

薬 劑 部

1 構 成 員

	平成 14 年 3 月 31 日現在
教授	1 人
助教授	0 人
講師（うち病院籍）	0 人（ 人）
助手（うち病院籍）	0 人（ 人）
医員	0 人
研修医	0 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	0 人（ 人）
研究生	0 人
外国人客員研究員	0 人
技官（教務職員を含む）	17 人
その他（技術補佐員等）	0 人
合 計	18 人

2 教官の異動状況

橋本 久邦（教授）（期間中現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	1 編（ 編）
そのインパクトファクターの合計	0
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	4 編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	4 編（ 編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0 編（ 編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編（ 編）
そのインパクトファクターの合計	0
(6) 国際学会発表数	0 編

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 林あきら, 橋本久邦（2001）眼科病棟における薬剤管理指導業務の再構築 日病薬誌 37：903-907.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 内田信也, 鈴木咲子, 森田浩, 伊東武志, 中村浩淑, 橋本久邦 (2002) 糖尿病患者における速効型インスリン分泌促進剤ナテグリニドの血中濃度と臨床効果 TDM 研究 XIX:211-212
2. 内田信也, 渡辺裕司, 山崎慶介, 林秀晴, 大橋京一, 橋本久邦 (2002) Candesartan 投与により低血圧を示した CYP2C9 遺伝子変異 (*1/*3) 患者における薬物動態 臨床薬理 33:245S-246S
3. 加藤安宏, 内田信也, 橋本久邦, 河合正好, 武井教使, 森則夫, 石塚恒雄, 山田静雄, 木村良平, 久保田隆廣, 伊賀立二 (2002) CYP2D6*10 を有する患者におけるウルボキサミンの生体内動態 臨床薬理 33:103S-104S
4. 加藤安宏 (2001) 治験薬管理 薬事新報 2191:1307-1309

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 橋本久邦, 村松英彰, 後藤亜耶乃 (2001) 抗真菌薬の相互作用と副作用 医薬ジャーナル 37:2091-2103
2. 橋本久邦, 姉崎健, 大橋京一 (2002) CRC 活動と治験支援体制 医薬ジャーナル 38 S-1:63-68
3. 橋本久邦 (2002) 副作用情報の提供 医薬ジャーナル 38:513-518

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. 千田金吾, 村松英彰, 鈴木吉成, 橋本久邦 (2001) テイコプラニンの適正使用 医薬ジャーナル 37:1800-1805

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(4) 著 書

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(5) 症例報告

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(6) 国際学会発表

4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	0 件 (万円)
(2) 厚生科学研究費	0 件 (万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件 (万円)
(4) 財団助成金	0 件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	1 件 (200 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2 件 (150 万円)

(5) 受託研究または共同研究

橋本久邦（代表者）国立療養所中部病院 長寿医療研究委託費「高齢者における安全な薬物療法の確率に関する研究」200 万円（継続）

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

7 学会活動

	平成 13 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	0 件
(3) 学会座長回数	1 件
(4) 学会開催回数	0 件
(5) 学会役員等回数	3 件

(3) 座長をした学会名
日本薬物動態学会

(5) 役職についている学会名とその役割

橋本久邦 日本薬理学会評議員，病院薬学会評議医員，TDM 学会評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成 13 年度
学術雑誌編集数	0 件

9 共同研究の実施状況

	平成 13 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	4 件

(2) 国内共同研究

1. 高齢者の安全な薬物療法の確立に関する研究
2. 抗うつ薬の薬物動態と薬効・副作用の解析
3. タクロリムスのマイクロエマルジョン製剤の体内動態と効果

(3) 学内共同研究

1. 抗不整脈剤の薬物体内動態の変動要因
2. フルボキサミンの体内動態と代謝酵素の遺伝的多型
3. 糖尿病治療薬の薬物動態と薬効・副作用の解析
4. 免疫抑制剤の血中濃度モニタリングの簡便な指標の確立

10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	1 件

1. フロボキサミンの体内動態と薬効に関する研究

11 受賞 (学会賞等)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 糖尿病患者におけるナテグリニドの血漿中濃度と臨床効果との関係

速効型インスリン分泌促進剤ナテグリニドは、作用が極めて速やかに発現かつ消失する特徴を有し、遷延性の低血糖や2次無効を起こしにくい薬剤として期待される。ナテグリニドの血漿中濃度の変動要因や臨床効果との関係について解析することは、適切な投与計画を立てる上で重要であると考えられる。本研究では当院において2型糖尿病と診断され文書同意の得られた患者を対象に血漿中ナテグリニド濃度を測定し臨床効果(血漿中グルコース、インスリン)との関係について検討した。対象患者について血漿中グルコース濃度は食後いずれの時間においてもナテグリニドの投与により減少し、血漿中インスリン濃度はいずれの時間においても増加した。さらに血漿中ナテグリニド濃度とグルコースおよびインスリン濃度との関係について解析したところ、それらの間の相関性は低かった。以上の結果ナテグリニドの臨床効果発現にはインスリン分泌能や抵抗性など血漿中濃度以外の要因の関与が大きいことが示唆され、本剤の投与計画上それらの要因も考慮する必要があると考えられた。

(鈴木咲子, 内田信也, 橋本久邦, 伊藤武士¹, 森田 浩¹, 中村浩俣¹)¹第2内科

2. 抗不整脈剤の薬物動態の解析と薬効・副作用との関係

クラスI抗不整脈薬は血漿中濃度の有効域が狭く副作用濃度と近接しているため、TDMを行いながら投与することが望ましい薬剤とされている。しかし抗不整脈薬の簡便な測定方法がないことや血漿中濃度と効果や副作用との関係がいまだ明確にされていないことから、血漿中濃度を基にした投与設計は充分には行われていない。本研究では高速液体クロマトグラフィーによる抗不整脈薬の同時定量法について検討し、抗不整脈薬を服用中の患者より採血を行い血漿中濃度の測定を行った。その結果 Pilsicainide, disopyramide, mexiletine, lidocaine, cibenzoline, flecainide の定量が可能となった。また今回検討した症例のうち40%においてその血漿中薬物濃度が治療域よりも高値ないし低値であった。このことからクラスI抗不整脈薬の血漿中濃度には治療域をはずれている症例が少なくないと推測され、TDMによる投与設計の必要性が示唆された。

(内田信也, 山本知宏, 橋本久邦, 寺田 肇¹, 林 秀晴¹, 渡邊裕司², 大橋京一²)¹第3内科,²臨床薬理学

3. 骨髄移植患者におけるシクロスポリン MEPC の体内動態

シクロスポリン MEPC は、シクロスポロンの従来剤形に見られた吸収過程でのばらつきを改善する製剤として期待されている。しかし、MEPC 投与例においても吸収不良例が認められた。そこで、MEPC を服用している骨髄移植患者(BMT)と臓器移植以外の患者(n-BMT)を対象とし、体内動態を比較した。BMT44例およびn-BMT28例でC₀, C₂およびC₅が得られた。AUC₀₋₅とC₂との相関は、BMTとn-BMTそれぞれにおいて $r=0.9254$, $r=0.8690$ であり、ともにAUC₀₋₅はC₂と最も良く相関した。しかし、C₂/C₀比ではBMTではn-BMTと比較して有意な低下($p<0.02$)を認めた。また、BMTではC₀>C₂が3例、C₂<C₅が26例認められた。以上よりn-

BMT では C2 値が薬効の指標となり得るが、BMT では単一測定点のみからでは体内動態を解析することが困難であることが示唆された。

(宮本康敬, 浦野公彦, 鈴木吉成, 橋本久邦)

4. タクロリムス封入生分解性マイクロスフェアの薬物体内動態と免疫抑制効果

マイクロスフェアは薬物を封入することで、薬物放出を制御可能にする薬物担体である。そこで、タクロリムス (FK) を封入した生分解性マイクロスフェア (MS-FK) を調製し、DA/Slc rat に MS-FK を皮下注投与した。次に、DA/Slc rat をドナー、LEW/Sea rat をレシピエントに同所性全肝移植を施行した。移植後 0 日目に MS-FK を 1 回皮下注投与し、ラット肝移植モデルでの生存期間を検討した。MS-FK 投与後の FK 濃度は、マイクロスフェアからの薬物徐放化により 14 日間一定の濃度推移を示した。また、ラット肝移植モデルへの MS-FK 投与群において有効血中濃度以下の FK 濃度推移を示したにも関わらず、無治療群と比較して生存日数が有意に延長した。MS-FK は、低血中 FK 濃度においても免疫抑制効果を発揮しうることから、FK 多量投与時に見られる副作用を軽減するのに有効であると考えられる。

(宮本康敬, 橋本久邦, 宇野武治¹, 山本浩充², 竹内洋文², 川島嘉明², 李小康³)¹静岡県大,²岐阜薬大,³国立小児病院小児医療研セ

5. 活性化血液凝固因子による plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 中和活性に対する未分画 Heparin と低分子量 Heparin の影響の違い

汎発性血管内血液凝固症 (DIC) に代表されるような凝固能亢進時に線溶系が異常促進することはよく知られており、臨床上大きな問題になっている。また、DIC に抗凝固薬を投与する場合、未分画 Heparin (U-hepa) を用いると低分子量 Heparin (L-hepa) を用いた場合より出血性の副作用の発現頻度が高いことも知られている。これまで、我々は活性化血液凝固因子 (活性化第 X 因子 (Xa), Thrombin 他) による PAI-1 の中和反応により線溶系が亢進することを示してきたが、この PAI-1 中和反応に対する U-hepa と L-hepa の影響を比較検討し、両薬物の線溶系異常亢進に対する作用が異なる原因について考察した。その結果、U-hepa が L-hepa より強力に Xa および Thrombin の PAI-1 活性中和反応を増強することが、U-hepa がより線溶系を亢進する一因になっている可能性を示した。

(中村龍太, 梅村和夫¹, 浦野哲盟², 橋本久邦)¹薬理学講座 ²生理学第 2 講座

6. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンに関する研究

FLX の生体内動態に影響を及ぼすと思われる CYP2D6 変異遺伝子と喫煙の影響を検討した。CYP2D6 変異遺伝子を有する患者における血漿中 FLX 濃度および薬物動態学的パラメータは、野生型のそれと比較し有意な差は認められなかった。一方、喫煙習慣のある患者での血漿中濃度、AUC および消失半減期は喫煙習慣なしの患者のそれと比べ低値を、経口クリアランスについては高値を示したことから、FLX の投与量を決定する際に喫煙習慣を考慮する必要性のあることが示唆された。また、FLX の血漿中濃度と抗うつ効果との関係は未だ明らかにされていない。そこで FLX 服用患者において血漿中濃度と抗うつ効果を経時的に測定し、両者の関係について解析した。

FLX が有効（抗うつ効果あり）と判定された群での投与 1 週後における抗うつ効果は無効群のそれに比べ有意に高値を示した。血漿中 FLX 濃度と抗うつ効果との間に有意な相関は認められなかった。以上より投与1週後の抗うつ効果により FLX に対する反応性を判別できることが示唆された。また FLX による抗うつ効果の発現には血漿中濃度以外の因子の関与が大きいと考えられた。

（加藤安宏，内田信也，橋本久邦，河合正好¹，武井教使¹，森則夫¹，石塚恒雄²，山田静雄³，木村良平³，久保田隆廣⁴，伊賀立二⁴）¹精神神経科，²明治製菓，³静岡県大，⁴東京大学病院薬剤部

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. 抗うつ薬のフルボキサミンの薬物代謝酵素の遺伝的多型及び喫煙と薬物動態の関係，を明らかにした。
2. フルボキサミンの血中濃度と薬効の関係を明らかにした。
3. クラス I 抗不整脈剤の同時定量法を開発し，薬物血中濃度モニタリングに活用できるようになった。
4. 経口血糖降下薬トルブタミドの血糖降下作用と薬物代謝酵素の遺伝的多型との関連性を明らかにした。
5. 免疫抑制剤の薬物血中濃度モニタリングの簡便な指標を決定することが出来て，この指標を移植患者の薬物血中濃度モニタリングに活用できた。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 薬物動態，薬効，副作用と薬物代謝酵素の遺伝的多型の関連は国際的にも現在盛んに行われており，多くのデータが集積しつつある。今後オーダーメイド医療を目指したこのような研究が更に発展してゆくことは確実である。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 静岡新聞に経口血糖降下薬トルブタミドの血糖降下作用と薬物代謝酵素の遺伝的多型との関連の薬剤部の研究が紹介された。