

博士論文

循環器病薬の体内動態変動因子の解析

2017年

小林 真理子

# 目次

略語表 .....	1
序論 .....	2
本論	
第1章 CYP2C9 を介するロサルタンの相互作用の予測 .....	5
第2章 不整脈治療薬の体内動態に及ぼす慢性心不全の影響 .....	20
第1節 メキシレチンの体内動態に及ぼす慢性心不全の影響 .....	21
第2節 ビソプロロールの体内動態に及ぼす慢性心不全の影響 .....	31
第2章 小括 .....	38
第3章 ビソプロロールの経皮吸収型製剤における体内動態の評価 .....	39
総括 .....	50
引用文献 .....	52
論文一覧 .....	59
謝辞 .....	61

## 略語表

ALT	alanine aminotransferase
ARB	angiotensin II receptor blocker
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the blood concentration time curve
C <sub>cr</sub>	creatinine clearance
CL/F	clearance / bioavailability
C <sub>max</sub>	maximum drug concentration
CYP	cytochrome P 450
DDS	drug delivery system
E <sub>h</sub>	hepatic extraction
F	bioavailability
HPLC	high performance liquid chromatography
NONMEM	non-linear mixed effect model
NYHA	New York Heart Association
PM	poor metabolizer
SD	standard deviation
TDM	therapeutic drug monitoring
T <sub>max</sub>	time to maximum drug concentration
TTS	transdermal therapeutic system
T <sub>1/2</sub>	elimination half-life

## 序論

一般に、経口あるいは経皮などにより投与された薬物は、体内に吸収され組織に分布した後、薬効を示し、未変化体のまま、あるいは代謝され体外へ排泄される。この吸収・分布・代謝・排泄の変動により薬物動態は変動する。薬物の体内動態の変動因子は、遺伝子などの先天的な因子と後天的な因子に大別されるが、後天的な変動因子として、年齢、併用薬、病態などが知られている。薬物動態の変動に起因する薬効への影響が大きいため、薬物動態の変動因子を事前に予測し、臨床に応用していくことが非常に重要となる。

現在、わが国における死因の第二位は心疾患である<sup>1)</sup>。心疾患の年齢調整死亡率(基準人口はわが国における昭和60年モデル人口)は年々減少しているが<sup>2)</sup>、粗死亡率は高い状態が続いており、高齢化を反映しているといえる。また、心疾患患者増加の背景には、高齢化だけではなく、高血圧や糖尿病、脂質異常症など生活習慣病を有する患者の増加による循環器疾患患者の増加がある。今後も循環器疾患の罹患率は増加することが予測され、その予防および治療が重要となる。循環器疾患の治療に関する種々のガイドラインでは、多くの疾患の薬物療法において、単剤のみによる治療は困難な場合があり、併用療法が推奨されている<sup>3-5)</sup>。また、循環器疾患は生活習慣病と密接に関連しており、多くの場合、複数の生活習慣病を併発している。従って、循環器疾患の薬物療法は多剤併用となることが多く、その適正使用において薬物間相互作用が大きな問題となる。近年、薬物の体内動態を制御する代謝酵素やトランスポーターなど様々な蛋白質の機能解析がすすみ、体内での薬物の動態が基礎研究の成果から理論的に予測できるようになってきた。その結果として、薬物動態変動因子の一つである薬物間相互作用を理論的に予測し、臨床へ応用・展開していくことが可能となり、その理論展開が医薬品適正使用において非常に重要となってきた。また、コンピュータ技術の飛躍的向上などに伴い、既存の臨床情報を解析することにより、新たな適正使用情報として再構築できるようになってきた。この一例として母集団薬物動態解析がある。その中でも特に、混合効果モデルによ

る解析法とその解析ソフトである NONMEM (Non-linear Mixed Effect Model) の開発により<sup>6)</sup>、小児や高齢者などの特殊集団や種々の病態下の患者集団における薬物動態の変動が理論的かつ容易に予測できるようになった。また、循環器疾患の終末像である心不全においては、心拍出量の低下や交感神経系の亢進などによる循環動態の変化により、各組織においても様々な生理的変化が起こるとされ、薬物動態への影響も懸念される。例えば、肝血流依存性薬物であるリドカインにおいては、心不全による肝血流量低下により肝クリアランスが低下することが広く知られている<sup>7,8)</sup>。それゆえ、母集団薬物動態解析により薬物動態に及ぼす心不全の影響を評価し、適正使用のための情報を構築することが重要である。一方、薬物動態学および薬物送達システム (DDS) 技術の発展により、製剤自体に工夫を施すことにより薬物の体内での動態を制御できるようにもなってきた。その一例として、経皮吸収型製剤がある。経皮吸収型製剤は、吸収速度を制御することにより血中薬物濃度を長時間一定に維持できる点だけではなく、内服困難な患者へも適用できる点、投与の確認が容易である点などから、高齢化が進むわが国において、今後ますます開発が進む剤型の一つと考えられる。それゆえ、製剤学的特性を評価することにより、薬物動態に及ぼす影響を予測することが重要となる。

そこで、本研究においては、循環器病薬における体内動態変動因子として、薬物間相互作用および病態、経皮吸収型製剤について体内動態への影響を解析し、医薬品適正使用のための情報構築を目指した。

第 1 章では、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) であるロサルタンの主代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) 2C9 を介した薬物間相互作用による体内動態の変動について予測し、ヒトおよびラットにて検討した。CYP2C9 阻害薬との併用により、プロドラッグであるロサルタンの活性代謝物への変換が抑制され、その結果、薬効が低下する可能性を見出した。第 2 章では母集団薬物動態解析法を用いて、不整脈治療薬の体内動態に及ぼす慢性心不全の影響を解析した。第 1 節では Vaughan Williams 分類<sup>9)</sup> Ib 群の不整脈治療薬であるメキシレチン服用患者を対象とし、第 2 節では  $\beta$  遮断薬であるビソプロロール服用患者を対象とした。その結果、心不全が重症化するほど薬物のクリアランスが低下

することを明らかにした。第 3 章では、2013 年に世界に先駆け日本において上市されたビソプロロールの経皮吸収型製剤であるビソプロロール・テープ剤について、主薬の放出性および体内動態を評価した。その結果、主薬の放出は 8 時間の貼付によりほぼ終了することを見出し、ビソプロロール・テープ剤使用における有用な情報を構築することができた。

以下、各章にわたり研究成果について報告する。

# 第 1 章

## CYP2C9 を介するロサルタンの 相互作用の予測

## 緒言

わが国における 2010 年の高血圧有病者数は約 4300 万人と試算されており、高齢化に伴い、この数はさらに増加することが予測されている<sup>10)</sup>。高血圧は心疾患の最大の危険因子であり、その対策と予防が重要である。2014 年に改訂された「高血圧治療ガイドライン 2014」では、降圧効果を高めるために降圧剤の併用療法が推奨されている<sup>3)</sup>。一方、臨床における薬物適正使用の問題点の一つに、多剤併用による薬物間相互作用があり、薬物動態の変動因子の一つとしても重要である。近年の薬物動態学の進歩により、基礎的研究から薬物間相互を理論的に予測できるようになったことから、臨床における薬物動態の変動を予測・評価することが求められる。

ARB は血管収縮作用を示すアンジオテンシンⅡに対し受容体レベルで選択的に拮抗することで、高血圧の発症および進展に深く関与するレニン・アンジオテンシン系を抑制する。ロサルタンは、経口投与可能で部分的アゴニスト活性のない非ペプチド型アンタゴニストとして、1985 年に世界で初めて開発された ARB である。日本では 1998 年に高血圧症治療薬として発売され、2006 年には大規模国際共同試験 (RENAAL 試験)<sup>11)</sup>の結果を受けて糖尿病性腎症への適応が追加された。また、チアジド系利尿薬との併用により相乗的な降圧効果と副作用の相殺効果が認められ<sup>12-15)</sup>、両薬物の合剤が 2006 年に日本においても発売となった。近年では、腎尿細管に存在する尿酸トランスポーター 1 を阻害することにより、尿酸値を低下させることが認められ、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」では、高血圧合併症例、特にシクロスポリン治療中の腎移植患者に推奨されている<sup>16)</sup>。

ロサルタンの体内動態の特徴として、吸収率は比較的低く、ラットでは約 65% である<sup>17)</sup>。また、初回通過効果が大きいためヒトにおけるバイオアベイラビリティ (F) は約 33% と低い<sup>17, 18)</sup>。ロサルタンの体内からの消失は主に肝代謝であり、投与量の約 14% が活性代謝物であるカルボン酸体化合物 (E3174) に変換



される (Figure 1) <sup>17,18)</sup>。消失半減期は、ロサルタンが約 2 時間であるのに対し、E3174 では約 6 時間と長く、またアンジオテンシン II 受容体拮抗作用はロサルタンの 10~40 倍強い<sup>18)</sup>。ロサルタンから E3174 への変換は、in vitro および in vivo の研究において、主に CYP2C9 により行なわれることが報告されている<sup>19-21)</sup>。すなわち、ロサルタンはプロドラッグであり、CYP2C9 により活性化体に変換される。従って、ロサルタンから E3174 への代謝が抑制された場合、活性本体の低下に起因する薬効の低下が懸念される。一方、健康成人において、ロサルタンと CYP2C9 阻害作用を有するフルコナゾール<sup>20,22)</sup>や CYP2C9 の基質となるフェニトイン<sup>23)</sup>などの薬物との相互作用が報告されてはいるが、CYP2C9 を介する相互作用に関する詳細な臨床報告はなく、添付文書の相互作用の欄にも記載はない。

ブコロームは抗炎症薬 (用量 ; 600-1200 mg/日) および尿酸排泄薬 (用量 ; 300-900 mg/日) として 1967 年に発売され、現在でも使用されている。また、肝ミクロソームを用いた研究において CYP2C9 を阻害すること<sup>24)</sup>、およびその阻害作用はワルファリンとの相互作用研究などでフェニルブタゾンやスルフィンピラゾンと同等であることが報告されている<sup>25-27)</sup>。

本章では、CYP2C9 阻害薬としてブコロームを用い、健康成人男性およびラットにおいてロサルタンの体内動態に及ぼす CYP2C9 阻害薬の影響を検討し、臨床におけるロサルタンと CYP2C9 阻害薬併用時の相互作用を予測し、適正使用における注意点などを検討した。

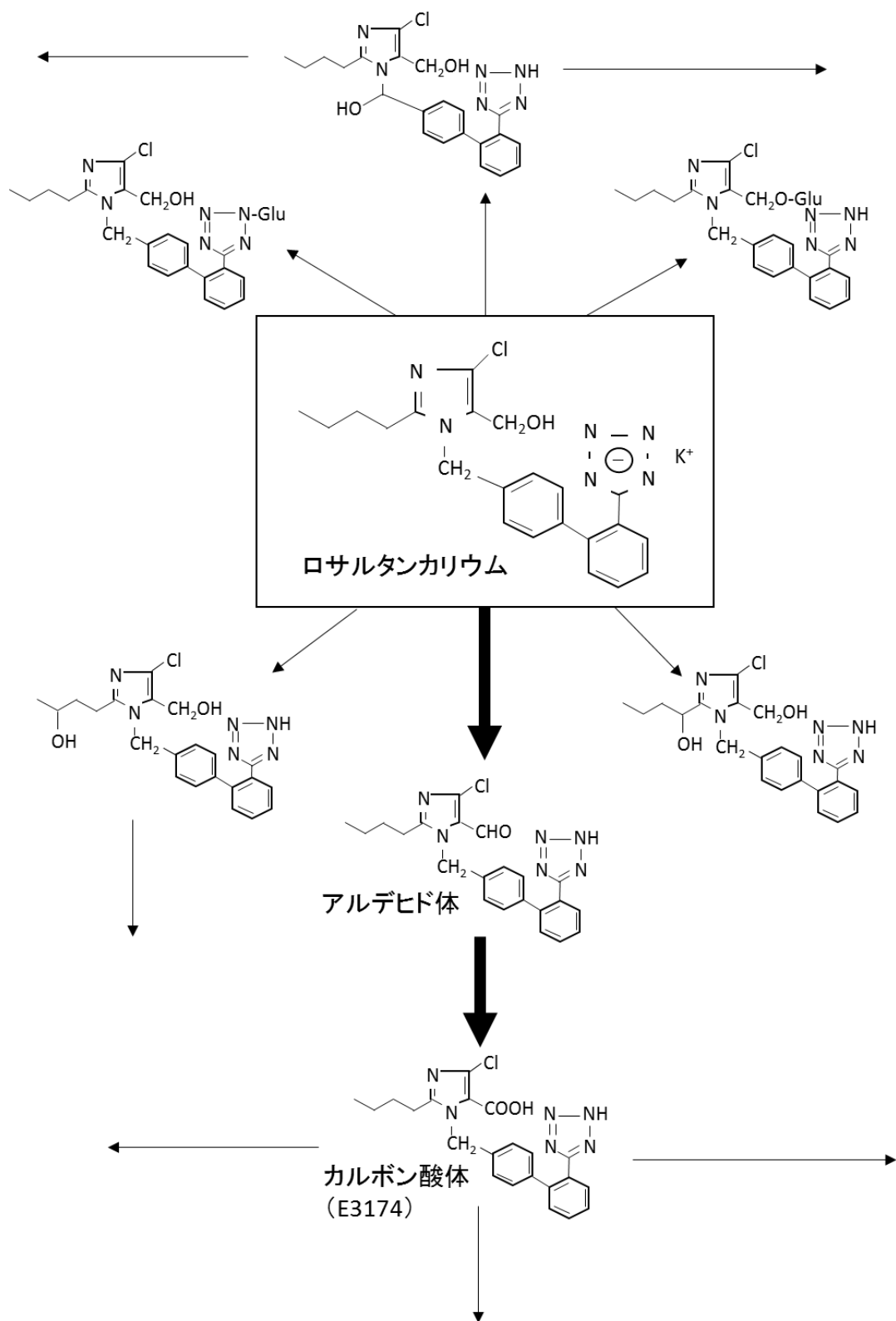


Figure 1. Major pathway of losartan biotransformation

# 方法

## 1. 試薬

ロサルタンカリウムおよび E3174 はメルク社より提供を受けた。アセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用規格品 (和光純薬) を用い、その他の試薬類は全て特級品 (和光純薬) を用いた。

## 2. 対象

### 1) 健康成人男性における検討

本研究の内容を十分説明し、書面にて同意が得られた 6 名の健康な成人男性を対象とした。被験者は臨床検査値上、腎障害および肝障害は認められなかった。また、試験前 1 週間は、飲酒や他の薬物の服用は禁止とした。

### 2) ラットにおける検討

実験動物は、Wistar 系雄性ラット (日本 SLC、静岡) を用いた。恒温恒湿、明暗サイクル 12 時間の条件下で固形試料および水を自由摂取させ、予備飼育した後、健康状態の良好な約 8 週齢のラットを対象とした。

なお、動物実験は本学の動物実験指針に従って行った。

## 3. 投与方法

### 1) 健康成人男性における検討

ロサルタン単独群およびブコローム併用群の 2 群に分け、クロスオーバー試験を行なった。ウォッシュアウト期間は 7 日間とした。ロサルタン単独群では、ロサルタンカリウム錠 25 mg を 1 錠服用した。ブコローム併用群では、ブコロームカプセル 300 mg を 1 日 1 カプセル 7 日間連続服用した後、8 日目にロサルタンカリウム錠 25 mg 1 錠およびブコロームカプセル 300 mg 1 カプセルを服用した。服用時刻は午前 8 時とし、服用は水 200 mL で行った。また、ロサルタンカリウム錠服用前 10 時間および服用後 6 時間までは絶食とした。

## 2) ラットにおける検討

### ① 単回投与試験

ラットをロサルタン単独群 (N = 4) およびブコローム併用群 (N = 12) の 2 群に分け、単回投与試験を行なった。ロサルタン単独群にはロサルタンカリウム 10 mg/kg を単回経口投与した。ブコローム併用群はブコロームの投与量に応じて 20 mg/kg 併用群 (N = 4)、50 mg/kg 併用群 (N = 4)、200 mg/kg 併用群 (N = 4) の 3 群に分け、各濃度のブコロームを 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した後、8 日目にロサルタンカリウム 10 mg/kg と各濃度のブコロームを経口投与した。

ロサルタンカリウムおよびブコロームは 1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁し、各濃度に調製した。薬物投与は午前 9 時とした。なお、最終投与の前日より絶食としたが、水は自由摂取とした。

### ② 連続投与試験

ラットをロサルタン単独群 (N = 4) およびブコローム併用群 (N = 4) の 2 群に分け、連続投与試験を行なった。ロサルタン単独群にはロサルタンカリウム 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連続投与し、ブコローム併用群にはブコローム 50 mg/kg とロサルタンカリウム 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連続投与した。

ロサルタンカリウムおよびブコロームは 1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁し、各濃度に調製した。薬物投与は午前 9 時とした。なお、最終投与の前日より絶食としたが、水は自由摂取とした。

## 4. 採血

### 1) 健康成人男性における検討

ロサルタンカリウム錠服用直前および服用 1、2、4、6、9、12、24 時間後に、肘静脈から約 5 mL 採血した。採取した血液サンプルは室温で約 1 時間放置し、遠心分離後 (3000 rpm、10 分間) 血清を分取した。また、測定が採血後直ちに行なわれなかった場合には、血清を測定まで約  $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した。

### 2) ラットにおける検討

ジエチルエーテル麻酔下、採血用に左頸静脈を手術により暴露した。ロサルタンカリウム投与直前および投与 1、2、4、6、8、10 時間後に、ヘパリン処理したシリンジを用いて、頸静脈から約 0.3 mL 採血し、遠心分離後（3000 rpm、5 分間）血漿を採取した。得られた血漿は測定するまで約 -20°C で保存した。

## 5. 血中濃度測定方法

ヒト血清中およびラット血漿中のロサルタンおよび E3174 濃度の測定は、ブメタニドを内標準物質として、既報の HPLC 法を一部改良して行なった (Figure 2、3)<sup>28,29)</sup>。

### 1) HPLC 条件

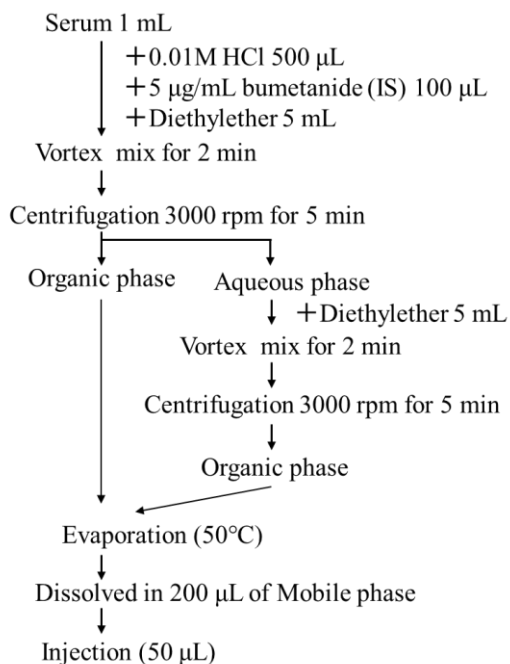
HPLC 装置は LC-10A（島津製作所、京都）を用いた。移動相は 0.01M リン酸緩衝液（pH 2.3）：アセトニトリル=60：40 の混液、流速 1.0 mL/min、励起波長 250 nm、蛍光波長 370 nm、カラム温度 25°C の条件下で行なった。カラムは shim-pack CLC-ODS（島津製作所、京都）を用いた。

### 2) 抽出方法

ヒト血清試料 1 mL には内標準物質（ブメタニド水溶液、5 µg/mL）100 µL および 0.01M 塩酸 500 µL を加え、ラット血漿試料 100 µL には内標準物質（ブメタニド水溶液、30 µg/mL）50 µL および 0.01M 塩酸 50 µL を加えた後、それぞれジエチルエーテル 5 mL を加え 2 分間攪拌した。次いで、その混合物を 3000 rpm で 5 分間遠心分離後、ジエチルエーテル層を分取した。ジエチルエーテル層を蒸発乾固後、残渣を移動相 200 µL で再溶解し、その一部（50 µL）を HPLC 装置に注入した。

本測定法における保持時間は、ロサルタン約 8.9 分、E3174 約 15.2 分、内標準物質約 19.4 分であった。また、ヒト血清試料 1 mL 中のロサルタンおよび E3174 の定量下限はともに 5 ng/mL であり、ラット血漿試料 100 µL 中ではそれぞれ 20 ng/mL および 10 ng/mL であった。いずれも、日内変動および日間変動は 5% 以内であった。

### Extraction procedure

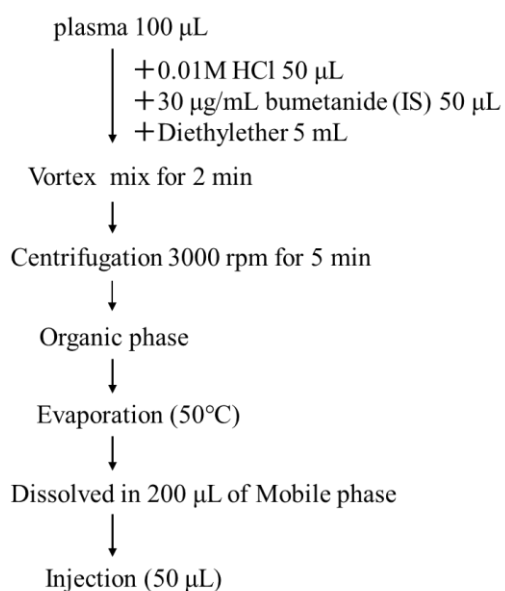


### HPLC Conditions

<u>Column</u> :	Shim-pack CLC-ODS (M) 4.6 mm × 25 cm
<u>Mobile phase</u> :	0.01M Phosphate buffer (pH 2.3) : Acetonitrile = 60 : 40
<u>Wavelength</u> :	Excitation : Emission = 250 : 370 nm
<u>Flow rate</u> :	1.0 mL/min
<u>Temperature</u> :	25°C
<u>Retention times</u> :	
Losartan	8.9 min
E3174	15.2 min
IS	19.4 min
<u>Minimum limit</u> :	
Losartan	5 ng/mL
E3174	5 ng/mL

**Figure 2. Analysis of losartan and E3174 concentration in human serum by HPLC**

### Extraction procedure



### HPLC Conditions

<u>Column</u> :	Shim-pack CLC-ODS (M) 4.6 mm × 25 cm
<u>Mobile phase</u> :	0.01M Phosphate buffer (pH 2.3) : Acetonitrile = 60 : 40
<u>Wavelength</u> :	Excitation : Emission = 250 : 370 nm
<u>Flow rate</u> :	1.0 mL/min
<u>Temperature</u> :	25°C
<u>Retention times</u> :	
Losartan	8.9 min
E3174	15.2 min
IS	19.4 min
<u>Minimum limit</u> :	
Losartan	20 ng/mL
E3174	10 ng/mL

**Figure 3. Analysis of losartan and E3174 concentration in rat plasma by HPLC**

## 6. 薬物動態解析

ヒトおよびラットにおけるロサルタンおよび E3174 の最高血清中あるいは血漿中濃度 ( $C_{\max}$ )、 $C_{\max}$  到達時間 ( $T_{\max}$ ) は測定値より直接求めた。血清中あるいは血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) は、0 時間から最終採血時間までを台形法により算出した。

## 7. 統計処理

数値は平均値±標準偏差 (mean values ± standard deviation; mean ± SD) で示した。統計処理は Student' s t-test を用い、危険率両側 5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計的に有意とした。統計処理用解析ソフトには Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft、Redmond、WA、U.S.A.) を用いた。

# 結果

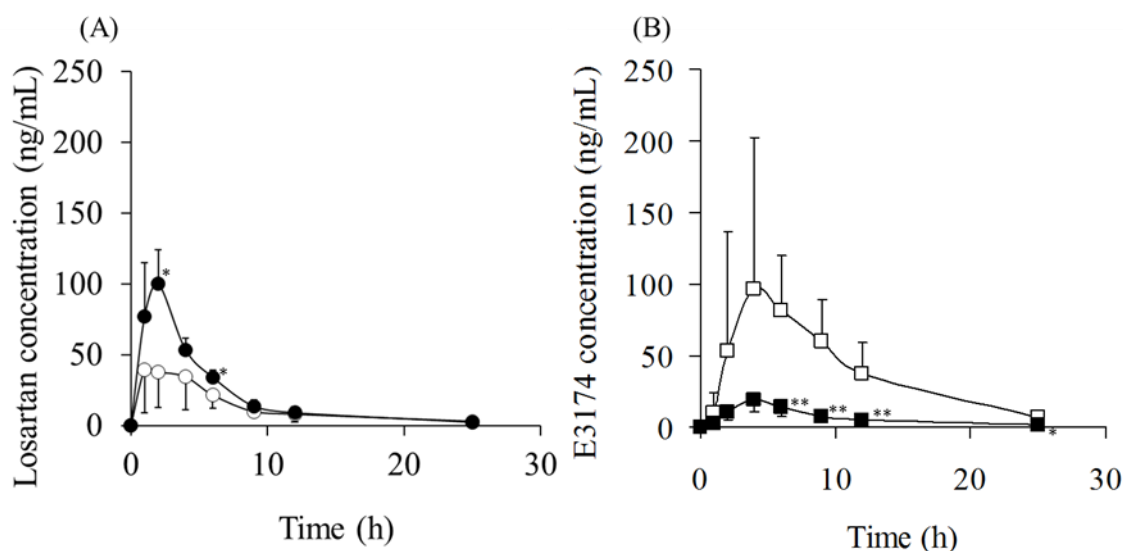
## 1. 健康成人男性における検討

被験者の背景および薬物動態パラメータを Table 1 に、ロサルタンおよび E3174 の経時的血清中濃度変化を Figure 4 に示した。ブコロームの併用により、ロサルタンの  $C_{\max}$  および  $AUC_{0-24}$  は約 70%上昇し、E3174 の  $C_{\max}$  および  $AUC_{0-24}$  は約 85%減少した。一方、ブコロームの併用による血圧および脈拍の変動に有意な差は認められなかった。

**Table 1. Pharmacokinetic parameters of losartan and E3174 in the volunteer study**

Parameters	LOS group	LOS+BUC group	<i>P</i> values
Age (y)	25.2 ± 5.3		
Body weight (kg)	62.3 ± 4.3		
<b>Losartan</b>			
$C_{max}$ (ng/mL)	57.0 ± 22.2	102 ± 19	< 0.01
$T_{max}$ (h)	2.33 ± 1.37	1.33 ± 0.52	< 0.001
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	329 ± 115	551 ± 62	< 0.01
<b>E3174</b>			
$C_{max}$ (ng/mL)	115 ± 96	19.5 ± 8.4	< 0.05
$T_{max}$ (h)	5.00 ± 1.10	3.67 ± 0.82	< 0.001
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	1012 ± 577	167 ± 79	< 0.01

$C_{max}$ , maximum serum concentration;  $T_{max}$ , time to reach  $C_{max}$ ;  $AUC_{0-24}$ , area under the serum concentration time curve from time zero to 24 hours; LOS group, treatment with losartan alone; LOS+BUC group, treatment with losartan and bucolome. Data are the mean ± SD.



**Figure 4. Serum concentration-time profiles of losartan (Panel A) and E3174 (Panel B) in the volunteer study**

Open symbols, treatment with losartan alone (LOS group); closed symbols, treatment with losartan and bucolome (LOS + BUC group). Each point represents mean ± SD. \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ , LOS group versus LOS + BUC group.



## 2. ラットにおける検討

### 1) 単回投与試験

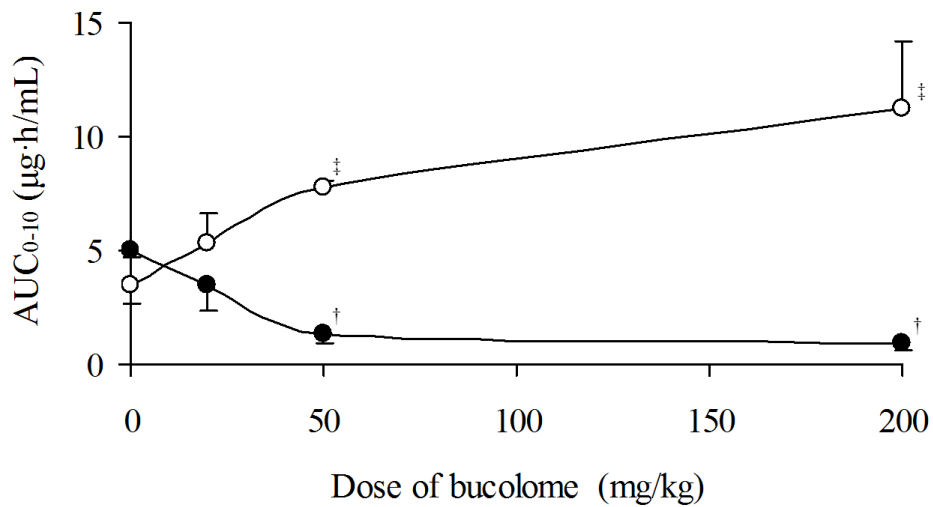
ロサルタンおよび E3174 の薬物動態パラメータを Table 2 に示した。ロサルタンの薬物動態パラメータにおいて、 $C_{max}$  はブコローム 50 mg/kg 併用群では約 124%、200 mg/kg 併用群では約 147% 増加し、ロサルタン単独群と比較して有意な増加がみられた。 $T_{max}$  はブコローム 200 mg/kg 併用により有意に延長した。 $AUC_{0-10}$  はブコローム 50 mg/kg 併用群では約 126%、200 mg/kg 併用群では約 225% 増加し、ロサルタン単独群と比較して有意な増加がみられた。一方、E3174 においては、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-10}$  はそれぞれ、ブコローム 20 mg/kg 併用群では約 40%、50 mg/kg 併用群では約 75%、200 mg/kg 併用群では約 80% 減少し、特に  $AUC_{0-10}$  においては、ロサルタン単独群と比較して有意な減少がみられた。 $T_{max}$  はブコローム併用による明らかな影響はみられなかった。

Figure 5 には、ロサルタンおよび E3174 の  $AUC_{0-10}$  とブコロームの投与量との関係を示した。ブコローム 50 mg/kg 以上の併用により、ロサルタンの  $AUC_{0-10}$  は有意に増加し、E3174 の  $AUC_{0-10}$  は有意に減少することが認められたが、ブコローム 50 mg/kg 併用群と 200 mg/kg 併用群との  $AUC_{0-10}$  には差が認められなかった。

**Table 2. Pharmacokinetic parameters of losartan and E3174 in the single dose study**

Parameters	LOS group (N=4)	LOS+BUC group		
		20 mg/kg (N=4)	Dose of bucolome	
		50 mg/kg (N=4)	200 mg/kg (N=4)	
<b>Losartan</b>				
$C_{max}$ (µg/mL)	0.769 ± 0.428	1.39 ± 0.38	1.73 ± 0.44 <sup>†</sup>	1.90 ± 0.73 <sup>†</sup>
$T_{max}$ (h)	1.50 ± 0.58	1.00 ± 0.00	2.00 ± 1.73	4.67 ± 1.15 <sup>‡</sup>
$AUC_{0-10}$ (µg·h/mL)	3.45 ± 1.21	4.62 ± 1.70	7.79 ± 0.23 <sup>‡</sup>	11.2 ± 2.9 <sup>‡</sup>
<b>E3174</b>				
$C_{max}$ (µg/mL)	0.919 ± 0.553	0.548 ± 0.238	0.207 ± 0.068	0.152 ± 0.053
$T_{max}$ (h)	3.25 ± 1.50	2.67 ± 1.15	4.00 ± 2.00	5.33 ± 3.06
$AUC_{0-10}$ (µg·h/mL)	5.02 ± 2.35	2.96 ± 1.29	1.31 ± 0.42 <sup>†</sup>	0.94 ± 0.36 <sup>†</sup>

$AUC_{0-10}$ , area under the plasma concentration time curve from time zero to 10 hours; LOS group, treatment with losartan alone; LOS+BUC group, treatment with losartan and bucolome. Data are the mean ± SD. <sup>†</sup> $P < 0.05$ , <sup>‡</sup> $P < 0.01$ , compared with LOS group.



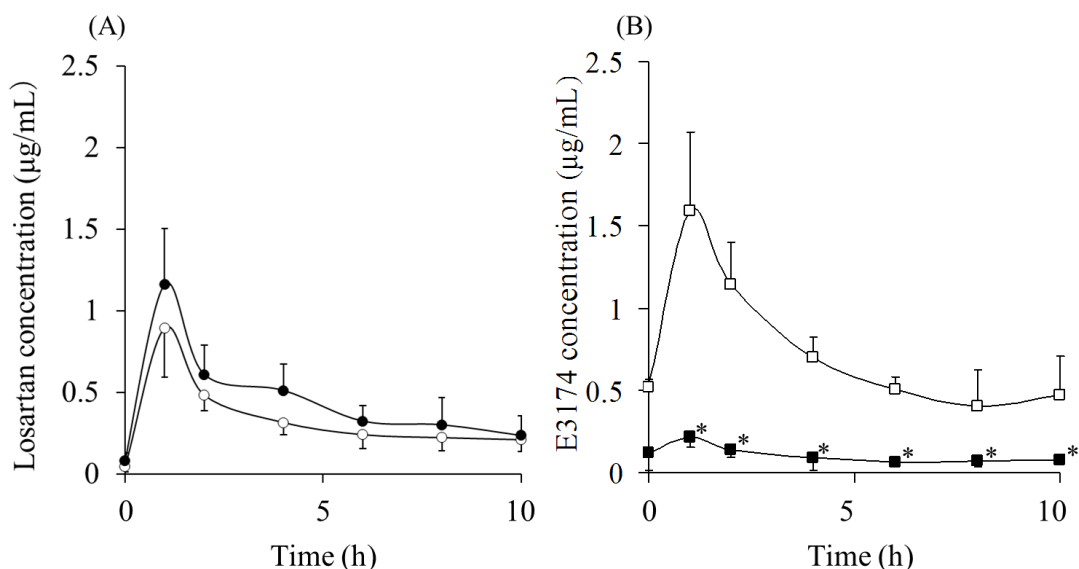
**Figure 5. Relationship between the bucolome dose and AUC<sub>0-10</sub> of losartan (open symbols), and E3174 (closed symbols) in the single dose study**

AUC<sub>0-10</sub>, area under the plasma concentration time curve from time zero to 10 hours. Each point represents mean ± SD. †*P* < 0.05, ‡*P* < 0.01, compared with losartan alone.

## 2) 連続投与試験

Figure 5 より、ブコロームの投与量はロサルタンと E3174 の AUC<sub>0-10</sub> が一定に達する量 (50 mg/kg) とした。

ロサルタンおよび E3174 の経時的血漿中濃度変化を Figure 6 に、薬物動態パラメータを Table 3 に示した。連続投与では、ブコロームの併用により、E3174 の C<sub>max</sub> と AUC<sub>0-10</sub> は約 86% 減少し、ロサルタン単独群と比較し有意な減少が認められた。一方、ロサルタンの体内動態パラメータには有意な差は認められなかった。



**Figure 6. Plasma concentration time profiles of losartan (Panel A) and E3174 (Panel B) in the long-term study**

Open symbols, treatment with losartan alone for 14 days; closed symbols, treatment with losartan and 50 mg/kg of bucolome together for 14 days. Each point represents mean  $\pm$  SD.

\*,  $P < 0.01$ , compared with losartan alone.

**Table 3. Pharmacokinetic parameters of losartan and E3174 in the long-term study**

Parameters	LOS group (N=4)	LOS+BUC group (N=4)	<i>P</i> values
<b>Losartan</b>			
$C_{max}$ (µg/mL)	0.894 $\pm$ 0.301	1.03 $\pm$ 0.34	0.43
$T_{max}$ (h)	1.00 $\pm$ 0.00	1.14 $\pm$ 0.38	0.36
$AUC_{0-10}$ (µg·h/mL)	3.40 $\pm$ 0.49	4.41 $\pm$ 1.07	0.053
<b>E3174</b>			
$C_{max}$ (µg/mL)	1.60 $\pm$ 0.48	0.223 $\pm$ 0.068	< 0.05
$T_{max}$ (h)	1.00 $\pm$ 0.00	1.43 $\pm$ 1.13	0.36
$AUC_{0-10}$ (µg·h/mL)	7.12 $\pm$ 1.10	0.97 $\pm$ 0.33	< 0.05

LOS group, treatment with losartan alone for 14 days; LOS+BUC group, treatment with losartan and 50 mg/kg of bucolome for 14 days. Data are the mean  $\pm$  SD.

## 考察

高血圧症患者をはじめ循環器疾患患者において、その治療は多剤併用となることが多く、例えば 2014 年に著者らが実施した調査では、ジゴキシン服用患者の併用薬数は平均 7.7 剤であった<sup>30)</sup>。併用薬数が増加することで相互作用の可能性が高くなることが報告されており<sup>31,32)</sup>、理論的に相互作用を予測し評価することが重要である。ロサルタンは、健康成人を対象とした試験において、CYP2C9 阻害作用を有するフルコナゾールや CYP2C9 の基質となるフェニトインなどとの相互作用が報告されている。ロサルタン 100 mg とフルコナゾール 200 mg との併用により、ロサルタンの AUC は 66% 上昇し、E3174 の AUC は 43% 減少した<sup>22)</sup>。また、ロサルタン 50 mg とフェニトイン 4 mg/kg/day との併用で、ロサルタンの AUC は 17% 上昇し、E3174 の AUC は 63% 減少した<sup>23)</sup>。いずれもロサルタンとの併用により、ロサルタンの AUC の上昇と E3174 の AUC の低下が認められている。一方、ブコロームは CYP2C9 の阻害薬の一つであり、主に CYP2C9 で代謝される S-ワルファリンのクリアランス (CL) を半減させることが報告されている。また、その影響度はフェニルブタゾンやスルフィンピラゾンと同程度であると報告されている<sup>27)</sup>。本研究の健康成人男性における検討でも同様に、ブコロームの併用によりロサルタンの AUC の有意な上昇と E3174 の AUC の有意な低下が認められた。また、ラットにおける単回投与試験においても同様の結果が認められ、ロサルタンおよび E3174 の AUC の変化はブコロームの投与量に依存していることが認められた。ラットにはヒトと同様の CYP2C9 が存在しないと言われているが、ラットにおける検討の結果よりブコロームの併用によるロサルタンから E3174 への代謝の阻害は、分類上ヒトの CYP2C9 に相当する分子種の阻害であると考えられる。従って、ブコロームの併用によるロサルタンから E3174 への代謝の阻害は、濃度依存的なブコロームの CYP2C9 阻害によることが示唆された。

連続投与試験では、ブコロームの併用によるロサルタンへの影響は認められなかったが、E3174 の AUC には有意な低下が認められた。ロサルタンの F は 33%

であり、ロサルタンから E3174 への変換は経口および静脈投与時の約 14%である。また、ロサルタンには複数の代謝経路が存在し、ラット、サルおよびヒトの肝スライスを用いたロサルタンの代謝試験で、未変化体および 7 つの代謝物が確認されている<sup>17, 33, 34</sup>。従って、ブコロームの併用による影響がロサルタンには認められなかった一因として、CYP2C9 阻害によるロサルタンから E3174 への変換が減少し、他の代謝物への経路を介したロサルタンの代謝が増加したことが考えられる。一方、グルクロン酸抱合体および水酸化体にも活性があると報告されているが<sup>34</sup>、いずれもロサルタンより活性は低く、薬効動態への寄与率はロサルタンおよび E3174 に比べ低いと考えられる。E3174 のアンジオテンシン II 受容体に対する阻害作用はロサルタンの 10~40 倍高く、E3174 の血中濃度とアンジオテンシン II 受容体拮抗作用との相関性もロサルタンより高いため<sup>35</sup>、E3174 の血中濃度低下は降圧作用へ大きく影響すると考えられた。しかし、健康成人男性における検討では血行動態に有意な差は認められなかった。これは、本試験が単回投与であったことやロサルタンの投与量としては低用量であったことから、有意な差が認められなかった可能性がある。健康成人を対象とした試験では、血行動態への影響が認められなかったが、ロサルタンによる治療を受けている患者では、連続投与であること、およびラットにおける検討結果を考えれば、その影響が大きく現れることも考えられる。併用により効果減弱が起る場合、減弱した効果を補うために増量や他剤の追加投与が行われ、臨床現場において相互作用が見逃される可能性があり、非常に大きな問題である。すなわち、このような相互作用について予測し、検証していくことは非常に重要である。

以上の結果より、CYP2C9 阻害薬であるブコロームの併用により、ロサルタンから活性代謝物 E3174 への変換が用量依存的に阻害されることが認められた。すなわち、臨床において CYP2C9 阻害薬との併用により、E3174 への変換阻害に起因するロサルタンの降圧効果の減弱が予測される。従って、ロサルタンと CYP2C9 の基質または阻害薬となる薬物との併用の際には、薬物動態だけでなく薬効動態に関する注意深いモニタリングが必要である。

## 第 2 章

# 不整脈治療薬の体内動態に及ぼす 慢性心不全の影響

## 第1節

### メキシレチンの体内動態に及ぼす慢性心不全の影響

#### 緒言

薬物の体内動態に及ぼす病態の影響が報告されており、薬物適正使用を遂行する上で重要な問題である。特に心不全では循環動態が変化することにより、末梢血流の低下や消化管の蠕動運動低下、浮腫による体重増加、血漿アルブミン値の低下や $\alpha$ 1酸性糖蛋白質濃度の上昇、肝血流量の低下や肝実質細胞の障害、腎血流量の低下など様々な組織への影響が起こり、薬物動態に及ぼす影響が大きくなることが予測される。

一方、コンピュータ技術の飛躍的向上などに伴い、母集団薬物動態解析を利用した新たな医薬品適正使用情報の構築が広く行われるようになってきた。標準的な解析法では、まず各被験者の血中薬物濃度データから各被験者の薬物動態パラメータ値を推定し、次に各被験者から得られたパラメータ値の平均とその分散という統計パラメータ値を推定する。しかし、同一被験者から複数回の採血が必要となるため、第I相試験など健康成人を対象とした試験においては、精度よく推定ができるが、多様な背景を持つ患者群においては実施上多くの問題が生じる。そこで、対象とする被験者群の薬物動態パラメータの平均値（固定効果; fixed effect）とその個体内および個体間変動（変量効果; random effect）をモデルに組み込んだ混合効果モデルによる母集団薬物動態解析法とその解析のための代表的なプログラムであるNONMEMがSheinerらにより開発された<sup>6)</sup>。これらの方法を用いることにより、事前情報が構築でき、複数回の採血が困難な患者や特殊集団における薬物動態評価や薬用量の設定ができるようになってきた。その結果、薬物動態の変動が理論的かつ容易に予測できるようになり、臨床への展開、すなわち医薬品の適正使用に貢献できるようになってきた。

メキシレチンは、1964年西ドイツのベーリンガーインゲルハイム社で合成され、リドカインと同等もしくはそれ以上の抗不整脈作用を有し、かつ経口投与可能で副作用の少ない薬物として開発された。メキシレチンの構造式をFigure 7に示した。日本では1985年に市販され、心室性不整脈の治療薬の一つとして世界的に広く用いられている<sup>36,37)</sup>。心機能抑制が少ないため、心不全患者における不整脈治療薬として使用頻度が高い。しかし、その有効濃度域(0.5~2.0 µg/mL)の狭いことから血中薬物濃度測定が必要な薬物の一つとされている<sup>38,39)</sup>。

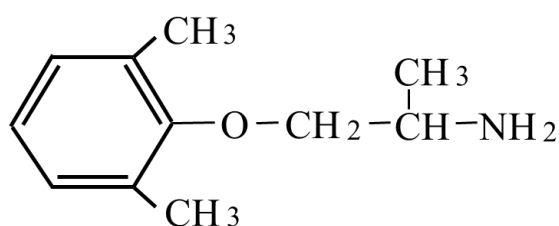


Figure 7. Structure of Mexiletine

メキシレチンは肝代謝型薬物であり、その代謝は主に CYP2D6 と CYP1A2 が関与している<sup>40-44)</sup>。CYP2D6 には遺伝的多型があり、日本人では CYP2D6 の poor metabolizer (PM) の頻度は 0.5%程度であるが、intermediate metabolizer の原因となる CYP2D6\*10 のアレル頻度は 40%と報告されており<sup>45,46)</sup>、個体間変動の原因となる。しかし、メキシレチンは CYP1A2 の寄与率が比較的大きいため、CL に及ぼす個体間および個体内変動は比較的小さく、PM もみられなかったと報告されている<sup>47)</sup>。

Vozech らはメキシレチンの CL に及ぼすうっ血性心不全の影響はほとんどないと報告しているが<sup>48)</sup>、心不全の影響を評価するには小規模の研究である。そこで、本節では多数のメキシレチン服用日本人患者を対象に母集団薬物動態解析を行い、メキシレチンの経口クリアランス (CL/F) に及ぼす慢性心不全の影響について、心不全の重症度も考慮して比較検討した。なお、以前はうっ血性心不全と言われてきたが、近年の心不全治療ガイドラインは臨床経過 (急性あるいは慢性) に応じたものとなっており、本研究の対象患者は慢性心不全であったことから、本論文ではうっ血性心不全ではなく、慢性心不全という表現を用いることとした。



## 方法

### 1. 試薬

メキシレチンおよび内標準物質として用いた 4-メチルメキシレチンは、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より提供を受けた。アセトニトリルは HPLC 用規格品（和光純薬）を用い、その他の試薬類は全て特級品（和光純薬）を用いた。

### 2. 対象

1986年4月から2004年3月の期間に国立循環器病センターあるいは国立千石荘病院に入院し、メキシレチンの投与を受けていた心室性不整脈患者のうち、治療薬物モニタリング（TDM）を実施した584例を対象とした。そのうち、慢性心不全を併発している患者210例を心不全群とし、心不全を併発していない患者374例を非心不全群とした。心不全群のうち、New York Heart Association（NYHA）心機能分類<sup>49)</sup>でⅠ度またはⅡ度に属する患者116例をNYHAⅠ-Ⅱ群とし、NYHA心機能分類でⅢ度またはⅣ度に属し、心胸比50%以上で、ドパミンまたはドブタミン3 μg/kg/min以上の投与を受けていた患者94例をNYHAⅢ-Ⅳ群とした。

なお本研究では、メキシレチンとの相互作用が報告されている薬物（キニジン<sup>50)</sup>、フェニトイン<sup>51)</sup>、リファンピシン<sup>52)</sup>、フルボキサミン<sup>53)</sup>など）を併用している患者、肝疾患患者および肝疾患が疑われる患者、拡張型心筋症と診断された患者、喫煙をしている患者は対象外とした。

### 3. 投与方法

メキシレチンは1日3~4回投与（07:00、12:00、18:00、22:00）であり、少なくとも5日間以上定期服用していた。なお、薬物の服用に関しては、看護師もしくは薬剤師が管理をしており、コンプライアンスは良好であると判断した。

#### 4. 採血方法

採血時間は午前 6 時とし、肘静脈から採血を行った。採取した血液サンプルは室温で約 1 時間放置し、遠心分離後 (3000 rpm、10 分間) 血清を分取した。また、測定が採血後直ちに行なわれなかった場合には、血清を測定まで約  $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した。

#### 5. 血清中濃度測定方法

血清中メキシレチン濃度の測定は、4-メチルメキシレチンを内標準物質として Mastropaolo らの HPLC 法<sup>54)</sup>を一部改良して測定した (Figure 8)。

##### 1) HPLC 条件

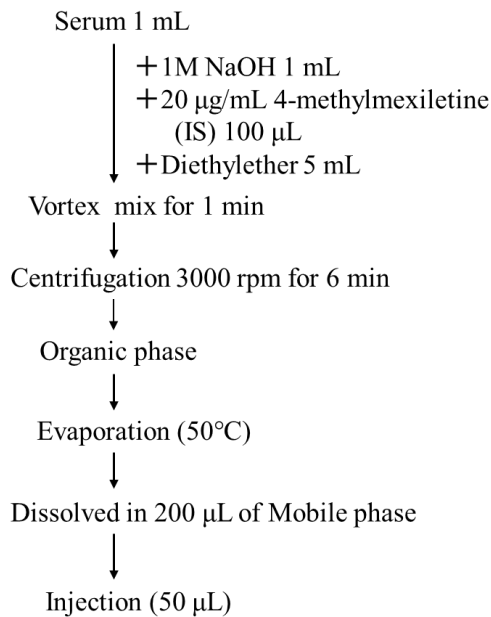
HPLC 装置は LC-6A (島津製作所、京都) を用いた。移動相は 0.5% トリエチルアミン含有 0.044M リン酸緩衝液 (pH 2.6) : アセトニトリル = 75 : 25 の混液を用い、流速 1.2 mL/min、検出波長 210 nm、カラム温度  $40^{\circ}\text{C}$  の条件下で行なった。カラムは STR-ODS II (島津製作所、京都) を用いた。

##### 2) 抽出方法

血清 1 mL に内標準物質 (4-メチルメキシレチン水溶液、20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 100  $\mu\text{L}$  および 1M NaOH 1 mL を加えた後、5 mL のジエチルエーテルを加え 1 分間攪拌した。次いで、その混合物を 3000 rpm で 6 分間遠心分離後、ジエチルエーテル層を分取した。ジエチルエーテル層を蒸発乾固後、残渣を移動相 200  $\mu\text{L}$  で再溶解し、その一部 (50  $\mu\text{L}$ ) を HPLC 装置に注入した。

本測定法における保持時間は、メキシレチン約 5.3 分、内標準物質約 8.8 分であった。また、ヒト血清試料 0.5 mL 中のメキシレチンの定量下限は 50 ng/mL であり、日内変動および日間変動は 5% 以内であった。

## Extraction procedure



## HPLC Conditions

Column :  
STR-ODS II  
Mobile phase :  
0.044M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> containing 0.5% triethylamine  
(pH 2.6) : Acetonitrile = 75 : 25  
Wavelength : 210 nm  
Flow rate : 1.2 mL/min  
Temperature : 40°C  
Retention times :  
mexiletine                    5.3 min  
IS                                8.8 min  
Minimum limit : 50 ng/mL

**Figure 8. Analysis of mexiletine concentration in human serum by HPLC**

## 6. 解析方法

### 1) メキシレチンの CL/F の算出方法

Uenaka らが報告している日本人を対象とした不整脈治療患者におけるメキシレチンの母集団薬物動態解析法に準じた<sup>55)</sup>。すなわち、メキシレチンの連続投与時の定常状態における 1-コンパートメントモデルを使用し、NONMEM 法によりメキシレチンの CL/F を算出した。

### 2) 検討項目

#### ① CL/F の頻度分布

心不全群および非心不全群の CL/F を 0.1 L/h/kg ずつ区切り、それぞれの頻度分布を作成した。

#### ② CL/F に及ぼす加齢の影響

心不全群と非心不全群それぞれの CL/F に及ぼす加齢の影響を検討した。

#### ③ CL/F に及ぼす心不全の影響

心不全およびその重症度の影響を評価するために、NYHA I - II 群、NYHA III -

IV群、非心不全群の3群間でCL/Fを比較した。さらに、年齢別（39歳以下、40～69歳、70歳以上）に分け、3群のCL/Fを比較した。

## 7. 統計処理

数値はmean ± SDで示した。2群間の比較にはStudent's t-testを用い、多群間の比較にはFisher's PLSDを用い、危険率両側5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計的に有意とした。統計処理用解析ソフトにはMicrosoft Office Excel 2003 (Microsoft、Redmond、WA、U.S.A.) を用いた。

# 結果

## 1. CL/Fの頻度分布における評価

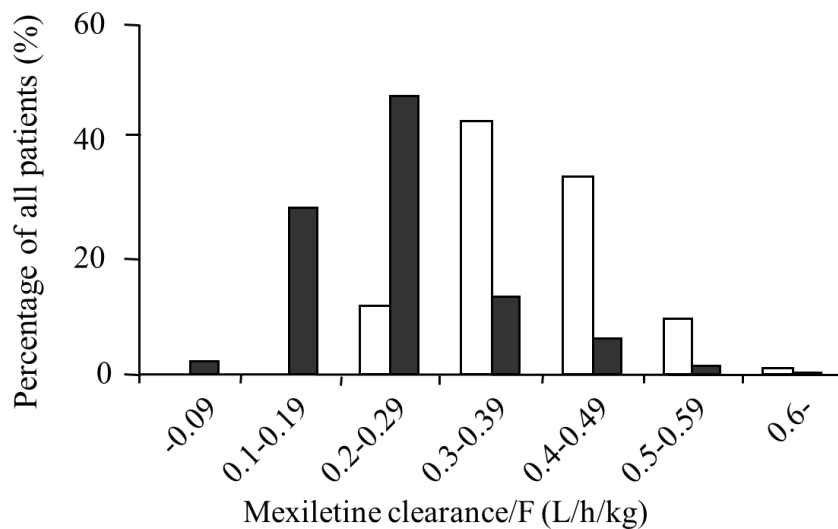
患者背景とメキシレチンのCL/FをTable 4に示した。心不全群と非心不全群間の年齢および体重には有意な差は認められなかった。

Figure 9には、心不全群および非心不全群のCL/Fの頻度分布を示した。両群ともにほぼ単峰形の分布であった。また、非心不全群のCL/Fは0.2 L/h/kg以上であり、0.3～0.49 L/h/kgの頻度が約76%であったのに対し、心不全群では0.1～0.29 L/h/kgの頻度が約76%であった。すなわち、心不全群のCL/Fは非心不全群より低CL/F側に分布しており、心不全群の平均CL/Fも非心不全群の平均CL/Fに比べて有意に低値となっていた。

Table 4. Clinical characteristics and mexiletine clearance in 584 inpatients

Subjects	N	Gender Male/female	Age (y)	Body weight (kg)	Serum creatinine (mg/dL)	AST (units/L)	ALT (units/L)	CL/F (L/h/kg)
Non-CHF group	374	255/119	65.6±14.1	55.0±10.9	1.05±1.30	26.3±15.5	28.2±28.7	0.393±0.082
CHF group	210	157/53	60.5±15.2	56.0±11.2	1.16±1.02	29.7±19.0	27.6±24.5	0.246±0.093
group NYHA I-II	116	90/26	61.9±15.1	57.3±10.9	1.10±0.78	28.0±16.2	26.8±24.0	0.280±0.100
group NYHA III-IV	94	67/27	58.7±15.2	54.4±11.5	1.19±1.25	31.7±21.9	29.6±29.7	0.205±0.075

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CL, clearance of mexiletine; F, bioavailability; CHF, congestive heart failure; non-CHF group, patients without CHF; CHF group, inpatient with CHF; Group NYHA I-II, patients from the CHF group who were in NYHA class I or II; Group NYHA I-II, patients from the CHF group who were in NYHA classes III or IV. Data are the mean ±SD. \*,P<0.05

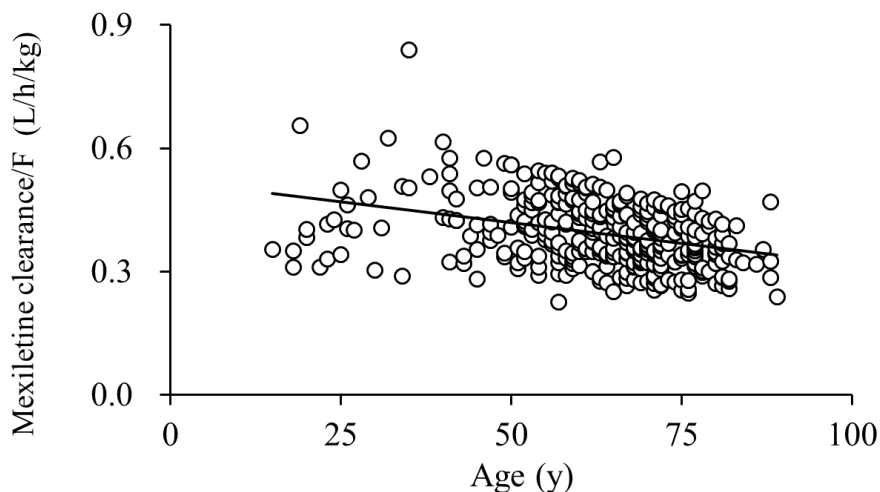


**Figure 9. Distribution of mexiletine clearance**

Open columns represent patients without congestive heart failure (Non-CHF group). Closed columns represent patients with CHF (CHF-group).

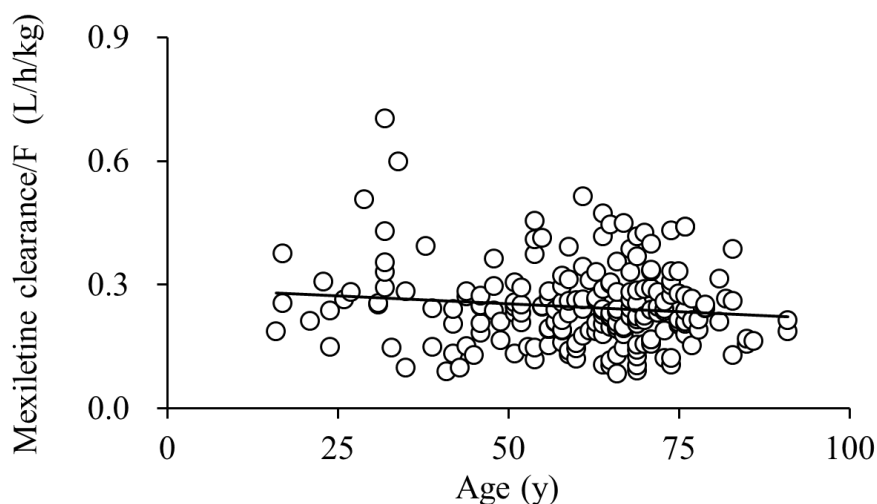
## 2. CL/F に及ぼす加齢の影響

Figure 10 および 11 に CL/F と年齢との関係を示した。直線回帰式の傾きを比較すると、非心不全群は心不全群よりも年齢の影響を受けることが認められた。



**Figure 10. Relationship between age and mexiletine clearance in patients without congestive heart failure (Non-CHF group)**

The regression equation determined by the least-squares method is shown as the unbroken line ( $y = -2.01 \times 10^{-3}x + 0.519$ ,  $r = 0.345$ ,  $N = 374$ ,  $P < 0.01$ ).

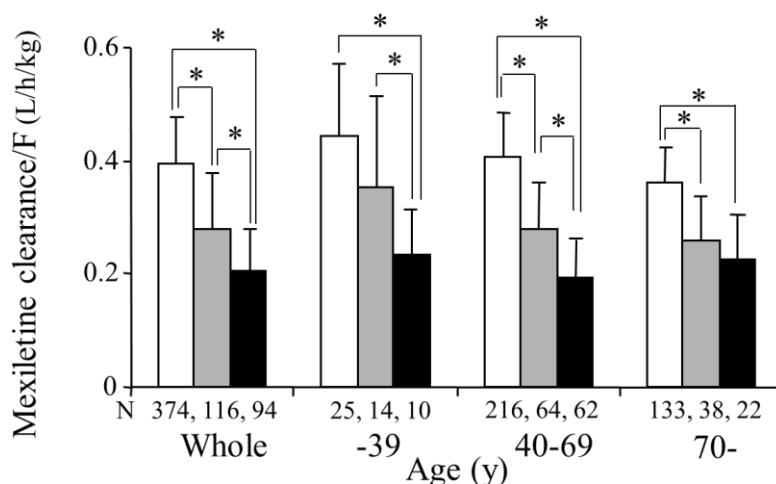


**Figure 11. Relationship between age and mexiletine clearance in patients with congestive heart failure (CHF group)**

The regression equation determined by the least-squares method is shown as the unbroken line ( $y = -7.58 \times 10^{-4}x + 0.292$ ,  $r = 0.120$ ,  $N = 210$ , NS).

### 3. CL/F に及ぼす心不全の影響

Figure 12 に心不全の重症度および年齢別の CL/F の比較を示した。いずれの年齢群においても、非心不全群と比較して NYHA III-IV 群では有意に CL/F が低下することが認められた。



**Figure 12. Comparison of mexiletine clearance among 3 age groups**  
Opened columns represent patients without congestive heart failure (Non-CHF group). Shaded columns represent patients with congestive heart failure in NYHA class I or II (Group NYHA I-II). Closed columns represent patients with congestive heart failure in NYHA classes III or IV (Group NYHA III-IV). F, bioavailability; \*,  $P < 0.05$ ; Bars represent the SD.

## 考察

Vozech らは、メキシレチンの CL/F に及ぼすうつ血性心不全の影響は認められなかったと報告しているが、対象患者が 58 例と小規模であり、また心機能の重症度による比較もされていなかった<sup>48)</sup>。しかし、多数の患者を対象に母集団薬物動態解析を行った本研究では、心不全群と非心不全群のメキシレチン CL/F を比較した場合、心不全群では明らかに低 CL/F 側に分布しており (Figure 9)、顕著な CL/F の減少が認められた (Table 4)。さらに、この減少は NYHA 分類のクラスが上がるほど大きくなり、NYHA III-IV 群においては、非心不全群と比較し

て CL/F が半減することが明らかとなった。従って、メキシレチンの CL/F に及ぼす慢性心不全の影響は大きく、心不全が重症化するほどその影響も大きくなると考えられる。

一般に加齢に伴い薬物 CL が低下することが知られており、その影響は腎排泄型薬物より肝代謝型薬物の方が小さいといわれている。メキシレチンは肝代謝型薬物であるが、Figure 10 より、非心不全群において CL/F に及ぼす加齢の影響が認められた。そこで、3 つの年齢群に分けて CL/F を比較し、心不全の影響を評価した (Figure 12)。その結果、全ての年齢群において心不全群の平均 CL/F が非心不全群より減少していた。特に、NYHA III-IV 群の CL/F はそれぞれの年齢群において、非心不全群よりも約 50% 低い値となった。心不全群では、加齢の影響以上に心不全の影響を強く受けることが示唆された。

メキシレチンは CYP2D6 および CYP1A2 により代謝される肝代謝型薬物であるが、肝抽出率 (Eh) の小さい薬物 ( $Eh < 0.3$ ) であるため<sup>56)</sup>、肝代謝に及ぼす肝血流量の影響は小さいと考えられる。かつ、メキシレチンの CL/F の個体間変動は比較的小さい<sup>47)</sup>。それゆえ、心不全時におけるメキシレチンの CL/F の低下は、肝血流量の減少というよりむしろ、循環動態の変動に起因する組織における種々の変化、例えば肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素の活性の低下によるものと示唆される。CYP は一原子酸素添加酵素であるため、心不全による血流の減少で、薬物代謝に用いられる酸素の供給が不足したことも原因の一つと考えられる。今後、詳細なメカニズムの研究が望まれる。

以上、母集団薬物動態解析法にてメキシレチンの CL/F に及ぼす慢性心不全の影響を評価した結果、その影響は非常に大きいことが認められた。それゆえ、メキシレチンの投与を受けている心不全患者には、TDM を実施するなど、注意深くモニタリングを行い、適切な投与量を設定する必要がある。



## 第2節

### ビソプロロールの体内動態に及ぼす慢性心不全の影響

#### 緒言

ビソプロロールはドイツの Merck KGaA 社（現 Merck Serono 社：スイス）において開発された内因性交感神経刺激作用を持たない  $\beta_1$  遮断薬であり、世界 100 ヶ国以上で広く使用されている。日本では、1990 年に本態性高血圧症、狭心症および心室性期外収縮の治療薬として市販された。Figure 13 にビソプロロールの構造式を示した。

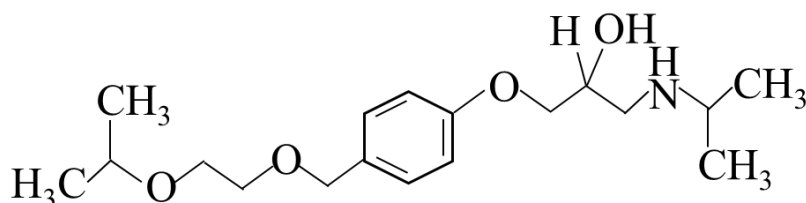


Figure 13. Structure of bisoprolol

従来  $\beta$  遮断薬は心不全には禁忌とされてきたが、海外での大規模臨床試験 (CIBIS II)<sup>57)</sup> や日本人慢性心不全患者を対象とした臨床報告など多数のエビデンスを基に、日本循環器学会および日本心不全学会より、ビソプロロールの慢性心不全への適応に関する公知申請がなされた<sup>58)</sup>。その結果、ビソプロロールは 2011 年に慢性心不全に対し適応が追加された。さらに、2013 年には頻脈性心房細動が適応となった。今後も循環器疾患患者の増加が予測され、ビソプロロールの使用頻度は高まると考えられる。

ビソプロロールの体内動態の特徴としては、消化管からの吸収は良好で、初回通過効果をほとんど受けないため、F は 88% と高い。また、ビソプロロールの体内からの消失には腎排泄と肝代謝が同程度寄与している<sup>59,60)</sup>。肝代謝には

CYP2D6 および CYP3A4 が関与しているが、CYP2D6\*10 の影響は認められず<sup>61)</sup>、薬物動態パラメータの個体内および個体間変動が小さいことが知られている。

一方、心血管疾患患者におけるビソプロロールの母集団薬物動態については報告されているが<sup>62)</sup>、ビソプロロールの CL に及ぼす心不全の影響について詳細には報告されてはいない。そこで本節では、肝代謝と腎排泄の両方を消失過程に持つビソプロロールについて、日本人患者を対象に母集団薬物動態解析を行い、薬物動態に及ぼす慢性心不全の影響を評価した。

## 方法

### 1. 対象

2012 年 4 月から 2014 年 3 月の間に、山梨県立中央病院にてビソプロロールを内服していた患者のうち、本研究趣旨を理解し、書面にて同意が得られた 94 例を対象とした。そのうち、慢性心不全を併発している患者 65 例を心不全群とし、心不全を併発していない患者 29 例を非心不全群とした。心不全群のうち、NYHA 心機能分類<sup>49)</sup>で I 度に属する患者 21 例を NYHA 1 群、NYHA 心機能分類で II に属する患者 38 例を NYHA 2 群、III 度に属する患者 6 例を NYHA 3 群とした。

なお本研究では、ビソプロロールとの薬物動態学的な相互作用が報告されている薬物を併用している患者、重症の心不全、肝不全、腎不全患者は対象外とした。

### 2. 投与および採血方法

1 日 1 回 0.625～7.5mg を朝食後に少なくとも 7 日間以上定期内服していた。なお、服薬コンプライアンスは良好であった。採血は、吸収過程（内服後 0～2.3 時間）終了後に行われた。平均サンプリング時間は 7.34 ± 7.04 時間であった。

### 3. 解析方法

本研究における患者背景や臨床検査値、血清中濃度値などの情報は、個人が特定できない形で共同研究者から提供を受けた。薬物動態パラメータの解析は、石田らが報告している日本人を対象とした心血管疾患治療患者におけるビソプロロールの母集団薬物動態解析法に準じた<sup>62)</sup>。すなわち、ビソプロロールの連続投与時の定常状態における1-コンパートメントモデルを使用し、NONMEM法によりビソプロロールのCL/Fを算出した。

#### 4. 統計処理

数値は mean ± SD で示した。2 群間の比較には Student' s t-test を用い、多群間の比較には一元配置の分散分析を用いた。危険率両側 5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計的に有意とした。統計処理用解析ソフトには Microsoft Office Excel 2013 software (Microsoft, Redmond, WA, U.S.A.) を用いた。

## 結果

本研究の患者背景を Table 5 に示した。また、心不全群および非心不全群、NYHA クラス別の臨床データおよびCL/Fを Table 6 に示した。心不全群と非心不全群との間には、体重、投与量、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) およびアラニンアミノ基転移酵素 (ALT) に有意な差は認められなかった。一方、年齢、血清中ビソプロロール濃度、クレアチニンクリアランス (Ccr) および CL/F に有意な差が認められたことから、ビソプロロールのCL/Fに及ぼす年齢およびCcrの影響を評価した。Figure 14 には年齢とCL/Fの関係を、Figure 15 にはCcrとCL/Fの関係を、各群のCL/FおよびCcrの平均値を Table 7 に示した。Figure 14 より、直線回帰式の傾きは同程度であり、両群のCL/Fに及ぼす加齢の影響は同程度であることが示唆された。一方、心不全群ではビソプロロールのCL/Fに及ぼすCcrの影響が示唆され、NYHAクラスが上がるとともにCcrが低

下し、CL/F も低下することが認められた。そこで、Ccr60 mL/min 未満（I群）とCcr60 mL/min 以上（II群）の2群に分け、CL/Fにおける心不全の影響を比較した（Table 8）。両群ともに非心不全群とNYHA1～3群においてCcrに差はないが、CL/FはNYHAクラスが上がるとともに減少した。

**Table 5. Baseline characteristics of patients who were on bisoprolol**

N (M/F)	94 (65/29)
Age (y)	67.2±13.1
Height (cm)	161.8±9.80
BW (kg)	63.2±20.2
Scr (mg/dL)	1.13±1.19
Ccr (mL/min)	63.8±30.6
AST (IU/L)	24.6±9.34
ALT (IU/L)	27.1±18.3
Dose (mg/d)	2.87±1.51

BW, body weight; Scr, serum creatinine; Ccr, creatinine clearance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

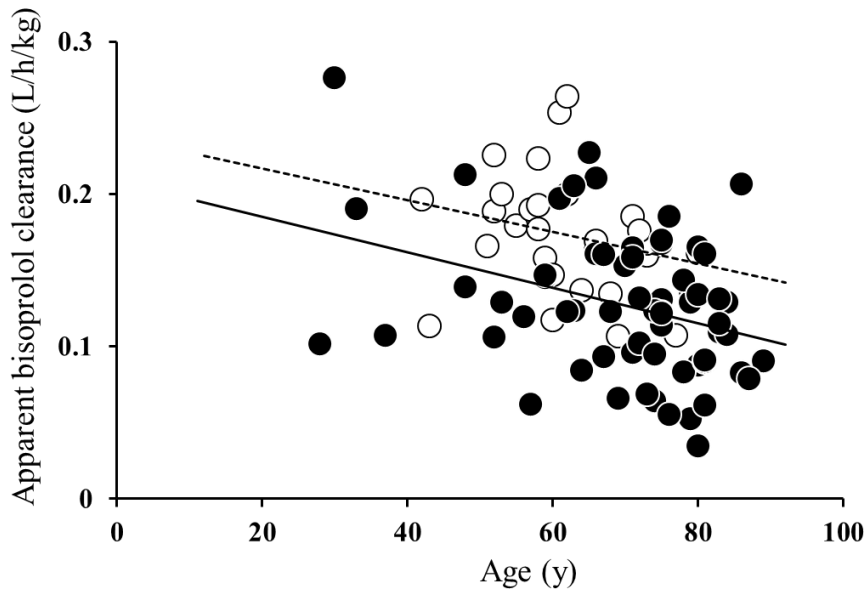
Data expressed as mean ± standard deviation.

**Table 6. Comparison between the two patient groups and CHF NYHA classes according to clinical characteristics and bisoprolol clearance**

	non-CHF group	CHF group	NYHA 1	NYHA 2	NYHA 3
N	29	65	21	38	6
Age (y)	61.9±9.52*	69.6±13.8	69.2±13.6	69.4±14.3	71.8±12.9
BW (kg)	65.4±12.2	62.2±22.9	62.0±10.9	63.1±28.5	58.0±14.7
Dose (mg/d)	2.91±1.60	2.85±1.65	3.18±1.87	2.66±1.60	2.81±1.10
Concentration (ng/mL)	14.1±7.06*	19.4±13.5	19.1±15.7	18.5±11.7	26.7±16.5
Ccr (mL/min)	81.5±25.1*	55.9±29.7	62.8±30.4	52.9±27.5	50.6±41.3
AST (IU/L)	22.6±5.59	25.6±10.5	24.9±7.64	25.4±12.0	29.5±11.0
ALT (IU/L)	28.4±15.0	26.5±19.6	25.1±17.2	25.0±16.9	40.4±37.3
CL/F (L/h/kg)	0.173±0.039*	0.127±0.047	0.149±0.057	0.120±0.038	0.0914±0.0327

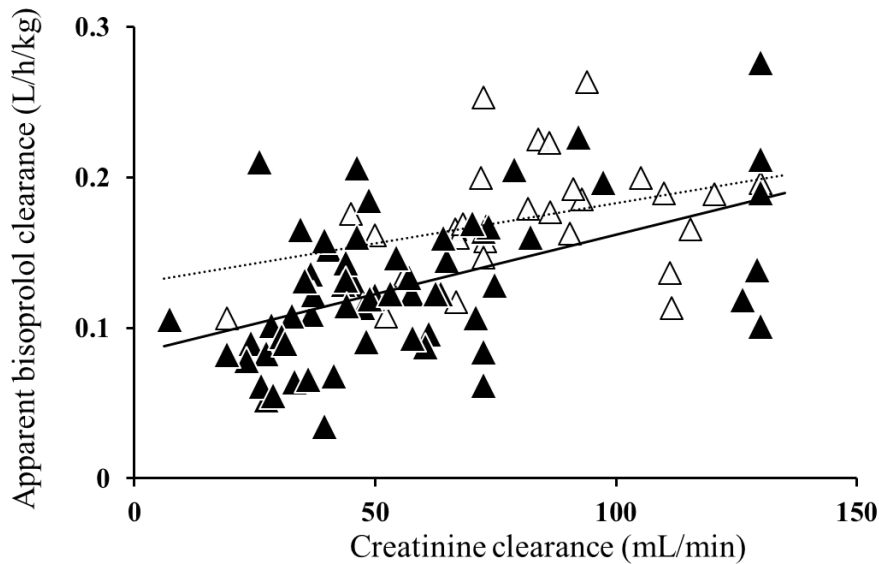
Non-CHF group, patients without CHF; CHF group, patients with CHF; NYHA 1, patients with CHF who were in NYHA class 1 CHF; NYHA 2, patients with NYHA class 2 CHF; NYHA 3, patients with NYHA class 3 CHF. CHF, congestive heart failure; NYHA, New York Heart Association; BW, body weight; Ccr, creatinine clearance; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CL/F, apparent bisoprolol clearance.

\*P < 0.01, non-CHF group vs CHF group. Data expressed as means ± standard deviation.



**Figure 14. Relationship between age and apparent bisoprolol clearance in the congestive heart failure (CHF) group (closed circles) and non-CHF group (open circles).**

The regression equations determined by the least-squares method are shown in the CHF group (solid line;  $y = 0.238 - 0.00104x$ ,  $R^2 = 0.0645$ ) and in the non-CHF group (dotted line;  $y = 0.208 - 0.00116x$ ,  $R^2 = 0.115$ ).



**Figure 15. Relationship between creatinine clearance and apparent bisoprolol clearance in the non-CHF group (open triangles) and CHF group (closed triangles).**

The regression equations determined by the least-squares method are shown in the CHF group (solid line;  $y = 0.0828 + 0.000793x$ ,  $R^2 = 0.248$ ) and in the non-CHF group (dotted line;  $y = 0.129 + 0.000535x$ ,  $R^2 = 0.118$ ).

Table 7. Comparison of bisoprolol clearance and creatinine clearance between NYHA classes

Subjects	N	Ccr (mL/min)	CL/F (L/h/kg)
non-CHF group	29	81.5 ± 25.1	0.173 ± 0.039
CHF group	65	55.9 ± 29.7	0.127 ± 0.047
NYHA 1	21	62.8 ± 30.4	0.149 ± 0.057
NYHA 2	38	52.9 ± 27.5	0.120 ± 0.038
NYHA 3	6	50.6 ± 41.3	0.0914 ± 0.0327

Non-CHF, patients without CHF; CHF, patients with CHF; NYHA 1, patients with NYHA class 1 CHF; NYHA 2, patients with NYHA class 2 CHF; NYHA 3, patients with NYHA class 3 CHF.

Ccr, creatinine clearance; CHF, congestive heart failure; CL/F, apparent bisoprolol clearance; NYHA, New York Heart Association.

\*, P<0.05; \*\*, P<0.01; Data expressed as means ± standard deviation.

Table 8. The effects of congestive heart failure on bisoprolol clearance

	Group 1			Group 2		
	N	CL/F (L/h/kg)	P	N	CL/F (L/h/kg)	P
non-CHF	5	0.137 ± 0.010	—	24	0.181 ± 0.037	—
NYHA 1	12	0.129 ± 0.047	0.736	9	0.176 ± 0.062	0.837
NYHA 2	26	0.115 ± 0.035	0.191	12	0.133 ± 0.042	0.00137
NYHA 3	4	0.0717 ± 0.0136	0.00622	2	0.131 ± 0.011	0.0727

Group 1, patients whose Ccr is below 60 mL/min; Group 2, patients whose Ccr is above 60 mL/min.

Non-CHF, patients without CHF; CHF, patients with CHF; NYHA 1, patients with NYHA class 1 CHF; NYHA 2, patients with NYHA class 2 CHF; NYHA 3, patients with NYHA class 3 CHF. Ccr, creatinine clearance; CHF, congestive heart failure; CL/F, apparent bisoprolol clearance; NYHA, New York Heart Association.

P, non-CHF vs each NYHA group. Data expressed as means ± standard deviation.

## 考察

第1節では、肝代謝型薬物であるメキシレチンのCL/Fは、慢性心不全が重症化するほど低下することを明らかにした。一般に、腎排泄型薬物においても加齢や心不全などの影響によりCLが低下することが知られている。すなわち、消失経路に肝代謝と腎排泄の両方を有するビソプロロールにおいても慢性心不全によるCL/Fの低下が予測された。Table 6より、ビソプロロールのCL/Fは非心不全群と比較して、心不全群では有意に低値であった。一方、心不全群の年齢は有意に高く、Ccrは有意に低いことが認められた。従って、臨床検査値上、肝機能異常は認められなかったことから、両群におけるCL/Fの低下は、加齢による腎機能の低下とそれによるCL/Fの低下が考えられた。しかし、Figure 14よりCL/Fに及ぼす加齢の影響は両群間で大きな差はなく、加齢による腎機能の低下は同程度であることが推察された。一方、CL/Fに及ぼすCcrの影響は非心不全群より心不全群において大きいことが示唆された。そこで、Ccrの影響をNYHA群間で比較したところ、Ccrに有意な差は認められなかったが、NYHAのグレードが上がるほどCL/Fが有意に低下した。同様に、Ccr60 mL/min未満（I群）とCcr60 mL/min以上（II群）で比較した場合、NYHAのグレードが上昇するほどCL/Fは低下した。すなわち、ビソプロロールのCL/Fにおける慢性心不全の影響の大きさは腎機能低下の影響よりも大きいことが示唆された。

ビソプロロールのCL/Fは腎排泄と肝代謝に依存する。Ehが低いメキシレチンでは、心不全の影響は肝血流量の変化によるものではなく、肝ミクロソームの薬物代謝酵素の活性に変化があったと考えられた。同様に、ビソプロロールのCL/Fにおいても肝CLの減少が起きたと考えられた。ビソプロロールのCL/Fは腎機能に影響すると報告されているが<sup>63)</sup>、本研究ではCL/Fへの影響は腎機能よりも慢性心不全の影響が大きいことが明らかとなった。すなわち、慢性心不全患者におけるビソプロロールのCL/Fの低下は、腎機能の低下そのものよりもむしろ、心不全が大きく影響し、心不全が重症化するほどその影響も大きくなることが示唆された。それゆえ、ビソプロロールを服用している心不全患者には注意深いモニタリングと心不全の重症度に応じた投与設計が必要である。

## 小括

心不全治療において、薬物動態に及ぼす心不全の影響が報告されており、薬物適正使用を遂行する上で、その評価が重要となる。心不全では循環動態が変化し、様々な組織に生理的变化が起こるため、多くの薬物の体内動態が変動することが予測される。しかし、この影響の度合いは患者個々の背景や病状によって大きく異なるため、患者個々から得られた情報を集積し新たな適正使用情報として再構築することが非常に重要となる。そこで、本章ではNONMEM法を利用した母集団薬物動態解析により、患者個々の情報を集団として解析し、その母集団における薬物の体内動態の特徴を把握することで、不整脈治療薬の薬物動態に及ぼす慢性心不全の影響を解析した。

第1節ではVaughan Williams分類Ib群の不整脈治療薬であるメキシレチン服用の多数の患者を対象とし、TDMにより集積されたデータを解析した。第2節では $\beta$ 遮断薬であるビソプロロール服用患者を対象に解析した。その結果、肝代謝型であるメキシレチンおよび肝代謝に加えて腎排泄をも消失経路に持つビソプロロールの両薬物において、心不全が重症化するほど薬物のCL/Fが低下することを明らかにした。これらの結果より、心不全が薬物の肝CLにも大きな影響を与えることが明らかとなった。特に、メキシレチンはTDM対象薬物であるが、ビソプロロールは対象薬物にはなっていないため、より注意深いモニタリングが必要である。

本章では、心不全時に使用頻度が高い不整脈治療薬であるメキシレチンとビソプロロールについて、母集団薬物動態解析を行うことで、薬物動態に及ぼす慢性心不全の影響について明らかにした。これらの情報は心不全を併発した不整脈治療における新たな適正使用情報として非常に有用である。加えて、このような手法により、臨床情報を再構築し、新たな適正使用情報として構築できたことは大きな意義があったと考える。今後、このような臨床研究が非常に重要であり、臨床において広がっていくことを期待する。



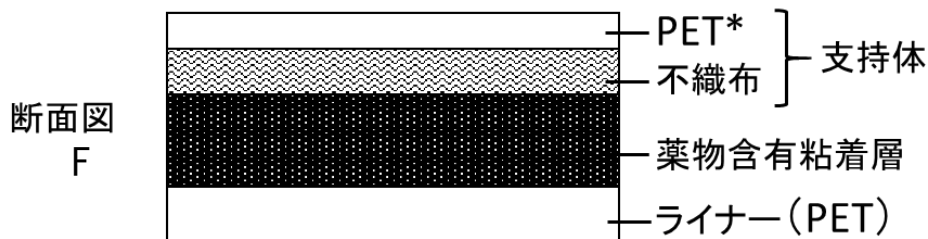
## 第 3 章

# ビソプロロールの経皮吸収型製剤における 体内動態の評価

## 緒言

経皮吸収型製剤からの薬物の吸収は、角層、生きた表皮、真皮を經由し、多くが真皮にある毛細血管から血管系へ移行していく。循環血中に移行した薬物の消失は基本的には薬物そのものの消失速度に従うが、経皮吸収型製剤では製剤からの主薬の放出とその吸収速度が薬物動態に大きく影響する。しかし、吸収過程における時間的要因、すなわち貼付時間と製剤からの放出性あるいは体内動態に関する臨床報告は少ない。

2013年、ビソプロロールを主薬とした世界初となる $\beta_1$ 遮断薬の経皮吸収型製剤であるビソプロロール・テープ剤が上市された。ビソプロロール・テープ剤の構造をFigure 16に示した。本製剤は、緩やかな血中濃度の立ち上がりと持続した血中濃度推移を示すように設計されており、1日1回の貼付により、軽症～中等症の本態性高血圧症の患者に対し、24時間にわたる降圧効果を示す。また、内服困難な患者へも適用でき、かつ服薬状況が目視にて行えるため、服薬管理面における有用性も高いことから、今後ますます使用頻度が高くなると考えられる。



igu

\* , ポリエチレンテレフタレート

re

### 16. ビソプロロール・テープ剤の構造

一方、経皮吸収型製剤は連続貼付による使用が前提であるため、経皮吸収型製剤貼付時に生じる皮膚障害あるいは汗や入浴など日常生活における途中剥離時の対応や、副作用出現時などにおける製剤除去による投与中止の可否などが临床上問題となる。また、これらの要因は患者のアドヒアランスを低下させる要因ともなりうる。ビソプロロール・テープ剤においては、24時間貼付後の主薬の放出率は健康成人男性において  $88.3 \pm 3.6\%$  と報告されているが<sup>64)</sup>、短時間貼付時の薬物動態学的な情報はなく、ビソプロロール・テープ剤貼付患者における放出性の評価を行った報告もない。従って、貼付途中でテープ剤が剥がれた場合の対応として、同テープ剤を再貼付するのか、次回貼付時まで貼付しないのかを判断するのは困難であり、临床上大きな問題となる。

そこで、短時間貼付時の情報を構築すべく、健康成人男性を対象に8時間貼付時の放出率とその薬物動態パラメータについて評価を行った。また、合わせてビソプロロール・テープ剤24時間貼付患者を対象に、製剤からのビソプロロールの放出性についても評価を行った。

## 方法

### 1. 健康成人における8時間貼付時のビソプロロール・テープ剤の放出性と薬物動態パラメータの評価

#### 1) 対象

本研究趣旨を理解し、文書にて同意が得られた健康成人男性11例を対象とした。

#### 2) 試験デザイン

ビソプロロール・テープ剤（ビソノテープ）4 mg を胸部に8時間貼付後剥離し、製剤中のビソプロロール残存量および剥離後経時的に血清中濃度の測定

をした。

8時間貼付後のビソプロロール・テープ剤（試料）は製剤のライナーに貼付させて回収した。また、採血は剥離直後、2、4、16時間後、すなわち貼付後8、10、12、24時間後に行った。血液サンプルは採血後一定時間にて凝固させた後、遠心分離により血清を得た。血清は濃度測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

## 2. 患者における24時間貼付時のビソプロロール・テープ剤の放出性の評価

### 1) 対象患者

ビソプロロール・テープ剤（ビソノテープ）4 mg を使用し、本研究趣旨を理解し、同製剤24時間貼付後の廃棄製剤の提供に文書にて同意が得られた患者8例を対象とした。

### 2) 試験デザイン

24時間貼付後のビソプロロール・テープ剤（試料）は次回貼付用製剤のライナーに貼付させて回収した。同一患者において複数回の試料の提供は可能とした。

## 3. 試薬

テトラヒドロフランおよびメタノール、アセトニトリルはHPLC用規格品（和光純薬、大阪）を用い、その他の試薬類はすべて特級品を用いた。

## 4. 製剤中のビソプロロール残存量の測定

小片とした試料をテトラヒドロフラン30 mLと混和後、メタノール/水混液（80/20、V/V）40 mL、3 mg/mLメトプロロール水溶液（内標準物質）1 mLを加え混和した。その抽出液をメンブレンフィルター（ $0.45\ \mu\text{m}$ ）でろ過し、移動相で希釈して試料溶液とし、試料中のビソプロロール残存量を測定した。

測定は、鈴木らの報告しているHPLC法<sup>65)</sup>を一部改良して行なった。HPLC装置はLC-10A（島津製作所、京都）を用いた。移動相は0.5%トリエチルアミン添加30 mmol/Lリン酸緩衝液（pH6.0）/アセトニトリル混液（76/24、V/V）を用い、流速は1.0 mL/minとした。励起波長220 nm、蛍光波長300 nm、カラム温

度 40°Cにて測定した。カラムは Shim-Pack CLC-ODS (島津製作所、京都) を用いた。保持時間は、メトプロロールが約 6 分、ビソプロロールが約 12 分であった。日内および日間変動は 5.0%以下であった。試料 1 枚 (4 mg/17.9 cm<sup>2</sup>) 中のビソプロロールの定量下限は 2.79 µg/cm<sup>2</sup>であった。

薬物放出率は、次式を用いて算出した。

$$\text{薬物放出率 (\%)} = \left[ \frac{(\text{貼付前の製剤中薬物含量} - \text{試料中の薬物残存量})}{\text{貼付前の製剤中薬物含量}} \right] \times 100$$

## 5. 血清中ビソプロロール濃度の測定

血清 1 mL に 2 µg/mL メトプロロール水溶液 (内標準物質) を加え、水酸化ナトリウムでアルカリ化した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を蒸発乾固し、移動相で溶解後、ビソプロロールの濃度を HPLC 法にて測定した。血清 1 mL 中のビソプロロールの定量下限は 0.5 ng/mL であった。なお、HPLC 条件はビソプロロール・テープ剤の残存量測定と同様であった。

## 6. 解析

$C_{\max}$  および  $T_{\max}$  は実測値より求めた。消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は剥離後 2 時間以降の実測値から最小二乗法にて算出した。

数値は mean ± SD で示した。2 群間の比較には Student' s t-test を用い、危険率両側 5%以下 ( $P < 0.05$ ) を統計的に有意とした。統計処理用解析ソフトには Microsoft Office Excel 2013 software (Microsoft、Redmond、WA、U. S. A.) を用いた。

## 7. 倫理的配慮

本研究は、下越病院および新潟薬科大学の倫理委員会にて承認され、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した (臨床試験登録番号 ; UMIN000023024) 。

## 結果

### 1. 放出性の評価

本研究の対象者においては、ビソプロロールとの薬物動態学的な相互作用が報告されている薬物を併用している者、重症の心不全、肝不全、腎不全、皮膚障害、服薬管理に問題がある者は含まれていなかった。対象者の背景と製剤からの放出率および薬物動態パラメータについて Table 9 に示した。健康成人男性における 8 時間貼付時のビソプロロール・テープ剤の放出率は  $82.6 \pm 8.1\%$  であった。また、患者における 24 時間貼付時の放出率は、全試料から算出した場合  $89.4 \pm 5.5\%$ 、患者毎の平均放出率から算出した場合  $89.2 \pm 5.4\%$  であり、健康成人男性の報告<sup>64)</sup>と同様の結果であった。加えて、8 時間貼付被験者と 24 時間貼付患者の放出率には有意な差は認められなかった。Table 10 には 24 時間貼付患者における患者毎の放出率を示した。いずれの患者の放出率も 80% 以上であり、かつ患者毎の変動係数も小さかった。一方、8 時間貼付時の放出率のバラツキは比較的大きかった。

Table 9. 対象者の背景と製剤からの放出率  
および薬物動態パラメータ

	8時間 貼付被験者	24時間 貼付患者
性別 (M/F)	11/0	7/1
年齢 (y)	$35.1 \pm 7.9$	$80.0 \pm 9.2$
体重 (kg)	$62.8 \pm 8.5$	$46.3 \pm 5.5$
放出率 (%)	$82.6 \pm 8.1$	$89.2 \pm 5.4$
$C_{\max}$ (ng/mL)	$5.3 \pm 3.2$	—
$T_{\max}$ (h)	$10.9 \pm 1.6$	—
$T_{1/2}$ (h)	$13.7 \pm 2.7$	—

データは平均  $\pm$  標準偏差で示した。

Table 10. 24時間貼付患者の放出率の比較

No.	貼付部位	試料提供数	放出率 (%)	変動係数 (%)
1	胸部	2	82.3 ± 0.8	—
2	胸部	3	92.2 ± 3.3	3.6
3	胸部	7	90.9 ± 2.0	2.2
4	胸部	4	89.1 ± 3.0	3.3
5	胸部	5	80.4 ± 4.0	4.9
6	胸部	3	95.7 ± 0.8	0.8
7	胸部	4	88.9 ± 4.0	4.2
8	背中	5	94.1 ± 2.0	2.1
平均 ± 標準偏差		4.1 ± 1.6	89.2 ± 5.4	2.8 ± 1.5

データは平均 ± 標準偏差で示した。

## 2. 薬物動態学的評価

Figure 17 にビソプロロール・テープ剤 4 mg、8 時間貼付後の経時的血清中濃度推移について示した。血清中濃度のバラツキは大きく、血清中濃度推移には大きな個人差がみられた。また、その時の薬物動態パラメータを Table 9 に示した。健康成人男性における 24 時間貼付時の報告と比較し（本研究 vs. インタビューフォーム<sup>64)</sup>）、 $T_{max}$  は同程度であったが ( $10.9 \pm 1.6$  h vs.  $10.0 \pm 2.1$  h)、 $C_{max}$  および  $T_{1/2}$  は低値であった ( $C_{max}$ :  $5.3 \pm 3.2$  ng/mL vs.  $6.5 \pm 2.5$  ng/mL、 $T_{1/2}$ :  $13.7 \pm 2.7$  h vs.  $15.0 \pm 2.7$  h)。  $C_{max}$  が平均値 (5.3 ng/mL) 以上の高値群と平均値未満の低値群に分けて比較したが、放出率に有意な差は認められなかった。

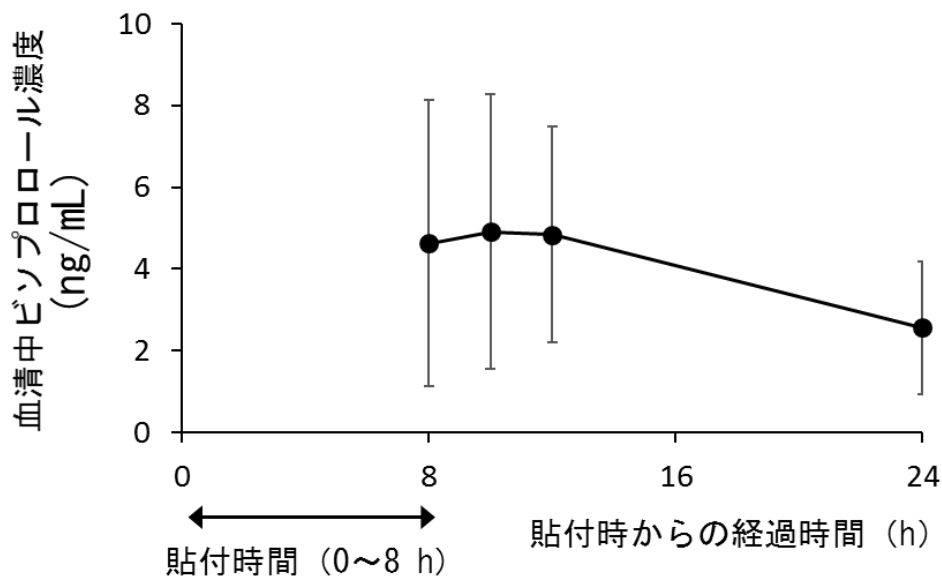


Figure17. 8時間貼付後の血清中ビソプロロール濃度推移  
 横軸は製剤貼付開始時を0時間とし、貼付後からの経過時間を示している。血清中薬物濃度推移は製剤剥離後からの経時的推移を示している。エラーバーは標準偏差を示す。

## 考察

経皮吸収型製剤は経皮吸収型治療システム (TTS) とも呼ばれており、わが国において初めて市販されたのは、ニトログリセリンの TTS 製剤 (ニトロダーム TTS) である。ニトログリセリンは、血中薬物消失速度が非常に速く、経口投与では消化管や肝臓での初回通過効果も大きいことから、経口投与では持続的な薬効発現が期待できない。そこで、吸収速度を制御し血中濃度を一定に維持することを目的に経皮吸収型製剤の開発が行われた。現在では、薬物動態学や製剤技術の発展により、経口投与時の吸収性や消失速度への対応だけでなく、経口投与に起因する消化器症状や代謝物、 $C_{max}$  上昇による副作用の回避などを目的とした経皮吸収型製剤の開発が進んでいる。



経皮吸収型製剤は、リザーバー型かマトリックス型かに大別できるが、この種類により薬物の放出性や血中濃度推移が異なる。リザーバー型では薬物はリザーバー内に封入されており、皮膚との接着面に放出制御膜が組み込まれている。リザーバー中の薬物濃度が溶解度以上の時には、薬物の放出は0次放出パターンを示し、例えばニトログリセリン製剤では、経皮吸収速度が血中薬物消失速度に比べて小さいため、経皮吸収速度が律速となり、血中濃度は一定となる。マトリックス型では粘着性を有する高分子層に薬物を溶解または分散させたものであり、薬物の放出は1次放出パターンを示す。そのため、放出速度は時間の経過とともに減少する。例えば、フェンタニルの1日貼付型製剤のように経皮吸収速度が遅い場合、貼替時間付近で $C_{max}$ を示すが、経皮吸収速度が比較的早い薬物では貼替時間より早期に明らかな $C_{max}$ を示めし、貼付中であるにもかかわらず製剤剥離後とほぼ同様の消失を示す。ビソプロロール・テープ剤は後者に該当し、また貼付終了時（24時間時）の製剤中の薬物残存量が少ないことから、貼付終了前には製剤から皮膚への薬物の移行は終了していると考えられる。そこで、吸収過程にいずれのモデルも当てはめず、循環血中に入った薬物についてのみ線形-コンパートメントモデルを適用するWagner-Nelson式を用いて、インタビューフォーム記載の健康成人男性に4 mg 製剤を単回24時間貼付した時の経時的血中濃度から、各時間における吸収率を求めたところ、8時間では約85%、12時間では約98%と推定された。喘息治療薬であるツロブテロール・テープ剤（ホクナリンテープ）は、喘息患者における12時間貼付時の放出率は約74%であり、健康成人における24時間貼付時の約85%に相当すると報告されており<sup>66)</sup>、12時間以降の剥離時には再貼付が不要とされている。従って、ビソプロロール・テープ剤の主薬の放出性に関しても、短時間で放出が終了していると予測できる。そこで、ビソプロロール・テープ剤8時間貼付時のビソプロロールの放出性や体内動態を評価し、短時間貼付時の情報の構築を目指した。

放出性に関しては、健康成人男性における8時間貼付時の放出率と患者における24時間貼付時の放出率に有意な差が認められなかったことより、製剤からの放出は8時間でほぼ終了することが示唆された。また、本患者の24時間貼付時の放出率と健康成人男性の24時間貼付時の放出率<sup>64)</sup>は同様であったことより、

患者と健康成人男性における放出性に差はないことが示唆された。従って、患者においても、製剤からの放出は約 8 時間で終了し、24 時間貼付時と同様の体内動態を示すことが類推された。そこで、健康成人男性におけるビソプロロール・テープ剤 8 時間貼付後の経時的血清中濃度値から薬物動態学的な評価を行った。

8 時間貼付後のビソプロロールの薬物動態パラメータは、健康成人男性における 24 時間貼付時の報告<sup>64)</sup>と比較して、 $C_{max}$  および  $T_{1/2}$  はやや低値であった。一方、8 時間貼付時の  $T_{max}$  は製剤剥離 2 時間後である 10.9 時間であり、24 時間貼付時の  $T_{max}$  (10.0 時間) と同程度であった。従って、薬物動態学的な評価においても、8 時間貼付時と 24 時間貼付時の体内動態パラメータおよび製剤からの放出性には差がないことが示唆された。しかしながら、本研究における薬物動態学的評価の限界として、薬物動態パラメータはビソプロロール・テープ剤貼付時から 24 時間までの 4 点の血清中濃度の実測値から算出しているため、 $C_{max}$  および  $T_{max}$  は測定時間に依存してしまうこと、 $T_{1/2}$  算出のためのデータ数が少ないことが考えられた。

24 時間貼付患者では、放出率の個体内および個体間変動が小さく、製剤からのビソプロロールの放出は正確に制御されていることが示唆された。一方、8 時間貼付時の放出率や血清中濃度にはバラツキが認められた。その原因として、放出率と  $C_{max}$  には関係性が認められなかったことから、吸収過程の個人差も大きいと考えられた。また、本研究における薬物放出率は、剥離製剤中の薬物残存量から算出しており、角質の剥離量に影響を受けた可能性がある。乾燥皮膚においては、水和した皮膚よりも製剤剥離時の角質の剥離量が多いこと、特にこれらの影響は女性において顕著であることが報告されている<sup>67)</sup>。また、薬物の皮膚透過性は皮膚のバリア機能の影響を受けるが、バリア機能の一つである水分量の上昇により透過性が高まることが報告されている<sup>67-69)</sup>。本研究の対象者には著しい皮膚乾燥など皮膚疾患を有する者はいなかったため、皮膚の水分量の測定は行っていないが、今後詳細な検討が必要と考える。一方、貼付部位の違いによる影響も考えられたが、健康成人男性において貼付部位の違いによる薬物動態パラメータの差異は認められていないことから<sup>64)</sup>、貼付部位の影響は

ないことが推察された。ビソプロロール・テープ剤は粘着層にビソプロロールを含有させたマトリックス型製剤であり、皮膚と密着していない部分からの薬物放出は期待できないと考えられる。フェンタニル・パッチ剤においては貼付者によりフェンタニル残存率が変化したという報告もあり<sup>70)</sup>、本研究においても個体間のバラツキにつながった可能性も考えられた。

以上の結果より、ビソプロロール・テープ剤からのビソプロロールの放出は約8時間で終了し、かつ8時間貼付と24時間貼付では体内動態に差がないことが明らかとなり、貼付8時間以上後の剥離であれば、再貼付の必要性が低いことが示唆された。一方、ビソプロロールの放出性を考えれば、副作用等による製剤中止の際には、貼付時間に注意が必要である。

本研究は、ビソプロロール・テープ剤8時間貼付時の放出性や体内動態を明らかにしたことにより、途中剥離時の対応などに対し、有用な情報を構築することができたと考える。

## 総括

近年分子生物学の進歩により、体内の様々な遺伝子情報が明らかになり、また発現する蛋白質の機能解析が進んできた。それに伴い、病態メカニズムや薬物の体内動態を担う蛋白質の機能解析も進み、今まで臨床において経験的に知られてきた現象が理論的に説明できるようになってきた。薬物は吸収・分布・代謝・排泄という過程を経て、体内へ入り体外へと消失する。その各過程において薬物動態の変動因子が存在する。これらの変動因子を予測し、臨床に展開することで医薬品適正使用に貢献できると考える。

薬物動態変動因子の一つとして、薬物間相互作用がある。これは、臨床における医薬品適正使用における問題点の一つとして重要である。特に、循環器疾患患者においては多剤併用となることが多く、理論的に相互作用を予測し評価することが重要である。本研究第1章では、ARBであるロサルタンの主代謝酵素であるCYP2C9を介した相互作用について予測し、ヒトおよびラットにて検討した。その結果、CYP2C9阻害薬との併用により、プロドラッグであるロサルタンの活性代謝物への変換が阻害薬の用量依存的に抑制され、薬効が低下する可能性を見出した。本相互作用は臨床での報告がなく、理論的予測に基づくものであり、適正使用に貢献できると考えられる。

また、薬物の体内動態に及ぼす病態の影響が報告されており、薬物適正使用を遂行する上で、その評価が重要となる。心不全では循環動態が変化し、様々な組織に生理的变化が起こるため、薬物動態が大きく変動することが予測される。第2章ではNONMEM法を利用した母集団薬物動態解析により、不整脈治療薬の薬物動態に及ぼす慢性心不全の影響を解析した。第1節では抗不整脈薬メキシレチン服用の多数の患者を対象とし、第2節では $\beta$ 遮断薬であるビソプロロール服用患者を対象とした。その結果、心不全が重症化するほど薬物のCL/Fが低下することを明らかにした。本情報は心不全を併発した不整脈治療における新たな適正使用情報として非常に有用である。また、このような手法により、臨床情報を再構築し、新たな適正使用情報として構築できたことは大きな意義

があったと考える。

近年、製剤技術の進歩により、薬物の体内動態を積極的に制御することを目的とした DDS 製剤の開発が進んでおり、その製剤特性を理解することが重要である。第 3 章では、ビソプロロールの経皮吸収型製剤における体内動態の評価を行った。ビソプロロール・テープ剤は、1 日 1 回の貼付製剤であるが、製剤からのビソプロロールの放出は約 8 時間で終了し、かつ 8 時間貼付と 24 時間貼付では体内動態に差がないことが明らかとなった。本研究は、経皮吸収型製剤貼付時における時間的要因を解析した研究であり、本剤途中剥離時の対応などに対し、有用な情報を構築することができたと考える。

一方、全ての薬物動態の変動因子を基礎研究あるいは臨床研究で明らかにしていくことは困難である。従って、これらを理論的に予測し、薬物治療に展開し評価していくことが大切である。また、集積された多数の臨床情報を解析し、再構築していくことで、新たな医薬品適正使用のための情報の構築に貢献できると考える。今後臨床において、本研究手法が広がることを期待する。

以上、本研究より得られた情報は、科学的根拠に基づいた医薬品適正使用に大きく寄与するものと考えられる。

## 利益相反

本論文発表に関連して、開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

1. 平成27年人口動態統計. 年次別にみた死因順位. 厚生労働省. 2016.12.5 公表.
2. 平成27年人口動態統計. 死因年次推移分類別にみた性別年齢調整死亡率. 厚生労働省. 2016.12.5 公表.
3. 高血圧治療ガイドライン2014.
4. 慢性心不全治療ガイドライン2010年改訂版.
5. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン2011年改訂版.
6. Beal SL, Sheine LB. The NONMEM system. *Am Stat.* 1980;34:118-9.
7. Shammash FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. *Clin Pharmacokinet.* 1988;15:94-113.
8. Waller ES. Pharmacokinetic principles of lidocaine dosing in relation to disease state. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:181-94.
9. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:129-47.
10. 厚生労働科学研究補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 社会的要因を含む生活習慣病リスク要因の解明を目指した国民代表集団の大規模コホート研究：NIPPON DATA80/90/2010 平成25年度 総括・分担研究報告書 NIPPON DATA2010 問診集計表.
11. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
12. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens.* 2000;13:418-26.
13. Watanebe LA, Wei M, Sun N, Kim D, Chiang CE, Ke Y, et al. Effect on blood pressure control of switching from valsartan monotherapy to losartan/hydrochlorothiazide in Asian patients with hypertension: results of a multicentre open-label trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1955-64.

14. Neutel JM, Kolloch RE, Plouin PF, Meinicke TW, Schumacher H. Telmisartan vs losartan plus hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension--a randomized ABPM study. *J Hum Hypertens*. 2003;17:569-75.
15. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:793-5.
16. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版.
17. 高山文夫, 斉藤郁, 吉永智美, 森田美津子, 畑俊輔, 江角凱夫ら. 新規アンジオテンシンII受容体拮抗薬ロサルタンの体内動態(第1報):ラットにおける単回投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄. *薬物動態*. 1995;10: 223-43.
18. Lo MW, Michael RG, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58:641-9.
19. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu S-H. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes: role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. *Drug Metab Dispos*. 1995;23:207-15.
20. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53:445-9.
21. Yasar Ü, Tybring G, Hidestrand M, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M, Dahl ML, et al. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29:105-6.
22. Kazierad DJ, Martin DE, Blum RA, Tenero DM, Ilson B, Boike SC, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62:417-25.
23. Fischer TL, Pieper JA, Graff DW, Rodgers JE, Fischer JD, Parnell KJ, et al. Evaluation of potential losartan-phenytoin drug interactions in healthy volunteers.

- Clin Pharmacol Ther. 2002;72:238-46.
24. Takagiwa T, Tainaka H, Mihara K, Ogata H. Inhibition of S-warfarin metabolism by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in human liver microsomes in vitro. Biol Pharm Bull. 1998;21:541-3.
  25. O'Reilly RA, Trager WF, Motley CH, Howald W. Stereoselective interaction of phenylbutazone with [12C/13C] warfarin pseudoracemates in man. J Clin Invest. 1980;65:746-53.
  26. O'Reilly RA. Stereoselective interaction of sulfinpyrazone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in man. Circulation. 1982;65:202-7.
  27. Matsumoto K, Ishida S, Ueno K, Hashimoto H, Takeda M, Tanaka K, et al. The stereoselective effects of bucolome on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. J Clin Pharmacol. 2001;41:459-64.
  28. Ritter MA, Furtek CI, Lo MW. An improved method for the simultaneous determination of losartan and its major metabolite, E3174, in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Pharm Biomed Anal. 1997;15:1021-9.
  29. Gonzalez L, Lopez JA, Alonso RM, Jimenez RM. Fast screening method for the determination of angiotensin II receptor antagonists in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. J Chromatogr A. 2002;949:49-60.
  30. 小林真理子, 三星知, 長井一彦, 土下喜正, 志野訓之, 野村泰生ら. ジゴキシ  
ン投薬量の実態調査. 診療と新薬. 2015;52:63-7.
  31. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of database. Geriatr Gerontol Int. 2012;12:761-2.
  32. Fushiki Y, Kinoshita K, Tokuda Y. Polypharmacy and adverse drug events leading to acute care hospitalization in Japanese elderly. General Medicine. 2014;15:110-6.
  33. Stearns RA, Doss GA, Miller RR, Chiu S-HL. Synthesis and identification of a novel tetrazole metabolite of the angiotensin II receptor antagonist DuP 753. Drug



- Metab Dispos. 1991;19:1160-2.
34. Stearns RA, Miller RR, Doss GA, Chakravarty PK, Rosegay A, Gatto GJ, et al. The metabolism of DuP 753, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, by rat, monkey, and human liver slices. *Drug Metab Dispos.* 1992;20:281-7.
  35. Munafo A, Christen Y, Nussberger J, Shum LY, Borland RM, Lee RJ, et al. Drug concentration response relationships in normal volunteers after oral administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;51:513-21.
  36. Woosley RL, Wang T, Stone W, Siddoway L, Thompson K, Duff HJ, et al. Pharmacology, electrophysiology, and pharmacokinetics of mexiletine. *Am Heart J.* 1984;17:158-65.
  37. Chew CY, Collett J, Singh BN. Mexiletine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in arrhythmias. *Drugs.* 1979;17:161-81.
  38. Campbell NP, Kelly JG, Adgey AA, Shanks RG. The clinical pharmacology of mexiletine. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;6:103-8.
  39. Labbe L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:361-84.
  40. Vandamme N, Broly F, Libersa C, Courseau C, Lhermitte M. Stereoselective hydroxylation of mexiletine in human liver microsomes: implication of P450 IID6--a preliminary report. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;21:77-83.
  41. Wei X, Loi CM, Jarvi EJ, Vestal RE. Relative potency of mexiletine, lidocaine, and tocainide as inhibitors of rat liver CYP1A1 activity. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:1335-8.
  42. Kobayashi K, Nakajima M, Chiba K, Yamamoto T, Tani M, Ishizaki T, et al. Inhibitory effects of antiarrhythmic drugs on phenacetin O-deethylation catalysed by human CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:361-8.
  43. Nakajima M, Kobayashi K, Shimada N, Tokudome S, Yamamoto T, Kuroiwa Y. Involvement of CYP1A2 in mexiletine metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:55-62.

44. Bélanger OG, Gilbert M, Turgeon J, LeBlanc PP. Effect of cigarette smoking on mexiletine kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:638-43.
45. Kubota T, Yamamura Y, Ohkawa H, Hara H, Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:31-4.
46. Nishida Y, Fukuda T, Yamamoto I, Azuma J. CYP2D6 genotypes in a Japanese population: Low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequencies of CYP2D6\*10. *Pharmacogenetics.* 2000;10:567-70.
47. Ueno K, Tamamura A, Matsumoto K, Komamura K, Kamakura S, Miyatake K, et al. Evaluation of mexiletine clearance in a Japanese population. *Ann Pharmacother.* 2002;36:241-5.
48. Vozeh S, Katz G, Steiner V, Follath F. Population pharmacokinetics parameters in patients treated with oral mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23:445-51.
49. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for the diagnosis of the heart and great vessels (6th edition). Boston: Little Brown and Co., 1964.
50. Turgeon J, Fiset C, Giguere R, Gilbert M, Moerike K, Rouleau JR, et al. Influence of debrisoquine phenotype and of quinidine on mexiletine disposition in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259:789-98.
51. Begg EJ, Chinwan PM, Webb C, Day RO, Wade DN. Enhanced metabolism of mexiletine after phenytoin administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14:219-23.
52. Pentikainen PJ, Koivula IH, Hiltunen HA. Effect of rifampicin treatment on the kinetics of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23:261-6.
53. Kusumoto M, Ueno K, Oda A, Takeda K, Mashimo K, Kameda T, et al. Effect of fluvoxamine on the Pharmacokinetics of mexiletine in healthy Japanese men. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:104-7.
54. Mastropaolo W, Holmes DR, Osborn MJ, Rooke J, Moyer TP. Improved liquid-chromatographic determination of mexiletine, an antiarrhythmic drug, in

- plasma. Clin Chem. 1984;30:319-22.
55. Uenaka K, Koue T, Iwai T, Shibakawa M, Ueno K. Population pharmacokinetic analysis of mexiletine in adult arrhythmic patients in Japanese population. Biol Pharm Bull. 1998;21:844-6.
  56. Maeda Y, Funakoshi S, Nakamura M, Fukuzawa M, Kugaya Y, Yamasaki M, et al. Possible mechanism for pharmacokinetic interaction between lidocaine and mexiletine. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:389-97.
  57. CIBIS-II investigators and committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353: 9–13.
  58. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：ビソプロロールフマル酸塩慢性心不全の追加
  59. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. J Cardiovasc Pharmacol. 1986;8 (Suppl.11):S16-S21.
  60. Grevel J, Thomas P, Whiting B. Population pharmacokinetic analysis of bisoprolol. Clin Pharmacokinet. 1989;17:53-63.
  61. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and  $\beta$ -adrenergic inhibition during long-term treatment: A comparison with bisoprolol. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;46:713-72.
  62. Ishida K, Horie A, Nishimura M, et al. Variability of bioavailability and intestinal absorption characteristics of bisoprolol. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28:491-6.
  63. Kirch K, Rose I, Demers HG, Leopold G, Pabst J, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. Clin Pharmacokinet. 1987;13:110-7.
  64. 医薬品インタビューフォーム，ビソノ テープ 4 mg，ビソノ テープ 8 mg，トーアエイヨー株式会社，2014 年 9 月改訂。
  65. Suzuki T, Horikiri Y, Mizobe M, Noda K. Sensitive determination of bisoprolol enantiomers in plasma and urine by high-performance liquid chromatography using fluorescence detection, and application to preliminary study in humans. J

Chromatogr. 1993;619:267-73.

66. 須甲松信. 気管支喘息の Morning dipping に対するツロブテロール経皮吸収型製剤 (HN-078) の臨床的検討. 臨床医薬. 1995;11:809-18.
67. 高井靖, 木村匡男, 松尾浩司, の村信介, 八重徹司, 大井一弥. 透析患者へのリドカインテープ貼付における保湿剤前処置の影響. 医療薬学. 2015;41:855-60.
68. 大井一弥, 三谷宜靖, 沼尻幸彦, 森本雍憲. フェンタニルパッチの適切な貼付方法に関する研究. 薬理と治療. 2008;36:589-92.
69. Ooi K, Sasaki H, Yoshizawa N, Sugawa T, Kimura S, Ueda H, et al. Influence of skin hydration on anesthetic effect of lidocaine tape in hemodialysis patients. Jpn J Pharm Health Care Sci. 2008;34:1011-6.
70. 沼田千賀子, 寺岡麗子, 松田芳久, 三谷祥子, 宮永祐子, 八木敬子ほか. 使用済みフェンタニルパッチ内のフェンタニル残存量の測定および残存率に影響を及ぼす要因-個人差および貼付部位-. 医療薬学. 2005;31:599-605.

## 主論文

1. 小林真理子, 三星 知, 長井一彦, 片桐裕貴, 本間大輔, 山崎修治, 山田仁志, 土下喜正, 堀 哲史, 澤井健太, 神谷量子, 播磨弘樹, 張馬梅蕾, 渡辺賢一, 田中一彦, 上野和行.  
ビソプロロール・テープ剤 8 時間貼付時におけるビソプロロールの放出性と体内動態の評価.  
臨床薬理. 2017;48:27-30.
2. Mariko Kobayashi, Hidefumi Kasai, Masahiko Nakamura, Vigneshwaran Pitchaimani,  
Meilei Harima, Ken-ichi Watanabe, Kazuyuki Ueno.  
Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics of bisoprolol in Japanese patients.  
Jpn J Ther Drug Monit. 2016;33:86-90.
3. Mariko Kobayashi, Miho Takagi, Kyoko Fukumoto, Ryuji Kato, Kazuhiko Tanaka, Kazuyuki Ueno.  
The effect of bucolome, a CYP2C9 inhibitor, on the pharmacokinetics of losartan.  
Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23:115-9.
4. Mariko Kobayashi, Kyoko Fukumoto, Kazuyuki Ueno.  
Effect of congestive heart failure on mexiletine pharmacokinetics in a Japanese population.  
Biol Pharm Bull. 2006;29:2267-9.

## 参考論文

1. 小林真理子, 渡辺賢一, ソマスンダラム アルムガム, 西村里奈, 長谷川直隆, 後藤智之, 上野和行.  
メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の溶出性と味覚評価の関係.  
ジェネリック研究. 2016;10:82-6.
2. 小林真理子, 穂刈慎, 霍間尚樹, 澤井健太, 多賀野正嗣, 土下喜正, 川上宏昭, 楠本正明, 上野和行.  
錠剤の色・色調および形状に関する患者意識調査.  
ジェネリック研究. 2016;10:70-75.
3. 上野和行, 小林真理子.  
市販内用固形製剤の剤形調査からその錠剤化を考える.  
Pharm Tech Japan. 2016;32:295-7.
4. 小林真理子, 上野和行.  
メトホルミン塩酸塩フィルムコーティング製剤の味覚試験の比較検討.  
診療と新薬. 2015;52:67-70.
5. 小林真理子, 上野和行.  
テイコプラニン製剤用新規 TDM 解析支援ソフトウェアの評価.  
医学と薬学. 2015;72:1703-7.
6. 小林真理子, 三星知, 長井一彦, 土下喜正, 志野訓之, 野村泰生, 平崎悠子, 諸橋朱美, 平崎喜朗, 楠本正明, 堀信弥, 向井勉, 上野和行.  
ジゴキシン投薬量の実態調査.  
診療と新薬. 2015;52:63-7.
7. 福本恭子, 石井陽介, 齋藤阿佐呼, 高木美帆, 玉井友子, 南條美幸, 諸橋朱美, 山岸利隆, 矢吹宏美, 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 田中絵里子, 渡部陽子, 大石美也, 楠本正明, 影向範昭, 上野和行.  
円形錠剤に関する形状調査と患者意識調査.  
医薬品情報学. 2006;8:200-4.
8. 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 田中絵里子, 福本恭子, 上野和行.  
ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価.  
医療薬学. 2006;32:511-6.

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始御懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました新潟薬科大学薬学部薬物動態学研究室 上野和行教授に厚く御礼申し上げますと共に、種々の有益な御助言、御協力をいただきました同大学公衆衛生学研究室 酒巻利行教授、生物薬剤学研究室 久保田隆廣教授、並びに新潟大学大学院 渡辺賢一教授に厚く御礼申し上げます。

また、本研究遂行にあたり御協力いただきました共同研究施設の皆様、新潟薬科大学薬物動態学研究室生の諸氏に深く感謝いたします。