

論文

## 論文要旨

### 論文題目

Influence of Nicardipine and Nifedipine on Plasma Carvedilol  
Disposition after Oral Administration in Rats

( ラットへの経口投与後の血漿中カルベジロール動態  
に及ぼすニカルジピン及びニフェジピンの影響 )

氏名 外間 惟夫 

【目的】弱い $\alpha$ -受容体遮断作用を有する非選択性 $\beta$ -受容体遮断剤のカルベジロールは、高血圧や狭心症に有効な薬剤で、脂溶性が高く、主に肝臓で代謝される。一方、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は、高血圧や狭心症の治療に第一選択剤として広く用いられており、 $\beta$ -受容体遮断剤と併用される場合もある。しかしながら、Ca拮抗薬の併用がカルベジロール動態に及ぼす影響については、まだ明らかにはされていない。そこで本研究では、我々が開発したラット血漿中カルベジロール測定法を用いて、Ca拮抗薬のニカルジピン及びニフェジピンが血漿中カルベジロール動態に及ぼす影響について検討した。

【方法】SD系ラットにカルベジロール20mg/kgを、ニカルジピンもしくはニフェジピン40mg/kgと同時に経口投与した。投与後15分～24時間まで経時的に尾静脈より採血し、遠心分離後に得られた血漿中のカルベジロール濃度を測定した。すなわち、20 $\mu$ Lの

ラット血漿に内標準物質とリン酸緩衝液を添加し、前処理カラム Bond Elut C8 に吸着させて洗浄後、メタノール-20mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (90:10) 液でカルベジロールを溶出させ、その20 $\mu\text{L}$  を高速液体クロマトグラフに注入して測定した。測定条件は、移動相がメタノール-50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (60:40) 液、流速が1.0mL/min、カラムのオープン温度が40 $^{\circ}\text{C}$  で、検出には蛍光検出器を用いた。

【結果および考察】ニカルジピン併用群の血漿中カルベジロール濃度は、対照群に比べて投与後30分～24時間にわたり有意に上昇した。薬物動態学的パラメータに関しては、ニカルジピン併用群では、最高血漿中濃度  $C_{\text{max}}$  が約2.6倍に有意に上昇し、血漿中濃度曲線下面積 AUC 値には約6.7倍の有意な増加が得られた。また、ニフェジピン併用群でも投与3, 4, 8時間後に血漿中カルベジロール濃度が有意に上昇し、かつ AUC 値が約3倍に有意に増加したことから相互作用

の存在が確認された。なお、カルベジロールとジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬との相互作用についてはこれまで報告されていない。このメカニズムは不明であるが、Ca 拮抗薬の血管拡張作用による肝血流量の増加の結果として、肝臓における初回通過代謝の回避率が上昇した可能性が考えられた。また、多くのジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は主に肝臓で代謝を受けるため、カルベジロールのような肝代謝型の  $\beta$ -遮断剤との併用では、代謝を競合する可能性も考えられた。カルベジロールはラセミ化合物で、R(+ )体と S(- )体では薬理作用や代謝速度に差異が存在するが、臨床的にジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬と併用した場合、本研究で示したような薬物動態学的相互作用が起こり、1:8 と報告されているカルベジロールの  $\alpha$ : $\beta$ -遮断作用の比が大きく変動する可能性があり、さらなる研究が必要と考えられる。

## 論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 第 号 論文博	氏名	外間 惟夫
論文審査委員	平成 14 年 4 月 3 日		
	主査教授	太田 寿男	(審)
	副査教授	小杉 忠誠	(査)
	副査教授	高須 信行	(査)
(論文題目)			
Influence of Nicardipine and Nifedipine on Plasma Carvedilol Disposition after Oral Administration in Rats			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的			
弱い $\alpha$ -受容体遮断作用を有する非選択性 $\beta$ -受容体遮断剤のカルベジロールは、高血圧や狭心症に有効で、最近では心不全患者の予後改善効果も注目されている。一方、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は高血圧や狭心症の治療に第一選択剤として広く用いられており、 $\beta$ -受容体遮断剤との併用は臨床的にも確立されている。しかしながら、Ca拮抗薬の併用がカルベジロールの動態に及ぼす影響については未だ不明のままである。本研究は、本研究者らが開発したラット血漿中カルベジロール測定法を用いて、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であるニカルジピン及びニフェジピンの血漿中カルベジロール動態に及ぼす影響を明らかにしようとしたものである。			
2. 研究内容			
SD系ラットにカルベジロール20mg/kgとニカルジピンもしくはニフェジピン40mg/kgを同時に経口投与し、投与後15分～24時間まで経時的に尾静脈より採血して得られた血漿からカルベジロール濃度を測定している。従来の血漿中カルベジロールの測定には、			

備考

- 1 要旨の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
- 2 要旨は800～1200字以内にまとめること。
- 3 \*印は記入しないこと。

目的薬物の抽出に緩衝液やエーテル等の有機溶剤を用いるため、0.5~1mLの血漿量と多大な労力を要したが、本法は高速液体クロマトグラフィーに固相抽出法を組み合わせることにより、僅か20 $\mu$ Lの血漿(採血量;60 $\mu$ L)からでも簡便・迅速で、かつ、検出限界3.6ng/mLの微量な測定を可能にした。本研究では、得られたラット血漿中濃度と薬物動態学的パラメータを対照群ラットのデータと比較することにより、カルベジロールとCa拮抗薬間の薬物相互作用を検討している。

ニカルジピン併用群の血漿中カルベジロール濃度は、対照群に比べて投与後30分~24時間にわたり有意に上昇し、パラメータに関しては最高血漿中濃度C<sub>max</sub>が約2.6倍に、また、血漿中濃度曲線下面積AUC値も約6.7倍の有意な増加を示した。一方、ニフェジピン併用群でも投与3~12時間後に血漿中カルベジロール濃度が有意に上昇し、かつ、AUC値が約3倍に有意に増加したことから、両剤間の相互作用の存在が本研究により初めて明らかとなった。

このメカニズムは不明であるが、本研究者はCa拮抗薬の血管拡張作用による肝血流量の増加の結果として肝臓における初回通過代謝の回避率が上昇した可能性と、カルベジロールの代謝阻害の可能性を推測している。

カルベジロールは1個の不斉炭素を有し、R体とS体では薬理作用や代謝速度に差異が存在する。臨床的にはラセミ混合製剤であるが、併用により本研究で示したような薬物動態学的相互作用が起こった場合、 $\alpha$ ： $\beta$ -遮断作用比の変動により心抑制や低血圧等が起こる可能性があり、そのような視点に立ったさらなる研究が必要と考えられた。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究者はラットにカルベジロールとニカルジピン及びニフェジピンを同時に経口投与し、血漿中カルベジロール濃度と薬物動態学的パラメータを比較することにより、両剤間の相互作用を初めて明らかにした。ここで得られた知見は、今後臨床におけるカルベジロールの応用、とくにCa拮抗薬との併用に際して考慮すべき内容を含んでおり、臨床薬理学的側面から寄与するものと考えられた。また、本研究成果は国際的に認められる学術的水準にあると思われた。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判定した。