozopran, flomoxef, cefmetazole and cephalixin did not affect VPA pharmacokinetics. These results indicate that the enhancement on VPA elimination was specific for the carbapenem antibiotics and some metabolic activation mechanism of hepatic UDPGT might contribute to this drug-drug interaction.