

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1961 号

Influence of meal on single dose pharmacokinetics of sodium phenylbutyrate in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis

(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症におけるフェニル酪酸ナトリウムの薬物動態に食事が及ぼす影響)

中野 聡 (なかの さとし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) は常染色体劣性遺伝の稀少肝疾患であり、小児期のうちに肝不全に至る難病である。PFIC に対する効果的な内科治療法は確立されていない。我々は、尿素サイクル異常症 (UCD) の治療薬であるフェニル酪酸ナトリウム (NaPB) が PFIC 患者に対しても有益な薬理作用を有することを明らかにしてきた。NaPB は UCD の治療薬として 20 年以上使用されているものの、その薬物動態に関しては十分な情報が得られていない。故に我々は今回、PFIC 小児患者 7 名に対し、非盲検・単回投与の薬物動態試験を行い、フェニル酪酸ナトリウムの薬物動態に食事が及ぼす影響を検証した。NaPB (150mg/kg) を、食事の 30 分前、食直前、食直後のいずれかのタイミングで経口投与した。薬剤投与後 600 分までの間に計 14 点で血液を採取した。フェニルブチレート (PB) の最高血漿中濃度 (C_{max}) と血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC) の平均値は、食前投与時の方が食後投与時と比較して共に高値であった (C_{max} , 1717.4 ± 301.8 vs $607.2 \pm 71.7 \mu\text{M}$; $p < 0.01$, AUC, 2108.9 ± 333.4 vs $789.3 \pm 70.1 \mu\text{M} \times \text{hr}$; $p < 0.01$)。食前投与時での消失速度定数 (kel) の平均値は、食後投与時と比較して 2.5 倍高かった (0.0370 ± 0.0014 vs $0.0151 \pm 0.0023/\text{hr}$; $p < 0.001$)。NaPB を 13 か月間継続投与されていた PFIC 患者に対し、用法をそれまでの食後投与から食前投与に変更したところ、血清ビリルビン値などの生化学検査値は著しく改善した。用法変更後も有害事象は発生しなかった。食前投与は、PFIC 患者に対する NaPB の薬効を最大に発揮させるために適した用法であり得る。