

23PO-am346

妊娠中にジアゼパムを使用した際の胎児における薬物動態学的解析

○北岡 諭¹, 根岸 圭太¹, 鳩貝 壤¹, 原田 翔平¹, 貝沼 怜百¹, 柏田 真友美¹, 落合 和¹ (星薬科大学 薬動学研究室)

【目的】妊娠高血圧症候群の重篤な症状の一つに急激な血圧の上昇を伴うけいれん発作 (eclampsia) 治療には、benzodiazepine 系の抗けいれん薬であるジアゼパムが用いられているが、ジアゼパムを妊婦に使用する際の胎児に対する安全性は、十分に担保されていない。ジアゼパムは、肝臓の薬物代謝酵素 cytochrome P450 によってノルダゼパムとオキサゼパムへシーケンシャルに代謝される。これらの代謝物はジアゼパムの 30%ほどの活性を保持しているため胎児への影響が懸念される。このような背景の下、本研究では、ジアゼパム及びその代謝物の胎児に対する影響を明確にすることを目的とした。そこで我々は、母体から胎児へと移行したジアゼパムとその代謝物の量を解析した。さらに、ジアゼパムとその代謝物が脳へと移行しやすい薬物であることより、胎児の脳へ移行したジアゼパムとその代謝物の量についても解析した。

【方法】妊娠 14.5 日のマウスに、ジアゼパムを尾静脈内に投与した。投与後、経時的にマウスを解剖し、母体の血液、胎児及び胎児 (or brain) を採取した。Sample は、固相抽出で前処理し、LC-MS でジアゼパム及びその代謝物を定量分析した。

【結果・考察】妊娠マウスにジアゼパムを投与すると、胎児中ではジアゼパムよりもオキサゼパムの方が AUC_{inf} 比に関して約 21 倍と、圧倒的に多いことが明らかとなった。また、オキサゼパムとジアゼパムの胎児から脳への移行率を算出した。その結果、オキサゼパムとジアゼパムの移行率は、いずれも約 180%であった。以上、本研究の結果より、妊娠中にジアゼパムを投与すると、オキサゼパムがジアゼパムと比較して胎児に多く存在していることが明らかになった。すなわち、オキサゼパムは胎児の脳に対し影響を及ぼすリスクが高いと言える。