



会員寄稿

「優秀論文賞（大日本住友製薬賞）を受賞して」

福本 恭子
Kyoko FUKUMOTO

新潟薬科大学 薬学部 薬物動態学研究室
Department of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of
Pharmacy and Applied Life Sciences



I. はじめに

第30回日本TDM学会・学術大会において、平成25年度日本TDM学会・優秀論文賞（大日本住友製薬賞）を受賞することができ、大変光栄に存じます。大日本住友製薬株式会社および学会関連の皆様には厚く御礼申し上げます。2009年に第26回日本TDM学会・学術大会が新潟市・朱鷺メッセで開催された際、幸運にも学術大会の事務局の仕事を経験する機会を得ました。学術大会開催2年前より準備を始め、新潟市で活躍するコンベンション会社に新潟の地理・風習なども含めご助言頂きながら、多くの先生方・学生・卒業生の協力を得て、無事に学術大会を終えることができました。裏方として緊張しながら大日本住友製薬賞および海老原賞の準備をしたことも鮮明に記憶に残っています。自分がこのような素晴らしい賞を頂くことができる日が来るとは、その当時にも想像することはできませんでした。

II. 心房細動治療の重要性

「脳梗塞の陰に不整脈あり」

日本TDM学会・学術大会の1週間前、このような表題の記事を新聞で目にしました。不整脈の一つである心房細動は加齢とともに増加する疾病であり、有病率は60歳代から増加し、80歳代になると約4%を占めることが報告されています。また、女性に比べて男性の有病率は2倍以上であり、欧米よりも低値ではあるものの、高齢化に向い心房細動患者は増加の一途をたどることが推測されます¹⁾。

近年、心房細動治療のゴールが、洞調律の維持や心拍数の改善など不整脈そのものの治療だけでなく、生活の質の改善や、血栓塞栓予防を含めた生命予後の改善に重点がおかれるようになりました。突然死に至るような致死性不整脈とは違い、心房細動は比較的良性的不整脈が多く²⁾、全く症状のない症例も存在しますが、脳梗塞罹患患者のうち、心原性塞栓の原因疾患として、最も多いのが心房細動であることが知られています。心房細動患者では、他の心疾患の憎悪や、血栓塞栓症の発症リスクを回避するためにも、抗不整脈薬による薬物治療や血栓塞栓症予防は大変重要です。しかし、抗不整脈薬や血栓塞栓症予防に用いられる薬物は、有効域の狭い薬物も多く、個々の薬物の体内動態を把握するとともに、薬物の有効性・安全性を継続してモニタリングすることで、薬物を適正に使用することが求められています。

Ⅲ. ベプリジルについて

ベプリジルはCa拮抗薬として1969年にフランスで開発され、日本では1992年より狭心症および頻脈性不整脈（心室性）の薬物治療に用いられてきました。ベプリジルは、Caチャンネルだけでなく、NaチャンネルおよびKチャンネルなど、複数の心筋細胞のチャンネルを抑制するため、近年、持続性心房細動の停止および予防において、その有効性を示す報告が日本より出され、心房細動治療薬としての位置づけが確立してきました³⁾。現在、持続性心房細動の治療に対して、マルチチャンネル遮断薬のアミオダロンとベプリジルが有効とされていますが、アミオダロンは重篤な心外性副作用を持つ一方、ベプリジルは心外性副作用が比較的少ないため、現在、注目されている薬物の一つです。しかし、ベプリジルにはQT延長からtorsade de pointes (TdP) をもたらす副作用があることが報告されており、心電図上のQT間隔を頻回にモニターし、慎重に投与する必要があります。また、体内動態に関する報告や、有効治療濃度域あるいは長期投与における有効性と安全性、相互作用に関する報告は少なく、臨床における適正使用情報の構築が待たれていました。

Ⅳ. ベプリジルの体内動態

ベプリジルの体内からの消失は、肝でのCYP2D6による代謝であるため、代謝における薬物相互作用が臨床で大きな問題となります。アプリンジンはCYP2D6の基質であることが知られており⁴⁾、ベプリジル投与患者でアプリンジンとの併用によりベプリジルの効果が増強されることが報告されています。本研究室ではまず、ベプリジルの代謝を担う薬物代謝酵素の関与を動物実験により検討しました。CYP2D6阻害作用を有する抗不整脈薬のキニジンあるいはアプリンジン、またはCYP3A4阻害作用を有する抗真菌薬のイトラコナゾールとの併用について検討を行った結果、キニジンおよびアプリンジン併用にてベプリジルの体内動態が大きく変動することが認められました。一方、イトラコナゾール併用が体内動態に及ぼす影響は小さく、ベプリジルの代謝にはCYP2D6が大きく関与していることが明らかとなりました⁴⁾。一方、健康成人を対象にベプリジルの体内動態を検討した結果、その体内動態に非線形性の傾向が認められ、また、日本人心房細動患者では血中濃度に個体間差が大きいことが認められました。したがって、血中濃度の個体間差および非線形性の体内動態を考慮に入れたモニタリングの必要性が示唆されました⁵⁾。しかし、ベプリジルの適正使用のための血中薬物濃度モニタリングはほとんど実施されておらず、その保険適用も得られていませんでした。そこで、我々はさらに症例を集積し、ベプリジルの体内動態を明らかにすることで、適正使用のためのTDM実施を目標としました。

Ⅴ. ベプリジルの血中濃度測定

本研究室で血清中ベプリジル濃度の測定法を確立するために、2年以上に渡って改良を重ねてきました。ベプリジルの高い脂溶性はHPLC法での測定を難渋させる上、相互作用研究に用いた併用薬物が妨害ピークとして出現するため、移動相の組成や流速設定の調整は、血清中ベプリジル濃度測定に重要な因子となります。使用するHPLC装置も3代目を迎えました。現在は、血清中に存在する妨害ピークを避け、より高感度で測定する方法が確立し、安定して血清中ベプリジル濃度を測定することが可能となりました。

2011年3月11日の東北地方太平洋沖大地震後、アセトニトリルの入手が困難になりました。震災による影響でアセトニトリルの在庫量および生産量が減少したためです。ベプリジルの血中濃度測定でもアセトニトリルは、測定過程や抽出過程でなくてはならない溶液の一つです。株式会社島津製作所のウェブサイトには、アセトニトリル不足への対策方法の特集が組まれました。値段が上がるだけであれば、研究費を工面して購入するのですが、本学でも絶対量が足りなく、業者が1本ずつ仕入れては、研究室ごとに順番に納入されるのを待つだけの日が続きました。この不自由な生活がいつまで続

くのかと、不安の入り混じった気持ちで研究を続行しました。

新潟県では2011年の夏、大規模な計画停電を可能な限り避けるため、「ピークカット15%大作戦」として、日中の電力消費ピーク時の電力消費量を下げる取り組みを行っていました。大学も例外ではなく、不要な照明の消灯や冷房温度の管理など節電要請がありました。教育・研究活動に支障をきたさない範囲の最大限の省エネをすすめるためにも、学生を含め、節電の取り組みに協力をし、研究室でも「28℃を超えないと冷房をつけない」と申し渡していたため、室内が30℃を超える日もありました。ある日、毎年、季節行事として行う七夕の笹につられた短冊に目がとまりました。『冷房つけてもいいですか』とひっそりと願い事が書かれた短冊を見た際、学生に暑さを我慢させていることを申し訳なく思い、また、弱音を吐かずに研究活動をしている学生の存在に勇気づけられました。

VI. ベプリジルの母集団薬物動態解析

ベプリジル投与中の不整脈患者の管理として、心電図測定に加え、ベプリジルの血中濃度測定が有用であることが報告されています。ベプリジルの血中濃度と臨床所見との研究報告より、日本人での最適投与量として、ベプリジルの致死的副作用を回避するための至適投与量は150 mg/日以下であり、至適血中濃度域が600~1000 ng/mLと報告されています⁶⁾。そこで、集積したベプリジル投与患者の血中濃度データをもとに、NONMEM法によりベプリジルの母集団薬物動態パラメータを明らかにすることを試みました。2011年2月は東京でも積雪があり、共同研究者のもとで母集団薬物動態解析を行っている際に記録的な降雪に遭遇しました。日没後にぼたん雪が降り始め、地元の方は慣れない手つきで道路の雪を路肩に寄せてはいるものの、降り積もる雪の勢いに勝てず、帰宅時には共同研究者および研究協力者とともに、シャーベットのような道路を用心深く歩くこととなりました。2008年に3センチの積雪があつて以来の珍しい東京の雪景色に対する様々な思いが、その夜は街の中に織り交ぜられていました。

VII. まとめ

平成24年度診療報酬改定における特定薬剤治療管理料の改訂により、不整脈用剤のひとつとして、ベプリジルが算定できる薬剤として追加されることとなりました。現在、有効血中濃度は250~800 ng/mLと報告されています。ベプリジル投与患者の症例から血中濃度データを蓄積し、さらに詳細な母集団薬物動態パラメータを得ることにより、TDMに基づいた投与設計のための適正使用情報の構築が可能になると考えます。

このように、ベプリジルの研究は、暑い日も寒い日も続きましたが、優秀論文賞を受賞した論文にまとめた結果を得ることができました。ようやく、ひとつの四季をめぐる段階です。今後も、ベプリジルを含め、一つでも多くの薬物の臨床での薬物適正使用情報の構築を目指し邁進いたします。今後ご指導・ご鞭撻のほどをお願い致しますと存じます。

VIII. 謝辞

今回の受賞により、多くの支えがあつて、私はこの場に立つ（座る）ことができていること、そして、それがかけがえのない財産であることを改めて知ることができました。研



究生活の支えとなった研究室員や諸先生方そして患者の方々、また、陰ながら私を支えて下さった多くの方々に深く御礼申し上げます。

そして、本研究に多大なるご支援を賜りました、受賞論文の共同研究者である土下喜正先生、児島成之先生、鎌倉史郎先生、上野和行先生、笠井英史先生ならびに受賞論文の研究協力者である田中潤先生、各専門領域の先生方、研究室の学生および卒業生に対し、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 小川聡, 相澤義房, 新博次, 井上博, 奥村謙弘, 鎌倉史郎, 熊谷浩一郎, 是恒之宏, 杉薫, 三田村秀雄, 矢坂正弘, 山下武志: 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). Jpn Circ J. 2008 ; 72 : 1581-1638.
- 2) 新博次, 斎藤寛和. 心房細動と心房粗動. 井上博.編: 不整脈薬物治療のゴール. 東京: メディカルレビュー社; 1998. p. 97-110.
- 3) 児玉逸雄, 相澤義房, 新博次, 井上博, 小川聡, 奥村謙弘, 加藤貴雄, 神谷香一郎, 犀川哲典, 杉薫, 住友直方, 中谷晴昭, 三田村秀, 山下武志, 小原俊彦, 高橋尚彦: 不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf#search='%E4%B8%8D%E6%95%B4%E8%84%88+%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3' (2013.7.23確認)
- 4) Ebner T., Eichelbaum M., The metabolism of aprindine in relation to the sparteine/debrisoquine polymorphism. Br. J. Clin. Pharmacol., 1993 ; 35 : 426-430.
- 5) 上野和行, 福本恭子. ベプリジルの体内動態とTDMの要点. 臨床医薬 2012 ; 28: 877-885.
- 6) 鎌倉令, 相庭武司, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 相原直彦, 上野和行, 鎌倉史郎. 不整脈例におけるベプリジルの至適投与量と血中濃度域. Jpn. J. Electrocardiology 2011 ; 31 : 150-157.