

# 薬 劑 部

## 1 構 成 員

	平成17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（0人）
助手（うち病院籍）	0人（0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（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	16人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	18人

## 2 教官の異動状況

橋本 久邦（教授）（H6.4.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5編（2編）
そのインパクトファクターの合計	4.74
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1編（1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（0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

### (1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

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. 内田信也，高井伸彦，内藤隆文，古瀬洋，牛山知己，鈴木和雄，山田浩，渡邊裕司，橋本久邦，大園誠一郎，大橋京一：免疫抑制剤の適切な投与設計確立をめざした代謝酵素および薬物輸送担体の遺伝子・機能と薬物動態・臨床効果との関係解析．今日の移植，17（6），788-789

2. Horii T, Morita M, Muramatsu H, Monji A, Miyagishima D, Kanno T, Maekawa M : Antibiotic Resistance in Aeromonas hydrophila and Vibrio alginolyticus Lsolated from a Wound Infection : A Case Report. J Trauma, 58, 196-200, 2005.
3. 内田信也, 渡邊裕司, 後藤真寿美, 前田利男, 橋本久邦, 中野眞汎, 大橋京一 : HMG-CoA還元酵素阻害薬Pravastatin と血清脂質値に関する調査. Jpn J Clin Pharmacol Ther, 36 (2), 81-87, 2005.

インパクトファクターの小計 [0]

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

1. Hirano K, Kato Y, Uchida S, Sugimoto Y, Yamada J, Umegaki K, Yamada S : Effects of oral administration of extracts of Hypericum perforatum (St John's wort) on brain serotonin transporter, serotonin uptake and behaviour in mice. J Pharm Pharmacol, 56, 1589-1595, 2004.
2. Hirano K, Kimura R, Sugimoto Y, Yamada J, Uchida S, Kato Y, Hashimoto H, Yamada S : Relationship between brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioural effect of selective serotonin reuptake inhibitors. Brit J Pharmacol, 144, 695-702, 2005.

インパクトファクターの小計 [4.74]

(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. 内藤隆文, 高山達也, 内田信也, 宮本康敬, 渡邊裕司, 鈴木和男, 大園誠一郎, 大橋京一, 橋本久邦 : ミコフェノール酸とそのグルクロン酸抱合体の同時定量法の確立と腎移植後早期の体内動態の変動, 臨床薬理35 (Suppl) : S154, 2004

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

1. 富岡謙二, 本田勝亨, 橋本久邦 : 薬物アレルギー・副作用の再発防止に向けた患者情報管理。臨床薬理36 (1) : 17S-18S, 2005

(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 : 病院薬剤部における薬物治療の個別化への取り組み. ファルマシア, 41, 123-127, 2005.

インパクトファクターの小計 [0]

4 特許等の出願状況

	平成16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16年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (71万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (130万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	1件 (150万円)

### (1) 文部科学省科学研究費

内藤隆文；科学研究補助金，「血液透析時におけるミコフェノール酸およびグルクロン酸抱合体の体内動態の評価」71万円（新規）

### (2) 厚生科学研究費

橋本久邦；「高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究」，130万，代表者 浜松医科大学医学研究科，渡邊裕司

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	1件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	3件
(6) 一般演題発表数	3件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### ポスター発表

1. Kazufumi Hirano, Shizuo Yamada Ryohei Kimura Yumi Sugimoto Jun Yamada Shinya Uchida, Yasuhiro Katoh, Hisakuni Hashimoto : Relationship among brain serotonin transporter binding , plasma concentration and behavioral effects of selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs). Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), June 2004, Kyoto.
2. Takafumi Naitoh, Shinya Uchida, Nobuhiko Takai, Hiroshi Furuse, Shinji Kageyama, Tomonori Ushiyama , Kazuo Suzuki, Seiichiro Ozono, Hiroshi Yamada, Hiroshi Watanabe, Kyoichi Ohashi, Hisakuni Hashimoto : The influences of human cytochrome p450 gene polymorphism on pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplantation recipients. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), June 2004, Kyoto.
3. Shinya Uchida , Hiroshi Watanabe, Megumi Goto, Toshio Maeda, Hisakuni Hashimoto, Masahiro Nakano, Kyoichi Ohashi : Risk factor of the patients given HMG-Co reductase inhibitors in Japan. . Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004), June 2004,

Kyoto.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

日本医療薬学会評議員，日本薬理学会評議委員，日本薬学会東海支部幹事，TDM学会評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

## 9 共同研究の実施状況

	平成16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	2件

(2) 国内共同研究

1. 渡邊裕司（浜松医科大学），大橋京一（大分医科大学），津谷喜一郎（東京大学），景山 茂（東京慈恵会医科大学），野元正弘（群馬大学），林登志雄（名古屋大学）：高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究
2. 賀川義之（静岡県立大学）：ミコフェノール酸およびグルクロン酸抱合体の体内動態
3. 山田静男（静岡県立大学）：向精神病薬の薬物動態と薬効に関する研究

(3) 学内共同研究

1. 大園誠一郎，鈴木和男（泌尿器科学講座）：ミコフェノール酸およびグルクロン酸抱合体の体内動態
2. 林 秀晴（内科学第3講座），渡邊裕司（臨床薬理学）：抗不整脈薬の体内動態の変動要因と薬効。

## 10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	0件

## 13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. ミコフェノール酸（MMF）およびグルクロン酸抱合体（MPAG）の体内動態

現在MMFは臓器移植後の免疫抑制の目的でアザチオプリンやミゾリピンに使用頻度が増大してきた。しかしMMF及びその代謝物のMPAGの体内動態には個体間変動が大きいことが次第に明になった。本研究ではMMF，MPAGの効率的な定量法を改善し，腎移植患者のMMF，MPAGの体内動態について調べた。MMF，MPAGの定量はイオンペアHPLC法により測定した。それぞれのピークについて血漿中の共存物による影響は認められず，さらに両薬物の検量線は良好な直線性

を示し、定量限界は100ng/mlであった。対象患者において移植施行後2カ月目のMPAおよびMPAGの血中薬物濃度下面積（AUC）は施行後1カ月目に比べ約15倍高値を示した。さらに最高血中濃度到達時間（Tmax）についても移植施行後2カ月目では施行後1カ月目に比べて短縮した。これらの結果は、腎移植後早期には、MPAおよびMPAGの体内動態において個体間変動のみならず個体内変動も大きいことが示された。さらにこの変動要因として腎機能、併用薬であるタクロリムス、プレドニゾロンが影響があることを示した。急性拒絶反応はMPA及びMPAGの血中濃度と相関することが示唆されており、この状況を考慮した投与設計プログラムの作成が必要である。

（内藤隆文，高山達也<sup>1</sup>，内田信也<sup>2</sup>，宮本康敬，渡邊裕司<sup>2</sup>，鈴木和雄<sup>1</sup>，大園誠一郎<sup>1</sup>，大橋京一<sup>2</sup>，橋本久邦）<sup>1</sup>泌尿器科学，<sup>2</sup>臨床薬理学

## 2. 抗不整脈薬の体内動態の変動要因と薬効。

抗不整脈薬の体内動態及び薬理作用には個体差が大きいことは良く知られているが、その変動要因や血中濃度と薬理作用の関係も明確ではない。本研究では、クラスI抗不整脈薬の体内動態の変動要因と薬理作用の関係を調べている。これまで調べた症例では、不整脈はコントロールされているものの、約半数において薬物血中濃度が治療域とされている血中濃度から外れており、そのうち治療域上限を超えていた症例の多くでは薬物血中濃度測定後、投与量の減量した。しかし、抗不整脈薬の投与によりQRS幅およびQTcの明らかな変化は認められず、QRS幅およびQTc変化のモニターは、抗不整脈薬の薬理作用や血中濃度予測の指標とはならないと推測された。したがって、抗不整脈薬の適切な投与量を決定するためには薬物血中濃度モニタリングが重要であり、薬物動態や薬理作用の変動要因をを組み込んだ投与設計の重要性が示唆された。

山本知宏，内田信也<sup>1</sup>，鈴木吉成，寺田 肇<sup>2</sup>，渡邊裕司<sup>1</sup>，林 秀晴<sup>2</sup>，大橋京一<sup>1</sup>，橋本久邦。<sup>1</sup>臨床薬理学，<sup>2</sup>内科学第3講座

## 3. 向精神病薬の薬物動態と薬効に関する研究

抗うつ薬のSSRIの血中濃度と生体内でのセロトニントランスポーターへの結合、薬理効果の関連性は明らかにされていない。本研究ではマウスにSSRIを投与して血中濃度、セロトニントランスポーターへの結合を調べた。薬理作用とトランスポーターへの結合の間には高い相関が見られ、トランスポーターへの結合は薬物血中濃度に相関した。従ってこれらの薬物の薬理学的特性は薬物動態の特性に関係していることが示唆された。

平野和史<sup>1</sup>，山田静男<sup>1</sup>，木村良平<sup>1</sup>，内田信也，加藤安宏，橋本久邦 <sup>1</sup>静岡県立大学

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

### 1. ミコフェノール酸（MMF）およびグルクロン酸抱合体（MPAG）の体内動態

現在MMF、MPAGの体内動態変動要因や至適血中濃度については海外の研究でも明らかにされておらず、我々の研究が最も詳細な解析である。本研究からMMFの適正使用に関するエビデンスが得られ、免疫抑制剤による臓器移植後の拒絶反応回避に寄与できると思われる。

## 2. 抗不整脈薬の体内動態の変動要因と薬効。

抗不整脈薬は催不整脈作用・心抑制などの重大な副作用が出やすく、古くから血中濃度モニタリングの対象薬となっている。しかし、現在設定されている治療域でも無効であったり、副作用がでるなどの症例が多い。従って、これらの薬物の薬物動態と効果・副作用との関連を明確にすることは抗不整脈薬の合理的な使用に寄与できると考えられる。近年、抗不整脈薬の代謝酵素やチャンネルに遺伝的多型性があることが報告されており、これらを考慮した不整脈の薬物治療が今後展開されると思われ、本研究はその分野で貢献できると思われる。

## 3. 向精神病薬の薬物動態と薬効に関する研究

抗うつ薬は薬物動態、効果に大きな個体差があることは临床上良く知られている。しかしその変動要因は良く解明されていない。本研究は、薬物動態に関与する因子、セロトニントランスポーターへの結合と対内動態、さらにはトランスポーターの遺伝的多型などを解析してより有効性の高い抗うつ薬の使用を目指している。この研究領域は海外でも注目されている領域で、本研究は時流の乗った研究である。