

医薬品の適正使用における 病院薬剤師の役割

(研究課題番号 H10-医薬-068)

平成10年度厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業
研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 鍋島俊隆
(名古屋大学医学部教授)

平成10年度厚生科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業
研究成果報告書

医薬品の適正使用における
病院薬剤師の役割

研究班構成員氏名

主任研究者	名古屋大学医学部附属病院薬剂部教授	鍋島 俊隆
分担研究者	北海道大学医学部附属病院薬剂部教授	宮崎 勝巳
分担研究者	島根医科大学医学部附属病院薬剂部教授	岩本 喜久生
分担研究者	九州大学医学部附属病院薬剂部教授	大石 了三
分担研究者	東北大学医学部附属病院薬剂部教授	水柿 道直

目 次

研究班構成員氏名(ii)

1.平成10年度総括研究報告書

「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割に関する研究」

主任研究者 鍋島 俊隆.....1

2.平成10年度分担研究報告

1. 「薬物依存の形成メカニズムに関する研究」

主任研究者 鍋島 俊隆.....9

2. 「経腸栄養剤による併用薬物の吸収低下作用に関する研究」

分担研究者 宮崎 勝巳.....12

3. 「常用医薬品の薬物動態に関する研究」

分担研究者 岩本 喜久生.....14

4. 「抗アレルギー薬のドパミン取り込み阻害作用に関する研究」

分担研究者 大石 了三.....15

5. 「糖尿病におけるトロポンキサン/プロスタサイクリン
産生比の変動に関する研究」

分担研究者 水柿 道直.....16

招聘外国人研究者講演会報告

1. 「ファーマシューティカルケア推進のための方法論」

Mary Lee, Pharm. D., Midwestern University

2. 「21世紀に向けての米国薬剤師業務」

John B. Coleman, Pharm. D., Loyola University Medical Center

3. 「薬物治療におけるチーム医療を目指して」

Edward Y. Wong, Pharm. D., Valley Medical Center

(iii)

4. 「薬剤師による患者ケア：21世紀における薬剤業務」

Michael A. Oszko, Pharm. D., The University of Kansas

5.

- (1) " Pain management "
- (2) " Anticoagulation therapy management by pharmacists "
- (3) " Communication training for clinical pharmacists "
- (4) " Asthma disease management by pharmacists "

Philip E. Johnston, Pharm. D., Vanderbilt University

6.

- (1) " Diabetes and the Elderly Patient
- special considerations for management and monitoring -"
- (2) 「ファーマシューティカルケアと問題解決的学習法」
- (3) " Drug and the Elderly "

H. Joseph Byrd, Pharm. D., University of Mississippi

7. " A Personal Perspective of the Evolution of Pharmacy Practice
in the United States "

Brian L. Erstad, Pharm. D., University of Arizona

8. " Pharmaceutical Care at Harborview Medical Center
- Developing Continuity of Care - "

Jeffrey B. Purcell, Pharm. D., University of Washington

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割に関する研究

主任研究者 鍋島 俊隆 名古屋大学医療薬学・医学部附属病院薬剤部長

研究要旨：ファーマシューティカルケアの向上と病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の形成を目的として、米国で臨床薬剤師として実務を担当している薬剤師や医療薬学担当教官を合計8名招聘した。北海道・東北地区、関東地区、東海・関西地区および中国・四国地区にそれぞれ2名ずつ招聘外国人を派遣し、臨床活動の指導を受けた。また、病棟業務の指導者の育成を目指して、医療薬学研修のために2名の若手病院薬剤師を米国へ派遣した。招聘した外国人薬剤師から臨床活動における具体的な提案や問題提起がなされ、薬剤師が直面する問題解決に大いに役立った。さらに、これらの指導や講演を通して、病院薬剤師としての職能の自覚と意識改革がすすんだ。外国人招聘事業および若手薬剤師派遣事業を一定期間継続することにより、本研究の最終的な目標である病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の中核の形成が可能であると考えられる。医薬品の適正使用に関する基礎研究においては、薬物依存の神経機構の解明や予防薬の開発、薬物の吸収・分布・代謝・排泄の分子メカニズムの解明、医薬品の適正使用および副作用・相互作用の防止につながるような研究成果が得られた。本研究は、我が国におけるファーマシューティカルケアの格段の向上および国民の医療・福祉に大きく貢献できるものと期待される。

分担研究者氏名

- 1) 鍋島 俊隆 名古屋大学医学部医療薬学・附属病院薬剤部 教授
- 2) 宮崎 勝巳 北海道医学部附属病院薬剤部 教授
- 3) 岩本 喜久生 島根医科大学医学部附属病院薬剤部 教授
- 4) 大石 了三 九州大学医学部附属病院薬剤部 教授
- 5) 水柿 道直 東北大学医学部附属病院薬剤部 教授

A. 研究目的

医薬品の適正使用に積極的に関与し、患者へより良いファーマシューティカルケアを提供することは、病院薬剤師に課せられた使命である。このことは我が国の病院薬剤師には既に十分に認識されているものの、実際の臨床活動においては、未だその実践が十分でないのが現状である。この原因の一つには、手本となるべき臨床活動を実践している基幹病院が少ないことが考えられる。本研究は、(1)

医薬品の適正使用とファーマシューティカルケアに関する医療先進国から薬剤師や医療薬学担当教官を招聘し、国内の基幹病院において実務や情報提供の在り方について指導を受けるとともに、医療薬学研修のために病院薬剤師を米国に派遣することにより、我が国の病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の形成を目指すものである。さらに、(2) 患者のQOLを向上させ、医薬品の適正使用を図るために、医薬品の副作用の対策、発現機序、医薬品の吸収・排泄機構および相互作用に関する基礎研究を行う。

B. 研究方法

病院薬剤師の臨床活動のレベルアップのための臨床研究

(外国人臨床薬剤師、研究者の招聘と基幹大学病院薬剤部の形成推進事業)

(1) (財)日本公定書協会が実施する平成10年度医薬安全総合研究推進事業の外国人研究者招へい事業により8名の外

国人薬剤師および研究者を招聘した。招聘した外国人による講演会・セミナーなどの開催を日本病院薬剤師会に委託し、下記のように基幹大学病院薬剤部の形成推進事業を実施した。

全国を北海道・東北（代表者：東北大学医学部附属病院／水柿道直）、関東（代表者：慶應大学医学部附属病院／谷川原祐介）、東海・関西（代表者：名古屋大学医学部附属病院／鍋島俊隆）および中国・九州（代表者：九州大学医学部附属病院／大石了三）の4地区に分け、各地区に2名の招聘臨床薬剤師、研究者（合計8名）を派遣した。

（2）（財）日本公定書協会が実施する平成10年度医薬安全総合研究推進事業の日本人研究者派遣事業により、平成10年10月26日から平成11年3月31日の間、医療薬学研修のために名古屋大学医学部附属病院の長谷川雅哉をミシシッピ州立大学薬学部、医学部、および附属病院に派遣した。さらに、平成10年11月10日から平成11年3月9日の間、東北大学医学部附属病院の富岡佳久をアリゾナ大学薬学部へ派遣した。

医薬品の適正使用に関する基礎研究

遺伝子変異マウスを用いた行動薬理学的試験方法、医薬品の吸収・動態、ガスクロマトクロマトグラフィーを用いたプロスタグランジン／ロイコトリエンの定量方法、ドパミン取り込みの実験方法を用いる。

C. 研究結果

病院薬剤師の臨床活動のレベルアップのための臨床研究

（外国人臨床薬剤師、研究者の招聘と基幹大学病院薬剤部の形成推進事業）

（1）外国人臨床薬剤師、研究者の招聘により得られた研究結果

北海道・東北地区（平成11年3月11日～3月20日、招聘者：B.L.Erstad,

Pharm.D., J.B.Purcell, Pharm.D.）：東北地区（3月14-15日）および北海道地区の病院（3月18-19日）で臨床活動の指導を受けた。また、宮城県病院薬剤師会（3月14日）および北海道病院薬剤師会（3月17日）と日本病院薬剤師会との共催による特別講演会を開催した。さらに、共立薬科大学（3月12日）においても講演会を開催した。

関東地区（平成11年2月8日～2月21日、招聘者：M.A.Oszko, Pharm.D., E.Y.Wong, Pharm.D.）：

慶應大学医学部および埼玉医科大学附属病院（2月8-19日）において臨床活動の指導を受けた。また、日本病院薬剤師会および東京都病院薬剤師会との共催による特別講演会を開催した（2月20日）。東海・関西地区（平成11年3月1日～3月15日、招聘者：H.J.Byrd, Pharm.D., P.E.Johnston, Pharm.D.）

名古屋大学（3月2および4日）、名古屋市立大学（3月3日）、愛知医科大学（3月5日）、信州大学（3月8-9日）および神戸大学医学部附属病院（3月10-11日）において臨床活動の指導を受けた。また、愛知県病院薬剤師会（3月4日）、長野県・薬剤師研修協議会（3月8日）、兵庫県病院薬剤師会（3月11日）と日本病院薬剤師会との共催による薬剤師病棟業務指導者研修会を開催した。さらに、京都薬科大学において、日本病院薬剤師会、京都府および滋賀県病院薬剤師会（3月12日）との共催による講演会を開催した。

九州地区（平成11年1月3日～1月16日、招聘者：M.W.Lee, Pharm.D., J.B.Coleman, Pharm.D.）

九州大学（1月4-6日）、長崎大学（1月7日）、広島大学（1月11日）および島根医科大学附属病院（1月12-13日）において臨床活動の指導を受けた。また、福岡県病院薬剤師会（1月6日）、広島県病院薬剤師会（1月8日）および島根県病院薬剤師会（1月13日）と日本病院薬剤師

会との共催による薬剤師病棟業務指導者研修会を開催した。

(2) 米国への若手病院薬剤師の派遣により得られた研究結果

長谷川雅哉は米国における疼痛管理、老人ホームにおける薬物療法カウンセリング、抗血液凝固剤クリニック、喘息療法クリニックおよび糖尿病クリニックなどにおける薬剤師の役割について研修した。富岡佳久はアリゾナ州ツーソン市の数カ所の病院薬剤部において、ファーマシューティカルケアの医療経済学的効果および臨床的效果について研修した。

また、両者はラスベガスで開催されたアメリカ・ヘルスサイエンスシステム・薬剤師大会 (ASHP Mid-Year Meeting、平成10年12月6日～12月10日) に参加し、米国薬剤師の業務や研究等について研修した。

医薬品の適正使用に関する基礎研究

(1) モルヒネなどの薬物依存の形成に脳内カテコールアミンやcyclic AMP シグナル伝達系が関与していることを薬理学的および遺伝子変異マウスを用いて証明した。(鍋島)

(2) 薬物の吸収に及ぼす経腸栄養剤の影響について検討し、経腸栄養剤中の脂質成分が脂溶性の高い薬物の吸収を抑制することを示した。(宮崎)

(3) 小紫胡湯とトルブタミドの薬物相互作用および腎障害時におけるキノロン系薬物の体内動態の変化を明らかにし、アセタゾラミドの新規定量法を確立した。(岩本)

(4) 糖尿病患者におけるアラキドン酸代謝物の比 (TX/PGI) を検討し、糖尿病の進展に伴う産生比の変化を明らかにするとともに、薬剤投与量との関係を検討した。(水柿)

(5) 抗アレルギー剤のモノアミン取り込み阻害作用を検討し、エバスチンおよびオキサトミドにドバミン取り込み阻害

作用があることを証明した。(大石)

D. 考察

本研究は、ファーマシューティカルケアの向上と病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の形成を目指した国内初の大規模な研究事業である。初年度の研究として(1)米国で臨床薬剤師として実務を担当している薬剤師や医療薬学担当教官を合わせて8名招聘し、病棟活動の指導を受けること、米国での臨床薬剤師の業務の紹介および(2)米国へ若手薬剤師を派遣し、日本におけるファーマシューティカルケアの指導者の育成を計画した。

外国人臨床薬剤師、研究者の招聘による研究では、各大学病院における病棟での直接的指導や症例検討会など実際的なプログラムを取り入れた。その結果、これまでの一方向的な講演会や講習会とは異なり、招聘した外国人薬剤師から臨床活動における具体的な提案や問題提起がなされ、薬剤師が直面する問題解決に大いに役立った。さらに、これらの指導や講演を通して、病院薬剤師としての職能の自覚と意識改革がすすんだことから、初年度の研究目標は十分に達成されたものと考えられる。この外国人招聘事業および若手薬剤師派遣事業を一定期間継続することにより、本研究の最終的な目標である病院薬剤師の業務の手本となるべき国公立大学附属病院薬剤部の中核の形成が可能であると考えられる。さらに、本研究は、我が国におけるファーマシューティカルケアの格段の向上および国民の医療・福祉に大きく貢献できるものと期待される。

一方、我が国は、急速な少子・高齢化に伴い超高齢化社会を迎えようとしており、人口の高齢化に伴い種々の疾患が増加している。このような状況の下、現代医療の最も大きな柱の一つである薬物療法において、医薬品の適正な使用を図ること

は、医療費を削減し、将来にわたり安定した医療・福祉政策を展開するために必要不可欠である。本年度の外国人臨床薬剤師、研究者の指導および米国へ派遣した若手薬剤師からの研修報告により、薬剤師の役割をさらに拡大することが医薬品の適正使用と医療費の削減につながる可能性が示唆された。すなわち、米国では診療に多忙な医師に代わって、薬剤師によるクリニック（服薬状況および副作用のチェック、および定期検査の指示など）が医療費の削減につながるの理由で認可されていることが報告された（ミシシッピ州；H.J.Byrd, Pharm.D. の講演、および長谷川雅哉からの研修報告より）。薬剤師の職能の拡大と医薬品の適正使用および医療費の問題については、今後も継続して検討すべき課題と考えられる。

医薬品の適正使用に関する基礎研究においては、薬物依存の神経機構の解明や予防薬の開発、薬物の吸収・分布・代謝・排泄の分子メカニズムの解明、医薬品の適正使用および副作用・相互作用の防止につながるような研究成果が得られた。今後は、これら基礎研究の成果を臨床活動にフィードバックすることが重要であると考えられる。

E. 結論

ファーマシューティカルケアの向上と病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の形成を目指して、米国で臨床薬剤師として実務を担当している薬剤師や医療薬学担当教官を8名招聘し、病棟活動の指導を受けた。さらに、米国へ若手薬剤師2名を派遣し、日本におけるファーマシューティカルケアの指導者の育成を計画した。この招聘事業を一定期間継続することにより、病院薬剤師の業務の手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の中核の形成が可能であると考えられる。さらに、我が国におけ

るファーマシューティカルケアの格段の向上と医療・福祉に大きく貢献できるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

(鍋島俊隆)

Noda, Y., Miyamoto, Y., Mamiya, T., Kamei, H., Furukawa, H., and Nabeshima, T.: Involvement of dopaminergic system in phencyclidine-induced place preference in mice pretreated with phencyclidine repeatedly. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 286, 44-51 (1998).

Noda, Y., Mamiya, T., Nabeshima, T., Nishi, M., Higashioka, M. and Takeshima, H.: Loss of antinociception induced by naloxone benzoylhydrazone in nociceptin receptor-knockout mice. *J. Biol. Chem.*, 273, 18047-18051 (1998).

Yamamura, K., Ohta, S., Yano, K., Yotsuyanagi, Y., Okamura, T. and Nabeshima, T.: Oral mucosal adhesive film containing local anesthetics: in vitro and clinical evaluation. *J. Biomed. Mater. Res.*, 43, 313-317 (1998).

Nishii, K., Matsushita, N., Sawada, H., Sano, H., Noda, Y., Mamiya, T., Nabeshima, T., Nagatsu, I., Hata, T., Kiuchi, K., Yoshizato, H., Nakashima, K., Nagatsu, T. and Kobayashi, K.: Motor and learning dysfunction during postnatal development in mice defective in dopamine neuronal transmission. *J. Neurosci. Res.*, 54, 450-464 (1998).

Itoh, A., Noda, Y., Mamiya, T., Hasegawa, T. and Nabeshima, T.: A therapeutic strategy to prevent morphine dependence and tolerance

by coadministration of cAMP-related reagents with morphine. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 20, 619-625 (1998).

Oike, Y., Hata, A., Mamiya, T., Kaname, T., Noda, Y., Suzuki, M., Yasue, H., Nabeshima, T., Araki, K. and Yamamura, K.: Truncated CBP protein leads to classical rubinstein-taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Gen.*, 8, 387-396 (1999).

長谷川雅哉:「ASHP Midyear Clinical Meeting 33, 1998 に参加して」 *日病薬誌* 35(4), 25-27 (1999).

(宮崎勝巳)

宮崎勝巳:「経腸成分栄養療法実施時の薬物吸収性変化」 *病院薬学* 25(1), 15-21 (1999).

(岩本喜久生)

Nishimura, N., Naora K., Hirano, H. and Iwamoto K.: Effects of Shosaikoto on the pharmacokinetics of tolbutamide in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 231-236 (1998).

Ding, G., Naora, K., Nagasako, S., Hirano, H. and Iwamoto K.: Excretion of ofloxacin into saliva in rats with renal failure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287, 31-36 (1998).

Ichikawa, N., Naora, K., Hirano, H. and Iwamoto K.: Quantitation of acetazolamide in rat plasma, brain tissue and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17, 1415-1421 (1998).

(大石了三)

Matsunaga, K., Sato, T., Shuto, H., Tsuruta, Y., Suemaru, K., Gomita, Y. and Oishi, R.: Inhibition of neuronal dopamine uptake by some antiallergic

drugs. *Eur. J. Pharmacol.*, 350(2-3): 165-169, 1998.

(水柿道直)

Mizugaki, M., Hishinuma, T. and Nishikawa, M.: Docosahexaenoic acid (DHA): an update (Review), *Drugnews and Perspective* (1999). in press

"Effects of Long-term Supplementation of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid on the 2-, 3-Series Prostaglandin Production by Endothelial Cells", Hishinuma, T., Yamazaki, T. and Mizugaki, M., *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* (1999). in press

水柿道直:アラキドン酸カスケードと病的動態(総説) *薬学雑誌* 119(1), 61-80 (1999).

Aso, H., Yoshie, O., Tomioka, Y., Rose, T. M. and Mizugaki, M.: A 63 kDa tumor necrosis factor inhibitor released from a human monocytic leukemia cell line, THP-1, *Microbiol Immunol.* 43(1), 53-59 (1999).

Yamanobe, S., Nakagawa, Y., Hishinuma, T., Mizugaki, M., and Tamai, M.: Analysis of urinary 11dehydrothromboxane B2 in patients with occluded retinal vein using GC/SIM, *Prostaglandins leukotriens and essential fatty acids*, 58(1), 65-68 (1998).

Hishinuma, T., Koseki, Y., Y. Murai, J. Kotake, F. Ishii, K. Suzuki, M. Mizugaki, M., Elevation of the thromboxane A2 /prostaglandin ratio in urine of diabetic mice analyzed by gas chromatography/selected ion monitoring, *Prostaglandins*, 1998, 55. 83-93

Sato, H., Hirayama, H., Yamamoto, T.,

Ishizawa, F. and Mizugaki, M.: Extra-weak chemiluminescence produced by autoxidation of kampo extract preparations stored in heat-stressed conditions, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 20(5), 363-368 (1998)

Mizugaki, M., Ito, K., Ohyama, Y., Konishi, Y., Tanaka, S. and Kurasawa, K.: Quantitative analysis of Aconitum alkaloids in the urine and serum of a male attempting suicide by oral intake of aconite extract, *J Anal Toxicol*, 22(4), 336-340 (1998).

Ito, K., Tanaka, S., Konno, S., Konishi, Y. and Mizugaki, M.: Report on the preparation of deuterium-labelled aconitine and mesaconitine and their application to the analysis of these alkaloids from body fluids as internal standard, *J. Chromatography B*, 714, 197-203 (1998).

Suzuki, H., Abe, K., Tojo, S., Kimura, K., Mizugaki, M. and Itoyama Y.: A change of P-selectin immunoreactivity in rat brain after transient and permanent middle cerebral artery occlusion, *Neurological Research*, 20, 463-469 (1998).

Deguchi, M., Okuguchi, Y., Tagami, H., Tomioka, Y. and Mizugaki, M.: Detection of human papillomavirus type 33 DNA in extragenital bowen's disease with the polmerase chain reaction, *Arch. Dermatol. Res.*, 196(3), 292-294 (1998).

Ito, K., Tanaka, S., Konno, S., Konishi, Y. and Mizugaki, M.: Report on the preparation of deuterium-labelled aconitine and mesaconitine and their application to the analysis of

these alkaloids from body fluids as internal standard, *Journal of Chromatography B*, 714, 197-203 (1998).

2. 学会発表

(外国人招聘事業)

Mary Lee 「臨床薬剤業務の実際と推進のための方法」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年1月6日、福岡)

John Coleman 「米国における薬剤業務の展開」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年1月6日、福岡)

Mary Lee 「臨床薬剤業務の実際と推進のための方法」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年1月8日、広島)

John Coleman 「米国における薬剤業務の展開」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年1月8日、広島)

Mary Lee 「ファーマシューティカル・ケア推進のための方法論」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年1月13日、島根)

John Coleman 「21世紀にむけての米国薬剤業務」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年1月13日、島根)

Edward Y. Wong 「薬物治療におけるチーム医療を目指して」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年2月13日、埼玉)

Michael A. Oszko 「薬剤師による患者ケア：21世紀における薬剤業務」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年2月13日、埼玉)

Edward Y. Wong 「薬物治療におけるチーム医療を目指して」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年2月20日、東京)

Michael A. Oszko 「薬剤師による患者ケア：21世紀における薬剤業務」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11

年2月20日、東京)

Philip E. Johnston: Pain management. 厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年3月2日、名古屋)

Harold J. Byrd: Diabetes pharmacotherapy. 厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年3月2日、名古屋)

Philip E. Johnston: Anticoagulation therapy management by pharmacists. 厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年3月4日、名古屋)

Harold J. Byrd: Problem-based learning. 厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年3月4日、名古屋)
谷村学「骨髄移植患者の輸液療法に関する症例検討」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年3月4日、名古屋)

伊藤功治「循環器疾患における合併症患者に関する症例検討」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年3月4日、名古屋)

三浦崇則、水谷勝「結核治療によりコントロール不良をきたした冠攣縮性(異型)狭心症の症例検討」厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年3月4日、名古屋)

Harold J. Byrd「問題解決的学習法とファーマシューティカルケア」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年3月9日、松本)

Philip E. Johnston「臨床薬剤師のためのコミュニケーショントレーニング」厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年3月9日、松本)

Harold J. Byrd: Diabets pharmacotherapy. 厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年3月11日、神戸)

Philip E. Johnston: Pain management. 厚生省医薬安全総合研究

事業学術研修会(平成11年3月11日、神戸)

Harold J. Byrd: Drug therapy in the elderly. 厚生省医薬安全総合研究事業特別講演(平成11年3月12日、京都)

Philip E. Johnston: Asthma disease management by pharmacists. 厚生省医薬安全総合研究事業学術研修会(平成11年3月12日、京都)

Brian L. Erstad: A personal perspective of the evolution of pharmacy practice in the United States. 厚生省医薬安全総合研究事業学術講演会(平成11年3月14日、仙台)

Jeffrey B. Percell: Pharmaceutical care at Harborview Medical Center: developing continuity of care. 厚生省医薬安全総合研究事業学術講演会(平成11年3月14日、仙台)

Brian L. Erstad: A personal perspective of the evolution of pharmacy practice in the United States. 厚生省医薬安全総合研究事業学術講演会(平成11年3月16日、札幌)

Jeffrey B. Percell: Pharmaceutical care at Harborview Medical Center: developing continuity of care. 厚生省医薬安全総合研究事業学術講演会(平成11年3月16日、札幌)

(鍋島 班)

野田幸裕、鍋島俊隆「薬物依存の形成メカニズムー遺伝子変異マウスを用いた薬理学的アプローチ」、第3回「神経科学領域における分子モニタリング」シンポジウム(平成10年10月30日、名古屋)

(宮崎 班)

宮崎勝巳「薬物の生体内動態における構造相関

(第46報)-薬物の消化管吸収に及ぼす経腸栄養剤の影響-」、第118回日本薬学会(平成10年4月、京都)

宮崎勝巳「薬物の消化管吸収における

経腸栄養剤の影響」、第8回日本病院薬学会（平成10年9月、横浜）

（岩本 班）

西村信弘、岩本喜久生、他：第13回国際薬理学会議（平成10年7月）

直良浩司、岩本喜久生、他：第13回国際薬理学会議（平成10年7月）

一川暢宏、岩本喜久生、他：第58回世界薬学会議（平成10年9月）

西村信弘、岩本喜久生、他：日本薬学会第119年会（平成11年3月）

直良浩司、岩本喜久生、他：日本薬学会第119年会（平成10年7月）

（水柿 班）

水柿道直「GC/MS によるプロスタグランジン代謝体の微量定量とその臨床応用」、第46回質量分析総合検討会（シンポジウム）（平成10年5月、群馬）

水柿道直「プロスタノイドの超微量定量とその医療への展開」、分析化学の明日を考える会（招待講演）（平成10年6月、東京）

水柿道直 特別講演「脂質と健康」市民講演会：石巻薬剤師会（平成10年9月、石巻市）

菱沼隆則、工藤義城、古関優子、山崎、水柿道直「Thromboxane / prostacyclin バランス及び血漿脂肪酸組成等に及ぼすDHA含有カプセル剤摂取の影響」、日本脂質栄養学会 第7回大会（平成10年9月、仙台）

横尾友隆、山崎、研、富岡佳久、菱沼隆則、水柿道直「脂肪酸によるペルオキシソーム増殖薬活化受容体の活性化と医薬品相互作用」、日本脂質栄養学会 第7回大会（平成10年9月、仙台）

山崎、研、小原恵美子、菱沼隆則、水柿道直「培養細胞のプロスタノイド産生に及ぼすEPA及びDHAの効果」、日本脂質栄養学会 第7回大会（平成10年9月、仙台）

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

発明の名称：薬物依存形成抑制剤

発明者：鍋島俊隆、野田幸裕

特許出願人：鍋島俊隆、明治製菓株式会社

特許出願日：平成8年2月14日

整理番号：98465（特願平8-26772）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生省科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

薬物依存の形成メカニズムに関する研究

主任研究者 鍋島 俊隆 名古屋大学医療薬学・医学部附属病院薬剤部長

研究要旨：モルヒネの適正使用を促進するために、モルヒネに対する依存形成のメカニズムの解明および薬物依存の予防・治療薬の開発に関する基礎研究を行った。モルヒネを連続投与したマウスにオピオイド受容体アンタゴニストのナロキソンを投与すると退薬症状が認められ、モルヒネに対する依存形成が示唆された。一方、カテコールアミンの合成酵素である tyrosine 水酸化酵素 (TH) 遺伝子変異マウスおよび cyclic AMP (cAMP) response element binding protein (CREB) 結合タンパク (CBP) 遺伝子変異マウスでは、これらの退薬症状は著明に減弱した。従って、モルヒネによる薬物依存に脳内カテコールアミンおよび cAMP をメッセンジャーとする情報伝達系を介した転写調節が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、phosphodiesterase IV 阻害薬の rolipram によりモルヒネの依存形成が抑制されたことから、モルヒネの依存の予防薬として phosphodiesterase IV 阻害薬の可能性が示唆された。

A. 研究目的

モルヒネはがん性疼痛の緩和療法に用いられる麻薬性鎮痛薬であるが、ヒトや動物に連用すると依存が形成されることが知られている。臨床においてモルヒネの連用による依存形成を心配して、がん性疼痛に対してモルヒネの使用を躊躇する場合がある。この場合、患者は激しい痛みに苦しむこととなり、QOL は著しく低下する。したがって、モルヒネによる依存形成のメカニズムの解明、あるいは薬物依存の予防・治療薬の開発は患者の QOL の改善や医薬品の適正使用に大いに貢献するものと考えられる。

薬物依存には薬物の精神薬理作用による精神依存と退薬による不快な生体反応を示す身体依存（退薬症状の発現）がある。薬物依存の研究は行動薬理学に始まり、神経伝達物質の神経化学、その作用部位となる受容体の発見、それらの遺伝子のクローニングやノックアウト等の部牛生物学的手法の導入によって飛躍的に進歩してきた。これらの研究から薬物依存の形成機序には、かなり共通した神経系や情報伝達系が関与していることが示唆されている。すなわち、薬物の強化効果

や報酬効果およびモルヒネによる身体依存に脳内カテコールアミンや cAMP 系が関与していることが報告されている。しかし、これらの報告の多くは培養細胞や摘出標本などを用いた実験によって依存形成機序の解明を行っており、このような *in vitro* の系で得られた結果がどの程度行動薬理的に反映されるかはまだ明らかでない。そこで、依存形成機序を行動薬理的に解析するため、脳内カテコールアミン合成系および細胞内情報伝達系の遺伝子を改変させたマウスにおいて薬物依存が形成されるかどうかを調べた。

B. 研究方法

遺伝子変異マウス

1) TH 遺伝子変異マウス

本実験には奈良先端大学院大学・動物分子工学の小林和人助教授ならびに藤田保健衛生大学・総医研の永津俊治教授により作製された TH 遺伝子変異マウスを使用した。TH 遺伝子変異マウスの脳内 TH 活性は約 40% まで減少していた。

2) CBP 遺伝子変異マウス

本実験には熊本大学医学部・発生遺伝の山村研一教授により作製されたCBP遺伝子変異マウスを使用した。CBP遺伝子変異マウスの脳内CBP活性は約40%まで減少していた。

モルヒネ連続投与マウスにおけるナルキソン誘発退薬症状

モルヒネ(10mg/kg S.C.)を投与し、投与2時間後にオピオイド受容体アンタゴニストのナロキソン(5mg/kg i.p.)を投与した。ナロキソン投与直後から退薬症状(逃避躍動行動、前肢振戦および立ち上がり行動)の発現回数を15分間記録した。

C. 研究結果

遺伝子変異マウスを用いた検討

モルヒネを連続投与した野生型マウスにナロキソンを投与すると、投与直後より逃避躍動行動、前肢振戦および立ち上がり行動が顕著に発現した。一方、TH遺伝子変異マウスおよびCBP遺伝子変異マウスではナロキソン誘発逃避躍動行動、前肢振戦の発現回数が野生種と比較して有意に減少した。

Phosphodiesterase IV 阻害薬の効果

Phosphodiesterase IV 阻害薬のrolipram(1mg/kg i.p.)とモルヒネを5日間併用投与したマウスにナロキソンを投与しても逃避躍動行動、前肢振戦は観察されなかった。

D. 考察

近年、分子生物学の発展により、分子生物学的手法を用いてin vitroの系で薬物依存の形成および発現メカニズムの解明がなされている。しかし、これらの実験系で得られた結果が実際にどの程度行動薬理的に反映されるかについては明らかでない。そこで、脳内カテコールアミンの合成能を遺伝的に障害したTH遺伝子変異マウスおよび細胞内のcAMPに始まり、CREB、CREにつながる一連の反応に関与する遺伝子の転写調節因子を障害したCBP遺伝子変異マウスを用いて薬物依存が形成されるかどうかを調べた。その結果、両遺伝子変異マウスにおいてモルヒネ誘発身体依存は形成されなかった。これ

までの報告と今回の結果から、モルヒネによる依存形成には以下のメカニズムが考えられる。すなわち、モルヒネを連続投与すると脳内カテコールアミン作動性神経系の機能が亢進し、adenylate cyclase(AC)とカップリングしている受容体を介してcAMPの産生が促進される。cAMPはcAMP-dependent protein kinaseを活性化し、CREBはリン酸化され、coactivatorのCBPが結合してCREBは活性型となる。リン酸化されたCREBはCREに結合し、標的となる遺伝子の転写を促進する。しかし、先天的に脳内カテコールアミン作動性神経系やCBPの活性が低下している遺伝子変異マウスでは、これらの情報伝達系が障害されているので、依存が形成されなかったものと推察される。したがって、モルヒネの依存形成過程には、脳内カテコールアミンおよびcAMPが関与する情報伝達系が重要な役割を果たしていることが示唆される。

一方、オピオイド受容体を有する培養細胞の培液中にモルヒネを添加すると、細胞のAC活性が抑制されるが、持続的にモルヒネを添加すると代償的にAC活性は上昇する。今回の実験において、phosphodiesterase IV阻害薬のrolipramによりモルヒネの依存形成が抑制されたことから、phosphodiesterase IV阻害薬のモルヒネの依存の予防薬としての可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1)Noda, Y., Miyamoto, Y., Mamiya, T., Kamei, H., Furukawa, H., and Nabeshima, T.: Involvement of dopaminergic system in phencyclidine-induced place preference in mice pretreated with phencyclidine repeatedly. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 286, 44-51(1998).

(2)Noda, Y., Mamiya, T., Nabeshima, T., Nishi, M., Higashioka, M. and Takeshima, H.: Loss of antinociception induced by naloxone benzoylhydrazone in nociceptin receptor-knockout mice. *J. Biol. Chem.*, 273, 18047-18051(1998).

(3) Yamamura, K., Ohta S., Yano, K., Yotsuyanagi, Y., Okamura, T. and Nabeshima, T.: Oral mucosal adhesive film containing local anesthetics: in vitro and clinical evaluation. J. Biomed. Mater Res., 43, 313-317(1998).

(4) Nishii, K., Matsushita, N., Sawada, H., Sano H., Noda, Y., Mamiya T., Nabeshima, T., Nagatsu, I., Hata, T., Kiuchi K., Yoshizato, H., Nakashima, K., Nagatsu, T. and Kobayashi, K.: Motor and learning dysfunction during postnatal development in mice defective in dopamine neuronal transmission. J. Neurosci. Res, 54, 450-464(1998).

(5) Itoh, A., Noda, Y., Mamiya, T., Hasegawa, T. and Nabeshima, T.: A therapeutic strategy to prevent morphine dependence and tolerance by coadministration of cAMP-related reagents with morphine. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 20, 619-625(1998).

(6) Oike, Y., Hata, A., Mamiya, T., Kaname, T., Noda, Y., Suzuki, M., Yasue, H., Nabeshima, T., Araki, K. and Yamamura K.: Truncated CBP protein leads to classical rubinstein-taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. Hum Mol Gen., 8, 387-396(1999).

2. 学会発表

野田幸裕、鍋島俊隆「薬物依存の形成メカニズムー遺伝子変異マウスを用いた薬理学的アプローチ」、第3回「神経科学領域における分子モニタリング」シンポジウム(平成10年10月30日、名古屋)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

発明の名称：薬物依存形成抑制剤

発明者：鍋島俊隆、野田幸裕

特許出願人：鍋島俊隆、明治製菓株式会社

特許出願日：平成8年2月14日

整理番号：98465 (特願平8-26772)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

経腸栄養剤による併用薬物の吸収低下作用に関する研究

分担研究者 宮崎 勝巳 北海道大学医学部附属病院 薬剤部長

研究要旨

経腸栄養剤は多くの薬物の消化管吸収を低下させることが明らかとなった。

A. 研究目的

経腸栄養剤は術後患者などの栄養保持に用いられるため、原疾患の治療薬と併用されることが多い。また、これらの製剤は消化管吸収されやすいエマルジョン様の剤形に加工されているため、併用薬物の消化管吸収に影響を及ぼす可能性が高いと考えられる。

そこで、今回は適切な薬物治療を行う一環として薬物の吸収性におよぼす経腸栄養剤の影響とその機構解明、ならびに経腸栄養剤併用によって消化管吸収に影響を受ける薬物の物性の面での共通特性について検討を行った。

B. 研究方法

実験動物にはウイスター系雄性ラットを用いた。薬物は主にジソピラミド、イブプロフェン、テオフィリン、アセトアミノフェンの4種を用い、経腸栄養剤はツイインライン、エンシュアリキッド、ヘバンED、エレンタールの4種を使用した。経口投与実験ではラットに薬液を胃ゾンデにて投与した後、経時的に心臓より採血し血漿中の薬物濃度を測定した。薬物の膜透過実験にはラット小腸を挟んだ拡散チャンパーおよびエチレンビニルアセテート共重合膜（以下EVA膜）を挟んだアクリル製チャンパーを用い、ドナー側からアクセプ

ター側に透過した薬物量を測定した。また、EVA膜透過実験には、13種の脂溶性の異なる薬物を用い、その透過クリアランスを算出した。薬物の定量はすべてHPLCにより行った。

C. 研究結果

1. 併用薬物の吸収におよぼす経腸栄養剤の影響

アニオン型のイブプロフェン、カチオン型のジソピラミド、非解離型のテオフィリンは経腸栄養剤と同時に経口投与することで、その血漿中濃度は低下した。また、これらの薬物は拡散チャンパー実験においても経腸栄養剤を共存させることで、その膜透過量が減少した。

一方、テオフィリンと同じ非解離型のアセトアミノフェンは経腸栄養剤を併用してもその吸収は低下しなかった。

2. 薬物の吸収に影響をおよぼす成分の特定

経腸栄養剤の成分分離のため、経腸栄養剤を超遠心（100,000 x g, 1hr）したところ、上層のクリーム状成分（画分1）、上清、ペレットの3層に分画された。この3つの画分をそれぞれイブプロフェンと同時に経口投与したところ画分1と併用したときにその血漿中

濃度は最も大きく低下した。

3. 脂質成分によるエマルジョンへの薬物取り込み

吸収を低下させる画分1の成分は大豆リン脂質と大豆油であることが認められたことから、これらを混合した乳化液によるイブプロフェンの吸収低下をみたところ、経腸栄養剤そのものをイブプロフェンと併用したときと同程度までその膜透過量を低下させた。したがって、大豆リン脂質と油脂成分が薬物の吸収を低下させる主な成分であることが示唆された。

D. 考察

経腸栄養剤中には脂質成分として大豆油と大豆リン脂質が含まれており、これらによって形成されたエマルジョン中に併用した薬物を取り込まれた結果、消化管吸収が抑制されることを明らかにした。これまでの検討結果から、 n -オクタノールへの分配係数が10以上を示す薬物においてエマルジョンへの取り込みが大きく、その結果吸収が強く抑制されることが示唆された。

医薬品の適正使用の観点から考慮すると、経腸栄養剤とこれらの比較的分配係数の高い薬物を併用する際には、同時併用を避けて、少なくとも2時間前後の間隔をあけて服薬することが必要であろう。

E. 結論

1. 経腸栄養剤は多くの比較的脂溶性の高い薬物の吸収を抑制させることが明らかとなった。

2. 経腸栄養剤中で薬物の吸収抑制の原因となっているのは脂質成分であることが明らかとなった。また、脂質成分はエマルジョンを

形成していると考えられ、このエマルジョンが薬物を取り込むため、薬物の吸収が抑制されることが示された。

3. 経腸栄養剤により吸収抑制を受ける薬物は脂溶性が比較的高い薬物であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

「経腸成分栄養療法実施時の薬物吸収性変化」

病院薬学. 25. (1). 15-21 (1999)

2. 学会発表

1998年 4月 第118回日本薬学会(京都)

「薬物の生体内動態における構造相関

(第46報) -薬物の消化管吸収に及ぼす経腸栄養剤の影響-

1998年 9月 第8回日本病院薬学会

(横浜) 「薬物の消化管吸収における経腸栄養剤の影響」

厚生科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業)

(分担) 研究報告書

繁用医薬品の薬物動態に関する研究

(分担) 研究者 岩本喜久生 島根医科大学教授・医学部附属病院薬剤部長

研究要旨 動物実験による基礎研究により、経口糖尿病薬トルブタミドと小柴胡湯との相互作用および腎障害時におけるオフロキサシンの唾液腺移行などの体内動態の変動およびアセタゾラミドの中枢系での定量法確立等について検討した。その結果、トルブタミドの消化管吸収は小柴胡湯併用により亢進しそれにより血糖降下作用が増強されること、オフロキサシンの唾液中排泄は腎障害により増大することを明らかにし、さらに、感度・精度ともに優れた脳組織・CSF中アセタゾラミド濃度定量法を新規に確立した。

A. 研究目的

医薬品適正使用のために有用な情報となる薬物相互作用および病態時での薬物体内動態変動について詳細に検討する目的で、最近の繁用薬剤あるいは薬効や副作用等で問題視されている薬剤を選定し、ラットを用いる薬物動態学的手法により基礎研究を行った。

B. 研究方法

1. トルブタミドと小柴胡湯との相互作用

10週令SD系雄性ラットにトルブタミド (50mg/kg) 単独あるいは小柴胡湯エキス末 (300mg/kg) との併用で経口投与した後、血漿中トルブタミド濃度およびグルコース濃度を経時的に測定した。

2. 腎障害時におけるオフロキサシンの体内動態

5/6腎結紮術を施し (対象群はシャム手術のみ) た12~14週令ラットに気管挿管、頸静脈・大腿静脈・耳下腺および顎下腺唾液開口部カニューレを施した。ピロカルピン持続投与による唾液分泌刺激条件下でオフロキサシン (5mg/kg) 急速静注投与した後、血漿および各唾液を経時的に採取し、各試料中オフロキサシン濃度を測定した。

3. 中枢組織中アセタゾラミド定量法の確立

アセタゾラミドを10週令ラットから得た血漿あるいは血清 (0.1~100 μ g/ml)、脳組織 (0.05~50 μ g/g) およびCSF (0.025~50 μ g/ml) 試料に内部標準としてのスルファダイアジンとともに添加して改良型HPLC法にて測定し、その定量性について検討した。さらに、ラット脳毛細血管内皮細胞培養実験系での定量法についても検討した。

C. 研究結果

1. トルブタミド単独群および小柴胡湯併用群とも、血漿中トルブタミド濃度の経時変化は吸収lag-timeを有する2-コンパートメントモデルに最適化することが明らかとなった。併用によりトルブタミド吸収相におけるC_{max}は上昇し、T_{max}は短縮することが認められ、小柴胡湯による吸収促進効果が推察された。さらに、吸収相における血中トルブタミド濃度上昇効果は血中グルコース濃度低下作用の増強として現れた。

2. まず、今回施行した部分的腎結紮術が腎機能障害モデルと成り得ることを確認した。オフロキサシンの全身クリアランスは対象群に比べ腎障害群では約1/2に低下すること、一方、唾液中/血漿中濃度比の上昇による唾液腺クリアランスは約3倍に増大することが明らかとなった。また、唾液中薬物濃度に腺差 (耳下腺>顎下腺) が存在することも認められた。

3. 今回確立した新規HPLC定量法により、血漿・血清・脳組織・CSFの何れの試料においても十分な感度および精度でアセタゾラミドを定量することができ、中枢移行動態などを精査しうる準備ができた。また、毛細血管内皮細胞培養実験系においてもリザーバー両側の試料に対して上記定量法を一部改変して使用可能であることが判明した。

E. 結論

1. 小柴胡湯と他剤との併用時には、薬物相互作用の可能性を考慮すべきである。

2. 腎障害時にキノロン薬を投与する際は体内動態変化に十分注意すべきである。

3. 新規定量法により、アセタゾラミドの中枢移行性に関して薬物動態学的検討を行える基盤ができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

N. Nishimura, K. Naora, H. Hirano, K. Iwamoto: Effects of Sho-saiko-to on the pharmacokinetics of tolbutamide in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 231-236 (1998).

G. Ding, K. Naora, S. Nagasako, H. Hirano, K. Iwamoto: Excretion of ofloxacin into saliva in rats with renal failure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287, 31-36 (1998).

N. Ichikawa, K. Naora, H. Hirano, K. Iwamoto: Quantitation of acetazolamide in rat plasma, brain tissue and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17, 1415-1421 (1998).

2. 学会発表 (略式表示)

第13回国際薬理学会議 (西村信弘, 岩本喜久生, 他: 1998年7月)

第13回国際薬理学会議 (直良浩司, 岩本喜久生, 他: 1998年7月)

第58回世界薬学会議 (一川暢宏, 岩本喜久生, 他: 1998年9月)

日本薬学会第119年会 (西村信弘, 岩本喜久生, 他: 平成11年3月)

日本薬学会第119年会 (直良浩司, 岩本喜久生, 他: 平成11年3月)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

抗アレルギー薬のドパミン取り込み阻害作用に関する研究

分担研究者 大石 了三 九州大学医学部附属病院教授

研究要旨 抗アレルギー薬、とくにエバスチンには強いドパミン取り込み阻害作用があることが *in vitro* および *in vivo* で明らかとなった。また、オキサトミドにもドパミン取り込み阻害作用があり、機能的に相反するドパミン受容体遮断作用とほぼ拮抗していることが明らかになった。

A. 研究目的

抗ヒスタミン薬にはドパミン (DA) 取り込み阻害作用を示すものが多い。本研究では、抗ヒスタミン作用を有する臨床で使用頻度の高い抗アレルギー薬のドパミン取り込み阻害作用について検討した。

B. 研究方法

ラット線条体シナプトソーム画分への [³H]DA (10 nM) 取り込み、DA transporter の [³H]GBR12935 (1 nM) 結合に対する種々抗アレルギー薬の作用を検討した。さらにマウスを用いて、L-Dopa 誘発興奮行動、apomorphine 誘発自発運動量の亢進、haloperidol 誘発カタレプシーに対する作用をもとに行動薬理的に検討した。

C. 研究結果

エバスチン、オキサトミド、テルフェナジン、アステミゾールは 10^{-7} ~ 10^{-5} M で DA 取り込みを濃度依存的に抑制し、その程度は [³H]GBR12935 結合阻害の程度と相関した。エバスチンは L-dopa 誘発運動興奮を有意に増強し、apomorphine 誘発自発運動量亢進も有意に増大した。しかし、オキサトミドはこれら行動学的指標に有意な変化を示さなかった。エバスチンは haloperidol 誘発カタレプシーを抑制した。オキサトミドは強い DA 受容体遮断作用を有するが、大量投与でもカタレプシーを誘発しなかった。

D. 考察

本研究によりエバスチンの DA 取り込み阻害作用が *in vitro* および *in vivo* で確認された。オキサトミドの DA 取り込み阻害作用も *in vitro* で認められたが、*in vivo* では機能的に相反するその DA 受容体遮断作用と拮抗することが考えられた。抗アレルギー薬は長期間連用されることが多く、薬物動態学的相互作用を含めてその副作用には十分注意しておかなければならない。本研究で明らかになった抗アレルギー薬の DA 神経機能に対する作用は、抗アレルギー薬の薬理作用、有害作用および相互作用を理解する上で重要な基礎的情報である。

E. 結論

抗アレルギー薬にはドパミン取り込み阻害作用がある。エバスチンはその中で最も作用が強い。オキサトミドも強い作用があるが、その DA 受容体遮断作用と機能的にほぼ拮抗している。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsunaga, K., Sato, T., Shuto, H., Tsuruta, Y., Suemaru, K., Gomita, Y. and Oishi, R. Inhibition of neuronal dopamine uptake by some antiallergic drugs. *Eur. J. Pharmacol.*, 350(2-3): 165-169, 1998.